



## ARTIKEL PENELITIAN—RESEARCH ARTICLE

# Hubungan antara Umur dengan Ekspresi MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor) pada Penderita Limfadenitis Tuberkulosis

Nimas Resti<sup>1</sup>, Fathul Djannah<sup>2\*</sup>, Philip Habib<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

<sup>2</sup>Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

<sup>3</sup>Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

\*Korespondensi:

fdjannah354@gmail.com

### Abstrak

**Latar belakang:** Prevalensi TB ekstra paru pada tahun 2019 dilaporkan mencapai sekitar 16% dari 7,1 juta kasus kejadian TB di dunia. Di Indonesia dengan insidensi tinggi tuberkulosis, limfadenitis tuberkulosis merupakan kasus tersering dari TB ekstra paru. MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor) merupakan salah satu sitokin yang berperan dalam mempengaruhi ketahanan tubuh pasien limfadenitis TB. Kadar MIF pada setiap tingkatan umur berbeda-beda, mulai dari lahir hingga dewasa. Terdapat perbedaan hasil dari penelitian-penelitian sebelumnya terkait hubungan antara umur dengan ekspresi MIF, beberapa menyatakan keduanya memiliki hubungan, sedangkan yang lainnya menyatakan sebaliknya. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara umur dengan ekspresi MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor) pada penderita limfadenitis tuberkulosis.

**Metode:** Desain penelitian menggunakan rancangan penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan cross-sectional. Pemilihan sampel menggunakan consecutive sampling, yang diperoleh dari data rekam medis penderita limfadenitis tuberkulosis di Nusa Tenggara Barat berupa sampel blok parafin. Besar sampel penelitian berjumlah 100 orang dengan analisis statistik menggunakan uji korelasi rank spearman.

**Hasil:** Total subjek penelitian berjumlah 100 orang, 54 sampel perempuan dan 46 sampel laki-laki. Penelitian ini didominasi oleh responden dengan rentang umur 20-60 tahun (74,0%), lalu diikuti oleh rentang umur 11-19 tahun (16,0%). Immunoreactive score yang dominan dalam penelitian ini yaitu IRS 1 (43,0%). Hasil dari uji korelasi spearman didapatkan nilai  $p = 0.567$  dan ( $r$  didapat)  $< r$  minimal (0,4).

**Kesimpulan:** Tidak terdapat hubungan antara umur dengan ekspresi MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor) pada penderita limfadenitis tuberkulosis.

**Kata Kunci:** MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor), umur, limfadenitis tuberkulosis, immunoreactive score, pewarnaan IHC.

## PENDAHULUAN

Tuberkulosis merupakan penyakit dengan insidensi yang tinggi di hampir setiap negara. Data WHO Global Report tahun 2020 mencatat kasus TB yang terjadi di Indonesia pada tahun 2019 yaitu sebanyak 312 kasus per 100.000 populasi. Banyaknya kasus TB yang ada di Indonesia membuat Indonesia termasuk ke dalam 30 negara yang menyumbang beban TB tinggi yaitu sebanyak 8,5%

dari total kasus TB di dunia (1). Tuberkulosis, berdasarkan lokasi anatominya ada yang disebut TB paru dan TB ekstra paru, disebut TB paru yaitu ketika TB tersebut hanya menyerang bagian parenkim paru saja. Sedangkan untuk TB yang menyerang organ tubuh selain paru disebut sebagai TB ekstra paru (2). Tidak jauh berbeda dengan prevalensi penyakit tuberkulosis secara umum, insidensi dari TB ekstra paru juga dapat dikatakan



cukup tinggi yaitu sekitar 16% dari 7,1 juta kasus kejadian TB di dunia pada tahun 2019 (1).

