

Tren Global Penelitian Toll-Like Receptor 4 pada Penyakit Kardiovaskular: Analisis Bibliometrik 2017-2025

Danang Prasetyaning Amukti¹, Daru Estiningsih¹, Tetie Herlina¹, Nurul Kusumawardani¹, Ade Puspitasari¹, Latifa Amalia¹, Ifa Aris Suminingtyas¹, Eva Nurinda¹, Sundari Desi Nuryanti¹, Ari Susiana Wulandari¹, Ria Indah Pratami²

¹Program Studi Sarjana (S1) Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan,
Universitas Alma Ata, Yogyakarta, Indonesia

²Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia

Korespondensi:

Danang Prasetyaning Amukti

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Alma Ata

Email: danangpa@almaata.ac.id

Abstrak

Toll-like receptor 4 (TLR4) memiliki peran penting dalam patogenesis penyakit kardiovaskular (PKV) melalui mediasi respon inflamasi. Meskipun peran molekul ini semakin dikenal, belum ada kajian bibliometrik komprehensif yang mengulas tren global publikasi terkait TLR4 dalam konteks PKV secara sistematis. Tujuan penelitian ini bertujuan untuk menganalisis dinamika publikasi ilmiah global tentang TLR4 pada PKV dalam kurun waktu 2017–2025 menggunakan pendekatan bibliometrik. Data dikumpulkan dari database Scopus dengan kata kunci “Toll-like receptor 4” dan “cardiovascular”, di filter berdasarkan judul, abstrak, dan kata kunci, serta dibatasi pada dokumen berbahasa Inggris. Sebanyak 1.939 dokumen dianalisis menggunakan perangkat lunak Bibliometrik (R) dan VOSviewer untuk mengevaluasi tren publikasi, produktivitas penulis, kontribusi negara dan institusi, pemetaan kata kunci, dan artikel yang paling berpengaruh. Tiongkok mendominasi jumlah publikasi (592 dokumen), sementara Amerika Serikat mencatat pengaruh ilmiah tertinggi melalui kolaborasi internasional dan jumlah sitasi. Penulis paling produktif adalah Li Y dan Wang Y, sedangkan institusi teratas adalah Mashhad University dan Capital Medical University. Peta kata kunci menunjukkan empat kluster utama: inflamasi-imunitas, stres oksidatif-apoptosis, metabolisme, dan model hewan. Artikel paling disitasi berasal dari jurnal bereputasi tinggi seperti *Signal Transduction and Targeted Therapy* dan *Nature Reviews Rheumatology*. TLR4 merupakan target utama dalam penelitian multidisipliner dan translasi pada penyakit kardiovaskular. Hasil studi ini dapat menjadi acuan penting untuk perumusan strategi riset lanjutan dan kolaborasi global yang lebih terarah.

Kata kunci: bibliometrik; global; kardiovaskular; *toll-like receptor 4*

Global Trends in Toll-Like Receptor 4 Research in Cardiovascular Disease: A Bibliometric Analysis 2017:2025

Abstract

Toll-like receptor 4 (TLR4) plays a critical role in the pathogenesis of cardiovascular disease (CVD) by mediating inflammatory responses. Although the role of this molecule is increasingly recognized, there has been no comprehensive bibliometric study systematically reviewing the global trend of TLR4-related publications in the context of CVD. This study aimed to analyze the dynamics of international scientific publications on TLR4 in CVD from 2017 to 2025 using a bibliometric approach. Data were collected from the Scopus database with the keywords “Toll-like receptor 4” and “cardiovascular”, filtered by title, abstract, and keywords, and limited to English-language documents. One thousand nine hundred thirty-nine papers were analyzed using Bibliometrix (R) and VOSviewer software to evaluate publication trends, author productivity, country and institutional contributions, keyword mapping, and the most influential articles. China dominated the number of publications (592 documents), while the United States recorded the highest scientific influence through international collaboration and the number of citations. The most productive authors were Li Y and Wang Y, while the top institutions were Mashhad University and Capital Medical University. The keyword map showed four main clusters: inflammation-immunity, oxidative stress-apoptosis, metabolism, and animal models. The most cited articles were from highly reputable journals such as Signal Transduction and Targeted Therapy and Nature Reviews Rheumatology. TLR4 is a significant target in multidisciplinary and translational research in cardiovascular diseases. The results of this study can be an essential reference for formulating further research strategies and more targeted global collaborations.

Keywords: *cardiovascular; bibliometrics; global; toll-like receptor 4*

Received: 01 July 2025

Accepted: 17 August 2025

Published: 30 August 2025

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular (PKV) masih menjadi penyebab utama kematian dan morbiditas global, mencakup sekitar 32% dari seluruh kematian di dunia, sebagaimana dilaporkan oleh World Health Organization (2023) ¹. PKV mencakup berbagai kondisi seperti penyakit jantung iskemik, hipertensi, gagal jantung, dan stroke, yang secara umum dipicu oleh interaksi kompleks antara faktor genetik, gaya hidup, lingkungan, dan proses inflamasi kronis². Dalam dua dekade terakhir, paradigma ilmiah mengenai patogenesis PKV telah mengalami pergeseran besar dari fokus utama pada disfungsi metabolik, seperti hiperlipidemia dan hiperglikemia, ke pemahaman yang lebih integratif mengenai peran sistem imun dan inflamasi³. Salah satu elemen kunci dalam jalur inflamasi yang kini menjadi perhatian utama adalah Toll-like receptor 4 (TLR4), yang berperan sebagai bagian dari sistem imun bawaan dalam mengenali pola molekuler patogen (PAMP) dan molekul bahaya endogen (DAMP)^{4,5}. TLR4 tidak hanya menjadi biomarker penting dalam inflamasi vaskular, tetapi juga diduga memainkan peran sentral dalam aktivasi sel endotel, pembentukan plak aterosklerotik, dan remodeling ventrikel kiri^{6,7}.

Secara molekuler, TLR4 merupakan reseptor transmembran yang terutama diekspresikan pada permukaan makrofag, sel dendritik, dan sel endotel. Reseptor ini menginisiasi sinyal inflamasi melalui dua jalur utama, yaitu jalur MyD88-dependent dan TRIF-dependent, yang keduanya berujung pada aktivasi NF- κ B dan produksi berbagai sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , TNF- α , dan IL-6^{8,9}. Dalam konteks penyakit kardiovaskular, aktivasi TLR4 oleh ligan endogen seperti low-density lipoprotein teroksidasi

(oxLDL), heat shock proteins, dan fibrinogen telah terbukti memperparah proses aterosgenesis, menyebabkan disfungsi endotel, serta berkontribusi terhadap stabilitas plak¹⁰. Beberapa studi translational dan in vivo bahkan menunjukkan bahwa defisiensi atau inhibisi TLR4 dapat mengurangi luas lesi aterosklerotik dan menurunkan ekspresi gen inflamasi pada model hewan. Dengan demikian, TLR4 telah diposisikan tidak hanya sebagai target diagnostik, tetapi juga sebagai kandidat terapeutik untuk modulasi inflamasi dalam PKV, sejalan dengan pendekatan precision medicine yang kini berkembang pesat^{5,8}.

