

MOLA HIDATIDOSA

¹Ida Lestari Harahap, ²Ni Wajan Tirthaningsih

¹Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram

¹Mahasiswa Program Magister IKD Minat Anatomi dan Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga

²Departemen Anatomi dan Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga

²Unit Genetika Klinik FKUA/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRACT

A Hydatidiform mole is an abnormal product of conception characterized by significant hydrophic enlargement and proliferation of trophoblast, involving some or all of the chorionic villi. The main risk factors of hydatidiform mole are younger/ older age and a history of previous molar pregnancy. Genetically, complete moles are usually diploid and all chromosomes derived from 46 paternal chromosomes. While partial moles have a triploid chromosomes, usually formed by fertilization of one normal ovum by two spermatozoon. Thus, both complete and partial moles have two pairs of haploid paternal genes (diandric). Several studies showed biparental moles can be familial or sporadic and these conditions associated with missense mutations of a gene located on 19q13.3 - 13.4 chromosome. Mutation of NLRP7 have responsibility in recurrency of familial and isolated/sporadic case, which is sometimes associated with reproductive wastage. Generally, the risk of malignancy for complete mole is higher than partial mole. The incidence of gestational trophoblastic neoplasia post-evacuation is 8-29% for complete and 0.5-5.5% for partial mole. Invasive moles are benign tumors derived from direct invasion of hydatidiform mole into the myometrium through the veins or tissue. Invasive moles have the same histopathological appearance with complete hydatidiform mole, but with the invasion into the myometrium. One of the strategy to prevent the recurrence of invasive mole or choriocarcinoma is doing karyotyping or chromosome screening examinations. While to reduce the risk of recurrence of diandric mole on pregnant women, they are advised to do the IVF (In Vitro Fertilization) technology using the ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection), where it can prevent dispermic fertilization.

Keywords: Complete/partial hydatidiform mole, genetic, chromosom, karyotyping

ABSTRAK

Mola hidatidosa merupakan hasil konsepsi yang abnormal ditandai dengan pembesaran hidrofik dan proliferasi trofoblas yang signifikan yang melibatkan sebagian atau seluruh vili korionik. Faktor resiko utama penyebab mola hidatidosa adalah usia ibu yang terlalu muda atau tua serta riwayat kehamilan mola sebelumnya. Secara genetik, mola komplit biasanya diploid dan semua kromosom berasal dari 46 kromosom paternal. Sedangkan mola parsial memiliki kromosom triploid, biasanya terbentuk dari hasil fertilisasi dua spermatozoa pada satu ovum normal. Dengan demikian, baik mola komplit maupun parsial memiliki dua pasang gen haploid paternal (diandrik). Beberapa studi memperlihatkan mola biparental dapat bersifat familial atau sporadik dan kondisi ini berkaitan dengan mutasi *missense* pada gen NLRP7 pada kromosom 19q13.3-13.4. Mutasi dari NLRP7 bertanggung jawab atas rekurensi mola pada familial dan *isolated/ sporadic case*, yang terkadang dihubungkan dengan sampah reproduksi. Secara umum diketahui bahwa resiko terjadinya keganasan lebih tinggi pada mola hidatidosa komplit bila dibandingkan dengan mola parsial. Insiden neoplasia trofoblastik gestasional post-evakuasi adalah 8–29 % pada mola komplit dan 0,5–5,5 % pada mola parsial. Mola invasif adalah tumor jinak berasal dari invasi mola hidatidosa ke miometrium dengan perluasan langsung melalui jaringan atau saluran vena. Gambaran histopatologi mola invasif sama dengan mola hidatidosa komplit, namun terdapat invasi ke miometrium. Salah satu strategi untuk mencegah terjadinya mola invasif atau koriokarsinoma perlu pemeriksaan *karyotyping* atau *chromosome screening*. Sedangkan untuk mengurangi resiko mola diandrik rekuren pada wanita hamil disarankan untuk menggunakan teknologi IVF (*In Vitro Fertilization*) dengan menggunakan teknik ICSI (*Intracytoplasmic Sperm Injection*) yang dapat mencegah adanya fertilisasi dengan dispermi.

