

Ekspresi IFN- γ dan IL-4 pada Tumor Jinak dan Ganas Epitelial Ovarium Jenis Serosum dan Mucinosum

Ainun Mardiah, Nadjib Dahlan Lubis, Delyuzar

*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara
Medan*

ABSTRAK

Latar belakang

Tumor serosum dan mucinosum merupakan jenis tumor epitelial ovarium. IFN- γ berhubungan dengan tumor epitelial ovarium melalui aktivitas anti proliferasi, walaupun pada keadaan tertentu IFN- γ mempunyai efek apoptosis terhadap sel tumor ovarium manusia. Terapi IFN- γ mempunyai aktivitas anti dan protumor, tergantung pada keadaan selular, lingkungan mikro, dan konteks molekuler. Sitokin IL-4 berperan sebagai anti apoptosis. Tujuan penelitian ini adalah melihat perbedaan ekspresi IFN- γ dan IL-4 pada tumor jinak dan ganas epitelial ovarium tipe serosum dan mucinosum.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan potong lintang dari 40 sampel jaringan tumor jinak dan ganas serosum dan mucinosum dengan jumlah yang sama. Dilakukan pemeriksaan imunohistokimia dengan antibodi IFN- γ dan IL-4.

Hasil

Pada penelitian ini IL-4 menunjukkan ekspresi positif sebanyak 60% (n=6) dan pada tumor jinak serosum, sedangkan pada tumor ganas serosum ekspresi positif 90% (n=9). Pada tumor jinak mucinosum IL-4 menunjukkan ekspresi positif 40% (n=4), sedangkan pada tumor ganas mucinosum seluruhnya menunjukkan ekspresi positif (100%). IFN- γ menunjukkan ekspresi positif sebanyak 50% (n=5) pada tumor jinak serosum, sedangkan tumor ganas serosum menunjukkan ekspresi positif 40% (n=4). Pada tumor jinak mucinosum IFN- γ menunjukkan ekspresi positif 60% (n=6), sedangkan pada tumor ganas mucinosum menunjukkan ekspresi positif 80% (n=80).

Kesimpulan

Tidak terdapat perbedaan bermakna ekspresi IFN- γ dan IL-4 pada tumor jinak dan ganas serosum dan mucinosum.

Kata kunci : imunohistokimia, tumor epitelial ovarium, tumor mucinosum ovarium, tumor serosum ovarium.

ABSTRACT

Background

Serosus and mucinous tumors were variant of epithelial ovarian tumors. IFN- γ associated with anti-proliferative activity of the tumor, but in the spesific situation IFN- γ has anti apoptosis effect against the ovarian tumor cells. IFN- γ treatment was protumorigenic and anti tumorigenic activities were dependent on the cellular, microenvironment, and/or molecular context. The cytokines IL-4 acts as an anti-apoptotic. The purpose of this study was to view the difference expression of IFN- γ and IL-4 in benign and malignant serous and mucinous epithelial ovarian tumors.

Methods

This study is a observational analytic assesment with cross-sectional approach in 40 samples of benign and malignant serous and mucinous tumors. Immunohistochemistry with IFN- γ and IL-4.

Results

In this study the expression of IL-4 was positive in 60% (n=6) in the benign serous tumors, whereas in the malignant serous tumors was positive in 90% (n=9). In the benign mucinous tumors the expression of IL-4 was positive in 40% (n=4), whereas in the malignant mucinous tumors was entirely positive (100%). Expression of IFN- γ was positive in 50% (n=5) in the benign serous tumors, whereas in the malignant serous tumors was positive in 40% (n=4). In the benign mucinous tumors the expression of IFN- γ was positive in 60% (n=6), whereas the malignant mucinous tumors was positive in 80% (n=80).

Conclusion

There was not difference expression of IFN- γ and IL-4 in benign and malignant serous and mucinous tumors.

Key words: epithelial ovarian tumor, immunohistochemistry, mucinous tumor, serous tumor.