Lonjakan minat ilmiah terhadap TLR4 dalam konteks penyakit kardiovaskular tercermin dari meningkatnya jumlah publikasi dalam beberapa tahun terakhir, terutama setelah diperkenalkannya teknologi sekuensing generasi lanjut, bioinformatika prediktif, dan pendekatan omik integratif seperti transcriptomics dan epigenomics⁵. Seiring dengan ini, literatur mengenai TLR4 telah berkembang mencakup berbagai aspek, mulai dari regulasi ekspresi genetik, interaksi TLR4 dengan mikrobiota usus, peran TLR4 dalam resistensi insulin dan hipertrofi jantung, hingga potensi vaksinasi molekuler untuk menarget reseptor tersebut¹¹. Namun demikian, lonjakan publikasi ini juga menghadirkan tantangan dalam menyintesis dan memetakan informasi yang sangat luas dan tersebar, sehingga diperlukan metode sistematis untuk mengevaluasi tren riset, kolaborasi internasional, keterlibatan institusi, serta distribusi tematik penelitian yang berkembang secara global¹². Dalam hal ini, pendekatan bibliometrik dapat memberikan gambaran menyeluruh terhadap dinamika penelitian TLR4 dalam PKV melalui analisis kuantitatif publikasi ilmiah dan visualisasi jaringan pengetahuan⁶.

Hingga saat ini, belum tersedia kajian bibliometrik yang secara khusus mengkaji tren penelitian TLR4 dalam konteks penyakit kardiovaskular selama satu dekade terakhir secara global. Kajian yang tersedia masih bersifat umum atau hanya berfokus pada satu aspek penyakit seperti aterosklerosis atau gagal jantung, tanpa menggambarkan kerangka besar interkoneksi riset lintas disiplin dan wilayah. Oleh karena itu, studi ini bertujuan untuk melakukan analisis bibliometrik yang komprehensif terhadap publikasi ilmiah terkait TLR4 dan PKV dalam rentang tahun 2017 hingga 2025, dengan memanfaatkan database Scopus yang merupakan salah satu sumber referensi akademik terbesar dan paling banyak digunakan untuk studi bibliometrik. Analisis ini akan mencakup tren publikasi tahunan, negara dan institusi dengan kontribusi tertinggi, penulis paling produktif, jurnal yang paling sering menerbitkan topik ini, serta pemetaan kata kunci (keyword co-occurrence) dan jejaring kolaborasi penulis (author collaboration network). Hasil dari studi ini diharapkan dapat menjadi acuan bagi peneliti, institusi, maupun pengambil kebijakan dalam mengidentifikasi celah riset, memperkuat kolaborasi lintas negara, serta merancang strategi penelitian translasi yang lebih terarah dan berdampak tinggi di masa depan.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi bibliometrik yang bertujuan untuk menganalisis tren global publikasi terkait *Toll-like receptor 4* (TLR4) dalam konteks penyakit kardiovaskular pada periode 2017–2025. Desain penelitian bersifat deskriptif kuantitatif menggunakan pendekatan bibliometrik berbasis data sekunder^{4,13}.

Sumber Data dan Kriteria Inklusi

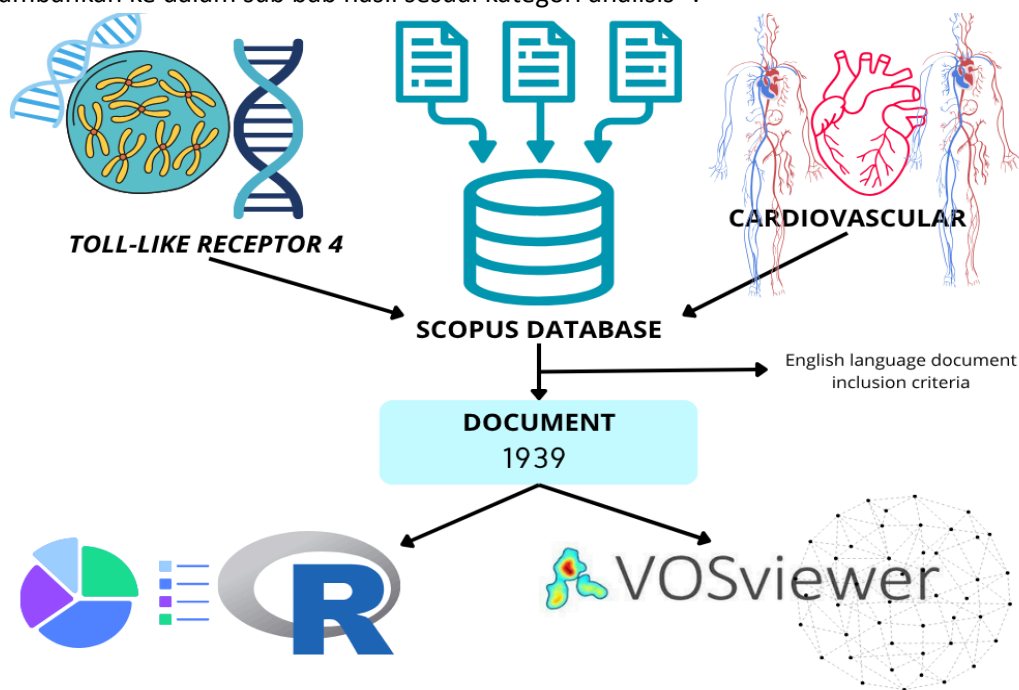
Data diambil dari database Scopus pada 24 Juni 2025. Strategi pencarian menggunakan kata kunci: "*Toll-like receptor 4*" AND "*cardiovascular*", yang di filter berdasarkan judul, abstrak, dan kata kunci (Title-Abs-Key) dalam rentang waktu 2017–2025, dengan pembatasan jenis dokumen bahasa inggris. Semua jenis dokumen ilmiah seperti artikel, ulasan, dan proceeding dimasukkan dalam analisis. Total dokumen yang diperoleh adalah 1.939 dokumen dari 704 sumber publikasi.

Alat dan Analisis Bibliometrik

Analisis dilakukan menggunakan perangkat lunak Bibliometrik R-package versi 4.2 yang diakses melalui antarmuka web Biblioshiny dan VOSviewer. Parameter yang dianalisis meliputi: Analisis tren publikasi, Analisis kata kunci, Analisis produktivitas penulis dan afiliasi, Analisis negara: mencakup jumlah publikasi (SCP dan MCP), kolaborasi internasional, dan sitasi per negara, Analisis artikel teratas: berdasarkan total citations, TC per year, dan normalized citations dan Visualisasi distribusi geografis: dilakukan menggunakan peta dunia (world collaboration map) berdasarkan negara asal penulis.

Visualisasi Data

Visualisasi hasil pada Gambar 1, dilakukan dalam bentuk grafik batang, peta dunia, dan jaringan kata kunci menggunakan fitur di Biblio Shiny dan VOSviewer. Semua grafik diekspor dalam format PNG dan ditambahkan ke dalam sub bab hasil sesuai kategori analisis¹⁴.



