

PENELITIAN

Hubungan antara Jenis Kelamin dengan Ekspresi MIF (*Macrophage Migration Inhibitory Factor*) pada Limfadenitis Tuberkulosis di Nusa Tenggara Barat

Putu Diva Gayatri Jaya Putri¹, Fathul Djannah², Triana Dyah Cahyawati³

¹Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

²Staf Pengajar Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

³Staf Pengajar Bagian Radiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*Korespondensi:
divagayatri979@gmail.com

Abstrak

Latar Belakang: Sekitar 20-25% kasus tuberkulosis terjadi di luar paru sehingga dapat dikategorikan sebagai *extrapulmonary tuberculosis* (EPTB). EPTB dapat disebabkan oleh penyebaran *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) keluar dari paru-paru. Salah satu EPTB yang sering terjadi adalah limfadenitis tuberkulosis (LNTB). *Macrophage Migration Inhibitory Factor* (MIF) sebagai faktor proinflamasi sering dikaitkan dengan kejadian LNTB. Ekspresi MIF seseorang dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya adalah jenis kelamin yang sering dikaitkan pada kasus LNTB dikarenakan perbandingan jumlah penderita laki laki dibanding wanita.

Metode: Desain penelitian analitik konservatif dengan pendekatan *cross sectional* yang diperoleh dari rekam medis pasien LNTB di Nusa Tenggara Barat. Besar sampel penelitian ini berjumlah 100 yang dianalisis dengan uji kontingensi koefisien.

Hasil: Berdasarkan analisis statistik uji kontingensi koefisien didapatkan nilai *Asymp. Sig.* sebesar 0,745 dan koefisien korelasi *r* sebesar 0,32.

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jenis kelamin pada dengan ekspresi MIF pada penderita LNTB di Nusa Tenggara Barat.

Kata Kunci: Jenis Kelamin, Limfadenitis Tuberkulosis, *Macrophage Migration Inhibitory Factor*

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh kuman TB, yaitu *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) yang dapat menyerang organ paru ataupun organ tubuh lainnya¹. Penderita TB terbanyak pada tahun 2019 berada di wilayah Asia Tenggara sebanyak 44%. Di Indonesia, jumlahnya meningkat sebanyak 69% dari 331.703 pada 2015 menjadi 562.049 pada 2019². Di Provinsi Nusa Tenggara Barat (NTB) pada tahun 2022, jumlah kasus tuberkulosis paru terkonfirmasi bakteriologis yang terdaftar sebanyak 2.227 kasus, sedangkan di Kota Mataram, didapatkan sebanyak 276 pasien dengan jumlah 182 kasus pada pasien laki-laki dan 94 kasus pada pasien perempuan. Survei prevalensi tuberkulosis menyatakan prevalensi pada laki-laki 3 kali lebih tinggi dibandingkan pada perempuan^{1,3}.

Menurut *World Health Organization* (WHO), sekitar 20-25% kasus tuberkulosis terjadi di luar paru sehingga dapat dikategorikan sebagai *extrapulmonary tuberculosis* (EPTB) atau TB ekstra paru. Laporan tuberkulosis yang dirilis WHO menyebutkan bahwa EPTB di tahun 2018 menginfeksi 15% dari total 7 juta kasus yang ditemukan². EPTB disebabkan oleh penyebaran MTB keluar dari paru-paru. EPTB melibatkan organ selain paru-paru seperti pleura, kelenjar getah bening, perut, saluran genitourinaria, kulit, sendi dan tulang, atau meninges. EPTB dapat menginfeksi individu pada usia berapapun yang memiliki sistem imun tubuh lemah, serta memiliki penyakit penyerta, seperti diabetes dan HIV/AIDS^{4,5}.

