



# Ekspresi kolagen III pada ligamentum sakrouterina wanita paskamenopoause lebih rendah dari wanita premenopause

**DOAJ**  
DIRECTORY OF  
OPEN ACCESS  
JOURNALS



Soedarsono Hadipranata,\* Ketut Suwiyoga, Wayan Megadhana

## ABSTRACT

Recently, etiology causing pelvic organ prolapse are remain unknown. There is some evidence that abnormalities of the connective tissue composition may contribute to the pathogenesis of pelvic organ prolapse. The most important connective tissue in pelvic support system is uterosacral ligament. Menopause is a significant risk factor for pelvic organ prolapse because of decreasing estrogen hormone can influence collagen metabolism. This study was a cross-sectional design aim to understand whether collagen III expression at uterosacral ligament in postmenopausal women is lower than premenopausal women. This study was conducted since October 24<sup>th</sup> 2015 until October 23<sup>rd</sup> 2016. Among 60 women who underwent total hysterectomy at Sanglah General Hospital, Denpasar studied, 30 women already postmenopause and 30 women still premenopause. Collagen III expression at uterosacral

ligament was analyzed in Animal Medicine Faculty and Histology Department of Medical Faculty Udayana University, Denpasar. Data was statistically analyzed with *Shapiro-Wilk* test and *Levene* test for normality and homogeneity, then analyzed with independent sample test. The result of this study was the mean collagen III expresion at uterosacral ligament postmenopausal women is  $39.87 \pm 17.48\%$ . Meanwhile the mean collagen III expresion at uterosacral ligament premenopausal women is  $69.12 \pm 12.64\%$ . Analysis of significance with independent t-test concluded that the value of  $t = 7.43$  and  $P = 0.001$ , showing that collagen III expresion at uterosacral ligament postmenopausal women is differ with premenopausal women significantly ( $p < 0.05$ ). This research conclude that collagen III expresion at uterosacral ligament of postmenopausal women was lower than premenopausal women.

**Keywords:** Collagen III, uterosacral ligament, postmenopausal, premenopausal

**Cite This Article:** Hadipranata, S., Suwiyoga, K., Megadhana, W. 2018. Ekspresi kolagen III pada ligamentum sakrouterina wanita paskamenopoause lebih rendah dari wanita premenopause. *Medicina* 49(2): 197-201. DOI:10.15562/medi.v49i2.133

## ABSTRAK

Penyebab terjadinya prolaps organ panggul yang pasti masih belum jelas sampai saat ini. Didapatkan bukti bahwa abnormalitas komposisi jaringan konektif mungkin berkontribusi pada patogenesisisnya. Jaringan konektif yang dianggap paling penting dalam jaringan penyangga panggul adalah ligamen sakrouterina. Menopause merupakan faktor risiko penting prolaps organ panggul berkaitan dengan perubahan metabolisme kolagen akibat penurunan estrogen. Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik (*cross sectional*) untuk mengetahui apakah ekspresi kolagen III pada ligamentum sakrouterina wanita paskamenopause lebih rendah dari wanita premenopause. Waktu penelitian dilaksanakan mulai 24 Oktober 2015 sampai 23 Oktober 2016. Sejumlah 60 orang wanita yang mengalami histerektomi total di RSUP Sanglah Denpasar diteliti, 30 wanita sudah mengalami menopause dan 30 wanita lainnya belum mengalami menopause. Pemeriksaan ekspresi kolagen III pada ligamentum sakrouterina

dikerjakan di laboratorium Fakultas Kedokteran Hewan dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Denpasar. Data yang terkumpul dilakukan pengujian normalitas dan homogenitas data dengan *Shapiro Wilk* dan *Levene test*, kemudian dilakukan analisis data dengan *independent sample test*. Hasil yang didapatkan pada penelitian ini yaitu rerata ekspresi kolagen III pada ligamentum sakrouterina wanita paskamenopause adalah  $39,87 \pm 17,48\%$ . Sedangkan rerata ekspresi kolagen III pada ligamentum sakrouterina wanita premenopause adalah  $69,12 \pm 12,64\%$ . Analisis kemaknaan dengan uji *t-independent* didapatkan nilai  $t = 7,43$  dan nilai  $P = 0,001$ , menunjukkan bahwa ekspresi kolagen III pada ligamentum sakrouterina wanita paskamenopause berbeda dari wanita premenopause secara bermakna ( $p < 0,05$ ). Berdasarkan hal tersebut dapat ditarik simpulan ini bahwa ekspresi kolagen III pada ligamentum sakrouterina wanita paskamenopause lebih rendah dari wanita premenopause.