Kata kunci: Mola hidatidosa komplit/parsial, genetik, kromosom, *karyotyping*

Korespondensi: Ida Lestari Harahap, Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Jl. Pendidikan No. 37 Mataram, Nusa Tenggara Barat, 83125, telp. (0370) 640874, email: ida_harahap07@yahoo.com.

Latar belakang

Penyakit trofoblas gestasional meliputi spektrum tumor yang berasal dari proliferasi abnormal jaringan trofoblas plasenta, mencakup mola hidatidosa (komplit dan parsial), mola invasif, koriokarsinoma, *placental site trophoblastic tumor*, dan *epithelioid trophoblastic tumor*. Keempat bentuk terakhir termasuk ke dalam kelompok tumor trofoblas gestasional yang dapat menginvasi, bermetastasis, dan menyebabkan kematian bila tidak ditangani (Alazzam, *et al.*, 2010; Lurain, 2010). Studi epidemiologi melaporkan variasi regional yang besar pada insidensi mola hidatidosa. Studi yang dilakukan di Amerika Utara, Australia, Selandia Baru, dan Eropa menunjukkan insidensi mola adalah 0,57-1,1 per 1.000 kehamilan, sedangkan studi di Asia Tenggara dan Jepang menunjukkan insidensi yang tinggi yaitu 2 dari 1.000 kehamilan (Berkowitz, 2002; Lurain, 2010). Negara-negara dengan frekuensi mola hidatidosa tertinggi adalah Mexico, Iran, dan Indonesia (Alazzam, *et al.*, 2010).

Dalam banyak kasus, mola hidatidosa berasal dari trofoblas dengan dua kromosom paternal (diandrik), dapat terjadi melalui fertilisasi *single spermatozoon* dan *abnormal enucleated oocyte* yang pada perkembangan selanjutnya genotipnya menjadi ganda, atau dalam kasus yang sangat jarang, mola terbentuk dari sel dengan dua buah spermatozoa yang berbeda. Kariotipe dari mola komplit biasanya 46, XX atau 46, XY yang beresiko untuk terjadinya aborsi pada kehamilan muda (Fisher, *et al.*, 2000). Secara umum mola hidatidosa didapatkan bila ada hubungan kekerabatan/darah. Hal ini disebabkan terjadinya mutasi pada *germline* maternal, dan ini akan sangat meningkatkan resiko dari rekurensi mola (Smagt, *et al.*, 2006). Sedangkan pada mola parsial, biasanya triploid yang berasal dari fertilisasi dua spermatozoa (Jacobs, *et al.*, 1982).

Seiring dengan perkembangan teknologi dalam diagnosis dan preventif di bidang genetik, tujuan tulisan ini untuk menguraikan lebih dalam tentang aspek genetik dari mola hidatidosa, klasifikasi, kelainan kromosom dan penanganan serta

pencegahannya sehingga dapat menurunkan angka abortus ibu hamil pada trimester I.

