

EKSPRESI KADAR VCAM-1 (VASCULAR CELL ADHESION MOLECULE 1) PADA PASIEN PASD (PLACENTA ACCRETA SPECTRUM DISORDER) DIBANDINGKAN PASIEN DENGAN KEHAMILAN NORMAL

Dashari Ermandi Harahap¹, Hotma Partogi Pasaribu¹, Mohd. Rhiza Z. Tala¹

¹ Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara / RSUP Haji Adam Malik dan Rumah Sakit Jejaring, Medan, Indonesia

Korespondensi penulis: dasharihrp722@gmail.com

Abstract

Placenta accreta spectrum disorder (PASD) is an abnormal placental implantation associated with severe maternal morbidity and mortality, and its incidence continues to rise alongside the increase in cesarean deliveries. Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) is an inducible glycoprotein involved in trophoblast invasion, angiogenesis, and inflammation, all of which are implicated in the pathogenesis of PASD. This study aimed to compare pre-delivery serum VCAM-1 levels between pregnant women with PASD and those with normal pregnancy, and to explore its performance as a predictor of PASD. An analytic observational case-series was conducted at H. Adam Malik General Hospital and its affiliated network hospitals in Medan, Indonesia, from March to September 2024, involving 63 pregnant women (31 PASD, 32 normal pregnancy) recruited by consecutive sampling. Pre-delivery serum VCAM-1 was measured by ELISA and analyzed using independent t-test, one-way ANOVA, and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Mean serum VCAM-1 was significantly higher in the PASD group (398.77 ± 77.36 ng/mL) than in the normal pregnancy group (293.13 ± 161.93 ng/mL; $p=0.001$). Levels rose progressively across histopathological severity — accreta 301.78, increta 440.63, percreta 518.21 ng/mL ($p=0.007$) — and across FIGO ultrasound staging ($p=0.036$). ROC analysis yielded an AUC of 0.763 (95% CI 0.641–0.885) with a cut-off of 307 ng/mL, sensitivity 71%, and specificity 65.6%. Serum VCAM-1 was significantly associated with PASD and its severity, suggesting potential utility as an adjunctive biomarker for pre-delivery PASD risk stratification.

Keywords: Biomarker; Placenta accreta spectrum disorder; Pregnancy; Trophoblast invasion; VCAM-1.

Abstrak

Placenta accreta spectrum disorder (PASD) merupakan kelainan implantasi plasenta yang berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas maternal berat, dengan insidens yang terus meningkat seiring bertambahnya angka persalinan sesar. Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) merupakan glikoprotein inducible yang berperan dalam invasi trofoblas, angiogenesis, dan inflamasi — proses yang mendasari patogenesis PASD. Penelitian ini bertujuan membandingkan kadar VCAM-1 serum pra-persalinan antara ibu hamil dengan PASD dan kehamilan normal, serta menilai performa prediktifnya terhadap PASD. Penelitian analitik observasional dengan desain case-series dilakukan di RSUP Haji Adam Malik dan Rumah Sakit Jejaring di Medan, Indonesia, periode Maret–September 2024, melibatkan 63 ibu hamil (31 PASD dan 32 kehamilan normal) yang direkrut secara consecutive sampling. Kadar VCAM-1 diukur dengan ELISA dan dianalisis menggunakan uji t independen, one-way ANOVA, dan kurva ROC. Rerata kadar VCAM-1 secara signifikan lebih tinggi pada kelompok PASD ($398,77 \pm 77,36$ ng/mL) dibandingkan kelompok normal ($293,13 \pm 161,93$ ng/mL; $p=0,001$). Kadar VCAM-1 meningkat sesuai derajat keparahan histopatologi — akreta 301,78; inkreta 440,63; perkreta 518,21 ng/mL ($p=0,007$) — serta stadium FIGO berbasis USG ($p=0,036$). Analisis

ROC menghasilkan AUC 0,763 (IK 95% 0,641–0,885) dengan nilai cut-off 307 ng/mL, sensitivitas 71%, dan spesifisitas 65,6%. Kadar VCAM-1 berhubungan signifikan dengan PASD dan derajat keparahannya, sehingga berpotensi menjadi biomarker adjungtif untuk stratifikasi risiko PASD pra-persalinan.

Kata kunci: Biomarker; Invasi trofoblas; Kehamilan; Placenta accreta spectrum disorder; VCAM-1.

LATAR BELAKANG

Placenta accreta spectrum disorder (PASD) merupakan salah satu isu krusial dalam bidang obstetri modern karena berkaitan erat dengan morbiditas maternal berat, perdarahan pasca-persalinan masif, histerektomi peripartum, hingga kematian ibu. Kondisi ini ditandai oleh perlekatan atau invasi vili trofoblas yang abnormal ke dalam lapisan miometrium sebagai akibat gangguan pembentukan desidua basalis dan mencakup tiga varian: plasenta akreta, plasenta inkreta, serta plasenta perkreta (Jauniaux et al., 2018; Morlando & Collins, 2020). Karena PASD sering tidak menunjukkan gejala hingga fase kala tiga persalinan, kegagalan mengenali kondisi ini secara antenatal dapat menyebabkan perdarahan yang mengancam nyawa saat plasenta gagal terlepas.

