

Perbedaan kadar interleukin-6 dalam darah vena antara pasien dengan dan tanpa periodontitis apikalis

Taufiq Ariwibowo¹, Meiny Faudah Amin¹, Ratih Nur Baiti^{1*}

¹Departemen Konservasi Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti, Indonesia

*Korespondensi: ratihnabaiti@gmail.com

Submisi: 18 Juni 2021; Penerimaan: 24 Desember 2021; Publikasi online: 27 Desember 2021

DOI: [10.24198/jkg.v33i3.34020](https://doi.org/10.24198/jkg.v33i3.34020)

ABSTRAK

Pendahuluan: Periodontitis apikalis adalah peradangan dan kerusakan jaringan pada daerah apikal jaringan periodonsium. Terjadi akibat pulpa nekrosis mengalami perluasan infeksi dari bakteri saluran akar menuju apeks gigi. Penelitian terdahulu membuktikan bahwa periodontitis apikalis dapat dikaitkan dengan peningkatan kadar interleukin-6. Interleukin-6 adalah salah satu sitokin pro-inflamatori yang mempunyai peran penting dalam respon inflamasi. Tujuan penelitian menganalisis perbedaan kadar interleukin-6 dalam darah vena antara pasien dengan periodontitis apikalis dan pasien tanpa periodontitis apikalis. **Metode:** Jenis penelitian observasional analitik dengan dua puluh sampel stok darah vena yang terdiri atas 10 sampel darah vena pasien dengan periodontitis apikalis dan 10 sampel darah vena pasien tanpa periodontitis apikalis. Serum darah yang telah dipisahkan dengan metode sentrifugasi dipakai sebagai sampel uji *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) sandwich untuk mengukur kadar IL-6 dengan membaca nilai absorbansi dan kurva standar. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji Shapiro-Wilk, dilanjutkan dengan uji T tidak berpasangan. **Hasil:** Kadar IL-6 teridentifikasi pada semua sampel. Sampel darah vena pasien tanpa periodontitis apikalis memiliki kadar IL-6 berkisar antara 4,7-18,74 mg/L, sedangkan kadar IL-6 pada pasien dengan periodontitis apikalis 4,0-90,75 mg/L. Uji T tidak berpasangan menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0.02$). **Simpulan:** Kadar IL-6 pada darah vena dengan periodontitis apikalis lebih tinggi dibandingkan kadar IL-6 pada tanpa periodontitis apikalis.

Kata kunci: periodontitis apikalis; interleukin-6; Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Sandwich

The difference of interleukin-6 level in venous blood between patients with and without existing apical periodontitis

ABSTRACT

Introduction: Apical periodontitis is inflammation and tissue damage in the apical area of the periodontium. Occurs due to pulp necrosis experiencing an expansion of infection from root canal bacteria to the apex of the tooth. Previous studies have shown that apical periodontitis can be associated with elevated levels of interleukin-6. Interleukin-6 is a pro-inflammatory cytokine that has a vital role in the inflammatory response. The study aimed to analyze differences in interleukin-6 levels in venous blood between patients with apical periodontitis and patients without apical periodontitis. Methods: This research was an analytic observational study with twenty venous blood samples consisting of 10 venous blood samples from patients with apical periodontitis and ten venous blood samples from patients without apical periodontitis. Blood serum that has been separated by centrifugation method was used as a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) test sample to measure IL-6 levels by reading absorbance values and standard curves. The data obtained were analyzed using the Shapiro-Wilk test, followed by an unpaired T-test. Results: IL-6 levels were identified in all samples. Venous blood samples from patients without apical periodontitis had IL-6 levels ranging from 4.7-18.74 mg/L, while IL-6 levels in patients with apical periodontitis were 4.0-90.75 mg/L. The unpaired t-test showed that there was a significant difference ($p=0.02$). Conclusion: IL-6 levels in venous blood with apical periodontitis were higher than IL-6 levels in those without apical periodontitis.

