

## Tinjauan Pustaka

**Model Prolaps Uteri Berdasarkan Risiko Klinis dan Biologi Molekular**

Erwinanto,<sup>1\*</sup> Budi I. Santosa,<sup>2</sup> Junizaf,<sup>†,2</sup> Noor Pramono,<sup>1</sup> Jajah Fachiroch,<sup>3</sup>  
Yusra,<sup>2</sup> Saptawati Bardosono,<sup>†,2</sup> Indra Wijaya<sup>†1</sup>

<sup>1</sup>Rumah Sakit Umum Pusat dr. Kariadi, Semarang

<sup>2</sup>Rumah Sakit Umum Pusat Nasional dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>3</sup>Rumah Sakit Umum Pusat dr. Sardjito, Yogyakarta

\*Penulis korespondensi: erwinanto.spog@gmail.com

Diterima 13 Januari 2023; Disetujui 17 April 2023

<https://doi.org/10.23886/ejki.11.338.76>

**Abstrak**

Prevalensi prolaps uteri tergolong tinggi dan meningkat sejalan dengan paritas. Angka tersebut akan terus meningkat karena usia harapan hidup perempuan juga meningkat. Hal tersebut berdampak pada kualitas hidup perempuan. Faktor risiko klinis yang saling terkait proses perkembangan prolaps uteri adalah kehamilan, persalinan, berat lahir bayi, obesitas, menopause, kebiasaan mengangkat benda berat, batuk lama, dan konstipasi. Kerusakan penyokong organ panggul (ligamen dan fascia) ditandai dengan perubahan tingkat seluler. Protein Hoxa11, Col3a1, dan MMP menunjukkan perbedaan ekspresi pada ligamen sakro uterina (LSU) pasien prolaps uteri dibandingkan LSU normal. Perubahan histologi LSU juga berkaitan dengan perubahan matriks ekstra seluler (extra cellular matrix/ECM). Perlu dipahami pula pengaruh genetik pada homeostasis ECM dan interaksi masing-masing. Beberapa penelitian terakhir menunjukkan perubahan DNA, seperti pada gen HOXA11 yang memberikan kode dalam perkembangan LSU dan pada gen Col3a1 yang memberikan kode dalam pembentukan protein untuk memperkuat jaringan tubuh. Interaksi faktor klinis dan perubahan internal dalam tubuh dapat memberikan pemahaman tentang penyebab mendasar prolaps uteri yang mendukung pengembangan pilihan penatalaksanaan pasien prolaps uteri.

**Kata kunci:** prolaps uteri, ligamen sakrouterina, faktor risiko, gen.

**Model of Uterine Prolapse Based on Clinical Risk and Molecular Biology****Abstract**

The prevalence of uterine prolapse is quite high and increases in line with parity, this number will continue to increase because women's life expectancy also increases. This has an impact on the quality of life of women. Currently, several risk factors are recognized clinically that are interrelated in the developmental process of uterine prolapse, such as pregnancy, childbirth, birth weight, obesity, menopause, the habit of lifting heavy objects, prolonged coughing, and constipation. Damage to the supporting pelvic organs (ligaments and fascia) is characterized by changes at the cellular level. Hoxa11, Col3a1, and MMP proteins show different expression in the uterine sacral ligament (LSU) of women with uterine prolapse compared to normal LSU. LSU histological changes are also associated with changes in the extra cellular matrix (ECM). It is also necessary to understand genetic influences on ECM homeostasis and their interactions. Several recent studies have found that DNA changes occur, such as the HOXA11 gene which is believed to code for the development of LSU and the Col3a1 gene which codes for the formation of proteins to strengthen body tissues. The interaction of clinical factors and internal changes in the body can provide an understanding of the underlying causes of uterine prolapse, thereby supporting the development of treatment options for women with uterine prolapse.

**Keywords:** uterine prolapse, uterosacral ligament, risk factor, gene.

**Pendahuluan**

Prolaps organ panggul (POP) adalah kelainan yang banyak dijumpai di masyarakat dan prevalensinya meningkat seiring dengan paritas serta usia. Penelitian di Amerika Serikat tahun 2004 terhadap 16.000 pasien ginekologi terdapat 14,2% POP.<sup>1</sup> Operasi POP dilakukan sekitar 200.000 setiap tahun; menunjukkan kejadian operasi yang tinggi dibandingkan operasi ginekologi lainnya. POP merupakan fenomena gunung es karena hanya menunjukkan pasien yang menjalani operasi POP saja dan tidak menyertakan pasien POP yang tidak pernah berobat.<sup>2</sup> Persalinan pervaginam dan usia merupakan faktor risiko utama POP, sedangkan faktor-faktor lain seperti hamil, menopause, hipoestrogenisme, peningkatan tekanan abdominal kronik, trauma, genetik, penyakit kronik dan muskuloskeletal, merokok, serta riwayat operasi masih diperdebatkan.<sup>3</sup>

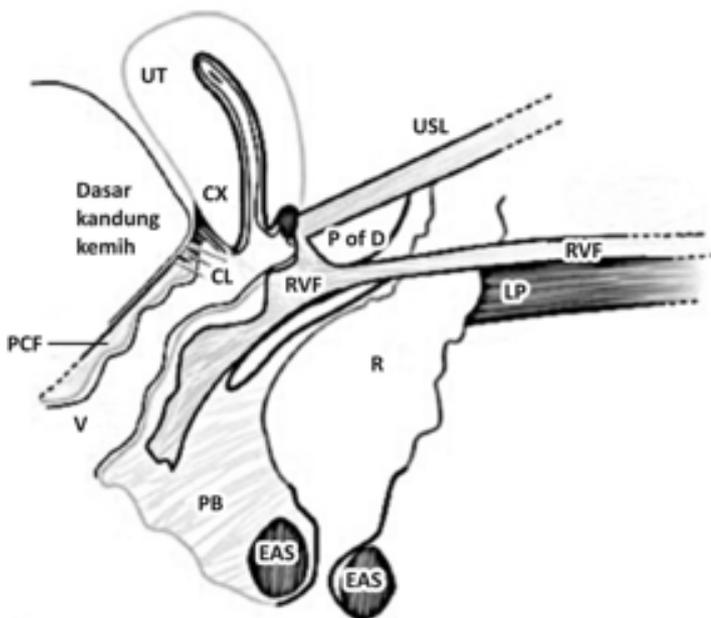
Perubahan struktur atau gangguan fungsi otot dasar panggul (ODP) dapat menimbulkan POP, disfungsi seksual, sindrom nyeri panggul kronik, inkontinensia urin dan inkontinensia alvi. Disfungsi dasar panggul umumnya dihubungkan dengan kerusakan ODP selama persalinan pervaginam terutama persalinan pertama. Persalinan menyebabkan denervasi m. levator ani yang mengakibatkan kelemahan dan disfungsi.<sup>4</sup> Kondisi itu menunjukkan penonjolan atau penurunan satu atau lebih organ panggul ke dalam atau keluar vagina.