Gambar 1. Diagram alir metode penelitian bibliometrik

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pertumbuhan Publikasi dan Kolaborasi Peneliti Hasil

Hasil penelitian dan analisis bibliometrik pada periode 2017 hingga 2025, total sebanyak 1.939 dokumen mengenai *Toll-like receptor 4* (TLR4) dalam konteks penyakit kardiovaskular telah diterbitkan dari 704 sumber, dengan tingkat pertumbuhan tahunan sebesar $-0,36\%$ (Tabel 1). Angka ini menunjukkan bahwa meskipun penelitian di bidang ini cukup produktif, laju pertumbuhannya relatif stagnan atau sedikit menurun, yang mungkin mencerminkan pergeseran fokus penelitian ke molekul atau jalur lain yang lebih baru. Dari sisi kolaborasi, partisipasi 8.468 penulis menunjukkan bidang ini memiliki daya tarik luas dan melibatkan komunitas ilmiah yang besar. Setiap publikasi melibatkan rata-rata 6,12 penulis, yang mencerminkan tingginya derajat kolaborasi multidisipliner. Selain itu, proporsi 25,84% publikasi merupakan hasil kolaborasi internasional, menunjukkan keterlibatan lintas negara dalam riset TLR4, yang penting untuk pengembangan terapi berbasis molekuler dan imunologi yang bersifat universal. Temuan ini menunjukkan bahwa meskipun volume publikasi cukup tinggi,

stagnasi dalam pertumbuhan tahunan dapat menjadi indikator bahwa riset TLR4 sedang mengalami titik jenuh atau konsolidasi. Tingginya tingkat kolaborasi dan sitasi per dokumen (40,59) menandakan bahwa riset ini masih sangat relevan dan berpengaruh, terutama dalam konteks pengembangan terapi inflamasi dan precision medicine untuk penyakit kardiovaskular. Kolaborasi global yang kuat juga memperkuat posisi TLR4 sebagai target strategis dalam riset translasi¹⁵.

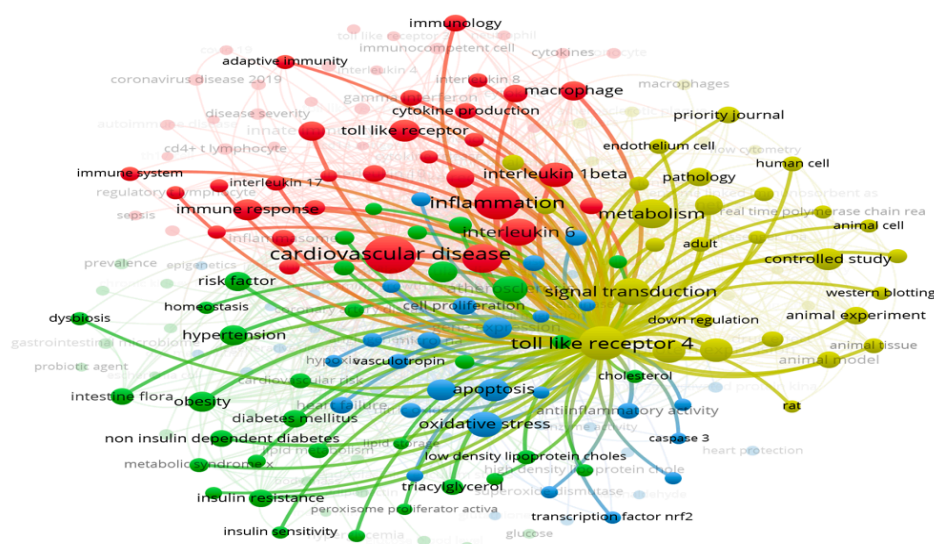
Tabel 1. Ringkasan informasi umum data bibliometrik publikasi TLR4 dalam penyakit kardiovaskular (2017–2025)

Deskripsi	Hasil
Informasi Utama Tentang Data	
Jangka Waktu	2017:2025
Sumber (Jurnal, Buku)	704
Dokumen	1939
Tingkat Pertumbuhan Tahunan (%)	-0,36
Rata-rata Umur Dokumen (tahun)	3,62
Rata-rata Sitasi per Dokumen	40,59
Referensi	0
Isi Dokumen	
Kata Kunci Plus (ID)	16661
Kata Kunci Penulis (DE)	4341
Penulis	
Jumlah Penulis	8468
Penulis Dokumen Tunggal	66
Kolaborasi Penulis	
Dokumen dengan Penulis Tunggal	71
Rata-rata Penulis per Dokumen	6,12
Persentase Kolaborasi Internasional	25,84

Analisis Jaringan Kata Kunci

Visualisasi pada Gambar 2 menunjukkan jaringan keterhubungan kata kunci yang paling sering muncul dalam literatur mengenai *Toll-like receptor 4* (TLR4) dalam konteks penyakit kardiovaskular selama tahun 2017–2025. Jaringan ini dibangun berdasarkan frekuensi ko-munculan kata kunci dalam satu dokumen dan dikelompokkan ke dalam klaster dengan warna yang berbeda berdasarkan kemiripan tematik dan keterkaitan konseptual. Klaster merah mendominasi tema inflamasi dan imunitas, dengan kata kunci utama seperti *inflammation*, *immune response*, *macrophage*, *cytokine production*, dan *interleukin 1 beta*. Ini menegaskan bahwa aspek imunoinflamasi merupakan inti dari mekanisme kerja TLR4 dalam patofisiologi kardiovaskular¹⁶. Klaster ini juga mengaitkan TLR4 dengan respon sel imun terhadap patogen dan DAMP (damage-associated molecular patterns), serta aktivasi jalur sitokin. Klaster kuning terpusat pada istilah *toll-like receptor 4*, *signal transduction*, *metabolism*, dan *animal model*, yang menandakan keterkaitan TLR4 dengan jalur pensinyalan seluler serta pendekatan eksperimental *in vivo*. Kata kunci seperti *western blotting*, *controlled study*, dan *animal experiment* menunjukkan bahwa sebagian besar penelitian dilakukan pada model hewan dan melibatkan

eksplorasi ekspresi gen serta validasi protein. Kluster biru menunjukkan hubungan dengan stres oksidatif dan apoptosis, termasuk kata kunci seperti *oxidative stress*, *apoptosis*, *NF-KB activity*, *caspase-3*, dan *mitochondrial activity*. Hal ini mengindikasikan bahwa TLR4 terlibat dalam mekanisme kematian sel dan stres redoks, yang penting dalam perkembangan disfungsi endotel, hipertrofi miokard, dan remodeling jantung. Sementara itu, kluster hijau terkait erat dengan kondisi metabolik dan penyakit kronis, seperti *obesity*, *insulin resistance*, *type 2 diabetes mellitus*, *hypertension*, dan *risk factor*¹⁷. Jaringan ini menggaris bawahi hubungan kuat antara gangguan metabolik dengan aktivasi TLR4, yang memperkuat hipotesis inflamasi-metabolik dalam patogenesis kardiovaskular. Peta kemunculan pada Gambar 2 sebagai kata kunci yang mengilustrasikan bahwa penelitian mengenai TLR4 dalam penyakit kardiovaskular bersifat multidimensional, mencakup aspek inflamasi, metabolik, molekuler, dan eksperimental. Pembagian kluster yang jelas menunjukkan adanya spektrum tema yang saling melengkapi, serta memberikan panduan untuk pengembangan riset lanjutan berdasarkan celah topik atau integrasi lintas bidang seperti metabolomik-inflamasi, bioinformatika, atau imunoterapi. Peta ini juga berfungsi sebagai referensi visual yang kuat untuk memahami peta intelektual dari publikasi selama periode kajian¹⁶.