Bagian Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas  
Udayana  
Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah,  
Denpasar, Bali

\*Correspondence to:  
Soedarsono Hadipranata, Bagian  
Obstetri dan Ginekologi Fakultas  
Kedokteran Universitas Udayana  
Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah,  
Denpasar, Bali  
dr.soedarsono@gmail.com

Diterima: 2017-08-25  
Disetujui: 2018-04-21  
Diterbitkan: 01-08-2018

**Kata kunci:** Kolagen III, ligamentum sakrouterina, paskamenopause, premenopause

**Cite Pasal Ini:** Hadipranata, S., Suwiyoga, K., Megadhana, W. 2018. Ekspresi kolagen III pada ligamentum sakrouterina wanita paskamenopause lebih rendah dari wanita premenopause. *Medicina* 49(2): 197-201. DOI:10.15562/medi.v49i2.133

## PENDAHULUAN

Salah satu masalah yang sering timbul pada organ genitalia akibat menopause adalah prolaps organ panggul. Di negara-negara Barat didapatkan 30 persen dari wanita menopause akan mengalami prolaps organ panggul. Prolaps organ panggul merupakan indikasi terbanyak dilakukannya histerektomi pada wanita paskamenopause dan jumlahnya berkisar 15-18 % dari semua kelompok umur. Secara umum insiden prolaps organ panggul yang tercatat di beberapa rumah sakit antara 43-76%, dimana 11% dari prolaps organ panggul memerlukan pembedahan dan kurang lebih 30 % nya akan mengalami kekambuhan.<sup>1</sup> Di Indonesia, belum ada studi prevalensi untuk mengetahui prevalensi prolaps organ panggul. Di RSUP Sanglah, ditemukan rerata 20 kasus prolaps uterus yang dilakukan operasi setiap tahunnya.

Prolaps organ panggul disebabkan defek pada jaringan penunjang organ panggul dimana interaksi antara otot dasar panggul dan ligamentum merupakan faktor penting untuk mempertahankan posisi organ panggul. Ligamentum yang terpenting adalah ligamentum sakrouterina dimana kekuatannya tergantung pada perubahan metabolisme molekular dalam struktur utamanya yaitu kolagen, elastin, proteoglikan dan glikoprotein. Kolagen merupakan komponen utama pada ligamentum sakrouterina yang mengisi 70% kandungan matriks ekstraseluler.<sup>2</sup> Kejadian prolaps organ panggul yang lebih tinggi pada periode paskamenopause membuktikan bahwa hipoestrogenik merupakan salah satu faktor predisposisi penting terjadinya prolaps organ panggul.<sup>3</sup>

Masih sedikit pengetahuan tentang histomorfologi dan ekspresi kolagen III pada ligamentum sakrouterina. Pada penelitian-penelitian sebelumnya masih terdapat pertentangan tentang ekspresi kolagen III di organ genital dan jaringan penunjangnya pada wanita paskamenopause. Pada penelitian oleh Ewies, dkk<sup>4</sup> yang memeriksa ligamentum sakrouterina didapatkan penurunan ekspresi kolagen III. Penelitian lain juga mendapatkan penurunan kolagen III pada ligamentum sakrouterina wanita paskamenopause dengan prolaps organ panggul.<sup>5,6</sup>

Pada beberapa penelitian yang lain justru didapatkan peningkatan ekspresi kolagen III.<sup>7,8</sup> Salah satunya penelitian yang dilakukan oleh Aznal, dkk pada tahun 2012 dimana didapatkan peningkatan kolagen III pada wanita paskamenopause.<sup>9</sup> Sehubungan dengan hal tersebut, maka melalui penelitian ini kami ingin mengetahui apakah ekspresi kolagen III pada ligamentum sakrouterina wanita paskamenopause lebih rendah dari wanita premenopause. Diharapkan hasil

penelitian ini dapat memberikan sumbangan ilmiah dalam memperjelas perubahan ekspresi kolagen III yang terjadi sehingga dapat dimanfaatkan untuk memperkaya penatalaksanaan preventif untuk mencegah terjadinya prolaps organ panggul.

## BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan studi *cross sectional* di bagian Obstetri dan Ginekologi RSUP Sanglah Denpasar yang dilakukan sejak bulan Oktober 2015 sampai Oktober 2016. Sampel penelitian adalah semua pasien yang menjalani operasi histerektomi total di Instalasi Bedah Sentral dan Instalasi Rawat Darurat Obstetri & Ginekologi RSUP Sanglah Denpasar, *consecutive sampling* dari populasi terjangkau setelah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada sampel dilakukan pengambilan darah vena praoperatif dan dilakukan pemeriksaan estradiol untuk mengetahui kadar hormon estradiol. Dilakukan pengambilan ligamentum sakrouterina saat operasi dan dilakukan pewarnaan dengan metode Van Giemson lalu dilanjutkan dengan pemotretan sediaan dengan kamera Optilab dan analisis dengan piranti lunak *Adobe Photo Shop CS3* dan *Image J* untuk menentukan ekspresi kolagen III.

Pemeriksaan dikerjakan di laboratorium Fakultas Kedokteran Hewan dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Denpasar. Data diuji dengan tes *Shapiro-Wilk* dan tes *Levene* untuk mengetahui normalitas serta homogenitas data, lalu dilanjutkan dengan menggunakan uji *t-independent* untuk mengetahui apakah ekspresi kolagen III pada ligamentum sakrouterina wanita paskamenopause lebih rendah dari wanita premenopause. Penelitian ini telah mendapatkan laik etik dari Komisi Etik FK UNUD/RSUP Sanglah Denpasar-Bali.

## HASIL

Penelitian dengan studi *cross sectional* pada 60 sampel penelitian disajikan sebagai berikut.

### Distribusi karakteristik umur, paritas, dan Indeks Massa Tubuh (IMT) pada kedua kelompok

Pada studi ini dilakukan uji *t-independent* terhadap variabel umur, paritas, dan Indeks Massa Tubuh (IMT). Hasil analisis disajikan pada Tabel 1.

Seperti terlihat pada Tabel 1 di atas, untuk variabel umur dan IMT didapatkan nilai P adalah  $> 0,05$ , yang menyatakan bahwa tidak adanya perbedaan antara kedua kelompok. Untuk variabel umur didapatkan nilai  $P < 0,05$ , yang berarti bahwa umur wanita premenopause berbeda dengan wanita

**Tabel 1 Disribusi karakteristik umur, paritas, dan Indeks Massa Tubuh (IMT)**

	Paskamenopause (n = 30)		Premenopause (n = 30)		P
	Rerata	SB	Rerata	SB	
Umur (tahun)	55,07	9,55	42,77	6,37	0,001
Paritas	2,20	1,54	2,00	1,26	0,584
IMT	23,90	3,53	24,16	2,86	0,752

**Tabel 2 Perbedaan ekspresi kolagen III pada ligamentum sakrouterina wanita paskamenopause dan wanita premenopause**

Kelompok Subjek	N	Rerata Ekspresi Kolagen III	SB	T	P
Wanita Premenopause	30	68,12	12,64	7,43	0,001
Wanita Paskamenopause	30	39,87	17,48		

paskamenopause secara bermakna. Ekspresi kolagen III pada ligamentum sakrouterina wanita paskamenopause dan premenopause

Untuk mengetahui perbedaan ekspresi kolagen III pada ligamentum sakrouterina wanita paska menopause dan premenopause digunakan uji *t-independent*. Hasil analisis disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2 di atas menunjukkan bahwa ekspresi kolagen III pada ligamentum sakrouterina wanita paskamenopause lebih rendah dari premenopause ( $P = 0,001$ ). Dimana diketahui bahwa rerata ekspresi kolagen III pada ligamentum sakrouterina wanita premenopause adalah  $68,12 \pm 12,64$  % dan rerata ekspresi kolagen III pada ligamentum sakrouterina wanita paskamenopause adalah  $39,87 \pm 17,48$  %.

