

PERUBAHAN KONSENTRASI IL-1 DAN GUSTDUCIN TERHADAP
RASA PENGECAP PAHIT PADA DEMAM

CONCENTRATION IL-1 AND GUSTDUCIN CHANGING
TO BITTER TASTE ON FEVER

Jenny Sunariani⁽¹⁾

ABSTARCT

Homeostatic changes in the body, such as fever caused inflammation, which impact a sense of bitterness inside mouth. It implies in the reduction of appetite, which may finally result in the reduction of physical condition due to inadequacy of food intake. It causes the inhibition of healing process, which reduces working productivity. The objective of this study was to identify the mechanism of bitterness due inflammation, as proved locally in the taste buds of Wistar rats. This study was carried out experimentally using post-only control design in experimental animals of male Wistar strain Rattus norvegicus. The animals were divided into two groups. First group as control, while the second group received treatment with Salmonella typhimurium 0.5 mUkgBW. Blood sample and tongue incision were taken from the animals. IL-1 was counted, and tongue incision was used for and immunohistochemical staining for the variables Gustducin.

Data were analyzed using Kolmogorov-Smirnov test for data normality, and Comparative test. The discriminant analysis was also done to find the discriminant variable. From the result, it was found that there was an increase of biological response of signaling transduction of bitterness in taste buds, as indicated from the increase of these variables, Gustducin. in treatment group or in inflammatory fever condition as compared to control group ($p < 0.05$). By unfolding its mechanism, further studies can be recommended to find the way to inhibit this sense of bitterness. The results are intended to overcome homeostatic disorder in the body to prevent loss of appetite, so that physical endurance can be maintained.

Keywords: inflammation, taste buds, Gustducin, IL-1

PENDAHULUAN

Rongga mulut merupakan tempat awal masuknya makanan dan rasa makanan ditentukan oleh rasa pengecap, yaitu reseptor indera rasa pengecap pada rongga mulut terutama pada lidah. Rasa makanan juga ditentukan oleh persepsi individu terhadap makanan tersebut. Nutriti merupakan salah satu kebutuhan dasar manusia setiap hari yang dipakai sebagai energi tubuh.

Pemenuhan kebutuhan nutrisi tubuh tergantung oleh nafsu makan yang dipengaruhi sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer. Pada sistem saraf pusat dipengaruhi beberapa hal antara lain memori terhadap makanan, sedangkan pada sistem saraf perifer ditentukan oleh reseptor indera rasa pengecap (Carlson, 2000; Guyton & Hall, 2006).

Gangguan homeostasis tubuh misalnya pada kondisi infeksi dapat

⁽¹⁾ Bagian Biologi Oral, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga

menimbulkan penurunan nafsu makan. Penurunan nafsu makan dapat terjadi pada tingkat pusat pada otak atau tingkat perifer/reseptor indera rasa pengecap pada taste buds. Perubahan predomanan rasa pahit dapat menurunkan nafsu makan, sehingga dapat juga menurunkan ketahanan tubuh. Penurunan ketahanan tubuh mengakibatkan pula penurunan ketahanan tubuh imunologis. Penurunan ketahanan tubuh imunologis ini akan memperberat kondisi infeksi (Kresno, 2001). Oleh karena itu keadaan demam mengakibatkan penurunan ketahanan tubuh dan produktivitas kerja penderita. (Mandel *et al.*, 1995) Mekanisme penurunan nafsu makan pada reseptor indera pengecap di taste buds melalui transduksi signal pada inflamasi yang disertai demam, sampai saat ini belum diketahui.

