

TESIS

HUBUNGAN KADAR FERRITIN DAN *PREGNANCY-ASSOCIATED PLASMA PROTEIN A* (PAPP-A) PADA KEJADIAN PLASENTA AKRETA: STUDI KASUS PADA PEMERIKSAAN IMUNOHISTOKIMIA



dr. Abdillah Husada
04052782125010

**PROGRAM STUDI SPESIALIS OBSTETRI DAN GINEKOLOGI 1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2025**

TESIS

HUBUNGAN KADAR FERRITIN DAN *PREGNANCY-ASSOCIATED PLASMA PROTEIN A* (PAPP-A) PADA KEJADIAN PLASENTA AKRETA: STUDI KASUS PADA PEMERIKSAAN IMUNOHISTOKIMIA

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Spesialis Obstetri dan Ginekologi



**dr. Abdillah Husada
04052782125010**

**PROGRAM STUDI SPESIALIS OBSTETRI DAN GINEKOLOGI 1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2025**

HALAMAN PENGESAHAN

HUBUNGAN KADAR FERRITIN DAN *PREGNANCY-ASSOCIATED PLASMA PROTEIN A* (PAPP-A) PADA KEJADIAN PLASENTA AKRETA: STUDI KASUS PADA PEMERIKSAAN IMUNOHISTOKIMIA

TESIS

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Spesialis Obstetri dan Ginekologi

Oleh :

**dr. Abdillah Husada
04052782125010**

Palembang 28 Oktober 2025

Pembimbing I:

**Dr. dr. Peby Maulina Lestari, Sp. OG, Subsp. K.Fm
NIP. 197902222009122001**

(.....)

Pembimbing II:

**Dr. dr. Putri Mirani, Sp. OG, Subsp. K.Fm
NIP. 197803072009122002**

(.....)

Pembimbing III:

**Prof. Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M. Biomed
NIP. 196609291996011001**

(.....)

Pembimbing IV:

**dr. Citra Dewi, Sp. PA, Subsp. O.G.P (K)
NIP. 198012052010122001**

(.....)

Mengetahui,

**Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**



**dr. Irawan Sastradinata, Sp. OG, Subsp. Onk, S.H, MARS
NIP. 19681018 199603 1002**

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Tesis ini dengan judul “Hubungan Kadar Ferritin dan *Pregnancy-Associated Plasma Protein A* (PAPP-A) pada Kejadian Plasenta Akreta: Studi Kasus pada Pemeriksaan Imunohistokimia” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Spesialis Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada Agustus 2025.

Palembang, 28 Oktober 2025
Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Tesis

Ketua:

dr. Firmansyah Basir, Sp.O.G, Subsp. Obginsos, MARS
NIP. 197209192005011005

Sekretaris:

dr. Abarham Martadiansyah, Sp.O.G, Subsp. K.Fm
NIP. 198203142015041002

Anggota:

dr. Irawan Sastradinata, Sp.O.G, Subsp. Onk, SH, MARS
NIP. 196810181996031002

Dr. dr. Heriyadi Manan, Sp.O.G, Subsp. FER, MARS
NIP. 195811191987121001

dr. Asrol Byrin, Sp.O.G, Subsp. Obginsos
NIP. 130528121

(.....)

(.....)

(.....)

(.....)

(.....)

Mengetahui,
Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

(.....)

dr. Irawan Sastradinata, Sp.OG, Subsp. Onk, SH, MARS
NIP. 196810181996031002

Koordinator Program Studi Sp1 Obgin
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya



Dr. dr. Peby Maulina Lestari, Sp.OG, Subsp. K.Fm
NIP. 197902212009122001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Abdillah Husada

NIM : 04052782125010

Judul : Hubungan Kadar Ferritin dan *Pregnancy-Associated Plasma Protein A* (PAPP-A) pada Kejadian Plasenta Akreta: Studi Kasus pada Pemeriksaan Imunohistokimia

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku. Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 28 Oktober 2025



dr. Abdillah Husada

HALAMAN PERSEMBAHAN

بِاللهِ بِسْمِ اللهِ تَوَكَّلْتُ عَلَى اللهِ وَلَا حَوْلَ وَلَا قُوَّةَ إِلَّا بِاللهِ

“Dengan nama Allah, aku bertawakal kepada Allah. Tidak ada daya dan kekuatan kecuali dengan (pertolongan) Allah”
(H.R. Abu Daud no.5094 dan Tirmidzi no. 3426)

Untuk istri dan anakku yang selalu menemani, mendukung, membantu, berjuang, bertahan, dan selalu saling menguatkan.

Untuk orang tua dan mertua dan adik yang selalu memberi dukungan dan doa kepada Allah SWT.

Jazakallah khairan.

KATA PENGANTAR



Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas berkat rahmat, hidayah dan kasih sayangNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul ” **Hubungan Kadar Ferritin dan *Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A)* pada Kejadian Plasenta Akreta: Studi Kasus pada Pemeriksaan Imunohistokimia**”. Tidak lupa shalawat serta salam ke hadirat Rasulullah Muhammad SAW yang menjadi lentera di hati manusia dari zaman jahiliyah menuju zaman terang benderang penuh dengan ilmu pengetahuan.

Penulis menyadari kesempurnaan hanyalah milik Allah SWT. Jika ada kesalahan dan kekurangan dalam tesis ini kiranya dapat dimaklumi dan kepada Allah SWT penulis mohon ampun. Dalam menyelesaikan tesis ini, penulis mendapatkan bimbingan serta bantuan. Teriring rasa hormat dan terimakasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada :

1. Kepada orang tua ku tersayang, Bapak Anton dan Ibu Sitti Rahmah, S.Pd, yang telah melahirkan, membesarkan, mendidik, membimbing, mendukung, mendoakan dan mencintai penulis dengan cinta kasih yang begitu besar. Juga kepada kedua mertua, Bapak Ahmad Junaidi Arief dan Ibu (Alm) dr. Endang Mardiningsih, Sp.PD-FINASIM atas dukungan dan doanya.
2. Kepada istri dan anakku tercinta dr. Amalia Dienanti Fadhillah, Muhammad Abid Abdillah, dan Adibah Khanza Abdillah. Terimakasih atas bantuan, perhatian, kesabaran, keikhlasan, nasehat, dukungan, kasih dan sayang yang kalian berikan selama ini.
3. Kepada adik-adikku, Citra Nurfajariah, S.Pd, Nazabila, Nadia Rahmawati Fauziah, S.Psi, dr. Tsabitha Ramadhani Inayah terimakasih banyak atas bantuan, semangat, dan doanya.

