Berkala Kesehatan Klinik

p-ISSN : 0854-2805
Vol. 19 No. 1, 2025: 33-42
Web: https://journal.sardjitohospital.co.id

PERBANDINGAN EKSPRESI IL-4 PADA PASIEN PENYAKIT JANTUNG REMATIK DENGAN BERBAGAI DERAJAT KALSIFIKASI KATUP MITRAL

Arini Rizky Wijayanti[1], Ery Kus Dwianingsih[2], Dyah Samti M[3], Nungki Anggorowati[4], Irianiwati[5]
[1]Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan keperawatan Universitas Gadjah Mada
[2,3,4,5] Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito

(*) Corresponding Author: arinirizkywijayanti@yahoo.com

Article Info:

Keywords: *IL-4, Rheumatic Heart Disease (RHD), mitral valve calcification*

Abstract

Background: Rheumatic heart disease (RHD) remains a major cause of heart valve disease in developing countries, with mitral valve calcification being a common manifestation. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines are involved in the pathogenesis of valvular damage. Interleukin-4 (IL-4), an anti-inflammatory cytokine, has been reported to modulate inflammatory responses and inhibit calcification through several biological mechanisms; however, its role at the tissue level in rheumatic mitral valve calcification is not yet fully understood.

Objectives: This study aimed to compare IL-4 expression in patients with RHD across different degrees of mitral valve calcification.

Methods: This observational cross-sectional study included 19 patients diagnosed with RHD who underwent mitral valve replacement surgery at Sardjito Hospital. Mitral valve tissues were collected for histopathological and immunohistochemical examination. IL-4 expression was evaluated semi-quantitatively using immunohistochemical staining and categorized as low or high expression. The degree of mitral valve calcification was determined based on echocardiographic findings. Differences in IL-4 expression among various calcification grades were analyzed using the Mann–Whitney test.

Results: Among the 19 patients, 63.2% were female and 89.5% were older than 30 years. All patients exhibited mitral valve calcification, predominantly grades 2 and 3. Statistical analysis showed no significant differences in IL-4 expression across different degrees of mitral valve calcification ($p > 0.05$).

Conclusion: IL-4 expression did not differ significantly among patients with varying degrees of mitral valve calcification in RHD. These findings suggest that IL-4 alone may not determine calcification severity and support the multifactorial nature of valvular calcification in rheumatic heart disease. Further studies involving co-existing cytokines are warranted to better elucidate the underlying immunopathogenesis.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License. Any further distribution of this work must maintain attribution to the author(s) and the title of the work, journal citation and DOI | © 2025 The Author(s).

PENDAHULUAN

Indonesia menempati posisi ke 5 negara dengan jumlah kematian tertinggi karena penyakit kardiovaskular[1]. Penyebab kematian karena penyakit kardiovaskular didominasi oleh penyakit jantung iskemia (49,2%), penyakit jantung karena hipertensi (6,2%), kardiomiopati, miokarditis (1,8%), fibrilasi artrial (1,7%) dan penyakit jantung rematik (PJR) (1,6%)[1]. Di negara berkembang, PJR adalah penyebab utama penyakit katup jantung. Pada tahun 2015, India, Cina, Pakistandan Indonesia adalah negara-negara dengan perkiraan kasus penyakit jantung rematik terbesar[2].

Abnormalitas katup pasien PJR paling sering terjadi pada katup mitral dengan didominasi oleh mitral regurgitasi dan stenosis[3]. Pada PJR, kalsifikasi cukup sering terjadi meskipun fibrosis dan inflamasi merupakan temuan yang lebih sering[4].

Terbentuknya kalsifikasi dengan berbagai derajat keparahan pada pasien PJR melibatkan proses dan komponen yang kompleks, diantaranya adalah sel-sel dan sitokin inflamasi. Salah satu sitokin inflamasi yang memiliki peran penting adalah IL-4. IL-4 adalah sitokin anti inflamasi yang dihasilkan oleh sel Th2, sel NK/T, sel mast, eosinofil, basofil dan *innate-type lymphoid cells*[5]. IL-4 menghambat pembentukan kalsifikasi dengan menekan sintesis *Matrix metralloproteinasie (MMP)*, *vascular endothelial growth factor (VEGF)* dan *calcification competent extracellular vesicle.* Selain itu dominasi IL-4 di lingkungan sekitar dapat menyebabkan peningkatan jumlah makrofag di lokasi jejas[6] dan mengarahkan pada terbentuknya makrofag M2 yang memiliki sifat anti inflamasi[7], sehingga menghambat terbentuknya kalsifikasi.