PENDAHULUAN

Menurut data statistik *American Cancer Society* insiden tumor ovarium menempati peringkat kelima penyebab kematian akibat kanker. Pada tahun 2003 ditemukan 25.000 kasus baru setiap tahun.^{1,2}

Tumor epitelial ovarium mencakup 80% dari ovarium dan sebanyak 90% mencakup tumor ganas tumor ovarium. Tumor serosum dan musinosum termasuk dari tumor epitel ovarium, pengenalan morfologi tumor yang lebih baik secara histologis maupun molekular penting untuk menentukan subtipe tumor serosum dan musinosum yang lebih spesifik.¹⁻³

Sitokin adalah pembawa pesan yang berperan pada sistem imun, misalnya imunitas yang diperantarai sel dan respon alergi. Secara fungsional sitokin terbagi atas dua kelompok yang berfungsi sebagai proinflamasi dan anti inflamasi yang menimbulkan respon alergi. Sumber utama dari sitokin adalah limfosit T. Sel-sel ini mempunyai reseptor antigen spesifik pada permukaan sel-selnya, yang membuat sel-sel ini dapat mengenal jaringan normal pada penyakit autoimun. Terdapat dua jenis limfosit T, yang dapat dibedakan dari adanya molekul pada permukaan sel-selnya, yang dikenal sebagai CD4 dan CD8. Sel limfosit yang mengekspresikan CD4 disebut sel Th yaitu Th1 dan Th2 penghasil sitokin yang paling utama. Sitokin tipe Th1 menghasilkan respon proinflamasi yang berfungsi untuk membunuh parasit intraselular dan untuk mempertahankan respon autoimun.⁴

Aksi proinflamasi hebat dapat menimbulkan kerusakan jaringan yang tidak terkontrol, sehingga diperlukan mekanisme untuk melawannya. Yang tergolong pada sitokin tipe Th2 adalah IL-4,5 dan 13 yang merangsang munculnya IgE dan eosinofil. IFN- γ suatu proinflamatori, hubungannya dengan tumor merupakan sitokin yang mempunyai aktivitas anti proliferasi. IFN- γ dihasilkan oleh sel *natural killer* (NK) dan merupakan bagian dari respon imun bawaan dan juga dihasilkan oleh Th1.^{5,6}

IFN- γ mungkin memiliki aktivitas terapeutik pada pasien dengan kanker ovarium. Pada beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa sitokin ini memiliki aktivitas antiproliferatif langsung terhadap jalur sel kanker ovarium manusia dan *xenografts* pada tikus. Untuk lebih memahami peran IFN- γ pada kanker ovarium, beberapa penelitian membandingkan aksinya pada 8 jalur ovarium sel kanker dengan

respon dari kultur 14 sel tumor primer ovarium diisolasi dari pasien dengan keadaan ascites. Sebuah studi klinis percontohan kemudian dilakukan untuk melihat apakah IFN- γ juga akan menginduksi apoptosis pada sel tumor manusia *in vivo*. Enam pasien dengan ascites dan penyakit selanjutnya diberi IFN- γ oleh intraperitoneal injeksi, dan sampel dianalisis secara berurutan. Dalam dua dari enam pasien, terjadi penurunan 90% dalam sel tumor pada ascites setelah diberi IFN- γ , dan ini terkait dengan manfaat klinis.⁷

Aktivitas IFN- γ berhubungan dengan sitostatik/sitotoksik dan mekanisme antitumor. Meskipun terdapat bukti-bukti yang menyatakan peran IFN- γ sebagai pengawas tumor secara imunologi, beberapa peneliti melaporkan bahwa IFN- γ juga bersifat protumorigenik. Kenyataannya adalah bahwa pengobatan dengan IFN- γ bersifat sebagai pedang bermata dua, dapat bersifat anti atau pro tumor, tergantung pada konteks sel, lingkungan mikro dan molekular.⁸

IL-4 adalah sitokin Th2 merupakan sitokin penting yang mengatur beberapa fungsi biologis dan mempunyai peran penting terhadap IgG, IgA, dan MHC kelas II. IgG, IgE, dan ekspresi MHC kelas II. IL-4 berpartisipasi dalam regulasi kekebalan tubuh pada berbagai tingkat. Perannya dalam mengatur diferensiasi sel T sangat penting selama respon imun. IL-4 mempunyai peran penting dengan mempromosikan diferensiasi sel Th2 dan menghambat diferensiasi sel Th1. IL-4 juga mampu melindungi sel-sel limfoid dari apoptosis.^{9,10}

