Published by DiscoverSys

Ekspresi sel fibroblas yang rendah pada ligamentum sakrouterina sebagai faktor risiko terjadinya prolaps uterus derajat III-IV di RSUP Sanglah Denpasar, Bali-Indonesia

Yosevangelika Hutabarat,^{1*} I Wayan Megadhana,² Ketut Suwiyoga,²
Nyoman Mantik Astawa,³ Arthawan²

ABSTRACT

Introduction: Uterine prolapse is the fall of the uterus into the vaginal due to the failure of the pelvic floor supporting ligaments. Uterine prolapse has multifactorial risk factors, but in every case of uterine prolapse, weakness in the pelvic floor, including the sacrouterine ligament, is always found. The strength of the sacrouterine ligament is determined by fibroblasts and extracellular matrix. Fibroblasts are the most cells making up the ligament, where the ligament is a connective tissue consisting of most collagen fibers that provide a structure with high tensile strength. Women with POP have a picture of changes that occur in the supporting tissues, where the extracellular matrix plays an important role because of accelerated remodeling in POP patients caused by biochemical changes in extracellular matrix such as collagen, elastin and stromal cells. Myofibroblasts play an important role in extracellular matrix remodeling and its regulation by matrix cell regulators such as metalloprotease (MMP) matrix, transformation growth factor (TGF) β , and thrombospondin (TSP)-1. The purpose of

this study was to prove the low expression of fibroblast cells in the sacrouterine ligament as a risk factor for stage III-IV uterine prolapse.

Method: This study was an observational design with case control. There were 22 cases of grade III-IV uterine prolapse as a group of cases and 22 cases of non-prolapse as a control group. This research was carried out at Sanglah General Hospital and the Integrated Biomedical Laboratory of Faculty of Medicine, Universitas Udayana. Samples were taken from sacrouterine ligament of uterine prolapsed patients with stage III-IV and uterine non-prolapse who had performed total hysterectomy at Sanglah Hospital.

Results: The results showed that low expression of fibroblasts became a risk 9 times higher of uterine prolapse grade III-IV compared to high level of fibroblast expressin (OR = 9.1; IK95% = 2.3-35.7; p = 0.001).

Conclusion: From the results of this study it can be concluded that the low expression of fibroblasts in the sacrouterine ligament is a risk factor for stage III-IV uterine prolapse.

Keywords: fibroblasts, grade III-IV uterine prolapse.

Cite This Article: Hutabarat, Y., Megadhana, I.W., Suwiyoga, K., Astawa, N.M., Arthawan. 2020. Ekspresi sel fibroblas yang rendah pada ligamentum sakrouterina sebagai faktor risiko terjadinya prolaps uterus derajat III-IV di RSUP Sanglah Denpasar, Bali-Indonesia. *Intisari Sains Medis* 11(2): 830-834. DOI: 10.15562/ism.v11i2.793

ABSTRAK

Pendahuluan: Prolaps uterus adalah turunnya uterus ke dalam liang vagina atau keluar liang vagina sebagai akibat gagalannya ligamentum penyangga dasar panggul. Prolaps uterus memiliki faktor risiko yang bersifat multifaktorial, namun pada setiap kasus prolaps uterus, selalu ditemukan kelemahan pada jaringan penyangga dasar panggul, termasuk ligamentum sakrouterina. Kekuatan ligamentum sakrouterina ditentukan oleh fibroblas dan matriks ekstraseluler. Fibroblas adalah sel terbanyak penyusun ligamentum, dimana ligamentum merupakan jaringan ikat yang terdiri dari sebagian besar serat kolagen yang menyediakan struktur dengan daya tarik yang tinggi. Wanita dengan POP memiliki gambaran perubahan yang terjadi pada jaringan penyangga, dimana matriks ekstraseluler memegang peranan penting karena akselerasi *remodeling* pada pasien POP yang disebabkan oleh perubahan biokimia pada matriks ekstraseluler seperti kolagen, elastin dan sel stromal. Miofibroblas berperan penting dalam *remodeling* matriks ekstraseluler dan pengaturannya oleh regulator sel matriks seperti matriks metalloprotease (MMP),

transformation growth factor (TGF)- β , dan thrombospondin (TSP)-1. Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan ekspresi sel fibroblas yang rendah pada ligamentum sakrouterina sebagai faktor risiko terjadinya prolaps uterus derajat III-IV.

