

Research Article

Increase in Interleukin-6 Levels in the Gingiva of Male Wistar Rats Induced by *Porphyromonas gingivalis*

¹Ni Wayan Arni Sardi, ²Wayan Putu Sutirta Yasa, ³Ni Made Linawati¹Department of Periodontia, Faculty of Dentistry, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Indonesia²Department of Clinic Pathology, Faculty of Medicine, Universitas Udayana, Indonesia³Department of Histology, Faculty of Medicine, Universitas Udayana, Indonesia

Received date: November 1

Accepted date: December 4, 2025

Published date: December 28, 2025

KEYWORDSInterleukin-6, lipopolysaccharide,
Porphyromonas gingivalis

DOI : 10.46862/interdental.v21i3.12869

ABSTRACT

Introduction: Interleukin-6 (IL-6) in healthy gingiva contributes to regulating the immune response and tissue homeostasis. Exposure of lipopolysaccharide (LPS) from the *Porphyromonas gingivalis* bacteria (*P. gingivalis*) in periodontal tissues can influence the role of IL-6, shifting it from a tissue homeostatic agent to a pro-inflammatory cytokine. This study aimed to determine the levels of IL-6 in the gingiva of male Wistar rats induced by *P. gingivalis* bacteria.

Material and Methods: This research uses a posttest-only control group design. Thirty-two male Wistar rats were divided into two groups, each consisting of sixteen rats. The control group consisted of 16 male Wistar rats that were not induced with bacteria. The experimental group consisted of sixteen male Wistar rats with the induction of *P. gingivalis* bacteria.

Results and Discussions: The results showed that the IL-6 levels in the healthy male Wistar rat group were lower than the IL-6 levels in the male Wistar rat group induced with *P. gingivalis* bacteria. More exposure to LPS due to the induction of *P. gingivalis* bacteria causes increased permeability of the gingival mucosal barrier, which can shift the tissue balance towards a pro-inflammatory state, resulting in increased production of IL-6.

Conclusion: IL-6 levels increased in the gingiva of male Wistar rats induced with *P. gingivalis* bacteria.

Corresponding Author:

Ni Wayan Arni Sardi

Department of Periodontia, Faculty of Dentistry
Universitas Mahasaraswati Denpasar, IndonesiaEmail: arnidentist@unmas.ac.id

How to cite this article: Sardi NWA, Yasa WPS, Linawati NM. (2025). Increase in Interleukin-6 Levels in the Gingiva of Male Wistar Rats Induced by *Porphyromonas gingivalis*. *Interdental Jurnal Kedokteran Gigi* 21(3), 388-93. DOI: 10.46862/interdental.v21i3.12869

Copyright: ©2025 Ni Wayan Arni Sardi This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License. Authors hold the copyright without restrictions and retain publishing rights without restrictions.

Peningkatan Kadar Interleukin-6 Pada Gingiva Tikus Wistar Jantan Yang Diinduksi Bakteri *Porphyromonas gingivalis*

ABSTRAK

Pendahuluan: Interleukin-6 (IL-6) pada gingiva sehat berkontribusi dalam mengatur respon imun dan homeostasis jaringan. Paparan Lipopolisakarida (LPS) dari bakteri *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) di jaringan periodontal, dapat mempengaruhi peran IL-6 yang awalnya berfungsi sebagai mediator homeostatik jaringan menjadi sitokin pro-inflamasi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui kadar IL-6 pada gingiva tikus Wistar jantan yang diinduksi bakteri *P. gingivalis*.

Bahan dan Metode: Penelitian ini menggunakan desain *posttest only control group*. Tiga puluh dua tikus Wistar jantan dibagi menjadi dua kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 16 ekor tikus. Kelompok kontrol yang terdiri dari 16 tikus Wistar jantan tanpa induksi bakteri. Kelompok perlakuan terdiri dari 16 tikus Wistar jantan yang mendapat perlakuan berupa induksi bakteri *P. gingivalis*. Kemudian data dianalisis secara deskriptif.

Hasil dan Pembahasan: Didapatkan hasil kadar IL-6 pada kelompok tikus Wistar jantan yang sehat lebih rendah dari kelompok tikus Wistar jantan yang diinduksi *P. gingivalis*. Adanya peningkatan paparan LPS akibat induksi bakteri *P. gingivalis* menyebabkan peningkatan permeabilitas barier mukosa gingiva yang dapat menggeser keseimbangan jaringan menuju keadaan pro-inflamasi sehingga terjadi peningkatan produksi IL-6.