IL-4 merupakan sitokin penting yang terlibat dalam perkembangan penyakit kekebalan termasuk penyakit autoimun dan kanker. Tumor-tumor yang secara genetik diubah untuk menghasilkan IL-4 akan dirusak, sedangkan tumor-tumor parental akan tumbuh progresif. Namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa IL-4 mengandung molekul yang merangsang pertumbuhan tumor. IL-4 meninggi pada beberapa penderita kanker. Efek IL-4 terhadap kanker lebih kompleks, di mana mesin sinyal IL-4 dapat mempromosikan resistensinya terhadap terapi anti tumor, dengan memainkan perannya sebagai anti apoptosis. Argumen ini jelas menunjukkan pentingnya IL-4 dalam perkembangan beberapa penyakit.^{11,12}

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *analitik* potong lintang. Penelitian dilakukan di

Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara dan Instalasi Patologi Anatomi RS. H. Adam Malik Medan, dilaksanakan sejak bulan April 2013 hingga Oktober 2013. Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah sediaan blok parafin yang berasal dari jaringan ovarium yang didiagnosa sebagai tumor jinak dan ganas epitel ovarium jenis serosum dan musinosum.

Sampel sediaan berasal dari blok parafin jaringan ovarium yang didiagnosis sebagai tumor jinak dan ganas epitel ovarium tipe serosum dan musinosum yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Besar sampel dapat dihitung dengan rumus:

$Z\alpha$ = Tingkat kepercayaan (95% = 1,96)

α = Tingkat kemaknaan (5% = 0,05)

Po = Proporsi di populasi (40% = 0,40)

Pa = Perkiraan proporsi di sampel (60% = 0,60)

$Z\beta$ = Kekuatan uji (80% = 0,841)

$$n = \frac{Z\alpha \sqrt{Po(1-Po)} + Z\beta \sqrt{Pa(1-Pa)}}{(Pa-Po)^2}$$

$$n = \frac{1,96 \sqrt{0,40(1-0,40)} + 0,841 \sqrt{0,60(1-0,60)}}{(0,60-0,40)^2}$$

$n = 38$, dibulatkan menjadi 40 sampel

Dilakukan pembacaan ulang slaid histopatologi yang diwarnai dengan pulasan haematoxilin eosin oleh 3 orang peneliti untuk memisahkan tumor jinak dan ganas jenis serosum dan musinosum dan dilakukan pewarnaan imunohistokimia IFN- γ dan IL-4. Pembacaan slaid dilakukan oleh 3 orang peneliti dan kemudian dilakukan analisa perbedaan tampilan IFN- γ dan IL-4 dengan menggunakan SPSS dengan uji Fisher's Exact.

HASIL

Penelitian telah dilakukan pada 40 sampel dan mendapatkan karakteristik usia seperti pada Tabel 1.

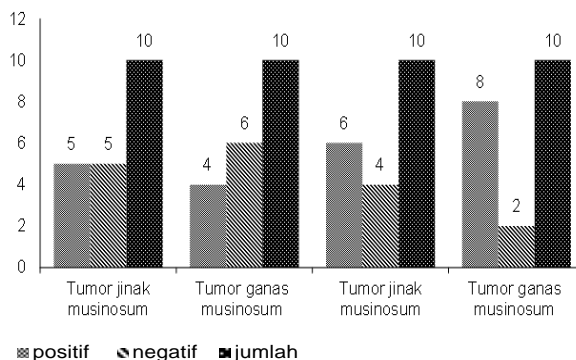
Tabel 1. Karakteristik penderita tumor jinak dan ganas epitel ovarium tipe serosum dan musinosum berdasarkan usia.

Usia (tahun)	Jumlah	%
13-21	4	10
22-30	1	2,5
31-39	7	17,5
40-48	12	30
49-57	10	25
58-66	6	15
Jumlah	40	100

Berdasarkan Tabel 1 kelompok usia terbanyak berturut-turut adalah di rentang usia 40-48 tahun yaitu sejumlah 12 orang (30%), selanjutnya di kelompok usia 49-57 tahun sejumlah 10 orang (25%), kelompok usia 31-39 tahun sejumlah 7 orang (17,5%), kelompok usia 58-66 tahun sejumlah 6 orang (15%), kelompok usia 13-21 tahun sejumlah 4 orang (10%). Paling jarang pada rentang usia 22-30 tahun sejumlah 1 orang (2,5%). Usia termuda yang didapatkan pada penelitian ini adalah 13 tahun, dan usia tertua 64 tahun.