Meskipun inflamasi kronik telah lama dikaitkan dengan kerusakan katup pada PJR, hubungan antara ekspresi sitokin tertentu dengan derajat kalsifikasi katup masih belum sepenuhnya jelas. Proses kalsifikasi pada PJR tidak selalu berjalan seiring dengan tingkat inflamasi yang sama pada setiap individu, sehingga menunjukkan adanya variasi mekanisme biologis yang terlibat. Kondisi ini menimbulkan kebutuhan untuk menelaah peran mediator imun secara lebih spesifik pada jaringan katup yang telah mengalami perubahan struktural.

IL-4 dikenal sebagai sitokin yang berperan dalam regulasi respons imun dan keseimbangan antara proses proinflamasi dan antiinflamasi. Dalam konteks jaringan katup, ekspresi IL-4 diperkirakan dipengaruhi oleh lingkungan mikro lokal yang terbentuk akibat inflamasi kronik, fibrosis, dan perubahan matriks ekstraseluler. Oleh karena itu, ekspresi IL-4 pada jaringan katup yang mengalami kalsifikasi tidak selalu

 This is an open access article under CC-BY-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

dapat diprediksi berdasarkan mekanisme imun secara umum, melainkan perlu dievaluasi langsung pada lokasi jejas.

Selain faktor imun, kalsifikasi katup pada PJR merupakan proses yang kompleks dan melibatkan interaksi antara sel imun, sel interstisial katup, serta komponen matriks ekstraseluler. Kompleksitas ini menunjukkan bahwa satu mediator tunggal kemungkinan tidak berperan secara dominan dalam menentukan derajat kalsifikasi. Dengan demikian, penilaian ekspresi IL-4 pada berbagai tingkat kalsifikasi dapat memberikan gambaran mengenai posisi relatif sitokin ini dalam keseluruhan proses patogenesis PJR.

Berdasarkan pertimbangan tersebut, evaluasi ekspresi IL-4 secara in situ pada jaringan katup mitral pasien PJR menjadi relevan untuk dilakukan. Pendekatan imunohistokimia memungkinkan penilaian ekspresi sitokin dalam konteks struktur jaringan dan derajat kalsifikasi yang berbeda. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memperkaya pemahaman mengenai keterlibatan IL-4 dalam patogenesis PJR serta menjadi dasar untuk penelitian lanjutan yang menilai interaksi antar mediator imun pada penyakit katup rematik.

Terapi pada PJR memiliki tujuan untuk mencegah progresivitas dan mengoptimalkan fungsi jantung. Hingga saat ini, penggunaan antibiotik profilaksis sekunder adalah satu-satunya terapi yang mampu memperbaiki morbiditas dengan mencegah terjadinya infeksi berulang[8]. Penelitian terkait patogenesis penyakit terus dikembangkan guna mencari alternatif terapi. Namun hingga saat ini penelitian masih sangat terbatas jumlahnya terutama yang dilakukan secara in situ. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran IL-4 pada patogenesis di lokasi jejas secara langsung sehingga dapat menjadi dasar pengembangan alternatif terapi dan pencegahan terhadap tingkat keparahan penyakit.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif dengan desain observasional analitik non-eksperimental menggunakan pendekatan potong lintang (cross-sectional), yang bertujuan untuk membandingkan ekspresi IL-4 pada katup mitral pasien penyakit jantung rematik (PJR) dengan berbagai derajat kalsifikasi. Subjek penelitian terdiri atas 19 sampel jaringan katup mitral pasien PJR yang menjalani operasi penggantian katup mitral di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, pada periode tahun 2015–2018.

