

NASKAH PUBLIKASI

**Hubungan antara Kadar Protein NRAMP-1 dan Jenis Kelamin pada
Limfadenitis TB**

Diajukan sebagai syarat meraih gelar sarjana pada
Fakultas Kedokteran Universitas Mataram



Oleh

Muhammad Renaldi Irawan

H1A020069

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MATARAM

2023

**Hubungan antara Kadar Protein NRAMP-1 dan Jenis Kelamin pada
Limfadenitis TB**

Muhammad Renaldi Irawan^{1*}, Fathul Djannah², Moulid Hidayat², Maz Isa Ansyori A.²

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram

² Departemen Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram

*E-mail: aldialdot25@gmail.com

Diajukan sebagai syarat meraih gelar sarjana pada Fakultas Kedokteran Universitas
Mataram

Jumlah tabel : 4

Jumlah gambar : 0

ABSTRAK

Hubungan antara Kadar Protein NRAMP-1 (*Natural Resistance Associate Macrophage Protein-1*) dan Jenis Kelamin pada Limfadenitis TB

Muhammad Renaldi Irawan, Fathul Djannah, Moulid Hidayat

Latar belakang: Kasus TB di Indonesia menempati posisi ketiga setelah India dan China dengan estimasi sekitar 824.000 kasus dan jumlah kematian berkisar 93.000 per tahun. Limfadenitis Tuberkulosis (LnTB), merupakan salah satu jenis dari TB ekstraparu yang paling umum terjadi dibandingkan menifestasi EPTB lainnya. Kejadian LnTB paling sering ditemukan terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki. Disisi lain, Protein NRAMP-1 memegang peranan yang cukup penting dalam kerentanan inang terhadap infeksi TB dan perkembangan dari MTB, hingga dapat mengarah pada EPTB. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar protein NRAMP-1 pada setiap jenis kelamin pada penderita LnTB.

Metode: Desain penelitian menggunakan deskriptif analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Sampel yang digunakan adalah total sampling, yang diperoleh dari setiap rekam medis pasien LnTB pada beberapa puskesmas di Nusa Tenggara Barat. Besar sampel penelitian ialah 108 orang dengan analisis statistik menggunakan uji *Mann-Whitney*.

Hasil: Subjek penelitian berasal dari beberapa puskesmas di Nusa Tenggara Barat. Subjek penelitian didominasi oleh jenis kelamin perempuan dengan jumlah 71 orang (65,7%) dibandingkan jenis kelamin laki-laki dengan jumlah 37 orang (34,3%). Sedangkan berdasarkan usianya paling banyak ditemukan dengan rentang usia 20-60 Tahun berjumlah 89 orang (82,4%). Untuk kadar protein NRAMP-1 dari uji statistic menggunakan Mann-Whitney, didapatkan nilai signifikansi 0.928 (Asymp. Sig. 2 tailed > 0,05).

Kesimpulan: Tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan antara kadar protein NRAMP-1 pada laki-laki maupun perempuan.

Kata kunci: *NRAMP-1 (Natural Resistance Associate Macrophage Protein-1), Jenis Kelamin, Limfadenitis Tuberkulosis*

ABSTRACT

Relationship between NRAMP-1 (Natural Resistance Associate Macrophage Protein-1) Protein Levels and Gender in TB Lymphadenitis

Muhammad Renaldi Irawan, Fathul Djannah, Moulid Hidayat

Background: TB cases in Indonesia are in third place after India and China with an estimated 824,000 cases and a death toll of around 93,000 per year. Tuberculous lymphadenitis (LnTB), is one type of extrapulmonary TB that is most common compared to other EPTB manifestations. The incidence of LnTB is most often found to occur in women compared to men. On the other hand, the NRAMP-1 protein plays an important role in the host's susceptibility to TB infection and the development of MTB, which can lead to EPTB. Therefore, this study aims to determine NRAMP-1 protein levels in each gender in LnTB sufferers.