Hasil pewarnaan imunohistokimia IFN- γ dan IL-4

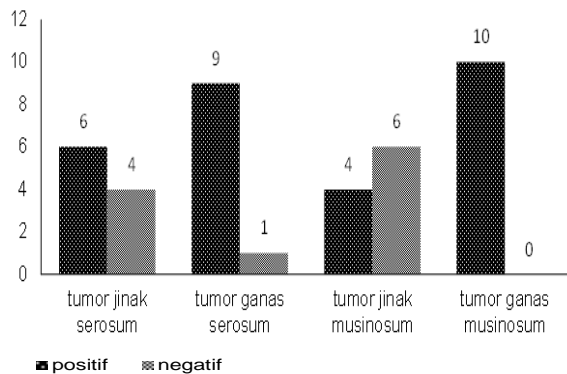
Pewarnaan dengan tehnik imunohistokimia telah dilakukan terhadap 40 sampel dengan menggunakan antibodi primer IFN- γ dan IL-4. Didapati kontrol positif memberikan tampilan kuat dengan warna pada sitoplasma sel, dan didapati tampilan yang beragam pada masing-masing sampel. Skor akhir dari hasil pewarnaan imunohistokimia IFN- γ dan IL-4 adalah negatif, positif kuat, sedang, dan lemah.



Gambar 1. Ekspresi imunohistokimia IFN- γ berdasarkan jenis tumor dan keganasan.

Grafik pada Gambar 1 menunjukkan ekspresi imunohistokimia IFN- γ berdasarkan jenis tumor dan keganasan menampilkan hasil positif sebanyak 5 sampel dan menampilkan hasil negatif sebanyak 5 sampel dari keseluruhan 10 sampel tumor jinak serosum. Sampel dengan jenis tumor ganas serosum menampilkan hasil positif terhadap pewarnaan imunohistokimia IFN- γ sebanyak 4 sampel dan menampilkan hasil negatif sebanyak 6 sampel dari keseluruhan 10 sampel tumor ganas serosum. Sampel dengan jenis jinak musinosum menampilkan hasil positif terhadap pewarnaan

imunohistokimia IFN- γ sebanyak 6 sampel dan menampilkan hasil negatif sebanyak 4 sampel dari keseluruhan 10 sampel tumor jinak musinosum. Sampel dengan jenis ganas musinosum menampilkan hasil positif terhadap pewarnaan imunohistokimia IFN- γ sebanyak 8 sampel dan menampilkan hasil negatif sebanyak 2 sampel dari keseluruhan 10 sampel tumor ganas musinosum.

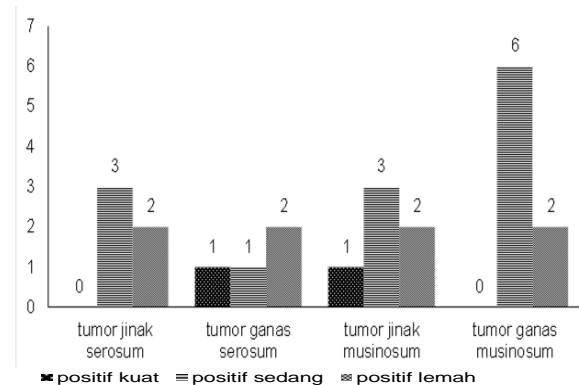


Gambar 2. Ekspresi imunohistokimia *IL-4* pada jenis tumor.