Metode: Penelitian ini merupakan rancangan observasional dengan kasus kontrol. Terdapat 22 kasus prolaps uterus derajat III-IV sebagai kelompok kasus dan 22 kasus non prolaps sebagai kelompok kontrol. Penelitian ini dikerjakan di RSUP Sanglah dan Laboratorium Biomedik Terpadu FK Universitas Udayana. Sampel diambil dari ligamentum sakrouterina pasien prolaps uterus derajat III-IV dan non-prolaps uterus yang telah dilakukan histerektomi total di RSUP Sanglah.

Hasil: Hasil penelitian didapatkan bahwa ekspresi fibroblas yang rendah menjadi risiko terjadinya prolaps uterus derajat III-IV sebesar 9 kali (OR=9,1; IK95%=2,3-35,7; p=0,001).

Simpulan: Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ekspresi fibroblas yang rendah pada ligamentum sakrouterina menjadi faktor risiko terjadinya prolaps uterus derajat III-IV.

¹PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana-RSUP Sanglah Denpasar, Bali-Indonesia

²Departemen/KSM Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana- RSUP Sanglah Denpasar, Bali-Indonesia

³Laboratorium Virologi, Departemen Penyakit Hewan, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana, Bali-Indonesia

*Correspondence to:
Yosevangelika Hutabarat,
PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi,
Fakultas Kedokteran, Universitas
Udayana-RSUP Sanglah Denpasar,
Bali-Indonesia
yosevangelikahutabarat@gmail.com

Diterima: 13-07-2020
Disetujui: 29-07-2020
Diterbitkan: 01-08-2020

Kata kunci: Fibroblas, Prolaps uterus derajat III-IV.

Cite Pasal Ini: Hutabarat, Y., Megadhana, I.W., Suwiyoga, K., Astawa, N.M., Arthawan. 2020. Ekspresi sel fibroblas yang rendah pada ligamentum sakrouterina sebagai faktor risiko terjadinya prolaps uterus derajat III-IV di RSUP Sanglah Denpasar, Bali-Indonesia. *Intisari Sains Medis* 11(2): 830-834. DOI: [10.15562/ism.v11i2.793](https://doi.org/10.15562/ism.v11i2.793)

PENDAHULUAN

Sampai saat ini prolaps uterus masih merupakan masalah kesehatan reproduksi pada wanita. Meskipun prolaps uterus jarang menyebabkan mortalitas atau morbiditas berat, tetapi prolaps uterus dapat mempengaruhi aktivitas sehari-hari dan kualitas hidup wanita. Prolaps uterus merupakan salah satu bentuk prolaps organ panggul dan merupakan suatu kondisi terjadinya herniasi uterus ke dalam liang vagina bahkan ke luar liang vagina sebagai akibat dari kelemahan atau kerusakan otot-otot penyangga organ panggul, ligamen dan fascia yang dalam keadaan normal menyangganya.^{1,2} Seiring dengan meningkatnya usia harapan hidup, khususnya wanita di Indonesia maka jumlah wanita usia lanjut akan meningkat sehingga dikhawatirkan kasus prolaps uterus juga akan semakin bertambah.