Kasus TB ekstra paru pada umumnya dapat berkembang dari adanya penyakit TB paru, dalam hal ini biasa disebut TB diseminata. TB ekstra paru biasanya disebut atau dinamai berdasarkan organ yang diserangnya, misalnya seperti pleuritis TB, meningitis TB, limfadenitis TB, dan TB organ-organ yang lain (3). Di Indonesia dengan insidensi tinggi Tuberkulosis, limfadenitis Tuberkulosis merupakan kasus tersering dari TB ekstra paru (2). Masalah limfadenitis TB perlu menjadi perhatian, pada penderita limfadenitis TB terdapat faktor eksternal dan internal yang mempengaruhi dari kesembuhan serta keparahan penyakit. Faktor eksternal, seperti resistensi dari bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan juga lingkungan. Sedangkan, untuk faktor internal yaitu seperti status gizi pasien, kepatuhan pasien dalam mengonsumsi obat, serta gen yang juga banyak mengambil peran dalam mempengaruhi ketahanan tubuh pasien. Saat ini, sudah banyak diteliti terkait gen ataupun beberapa sitokin yang berperan penting dalam mempengaruhi ketahanan tubuh pasien limfadenitis TB. Salah satunya yaitu MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor).

MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor) merupakan salah satu sitokin yang berperan dalam mempengaruhi ketahanan tubuh pasien limfadenitis TB. MIF dapat memainkan peran pengaturan dari sistem kekebalan tubuh dengan cara menghambat migrasi makrofag dan mendorong pengumpulan, infiltrasi, dan proliferasi makrofag di tempat inflamasi serta dapat mengeluarkan beberapa faktor sel yang memainkan peran sentral dalam regulasi imunologi (4). Selain itu, MIF juga dapat memainkan peran dalam pengaturan fungsi makrofag dalam pertahanan host melalui penekanan efek anti-inflamasi glukokortikoid (5).

Karena fungsinya yang merupakan mediator penting dari respon imun dan inflamasi host, MIF sering digunakan sebagai salah satu biomarker inflamasi. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa kadar plasma MIF meningkat pada pasien dengan limfadenitis TB aktif dan menurun dengan pengobatan TB yang berhasil (6). Tingkat serum MIF normal berada dalam kisaran 2-6 ng/mL, tetapi dalam stresor akut dan/atau rangsangan inflamasi, kadar MIF dapat meningkat menjadi beberapa kali lipat (7).

Kadar MIF tidak selalu sama pada setiap individu, kadar tersebut dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya yaitu umur. Kadar MIF biasanya akan bervariasi tergantung tingkatan umur, mulai dari newborn hingga dewasa. Dikatakan bahwa kadar MIF pada newborn dapat meningkat lebih tinggi jika dibandingkan dengan dewasa ketika individu tersebut terinfeksi oleh suatu bakteri (8-10).

Dalam hal ini, memang terdapat perbedaan dalam hasil penelitian terkait dengan apakah umur itu memang merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap kadar dari MIF ketika seorang individu terinfeksi oleh suatu bakteri. Pada penelitian yang dilakukan tahun 2021 di Iran, menyatakan bahwa tidak ada hubungan atau korelasi yang signifikan antara umur dengan level/konsentrasi dari MIF (11).

Akibat adanya perbedaan tersebut dan untuk saat ini penelitian yang membahas terkait hubungan antara umur dengan konsentrasi MIF hanya tersedia untuk penyakit non-LNTB, sedangkan untuk penelitian yang membahas terkait hubungan antara umur dan konsentrasi MIF pada penderita limfadenitis tuberkulosis sejauh ini masih belum ada. Oleh karena itulah peneliti ingin melakukan penelitian ini, yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antara umur dengan ekspresi MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor) pada penderita limfadenitis tuberkulosis.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain deskriptif analitis dengan metode pendekatan cross sectional. Data yang digunakan merupakan data sekunder yang berasal dari rekam medis pasien yang terdiagnosis LNTB yaitu berupa sampel blok parafin, dimana pengambilan data atau sampel pada penelitian ini dilakukan pada bulan April-September 2021 di laboratorium patologi anatomi RSUD Provinsi NTB, RSI Siti Hajar Mataram, RS BHAYANGKARA, RSAD WIRA BHAKTI, RS Cahaya Medika, RSUD Dompur, dan Klinik Sinar Medica. Sedangkan, untuk pemeriksaan IHC MIFnya dilakukan di laboratorium patologi anatomi RS Akurat Semarang. Populasi target pada penelitian ini adalah semua penderita yang terdiagnosis LN-TB secara histopatologi di