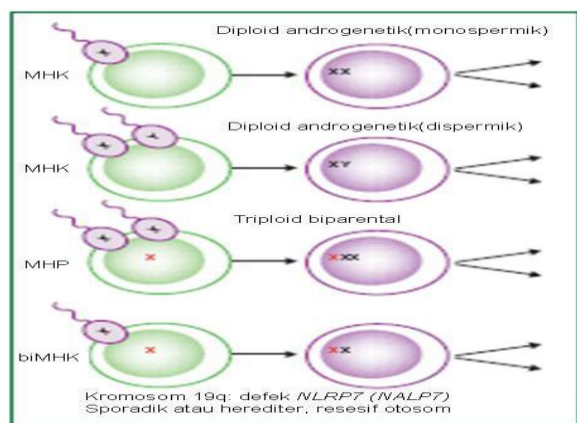
Diskusi

Penyakit trofoblas gestasional adalah penyakit yang berasal dari jaringan trofoblastik yang meliputi berbagai macam gambaran derajat perubahan neoplastik, termasuk mola hidatidosa, mola invasif, koriokarsinoma, *placental site trophoblastic tumor*, dan tumor trofoblastik epitelioid (Elston, 1995; Mazur & Kurman, 1994). Mola hidatidosa pada dasarnya merupakan hasil konsepsi yang abnormal ditandai dengan pembesaran hidrofik dan proliferasi trofoblas yang signifikan yang melibatkan sebagian atau seluruh vili chorionik (Szulman & Surti, 1978). Faktor-faktor resiko utama penyebab mola hidatidosa komplit adalah usia ibu yang terlalu muda atau tua dan riwayat kehamilan mola sebelumnya. Resiko mengalami mola hidatidosa komplit pada wanita usia > 35 tahun dan < 21 tahun adalah 1,9 kali lebih tinggi dibandingkan usia 21-35 tahun. Resiko meningkat menjadi 7,5 kali pada wanita > 40 tahun (Berkowitz, 2002; Lurain, 2010). Wanita dengan riwayat mola hidatidosa sebelumnya mempunyai kecenderungan untuk mengalami kehamilan mola. Resiko kehamilan mola yang berulang adalah 1% atau 10-20 kali, bahkan ada sumber yang menuliskan hingga 40 kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum. (Alazzam, *et al.*, 2010; Lurain, 2010).

Berdasarkan morfologi, patologi dan perbedaan genetik mola hidatidosa dapat diklasifikasikan dalam mola hidatidosa komplit dan parsial (Szulman & Surti, 1978). Secara umum diketahui bahwa resiko terjadinya keganasan lebih tinggi pada mola hidatidosa komplit bila dibandingkan dengan mola parsial. Insidens neoplasia trofoblastik gestasional post-evakuasi adalah 8 – 29 % pada mola komplit dan 0,5 – 5,5 % pada mola parsial. Sehingga perlu dibedakan antara mola komplit dan mola parsial.

Secara tradisional, gambaran histologi mola hidatidosa komplit dan parsial dianggap berbeda. Mola hidatidosa komplit merupakan mola yang

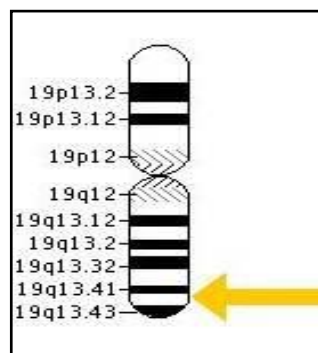
jarang memiliki suatu bentuk perkembangan janin, terdapat perubahan hidrofik pada hampir keseluruhan dari vili korionik dan terdapat general hiperplasia trofoblas. Sedangkan pada mola hidatidosa parsial, memiliki tingkat perkembangan tertentu dari jaringan janin, dengan terdapat perubahan berupa pembengkakan dari bagian vili korionik serta hiperplasia trofoblas yang sifatnya fokal. Secara genetik, mola komplit dan parsial merupakan kesatuan yang berbeda. Mola komplit biasanya diploid dan semua komponen genetik berasal dari 46 kromosom paternal (Jacobs, *et al.*, 1982; Lawler, *et al.*, 1982; Vassilakos, *et al.*, 1977). Sedangkan mola parsial memiliki kromosom triploid. Mola parsial ini biasanya terbentuk dari hasil fertilisasi dua spermatozoa pada satu buah ovum normal. Dengan demikian, baik mola komplit maupun mola parsial memiliki gen dua pasang haploid paternal (diandrik). Namun, tidak seperti pada mola komplit yang berasal dari ovum kosong yang tidak terdapat kontribusi genetik maternal, pada mola parsial satu set kromosom haploid disumbang oleh ovum. Sebagian besar mola parsial mempunyai kariotipe triploid (biasanya 69,XXY), kadang-kadang tetraploid (92,XXXYY) sebagai hasil fertilisasi ovum normal oleh dua sperma (Gambar 1). Kurang dari 5% mola parsial akan berkembang menjadi tumor trofoblas ganas gestasional dan jarang terjadi metastase (Alazzam, *et al.*, 2010; Berkowitz, 2002; Lurain, 2010).



Gambar 1. Asal Mula Kariotipe Mola Hidatidosa Komplit dan Parsial, serta Mola Hidatidosa Komplit Biparental. MHK= Mola Hidatidosa Komplit, MHP= Mola Hidatidosa Parsial, biMHK= Mola Hidatidosa Komplit Biparental. Materi genetik dari ayah berwarna hitam,

sedangkan dari ibu berwarna merah (Lurain, 2010; Secki, *et al.*, 2010).