Organ panggul disokong oleh otot-otot dasar panggul dan perlekatannya pada fascia endopelvik. Prolaps uterus terjadi ketika kompleks ligamentum kardinal-sakrouterina robek atau lemah. Sehingga ligamentum sakrouterina merupakan bagian yang penting dari sistem penyangga panggul. Elemen kunci dari stabilitas jaringan ini adalah kuantitas, ultrastruktur, dan susunan protein matriks ekstraseluler seperti kolagen, fibronektin, elastin dan juga reseptor-reseptornya seperti integrin. Dalam beberapa tahun terakhir pengetahuan kelainan dasar panggul telah berkembang cepat, namun masih sedikit yang diketahui mengenai perubahan jaringan ikat pada prolaps organ panggul.³

Kekuatan ligamentum sakrouterina ditentukan oleh fibroblas dan matriks ekstraseluler. Fibroblas adalah sel terbanyak penyusun ligamentum, dimana ligamentum merupakan jaringan ikat yang terdiri dari sebagian besar serat kolagen yang menyediakan struktur dengan daya tarik yang tinggi. Adanya trauma jaringan akibat proses kehamilan dan persalinan, peningkatan tekanan intra abdominal, penurunan pembentukan kolagen, dan proses pembentukan jaringan parut dapat menyebabkan ligamentum sakrouterina memanjang dan menurun elastisitas serta kekuatannya. Penelitian biokimia dan molekuler pada jaringan ikat dan penyokong pelvis serta vagina telah banyak membantu pemahaman kita mengenai bagaimana perubahan yang terjadi pada jaringan tersebut dan kontribusinya pada patogenesis terjadinya POP. Dengan memperkirakan ekspresi sel fibroblas pada ligamentum sakrouterina yang merupakan

faktor risiko terjadinya prolaps uterus, diharapkan nantinya upaya untuk perbaikan penanganan prolaps uterus kembali diarahkan ke arah pencegahan.^{4,5} Tujuan penelitian ini adalah untuk memahami peran ekspresi sel fibroblas sebagai faktor risiko terjadinya prolaps uterus derajat III-IV dan untuk membuktikan ekspresi sel fibroblas yang rendah pada ligamentum sakrouterina sebagai faktor risiko terjadinya prolaps uterus derajat III-IV.

METODE

Penelitian dengan rancangan kasus kontrol ini, dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia, selama periode April 2019 - September 2019. Kasus pada penelitian ini adalah penderita prolaps uterus derajat III-IV yang telah dilakukan histerektomi total, sedangkan kontrol adalah penderita non-prolaps uterus yang telah dilakukan histerektomi total atas indikasi tertentu. Seluruh peserta menyetujui untuk berpartisipasi dalam penelitian dan menandatangani lembar *informed consent*. Pasien dengan keganasan dan riwayat terapi hormon dikeluarkan dalam penelitian. Sampel dipilih secara konsekutif. Sebanyak 22 sampel kelompok kasus dan 22 sampel kelompok kontrol dipilih, dan dilakukan *matching* terhadap variabel umur, paritas, indeks massa tubuh, dan pekerjaan.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini melibatkan 22 pasien dengan prolaps uterus derajat III-IV (kelompok kasus) dan 22 pasien non-prolaps (kelompok kontrol). Distribusi karakteristik umur, paritas, IMT, dan pekerjaan pada kedua kelompok disajikan pada Tabel 1.

Berdasarkan Tabel 1, dapat disimpulkan bahwa variabel usia, paritas, IMT dan pekerjaan tidak berbeda bermakna secara statistik antara kelompok kasus dan kelompok kontrol (nilai $p > 0,05$).

Untuk menjawab hipotesis, dilakukan analisis terkait ekspresi fibroblas yang dibandingkan antara ekspresi fibroblas yang rendah dan tinggi terhadap kelompok kasus dan kelompok kontrol. Untuk menilai signifikansinya dilakukan uji analisis menggunakan uji *Chi-Square*. Hasil analisis tersebut disajikan pada Tabel 2.

