



# Ekspresi fibulin-5 yang rendah pada ligamentum sakrouterina sebagai faktor risiko terjadinya prolaps uterus derajat iii-iv

**DOAJ**  
DIRECTORY OF  
OPEN ACCESS  
JOURNALS



I Nyoman Gde Dwipa Mahardhika,\* Ketut Suwiyoga, I Gede Mega Putra,  
Ketut Surya Negara, I Nyoman Bayu Mahendra, Made Darmayasa,  
I Wayan Megadhana, Tjokorda Gde Agung Suwardewa

## ABSTRACT

**Introduction:** Risk factors for uterine prolapse are multifactorial which associated with weak pelvic floor support muscles, the sacrouterine ligament. The sacrouterine ligament is composed of elastin and collagen where one of the elastin forming proteins is fibulin-5. If there is a disruption in fibulin-5 expression it will cause uterine prolapse. The aim of this study was to prove low fibulin-5 expression in the sacrouterine ligament as a risk factor for degree III-IV uterine prolapse.

**Method:** This study was an observational design with case control, located at Sanglah Hospital and Pathobiology Laboratory of the Faculty of Veterinary Medicine between April 1 and October 31, 2018. There were 22 subjects in the case and control groups respectively. Samples were taken from the sacrouterine ligament of III-IV uterine prolapse patients who underwent hysterectomy and non-prolapse who performed total hysterectomy with indications of benign

abnormalities such as uterine myomas, or bleeding disorders that met the inclusion and exclusion criterias. Samples originating from the sacrouterine ligament were then taken to the Pathobiology Laboratory to make immunohistochemical preparations so they could assess the fibulin-5 expression. Fibulin-5 expression is divided into low and high. Data analysis using Chi-square test, with a value of  $p < 0.005$  considered significant.

**Result:** Based on fibulin-5 expression between the two groups, low fibulin-5 expression in the sacrouterine ligament was a risk factor for grade III - IV uterine prolapse of 4.91 times ( $OR = 4.91$ ; 95% CI = 1.33-18, 21;  $p = 0.014$ ).

**Conclusion:** Based on the results of the study it can be concluded that low fibulin-5 expression in the sacrouterine ligament is a risk factor for degree III-IV uterine prolapse.

**Key words:** fibulin-5, grade III – IV uterine prolapse.

**Cite This Article:** Mahardhika, I.N.G.D., Suwiyoga, K., Putra, I.G.M., Negara, K.S., Mahendra, I.N.B., Darmayasa, M., Megadhana, I.W., Suwardewa, T.G.A. 2020. Ekspresi fibulin-5 yang rendah pada ligamentum sakrouterina sebagai faktor risiko terjadinya prolaps uterus derajat iii-iv. *Medicina* 51(2): 183-186. DOI:10.15562/Medicina.v51i2.881

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Prolaps uterus adalah turunnya uterus ke dalam liang vagina atau keluar liang vagina sebagai akibat gagalnya ligamentum penyokong dasar panggul. Faktor risiko terjadinya prolaps uterus bersifat multifaktorial yang berhubungan dengan lemahnya otot penyangga dasar panggul yaitu ligamentum sakrouterina. Ligamentum sakrouterina tersusun oleh elastin dan kolagen dimana salah satu protein pembentuk elastin adalah fibulin-5. Apabila terjadi gangguan dalam ekspresi fibulin-5 akan menyebabkan terjadinya prolaps uterus. Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan ekspresi fibulin-5 yang rendah pada ligamentum sakrouterina sebagai faktor risiko terjadinya prolaps uterus derajat III-IV.

uterus derajat III-IV yang menjalani histerektomi dan non-prolaps uterus yang dilakukan histerektomi total dengan indikasi kelainan jinak seperti mioma uteri, atau gangguan perdarahan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel yang berasal dari ligamentum sakrouterina kemudian dibawa ke Laboratorium Patobiologi FKH Unud untuk dibuat preparat imunohistokimia sehingga dapat menilai expresi fibulin-5 sampel. Expressi fibulin-5 dibedakan menjadi rendah dan tinggi. Analisis data menggunakan uji *Chi-square*, dengan nilai  $p < 0,005$  dianggap bermakna.

