

## **Peran *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dalam Patogenesis Spektrum Plasenta Akreta**

<sup>1</sup>Michelle Linggodigdo, <sup>2</sup>Tantri Hellyanti, <sup>2</sup>Kusmardi

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis-1 Patologi Anatomik, <sup>2</sup>Departemen Patologi Anatomik  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/  
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Managunkusumo  
Jakarta

Penulis korespondensi: dr. Tantri Hellyanti, SpPA(K).  
Departemen Patologi Anatomik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia  
Jl. Salemba Raya No. 6, Jakarta.

Received : 12-01-2021

Accepted : 10-11-2021

Published : 12-09-2022

e-mail: tantri.hellyanti@gmail.com; e-mail: michellelinggodigdo21@gmail.com

### **ABSTRAK**

*Placenta Accreta Spectrum* (PAS) merupakan salah satu penyakit yang mengakibatkan morbiditas dan mortalitas ibu yang serius. Pedoman FIGO 2020 membagi PAS menjadi *grade 1* (non-invasif), *grade 2* (invasi superfisial), *grade 3A* (invasi dalam tanpa kerusakan serosa uterus), *grade 3D* (invasi dalam disertai kerusakan serosa uterus), dan *grade 3E* (invasi dalam disertai perlekatan pada organ sekitar uterus). Saat ini sifat trofoblas pada plasenta akreta dikaitkan dengan sifat yang mirip dengan kanker, yaitu kemampuan angiogenesis. Faktor risiko kondisi PAS adalah kondisi hipoksia akibat defek desidua. Hal ini dapat memicu sekresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Peningkatan VEGF berperan dalam pembentukan neovaskularisasi yang ekstensif pada PAS.

**Kata kunci:** Placenta Accreta Spectrum, PAS, angiogenesis, VEGF, FIGO 2020

### **The Role of *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) in the Pathogenesis of the Placenta Accreta Spectrum**

#### **ABSTRACT**

Placenta accreta spectrum (PAS) is a cause of serious maternal morbidity and mortality. FIGO 2020 designated PAS into grade 1 (non-invasive), grade 2 (superficial invasion), grade 3A (deep invasion), grade 3D (deep invasion with disruption of the serosa), and grade 3E (deep invasion with adherence to extrauterine structures). Currently, the trophoblast cell in accreta spectrum is associated with similar characteristics to cancer. Both conditions can induce angiogenesis, marked by upregulation of vascular endothelial growth factor (VEGF). This resulted in the formation of extensive neovascularization. The secretion of VEGF is induced by hypoxia, which was related to risk factor of PAS occurrence; defect of the decidua due to endometrial tissue damage.

**Key words:** Placenta Accreta Spectrum, PAS, angiogenesis, VEGF, FIGO 2020

**PENDAHULUAN**

Plasenta merupakan organ fetomaternal yang menghubungkan janin dengan uterus ibu.<sup>1</sup> Salah satu kelainan pada plasenta yang mengakibatkan morbiditas dan mortalitas ibu yang serius adalah plasenta akreta.<sup>2,3</sup> Insidensi plasenta akreta pada negara maju mencapai 1/1.000 kelahiran. Hal ini disebabkan tingginya angka seksio sesaria, yang merupakan salah satu faktor risiko terjadinya plasenta akreta.<sup>2</sup> Pada negara berkembang, misalnya India, insidensi plasenta akreta adalah 4,3/10.000 kelahiran.<sup>4</sup>

Kejadian plasenta akreta pada awalnya tidak dikaitkan dengan sifat trofoblas yang agresif.<sup>3</sup> Penyakit ini diduga timbul akibat defek primer pada trofoblas yang menyebabkan invasi berlebihan, defek sekunder pada desidua yang menyebabkan kegagalan proses desidualisasi, dan kegagalan *remodelling* pembuluh darah ibu atau adanya vaskularisasi abnormal pada daerah skar paska operasi yang menyebabkan jaringan tidak mendapatkan oksigenisasi yang adekuat.<sup>5,6</sup>

Menurut Bartels *et al*,<sup>6</sup> saat ini sifat plasenta akreta dikaitkan dengan sifat trofoblas yang agresif, yaitu mampu berproliferasi dan menginvasi jaringan. Sifat tersebut ternyata mirip dengan sifat kanker. Salah satu persamaan sifat antara *Placenta Accreta Spectrum* (PAS) dan kanker adalah memiliki kemampuan angiogenesis, yang ditandai dengan peningkatan *vascular endothelial growth factor* (VEGF).

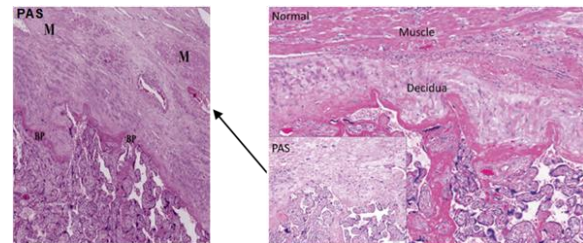
Pada tinjauan pustaka kali ini, penulis akan membahas mengenai peranan VEGF dalam patogenesis PAS. Selain itu, akan dibahas mengenai klasifikasi PAS berdasarkan *The International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) tahun 2020 yang sudah diselaraskan dengan FIGO klinis tahun 2019.