Didapatkan nilai *oddratio* (OR) yang menyatakan perbandingan risiko prolaps uterus pada ekspresi fibroblas rendah dan tinggi. Hasilnya didapatkan

Tabel 1 Karakteristik Subjek pada Kelompok Kasus dan Kontrol

Variabel	Kelompok		Nilai p
	Kasus (n=22)	Kontrol (n=22)	
Umur (tahun), rerata $\pm$ SD	51,3 $\pm$ 4,7	49,2 $\pm$ 3,0	0,083 ^a
Paritas (anak), median (IQR)	3 (2)	3 (1)	0,298 ^b
IMT (kg/m ²), rerata $\pm$ SD	21,8 $\pm$ 2,0	23,0 $\pm$ 2,1	0,058 ^a
Pekerjaan			
• Ringan, n (%)	14 (63,6)	10 (45,5)	0,226 ^c
• Berat, n (%)	8 (36,4)	12 (54,5)	

Keterangan: a= Independent T-test, b= Mann-Whitney test, c= Chi-square test

Tabel 2 Ekspresi Fibroblas Pada Kelompok Kasus dan Kontrol

Variabel		Kelompok		OR	IK 95%	Nilai p
		Kasus	Kontrol			
Ekspresi fibroblas	Rendah	16	5	9,1	2,3 – 35,7	0,001
	Tinggi	6	17			

bahwa ekspresi fibroblas yang rendah menjadi faktor risiko terjadinya prolaps uterus derajat III-IV sebesar 9 kali. Hasil tersebut juga bermakna secara statistik (OR=9,1; IK95%=2,3-35,7; p=0,001) (Tabel 2).

PEMBAHASAN

Penyebab terjadinya prolaps uterus belum diketahui pasti dan masih mungkin bersifat multifaktorial. Beberapa faktor risiko prolaps uterus yang telah dilaporkan dalam penelitian terdiri dari faktor obstetri (paritas dan persalinan per vaginam, persalinan dengan bayi berat badan lahir besar, usia tua saat persalinan pertama, dan persalinan dengan penyulit) serta faktor non-obstetri (indeks masa tubuh besar, berat badan, dan merokok).⁶ Faktor risiko ini menyebabkan defek otot-otot dasar panggul, ligamen, serta jaringan penyokong lainnya yang terjadi akibat perubahan pada matriks ekstraseluler dengan ekspresi kolagen yang lebih rendah dan kolagen imatur yang tinggi.⁷

Distribusi Karakteristik Umur, Paritas, Indeks Massa Tubuh, dan Pekerjaan

Berdasarkan Tabel 1, rerata usia pasien kelompok kasus atau POP lebih tua dibandingkan kelompok kontrol yaitu 51,3 tahun vs 49,2 tahun. Meskipun secara uji statistik menggunakan tes T tidak berpasangan memiliki nilai yang tidak signifikan (p=0,083). Namun banyak penelitian melaporkan yang sebaliknya. Survei epidemiologi di Amerika Serikat menunjukkan bahwa pemeriksaan yang dilakukan pada pasien untuk mengetahui adanya POP, ditemukan pada wanita berusia 50-79 tahun,

41-50% wanita tersebut menderita POP.⁸ Usia tua saat persalinan pertama kali juga merupakan faktor risiko obstetrik dari POP.⁶

Penelitian yang menilai *Uterosacral ligament Resilience* (UsR) menyimpulkan bahwa nilai UsR yang lebih rendah terdapat pada pasien berusia tua (p=0,005). Hal ini menunjukkan bahwa keregangan jaringan ikat pelvis lebih rendah menyebabkan otot panggul pelvis lebih lemah. Hal tersebut berhubungan dengan maturasi kolagen serta metabolismenya di mana pembaruan kolagen lebih rendah pada pasien POP, serta kolagen berhubungan dengan rendahnya fibroblas.⁹

Paritas dalam beberapa penelitian besar dan *systematic review*, dikatakan merupakan faktor risiko independen terhadap kejadian POP.⁶ Baik dari jumlah paritas maupun metode persalinan per vaginam diketahui terbukti secara bermakna menjadi penyebab kejadian POP. Hal tersebut disebabkan rusaknya otot-otot penyangga pelvis hingga nervus pada pasien. Suatu penelitian menyatakan bahwa setiap persalinan per vaginam akan meningkatkan risiko prolaps 1,2 kali.¹ Berbeda dengan persalinan metode seksio sesaria yang lebih rendah risiko kejadian POP, meskipun tidak terbukti secara signifikan dapat menurunkan kejadian POP.¹⁰ Multiparitas juga dikatakan sebagai faktor determinan kejadian POP dengan hasil analisis menunjukkan rerata 3-5 kelahiran merupakan batasan risikonya.¹¹ Namun pada penelitian ini tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada variabel paritas terhadap kejadian POP (p=0,298) (Tabel 1.).