Ada beberapa rasa pengecap pada rongga mulut yaitu: rasa asin, rasa asam, rasa manis, rasa pahit dan rasa umami. (Adler, 2000; Jacob, 2005) Timbulnya rasa pahit akibat adanya ikatan antara bahan kimia sebagai perangsang rasa pengecap pahit pada reseptor. (Ogura *et al.*, 1997; Zald, 2002; Yan *et al.*, 2003) Reaksi ini mengakibatkan Gprotein melepaskan unit α , yang pada reseptor indera rasa pengecap pahit ini disebut sebagai Gustducin (Kusakabe *et al.*, 2002; Jansen, 2002) Gustducin mengaktifasi enzim sehingga pada keadaan ini menyebabkan tertutupnya saluran K^+ , kemudian merangsang PLC (phospholipase C) untuk mengaktifasi PIP (fosfo inositol fosfat) menjadi IP3 (inositol trifosfat). IP3 menyebabkan Ca^{2+} dikeluarkan dari endoplasmik retikulum dan mitokondria sehingga menimbulkan depolarisasi. (Ogura, 1999; Akopian & Withowsky *et al.*, 2001; Ando, 2003) Peningkatan konsentrasi Ca^{2+} di dalam sel reseptor rasa pengecap pahit menyebabkan peningkatan rasa pahit

dan diteruskan ke memori di dalam otak (Ganong, 2001; Vander, 2001).

Salah satu manifestasi gangguan homeostasis adalah adanya inflamasi yang disertai demam, baik endogen maupun eksogen. Demam merupakan salah satu gejala klinis dari infeksi yang disebabkan oleh kuman misalnya demam *thypoid*, dengan didapatkannya gejala khas pada lidah yang disebut *thypoid* tongue. Pada pemeriksaan histopatologi tampak adanya peningkatan sel radang polimorfonuklear (PMN) yaitu neutrofil yang merupakan ciri khas kondisi inflamasi akut (Ganong, 2001) Pada keadaan demam yang merupakan manifestasi klinis dari infeksi didapatkan juga gejala yang menonjol berupa peningkatan rasa pahit pada lidah.

Kajian reseptor indera rasa pengecap secara fisiobiologis diperankan oleh taste buds. Mekanisme terjadinya rangsangan indera rasa pengecap dimulai dengan adanya rasa primer di dalam rongga mulut oleh taste buds sebagai reseptor sel syaraf rasa kecap yang merupakan bagian tubuh untuk menimbulkan respons biologi (Purves *et al.*, 1997). Respons tersebut dapat dipicu oleh pemaparan kuman sebagai initiation *signaling*. (Steward *et al.*, 1997; Goldsby *et al.*, 2000).

Mekanisme perubahan tingkat seluler pada keadaan inflamasi disertai demam yang terjadi pada reseptor indera rasa pengecap terhadap perubahan molekuler intra seluler, dapat terjaci melalui *signal transducing* oleh ion-ion antara lain K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} . Sampai saat ini mekanisme perubahan biologis taste buds akibat modulasi infeksi kuman belum pernah dikaji dan belum terungkap secara jelas. Atas dasar gejala klinis adanya rasa pahit pada inflamasi disertai demam dan perubahan tingkat sel dan dinamika fisiobiologis terhadap perubahan

predominan rasa pengecap pahit di tingkat perifer yang belum jelas ini, maka perlu dikaji secara rinci. Penelitian dilakukan pada hewan coba tikus Wistar (*Rattus Novergicus*) yang telah diberi paparan kuman *Salmonella typhimurium* dengan pengamatan pada preparat potongan lidah terhadap perubahan konsentrasi IL-1, jumlah *Gustducin* melalui pemeriksaan Elisa dan histopatologi dengan pengecatan secara imunohistokimia.

Dari latar belakang di atas dapatlah dirumuskan apakah pada kondisi demam dapat terjadi peningkatan konsentrasi IL-1 serum dan peningkatan jumlah *Gustducin taste buds* serum?