Limfadenitis tuberkulosis (LNTB) merupakan salah satu gejala *extrapulmonary*

tuberculosis (EPTB) paling sering terjadi. Kasus ini juga bisa disebabkan oleh mikobakteri nontuberkulosis. Diagnosis serta penatalaksanaan LNTB umumnya berbeda dengan TB paru. Manifestasi klinis dari limfadenitis TB sendiri sangat bergantung pada lokasi anatomis dari kelenjar getah bening yang terkena dan status kekebalan individu. Diagnosis limfadenitis tuberkulosis ditegakkan dengan pemeriksaan histopatologi bersama dengan apusan basil tahan asam (BTA) dan kultur BTA dari bahan kelenjar getah bening⁶. *Macrophage Migration Inhibitor Factor* (MIF) atau yang dikenal sebagai faktor penghambat migrasi makrofag merupakan sitokin yang di produksi oleh makrofag yang dapat berkontribusi pada inflamasi serta untuk mengendalikan infeksi. Makrofag dengan kadar MIF yang rendah akan menunjukkan penurunan produksi sitokin dan oksigen reaktif sehingga dapat menghambat eradikasi mikobakteri. MIF dapat dikatakan penting dalam respons imun bawaan terhadap mikobakteri. MIF dengan ekspresi yang rendah juga dapat memberikan peningkatan risiko penyakit TB pada beberapa populasi⁷. Kadar MIF sering dikaitkan dengan faktor jenis kelamin pada kasus LNTB dikarenakan perbandingan jumlah kasus yang terjadi pada laki-laki dan wanita. Suatu penelitian mengatakan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara jenis kelamin pasien dan

HASIL

kadar MIF. Rata-rata tingkat MIF pada laki-laki adalah 7,109 ng/ml dan 5,738 ng/ml pada perempuan, sehingga tidak ada perubahan signifikan pada tingkat rata-rata serum MIF antara pria dan wanita yang ditemukan pada penelitian tersebut. Namun, berbeda dengan penelitian lain yang melaporkan bahwa kadar MIF secara signifikan lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan wanita. Meskipun banyak hipotesis yang menjelaskan tingkat MIF lebih tinggi pada pria yang lebih muda, korelasi positif antara kadar plasma MIF dan testosteron menunjukkan bahwa MIF dimodulasi secara langsung dan atau tidak langsung oleh testosteron, didukung oleh penemuan ekspresi MIF di organ sensitif testosteron, prostat, dan testis⁸. Dengan adanya masalah tersebut, maka penulis bermaksud untuk melakukan penelitian mengenai hubungan antara ekspresi MIF dengan jenis kelamin pada limfadenitis TB.

METODE

Pada penelitian ini, penelitian yang digunakan adalah analitik konservatif dengan metode pendekatan *cross sectional*. Data yang digunakan merupakan data sekunder yang berasal dari rekam medis pasien yang terdiagnosis LNTB. Variabel bebas pada penelitian ini adalah jenis kelamin, sedangkan variabel terikat adalah kadar MIF. Metode pengambilan sampel rekam medis menggunakan teknik *consecutive sampling* dengan jumlah sampel sebanyak 100. Beberapa kriteria inklusi pada penelitian ini adalah penderita yang terdiagnosis LNTB secara histopatologi di Laboratorium patologi anatomi RSUD Provinsi NTB, RSI Siti Hajar Mataram, RS Bhayangkara Mataram, RSAD Wira Bhakti, RS Cahaya Medika, RSUD Dompu, dan Klinik Sinar Medica pada bulan Januari-Desember 2019. Sedangkan, kriteria eksklusi meliputi catatan rekam medis yang tidak lengkap, pasien yang ditegakkan diagnosis limfadenitis tuberkulosisnya melalui metode selain histopatologi serta blok sediaan yang kurang dari 5 mm. Data kemudian dianalisis dengan menggunakan aplikasi *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) dengan menggunakan uji kontingensi koefisien untuk mengetahui hubungan antara kadar MIF dan jenis kelamin pada penderita limfadenitis tuberkulosis di Nusa Tenggara Barat. Penelitian ini telah desain disetujui oleh komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Mataram dengan No.028/UNI8.F7/ETIK/2022.