Perubahan otot penyangga panggul dapat menyebabkan gangguan dari fibroblas karena

adanya gangguan dari proses penyembuhan. Terbukti dari penelitian yang menyatakan bahwa pada pasien POP, jumlah kolagen III yang berfungsi sebagai perbaikan jaringan setelah adanya penarikan berlebih, lebih tinggi. Selain itu, ditemukan juga peningkatan MMP-9 pada pasien POP dibandingkan non-POP di mana MMP-9 yang aktif merupakan kondisi tipikal pada jaringan yang mengalami perbaikan setelah adanya kerusakan jaringan.⁹

Obesitas dapat menambah beban otot-otot penyangga dasar panggul, sehingga menyebabkan kelemahan pada otot-otot tersebut. Selain obesitas, beberapa aktivitas dan pekerjaan dapat meningkatkan tekanan intraabdomen. Studi *systematic review* melaporkan bahwa IMT besar merupakan faktor risiko non obstetrik yang bermakna sebagai risiko kejadian POP, namun tidak menjadi faktor risiko rekurensi POP.⁶ Dari studi metaanalisis yang melibatkan 22 studi menyimpulkan bahwa untuk kategori *overweight* atau berat badan berlebih, *risk ratio*-nya adalah 1,36 (IK95% 1,2-1,53). Sedangkan untuk kategori obesitas, *risk ratio*-nya adalah 1,47 (IK95% 1,35-1,59). Sedangkan aktivitas fisik berat memiliki hasil yang inkonsisten antar studi.⁷ Pada penelitian ini baik IMT dan pekerjaan memiliki nilai $p > 0,05$ (Tabel 1.), IMT rerata pada kelompok POP justru lebih rendah dibandingkan kelompok non-POP ($21,8 \pm 2,0$ vs $23,0 \pm 2,1$).

Risiko Prolaps Uterus Derajat III-IV pada Ekspresi Fibroblas yang Rendah

Fibroblas adalah sel yang merupakan penyusun jaringan ikat dan berperan dalam sintesis komponen matriks ekstraseluler. Fibroblas merupakan istilah sel yang menunjukkan aktivitas inti aktif eukromatik yang besar dengan sel yang besar pula serta sitoplasma basofilik. Fibroblas aktif tersebut berperan dalam aktivitas sintesis yang tinggi. Fungsinya adalah menghasilkan substansi yang bergabung dan menjadi dasar dalam pembentukan serat kolagen yang merupakan bagian dari matriks ekstraseluler. Kejadian POP berhubungan dengan rendahnya fibroblas yang berperan dalam pembentukan protein penyusun matriks ekstrasel jaringan tersebut sehingga menjadi faktor risiko terjadinya POP.

Pada penelitian ini ditemukan bahwa ekspresi fibroblas yang rendah pada pemeriksaan ligamentum sakrouterina menjadi risiko terjadinya prolaps uterus stadium III-IV. Hasil uji analisis *Chi-Square* menunjukan bahwa terdapat peningkatan 4,08 kali kejadian prolaps uterus pada ekspresi fibroblas yang rendah di ligamentum sakrouterina (OR=4,08; IK95% 1,11-15,02; $p=0,03$).