Method: The research design uses descriptive analytics with a cross-sectional approach. The sample used was total sampling, which was obtained from each LnTB patient's medical record at several health centers in West Nusa Tenggara. The research sample size was 108 people with statistical analysis using the Mann-Whitney test.

Results: Research subjects came from several community health centers in West Nusa Tenggara. The research subjects were dominated by women with a total of 71 people (65.7%) compared to men with a number of 37 people (34.3%). Meanwhile, based on age, most people were found in the age range 20-60 years, amounting to 89 people (82.4%). For NRAMP-1 protein levels from statistical tests using Mann-Whitney, a significance value of 0.928 was obtained (Asymp. Sig. 2 tailed > 0.05).

Conclusion: No significant differences were found between NRAMP-1 protein levels in men and women.

Keywords: NRAMP-1 (Natural Resistance Associate Macrophage Protein-1), Gender, Tuberculosis Lymphadenitis

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) disebabkan oleh infeksi dari patogen *mycobacterium tuberculosis* (MTB). Pada kasus TB, ditemukan hanya 10% pasien yang memiliki gejala klinis dari total populasi yang terinfeksi (Hsu *et al.*, 2006). Dalam hal ini, sistem imunitas, gaya hidup dan faktor lingkungan dapat memegang peranan penting dalam timbulnya suatu gejala pada inang yang terinfeksi MTB (Li *et al.*, 2011). Hingga saat ini, diperkirakan kasus TB di Indonesia menempati posisi ketiga setelah India dan China dengan estimasi sekitar 824.000 kasus dan jumlah kematian berkisar 93.000 per tahun (Kemenkes, 2022). Pada provinsi Nusa Tenggara Barat (NTB), jumlah kasus terduga TB mengalami peningkatan setiap tahunnya. Hal ini dibuktikan pada tahun 2020, jumlah kasus penderita TB di NTB mencapai 7.099 jiwa, meningkat jika dibandingkan dengan tahun 2018 yang hanya berjumlah 6.583 jiwa (Dikes NTB, 2018; 2020).

Limfadenitis tuberkulosis atau *tuberculous lymphadenitis* (LnTB), merupakan salah satu jenis dari TB ekstraparu yang paling umum terjadi dibandingkan manifestasi EPTB lainnya (Holden *et al.*, 2019). Pada penelitian yang dilakukan di RS Al-Islam Bandung dan Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat di Kota Bandung, didapatkan bahwa kejadian LnTB terbanyak terjadi pada jenis kelamin wanita (Menkes, 2022). Terdapat faktor internal dan eksternal dari kerentanan inang yang dapat mempengaruhi tingkat kesembuhan atau keparahan dari terjadinya LnTB. Faktor internal terdiri dari pengaruh gen, status gizi dan kepatuhan minum obat. Sedangkan untuk faktor eksternal terdiri dari faktor lingkungan dan resistensi patogen *Mycobacterium tuberculosis* (AL-Harbie, 2012; Gubara *et al.*, 2021).

Ditemukan beberapa penelitian terkait dengan gen yang dapat mempengaruhi sistem ketahanan tubuh pasien dari beberapa penyakit salah satunya ialah TB. Beberapa gen tersebut dikaitkan dengan adanya respon imun inflamasi dan seluler yang mampu memicu proteksi terhadap perkembangan infeksi TB (Gubara *et al.*, 2021). Beberapa gen yang dapat ditemukan yaitu *Natural Resistant Associated*

Macrophage Protein-1 (NRAMP-1) dan *Vitamin D Resistant* (VDR) yang dapat mengaktifasi dari makrofag dan menghambat pertumbuhan dari MTB (Varahram *et al.*, 2009; Fernández-Mestre *et al.*, 2015; Wu *et al.*, 2015).

Protein NRAMP-1 memegang peranan yang cukup penting dalam kerentanan inang terhadap infeksi TB dan perkembangan dari MTB, hingga dapat mengarah pada EPTB. Salah satu manifestasi EPTB yang paling umum terjadi ialah LnTB, dengan rasio kejadian terbanyak ditemukan pada wanita dibandingkan pria. Dengan ditemukannya serangkaian masalah tersebut, penulis bermaksud untuk melakukan penelitian mengenai hubungan antara kadar dari protein NRAMP-1 terhadap jenis kelamin pada kejadian LnTB, sekaligus untuk melihat apakah ditemukan adanya perbedaan signifikan dari kadar protein NRAMP-1 antara jenis kelamin perempuan dan laki-laki.