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah true eksperimental mumi dengan rancangan penelitian *post test only control group*. Bahan yang digunakan adalah serum dan potongan lidah tikus *Rattus Novergicus* strain wistar yang di invasi kuman dengan cara diinjeksi dengan kuman *S typhimurium*. dari yang diukur konsentrasi IL-1 dengan metode Elisa dan potongan lidah dicat secara imunohistokimia dengan menggunakan antibodi monoklonal. Penelitian ini dilakukan di laboratorium Biokimia, laboratorium Mikrobiologi, laboratorium Patologi Anatomi, dan Gramik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, laboratorium Imunologi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga dan Lab. Kes. Da. Surabaya.

Cara kerja penelitian ini dengan cara binatang coba dibagi dalam dua kelompok yaitu kelompok I adalah kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang dibuat demam. Binatang coba dipilih secara random (*random allocation*), diperlakukan dengan layak dan telah dinyatakan

laik etik. Pada kelompok binatang coba diinjeksi dengan aquades, dan pada binatang coba kelompok 2 diberi pedakuan (demam) diukur dulu suhu awalnya kemudian diinjeksi dengan kuman *Salmonella typhimurium* sebesar 0,5 ml/kgBB. Setelah 6 jam diukur suhu tubuh akhir, kemudian di sacrified dan diambil darah serta lidahnya. Pada serum darah diukur konsentrasi IL-1 dan pada lidah di blok parafin kemudian dilakukan pengecatan imunohistokimia untuk dihitung ekspresi *Gustducin taste buds*.

Pada binatang coba yang diberi perlakuan kondisi inflamasi adalah bila binatang yang dibuat demam oleh kuman *Salmonella typhimurium* dan mengalami peningkatan suhu diatas suhu normal (36°C), b. IL-1 adalah sitokin yang dihasilkan oleh hipotalamus yang diukur pada serum darah yang diambil dari jantung yang diukur dengan Elisa dan *Gustducin* adalah Gprotein sub unit α yang diekspresikan oleh TRCs taste buds papila sirkumvalata pada jaringan lidah bagian posterior pada keadaan inflamasi clan kontrol, diukur berdasarkan jumlah TRCs yang berwarna kecoklatan pada pengecatan imunohistokimia dengan pengamatan mikroskop cahaya pada pembesaran 400 kali.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil analisa statistik didapatkan nilai rerata dan simpang baku seperti pada Tabel 1.

Pada kelompok perlakuan nilai rerata IL-1 tidak ada perbedaan yang bermakna sedangkan pada uji beda antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ternyata ada perbedaan yang bermakna ($p < 0.001$) *gustducin* pada kelompok perlakuan, sedangkan IL-1 ada perbedaan tetapi tidak bermakna.

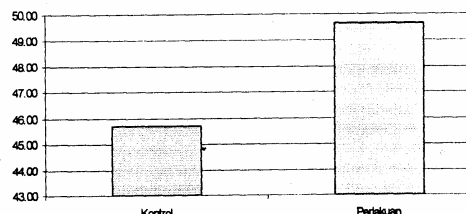
Tabel 1. Hasil penghitungan IL-1 dan GusAiucin *tast bud* Group Statistics

	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
IL1	Kontrol	7	45.7275	22.5943	8.5398
	Perlakuan	7	49.6536	29.9844	11.3330
Gustducin	Kontrol	7	.38095	.10516	3.97E-02
	Perlakuan		.69722	.12067	4.56E-02

Keterangan:

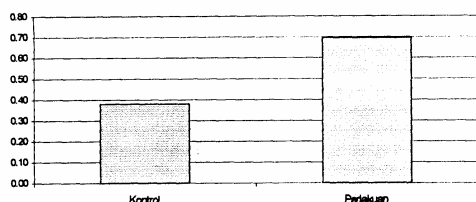
N : Jumlah sampel

X: Rerata konsentrasi IL-1 dan *gustducin*



Gambar 3. Graft konsentrasi IL-1

Hasil analisis univariat masing-masing variabel IL-1, hasil analisis univariat pada kelompok variabel perlakuan dan kontrol dengan uji "t" menunjukkan tak ada perbedaan yang bermakna dan variabel penelitian pada kelompok perlakuan.