Laboratorium patologi anatomi RSUD Provinsi NTB, RSI Siti Hajar Mataram, RS BHAYANGKARA, RSAD WIRA BHAKTI, RS Cahaya Medika, RSUD Dompu, dan Klinik Sinar Medica pada bulan Januari – Desember 2019 yang memenuhi kriteria inklusi. Variabel bebas pada penelitian ini adalah umur pasien penderita LNTB, sedangkan variabel terikatnya adalah ekspresi MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor). Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini dengan consecutive sampling. Sampel minimal penelitian ini ditetapkan sebanyak 51 kasus. Sedangkan untuk jumlah sampel penelitian yaitu sebanyak 100 sampel. Analisa data dalam penelitian ini dilakukan menggunakan SPSS Statistics Version 22 berupa uji statistik deskriptif untuk mengetahui karakteristik data, uji normalitas dengan uji Kolmogorov-Smirnov, dan uji hipotesis menggunakan uji non parametrik yaitu uji korelasi rank spearman. Penelitian ini telah disetujui oleh komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Mataram.

## HASIL

### Karakteristik Sampel

Pada penelitian ini, sampel blok parafin yang digunakan diambil dari beberapa rumah sakit yang tersebar di kabupaten/kota di Provinsi Nusa Tenggara Barat. Sampel/responden pada penelitian memiliki alamat asal yang bervariasi, kabupaten/kota yang menjadi alamat asal dari responden/sampel pada penelitian ini yaitu, Mataram, Lombok Barat, Lombok Tengah, Lombok Timur, Lombok Utara, Bima, Dompu, Sumbawa, dan ada beberapa data yang tanpa keterangan alamat asal, dengan responden terbanyak berasal dari kota Mataram. Selain ditinjau dari karakteristik sampel berupa alamat asal, karakteristik sampel lainnya yang dapat kita tinjau dalam penelitian ini yaitu berupa jenis kelamin dan umur pasien. Berdasarkan karakteristik jenis kelamin yang terlibat dalam penelitian ini terdiri dari 54 responden (54,0%) berjenis kelamin perempuan dan 46 orang responden berjenis kelamin laki-laki. Sedangkan dari segi usia, rentang umur yang dikatakan mendominasi dalam penelitian ini yaitu

rentang umur 20-60 tahun, lalu diikuti oleh rentang umur 11-19 tahun sebanyak (16%) dari total jumlah sampel.

Tabel 1. Karakteristik Responden

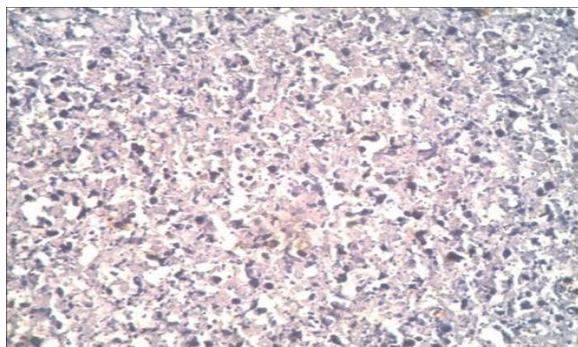
Karakteristik	Kriteria	Frekuensi	Persentase
<b>Asal Responden</b>	Mataram	28	28,0%
	Lombok Tengah	9	9,0%
	Lombok Timur	5	5,0%
	Lombok Barat	25	25,0%
	Lombok Utara	3	3,0%
	Bima	6	6,0%
	Dompu	13	13,0%
	Sumbawa	4	4,0%
	Tidak Ada Keterangan	7	7,0%
<b>Total</b>		100	100,0%
<b>Jenis</b>	Laki-laki	46	46,0%
	Perempuan	54	54,0%
<b>Total</b>		100	100,0%
<b>Umur Responden</b>	0-1 tahun	1	1,0%
	2-10 tahun	4	4,0%
	11-19 tahun	16	16,0%
	20-60 tahun	74	74,0%
	>60 tahun	5	5,0%
<b>Total</b>		100	100,0 %
<b>Ekspresi MIF (Immunoreactive Score (IRS))</b>	0	36	36,0%
	1	43	43,0%
	2	21	21,0%
<b>Total</b>		100	100,0%