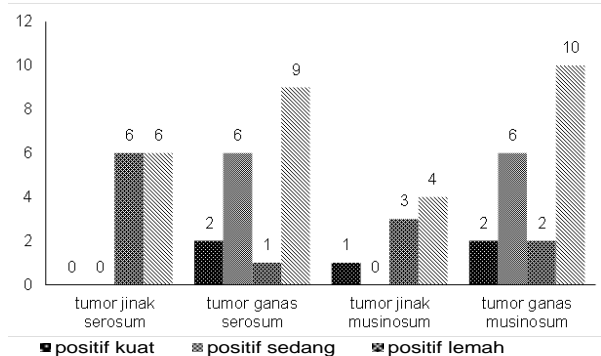
Grafik pada Gambar 2 menunjukkan ekspresi imunohistokimia *IL-4* pada jenis tumor, pada tumor jinak serosum menampilkan hasil positif terhadap pewarnaan imunohistokimia *IL-4* sebanyak 6 sampel dan menampilkan hasil negatif sebanyak 4 sampel dari keseluruhan 10 sampel tumor jinak serosum. Sampel dengan jenis tumor ganas serosum menampilkan hasil positif terhadap pewarnaan imunohistokimia *IL-4* sebanyak 9 sampel dan menampilkan hasil negatif sebanyak 1 sampel dari keseluruhan 10 sampel tumor ganas serosum. Sampel dengan tumor jinak musinosum menampilkan hasil positif terhadap pewarnaan imunohistokimia *IL-4* sebanyak 4 sampel dan menampilkan hasil negatif sebanyak 6 sampel dari keseluruhan 10 sampel tumor jinak musinosum. Sampel dengan tumor ganas musinosum menampilkan hasil positif terhadap pewarnaan imunohistokimia *IL-4* sebanyak 10 sampel dan tidak menampilkan hasil negatif dari keseluruhan 10 sampel tumor ganas musinosum.

Grafik pada Gambar 3 menunjukkan skor ekspresi imunohistokimia IFN- γ dari 5 sampel tumor jinak serosum yang memberikan hasil positif terhadap pewarnaan imunohistokimia IFN- γ , tidak didapati skor positif kuat, sedangkan skor positif sedang sebanyak 3 sampel dan skor

positif lemah sebanyak 2 sampel. Selanjutnya dari 4 sampel tumor ganas serosum yang memberikan hasil positif terhadap pewarnaan imunohistokimia IFN- γ , didapati sebanyak 1 sampel skor positif kuat, skor positif sedang didapati sebanyak 1 sampel dan skor positif lemah sebanyak 2 sampel. Pada 6 sampel tumor jinak musinosum yang positif dengan pewarnaan IFN- γ didapati sebanyak 1 sampel yang memberikan skor positif kuat, sebanyak 3 sampel memberikan skor positif sedang dan 2 sampel memberikan skor positif lemah. Kemudian pada 8 sampel tumor ganas musinosum yang memberikan hasil positif dengan pewarnaan IFN- γ , tidak didapati skor positif kuat, didapati skor positif sedang 6 sampel dan skor positif lemah 2 sampel.



Gambar 3. Skor ekspresi imunohistokimia *IFN- γ* pada jenis tumor.



Gambar 4. Skor ekspresi imunohistokimia *IL-4* pada jenis tumor.

Grafik pada gambar 4 menunjukkan skor ekspresi imunohistokimia *IL-4* pada jenis tumor dari 6 sampel tumor jinak serosum yang memberikan hasil positif terhadap pewarnaan imunohistokimia *IL-4*, tidak didapati skor tampilan kuat, demikian juga dengan skor tampilan

sedang tidak didapati, dan skor tampilan lemah sebanyak 6 sampel. Selanjutnya dari 9 sampel tumor ganas serosum yang memberikan hasil positif terhadap pewarnaan imunositokimia IL-4, didapati sebanyak 2 skor positif kuat, skor positif sedang didapati sebanyak 6 sampel dan lemah sebanyak 1 sampel. Pada 4 sampel tumor jinak musinosum yang memberikan hasil terhadap pewarnaan IL-4, didapati 1 sampel memberikan skor positif kuat, tidak didapati skor positif sedang, dan skor positif lemah sebanyak 3 sampel. Dari 10 sampel tumor ganas musinosum yang memberikan tampilan positif terhadap pewarnaan IL-4 didapati 2 sampel memberikan skor positif kuat, yang memberikan skor positif sedang sebanyak 6 sampel, dan skor positif lemah sebanyak 2 sampel.

Tabel 2. Hubungan tipe tumor serosum ovarium dengan ekspresi IFN- γ .

Ekspresi IFN- γ	Tipe serosum		Jumlah
	Jinak	Ganas	
Negatif	5	6	11
Positif	5	4	9
Jumlah	10	10	20

Hasil uji hubungan jenis tipe tumor serosum jinak dan ganas dengan ekspresi IFN- γ dengan menggunakan uji *Fisher's exact* menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna ekspresi IFN- γ pada tumor serosum jinak dan ganas ($p=0,50$).

Tabel 3. Hubungan tipe tumor musinosum dengan ekspresi IFN- γ .