Gambar 4. Graft konsentrasi *Gustducin*

Hasil analisis univariat masing-masing variabel IL-1, Gustducin pada kelompok perlakuan dan kontrol dengan uji "t" menunjukkan ada perbedaan yang bermakna dan variabel penelitian pada kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan tikus pada keadaan inflamasi setelah terpapar kuman *Salmonella typhimurium*, akan mengakibatkan peningkatan variabel penelitian terhadap rasa pahit.



Gambar 5.

Hasil Pengecatan Imunohistokimia dengan memakai monoklonal antibodi terhadap Gustducin produk dari Santa Cruz Biotechnology, Inc. Pada *taste buds* papila sirkumvalata pada kelompok normal, tampak TRCs yang berwarna biru (→); pembesaran 400 kali



Gambar 6.

Hasil Pengecatan Imunohistokimia dengan memakai monoklonal antibodi terhadap Gustducin produk dari Santa Cruz Biotechnology, Inc. Pada *taste buds* papila sirkumvalata pada kelompok perlakuan, tampak TRCs yang berwarna kecoklatan(→); pembesaran 400 kali

Berbagai gangguan homeostasis dalam tubuh dapat terjadi melalui berbagai penyebab, misalnya adanya inflamasi yang akan menyebabkan dengan gejala klinis berupa demam, juga dapat menyebabkan perubahan rasa pada indra pengecap saraf perifer pada *taste buds*. Hal tersebut dapat juga menyebabkan perubahan biologis

sel berupa perubahan signaling intra seluler. Keadaan ini dapat berpengaruh terhadap nafsu makan yang merupakan manifestasi klinis adanya inflamasi. Penurunan nafsu makan dapat berupa perubahan rasa pengecap terutama adanya peningkatan rasa pahit. Kualitas rasa makanan dapat berubah yang berasal dari dua faktor, pertama dari bahan makanan itu sendiri dan yang kedua karena adanya perubahan sistemik dalam tubuh di luar sel pengecap. Persepsi rasa pengecap makanan selain tergantung dari reseptor pengecap pada *taste buds*, juga dipengaruhi oleh *co stimulus* lain karena rangsangan pada reseptor rasa somas terhadap makanan tersebut serta adanya memori terhadap makanan tersebut pada susunan saraf pusat sampai diteruskannya persepsi makanan melalui lintasan pengecap. Untuk mendukung ide penelitian tersebut telah dilakukan penelitian pendahuluan dengan menggunakan kuisioner terhadap 63 responden penderita demam. Dari hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa: 96,82% terjadi peningkatan rasa pahit pada mulutnya hanya 3 orang (3,18%) yang merasakan peningkatan rasa asam. Atas dasar penelitian awal ini maka ingin diketahui bagaimana mekanisme gangguan homeostasis pada inflamasi disertai demam dengan rasa pengecap pahit dari beberapa variabel molekuler di dalam sel tersebut antara lain IL-1 dan *Gustducin*.

Penelitian yang telah dilakukan ini merupakan penelitian respons biologik pada *taste buds* yang didasari atas penurunan nafsu makan penderita yang sedang mengalami infeksi yang disertai demam, dengan memakai hewan coba tikus *Rattus Novergicus strain Wistar* yang diberikan invasi kuman *Salmonella typhimurium* untuk memberikan homogenitas penyebab demam. Pem-

berian kuman *Salmonella typhimurium* dimaksudkan pertama untuk memberikan kondisi yang sama seperti demam *typhoid* pada manusia (Faucher *et al.*, 2004). Penyakit ini merupakan penyakit yang banyak didapatkan pada penduduk tropis seperti Indonesia dengan keluhan terjadi penurunan nafsu makan akibat terjadinya peningkatan rasa pengecap pahit. Dipakainya kuman *Salmonella typhimurium* karena apabila diberikan kuman *Salmonella typhimurium* seperti yang menginvasi manusia, tidak akan terjadi demam karena tikus termasuk binatang yang hidup ditempat kotor (Hill, 2001).

