

PERBEDAAN KADAR CALPROTECTIN SEBELUM DAN SESUDAH RADIOTERAPI PADA PASIEN KARSINOMA NASOFARING AKIBAT INFEKSI EPSTEIN-BARR VIRUS

Rurie Ratna Shantiningsih* & Suryono**

*Bagian Radiologi Dentomaksilofasial Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada

**Bagian Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada

ABSTRAK

Latar belakang: Epstein-Barr Virus (EBV) adalah anggota herpes virus berkaitan dengan etiologi karsinoma nasofaring (KNF). Pada pasien KNF jumlah monosit dalam sel darah tepi mengalami penurunan dan kebanyakan masih dalam bentuk immature sehingga menurunkan respon imun pasien serta meningkatkan kemungkinan terjadinya penyakit periodontal. Radioterapi merupakan salah satu metode terapi yang banyak digunakan untuk kasus KNF. Calprotectin diproduksi dalam sitoplasma sel monosit dan levelnya meningkat pada beberapa penyakit inflamasi, termasuk inflamasi jaringan periodontal, ditandai dengan peningkatan kadar calprotectin pada cairan sulkus gingiva (CSG).

Tujuan: mengkaji perbedaan kadar calprotectin pada pasien KNF sebelum dan setelah dilakukan radioterapi, pada sel monosit, serum dan CSG.

Metode Penelitian: sepuluh pasien KNF akibat infeksi EBV digunakan sebagai subjek dalam penelitian ini. Lima orang sebagai sampel kelompok sebelum radioterapi dan 5 orang sebagai sampel kelompok sesudah radioterapi. Dari masing-masing pasien diambil sel monosit dan serum darah tepi serta CSG. Kadar calprotectin diukur menggunakan metode ELISA.

Hasil: kadar calprotectin pada kelompok sampel sebelum radioterapi lebih rendah dibandingkan kelompok sampel sesudah radioterapi dilihat melalui sel monosit dan serum darah tepi. Sementara dari CSG, kadar calprotectin kelompok sampel sebelum radioterapi nampak lebih tinggi dibanding kelompok sesudah radioterapi. Hasil analisis statistik Anova menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$).

Kesimpulan: terdapat perbedaan kadar calprotectin pada sel monosit, serum darah tepi dan CSG pasien KNF antara sebelum dan sesudah radioterapi. Pada sel monosit dan serum darah tepi, terjadi penurunan kadar calprotectin, sementara pada CSG terjadi peningkatan kadar calprotectin antara sebelum dan sesudah radioterapi. *Maj Ked Gi*; Juni 2011; 18(1): 25-29

Kata kunci: EBV, KNF, radioterapi, calprotectin

ABSTRACT

Objectives: EBV is a member of the herpes virus associated with the etiology of nasopharyngeal carcinoma (NPC). In NPC patients, the number of monocytes cells actually decreased and largely in the immature form. The immune response is reduced thus increasing the likelihood of periodontal disease. Radiotherapy is one of the methods most widely used for therapy in NPC cases. Calprotectin that produced in the cytoplasm cell of monocytes and their levels will be elevated in several inflammatory diseases, including periodontal tissue inflammation, characterized by elevated levels of calprotectin in gingival crevicular fluid (GCF).

Purpose; to examine the differences levels of calprotectin in NPC patients before and after radiotherapy in the monocyte, peripheral blood serum and CSG.

Methods: Ten NPC patients due to EBV infection are used as subjects in this study. Five people in the sample group before radiotherapy and 5 people as the sample groups after radiotherapy. Monocytes, peripheral blood serum and GCF were obtained from each patient. Calprotectin levels were measured by using ELISA method.

Results: The results showed that the sample group before radiotherapy calprotectin levels lower than the sample group after radiotherapy viewed through the cell and serum peripheral blood monocytes. While the views of CSG levels of calprotectin sample groups before radiotherapy appears higher than the groups after radiotherapy. The results of statistical analysis ANOVA showed significant differences ($p < 0.05$).