**Hasil:** Berdasarkan ekspresi fibulin-5 antara kedua kelompok, ekspresi fibulin-5 yang rendah pada ligamentum sakrouterina merupakan faktor risiko terjadinya prolaps uterus derajat III - IV sebesar 4,91 kali ( $OR = 4,91$ ; IK 95% = 1,33-18,21;  $p = 0,014$ ).

**Simpulan:** Ekspresi fibulin-5 yang rendah pada ligamentum sakrouterina menjadi faktor risiko terjadinya prolaps uterus derajat III-IV.

Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Bali-Indonesia

\*Korespondensi:

I Nyoman Gde Dwipa Mahardhika,  
Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Bali-Indonesia, Jl. Akasia VI no 9, Denpasar  
legoe.axon087@gmail.com

Diterima: 2019-10-13  
Disetujui: 2020-01-04  
Diterbitkan: 2020-02-04

**Kata Kunci:** Fibulin-5, Prolaps uterus derajat III-IV.

**Cite Pasal Ini:** Mahardhika, I.N.G.D., Suwiyoga, K., Putra, I.G.M., Negara, K.S., Mahendra, I.N.B., Darmayasa, M., Megadhana, I.W., Suwardewa, T.G.A. 2020. Ekspresi fibulin-5 yang rendah pada ligamentum sakrouterina sebagai faktor risiko terjadinya prolaps uterus derajat iii-iv. *Medicina* 51(2): 183-186. DOI:10.15562/Medicina.v51i2.881

## PENDAHULUAN

Prolaps uterus adalah turunnya atau menonjolnya uterus ke dalam liang vagina, bahkan keluar dari liang vagina sebagai akibat lemahnya penyangga dasar panggul, merupakan salah satu dari kelainan Prolaps organ panggul yang paling umum terjadi, selain prolaps dinding vagina anterior (sistokel) dan prolaps dinding vagina posterior (rektokel). Pada sebuah penelitian di Amerika Serikat ditemukan, 41% wanita usia 50-79 tahun menderita prolaps organ panggul. Pada negara berkembang seperti Nepal dilaporkan lebih dari satu juta wanita menderita prolaps organ panggul dan mayoritas pada usia reproduktif. Dilaporkan prevalensi prolaps uterus sebesar 11.7% dimana 40% nya adalah derajat lanjut. Data prevalensi prolaps organ panggul di Indonesia belum banyak ditemukan. Departemen Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung, melaporkan kejadian prolaps organ panggul pada tahun 2007, sebanyak 30 kasus. Menurut laporan tahunan Bagian / SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran UNUD / RSUP Sanglah Denpasar tahun 2009, kunjungan pasien prolaps sebanyak 82 kasus, dengan tindakan operasi sebanyak 34 kasus.<sup>1,2,3</sup>

Faktor resiko terjadinya Prolaps uterus adalah multifaktorial, namun pada setiap kasus prolaps uterus, selalu ditemukan kelemahan pada jaringan dasar panggul. Menurut DeLancey, organ panggul wanita disokong oleh tiga struktur. Ketiga struktur tersebut adalah fascia endopelvik, diafragma pelvik dan diafragma urogenital. Fascia endopelvik merupakan kompleks dari ligamentum sakrouterina, ligamen kardinal, fascia puboservikal dan fascia rektovaginalis. Adanya gangguan dan disfungsi dari satu atau lebih bagian ini dapat menyebabkan hilangnya penyokong sehingga dapat menyebabkan prolaps organ panggul. Berkurangnya kekuatan fascia endopelvik utamanya ligamentum Sakrouterina akan berdampak pada turunnya uterus ke liang vagina bahkan keluar dari liang vagina.<sup>4,5</sup>