Insidens PASD terus meningkat secara global, sejalan dengan peningkatan tindakan sectio caesarea (SC) sebagai faktor risiko utama. Sebuah studi multisenter di Tiongkok melaporkan prevalensi PASD sekitar 2,2% (IK 95% 0,76–4,95) dari total persalinan (Ming et al., 2022), sementara data dari Amerika Serikat menunjukkan 1 kasus per 272 kehamilan (Mogos et al., 2016). Risiko PASD meningkat dari 3% pada wanita dengan satu riwayat SC menjadi lebih dari 60% pada wanita dengan empat atau lebih riwayat SC yang disertai plasenta previa (American College of Obstetricians and Gynecologists & Society for Maternal-Fetal Medicine, 2021). Di Indonesia, tren SC yang terus meningkat menempatkan populasi ibu hamil pada risiko yang lebih tinggi terhadap PASD, sehingga deteksi dini menjadi kebutuhan klinis yang mendesak (Puspitasari et al., 2023).

Ultrasonografi merupakan modalitas diagnostik antenatal utama untuk PASD, tetapi akurasinya sangat bergantung pada pengalaman operator dan bervariasi antar-institusi (Wu et al., 2023; Faralli et al., 2022). Oleh karena itu, biomarker sirkulasi yang dapat memperkuat penilaian klinis-radiologis sangat dibutuhkan. Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) glikoprotein transmembran 90 kDa dari famili

imunoglobulin merupakan salah satu kandidat yang menjanjikan. VCAM-1 diekspresikan pada sel endotel, makrofag jaringan, sel dendritik, serta sel trofoblas plasenta, dan berperan sentral dalam angiogenesis, invasi trofoblas, adhesi seluler, serta rekrutmen leukosit selama proses implantasi plasenta (Troncoso et al., 2021; Kaur et al., 2023).

Bukti yang mendukung peningkatan kadar VCAM-1 pada kelainan implantasi plasenta telah dilaporkan oleh beberapa peneliti. Korkmazer et al. (2018) menunjukkan ekspresi VCAM-1 positif yang lebih tinggi pada jaringan plasenta dengan perlekatan abnormal, sedangkan Mansour et al. (2022) melaporkan kadar VCAM-1 serum yang secara signifikan lebih tinggi pada kelompok PASD dibandingkan kehamilan normal. Namun, Ersuz et al. (2023) tidak menemukan peningkatan yang serupa, sehingga menimbulkan inkonsistensi bukti klinis mengenai peran VCAM-1 dalam PASD.

Data mengenai kadar VCAM-1 serum pra-persalinan pada populasi Asia Tenggara khususnya Indonesia masih sangat terbatas. Selain itu, sebagian besar studi terdahulu hanya membandingkan PASD versus kehamilan normal secara dikotomi tanpa menstratifikasi berdasarkan derajat keparahan histopatologi (akreta, inkreta, perkreta) maupun stadium FIGO berbasis USG. Analisis stratifikasi ini penting karena tatalaksana bedah PASD sangat bergantung pada derajat invasi plasenta. Kesenjangan ini menegaskan perlunya penelitian yang secara langsung menilai perbedaan kadar VCAM-1 pada PASD versus kehamilan normal, sekaligus mengeksplorasi kaitan kadar VCAM-1 dengan derajat keparahan PASD berdasarkan histopatologi maupun FIGO.

Penelitian ini bertujuan untuk (1) membandingkan kadar VCAM-1 serum pra-persalinan pada ibu hamil dengan PASD dan kehamilan normal, (2) menilai perbedaan kadar VCAM-1 berdasarkan derajat keparahan histopatologi PASD (akreta, inkreta, perkreta), (3) menilai perbedaan kadar VCAM-1 berdasarkan stadium FIGO berbasis USG, serta (4) mengeksplorasi performa prediktif VCAM-1 terhadap PASD menggunakan analisis ROC.

KAJIAN TEORITIS

Placenta accreta spectrum disorder (PASD) merupakan spektrum kelainan implantasi plasenta di mana vili plasenta melekat atau menginvasi lapisan miometrium secara abnormal karena kegagalan pembentukan desidua basalis (Jauniaux & Burton,

2018). Klasifikasi FIGO membagi PASD menjadi tiga derajat: Grade 1 (placenta adherent/akreta — plasenta melekat pada permukaan miometrium tanpa invasi); Grade 2 (inkreta — invasi ke dalam miometrium); dan Grade 3 (perkreta — invasi menembus serosa hingga organ pelvis) (The International Federation of Gynecology and Obstetrics, 2023). Faktor risiko utama meliputi riwayat sectio caesarea, plasenta previa, riwayat kuretase, miomektomi, sindrom Asherman, serta multiparitas dan usia ibu lanjut (Shepherd & Mahdy, 2022; Morlando & Collins, 2020).