Beberapa studi memperlihatkan pasien dengan penyakit berulang adalah mola biparental yang dapat bersifat familial atau sporadik (Gambar 1). Kondisi ini berkaitan dengan mutasi *missense* pada gen NLRP7 pada kromosom 19q13.3-13.4 (Lurain, 2010; Secki, *et al.*, 2010). Gen NLRP7 (*nucleotide-binding, leucine-rich repeat, pyrin domain*) pada kromosom 19q memiliki protein penyandi NLRP7 yang merupakan NLRP *family* yang terlibat dalam proses inflamasi dan apoptosis sebagai respon sel yang mengalami infeksi (Martinon, 2007; Murdoch, *et al.*, 2006; Tschopp, *et al.*, 2003). Protein NLRP7 memegang peran penting dalam regulasi dari proses *caspase-1* yang mengkatalisis produk *pro-inflammatory cytokine* dan interleukin 1 β (Kinoshita, *et al.*, 2005; Martinon, *et al.*, 2007). *Pleiotropic cytokine* mengaktifasi beberapa jalur inflamasi pada proses implantasi blastosit dan selama periode kehamilan (Krussel, 2003). Mutasi dari NLRP7 bertanggung jawab atas rekurensi mola pada familial dan *isolated sporadic case*, yang terkadang dihubungkan dengan sampah reproduksi (Kou, 2008).



Gambar 2. Gen NLRP7 pada kromosom 19q13.3-13.4 (Genetics Home Reference, 2007).

Suatu penelitian di Tunisia dilakukan dengan tujuan meneliti apakah terdapat mutasi NLRP7 pada wanita Tunisia dengan mola hidatidosa sporadik. Penelitian tersebut mengambil DNA dari 38 pasien Tunisia dengan mola hidatidosa sporadik yang telah dilakukan *screening* dengan semua urutan ekson NLRP7. Dengan *high-resolution melting curve analysis* dilakukan pada 170 DNA kontrol untuk menganalisa urutan varian baru.

Hasilnya diperoleh bahwa lebih dari 13% pasien mengalami mutasi NLRP7 heterozigot. Ditemukan 2 *missense mutations* pada *heterozygous state* pada 1 pasien, dan 2 pasien lain yang telah mengalami mutasi. Namun dari semua mutasi ini tidak satupun yang teridentifikasi pada 170 kontrol, kecuali pada 1 wanita heterozigot. Sehingga dapat disimpulkan bahwa mutasi NLRP7 homozigot berhubungan dengan mola hidatidosa rekuren dan *conception loss*. Sedangkan pada *heterozygote state*, menggambarkan faktor resiko untuk mola non-rekuren (Landolsi, *et al.*, 2012).

Neoplasia trofoblastik (mola invasif atau koriokarsinoma) terjadi setelah mola komplit pada 15-20% kasus. Mola invasif adalah tumor jinak yang berasal dari invasi mola hidatidosa ke miometrium dengan perluasan langsung melalui jaringan atau saluran vena. Invasi vili korion hidropik ke miometrium disertai proliferasi sitotrofoblas dan sinsitiotrofoblas. Kurang lebih 10 – 17 % mola hidatidosa akan menjadi mola invasif, dan sekitar 15 % akan bermetastase ke paru-paru atau vagina. Mola invasif lebih sering didiagnosis secara klinis daripada patologis, yaitu berdasarkan peningkatan β -hCG persisten setelah evakuasi mola dan sering ditangani dengan kemoterapi tanpa diagnosis histopatologi. Gambaran histopatologi mola invasif sama dengan mola hidatidosa komplit, namun terdapat invasi ke miometrium (Lurain, 2010; Slavik, 2010).

Koriokarsinoma adalah penyakit ganas yang dikarakterisasi oleh hiperplasia trofoblas abnormal dan anaplasia, ketiadaan vili korionik, pendarahan,

dan nekrosis, dengan invasi langsung ke miometrium dan invasi vaskular yang menghasilkan penyebaran ke tempat-tempat jauh, biasanya ke paru-paru, otak, hati, pelvis, vagina, ginjal, usus, dan limpa. Secara makroskopis, jaringan koriokarsinoma terlihat lunak, berwarna ungu, dan sangat hemoragik (Lurain, 2010; Slavik, 2010).