Ligamentum merupakan suatu jaringan ikat yang terdiri dari kumpulan sel sel yang tersebar dalam suatu matriks ekstraseluler. Makromolekul utama penyusun matriks ekstraseluler adalah kolagen dan elastin.<sup>6</sup> Elastin adalah salah satu komponen penting dalam matriks ekstraseluler yang secara ultrastruktur terdiri dari 2 elemen besar yaitu komponen tidak berbentuk dari elastin dan komponen seperti serat yang disebut mikrofibril, yang berfungsi sebagai tempat melekatnya komponen tidak berbentuk elastin. Kualitas elastin ditentukan oleh protein-protein penyusun elastin terutama fibulin-5 dan protein *LOX-like*. Turunnya kadar elastin terutama pada fascia endopelvik

seperti ligamentum sakrouterina berkontribusi terjadinya prolaps uterus derajat III-IV. Hal tersebut juga berhubungan dengan rendahnya protein penyusun elastin terutama fibulin-5.<sup>6,7</sup>

Fibulin-5 dengan kode *FBLN5* merupakan protein matriks ekstraseluler multifungsional yang meregulasi pertumbuhan sel, motilitas dan adesi, mencegah elastinopati secara *invivo* dan bertindak sebagai ligan untuk apoprotein dan integrin. Terdapat tujuh macam fibulin yang saat ini diketahui yaitu fibulin-1 sampai fibulin-7 dan dapat dibagi menjadi 2 subfamili berdasarkan ukuran dan struktur dominan yaitu kelas I dan kelas II. Mutasi pada gen pengkode fibulin-5 akan menyebabkan gangguan pembentukan serat elastin melalui gangguan elastogenesis. Rendahnya ekspresi fibulin-5 pada ligamentum sakrouterina akan menurunkan kualitas elastin yang akan mempengaruhi kualitas dari ligamentum sakrouterina.<sup>7,8</sup>

## METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan observasional *Case-Control* dilakukan di poliklinik divisi Uroginekologi Rekonstruksi Departemen/ KSM Obstetri dan Ginekologi RSUP Sanglah Denpasar, mulai bulan april 2018 - oktober 2018. Sampel pada penelitian ini adalah 22 pasien dengan diagnosa prolaps uterus derajat III-IV sebagai kelompok kasus dan 22 pasien non prolaps sebagai kelompok kontrol. Sampel pada penelitian ini didapatkan melalui *consecutive sampling*. Materi sampel berupa ligamentum sakrouterina yang diambil dari uterus yang telah dilakukan histerektomi total dengan memotong ligamentum tersebut dengan pisau scalpel mulai dari tepi lateral serviks uteri sepanjang 1,5 cm kemudian bahan ini dilakukan blok parafin selanjutnya dibuat preparat imunohistokimia, dan pemeriksaan imunohistomia dikerjakan untuk menilai ekspresi fibulin-5. Analisis risiko untuk menghitung nilai *Odds Ratio* untuk menentukan hubungan antara kadar fibulin-5 yang rendah sebagai faktor risiko terjadinya prolaps uterus derajat III-IV.

## HASIL

Penelitian ini menggunakan 44 subjek yang dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok kasus adalah 22 orang dengan prolaps uterus derajat III-IV, sedangkan kelompok kontrol adalah 22 orang dengan non prolaps uterus. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Berdasarkan tabel 1, variabel umur, paritas, IMT, dan pekerjaan didapatkan nilai p untuk masing-masing faktor risiko adalah > 0,05 yang