4. Yang terhormat Rektor Universitas Sriwijaya dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, yang telah memberikan kesempatan dan mengizinkan kepada penulis untuk belajar menggali ilmu pengetahuan dan menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
5. Yang terhormat Direktur RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang beserta jajarannya dan Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, yang telah memberikan kesempatan dan memfasilitasi baik sarana dan prasarana di Rumah Sakit selama penulis menempuh pendidikan.
6. Yang terhormat Dr. dr. Patiyus Agustiansyah, Sp.OG, Subsp. Onk, MARS selaku Ketua KSM Obstetri dan Ginekologi, dr. Irawan Sastradinata, Sp.OG, Subsp. Onk, SH, MARS selaku Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi dan Dr. dr. Peby Maulina Lestari, Sp.OG, Subsp. K.Fm selaku Koordinator Program Studi Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi 1 yang telah banyak memberikan kesempatan, waktu, dan pikiran dalam mendidik dan membimbing penulis.
7. Yang terhormat kepada para Guru dan Guru Besar Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, yaitu: dr. Wim T. Pangemanan, Sp.O.G, Subsp.K.Fm, Prof. dr. A. Kurdi Syamsuri, Sp.O.G. Subsp.K.Fm, M.Sc.Ed, dan Prof. dr. Syakroni Daud Rusydi, Sp.O.G, Subsp.Obginsos yang telah berdedikasi mendidik, membimbing, dan memberikan ilmu kepada penulis.
8. Yang terhormat para pembimbing tesis ini, yaitu: Dr. dr. Peby Maulina Lestari, Sp.OG, Subsp. K.Fm (Pembimbing I), Dr. dr. Putri Mirani, Sp.OG, Subsp. K.Fm (Pembimbing II), Prof. Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M. Biomed (Pembimbing III), dan dr. Citra Dewi, Sp.PA, Subsp. O.G.P (K) (Pembimbing IV), yang telah meluangkan waktu dan pikirannya untuk membimbing penulis dalam melakukan penelitian ini sampai selesai dalam bentuk sebuah Tesis.
9. Yang terhormat seluruh staf pengajar Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin

Palembang yang telah mendidik, membimbing, dan mengajarkan keahliannya kepada penulis serta nasehat yang bermanfaat. Semoga menjadi amal bagi guru-guru sekalian.

10. Yang terhormat seluruh staf Instalasi Rawat Inap, Rawat Jalan dan Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang telah membantu penulis dalam melakukan penelitian sampai selesai.
11. Kepada teman sejawat residen, dokter muda, paramedis, bidan serta seluruh karyawan dan karyawan di Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, atas kerjasama dan bantuannya penulis ucapkan banyak terimakasih.
12. Kepada teman-teman seperjuangan dr. Ulfa Primadhani, dr. Siti Annisa Nur Fathia, dr. M. Bardan Hanif, dr. Tria Puji Kurnia Sunazki, dr. Hana Andrina, dr. Abi Rafdi, dr. M. Al Farisi Sutrisno, dr. Leonard Chandra Parasian, dr. Kms. M. Afif Rahman, dr. Ahmad Ramadhanu, dr. Nadia Khoirunnisa Pasaribu, penulis ucapkan banyak terimakasih atas bantuan dan waktunya selama ini.

Hanya syukur yang penulis dapat rasakan atas semua ilmu dan pengalaman yang telah dilewati dan akhirnya penulis berharap semoga tesis ini bermanfaat dan diridhoi oleh Allah SWT. Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua.

Palembang, 28 Oktober 2025



dr. Abdillah Husada

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Sriwijaya, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Abdillah Husada

NIM : 04052782125010

Program Studi : Obstetri dan Ginekologi

Fakultas : Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya Hak Bebas Royalti Non-eksklusif (Non-exclusive Royalty-Free Right) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

Hubungan Kadar Ferritin dan *Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A)* pada Kejadian Plasenta Akreta: Studi Kasus pada Pemeriksaan Imunohistokimia

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Nonekklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Palembang, 28 Oktober 2025



dr. Abdillah Husada

ABSTRAK

HUBUNGAN KADAR FERRITIN DAN *PREGNANCY-ASSOCIATED PLASMA PROTEIN A (PAPP-A)* PADA KEJADIAN PLASENTA AKRETA: STUDI KASUS PADA PEMERIKSAAN IMUNOHISTOKIMIA

Latar Belakang: Plasenta akreta (SPA) adalah salah satu penyebab utama perdarahan obstetri dengan risiko komplikasi serius. Identifikasi biomarker prediktif seperti ferritin dan *Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A)* dapat membantu deteksi dini dan penatalaksanaan optimal.

Metode: Penelitian ini merupakan studi observasional dengan desain *case control* yang dilakukan di Poli Rawat Jalan, IGD, dan Bangsal Obstetri RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada Juni 2024–Juni 2025. Sampel terdiri dari 36 ibu hamil trimester tiga (18 dengan SPA dan 18 tanpa SPA). Kadar ferritin diukur dari serum maternal, sedangkan ekspresi PAPP-A dianalisis melalui pemeriksaan imunohistokimia jaringan plasenta. Analisis statistik menggunakan uji chi-square, Mann-Whitney U, kurva ROC, dan regresi logistik.

Hasil: Kadar ferritin serum secara signifikan lebih rendah pada kelompok SPA (32,8 [17,5-173,1] ng/mL berbanding 77,3 [31,1-193,2] ng/mL; $p = 0,003$) dan kadar ferritin rendah meningkatkan risiko SPA (OR: 5,50; 95%CI: 1,06-31,53). Ekspresi PAPP-A lebih tinggi pada kelompok SPA ($10,83 \pm 1,72$ berbanding $6,22 \pm 3,34$; $p < 0,001$) dan ekspresi PAPP-A ≥ 9 meningkatkan risiko SPA (OR: 13,00; 95%CI: 2,12-93,55). Ferritin dan PAPP-A abnormal secara bersama-sama berisiko SPA 12,57 (95%CI: 1,84-134,73) kali. Ekspresi PAPP-A abnormal lebih signifikan berisiko SPA dibandingkan ferritin.

Kesimpulan: Kadar ferritin rendah dan ekspresi PAPP-A tinggi berhubungan signifikan dengan kejadian SPA.