Ekspresi IFN- γ	Tipe musinosum		Jumlah
	Jinak	Ganas	
Negatif	4	2	6
Positif	6	8	14
Jumlah	10	10	20

Hasil uji hubungan jenis tipe tumor musinosum jinak dan ganas dengan ekspresi IFN- γ dengan menggunakan uji *Fisher's exact* menunjukkan tidak adanya perbedaan tampilan IFN- γ pada tumor musinosum jinak dan ganas, IFN- γ positif dan negatif pada tumor musinosum jinak dan ganas ($p=0,30$).

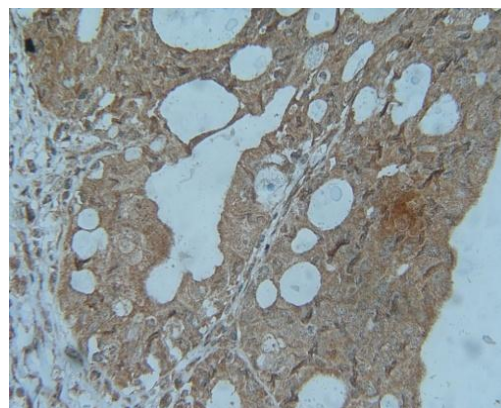
Hasil uji hubungan jenis tipe tumor serosum jinak dan ganas dengan ekspresi IL-4 dengan menggunakan uji *Fisher's exact* menunjukkan tidak adanya perbedaan tampilan IL-4 pada tumor serosum jinak dan ganas ($p=0,15$).

Tabel 4. Menunjukkan hubungan jenis tipe tumor serosum jinak dan ganas dengan ekspresi IL-4.

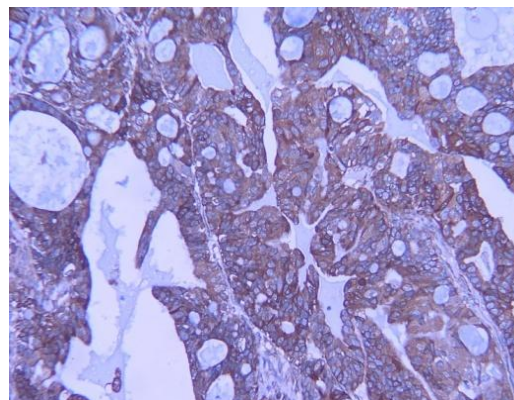
Ekspresi IL-4	Tipe serosum		Jumlah
	Jinak	Ganas	
Negatif	4	1	5
Positif	6	9	15
Jumlah	10	10	20

Tabel 5. Menunjukkan hubungan jenis tipe tumor musinosum jinak dan ganas dengan ekspresi IL-4.

Ekspresi IL-4	Tipe musinosum		Jumlah
	Jinak	Ganas	
Negatif	6	0	6
Positif	4	10	14
Jumlah	10	10	20



Gambar 5. Ekspresi IFN- γ pada tumor ganas musinosum yang memberikan hasil positif kuat.



Gambar 6. Ekspresi IL-4 pada tumor ganas musinosum yang memberikan hasil positif kuat.

Hasil uji hubungan jenis tipe tumor musinosum jinak dan ganas dengan ekspresi IL-4 dengan menggunakan uji *Fisher's exact* menunjukkan $p=0,005$, yang artinya dijumpai adanya perbedaan tampilan IL-4 pada tumor

musinosum jinak dan ganas, di mana IL-4 tertampil positif pada seluruh tumor musinosum ganas dan tertampil bervariasi pada tumor musinosum jinak.

DISKUSI

IFN- γ merupakan suatu sitokin yang mempunyai aktivitas biologik secara konvensional yang berhubungan dengan mekanisme sitostatik/sitotoksik dan anti tumor yang diperantarai oleh sel respon imun adaptif. IL-4 merupakan sitokin yang mempunyai peran dalam mengatur diferensiasi sel T selama respon imun. IL-4 terlibat dalam perkembangan penyakit kekebalan termasuk penyakit autoimun dan kanker. Tumor-tumor yang secara genetik diubah untuk menghasilkan IL-4 akan dirusak, sedangkan tumor-tumor parental akan tumbuh progresif. Namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa IL-4 mengandung molekul yang merangsang pertumbuhan tumor. IL-4 meninggi pada beberapa penderita kanker.¹¹ Sampel pada penelitian ini adalah tumor jinak dan ganas serosum dan musinosum.⁷

Pada penelitian ini kelompok terbanyak adalah di rentang 40-48 tahun, dengan usia termuda 13 tahun dan usia tertua 64 tahun. Hal ini seperti yang dijumpai literatur tumor serosum dan musinosum biasanya mengenai wanita pada rentang usia dekade keempat sampai keenam.