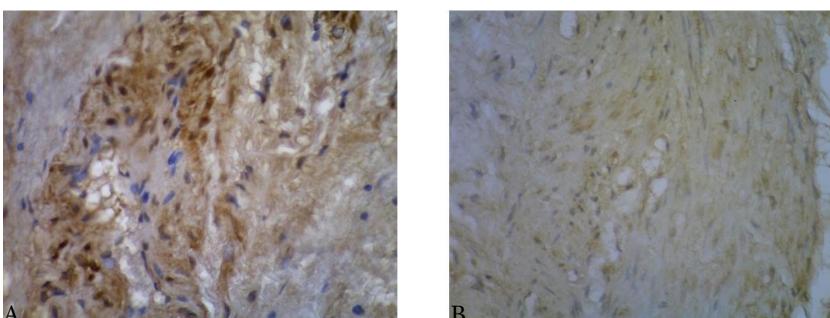
**Tabel 1 Karakteristik Subjek**

| Variabel                            | Kelompok        |                   |  | Nilai p            |
|-------------------------------------|-----------------|-------------------|--|--------------------|
|                                     | Kasus<br>(n=22) | Kontrol<br>(n=22) |  |                    |
| Umur (tahun), rerata±SD             | 51,3 ± 4,7      | 49,2 ± 3,0        |  | 0,083 <sup>a</sup> |
| Paritas (anak), median (IQR)        | 3 (2)           | 3 (2)             |  | 0,298 <sup>b</sup> |
| IMT (kg/m <sup>2</sup> ), rerata±SD | 21,9 ± 1,9      | 23,0 ± 2,1        |  | 0,076 <sup>a</sup> |
| Pekerjaan                           |                 |                   |  |                    |
| • Ringan, n (%)                     | 14 (63,6)       | 10 (45,5)         |  | 0,226 <sup>c</sup> |
| • Berat, n (%)                      | 8 (36,4)        | 12 (54,5)         |  |                    |

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

**Tabel 2 Hubungan antara fibulin-5 dengan Prolaps Uterus stadium III-IV**

|           | Kelompok |         |    | OR   | IK 95%     | p     |
|-----------|----------|---------|----|------|------------|-------|
|           | Kasus    | Kontrol |    |      |            |       |
| Fibulin-5 | Rendah   | 13      | 5  | 4,91 | 1,33-18,21 | 0,014 |
|           | Tinggi   | 9       | 17 |      |            |       |



**Gambar 1** Ekspresi Fibulin-5 pada Jaringan Ligamentum Sakruterina dengan Pengecatan Imunohistokimia (pembesaran 400X)

menyatakan bahwa tidak adanya perbedaan bermakna antara kedua kelompok. Hubungan antara ekspresi fibulin-5 dengan prolaps uterus stadium III-IV dapat dilihat pada tabel 2.

Berdasarkan tabel 2, menunjukkan bahwa ekspresi fibulin-5 yang rendah merupakan faktor risiko terjadinya prolaps uterus derajat III - IV sebesar 4,91 kali (OR =4,91; IK 95% =1,33-18,21; p =0,014) dibandingkan ekspresi Fibulin-5 yang tinggi.

Dari pemeriksaan imunohistokimia tampak ekspresi fibulin-5 (warna cokelat) pada kelompok kontrol (gambar A) meningkat dibandingkan kelompok kasus (gambar B)

## DISKUSI

Penyebab Prolaps uterus bersifat multifaktorial, tetapi dapat dipastikan kejadian tersebut berhubungan dengan lemahnya otot penyangga dasar panggul. Ligamentum sakruterina mempunyai peran

yang lebih besar dalam menyangga uterus. Elastin dan kolagen merupakan matriks ekstraseluler yang berperan penting mempertahankan kekuatan ligamentum sakruterina dan jaringan penyangga dasar panggul lainnya. Kejadian prolaps uterus berhubungan dengan lemahnya otot penyangga dasar panggul, terjadi perubahan terhadap protein penyusun dasar panggul termasuk fibulin-5 yang merupakan faktor risiko terjadinya prolaps uterus.