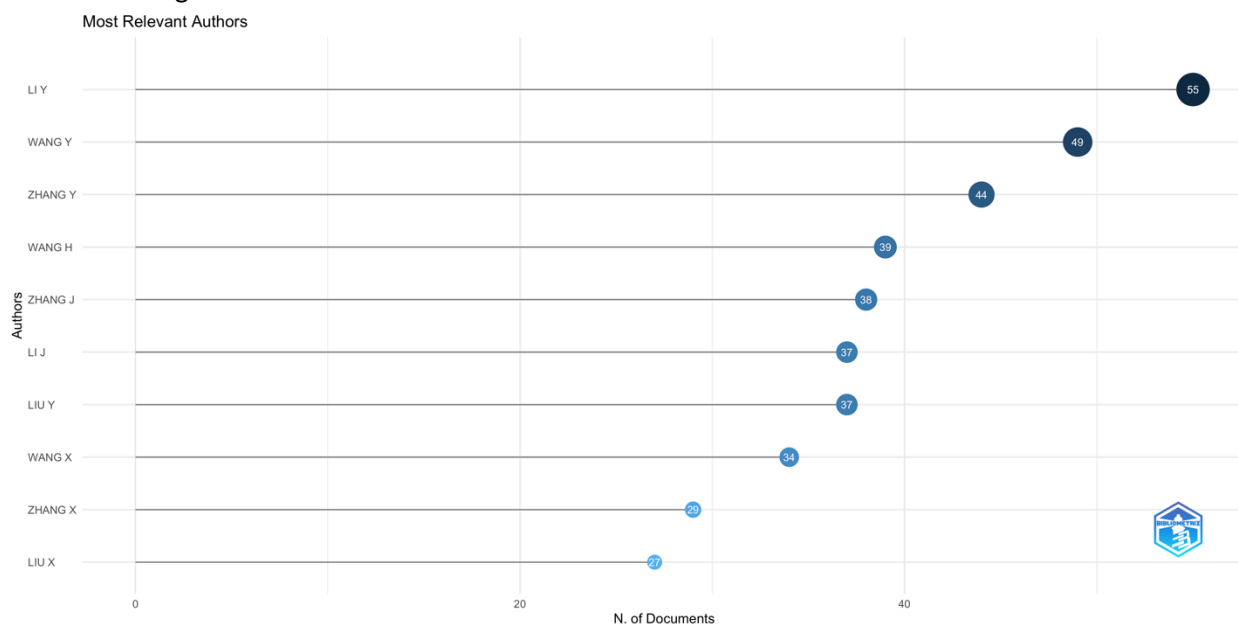


Gambar 2. Peta kata kunci pada penelitian TLR4 dalam penyakit kardiovaskular (2017–2025).

Penulis Paling Produktif dalam Penelitian TLR4 dan Penyakit Kardiovaskular

Analisis penulis paling relevan berdasarkan jumlah dokumen yang dipublikasikan menunjukkan bahwa penelitian terkait *Toll-like receptor 4* (TLR4) dalam penyakit kardiovaskular didominasi oleh sejumlah nama yang konsisten menghasilkan karya ilmiah dalam topik ini. Seperti terlihat pada Gambar 3, penulis dengan jumlah publikasi terbanyak adalah Li Y, yang tercatat berkontribusi dalam 55 dokumen sepanjang periode 2017–2025. Diikuti oleh Wang Y (48 dokumen), Zhang Y (44 dokumen), dan Wang H (39 dokumen), yang semuanya menunjukkan tingkat produktivitas tinggi dan konsistensi dalam mempublikasikan riset di bidang ini. Nama-nama lain seperti Zhang J, Li J, dan Liu Y juga menunjukkan kontribusi signifikan, dengan masing-masing mempublikasikan lebih dari 35 dokumen. Sebagian besar penulis yang masuk dalam 10 besar berasal dari institusi dan wilayah yang sama atau memiliki kolaborasi erat, mengindikasikan adanya pusat riset tertentu yang mendominasi dalam penelitian TLR4, kemungkinan besar dari Tiongkok atau negara Asia Timur lainnya yang memiliki rekam jejak kuat dalam penelitian kardiovaskular dan imunologi molekuler. Tingginya jumlah publikasi dari

sekelompok kecil penulis memperlihatkan bahwa riset mengenai TLR4 dan penyakit kardiovaskular dikembangkan secara intensif oleh komunitas ilmiah tertentu, yang mungkin memiliki akses pada fasilitas laboratorium molekuler, hewan model, dan teknologi omik. Selain menjadi indikator produktivitas ilmiah, data ini juga penting untuk mengidentifikasi potensi kolaborator, reviewer ahli, dan tokoh sentral dalam pengembangan riset TLR4 di masa mendatang. Konsentrasi produktivitas ini dapat mencerminkan keunggulan kompetitif institusional, serta pentingnya mendorong diseminasi pengetahuan yang lebih merata secara global.