Keywords: apical periodontitis; interleukin-6; Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Sandwich

PENDAHULUAN

Permasalahan rongga mulut seperti karies gigi, penyakit periodontal dan kehilangan gigi merupakan masalah kesehatan masyarakat yang kritis di seluruh dunia, mengingat faktanya bahwa kesehatan mulut yang buruk memiliki efek luas pada kesehatan secara keseluruhan dan kualitas hidup.¹ Infeksi mikroba melalui lesi karies merupakan etiologi yang paling umum untuk pulpitis dan periodontitis apikalis.² Karies gigi merupakan penyakit yang disebabkan oleh bakteri kariogenik dalam mulut yang memfermentasi substrat karbohidrat untuk menghasilkan asam, sehingga pH plak dalam mulut akan menurun.

Penurunan pH secara berulang akan mengakibatkan demineralisasi permukaan gigi. Proses demineralisasi yang tidak diimbangi dengan proses remineralisasi menyebabkan proses karies meluas ke dentin hingga ke pulpa.³ Jaringan pulpa akan mengalami peradangan karena infeksi bakteri sehingga terjadi pulpitis reversibel. Pulpitis reversibel dapat berkembang menjadi pulpitis irreversibel dan akhirnya jaringan pulpa mengalami nekrosis, ketika nekrosis pulpa terjadi, suplai darah pada pulpa tidak ada dan saraf pulpa pun tidak berfungsi lagi.⁴

Peradangan pada apikal terjadi apabila pulpa yang nekrosis mengalami perluasan infeksi dari bakteri saluran akar menuju apeks gigi. Peradangan pada apikal disebut periodontitis apikalis. Periodontitis apikalis dibagi menjadi 2 macam, yaitu Periodontitis Apikalis Simptomatis (PAS) dan Periodontitis Apikalis Asimptomatis (PAA). Periodontitis apikalis simptomatis memiliki gejala ketidaknyamanan sedang sampai berat dan rasa sakit ketika menggigit atau perkusi. Periodontitis apikalis asimptomatis umumnya tidak memberikan respon terhadap stimulus termal dan elektrik, sedangkan tes perkusi menimbulkan sedikit atau sama sekali tidak ada rasa sakit.⁴

Bakteri dianggap sebagai mikroorganisme utama yang terlibat dalam periodontitis apikalis.⁵ Bakteri yang umumnya ditemukan pada infeksi saluran akar adalah genus *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Actinomyces*, dan *Streptococcus spp.* *Porphyromonas endodontalis* adalah bakteri anaerobik Gram-negatif yang sering ditemukan pada infeksi saluran akar

dan lesi periapikal.⁶ Kolonisasi *P. endodontalis* menyebabkan lesi periapikal disertai dengan gejala akut, seperti nyeri, bengkak sebagai respon terhadap peradangan purulen dan rasa nyeri pada tes perkusi atau palpasi.⁷ Faktor virulensi utama pada *Porphyromonas endodontalis* adalah lipopolisakarida (LPS).⁸

Lipopolisakarida (LPS) adalah faktor virulensi yang terkait dengan peradangan dan resorpsi tulang periapikal. LPS adalah bagian dari membran luar bakteri Gram-negatif.⁹ Lipopolisakarida pada *Porphyromonas endodontalis* mempunyai peran penting dalam menginduksi sekresi sitokin pro-inflamasi dan menyebabkan kerusakan tulang.⁶

Kerusakan tulang adalah ciri umum dari penyakit periodontitis apikalis kronis dan hasil dari pelepasan mediator inflamasi yang menginduksi pembentukan dan aktivasi osteoklas selama peradangan terjadi. Proses resorpsi tulang di daerah periradikular dimodulasi oleh sitokin pro-inflamasi, seperti interleukin (IL)-1 β , IL-6, interferon (IFN)- γ dan tumor necrosis factor (TNF)- α , dan sitokin antiinflamasi, seperti *transforming growth faktor* (TGF)- β dan IL-4.¹⁰ Sitokin merupakan polipeptida yang disekresikan oleh leukosit dan sel lain, bertindak sebagai modulator respon imun dan inflamasi, baik bersifat anti-inflamasi dan proinflamasi. Termasuk sitokin pro-inflamasi adalah interleukin-2 (IL-2), interleukin-8 (IL-8), interferon gamma (IFN- γ) dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α). Kemudian yang termasuk sitokin anti-inflamasi adalah interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10) dan interleukin-13 (IL-13).