Kata Kunci: Plasenta akreta, ferritin, PAPP-A, imunohistokimia, biomarker, kehamilan trimester tiga

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN FERRITIN LEVELS AND PREGNANCY-ASSOCIATED PLASMA PROTEIN A (PAPP-A) IN PLACENTA ACCRETA: A CASE STUDY USING IMMUNOHISTOCHEMICAL EXAMINATION

Background: Placenta accreta (SPA) is a major cause of obstetric hemorrhage with high complication risks. Identifying predictive biomarkers such as ferritin and Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) may assist early detection and optimal management.

Methods: This observational case-control study was conducted from June 2024 to June 2025 at the Outpatient Clinic, Emergency Department, and Obstetrics Ward of Dr. Mohammad Hoesin General Hospital Palembang. The study involved 36 third-trimester pregnant women (18 with SPA and 18 without SPA). Maternal serum ferritin was measured, and placental PAPP-A expression was evaluated using immunohistochemistry. Statistical analyses included chi-square, Mann-Whitney U, ROC curve, and logistic regression.

Results: Serum ferritin was significantly lower in PAS group (32.8 [17.5-173.1] ng/mL vs. 77.3 [31.1-193.2] ng/mL; $p = 0.003$); low serum ferritin increased PAS risk (OR: 5.50; 95%CI: 1.06-31.53). PAPP-A expression was higher in PAS (10.83 ± 1.72 vs. 6.22 ± 3.34 ; $p < 0.001$) and PAPP-A expression ≥ 9 increased PAS risk (OR: 13.00; 95%CI: 2.12-93.55). Combined abnormal ferritin and PAPP-A increased PAS by 12.57 (95%CI: 1.84-134.73) times. Abnormal PAPP-A is more significant to PAS than ferritin.

Conclusion: Low ferritin and high PAPP-A expression are significantly associated with SPA.

Keywords: Placenta accreta, ferritin, PAPP-A, immunohistochemistry, biomarker, third trimester pregnancy

RINGKASAN

HUBUNGAN KADAR FERRITIN DAN *PREGNANCY-ASSOCIATED PLASMA PROTEIN A (PAPP-A)* PADA KEJADIAN PLASENTA AKRETA: STUDI KASUS PADA PEMERIKSAAN IMUNOHISTOKIMIA

Karya tulis ilmiah berupa Tesis, 28 Oktober 2025

dr. Abdillah Husada; dibimbing oleh Peby Maulina Lestari, Putri Mirani, Irsan Saleh, Citra Dewi

Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

xx, 116 halaman, 8 tabel, 15 gambar

Plasenta akreta (SPA) merupakan gangguan implantasi plasenta yang dapat menyebabkan perdarahan hebat saat persalinan dan menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas maternal. Deteksi dini kondisi ini sangat penting dalam praktik obstetri modern. Beberapa studi menunjukkan bahwa kadar ferritin dan ekspresi *Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A)* berperan dalam proses invasi trofoblas dan bisa menjadi biomarker potensial dalam mendeteksi SPA. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan kadar ferritin serum dan ekspresi PAPP-A pada jaringan plasenta dengan kejadian plasenta akreta, serta mengevaluasi akurasi keduanya sebagai prediktor kejadian SPA.

Penelitian ini adalah studi observasional dengan desain case control, dilakukan dari Juni 2023 hingga Juni 2024 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Sampel terdiri dari 36 ibu hamil trimester tiga yang terbagi menjadi dua kelompok: 18 pasien dengan SPA dan 18 pasien tanpa SPA. Kadar ferritin diukur dari serum maternal, sementara ekspresi PAPP-A dianalisis menggunakan imunohistokimia pada jaringan plasenta. Data dianalisis dengan uji Chi-square, Mann-Whitney U, kurva ROC, dan regresi logistik untuk menentukan hubungan, titik potong, dan akurasi diagnostik kedua biomarker.

Kadar ferritin serum secara signifikan lebih rendah pada kelompok SPA (32,8 [17,5-173,1] ng/mL berbanding 77,3 [31,1-193,2] ng/mL; $p = 0,003$) dan kadar ferritin rendah meningkatkan risiko SPA (OR: 5,50; 95%CI: 1,06-31,53). Ekspresi PAPP-A lebih tinggi pada kelompok SPA ($10,83 \pm 1,72$ berbanding $6,22 \pm 3,34$; $p < 0,001$) dan ekspresi PAPP-A ≥ 9 meningkatkan risiko SPA (OR: 13,00; 95%CI: 2,12-93,55). Ferritin dan PAPP-A abnormal secara bersama-sama berisiko SPA 12,57 (95%CI: 1,84-134,73) kali. Ekspresi PAPP-A abnormal lebih signifikan berisiko SPA dibandingkan ferritin.

Hasil penelitian ini mengindikasikan adanya peran penting kadar ferritin yang rendah dan ekspresi PAPP-A yang tinggi dalam kejadian SPA. Ferritin, sebagai indikator cadangan besi dan status inflamasi, diduga terlibat dalam gangguan diferensiasi trofoblas dan remodeling vaskular yang tidak adekuat. PAPP-A diketahui meningkatkan aktivitas IGF (*Insulin-like Growth Factor*) yang memperkuat proses invasi trofoblas, yang berkontribusi terhadap implantasi plasenta abnormal. Dengan sensitivitas dan spesifisitas yang cukup tinggi, ferritin dan PAPP-A memiliki potensi sebagai biomarker prediktif

yang dapat dimanfaatkan dalam skrining risiko SPA secara non-invasif sebelum persalinan.

Kadar ferritin serum yang rendah dan ekspresi PAPP-A yang tinggi berhubungan signifikan dengan kejadian plasenta akreta. Keduanya memiliki potensi sebagai biomarker prediktif untuk SPA, terutama pada kehamilan trimester akhir. Penelitian ini mendukung penggunaan ferritin dan PAPP-A sebagai alat bantu diagnostik dalam identifikasi dini risiko SPA, yang sangat krusial dalam penatalaksanaan obstetri modern.