Diagnosis PASD secara definitif ditegakkan berdasarkan pemeriksaan histopatologi pasca-histerektomi yang menunjukkan vili korionik menempel langsung pada miometrium tanpa lapisan desidua (Hecht et al., 2020). Secara antenatal, ultrasonografi grayscale dan Doppler merupakan modalitas utama dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi (Wu et al., 2023; Faralli et al., 2022). FIGO merekomendasikan sistem staging klinis-USG PAS 0–3 untuk menilai kemungkinan invasi plasenta secara antenatal (The International Federation of Gynecology and Obstetrics, 2023; Zhang et al., 2023). Meskipun demikian, akurasi USG sangat bergantung pada operator, sehingga penambahan biomarker sirkulasi berpotensi meningkatkan akurasi stratifikasi risiko.

VCAM-1 (CD106) merupakan glikoprotein 90 kDa dari famili immunoglobulin yang diinduksi terutama oleh sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β melalui jalur NF- κ B (Troncoso et al., 2021; Qiu et al., 2022). Molekul ini terekspresi pada sel endotel yang teraktivasi, makrofag jaringan, sel dendritik, fibroblas, serta sel trofoblas plasenta. Selama respons inflamasi, VCAM-1 berinteraksi dengan integrin α 4 β 1 pada leukosit untuk memediasi adhesi, rolling, dan migrasi transendotelial leukosit ke jaringan target (Kaur et al., 2023). Selain fungsi imunologis, VCAM-1 juga berperan pro-angiogenik melalui aktivasi jalur NADPH oksidase 2, ROS, dan matriks metaloproteinase (Kaur et al., 2023).

Dalam kehamilan, VCAM-1 memainkan peran penting dalam plasentasi normal. Ekspresi VCAM-1 pada sel trofoblas dan endotel vaskular desidua memfasilitasi invasi trofoblas fisiologis, remodeling arteri spiralis, serta menjaga keseimbangan toleransi imun maternal terhadap janin (Pasaribu et al., 2023). Pada PASD, kombinasi antara peningkatan angiogenesis, invasi trofoblas yang berlebihan, dan aktivasi makrofag lokal diduga meningkatkan produksi VCAM-1 baik lokal maupun sirkulasi (Mansour et al.,

2022). Kadar VCAM-1 yang tinggi juga dilaporkan pada kondisi kehamilan patologis lain seperti preeklampsia dan kehamilan dengan COVID-19 (Pasaribu et al., 2023; Troncoso et al., 2021), yang mencerminkan peran VCAM-1 sebagai penanda disfungsi endotel dan inflamasi.

Hipotesis penelitian ini adalah terdapat perbedaan kadar VCAM-1 serum pra-persalinan yang bermakna antara ibu hamil dengan PASD dan kehamilan normal, dan kadar VCAM-1 meningkat sejalan dengan derajat keparahan PASD berdasarkan histopatologi maupun stadium FIGO.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain case-series yang bertujuan menilai hubungan kadar VCAM-1 serum pra-persalinan terhadap kejadian dan derajat keparahan PASD. Penelitian dilaksanakan di Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUP Haji Adam Malik Medan dan Rumah Sakit Jejaring Universitas Sumatera Utara pada periode Maret hingga September 2024. Persetujuan etik diperoleh dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

Populasi terjangkau adalah seluruh ibu hamil yang didiagnosis PASD berdasarkan pemeriksaan USG atau temuan pasca-persalinan setelah histerektomi. Pengambilan sampel dilakukan secara consecutive sampling. Besar sampel minimum dihitung menggunakan formula Lemeshow dengan referensi proporsi PASD 10% (ACOG & SMFM, 2021), tingkat kepercayaan 90% satu arah ($Z\alpha=1,64$), dan presisi 0,1; menghasilkan estimasi minimum 26 subjek per kelompok. Selama periode penelitian diperoleh 63 subjek: 31 dengan PASD dan 32 kehamilan normal.

Kriteria inklusi meliputi: (1) diagnosis PASD berdasarkan implantasi plasenta yang melebihi lapisan desidua basalis pada USG dan konfirmasi pasca-histerektomi; (2) tersedia data kadar VCAM-1 serum pra-persalinan; (3) usia kehamilan >32 minggu; (4) data rekam medis lengkap; dan (5) bersedia diikutsertakan. Kriteria eksklusi adalah pasien yang menghendaki konservasi fertilitas sehingga histerektomi tidak dilakukan.

Variabel bebas adalah kejadian dan derajat keparahan PASD yang dikonfirmasi berdasarkan temuan histopatologi pasca-histerektomi (akreta, inkreta, perkreta) serta stadium FIGO berbasis USG (PAS 1, PAS 2, PAS 3). Variabel terikat adalah kadar VCAM-1 serum pra-persalinan (satuan ng/mL). Pemeriksaan kadar VCAM-1 dilakukan

setidaknya tujuh hari sebelum persalinan menggunakan metode enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) di laboratorium patologi klinik RSUP Haji Adam Malik dan Rumah Sakit Jejaring.