Simpulan: Kadar IL-6 meningkat pada gingiva tikus Wistar jantan yang diinduksi bakteri *P. gingivalis*

KATA KUNCI: Interleukin-6, lipopolisakarida, *Porphyromonas gingivalis*

PENDAHULUAN

Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin yang berperan penting dalam pengaturan respon imun, proses inflamasi, dan homeostasis jaringan. Molekul ini diproduksi oleh berbagai jenis sel, termasuk makrofag, fibroblas, sel epitel, serta limfosit.¹ Dalam rongga mulut, jaringan gingiva secara konstan terpapar oleh rangsangan mikroba dan mekanis. Meskipun IL-6 sering diasosiasikan dengan peradangan dan destruksi jaringan pada penyakit seperti gingivitis dan periodontitis. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa IL-6 juga berperan penting dalam menjaga fungsi imun dan stabilitas struktural pada gingiva yang sehat.² Pemahaman terhadap peran fisiologis IL-6 pada gingiva sehat sangat penting untuk membedakan antara fungsi imun protektif dan ekspresi patologis sitokin ini pada penyakit periodontal. Dalam kondisi fisiologis, jaringan gingiva mempertahankan keseimbangan imun meskipun terus-menerus berinteraksi dengan mikrobiota komensal dan perubahan lingkungan dalam rongga mulut. IL-6 berkontribusi dalam menjaga keseimbangan ini melalui perannya sebagai molekul sinyal yang mengkoordinasikan respon imun lokal dan pemeliharaan jaringan. IL-6 mengatur diferensiasi sel B menjadi sel plasma penghasil antibodi serta mendukung aktivasi dan

diferensiasi sel T, khususnya sel T *helper* 17 (Th17) yang berperan penting dalam imunitas mukosa.³ Pada gingiva yang sehat, ekspresi IL-6 umumnya rendah namun konstitutif, memastikan kesiapsiagaan jaringan terhadap invasi mikroba tanpa memicu inflamasi destruktif.⁴ Sitokin ini juga berperan dalam proses penyembuhan luka dengan menstimulasi proliferasi fibroblas, sintesis kolagen, dan angiogenesis.⁵

Dalam kondisi gingiva yang secara klinis sehat, epitel dan jaringan ikat gingiva terus-menerus terpapar oleh mikrobiota rongga mulut dan sejumlah produk bakteri, termasuk lipopolisakarida (LPS). Meskipun jaringan gingiva mampu menahan terjadinya inflamasi yang nyata, paparan kadar rendah LPS tampaknya berperan dalam menjaga kesiapsiagaan imun serta stabilitas struktural jaringan. Epitel gingiva mengekspresikan *Toll-like Receptors* (TLRs), seperti TLR2 dan TLR4, yang dapat mengenali LPS dan pola molekuler terkait patogen (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs).¹ Dengan demikian, gingiva yang sehat secara konstan melakukan pemantauan terhadap tantangan mikroba melalui sinyal LPS tingkat rendah yang mendukung kewaspadaan imun tanpa menimbulkan destruksi jaringan. Beberapa penelitian menunjukkan

bahwa dalam model non-inflamasi, LPS mampu memengaruhi perilaku sel-sel yang berasosiasi dengan gingiva, seperti fibroblas gingiva dan keratinosit epitel sulkus. Lipopolisakarida yang berasal dari *Porphyromonas gingivalis* (Pg-LPS) dapat menginduksi proses autofagi pada keratinosit epitel sulkus, sementara keratinosit gingiva bebas tidak menunjukkan respon yang serupa. Temuan ini mengindikasikan bahwa pada area gingiva yang sehat, paparan LPS mungkin memicu mekanisme pertahanan tubuh yang berfungsi sebagai respon adaptif terhadap rangsangan mikroba.⁶

Penelitian pada fibroblas gingiva menunjukkan bahwa Pg-LPS dapat meningkatkan produksi IL-6, IL-1 β , TNF- α , pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) dan ekspresi protein terkait autofagi. Meskipun penelitian ini dilakukan pada model aktivasi, bukan kondisi sehat murni, hasil tersebut memperlihatkan bahwa sel-sel jaringan ikat gingiva bersifat responsif terhadap LPS dan dapat mengalami perubahan yang berpotensi mengganggu homeostasis jaringan. Pada fibroblas gingiva sehat dan jaringan ikat gingiva, IL-6 diproduksi pada kadar rendah sebagai bagian dari sistem fisiologis untuk pengawasan dan perbaikan jaringan. Meskipun penelitian langsung pada gingiva sehat masih terbatas, eksperimen *in vitro* menunjukkan bahwa *HGFs* yang berasal dari jaringan sehat merespon paparan LPS dengan peningkatan produksi IL-6.⁷ Temuan ini mengindikasikan bahwa jaringan gingiva sehat pun menunjukkan kepekaan terhadap LPS, dengan IL-6 sebagai indikator utama aktivitas respon imun. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peningkatan kadar IL-6 pada gingiva tikus Wistar jantan yang diinduksi bakteri *P. gingivalis*.