Kata Kunci: Plasenta akreta, ferritin, PAPP-A, imunohistokimia, biomarker, kehamilan trimester tiga
Kepustakaan 74 (2010-2025)

DAFTAR ISI

	Halaman
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Manfaat Akademis	5
1.4.2. Manfaat Klinis.....	5
1.4.3. Manfaat bagi Masyarakat.....	5
1.5. Hipotesis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Spektrum Plasenta Akreta (SPA).....	7
2.1.1. Definisi	7
2.1.2. Epidemiologi	8
2.1.3. Etiologi	8
2.1.4. Faktor Risiko	8
2.1.5. Patofisiologi	10
2.1.6. Histopatologi.....	10
2.1.7. Diagnosis.....	10
2.1.8. Tata Laksana	12
2.1.9. Prognosis.....	14
2.1.10. Komplikasi.....	14
2.1.11. Implantasi Normal.....	15
2.2. Ferritin.....	19
2.2.1. Fisiologi Ferritin.....	19
2.2.2. Ferritin dan kehamilan	21
2.2.3. Hubungan Kadar Ferritin Serum dengan Penyembuhan Luka dan Kejadian SPA.....	22
2.2.4. Ferritin sebagai biomarker SPA	25
2.3. <i>Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)</i>	25
2.3.1. Peran PAPP-A pada kehamilan.....	25
2.3.2. Peran PAPP-A sebagai Biomarker SPA.....	26
2.3.3. Pemeriksaan Imunohistokimia PAPP-A pada Plasenta Akreta	29
2.4. Kerangka Teori	36
2.5. Kerangka Konsep.....	36
BAB III METODE PENELITIAN	38
3.1. Jenis Penelitian	38
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	38
3.3. Populasi dan Sampel	38
3.3.1. Populasi	38
3.3.2. Sampel	38

3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	38
3.4.1. Kriteria Kasus	38
3.4.2. Kriteria Kontrol	39
3.4.3. Kriteria Eksklusi	39
3.5. Besar sampel penelitian	39
3.6. Variabel Penelitian	40
3.7. Definisi Operasional.....	41
3.8. Prosedur Kerja	44
3.9. Cara Pengumpulan data	44
3.10. Analisis Data.....	50
3.11. Alur Penelitian	51
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	53
4.1. Karakteristik Subjek Penelitian	53
4.2. Analisis Hubungan Kadar Ferritin Serum dan Kejadian SPA.....	54
4.3. Analisis Hubungan Ekspresi PAPP-A dan Kejadian SPA	55
4.4. Analisis Keberadaan Risiko Gabungan.....	57
4.5. Stratifikasi Risiko SPA.....	58
BAB V PEMBAHASAN	61
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian	61
5.2. Hubungan Kadar Ferritin Serum dan Kejadian SPA	62
5.3. Hubungan Ekspresi PAPP-A dan Kejadian SPA	63
5.4. Peran Ferritin dan PAPP-A pada Kejadian SPA	65
5.5. Keterbatasan Penelitian	67
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	69
6.1. Simpulan.....	69
6.2. Saran.....	69

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. SPA, inkreta, dan perkreta. ¹⁴	7
Gambar 2.2. Proses implantasi normal ²⁶	19
Gambar 2.3. Metabolisme besi di dalam sel ²⁷	21
Gambar 2.4. Ferritin sebagai indikator simpanan besi di dalam tubuh ²⁸	21
Gambar 2.5. PAPP-A berperan dalam IGF <i>signaling</i> ³⁶	26
Gambar 2.6. Tahapan dasar pemeriksaan imunohistokimia (IHK).....	29
Gambar 2.7. Lokalisasi imunohistokimia PAPP-A dalam trofoblas manusia	33
Gambar 2.8. Ekspresi PAPP-A dalam sampel jaringan kanker payudara.	33
Gambar 2.9. Pemeriksaan imunohistokimia PAPP-A. IHK menunjukkan PAPP-A yang diekspresikan oleh sel desidua dan trofoblas ekstravili pada <i>maternal- fetal interface</i> pada usia kehamilan 13 minggu.....	34
Gambar 2.10. Kerangka Teori.....	36
Gambar 2.11. Kerangka Konsep	36
Gambar 3.1. Ilustrasi lokasi pengambilan sampel jaringan plasenta.	49

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	54
Tabel 4.2. Hubungan Kadar Ferritin serum dan Kejadian SPA	55
Tabel 4.3. Hubungan Skor PAPP-A dan Kejadian SPA	56
Tabel 4.4. Analisis Keberadaan Risiko Gabungan Terhadap SPA	58
Tabel 4.5. Analisis Stratifikasi Risiko, Iterasi Pertama	59
Tabel 4.6. Analisis Stratifikasi Risiko, Iterasi Akhir.....	59

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Lembar Persetujuan Keikutsertaan dalam Penelitian	85
Lampiran 2. Kuesioner Penelitian.....	91
Lampiran 3. Analisis Statistik.....	94
Lampiran 4. Biodata Peneliti	107
Lampiran 5. Surat Keterangan Layak Etik	109
Lampiran 6. Surat Izin Pelaksanaan Penelitian	110
Lampiran 7. Surat Izin Penelitian Instalasi Rawat Inap, Rawat Jalan	111
Lampiran 8. Pernyataan Memulai Pengambilan Data.....	112
Lampiran 9. Surat Keterangan Selesai Pengambilan Data	113
Lampiran 10. Lembar Persetujuan Pembimbing Tesis	114
Lampiran 11. Lembar Persetujuan Pengujian Tesis.....	115
Lampiran 12. Surat Pernyataan Keaslian Karya Ilmiah	116

DAFTAR SINGKATAN

ACOG	: <i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AFP	: <i>Alfa-fetoprotein</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
CI	: <i>Confidence Interval</i>
CK	: <i>Creatin kinase</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EVT	: <i>Extravillous trophoblast</i>
FIGO	: <i>Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
H-hCG	: <i>Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin</i>
HIF-1	: <i>Hypoxia-induced factor-1</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IGF	: <i>Insulin-like growth factor</i>
IHK	: <i>Imunhistokimia</i>
IK	: <i>Interval Kepercayaan</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
MRI	: <i>Magnetic resonance imaging</i>
OR	: <i>Odd Ratio</i>
PACE	: <i>Placenta Accreta Centre of Excellence</i>
PAI-1	: <i>Plasminogen 1</i>
PAPP-A	: <i>Pregnancy-associated plasma protein-A</i>
PLGF	: <i>Placental growth factor</i>
ROC	: <i>Receiver Operation Characteristic</i>
SC	: <i>Sectio caesaria</i>
SPA	: <i>Spektrum Plaseta Akreta</i>
USG	: <i>Ultrasonografi</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Spektrum plasenta akreta (SPA) didefinisikan sebagai invasi trofoblas abnormal ke dalam miometrium. Spektrum plasenta akreta (SPA) mengacu pada spektrum patologis invasi plasenta, meliputi plasenta inkreta, plasenta perkreta, dan SPA. Secara global pada tahun 2019, spektrum plasenta akreta (SPA) terjadi pada sekitar 0,17% kehamilan (1:588 kehamilan).¹ Di Asia, studi *China Labor and Delivery Survey* pada tahun 2015–2016 yang melibatkan 75.132 kelahiran di 96 rumah sakit menemukan prevalensi SPA sebesar 2,20%.² Di Indonesia, RSUD dr. Soetomo Surabaya yang merupakan pusat rujukan kasus akreta, melaporkan insiden 4% dari total persalinan (156 kasus).³ Di Palembang, data internal dari RSUP Dr. Mohammad Hoesin menunjukkan bahwa selama periode 2018–2021, terdapat 56 ibu hamil yang mengalami spektrum plasenta akreta (SPA) dengan karakteristik penderita antara lain usia rata-rata sekitar 34 tahun, multiparitas, plasenta previa, dan riwayat sesar ≥ 2 kali. Mortalitas ibu pada gangguan SPA sebagian besar merupakan konsekuensi dari perdarahan masif, koagulopati, dan kegagalan multi-organ. Angka mortalitas ibu akibat SPA adalah 7% namun dapat meningkat hingga 30% tanpa adanya diagnosis antenatal.⁴