Conclusion: there are differences level of calprotectin in monocytes, peripheral blood serum cell's and GCF from NPC patients before and after radiotherapy. There is decreasing level of calprotectin in monocytes and peripheral blood serum cell, and on the otherhand there is increasing level of calprotectin in GCF before and after radiotherapy. *Maj Ked Gi*; Juni 2011; 18(1): 25-29

Key words: EBV, NPC, Radiotherapy, Calprotectin,

PENDAHULUAN

Di Indonesia, kanker masih menempati urutan ketiga sebagai penyebab kematian akibat pe-

nyakit setelah infeksi dan penyakit kardiovaskuler. Jumlah pasien kanker terus menerus meningkat. Pada laki-laki sebagian besar kanker menyerang pada paru-paru, kolon, kulit, nasofaring dan hepa-

toseluler, sedangkan pada wanita kebanyakan pada payudara, kolon dan juga nasofaring. Karsinoma Nasofaring (KNF) di Yogyakarta mempunyai insidensi paling banyak timbul pada laki-laki dan menempati urutan keempat se Indonesia¹. Karsinoma Nasofaring (KNF) merupakan penyakit keganasan yang timbul dari sel epitel nasofaring dan patologinya adalah dengan dideteksinya virus *Epstein Barr* (EBV) dan viral DNA dari sel epitel. EBV ini dapat menginfeksi sel epitel dan bertransformasi menjadi karsinoma². Epstein-Barr Virus adalah human herpesvirus pada limfosit B yang menyebabkan infeksi mononukleosis. Penularan virus ini melalui kontak langsung dengan saliva yang terinfeksi³.

Kategori KNF secara histologi dibedakan menjadi 3 tipe yaitu squamous cellcarcinoma (WHO tipe 1), nonkeratinizing carcinoma (WHO tipe 2) dan undifferentiated carcinoma (WHO tipe 3), dimana 90% pasien WHO tipe 2 dan 3 adalah EBV Related⁴. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa infeksi EBV berhubungan dengan KNF tipe WHO II dan III, tetapi tidak terpisah secara baik dengan tipe WHO I. Tipe WHO I dilaporkan mempunyai pola serologi yang mirip dengan populasi normal dan tidak menunjukkan hubungan spesifik dengan infeksi EBV⁵.

Pada infeksi EBV umumnya ditandai dengan gejala infeksi mononukleosis, yaitu suatu keadaan dimana jumlah sel darah putih termasuk didalamnya adalah monosit dan limfosit meningkat secara drastis. Jumlah normal dari seluruh sel darah putih adalah sekitar 35%. Pada kondisi infeksi EBV akan meningkat hingga 50-70% atau sekitar 10000-20000 per milimeter kubik⁶. Namun demikian pada pasien KNF jumlah monosit dalam sel darah tepi justru menurun dibanding pada individu normal. Dan sel dendritic pada pasien KNF kebanyakan masih dalam tahap immatur sehingga tidak dapat memacu proliferasi limfosit⁷.

Radioterapi merupakan salah satu metode terapi yang paling banyak digunakan untuk kasus KNF. Hal ini disebabkan karena radioterapi pada KNF memiliki efektivitas terapi yang tinggi, yang dapat menimbulkan efek bervariasi mulai dari yang ringan sampai berat. Salah satu efeknya dapat mengakibatkan terjadinya perubahan pada sistem hemopoetik baik secara kuantitas maupun kualitas⁸. Dalam penelitian Wicaksono⁸ diperoleh hasil bahwa radioterapi akan menurunkan jumlah leukosit dan kadar hemoglobin.