**Placenta Accreta Spectrum**

Istilah plasenta akreta pertama kali diperkenalkan oleh Irving *et al* pada tahun 1937. Secara klasik, penyakit ini dikelompokkan menjadi plasenta akreta, inkreta, dan perkreta. Plasenta akreta berarti ditemukan vili korionik yang menempel atau berbatasan langsung (*directly implant*) dengan miometrium. Plasenta inkreta berarti ditemukan vili korionik yang menginvasi sampai ke dalam (*invade into*) miometrium. Plasenta perkreta berarti ditemukan

vili korionik yang menembus serosa, dapat disertai dengan keterlibatan organ sekitar.<sup>6</sup>

Terminologi yang saat ini digunakan untuk menjelaskan kondisi penempelan plasenta yang abnormal disebut dengan PAS, mencakup *placenta adherenta*, *increta*, dan *percreta*.<sup>6,7</sup> *Placenta adherenta/vera/placenta creta* berarti ditemukan vili yang menempel langsung pada permukaan miometrium, tanpa adanya invasi. *Placenta increta* berarti ditemukan vili yang menembus ke dalam miometrium sampai dengan serosa uterus. *Placenta percreta* berarti ditemukan vili yang menembus serosa uterus hingga mencapai jaringan/organ dan pembuluh darah di sekitar panggul. Dalam spesimen yang sama, dapat ditemukan lebih dari satu kondisi dan melibatkan area setempat atau luas.<sup>7</sup>



Gambar 1. Implantasi plasenta pada PAS dan kehamilan normal. Pada kondisi PAS tidak ditemukan lapisan desidua yang memisahkan vili dan miometrium (*inset*). M; miometrium, BP; lempeng basal.<sup>8,9</sup>

Berbeda halnya dengan *staging* pada kanker, *pathological grading* pada PAS tidak berdampak langsung bagi pasien dalam jangka waktu panjang.<sup>7</sup> Kejadian PAS berkaitan erat dengan morbiditas dan mortalitas ibu, khususnya perdarahan postpartum dan histerektomi peripartum. Angka kematian akibat PAS mencapai 7%.<sup>6</sup>

**Faktor risiko**

Salah satu faktor risiko kejadian PAS adalah plasenta previa (*low-lying placenta*). Seorang ibu dengan diagnosis plasenta previa berisiko mengalami PAS sebesar 50%.<sup>6</sup> Risiko lainnya adalah riwayat seksio sesaria<sup>3,6</sup> dan kuretase yang “terlalu dalam”/*vigorous uterine curettage*<sup>3,7</sup> sehingga menyebabkan kerusakan endometrium.<sup>7</sup> Plasenta pada pasien dengan riwayat seksio sesaria seringkali berimplantasi pada bekas luka.<sup>3,6</sup> Seorang ibu dengan kondisi

plasenta previa dan bekas seksio sesaria tiga kali berisiko mengalami PAS sebesar 61%.<sup>6</sup>

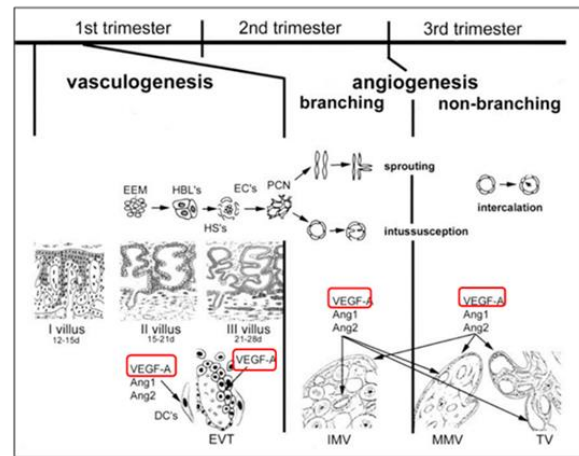
Riwayat plasenta akreta sebelumnya, miomektomi, dan kehamilan pada multigravida dengan usia tua<sup>8</sup> juga merupakan faktor risiko terjadinya PAS. Kasus PAS juga dikaitkan dengan kondisi iatrogenik pada beberapa kasus yang tidak diketahui penyebabnya dengan pasti.<sup>7</sup>

**Patogenesis**

Perkembangan vaskularisasi yang adekuat pada plasenta merupakan salah satu faktor pendukung keberhasilan kehamilan. Proses ini bertujuan untuk memenuhi kebutuhan oksigen dan metabolisme bagi janin yang berkembang. Terdapat 3 tahap perkembangan vaskularisasi pada plasenta, yaitu vaskulogenesis, *branching*, dan *nonbranching angiogenesis*.<sup>10</sup>

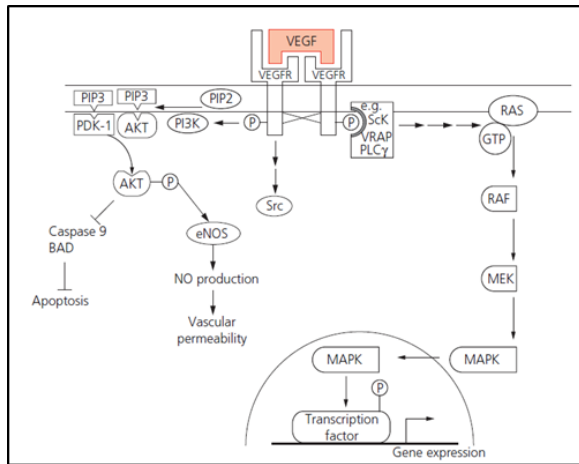
Vaskulogenesis berarti proses pembentukan pembuluh darah yang berasal dari sel prekursor mesoderm. Angiogenesis berarti proses perluasan pembuluh darah yang sudah ada. Berdasarkan mekanismenya, angiogenesis dibedakan menjadi: 1) *Branching angiogenesis* yaitu pembentukan cabang-cabang baru dengan cara *capillary sprouting* atau *intussusception*. 2) *Nonbranching angiogenesis* yaitu pemanjangan pembuluh darah.<sup>3</sup>