This is an open access article under CC-BY-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

Jaringan katup mitral yang diperoleh difiksasi dalam formalin dan diproses menjadi blok parafin. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan histopatologi dengan pulasan Hematoxylin–Eosin serta pemeriksaan imunohistokimia menggunakan antibodi IL-4. Ekspresi IL-4 dinilai secara semi-kuantitatif berdasarkan intensitas dan distribusi pewarnaan imunohistokimia pada jaringan katup, kemudian dikategorikan menjadi ekspresi rendah dan tinggi. Penilaian dilakukan secara independen oleh dua orang dokter spesialis patologi anatomi untuk meminimalkan bias subjektivitas, dan perbedaan penilaian diselesaikan melalui diskusi bersama.

Data demografi dan klinis pasien diperoleh dari Instalasi Catatan Medik RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta. Derajat kalsifikasi katup mitral ditentukan berdasarkan hasil pemeriksaan ekokardiografi yang diperoleh dari bagian ekokardiografi Kelompok Staf Medis (KSM) Jantung. Derajat kalsifikasi kemudian dikelompokkan sesuai tingkat keparahan yang tercatat pada hasil ekokardiografi.

Analisis statistik dilakukan untuk membandingkan ekspresi IL-4 pada berbagai derajat kalsifikasi katup mitral. Mengingat jumlah sampel yang terbatas dan distribusi data yang tidak diasumsikan normal, analisis perbandingan dilakukan menggunakan uji non-parametrik Mann–Whitney. Hasil analisis disajikan dalam bentuk distribusi frekuensi dan nilai p, dengan tingkat kemaknaan statistik ditetapkan pada $p < 0,05$. Keterbatasan jumlah sampel dan desain potong lintang dipertimbangkan dalam interpretasi hasil penelitian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

HASIL

Hasil penelitian menunjukkan dari 19pasien, 7 pasien (36,8%) berjenis kelamin laki-laki dan 12 pasien (63,2%) berjenis kelamin perempuan. Sampel penelitian didominasi pasien berusia lebih dari 30 tahun (89,5%) (p 0,001), lihat tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Variabel	Jumlah	Persentase (%)	Rerata	p
Jenis kelamin				
Laki-laki	7	36,8		0,359
Perempuan	12	63,2		

 This is an open access article under CC-BY-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

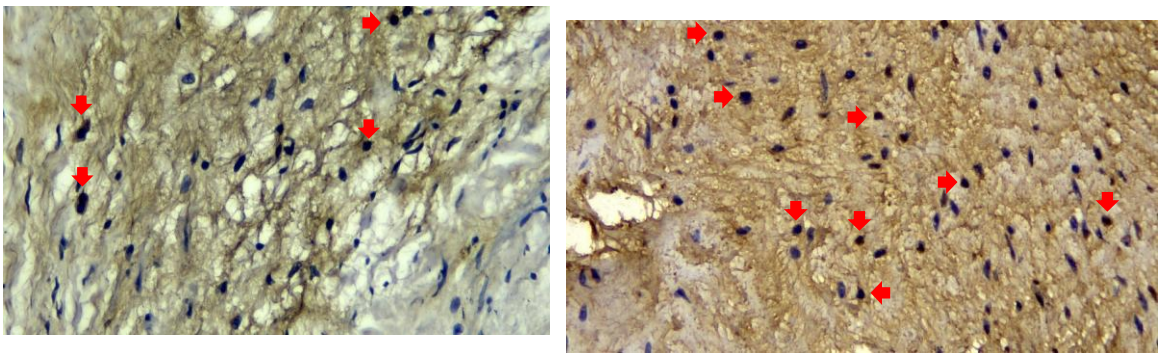
Variabel	Jumlah	Persentase (%)	Rerata	p
Usia (tahun)			43,3	
≤ 30	2	10,5		0,001
>30	17	89,5		

Siluren pasien memiliki kalsifikasi dengan didominasi oleh pasien dengan derajat kalsifikasi 2 dan 3. Hasil penelitian menunjukkan tidak didapatkan perbedaan signifikan terkait jenis kelamin dan usia pada pasien PJR dengan berbagai derajat kalsifikasi katup ,lihat tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik sampel berdasarkan derajat kalsifikasi katup mitral