Analisis data dilakukan dengan perangkat lunak statistik. Data disajikan sebagai rerata $\pm$ simpangan baku serta median (minimum–maksimum) untuk variabel numerik, dan jumlah (persentase) untuk variabel kategorik. Uji normalitas menggunakan Kolmogorov-Smirnov. Perbedaan proporsi variabel kategorik diuji dengan chi-square atau Fisher exact. Perbedaan kadar VCAM-1 antara dua kelompok (PASD vs. normal) diuji dengan independent t-test (atau Mann–Whitney bila tidak berdistribusi normal). Perbedaan kadar VCAM-1 antar subkelompok PASD (histopatologi dan FIGO) diuji dengan one-way ANOVA (atau Kruskal–Wallis). Kemampuan diskriminatif VCAM-1 terhadap PASD dinilai melalui analisis kurva ROC dengan menghitung area under the curve (AUC) beserta interval kepercayaan 95%, serta menentukan titik potong optimal berdasarkan indeks Youden. Tingkat kemaknaan ditetapkan pada $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Subjek Penelitian

Sebanyak 63 subjek diikutsertakan dalam penelitian, terdiri dari 31 ibu hamil dengan PASD (dikonfirmasi berdasarkan hasil histopatologi dan temuan USG) dan 32 ibu hamil dengan kehamilan normal. Karakteristik subjek disajikan pada Tabel 1. Rerata usia pada kelompok PASD lebih tinggi dibandingkan kelompok normal ($32,75 \pm 4,23$ vs. $29,78 \pm 4,53$ tahun), namun perbedaan ini tidak bermakna secara statistik ($p=0,594$). Mayoritas subjek berada pada rentang usia >30 tahun pada kelompok PASD dan 21–30 tahun pada kelompok normal ($p=0,055$). Tingkat pendidikan terbanyak pada kedua kelompok adalah SMA ($p=0,706$). Seluruh subjek dengan PASD merupakan non-primipara, dan status paritas berbeda bermakna antar-kelompok ($p=0,006$).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (n=63)

Karakteristik	Kategori	PASD (n=31)	Normal (n=32)	p
Usia (tahun)	Rerata $\pm$ SD	$32,75 \pm 4,23$	$29,78 \pm 4,53$	0,594 ^a
	Median (min–maks)	29 (23–38)	29 (23–38)	
Rentang usia, n	21–30 tahun	10 (32,3)	18 (56,3)	0,055 ^b

(%)				
Pendidikan, n (%)	>30 tahun	21 (67,7)	14 (43,8)	0,706 ^b
	SD	1 (3,2)	1 (3,1)	
Paritas, n (%)	SMP	3 (9,7)	4 (12,5)	0,006 ^b
	SMA	19 (61,3)	15 (46,9)	
	Perguruan Tinggi	8 (25,8)	12 (37,5)	
	Primipara	0 (0)	7 (21,9)	
	Non-primipara	31 (100)	25 (78,1)	

Keterangan: ^a Uji *t* independen; ^b Uji *chi-square*. Persentase pada karakteristik selain paritas dihitung ulang terhadap *n* masing-masing kelompok.

Sumber: Data primer penelitian (2024).

Kadar VCAM-1 Serum pada PASD dan Kehamilan Normal

Rerata kadar VCAM-1 serum pra-persalinan lebih tinggi secara bermakna pada kelompok PASD ($398,77 \pm 77,36$ ng/mL) dibandingkan kelompok kehamilan normal ($293,13 \pm 161,93$ ng/mL), dengan $p=0,001$ (Tabel 2). Median kadar VCAM-1 kelompok PASD juga lebih tinggi (440 ng/mL) dibandingkan kelompok normal (290 ng/mL). Perbedaan yang bermakna ini menunjukkan bahwa aktivasi molekul adhesi endotel-trofoblas lebih intens pada kondisi PASD dibandingkan implantasi plasenta normal.

Tabel 2. Perbedaan Kadar VCAM-1 Serum antara Kelompok PASD dan Kehamilan Normal

Kelompok	n	Rerata $\pm$ SD (ng/mL)	Median (min–maks)	p
PASD	31	$398,77 \pm 77,36$	440 (102–750)	0,001 ^a
Kehamilan normal	32	$293,13 \pm 161,93$	290 (141–540)	

Keterangan: ^a Uji *t* independen.

Sumber: Data primer penelitian (2024).

Kadar VCAM-1 Berdasarkan Derajat Histopatologi PASD

Pada kelompok PASD ($n=31$), distribusi hasil histopatologi meliputi plasenta akreta sebanyak 9 subjek (29,0%), plasenta inkreta 8 subjek (25,8%), dan plasenta perkreta 14 subjek (45,2%). Kadar VCAM-1 meningkat progresif sesuai derajat invasi: $301,78 \pm 72,16$ ng/mL pada akreta, $440,63 \pm 196,09$ ng/mL pada inkreta, dan $518,21 \pm 150,70$ ng/mL pada perkreta, dengan perbedaan yang bermakna secara statistik

($p=0,007$) (Tabel 3). Pola peningkatan ini konsisten dengan hipotesis biologis bahwa kadar VCAM-1 sirkulasi mencerminkan luasnya aktivasi endotel dan invasi trofoblas.