Metodologi Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional*. Pengambilan sampel penelitian dilakukan di beberapa puskesmas di Nusa Tenggara Barat, beberapa diantaranya seperti puskesmas Bagu, Karang Pule, Karang Taliwang dan puskesmas Ampenan pada bulan September 2019 – Februari 2020. Pemeriksaan RT-PCR mRNA NRAMP-1 dan ELISA dilakukan di Laboratorium Biologi Molekuler dan Imunologi bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar. Populasi target dari penelitian adalah semua penderita yang terdiagnosis LnTB secara Histopatologi di puskesmas wilayah kota Mataram, sedangkan populasi terjangkau ialah setiap penderita yang telah terdiagnosis TBL secara Histo PA di puskesmas Bagu, Karang Pule, Karang Taliwang dan puskesmas Ampenan pada bulan September 2019 – Februari 2020. Penelitian ini menggunakan rumus besar sampel untuk penelitian analitik komparatif numerik tidak berpasangan, lalu didapatkan bahwa jumlah populasi atau responden tidak sesuai dengan populasi minimal yang dibutuhkan dari hasil rumus, sehingga dilakukan

pengambilan seluruh jumlah sampel atau *total sampling* dengan total responden 108 orang. Kriteria sampel dari penelitian ini ialah seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Variabel dependen dari penelitian ini, yaitu kadar protein Natural Resistance Associate Macrophage Protein-1 (NRAMP-1) pada pasien, sedangkan variabel independen dari penelitian ini adalah jenis kelamin dari pasien. Alur penelitian yang akan dilakukan yaitu menentukan *suspect* LnTB terlebih dahulu melalui pemeriksaan Histo PA, jika telah terkonfirmasi LnTB, maka dilanjutkan dengan pemeriksaan protein NRAMP-1 menggunakan ELISA dan selanjutnya dilakukan analisis data untuk memperoleh hasil penelitian.

Hasil

Pada penelitian ini, seluruh sampel berjumlah 108 orang yang telah terdiagnosis limfadenitis tuberkulosis dan berada di puskesmas wilayah Nusa Tenggara Barat yang telah sesuai dan memenuhi kriteria inklusi dari penelitian ini.

Tabel 1.1 Karakteristik Responden (Jenis Kelamin)

KARAKTERISTIK	KRITERIA	n (%)
Jenis Kelamin	Perempuan	71 (65,7%)
	Laki-laki	37 (34,3%)
Total		108 (100%)

Tabel 1.2 Karakteristik Responden (Usia)

KARAKTERISTIK	KRITERIA	n (%)
Usia	<20 Tahun	18 (16,7%)

	20 – 60 Tahun	89 (82,4%)
	>60 Tahun	1 (0.9%)
Total		108 (100%)

Tabel 2.1 Kadar NRAMP-1 pada Responden

Karakteristik	Median (pg/ml)	Minimum (pg/ml)	Maksimum (pg/ml)
Kadar NRAMP-1	220.21	18.15	1933.24

Tabel 3.2 Uji Statistik Mann-Whitney

Variabel Dependent	Variabel Independent	N (jumlah)	Asymp. Sig. (2- tailed)
Kadar NRAMP-1	Protein Jenis Kelamin	108	.928

Pembahasan

Dari jumlah total 108 responden yang telah memenuhi kriteria inklusi untuk diikutsertakan dalam penelitian ini, didapatkan bahwa pasien dengan jenis kelamin perempuan berjumlah 71 (65,7%) ditemukan lebih banyak dibandingkan dengan jenis

kelamin laki-laki yang berjumlah 37 (34,3%). Hal ini sesuai dengan studi yang telah dilakukan di RSPI Prof. Dr. Sulianti Saroso dan RS Al-Islam Bandung serta Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat di Kota Bandung, didapatkan bahwa jumlah prevalensi kasus LnTB pada perempuan ditemukan lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki (Menkes, 2022).