	Derajat kalsifikasi (n (%))				p
	1	2	3	4	
Total	1 (5,3)	9(47,4)	9 (47,4)	0 (0)	
Jenis kelamin					
Laki-laki	0 (0)	2 (10,5)	5 (26,3)	0 (0)	0,106
Perempuan	1 (5,3)	7 (36,8)	4 (21,1)	0 (0)	
Usia (tahun)					
≤30	0 (0)	2 (10,5)	0 (0)	0 (0)	0,232
>30	1 (5,3)	7 (47,4)	9 (47,4)	0 (0)	

Dari 19 sampel penelitian, didapatkan 10 sampel (52,6%) memiliki ekspresi IL-4 yang rendah dan 9 sampel (47,4%) memiliki ekspresi IL-4 tinggi. Gambaran ekspresi IL-4 tampak pada gambar 1. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak didapatkan perbedaan ekspresi IL-4 yang signifikan pada pasien dengan derajat kalsifikasi 1,2,3 dan 4 (p>0,05).



Gambar 1. Ekspresi IL-4 pada katup mitral. (A) Ekspresi IL-4 rendah (B) Ekspresi IL-4 tinggi

This is an open access article under CC-BY-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

Tabel 3. Perbandingan ekspresi IL-4 pada berbagai derajat kalsifikasi

		Derajat kalsifikasi (n(%))				P
		1	2	3	4	
IL-4	Rendah	1 (5,4)	4 (21,0)	5 (26,3)	0 (0)	1.000
	Tinggi	0 (0)	5 (26,3)	4 (21,0)	0 (0)	

Selain analisis perbandingan antar kelompok derajat kalsifikasi, distribusi ekspresi IL-4 pada masing-masing derajat menunjukkan pola yang relatif seimbang antara kategori ekspresi rendah dan tinggi, terutama pada derajat kalsifikasi 2 dan 3 yang mendominasi sampel penelitian. Meskipun tidak dilakukan analisis korelatif atau tren kuantitatif lebih lanjut, temuan ini menunjukkan bahwa variasi derajat kalsifikasi katup mitral pada pasien PJR tidak disertai dengan perubahan ekspresi IL-4 yang mencolok secara deskriptif. Hal ini mengindikasikan bahwa ekspresi IL-4 pada jaringan katup mitral cenderung berada dalam rentang yang relatif serupa pada berbagai tingkat keparahan kalsifikasi.

DISKUSI

Karakteristik pasien

PJR adalah penyakit autoimun yang dapat mengenai baik laki-laki maupun perempuan dengan prevalensi lebih sering pada perempuan (Negi et al, 2020 ; Katzenellenbogen et al, 2020). Penelitian ini menujukkan hasil yang serupa dimana subjek penelitian didominasi oleh perempuan sebanyak 12 orang (63,2%). Hormon-hormon terkait jenis kelamin diketahui meregulasi respon imun adaptif dan didapat. (Negi et al, 2020)

 This is an open access article under CC-BY-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

Subjek penelitian ini memiliki usia berkisar antara 27-68 tahun dan mayoritas (89,5%) berusia diatas 30 tahun dengan rerata usia 43,3 tahun. Karakteristik subjek pada penelitian ini berusia lebih muda dibandingkan studi sebelumnya dari Jiao et al yang menunjukkan operasi katup mitral yang berhubungan dengan penyakit rematik terjadi pada usia 40-70 tahun. (Jiao Y et al, 2022). Berdasarkan studi dari Lilyasari et al pada tahun 2020, temuan ini dapat berhubungan dengan rendahnya kepatuhan dan terbatasnya akses terhadap antibodi profilaksis sekunder di Indonesia sehingga kerusakan katup jantung yang membutuhkan tindakan operasi terjadi lebih awal. (Lilyasari et al, 2020).