Faktor risiko utama spektrum plasenta akreta (SPA) adalah riwayat tindakan bedah pada uterus, terutama persalinan sesar yang dapat meningkatkan insiden SPA dari sekitar 0,3% pada satu kali sesar hingga lebih dari 7% pada lima kali sesar atau lebih.⁴ Luka pada segmen bawah uterus akibat operasi sesar sering menjadi lokasi implantasi abnormal trofoblas, terutama jika disertai plasenta previa. Tindakan bedah lain seperti miomektomi, kuretase berulang, metroplasti, histeroskopi, dan ablasi endometrium juga berkontribusi terhadap peningkatan risiko karena dapat merusak endometrium basal dan miometrium sehingga mempermudah

invasi trofoblas yang patologis.⁵ Faktor lain yang turut berperan meliputi usia ibu di atas 35 tahun, penggunaan teknologi reproduksi berbantu, multiparitas, riwayat endometritis, sindrom Asherman, iradiasi pelvis, kelainan rahim seperti adenomiosis, fibroid submukosa, dan bentuk uterus yang tidak normal.^{6,7}

Etiologi utama spektrum plasenta akreta (SPA) adalah penyembuhan luka uterus yang tidak sempurna, terutama pada bekas operasi. Proses ini dipengaruhi oleh keseimbangan faktor angiogenik dan faktor hipoksia, yang penting dalam regenerasi jaringan dan invasi trofoblas.^{8,9} Faktor angiogenik seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Placental Growth Factor* (PlGF), dan *Pregnancy-Associated Plasma Protein-A* (PAPP-A) yang berperan membentuk pembuluh darah baru sedangkan faktor hipoksia seperti *Hypoxia-Inducible Factor 1* (HIF-1) dan ferritin mendukung adaptasi sel dan aktivasi makrofag M2 untuk penyembuhan. Gangguan pada ekspresi VEGF, PlGF, ferritin, PAPP-A dapat menciptakan hipoksia persisten yang mengganggu pemulihan dan menyebabkan invasi plasenta abnormal sehingga pemeriksaannya biomarker ini sangat penting.¹⁰

Meskipun belum ada penelitian yang secara langsung mengaitkan kadar ferritin dengan spektrum plasenta akreta (SPA), ferritin berperan dalam penyembuhan luka melalui pengaruhnya terhadap fungsi makrofag dalam regulasi inflamasi dan perbaikan jaringan. Menurut studi Bartels dkk., selama fase penyembuhan, makrofag menyerap zat besi dan berpolarisasi ke fenotipe M2 yang bersifat *pro-healing* sehingga mendukung reepitelisasi dan pembentukan matriks ekstraseluler.¹¹ selain itu Bartels dkk. juga melaporkan bahwa zat besi meningkatkan diferensiasi makrofag dan produksi kemokin, sedangkan penelitian Oliveira dkk., pada tikus Wistar menemukan bahwa suplementasi zat besi dan terapi cahaya LED dapat meningkatkan proliferasi fibroblas serta mempercepat penyembuhan luka, terutama pada kondisi anemia.¹² Selain itu, studi oleh Desai dkk., menunjukkan bahwa faktor hipoksia juga berperan penting melalui *hypoxia-induced factor-1* (HIF-1) yang berkontribusi pada seluruh tahap

penyembuhan, termasuk migrasi sel, sintesis matriks, dan pelepasan faktor pertumbuhan.¹³ Studi oleh Behrouzi dkk., menunjukkan kadar ferritin serum yang tinggi diperkirakan dapat memperbaiki proses penyembuhan luka, sekaligus berpotensi menjadi biomarker penting pada kondisi SPA.¹⁴

Studi oleh Belousova dkk., menunjukkan bahwa pada trimester pertama, kadar PAPP-A yang lebih tinggi secara signifikan berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya plasenta akreta.¹⁵ Studi oleh Wang dkk., di Universitas Jining, Cina, melaporkan bahwa peningkatan kadar PAPP-A serum pada trimester pertama berhubungan signifikan dengan risiko SPA (OR 2,74; 95% CI: 1,51–4,95; $p < 0,05$).¹⁶ Hasil serupa juga ditemukan oleh Desai dkk., yang menunjukkan kadar PAPP-A pada trimester pertama lebih tinggi pada pasien dengan SPA dibandingkan tanpa SPA ($p = 0,002$). Studi oleh Desai dkk., juga menunjukkan bahwa peningkatan ini diduga berkaitan dengan vaskularisasi abnormal pada SPA yang mengubah sirkulasi biomarker plasenta ke dalam sirkulasi ibu.¹³ Pemeriksaan PAPP-A dapat diperiksa menggunakan serum dan *immunohistochemistry* (IHK). Pemeriksaan PAPP-A dengan IHK dinilai lebih akurat karena mampu menunjukkan distribusi dan intensitas ekspresi langsung pada sel trofoblas dibandingkan dengan serum.^{16,17} Oleh karena itu, pemeriksaan kadar PAPP-A trimester pertama dinilai berpotensi sebagai metode identifikasi dini pasien berisiko tinggi SPA sehingga memungkinkan pemantauan ketat dan penatalaksanaan yang lebih tepat.