Pada bagian uji univariat yang telah dilakukan, ditemukan juga bahwa pada frekuensi usia dari total responden yang berjumlah 108 orang, didapatkan rata-rata memiliki usia direntang 20-60 Tahun dengan jumlah frekuensi 89. Sedangkan pada usia muda yaitu <20 tahun menempati urutan kedua yaitu ditemukan pada 18 orang dan pada lanjut usia atau >60 tahun ditemukan hanya pada 1 orang dari total responden. Hal ini membuktikan bahwa penularan dari *mycobacterium tuberculosis* terjadi paling banyak pada orang-orang dengan usia produktif dikarenakan penularan terjadi melalui udara dari paparan orang-orang yang telah terinfeksi sebelumnya. Berdasarkan dari data ini, kisaran usia pasien telah sesuai dengan studi yang dilakukan di Rumah Sakit Al-Islam, Bandung, yang menunjukkan bahwa pasien dengan LnTB rata-rata memiliki usia 17-25 tahun (Menkes, 2022).

Sementara, pada uji univariat dari kadar protein NRAMP-1 dari seluruh responden, baik yang berjenis kelamin laki-laki maupun perempuan, didapatkan bahwa nilai tengah atau median dari kadar protein NRAMP-1 yang didapatkan ialah 220,21 pg/ml. Sedangkan untuk nilai kadar terendah dari protein NRAMP-1 didapatkan yaitu 18,15 pg/ml dan nilai kadar tertinggi ialah 1933,24 pg/ml. Variasi

dan rentang data kadar protein NRAMP-1 yang cukup berbeda dan jauh membuat data dari kadar protein NRAMP-1 tidak dapat tersebar secara normal.

Berdasarkan hasil analisis data dengan melihat keterkaitan antara kadar protein NRAMP-1 terhadap jenis kelamin (laki-laki dan perempuan) pada pasien yang telah terkonfirmasi positif LnTB sesuai dengan kriteria inklusi, telah digunakan uji Mann-Whitney untuk melihat apakah terdapat adanya perbedaan yang signifikan antara kadar protein NRAMP-1 pada jenis kelamin laki-laki dengan jenis kelamin perempuan yang digunakan untuk dapat menentukan pengaruh dari kadar protein NRAMP-1 terhadap jenis kelamin. Hasil yang didapatkan berdasarkan uji statistik tersebut ialah didapatkan bahwa nilai Asymp. Sig. (2-tailed) > 0.05 sehingga merujuk pada diterimanya H_0 dan ditolaknya H_a/H_1 yang menyatakan bahwa tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan antara kadar protein NRAMP-1 pada jenis kelamin laki-laki maupun jenis kelamin perempuan, sehingga dapat dinyatakan bahwa tidak ditemukan adanya pengaruh dari kadar protein NRAMP-1 terhadap jenis kelamin, baik laki-laki maupun perempuan pada pasien yang telah terdiagnosis limfadenitis TB. Berdasarkan dari hasil ini, dapat dinyatakan bahwa beberapa variabel perancu lainnya seperti usia, status gizi, kepatuhan minum obat dan sebagainya selain dari jenis kelamin bisa menjadi variabel yang kemungkinan mempengaruhi dari hasil penelitian. Dalam beberapa studi juga sudah disebutkan bahwa terdapat faktor internal dan eksternal dari kerentanan inang yang dapat mempengaruhi tingkat kesembuhan atau keparahan dari terjadinya LnTB. Faktor internal terdiri dari pengaruh gen, status gizi dan kepatuhan minum obat.

Sedangkan untuk faktor eksternal terdiri dari faktor lingkungan dan resistensi patogen *Mycobacterium tuberculosis* (AL-Harbie, 2012; Gubara *et al.*, 2021).