Calprotectin merupakan protein dari famili S 100 yang diproduksi oleh sel-sel yang berperan pada pertahanan awal terhadap suatu infeksi seperti keratinosit, neutrophil, monosit dan juga makrofag. Kandungan *Calprotectin* dalam granulosit, sebanyak 40%-60% dan mempunyai dua subunit yaitu MRP8 dan MRP14⁹. Didalam sel tersebut protein ini berperan pada regulasi mitosis, maturasi dan deferensiasi

dari sel leukosit¹⁰. *Calprotectin* ini merupakan golongan protein sitoplasmik (*cytoplasmic protein*) yang terkandung didalam granulosit, monosit dan sel epitel yang juga dikenal sebagai antigen L1, penghambat faktor relasi protein dari migrasi makrofag (*macrophage migration inhibitory factor related protein*/MRP 8 dan MRP 14) ataupun sebagai antigen *cystic fibrosis*. Meskipun fungsi fisiologis dari protein ini masih belum dijelaskan, namun pada kenyataannya telah diketahui oleh Fagerhole¹¹ bahwa level pada plasma urin dan feses akan meningkat sebagai tanda adanya kondisi patologis seperti septikemia, pneumonia, infeksi *traktus urinarius* dan *cystik fibrosis*.

Calprotectin ini dapat diidentifikasi pada cairan sulkus gingiva¹¹, kalkulus gigi manusia¹², sel epitel gingiva¹³ dan pada sel darah tepi yaitu monosit dan neutrofil pada pasien yang mengalami penyakit inflamasi¹⁴. Sitokin-sitokin seperti TNF α dan IL-1 β ditemukan pada sirkulasi darah tepi dan levelnya meningkat pada panyakit inflamasi termasuk resorpsi tulang dan periodontitis¹⁵. Selain itu, *calprotectin* juga ditemukan pada pasien penderita kanker. Penelitian Gebhardt¹⁶ menemukan adanya peningkatan level S100A8 and S100A9 yang dideteksi pada sejumlah penderita kanker. Ekspresi *calprotectin*nya menunjukkan penampakan yang berlebihan pada sel tumor neoplasma seperti yang nampak pada sel imun yang terinfiltrasi. Meskipun peran biologis dari *Calprotectin* terhadap sel tumor masih belum sepenuhnya dipahami, namun ekspresi dan kemampuannya berfungsi sebagai sitokin (*cytokine-like function*) pada inflamasi dan kanker meyakinkan bahwa *Calprotectin* mungkin memerankan peran penting dalam inflamasi yang berhubungan dengan kanker¹⁶. Adanya fenomena ini dimungkinkan sekali *calprotectin* mempunyai andil pada proses maturasi dari sel monosit maupun keganasan yang terjadi pada pasien dengan Karsinoma Nasofaring. Oleh karena itu, dalam penelitian ini ingin diketahui apakah ada perbedaan kadar *calprotectin* ini pada pasien penderita KNF sebelum dan setelah dilakukan radioterapi, dilihat pada sel monosit, serum dan cairan sulkus gingivanya.

METODE PENELITIAN

Subjek penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah 5 orang pasien KNF yang datang ke RSUP Dr. Sardjito sebelum dilakukan radioterapi dan 5 orang lagi setelah dilakukan radioterapi. Subjek dipilih dengan ketentuan pengambilan sampel yaitu usia dewasa; tidak sedang menggunakan antibiotik dan antiinflamasi; tidak sedang dalam perawatan jaringan periodontal; tidak terdapat lesi oral yang dicurigai akibat infeksi mikroba lain; serta bersedia menandatangani *informed consent*. Subjek yang telah memenuhi syarat diatas dilakukan pengambilan sampel CSG dan darah tepi.

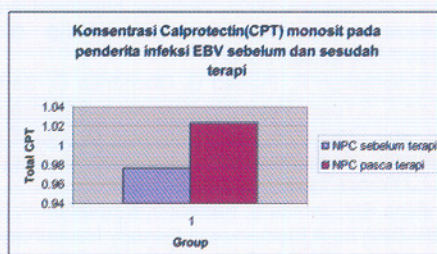
Cairan sulkus gingiva diambil dari elemen

gigi anterior rahang atas yang paling mudah diambil untuk menjaga kenyamanan pasien. Pengambilan CSG dilakukan dengan cara memasukkan *paper point* kedalam sulkus gingiva sebelah bukal dan dibiarkan di dalam sulkus gingiva selama 30 detik, setelah sebelumnya gigi diisolasi menggunakan *cotton roll*. Selanjutnya sampel CSG dimasukkan dalam *ependrof tube* dan kemudian disimpan dalam *deep freezer* pada suhu -30° Celcius sampai memenuhi jumlah sampel. Pengambilan darah tepi kurang lebih sebanyak 10 ml dari pembuluh darah vena radialis pada lipatan lengan menggunakan *sprit* injeksi 10 ml, untuk selanjutnya dilakukan pemisahan serum dan pengambilan sel monosit.