Regulasi proliferasi jaringan trofoblas membutuhkan keseimbangan antara ekspresi protoonkogen dengan gen-gen penekan tumor. Kesalahan dalam regulasi tersebut dapat menyebabkan hilangnya kontrol terhadap proliferasi sel, penghentian siklus sel, dan apoptosis yang mengarah pada tumorigenesis. Trofoblas berkembang dalam lingkungan yang unik, kaya akan hormon dan berbagai faktor tumbuh sehingga keseimbangan antara semua faktor intrinsik dan ekstrinsik sangat penting. Gangguan terhadap keseimbangan tersebut dapat menyebabkan perkembangan berlebihan dari jaringan trofoblas (Alazzam, *et al.*, 2010).

Selain dari pemeriksaan histologi dan patologi anatomi yang telah disebutkan terlebih dahulu, mola hidatidosa juga dapat dideteksi melalui petanda-petanda imunohistokimia. Pewarnaan imunohistokimia p57^{kip2} (gen pada kromosom 11p15.5 yang diekspresikan secara maternal) dapat membedakan mola komplit (negatif dari mola parsial (positif, sitotrofoblas dan mesenkim vili terwarna), sedangkan hibridisasi *in situ* atau *flow cytometry* dapat membedakan mola komplit diploid dari mola parsial triploid (Secki, *et al.*,

Tabel 1. Gambaran patologis, *karyotyping* dan klinis dari mola (Alazzam, *et al.*, 2010; Lurain, 2010).

PTG	<i>Karyotyping</i>	Gambaran Patologis	Gambaran Klinis
Mola hidatidosa komplit	46,XX; 46,XY	Tidak ada fetus/embrio, pembekakan vili yang difus, hiperplasia trofoblas yang difus, tidak ada <i>scalloping</i> vili korion	Setelah 2 kehamilan molar, resiko kehamilan molar ketiga adalah 15-20%, hCG >100.000IU/mL, komplikasi medis
Mola hidatitosa parsial	Triploid (69,XXY; 69,YYY; 69,XXX)	Ada fetus/ embrio abnormal, pembengkakan vili yang fokal, ada <i>scalloping</i> vili korion	<5% berkembang menjadi neoplasia trofoblastik, hCG <100.000 IU/mL, komplikasi medis jarang
Mola invasif		Invasi miometrium Vili membengkak Hiperplasia trofoblas	15% metastase ke paru-paru/ vagina, lebih sering didapatkan secara klinis dibandingkan patologis

Tabel 2. Ekspresi gen yang berubah pada mola (Alazzam, *et al.*, 2010).

Ekspresi gen berubah pada	Gen	Mola hidatidosa komplit	Mola hidatidosa parsial	Koriokarsinoma
Gen penekan tumor	<i>p53</i>	↑	↑	↑
	<i>p21</i>	↑	-	↑
	<i>Rb</i>	↑	-	↑
Onkogen	<i>c-crb-B-2</i>	↑	-	↑
	<i>bcl-2</i>	↓	↓	↓
	<i>k-ras</i>	-	-	-
	<i>Mdm-2</i>	↑	↑	↑
Regulator molekuler lainnya	Telomerase	↑	↑	↑
	E-cadherin	↓	↓	↓
	E-catenin	↓	↓	↓

Keterangan: ↑ = up regulation, ↓ = down regulation, - = tidak ada perbedaan, ketika dibandingkan dengan normal.

2010; Slavik, 2010). Para peneliti terus mencoba meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas diagnostik sehingga baru-baru ini, *PCR-based short tandem repeat DNA genotyping* muncul sebagai metode untuk diagnostik mola hidatidosa (Lurain, 2010).