Tabel 3. Kadar VCAM-1 Serum Berdasarkan Hasil Histopatologi PASD

Hasil Histopatologi	n (%)	Rerata $\pm$ SD (ng/mL)	Median (min–maks)	p
Plasenta akreta	9 (29,0)	301,78 $\pm$ 72,16	283 (231–440)	0,007 ^a
Plasenta inkreta	8 (25,8)	440,63 $\pm$ 196,09	454,5 (102–697)	
Plasenta perkreta	14 (45,2)	518,21 $\pm$ 150,70	499 (282–750)	

Keterangan: ^a Uji one-way ANOVA.

Sumber: Data primer penelitian (2024).

Kadar VCAM-1 Berdasarkan Stadium FIGO Berbasis USG

Berdasarkan stadium FIGO yang ditentukan melalui temuan USG antenatal, subjek PASD terdistribusi sebagai PAS 1 sebanyak 11 subjek (35,5%), PAS 2 sebanyak 16 subjek (51,6%), dan PAS 3 sebanyak 4 subjek (12,9%). Rerata kadar VCAM-1 meningkat sejalan dengan stadium: 343,67 $\pm$ 128,02 ng/mL pada PAS 1; 399,20 $\pm$ 172,94 ng/mL pada PAS 2; dan 502,17 $\pm$ 129,72 ng/mL pada PAS 3, dengan perbedaan bermakna ($p=0,036$) (Tabel 4). Pola ini menegaskan bahwa kadar VCAM-1 sirkulasi berkorelasi dengan derajat keparahan PASD tidak hanya berdasarkan gold standard histopatologi tetapi juga berdasarkan penilaian antenatal USG.

Tabel 4. Kadar VCAM-1 Serum Berdasarkan Stadium FIGO PASD Berbasis USG

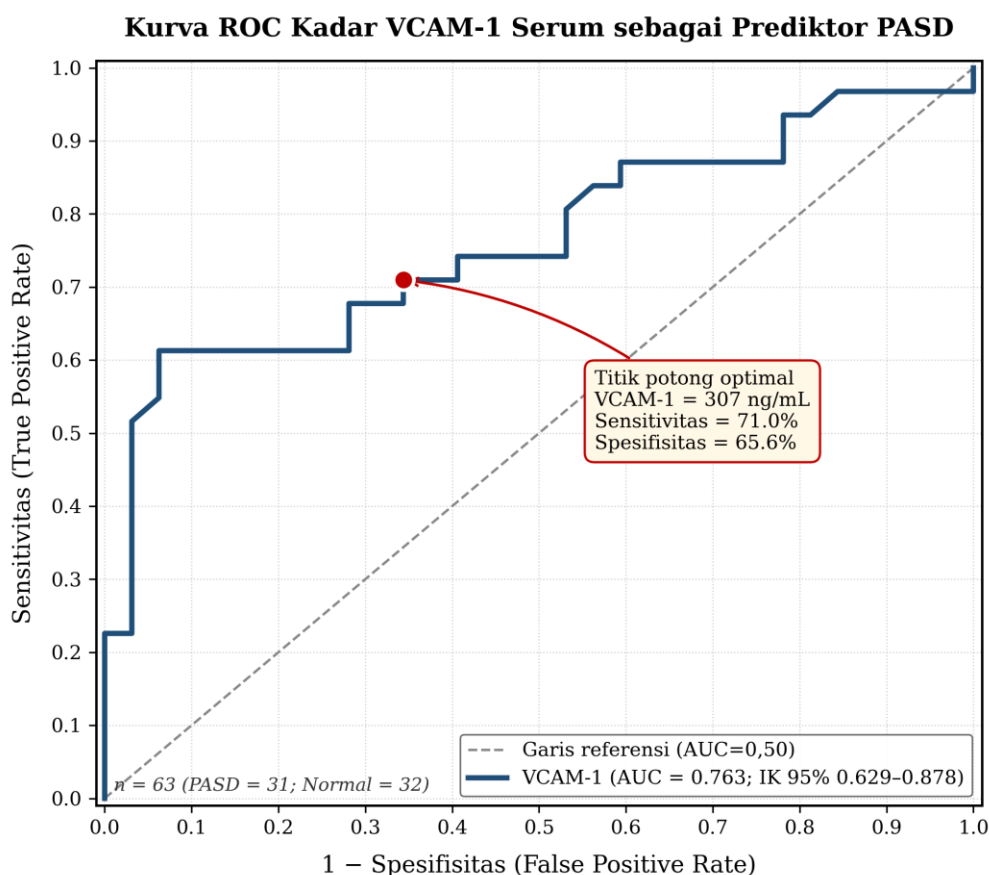
Stadium FIGO	n (%)	Rerata $\pm$ SD (ng/mL)	Median (min–maks)	p
PAS 1	11 (35,5)	343,67 $\pm$ 128,02	285 (231–579)	0,036 ^a
PAS 2	16 (51,6)	399,20 $\pm$ 172,94	320 (238–700)	
PAS 3	4 (12,9)	502,17 $\pm$ 129,72	456 (397–750)	

Keterangan: ^a Uji one-way ANOVA.

Sumber: Data primer penelitian (2024).