Penggabungan dua biomarker di atas dapat meningkatkan akurasi diagnosis prenatal gangguan SPA dibandingkan dengan USG saja. Ferritin sebagai faktor hipoksia jaringan yang mengganggu pemulihan dan menyebabkan invasi plasenta abnormal sedangkan peningkatan kadar PAPP-A berhubungan dengan peningkatan kejadian akreta pada trimester pertama, namun belum ada penelitian pada trimester tiga. Oleh karena itu maka peneliti ingin membuktikan bahwa PAPP-A yang meningkat di trimester pertama juga akan terlihat melalui gambaran *immunohistochemistry* (IHK) PAPP-A pada jaringan plasenta post partum

pada trimester ketiga yang diharapkan dapat meningkatkan nilai diagnostik dalam memprediksi kejadian SPA. Dengan adanya biomarker SPA, diagnosis dini dapat tercapai dan meningkatkan luaran yang baik bagi ibu dan janin.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah menganalisis hubungan antara kadar ferritin dan gambaran IHK ekspresi PAPP-A dengan kejadian SPA.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan kadar ferritin dan ekspresi PAPP-A dengan kejadian SPA.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menilai rerata kadar ferritin pada serum maternal pasien dengan SPA dan tanpa SPA.
2. Menganalisis ekspresi PAPP-A berdasarkan *imunostaining* pada jaringan plasenta pasien dengan SPA dan tanpa SPA.
3. Menganalisis hubungan kadar ferritin pada serum maternal dengan kejadian SPA.
4. Menganalisis hubungan ekspresi PAPP-A berdasarkan *imunostaining* pada jaringan plasenta dengan kejadian SPA.
5. Menganalisis hubungan antara keberadaan kadar ferritin yang abnormal bersama-sama dengan ekspresi PAPP-A yang abnormal dengan kejadian SPA.
6. Menganalisis faktor yang lebih dominan dalam peningkatan risiko SPA.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademis

1. Menambah ilmu pengetahuan tentang manfaat penentuan kadar Ferritin dan PAPP-A sebagai biomarker potensial untuk memprediksi kejadian SPA.
2. Sebagai bahan rujukan yang mendasari studi-studi berikutnya mengenai ferritin dan PAPP-A sebagai biomarker potensial untuk memprediksi kejadian SPA

1.4.2. Manfaat Klinis

1. Optimalisasi diagnosis dan tatalaksana segera dari SPA untuk meningkatkan luaran klinis
2. Meningkatkan kualitas layanan obstetri di mana diagnosis dini SPA berkaitan dengan tatalaksana segera, sehingga mampu menurunkan angka morbiditas serta mortalitas akibat kejadian SPA

1.4.3. Manfaat bagi Masyarakat

1. Mampu memberikan pengetahuan sehingga memudahkan dalam melakukan diagnosis dini SPA secara tepat dan tepat

1.5. Hipotesis

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah:

1. H0: tidak terdapat perbedaan kadar ferritin serum dan ekspresi PAPP-A pada kelompok SPA dan tanpa SPA.
2. H1: terdapat perbedaan kadar ferritin serum dan ekspresi PAPP-A pada kelompok SPA dan tanpa SPA.

DAFTAR PUSTAKA

1. Silver RM, Branch DW. Placenta Accreta Spectrum. *New England Journal of Medicine*. 2018 Apr 19;378(16):1529–36.
2. Ming Y, Zeng X, Zheng T, Luo Q, Zhang J, Zhang L. Epidemiology of placenta accreta spectrum disorders in Chinese pregnant women: A multicenter hospital-based study. *Placenta*. 2022 Aug;126:133–9.
3. Aryananda RA, Akbar A, Wardhana MP, Gumilar KE, Wicaksono B, Ernawati E, et al. New three-dimensional/four-dimensional volume rendering imaging software for detecting the abnormally invasive placenta. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2019 Jan 23;47(1):9–13.
4. Fonseca A, Ayres de Campos D. Maternal morbidity and mortality due to placenta accreta spectrum disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021 Apr;72:84–91.
5. Eshkoli T, Weintraub AY, Sergienko R, Sheiner E. Placenta accreta: risk factors, perinatal outcomes, and consequences for subsequent births. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Mar;208(3):219.e1-219.e7.
6. CARUSI DA. The Placenta Accreta Spectrum: Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2018 Dec;61(4):733–42.
7. Bowman Z, Eller A, Bardsley T, Greene T, Varner M, Silver R. Risk Factors for Placenta Accreta: A Large Prospective Cohort. *Am J Perinatol*. 2013 Dec 12;31(09):799–804.
8. Einerson BD, Gilner JB, Zuckerwise LC. Placenta Accreta Spectrum. *Obstetrics & Gynecology*. 2023 Jul;142(1):31–50.
9. Khong TY. The pathology of placenta accreta, a worldwide epidemic. *J Clin Pathol*. 2008 Dec;61(12):1243–6.
10. Nan MN, García-Osuna Á, Mora J, Trilla C, Antonijuan A, Orantes V, et al. Impact of Angiogenic and Cardiovascular Biomarkers for Prediction of Placental Dysfunction in the First Trimester of Pregnancy. *Biomedicines*. 2023 May 1;11(5).
11. Bartels HC, Postle JD, Downey P, Brennan DJ. Placenta Accreta Spectrum: A Review of Pathology, Molecular Biology, and Biomarkers. *Dis Markers*. 2018 Jul 3;2018:1–11.
12. Oliveira Sampaio SCP, de C. Monteiro JS, Cangussú MCT, Pires Santos GM, dos Santos MAV, dos Santos JN, et al. Effect of laser and LED phototherapies on the healing of cutaneous wound on healthy and iron-deficient Wistar rats and their impact on fibroblastic activity during wound healing. *Lasers Med Sci*. 2013 May 20;28(3):799–806.
13. Desai N, Krantz D, Roman A, Fleischer A, Boulis S, Rochelson B. Elevated first trimester PAPP-A is associated with increased risk of placenta accreta. *Prenat Diagn*. 2014 Feb;34(2):159–62.
14. Behrouzi-Lak T, Mortazavi M, Vazifeshenas S. Maternal Serum Ferritin Level in Prediction of Mothers with Appropriate-For-Gestational-Age (AGA), Small-For-Gestational Age (SGA), and