Meskipun angka kejadian mola rekuren jarang, namun dapat meningkat antara 10-23 % pada pasien yang pernah didiagnosis mola hidatidosa (Berkowitz, *et al.*, 1998; Sebire, *et al.*, 2003) dan hal ini akan meningkatkan resiko terjadinya keganasan. Salah satu strategi untuk mencegah terjadinya mola infasif atau koriokarsinoma perlu pemeriksaan *karyotyping* atau *chromosome screening*. *Karyotyping* adalah suatu proses pemasangan dan menyusun semua kromosom suatu organisme sehingga memberikan gambaran kromosom individu secara lengkap. *Karyotype* disusun dengan menggunakan prosedur pewarnaan standar yang dapat mewakili karakteristik gambaran struktural untuk setiap kromosom. Ahli sitogenetik menganalisis *karyotype* manusia untuk mendeteksi perubahan genetik secara utuh atau yang melibatkan beberapa *megabases* atau lebih DNA. *Karyotype* dapat mengungkapkan perubahan jumlah kromosom dan perubahan struktural yang lebih halus, seperti delesi kromosom, duplikasi, translokasi, atau inversi. Bahkan, perkembangan dari genetika medis menjadi semakin terintegrasi dengan pengobatan klinis, dimana *karyotype* menjadi sumber informasi diagnostik untuk cacat lahir tertentu, kelainan genetik, dan bahkan kanker (O'Connor, 2008).

Strategi lain yaitu untuk mengurangi resiko mola diandrik rekuren pada wanita hamil disarankan untuk menggunakan teknologi IVF (*In Vitro Fertilization*) dengan menggunakan teknik ICSI (*Intracytoplasmic Sperm Injection*) yang dapat mencegah adanya fertilisasi dengan dispermi (Reubinoff, *et al.*, 1997), kemudian memeriksa dan memastikan bahwa terdapat hanya dua pronukleus setelah terjadinya fertilisasi (Edwards, *et al.*, 1990), dan dengan menggunakan *preimplantation genetic diagnosis* (PGD) untuk mengidentifikasi dan memastikan jumlah embrio yang ditransfer 46, XY (Reubinoff, *et al.*, 1997). Perkembangan terbaru adalah dengan *preimplantation genetic haplotyping* (PGH) (Renwick, *et al.*, 2006), yang menyediakan metode langsung untuk mengidentifikasi genotip embrio diandrik dan memiliki keuntungan yang memungkinkan embrio laki-laki dan perempuan akan ditransfer setelah IVF.

Simpulan

Mola hidatidosa pada dasarnya merupakan hasil konsepsi yang abnormal ditandai dengan pembesaran hidrofik dan proliferasi trofoblas yang signifikan yang melibatkan sebagian atau seluruh vili korionik. Mola hidatidosa dibedakan menjadi mola komplit dan parsial. Pada mola hidatidosa komplit resiko untuk terjadinya keganasan cukup tinggi dan lebih tinggi daripada mola parsial dan ini berhubungan erat dengan kariotipe pada mola dan komponen genetiknya. Meskipun angka kejadian mola rekuren jarang, namun dapat meningkat antara 10 - 23 % pada pasien yang

pernah didiagnosis mola hidatidosa. Salah satu strategi untuk mencegah terjadinya mola invasif atau koriokarsinoma perlu pemeriksaan *karyotyping* atau *chromosome screening*. Sedangkan untuk mencegah atau mengurangi resiko mola diandrik rekuren pada wanita hamil disarankan untuk menggunakan teknologi IVF. Namun di Indonesia mungkin akan terkendala masalah biaya yang cukup besar bagi pasien yang akan mencoba teknik IVF. Untuk itu masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk dapat memberikan solusi pada pasien dengan mola hidatidosa mengingat angka kejadian abortus trimester I yang cukup tinggi karena mola di negara ini, walaupun secara statistik belum ada penelitian yang menyebutkan berapa angka kejadian tersebut.

