

## ABSTRACT

**Background:** Rheumatic heart disease (RHD) is the leading cause of heart valve disease in developing countries. The frequent manifestations of RHD are mitral valve calcification and thrombus event. IL-4 is an anti-inflammatory cytokine that inhibits the thrombus and calcification events by varying mechanisms. IL-4 increases pan macrophage infiltration and polarizes the macrophage into M2 macrophage. Pro-inflammatory macrophage (M1) promotes thrombus formation and severity of calcification, whereas M2 prevents it. However, related studies regarding the above matter are still very limited

**Objectives:** The study aims to compare the expression of IL-4 and macrophage infiltration in RHD patients with thrombus events and various degrees of valve calcification.

**Methods:** Nineteen patients enrolled in this study were diagnosed with RHD and underwent mitral valve replacement surgery in Sardjito Hospital. Mitral valve tissues were collected for histopathological and immunohistochemical examination. Immunohistochemical used CD68 antibody to identify macrophage and IL-4 as one of the anti-inflammatory cytokines that contribute to the pathogenesis of thrombus and calcification. Thrombus events and calcification degrees were obtained from the echocardiography. The comparison of macrophage infiltration in patients with low and high IL-4 expression, thrombus and non-thrombus patients were analyzed by using Fisher's exact test. The comparison of IL-4 expression in the thrombus and non-thrombus patients was analyzed by using Fisher's exact test also. Meanwhile, the comparison of IL-4 expression and macrophage infiltration in various degrees of valve calcification were analyzed by using Mann Whitney Test.

**Results:** Among 19 patients, 89,5% of them were older than 30 years old. Four (4) patients (21.1%) experienced thrombus events and 9 patients have grade 2 and 3 calcification. There was no difference of macrophage infiltration in patients with low and high IL-4 expression. There was no difference of IL-4 expression and macrophage infiltration between patients with and without thrombus also patients with various degrees of valve calcification ( $p>0.05$ ). Although it was not statically significant, it was found that all patients with high IL-4 expression did not have thrombus and all patients with thrombus had low IL-4 expression.

**Conclusion:** There was no difference of macrophage infiltration in patients with low and high IL-4 expression. There was no difference of IL-4 expression and macrophage infiltration in thrombus and non thrombus patients and patients with various degrees of valve calcification.

**Keywords:** IL-4, macrophage, Rheumatic heart disease (RHD), valve calcification, thrombus.

## ABSTRAK

**Latar belakang :** Penyakit jantung rematik (PJR) adalah penyebab tersering kelainan katup jantung di negara berkembang. Manifestasi yang sering muncul adalah kalsifikasi katup mitral dan trombus intrakardiak. IL-4 adalah sitokin anti-inflamasi yang menghambat terbentuknya trombus dan kalsifikasi melalui berbagai mekanisme. IL-4 meningkatkan infiltrasi pan makrofag dan mempolarisasinya menjadi makrofag M2. Makrofag proinflamasi (M1) mendukung terbentuknya trombus dan kalsifikasi sedangkan M2 memberi efek yang berlawanan. Namun, penelitian terkait hal tersebut yang dilakukan secara in situ masih terbatas.

**Tujuan:** Tujuan penelitian ini adalah untuk membandingkan ekspresi IL-4 dan infiltrasi makrofag pada pasien dengan dan tanpa trombus dan pasien dengan berbagai derajat kalsifikasi katup.

**Metode:** Sembilan belas (19) pasien dalam penelitian ini didiagnosis PJR dan menjalani tindakan penggantian katup jantung di RSUP Dr. Sardjito. Katup mitral dikumpulkan lalu dilakukan pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia. Pemeriksaan imunohistokimia menggunakan antibodi CD68 untuk mengidentifikasi makrofag dan IL-4 sebagai salah satu sitokin anti inflamasi yang berkontribusi dalam patogenesis trombus dan kalsifikasi. Data mengenai kejadian trombus dan derajat kalsifikasi didapatkan dari pemeriksaan ekokardiografi. Perbandingan infiltrasi makrofag pada pasien dengan ekspresi IL-4 rendah dan tinggi serta pasien dengan dan tanpa trombus dianalisis menggunakan Fisher's exact test. Perbandingan ekspresi IL-4 pada pasien dengan dan tanpa trombus menggunakan Fisher's exact test. Perbandingan ekspresi IL-4 dan infiltrasi makrofag pada pasien dengan berbagai derajat kalsifikasi menggunakan Mann Whitney Test.

**Hasil:** Dari 19 pasien, 89,5% berusia lebih dari 30 tahun. Empat pasien (21,1%) dengan trombus dan 9 pasien masing-masing memiliki kalsifikasi derajat 2 dan 3. Tidak didapatkan perbedaan infiltrasi makrofag pada pasien dengan ekspresi IL-4 rendah dan tinggi. Tidak didapatkan perbedaan ekspresi IL-4 dan infiltrasi makrofag pada pasien dengan dan tanpa trombus serta pasien dengan berbagai derajat kalsifikasi katup. ( $p>0.05$ ). Meskipun tidak signifikan secara statistik, didapatkan hasil bahwa seluruh pasien dengan ekspresi IL-4 yang tinggi tidak memiliki trombus sedangkan seluruh pasien dengan trombus memiliki ekspresi IL-4 yang rendah.

**Kesimpulan:** Tidak terdapat perbedaan infiltrasi makrofag pada pasien dengan ekspresi IL-4 rendah dan tinggi. Tidak terdapat perbedaan ekspresi IL-4 dan infiltrasi makrofag pada pasien dengan dan tanpa trombus serta pasien dengan berbagai derajat kalsifikasi katup.

**Kata kunci :** IL-4, makrofag, Penyakit Jantung Rematik (PJR), kalsifikasi katup, trombus.