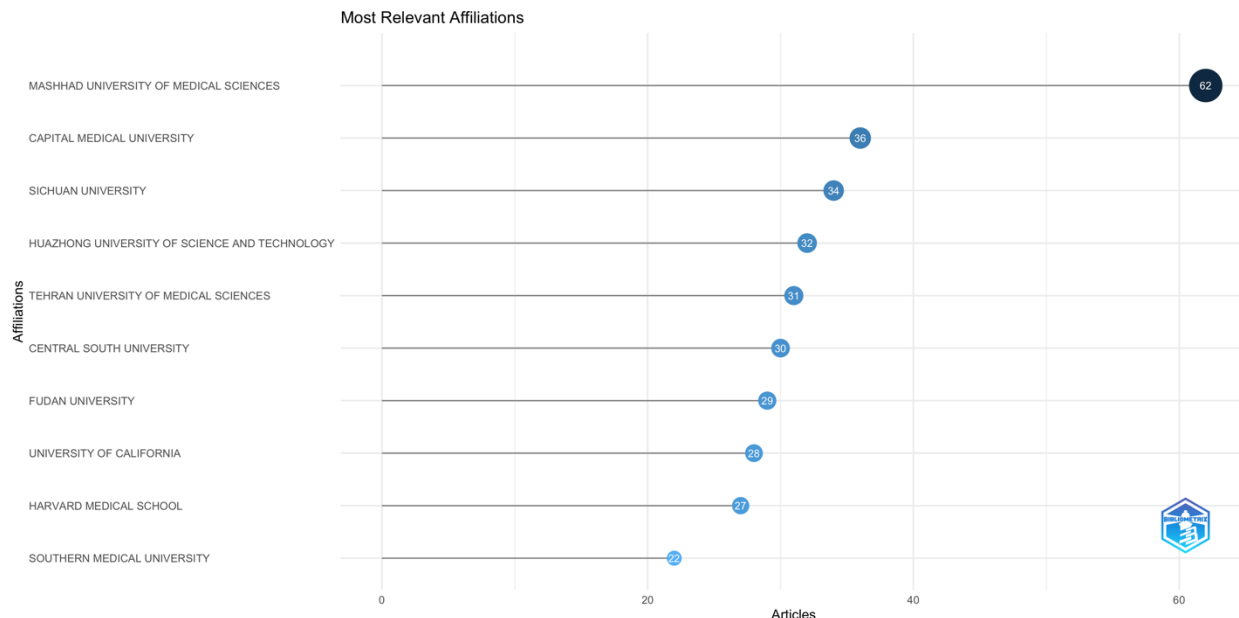


Gambar 3. Penulis Paling Relevan dalam Penelitian TLR4 dan Penyakit Kardiovaskular (2017–2025)

Institusi Paling Berpengaruh dalam Penelitian TLR4 dan Penyakit Kardiovaskular

Analisis afiliasi institusi yang paling produktif dalam publikasi mengenai *Toll-like receptor 4* (TLR4) dalam konteks penyakit kardiovaskular menunjukkan dominasi kuat dari institusi-institusi kedokteran terkemuka, terutama dari kawasan Asia. Seperti yang ditampilkan pada Gambar 4, Mashhad University of Medical Sciences menempati peringkat pertama dengan kontribusi sebanyak 62 artikel, menandai perannya sebagai pusat riset utama dalam bidang ini. Diikuti oleh Capital Medical University (36 artikel), Sichuan University (34 artikel), dan Huazhong University of Science and Technology (32 artikel), yang semuanya berasal dari Tiongkok dan menunjukkan produktivitas tinggi secara konsisten. Institusi lain seperti Tehran University of Medical Sciences (31 artikel) dan Central South University (30 artikel) juga mencatatkan jumlah publikasi yang signifikan, mencerminkan peran penting kawasan Timur Tengah dan Asia Timur dalam penelitian imunologi molekuler dan penyakit kardiovaskular. Selain institusi dari Asia, beberapa institusi ternama dari Barat juga muncul dalam daftar 10 besar, seperti University of California (28 artikel) dan Harvard Medical School (27 artikel), menandakan adanya kontribusi global yang tetap signifikan dari pusat riset Amerika Serikat, meskipun secara kuantitatif lebih rendah dibandingkan institusi di Asia. Data ini memperlihatkan pergeseran dominasi riset TLR4 ke arah negara-negara berkembang dan transisi ekonomi, terutama Tiongkok dan Iran, yang menunjukkan investasi besar dalam riset dasar dan translasi biomedis. Hal ini juga dapat dikaitkan dengan peningkatan jumlah publikasi dari kawasan tersebut dalam dua dekade terakhir. Sementara itu, meskipun institusi Barat seperti Harvard dan UC masih berperan, tren global memperlihatkan bahwa produktivitas ilmiah kini lebih tersebar dan kompetitif secara geografis. Informasi ini penting untuk memetakan potensi

kolaborasi internasional, terutama dalam pengembangan konsorsium global untuk riset TLR4 dan imunoterapi kardiovaskular.



Gambar 4. Institusi Paling Produktif dalam Penelitian TLR4 dan Penyakit Kardiovaskular (2017–2025).

Kontribusi Negara dalam Publikasi TLR4 dan Penyakit Kardiovaskular

Distribusi geografis publikasi ilmiah terkait *Toll-like receptor 4* (TLR4) dalam penyakit kardiovaskular menunjukkan dominasi signifikan oleh negara-negara Asia dan Amerika Utara. Seperti yang dirangkum pada Tabel 2, Tiongkok berada di peringkat pertama dengan total 592 artikel, yang mencakup sekitar 30,53% dari seluruh publikasi. Dari jumlah tersebut, 503 dokumen merupakan publikasi dengan kolaborasi nasional (Single Country Publications/SCP), sementara 89 dokumen melibatkan kolaborasi internasional (Multiple Country Publications/MCP), dengan persentase kolaborasi internasional sebesar 15,03%. Hal ini mengindikasikan bahwa Tiongkok memiliki kapasitas penelitian domestik yang sangat besar, meskipun kolaborasi globalnya relatif lebih rendah dibandingkan negara Barat. Amerika Serikat (USA) berada di posisi kedua dengan 285 artikel atau sekitar 14,70% dari total, dengan proporsi kolaborasi internasional yang lebih tinggi (23,86% MCP), menandakan keterlibatan aktif dalam jejaring riset global. Sementara itu, Italia, meskipun berada di posisi ketiga dengan 124 artikel, menunjukkan proporsi kolaborasi internasional tertinggi di antara tiga besar, yakni 35,48%, yang mencerminkan karakteristik terbuka dan terintegrasi dari komunitas ilmiah Eropa. Negara-negara lain yang menunjukkan kontribusi signifikan adalah Jerman (74 artikel), India (74 artikel), Iran (55 artikel), dan Brasil (53 artikel). Meskipun angka absolutnya lebih kecil, Iran mencatat kolaborasi internasional yang cukup tinggi (40% MCP), dan hal serupa juga terlihat pada Brasil (37,73% MCP) serta Jerman (36,48% MCP). Di sisi lain, Jepang dan Polandia memperlihatkan tingkat kolaborasi internasional yang rendah (masing-masing hanya 10,20% dan 10,53% MCP), mengindikasikan pola riset yang lebih bersifat domestik. Temuan ini menunjukkan bahwa TLR4 sebagai topik riset kardiovaskular memiliki daya tarik global, tetapi dengan distribusi kontribusi yang tidak merata. Dominasi kuantitatif Tiongkok dan Amerika Serikat mengindikasikan keunggulan infrastruktur dan pendanaan riset, sementara negara-negara Eropa dan Amerika Latin menunjukkan kontribusi signifikan dalam bentuk kemitraan riset internasional. Pola ini penting untuk diperhatikan dalam membangun konsorsium riset,

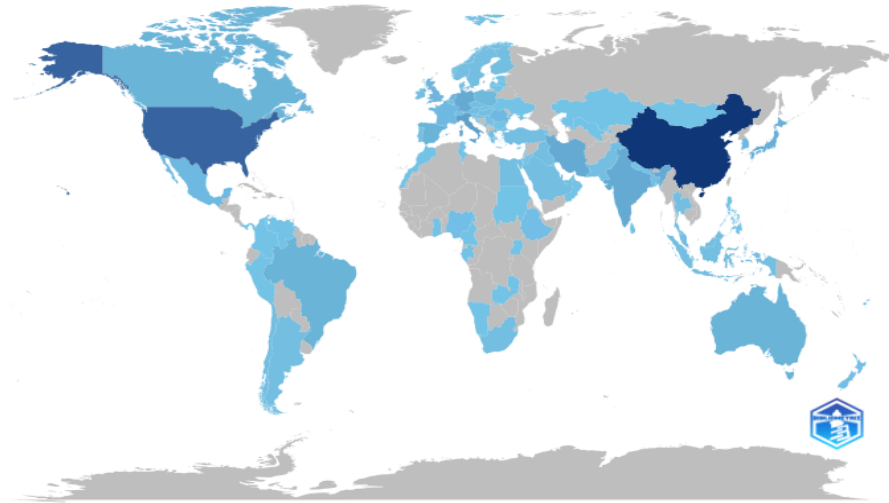
serta untuk mendorong kesetaraan kontribusi ilmiah dari negara-negara berkembang di masa mendatang.