Proses vaskulogenesis dan angiogenesis dipicu oleh VEGF.<sup>10</sup> Hingga saat ini, terdapat 5 jenis VEGF yang dikenal, yaitu VEGF-A hingga VEGF-E.<sup>3</sup> Sel endotel yang menerima sinyal angiogenik akan mengalami aktivasi, ditandai dengan kemampuan untuk sekresi protease. Enzim ini berfungsi untuk mendegradasi membran basalis sehingga sel endotelial dapat bermigrasi ke rongga interstitial. Sel endotelial selanjutnya akan berproliferasi, menempel dengan sel lain membentuk lumen, membuat membran basalis baru dengan bantuan perisit hingga akhirnya terbentuk pembuluh darah baru.<sup>11</sup>



Gambar 2. Perkembangan vaskularisasi plasenta normal dan hubungannya dengan sinyal angiogenik. EEM; sel mesoderm ekstraembrionik, HBLs; hemangioblas, ECs; sel endotel, HSs; sel punca hematopoietik, PCN; pembuluh kapiler primitif, DC; sel desidua, EVT; trofoblas ekstravili, IMV; vili intermediet imatur, MMV; vili intermediet matur, TV; vili terminal.<sup>10</sup>

Ikatan antara VEGF dengan VEGFR2 (*vascular endothelial growth factor receptor-2*) menyebabkan terjadinya autofosforilasi pada residu tirosin pada domain sitoplasma dari VEGFR2. VEGFR2 yang terfosforilasi menyebabkan penarikan beberapa protein pada domain SH2 (*VEGFR-associated protein*/VRAP, Sck, *phospholipase Cy*) dan mengaktifasi jaras RAS-RAF-MAP kinase. Ekspresi dari gen yang dihasilkan adalah EGFR (*epidermal growth factor receptor*) ligand, epiregulin, COX2 (*cyclooxygenase 2*), dan *matrix-metalloproteinases* (MMPs). Selain itu, terjadi aktivasi jaras PI3K (*phosphatidylinositol-3-kinase*) yang menyebabkan aktivasi dari AKT sehingga terjadi inhibisi apoptosis dan peningkatan permeabilitas vaskular akibat produksi *nitric oxide* (NO).<sup>12</sup> Sel endotel mampu bermigrasi dipicu oleh persinyalan FAK (*focal adhesion turnover*) dan polimerisasi aktin.<sup>11</sup>

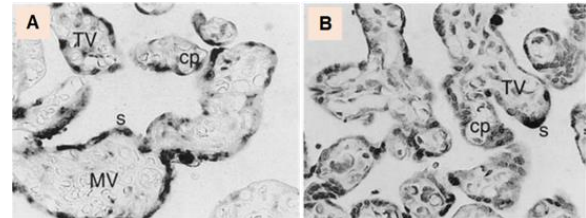


Gambar 3. Jalur transduksi sinyal VEGF.<sup>12</sup>

Kadar saturasi oksigen, baik pada darah ibu maupun fetal, berpengaruh pada perkembangan vaskularisasi fetal. Kondisi hipoksia akan merangsang proliferasi sitotrofoblas, sedangkan kondisi tinggi oksigen menyebabkan diferensiasi sitotrofoblas.<sup>10</sup>

Menurut penelitian Geva *et al*<sup>10</sup>, dengan menggunakan pemeriksaan hibridisasi *in situ*, pada trimester satu dan dua kehamilan, mRNA VEGF-A dapat ditemukan pada vili sitotrofoblas, sinsitiotrofoblas, sel perivaskular dan makrofag stroma (sel Hofbauer) di vili intermediet imatur. Pada trimester tiga kehamilan mRNA VEGF-A

ditemukan pada vili intermediet matur dan vili terminal. Ekspresi protein VEGF-A ditemukan pada sel sitotrofoblas dan sinsitiotrofoblas di vili korionik, sel endotel, dan makrofag stroma (sel Hofbauer) dengan pewarnaan imunohistokimia.



Gambar 4. A. Lokasi mRNA (A) dan protein (B) VEGF-A pada trimester tiga (40 minggu) kehamilan. MV; vili intermediet matur, TV; vili terminal, cp; kapiler, s; sinsitiotrofoblas.<sup>10</sup>

Menurut penelitian Kumazaki *et al*<sup>13</sup>, baik pada plasenta normal maupun patologis, ekspresi mRNA dan protein VEGF dapat ditemukan pada lokasi yang sama. Penelitian ini dilakukan terhadap 42 sampel plasenta, 4 plasenta berasal dari kehamilan aterm, 10 plasenta dari kehamilan preterm, 4 plasenta berasal kehamilan preterm kurang dari 22 minggu, dan sisanya tidak dijelaskan. Lokasi ekspresi mRNA dan protein VEGF terlihat pada tabel berikut:

Tabel 1. Distribusi ekspresi mRNA VEGF dan protein VEGF.<sup>13</sup>

mRNA			Protein						
V. Mes	EVT	DC	V. Tb	EC. Bv	Md. Bv	EVT	DC	Amn	Sel Hofbauer
VEGF	+	++	+	+	++	++	+	+	+ s/d ++

Catatan: +, lemah; ++, sedang; \*, lebih kuat pada awal kehamilan

V. Mes, vili mesenkim; V. Tb, trofoblas vili; EVT, trofoblas ekstravili; DC, sel desidua; EC. Bv, sel endotel dari pembuluh darah vili; Md.Bv, tunika media pada pembuluh darah vili; Amn, amnion; s/d, sampai dengan.