Ekpresi IL-4 pada berbagai derajat kalsifikasi

Hasil penelitian menunjukkan tidak didapatkan perbedaan ekspresi IL-4 pada pasien PJR dengan berbagai derajat kalsifiksi. Hasil tersebut dapat disebabkan oleh karena efek anti inflamasi IL-4 dipengaruhi oleh sinyal dari sitokin lain yang hadir secara bersamaan[9]. Pada PJR disebutkan bahwa selain IL-4 didapatkan mediator lain seperti TNF-α, IFN-γ, IL-1, IL-2, dan IL-6 yang juga telah terbukti dikaitkan dengan perkembangan penyakit[4]. TNF-α, diketahui meningkatkan kalsifikasi dengan menginduksi *valve intersitial cells* untuk berdiferensiasi menjadi osteoblast[2]. IFN-γ disebutkan meningkatkan fibrosis dan kalsifikasi pada PJR[10]. Teker et al pada tahun 2018 menyatakan bahwa didapatkan hubungan antara polimorfisme IFN-γ +874 T/A dengan beratnya kerusakan katup pasien PJR[11].

Beberapa studi terbaru lainnya menunjukkan bahwa kalsifikasi juga dipengaruhi oleh faktor-faktor selain inflamasi. Studi dari Yusuf et al tahun 2018 menunjukkan kadar serum 25 hydroxyvitamin D yang lebih rendah pada pasien stenosis mitral rematik dengan kerusakan katup yang lebih berat[12]. Terdapat pula studi dari Xie et al pada tahun 2022 yang menunjukkan bahwa sel lemak dan lipid *transport-related proteins* yang terekspresi kuat pada katup mitral pasien PJR mengarahkan pada pembentukan jaringan adiposa dan mungkin menjadi salah satu jalur mekanisme penting dalam patogenesis kelainan katup yang terjadi pada PJR[13]. Temuan ini memberikan pandangan baru tentang mekanisme penting dalam patogenesis kelainan katup yang terjadi pada PJR.

Tidak ditemukannya perbedaan bermakna ekspresi IL-4 pada berbagai derajat kalsifikasi dalam penelitian ini perlu dipahami dalam konteks kompleksitas patogenesis

This is an open access article under CC-BY-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

PJR. Temuan ini tidak serta-merta meniadakan peran IL-4 dalam proses inflamasi katup, melainkan menunjukkan bahwa ekspresi sitokin ini kemungkinan tidak berbanding lurus dengan tingkat keparahan kalsifikasi yang teramati secara struktural. Dengan demikian, hasil negatif ini tetap memiliki nilai ilmiah dalam memperjelas bahwa kalsifikasi katup pada PJR tidak ditentukan oleh satu mediator imun tunggal, melainkan merupakan hasil interaksi berbagai faktor biologis.

Selain itu, beberapa keterbatasan metodologis perlu dipertimbangkan dalam interpretasi hasil penelitian ini. Jumlah sampel yang relatif terbatas dan desain potong lintang tidak memungkinkan penilaian hubungan temporal antara ekspresi IL-4 dan progresivitas kalsifikasi katup. Penilaian ekspresi IL-4 yang dilakukan secara semi-kuantitatif juga berpotensi dipengaruhi oleh variasi interpretasi visual, meskipun upaya pengurangan bias telah dilakukan melalui pembacaan independen oleh dua patolog. Faktor-faktor ini dapat berkontribusi terhadap tidak ditemukannya perbedaan ekspresi yang signifikan antar kelompok.

Dari sudut pandang klinis dan translasi, temuan ini menegaskan bahwa ekspresi IL-4 pada jaringan katup mitral belum dapat digunakan sebagai penanda tunggal untuk menggambarkan tingkat keparahan kalsifikasi pada PJR. Namun demikian, hasil penelitian ini memberikan dasar bagi penelitian lanjutan yang menilai kombinasi beberapa sitokin atau mediator non-inflamasi secara simultan. Pendekatan tersebut diharapkan dapat memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai mekanisme patogenesis PJR serta membuka peluang pengembangan biomarker jaringan atau strategi terapi berbasis modulasi imun di masa mendatang.

PENUTUP

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan ekspresi IL-4 di katup jantung pasien penyakit jantung rematik (PJR) dengan berbagai derajat kalsifikasi. Penelitian lebih lanjut dengan menilai ko-sitokin lain yang hadir bersamaan dengan IL-4 di lokasi jejas dapat memberikan informasi dan pandangan yang lebih baik.