Sitokin pro-inflamasi memediasi dan meningkatkan peradangan, sementara sitokin anti-inflamasi umumnya menekan peradangan. Interleukin-6 dapat bersifat pro-inflamasi dan anti-inflamasi sekaligus. Sitokin mempunyai peran penting terhadap respon inflamasi. Interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) merupakan sitokin penting yang sering terlibat dalam respon inflamasi. Sitokin tersebut dilepaskan oleh makrofag yang teraktivasi.¹¹

Elsalhy *et al.* pada tahun 2013, telah menyimpulkan bahwa terdapat peningkatan signifikan kadar interleukin-6 dalam sampel darah pada pulpa yang mengalami inflamasi, khususnya pada keadaan pulpitis ireversibel.¹¹ Abd-Elmeguid *et al* pada tahun 2013, telah melaporkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$), antara kadar IL-6 pada

pulpa normal dengan pulpitis ireversibel.¹² Amin MF et al. pada tahun 2019, telah menyimpulkan bahwa terdapat peningkatan serum sitokin inflamatori diantaranya adalah IL-6, pada darah soket pasca pencabutan pada subjek dengan periodontitis apikalis.¹³ Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis perbedaan kadar interleukin-6 dalam darah vena pasien dengan periodontitis apikalis dan pasien tanpa periodontitis apikalis.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan jenis penelitian observasional analitik. Sampel yang digunakan dalam penelitian adalah stok darah vena yang terdiri atas 10 sampel darah vena pasien dengan periodontitis apikalis dan 10 sampel darah vena pasien tanpa periodontitis apikalis. Besar sampel diperoleh dari rumus *Hypothesis Testing for two sample means (two sided test)* yang memberikan hasil sebanyak 20 sampel. Bahan dan instrumen penelitian terdiri atas pipet, *microplate reader*, *deionized water*, pencuci *microplate* otomatis, kertas grafik log-log, tabung standar pengenceran, *plate shaker*, *timer*, *vials polypropylene*, kit ELISA merek 'Biolegend' dengan Lot number: B225583.

Sampel yang berupa serum darah menggunakan metode ELISA *Sandwich* dengan cara pengenceran 20X *wash buffer* menjadi 1X dengan *deionized water*, kemudian ditempatkan pada suhu kamar dan dicampur hingga homogen. Larutan *Lyophilized Human IL-6* dibuat sebanyak 20 ng/mL, dengan menambahkan *assay buffer A* sebanyak 4,6225 mL, ditempatkan pada suhu ruangan selama 15-20 menit dan dicampur hingga homogen. Selanjutnya, prosedur *Assay* dilakukan dengan membuat 500 µL dari *top standard* 500 pg/mL dengan melakukan pengenceran 12,5 µL dari larutan *standard stock* dari *Assay Buffer A*. Setelah itu, dilakukan enam *two-fold* larutan *serial* dari 500 pg/mL *top standard* dalam tabung yang berbeda menggunakan *Assay Buffer A* sebagai pengencer.

Plate dicuci sebanyak empat kali dengan sekurangnya 300 µL dari 1X *wash buffer*. Sebanyak 50 µL ditambahkan dari *Assay Buffer A* untuk setiap *well* yang mengandung larutan standar ataupun sampel dan 50 µL dari larutan standar atau sampel pada *well*. *Plate* ditutup dengan *plate sealer*, lalu diinkubasi dalam temperatur ruangan