Kemampuan Prediktif VCAM-1 terhadap PASD

Analisis kurva ROC (Gambar 1) menghasilkan area under the curve (AUC) sebesar 0,763 (IK 95% 0,641–0,885), menunjukkan kemampuan diskriminatif yang cukup baik dari VCAM-1 serum untuk membedakan ibu hamil dengan PASD dan kehamilan normal. Titik potong optimal ditetapkan pada 307 ng/mL, dengan sensitivitas 71% dan spesifisitas 65,6%. Perlu ditekankan bahwa hasil ini menggambarkan performa diskriminatif — bukan kemampuan diagnostik definitif — sehingga penggunaan VCAM-1 di praktik klinis sebaiknya bersifat adjungtif terhadap ultrasonografi obstetri dan penilaian faktor risiko



Gambar 1. Kurva ROC kadar VCAM-1 serum sebagai prediktor PASD. Sumber: Data primer penelitian (2024).

Pembahasan

Temuan penelitian ini menunjukkan bahwa kadar VCAM-1 serum pra-persalinan pada kelompok PASD lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kelompok kehamilan

normal. Hasil ini konsisten dengan mekanisme patogenetik PASD yang melibatkan aktivasi endotel, invasi trofoblas berlebihan, dan angiogenesis lokal yang intens (Jauniaux & Burton, 2018; Jauniaux et al., 2018). VCAM-1 diinduksi oleh sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β melalui jalur NF- κ B (Kong et al., 2018; Troncoso et al., 2021), sehingga peningkatan kadarnya pada PASD mencerminkan intensitas respons inflamasi lokal yang menyertai penetrasi trofoblas ke lapisan miometrium.

Temuan ini sejalan dengan laporan Mansour et al. (2022) yang menunjukkan bahwa kadar VCAM-1 serum secara signifikan lebih tinggi pada kelompok PASD dibandingkan kehamilan normal. Korkmazer et al. (2018) juga melaporkan ekspresi VCAM-1 positif yang lebih tinggi pada jaringan plasenta dengan perlekatan abnormal. Meskipun demikian, hasil penelitian ini berbeda dengan Ersuz et al. (2023) yang tidak menemukan peningkatan VCAM-1 pada kelainan implantasi plasenta. Perbedaan ini dapat disebabkan oleh perbedaan populasi, waktu pengambilan sampel, kriteria diagnostik PASD, serta metode pengukuran biomarker.

Perbedaan kadar VCAM-1 berdasarkan derajat histopatologi (akreta < inkreta < perkreta; $p=0,007$) merupakan temuan penting yang memperluas literatur sebelumnya. Peningkatan progresif ini mendukung hipotesis bahwa VCAM-1 sirkulasi mencerminkan bukan hanya kejadian PASD, tetapi juga luas dan kedalaman invasi trofoblas. Pada plasenta perkreta, invasi vili yang menembus serosa disertai dengan neovaskularisasi masif dan aktivasi endotel di jaringan sekitar, yang plausibel menghasilkan pelepasan sVCAM-1 dalam jumlah lebih besar (Kaur et al., 2023; Qiu et al., 2022). Pola serupa juga terlihat pada stratifikasi berdasarkan stadium FIGO berbasis USG (PAS 1 < PAS 2 < PAS 3; $p=0,036$), yang menegaskan konsistensi biologis temuan.

Analisis ROC menghasilkan AUC 0,763 (IK 95% 0,641–0,885), yang termasuk dalam kategori kemampuan diskriminatif yang cukup. Titik potong 307 ng/mL memberikan sensitivitas 71% dan spesifisitas 65,6%. Nilai ini lebih rendah dibandingkan laporan Mansour et al. (2022) yang melaporkan sensitivitas 93,5% dan spesifisitas 96,8% pada titik potong 79,89 ng/mL. Perbedaan cut-off yang mencolok ini dapat disebabkan oleh perbedaan kit ELISA, variasi populasi, distribusi keparahan PASD (studi ini didominasi plasenta perkreta 45,2%), serta perbedaan waktu pengambilan sampel. Nilai cut-off yang lebih tinggi pada studi ini juga menjadi

masukannya penting bahwa penetapan nilai referensi VCAM-1 sebaiknya divalidasi lokal sebelum diterapkan di praktik klinis rutin.

Secara klinis, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa VCAM-1 berpotensi menjadi biomarker adjungtif dalam stratifikasi risiko PASD antenatal — bukan sebagai alat diagnostik definitif. Kadar VCAM-1 pra-persalinan >307 ng/mL pada ibu hamil dengan faktor risiko PASD dapat memperkuat kecurigaan klinis-radiologis dan memicu perencanaan multidisiplin yang lebih dini. Namun, karena spesifisitas VCAM-1 relatif moderat (65,6%) dan kadarnya juga meningkat pada kondisi inflamasi lain seperti preeklampsia dan infeksi (Pasaribu et al., 2023; Troncoso et al., 2021), interpretasi harus dilakukan bersama modalitas diagnostik utama, khususnya USG (Wu et al., 2023; Zhang et al., 2023).

