



**PERBEDAAN TIPE DAN POLA DISTRIBUSI MATRIKS EKSTRASELULAR
TUMOR AMELOBLASTOMA BERDASARKAN
GAMBARAN TIPE HISTOPATOLOGI**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Fakultas Kedokteran Gigi (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi

Oleh
Galang Rikung Edy Santoso
NIM 111610101043

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS JEMBER
2015**

SKRIPSI

**PERBEDAAN TIPE DAN POLA DISTRIBUSI Matriks Ekstraselular
TUMOR AMELOBLASTOMA BERDASARKAN
GAMBARAN TIPE HISTOPATOLOGI**

Oleh:
Galang Rikung Edy Santoso
111610101043

Pembimbing:

Dosen Pembimbing Utama : Prof. drg. Mei Syafriadi, M.DSc. Ph.D.

Dosen Pembimbing Pendamping : drg. Dwi Merry Christmarini Robin, M.Kes

PERSEMBAHAN

Karya tulis ini saya persembahkan untuk:

1. Ibunda Gunarti dan ayahanda Hono Sutikno, yang telah memberikan kasih sayang, selalu mendukung, memotivasi, membantu dan mengiringi setiap langkah saya. Terima kasih atas segala nasehat, perhatian, pengorbanan dan doa- doa yang telah dilantunkan setiap hari.
2. Guru-guru dan dosen terhormat, yang telah mengajari dan membimbing saya dalam berbagai hal.
3. Almamater Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember yang saya cintai dan saya banggakan.

MOTTO

Pelajarilah ilmu sebab mempelajarinya karena Allah SWT adalah ketakwaan, mencarinya adalah ibadah, mengulanginya adalah tasbih, mengkajinya adalah jihad, mengajarkannya kepada orang yang tidak tahu adalah sedekah, mengorbankannya kepada yang berhak adalah kurban (pendekatan diri kepada Allah SWT).

(Mu'adz bin Jabal r.a.)



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Galang Rikung Edy Santoso

Nim : 111610101043

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya tulis ilmiah yang berjudul “Perbedaan Tipe dan Pola Distribusi Matriks Ekstraselular Tumor Ameloblastoma berdasarkan Gambaran Tipe Histopatologi” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali disebutkan sumbernya dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 15 September 2015

Yang Menyatakan

Galang Rikung Edy Santoso

111610101043

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Perbedaan Tipe dan Pola Distribusi Matriks Ekstraselular Tumor Ameloblastoma berdasarkan Gambaran Tipe Histopatologi” telah diuji dan disahkan pada:

Hari, tanggal : Selasa, 15 September 2015

Tempat : Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Dosen Penguji Ketua

Dosen Penguji Pendamping

drg. Zainul Cholid, Sp. BM.
NIP. 197105141998021001

Dr. drg. Banun Kusumawardani, M.Kes
NIP. 197005091999032001

Dosen Pembimbing Ketua

Dosen Pembimbing Pendamping

Prof. drg. Mei Syafriadi, M.DSc. Ph.D.
NIP. 196805291994031003

drg. Dwi Merry Christmarini Robin, M.Kes
NIP. 197712232008122003

Mengesahkan

Dekan,

drg. R. Rahardyan Parnaadji, M. Kes, Sp. Prost
NIP. 196901121999601001

RINGKASAN

Perbedaan Tipe dan Pola Distribusi Matriks Ekstraselular Tumor Ameloblastoma berdasarkan Gambaran Tipe Histopatologi, Galang Rikung Edy Santoso, 111610101043; 2015: 82 halaman: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

Ameloblastoma adalah tumor odontogen yang berasal dari epitel enamel organ yang merupakan sel pembentuk gigi, yang merupakan lesi yang *encapsulated* dan terlokalisir, neoplasma odontogen tersebut dapat merusak kraniofasial oleh karena ekspansi tumor dan dapat membahayakan penderita. Penyebab tumor ameloblastoma bervariasi, tetapi pencetus terjadinya proses proliferasi neoplasma jaringan epitelialnya belum diketahui. Penatalaksanaan tumor ameloblastoma sampai saat ini masih menjadi kontroversial karena perilaku biologis unik dari tumor yang tumbuh lambat, lokal invasif, dan dengan tingkat rekurensi yang tinggi. Sehingga dalam penatalaksanaannya banyak yang memilih menggunakan tindakan radikal dibanding tindakan konservatif.