Karakteristik Sampel

Pada penelitian ini, sampel diperoleh dari beberapa kabupaten dan kota di Nusa Tenggara Barat, yaitu Mataram, Lombok Tengah, Lombok Timur, Lombok Barat, Lombok Utara, Bima, Dompu, dan Sumbawa dengan responden terbanyak berasal dari Mataram sebanyak 28 responden (28%) diikuti dengan Lombok Barat sebanyak 25 responden (25%). Pada penelitian ini, responden memiliki rentang usia 0-74 tahun dengan sebagian besar responden berusia rata-rata 20-31 tahun sebanyak 35 (35%) responden diikuti dengan usia 32-40 tahun sebanyak 26 (26%) responden. Untuk data jenis kelamin perempuan didapatkan sebanyak 54 (54%) responden dan jenis kelamin laki-laki sebanyak 46 (46%) responden. Untuk tingkat ekspresi MIF yang di gambarkan melalui *immunoreactive score* (IRS), didapatkan IRS 0-1

(negatif) yang mendominasi sebanyak 79 responden diikuti dengan IRS 2 (lemah) sebanyak 21 responden.

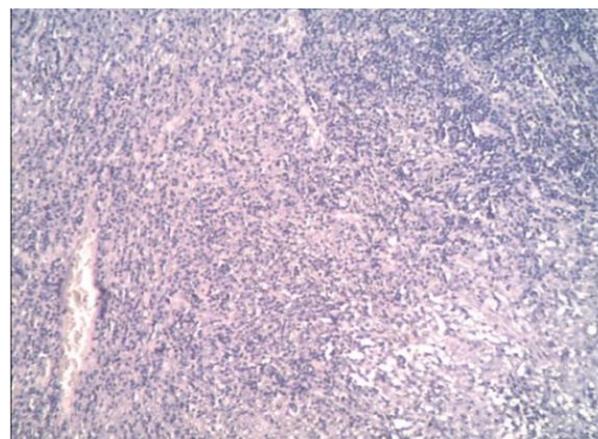
Tabel 1. Karakteristik Responden

Karakteristik	Frekuensi	Persentase (%)
Asal Responden		
Mataram	28	28
Lombok Barat	25	25
Lombok Timur	5	5
Lombok Tengah	9	9
Lombok Utara	3	3
Bima	6	6
Dompu	13	13
Sumbawa	4	4
Tidak ada data	7	7
Jenis Kelamin		
Laki-laki	46	46
Perempuan	54	54
Umur Responden (tahun)		
0-1	1	1
2-10	4	4
11-19	16	16
20-31	35	35
32-40	26	26
41-50	7	7
51-60	6	6
>60	5	5
Ekspresi MIF		
IRS 0	36	36
IRS 1	43	43
IRS 2	21	21

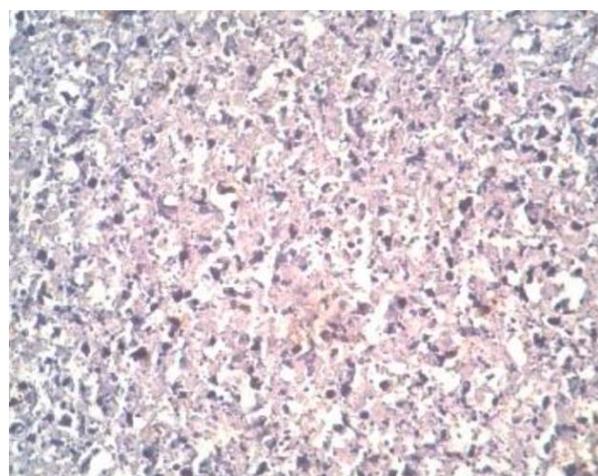
Gambaran kadar MIF pada penelitian ini memiliki karakteristik sampel tidak seimbang, yaitu responden dengan kadar MIF negatif sebanyak 79 responden dan kadar MIF lemah sebanyak 21 responden. Jumlah sampel berdasarkan jenis kelamin hampir seimbang yaitu, laki-laki sebanyak 46 orang dan perempuan sebanyak 54 orang. Berdasarkan hasil analisis, pada tabel tabulasi silang memuat informasi hubungan antara kadar MIF dan jenis kelamin. Responden yang memiliki kadar MIF negatif dengan jenis kelamin perempuan didapatkan sebanyak 42 responden dan dengan jenis kelamin laki laki sebanyak 37 responden. Selanjutnya, responden berjenis kelamin perempuan yang memiliki kadar MIF lemah sebanyak 12 responden dan berjenis kelamin laki-laki didapatkan sebanyak 9 responden.