Tabel 2. Kontribusi 10 negara teratas dalam publikasi TLR4 dan Penyakit Kardiovaskular (2017–2025)

Country	Articles	Articles %	SCP	MCP	MCP %
CHINA	592	30,5312017	503	89	15,0337838
USA	285	14,6982981	217	68	23,8596491
ITALY	124	6,39504899	80	44	35,483871
GERMANY	74	3,81640021	47	27	36,4864865
INDIA	74	3,81640021	54	20	27,027027
IRAN	55	2,83651367	33	22	40
BRAZIL	53	2,73336772	33	20	37,7358491
JAPAN	49	2,52707581	44	5	10,2040816
CANADA	40	2,06291903	28	12	30
POLAND	38	1,95977308	34	4	10,5263158

Distribusi Global Produksi Ilmiah: Peta dan Frekuensi Negara

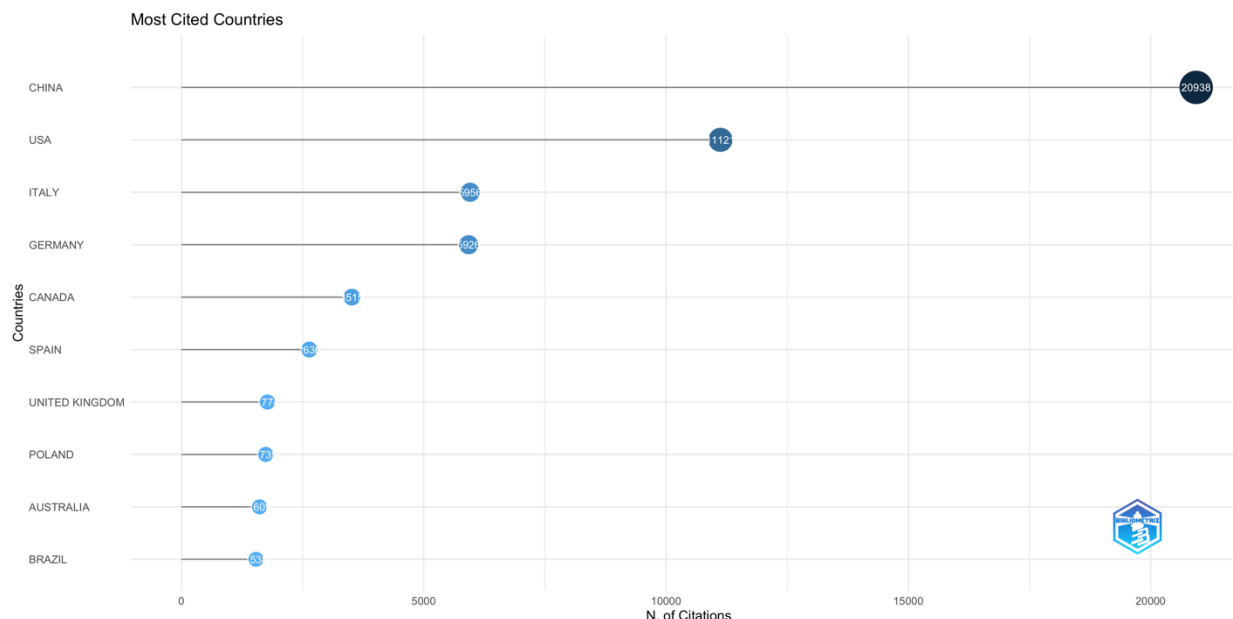
Pemetaan kontribusi ilmiah secara geografis terhadap publikasi *Toll-like receptor 4* (TLR4) dalam penyakit kardiovaskular secara visual dapat dilihat pada Gambar 5. Warna biru menggambarkan intensitas publikasi, dengan warna yang lebih gelap menunjukkan negara dengan frekuensi publikasi lebih tinggi. Peta ini menegaskan temuan kuantitatif sebelumnya bahwa Tiongkok mendominasi produksi ilmiah global dalam topik ini, diikuti oleh Amerika Serikat dan sejumlah negara Eropa serta Asia lainnya. Tiongkok berada di posisi teratas dengan 1.884 publikasi, disusul oleh Amerika Serikat (1.145 publikasi), Italia (412 publikasi), Iran (271 publikasi), dan Jerman (267 publikasi). Negara-negara lain yang juga aktif berkontribusi dalam jumlah signifikan adalah India (255), Jepang (211), Brasil (173), Australia (165), dan Kanada (163). Pencapaian ini mengindikasikan bahwa riset TLR4 tidak hanya terkonsentrasi di negara maju, tetapi juga mulai tumbuh di negara berkembang dengan infrastruktur riset yang kuat seperti Iran dan India. Distribusi global ini memperlihatkan bahwa riset TLR4 dalam konteks kardiovaskular telah menjadi tema multidisipliner dan lintas batas negara. Peta dan frekuensi publikasi tidak hanya mencerminkan kekuatan ekonomi dan riset suatu negara, tetapi juga menunjukkan kesadaran global terhadap peran sentral TLR4 dalam inflamasi, metabolisme, dan penyakit jantung¹⁸. Dengan demikian, data ini dapat dimanfaatkan untuk mendorong terbentuknya konsorsium riset internasional, memperluas kolaborasi lintas kawasan, dan mendukung pengembangan terapi yang lebih inklusif secara global.



Gambar 5. Peta distribusi global produksi ilmiah terkait TLR4 dan penyakit kardiovaskular (2017–2025).