Matriks ekstraselular (MES) sebagai stroma tumor adalah struktur kompleks yang mengelilingi sel-sel tumor yang berbatasan dengan jaringan tubuh normal. MES tumor ameloblastoma berfungsi mendukung motilitas sel dalam jaringan ikat, mengatur proliferasi sel, bentuk, dan fungsinya. Gambaran MES tumor ameloblastoma yang paling umum adalah fibrokolagen dan fibromiksoid. Aktivasi MES tumor ini diperkirakan berperan dalam meningkatkan agresivitas tumor dengan merangsang angiogenesis, peningkatan invasi, dan proliferasi sel tumor. Beberapa peneliti menyatakan bahwa pola distribusi MES tumor dikelompokkan menjadi 3 pola yaitu fokal, jaring dan spindel.

Tujuan dari penelitian ini untuk mengidentifikasi dan menganalisis perbedaan tipe dan pola distribusi matriks ekstraselular pada tumor ameloblastoma berdasarkan

gambaran tipe histopatologinya. Jenis penelitian ini adalah retrospektif deskriptif. Pada penelitian ini digunakan 15 blok parafin tumor ameloblastoma yang diperoleh dari RSD dr Soebandi dari tahun 2010-2014. Parafin blok disayat dengan ketebalan 4 μm dan diwarnai dengan pewarnaan HE dan trikrom mallory. Selanjutnya diamati menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x.

Hasil penelitian menunjukkan tipe MES tumor Ameloblastoma tipe fleksiform adalah fibromiksoid sedangkan tipe folikular adalah fibrokolagen. Pola distribusi MES tumor ameloblastoma tipe fleksiform menunjukkan 1 kasus pola spindel, 5 kasus pola jaring dan 1 kasus pola fokal. Tipe folikular, 4 kasus pola spindel, 2 kasus pola jaring dan 2 kasus pola fokal. Perbedaan tipe dan pola distribusi MES tumor ameloblastoma diduga mempengaruhi sifat agresivitas dan lokal invasi tumor ameloblastoma. Tipe MES fibromiksoid dengan pola jaring memiliki daya agresivitas dan invasi lebih tinggi dibanding dengan tipe dan pola distribusi MES lainnya. Oleh karena itu, penatalaksanaan MES tipe fibromiksoid dan pola jaring dilakukan tindakan radikal dengan teknik reseksi segmental atau eksisi yang luas. Untuk mencegah rekurensi dilakukan monitoring pada pasien tumor ameloblastoma dengan kontrol setiap 6 bulan sekali selama 3 tahun pertama dan setelah itu setahun sekali, sehingga bila ditemukan adanya rekurensi dapat segera dilakukan tindakan bedah ulang.

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Perbedaan Tipe dan Pola Distribusi Matriks Ekstraselular Tumor Ameloblastoma berdasarkan Gambaran Tipe Histopatologi”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. drg. R. Rahardyan Parnaadji, M. Kes, Sp. Prost, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember;
2. Prof. drg. Mei Syafriadi, M.DSc. Ph.D., selaku Dosen Pembimbing Utama dan drg. Dwi Merry Christmarini Robin, M. Kes., selaku Dosen Pembimbing Pendamping yang telah memberikan bimbingan, saran dan motivasi dengan penuh kesabaran sehingga skripsi ini dapat terselesaikan;
3. drg. Zainul Cholid, Sp.BM., selaku Dosen Penguji Utama dan Dr. drg. Banun Kusumawardani, M.Kes., selaku Dosen Penguji Pendamping yang telah memberikan masukan pemikiran dan saran yang membangun demi kesempurnaan skripsi ini;
4. drg. Rudy Joelianto, M.Biomed., selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan motivasi dan menasehati penulis selama menjadi mahasiswa;
5. Kedua orang tuaku, ibunda Gunarti dan ayahanda Hono Sutikno, terima kasih atas doa yang selalu terucap, dukungan, perhatian dan motivasi yang tiada batas;
6. Teman-teman FKG angkatan 2011 yang tidak bisa saya ucapkan satu persatu, terima kasih atas kerja samanya dan semoga kita sukses selalu;
7. Sahabat-sahabatku, Niki, Resha, Mas Riswan, Mirza, Qilba, Angga, Richo, Riezqi, Anggun yang selalu berbagi bersama;