Selain itu, pada studi yang telah dilakukan yaitu pada penelitian yang membandingkan mengenai kadar protein NRAMP-1 pada penyakit COVID-19, didapatkan bahwa antara perempuan dan laki-laki memiliki angka kadar protein yang tidak berbeda secara signifikan, hal ini dikarenakan kadar protein NRAMP-1 dapat digunakan sebagai biomarker tambahan yang lebih potensial dalam menilai diagnosis mortalitas, penyakit penyerta serta keparahan gejala klinis dari pasien sehingga berguna dalam penilaian kasus forensik. Hal ini dikarenakan dalam menilai kadar protein NRAMP-1 diperlukan adanya pemeriksaan dan pemantauan secara bertahap dan berkala dengan mengamati perjalanan penyakit dari awal pasien terdiagnosis sakit hingga klinis yang memburuk (Dwiyanti R *et al.*, 2023).

Pada studi yang lain, terdapat beberapa gen protein lain selain NRAMP-1 yang juga memiliki peran terkait dengan perkembangan MTB pada LnTB, seperti ekspresi gen MIF (*Macrophage Migration Inhibitor Factor*) yang juga dikaitkan terhadap perkembangan patogen *mycobacterium tuberculosis*, ternyata pada suatu studi didapatkan bahwa tidak ada korelasi signifikan antara peningkatan ekspresi MIF dengan jenis kelamin, riwayat keluarga, dan juga usia (Yamada *et al.*, 2002; Younan *et al.*, 2015). Dengan kata lain, beberapa faktor yang mempengaruhi berkembangnya patogen *mycobacterium tuberculosis* pada tubuh inangnya dipengaruhi oleh banyak faktor, beberapa diantaranya seperti faktor internal yaitu gen (NRAMP-1, MIF, VDR),

kepatuhan minum obat dan status gizi dari inang. Sedangkan untuk faktor eksternal yaitu seperti faktor lingkungan dan resistensi dari MTB.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, pada 108 responden yang terdiri dari 37 orang berjenis kelamin laki-laki dan 71 orang berjenis kelamin perempuan, didapatkan bahwa tidak didapatkan adanya pengaruh yang signifikan dari kenaikan ataupun penurunan dari kadar protein NRAMP-1 terhadap jenis kelamin, baik laki-laki maupun perempuan pada pasien yang telah terdiagnosis LnTB sesuai dengan kriteria inklusi.

Keterbatasan Penelitian

Ditemukan tidak adanya studi dan penelitian yang menetapkan mengenai batas standar dari kadar protein NRAMP-1. Selain itu, jumlah responden yang kurang membuat distribusi data menjadi tidak normal karena terdapat beberapa responden dengan rentang kadar protein yang cukup berbeda jauh. Lalu, terdapat adanya beberapa data yang masih kurang untuk dilakukan penelitian lebih jauh seperti kondisi klinis pasien saat ini dan perjalanan penyakit.

Daftar Pustaka

Abebe, G. and , Zegeye Bensa, W. K. (2017) 'Treatment Outcomes and Associated Factors in Tuberculosis Patients at Jimma University Medical Center: A 5-Year Retrospective Study Gemedra', *International Journal of Mycobacteriology*, 6(3), pp. 239–245. doi: 10.4103/ijmy.ijmy.

Akhter, Hasina *et al.* (2017) 'Diagnosis of Tuberculous Lymphadenitis from Fine Needle Aspirate by PCR', *Bangladesh Journal of Medical Microbiology*, 8(1), pp. 2–6. doi: 10.3329/bjmm.v8i1.31051.

AL-Harbie, A. M. (2012) 'The Challenges of Tuberculosis Prevention through Early Detection of Latent Tuberculosis Infection in New Immigrants to the State of Kuwait Adel Mohanna AL-Harbie for the degree of Doctor of Philosophy The University of Edinburgh', *Thesis*.

Asano, S. (2012) 'Granulomatous lymphadenitis.', *Journal of clinical and experimental hematopathology : JCEH*, 52(1), pp. 1–16. doi: 10.3960/jslrt.52.1.

