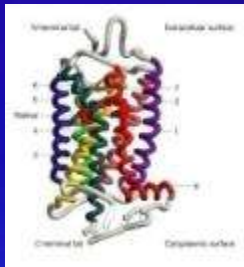


**DR Dr H HANNY RONOSULISTYO SpOG(K).MM**

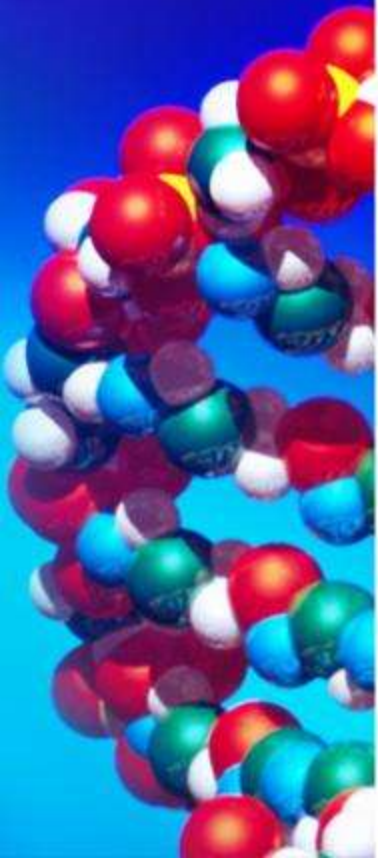


# **INTERVENSI HORMONAL DALAM MENURUNKAN ANGKA KEJADIAN SECTIO CAESARIA**

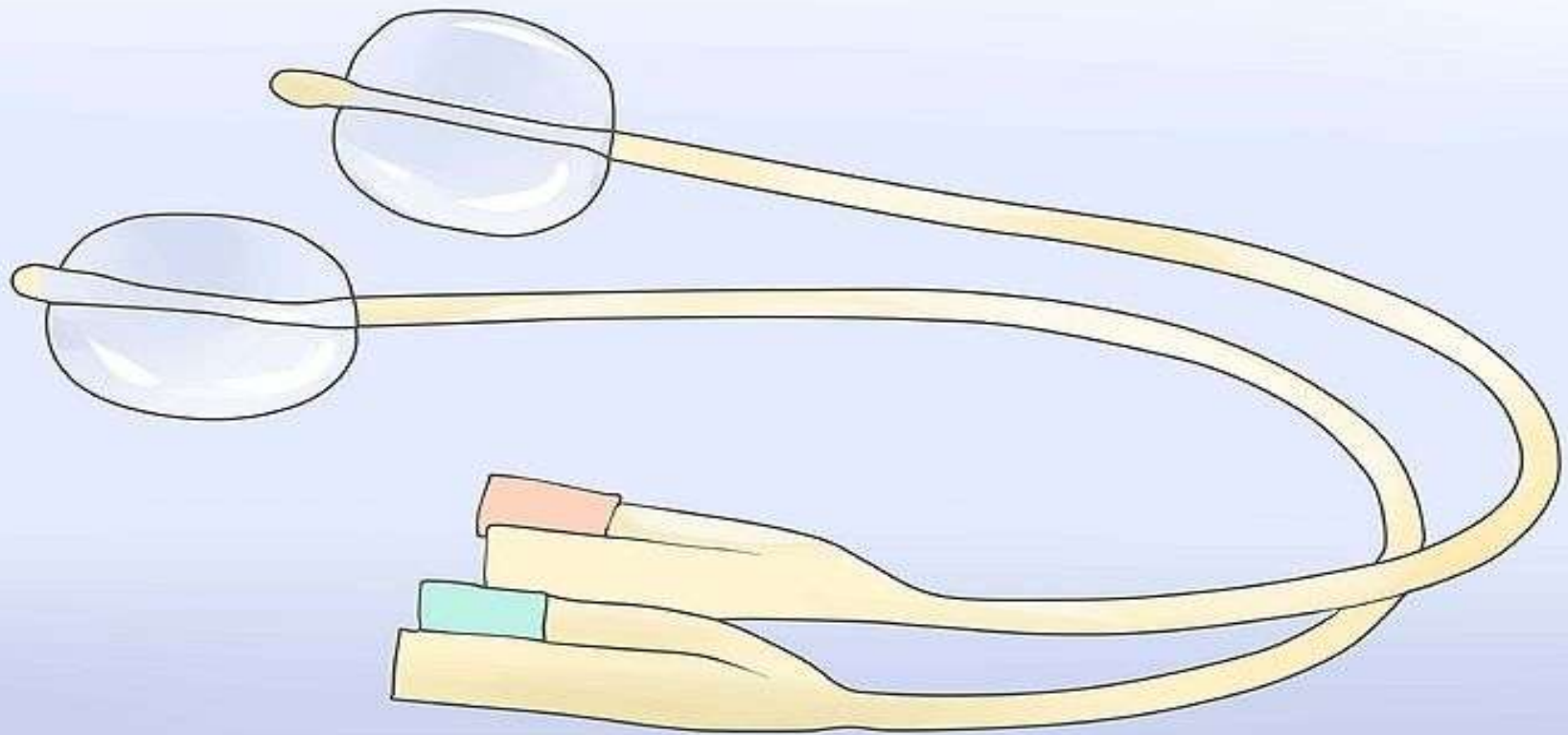


# LUQMAN 31:27

- Dan seandainya pohon-pohon di bumi menjadi pena dan laut (menjadi tinta), ditambahkan kepadanya tujuh laut (lagi) sesudah (kering)nya, niscaya tidak akan habis-habisnya (dituliskan) kalimat Allah. Sesungguhnya Allah Maha Perkasa lagi Maha Bijaksana.
- Yang dimaksud dengan kalimat Allah ialah: ilmu-Nya dan Hikmat-Nya
- Tubuh Manusia adalah suatu Keajaiban dari Allah yang tidak akan mungkin bisa dimengerti dengan sempurna oleh manusia !

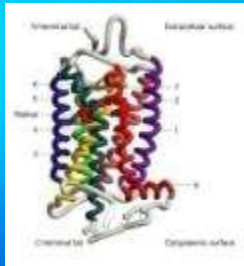


# KATETER METROLISA





# PENDAHULUAN



- Stripping of the Membran(SOM) sering dilakukan, juga menggunakan Laminaria Stift atau Metrolysa untuk mematangkan leher rahim.
- Pada tindakan2 ini pelepasan selaput ketuban dari leher rahim → asam Arakidonat prekursor Prostaglandin → PGE2 → kontraksi dan pelunakkan leher rahim
- Penggunaan tablet atau jel Prostaglandin banyak digunakan (Prepidil, Dinoprotone, Misoprostol dll).
- **MENGAPA** menimbulkan kontraksi yang kuat kadang lemah, kadang pelunakkan leher rahim cepat kadang lambat atau tidak terjadi ??
- **APA** yang menyebabkan perbedaan reaksi itu ?
- PGE2 → gen EP4 → MMP3 → pelunakkan leher rahim
- Gangguan di EP4??

# LEHER RAHIM???



- PENYEBAB PERSALINAN : a.l. Pg
- PENYEBAB PARTUS LAMA: 3P POWER-PASSENGER-PASSAGE ( LEHER RAHIM)
- PELUNAKAN DISEBABKAN BANYAK GEN a.l. PgE2
- SHEPHERD 79: LOKAL PgE2
- NORSTROM 82, CABROL 87: MEMBUKTIKAN IN VIVO
- OSMERS 91, NORMAN 93: TERPENTING PgE2 MEL EP RECP.
- ADELANTADO, SENIOR 88 : EP PADA LEHER RAHIM MANUSIA
- CHIEN 03: TIKUS: EP4 MENINGKAT MENJELANG PERSALINAN , EP4 TERPENTING PADA MANUSIA

**PgE2 MENINGKAT , EP4 MENINGKAT ??**

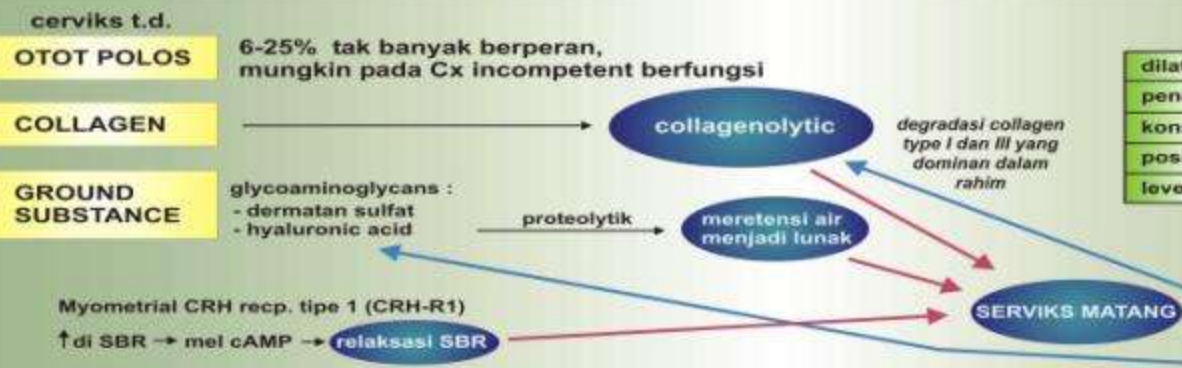


# EP4

## 7 TRANSMEMBRANE HELIX ALFA



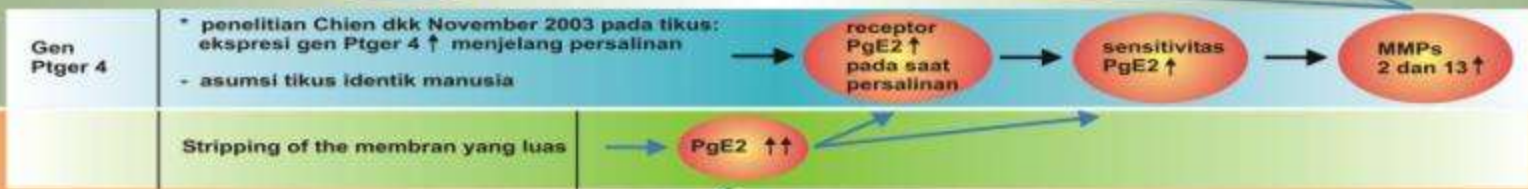
### PEMATANGAN SERVIKS



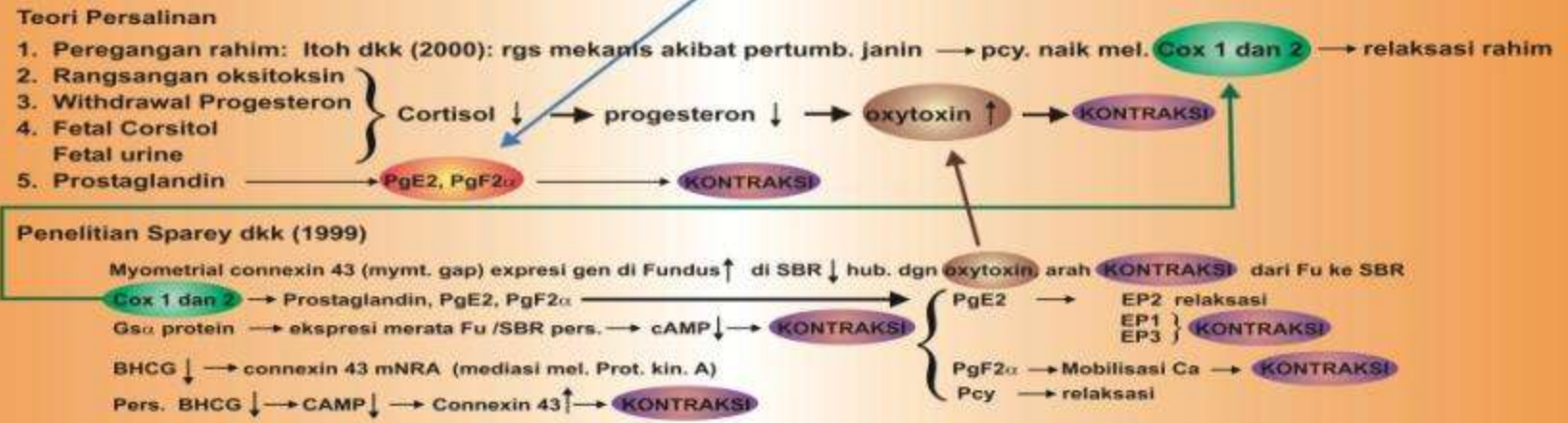
### BISHOP PELVIC SCORE

	0	1	2	3
dilatasi cm	-	1-2	3-4	5-6
pendataran	≤ 30	40-50	60-70	≥ 80
konsistensi	keras	biasa	lunak	-
posisi	post	mid	ant	-
level	-3	-2	-1 - 0	-

Bila > 4, % Sc ↓ s/d 10%  
 % demam ibu ↓ s/d 6%  
 % asphyxia ↓ s/d 20%



### KONTRAKSI PERSALINAN





# HIPOTHETICO DEDUKTO-INDUKTIF

- KEMATIAN IBU HAMIL TINGGI >500.000/TH (WHO,06)
  - DIANTARANYA OLEH PARTUS LAMA
    - DI NEGARA MAJU (AS) 0,2 - 1,8%
    - DI INDONESIA 5% (SDKI 12)
      - ETH: >> DIAGNOSTIK: > ??
        - CX UTERI ?