Tabel 2. Tabulasi Silang Hubungan Kadar MIF dengan Jenis Kelamin

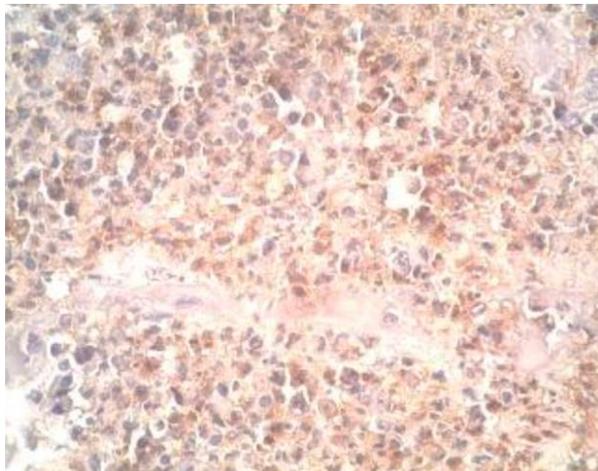
		Jenis Kelamin	
		Perempuan	Laki-laki
MIF	Negatif	42	37
	Lemah	12	9



Gambar 1. Pemeriksaan ekspresi MIF dengan pewarnaan IHC untuk nilai *immunoreactive score* (IRS) 0 (negatif).



Gambar 2. Pemeriksaan ekspresi MIF dengan pewarnaan IHC untuk nilai *immunoreactive score* (IRS) 1 (negatif).



Gambar 3. Pemeriksaan ekspresi MIF dengan pewarnaan IHC untuk nilai *immunoreactive score* (IRS) 2 (lemah).

PEMBAHASAN

Karakteristik Sampel

Responden penelitian yang dilibatkan sebanyak 100 responden dengan karakteristik berdasarkan jenis kelamin didominasi oleh jenis kelamin perempuan sebanyak 54 responden, sedangkan 46 responden lainnya berjenis kelamin laki laki. Karakteristik serupa juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Rusmini *et al* (2019) yang melibatkan 54 responden berjenis kelamin perempuan dari total 92 responden penelitian⁹. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Purohit *et al* (2009) didapatkan karakteristik jenis kelamin yang didominasi oleh responden berjenis kelamin perempuan, yaitu sebanyak 149 dari total 219 responden¹⁰. Sama halnya dengan penelitian Ambreen *et al* (2021) yang didominasi oleh responden berjenis kelamin perempuan sebanyak 36 responden dari total 48 responden¹¹.

Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Khan *et al* (2010) mendapatkan karakteristik responden yang berbeda, responden didominasi oleh jenis kelamin laki-laki, yaitu 58 dari total 109¹². Sama halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Shun *et al* (2005) responden di dominasi oleh jenis kelamin laki-laki sejumlah 54 responden dan jenis kelamin perempuan sejumlah 36 responden¹³. Alasan yang mendasari dominasi laki-laki pada beberapa penelitian tersebut diantaranya, seperti kebiasaan merokok, minum alkohol, dan ketidakpatuhan minum obat sehingga dapat

menurunkan imunitas tubuh dan lebih mudah terkena penyakit TB¹. Sedangkan, menurut Rokhmah *et al* (2013) dan Purohit *et al* (2009), kasus LNTB terjadi lebih banyak pada perempuan dikarenakan stigma serta rendahnya akses serta kontrol perempuan dalam pengelolaan sumber daya untuk kesehatan, perbedaan dalam hormonal yang mempengaruhi sistem kekebalan, perbedaan status ekonomi antara perempuan dan lelaki di beberapa negara berkembang, dan pada perempuan biasanya cenderung memeriksakan dirinya lebih awal dibandingkan laki-laki yang sering menunda^{10,14}.