**Prolaps Uteri**

Prolaps uteri adalah salah satu bentuk POP berupa turunnya uterus ke dalam vagina bahkan keluar dari liang vagina karena melemahnya ODP, ligamen dan fasia yang menyokong uterus. Gejala lainnya adalah perasaan mengganjal atau menonjol di genitalia eksterna, nyeri pinggang, dan terkadang disertai sistokel atau rektokel.<sup>5</sup> Derajat prolaps uteri dapat ditentukan dengan beberapa cara. The International Continence Society, The American Urogynecology Society, dan The Society of Gynecologic Surgeon menyetujui sistem terstandar untuk mendeskripsikan POP menggunakan Pelvic Organ Prolapse Quantification system (sistem POP-Q). Derajat prolaps diukur dalam cm menggunakan suatu titik di vagina, diukur jaraknya dari himen.

**Anatomi Dasar Panggul**

Dasar panggul terdiri atas diafragma panggul, diafragma urogenital dan otot penutup genitalia eksterna. Diafragma panggul adalah penutup bagian bawah rongga perut yang terbentuk oleh m. levator ani dan m. koksigeus; seluruhnya tertutup fasia endopelvis dan menyerupai mangkok. M. levator ani adalah otot paling penting di dasar panggul dan penyokong organ panggul yang penting secara fisiologis. M. levator ani dalam keadaan normal mempertahankan tonus otot pada kondisi kontraksi konstan. Otot tersebut menyediakan dasar yang solid untuk menyokong berat seluruh isi di rongga abdomen dan panggul untuk menahan tekanan intra-abdominal.



- Ut : Uterus
- USL : Ligamen sakro-uterina
- P of D : Kavum Douglasi
- RVF : fasia rektovagina
- Cx : serviks
- PCF : fasia puboservikalis
- V : vagina
- R : rektum
- PB : *perineal body*

Gambar 1. Hubungan Uterus dengan Struktur Anatomi Normal

Di bawah m. levator ani terdapat diafragma urogenital yang berfungsi menutup hiatus genitilis dan membantu mempertahankan organ di atasnya. Diafragma urogenitalis terdiri atas m. bulbo-kavernosus yang melingkari genitalia eksterna, m. perineal transversus superfisialis, dan m. sfingter ani eksternus. Diafragma urogenitalis menutupi arkus pubis yang dibentuk aponeurosis m. transversus perinea profunda dan m. transversus superfisialis. Selama m. levator ani atau diafragma panggul dalam keadaan normal, fascia endopelvis tidak bekerja secara aktif dalam mempertahankan posisi organ panggul di atas lempeng m. levator ani. Bila m. levator ani melemah atau rusak maka hiatus genitilis membesar dan lempeng m. levator tidak dalam posisi horisontal. Pada saat itu fascia endopelvis berperan penting untuk mempertahankan organ panggul visera agar tetap pada posisi normal. De Lancey membagi dasar panggul dalam 4 tingkat yaitu:<sup>6</sup>

- Tingkat I : dibentuk oleh fascia endopelvis.
- Tingkat II : dibentuk oleh diafragma panggul.
- Tingkat III : dibentuk oleh diafragma urogenital dan sfingter ani eksterna
- Tingkat IV : otot perineum dan badan perineum sebagai fungsi utama, bukan penyokong namun lebih berhubungan dengan fungsi seksual.

### Tingkat I (Fasia Endopelvik)

Jaringan penyokong uterus dan puncak vagina, terdiri atas parametrium, parakolpium serta kompleks ligamen kardinale dan sakrouterina. Ligamen kardinale berasal dari dinding samping panggul dan fascia obturator interna yang menyebar ke arah serviks uteri. Di dekat serviks uteri, ligamen menciut membentuk cincin paraservikal kanan dan kiri serviks kemudian bersatu dengan LSU yang berasal dari sakrum (S2-S4). Ligamen kardinale dan sakrouterina melalui cincin periservikal melekat di lingkaran serviks. Kompleks ligamen kardinale dan sakrouterina berfungsi mempertahankan serviks uteri dan vagina proksimal, agar organ tersebut berada di atas m. levator ani. Bila kompleks ligamen rusak, terjadi prolaps uteri atau prolaps puncak vagina.

### Tingkat II (Diafragma Pelvis)

Penyokong level II terletak di bawah ligamen kardinale dan sakrouterina setinggi spina isciadika. Dinding vagina anterior dan posterior di bagian tengah melekat di dinding lateral panggul di arkus tendenius fascia pelvis (ATFP) oleh fascia endopelvis paravagina sehingga membentuk sulkus vagina

anterior dan posterior. Lepasnya penyokong lateral dinding vagina dari ATFP dapat menimbulkan defek sehingga terjadi prolaps dinding vagina anteriolateral berupa sistokel lateral, dan dinding vagina posterior bagian distal melekat di arkus tendenius fascia rektovagina (ATFRV). ATFRV dibentuk oleh fascia yang menutupi otot iliokoksigeus ATFP dan ATFRV dibentuk oleh fascia yang menutupi m. iliokoksigeus sedangkan ATFP bergabung di pertengahan spina isciadika dan simfisis. Dinding vagina lateral bagian anterior dan posterior, serta seperdua bagian proksimal diletakkan di ATFR oleh fascia endopelvis sehingga vagina berbentuk huruf U.

### Tingkat III (Diafragma Urogenital)

Diafragma urogenital dibentuk oleh dua lapisan fascia tipis yang dibentuk serabut m. ischio-kavernosus, m. bulbo-kavernosus, m. perinei transversal superfisial yang menyerupai sandwich. Di antara kedua lapisan tersebut terdapat m. perineal profunda dan m. sfingter uretra. Diafragma urogenital tersebut terletak di bawah m. levator ani dalam segitiga aparatus panggul inferior bagian depan diafragma urogenital, membantu m. levator ani menutup hiatus genitilis dari bawah.

### Tingkat IV (Perineal body/badan perineum)

Vagina distal dan uretra disokong oleh membran perineum. Vagina bagian anterior dan uretra bergabung dalam perieum membran dan vagina bagian posterior bergabung di badan perineum. Terputusnya penyokong level III dan badan perineum menyebabkan hipermobilitas uretra atau rektokel atau turunnya perineum.