## DISKUSI

Hasil yang didapatkan pada penelitian ini sejalan dengan hasil yang diperoleh pada beberapa penelitian lain sebelumnya.<sup>4,5,6</sup> Studi penelitian ini mendapatkan hasil ekspresi kolagen III pada ligamentum sakrouterina wanita paskamenopause adalah 39,87 % (22,39-57,35), sedangkan ekspresi kolagen III pada wanita premenopause adalah 68,12 % (55,48-80,76), dengan nilai  $P < 0,001$ . Hal ini berarti didapatkan ekspresi kolagen III yang lebih rendah pada wanita paskamenopause secara bermakna. Penelitian lain yang dilakukan oleh Ewies, dkk<sup>4</sup> mendapatkan hasil ekspresi kolagen III pada wanita premenopause sebesar 48,5 % (36,0- 65,2) dan pada wanita paskamenopause sebesar 35,8 % (26,2-49,0) dengan nilai  $P < 0,001$ . Hasil ini juga serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Moalli, dkk<sup>5</sup> yang mengukur secara kuantitatif ekspresi kolagen III dimana didapatkan ekspresi kolagen III yang lebih rendah pada wanita paskamenopause.

Hasil yang berbeda ditemukan oleh penelitian yang dilakukan Aznal, dkk<sup>9</sup> pada tahun 2012 dimana didapatkan ekspresi kolagen III pada wanita premenopause sebesar 41,1 % (39,8- 42,4) dan pada wanita paskmenopause sebesar 46,3 % (43-49,6). Penelitian lain yang mengukur ekspresi kolagen III secara kualitatif juga mendapatkan hasil serupa dimana didapatkan ekspresi kolagen III yang lebih tinggi pada wanita paskamenopause.<sup>7,8</sup> Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa menopause dapat mempengaruhi perubahan ekspresi kolagen III. Walaupun pada penelitian ini didapatkan penurunan ekspresi kolagen III pada wanita paskamenopause tetapi tidak dapat diketahui berapa lama setelah mulainya menopause baru terjadi perubahan ekspresi kolagen III.

Sulit untuk menentukan apa yang menjadi penyebab pasti timbulnya variasi hasil dari beberapa peneliti lain dan juga hasil penelitian ini. Perbedaan pada rancangan penelitian, karakteristik subjek, jumlah populasi penelitian serta teknik metode pemeriksaan yang dilakukan oleh peneliti lain dapat memberikan hasil yang berbeda dengan hasil penelitian saat ini.

Diketahui bahwa prolaps organ panggul dapat mempengaruhi sintesa kolagen III.<sup>6,10</sup> Pada penelitian oleh Gabriel, dkk<sup>7</sup> pada tahun 2010 didapatkan peningkatan ekspresi kolagen III sebesar 9,2 % pada wanita paskamenopause dengan prolaps organ panggul. Penelitian lain pada wanita premenopause yang mengalami prolaps organ panggul juga menemukan peningkatan ekspresi kolagen III sebesar 33%.<sup>11</sup> Hal ini diduga karena peningkatan regangan pada ligamentum sakrouterina dapat menstimulasi fibroblast untuk memproduksi kolagen tipe III. Oleh karena itu pada studi ini dilakukan eksklusi pada sampel dengan prolaps organ panggul, obesitas, peningkatan tekanan intraabdominal

(batuk kronis, konstipasi, aktivitas berat) yang dapat menimbulkan beban yang berlebihan pada ligamentum sakrouterina. Pada sampel penelitian ini ditemukan dengan indeks massa tubuh dalam batas normal

Ligamentum sakrouterina terdiri dari sel dan matriks ekstraseluler yang terdiri dari fiber (kolagen dan elastin), proteoglikan (aggrekan, versikan, biglikan, dekorin, dan perlekan) serta glikoprotein (fibronektin, tenascin, *link* protein, fibromodulin, osteopontin). Telah diketahui bahwa fibroblas merupakan sel penyusun jaringan ikat ligamentum sakrouterina yang paling dominan dan berperan penting dalam sintesis matriks ekstraseluler termasuk kolagen.<sup>12</sup> Penurunan sintesa kolagen pada jaringan penyangga disebabkan oleh penurunan jumlah sel fibroblas yang dikaitkan dengan penurunan jumlah estrogen. Estrogen diketahui berperan dalam meningkatkan proliferasi fibroblas, ekspresi *Fibroblast Associated protein* (FAP), matriks ekstraseluler dan faktor pertumbuhan.<sup>13</sup> Mekanisme yang menyebabkan peningkatan sintesis kolagen III diduga berasal dari peningkatan aktivitas dan metabolisme (*turnover*) fibroblas.