BAHAN DAN METODE

Desain penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan *post-test only control group design*. Persetujuan etik hewan untuk penelitian ini telah diperoleh dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Tiga puluh dua tikus Wistar jantan dibagi menjadi dua kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 16 ekor tikus. Kelompok K adalah kelompok kontrol yang terdiri dari 16 tikus Wistar jantan sehat tanpa induksi

bakteri. Kelompok P merupakan kelompok perlakuan yang terdiri dari 16 tikus Wistar jantan yang mendapatkan perlakuan berupa induksi bakteri *P. gingivalis*. Bakteri *P. gingivalis* ATCC 33277 diperoleh dari Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Airlangga. Prosedur untuk subkultur isolat bakteri *P. gingivalis* dimulai dengan mengambil stok kultur ATCC 33277. Induksi bakteri *P. gingivalis* dilakukan pada sisi labial gingiva gigi anterior mandibula dengan dosis 3×10^8 MacFarland sebanyak 0,03 ml dengan jarum insulin 30G, diberikan secara intrasulkular dengan interval dua hari selama 14 hari. Pada hari ke-15, tikus dieutanasia dengan anestesi ketamin. Gingiva bagian labial anterior bawah diambil dan kadar IL-6 (ng/mL) diukur dengan menggunakan kit Elisa untuk tikus BT Lab. Kemudian data dianalisis secara deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Kadar IL-6

Kelompok	Nilai minimum (pg/ml)	Nilai maksimal (pg/ml)	Rerata Kadar IL-6 (pg/ml)	Simpang Baku
K	2,423	2,538	2,481	59,386
P	4,714	4,929	4,875	96,151

Tabel 1 menyatakan bahwa rerata kadar IL-6 pada kelompok tikus yang sehat lebih rendah, hal ini menunjukkan bahwa kadar IL-6 pada gingiva sehat berperan dalam produksi sel imun, stimulasi aktivitas fibroblas reparatif, dan peningkatan angiogenesis. Namun, ketika paparan LPS meningkat, respon IL-6 dapat meningkat secara patologis dan berkembang ke arah inflamasi, seperti yang ditunjukkan pada tabel 1, kadar IL-6 lebih tinggi pada kelompok tikus Wistar yang diinduksi LPS. Lipopolisakarida memiliki pengaruh yang nyata terhadap jaringan gingiva bahkan dalam kondisi yang dianggap sehat. Sel-sel gingiva merespon LPS melalui aktivasi autofagi, pelepasan sitokin, pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS), dan kemungkinan induksi *trained immunity*, yang semuanya dapat memengaruhi homeostasis dan integritas barier jaringan. Respon ini bersifat adaptif dalam paparan ringan, namun paparan yang berlebihan atau berkepanjangan dapat menggeser keseimbangan menuju inflamasi awal dan kerentanan jaringan.

Pemahaman akan peran LPS pada gingiva sehat memperluas pandangan kita tentang mekanisme pemeliharaan kesehatan periodontal serta membuka peluang untuk penelitian preventif di tahap paling awal. Mekanisme peningkatan IL-6 akibat LPS melibatkan jalur pensinyalan imun bawaan klasik. Pada fibroblas yang diinduksi dengan Pg-LPS, terjadi peningkatan ROS dan aktivasi jalur NF- κ B sering kali menyertai peningkatan ekspresi IL-6. Paparan LPS dari *P. gingivalis* (Pg-LPS) terhadap *Human Gingival Fibroblasts* (HGFs) dapat menyebabkan peningkatan produksi IL-6 secara signifikan beserta mediator inflamasi lainnya.⁷ Demikian pula, penelitian yang dilakukan pada HGFs, menunjukkan bahwa aktivasi glikolisis akibat paparan Pg-LPS meningkatkan produksi IL-6, menunjukkan bahwa bahkan sel fibroblas non-patologis dapat mengalami pergeseran ke arah status pro-inflamasi ringan.⁸ Secara keseluruhan, hubungan antara IL-6 dan LPS pada gingiva sehat menunjukkan bahwa tanpa adanya penyakit klinis, sel fibroblas dan sel-sel jaringan gingiva lainnya tetap responsif terhadap rangsangan mikroba dengan adanya produksi IL-6. Respon ini bersifat bermakna secara mekanis, melalui peningkatan ROS, aktivasi NF- κ B, dan pergeseran metabolik serta mencerminkan kesiagaan imun jaringan. Penelitian menunjukkan bahwa fibroblas yang terpapar Pg-LPS menampilkan peningkatan respons IL-6 saat stimulasi ulang yang dimediasi oleh modifikasi histon. Hal ini menunjukkan bahwa bahkan gingiva sehat dapat mengalami bentuk memori imun lokal yang membuatnya lebih reaktif di kemudian hari.⁹