Ligamentum sakruterina merupakan serabut-serabut jaringan yang terkondensasi dari fasia endopelvik yang melekat pada serviks uterus posterior dan bagian anterior sakrum.<sup>9,10</sup> Ligamentum sakruterina bersama dengan ligamentum kardinal memform kompleks ligamentum sakruterina-kardinal yang merupakan struktur penyokong utama uterus dan vagina. Kelemahan struktur ini dapat menyebabkan prolaps uterus. Oleh sebab itu, kami memilih ligamentum sakruterina sebagai jaringan yang dievaluasi karena peran pentingnya dalam mempertahankan uterus.<sup>10</sup>

Fibulin-5 adalah protein yang menghubungkan serat elastin dengan sel dan mengatur penyusunan serta pembentukan serat. Fibulin-5 bertindak sebagai jembatan antara elastin dan permukaan sel. Kolaborasi antara sel dan elastin diperlukan untuk terjadinya pembentukan fiber, dan molekul yang memfasilitasinya telah diidentifikasi. Fibulin-5 mengkoordinasikan kerja dari molekul ini dengan mengarahkan pembentukan elastik fiber dari permukaan sel. Fibulin-5 meregulasi kecepatan deposisi elastin terhadap mikrofibril, meningkatkan insiasi atau terminasi dari pembentukan fiber, atau mengontrol orientasi dan lokalisasi fiber sepanjang area spesifik permukaan sel.<sup>11</sup> Fibulin-5 diperkirakan merupakan kunci penting pada elastogenesis yang dapat berinteraksi dengan fibrillin, tropoelastin, dan protein LOX-like. Berkurangnya kadar protein fibulin-5 pada ligamentum sakruterina akan mengakibatkan terganggunya sintesis elastin yang merupakan faktor risiko terjadinya prolaps uterus.<sup>12</sup>

Pada penelitian ini didapatkan perbedaan bermakna dalam tingkat ekspresi fibulin-5 pada ligamentum sakruterina antara kelompok kasus dan kontrol (p= 0,014), dimana didapatkan bahwa mayoritas subjek pada kelompok kasus memiliki tingkat ekspresi fibulin-5 yang rendah (59,1%, n=13) dan hanya 40,9% (n=9) yang memiliki ekspresi fibulin-5 yang tinggi. Sebaliknya, pada kelompok kontrol, hanya 22,7% (n=5) yang memiliki tingkat ekspresi fibulin-5 yang rendah, dan mayoritas 77,3%, (n=17) memiliki ekspresi fibulin-5 yang tinggi.

Didapatkan pada penelitian ini, ekspresi fibulin-5 yang rendah merupakan faktor risiko terjadinya prolaps uterus derajat III-IV sebesar

4,9 kali (OR =4,91; IK 95% =1,33-18,21; p =0,014) dibandingkan ekspresi fibulin-5 yang tinggi. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Jung dkk (2009) didapatkan bahwa ekspresi fibulin-5 dalam ligamen sakrouterina menurun secara bermakna pada pasien dengan prolaps uterus.<sup>13</sup> Terdapat penurunan ekspresi mRNA fibulin-5 secara bermakna pada kelompok pasien (POP) dibandingkan dengan kontrol (p = 0.042).<sup>13</sup> Hasil yang serupa dijumpai dalam Western blot analysis, perbedaan dalam ekspresi fibulin-5 dijumpai berdasarkan staging prolapsus (p = 0.037). Sedangkan Zhao dan Zhou mendapatkan penurunan ekspresi fibulin-5 secara bermakna pada ligamen sakrouterina pasien post-menopause dengan POP (p = 0.049), meskipun ekspresi elastinnya ekuivalen, yang menandakan kemungkinan adanya defek dalam remodeling serabut elastik dalam periode postpartum yang berkontribusi terhadap prolaps uterus.<sup>12,13</sup>

Penelitian yang terbaru dilakukan oleh Kathleen dkk (2016) yang membandingkan panjang perineal body (PBL) pada tikus kelompok kasus fibulin-5 knockout (i.e., Fbln5f/f/SMA++-rtTA/Cre+, cKO) dengan kelompok kontrol (Fbln5f/f/SMA++-rtTA/Cre-/-), hasilnya pada kelompok kontrol terjadi pemanjangan PBL dan tonjolan setelah melahirkan secara signifikan namun kembali ke nilai awal dalam 6-8 minggu sedangkan pada kelompok kasus terjadi peningkatan PBL setelah melahirkan tetapi tidak kembali ke PBL baseline bahkan tetap meningkat secara signifikan selama 12 minggu. Kurangnya pemulihan dari dinding vagina setelah melahirkan yang dikaitkan dengan peningkatan MMP-9 dan tidak terdeteksinya kadar fibulin-5 pada dinding vagina tersebut, hal ini menunjukkan pentingnya peran fibulin-5 selama perkembangan untuk pemulihan jaringan sehingga memberikan perlindungan organ panggul pasca melahirkan dan mencegah terjadinya prolaps organ panggul.<sup>14</sup>