### Distribusi Ekspresi MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor)

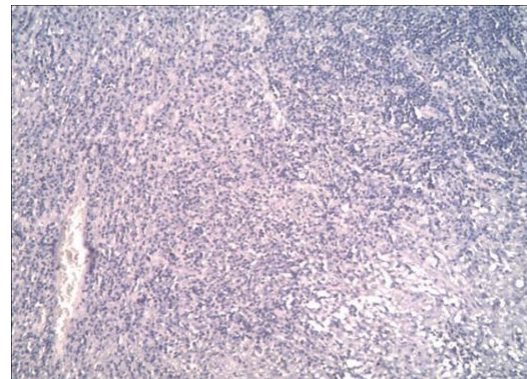
Pemeriksaan ekspresi MIF pada penelitian ini menggunakan immunoreactive score (IRS) yang merupakan hasil perkalian antara skor persentase sel imunoreaktif dan skor intensitas warna pada sel imunoreaktif pada pewarnaan IHC. Immunoreactive score (IRS) biasanya dari skor 0-12. Namun, pada penelitian ini sampel/responden penelitian hanya memiliki immunoreactive score (IRS) berkisar antara IRS 0-2. Dengan frekuensi skor IRS terbanyak didominasi oleh nilai IRS 1 yaitu sebanyak 43 sampel.

Tabel 2. Ekspresi MIF (immunoreactive score (IRS))

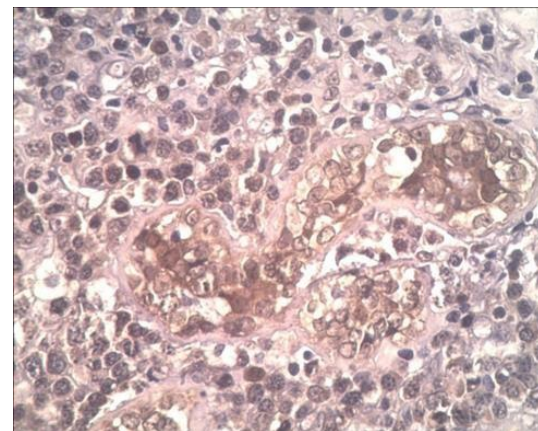
Ekspresi MIF (immunoreactive score (IRS))	Frekuensi	Persentase
0	36	36,0%
1	43	43,0%
2	21	21,0%
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100,0%</b>



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



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



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

Hubungan antara ekspresi MIF dengan umur responden atau subjek penelitian





Tabel 3. Korelasi antara umur dengan ekspresi MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor) pada penderita limfadenitis tuberkulosis

Variabel Dependent	Variabel Independen	Koefisien Korelasi	P
Ekspresi MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor)	Umur responden	.058	.567

Tabel di atas menunjukkan data korelasi atau hubungan antara umur dengan ekspresi MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor) pada penderita limfadenitis tuberkulosis, P value yang didapatkan dalam penelitian ini yaitu sebesar 0.567 (P value > 0,05) yang artinya H<sub>0</sub> penelitian diterima dan artinya tidak terdapat hubungan antara umur dengan ekspresi MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor) pada penderita limfadenitis tuberkulosis. Untuk koefisien korelasi (r didapat) < r minimal (0,4) sehingga dapat dikatakan antara kedua variabel penelitian tidak memiliki hubungan klinis dan hubungan antara kedua variabel itu sangat lemah dengan arah hubungan yang positif.