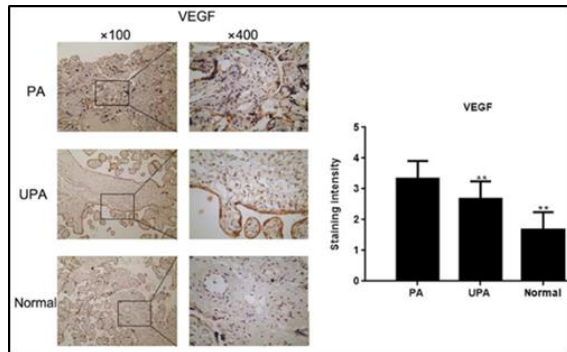
Namun, pada kondisi patologis tertentu, misalnya hipoksia, dapat ditemukan ekspresi VEGF pada tunika media vili yang mengalami hipoksia.<sup>13</sup>

Pada sebagian besar kasus PAS ditemukan neovaskularisasi yang ekstensif.<sup>6</sup> Menurut Tseng dan Chou<sup>14</sup>, hal ini disebabkan adanya peningkatan faktor pro-angiogenik dan penekanan faktor anti-angiogenik. Salah satu faktor pro-angiogenik yang mengalami peningkatan adalah VEGF. Duzyj *et al*<sup>15</sup> meneliti perbandingan ekspresi VEGF pada plasenta akreta dengan normal. Hasil penelitian menyim-

pulkan bahwa terdapat peningkatan ekspresi VEGF pada plasenta akreta dibandingkan dengan normal.

Hal serupa juga dibuktikan oleh Na Li *et al*<sup>16</sup> yang membandingkan ekspresi protein VEGF pada 20 spesimen plasenta previa dengan akreta (PA), 20 spesimen plasenta previa tanpa disertai akreta (UPA), dan 20 spesimen plasenta normal. Hasil penelitian menunjukkan peningkatan ekspresi VEGF pada kelompok PA dibandingkan dengan kelompok UPA dan normal.

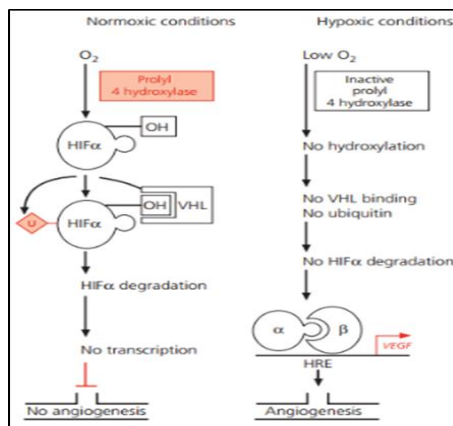




Gambar 5. Gambaran ekspresi VEGF pada kelompok plasenta previa dengan akreta (PA), kelompok plasenta previa tanpa akreta (UPA), dan kelompok normal.<sup>16</sup>

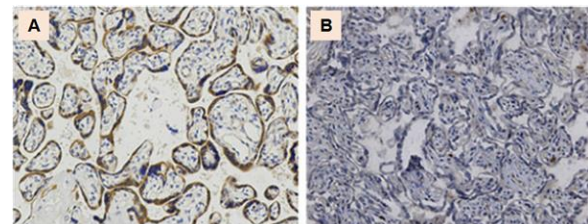
Sekresi VEGF dipicu oleh kondisi hipoksia. Pada kondisi hipoksia, terjadi inaktivasi dari enzim *prolyl 4 hydroxylase* yang menyebabkan HIF1 $\alpha$  (*hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$* ) tidak terhidroksilasi. Kegagalan proses ini menyebabkan tidak terbentuknya ikatan HIF1 $\alpha$  dengan VHL (von Hippel-Lindau) yang berakibat pada penumpukan HIF1 $\alpha$ .<sup>12</sup>

HIF1 $\alpha$  akan bergabung dengan HIF1 $\beta$  membentuk protein heterodimerik. Secara umum HIF1 $\alpha$  dan  $\beta$  memiliki struktur yang sama, yaitu domain NH2 tempat berikatan dengan DNA, domain sentral tempat heterodimerisasi, dan C terminal yang merupakan domain transaktivasi untuk berikatan dengan ko-aktifator (CBP/p300).<sup>17</sup> Protein HIF heterodimerik akan bergerak menuju nukleus dan mengaktifasi gen VEGF, yang memiliki *hypoxia response element* (HRE) pada daerah promoter.<sup>12</sup>



Gambar 6. Proses angiogenesis dipicu oleh kondisi hipoksia.<sup>12</sup>

Penelitian Chen *et al*<sup>18</sup> membandingkan ekspresi HIF1 $\alpha$  pada 10 plasenta akreta dan 10 plasenta non-akreta (grup kontrol). Hasil penelitian menyimpulkan bahwa dari seluruh sampel plasenta akreta, 50%-nya memiliki ekspresi HIF1 $\alpha$  positif kuat dan sisanya positif sedang. Sedangkan untuk grup kontrol, sebanyak 50% tidak mengekspresikan HIF1 $\alpha$ , 30% positif lemah, dan 20% positif kuat. Peningkatan HIF1 $\alpha$  pada plasenta akreta ini membuktikan adanya kondisi hipoksia pada perbatasan maternal dan fetal (*maternal-fetal interface*) yang menyebabkan invasi trofoblas yang berlebihan guna mencukupi kebutuhan metabolisme energi dan suplai pembuluh darah untuk perkembangan janin.