- TEMA SENTRAL :

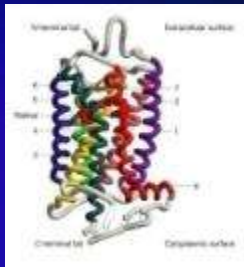
PENELITIAN DAN PERBAIKAN DIGNOSTIK DAN TERAPI BANYAK, PARTUS LAMA TETAP TINGGI. KEKAKUAN LEHER RAHIM PENYEBABNYA? KAKU BISA AKIBAT GEN *EP4*, YANG BELUM DITELITI PADA WANITA HAMIL. PENELITIAN PADA HEWAN ADA, PENELITIAN PADA ORGAN TUBUH LAIN ADA.

- RUMUSAN MASALAH

1. TERDAPAT PERBEDAAN EKSPRESI GEN *EP4* PADA LEVEL PROTEIN PADA PL-PN?
2. TERDAPAT PERBEDAAN MUTASI NUKLEOTIDA GEN *EP4* YANG BERPOTENSI MENGUBAH FUNGSI PROTEIN EP4 WANITA HAMIL, DIBANDING PADA PENELITIAN HEWAN COBA PL-PN.

- KEGUNAAN TEORITIS DAN PRAKTIS

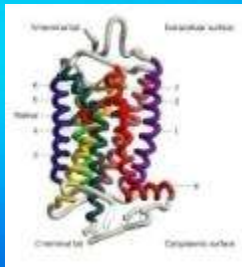
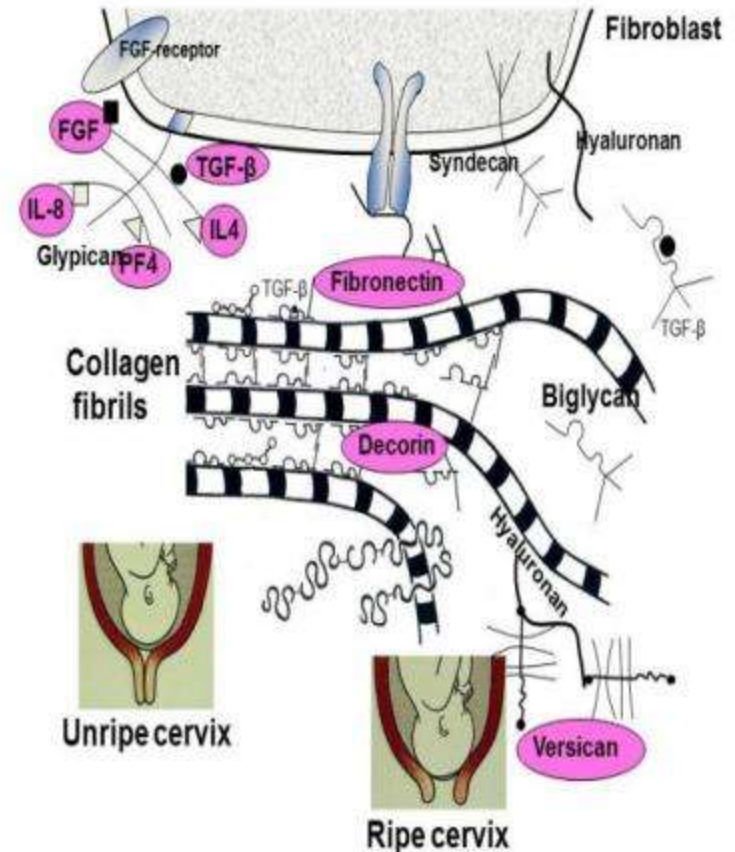
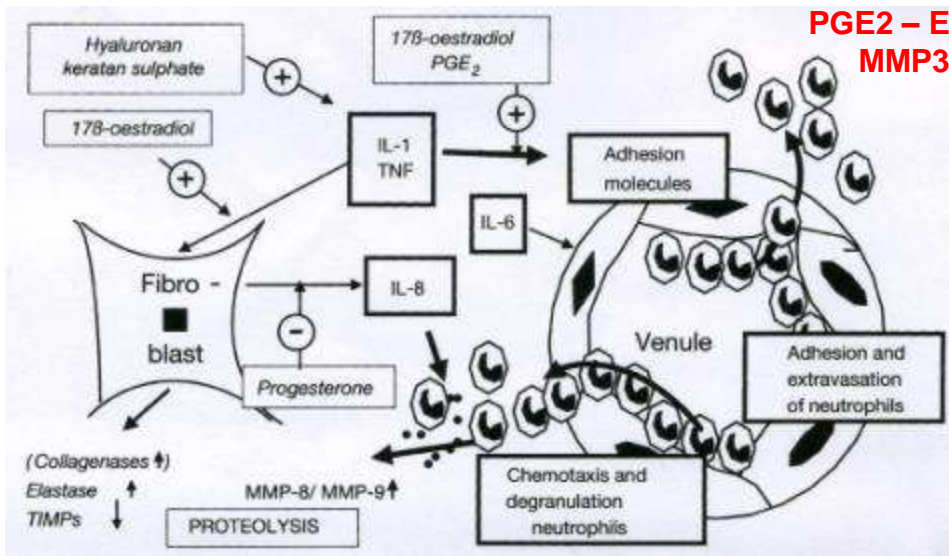
MEMPERKAYA TEORI PATOGENESIS PARTUS LAMA  
KARAKTERISTIK GEN EP4 LOKAL UNTUK PARTUS LAMA?  
ACUAN KLINIS PENATALAKSANAAN PARTUS?



# KAJIAN PUSTAKA

- PARTUS LAMA KARENA LEHER RAHIM KAKU (>24J)
- F. LATEN (<4CM) LEBIH DARI 8 JAM
- F. AKTIF (>4CM) LEBIH DARI 12 JAM
- SKOR BISHOP (1964)
- GEN PENYEBAB LEHER RAHIM LUNAK >>
- PGE2 → EP4 → MMP3 (DOMINAN?)

CHIEN 03:  
PGE2 – EP4-  
MMP3





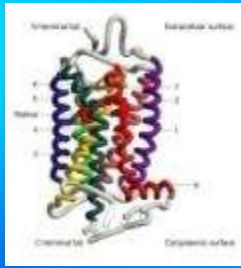
# G protein signaling



Plasma

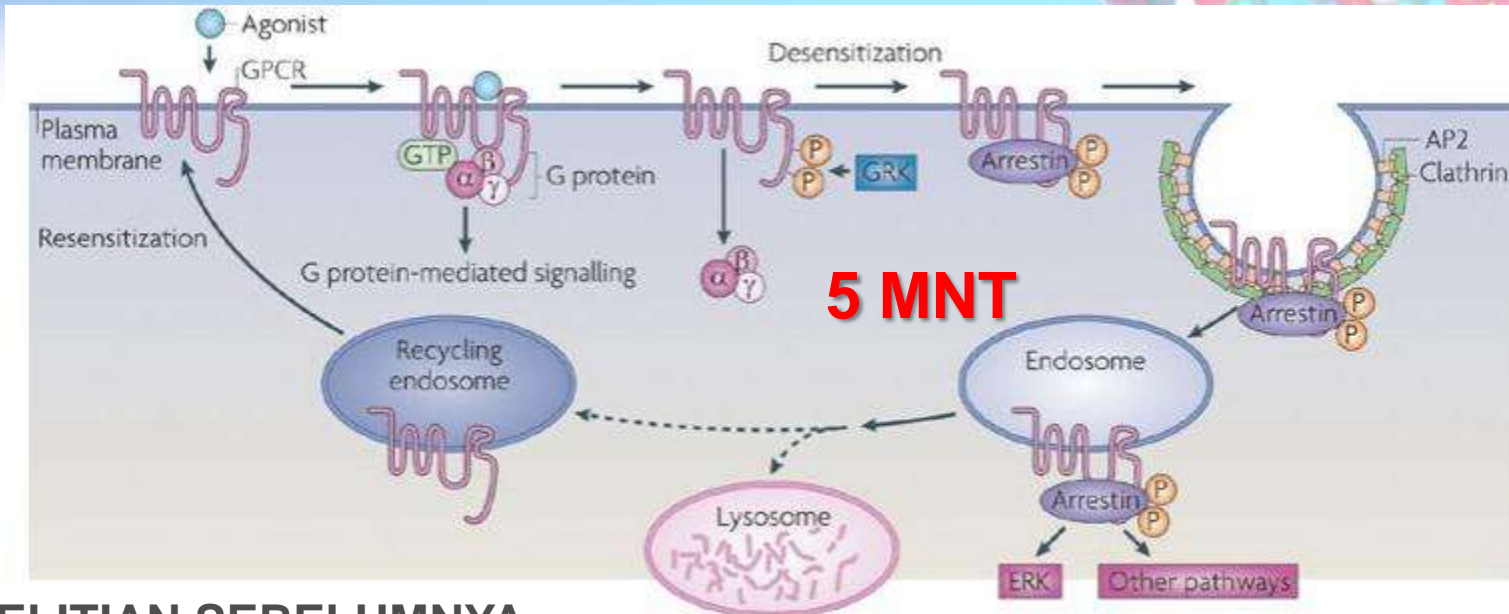
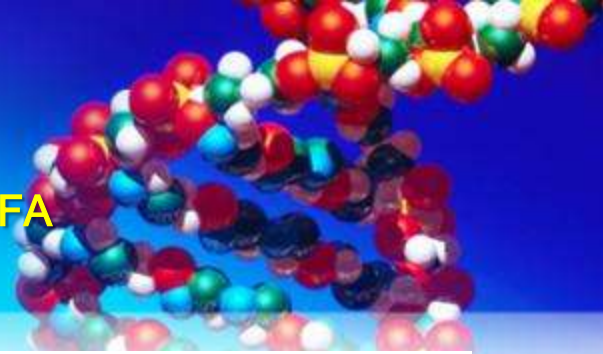
Membrane





# EP4

## 7 TRANSMEMBRANE HELIX ALFA



### PENELITIAN SEBELUMNYA:

1. SISI PENGIKATAN LIGAN: STILLMAN 98,(T168), REGAN 03,BRINK 07(A316), MARGAN 2012(T199,S278,S285,A316)
2. SISI FOSFORILASI : BASTEPE 99(S370,S371,S374,S377,S379,S383),SLIPETZ 01, (S222,S259,S354,S370,S430,S433), RUBE 97 (S389,S390,T391,S392)