Penelitian ini memiliki sejumlah keterbatasan. Pertama, desain case-series dengan jumlah sampel yang relatif kecil (63 subjek) membatasi kekuatan statistik terutama untuk subkelompok PAS 3 ($n=4$). Kedua, penelitian dilakukan di satu jejaring rumah sakit rujukan sehingga generalisasi ke populasi umum perlu berhati-hati. Ketiga, tidak dilakukan pengukuran biomarker inflamasi lain (misalnya TNF- α , IL-6, ICAM-1) yang dapat memperjelas kontribusi spesifik VCAM-1. Keempat, potensi confounder seperti infeksi, hipertensi kronis, dan diabetes gestasional tidak dianalisis secara mendalam. Kelima, penelitian ini bersifat observasional sehingga hasil hanya dapat diinterpretasikan sebagai asosiasi bukan hubungan kausal.

Penelitian di masa mendatang sebaiknya menggunakan desain prospektif dengan jumlah sampel yang lebih besar dan multisenter, disertai analisis biomarker inflamasi ganda serta stratifikasi terhadap faktor perancu. Validasi eksternal terhadap cut-off VCAM-1 pada populasi Indonesia perlu dilakukan sebelum penerapan klinis rutin.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kadar VCAM-1 serum pra-persalinan pada ibu hamil dengan PASD secara bermakna lebih tinggi dibandingkan ibu hamil dengan kehamilan normal ($398,77 \pm 77,36$ vs. $293,13 \pm 161,93$ ng/mL; $p=0,001$). Kadar VCAM-1 meningkat sejalan dengan derajat keparahan PASD baik berdasarkan histopatologi (akreta 301,78; inkreta 440,63; perkreta 518,21 ng/mL; $p=0,007$) maupun stadium FIGO berbasis USG (PAS 1 343,67; PAS 2 399,20; PAS 3 502,17 ng/mL; $p=0,036$). Analisis ROC menghasilkan AUC

0,763 (IK 95% 0,641–0,885) dengan titik potong optimal 307 ng/mL, sensitivitas 71%, dan spesifisitas 65,6%, menunjukkan kemampuan diskriminatif yang cukup — namun bukan definitif — untuk membedakan PASD dari kehamilan normal. Dengan mempertimbangkan keterbatasan desain observasional dan ukuran sampel yang relatif kecil, VCAM-1 berpotensi berfungsi sebagai biomarker adjungtif terhadap pemeriksaan USG dalam stratifikasi risiko PASD pra-persalinan, bukan sebagai pengganti modalitas diagnostik utama. Disarankan penelitian selanjutnya dilakukan secara prospektif multisenter dengan sampel yang lebih besar, disertai analisis biomarker inflamasi lain serta kontrol terhadap faktor perancu klinis (preeklampsia, infeksi, dan komorbid lainnya), sehingga cut-off VCAM-1 pada populasi Indonesia dapat divalidasi sebelum diterapkan secara luas di praktik klinis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, RSUP Haji Adam Malik Medan, serta seluruh Rumah Sakit Jejaring atas dukungan fasilitas dan akses data yang memungkinkan terlaksananya penelitian ini. Terima kasih juga disampaikan kepada Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara atas persetujuan etik penelitian, serta kepada seluruh subjek penelitian atas partisipasinya. Artikel ini merupakan bagian dari tesis Program Studi Magister Kedokteran Klinis, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara.

DAFTAR REFERENSI

- American College of Obstetricians and Gynecologists & Society for Maternal-Fetal Medicine. (2021). Obstetric care consensus no. 7: Placenta accreta spectrum. *Obstetrics & Gynecology*, 132(6), e259–e275.
- Berman, Z., Shieh-morteza, M., & Hahn, M. E. (2019). Ultrasonographic diagnosis of placenta accreta spectrum. *Current Radiology Reports*, 7(4), 1–9.
- Cali, G., Forlani, F., Lees, C., Timor-Tritsch, I., Palacios-Jaraquemada, J., Dall'Asta, A., ... Ferrazzi, E. (2019). Prenatal ultrasound staging system for placenta accreta spectrum disorders. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 53(6), 752–760.
- Carusi, D. (2022). Steps to minimize morbidity from unanticipated placenta accreta spectrum. *OBG Management*, 34(6), 30–35.