dan digetarkan dengan kecepatan 200 rpm selama 2 jam. Isi *plate* dibuang lalu dicuci sebanyak empat kali menggunakan 1X *wash buffer* dengan cara yang sama. Selanjutnya, sebanyak 100 µL ditambahkan dari *Human IL-6 Detection Antibody solution* untuk setiap *well*, *plate* ditutup, diinkubasi dalam temperatur ruangan dan digetarkan selama satu jam. Isi *plate* dibuang ke pembuangan lalu cuci *plate* sebanyak empat kali menggunakan 1X *wash buffer*. Sebanyak 100 µL ditambahkan dari larutan *Avidin-HRP A* untuk setiap *well*, *plate* ditutup, diinkubasi dalam suhu ruang dan digetarkan selama 30 menit. Kemudian isi *plate* dibuang, lalu *plate* dicuci sebanyak lima kali dengan 1X *wash buffer*.

Tahap pencucian terakhir, *well* direndam dalam 1X *wash buffer* selama 30 detik hingga 1 menit untuk setiap siklus pencucian. Kemudian, sebanyak 100 µL ditambahkan dari *Substrate Solution F* untuk setiap *well* dan *plate* diinkubasi selama 15 menit dalam keadaan gelap. *Well* yang mengandung *Human IL-6* menunjukkan warna biru. Selanjutnya, reaksi dihentikan dengan menambahkan 100 µL dari *Stop Solution* untuk setiap *well*. Warna larutan berubah dari warna biru menjadi warna kuning. Perubahan warna tersebut dibaca menggunakan spektrofotometer. Tingkat penyerapan dihitung dalam 450 nm selama 30 menit.

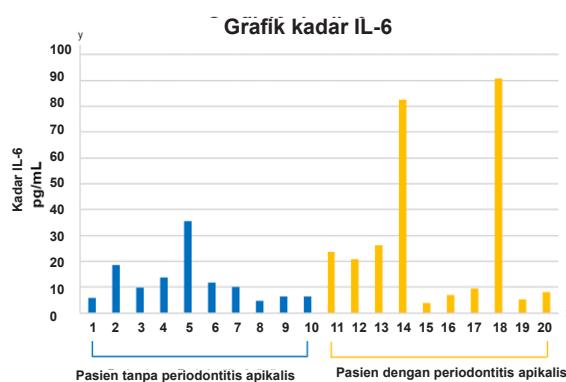
Uji normalitas menunjukkan sebaran data normal, selanjutnya digunakan uji parametrik yaitu uji T tidak berpasangan karena terdapat dua kelompok data. Uji parametrik menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara dua sampel.

Penelitian dilakukan di Laboratorium BioCore Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti pada bulan September-Februari 2019. *Ethical clearance* didapatkan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti dengan nomor persetujuan etik 216/SI/KEPK/FKG/10/2018.

HASIL

Hasil penelitian dilakukan perhitungan dengan kurva standar yang diawali dengan menetapkan standar referensi. Berdasarkan hasil penelitian, terdapat kadar IL-6 pada semua sampel darah vena.

Gambar 1 menunjukkan kadar IL-6, dimana nomor sampel 1-10 merupakan sampel pasien tanpa periodontitis apikalis dan nomor sampel 11-20 merupakan sampel pasien dengan periodontitis apikalis. Kadar IL-6 pada sampel 11-20 lebih tinggi



Gambar 1. Kadar IL-6 dalam 20 sampel. Sumbu x nomor 1-10 merupakan sampel pasien tanpa periodontitis apikalis dan nomor sampel 11-20 merupakan sampel pasien dengan periodontitis apikalis. Sumbu y merupakan kadar interleukin-6 dalam pg/mL

dibandingkan pada kontrol. IL-6 pada kontrol terdeteksi dengan kadar yang rendah, berkisar antara 4,7-18,74 mg/L, sedangkan kadar IL-6 pada gigi dengan periodontitis terdeteksi dengan kadar yang lebih tinggi, berkisar 4,0-90,75 mg/L.