Pengukuran kadar IL-6 pada cairan sulkus gingiva (GCF) dapat memberikan indikator awal adanya gangguan keseimbangan imun sebelum tanda klinis inflamasi terlihat. Integritas barier epitel pada gingiva sehat merupakan faktor kunci. Paparan LPS berlebih dapat berkontribusi terhadap kerusakan barier epitel gingiva yang memungkinkan penetrasi produk bakteri ke dalam sulkus gingiva dan memicu kondisi awal inflamasi. Adanya peningkatan paparan LPS akibat induksi bakteri *P. gingivalis* menyebabkan peningkatan permeabilitas barier mukosa gingiva yang dapat menggeser keseimbangan jaringan menuju keadaan pro-inflamasi.¹⁰ Pensinyalan LPS dapat memicu aktivasi dini jalur p38,

yang dimediasi oleh *myeloid differentiation factor 88* (MyD88), *TIR-containing adapter molecule* (TRIF, yang dikenal dengan TICAM-1) dan *TRIF-related adapter molecule* (TRAM). Aktivasi jalur p38 dapat meregulasi ekspresi protein faktor transkripsi *activator protein-1* (AP-1) yang selanjutnya dapat berikatan dengan gen *programmed death ligand 1* (PD-L1) dan meregulasi ekspresi PD-L1.¹¹ Penelitian kadar IL-6 pasca retraksi gingiva pada 30 pasien menunjukkan peningkatan kadar IL-6 sementara, kemudian kadar IL-6 tersebut menurun kembali setelah penyembuhan.¹² Penelitian lain mengidentifikasi adanya hubungan antara peningkatan kadar IL-6 terhadap *bleeding on probing* (BOP) yang parah dan kedalaman poket periodontal.¹³ Kadar IL-6 meningkat dengan signifikan pada jaringan gingiva dan GCF pada pasien periodontitis.¹⁴

Studi menunjukkan bahwa pada jaringan gingiva klinis sehat (tanpa gingivitis atau periodontitis), ekspresi IL-6 masih dapat terdeteksi, namun pada level yang jauh lebih rendah dibandingkan jaringan yang terinflamasi. Keberadaan IL-6 pada gingiva sehat menandakan bahwa IL-6 bukan hanya *marker* penyakit tetapi juga terlibat dalam homeostasis jaringan gingiva, misalnya dalam regulasi sel fibroblas gingiva dan pembentukan matriks.¹⁵ Pada fase inflamasi kronis, seperti pada periodontitis, terdapat aktivasi berkelanjutan dari sel *T helper* (Th1 dan Th17). Sel Th17, secara khususnya berperan dalam stimulasi IL-6 karena interaksinya dengan IL-23 dan IL-1 β yang mendorong inflamasi berulang, mekanisme ini menyebabkan inflamasi persisten dan kadar IL-6 yang tetap tinggi.¹⁶ Fluktuasi hormon, contohnya saat hamil atau masa pubertas dapat mempengaruhi respon imun pada gingiva. Hormon Estrogen dan progesteron mampu meningkatkan permeabilitas vaskular dan sensitivitas jaringan gingiva terhadap plak bakteri sehingga produksi IL-6 meningkat.¹⁷