### Hubungan Kolagen dan Matriks Metaloproteinase

Panggul perempuan memiliki struktur anatomis kompleks yang tersusun atas otot halus, ligamen, dan fascia. Ligamen dan fascia terutama terdiri atas matriks ekstraselular (extra cellular matrix/ECM) yang terbuat dari proteoglikan dan glikoprotein dengan kolagen tipe 3 dan 1 bersama elastin.<sup>7</sup> Kolagen merupakan keluarga besar protein tripel heliks yang berfungsi penting sebagai jaringan penyangga, adhesi dan migrasi sel, angiogenesis, morfogenesis, dan perbaikan jaringan. Kolagen adalah elemen utama ligamen yang mengandung tiga rantai polipeptida ( $\alpha$ ), terdiri atas pemanjangan poliprolin-II, sebuah pilinan berputar kekanan, dan satu residu tidak stabil antara rantai berdekatan. Setiap rantai polipeptida memiliki susunan asam amino triplet Gly-X-Y berulang-ulang, Residu glisil

menempati setiap posisi ketiga. Posisi X dan Y sering ditempati prolin dan 4-hidroksiprolin. Tiga rantai tripel  $\alpha$  heliks tersebut disatukan oleh ikatan rantai hidrogen.

Terdapat 28 tipe kolagen, namun yang paling banyak adalah tipe 3 dan tipe 1. Kekuatan kolagen dipengaruhi variasi ukuran fibril. Kolagen tipe 1 dianggap paling kuat, umumnya terdapat di fasia, ligamen dan jaringan fibrosa. Tipe 3 juga terdapat di jaringan yang sama tetapi juga berada di permukaan fibril. Komposisi kolagen tipe 3 yang dominan menurunkan diameter dan kekuatan mekanik. Perubahan kolagen tipe 1 menjadi tipe 3 dapat mengubah jaringan ikat di panggul; namun data yang mendukung temuan tersebut tidak cukup. Kelemahan penyokong dasar panggul terjadi karena rendahnya konten kolagen dan perubahan distribusi serat kolagen.<sup>8</sup> Ligamen adalah lembar jaringan ikat yang terutama terdiri atas kolagen, sehingga memiliki kekuatan tarikan yang tinggi. Kolagen membentuk 70- 80% berat kering ligamen; sebagian besar adalah kolagen tipe I yang berfungsi mempertahankan tarikan. Fungsi ligamen bergantung pada tingkat sintesis, perakitan, *cross-linking* dan renovasi kolagen. Trauma atau patologi berupa tekanan mekanis mengubah respons jaringan ikat yang menghasilkan perubahan dalam ECM.

Kolagen dibentuk oleh fibroblas dan sel-sel jaringan ikat lain. Rantai alfa disintesis di retikulum endoplasma dan dikeluarkan ke sitoplasma. Selanjutnya, bersama lisin dan prolin membentuk *triple helix* yang disebut prokolagen, lalu disekresikan ke ekstraselular dan bergabung menjadi kolagen. Konten dan penyusunan fibril menjadi kolagen masih diperdebatkan, namun kerusakan dasar panggul diduga akibat penurunan sintesis kolagen atau peningkatan pemecahan kolagen.<sup>9</sup>

Keseimbangan sintesis dan degradasi kolagen penting untuk menjaga integritas jaringan dan kekuatan daya rentang selama proses renovasi jaringan. Degradasi bergantung pada aktivitas gabungan matriks metaloproteinase (MMP), regulasi, pelepasan, aktivasi, dan penyerapan *growth factors*, *growth factors binding protein*, reseptor permukaan sel, dan molekul adhesi sel. MMP disintesis intraselular dan disekresikan dalam bentuk proenzim ke ruang ekstraselular. Kolagenase interstisial dan neutrofil (MMP-1, MMP-8, MMP-13) berperan membelah serabut kolagen, sedangkan gelatinase (MMP-2 dan MMP-9) menurunkan

hasil denaturasi peptida. Asam katepsin berperan melakukan depolimerisasi serabut kolagen. Aksi gabungan enzim menurunkan seluruh komponen ECM diikuti mekanisme renovasi serabut kolagen dalam keadaan normal.<sup>10</sup>

Perubahan sintesis kolagen dan metabolisme diduga berkontribusi pada kerusakan fasia, sehingga mengurangi daya dukung organ panggul. Jaringan ikat ligamen penyokong dan vagina terdiri atas jaringan yang rumit dari komponen fibril, seperti kolagen, elastin, serta komponen non-fibrillar, seperti proteoglikan dan glikoprotein hialuron yang secara bersama-sama membentuk ECM. ECM mengalami proses renovasi secara terus menerus; sintesis kolagen oleh fibroblas dan degradasi oleh MMP, yang dapat dihambat oleh inhibitor jaringan metaloproteinase (TIMP). Terdapat 28 jenis kolagen dalam matriks, dengan sub tipe utama tipe I sampai tipe V. Sub tipe yang lebih sering terdapat di dasar panggul adalah tipe I, berupa serat lebih panjang dan tebal yang kuat, seperti di ligamen, sedangkan tipe III kolagen kontribusi untuk jaringan elastisitas, sering terdapat di fasia dan kulit. Rasio kolagen tipe I terhadap tipe III penting dalam mendukung struktur panggul, seperti ligamentum sakrouterina dan ligamentum kardinale pasien POP. Penurunan jumlah kolagen dengan peningkatan rasio tipe III/I, menunjukkan peningkatan kelemahan jaringan dan berkurangnya integritas jaringan pada pasien prolaps.

Keseimbangan sintesis dan metabolisme kolagen melibatkan aktivitas fibroblas, elastin dan kolagen regulator seperti MMP dan TIMP. Fibroblas kolagen mengubah sitoskeleton aktin ketika berada di bawah beban, sehingga mengakibatkan berkurangnya fungsi saat diregangkan. Berbeda dengan fibroblas dan elastin, peningkatan ekspresi MMP menunjukkan proses renovasi dan degradasi kolagen dipercepat.