Untuk mengetahui apakah sampel mempunyai distribusi normal maka dilakukan uji analisis dengan menggunakan Kolmogorov Smirnov test, dan hasil analisa statistik menunjukkan bahwa distribusi data adalah normal ($p > 0,05$). Penelitian dilakukan pada dua kelompok, kelompok pertama adalah kelompok kontrol untuk mendapatkan data kondisi sampel yang sehat, dan pada kelompok dua yang dilakukan invasi kuman *Salmonella typhimurium* agar dapat timbul demam. Banyak faktor yang berpengaruh pada keadaan demam inflamasi antara lain terbentuknya prostaglandin E2 yang mempunyai reseptor EP3 yang berhubungan dengan panas, nitrik oksida (NO) yang mempunyai peran penting pada inflamasi saat infiltrasi eosinophil (Hatae *et al.*, 2002; Hull *et al.*, 2004; Nguyen *et al.*, 2002).

Untuk mengempirkan variabel respons biologik tersebut maka dilakukan analisis statistik, dan analisis statistik yang dipakai adalah uji komparasi dengan uji t. Untuk membuktikan telah terjadi inflamasi, maka dilakukan pengukuran temperatur dan pengambilan sampel darah untuk diperiksa konsentrasi IL-1 serum. Ternyata pada pemeriksaan menunjukkan bahwa terjadi pening-

katan temperatur (suhu) yang signifikan, hal ini menunjukkan bahwa tikus tersebut telah terinfeksi kuman *Salmonella typhimurium*. Untuk membuktikan adanya perubahan ekspresi Gustducin, dan perubahan konsentrasi IL-1 pada kedua kelompok dilakukan uji beda dengan "t" test dua sampel. Hasil penelitian yang dilakukan pada binatang coba yang diberikan injeksi kuman *Salmonella typhimurium* 0,5 cc/kgBB setara dengan larutan McFaland IL-1, yang ditandai dengan adanya demam pada inflamasi dapat berupa peningkatan sel-sel inflamasi akut yaitu polimorfonuklear terutama neutrofil (63%) melalui pemeriksaan histopatologi (Gronert *et al.*, 1998). Dengan telah terbuktinya terjadi inflamasi akut dengan gejala klinis berupa demam karena inflamasi maka dilakukan identifikasi selanjutnya terhadap variabel biologis lainnya yaitu IL-1 serum dengan pemeriksaan Elisa dan Gustducin, melalui pengecatan secara imunohistokimia. Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa pada keadaan inflamasi akan tampak gejala klinis berupa demam khususnya pada kondisi inflamasi akut, hal ini terbukti dengan adanya peningkatan konsentrasi IL-1 pada serum yang merupakan sitokin inflamatori yang dihasilkan makrofag atau APC lainnya akibat invasi kuman *Salmonella typhimurium*. Walaupun ada peningkatan rerata konsentrasi IL-1 pada kelompok perlakuan namun tidak bermakna tetapi secara sistemik telah menunjukkan adanya peningkatan suhu. Hal ini kemungkinan disebabkan adanya faktor lain yang menghambat ataupun ketepatan dari pengambilan sampel serum yang tidak tepat waktu yaitu telah terjadi penurunan kadar IL-1 tersebut, karena IL-1 adalah sitokin yang sensitif sehingga kemungkinan pengukuran kadar IL-1 telah berada pada level yang rendah sehingga

tampak kurang bermakna. Selain itu IL-1 merupakan sitokin inflamatori yang dihasilkan makrofag dan merupakan satu satunya sitokin yang mempunyai inhibitor alami. Inhibitor tersebut dikenal sebagai IL-1 receptor antagonis (IL-1 ra.) yang merupakan regulator endogen untuk aktivitas IL-1 dan juga ada faktor-faktor lain yang dapat menghambat produksi IL-1, misalnya pada keadaan tertentu yaitu aktivitas sel CD8+ (Kresno, 2001).