Fibroblas yang berperan dalam homeostasis matriks ekstrasel akan mengontrol proses katabolik dan anabolik. Matriks metalloproteinase (MMP)

meningkat lebih tinggi pada jaringan pasien POP dibandingkan pasien non-POP. Pada pasien dengan fibroblas yang baik ditemukan bahwa MMP-2 lebih rendah pada pasien sehat dibandingkan dengan pasien POP. Kejadian tersebut dipengaruhi oleh berbagai kondisi biomekanika yang abnormal seperti operasi rekonstruksi pelvis dan kekakuan berlebih. Sebuah studi menunjukkan bahwa fibroblas termasuk mekanoresponsif terhadap perubahan-perubahan yang terjadi pada pelvis sehingga memengaruhi berbagai ekspresi matriks yang memengaruhi stabilitas matriks ekstraseluler.¹²

Studi lain yang menilai dari proliferasi fibroblas pada pasien POP dan non-POP menyimpulkan bahwa fibroblas pada grup POP memiliki jumlah yang lebih sedikit, laju kesintasan yang rendah, dan ukuran sel yang lebih kecil. Dibandingkan pada pasien non-POP yang memiliki laju proliferasi fibroblas lebih tinggi menghasilkan ekspresi fibroblas yang lebih tinggi, morfologi yang lebih panjang, lebar, dan kontak interseluler yang lebih baik. Studi tersebut juga menyimpulkan bahwa ekspresi dari Mfn2 dapat menghambat ekspresi prokolagen pada fibroblas sehingga kelebihan ekspresi dari mitofusin 2 (Mfn 2) berperan dalam perlambatan pertumbuhan fibroblas yang meningkat pada pasien POP.¹³

Diketahui bahwa fibroblas sebagai penyusun matriks ekstraseluler berperan dalam penyokong organ pelvis. Kekakuan yang terjadi pada organ penyokong tersebut berperan dalam kejadian POP. Pada penelitian yang menilai modulus elastis untuk mengevaluasi kontraktilitas dari ligamen ditemukan bahwa pada 80% pasien POP, kontraksi kolagen *fibroblast-mediated* lebih rendah dibandingkan dengan pasien non-POP. Kontraktilitas yang buruk pada pasien dengan fibroblas yang rendah juga berhubungan dengan gangguan penyembuhan luka pada jaringan lunak.¹²

Penelitian yang menilai UsR pada pasien POP vs non-POP menunjukan pasien POP memiliki UsR yang lebih rendah ($p=0,02$). UsR juga lebih rendah pada pasien menopause ($p=0,009$). UsR berhubungan dengan kekuatan yang didapatkan dari kolagen *cross-link* interfibrillar, di mana pembaruan kolagen lebih rendah pada pasien POP. Perubahan jumlah kolagen tersebut menyebabkan perubahan jumlah fibroblas di jaringan ikat. Kualitas dari fibroblas juga berkurang pada pasien POP dengan kolagen yang rendah.⁹

Fibroblas yang bersifat mekanoresponsif berperan dalam optimalisasi modalitas terapi pada pasien POP dan terlebih pencegahan kejadian POP. Perubahan mekanik yang disebabkan penarikan berlebih dari dinding vagina dan jaringan penyangga pelvis (seperti pada persalinan, obesitas,

dan peningkatan tekanan intraabdomen) dapat membuat kondisi fibroblas menjadi buruk. Kondisi tersebut menyebabkan perubahan karakteristik dari fibroblas yang mengganggu homeostasis matriks ekstraseluler sebagai penyusun jaringan. Hal ini menjadi simpulan klinis penelitian ini bahwa fibroblas yang rendah turut berperan dalam kejadian POP sehingga stimulasi perbaikan jaringan vagina perlu dilakukan dengan terapi alternatif berupa *autologous cell-based*.¹² Selain itu, penggunaan fibroblas dari endometrium, vagina, dan membran buccal dengan sintesis scaffolds juga dapat menjadi terapi alternatif POP.^{14,15}

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa ekspresi fibroblas yang rendah pada ligamentum sakrouterina menjadi faktor risiko terjadinya prolaps uterus derajat III-IV.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan terkait publikasi dari penelitian ini.