Tabel 1 menunjukkan kadar IL-6, dimana nomor sampel 1-10 merupakan sampel pasien tanpa periodontitis apikalis dan nomor sampel 11-20 merupakan sampel pasien dengan periodontitis apikalis. Kadar IL-6 pada sampel 11-20 lebih tinggi dibandingkan pada kontrol. IL-6 pada kontrol terdeteksi dengan kadar yang rendah, berkisar antara 4,7-18,74 mg/L, sedangkan kadar IL-6 pada gigi dengan periodontitis terdeteksi dengan kadar yang lebih tinggi, berkisar 4,0-90,75 mg/L.

Berdasarkan tabel 2 di atas, hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* menunjukkan bahwa data dalam penelitian ini berdistribusi secara normal ($p>0,05$). Selanjutnya dilakukan uji T tidak berpasangan. Kedua data yang disajikan merupakan data nominal dan data rasio. Uji T tidak berpasangan menunjukkan bahwa terdapat

Tabel 1. Hasil penelitian kadar interleukin-6 pada stok darah vena pasien tanpa periodontitis apikalis

Subjek penelitian	Kadar IL-6 tanpa periodontitis apikalis pg/mL
1	5,8
2	18,74
3	9,78
4	13,7
5	35,7
6	11,7
7	10,25
8	4,7
9	6,5
10	6,5
11	23,74
12	20,8
13	26,25
14	82,5
15	4
16	7,03
17	9,5
18	90,75
19	5,35
20	8,15

Tabel 2. Hasil uji normalitas

Sampel statistik	Kolmogorov-Smirnov		Shapiro-wilk	
	df	Sig.	df	Sig.
IL-6 Kontrol	.185	10	.200	.919 10 .352
IL-6 PA	.139	10	.200	.939 10 .482

perbedaan bermakna dengan hasil $p = 0,02$ yang berarti $p < 0,05$ (bermakna) (Tabel 3).

Tabel 4 diatas menunjukkan hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* menunjukkan bahwa data berdistribusi normal ($p>0,05$). Selanjutnya dilakukan uji T tidak berpasangan. Kedua data yang disajikan merupakan data nominal dan data r

Tabel 3. Hasil uji normalitas

Sampel Statistik	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	df	n	Statistik	df	n	Nilai p
IL-6 Kontrol	0,185	10	0,200	0,919	10	00,352
	0,139	10	0,200	0,939	10	.482

Tabel 4. Hasil uji T tidak berpasangan kadar sitokin interleukin-6 pada stok darah vena pasien dengan periodontitis apikalis dan tanpa periodontitis apikalis

Interleukin-6	n	F	p
Darah vena dengan PA	10	6,461	
Darah vena tanpa PA	10		0,02*

Keterangan: *p < 0,05

Rasio. Uji T tidak berpasangan menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna dengan hasil $p = 0.02$ yang berarti $p < 0.05$ (bermakna).

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan kadar IL-6 dalam stok darah vena pasien dengan periodontitis apikalis dan pasien tanpa periodontitis apikalis terdapat perbedaan bermakna ($p < 0.05$). Kadar IL-6 dalam stok darah vena dengan periodontitis apikalis lebih tinggi dibandingkan dengan tanpa periodontitis apikalis. Hal ini dapat disebabkan oleh bakteri *P. endodontalis* dalam darah pada periodontitis apikalis akan melepaskan LPS (lipopolisakarida), yang merangsang makrofag dan limfosit Th untuk mensekresi beberapa sitokin pro-inflamatori salah satunya yaitu IL-6.^{14,15}

Hasil penelitian sejalan dengan penelitian Azuma dkk¹⁶ yang membuktikan kadar sitokin IL-6 teridentifikasi dengan kadar tinggi pada stok darah vena pasien dengan periodontitis apikalis. Selain itu, hasil penelitian sejalan dengan penelitian Amin MF dkk¹³ pada tahun 2018, bahwa terdapat peningkatan serum sitokin inflamatori diantaranya ialah IL-6, pada darah soket pasca pencabutan pada subjek dengan periodontitis apikalis. Persamaan hasil penelitian ini kemungkinan dipengaruhi oleh tingkat keparahan inflamasi pada pasien dengan periodontitis apikalis dan sitokin IL-6 merupakan indikator yang baik untuk mendeteksi tingkat inflamasi yang terjadi.