Dari hasil analisis data penelitian didapatkan bahwa terjadi peningkatan petanda biologik Gustducin (*Gprotein sub unit α*) terhadap indera rasa pengecap pahit pada kelompok perlakuan menunjukkan peningkatan yang bermakna pada $p < 0.05$. Peningkatan ekspresi Gustducin pada TRCs ditandai dengan absorpsi bahan imunohistokimia yang menyebabkan warna *taste buds* menjadi kecoklatan. Pada keadaan inflamasi terjadi peningkatan PGE2 (Gallin; 1990; Guyton & Hall, 2006), keadaan inflamasi ini mengaktifkan reseptor EP3 yang merupakan reseptor PGE2, reseptor EP3 akan menerima informasi panas yang akan memobilisasi Ca^{2+} sehingga meningkatkan sensitivitas reseptor untuk merangsang adenilate siklase (Hatae, *et al.*, 2002). Peningkatan ini menyebabkan pengikatan pada Gprotein yang mengaktifkan PLC, pengaktifan PLC menyebabkan PIP dipecah menjadi IP3 dan DAG. Ikatan IP3 dengan reseptor pada ER merangsang dikeluarkannya Ca^{2+} dari mitokhondria dan endoplasmik retikulum dan menyebabkan pembukaan saluran Ca^{2+} membran ER sehingga Ca^{2+} ke luar menuju ke sitosol (Spielman, 1998).

Ca^{2+} juga keluar dari endoplasmik retikulum apabila terjadi rangsangan dan PGE2 sehingga menyebabkan depolarisasi dan keadaan ini akan menyebabkan transduksi rasa pengecap pahit ke otak.

Diversitas struktur dan kimia *tastants* menyebabkan mekanisme transduksi melalui berbagai cara. Hal ini berbeda sekali dengan yang terjadi pada indera rasa penglihatan maupun indera rasa pembau yang rangsangannya hanya melalui lintasan umum rangsangan dengan adanya foton atau molekul volatile kecil yang ditransduksi melalui satu mekanisme dasar (Katz, 2000).

Penelitian ini hanya diinjau dari peran sel *signaling* di saraf perifer dengan membuktikan perubahan biologik yang terjadi pada elemen yang menjalankan transduksi rasa pengecap yang kompleks, dalam *taste buds* terdapat elemen *Gustducin* yang berperan dalam lintasan indera pengecap ini dan mekanisme untuk masing masing rasa mempunyai spesifikasi sendiri. Reseptor 7-transmembran heliks berperan untuk memulai *cascade signaling* dengan mengikat Gproteins. (Ueda *et al.*, 2003, Ganong, 2001; Boron, 2005).

Rasa pengecap dalam rongga mulut dapat berubah apabila didapatkan perubahan homeostasis dalam tubuh, misalnya pada keadaan kekurangan ion natrium maka reseptor rasa pengecap yang berhubungan dengan saluran ion natrium menurun kepekaannya terhadap rasa asin, demikian juga dengan reseptor lain. Transduksi dan coding tergantung pada input TRCs melalui serabut saraf aferent, informasinya mengkode kualitas rasa yang tergantung pada pola komparasi di antara serabut tersebut. Masing-masing serabut saraf mempunyai spesifikasi menurut kepekaan terhadap rasa tertentu, misalnya yang peka terhadap rasa asin, maka serabut sarafnya mempunyai kepekaan tinggi terhadap rasa asin tetapi juga dapat merasakan rasa lain dengan kepekaan lebih rendah (Kandel, 2000; Guyton & Hall, 2006).