SEMUA PENELITIAN PADA HEWAN, SPRAGUE DAWLEY RAT, CRICETULUS GRISEUS, BOVINE, KECUALI SLIPETZ PADA HUMAN EMBRYONIC KIDNEY

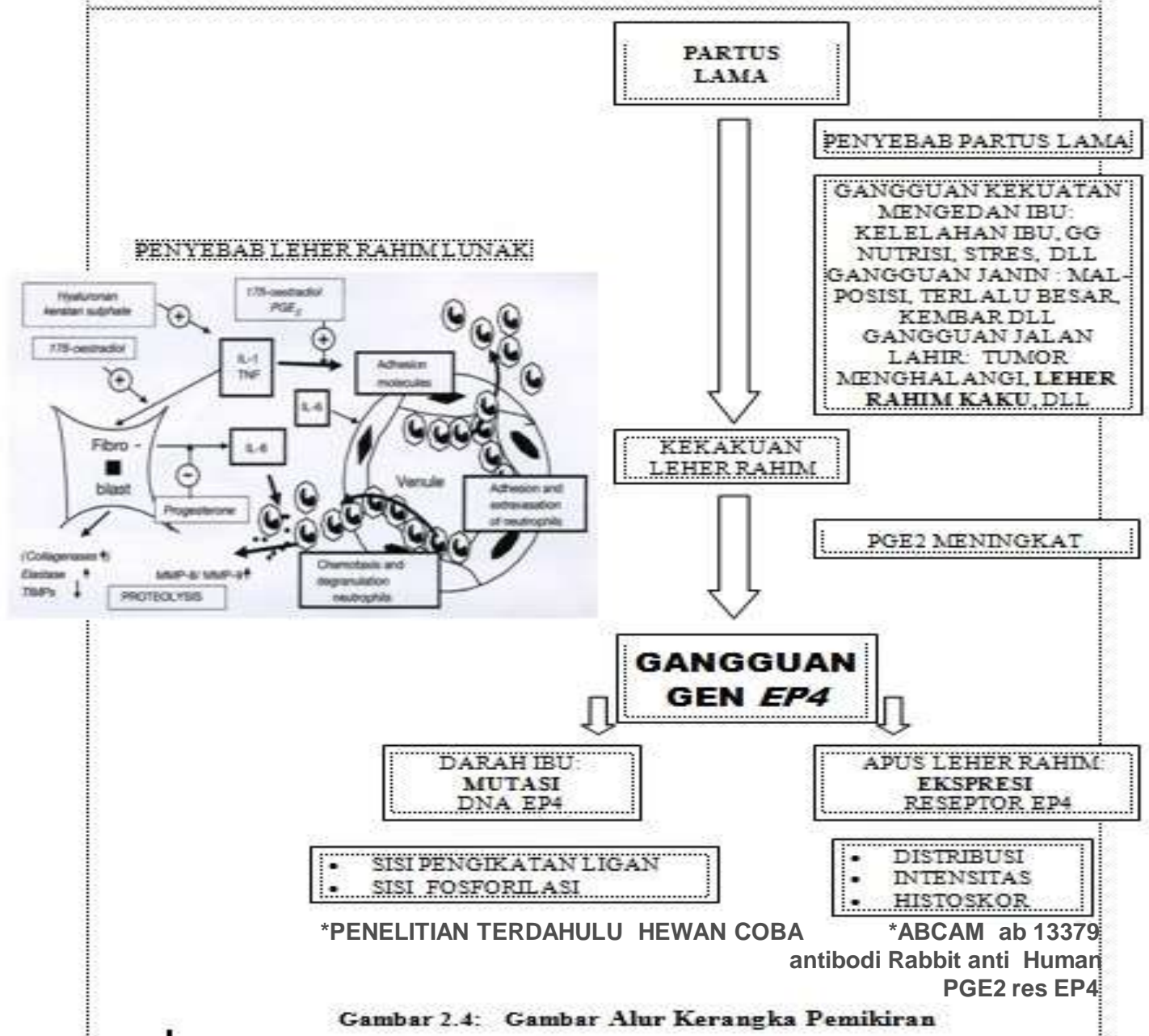
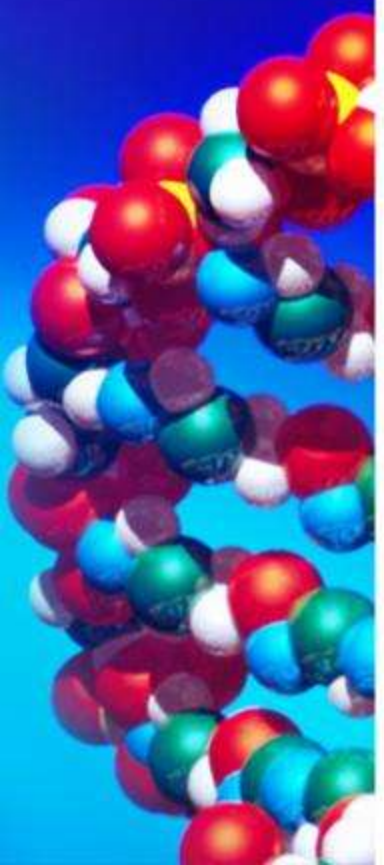
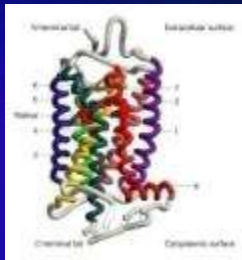
# cAMP signaling system



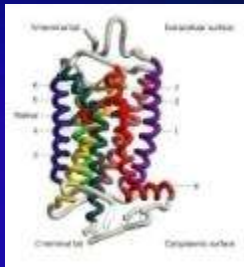
Extracellular  
Space







**Gambar 2.4: Gambar Alur Kerangka Pemikiran**



# PREMIS DAN HIPOTESIS

- 1: Partus Lama dapat disebabkan oleh gangguan perlunakkan leher rahim yang akan memperpanjang waktu persalinan.<sup>1,15,19</sup>
- 2: Gangguan pelunakkan leher rahim disebabkan oleh berbagai proses molekuler diantaranya EP4.<sup>35-39,118</sup>
- 3: Prostaglandin E2 melalui reseptor EP4 mempengaruhi MMP-3 yang dominan perannya untuk melunakkan leher rahim.<sup>36,39</sup>
- 4: Gangguan perlunakkan leher rahim pada partus lama dapat disebabkan gangguan jumlah protein EP4 yang terekspresi dan atau fungsi proteinnya.<sup>39</sup>
- 5: Ekspresi reseptor EP4 pada sel leher rahim (tikus) **meningkat pada persalinan normal**. Pada persalinan manusia hal yang sama terjadi.<sup>38</sup>
- 6: Mutasi DNA EP4 dapat menyebabkan perubahan fungsi protein reseptor EP4.<sup>40-42,48,61,62,71,72,115</sup>
- 7 Fungsi reseptor EP4 diatur pada sisi pengikatan ligan dan sisi fosforilasinya.<sup>40,41,71,115</sup>
- 8: Mutasi nukleotida yang mengubah fungsi protein gen *EP4* pada sisi pengikatan ligan telah dilaporkan pada residu T168(Stillman), A316(Regan,Brink), dan T199,S278,S285 dan A316(Margan).<sup>42,61,72,73</sup>
- 9: Mutasi nukleotida yang mengubah fungsi protein gen *EP4* pada sisi fosforilasi telah dilaporkan pada residu S370, S371, S374, S377, S379, S383(Bastepe), S222, S259, S354, S370, S430, S433(Slipetz) dan S389, S390, T391, S392(Rube).<sup>40,41,48,69</sup>

## Hipotesis

Ekspresi *EP4* pada level protein di sel epitel leher rahim **lebih rendah pada kejadian partus lama** dibandingkan partus normal (premis 1-7).



**PENELITIAN DI RSUD DAN PBS, JULI 2008-2009, KOTA BANDUNG DAN SEKITARNYA, *CONSECUTIVE SAMPLING*.**

**KRITERIA INKLUSI**

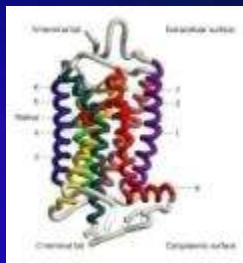
1. TUNGGAL, ATERM, IN PARTU
2. USIA 20-30 TAHUN
3. PRIMIGRAVIDA
4. ANAK HIDUP
5. LETAK KEPALA
6. KETUBAN UTUH
7. USIA KEHAMILAN PASTI
8. DITOLONG NAKES

**KRITERIA EKSKLUSI**

1. ANAK BESAR > 4000 GRAM
2. PANGGUL SEMPIT
3. LETAK LINTANG
4. LILITAN TALI PUSAT ERAT
5. TUMOR MENGHALANGI JALAN LAHIR
6. KELAINAN KONGENITAL
7. KOMPLIKASI MEDIS
8. PENGGUNAAN HORMON

**KAJI 1. ANALITIK KOMPARATIF , KASUS KONTROL,  
2. DESKRIPTIF  
UKURAN SAMPEL 20 PER KELOMPOK**





**Tabel 4.1** Karakteristik Subjek Penelitian Partus Normal dan Lama (n=75)

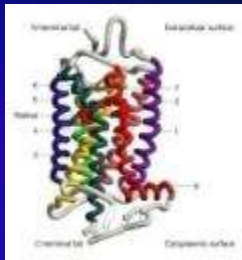
Karakteristik	Partus		Nilai p <sup>*)</sup>
	Normal (n=35)	Lama (n=40)	
Usia (tahun)			0,889
< 25	20	23	
25-30	15	17	
Rerata (SD)	24,3 (3,4)	24,3 (2,7)	
Median	24	24	
Rentang	20-30	20-30	
Usia kehamilan (minggu)			0,105
- 37	3	4	
- 38	9	18	
- 39	13	11	
- 40	10	7	
Rerata (SD)	38,9 (0,9)	38,5 (0,9)	
Median	39	38	
ANC:			0,747
- Dokter spesialis	5	5	
- Dokter umum	2	1	
- Bidan	28	34	
ANC kali:			1,00
1-3 kali	3	3	
≥ 4 kali	32	37	

\*) nilai p dihitung berdasarkan uji Mann-Whitney, kecuali ANC dihitung berdasarkan Uji Chi-Kuadrat

**Tabel 4.2 Karakteristik Kehamilan dan Persalinan pada Pasien Partus Normal dan Lama (n=75)**

Kehamilan dan Persalinan	Partus		Nilai p
	Normal (n=35)	Lama (n=40)	
Pembukaan saat datang (cm):			0,092
- $\leq 4$ cm	30	39	
- $\geq 5$ cm	5	1	
Status rujukan:			0,113
- Bukan rujukan	28	23	
- dari bidan	6	15	
- dari paraji	1	2	

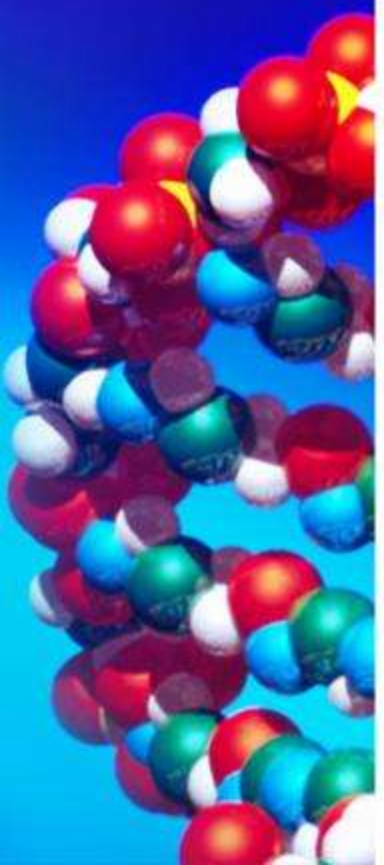
Nilai p dihitung berdasarkan uji chi-kuadrat kecuali untuk lama persalinan dengan Uji Mann-Whitney



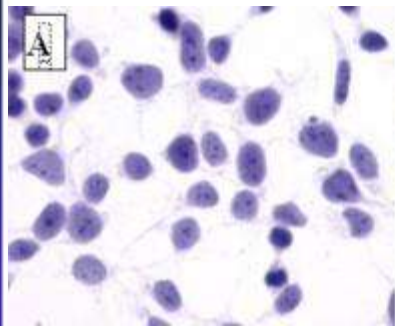
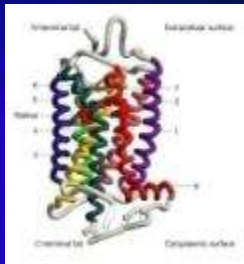
Tabel 4.3 Hasil Persalinan pada Pasien Partus Normal dan Lama (n=75)

Variabel	Partus		Nilai p
	Normal (n=35)	Lama (n=40)	
Metode persalinan:			0,159
Spontan	34	34	
Vakum forseps	1	3	
Bedah Sesar	0	3	
Jumlah perdarahan:			0,334
< 500 cc	32	39	
≥ 500 cc	3	1	
Komplikasi partus:			1,0
Ya	0	1	
Tidak	35	39	
Keadaan ibu nifas:			0,467
Baik	34	40	
Tidak baik	1	0	
APGAR 1 menit:			0,082
≤ 5	4	6	
6-9	31	34	
Median	8	7	
Rentang	5-9	3-9	
APGAR 5 menit:			0,466
≤ 5	0	2	
6-9	28	31	
10	7	7	
Median	9	9	
Rentang	7-10	5-10	
APGAR 10 menit:			0,178
6-9	4	9	
10	11	31	
Median	10	10	
Rentang	9-10	7-10	

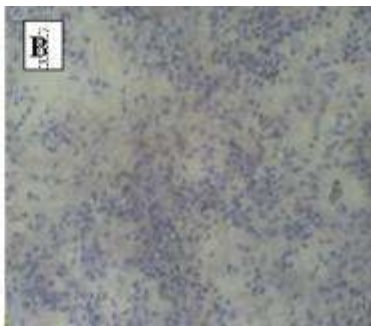
Nilai p dihitung berdasarkan uji chi-kuadrat kecuali APGAR skor dan berat lahir dengan Uji Mann-Whitney