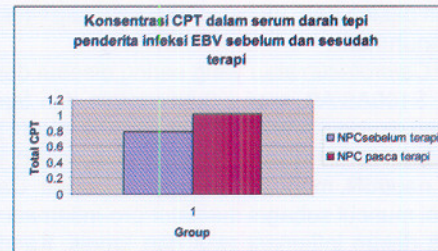
Pengukuran kadar *calprotectin* dilakukan dengan metode *Enzym Linked Immunosorbent assay* (ELISA). Sampel dilarutkan dengan menggunakan Tris-HCL buffer (pH7,4) dan dilakukan sentrifugasi dengan kekuatan 2500 rpm selama 15 menit. Setelah itu, dilakukan pengenceran 1 kali dan 50 kali pada sampel sel monosit, serum darah dan CSG. Kemudian masing-masing sampel diaplikasikan sebanyak 50 μ l ke dalam 96 sumuran mikrotiter plate yang telah di *coating* dengan *rabbit antibody spesifik* untuk *calprotectin* (Ullevål Hospital, Oslo, Norway). Selanjutnya *plate* ditutup dengan kertas foil dan inkubasi selama 45 menit pada suhu ruang. Mikrotiter *plate* dibilas dengan 100 μ l larutan *washing buffer* sampai 5 kali dan dikeringkan. Ditambahkan 50 μ l *enzym conjugated antibody* pada masing-masing sumuran lalu tutup *plate* dengan kertas foil dan inkubasi 45 menit pada suhu ruang. Pencucian dengan *washing buffer* diulang lagi sebanyak 5 kali. Terakhir, ditambahkan 100 μ l *enzym substrat solution* dan diinkubasi 20 menit dalam ruang gelap.

Absorbansi dari *calprotectin* diukur pada panjang gelombang 405 nanometer menggunakan *microplate elisa reader* dan diulangi setiap 5 menit hingga mencapai ± 1000 ng/ml. Terakhir ditambahkan 100 μ l *stop solution* (NaOH) pada masing-masing sumuran. Hasil rata-rata kadar *calprotectin* dalam CSG dan sel neutrofil darah tepi diukur 1000 ng/ml dengan *optical density* (OD) pada *ELISA reader* dan dilanjutkan penentuan kadar *calprotectin* yang dihitung dengan kurva standar dan ditampilkan dalam mikrogram.

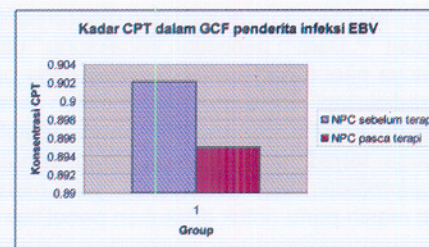
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN



Gambar 1. Kadar *calprotectin* dalam sel monosit penderita KNF akibat infeksi EBV



Gambar 2. Kadar *calprotectin* dalam serum darah tepi penderita KNF akibat infeksi EBV



Gambar 3. Kadar *calprotectin* dalam Cairan Sulkus Gingiva penderita KNF akibat infeksi EBV

Dalam gambar 1. nampak bahwa kelompok sampel sebelum radioterapi memiliki kadar *calprotectin* yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok sampel sesudah radioterapi.

Dalam gambar 2. menunjukkan pula adanya perbedaan kadar *calprotectin* dari pasien penderita KNF sebelum dan sesudah radioterapi yang dilihat melalui serum darah tepi. Pada kelompok sampel sebelum radioterapi nampak kadar *calprotectin* lebih rendah dibandingkan kelompok sampel sesudah radioterapi.