Masuknya Ca^{2+} ke dalam sitosol pada kerusakan membran biasanya terjadi akibat suatu rudapaksa (Repo and Finlav, 1977; Jeffrey *et al.*, 1995) atau peristiwa keracunan, hal ini berakibat berubahnya konsentrasi Ca^{2+} di dalam sitosol dan menyebabkan kematian sel. (Blanco *et al.*, 1998). Sebagian besar Ca^{2+} sitosol tersimpan terutama di dalam retikulum endoplasmik dan mitokondria serta vesikel-vesikel lainnya dengan jumlah yang lebih kecil. Ca^{2+} ATPase memompa Ca^{2+} di dalam sitosol melintasi membran plasma menuju keluar atau ke tempat penyimpanan di dalam retikulum endoplasmik dan mitokondria. Peningkatan yang kecil dari jumlah yang normal Ca^{2+} di dalam sitosol akan menyebabkan berbagai macam respon seluler berupa rangsangan terhadap rasa pengecap pahit pada *Gustducin*. Terjadinya kemungkinan peningkatan yang berlebihan dan terus menerus Ca^{2+} di dalam sitosol bisa menjadi toksin pada sel, khususnya pada keadaan ini yaitu inflamasi disertai demam (Ganong, 2001).

SIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak ada peningkatan konsentrasi IL-1 serum pada kondisi demam tetapi terjadi peningkatan *Gustducin taste buds* pada kondisi secara bermakna.

Perlu penelitian lebih lanjut di bidang tentang peran *Gustducin* secara seluler terhadap faktor-faktor lain yang berperan terhadap *signaling transducing taste buds* baik pada keadaan homeostasis ataupun pada keadaan adanya gangguan homeostasis.

DAFTAR PUSTAKA

Akao M, Ohler A, O'Rourke B, Marban E, 2001. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels Inhibit apoptosis