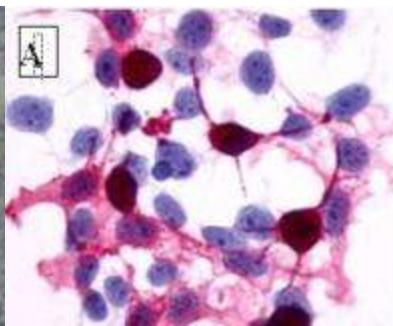




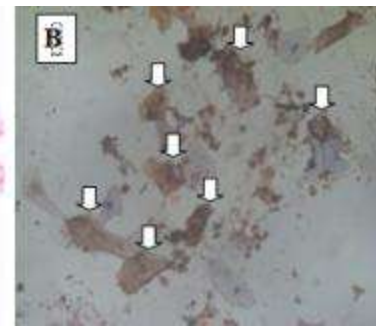
negatif



ABCAM ab 13379



positif

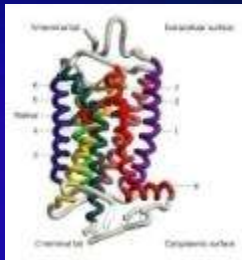


**Tabel 4.4** Perbandingan Intensitas, Distribusi pada Pemeriksaan Imunohistokimia dan Histoskor protein reseptor PTGER4 pada Pasien Partus Normal dan Lama(n=52)

Gen reseptor PTGER4	Partus		Nilai p*
	Normal (n=23)	Lama (n=29)	
Intensitas:			0,318
- Positif lemah	8	5	
- Positif sedang	4	8	
- Positif kuat	11	16	
Distribusi (%):			0,106
- < 20	7	3	
- 20–50	7	5	
- 50–80	4	9	
- > 80	5	12	
Histoskor :			0,030**
Median	8	9	
Rentang	2–16	2–16	

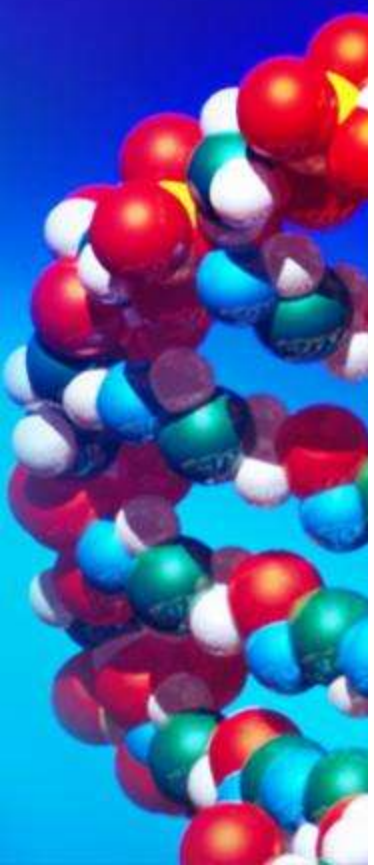
\*) berdasarkan uji Chi- kua drat kecuali untuk histoskor dengan Uji Mann-Whitney



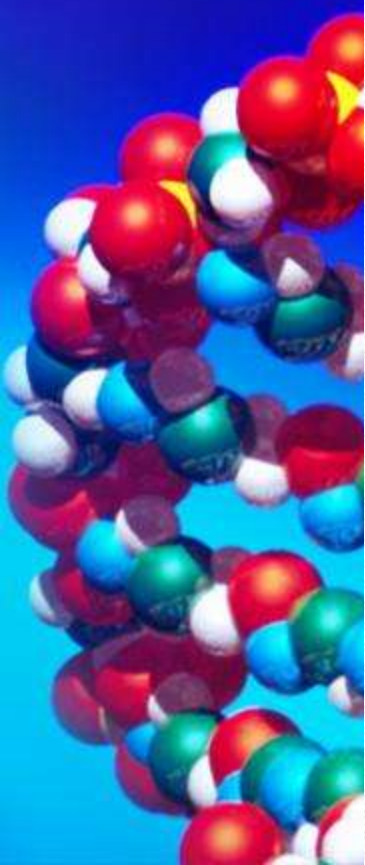
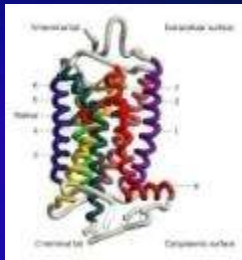


**Tabel 4.5 Perbandingan Analisis Mutasi gen EP4 pada Penelitian sebelumnya pada Partus Normal dan Partus Lama**

No	Nama Peneliti	Lokasi residu	Th Penelitian	Σ Mutasi PN	Σ Mutasi PL
1	Stillman	T168	1998	100%	100%
2	Regan	K316	2003	100%	100%
3	Brink	K316	2007	100%	100%
4	Margan	T199	2012	100%	100%
		S278		100%	100%
		S285		100%	100%
		A316		100%	100%
5	Bastepe	S370	1999	0	18%
		S371		0	9%
		S374		0	18%
		S377		0	18%
		S379		0	9%
		S383		0	18%
6	Slipetz	S222	2001	100%	100%
		S259		100%	100%
		S354		100%	37%
		S370(B)		0	9%
		T391		0	0
		S392		0	0
7	Neuschafer Rube	S389	1997	0	18%
		S390		0	0
		T391		0	0
		S392		0	0







	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>3</sub>	B <sub>4</sub>	B <sub>5</sub>	B <sub>6</sub>
	1100	1110	1120	1130	1140	1150
	..... .....	..... .....	..... .....	..... .....	..... .....	..... .....
<b>PENKODE ASAM AMINO</b>	<b>S..D..S..Q</b>	<b>..R..T..S.</b>	<b>.S..A..M..</b>	<b>S..G..H..S</b>	<b>..R..S..S.</b>	<b>.I..S..R..</b>
<b>CDS EP4</b>	<b>CAGACAGTCA</b>	<b>AAGGACATCT</b>	<b>TCTGCCATGT</b>	<b>CAGGCCACTC</b>	<b>TCGCTCCTTC</b>	<b>ATCTCCCGGG</b>
Sampel N1	.....	.....	.....	.....	.....	.....
Sampel N2	.....	.....	.....	.....	.....	.....
Sampel N3	.....	.....	.....	.....	.....	.....
Sampel N4	.....	.....	.....	.....	.....	.....
Sampel N5	.....	.....	.....	.....	.....	.....
Sampel N7	.....	.....	.....	.....	.....	.....
Sampel N8	.....	.....	.....	.....	.....	.....
Sampel N10	.....	.....	.....	.....	.....	.....
Sampel N11	.....	.....	.....	.....	.....	.....
Sampel N12	.....	.....	.....	.....	.....	.....
Sampel N13	.....	.....	.....	.....T.....	.....C.....C.....	.....
Sampel N20	.....	.....	.....	.....	.....	.....
Sampel N21	.....	.....	.....	.....	.....	.....
Sampel N23	.....	.....	.....	.....	.....	.....
Sampel N24	.....	.....	.....	.....	.....	.....
Sampel L2	T..T.....	.....T..	.....C.	.....C.	.....G.....	..G...GA..
Sampel L7	.....	.....G..	.....	.....	.....AG.C.	TG.....
Sampel L8	.....	.....	.....	.....	.....	.....
Sampel L11	..CC.....	.....	.....	.....	.....	.....A
Sampel L13	.....	.....	.....	.....	.....	.....
Sampel L15	T....G....	.....G	.....C	.....	.....	.....T.....
Sampel L19	..A.....	.....	..C.....C	.....T	CIA.....	.G...G.A.
Sampel L20	.....	.....	.....	.....	.....	.....
Sampel L24	.....	.....	.....	.....	.....	..G.....
Sampel L25	.....	.....	.....	.....	.....	.....
Sampel L27	.....	.....	.....	.....	.....	.....G.....

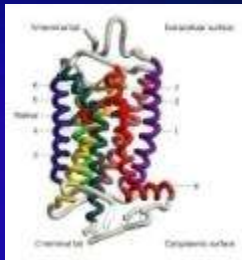
**Gambar 4.4** Gambar sekuensing DNA EP4 partus normal dan partus lama daerah 1090\_1150 daerah residu Bastepe 1 sd 6



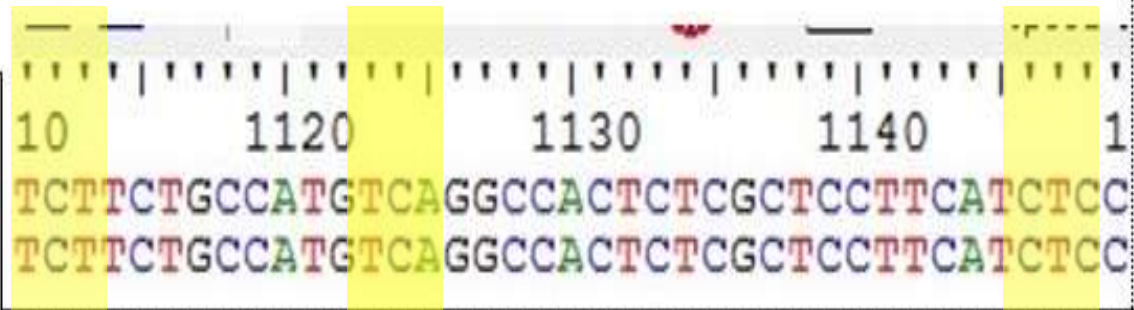
# Codons



		Second base							
		U	C	A	G				
First base	U	UUU } Phenyl-alanine <b>F</b> UUC } UUA } Leucine <b>L</b> UUG }	UCU } UCC } Serine <b>S</b> UCA } UCG }	UAU } Tyrosine <b>Y</b> UAC } UAA } Stop codon UAG } Stop codon	UGU } Cysteine <b>C</b> UGC } UGA } Stop codon UGG } Tryptophan <b>W</b>	U	C	A	G
	C	CUU } CUC } Leucine <b>L</b> CUA } CUG }	CCU } CCC } Proline <b>P</b> CCA } CCG }	CAU } Histidine <b>H</b> CAC } CAA } Glutamine <b>Q</b> CAG }	CGU } CGC } Arginine <b>R</b> CGA } CGG }	U	C	A	G
	A	AUU } Isoleucine <b>I</b> AUC } AUA } AUG } Methionine <b>M</b> start codon	ACU } ACC } Threonine <b>T</b> ACA } ACG }	AAU } Asparagine <b>N</b> AAC } AAA } Lysine <b>K</b> AAG }	AGU } Serine <b>S</b> AGC } AGA } Arginine <b>R</b> AGG }	U	C	A	G
	G	GUU } GUC } Valine <b>V</b> GUA } GUG }	GCU } GCC } Alanine <b>A</b> GCA } GCG }	GAU } Aspartic acid <b>D</b> GAC } GAA } Glutamic acid <b>E</b> GAG }	GGU } GGC } Glycine <b>G</b> GGA } GGG }	U	C	A	G
						Third base			



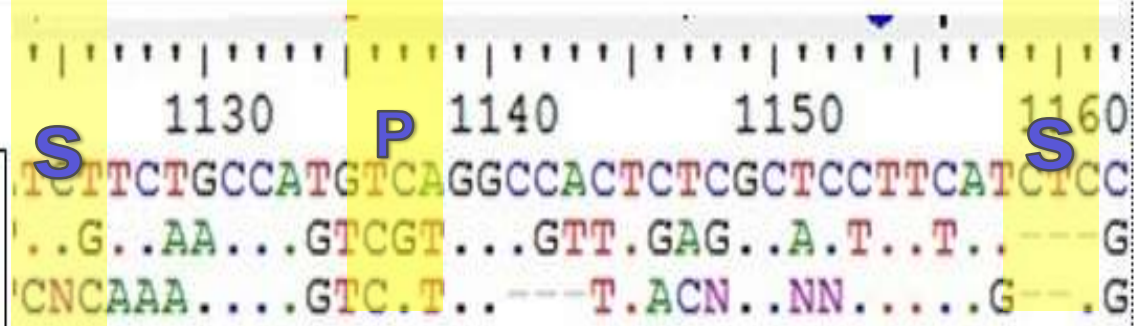
Partus normal  
 N 23 Forward  
 A Reverse



B1	B2	-	-	B3	-	-	B4	-	B5	-	-	B6
TCT	TCT	-	-	TCA	-	-	TCT	-	TCC	-	-	TCC

**L-15**

Wild Type =>  
 L 15 Forward  
 B Reverse

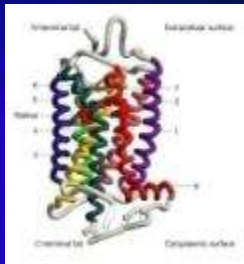


Gambar 4.5 Gambar sekuensing partus normal dan partus lama

Gambar atas (A) partus normal , gambar bawah (B) partus lama subjek L15 (studi kasus)  
 B= Bastepe, N=Normal, L=Lama, T=Treonin, C=Cystein,A=Alanin,





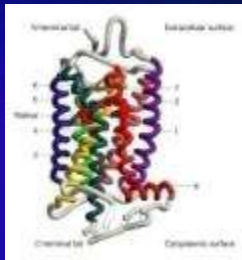


Tabel 4.6 Perbandingan Mutasi gen *EP4* pada Lokasi Bastepe (S370, S371, S374, S377, S379, dan S383) Pasien Partus Normal dan Lama (n=26)

Variabel	Partus		Nilai p <sup>*</sup>
	<i>Normal</i> <i>n=15(%)</i>	<i>Lama</i> <i>n=11(%)</i>	
Hasil pemeriksaan Bastepe keseluruhan ( Bastepe 1 sampai 6):			0,022
+	0 (0)	4 (36,4)	
-	15 (100)	7 (63,6)	

\*) berdasarkan Uji Eksak Fisher.