Gambar 3. Dalam gambar tersebut nampak bahwa kelompok sampel sebelum radioterapi memiliki kadar *calprotectin* lebih tinggi dibandingkan kelompok sampel sesudah radioterapi.

Analisis statistik menggunakan analisis variansi (anava) dari masing-masing kelompok sebelum dan sesudah radioterapi yang diukur melalui sel monosit, serum darah tepi dan CSG menunjukkan hasil perbedaan secara signifikan dengan $p = 0,02$ ($\alpha < 0,05$).

Dari hasil analisis kadar *calprotectin* pada sel monosit dan serum darah pasien penderita infeksi EBV menunjukkan hasil rendahnya kadar *calprotectin* pada kelompok sampel sebelum radioterapi dibandingkan kelompok sesudah radioterapi. Hal ini kemungkinan terkait dengan adanya kemampuan infeksi EBV yang akan menyebabkan penghambatan pada perkembangan sel monosit di dalam sel dendritik (DC) pada pasien yang mengalami infeksi Epstein-barr Virus¹⁷. Dengan adanya penurunan perkembangan sel monosit, akan terjadi pula penurunan dalam jumlah sel monosit yang *mature*. Akibatnya kadar *calprotectin* yang dihasilkan dalam sel

monosit pasien KNF akibat infeksi EBV akan mengalami penurunan.

Calprotectin atau yang sering disebut dengan istilah S100A8/A9, merupakan protein dari famili S 100 yang diproduksi oleh sel-sel yang berperan pada pertahanan awal terhadap suatu infeksi seperti keratinosit, neutrofil, monosit dan juga makrofaq. *Calprotectin* ini muncul sebagai mediator pro-inflamasi yang penting dalam inflamasi akut dan kronis. Kandungan *calprotectin* dalam granulosit, sebanyak 40%-60% dan mempunyai dua subunit yaitu MRP8 dan MRP14⁹. Didalam sel tersebut protein ini berperan pada regulasi mitosis, maturasi dan deferensiasi dari sel leukosit¹⁰. Dalam penelitian Wicaksono⁸ ditemukan adanya penurunan jumlah leukosit pada pasien pasca radioterapi. Berdasarkan penelitian tersebut, maka pada kondisi pasien KNF pasca radioterapi dapat juga terjadi suatu kemungkinan penurunan kadar *calprotectin* pada sel leukosit, yang mana hal tersebut masih perlu untuk dilakukan penelitian lebih lanjut.

Dalam penelitian ini kadar *calprotectin* pada kelompok sampel sesudah radioterapi justru mengalami peningkatan dibandingkan kelompok sebelum terapi. Hal ini mungkin berhubungan dengan adanya efek samping dari radioterapi yang sering menyebabkan terjadinya respon inflamasi. Salah satu bentuk inflamasinya adalah mukositis yang banyak terjadi pada pasien yang telah menerima terapi radiasi kepala-leher¹⁶. Sementara itu, *calprotectin* diyakini merupakan *marker* dari suatu kondisi inflamasi, sehingga dimungkinkan peningkatan kadar *calprotectin* pada kelompok sampel sesudah radioterapi berkaitan dengan adanya peningkatan respon inflamasi pasca radioterapi. Hal tersebut sesuai dengan teori yang menerangkan bahwa meskipun peran biologis dari *calprotectin* terhadap sel tumor masih belum sepenuhnya dipahami, namun ekspresi dan kemampuannya berfungsi sebagai sitokin (*cytokine-like function*) pada inflamasi dan kanker meyakinkan bahwa *calprotectin* mungkin memerankan peran penting dalam inflamasi yang berhubungan dengan kanker¹⁶.

Dilain pihak, kadar *calprotectin* dalam CSG justru menunjukkan peningkatan pada kelompok pasien KNF sebelum radioterapi dibandingkan sesudah radioterapi. Hal ini kemungkinan berkaitan dengan kondisi dan faktor lokal yang ada dalam cairan sulkus gingiva dari gigi yang diperiksa. Peningkatan kadar *calprotectin* dalam CSG pasien yang mengalami periodontitis disebabkan oleh stimulasi netrofil dan monosit oleh lipopolisakarida dari bakteri *P.gingivalis*¹⁹. *Calprotectin* telah dilaporkan nampak pada berbagai tempat seperti kalkulus dan CSG, dan levelnya meningkat pada pasien yang mengalami periodontitis dibandingkan dengan pasien sehat⁹. Peningkatan kadar *calprotectin* dalam CSG pasien yang mengalami periodontitis disebabkan oleh stimulasi netrofil dan

monosit oleh lipopolisakarida dari bakteri *P.gingivalis*¹⁹.