## PEMBAHASAN

### Karakteristik Sampel

Dalam penelitian ini melibatkan responden dengan jumlah 100 orang yang berasal dari berbagai daerah di Provinsi Nusa Tenggara Barat. Jumlah responden tersebut didapatkan setelah dilakukan pemilihan responden berdasarkan kriteria eksklusi dan inklusi yang sudah disepakati pada awal penelitian. Penelitian ini, lebih banyak didominasi oleh responden dengan jenis kelamin perempuan dibanding laki-laki dengan jumlah responden perempuan yaitu sebanyak 54 orang dan laki-laki sebanyak orang 46 orang. Sama halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Singh dan Tiwari di India, pada penelitian itu rasio responden perempuan dengan kasus limfadenitis tuberkulosis lebih banyak jika dibandingkan dengan laki-laki yaitu dengan rasio 1:1,43 atau perempuan 120 (58,8%)

berbanding laki-laki 84 (41,2%) (12). Proporsi ini juga didukung lagi oleh penelitian yang dilakukan Muluye et.al tahun 2013 di Etiopia dengan rasio kasus limfadenitis tuberkulosis pada penelitian tersebut yaitu 0,9:1 untuk laki-laki : perempuan (13). Dalam studi yang ada, hubungan antara rasio kasus insidensi yang lebih tinggi pada perempuan dengan LNTB tidak diketahui dengan baik. Namun, beberapa laporan telah menunjukkan bahwa perbedaan faktor nekrosis tumor, interleukin-10, jumlah limfosit CD4+, endokrin, dan faktor sosial, ekonomi dan budaya kemungkinan mempengaruhi perkembangan LNTB. Selain itu, Katsnelson (2017) juga membahas bahwa kehamilan, diabetes, kekurangan vitamin D dan konsumsi protein yang rendah merupakan faktor potensial yang terkait dengan LNTB (14). Dalam studi yang dilakukan di Bangladesh juga dibahas terkait mengapa lebih banyak insidensi limfadenitis tuberkulosis yang terjadi pada perempuan, hal itu diakibatkan oleh mayoritas perempuan yang cenderung tinggal atau bekerja di dalam rumah mereka dalam lingkungan yang tertutup. Jadi, ventilasi udara yang lebih sedikit cenderung meningkatkan risiko perkembangan penyakit menular (15).

Dalam penelitian ini, juga terdapat variasi dalam karakteristik umur responden. Responden dengan rentang umur 20-60 tahun memiliki jumlah proporsi tertinggi jika dibandingkan dengan yang lain, yaitu sebanyak 74% dari total 100 responden penelitian. Rentang umur 11-19 tahun juga memiliki rasio yang cukup tinggi dalam penelitian ini yaitu 16 orang (16%). Kelompok dengan prevalensi tertinggi ini juga didukung oleh penelitian Muluye et.al, dimana dalam penelitian tersebut kelompok usia 15-24 tahun memiliki prevalensi tertinggi limfadenitis tuberkulosis diikuti oleh mereka yang berusia 25-34 tahun (13). Hal serupa juga terjadi pada penelitian yang dilakukan di Bangladesh pada tahun 2016 dimana rentang umur 16-30 tahun memiliki prevalensi tertinggi pada penelitian ini yaitu sebanyak 40 (61,5%) (15). Hasil penelitian yang dilakukan di Penang General Hospital, Malaysia juga turut mendukung hasil-hasil penelitian sebelumnya terkait rentang umur yang memiliki prevalensi tertinggi dalam kasus limfadenitis TB.



Dalam hal usia, kejadian limfadenitis TB signifikan lebih tinggi pada kelompok usia 21-30 tahun diikuti oleh 31-40, dan 41-50 tahun. Alasan tingginya insiden ini pada kelompok usia 21-30 tahun mungkin karena melemahnya sistem kekebalan akibat merokok, yang secara tidak langsung dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi oportunistik (16).

Mengenai karakteristik ekspresi MIF pada penelitian ini didominasi oleh nilai immunoreactive score (IRS) I sebesar 43%, lalu diikuti oleh nilai immunoreactive score (IRS) 0 sebanyak 36 orang (36%). Temuan ini juga serupa dengan hasil penelitian yang dilakukan di Beijing, China oleh Shun et.al tahun 2005, dimana kelompok dengan nilai ekspresi MIF negatif (IRS : 0-1) lebih mendominasi daripada proporsi responden dengan MIF positif. Dimana dalam penelitian tersebut jumlah subjek dengan immunoreactive score (IRS : 0-1) sebanyak 54 orang dari total 90 orang (60%) (17).

#### Hubungan antara Umur dengan Ekspresi MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor)

Hasil analisis statistik yang diperoleh antara umur dengan ekspresi MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor) didapatkan hasil P value yaitu sebesar 0.567 (P value > 0,05) yang artinya tidak terdapat hubungan antara umur dengan ekspresi MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor) pada penderita limfadenitis tuberkulosis. Untuk koefisien korelasi ( $r$  didapat) <  $r$  minimal (0,4) sehingga dapat dikatakan antara kedua variabel penelitian tidak memiliki hubungan klinis dan hubungan antara kedua variabel itu sangat lemah dengan arah hubungan yang positif. Hasil penelitian ini juga didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Haghi et.al dan Shun et.al, yang menyatakan bahwa tidak ada korelasi signifikan secara statistik antara umur dengan ekspresi MIF (11,17).

Saat ini, banyak penelitian yang telah mengamati terkait korelasi antara umur dengan ekspresi MIF pada beberapa penyakit. Namun, untuk penelitian yang membahas korelasi antara umur dan ekspresi MIF pada penderita limfadenitis

tuberkulosis saat ini masih jarang, bahkan sepengetahuan peneliti, penelitian ini merupakan penelitian yang pertama yang membahas secara langsung mengenai hubungan antara umur dengan ekspresi MIF pada penderita limfadenitis tuberkulosis.

Sebagai faktor proinflamasi, MIF diekspresikan dalam sel atau jaringan seperti sel inflamasi, kardiomyosit, sel islet, hipotalamus, dan pembuluh darah. MIF juga merupakan sitokin imunoregulasi yang memainkan peran penting dalam patofisiologi dari limfadenitis tuberkulosis (18). Tidak seperti kebanyakan sitokin inflamasi, MIF secara konstitutif disintesis dan disimpan dalam vesikel intraseluler. Ketika stressor akut atau stimulus inflamasi muncul, MIF kemudian dilepaskan dari sel-sel melalui proses yang melibatkan the Golgi-associated chaperone protein p115 (7). Dalam hal ini, ekspresi MIF sangat berguna selama fase inflamasi namun akan menjadi berbahaya juga jika diekspresikan secara berlebihan selama fase infeksi akut (19). Ekspresi MIF pada setiap orang bisa saja berbeda karena dalam hal ini ekspresinya sangat bergantung dengan banyak faktor. Perlu digaris bawahi bahwa pada penelitian ini hasil yang didapatkan yaitu tidak ada hubungan atau korelasi antara umur dengan ekspresi MIF pada penderita limfadenitis tuberkulosis. Hal ini mungkin terjadi karena ada banyak faktor yang mempengaruhi dari ekspresi MIF pada seseorang, salah satunya yaitu durasi sakit, pada penelitian yang dilakukan oleh Sam et.al tahun 2021 dikatakan bahwa durasi penyakit memiliki keterkaitan dengan ekspresi MIF (20). Sedangkan dalam data rekam medik yang digunakan dalam penelitian tidak termuat durasi sakit dari setiap responden, sehingga hal tersebut kemungkinan memiliki pengaruh pada hasil penelitian.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dengan jumlah sampel yaitu 100 sampel, yang diambil dari beberapa laboratorium patologi anatomi dari beberapa rumah sakit yang ada di provinsi Nusa Tenggara Barat. Dimana jumlah sampel tersebut sudah memenuhi kriteria eksklusi dan inklusi



penelitian. Hasil analisis data yang dilakukan dengan uji rank spearman didapatkan nilai  $p = 0.567$  dan ( $r$  didapat)  $< r$  minimal (0,4) sehingga dapat ditarik kesimpulan yaitu tidak terdapat hubungan antara umur dengan ekspresi MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor) pada penderita limfadenitis tuberkulosis serta dapat dikatakan antara kedua variabel penelitian tidak memiliki hubungan klinis dan hubungan antara kedua variabel itu sangat lemah dengan arah hubungan yang positif.

## DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. GLOBAL TUBERKULOSIS REPORT 2020. 2020.
2. Efendi N, Helda, Wahyono TYM, Sundari T. GAMBARAN KESINTASAN PASIEN KO-INFEKSI TB-HIV BERDASARKAN LOKASI ANATOMI TUBERKULOSIS DI RUMAH SAKIT PENYAKIT INFEKSI PROF. DR. SULIANTI SAROSO TAHUN 2010-2013. *Indones J Infect Dis*. 2017;
3. Rahman EY, Tjokrosonto S, Harijadi. HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI LIMFOSIT T CD4+ DENGAN GAMBARAN KLINIS PADA PASIEN LIMFADENITIS TUBERKULOSA Eka. *J Kedokt Kesehat*. 2005;
4. Wang YL, Zhang CX, Shi GC, Zhang QY, Liu WG. Correlation between genetic susceptibility of Tuberkulosis and macrophage migration inhibitory factor. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016;30(1):239-45.
5. MIF macrophage migration inhibitory factor [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. NCBI. 2021.
6. Ambreen A, Khaliq A, Naqvi SZH, Tahir A, Mustafa M, Chaudhary SU, et al. Host biomarkers for monitoring therapeutic response in extrapulmonary Tuberkulosis. *Cytokine*. 2021;142(February):155499.
7. Bilsborrow JB, Doherty E, Tilstam P V., Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. 2019;
8. Sauler M, Bucala R, Lee PJ. Role of macrophage migration inhibitory factor in age-related lung disease. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2015;309(1):L1-10.
9. Roger T, Schneider A, Weier M, Sweep FCGJ, Roy D Le, Bernhagen J, et al. High expression levels of macrophage migration inhibitory factor sustain the innate immune responses of neonates. 2016;
10. Nonnenmacher C, Helms K, Bacher M, Nüsing RM, Susin C, Mutters R, et al. Effect of Age on Gingival Crevice Fluid Concentrations of MIF and PGE2. 2009;639-43.
11. Haghi AR, Khorami N, Fotoohi M, Moradi A. MIF and MMP-9 Serum Changes in Type II Diabetes and Non-Diabetic Subjects: A Short Communication Results & Discussion. *Iran J Pathol*. 2021;16(4):444-7.
12. Singh SK, Tiwari KK. Tuberculous lymphadenopathy: Experience from the referral center of Northern India. *Niger Med J*. 2016;134-8.
13. Muluye D, Biadgo B, Gerima EW, Ambachew A. Prevalence of tuberculous lymphadenitis in Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Public Health*. 2013;
14. Mekonnen D, Derbie A, Abeje A, Shumet A, Nibret E, Biadlegne F, et al. Epidemiology of tuberculous lymphadenitis in Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;1-20.
15. Kamal MS, Hoque HE, Chowdhury FR, Farzana R. Cervical Tuberculous Lymphadenitis : Clinico-demographic profiles of patients in a secondary level hospital of Bangladesh. 2016;32(3).
16. Khan AH, Sulaiman SAS, Muttalif AR, Hassali MA, Khan TM. Tuberculous Lymphadenitis at Penang General Hospital, Malaysia. *Med Princ Pract*. 2011;(February 2017).
17. Shun C, Lin J, Huang S, Lin M, Wu M. Expression of macrophage migration inhibitory factor is associated with enhanced angiogenesis and advanced stage in gastric carcinomas. *World J Gastroenterol*. 2005;11(24):3767-71.
18. Yu H, Wang X, Deng X, Zhang Y, Gao W. Correlation between Plasma Macrophage Migration Inhibitory Factor Levels and Long-Term Prognosis in Patients with Acute Myocardial Infarction Complicated with Diabetes. *Hindawi*. 2019;2019.
19. Leyton-jaimes MF, Kahn J, Israelson A. AAV2/9-mediated overexpression of MIF inhibits SOD1 misfolding, delays disease onset, and extends survival in mouse models of ALS. *PNAS*. 2019;116(29).
20. Sam NB, Guan S, Wang P, Li X, Wang D, Pan H, et al. Systematic review / Meta-analysis Levels of the macrophage migration inhibitory factor and polymorphisms in systemic lupus erythematosus : a meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2021;