Atnafu, A. *et al.* (2022) 'Integration of cytopathology with molecular tests to improve the lab diagnosis for TBLN suspected patients', *PLoS ONE*, 17(3 March), pp. 1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0265499.

Bhandari, J. and Thada, P. K. (2020) 'Scrofula', *PubMed. StatPearls Publishing PP - Treasure Island (FL). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557700/>*.

Biadlegne, F. *et al.* (2013) 'Tuberculosis lymphadenitis in Ethiopia', *Japanese*

Journal of Infectious Diseases, 66(4), pp. 263–268. doi: 10.7883/yoken.66.263.

Chai, Q., Zhang, Y. and Liu, C. H. (2018) ‘Mycobacterium tuberculosis: An adaptable pathogen associated with multiple human diseases’, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8(MAY), pp. 1–15. doi: 10.3389/fcimb.2018.00158.

Deveci, H. S. (2016) ‘Diagnostic Challenges in Cervical Tuberculous Lymphadenitis: a review’, *Northern Clinics of Istanbul*, 3(2), pp. 150–155. doi: 10.14744/nci.2016.20982.

Ding, X. *et al.* (2014) ‘Polymorphism, expression of natural resistance-associated macrophage protein 1 encoding gene (NRAMP1) and its association with immune traits in pigs’, *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 27(8), pp. 1189–1195. doi: 10.5713/ajas.2014.14017.

Fantahun, M. *et al.* (2019) ‘Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF assay and non-molecular methods for the diagnosis of tuberculosis lymphadenitis’, *PLoS ONE*, 14(9), pp. 1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0222402.

Fernández-Mestre, M. *et al.* (2015) ‘NRAMP1 and VDR Gene Polymorphisms in Susceptibility to Tuberculosis in Venezuelan Population’, *Disease Markers*, 2015. doi: 10.1155/2015/860628.

Fontanilla, J. M., Barnes, A. and Von Reyn, C. F. (2011) ‘Current diagnosis and management of peripheral tuberculous Lymphadenitis’, *Clinical Infectious Diseases*, 53(6), pp. 555–562. doi: 10.1093/cid/cir454.

Forbes, B. A. (2017) ‘Forbes_2017.pdf’, 55(2), pp. 380–383.

- Garca, M. F. *et al.* (2013) 'Evaluation of the patients with lymph node tuberculosis', *Eastern Journal of Medicine*, 18(3), pp. 118–122.
- Gopaldaswamy, R. *et al.* (2021) 'Extrapulmonary Tuberculosis—An Update on the Diagnosis, Treatment and Drug Resistance', *Journal of Respiration*, 1(2), pp. 141–164. doi: 10.3390/jor1020015.
- Gubara, S. G. *et al.* (2021) 'Association of NRAMP1-INT4 gene with Susceptibility to Tuberculosis in the Sudanese Population: A Case-Control Study', *medRxiv*, p. 2021.03.15.21253579. Available at: <http://medrxiv.org/content/early/2021/03/24/2021.03.15.21253579.abstract>.
- Handa, U., Mundi, I. and Mohan, S. (2012) 'Nodal tuberculosis revisited: A review', *Journal of Infection in Developing Countries*, 6(1), pp. 6–12. doi: 10.3855/jidc.2090.
- Hirayama, D., Iida, T. and Nakase, H. (2018) 'The phagocytic function of macrophage-enforcing innate immunity and tissue homeostasis', *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1). doi: 10.3390/ijms19010092.
- Holden, I. K. *et al.* (2019) 'Extrapulmonary Tuberculosis in Denmark from 2009 to 2014; Characteristics and Predictors for Treatment Outcome', *Open Forum Infectious Diseases*, 6(10). doi: 10.1093/ofid/ofz388.
- Hsu, Y. H. *et al.* (2006) 'Association of NRAMP 1 gene polymorphism with susceptibility to tuberculosis in Taiwanese aboriginals', *Journal of the Formosan Medical Association*, 105(5), pp. 363–369. doi: 10.1016/S0929-6646(09)60131-5.
- Ikram Hasanuddin, A. D., Roswita, N. and Virnanda Amu, I. (2020) 'Immune

Response toward Mycobacterium Tuberculosis Infection’, *Green Medical Journal*, 2(2), pp. 77–87. doi: 10.33096/gmj.v2i2.47.