- Intrauterine Growth Restriction (IUGR). *Journal of Pediatric Perspectives*. 2021 Jul;9(7):13993–4002.
15. Belousova V, Ignatko I, Bogomazova I, Zarova E, Pesegova S, Samusevich A, et al. Combined First-Trimester PAPP-A and Free β -hCG Levels for the Early Diagnosis of Placenta Accreta Spectrum and Placenta Previa: A Case-Control Study. *Int J Mol Sci*. 2025 Jun 27;26(13):6187.
 16. Wang F, Chen S, Wang J, Wang Y, Ruan F, Shu H, et al. First trimester serum PAPP-A is associated with placenta accreta: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Mar 30;303(3):645–52.
 17. Christians JK, Beristain AG. ADAM12 and PAPP-A: Candidate regulators of trophoblast invasion and first trimester markers of healthy trophoblasts. *Cell Adh Migr*. 2016 Mar 3;10(1–2):147–53.
 18. Morlando M, Collins S. Placenta Accreta Spectrum Disorders: Challenges, Risks, and Management Strategies. *Int J Womens Health*. 2020 Nov;Volume 12:1033–45.
 19. Aggarwal R, Suneja A, Vaid NB, Yadav P, Sharma A, Mishra K. Morbidly Adherent Placenta: A Critical Review. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2012 Feb 20;62(1):57–61.
 20. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY, Thom EA, et al. Maternal Morbidity Associated With Multiple Repeat Cesarean Deliveries. *Obstetrics & Gynecology*. 2006 Jun;107(6):1226–32.
 21. Shepherd AM, Mahdy H. Placenta Accreta. 2025.
 22. Baldwin HJ, Patterson JA, Nippita TA, Torvaldsen S, Ibiebele I, Simpson JM, et al. Antecedents of Abnormally Invasive Placenta in Primiparous Women. *Obstetrics & Gynecology*. 2018 Feb;131(2):227–33.
 23. Kaser DJ, Melamed A, Bormann CL, Myers DE, Missmer SA, Walsh BW, et al. Cryopreserved embryo transfer is an independent risk factor for placenta accreta. *Fertil Steril*. 2015 May;103(5):1176–1184.e2.
 24. Heller DS, Wyand R, Cramer S. Recurrence of Basal Plate Myofibers, with Further Consideration of Pathogenesis. *Fetal Pediatr Pathol*. 2019 Jan 2;38(1):30–43.
 25. Saadati N, Nikbakht R, Jefrideh Y, Asadzadeh S. Epidemiology and Risk Factors of Placenta Accreta Spectrum in Pregnancies with Assisted Reproductive Technology: A Retrospective Study in Southwest of Iran. *Journal of Obstetrics, Gynecology and Cancer Research*. 2025 Jan 22;10(3):226–32.
 26. D’Antonio F, Iacovella C, Bhide A. Prenatal identification of invasive placentation using ultrasound: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2013 Nov;42(5):509–17.

27. O'Brien JM, Barton JR, Donaldson ES. The management of placenta percreta: Conservative and operative strategies. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Dec;175(6):1632–8.
28. Cunningham FG, Leveno KJ, Dashe JS, Barbara L. Hoffman BL, Spong CY, Casey BM. *Williams Obstetrics.* 26th ed. McGraw Hill; 2022.
29. Ornaghi S, Maraschini A, Donati S. Characteristics and outcomes of pregnant women with placenta accreta spectrum in Italy: A prospective population-based cohort study. *PLoS One.* 2021 Jun 4;16(6):e0252654.
30. McCall SJ, Mansour S, Khazaal J, Kayem G, DeJong J, Chahine R. Obstetric and haematological management and outcomes of women with placenta accreta spectrum by planned or urgent delivery: Secondary data analysis of a public referral hospital in Lebanon. *PLoS One.* 2024 May 8;19(5):e0302366.
31. Ochoa-Bernal MA, Fazleabas AT. Physiologic Events of Embryo Implantation and Decidualization in Human and Non-Human Primates. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 13;21(6):1973.
32. Cronin SJF, Woolf CJ, Weiss G, Penninger JM. The Role of Iron Regulation in Immunometabolism and Immune-Related Disease. *Front Mol Biosci.* 2019 Nov 22;6.
33. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti S V., Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev.* 2009 May;23(3):95–104.
34. Dorner B, Posthauer ME, Thomas D. The Role of Nutrition in Pressure Ulcer Prevention and Treatment. *Adv Skin Wound Care.* 2009 May;22(5):212–21.
35. JONSSON K, JENSEN JA, GOODSON WH, SCHEUENSTUHL H, WEST J, HOPF HW, et al. Tissue Oxygenation, Anemia, and Perfusion in Relation to Wound Healing in Surgical Patients. *Ann Surg.* 1991 Nov;214(5):605–13.
36. Sindrilaru A, Peters T, Wieschalka S, Baican C, Baican A, Peter H, et al. An unrestrained proinflammatory M1 macrophage population induced by iron impairs wound healing in humans and mice. *Journal of Clinical Investigation.* 2011 Mar 1;121(3):985–97.
37. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes: Cellular Mechanisms of Wound Repair. *Open Biol.* 2020;10(9).
38. Wilkinson HN, Upson SE, Banyard KL, Knight R, Mace KA, Hardman MJ. Reduced Iron in Diabetic Wounds: An Oxidative Stress-Dependent Role for STEAP3 in Extracellular Matrix Deposition and Remodeling. *Journal of Investigative Dermatology.* 2019 Nov;139(11):2368-2377.e7.
39. Kaneshige E. Serum ferritin as an assessment of iron stores and other hematologic parameters during pregnancy. *Obstetrics and gynecology.* 1981 Feb;57(2):238–42.