Calprotectin dalam sel monosit yang belum disekresikan ke CSG, berada dalam sitoplasma yang merupakan bentuk dari endogenous dan akan disekresikan ke ekstraseluler jika ada stimulan yang memacu proses inflamasi²⁰. Mengingat pada pasien KNF jumlah monosit dalam sel darah tepi justru menurun dan kebanyakan masih dalam tahap immature sehingga sel monosit tidak dapat berfungsi normal dalam menghadapi mikroba patogen⁷. Akibatnya pasien KNF akan lebih rentan terjadi inflamasi karena adanya induksi lipopolisakarida dari bakteri-bakteri patogen penyebab periodontitis dan gingivitis²¹. Jika ada stimulasi dari sel inflamasi pada jaringan periodontal, *calprotectin* yang ada dalam sitoplasma sel monosit akan dilepaskan ke dalam ekstraseluler sel termasuk dalam CSG, sehingga pada kondisi inflamasi jaringan periodontal kadar *calprotectin* CSG akan meningkat sebagai hasil sekresi dari sel monosit²². Dilain pihak, pada kelompok sampel sesudah radioterapi kadar *calprotectin* justru lebih rendah dibandingkan sebelum radioterapi. Hal itu kemungkinan berkaitan dengan banyaknya *calprotectin* endogenous pada kelompok sampel sesudah radioterapi yang masih berada dalam sel monosit dan disekresikan ke serum darah tepi sehingga yang disekresikan ke CSG menjadi berkurang.

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan kadar *calprotectin* pada sel monosit, serum darah tepi dan CSG pasien KNF antara sebelum dan sesudah radioterapi. Pada sel monosit dan serum darah tepi, terjadi penurunan kadar *calprotectin*, sementara pada CSG terjadi peningkatan kadar *calprotectin* antara sebelum dan sesudah radioterapi radioterapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Soeripto: Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Berita Kedokteran Masyarakat*, 1998, XIV(4): 207-211
2. Arnold CP & Stephan AG: Nasopharyngeal Cancer, 2006. Website: <http://www.emedicine.medscape.com/article/988165-overview> Diunduh pada 6 September 2006
3. Chernecky CC & Berser BJ: *Laboratory Test and Diagnosis Procedures*, 2004, Website: <http://evolveebooksstore.elsevier.com/show/978-1-4160-3704-0> Diunduh pada 7 September 2006
4. Pathmanathan R, Prasad U, Chandrika G, Sadler R, Flynn K, & Raab-Traub: Undifferentiated, Nonkeratinizing, and Squamous Cell Carcinoma of nasopharyng. Variants of Epstein-Barr Virus-Infected Neoplasia, *Am.J.Pathol*, 1995,146(6):1355-1367
5. Khrisna SM, James S, Kattoor J, & Balaram P: Serum EBV DNA as A Biomarker in Primary Nasopharyngeal Carcinoma of Indian Origin, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2004, 34(6):307-311
6. Anonim: Infectious mononucleosis, 2007, Website:

- http://en.wikipedia.org/wiki/Infectious_mononucleosis, diunduh pada 11 juli 2007
7. Wei Z, Huang G, Wen W, Zhang Z, & Xie Y: A study of biological characteristic and generation of monocyte-derived dendritic cell from peripheral blood of patients with nasopharyngeal carcinoma, 2005, website: <http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16494007> Diunduh pada 11 juli 2007
 8. Wicaksono R: Efek Radioterapi terhadap Jumlah Leukosit dan Kadar Hemoglobin pada Penderita Karsinoma Nasofaring, Karya Tulis Ilmiah, Universitas Diponegoro, Semarang, 2006
 9. Suryono, Kido J, Hayashi N, Kataoka M, & Nagata T: Calprotectin expression in human monocytes; Induction by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide, tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β . *J. Periodontol*, 2005, 76: 437-442
 10. Kido J, Nakamura T, Kido R, Ohishi K, Yamauchi N, Kataoka M, & Nagata T: Calprotectin in Gingival Crevicular Fluid Correlates with Clinical and Biochemical Markers of Periodontal Disease, *J.Clin Periodontol*, 1999, 26:653-657
 11. Kido J, Nakamura T, Kido R, Ohishi K, Yamauchi N, Kataoka M, & Nagata T: Calprotectin, a Leukocyte Protein Related to Inflammation, in Gingival Crevicular Fluid, *J. Periodont Res*, 1998, 33:434-437
 12. Kido J, Nishikawa S, & Ishida H: Identification of Calprotectin, a Calcium Binding Leukocyte Protein, in Human Dental Calculus Matrix, *J. Periodont Res*, 1997, 32:355-361
 13. Eversole LR, Miyasaki KT, & Christensen RE: Keratinocyte Expression of Calprotectin in Oral Inflammatory Mucosal Disease. *J.Oral pathol Med*, 1993, 22:303-307
 14. McFarlane GC, Reynolds JJ, Meikle MC: The Release of Interleukin-1 β , Tumor Necrosis Factor- α , and Interferon- γ by Cultured Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Periodontitis, *J. Periodontal Res*, 1990, 25:207-214
 15. Kido J, Kido R, Suryono, Kataoka M, Fagerhol MK, & Nagata T: Calprotectin release from Human Neutrophils is Induced by *Porphyromonas Gingivalis* Lipopolysaccharide via the CD-14-Toll-Like Receptor-Nuclear Factor KB Pathway, *J. Periodontal Res*, 2003, 38:557-563
 16. Gebhardt C, Németh J, Angel P, & Hess J: S100A8 and S100A9 in Inflammation and Cancer, *Biochem Pharmacol*. 2006, 72(11):1622-31.
 17. Guerreiro-Cacais AO, LiQiili, Donati D, Bejarno MT, Morgan A, Masucci MG, Fletche, LH, & Levitsky V: Capacity of Epstein-Barr Virus to Infect Monocytes and Inhibit Their Development Into Dendritic Cells is Affected by The Cell Type Supporting Virus Replication, *Journal of General Virology*, 2004, 85:2767-2778
 18. Kostler WJ: Oral Mucositis Complicating Chemotherapy and/or Radiotherapy: Option for Prevention and Treatment., *CA Cancer J. Clin.*, 2001, 51:290-315
 19. Suryono, Kido J, Hayashi N, Kataoka M, & Nagata T: Effect of *Porphyromonas Gingivalis* Lipopolysaccharide, Tumor Necrosis Factor- α , and Interleukin-1 β on Calprotectin Release in Human Monocytes, *J. Periodontol*, 2003, 74(12):1719-1724
 20. Striz & Trebichavsky: Calprotectin-a Pleiotropic Molecule in Acute and Chronic Inflammation, *Physiol Res.*, 2003, 53:245-253
 21. Kido J, Kido R, Suryono, Kataoka M, Fagerhol MK, & Nagata T: Induction of Calprotectin Release by *Porphyromonas Gingivalis* Lipopolysaccharide in Human Neutrophils, *Oral Microbiology Immunology*, 2004, 19:182-187
 22. Kido J, Kido R, Suryono, Kataoka M, Fagerhol MK, & Nagata T: Calprotectin release from Human Neutrophils is Induced by *Porphyromonas Gingivalis* Lipopolysaccharide via the CD-14-Toll-Like Receptor-Nuclear Factor KB Pathway, *J.Peridont Res*, 2003, 38:557-563

00

**CERIL (Ceramah Ilmiah) FKG UGM
Setiap Juni & Desember**

**Alamat Panitia : PPDGS FKG UGM
Telp. & Fax. : (0274) 547130**