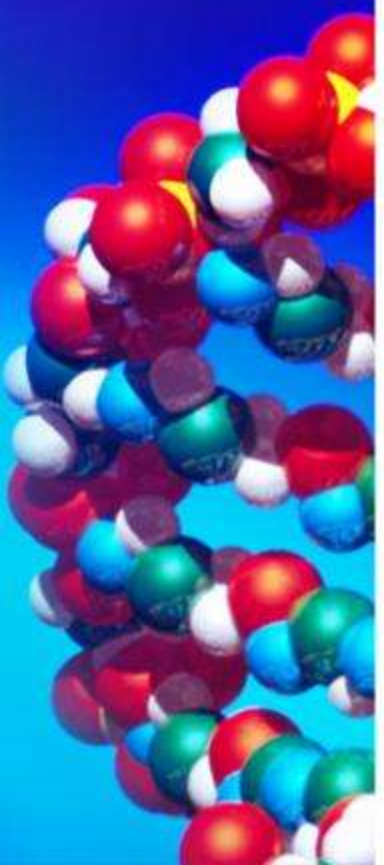


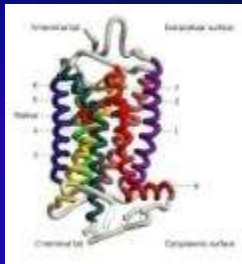


**Tabel 4.7 Analisis Mutasi *in Silico* Menggunakan software MutationT@ster, Polyphen-2 dan SIFT pada Residu Bastepe S370, S371, S374, S377, S379, dan S383 Partus Lama (n=26)**

Subjek	Pasen PN 15 PL 11	<i>Polyphen-2</i> <i>Fungsi</i>	<i>PP-2</i> <i>score</i>	<i>MT</i>	<i>SIFT</i>	Perubahan protein Serin
B1 (S370)	L7	PD	0,983	DC	<i>Tol</i>	A
	L15	-	-	DC	-	S
B2 (S371)	L19	-	-	DC	-	S
B3 (S374)	L15	PD	0,998	DC	<i>Tol</i>	P
	L19	PD	0,998	DC	<i>Tol</i>	P
B4 (S377)	L2	PD	0,998	DC	<i>Tol</i>	P
B5 (S379)	L19	PD	0,986	DC	<i>DMG</i>	F
	L7	-	-	DC	-	Stop C
B6 (S383)	L2	PD	0,589	DC	<i>Tol</i>	FS
	L15	-	-	DC	-	S

PN= partus normal ,PL= partus lama, B= bastepe, L= partus lama, PD= *probably damaging*, MT= MutationT@ster, PP-2= Polyphen-2, Tol= *tolerated*, DMG= *damaging*, A= arginin, S= serin, P= prolin, F= fenilalanin, Stop c= stop codon, FS= *frame shift*



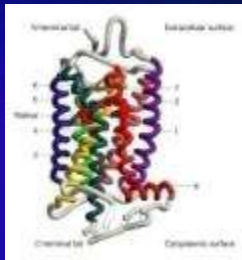


Tabel 4.8 Analisis Mutasi *in Silico* Menggunakan *software* MutationT@ster , pada Residu Bastepe S370, S371, S374, S377, S379, dan S383 Partus Lama (n=26)

Subjek	Pasen PN 15 PL 11	Disease causing	Protein features (might) be changed	Amino Acid Seqc changed	Frame shift	Splice Site changed	Truncated protein
B1(S370)	L7	ya	ya	ya	-	ya	-
	L15	ya	-	-	-	-	-
B2(S371)	L19	ya	-	-	-	-	-
B3(S374)	L15	ya	ya	ya	-	-	-
	L19	ya	ya	ya	-	-	-
B4(S377)	L2	ya	ya	ya	-	ya	-
	L19	ya	ya	ya	-	ya	-
B5(S379)	L7	ya	ya	-	-	ya	ya
B6(S383)	L2	ya	ya	ya	ya	ya	ya
	L15	ya	ya	-	-	ya	-

B1= bastepe1, PN= partus normal, PL= partus Lama, seqs= sekuens





Tabel 4.9 Analisis Mutasi in *Silico* DNA Menggunakan Software MutationT@ster, Polyphen-2, dan SIFT pada *Sisi pengikatan ligan* Gen EP4 pada Kasus Partus Lama L-15

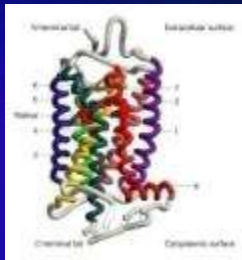
**STUDI KASUS L-15**

	Mutation t@ster	Polyphen 2	SIFT
T168I	DC:Aa/Prot/SS	PD	Dmg
T175G	DC:Aa	B	Tol
T176insT	DC:Aa/FS/Prot/SS/Trunc	-	-
T179A	DC:Aa/Prot/SS	B	Tol
T175G	DC:Aa/Prot/SS	B	Tol

Aa= perubahan sekuens asam amino, Prot= perubahan sekuens protein, SS= perubahan pada *Splice site*, Trunc= terjadi *truncation* atau pemutusan nukleotida, T= treonin, PD= *probably damaging*, DC= *disease causing*, B= *benign*, Tol =*tolerated*, Dmg= *damaging*



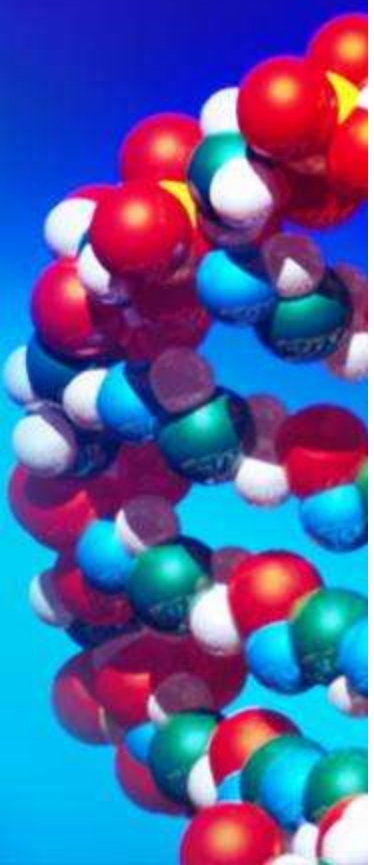


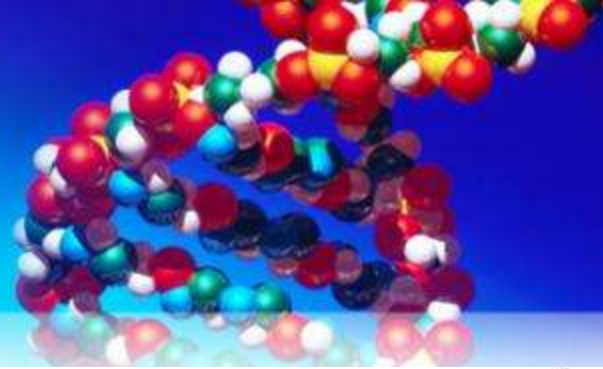


**Tabel 4.9 Analisis Mutasi in Silico DNA Menggunakan Software MutationT@ster, Polyphen-2, dan SIFT pada *Phosphorilation Site* Gen *EP4* pada Kasus Partus Lama L-15**

	MutationT@ster	Polyphen 2	SIFT
<b>T335K/FS3</b>	<i>DC (AA/Prot/SS)</i>	<i>PD</i>	<i>Dmg</i>
<b>S370S/B1</b>	<i>DC(no AA Change)</i>	-	-
<b>S374P/B3</b>	<i>DC (AA/Prot)</i>	<i>PD</i>	<i>Tol</i>
<b>S383S/B6</b>	<i>DC (Prot/SS)</i>	-	-

Aa= perubahan sekuens asam amino, Prot= perubahan sekuens protein, SS= perubahan pada *Splice site*, T= treonin, S= serin, PD= *probably damaging*, DC= *disease causing*, Tol= *tolerated*, Dmg= *damaging*, FS-3= *phosphorilation sute3*, B= *Bastepe*





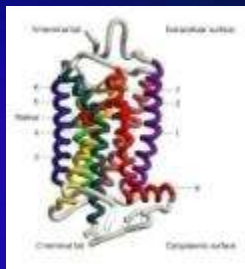
**Tabel 4.10 Analisis Polimorfisme in Silico DNA Menggunakan Software MutationT@ster, Polyphen-2, dan SIFT pada *Phosphorilation Site* Gen *EP4* pada Kasus Partus Lama L-15**

	MutationT@ster	Polyphen 2	SIFT
<b>S354A/FS5 PKC</b>	<i>Polymorphism AA/Prot/SS</i>	<i>B</i>	<i>Tol</i>
<b>S359F/FS6</b>	<i>Polymorphism AA/Prot</i>	<i>B</i>	<i>Tol</i>
<b>S364L/FS7</b>	<i>Polymorphism AA/Prot/SS</i>	<i>B</i>	<i>Tol</i>
<b>T366G/FS8</b>	<i>Polymorphism AA/Prot</i>	<i>B</i>	<i>Tol</i>

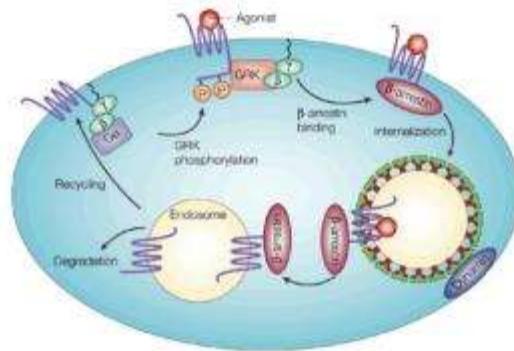
Aa= perubahan sekuens asam amino, Prot= perubahan sekuens protein, SS= perubahan pada *Splice site*, T= treonin, S= serin, Tol= tolerated, Dmg=damaging,FS= phosphorilation site, B= benign



# HIPOTESIS DITOLAK

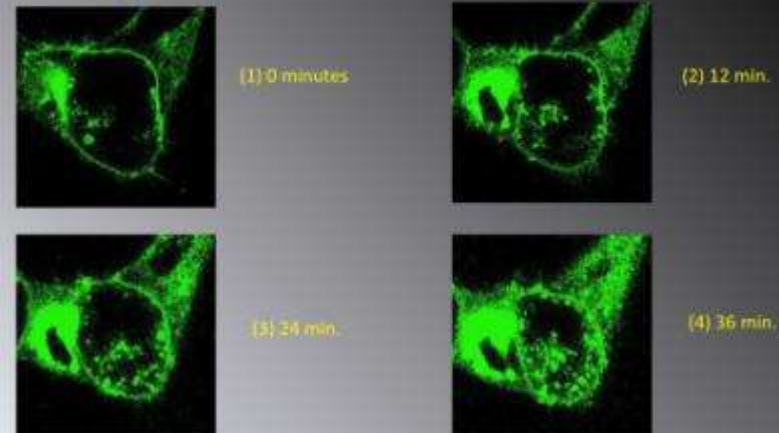


## GPCR internalization & re-sensitization/recycling or degradation



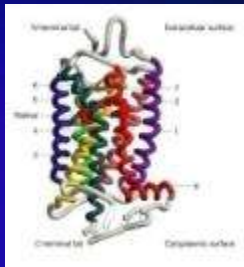
Nature Reviews | Molecular Cell Biology

## live-imaging of tagged adenosine receptors.



- RECYCLING EP4 ITU **SANGAT CEPAT** YAITU 5 MENIT ; EP2 ITU 30' - 1 JAM, KARENA ITU POTENSI EP4 10X > KUAT DARI EP2 (SLIPETZ, 2001,REGAN, 2003)
- JADI PADA KEADAAN NORMAL, SEKITAR 50% EP4 SEDANG DI INTERNALISASI, 50% DI PERMUKAAN SEL. PADA PENELITIAN INI KARENA MUTASI DI **SISI FOSFORILASI**, MAKA DESENSITISASI TERGANGGU, EP4 **LEBIH LAMA** ADA DI PERMUKAAN SEL, SEHINGGA HISTOSKOR PL **LEBIH TINGGI** PN !!
- RECYCLING CEPAT ( RAPID DESENSITIZATION) SEPERTI INI MENYEBABKAN EKSPRESI SUKAR DILIHAT DENGAN PEWARNAAN.
- EKSPRESI EP4 TIDAK MENGGAMBARAKAN FUNGSI EP4.