Pada penelitian ini tumor jinak serosum menampilkan hasil positif terhadap pewarnaan imunohistokimia IFN- γ sebanyak 50% (n=5), tumor ganas serosum menampilkan hasil positif terhadap pewarnaan imunohistokimia IFN- γ sebanyak 40% (n=4), tumor jinak musinosum menampilkan hasil positif terhadap pewarnaan imunohistokimia IFN- γ sebanyak 60% (n=6) dan tumor ganas musinosum menampilkan hasil positif terhadap pewarnaan imunohistokimia IFN- γ sebanyak 80% (n=8). Dari penelitian ini didapati hasil positif dengan jumlah yang bervariasi pada tumor jinak dan ganas, walaupun didapati terbanyak pada tumor ganas musinosum yaitu 80% (n=8). Hal ini sesuai dengan yang dikemukakan oleh M. Raza Zaidi dan Glenn Merlino bahwa IFN- γ suatu sitokin yang mempunyai aktivitas biologis secara konvensional yang berhubungan dengan mekanisme sitostatik/sitotoksik dan anti tumor.⁸

Meskipun terdapat bukti-bukti yang menyatakan peran IFN- γ sebagai pengawas

tumor secara imunologi, beberapa peneliti melaporkan bahwa IFN- γ juga bersifat protumor. Kenyataannya adalah bahwa pengobatan dengan IFN- γ bersifat sebagai pedang bermata dua, dapat bersifat anti atau pro-tumor, tergantung pada konteks sel, lingkungan mikro dan molekuler. Akhir-akhir ini diketahui bahwa dengan penghambatan IFN- γ /reseptor IFN- γ merupakan terapi target untuk jenis-jenis keganasan.^{7,8}

Pada penelitian ini tumor jinak serosum menampilkan hasil positif terhadap pewarnaan imunohistokimia IL-4 sebanyak 60% (n=6), tumor ganas serosum menampilkan hasil positif terhadap pewarnaan imunohistokimia IL-4 sebanyak 90% (n=9), tumor jinak musinosum menampilkan hasil positif terhadap pewarnaan imunohistokimia IL-4 sebanyak 40% (n=4) dan tumor ganas musinosum menampilkan hasil positif terhadap pewarnaan imunohistokimia IL-4 sebanyak 100% (n=10). Dari penelitian ini didapati hasil positif dengan jumlah yang bervariasi pada pewarnaan pada masing-masing tumor, di mana pada tumor ganas musinosum tertampil 100% (n=10). Hal ini sesuai dengan yang ditemukan Zhiguang Li, *et al* bahwa IL-4 merupakan sitokin penting yang tampaknya mempunyai kerja yang berlawanan. Tumor-tumor yang secara genetik diubah untuk menghasilkan IL-4 akan dirusak, sedangkan tumor-tumor parental akan tumbuh progresif. Namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa IL-4 mengandung molekul yang merangsang pertumbuhan tumor. Di mana IL-4 dijumpai meninggi pada beberapa penderita tumor ganas.¹¹

Grafik pada gambar 3 memperlihatkan bahwa dari 5 sampel tumor jinak serosum yang memberikan hasil positif terhadap pewarnaan imunohistokimia IFN- γ , tidak didapati skor positif kuat, sedangkan skor positif sedang sebanyak 3 sampel (60%), dan skor positif lemah sebanyak 2 sampel (40%). Selanjutnya dari 4 sampel tumor ganas serosum yang memberikan hasil positif terhadap pewarnaan imunohistokimia IFN- γ , didapati sebanyak 1 sampel skor positif kuat (25%), skor positif sedang didapati sebanyak 1 sampel (25%) dan skor positif lemah sebanyak 2 sampel (50%). Pada 6 sampel tumor jinak musinosum yang positif dengan pewarnaan IFN- γ didapati sebanyak 1 sampel yang memberikan skor positif kuat (16,6%), sebanyak 3 sampel (50%) memberikan skor positif sedang dan 2

sampel (33,3%) memberikan skor positif lemah. Kemudian pada 8 sampel tumor ganas musinosum yang memberikan hasil positif dengan pewarnaan IFN- γ , tidak didapati skor positif kuat, didapati skor positif sedang 6 sampel (75%) dan skor positif lemah 2 sampel (25%).