Kaitan antara menopause dengan penurunan kekuatan jaringan konektif dibuktikan dengan adanya penurunan ketebalan dan kekuatan ligamentum sakrouterina pada wanita paskamenopausa.<sup>14</sup> Lebih lanjut telah dilakukan penelitian untuk melihat pengaruh hormonal dalam siklus menstruasi terhadap sintesis kolagen III. Didapatkan peningkatan sekresi prokolagen III pada fase preovulatoar dibanding fase folikuler serta peningkatan yang tinggi pada fase luteal, sehingga diduga estrogen memegang peranan dalam proses sintesis prokolagen III pada jaringan konektif atau pada metabolisme matriks ekstraseluler di seluruh tubuh. Bukti yang lain tentang peran estrogen dalam sintesa kolagen III ialah adanya peningkatan *Procollagen type III aminoterminal peptide* (PIINP) pada wanita paskamenopause yang mendapat terapi hormonal. *Procollagen type III aminoterminal peptide* merupakan refleksi kolagen III yang disintesis dimana ia terbentuk saat proses konversi prokolagen III menjadi kolagen III. Pada wanita paskamenopause juga didapatkan penurunan *messenger RNA* (mRNA) kolagen  $\alpha 1(I)$  dan  $\alpha 2(I)$ . Peran estrogen terhadap sintesis kolagen didukung dengan bukti bahwa pemberian terapi estrogen akan meningkatkan sekresi mRNA untuk kolagen tipe I dan III.<sup>15</sup>

Peran lain estrogen dalam mempengaruhi metabolisme kolagen berkaitan dengan enzim matriks metalloproteinase (MMP). Pada wanita paskamenopause akan terjadi perubahan MMP akibat pengaruh kadar estrogen yang rendah sehingga mempengaruhi sintesa kolagen III.

Matriks Metalloproteinase 1 telah diketahui dapat mendegradasi kolagen tipe I dan III. Pada wanita paskamenopause juga didapatkan peningkatan MMP 2 serta penurunan TIMP 2 pada ligamentum sakrouterina.<sup>16</sup> Sebuah studi menyatakan bahwa estrogen dapat menurunkan ekspresi MMP 2 dan 9 yang bekerja dengan mendegradasi fibrilar kolagen I, III, V serta elastin yang merupakan komponen utama dari jaringan konektif dasar panggul. Penelitian oleh Moalli, dkk<sup>17</sup> menyatakan bahwa pemberian estradiol menurunkan konsentrasi pro-MMP2 dan pro-MMP 9. Penelitian selanjutnya mendapatkan adanya peningkatan total kolagen serta penurunan MMP 1,9,12 pada pemberian terapi hormonal pada wanita paskamenopause.<sup>18</sup>

Aktivitas MMP dihambat oleh *Tissue Inhibitor Matrix Metallo-proteinase* (TIMP) dengan berikan spesifik dengannya. Diketahui bahwa TIMP 1 berikatan dengan MMP 1 dan MMP 9, TIMP 2 berikatan dengan MMP 2 sedangkan TIMP 3 berikatan dengan MMP 1 dan 9. Pada suatu studi didapatkan peningkatan kadar TIMP 1 yang berfungsi menghambat MMP 1 oleh fibroblas pada jaringan periuretra vagina dengan pemberian 17 $\beta$ -estradiol.<sup>19</sup> Selain itu, estrogen juga diketahui dapat menghambat peningkatan MMP 1 akibat rangsangan interleukin.

## SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekspresi kolagen III pada ligamentum sakrouterina wanita paskamenopause lebih rendah dari wanita premenopause. Dengan memanfaatkan hasil penelitian ini, masih diperlukan penelitian dengan jumlah sampel lebih besar untuk mendapatkan gambaran pada populasi secara lebih baik, ataupun dengan metode penelitian yang lain sehingga peran hormonal terhadap ekspresi kolagen III dapat dipahami lebih baik lagi. Masih diperlukan penelitian lanjutan terhadap variabel-variabel terkait sehingga diharapkan dengan semakin jelasnya pengetahuan tentang pengaruh hormonal pada ekspresi kolagen III pada ligamentum sakrouterina dapat memperkaya penatalaksanaan preventif terhadap terjadinya prolaps organ panggul.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Jelovsek JE, Maher C, Barber MD. Pelvic organ prolapse. Lancet. 2007; 369:1027-38
2. Kerkhof MH, Hendriks L, Brolmann H. Changes in connective tissue in patient with pelvic organ prolapse – a review of the current literature. Int Urogynecol J. 2009;20:461-474
3. Hendrix SL, Clark A, Nygaard I, Aragaki A, Barnabei V, McTiernan A. Pelvic organ prolapse in the women's health initiative: gravity and gravidity. Am J Obst Gynecol. 2002;186:1160-1166

4. Ewies AA, Al Azzawi F, Thompson, J. Changes in extracellular matrix protein in cardinal ligaments of post menopausal women with or without prolapse: a computerize immunohistomorphometric analysis. European Society of Human Reproduction and Embryology. 2003;18:2189-2195
5. Moalli PA, Talarico LC, Sung VW, Klingensmith BS, Shand, BS, Meyn MS, dkk. Impact of menopause on collagen subtype in the arcus tendineus fasciae pelvis. Am J Obstet Gynecol. 2004;190:620-627
6. Han LY, Wang L, Wang Q, Li HL, Zang H. Association between pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence with collagen. Exp Ther Med. 2014; 7(5):1337-1341
7. Gabriel B, Denschlag D, Gobel H, Fittkow C, Werner M, Gitsch G, dkk. Uterosacral ligament in postmenopausal women with or without pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J. 2010;16:475-479
8. Irawan AR, Ermawati, Bachtiar H. Perbedaan ekspresi kolagen tipe III ligamentum sakruterina antara pasien prolap uterus dengan pasien tanpa prolap uterus [thesis]. Universitas Andalas; 2016
9. Aznal SS, Meng FK, Nalliah S, Tay A, Chinniah K, Jamli MF. Biochemical evaluation of the supporting structure of pelvic organs in selected numbers of premenopausal and postmenopausal malaysian women. Indian J Pathol Microbiol. 2012;55:450-455
10. Luo X, Shuo HL, Wang XY, Jiang XF, Xie JY. Change of collagen content in uterine ligament of perimenopausal women with relaxation of pelvic support. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2008;43(6):422-424
11. Moalli PA, Shand SH, Zyczynski HM, Gordy SC. Remodelling of vaginal connective tissue in patient with prolapse. ACOG. 2005;106(5): 953-963
12. Ramanah R, Berger MB, Parrate BM, DeLancey JO. Anatomy and histology of apical support: a literature review concerning cardinal and uterosacral ligaments. Int Urogynecol. 2012;23:1483-1494
13. Luo N, Guan Q, Zheng L, Qu X, Dai H, Cheng Z. Estrogen mediated activation of fibroblast and its effects on the fibroid cell proliferation. Transl Res. 2014; 163(3):232-241
14. Reay Jones NH, Healy JC, King LJ, Saini S, Shousha S, Mersh TG. Pelvic connective tissue resilience decreases with vaginal delivery, menopause and uterine prolapse. Br J Surg. 2003;90:466-472
15. Clark AL, Slayden OD, Hettrich K, Brenner RM. Estrogen increase collagen I and III mRNA expression in the pelvic supportive tissue of the rhesus macaque. Am J Obstet Gynecol. 2005;192:80-88
16. Philips CH, Anthony F, Benyon C. Collagen metabolism in the uterosacral ligaments and vaginal skin of women with uterine prolapsed. BJOG. 2005; 113:39-46
17. Moalli PA, Debes KM, Meyn LA, Howden N, Abramowitch SD. Hormones restore biomechanical properties of the vagina and supportive tissue after surgical menopause in young tats. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(2):161.e1-161.e8
18. Rahn DD, Carberry C, Murphy M. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause. Obstet Gynecol. 2014;124(6):1147-1156
19. Chen B, Wen Y, Wang HP, Polan ML. Difference in estrogen modulation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-1 expression in cultured fibroblasts from continent and incontinent woman. Am J Obstet Gynecol. 2003;189:59-65



This work is licensed under a Creative Commons Attribution