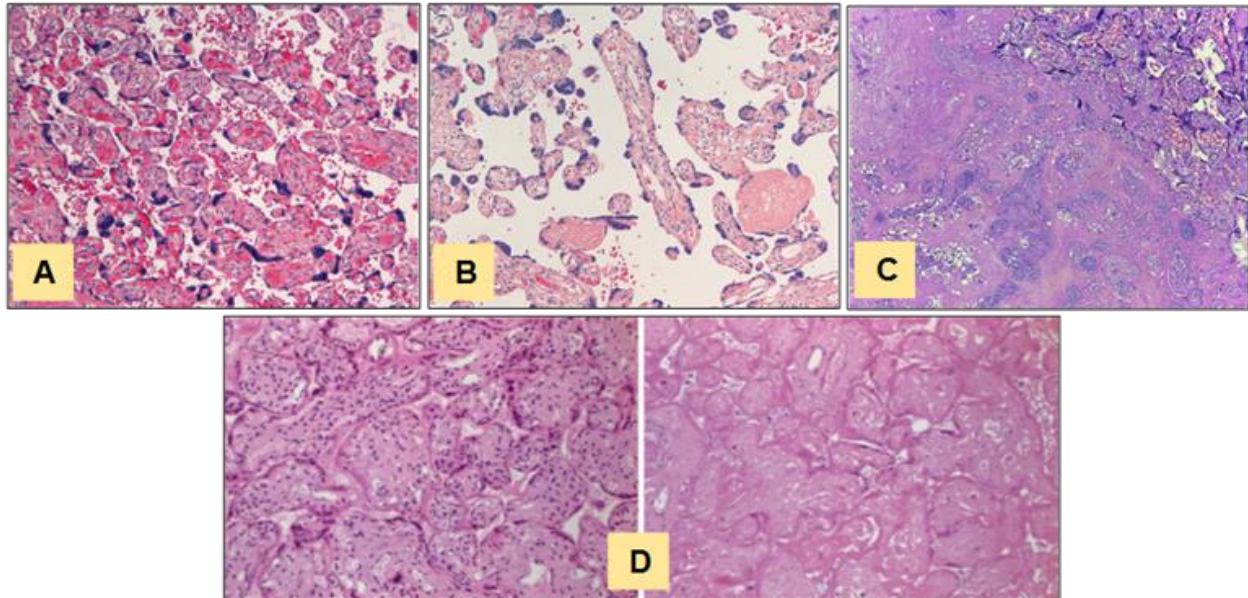
Gambar 7. A. Ekspresi HIF1 $\alpha$  ditemukan di membran sel trofoblas pada spesimen PAS. B. Tidak ditemukan ekspresi HIF1 $\alpha$  pada grup kontrol.<sup>18</sup>

Hal serupa juga dikemukakan oleh Yan *et al*<sup>19</sup> yang melakukan penelitian terhadap 3 jenis spesimen yaitu, 10 kasus plasenta akreta, 20 kasus plasenta previa, dan 30 kasus plasenta normal. Hasil penelitian menyimpulkan bahwa kadar mRNA dan ekspresi protein HIF1 $\alpha$  pada spesimen plasenta akreta paling tinggi. Hal ini dihubungkan dengan faktor risiko adanya defek desidua pada plasenta akreta paska kerusakan endometrium (operasi, infeksi) dan terbentuk skar. Kondisi ini menyebabkan penurunan tekanan oksigen secara lokal dan merangsang sekresi HIF1 $\alpha$ . Overekspresi HIF1 $\alpha$  juga ditemukan pada beberapa kanker, seperti kanker hati, kanker payudara, kanker serviks, dan kanker renal. HIF1 $\alpha$  berperan dalam metabolisme energi, neovaskularisasi dan metastasis sel kanker. Mekanisme yang sama diduga berperan ketika sel trofoblas pada PAS melakukan infiltrasi dan invasi.

Kondisi hipoksia/iskemik (*hypoxic/ischemic changes/HIC*) pada vili akan menyebabkan peningkatan dari ekspresi VEGF di tunika media pembuluh darah vili. Karakteristik

vili yang mengalami HIC adalah ditemukan peningkatan jumlah dari *syncytio-trophoblastic knots*, pengerutan vili (*shrinkage*), peningkatan deposisi fibrin perivili, infark, dan hiperkapilarisasi vili. Peningkatan *syncytial knots* merupakan

tanda dari penurunan perfusi vili fetal. Hiperkapilarisasi vili disebabkan kondisi hipoksia ringan plasenta yang menetap sedangkan pengerutan/degenerasi vili disebabkan kondisi hipoksia berat.<sup>13</sup>



Gambar 8. Karakteristik villi yang mengalami HIC. A. Peningkatan *syncytial knots* pada villi terminal. B. Hipoplasia villi terminal, villi berukuran kecil, berdinding tipis, dan tidak bercabang. C. Villi berada di antara genangan fibrin. D. Infark villi yang ditandai dengan rongga intervili mengempis (*collapsed*). Sisa villi dikenal dengan *ghostlike villous remnants*.<sup>20,21</sup>

Selain merangsang sekresi VEGF, kondisi hipoksia memicu proliferasi sel trofoblas ekstravili. Wehrum *et al*<sup>6</sup> melakukan penelitian terhadap plasenta previa dengan akreta. Hasil penelitian menyatakan adanya peralihan (*switch*) dari trofoblas ekstravili interstitial menjadi sel dengan kemampuan invasi dan penurunan jumlah *multinucleated giant cells* (MNGC). Penurunan MNGC dapat menyebabkan menetapnya sifat invasi trofoblas ekstravili. Hal ini disebabkan untuk menghilangkan sifat invasi, trofoblas ekstravili harus berfusi (*syncytial-type fusion*) menjadi MNGC.<sup>22</sup>