Daftar pustaka

- Alazzam, M., *et al.*, 2010. Gestational trophoblastic neoplasia, an ancient disease: new light and potential therapeutic targets. *Anticancer Agents Med Chem.*, 10, hal.176-85.
- Berkowitz, R., 2002. Gestational trophoblastic disease. In: Berek J, editor. *Novak's gynecology*. 13 ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins.
- Edwards, R., *et al.*, 1990. Preimplantation diagnosis and recurrent hydatidiform mole. *Lancet*, 335, hal.1030–1031.
- Elston, C.W., 1995. Gestational trophoblastic disease. In: Fox H (ed). *Haines and Taylor: Obstetrical and Gynaecological Pathology*. Churchill Livingstone: Edinburgh, hal.1597–1640.
- Fisher, R.A., *et al.*, 2000. Repetitive complete hydatidiform mole can be biparental in origin and either male or female. *Human Reproduction*, 15, hal.594–598.
- Genetics Home Reference, 2007. Genes NLRP7. Diunduh: 20 Juli 2013 dari www.ghr.nlm.nih.gov.
- Jacobs, P.A., *et al.*, 1982. Human triploidy: relationship between parental origin of the additional haploid complement and development of partial hydatidiform mole. *Annals of Human Genetics*, 46, hal.223–231.
- Kinoshita, T., *et al.*, 2005. PYPAF3, a PYRIN containing APAF-1-like protein, is a feedback regulator of caspase-1-dependent interleukin-1beta secretion. *J Biol Chem.*, 280(23), hal.21720–21725.
- Kou, Y.C., *et al.*, 2008. A recurrent intragenic genomic duplication, other novel mutations in NLRP7 and imprinting defects in recurrent biparental hydatidiform moles. *Mol Hum Reprod*, 14(1), hal.33–40.
- Krussel, J.S., *et al.*, 2003. Regulation of embryonic implantation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 110(1), hal.S2–S9.
- Landolsi, H., *et al.*, 2012. NLRP7 Mutation Analysis in Sporadic Hydatidiform Moles in Tunisian Patients, NLRP7 and Sporadic Mole. *Arch Pathol Lab Med.*, hal.136.
- Lawler, S.D., *et al.*, 1982. Genetic studies on hydatidiform moles. I. The origin of partial moles. *Cancer Genet Cytogenet.*, 5, hal.309–320.
- Lurain, J., 2010. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol.*, hal.531-39.
- Martinon, F., 2007. NALP inflammasomes: a central role in innate immunity. *Semin Immunopathol.*, 29(3), hal.213–229.
- Mazur, M.T. & Kurman, R.J., 1994. Gestational trophoblastic disease. In: Kurman RJ (ed). *Blaustein's Pathology of Female Genital Tract*. Springer-Verlag: New York, hal.1049–1093.
- Murdoch, S., *et al.*, 2006. Mutations in NALP7 cause recurrent hydatidiform moles and reproductive wastage in humans. *Nat Genet.*, 38(3), hal.300–302.
- O'Connor, C., 2008. Karyotyping for chromosomal abnormalities. *Nature Education*, 1(1), hal.27.
- Renwick, P.J., *et al.*, 2006. Proof of principle and first cases using preimplantation genetic haplotyping – a paradigm shift for embryo diagnosis. *Reproductive BioMedicine Online*, 13, hal.110–119.
- Reubinoff, B.E., *et al.*, 1997. Intracytoplasmic sperm injection combined with preimplantation genetic diagnosis for the prevention of recurrent gestational trophoblastic disease. *Human Reproduction*, 12, hal.805–808.
- Sebire, N.J., *et al.*, 2003. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent

- pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 110, hal.22–26.
- Secki, M. Sebire, N.J. Berkowitz, R.S., 2010. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*, 376, hal.717-29.
- Slavik, T., 2010. Pathology of gestational trophoblastic neoplasia: a review with recent insight. *South Afr J Gynaecol Oncol.*, 2(2), hal.56-60.
- Smagt, V., *et al.*, 2006. Heterogeneity in the origin of recurrent complete hydatidiform moles: not all women with multiple molar pregnancies have biparental moles. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 113, hal.725–728.
- Szulman, A.E. & Surti, U., 1978. The syndromes of hydatidiform mole, II: morphologic evolution of the complete and partial mole. *Am J Obstet Gynecol.*, 132(1), hal:20–27.
- Tschopp, J. Martinon, F. & Burns, K., 2003. NALPs: a novel protein family involved in inflammation. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 4(2), hal.95–104.
- Vassilakos, P. Riotton, G. & Kajii, T., 1977. Hydatidiform mole: two entities. A morphologic and cytogenetic study with some clinical consideration. *Am J Obstet Gynecol.*, 127, hal.167–170.