- Induced by Oxydative stress I Cardiac Cell. Circ. Res. 88:1267-1275.
- Akopian A and Withowsky P, 2001. Intracellular calcium reduces light-induced excitatory postsynaptic responses in salamander retinal ganglion cells. *J of Phys* 532. (1): pp 43-53.
- Ando H, Mizutami A, Matsu-Ura, Mikoshiba K, 2003. IRBIT, a Novel Inositol 1,4,5-Triphosphate (IP3) receptor-binding protein, is released from the IP3 receptor upon IP3 Binding to the receptor. *The J of Biol Chem*. 278 (12): pp. 10602-10612.
- Boughter JD, Pumplin DW, Yu C, Christy RC, and Smith DV, 1997. Differential Expression of aGustducin in Taste Bud Populations of the Rat and Hamster. *J of Physiol* 17 (8): pp 2852 -2858.
- Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's, 2001. Principles of Internal Medicine. 15th. Washington DC, McGraw Hill Publ. 1125-1130.
- Caicedo A, Jafri MS, Roper SD, 2000. In Situ Caz⁺ Imaging Reveals Neurotransmitter Receptors for Glutamate in Taste Receptor Cells. *J of Neurosci*. 20 (21): 7978-7985,
- Clemens MJ, 1996. Cytokines, Oxford, Bios Scien Publ, 1-10.
- Cohen S, Bums RC, 1994. Pathways of the pulp, 6th ed, St Louis. Missouri, Mosby ; 297-329.
- Cotran RS, Kumar V, and Collins Tucker, 1999. Pathologic basic of disease. Philadelphia W.B. Saunders company.
- Davis LE, Komfeld M, 2001. Experimental influenza B viral myositis. *J Neurol Sci*. (1-2): 61-67.
- Fagni L, Chavis P, Ango F, Bockaert J, 2000. Complexs Interactions Between mGluRs, intracellular Cazr stores and ion channels in neurons. *TRENDS In Neurosc*. 23 (2): 280-288.
- Kaufman SHE, Sher A and Ahmed R, 2002. Immonology of Infectious diseases. Immunology of infections Diseases, ASM Press Washington, D.C. 798-845.
- Kelly R W, King AE, Critchley HOD, 2001. Cytokine control in human endometrium. *Reprod*. 121: 3-19.
- Krizhanovsky V, Agamy O, Naim M, 2000. Sucrose-stimulated subsecond transient increase in cGMP level in rat intact circumvallate taste bud cells. 279 (1): C120-C125.
- Kusabake Y, Yasuoka A, Asano-Miyoshi M, Iwabuchi K, Matsumoto I, Arai S, Emori Y and Abe K. 2000, Comprehensive study on G protein α -Subunits in taste Bud cells, with Special reference to the Occurance of Gai2 as a Major Ga Species. *Chem. Senses*, 25: 525-31.
- Miyazaki Si, 1993. IP3 Receptor-Mediated Spatial and temporal Ca²⁺ Signalling of the cell. *Japan: J of Physiol* 41: 409-434.
- Ogura T, Kinnamon SC, 1999. IP3-Independent Release of Ca²⁺ From Intracellular Stores: A Novel Mechanism for Transduction of Bitter Stimuli. *The J of Neurophys*. 82 (5): pp 2657-2666.
- Oh JW, Lee HB, Park IK, Kang JO, 2002. Interleukin-6, intedeukin-8, interieukin-11, and interferongamma levels in nasopharyngeal aspirates from wheezing children with respiratory syncytial virus or influenza A virus infection. *Pediatr Allergy Immunol* 13 (5): 350-356.
- Rasschaert J, Malaisse WJ, 2005. Expression of the a-Gustducin, a taste-cell-specific Gprotein, in islet B-cells. Brussels, Belgium.
- Rosenzweig S, Yan W, Dasso M, and Spielman AI, 1999. Possible Novel Mechanism for Bitter Taste Mediated Through cGMP. *The J of Neurophys*. 81 (4): pp 1661-1665.
- Suryohudoyo P, 2000. Kapita Selekt. Ilmu Kedokteran Molekuler, cetakan pertama, Jakarta; 1-10. 31-47.
- Tanimura S, Shibuya T, Ishibashi T, 1994. Neural responses of the glossopharyngeal nerve to several bitter stimuli in mice. *Comp Biochem Phys*, 108: 189-194.
- Tymianski M, Tator CH, 1996. Normal and abnormal Calcium Homeostasis in Neurons: A Basis for the Pathofisiology of Traumatic and Ischemic Central Nervous System Injury. *Neurosurg* 30: 1176-1195.
- Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, Hama S, Navab M, Fogelman AM, 2001. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza a infection. *Circulation*. 103 (18): 2283-2288.
- Vander A, Sherman J, Luciano D, 2001. Human Physiology. The Mechanism of Body Function. 8th ed. New York: Mc Graw Hill, pp 262-270.

- Verkhatsky A, Toescu EC, 2003. Endoplasmic reticulum Ca^{2+} homeostasis and neuronal death. *J. Cell. Mol. Med.* 7 (4): pp 351-361.
- Wedel BJ, Vazquez G, McKay RR, Bird GSJ, Putney JWJ, 2003. A Calmodulin/Inositol 1,4,5 Trisphosphate (IP_3) Receptor-binding Region Targets TRPC3 to the Plasma Membrane in a Calmodulin/ IP_3 Receptor-independent Process. *J Biol Chem* 278 (28): 25758-25765.
- Wiley JA, Cerwenka A, Harkema JR, Dutton RW, Harmsen AG, 2001. Production of interferongamma by influenza hemagglutinin-specific CD8 effector T cells influences the development of pulmonary immunopathology. *Am J Pathol* 158 (1):119-130.
- Yan W, Sunavala G, Rosenzweig S, Dasso M, Brand JG, Spielman AI, 2001. Bitter taste transduced by PLC- β_2 -dependent rise in IP_3 and agustducin-dependent fall in cyclic nucleotides. *AJP Cell Physiol* 280 (4): C742-C751.