Selain itu, perlu dipikirkan juga kemungkinan bahwa rendahnya ekspresi fibulin-5 bisa jadi merupakan efek dari peregangan jaringan dan bukan penyebab kelemahan jaringan

## SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa ekspresi fibulin-5 yang rendah pada ligamentum sakrouterina merupakan faktor risiko terjadinya prolaps uterus derajat III-IV.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNUD / RSUP Sanglah Denpasar. 2009. Laporan Tahunan Obgin FK UNUD / RSUP Sanglah Denpasar tahun 2009.
2. Shrestha AD. 2012. Prevalence of uterine prolapse amongst gynecology OPD patients in tribhuvan university teaching hospital in nepal and its socio-cultural determinants.
3. Junizaf, Santoso, B.I. 2013. Buku Ajar Uroginekologi Indonesia. *Himpunan Uroginekologi Indonesia Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUI*. 2011.
4. Jelovsek, J.E., Maher, C., Baber, M.D. 2007. Pelvic Organ Prolapse. *Lancet*. 369: 27-38.
5. DeLancey JO. 2007. The hidden epidemic of pelvic floor dysfunction: Achievable goals for improved prevention and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2005. Vol 192: 5.
6. Dietz, H.P. 2008. The aetiology of prolapse. *International Urogynecology Journal*. 19(10):1323-1329.
7. Schneider, R., Jensen, S.A., Whiteman, P., James, S.O., McCullagh, Redfield, C., Handford, P.A. 2010. Biophysical Characterisation of Fibulin-5 Proteins Associated with Disease. *J. Mol. Biol.* 401: 605-617.
8. Miao, W., Rolf, A.B. 2013. FBLN5 (fibulin 5). Gene section review in Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Hematology. 17 (12): 811-15.
9. Tinelli, Malvasi, Rahimi, Negro, Vergara, Martignagi, Pellegrino, Cavallotti. 2010. Age-related pelvic floor modifications and prolapse risk factors in postmenopausal women. Dalam Menopause. 17(1):204-212, January 2010. 10.1097/gme.0b013e3181b0c2ae, PMID: 19629013.
10. Yilmaz, Nafise., Ozaksit Gulnur, Terzi, Yunus Kasim., Budak Burcu, Aksaka. Orhan.2014. HOXA11 and MMP2 Gene Expression in Uterosacral Ligaments o Women with Pelvic Organ Prolapse. Dalam *J Turk Ger Gynecol Assoc*;15. P104-8.
11. Midwood, K.S., Schwarzbauer, J.E. 2002. Elastic Fibers: *Building Bridges Between Cells and Their Matrix*. *Current Biology*; Vol. 12: R279-R281.
12. Zhao BH and Zhou JH. Decreased expression of elastin, fibulin-5 and lysyl oxidase-like 1 in the uterosacral ligaments of postmenopausal women with pelvic organ prolapse. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2012; 38(6): 925-931.
13. Jung, H.J., Jeon, M.J., Yim, G.W., Kim,S.K., Choi, J.R., Bai, S.W. 2009. Changes in expression of fibulin-5 and lysyl oxidase-like 1 associated with pelvic organ prolapsed. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 145: 117-122.
14. Kathleen Chin, Cecilia Wieslander, Haolin Shi, Sunil Balgobin, T. Ignacio Montoya, Hiromi Yanagisawa, R. Ann Word. 2016. Pelvic Organ Support in Animals with Partial Loss of Fibulin-5 in the Vaginal Wall. Diego Fraidenreich, Rutgers University -New Jersey Medical School, UNITED STATES.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution