

# Gestasyonel Trofoblastik Hastalıkta Uterin Arter Doppler İncelenmesinin Klinik Önemi

Selçuk ÖZDEN, Zehra MUHTAROĞLU, Vedat DAYICIOĞLU

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

## ÖZET

*Bu çalışmanın amacı uterin arter Doppler incelemesinin gestasyonel trofoblastik hastalıktaki önemini saptamaktır. 1 Ocak 1996-31 Temmuz 1997 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinin jinekoloji servisine müracaat eden olgular arasından rasgele seçilen 16 gestasyonel trofoblastik hastalık olgusu ve elektif gebelik terminasyonu isteği ile aile planlaması servisine başvuran 33 olguya transvaginal Doppler ultrasonografi ile uterin arter Doppler incelemesi yapıldı. Gestasyonel trofoblastik hastalıklı olgularda kürtaj öncesi uterin arter Doppler indeksleri (A/B, RI, PI), kontrol grubu olgulara göre anlamlı olarak düşük; pik sistolik velosite ise anlamlı olarak yüksek bulundu. Serum  $\beta$ hCG seviyeleri ile uterin arter Doppler indeksleri arasında ilişki saptanamadı.  $\beta$ hCG ile pik sistolik velosite arasında anlamlı negatif ilişki saptandı. Sonuçta gestasyonel trofoblastik neoplazi nedeni ile izlenen olgularda uterin arter Doppler indekslerinin kürtaj sonrası düşük kalma eğilimini sürdürmesi koryokarsinoma veya invaziv molar hastalık varlığı konusunda klinisyeni uyurabileceği düşünüldü.*

**Anahtar Kelimeler:** Gestasyonel trofoblastik hastalık, Doppler ultrasonografi

## Clinical Significance of Uterin Artery Doppler Evaluation of Gestational Trophoblastic Disease

### SUMMARY

*The objective of this study is to determine the significance of Doppler evaluation of uterin artery in gestational trophoblastic disease. Transvaginal Doppler examination was performed on randomly selected 33 cases who referred to family planning unite for pregnancy termination and 16 cases of gestational trophoblastic disease in Zeynep Kamil Women and Children's Hospital, Department of High Risk Pregnancy between January 1996 and 31 July 1997. Uterin artery Doppler indices (A/B, RI, PI) were found to be significantly lower and peak sistolic velocity to be higher in the gestational trophoblastic disease group than the control group. There was no correlation between the levels of  $\beta$ hCG and uterin artery Doppler indices. There was significant negative correlation between the the levels of  $\beta$ hCG and peak sistolic velocity.*

**Key Words:** Gestational trophoblastic disease, Doppler ultrasonography

## Giriş

Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTH) grubu içinde yer alan hastalıklar neoplastik potansiyel taşıdığından, klinisyenler yeni erken tanı ve etkin tedavi yolları arayışı içindedirler.<sup>1</sup> Tanıda,  $\beta$ hCG yanında transvaginal ultrasonografinin de önemli bir yeri olduğu kabul edilmektedir. Son yıllarda bunlara ek olarak uterin arter

Doppler incelemesinin tanı ve takipteki yeri araştırılmaktadır. Biz de, GTH'lı olguların klinik yönetiminde uterin arter Doppler indekslerinin rolünü araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma 1 Ocak 1996-31 Temmuz 1997 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastane-



si jinekoloji servisine müracaat eden olgular arasından rasgele seçilmiş 14 mol hydatidiform, 2 koryokarsinoma olgusu ve elektif gebelik terminasyonu isteği ile aile planlaması polikliniğine başvuran 33 olgu üzerinde prospektif olarak gerçekleştirildi.

Her olguda küretaj öncesinde bir kez ve sonrasında bir hafta ara ile üç kez aynı araştırmacı tarafından Transvaginal Doppler Ultrasonografi (TV-DUSG) uygulanarak, serviko-korporeal bileşkenin lateralinde, sağ ve sol uterin arter Doppler akım dalga formu elde edildi. TV-DUSG incelemeleri 5 ve 7.5 Mhz. problu B-mod ve renal-time ultrason cihazı (Combison 410-Kretztechnik) ile 50 Hz filtre frekansı ve 2-12 mm.örnekleme aralığı kullanılarak yapıldı. Doppler indeksleri (A/B, PI, RI) ve pik sistolik velosite (PSV) elde edilen kan akımı dalga formundan cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Sağ ve sol uterin arterden eş zamanlı yapılan ölçümlerden elde edilen indeks değerlerinin ortalaması alınarak ortalama indeks değerleri belirlendi.

GTH'lı olgularda bir hafta ara ile human koryonik gonadotropik hormon ( $\beta$ hCG) takibi yapıldı. Doppler incelemesini uygulayan araştırmacının  $\beta$ hCG değerlerinden haberi olmadı.

Serum  $\beta$ hCG ölçümleri, Immulite otomatik analizörü aracılığı ile ve Immulite  $\beta$ hCG (Solid-phase, two-site chemiluminescent enzyme immunometric assay) kit'i kullanılarak yapıldı.

Çalışmaya ait verilerin analizi SPSS-PC (Statistical Program For Social Sciences) kullanılarak yapıldı. Ortalamalar arasındaki farkın önemlilik kontrolü Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Doppler indeksleri ile  $\beta$ hCG arasındaki ilişki kontrolü Spearman korelasyon testi ile gerçekleştirildi. Sıra aralığını daraltmak amacıyla hesaplamalarda  $\beta$ hCG'nin logaritmik değeri ( $\log\beta$ hCG) kullanıldı.

## Bulgular

Tablo 1'de kontrol ve çalışma grubundaki maternal demografik özellikler görülmektedir. İki grup arasında maternal yaş, gravida, parite bakımından anlamlı fark bulunamamış iken; GTH'lı olgularımızda gestasyonel hafta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla idi ( $p<0.001$ ).

Tablo 1. Olgulardaki maternal demografik özellikler

	GTH n=16	Kontrol Grubu n=33	p
Yaş	25.75±7.94 15-49	26.06±5.93 16-36	0.45
Gravida	2.13±1.85 1-7	2.88±1.67 1-7	0.07
Parite	1.07±1.62 0-6	1.42±1.12 0-4	0.1
Gebelik haftası	10.62±3.05 5-16	6.2±1.34 4-9	<0.001

Tablo 2. Olgulardaki küretaj öncesi ve sonrası uterin arter Doppler indeksleri

	GTH n=16	Kontrol Grubu n=33	p
AB1	4.46±2.78	7.13±3.75	0.015
AB2	1.99±2.45	3.42±3.69	0.3
AB3	1.50±2.44	1.96±3.6	0.99
PI1	1.87±1.05	2.75±0.74	0.006
PI2	1.88±0.85	2.25±0.92	0.08
PI3	0.88±1.23	1.09±1.32	0.6
RI1	0.66±0.21	0.82±0.07	0.005
RI2	0.87±0.33	2.19±7.83	0.8
R3	0.31±0.50	0.25±0.38	0.8
PSV1	26.28±19.16	39.28±16.98	0.018
PSV2	20.87±15.27	29.25±18.53	0.1
PSV3	7.31±13.56	11.36±15	0.4

\*Tablodaki değerler sağ ve sol uterin arterin ortalaması alınarak hesaplandı.

\*AB1: küretaj öncesi A/B

AB2: küretaj sonrası 1. A/B

AB3: küretaj sonrası 2. A/B

PI1: küretaj öncesi PI

PI2: küretaj sonrası 1. PI

PI3: küretaj sonrası 2. PI

RI1: küretaj öncesi RI

RI2: küretaj sonrası 1. RI

RI3: küretaj sonrası 2. RI

PSV1: küretaj öncesi PSV

PSV2: küretaj sonrası 1. PSV

PSV3: küretaj sonrası 3. PSV

değerleri

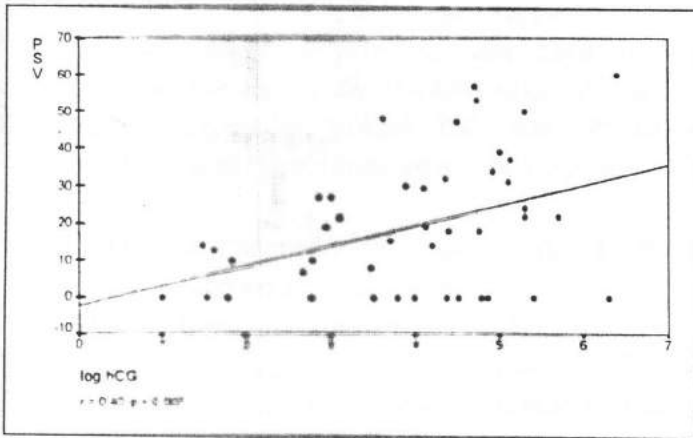
Tablo 2'de iki gruptaki uterin arter Doppler indeksleri görülmektedir. GTH tanısı konulan olguların izlemi sırasında Doppler ölçümleri ile eş zamanlı olarak bir hafta ara ile üç kez  $\beta$ hCG bakıldı.  $\beta$ hCG değerleri, GTH'lı olgulardan 13'ünde 2-5 aylık bir süre içerisinde sıfıra düştü. Bir hasta, ısrarla çağırılmasına rağmen takibe gelmediği için ilk ölçümden sonrası  $\beta$ hCG değerleri öğrenilemedi.

GTH'lı olgularımızdan 2'si koryokarsinoma idi. Bu olgulardan biri, 2 yıl önce 12 haftalık gebe iken mol hydatidiform tanısı konularak vakum küretaj ile tedavi edilmiş ve izlemi sırasında  $\beta$ hCG değerinin yükselmesi nedeniyle iki kez kemoterapi uygulanarak ve  $\beta$ hCG değeri sıfıra düşmüş bir olguydu. Hasta, 6 ay sonra hormon değerlerinden yükselme olması üzerine metastatik trofoblastik hastalık tanısı ile hastanemize yatırılarak 3 kür kemoterapi uygulandı. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezinde yapılan bronkoskopi ve biyopsi sonucunda hastaya akciğer metastazı tanısı konuldu ve sol alt lobektomi operasyonu yapıldı. Operasyon sonrasında  $\beta$ hCG değerinin tekrar yükselmesi üzerine hastaya tekrar kemoterapi uygulandı ancak hasta 5.doz kemoterapi ya-



pılmadan hastaneyi terketti. Hasta 2 ay sonra tekrar hastanemize başvurdu ve hospitalize edildi. Hastanın yapılan incelemelerinde metastaz saptanmadı. Hormon değerlerinin giderek artması üzerine hasta koryokarsinoma ön tanısıyla İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Kliniği'ne sevk edildi ve burada metotreksata dirençli evre III hastalık olarak kabul edilerek kombine kemoterapi (EMA-CO) başlandı. Kemoterapi sonrası hastanın  $\beta$ hCG değerleri düştü ve altıncı kürün sonunda normale indi. Hastanın halen aynı merkezde tedavisi devam etmektedir.

Koryokarsinomali diğer olgu inkomplet abortus ön tanısıyla gittiği özel doktoru tarafından 2 kez revizyon küretaj yapılmasına rağmen kanamasının durmaması üzerine hastanemize başvuran ve uterus perforasyonu ön tanısıyla laparotomi ve total abdominal histerektomi uygulanan bir olgu idi. Küretaj sonrası postop 7.günde şifa ile taburcu edilen hasta, yapılan konsültasyon sonucu akciğer tüberkülozu düşünülerek sevk edildiği Süreyya Paşa Göğüs Hastalıkları hastanesine yatırıldı. Patoloji sonucunun koryokarsinoma olarak gelmesi üzerine hasta yatırıldı. Patoloji sonucunun koryokarsinoma olarak gelmesi üzerine hasta tekrar hastanemize çağrılarak tekrar hospitalize edildi. Yapılan tetkiklerinde olguda akciğer metastazı saptandı ve kemoterapi önerilerek Kartal Eğitim ve araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniğine sevk edildi. Burada hastaya kombine kemoterapi (EMA-CO) başlandı. Halen tedavisi bu merkezde devam etmektedir. Koryokarsinomali iki olgumuz başka hastanelere nakledildiğinden 3.Doppler incelemesi yapılamadı.



Şekil 1. Trofoblastik hastalıklı olgularda logaritmik  $\beta$ hCG değerleri ile ortalama PSV değeri arasındaki ilişkiyi gösteren scatterplot grafiği

GTH'lı olgularda  $\beta$ hCG logaritmik değeri ( $\log\beta$ hCG) ile uterin arter A/B, PI, RI değerleri arasındaki ilişki saptanmaz iken (sırası ile  $r=0.01$ ,  $p>0.05$ ;  $r=0.05$ ,  $p>0.05$ ;  $r=0.05$ ,  $p>0.05$ ),  $\log\beta$ hCG ile PSV değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.4$ ,  $p=0.007$ ) (Şekil 1).

## Tartışma

Günümüzde GTH'ların erken tanı, takip ve prognostik risk faktörlerinin belirlenmesinde en etkin yöntemin serum  $\beta$ hCG değerinin belirlenmesi olduğu konusunda fikir birliği vardır. Trofoblastik hücrelerden salınan ve serum seviyesinin trofoblastik hücre sayısı ile orantılı olduğu bilinen  $\beta$ hCG, bu hastalığın takibinde en değerli metod (gold standart) olarak kabul edilmektedir.<sup>2,3,4,5</sup> Bunun yanısıra uzun yıllardır, GTH'ın tanı ve takibinde ultrasonografik görüntülenme yöntemlerinden de yararlanılmaktadır. Doppler teknolojisi ise, bugün bize yapısal ve fonksiyonel olarak GTH tanısında ek avantajlar getirmektedir.<sup>6,7,8</sup>

Alfirevic ve ark.<sup>8</sup> yaptıkları bir çalışmada elektif terminasyon isteği olan 41 hastadaki ortalama uterin arter RI değerini, 0.81 olarak saptadılar. Dillon ve ark.<sup>7</sup> elektif terminasyon yapılacak 23 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada kürtaj öncesinde ortalama uterin arter RI değerini ve pik sistolik velositeyi  $0.81\pm 0.10$  ve  $44.1\pm 14.7$  olarak saptadılar. Bu araştırmacılar, ilk trimesterde RI'nın yüksek olmasının, uterusun erken dönemde uterin arterlerdeki direnci azaltacak kadar kanlanamamasına bağlı olabileceğini ileri sürdüler. Biz ise 33 hastadan oluşan elektif hız (PSV) ortalama değerini ise  $39.28\pm 16.98$  olarak ölçtük. Değerlerimiz, Dillon'ın ve Alfirevic'in değerleri ile benzerlik göstermektedir.

Maymon ve ark.<sup>9</sup> mol hidatidiform tanısı alan 8 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada haftada bir TV-Doppler USG ve  $\beta$ hCG tayini yaptılar. Persistan hastalık gelişen ve  $\beta$ hCG değerleri plato yapan 2 olgularında kürtaj sonrası 2.haftada uterin arter PI değerini 1.5'un altında buldular. Kurjak ve ark.<sup>10</sup> RI değeri çok düşük olan (0.34) bir hastaya daha sonra koryokarsinoma tanısı konduğunu bildirdi. Bizim çalışmamızdaki 2 koryokarsinoma olgusunda da kürtaj sonrası uterin arter PI değerleri 1.5'un altında idi (0.61, 0.36). Bu iki olguda RI değerleri de oldukça düşüktü (0.44, 0.34). Bu sonuçlar hangi olgularda koryokarsinom gelişeceğinin tahmininde uterin arter Doppler incelemesinin yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Uterin arter kan akımındaki düşük direnç, tümoral yataktaki artmış vaskülarizasyona ve bozuk kas yapısı ve arteriovenöz şantlara sahip anormal damarlardan oluşan neovaskülarizasyona bağlı olarak diastolik kan akımının artması sonucu oluşabilir.<sup>7,9,11</sup> Diğer bir faktör ise arterial duvar elastikiyeti üzerine olan hormonal (estrojenik) etki olabilir.<sup>9,10</sup>

Kurjak ve ark.<sup>10</sup> molar gebelik, anembriyonik gebelik ve missed abortus gruplarından oluşan 61 hastada uterin arter RI ölçümü yaptılar. Ortalama RI değerini molar ge-

beliklerde  $0.86 \pm 0.04$ , kontrol grubunda  $0.88 \pm 0.04$  olarak ölçüldü.

Alfirevic ve ark.<sup>8</sup> patolojik erken gebeliklerde, uterin arter RI değerleri, normal gebeliklere nazaran biraz düşük olarak saptadılar ise de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Biz ise GTN'li olgularımızın kürtaj öncesi RI değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulduk. Kürtaj sonrası yaptığımız ölçümlerde ise Alfirevic'in sonuçlarıyla uyumlu olarak istatistiksel farklılık saptamadık.

Maymon ve ark.<sup>17</sup> S/D, PI ve RI değerleri ile,  $\beta$ hCG logaritmik değerleri arasında pozitif korelasyon saptadılar. Yine Carter ve ark.<sup>12</sup> GTH'li 11 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında uterin arter PI değerinin  $\beta$ hCG ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptadılar ve buna dayanarak uterin arter Doppler incelemesinin, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde  $\beta$ hCG gibi kullanılabileceğini ileri sürdüler. Yalçın ve ark.<sup>13</sup> da GTH tanısı alan 10 olguda uterin arter Doppler indeksleri (A/B, RI ve PI) ile logaritmik  $\beta$ hCG değeri arasında doğrusal negatif korelasyon saptadılar. Biz ise logaritmik  $\beta$ hCG değerleri ile uterin arter Doppler indeksleri arasında böyle bir korelasyon saptamadık.

Çalışmamızda, kürtaj sonrasında uterin arter Doppler indekslerinin GTH'li olgularda kontrol grubundan farklı olmadığını saptadık. Bu sonuç muhtemelen trofoblastik dokunun uzaklaştırılması ile mekanizmanın çözülmesine bağlıdır. Altuncu ve ark.<sup>14</sup> da, mol hidatidiformlu 12 olguda kürtaj sonrası 1 ve 3 aylarda  $\beta$ hCG değerlerinin düşmesi ile birlikte, başlangıçta düşük olarak ölçtükleri uterin arter PI ve RI değerinin yükseldiğini saptadılar.

Hsieh ve ark.<sup>15</sup> 23 GTH'li hastada yaptıkları bir çalışmada uterin arter Doppler incelemesinde yüksek PSV ve düşük RI saptadılar. Yüksek PSV belki de neoplastik trofoblastları besleyebilmek amacıyla artan kan akımının göstergesidir.

Bizim çalışmamızda kürtaj öncesi ortalama RI değeri mol hidatidiformlu hastalarımızda  $0.81 \pm 0.16$  iken, koryokarsinomlu 2 hastamızda  $0.44 \pm 0.02$  idi. Yine, Hsieh'in çalışmasındakine benzer olarak,  $\beta$ hCG değeri ile PSV arasında pozitif korelasyon saptadık. Bu sonuç, muhtemelen aşırı trofoblastik destrüksiyona bağlıdır. Hsieh,<sup>15</sup> düşük RI değerlerin uterin damarların ciddi hasarına ve daha fazla laküna ve şant oluşumuna bağlı olabileceğini ileri sürmüştür.

Koryokarsinomlu 2 hastamızda kürtaj sonrası uterin arter Doppler indekslerinin oldukça düşük bulunması önemlidir. Bu sonuç bize, rezidiv olguların saptanmasında

Doppler ölçümlerinin önemli olabileceğini, düşündürmüştür.

Koryokarsinoma gelişen olgularda uterin arter kan akımında artma ve uterin arter Doppler indekslerindeki azalma olabileceği ve bunun kürtaj sonrası da devam edebileceğini söyleyebiliriz. Daha önce yapılmış diğer çalışmalarda da koryokarsinomlu olgu sayısı az olmakla birlikte benzer sonuçlar alınmıştır. Gestasyonel trofoblastik neoplazi nedeni ile izlenen olgularda uterin arter Doppler indekslerinin kürtaj sonrası düşük kalma eğilimini sürdürmesi koryokarsinoma veya invaziv molar hastalık varlığı konusunda klinisyeni uyarabilir. Bu konu çok merkezli ve daha fazla sayıda olguyu içerek bir çalışma ile aydınlatılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Copeland L. Gestational trophoblastic neoplasia in. Copeland L. (eds). Textbook of Gynaecology. WB Saunders Company. Philadelphia 1993; 60:1133-51.
2. Bagshawe KD. Risk and Prognostic Factors in Trophoblastic Neoplasia. Cancer 1976; 38:1373-85.
3. Schlaerth J, Morrow P, Kletzky O, Nalick R, D'ablaing G. Prognostic Characteristics of Serum Human Chorionic Gonadotropin Titer Regression Following Molar Pregnancy. Obstet. Gynecol 1981; 58:478-82.
4. Morrow CP, Kletzky O, Disaia P, Townsend D, Mishell D, Nakamura R. Clinical and Laboratory Correlates of Molar Pregnancy and Trophoblastic Disease. Am J Obstet Gynecol 1977; 128:424-30.
5. Curry S, Hammond C, Tyrey L, Creasman W, Parker R. Hydatidiform Mole. Obstetrics and Gynaecology 1975; 45:1-8.
6. Fleischer A, Pennel R, Sacs G, Trudinger B. Sonography in early intrauterine pregnancy emphasizing transvaginal scanning. Obstetric doppler applications (in). Fleischer A, Romero R, Manning F, Jeanty P, James E. (eds). The Principles and Practice of Ultrasonography in Obstetrics and Gynaecology. 4<sup>th</sup> edition. Appleton and Lange USA 1991; 39-57, 173-93.
7. Dillon E, Case C, Ramos I, Holland C, Taylor K. Endovaginal Pulsed and Color Doppler in First Trimester Pregnancy. Ultrasound in Med. & Biol. 1993; 19:517-25.
8. Alfirevic Z, Kurjak A. Transvaginal Colour Doppler Ultrasound in Normal and Anormal Pregnancy. J Perinat Med 1990; 18:173-80.
9. Maymon R, Schneider D, Shulman A, Bukowsky I, Weinraub Z. Serial Color Doppler Flow of Uterin Vasculature Combined with Serum  $\beta$ hCG Measurements for Improved Monitoring of Patients with Gestational Trophoblastic Disease. Gynecol Obstet Invest 1996; 42:201-5.
10. Kurjak A, Zalud I, Salihagic A, Crvenkovic G, Matijevec R. Transvaginal Color Doppler in the Assessment of Abnormal Early Pregnancy. J Perinat Med 1991; 19:155-65.
11. Hsieh F, Wu C, Lee C, Chen T, Chen C, Chen F, Chen CL, Hsieh C. Vascular Patterns of Gestational Trophoblastic Tumors by Color Doppler Ultrasound. Cancer 1994; 74:2361-5.
12. Carter J, Fowler J, Carison J, Saltzman A, Byers L, Carson L, Twigg I. Transvaginal Color Flow Doppler Sonography in the Assessment of Gestational Trophoblastic Disease. J Ultrasound Med 1993; 12:595-99.
13. Yalçın ÖT, Özalp S, Şener T, Minsin T, Dinçer S. Gestasyonel Trofoblastik Hastalıkta Serum Human Koryonik Gonadotropin Seviyeleri ve Uterin Arter Doppler Kan Akım Hızı İndeksleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. Jinekoloji ve Obstetrik Bülteni 1997; 6:51-7.
14. Altuncu N, Tüzüner N, Benhabib M. Mol Hidatidiform Tanı ve Takibinde Transabdominal Doppler Sonografinin Yeri. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 1994; 8:42-45.
15. Hsieh F, Wu C, Chen C, Chen T, Hsieh C, Chen H. Correlation of Uterin Haemodynamics with Chemotherapy Response in Gestational Trophoblastic Tumors. Obstet Gynecol 1994; 83:1021-5.

Geliş Tarihi: 06.03.1998

Kabul Tarihi: 15.04.1998