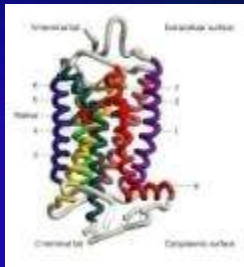
# SIMPULAN UMUM

1. Ekspresi gen *EP4* pada level protein **tidak menurun** pada partus lama dibanding dengan partus normal.
2. **Terdapat** perubahan susunan nukleotida DNA gen *EP4*, yaitu pada residu **S370, S371, S374, S377, S379 dan S383** yang mengubah fungsi protein reseptor *EP4* pada partus lama

# Simpulan Khusus

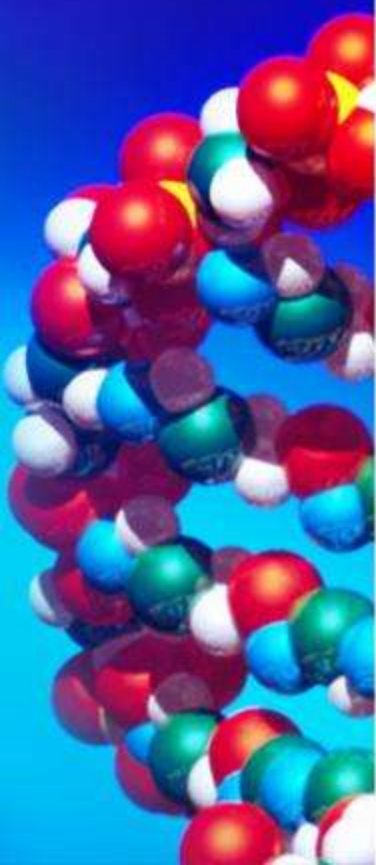


- 1 Terdapat perbedaan ekspresi gen *EP4* pada level protein di mulut rahim dimana pada partus lama histoskor **lebih tinggi** dari partus normal.
2. Mutasi gen *EP4* pada residu S370,S371,S374,S377, S379 dan S383 yang diteliti Bastepe pada **Hamster ternyata sesuai pada subjek manusia** pada kasus partus Lama dikota Bandung dan sekitarnya.
- 3 Pada kasus partus lama berulang L-15 menunjukkan Mutasi gen *EP4* pada residu **Bastepe** dengan **kombinasi mutasi T 168 I dan T 355 K** yang menyebabkan gangguan fungsi berat pada sisi pengikatan ligan maupun sisi fosforilasi protein



# SARAN AKADEMIK

- 1 Penelitian lanjutan untuk **menyempurnakan** penelitian ini, sampel > banyak, pembuktian ulang seperti menggunakan mutan, obat agonis/antagonis atau penghitungan c-AMP untuk menganalisis fungsi protein EP4.
- 2 Dibuat penelitian lanjutan dengan **intervensi** untuk partus lama, seperti stripping of the membrane, laminaria stift, jel PGE2 atau kateter Foley/metrolisa untuk melihat dampaknya pada fungsi protein EP4
- 3 Dibuat penelitian lanjutan membanding subjek dengan **bedah *Caesar*** akibat gangguan pembukaan mulut rahim untuk melihat hubungannya dengan gen *EP4* ini.





# SARAN PRAKTIS



- 1 Hal ini menjadi keunggulan yang dapat berkontribusi dalam mempelajari **patogenesis** kejadian partus lama berdasarkan karakterisasi perubahan mutasi pada gen PTGER
- 2 Dapat menjadi bahan **konseling genetik** pada Partus Lama dengan pemeriksaan imunohistokimia dan sekuensing di lokasi Bastepe menjadi acuan.
- 3 Kalau penelitian lanjutan mendukung, maka mungkin dapat di desain **paket pemeriksaan** imunohistokimia dan PCR untuk memprediksi kekakuan mulut rahim, sehingga dapat dilakukan intervensi dini untuk mematangkannya (jel, metrolisa dll) dan mencegah partus lama.

# HARAPAN SKEMA AKHIR

PASEN MASUK : ATERM, INPARTU

PD CX

LUNAK

KAKU

SKRINING HK & PCR EP4

HASIL BAIK

HASIL TAK BAIK

OBSERVASI

INTERVENSI

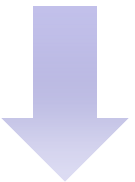
METROLISA

PgE2

OKSITOSIN

SPONTAN

SC



# BENEFIT YANG DIHARAP



1. WAKTU PERSALINAN DIPERPENDEK
2. PARTUS LAMA DICEGAH
3. PEMATANGAN CX MENURUNKAN SC RATE
4. PERSIAPAN SC LEBIH BAIK



# MUHASABAH ILMU

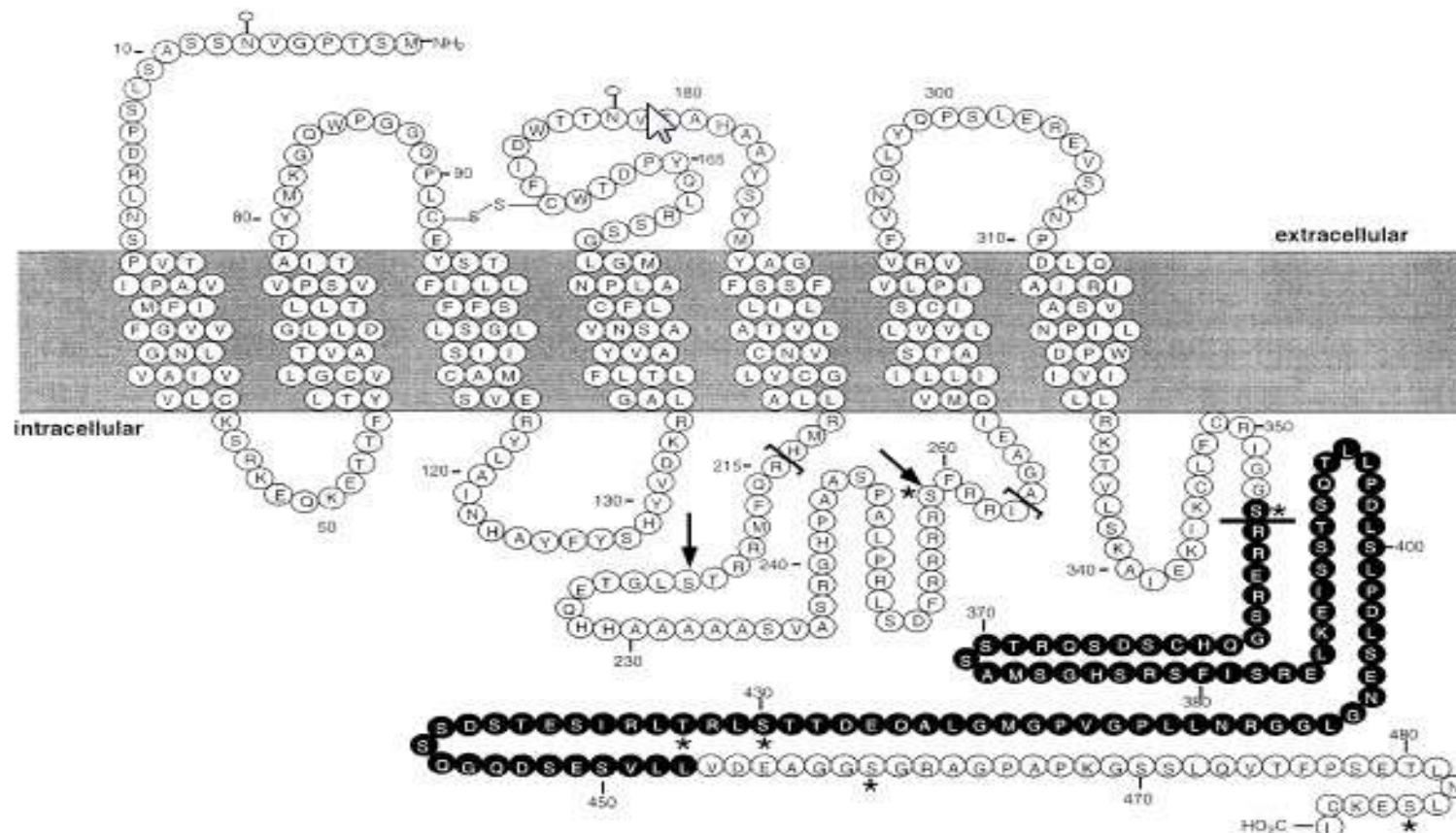
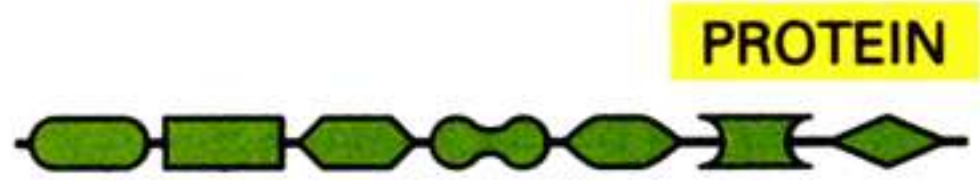
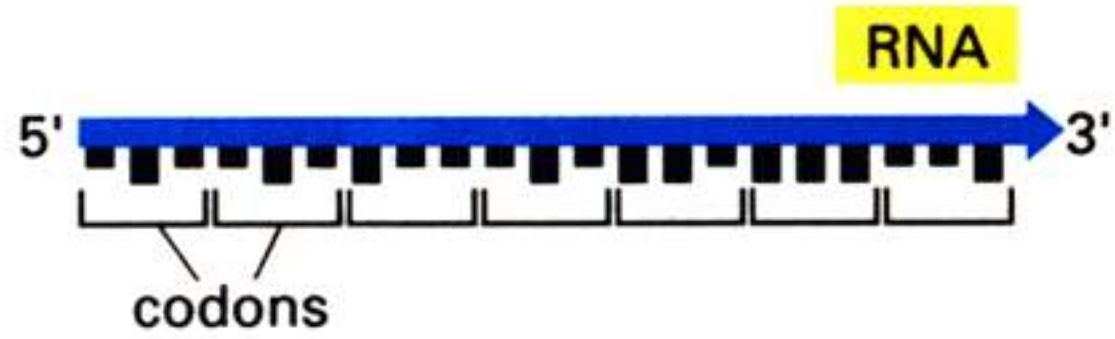
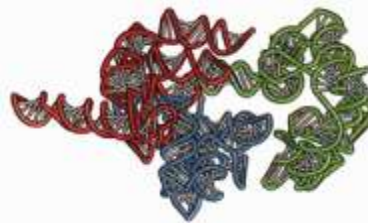
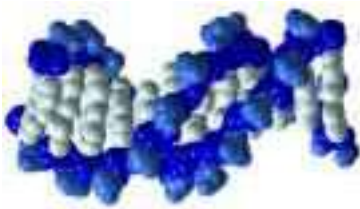


Fig. 6. Schematic representation of the amino-acid sequence of EP<sub>4</sub>. Arrows indicate PKA consensus phosphorylation sites. Asterisks indicate PKC consensus phosphorylation sites. Single bar brackets encompass the third intracellular loop deletion. A solid line represents the C-terminal tail deletion. Solid circles indicate the region utilized for the GST-fusion protein in the generation of the MF335 antiserum.