Temuan ini menunjukkan bahwa ekspresi IL-4 pada jaringan katup mitral tidak dapat digunakan sebagai penanda tunggal untuk menggambarkan tingkat keparahan kalsifikasi pada PJR. Dengan demikian, peran IL-4 dalam patogenesis kalsifikasi katup kemungkinan bersifat kontekstual dan dipengaruhi oleh keberadaan mediator imun lain

 This is an open access article under CC-BY-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

serta kondisi mikro lingkungan jaringan katup yang telah mengalami perubahan struktural kronik.

Hasil penelitian ini menegaskan bahwa proses kalsifikasi katup pada PJR merupakan fenomena yang bersifat multifaktorial, melibatkan interaksi kompleks antara mediator inflamasi dan antiinflamasi, sel interstisial katup, serta komponen matriks ekstraseluler. Tidak ditemukannya perbedaan ekspresi IL-4 antar derajat kalsifikasi memperkuat pemahaman bahwa mekanisme kalsifikasi tidak ditentukan oleh satu sitokin tertentu, melainkan oleh keseimbangan berbagai jalur biologis yang bekerja secara simultan.

Secara klinis, temuan ini mengindikasikan bahwa pendekatan berbasis satu biomarker imun belum memadai untuk menilai tingkat keparahan kalsifikasi katup pada PJR. Oleh karena itu, penelitian lanjutan dengan pendekatan multiparametrik, termasuk evaluasi beberapa sitokin secara bersamaan serta faktor non-inflamasi lain, diperlukan untuk memperoleh gambaran yang lebih komprehensif mengenai patogenesis PJR dan potensi pengembangan strategi diagnostik maupun terapeutik di masa mendatang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. Journal of the American College of Cardiology. 2020 Dec;76(25):2982–3021.
2. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990–2015. N Engl J Med. 2017 Aug 24;377(8):713–22.
3. Krohn JB, Hutcheson JD, Martínez-Martínez E, Aikawa E. Extracellular vesicles in cardiovascular calcification: expanding current paradigms. The Journal of Physiology. 2016 June;594(11):2895–903.
4. Passos LSA, Nunes MCP, Aikawa E. Rheumatic Heart Valve Disease Pathophysiology and Underlying Mechanisms. Front Cardiovasc Med. 2021 Jan 18;7:612716.
5. Dong C, Fu T, Ji J, Li Z, Gu Z. The role of interleukin-4 in rheumatic diseases. Clin Exp Pharma Physio. 2018 Aug;45(8):747–54.

This is an open access article under CC-BY-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

6. Celik MÖ, Labuz D, Keye J, Glauben R, Machelska H. IL-4 induces M2 macrophages to produce sustained analgesia via opioids. JCI Insight. 2020 Feb 27;5(4):e133093.

7. Atri C, Guerfali FZ, Laouini D. Role of Human Macrophage Polarization in Inflammation during Infectious Diseases. IJMS. 2018 June 19;19(6):1801.

8. Ralph AP, Currie BJ. Therapeutics for rheumatic fever and rheumatic heart disease. Aust Prescr. 2022 Aug 1;45(4):104–12.

9. Brown MA, Hural J. Functions of IL-4 and Control of Its Expression. Crit Rev Immunol. 2017;37(2–6):181–212.

10. Guilherme L, Köhler K, Postol E, Kalil J. Genes, autoimmunity and pathogenesis of rheumatic heart disease. Ann Pediatr Card. 2011;4(1):13.

11. Teker E, Akadam-Teker AB, Ozturk O, Eronat AP, Yalin K, Golcuk SE, et al. Association Between the Interferon Gamma 874 T/A Polymorphism and the Severity of Valvular Damage in Patients with Rheumatic Heart Disease. Biochem Genet. 2018 June;56(3):225–34.

12. Yusuf J, P J, Mukhopadhyay S, Vignesh V, Tyagi S. Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in calcific rheumatic mitral stenosis— A cross sectional study. Indian Heart Journal. 2018 Mar;70(2):206–13.

13. Xie T, Chen X, Liu C, Cai X, Xiang M, Liu S, et al. New insight into the role of lipid metabolism-related proteins in rheumatic heart valve disease. Lipids Health Dis. 2022 Oct 28;21(1):110.

 This is an open access article under CC-BY-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)