Negara Paling Banyak Disitasi dalam Penelitian TLR4 dan Penyakit Kardiovaskular

Analisis terhadap negara yang paling banyak disitasi dalam literatur mengenai *Toll-like receptor 4* (TLR4) pada penyakit kardiovaskular memberikan gambaran tentang tidak hanya kuantitas publikasi, tetapi juga kualitas dan dampak ilmiah yang dihasilkan. Seperti yang ditampilkan dalam Gambar 6, Tiongkok (China) menempati peringkat teratas dengan 20.938 sitasi, menegaskan posisinya sebagai pusat utama penelitian dalam bidang ini. Amerika Serikat (USA) berada di posisi kedua dengan 11.247 sitasi, menunjukkan bahwa meskipun memiliki jumlah publikasi yang lebih sedikit dibanding Tiongkok, dampaknya terhadap komunitas ilmiah global tetap sangat signifikan. Negara-negara lain yang juga memperoleh sitasi tinggi adalah Italia (5.931 sitasi), Jerman (5.922 sitasi), dan Kanada (3.131 sitasi). Negara-negara Eropa seperti Spanyol, Inggris Raya, dan Polandia menunjukkan performa yang kompetitif dalam jumlah sitasi meskipun kontribusi publikasinya tidak sebesar Tiongkok atau AS. Australia dan Brasil melengkapi 10 besar dengan lebih dari 3.000 sitasi, memperlihatkan peran aktif mereka dalam menghasilkan literatur yang diakui secara internasional. Jumlah sitasi yang tinggi merupakan indikator kuat dari pengaruh ilmiah suatu negara dalam perkembangan teori dan praktik terkait TLR4. Tiongkok dan Amerika Serikat tidak hanya unggul dalam jumlah publikasi, tetapi juga dalam kualitas konten ilmiah yang mampu menginspirasi dan digunakan ulang oleh komunitas global. Negara-negara Eropa Barat menunjukkan efisiensi riset yang tinggi, yaitu menghasilkan sitasi yang besar meskipun jumlah artikel relatif lebih sedikit. Informasi ini sangat berguna untuk mengidentifikasi negara yang dapat dijadikan mitra strategis dalam kolaborasi riset TLR4 di masa depan¹⁹.



Gambar 6. Negara paling banyak disitasi dalam penelitian TLR4 pada penyakit kardiovaskular (2017–2025).

Artikel Paling Berpengaruh dalam Penelitian TLR4 dan Penyakit Kardiovaskular

Analisis bibliometrika terhadap publikasi yang paling banyak disitasi memberikan gambaran mengenai studi-studi yang memiliki pengaruh ilmiah tertinggi dalam komunitas riset *Toll-like receptor 4* (TLR4) terkait penyakit kardiovaskular. Seperti ditampilkan pada Tabel 3, artikel yang ditulis oleh Jiang X (2021) dan diterbitkan dalam jurnal *Signal Transduction and Targeted Therapy* mencatat jumlah sitasi tertinggi, yaitu 1.314 kali, dengan rerata 262,8 sitasi per tahun dan nilai normalized total citation (TC) sebesar 27,14. Hal ini menunjukkan bahwa artikel tersebut tidak hanya sangat relevan, tetapi juga memberikan kontribusi besar terhadap literatur bidang TLR4 secara global. Artikel kedua paling distorsi adalah milik Yahfoufi N (2018) yang dipublikasikan dalam *Nutrients*, dengan 1.284 sitasi dan rerata 160,5 sitasi per tahun, menyoroti pentingnya pendekatan nutrisi dalam modulasi TLR4 dan respons inflamasi. Disusul oleh publikasi dari Prom Petchara E (2020) di jurnal *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* dengan 1.233 sitasi, mengindikasikan relevansi tinggi topik imunologi regional dalam konteks global. Artikel dari Li D (2021) dan Guo J (2022) juga menunjukkan kinerja kutipan yang sangat tinggi, dengan lebih dari 1000 sitasi hanya dalam waktu 2–3 tahun sejak publikasi. Beberapa artikel lain yang masuk dalam 10 besar berasal dari jurnal-jurnal ternama seperti *Nature Reviews Rheumatology*, *Microbiome*, *Cell*, dan *Journal of Clinical Periodontology*. Hal ini menunjukkan bahwa topik TLR4 tidak hanya terbatas pada bidang kardiovaskular, tetapi juga berkaitan erat dengan inflamasi sistemik, mikrobiota, penyakit periodontal, dan regulasi molekuler lintas organ²⁰. Nilai normalized TC yang tinggi (berkisar antara 11–27) menjadi indikator bahwa pengaruh ilmiah artikel tersebut tetap kuat meskipun mempertimbangkan faktor usia publikasi. Studi-studi yang paling banyak disitasi ini berperan sebagai tonggak penting dalam membentuk arah penelitian dan pengembangan ilmu di bidang TLR4 dan penyakit kardiovaskular. Artikel-artikel tersebut tidak hanya memberikan kontribusi teoritis, tetapi juga menjadi referensi utama untuk penelitian lanjutan dan pengembangan terapi berbasis imunomodulasi²¹. Data ini bermanfaat untuk mengidentifikasi literatur seminal, referensi kunci untuk penulisan artikel ilmiah, serta rujukan penting dalam penyusunan kebijakan riset dan klinis.

Tabel 3. 10 Artikel paling banyak disitasi dalam penelitian TLR4 dan penyakit kardiovaskular (2017–2025).

Paper	DOI	Total Citations	TC per Year	Normalized TC
Jiang X, 2021, Signal Transduct Target Ther	10.1038/s41392-020-00450-x	1314	262,8	27,14
Yahfoufi N, 2018, Nutrients	10.3390/nu10111618	1284	160,5	17,15
Promptchara E, 2020, Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology	10.12932/AP-200220-0772	1233	205,5	17,26
Schrezenmeier E, 2020, Nature Reviews Rheumatology	10.1038/s41584-020-0372-x	1054	175,6	14,75
Li D, 2021, Signal Transduct Target Ther	10.1038/s41392-021-00687-0	1030	206	21,27
Sanz M, 2020, Journal of Clinical Periodontology	10.1111/jcpe.13189	943	157,1	13,20
Oliphant K, 2019, Microbiome	10.1186/s40168-019-0704-8	898	128,2	11,91
Fahed G, 2022, International Journal of Molecular Sciences	10.3390/ijms23020786	811	202,7	24,52
Guo J, 2022, Signal Transduct Target Ther	10.1038/s41392-022-01251-0	698	174,5	21,10
Björkegren JIm, 2022, Cell	10.1016/j.cell.2022.04.004	681	170,2	20,59

Secara keseluruhan, penelitian ini menyoroti bahwa TLR4 merupakan molekul kunci yang terus menarik perhatian komunitas ilmiah global, baik dari sisi eksplorasi mekanisme molekuler maupun potensi terapinya. Pola kolaborasi yang mulai berkembang, peningkatan jumlah publikasi dari negara berkembang, dan kecenderungan topik multidisipliner (imunologi, kardiologi, metabolisme) menunjukkan arah baru dalam integrasi ilmu. Temuan bibliometrik ini dapat menjadi dasar dalam perencanaan strategi riset selanjutnya, termasuk identifikasi topik prioritas, pembangunan jejaring kolaboratif internasional, dan pemetaan potensi translasi klinis dari target-target molekuler berbasis TLR4. Dengan demikian, analisis ini tidak hanya bersifat retrospektif, tetapi juga proyektif dalam mendukung pengembangan ilmu yang lebih terarah dan berdampak tinggi.