**Diagnosis**

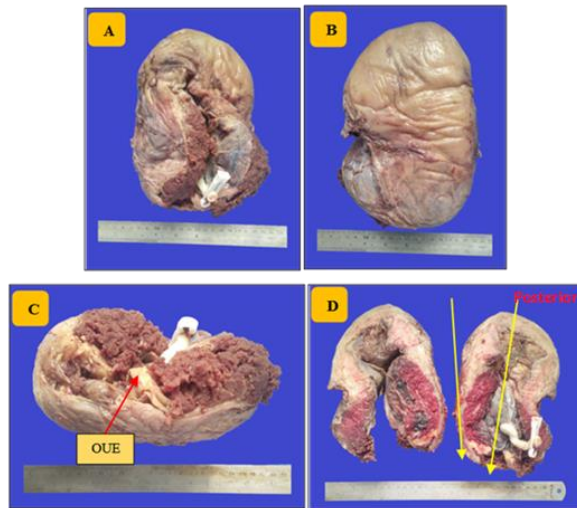
Penegakan diagnosis antenatal pada PAS dilakukan dengan pemeriksaan ultrasonografi. Beberapa temuan klinis pada PAS saat persalinan pervaginam adalah kesulitan dalam

melakukan tindakan manual plasenta, tidak ada pemisahan plasenta secara spontan 20-30 menit setelah bayi lahir dan tindakan manual plasenta menyebabkan perdarahan hebat. Temuan klinis saat tindakan pembedahan adalah adanya distensi uterus di atas *placental bed/placental bulgae* yang berwarna kebiruan/ungu, invasi permukaan uterus oleh plasenta, hipervaskularisasi plasenta, dan perdarahan hebat.<sup>7</sup>

**Pemeriksaan makroskopis**

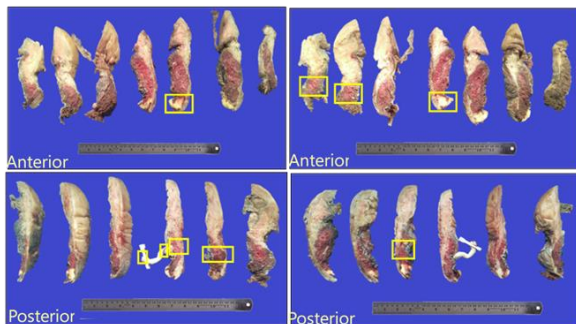
Dalam melakukan pemeriksaan makroskopis, perlu dilakukan penimbangan, pengukuran, dan dokumentasi spesimen uterus dengan plasenta *in situ* yang memperlihatkan bagian anterior, posterior, dan inferior. Setelah itu, dilakukan *bivalve sectioning* untuk memperlihatkan bagian dalam uterus.<sup>23</sup>





Gambar 9. *Grossing* pada spesimen uterus dengan plasenta *in situ*. A. Uterus bagian anterior. B. Bagian posterior. C. Bagian inferior dengan OUE. D. *Bivalve sectioning* menunjukkan plasenta letak bawah, implantasi pada bagian posterior, arah *slicing* kranio-kaudal. OUE: ostium uteri eksterna.<sup>21</sup>

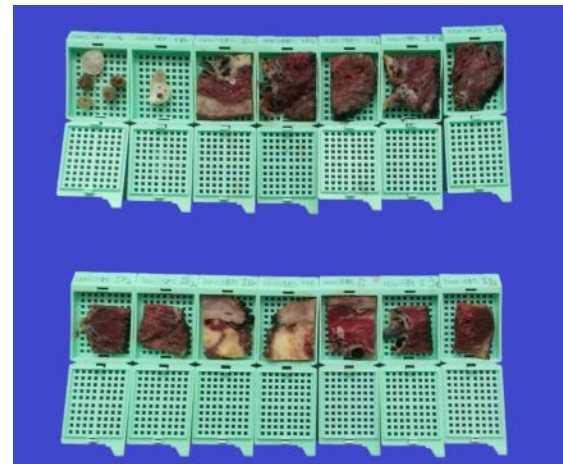
Tindakan *slicing* dilakukan dengan arah kranio-kaudal atau latero-lateral. Selanjutnya dilakukan dokumentasi untuk potongan *bread-loaf* pada masing-masing bagian.<sup>23</sup>



Gambar 10. Potongan serial uterus dengan area sampel.<sup>21</sup>

Pemilihan sampel dilakukan pada plasenta, serviks, dan area invasif. Sampel plasenta dilakukan dengan pengambilan 4 potongan *full-thickness* yang berasal dari masing-masing kuadran, termasuk area infark atau hematoma, 1 kaset untuk tali pusat, dan 1 kaset untuk membran amnion. Sampel bagian serviks dilakukan dengan pengambilan 2 area untuk menilai plasenta previa dan ektoserviks (bila ada).<sup>23</sup>

Sampel area invasif merupakan bagian yang penting dalam membuat diagnosis definitif PAS. Pengambilan sampel sebaiknya dilakukan pada area dengan transisi dari miometrium tebal ke tipis (minimal 4 kaset) dibandingkan dengan hanya mengambil sampel yang difokuskan pada area tipis di segmen bawah rahim. Selanjutnya, dilakukan pemetaan (*mapping*) pada sampel yang dikirimkan. Seluruh kaset yang berisi area sampel didokumentasikan.<sup>23</sup>