PENDANAAN

Penelitian ini tidak mendapatkan dana hibah dari pemerintah ataupun lembaga swasta lainnya.

ETIKA DALAM PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar dengan nomor referensi kelayakan etik 1637/UN14.2.2.VII.14/LP/2019. Seluruh sampel dalam penelitian ini telah menandatangani lembar *inform consent* sebelum dilakukan pengambilan data dalam bentuk apapun serta seluruh protokol dalam penelitian ini sesuai dengan deklarasi Helsinki.

DAFTAR PUSTAKA

1. Doshani A, Teo R, Mayne C, Tincello D. Uterine prolapse. *BMJ*. 2007;335(7624):819-823.
2. Price Sylvia A, Wilson Lorraine M. Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Jakarta: EGC. 2012.

3. Buller JL, Thompson JR, Cundiff GW, Krueger Sullivan L, Schon Ybarra MA, Bent AE. Uterosacral ligament: description of anatomic relationships to optimize surgical safety. *Obstet Gynecol*. 2001; 97:873-879.
4. Alperin M, Moalli PA. Remodeling of vaginal connective tissue in patients with prolapse. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006;18(5):544-50.
5. Jung HJ, Jeon MJ, Yim GW, Kim SK, Choi JR, Bai SW. Changes in expression of fibulin-5 and lysyl oxidase-like 1 associated with pelvic organ prolapse. *European J Obstet Gynecol and Reproduc Biol* 2009;145:117-122.
6. Vergeldt, T.F.M, Weemhoff, M., Int'Hout, J., Kluivers, K.B. Risk Factors for Pelvic Organ Prolapse and Its Recurrence: A Systematic Review. *Int. Urogynecol J*. 2015; 26(11):1559-73.
7. Chen GD, Ng SC. Update Definition of Female Pelvic Organ Prolapse. *Incont Pelvic Floor Dysfunct*. 2007;1 (Suppl. 4): 121-24.
8. Barber MD, Maher C. Epidemiology and Outcome Assessment of Pelvic Organ Prolapse. *Int. Urogynecol J*. 2013; 24(11): 1783-90.
9. Kerkhof MH, Hendriks L, Brohmann AM. Changes in Connective Tissue in Patients with Pelvic Organ Prolapse-a Review of Current Literature. Dalam: *Int Urogynecol J*. 2009;20:P.461-74.
10. Lukacz ES, Lawrence JM, Contreras R, Nager CW, Lubner KM. Parity, Mode of Delivery, and Pelvic Floor Disorders. *Obstet Gynecol*. 2006;107(6):1253-60.
11. Lopes AB, Spirtos NM, Hilton P, Monaghan JM. Operations for Pelvic Organ Prolapse. *Bonney's Gynaecological Surgery, Twelfth Edition*. 2018.
12. Alejandra MR, Manon H, Kerkhof, Behrouz Z, Hans AMB, Theo HS, Marco NH. Fibroblast from women with pelvic organ prolapsed show differential mechanoresponses depending on surface substrates. *Int Urogynecol J*. 2013;24:1567-1575.
13. Lu Y, Chen HY, Wang JX. Correlations between Mitofusin 2 Expression in Fibroblasts and Pelvic Organ Prolapse: An In vitro Study. *Chinese Medical Journal*. 2017;130(24): 2951-59.
14. Kufaisi H, Alarab M, Drutz H, Lye S, Shynlova O. Comparative Characterization of Vaginal Cells Derived From Premenopausal Women with and without Severe Pelvic Organ Prolapse. *Reprod Sci*. 2016;23(7):931-43.
15. Putra IGM, Manuaba IBAP, Pranamartha AAGMK, Bhargah A. The role of estrogen receptor α , COL3A1, and fibulin-5 genes polymorphisms as risk factors for pelvic organ prolapse in Balinese women. *Gineco.eu*. 2018;14(4):135-140. DOI: 10.18643/gie.u.2018.135

This work is licensed under a Creative Commons Attribution