# Information is stored in colinear subunit sequences



# Reproduction and Catalysis

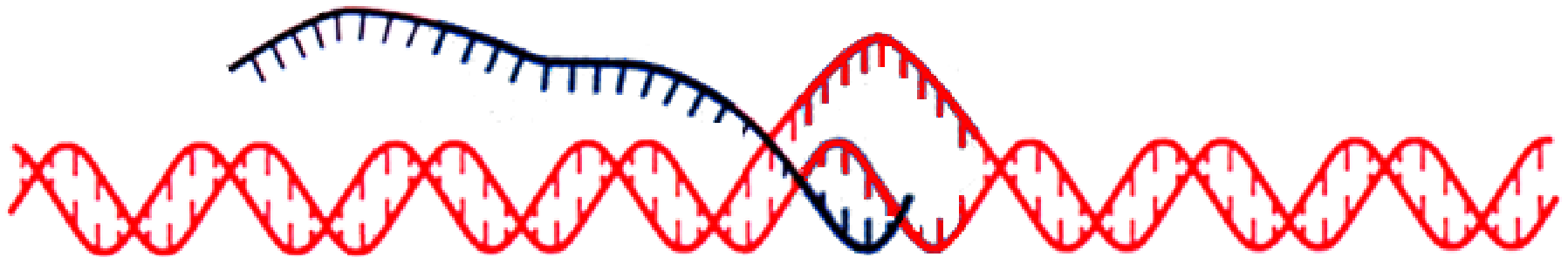


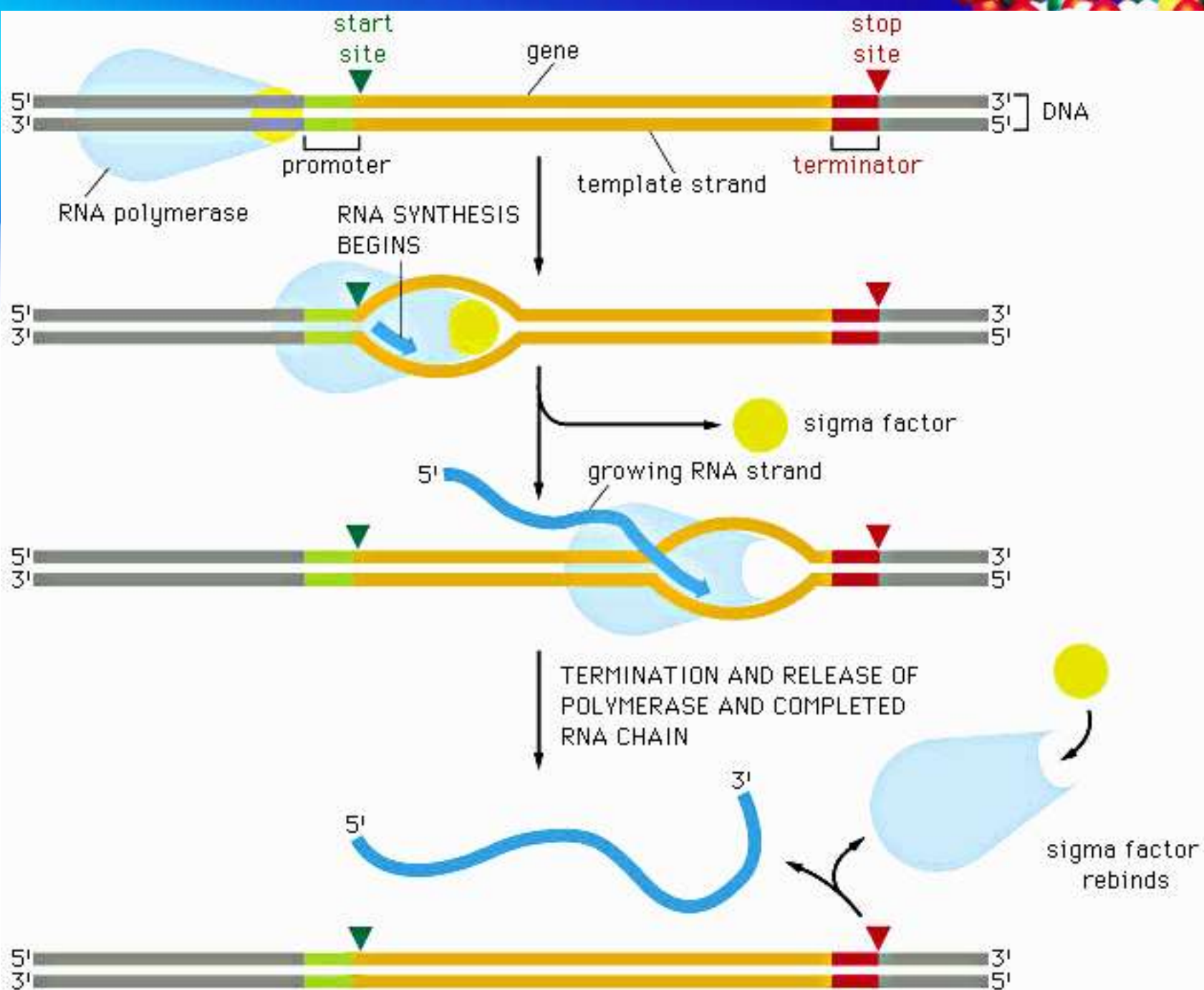
nucleic acids - replication

single strandedness - complex 3D shape



# Transcription





# Confirmation that the genetic code is a triplet code

## frame shift suppressors



wild type

THE BIG CAT ATE THE FAT RAT

1 deletion

↓  
THE **BIG** CAT ATE THE FAT RAT  
THE **BGC ATA TET HEF ATR AT...**

---

large frame shift mutation

2 nucleotides  
deleted

↓↓  
THE **BIG** CAT ATE THE FAT RAT  
THE **BCA TAT ETH EFA TRA T...**

---

large frame shift mutation

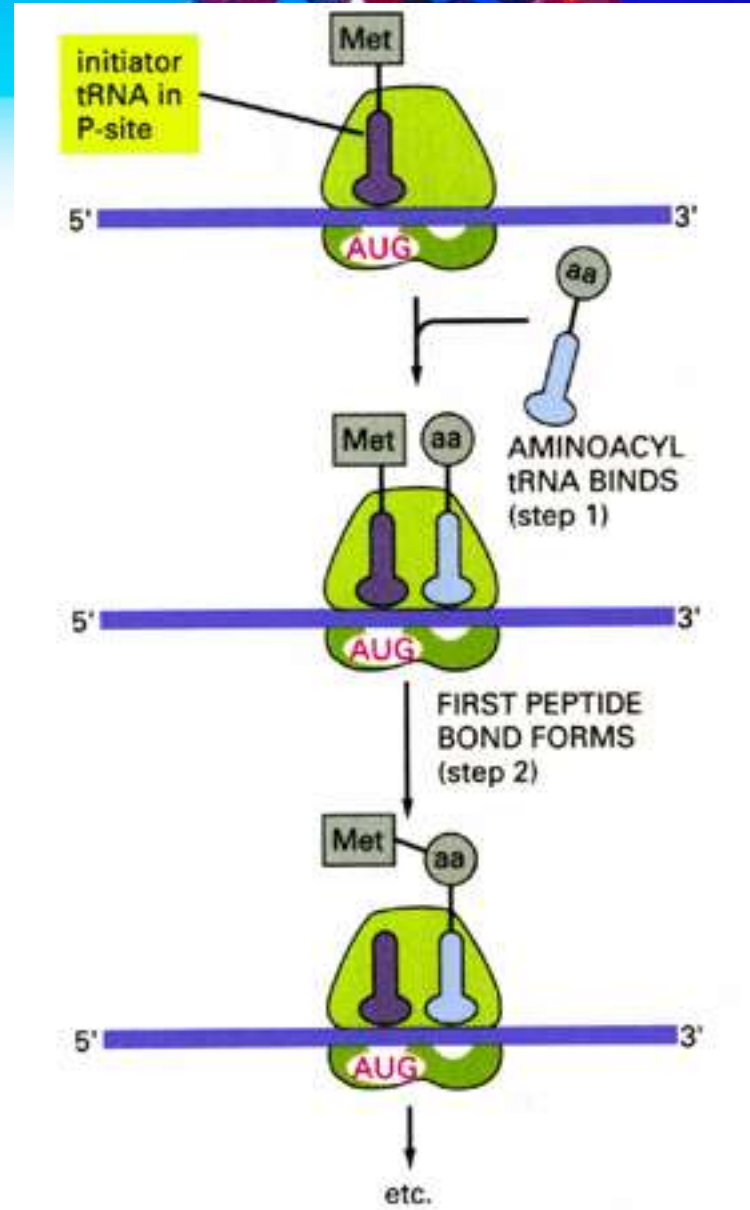
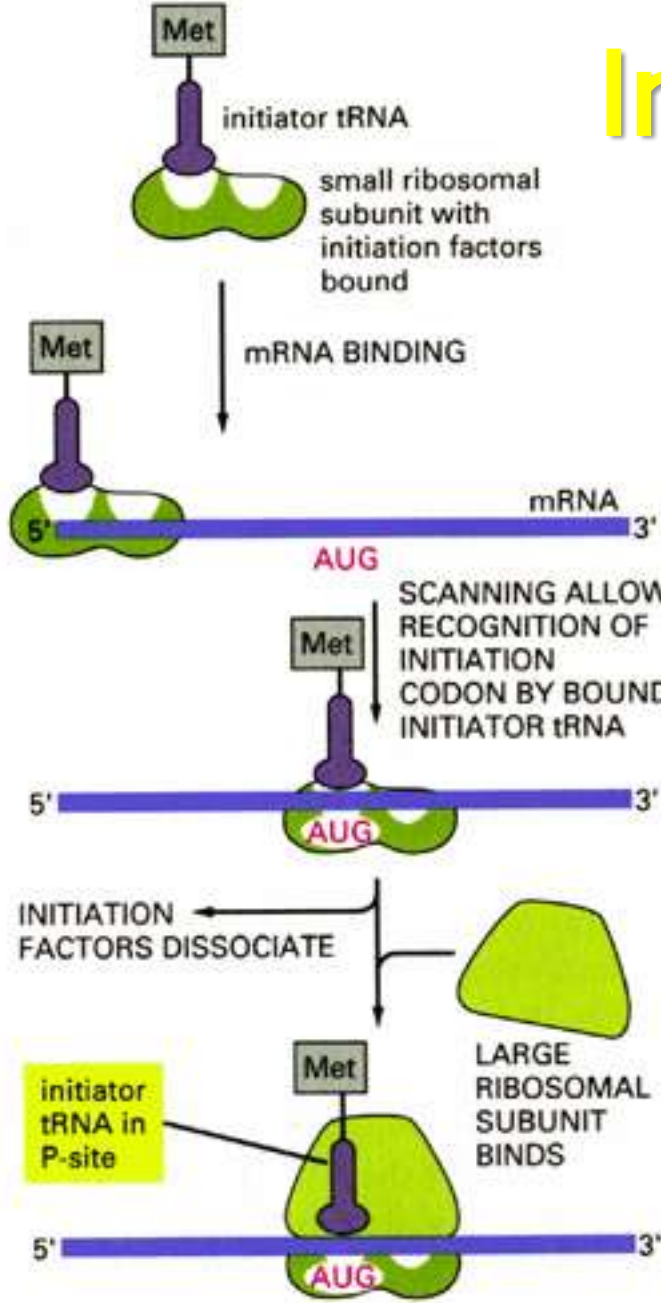
3 nucleotides  
deleted

↓↓ ↓  
THE **BIG** **C**AT ATE THE FAT RAT  
THE **BAT** ATE THE FAT RAT...