SIMPULAN

Kadar IL-6 meningkat pada gingiva tikus Wistar jantan yang diinduksi bakteri *P. gingivalis*. Adanya paparan LPS dari induksi bakteri *P. gingivalis* dapat meningkatkan produksi IL-6 yang berlebihan sehingga

peran IL-6 yang awalnya hanya sebagai mediator homeostatik menjadi faktor yang berkontribusi terhadap terjadinya inflamasi gingiva.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam terselenggaranya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol* 2010; 22(5): 347–352. Doi: 10.1093/intimm/dxq030
- Kornman KS, Page RC. The host response in gingival health and disease. *J Periodontol* 2017; 88(Suppl): S1–S10. Doi: 10.1111/j.1600-0757.1997.tb00191.x
- Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol* 2015; 16(5): 448–457. Doi: 10.1038/ni.3153
- Miranda TS, Figueiredo NF, Figueiredo LC, Silva HDPD, Rocha FRG, Duarte PM. Cytokine profiles of healthy and diseased sites in individuals with periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2020 Dec;120:104957. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104957. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33129128.
- Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, Fear MW, Wood FM. The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. *Biomedicines* 202; 8(5): 101. Doi: 10.3390/biomedicines8050101.
- Hagio-Izaki K, Yasunaga M, Yamaguchi M, Kajiya H, Morita H, Yoneda M, Hirofuji T, Ohno J. Lipopolysaccharide induces bacterial autophagy in epithelial keratinocytes of the gingival sulcus. *BMC Cell Biol.* 2018 Aug 30;19(1):18. Doi: 10.1186/s12860-018-0168-x. PMID: 30165815; PMCID: PMC6117973.
- Zhang H, Guo H, Wang S, Fan X, Miao R, Wang, Y. HSP90AA1 promotes the inflammation in human gingival fibroblasts induced by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide via regulating of autophagy. *BMC Oral Health.* 2022; 22(1): 366. Doi: 10.1186/s12903-022-02304-0
- Naruishi K, Nagata T. Biological effects of interleukin-6 on gingival fibroblasts: cytokine regulation in periodontitis. *J Cell Physiol* 2018; 233(9): 6393–6400. Doi: 10.1002/jcp.26521.
- Liu J, Tian H, Ju J, Nie F, Yin Q, Zhao J, Wang S, Guo H, Yang P. *Porphyromonas gingivalis*-Lipopolysaccharide Induced Gingival Fibroblasts Trained Immunity Sustains Inflammation in Periodontitis. *J Periodontal Res.* 2024 Dec 12. Doi: 10.1111/jre.13372.
- Takahashi N, Sulijaya B, Yamada-Hara M, Tsuzuno T, Tabeta K, Yamazaki K. Gingival epithelial barrier: regulation by beneficial and harmful microbes. *Tissue Barriers.* 2019; 7(3): e1651158. Doi: 10.1080/21688370.2019.1651158.
- Zhou K, Sun M, Xia Y, Xie Y, Shu R, LPS Stimulates Gingival Fibroblasts to Express PD-L1 via the p38 Pathway under Periodontal Inflammatory Conditions, *Archives of Oral Biology* 2021; 129(1): 105161. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2021.105161>
- Igić MA, Kostić MM, Đorđević NS, Bašić JT, Đorđević MG, Gligorićević NR, Jovanović G, Jovanović RG, Stavreva N, Todić JT, Stanković JP, Stojanović SMT. Determination of gingival index and salivary proinflammatory cytokines (Interleukin 6 and Tumour Necrosis Factor α) after chemical-mechanical retraction procedure. *Diagnostics (Basel)* 2025; 15(4): 424. Doi: 10.3390/diagnostics15040424.
- Bibi T, Khurshid Z, Rehman A, Imran E, Srivastava KC, Shrivastava D. Gingival crevicular fluid (GCF): A diagnostic tool for the detection of periodontal health and diseases. *Molecules* 2021; 26(5): 1208. Doi: 10.3390/molecules26051208
- Gani M, Abbas R, Munaza R. Evaluation of interleukin-6 in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis. *Saudi Journal of Oral Sciences* 2024; 11(1): 16–19. Doi: 10.4103/sjoralsci.sjoralsci_44_23.
- Naruishi K, Nagata T. Biological effects of interleukin-6 on gingival fibroblasts: cytokine regulation in periodontitis. *J Cell Physiol* 2018; 233(9): 6393–6400. Doi: 10.1002/jcp.26521.

16. Chen X, Tong T, Xiao L, Jin S, Hou K, Li F, Zhao Y, Yu Q. Interleukin-17 and Th17 cells in periodontal disease. *J Periodontal Res* 2020; 55(2): 240–250.
17. Silk H, Warden N, Udin R. Oral health during pregnancy. *Am Fam Physician* 2022; 105(2): 200–207.