Kadar IL-6 tertinggi dalam stok darah vena pasien dengan periodontitis apikalis berasal dari sampel nomor 18 (pada Tabel 2) terdeteksi dengan kadar 90,75 pg/mL. Tingginya kadar sitokin inflamatori berbanding lurus dengan tingkat peradangan pada pulpa.¹³ Faktor usia juga dapat menjadi penyebab tingginya kadar IL-6 dalam darah, karena usia tua, rentan terhadap penyakit sistemik. Menurut Michaud dkk., faktor usia ikut berperan dalam peningkatan kadar IL-6 yaitu kadar IL-6 dalam serum darah meningkat seiring bertambahnya usia.¹⁸ Sampel nomor 18 diketahui berusia 49 tahun, sampel ini memiliki usia paling tinggi dibandingkan semua sampel stok darah vena pasien dengan periodontitis apikalis..

Terdapat satu sampel stok darah vena pasien tanpa periodontitis apikalis pada nomor 5 (Tabel 1) memiliki kadar lebih tinggi dibandingkan sampel

stok darah vena pasien dengan periodontitis apikalis pada 8 sampel yaitu, nomor 11, 12, 13, 15, 16, 17, 19, dan 20 (Tabel 2).

Berdasarkan keadaan tersebut dapat menunjukkan bahwa pasien tanpa periodontitis apikalis juga dapat memiliki kadar IL-6 yang tinggi di dalam darah. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi kadar IL-6 contohnya seperti pada pasien hipertensi, obesitas, dan insomnia.^{20,21,22}

Faktor yang mempengaruhi perbedaan antara kadar IL-6 dalam darah antara pasien dengan periodontitis apikalis dan tanpa periodontitis apikalis adalah tingkat inflamasi yang berbeda, pada kondisi periodontitis apikalis sedang mengalami inflamasi yang hebat dan kondisi tanpa periodontitis apikalis tidak mengalami inflamasi.

SIMPULAN

Terdapat perbedaan kadar IL-6 pada darah vena pasien dengan periodontitis apikalis dibandingkan kadar IL-6 pada pasien tanpa periodontitis apikalis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Stein C, Santos N, Hilgert J, Hugo F. Effectiveness of oral health education on oral hygiene and dental caries in schoolchildren: Systematic review and meta-analysis. Community Dents Oral Epidemiol 2017;46(1):30-37. DOI: [10.1111/cdoe.12325](https://doi.org/10.1111/cdoe.12325)
2. Yadav K, Prakash S. Dental caries: A review. Asian J Biomed Pharmaceut Sci 2016;6(53): 1-7. DOI: [10.4172/2476-213X.1000118](https://doi.org/10.4172/2476-213X.1000118)
3. Kidd E, Fejerskov. Essentials of dental caries. 4th ed. New York. USA: Oxford University Press; 2016. p. 374.
4. Hargreaves K, Berman L. Cohen's Pathways of the Pulp. 11th ed. Missouri: Mosby Elsevier; 2016. p. 29-30.
5. Siqueira JJF, Rôcas IN. Present status and future directions in endodontic. Endodontic Topics. 2014;30(1):3–22. DOI: <https://doi.org/10.1111/etp.12060>
6. Ingle JI, Bakland LK, Baumgartner JC. Ingle's Endodontics. 7th ed. Ontario: BC Decker Inc; 2019. p. 253.
7. Alma D, Lizeth E, Nemesio E, Karen M, Arturo S, et al. Porphyromonas endodontalis,