Grafik pada gambar 4 memperlihatkan bahwa dari 6 sampel tumor jinak serosum yang memberikan hasil positif terhadap pewarnaan imunositokimia IL-4, tidak didapati skor positif kuat, demikian juga dengan skor positif sedang tidak didapati, dan skor positif lemah sebanyak 6 sampel (100%). Selanjutnya dari 9 sampel tumor ganas serosum yang memberikan hasil positif terhadap pewarnaan imunositokimia IL-4, didapati sebanyak 2 skor positif kuat (22,2%), skor positif sedang didapati sebanyak 6 sampel (66,6%) dan lemah sebanyak 1 sampel (11,5%). Pada 4 sampel tumor jinak musinosum yang memberikan hasil terhadap pewarnaan IL-4, didapati 1 sampel (25%) memberikan skor positif kuat, tidak didapati skor positif sedang, dan skor positif lemah sebanyak 3 sampel (75%). Dari 10 sampel tumor ganas musinosum yang memberikan tampilan positif terhadap pewarnaan IL-4 didapati 2 sampel (20%) memberikan skor positif kuat, yang memberikan skor positif sedang sebanyak 6 sampel (60%), dan skor positif lemah sebanyak 2 sampel (20%).

Analisa statistik menggunakan uji Fisher's Exact untuk melihat hubungan antara hasil pewarnaan imunohistokimia IFN- γ dan IL-4. Pada tumor jinak serosum, tumor ganas serosum dan tumor jinak musinosum memberikan kesimpulan bahwa tidak ada perbedaan tampilan IFN- γ dan IL-4.

KESIMPULAN.

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan ekspresi IFN- γ dan IL-4 pada tumor jinak dan ganas ovarium jenis serosum dan musinosum, sedangkan ekspresi IL-4 tampak berbeda bermakna antar tumor ganas ovarium jenis musinosum dengan tumor jinak ovarium jenis serosum.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tavassoli F & Devilee P. Tumours of the ovary and peritoneum. In: Lee KR,

Tavassoli, Prat J. (Eds) World Health Organization Clasification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast System and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2002.
 2. Epstein J. The female genital tract. In: Kumar V, Abbas A, Fausto N. Pathologic basic of diseases 7th ed. Rosai J. Female reproductive system. In: Rosai and Ackerman's: Surgical Pathology. 10th ed. Vol. 2. Philadelphia: Mosby; 2004.
 3. Novak E, *et al.* Primary carcinoma of the ovary. In: Novaks gynecology an obstetric Pathology 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 347-63.
 4. Berger A. Th1 and Th2 responses: An over simplification. BMJ. 2000; 321: 424.
 5. Gray PW, Goeddel DV. Structure of the human immune interferon gene. Nature 1999; 298: 859-63.
 6. Schoenborn JR, Wilson CB. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses. Adv Immunol. 2007; 96: 41-101.
 7. Wall L, Burke F, Barton C, Smyth J, Balkwil F. IFN- γ induces apoptosis in ovarian cancer cells *in vivo* and *in vitro*. Clin Cancer Res. 2003; 9: 2487-96.
 8. Zaidi MR, Merlino G. The two faces of interferon-g in cancer. Clin Cancer Res. 2011;17:1-7.
 9. Zamorano J, Rivas M, Perez G. Interleukin-4: A multifunction cytokine. Immunol. 2003; 22: 215-224.
 10. Okol CL, Barton GM, Farr AG, Medzhitov R. A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type 2 responses. Nat Immunol. 2008; 9: 310-8.
 11. Li Z, Chen L and Qin Z. Paradoxical roles of IL-4 in tumor immunity. Cell Mol Immunol. 2009; 6: 415-22.
 12. Li Z, Jiang J, Wang Z, Zhang J, Xiao M, Wang C, *et al.* Endogenous interleukin-4 promotes tumor development by increasing tumor cell resistance to apoptosis. Cancer Res. 2008; 68: 8687-94.