40. Guo Z, Yang H, Ma J. Maternal circulating biomarkers associated with placenta accreta spectrum disorders. *Chin Med J (Engl)*. 2023 Apr 20;136(8):995–7.
41. Shah KH, Anjum A, Nair P, Bhat P, Bhat RG, Bhat S. Pregnancy associated plasma protein A: An indicator of adverse obstetric outcomes in a South India population. *Turk J Obstet Gynecol*. 2020 Mar;17(1):40–5.
42. Conover CA, Oxvig C. PAPP-A: a promising therapeutic target for healthy longevity. *Aging Cell*. 2017 Apr;16(2):205–9.
43. Kim S-W, Roh J, Park C-S. Immunohistochemistry for Pathologists: Protocols, Pitfalls, and Tips. *J Pathol Transl Med*. 2016 Nov 15;50(6):411–8.
44. Lu Y, Li S, Wang T, Liao X, Mao L, Li Z. PAPP-A functions as a tumor suppressor and is downregulated in renal cell carcinoma. *FEBS Open Bio*. 2021 Jun 2;11(6):1593–606.
45. Sun IYC, Overgaard MT, Oxvig C, Giudice LC. Pregnancy-Associated Plasma Protein A Proteolytic Activity Is Associated with the Human Placental Trophoblast Cell Membrane. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Nov;87(11):5235–40.
46. Prithviraj P, Anaka M, Thompson EW, Sharma R, Walkiewicz M, Tutuka CSA, et al. Aberrant pregnancy-associated plasma protein-A expression in breast cancers prognosticates clinical outcomes. *Sci Rep*. 2020 Aug 13;10(1):13779.
47. Milman N, Taylor CL, Merkel J, Brannon PM. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1655S–62S.
48. Badan Pusat Statistik. Profil Statistik Kesehatan 2023. Jakarta; 2023 Dec.
49. Laporan Nasional Riskesdas 2018. Jakarta; 2018.
50. Kemenkes RI. Laporan Provinsi Sumatera Selatan Riskesdas 2018. Badan Litbangkes. 2019;532.
51. Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. Incidence and Risk Factors for Placenta Accreta/Increta/Percreta in the UK: A National Case-Control Study. *PLoS One*. 2012 Dec 27;7(12):e52893.
52. Kamara M, Henderson J, Doherty D, Dickinson J, Pennell C. The risk of placenta accreta following primary elective caesarean delivery: a case-control study. *BJOG*. 2013 Jun 28;120(7):879–86.
53. Robinson BK, Grobman WA. Effectiveness of Timing Strategies for Delivery of Individuals With Placenta Previa and Accreta. *Obstetrics & Gynecology*. 2010 Oct;116(4):835–42.
54. Lao TT, Hui SYA, Wong L Lo, Sahota DS. Iron deficiency anaemia associated with increased placenta praevia and placental abruption: a retrospective case-control study. *Eur J Clin Nutr*. 2022 Aug 17;76(8):1172–7.

55. Kloka JA, Friedrichson B, Jasny T, Blum LV, Choorapoikayil S, Old O, et al. Anaemia and red blood cell transfusion in women with placenta accreta spectrum: an analysis of 38,060 cases. *Sci Rep*. 2024 Feb 29;14(1):4999.
56. Plays M, Müller S, Rodriguez R. Chemistry and biology of ferritin. *Metallomics*. 2021 May 12;13(5).
57. Santhirapala V, Williams LC, Tighe HC, Jackson JE, Shovlin CL. Arterial Oxygen Content Is Precisely Maintained by Graded Erythrocytotic Responses in Settings of High/Normal Serum Iron Levels, and Predicts Exercise Capacity: An Observational Study of Hypoxaemic Patients with Pulmonary Arteriovenous Malformations. *PLoS One*. 2014 Mar 17;9(3):e90777.
58. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti S V. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2010 Aug;1800(8):760–9.
59. Zhao H, Wong RJ, Stevenson DK. The Impact of Hypoxia in Early Pregnancy on Placental Cells. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 7;22(18):9675.
60. Soares MJ, Iqbal K, Kozai K. Hypoxia and Placental Development. *Birth Defects Res*. 2017 Oct 16;109(17):1309–29.
61. 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. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2021 Apr 18;34(8):1297–303.
62. Desai N, Krantz D, Roman A, Fleischer A, Boulis S, Rochelson B. Elevated first trimester PAPP-A is associated with increased risk of placenta accreta. *Prenat Diagn*. 2014 Feb;34(2):159–62.
63. Thompson O, Otigbah C, Nnochiri A, Sumithran E, Spencer K. First trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy in pregnancies with abnormally invasive placentation. *BJOG*. 2015 Sep 2;122(10):1370–6.
64. Büke B, Akkaya H, Demir S, Sağol S, Şimşek D, Başol G, et al. Relationship between first trimester aneuploidy screening test serum analytes and placenta accreta. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018 Jan 2;31(1):59–62.
65. Kramer AW, Lamale-Smith LM, Winn VD. Differential expression of human placental PAPP-A2 over gestation and in preeclampsia. *Placenta*. 2016 Jan;37:19–25.
66. Conover CA, Oxvig C. The Pregnancy-Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) Story. *Endocr Rev*. 2023 Nov 9;44(6):1012–28.
67. Hamilton GS, Lysiak JJ, Han VKM, Lala PK. Autocrine-Paracrine Regulation of Human Trophoblast Invasiveness by Insulin-like Growth Factor (IGF)-II and IGF-Binding Protein (IGFBP)-1. *Exp Cell Res*. 1998 Oct;244(1):147–56.
68. McKinnon T, Chakraborty C, Gleeson LM, Chidiac P, Lala PK. Stimulation of Human Extravillous Trophoblast Migration by IGF-II Is Mediated by IGF Type 2 Receptor Involving Inhibitory G

- Protein(s) and Phosphorylation of MAPK. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Aug;86(8):3665–74.
69. Harris LK, Crocker IP, Baker PN, Aplin JD, Westwood M. IGF2 Actions on Trophoblast in Human Placenta Are Regulated by the Insulin-Like Growth Factor 2 Receptor, Which Can Function as Both a Signaling and Clearance Receptor¹. *Biol Reprod.* 2011 Mar 1;84(3):440–6.
 70. Lamale-Smith LM, Gumina DL, Kramer AW, Browne VA, Toledo-Jaldin L, Julian CG, et al. Uteroplacental Ischemia Is Associated with Increased PAPP-A2. *Reproductive Sciences.* 2020 Feb 28;27(2):529–36.
 71. Schiffer VMMM, Borghans CWJ, Arts N, Bons JAP, Severens-Rijvers CAH, van Kuijk SMJ, et al. The association between first trimester placental biomarkers and placental lesions of maternal vascular malperfusion. *Placenta.* 2021 Jan;103:206–13.
 72. Youssef A, Iosef C, Han VKM. Low-Oxygen Tension and IGF-I Promote Proliferation and Multipotency of Placental Mesenchymal Stem Cells (PMSCs) from Different Gestations via Distinct Signaling Pathways. *Endocrinology.* 2014 Apr 1;155(4):1386–97.
 73. Youssef A, Han VKM. Low Oxygen Tension Modulates the Insulin-Like Growth Factor-1 or -2 Signaling via Both Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor and Insulin Receptor to Maintain Stem Cell Identity in Placental Mesenchymal Stem Cells. *Endocrinology.* 2016 Mar 1;157(3):1163–74.
 74. Odibo AO, Zhong Y, Longtine M, Tuuli M, Odibo L, Cahill AG, et al. First-trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction. *Placenta.* 2011 Apr;32(4):333–8.