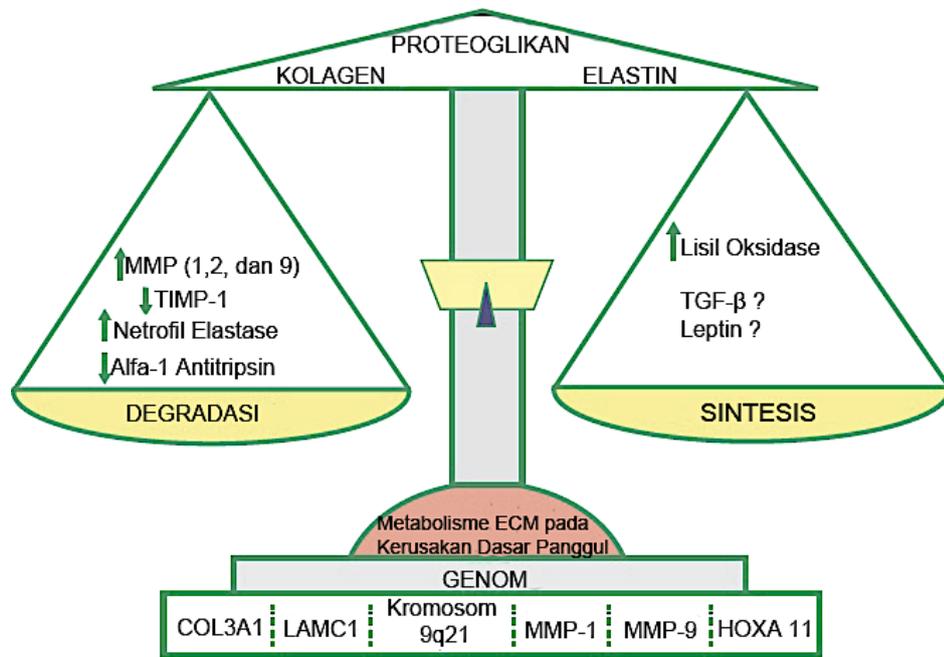
Elastin adalah komponen dalam ECM yang bertanggung jawab untuk elastisitas jaringan dan *recoil* jaringan di semua organ tubuh. Kekuatan jaringan bergantung pada integritas elastin dan ikatan silang serat kolagen. Terdapat kecenderungan penurunan elastin di jaringan panggul pasien prolaps. Kekuatan jaringan bergantung pada hubungan elastin dan serat kolagen yang dibentuk oleh enzim *lysyl oxydase* (LOX). Elastin disintesis dan disebarkan di traktus genital yang memungkinkan daya akomodasi luar biasa serta kemampuan mengkerut setelah persalinan.<sup>11</sup>

**Faktor Internal**

**Faktor Gen dalam Kerusakan Penyokong Dasar Panggul**

MMutasi gen dikaitkan dengan renovasi ECM abnormal dan terkait dengan memberatnya prolaps. Gen HOXA11 dan COL3A1

mengatur sintesis enzim MMP. Ekspresi gen HOXA11 memengaruhi fungsi regulasi MMP. Mutasi di gen yang ditunjukkan dengan ekspresi MMP terlihat pada penelitian di Taiwan yaitu polimorfisme genetik MMP memiliki risiko lebih tinggi untuk terjadi prolaps.<sup>12</sup>

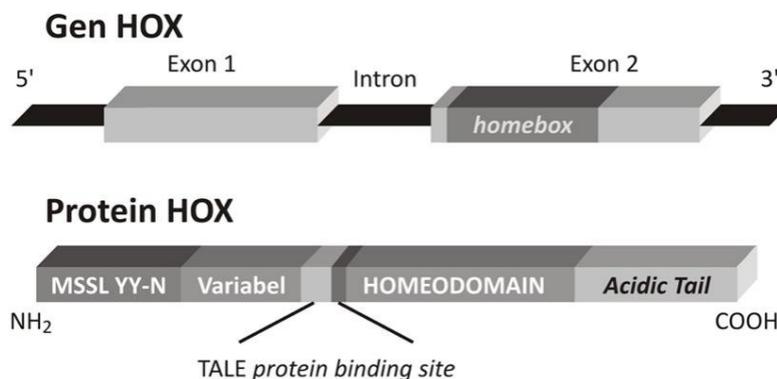


Gambar 2. Faktor Genetik dan Non-Genetik pada Kerusakan Dasar Panggul<sup>13</sup>

**Gen Hox**

Gen *homeobox* ditemukan tahun 1983 pada penelitian terhadap dua mutan *Drosophila melanogaster* yang mengalami mutasi antenapedia yaitu antena berubah menjadi kaki, sedangkan pada mutasi *bithorax*, *haltere* (organ keseimbangan di segmen toraks ketiga) berubah menjadi bagian sayap. Perubahan digambarkan sebagai transformasi homeotik yaitu perubahan

bermakna struktur tubuh normal menjadi struktur abnormal. Sebagian besar pengetahuan tentang regulasi transkripsi gen hox berasal dari penelitian pada *Drosophila* dan mencit. Mutasi gen Hox di mencit menimbulkan kerusakan segmen tubuh, seperti abnormalitas vertebra, ginjal, dan sistem reproduksi.<sup>14</sup> Salah satu ciri penting gen *hox* adalah selalu berkelompok di dalam genom berbagai spesies dan posisinya relatif tidak berubah.



Gambar 3. Gen HOX

### Homeodomain

Setiap gen *homeobox* mengekspresikan 60 asam amino struktur *helix-turn-helix*. Produk tersebut dikenal sebagai *homeodomain* yang berfungsi sebagai *enhancer* atau *repressor* terhadap aktivitas transkripsi gen realisator (gen target) dan sifat itu dianggap seperti *on/off-switch realisator*. Protein *homeodomain* yang sama berfungsi sebagai *enhancer* atau *repressor*, bergantung gen realisator yang menjadi targetnya. *Homeodomain* terbagi menjadi tiga area heliks yang berhubungan dengan untaian utama DNA. Interaksi *homeodomain* dengan DNA disebabkan sekuens lanjutan heliks 1 lengan *N-terminus*. Spesifisitas fungsional protein *hox* sebagai faktor transkripsi merupakan dasar perbedaan pola perkembangan embrio berbagai spesies.

Kelompok gen *hox* diduga berperan sebagai gen kunci pengendali ciri khas selular dan berperan pada gen yang dibutuhkan untuk pembelahan sel, adhesi, migrasi sel, diferensiasi morfologi, dan apoptosis. Sebagai contoh, HOXA10 dan HOXA11 diekspresikan pada sistem reproduksi embrio dan dewasa. Protein *homeodomain* gen HOXA10 adalah EMX2 yang bertanggung jawab pada perkembangan sistem urogenital dewasa, HOXA9 diekspresikan di tuba fallopii, HOXA10, HOXA11 di uterus, serviks serta LSU, sedangkan HOXA13 di vagina bagian atas. HOXA10 dan HOXA11 sangat penting untuk perkembangan endometrium dan implantasi.