Katsnelson, A. (2017) ‘Beyond the breath: Exploring sex differences in tuberculosis outside the lungs’, *Nature Medicine*, 23(4), pp. 398–401. doi: 10.1038/nm0417-398.

Kawamura, I. *et al.* (2014) ‘Infection control for extrapulmonary tuberculosis at a tertiary care cancer center’, *American Journal of Infection Control*, 42(10), pp. 1133–1135. doi: 10.1016/j.ajic.2014.06.022.

Kenedyanti, E. and Sulistyorini, L. (2017) ‘Analisis mycobacterium tuberculosis dan kondisi fisik rumah dengan kejadian tuberkulosis paru’, *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 5(2), pp. 152–162. doi: 10.20473/jbe.v5i2.2017.152-162.

Kolliniati, O. *et al.* (2022) ‘Metabolic Regulation of Macrophage Activation’, *Journal of Innate Immunity*, 14(1), pp. 51–68. doi: 10.1159/000516780.

Li, X. W. *et al.* (2011) ‘SLC11A1 (NRAMP1) polymorphisms and tuberculosis susceptibility: Updated systematic review and meta-analysis’, *PLoS ONE*, 6(1), pp. 2–9. doi: 10.1371/journal.pone.0015831.

Linasmita, P. *et al.* (2012) ‘Evaluation of real-time polymerase chain reaction for detection of the 16s ribosomal RNA gene of mycobacterium tuberculosis and the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis in a country with a high tuberculosis incidence’, *Clinical Infectious Diseases*, 55(3), pp. 313–321. doi: 10.1093/cid/cis401.

Lönnroth, K. and Raviglione, M. (2015) ‘The WHO’s new end tb strategy in the post-2015 era of the sustainable development goals’, *Transactions of the Royal Society of*

Tropical Medicine and Hygiene, 110(3), pp. 148–150. doi: 10.1093/trstmh/trv108.

Maison, D. P. (2022) ‘Tuberculosis pathophysiology and anti-VEGF intervention’, *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, 27(January), p. 100300. doi: 10.1016/j.jctube.2022.100300.

Mathiasen, V. D. *et al.* (2019) ‘Epidemiology of tuberculous lymphadenitis in Denmark: A nationwide register-based study’, *PLoS ONE*, 14(8), pp. 1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0221232.

Mathiasen, V. D. *et al.* (2020) ‘Clinical features of tuberculous lymphadenitis in a low-incidence country’, *International Journal of Infectious Diseases*, 98, pp. 366–371. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.011.

Mekonnen, D. *et al.* (2019) ‘Epidemiology of tuberculous lymphadenitis in Africa: A systematic review and meta-analysis’, *PLoS ONE*, 14(4), pp. 1–20. doi: 10.1371/journal.pone.0215647.

Menkes (2022) ‘Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan’, *yankes.kemkes.go.id*. Available at: https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/204/limfadenitis-tuberculosis.

Mohapatra, P. R. and Janmeja, A. K. (2009) ‘Tuberculous lymphadenitis’, *The Journal of the Association of Physicians of India*, 57, pp. 585–590. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20209720/>.

Murray, M. F. (2013) ‘Chapter 39 - Susceptibility and Response to Infection’, *ScienceDirect*. Edited by D. Rimoin, R. Pyeritz, and B. Korf. Academic Press, pp. 1-24 PP-Oxford. Available at:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123838346000471>.

Nayak, S. and Acharjya, B. (2012) 'Mantoux test and its interpretation', *Indian Dermatology Online Journal*, 3(1), p. 2. doi: 10.4103/2229-5178.93479.

Pang, Y. *et al.* (2019) 'Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis among inpatients, China, 2008-2017', *Emerging Infectious Diseases*, 25(3), pp. 457–464. doi: 10.3201/eid2503.180572.