Gambar 11. Kaset berisi sampel.<sup>21</sup>

**Pemeriksaan mikroskopis**

Sama halnya dengan kondisi patologis lainnya, pemeriksaan histopatologi merupakan baku emas dalam menegakkan diagnosis PAS. Menurut literatur, 80-90% kasus yang didiagnosis sebagai PAS secara prenatal akan menjalani operasi pembedahan dan lebih kurang dari setengahnya ternyata tidak ditemukan penempelan atau invasi vili pada spesimen histektomi peripartum.<sup>7</sup>

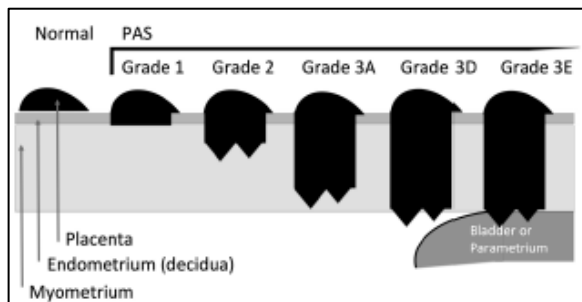
Gambaran mikroskopis PAS mengacu pada *grading* yang dikeluarkan oleh FIGO. Pada laporan patologi, perlu dicantumkan asal spesimen, *grading* PAS (1-3), lokasi implantasi plasenta pada uterus, estimasi persentase dari lempeng plasenta yang menempel pada miometrium/besar invasi, lokasi invasi, persentase invasi terdalam (<25%, 25-50%, 51-75%, >75%), lokasi/luas disrupsi serosa, serta perlu disebutkan apabila implantasi terjadi di atas *caesarean scar dehiscence*.<sup>8</sup>

Dalam membaca sediaan mikroskopis, ahli patologi perlu membedakan sel trofoblas dengan desidua. Apabila diperlukan, hal ini

dapat dilakukan dengan pewarnaan imunohistokimia (IHK) *cytokeratin cocktail* (AE1/AE3) guna mempertegas trofoblas dan IHK CD10 untuk mewarnai desidua.<sup>23</sup> Pada kasus yang dicurigai sebagai plasenta akreta tanpa temuan makroskopis dan mikroskopis yang jelas, dilakukan potong susul dengan melakukan *sampling* pada perbatasan plasenta dengan miometrium (*placental-myometrium junction*) sebanyak 4 kaset.<sup>23</sup>

**Klasifikasi**

Kriteria terminologi dan diagnostik yang saat ini digunakan ahli patologi untuk melaporkan plasenta yang invasif seringkali belum konsisten dan belum menjawab kebutuhan klinisi. Oleh karena itu, FIGO mengeluarkan *grading* PAS untuk spesimen yang berasal dari tindakan histerektomi dengan plasenta *in situ*, sebagai berikut:<sup>8</sup>



Gambar 12. Gambar skematik *grading* pada PAS.<sup>8</sup>

- a. *Grade 1* (non-invasif): Pada potongan melintang (*cross-sections*) miometrium, tampak batas yang rata/lurus antara plasenta dengan miometrium. Seluruh lapisan miometrium memiliki ketebalan yang sama, tidak ditemukan area penipisan.
- b. *Grade 2* (invasi superfisial): Pada potongan melintang miometrium, tampak perbatasan yang tidak rata/ireguler antara plasenta dengan miometrium. Tidak ditemukan adanya keterlibatan miometrium bagian luar (minimal 25% dari ketebalan dinding uterus tidak terinvasi oleh plasenta).
- c. *Grade 3A* (invasi dalam): Pada potongan melintang miometrium, tampak perbatasan yang tidak rata/ireguler antara plasenta dengan miometrium. Ditemukan adanya keterlibatan miometrium bagian luar (kurang dari 25% dari ketebalan dinding uterus tidak terinvasi oleh plasenta). Serosa uterus utuh.

- d. *Grade 3D* (invasi dalam dengan kerusakan serosa uterus). D= *deep invasion*
- e. *Grade 3E* (invasi dalam dengan perlekatan pada organ sekitar uterus, misalnya kandung kemih atau jaringan fibroadiposa ekstra uterus, yang terkonfirmasi dengan gambaran mikroskopik). E= *extrauterine invasion*

**Penatalaksanaan**

Tatalaksana kondisi PAS yang berhasil ditegakkan pada masa antenatal adalah persiapan operasi sesar diikuti dengan histerektomi.<sup>23</sup> Beberapa pilihan lainnya adalah persalinan pervaginam, reseksi miometrium setempat (*focal myometrial resection*), atau meninggalkan placenta *in situ* (dilanjutkan dengan pemberian metotreksat atau mikroembolisasi melalui arteri iliaka internal<sup>3</sup>).<sup>7</sup>

**RINGKASAN**

Plasenta akreta merupakan salah satu penyakit yang mengakibatkan morbiditas dan mortalitas ibu yang serius. Terminologi yang saat ini digunakan untuk menjelaskan kondisi penempelan plasenta yang abnormal adalah PAS, mencakup *placenta adherenta*, *increta*, dan *percreta*. Pedoman FIGO patologi 2020 membagi PAS menjadi *grade 1* (non-invasif), *grade 2* (invasi superfisial), *grade 3A* (invasi dalam tanpa kerusakan serosa uterus), *grade 3D* (kerusakan serosa uterus), dan *grade 3E* (perlekatan pada organ sekitar uterus). Dalam membuat laporan patologi PAS, perlu dicantumkan asal spesimen, *grade* PAS (1-3), letak implantasi plasenta, besar dan lokasi invasi, persentase invasi terdalam (<25%, 25-50%, 51-75%, >75%), lokasi dan luas disrupsi serosa, serta perlu disebutkan apabila implantasi terjadi di atas *caesarean scar dehiscence*. Sifat trofoblas pada PAS yang mampu berproliferasi dan menginvasi jaringan ternyata mirip dengan sifat kanker. Salah satu persamaan PAS dan kanker adalah memiliki kemampuan angiogenesis, ditandai dengan peningkatan VEGF. Sekresi VEGF dipicu oleh kondisi hipoksia. Kondisi hipoksia akan merangsang sekresi HIF1α. Peningkatan HIF1α pada PAS menjelaskan adanya kondisi hipoksia pada perbatasan maternal dan fetal yang menyebabkan invasi trofoblas yang berlebihan guna mencukupi kebutuhan metabolisme energi dan suplai pembuluh darah bagi perkembangan janin. Vili