### HOXA11

Gen HOXA11 memberikan kode untuk perkembangan LSU. Model tikus yang dimodifikasi secara genetik, yaitu gen HOXA11 dihapus, menunjukkan tidak ada perkembangan LSU. Lebih lanjut, ditemukan bahwa gen HOXA11 mengatur metabolisme ECM dan ekspresi gen HOXA11 berkurang pada pasien POP. Gen yang mengkode kelas faktor transkripsi yang disebut gen *homeobox* ditemukan di cluster A, B, C, dan D pada empat kromosom terpisah. Ekspresi protein diatur secara spasial dan temporal selama perkembangan embrio. Gen itu merupakan bagian dari kromosom 7 dan mengkode faktor transkripsi DNA-mengikat yang dapat mengatur ekspresi gen, morfogenesis, dan diferensiasi. Lokasi sitogenetik 7p15.2 di lengan pendek kromosom 7 posisi 15.2. Lokasi molekular di urutan basa ke-27.181.157 sampai 27.185.216 (panjang 4.059 bp).

Di vertebrata, gen yang mengkode faktor transkripsi yaitu gen *homeobox* terdapat di kelompok A, B, C, dan D pada empat kromosom terpisah. Ekspresi protein diatur secara spasial dan temporal

selama perkembangan embrio. Gen tersebut adalah bagian cluster A di kromosom 7 dan mengkode faktor transkripsi DNA yang mengikat ekspresi gen, morfogenesis, dan diferensiasi gen. Gen terlibat pada regulasi perkembangan uterus dan diperlukan untuk kesuburan. Mutasi gen menyebabkan sinostosis radio-ulnar dengan amegakaryositik trombositopenia.

Gen HOXA11 secara spesifik bertanggung jawab pada perkembangan segmen bawah uterus, serviks uteri, serta bagian atas vagina. Aktivitas transkripsi gen HOXA11 meningkat oleh pengaruh asam retinoat dan hormon steroid reproduksi. Gen HOXA11 mengekspresikan 60 asam amino (*homeodomain*) yang berfungsi sebagai *enhancer* atau *repressor* aktivitas transkripsi gen target. HOXA11 sangat penting untuk pengembangan ligamen uterosakral dan perubahan pada proses transmisi kode mengakibatkan kelemahan jaringan ikat.<sup>16</sup>

### Gen COL1A1

Gen COL1A1 terletak di lengan panjang (q) kromosom 17. Gen COL1A1 memproduksi rantai pro- $\alpha 1$  (I) prokolagen. Molekul tersebut harus diproses oleh enzim di luar sel untuk menghapus ekstrasegmen protein dari ujung molekulnya. Dua rantai pro- $\alpha 1$  (I) dihasilkan dari transkripsi gen COL1A1 dan satu rantai pro- $\alpha 2$  dihasilkan dari transkripsi gen COL1A2. Setelah prokolagen diproses, dihasilkan molekul kolagen matur, selanjutnya membentuk jalinan serabut kolagen yang dihubungkan dan diperkuat oleh ikatan pintas (cross-link) pada ECM.

Kolagen tipe 1 terdiri atas glisin dan dua rantai prolin\_alfa1 (I), satu rantai alfa\_2 (I). Kedua rantai tersebut merupakan produk dua gen yang berbeda. Rantai polipeptida pro-COL1A1 dan COL1A2 disintesis di fibroblas. Residu prolin dan lisin spesifik dihidroksilasi membentuk hidroksi-prolin dan hidroksilisin di retikulum endoplasma, membentuk gabungan ikatan satu rantai dengan rantai lain, sehingga terbentuk prokolagen tripel heliks. Prokolagen disekresi melalui badan golgi ke kompartemen ekstraselular, propeptida N-terminus dan C-terminus dipotong oleh protease menjadi molekul kolagen matur, lalu beragregasi membentuk serabut kolagen lebih besar.

### Gen COL3A1

Gen COL3A1 memberikan instruksi untuk membuat kolagen tipe III. Gen tersebut mengkode rantai pro-alpha1 kolagen tipe III, kolagen fibrillar

di jaringan ikat yang dapat membesar seperti kulit, paru, uterus, usus dan sistem vaskular yang sering dikaitkan dengan kolagen tipe I. Lokasi sitogenetik 2q32.2, lengan panjang (q) di kromosom 2 posisi 32.2. Lokasi molekular di urutan basa ke- 188.974.373 sampai 189.012.746 (panjang 38.373 bp).<sup>17</sup>

Kolagen tipe III adalah kolagen pembentuk fibrilar yang terdiri atas 3 rantai alpha-1 (III) dan diekspresikan pada embrio awal dan seluruh embriogenesis. Pada orang dewasa, kolagen tipe III adalah komponen utama ECM di berbagai organ dalam dan kulit. Mutasi di gen COL3A1, yang mengkode prokolagen tipe III, menyebabkan sindrom Ehlers-Danlos tipe IV. Komponen kolagen tipe III, yang disebut rantai pro- $\alpha$ 1 (III), diproduksi dari gen COL3A1. Setiap molekul prokolagen tipe III terdiri atas tiga salinan rantai ini. Kolagen tipe III memengaruhi peran kekuatan dan fleksibilitas jaringan, serta penyembuhan luka. Mutasi COL3A1 terlibat dalam sindrom Ehlers-Danlos tipe III (EDS-III) dan tipe IV (EDS-IV) yang mengganggu jaringan ikat autosomal dominan.

Molekul prokolagen berupa serabut yang terpilin tiga lapis, diproses oleh enzim di luar sel untuk menghasilkan kolagen tipe III yang matang. Molekul kolagen kemudian mengatur diri menjadi fibril panjang dan tipis yang membentuk interaksi stabil satu sama lain dan dengan jenis kolagen lainnya di ruang antar sel. Hubungan silang membentuk serat kolagen yang sangat kuat.

### Gen Kolagen dan Elemen Regulator

Mekanisme utama aktivasi transkripsi gen kolagen tipe 1 dan tipe 3 di LSU belum diketahui. Area yang mungkin terlibat pada proses pemulaan transkripsi adalah sekuens TATA dan CCAAT, atau sekuens khusus di elemen regulator untuk awal transkripsi. Promoter gen prokolagen dipengaruhi enhancer di hulu atau di hillir transcription start site. Gen COL1A1 dan COL1A2 terletak di kromosom berbeda. Gen penyandi kolagen tipe 1 tidak saling terhubung, namun terjadi kerja sama pada sintesis protein kolagen tipe 1, sehingga serabut kolagen tipe 1 berbentuk tripel heliks. Rasio konsentrasi pro- mRNA COL1A1 dan COL1A2 pada keadaan statis 2:1, tercermin dari terbentuknya dua polipeptida COL1A1 dan satu COL1A2 di tripel heliks kolagen. Analisis daerah regulator serta struktur untaian basa COL1A1 dan COL1A2, menunjukkan homologi bermakna antar spesies dan merupakan bukti gen kolagen terkonservasi sepanjang evolusi. Faktor transkripsi berinteraksi secara spesifik dengan elemen supressor dan enhancer di area regulator kedua subunit gen. Berbagai sitokin (TGF-beta response elements, TNF-alfa response element, dan

IFN-gama) memberi rangsangan untuk memulai transkripsi gen COL1A1 dan COL1A2. Metilasi area regulator DNA gen penyandi serabut kolagen tipe 1 menyebabkan downregulation represi penempelan faktor transkripsi positif ke sitokin yang termetilasi.