Untuk karakteristik ekspresi MIF pada penelitian ini didapatkan kadar MIF negatif, yaitu sebanyak sampel 79 responden sedangkan kadar MIF lemah sebanyak 21 responden. Sama halnya dengan karakteristik ekspresi MIF dalam penelitian lain yang dilakukan Shun *et al* (2005), ditemukan responden dengan ekspresi MIF negatif lebih mendominasi daripada dengan MIF positif, yaitu sebanyak 54 responden dari total 90 responden¹³.

Hubungan antara kadar MIF dengan Jenis Kelamin

Berdasarkan studi literatur peneliti, banyak penelitian yang membahas mengenai keterkaitan ekspresi MIF dengan jenis kelamin pada beberapa penyakit, namun merupakan penelitian pertama yang secara langsung membahas mengenai hubungan antara jenis kelamin dan kadar MIF pada pasien limfadenitis tuberkulosis. Hasil uji statistik yang diperoleh peneliti terkait korelasi ekspresi MIF dengan jenis kelamin pada penderita limfadenitis tuberkulosis mendapatkan hasil nilai P sebesar 0.745 diartikan nilai P >0,05, dan koefisien korelasi (nilai r) didapatkan 0,32 hubungan antar variabel masuk dalam kategori lemah, sehingga dapat dikatakan bahwa korelasi atau hubungan antara kedua variabel tersebut lemah. Hasil penelitian ini juga didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Yamada *et al* (2002) dan Younan *et al* (2015) yang menyatakan bahwa tidak ada korelasi signifikan antara peningkatan ekspresi MIF dengan jenis kelamin, riwayat keluarga, dan juga usia^{15,16}. Sama halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Caltabiano *et al* (2021) yang mengatakan bahwa tidak ada korelasi yang ditemukan antara tingkat MIF dan jenis kelamin¹⁷.

MIF dapat meningkatkan regulasi reseptor seperti *Toll Light Receptor 4* (TLR4). Makrofag yang kekurangan MIF kurang responsif terhadap *lypopolysaccharide* (LPS) bakteri karena penurunan regulasi ekspresi permukaan TLR4. Makrofag dengan kadar MIF yang rendah juga akan mengakibatkan penurunan ekspresi reseptor dalam pengenalan pola dektin-1 sehingga menjadi kurang responsif terhadap glukon mikobakteri dan mengakibatkan gangguan eradikasi mikobakteri^{18,7}. Peningkatan ekspresi MIF pada seseorang dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya adalah durasi penyakit, pernyataan tersebut didukung oleh penelitian Younan *et al* (2015) yang mengatakan bahwa semakin lama durasi penyakit, semakin tinggi kadar MIF¹⁶. Namun, dari rekam medik yang digunakan oleh peneliti, tidak ditemukan data mengenai durasi penyakit dari responden, kemungkinan hal tersebut dapat mempengaruhi hasil penelitian ini sehingga dapat dikatakan tidak berhubungan.