- its virulence factor, nutrition, detection, epidemiology and treatment. *Int J Appl Dent Sci* 2019;5(3):366-369.
8. Guo J, Yang D, Okamura H, Teramachi J, Ochiai K, Qiu L, et al. Calcium hydroxide suppresses porphyromonas endodontalis lipopolysaccharide-induced bone destruction. *J Dent Res* 2014;93(5):508-13. DOI: [10.1177/0022034514526886](https://doi.org/10.1177/0022034514526886)
 9. Bronzato J, Davidian M, Castro M, de Castro M, Jesus-Soares A, Ferraz C, et al. Bacteria and virulence factors in periapical lesions associated with teeth following primary and secondary root canal treatment. *Internat Endod J* 2020;54(5):660-71. DOI: [10.1111/iej.13457](https://doi.org/10.1111/iej.13457)
 10. Dessaune Neto N, Porpino M, Antunes H, Rodrigues R, Perez A, Pires F, et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine expression in post-treatment apical periodontitis. 2021. *J Appl Oral Sci*. 2018;11(26):e20170455. DOI: [10.1590/1678-7757-2017-0455](https://doi.org/10.1590/1678-7757-2017-0455).
 11. Elsalhy M, Azizieh F, Raghupathy R. Cytokines as diagnostic markers of pulpal inflammation. *Internat Endod J*. 2013;46(6):573-80. DOI: [10.1111/iej.12030](https://doi.org/10.1111/iej.12030)
 12. Abd-Elmeguid A, Abdeldayem M, Kline LW, Moqbel R, Vliagoftis H, Yu DC. Osteocalcin expression in pulp inflammation. *J Endod* 2013;39(7):865-72. DOI: [10.1016/j.joen.2012.12.035](https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.12.035)
 13. Amin MF, Meidyawati R, Djamil MS, Latief BS. Inflammatory cytokine serum levels in sockets following extraction of teeth with apical periodontitis. *J Inter Dent Medic Res* 2019;12(1):129-32. DOI: [10.1111/cid.12422](https://doi.org/10.1111/cid.12422)
 14. Aarabi G, Heydecke G, Seedorf U. Roles of oral infections in the pathomechanism of atherosclerosis. *Inter J Molecul Scie*. 2018;19(7):1978. DOI: [10.3390/ijms19071978](https://doi.org/10.3390/ijms19071978).
 15. Van der Waal S, Lappin D, Crielaard W. Does apical periodontitis have systemic consequences? The need for well-planned and carefully conducted clinical studies. *British Dent J* 2015;218(9):513-6. DOI: [10.1038/sj.bdj.2015.340](https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2015.340)
 16. Azuma MM, Samuel RO, Gomes-Filho JE, Dezan-Junior E, Cintra LTA. The role of IL-6 on apical periodontitis: A systematic review. *Internat Endod J* 2014;47(7):615-21. DOI: [10.1111/iej.12196](https://doi.org/10.1111/iej.12196)
 17. Anumula L, Govula K, Swapna S, Kirubakaran R. Interleukin-6: A Potential Salivary Biomarker for Dental Caries Progression-A Cross-sectional Study. *Internat J Experim Dent Scie*. 2021;10(1):8-13.
 18. Michaud M, Balary L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B et al. Proinflammatory Cytokines, Aging, and Age-Related Diseases. *J Am Med Directors Associa* 2013;14(12):877-882. DOI: [10.1016/j.jamda.2013.05.009](https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.009)
 19. Mirza S, Hossain M, Mathews C, Martinez P, Pino P, Gay J, et al. Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: A cross-sectional study. *Cytokine*. 2012;57(1):136-42. DOI: [10.1016/j.cyto.2011.09.029](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.09.029)
 20. Richart C, Gutierrez C, Vendrell J, Ricart W. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;86(3):1154-9. DOI: [10.1210/jcem.86.3.7305](https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7305)
 21. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Clinical Trial* 2019;112(10):3959-65. DOI: [10.1182/blood-2008-05-155846](https://doi.org/10.1182/blood-2008-05-155846)
 22. Ting E, Yang A, Tsai S. Role of Interleukin-6 in Depressive Disorder. *Internat J Molecul Scie* 2020;21(6):2194. DOI: [10.3390/ijms21062194](https://doi.org/10.3390/ijms21062194).