Komponen kolagen tipe III, yang disebut rantai pro- $\alpha$ 1 (III), diproduksi dari gen COL3A1. Setiap molekul prokolagen tipe III terdiri atas tiga salinan rantai ini. Triple-stranded, molekul prokolagen menyerupai tali, diproses oleh enzim di luar sel untuk membuat kolagen tipe III. Molekul kolagen mengatur diri menjadi panjang, fibril tipis membentuk interaksi yang stabil satu sama lain dan dengan jenis kolagen di ruang antar sel, membentuk serat kolagen yang sangat kuat. Mutasi di gen, mengubah struktur dan produksi molekul prokolagen tipe III, akibatnya sebagian besar molekul kolagen tipe III dirakit secara tidak benar atau jumlah kolagen tipe III sangat berkurang. Jumlah kolagen tipe III yang tidak cukup akan melemahkan jaringan ikat LSU.

### Polimorfisme

Polimorfisme adalah ketika dua atau beberapa fenotip yang berbeda ada dalam populasi suatu spesies, dengan kata lain, kemunculan lebih dari satu bentuk. Polimorfisme gen terjadi karena perubahan susunan nukleotida di suatu gen. Perubahan susunan tersebut dipengaruhi oleh perkawinan, mutasi dan seleksi alam atau buatan. Perubahan itu sangat berpengaruh terhadap perubahan fenotip organisme. Polimorfisme menandakan perbedaan sekuen DNA yang disebabkan peristiwa delesi, insersi, rekombinasi, serta perkawinan acak yang frekuensinya sangat rendah dan seleksi dalam populasi tersebut.

Polimorfisme genetik adalah variasi genetik yang menyebabkan perbedaan aktivitas dan kapasitas enzim dalam menjalankan fungsinya. Perbedaan ekspresi genetik antara tiap individu dapat memberikan respons berbeda terhadap perubahan jaringan. Polimorfisme merupakan varian sekuens DNA yang menyebabkan perubahan fungsi protein, namun karena tubuh manusia sangat kompleks maka terbentuk kompensasi luar biasa untuk menormalkan fungsi tubuh. Oleh karena itu orang yang mempunyai polimorfisme, tetap dapat mewariskan gen ke keturunannya.

### Faktor Eksternal

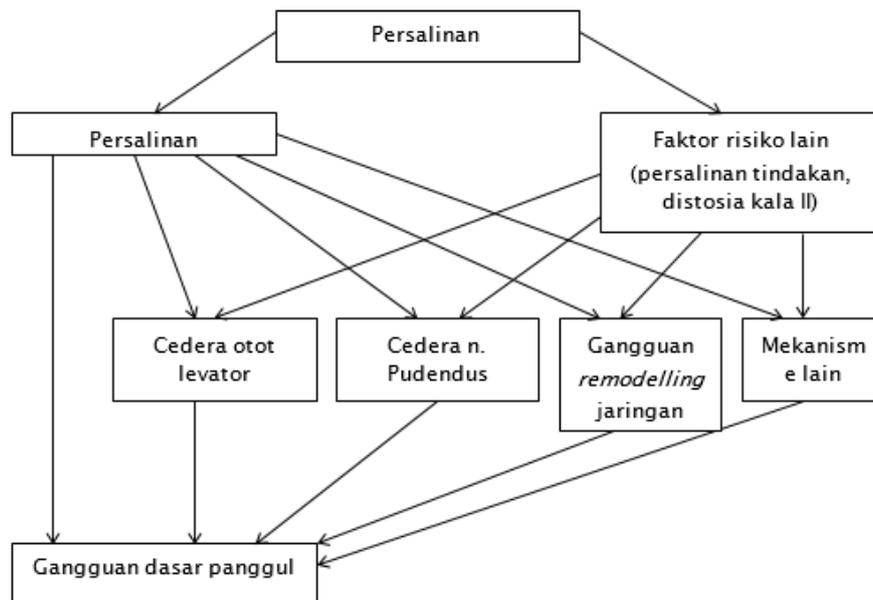
Kerusakan dasar panggul dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko yang dapat menyebabkan kelemahan atau kerusakan terhadap ODP. Faktor risiko tersebut sebagai berikut.

Kerusakan dasar panggul dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko yang dapat menyebabkan kelemahan atau kerusakan terhadap ODP. Faktor risiko tersebut sebagai berikut.

1. **Usia.** Penuaan adalah akumulasi perubahan progresif yang berhubungan dengan peningkatan kerentanan terhadap penyakit dan kematian seiring pertambahan usia dan kerusakan akibat reaksi radikal bebas yang terus-menerus terhadap sel dan jaringan. Terjadi perubahan anatomi dan fisiologi yang semakin jelas dengan bertambahnya umur terhadap penampilan fisik, fungsi dan respons sistem internal dalam tubuh.
2. **Berkurangnya fleksibilitas otot.** Kejadian POP meningkat 12% dengan bertambahnya usia, bahkan ada penelitian yang melaporkan peningkatan POP dua kali pada usia 20-59 tahun.
3. **Hormonal.** Peningkatan hormon progesteron, estrogen, prostaglandin, dan relaksin dalam sirkulasi saat persalinan menyebabkan relaksasi otot panggul. Hormon tersebut berkurang dan menghilang 6 minggu setelah melahirkan, yang berarti kekuatan ODP baru kembali normal setelah 6 minggu. Traktus urogenital sensitif terhadap pengaruh hormon steroid perempuan. Aktivitas reseptor estrogen terdapat di epitel uretra, vagina dan trigonum vesika urinaria. Sensitivitas reseptor estrogen terdapat di otot pubokoksigeus, namun tidak ada di m. levator ani. Reseptor alfa dan beta ada di dinding vagina dan LSU premenopause, namun tidak ada pada pascamenopause. Penurunan estrogen saat menopause menimbulkan atrofi urogenital. Gejalanya dapat terlihat pada 10 tahun pertama sejak menstruasi terakhir. Konsentrasi reseptor estrogen berhubungan dengan imunoekspresi gen Col3a1 di LSU pada perempuan pascamenopause dengan prolaps uteri yang ditunjukkan dengan kelemahan jaringan penyokong dasar panggul. Keadaan tersebut mengindikasikan bahwa menopause menyebabkan perubahan konsentrasi reseptor estrogen di LSU dan pelemahan sinyal ekspresi gen Col3a1 yang menghambat degradasi dan stimulasi sintesis kolagen. Siklus ovarian dan usia terkait dengan perubahan ekspresi gen yang mengkode protein dan bertanggung jawab terhadap metabolisme ECM vagina. Kelainan struktur jaringan ikat atau perbaikannya memengaruhi POP. Fasia dan jaringan ikat dasar panggul kehilangan kekuatan akibat penuaan dan hilangnya sinyal