yang mengalami kondisi hipoksia/iskemik akan mengalami peningkatan ekspresi VEGF pada tunika media pembuluh darah vili. Ciri-ciri vili hipoksia/iskemik adalah adanya peningkatan jumlah dari *syncytiotrophoblastic knots*, pengerutan vili, peningkatan deposisi fibrin perivili, infark, dan hiperkapilarisasi vili.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Singh's I. Inderbir Singh's Human Embryology. 11<sup>th</sup> ed. Devi VS, editor. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2018. 73 p.
2. Carusi DA. The placenta accreta spectrum: Epidemiology and risk factors. Clin Obstet Gynecol. 2018;00:1-8.
3. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. Pathology of the human placenta. 6<sup>th</sup> ed. London: Springer; 2012. 205-7 p.
4. Patil SS, Puranik SS, Vishwasrao SD. Placenta accreta syndrome: A rising epidemic in obstetrics. New Indian J OBGYN. 2018;4(2):138-40.
5. Jauniaux E, Jurkovic D. Placenta accreta: Pathogenesis of a 20<sup>th</sup> century iatrogenic uterine disease. Placenta. 2012;33:244-51.
6. Bartels HC, Postle JD, Downey P, Brennan DJ. Placenta accreta spectrum: A review of pathology, molecular biology, and biomarkers. Hindawi Dis Markers. 2018;1-11.
7. Jauniaux E, Ayres-de-Campos D, Langhoff-Roos J, Fox KA, Collins S, Duncombe G, et al. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. Int J Gynecol Obstet. 2019;146(1):20-4.
8. Hecht JL, Baergen R, Ernst LM, Katzman PJ, Jacques SM, Jauniaux E, et al. Classification and reporting guidelines for the pathology diagnosis of placenta accreta spectrum (PAS) disorders: recommendations from an expert panel. Mod Pathol. 2020;33:2382-96.
9. Jauniaux E, Zosmer N, Subramanian D, Shaikh H, Burton GJ. Ultrasound-histopathologic features of the utero-placental interface in placenta accreta spectrum. Placenta. 2020;97:58-64.
10. Eli Geva, David G. Ginzinger, Charles J. Zaloudek, Dan H. Moore AB, Jaffe RB. Human placental vascular development: Vasculogenic and angiogenic (branching

and nonbranching) transformation is regulated by Vascular Endothelial Growth Factor-A, Angiopoietin-1, and Angiopoietin-2. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(9):4213-24.

11. Abhinand CS, Raju R, Soumya SJ, Arya PS, Sudhakaran PR. VEGF-A/VEGFR2 signaling network in endothelial cells relevant to angiogenesis. J Cell Commun Signal. 2016;10(4):347-54.
12. Pecorino L. Molecular biology of cancer mechanisms, targets, and therapeutics. 3<sup>rd</sup> ed. United Kingdom: Oxdord University Press; 2012. 209-11 p.
13. Kumazaki K, Nakayama M, Suehara N, Wada Y. Expression of vascular endothelial growth factor, placental growth factor, and their receptors Flt-1 and KDR in human placenta under pathologic conditions. Hum Pathol. 2002;33(11):1069-77.
14. Tseng JJ, Chou MM, Hsieh YT, Wen MC, Ho ESC, SL Hsu. Differential expression of vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in placentae from pregnancies complicated by placenta accreta. Placenta. 2006;27:70-8.
15. Duzyj CM, Buhimschi IA, Laky CA, Cozzini G, Zhao G, Wehrum M, et al. Extravillous trophoblast invasion in placenta accreta is associated with differential local expression of angiogenic and growth factors: a cross-sectional study. BJOG. 2018;125(11):1441-8.
16. Li N, Yang T, Yu W, Liu H, Qiao C, Liu C. The role of Zeb1 in the pathogenesis of morbidly adherent placenta. Mol Med Rep. 2019;20(3):2812-22.
17. Ramakrishnan S, Anand V, Roy S. Vascular endothelial growth factor signaling in hypoxia and inflammation. J Neuroimmune Pharmacol. 2014;9(2):142-60.
18. Chen Y, Wang L, Bao J, Sha X, Cui L, Huang Q, et al. Persistent hypoxia induced autophagy leading to invasiveness of trophoblasts in placenta accreta. J Matern Neonatal Med. 2019;1-7.
19. Yan JY, Chen PP, Jiang LL, Zhang HL, Han Q, Chen RX, et al. Exploration on the relationship between hypoxia inducible factor-1α and morbidly adherent placenta. Clin Exp Obstet Gynecol. 2020;47(4):565-70.
20. Baergen RN, Gersell DJ, Kraus FT. Diseases of the placenta. R.J Kurman et al,

- editor. USA: Springer; 2018. 41-7 p.
21. Arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI. 2020.
  22. Baergen RN. Manual of pathology of the human placenta. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Springer; 2011. 111-4 p.
  23. Dannheim K, Shainker SA, Hecht JL. Hysterectomy for placenta accreta; methods for gross and microscopic pathology examination. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(5):951-8.