Pribadi, S., Langitan, A. and Anggara, A. (2020) 'Manajemen limfadenitis tuberkulosis', *Jurnal Medical Profession (MedPro)*, 2(3), pp. 182–185.

Purohit, M. R. *et al.* (2009) 'Gender differences in the clinical diagnosis of tuberculous lymphadenitis-a hospital-based study from Central India', *International Journal of Infectious Diseases*, 13(5), pp. 600–605. doi: 10.1016/j.ijid.2008.06.046.

Rodriguez-Takeuchi, S. Y., Renjifo, M. E. and Medina, F. J. (2019) 'Extrapulmonary tuberculosis: Pathophysiology and imaging findings', *Radiographics*, 39(7), pp. 2023–2037. doi: 10.1148/rg.2019190109.

Rusmini, H., Ariza, R. and Sari, N. R. P. (2019) 'Characteristics of Lymphadenitis in Hospitalised Patients Bandar Lampung-Indonesia', *Malahayati International Journal of Nursing and Health Science*, 2(1), pp. 14–19. doi: 10.33024/minh.v2i1.1059.

Singh, U. *et al.* (2018) 'Cervical tuberculous lymphadenitis: Clinical profile and diagnostic modalities', *International Journal of Mycobacteriology*, 7(3), p. 212. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_99_18.

Søborg, C. *et al.* (2002) 'Natural resistance-associated macrophage protein 1

polymorphisms are associated with microscopy-positive tuberculosis', *Journal of Infectious Diseases*, 186(4), pp. 517–521. doi: 10.1086/341775.

Varahram, M. *et al.* (2009) 'The VDR and TNF- α gene polymorphisms in Iranian tuberculosis patients: The study on host susceptibility', *Iranian Journal of Clinical Infectious Diseases*, 4(4), pp. 207–213.

Wahyuni, T. D. *et al.* (2021) 'Increasing Natural Resistance Associated Macrophage Protein 1 serum level after Miana treatment in BALB/c induced *Klebsiella pneumoniae* experimental research', *Annals of Medicine and Surgery*, 65(March), p. 102262. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102262.

Wessling-Resnick, M. (2015) 'Nramp1 and other transporters involved in metal withholding during infection', *Journal of Biological Chemistry*, 290(31), pp. 18984–18990. doi: 10.1074/jbc.R115.643973.

Wu, L. *et al.* (2015) 'An association study of NRAMP1, VDR, MBL and their interaction with the susceptibility to tuberculosis in a Chinese population', *International Journal of Infectious Diseases*, 38, pp. 129–135. doi: 10.1016/j.ijid.2015.08.003.

Zhang, C., Yang, M. and Ericsson, A. C. (2021) 'Function of Macrophages in Disease: Current Understanding on Molecular Mechanisms', *Frontiers in Immunology*, 12(March), pp. 1–12. doi: 10.3389/fimmu.2021.620510.

Zhang, W. *et al.* (2010) 'NIH Public Access', 40(9), pp. 1232–1236. doi: 10.1086/428726.Variants.

Zhao, N. and Enns, C. A. (2012) 'Chapter Three - Iron Transport Machinery of Human Cells: Players and Their Interactions', *ScienceDirect*. Edited by J. M. Argüello and S. Lutsenko. Academic Press, pp. 67–93. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780123943903000033>.

Younan, D. N. A. *et al.* (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*. doi: 10.1002/jcla.21731.

Yamada, G. *et al.* (2002) 'Elevated levels of serum macrophage migration inhibitory factor in patients with pulmonary tuberculosis', *Clinical Immunology*, 104(2), pp. 123–127. doi: 10.1006/clim.2002.5255.

Dwiyanti, R. *et al.* (2023). 'Analysis of natural resistance-associated macrophage protein-1 (NRAMP-1) level based on death, comorbidities and severity of COVID-19 patients: a cross-sectional study', *Annals of Medicine and Surgery*, vol. 85, Elsevier BV, no. 6, pp. 2587–2591

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10289594/#:~:text=It%20shown%20that%20from%20a>>.