neuroendokrin di jaringan panggul. Tingginya kejadian POP pascamenopause menunjukkan hipoestrogenik sebagai faktor risiko utama. Sebagai inhibitor fisiologis utama MMP, protein TIMP menunjukkan estrogen dan progesteron dapat mengontrol metabolisme kolagen vagina, dan estrogen di jaringan sekitar melindungi degradasi kolagen melalui homeostasis MMP1/TIMP1. Estrogen meningkatkan ekspresi TIMP1 dalam fibroblas vagina dan metabolisme kolagen secara keseluruhan pada fase proliferasi siklus menstruasi. Masih sedikit data yang menunjukkan bahwa metabolisme kolagen secara keseluruhan diaktifkan pada fase proliferasi, sedangkan perubahan metabolisme elastin lebih sering ditemukan dalam fase sekresi pada siklus menstruasi. Kehamilan menekan ODP terus-menerus sehingga terjadi peregangan yang melemahkan ODP. Pada kehamilan dan persalinan terjadi penurunan kolagen disertai peningkatan relaksin serum, namun bila kadar progesteron dan estrogen cukup, tidak terjadi peningkatan kadar relaksin serta tidak ada perubahan kadar kolagen.

4. **Persalinan.** Persalinan menimbulkan kerusakan pada ODP. Kepala bayi yang keluar dari vagina menekan kandung kemih, uretra, ODP dan penyokongnya sehingga merusak struktur. Pada proses persalinan sering terjadi robekan atau tekanan berlebihan di otot, ligamen, jaringan penyambung dan saraf sehingga menyebabkan kelemahan progresif. Pada persalinan pervaginam tekanan intravaginal meningkat hingga >200 mmHg, dengan rerata tekanan pada setiap kontraksi 100 mmHg. Peningkatan tekanan >80 mmHg berisiko trauma iskemik di serabut saraf perifer dan bila kala dua >1 jam dapat meningkatkan trauma iskemik dan kerusakan serabut saraf. Kerusakan tersebut membaik dalam 2 minggu postpartum di kelinci dan 3 hari di tikus. Setelah 3 bulan postpartum gejala inkontinensia membaik dan 4% persisten. Pada penelitian lain, prevalensi SUI setelah 3 bulan postpartum 14,6% dan menurun menjadi 4,6% setelah 6 bulan postpartum karena kerusakan akibat hipoksia jaringan dasar panggul mengalami penyembuhan dan fungsinya kembali normal. Waktu penyembuhan penting untuk perbaikan SUI yang dapat dipercepat dan ditingkatkan dengan latihan ODP.
5. **Kelainan neurologik.** Kehamilan dan persalinan pervaginam menekan nervus



Gambar 4. Hubungan Persalinan Pervaginam dengan Kerusakan Dasar Panggul.

pudendus baik secara langsung maupun akibat penarikan. Nervus pudendus berasal dari S2 - S4, merupakan persarafan utama di struktur anatomi dasar panggul. Penekanan dan peregangan nervus pudendus merupakan faktor risiko utama kerusakan m. levator ani dengan akibat berkurangnya kekuatan otot tersebut. Denervasi m. levator ani berkaitan dengan kejadian prolaps uteri, terjadi pada sekitar 50% perempuan multiparitas.

6. **Kelainan kongenital.** Kelainan kongenital di saraf spinal yang menghubungkan persarafan di panggul adalah muscular dystrophy, myelodysplasia, meningomyelocoele, bladder ectropi dan spina bifida yang menyebabkan flaccid paralysis pada ODP.
7. **Penyakit infeksi dan keganasan** di rongga panggul mengurangi kekuatan kontraksi ODP.
8. **Obesitas.** Pada pasien obesitas tekanan di dasar panggul meningkat akibat peningkatan tekanan intra-abdominal. Tekanan yang terus menerus menyebabkan ODP berkurang kekuatannya sekaligus mengakibatkan regangan di nervus pudendus.
9. **Penyakit kronik** seperti hipertensi, diabetes melitus, dan penyakit paru kronik, secara tidak langsung dapat menyebabkan kelemahan ODP.
10. **Merokok** menyebabkan tulang lebih kuat sehingga tekanan intra-abdomen lebih meningkat. Merokok juga menyebabkan antiestrogenik yang memengaruhi sintesis kolagen.

### Patologi Prolaps Uteri

Patologi prolaps uteri adalah gangguan penopang organ pelvis akibat berbagai faktor klinis. Semua faktor klinis yang meningkatkan beban mekanis berlebihan terhadap LSU dapat menyebabkan prolaps uteri. Pada keadaan normal kerusakan dapat direnovasi sehingga tidak terjadi prolaps uteri. Gangguan renovasi dapat mengakibatkan prolaps uteri. Sebanyak 70% berat kering LSU diisi oleh serabut kolagen tipe 1 dan tipe 3. Fungsi LSU sebagai jaringan penyokong dipengaruhi oleh kuantitas, ultrastruktur, dan kandungan kedua tipe serabut kolagen. Keadaan tersebut bergantung pada kecepatan sintesis dan perakitan protein. Fungsi tipe serabut kolagen di LSU adalah kolagen tipe 1 memberikan kekuatan mekanik menahan regangan, sedangkan kolagen tipe 3 berperan pada elastisitas LSU. Kualitas serabut kolagen LSU penderita prolaps uteri lebih pendek, tipis, dan jarak antar serabut yang lebih lebar dibandingkan LSU tanpa prolaps.

Secara molekular, beban mekanik terhadap LSU dapat menginduksi ekspresi gen di sel fibroblas melalui mekanisme mechanotransduction. Beban mekanik ditransduksi dari ECM ke dalam sel melalui integrin dan diteruskan ke inti sel sehingga terjadi perubahan transkripsi gen COL1A1 dan gen COL3A1 kemudian terjadi pemulaan sintesis serabut kolagen tipe 1 dan tipe 3.