- Del Negro, V., Aleksa, N., Galli, C., Ciminello, E., Derme, M., Vena, F., ... Piccioni, M. G. (2020). Ultrasonographic diagnosis of placenta accreta spectrum (PAS) disorder: Ideation of an ultrasonographic score and correlation with surgical and neonatal outcomes. *Diagnostics*, 11(1), 1–10.
- Ersuz, R., Karapinar, O. S., & Dogan, S. (2023). Comparison of serum levels of cell adhesion molecules (E-selectin, P-selectin, ICAM-1, VCAM-1, LRG-1) in placental invasion and adhesion anomalies with patients with vaginal delivery and former cesarean. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 308, 1–8.
- Faralli, I., Del Negro, V., Chinè, A., Aleksa, N., Ciminello, E., & Piccioni, M. G. (2022). Placenta accreta spectrum (PAS) disorder: Ultrasound versus magnetic resonance imaging. *Diagnostics*, 12(11), 2769.
- Hecht, J. L., Baergen, R., Ernst, L. M., Katzman, P. J., Jacques, S. M., Jauniaux, E., ... Roberts, D. J. (2020). Classification and reporting guidelines for the pathology diagnosis of placenta accreta spectrum (PAS) disorders: Recommendations from an expert panel. *Modern Pathology*, 33(12), 2382–2396.
- Imafuku, H., Tanimura, K., Shi, Y., Uchida, A., Deguchi, M., & Terai, Y. (2021). Clinical factors associated with a placenta accreta spectrum. *Placenta*, 112, 180–184.
- Kaur, G., Sharma, D., Bisen, S., Mukhopadhyay, C. S., Gurdziel, K., & Singh, N. K. (2023). Vascular cell-adhesion molecule 1 (VCAM-1) regulates JunB-mediated IL-8/CXCL1 expression and pathological neovascularization. *Communications Biology*, 6(1), 1–14.
- Mansour, A., Abdel-Fadeil, M. R., Ali, M. K., Makboul, R., & Iraqy, H. M. (2022). The role of serum and placental vascular cell adhesion molecule-1 levels in placenta accreta. *Aswan University Medical Journal*, 2(2), 81–88.
- Ming, Y., Zeng, X., Zheng, T., Luo, Q., Zhang, J., & Zhang, L. (2022). Epidemiology of placenta accreta spectrum disorders in Chinese pregnant women: A multicenter hospital-based study. *Placenta*, 126, 133–139.
- Morlando, M., & Collins, S. (2020). Placenta accreta spectrum disorders: Challenges, risks, and management strategies. *International Journal of Women's Health*, 12, 1033–1045.
- Nieto-Calvache, A. J., Palacios-Jaraquemada, J. M., Aryananda, R. A., Rodriguez, F., Ordonez, C. A., Bryon, A. M., ... Burgos-Luna, J. M. (2022). How to identify patients who require aortic vascular control in placenta accreta spectrum disorders? *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 4(1), 100498.
- Pasaribu, H. P., Lumbanraja, S. N., Varenni, W., & Enitan, S. S. (2023). Comparison of vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) during pregnancy, after placental detachment and during puerperium between normal and pregnancy with COVID-19. *Narra J*, 3(1), 1–6.

- Puspitasari, W., Susiarno, H., & Pramatirta, A. Y. (2023). Pengaruh spektrum plasenta akreta terhadap luaran maternal di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. *Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology Science*, 6(1), 105–114.
- Qiu, Z. Y., Yu, W. J., Bai, J., & Lin, Q. Y. (2022). Blocking VCAM-1 ameliorates hypertensive cardiac remodeling by impeding macrophage infiltration. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1–14.
- Salmanian, B., Shainker, S. A., Hecht, J. L., Modest, A. M., Castro, E. C., Seaman, R. D., ... Belfort, M. A. (2022). The Society for Pediatric Pathology Task Force grading system for placenta accreta spectrum and its correlation with clinical outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(5), 720.e1–720.e6.
- Shepherd, A. M., & Mahdy, H. (2022). Placenta accreta. In *StatPearls* [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing.
- Sinaga, D. F. M., Sudadi, S., & Apsari, R. F. K. (2021). Korelasi antara skor indeks plasenta akreta (IPA) dan perdarahan seksio sesarea di Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta. *Jurnal Anestesi Obstetri Indonesia*, 6(2), 76–85.
- Tarantino, F., & Cali, G. (2021). Placenta accreta: Management protocol and use of epidural anesthesia. *Clinical Management Issues*, 15(1), 31–34.
- The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). (2023). *Classification of placenta accreta spectrum disorders*. London: FIGO.
- Troncoso, M. F., Ortiz-Quintero, J., Garrido-Moreno, V., Sanhueza-Olivares, F., Guerrero-Moncayo, A., Chiong, M., ... Lavandero, S. (2021). VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1867(9), 166170.
- Wu, X., Yang, H., Yu, X., Zeng, J., Qiao, J., Qi, H., ... Guo, X. (2023). The prenatal diagnostic indicators of placenta accreta spectrum disorders. *Heliyon*, 9(5), e16241.
- Zhang, J., Li, H., Feng, D., Wu, J., Wang, Z., & Feng, F. (2023). Ultrasound scoring system for prenatal diagnosis of placenta accreta spectrum. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 23(1), 1–9.
- Jauniaux, E., & Burton, G. J. (2018). Pathophysiology of placenta accreta spectrum disorders: A review of current findings. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 61(4), 743–754.
- Jauniaux, E., Chantraine, F., Silver, R. M., & Langhoff-Roos, J. (2018). FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Epidemiology. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 140(3), 265–273.

- Korkmazer, E., Nizam, R., Arslan, E., & Akkurt, Ö. (2018). Relationship between vascular cell adhesion molecule-1 and morbidly adherent placenta. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 47(10), 549–553.
- Mogos, M. F., Salemi, J. L., Ashley, M., Whiteman, V. E., & Salihu, H. M. (2016). Recent trends in placenta accreta in the United States and its impact on maternal-fetal morbidity and healthcare-associated costs, 1998–2011. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(7), 1077–1082.