KESIMPULAN DAN SARAN

Studi ini menunjukkan bahwa *Toll-like receptor 4* (TLR4) merupakan fokus utama dalam riset penyakit kardiovaskular, dengan topik dominan meliputi inflamasi, stres oksidatif, metabolisme, dan apoptosis. Publikasi terbanyak berasal dari Tiongkok, disusul oleh Amerika Serikat dan Italia. Tiongkok mendominasi dalam jumlah publikasi, sementara Amerika Serikat unggul dalam kolaborasi internasional dan pengaruh sitasi. Penulis paling produktif adalah Li Y, Wang Y, dan Zhang Y, yang sebagian besar berasal dari institusi di Asia. Di tingkat institusi, Mashhad University of Medical Sciences dan Capital Medical University tercatat sebagai kampus paling aktif dalam publikasi. Secara umum, tren publikasi TLR4 memperlihatkan perkembangan yang multidisipliner dan kolaboratif, dengan potensi besar untuk aplikasi translasi klinis. Hasil analisis ini diharapkan dapat menjadi dasar strategis bagi pengembangan riset lebih lanjut, membangun kolaborasi internasional, dan menjadikan TLR4 sebagai target terapi kardiovaskular yang menjanjikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Saglietto A, Manfredi R, Elia E, D'Ascenzo F, DE Ferrari GM, Biondi-Zoccai G, Munzel T. Cardiovascular disease burden: Italian and global perspectives. *Minerva Cardiology and Angiology - Journals*. 2021 Jun;69(3):231-240. doi: 10.23736/S2724-5683.21.05538-9. Epub 2021 Mar 11.
2. Micheline, Truedsson M, Stagmo M, Alm Hirsch I, Malm J, Marko-Varga G, Piitulainen E. Kardiell troponin – en biomarkör för hjärt-kärlsjukdom vid KOL [Cardiac troponins - biomarkers for cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease]. *Läkartidningen*. 2020 Feb 24; 117:FTX 4. Swedish.
3. Lathief S, Inzucchi SE. Approach to diabetes management in patients with CVD. *Trends in Cardiovascular Medicine Journal*. 2016 Feb;26(2):165-79. doi: 10.1016/j.tcm.2015.05.005. Epub 2015 May 21.
4. Amukti DP, Irham L, Surono S, El Khair R, Adikusuma W, Satria R, et al. Atherosclerosis Research In The Genomic Era: Global Trends From 1983 TO 2024. *Bulgarian Cardiology*. 2024;30(4):40–8.
5. Amukti DP, Irham LM, Surono S, Adikusuma W, Chong R, El Khair R, et al. Genomic Variants And Epidemiology Of Atherosclerosis – Worldwide Correlation Analysis And Utilization Of Atherosclerosis Gene Variants For Identification Of Drug Target Candidates With Bioinformatics Approach. *Bulgarian Cardiology*. 2024;30(4):108–20.
6. Zhou L, Li JY, He PP, Yu XH, Tang CK. Resistin: Potential biomarker and therapeutic target in atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta*. 2021 Jan; 512:84-91. doi: 10.1016/j.cca.2020.11.010. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33248946.
7. Wu L, Jiang S, Zhou X, Li W, Ke J, Liu Z, Ren L, Lu Q, Li F, Tang C, Zhu L. Endothelial KDM5B Regulated by Piezo1 Contributes to Disturbed Flow-Induced Atherosclerotic Plaque Formation. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2024 Dec;28(23):e70237. Doi: 10.1111/jcmm 70237. PMID: 39643939; PMCID: PMC11624123.
8. Nguyen TTT, Yoon HK, Kim YT, Choi YH, Lee WK, Jin M. Tryptophanyl-tRNA Synthetase 1 Signals Activate TREM-1 via TLR2 and TLR4. *Biomolecules*. 2020 Sep 6;10(9):1283. doi: 10.3390/biom10091283. .
9. Planès R, Ben Haij N, Leghmari K, Serrero M, BenMohamed L, Bahraoui E. HIV-1 Tat Protein Activates both the MyD88 and TRIF Pathways To Induce Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin-10 in Human Monocytes. *Journal of Virology Journal Homepage*. 2016 Jun 10;90(13):5886-5898. doi: 10.1128/JVI.00262-16.
10. Di Pietro N, Formoso G, Pandolfi A. Physiology and pathophysiology of oxLDL uptake by vascular wall cells in atherosclerosis. *Vascular Pharmacology*. 2016 Sep;84:1-7. doi: 10.1016/j.vph.2016.05.013. Epub 2016 May 30.
11. Xiao Z, Kong B, Yang H, Dai C, Fang J, Qin T, Huang H. Key Player in Cardiac Hypertrophy, Emphasizing the Role of Toll-Like Receptor 4. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020 Nov 26;7:579036. Doi: 10.3389/fcvm 2020.579036.
12. Ren G, Bai C, Yi S, Cong Q, Zhu Y. Mechanisms and Therapeutic Strategies for MAFLD Targeting TLR4 Signaling Pathways. *Journal of Innate Immunity*. 2024;16(1):45-55. doi: 10.1159/000535524. Epub 2023 Dec 21.
13. Irham LM, Amukti DP, Adikusuma W, Singh D, Chong R, Pranata S, et al. Trends in drug repurposing for chronic hepatitis-B infection: bibliometric-based approach 1990-2024. In: *BIO Web of Conferences*. EDP Sciences; 2025.
14. Meng Y, Wang Y, Fu W, Zhang M, Huang J, Wu H, Sun L. Global trends and focuses of GLP-1RA in renal disease: a bibliometric analysis and visualization from 2005 to 2022. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2023 Dec;396(12):3347-3361. doi: 10.1007/s00210-023-02575-6. Epub 2023 Jun 30.

15. Xu X, Hu J, Lyu X, Huang H, Cheng X. Exploring the Interdisciplinary Nature of Precision Medicine: Network Analysis and Visualization. *JMIR Medical Informatics*. 2021 Jan 11;9(1): e23562. doi: 10.2196/2356.
16. Ureña-Peralta JR, Pérez-Moraga R, García-García F, Guerri C. Lack of TLR4 modifies the miRNA profile and attenuates inflammatory signaling pathways. *PLoS One*. 2020 Aug 11;15(8):e0237066. doi: 10.1371/journal.pone.0237066.
17. Wenzl FA, Ambrosini S, Mohammed SA, Kraler S, Lüscher TF, Costantino S, Paneni F. Inflammation in Metabolic Cardiomyopathy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021 Oct 4; 8:742178. Doi: 10.3389/fcvm.2021.742178.
18. Pang Y, Huang M, Lu J, Peng Z, Tang M, Huang P, Zhai Y, Lu J. Global trends in research on oxidative stress related to heart failure from 2012 to 2021: a bibliometric analysis and suggestion to researchers. *Annals of Translational Medicine*. 2023 Jan 31;11(2):54. doi: 10.21037/atm-22-6573.
19. Shabestani Monfared A, Bijani A, Tahmasbi K, Yaminfirooz M. A scientometric study of Iran and the world countries' contribution to internal medicine (1996-2019). *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2022 Summer;13(3):490-497. doi: 10.22088/cjim.13.3.490.
20. Jiang H, Liu F, Qin Z, Peng Y, Zhu J, Zhao Y, Wang J, Gong L. Bibliometric analysis of the association between periodontal disease and cardiovascular disease. *Heliyon*. 2024 May 31;10(11): e32065. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e32065.
21. Tan M, Wang J, Chen Z, Xie X. Exploring global research trends in Chinese medicine for atherosclerosis: a bibliometric study 2012-2023. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2024 Jun 17;11:1400130. Doi: 10.3389/fcvm.2024.1400130.