Gen HOXA11 pada sistem reproduksi manusia dan mencit secara spesifik bertanggung jawab

pada perkembangan segmen bawah uterus, serviks uteri,

serta bagian atas vagina, dan tetap berfungsi pada usia dewasa. Asam retinoat dan hormon steroid reproduksi meningkatkan aktivitas transkripsi gen HOXA11. Gen tersebut mengekspresikan 60 asam amino yang dikenal sebagai homeodomain yang berfungsi sebagai enhancer atau repressor aktivitas transkripsi gen target. Salah satu urutan DNA yang diikat homeodomain HOXA11 adalah untaian cis-acting berisi urutan nukleotida TAAT dan 5'T terminal. Pasangan basa TAAT mungkin digunakan sebagai sekuens inisiasi oleh protein homeodomain, yang terdapat pula pada cis-acting gen COL1A1 dan COL3A1. Urutan nukleotida TAAT dan 5'T pada promotor gen COL1A1 dan COL3A1, digunakan sebagai sekuens inisiasi oleh protein HOXA11, selain itu berbagai faktor transkripsi yang berbeda saling berinteraksi dengan promotor serta elemen regulator upstream gen COL1A1 dan COL3A1.

Jika terdapat mutasi di gen Hoxa11, proses regulasi COL1A1 dan COL3A1 mengganggu sintesis kolagen yang mengakibatkan degradasi kolagen sehingga kekuatan ligamen berkurang dan perubahan posisi anatomi uterus. Kerusakan jaringan ditandai perubahan ECM berupa perubahan ekspresi protein, baik kolagen maupun MMP. Aktivitas kerusakan jaringan, pada fase awal dikenali oleh p53 dan dipertahankan agar tidak terjadi kerusakan lebih lanjut. Apoptosis terjadi bila kerusakan jaringan tidak dapat dihambat.

### Kesimpulan

Faktor risiko prolaps uteri adalah hamil, persalinan, obesitas, menopause, dan berat bayi lahir. Kerusakan penyokong organ panggul (ligamen dan fascia) ditandai dengan perubahan tingkat selular. Protein Hoxa11, Col3a1, dan MMP menunjukkan ekspresi berbeda pada LSU pasien prolaps uteri. Perlu dipahami pengaruh genetik pada homeostasis ECM dan interaksinya, terutama pada gen yang memberikan kode dalam perkembangan LSU. Hal tersebut memberikan pemahaman penyebab mendasar prolaps uteri, sehingga mendukung pilihan tata laksana prolaps.

### Daftar Pustaka

1. Chow D, Rodriguez L. Epidemiology and prevalence of pelvic organ prolapse. *Curr Opin Urol*. 2013;23:292–8. doi:10.1097/MOU.0b013e3283619ed0Corpus ID: 7086234
2. Weintraub AY, Gliner H, Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. *International braz j urol*. 2020;46:5–14. doi: 10.1590/S16775538.IBJU.2018.0581
3. Glazener C, Elders A, MacArthur C, Lancashire RJ, Herbison P, Hagen S, et al. Childbirth and prolapse: long-term associations with the symptoms and objective measurement of pelvic organ prolapse. *BJOG*. 2013;120:161–8. doi:10.1111/1471-0528.12075
4. Vergeldt TFM, Weemhoff M, Int'Hout J, Kluivers KB. Risk factors for pelvic organ prolapse and its recurrence: a systematic review. *International Urogynecology Journal*. 2015;26:1559–73. doi: 10.1007/s00192-015-2695-8
5. Razzak L. Pathophysiology of pelvic organ prolapse. Dalam: Rizvi RM, editor. *Pelvic floor disorders*. London: IntechOpen Limited; 2018.p.5–17. Available at www.intechopen.com/books/6278
6. Xiaofeng H, Gongli C, Ling L, Xiaomei W, Shikai L, Juntao W, et al. Key anatomies of DeLancey's three levels of vaginal support theory: an observation in laparoscopic surgery. *J Zhejiang Univ*. 2018;47:329–37. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2018.08.01
7. Bildircin D, Kokcu A, Celik H, Sagir D, Kefeli M. Comparison of connective tissue components in the uterine ligaments between women with and without pelvic organ prolapse. *Minerva Ginecol*. 2014;66:201–PMID: 24848078
8. Wong V, Moore K. A connective tissue connection. *The Pelvic Floor*. 2014;16:19–20. Available at www.ogmagazine.org.au/16/1/connective-tissue-connection/
9. Lim VF, Khoo JK, Wong V, Moore KH. Recent studies of genetic dysfunction in pelvic organ prolapse: The role of collagen defects. *Aust NZJ Obstet Gynaecol*. 2014;54:198–205. doi: 10.1111/ajo.12169
10. Skorupski P, Jankiewicz K, Miotła P, Marczak M, Kulik-Rechberger B, Rechberger T. The polymorphisms of the MMP-1 and the MMP-3 genes and the risk of pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J*. 2013;24:1033–8. doi: 10.1007/s00192-012-1970-1
11. Hogge WA, Rajkovic A. *Practical genetics for the ob-gyn*. Edisi pertama. China: McGraw-Hill; 2015.
12. Chen X, Li G, Qin Y, Cui Y, You L, Chen ZJ. Mutations in HOXA11 are not responsible for Mullerian duct anomalies in Chinese patients. *Reproductive BioMedicine Online*. 2014;28:739–42. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.01.018
13. Lappin T, Grier D, Thompson A, Halliday H. Hox genes: seductive science, mysterious mechanism. *Ulster Med J*. 2006;75:23–31. PMID: 16457401
14. Lepert PC. Tissue remodelling in female reproductive tract—a complex process becomes more complex: the role of Hox genes. *Biology of Reproduction*. 2012;86:1–3. doi: 10.1095/biolreprod.112.099283
15. Connel KA, Guess MK, Tate A, Andiknyan V, Bercik R, Taylor HS. Diminished vaginal Hoxa13 expression in women with pelvic organ prolapse. *Menopause*. 2009;16:529–33. doi: 10.1097/gme.0b013e31818fb0c2
16. Yilmaz N, Ozaksit GI, Terzi YK, Yilmaz S, Budak B, Aksakal O, et al. HOXA11 and MMP2 gene expression in uterosacral ligaments of women with pelvic organ prolapse. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2014;15:104–8. doi: 10.5152/jtgga.2014.0088
17. Kluivers KB, Dijkstra JR, Hendriks JCM, Lince SL, Vierhout ME, Kempen LCLV. COL3A1 2209G>A is a predictor of pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J*. 2009;20:1113–8. doi: 10.1007/s00192-009-0913-y