KESIMPULAN

Tidak ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan ekspresi MIF pada penderita limfadenitis tuberkulosis di Nusa Tenggara Barat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. (2018). Tuberkulosis (TB). *Tuberkulosis*, 1(april), 2018.
2. WHO. (2019). WHO TB Report 2019. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data World*.
3. Dinas Kesehatan Provinsi NTB. (2022). Angka Kesembuhan Penderita Tuberkulosis (TB) Provinsi NTB Tahun 2022.
4. Lee, J. Y. (2015). Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 78(2), 47–55. <https://doi.org/10.4046/trd.2015.78.2.47>
5. Moule, M. G., & Cirillo, J. D. (2020). Mycobacterium tuberculosis Dissemination Plays a Critical Role in Pathogenesis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10(February), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00065>.
6. Gandhare, A., & Mahashur, A. (2017). Tuberculosis of the lymph nodes: Many facets, many hues. *Astrocyte*. https://doi.org/10.4103/astrocyte.astrocyte_65_17.
7. Das, R., Koo, M. S., Kim, B. H., Jacob, S. T., Subbian, S., Yao, J., Leng, L., Levy, R., Murchison, C., Burman, W. J., Moore, C. C., Michael Scheld, W., David, J. R., Kaplan, G., MacMicking, J. D., & Bucala, R. (2013). Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is a critical mediator of the innate immune response to Mycobacterium tuberculosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. <https://doi.org/10.1073/pnas.1301128110>.
8. Younan, D. N. A., Agamia, N., Elshafei, A., & Ebeid, N. (2015). Serum level of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in Egyptians with alopecia areata and its relation to the clinical severity of the disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. <https://doi.org/10.1002/jcla.21731>.
9. Rusmini, H., Ariza, R., & Sari, N. R. P. (2019). Characteristics of Lymphadenitis in Hospitalised Patients Bandar Lampung-Indonesia. *Malahayati International Journal of Nursing and Health Science*, 2(1), 14–19. <https://doi.org/10.33024/minh.v2i1.1059>.
10. Purohit, M. R., Mustafa, T., Mørkve, O., & Sviland, L. (2009). Gender differences in the clinical diagnosis of tuberculous lymphadenitis-a hospital-based study from Central India. *International Journal of Infectious Diseases*, 13(5), 600–605. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.06.046>
11. Ambreen, A., Khaliq, A., Naqvi, S. Z. H., Tahir, A., Mustafa, M., Chaudhary, S. U., Mirza, S., & Mustafa, T. (2021). Host biomarkers for monitoring therapeutic response in extrapulmonary tuberculosis. *Cytokine*, 142(March), 155499. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155499>.
12. Khan, A. H., Sulaiman, S. A. S., Muttalif, A. R., Hassali, M. A., & Khan, T. M. (2010). Tuberculous lymphadenitis at Penang General Hospital, Malaysia. *Medical Principles and Practice*, 20(1), 80–84. <https://doi.org/10.1159/000319764>.
13. Shun, C., Lin, J., Huang, S., Lin, M., & Wu, M. (2005). Expression of macrophage migration inhibitory factor is associated with enhanced angiogenesis and advanced stage in gastric carcinomas. *World Journal of Gastroenterology*, 11(24), 3767–3771.
14. Rokhmah, D. (2013). Gender dan Penyakit Tuberkulosis: Implikasinya Terhadap Akses Layanan Kesehatan Masyarakat Miskin yang Rendah. *Kesmas: National Public Health Journal*, 7(10), 447. <https://doi.org/10.21109/kesmas.v7i10.3>

15. Yamada, G., Shijubo, N., Takagi-Takahashi, Y., Nishihira, J., Mizue, Y., Kikuchi, K., & Abe, S. (2002). Elevated levels of serum macrophage migration inhibitory factor in patients with pulmonary tuberculosis. *Clinical Immunology*, 104(2), 123–127. <https://doi.org/10.1006/clim.2002.5255>.
16. Younan, D. N. A., Agamia, N., Elshafei, A., & Ebeid, N. (2015). Serum level of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in Egyptians with alopecia areata and its relation to the clinical severity of the disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*.
17. Caltabiano, R., De Pasquale, R., Piombino, E., Campo, G., Nicoletti, F., Cavalli, E., Mangano, K., & Fagone, P. (2021). Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) and Its Homologue d-Dopachrome Tautomerase (DDT) Inversely Correlate with Inflammation in Discoid Lupus Erythematosus. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(1). <https://doi.org/10.3390/molecules26010184>.
18. Bilsborrow, J. B., Doherty, E., Tilstam, P. V., & Bucala, R. (2019). Macrophage migration inhibitory factor (MIF) as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 23(9), 733–744. <https://doi.org/10.1080/14728222.2019.1656718>.