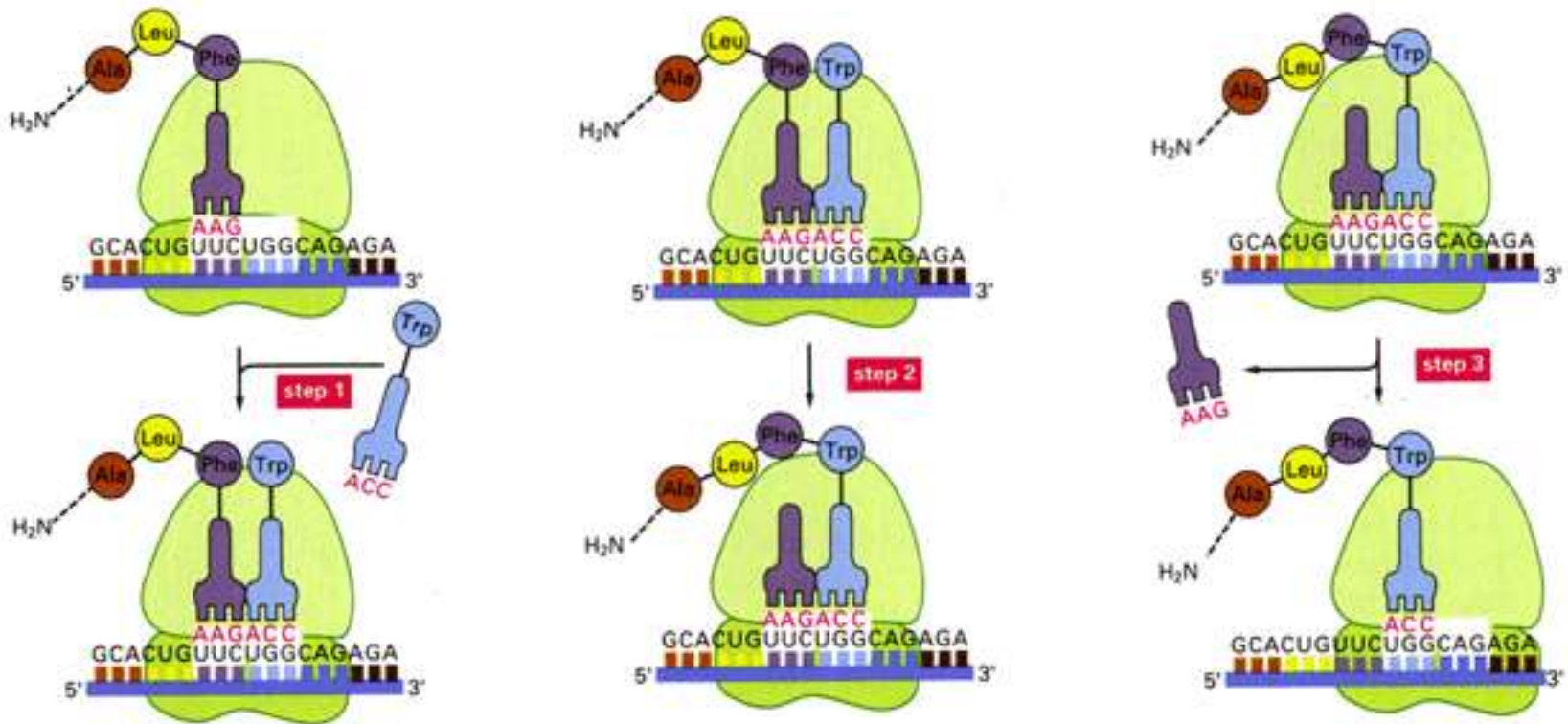
small frame  
shift mutation



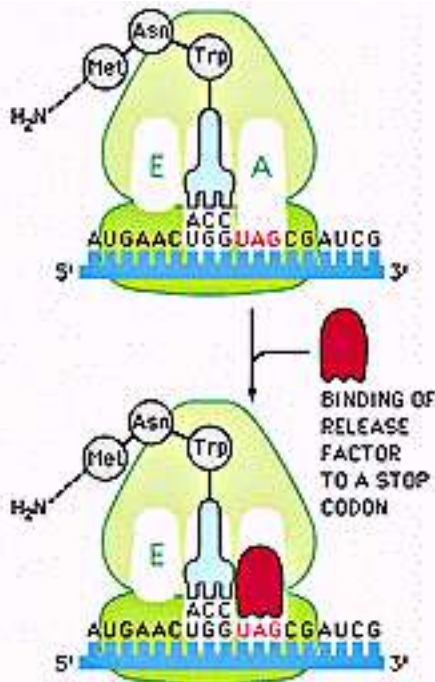
# Initiation



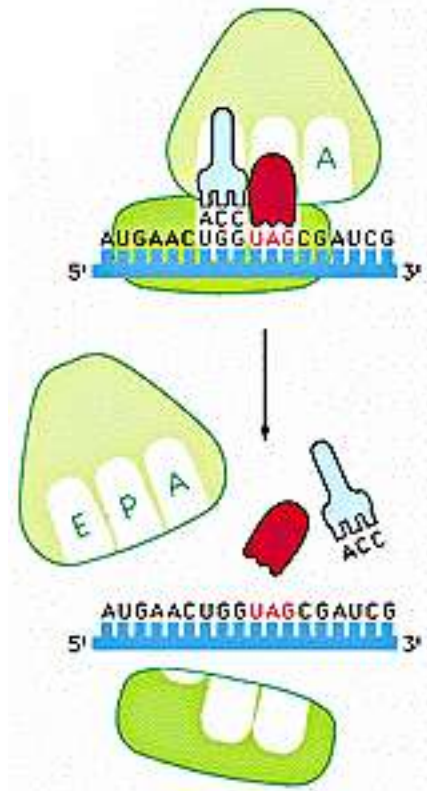
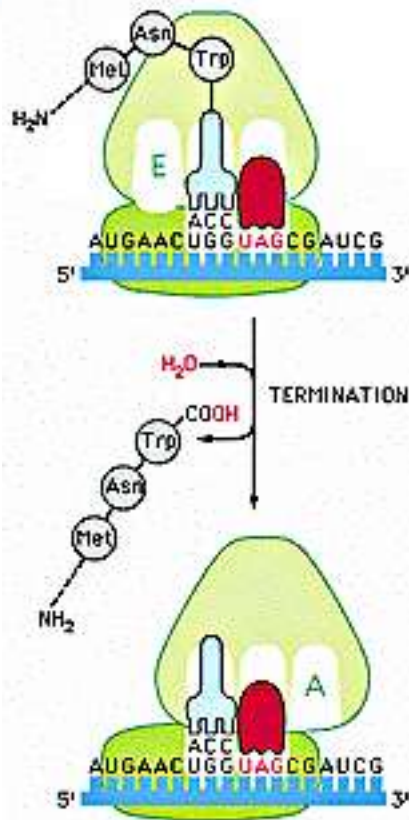
# Elongation



# Termination



BINDING OF  
RELEASE  
FACTOR  
TO A STOP  
CODON





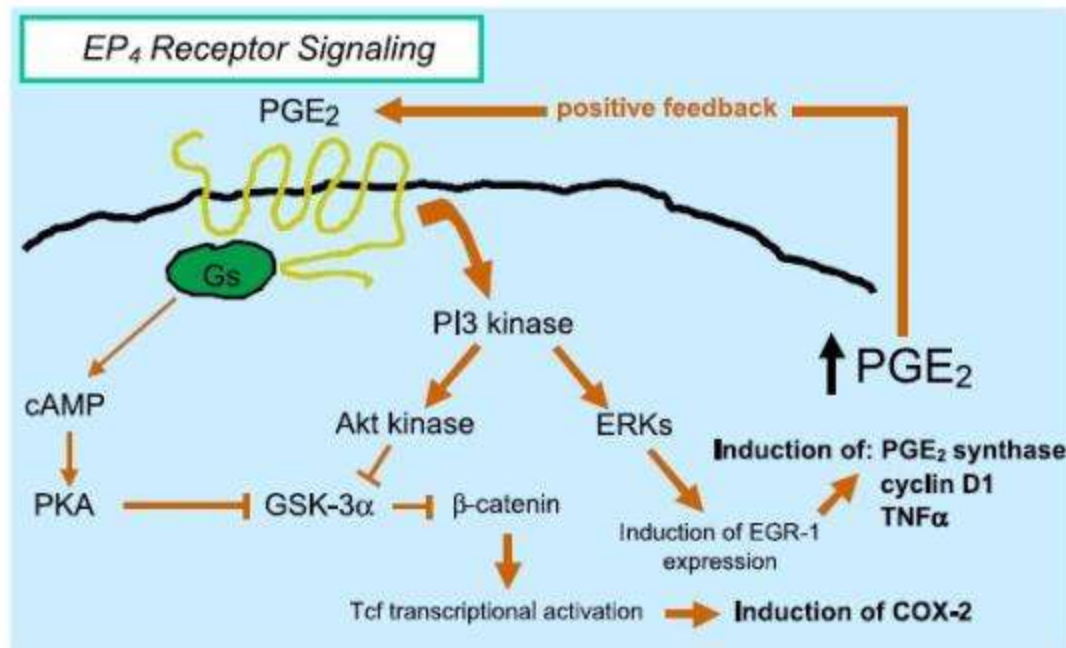


Fig. 3. Signaling pathways activated by PGE<sub>2</sub> stimulation of the human EP<sub>4</sub> prostanoid receptor. Abbreviations are the same as in the legend to Fig. 2 plus: ERKs, extracellular signal-regulated kinases; EGR-1, early growth response factor-1; TNF-α, tumor necrosis factor-α; COX, cyclooxygenase.



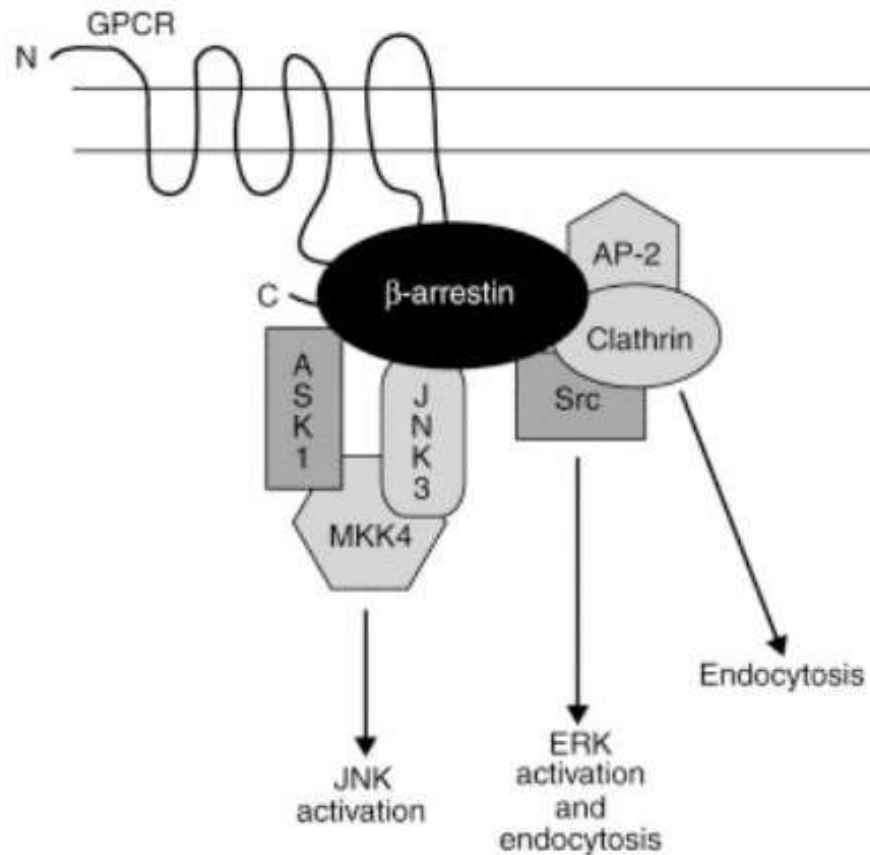
**TABLE 2**

**Physiological function of EP receptor subtypes**

Physiological and pathophysiological actions of EP receptor subtypes based on the studies using each receptor-deficient mice are shown.

Subtype	Function	Reference
EP1	Mediates stress responses (ACTH secretion and stress behavior)	43, 44
	Promotes chemical carcinogenesis	45
	Mediates inflammatory thermal hyperalgesia	46
EP2	Facilitates ovulation and fertilisation	18
	Mediates intestinal polyp formation in Apo <sup>E2/E2</sup> mice	47
	Facilitates pain transmission by abolishing glycinergic inhibition	48
	Mediates joint inflammation in collagen-induced arthritis	49
	Suppresses dendritic cell differentiation	50
	Facilitates neutrophil recruitment by G-CSF production	51
	Promotes amyloid- $\beta$ formation in Alzheimer's disease	52
	Mediates CCM-2-induced mammary hyperplasia	53
EP3	Mediates fever generation	54
	Suppresses type I allergy	55
	Mediates angiogenesis associated with tumor and chronic inflammation	13
	Regulates duodenal secretion	56
	Induces endotoxin-elicited enhanced pain perception	57
	Mediates pain associated with virus infection	58, 59
EP4	Facilitates closure of ductus arteriosus	17, 22
	Induces bone formation	60
	Protects against inflammatory bowel disease	16
	Facilitates Langerhans cell migration and maturation	18
	Mediates joint inflammation in collagen-induced arthritis	48

**$\beta$ -arrestin is a multifunctional protein: scaffold protein for assembling signaling complexes and adaptor protein for endocytosis**







- Film

# TERIMA KASIH