8. Pihak-pihak lain yang turut membantu dalam penyelesaian skripsi ini Mas Dawailatur Rahman Setyadi, dr. Jane Kosasih, Sp. PA, Mbak Yanti staf Laboratorium Patologi Anatomi RSD dr. Soebandi, Mbak Wahyu staf Laboratorium Patologi Anatomi FKG Universitas Jember, Ibu Sumaryati dan Ibu Wiwit Setyowati staf Laboratorium Histologi dan Biologi Sel FK Universitas Gadjah Mada, dan Bapak Ign. Adi Kurniawan;
9. Semua pihak yang turut terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini.

Pada kesempatan ini, penulis juga ingin menyampaikan bahwa penyusunan skripsi ini masih banyak kekurangan. Oleh karena itu, kritik serta saran yang bersifat membangun diharapkan demi kesempurnaan skripsi ini.

Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua, Amiiin.

Jember, 15 September 2015

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN BIMBINGAN	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan	3
1.4 Manfaat	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Ameloblastoma	4
2.1.1 Etiologi	4
2.1.2 Patogenesis Ameloblastoma.....	5
2.1.3 Epidemiologi	9
2.2 Matriks Ekstraselular (MES)	9
2.2.1 Komponen MES.....	10

2.2.2 Agresivitas MES	17
2.2.3 Tipe dan Pola Distribusi MES	18
2.2.4 Invasi MES.....	19
2.3 Klasifikasi.....	21
2.3.1 Ameloblastoma Multikistik	21
2.3.2 Ameloblastoma Unikistik	27
2.3.3 Ameloblastoma Peripheral (Ekstraosseus).....	29
2.4 Penegakan Diagnosis Ameloblastoma	30
2.4.1 Riwayat Penyakit	30
2.4.2 Pemeriksaan untuk Menegakkan Diagnosis	31
2.4.3 Prognosis Ameloblastoma.....	35
2.5 Penatalaksanaan Ameloblastoma	36
2.6 Kerangka Konsep	38
BAB 3. METODE PENELITIAN	39
3.1 Jenis Penelitian	39
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	39
3.3 Variabel Penelitian	39
3.4 Sampel Penelitian	39
3.5 Kriteria Sampel	40
3.5.1 Kriteria Inklusi	40
3.5.2 Kriteria Eksklusi	40
3.6 Definisi Operasional	40
3.7 Alat dan Bahan Penelitian	41
3.7.1 Alat-Alat Penelitian	41
3.7.2 Bahan-Bahan Penelitian.....	41
3.8 Prosedur Penelitian	42
3.8.1 Pembedahan Jaringan	42

3.8.2 Tahap Pewarnaan Jaringan	42
3.8.3 Pengamatan dan Penafsiran Sajian Histologi	43
3.9 Analisis Data	44
3.10 Alur Penelitian	45
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	46
4.1 Hasil	46
4.2 Pembahasan	58
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	63
5.1 Kesimpulan	63
5.2 Saran	63
DAFTAR PUSTAKA	64
LAMPIRAN	70

DAFTAR TABEL

	Halaman
4.1 Hasil pemeriksaan pewarnaan HE terhadap tipe matriks ekstraselular tumor Ameloblastoma.....	47
4.2 Hasil pemeriksaan pewarnaan <i>Mallory Trichrome</i> (MT) terhadap pola distribusi matriks ekstraselular tumor Ameloblastoma.....	52
4.3 Hasil pengamatan tipe dan pola distribusi matriks ekstraselular tumor Ameloblastoma.....	57

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Gambar bell stage	7
2.2 Gambar Interaksi antara sel dan matriks ekstraselular	12
2.3 Gambar histologi jaringan penyambung dengan pewarnaan <i>Masson's trichrome</i>	15
2.4 Gambar mikroskopis serat elastin dan serat kolagen	17
2.5 Gambar tipe matriks ekstraselular	18
2.6 Gambar pola distribusi matriks ekstraselular	19
2.7 Gambar radiografis ameloblastoma solid/multikistik	22
2.8 Gambar HPA ameloblastoma tipe folikular	23
2.9 Gambar HPA ameloblastoma tipe fleksiform	24
2.10 Gambar HPA ameloblastoma tipe akantomatous	24
2.11 Gambar HPA ameloblastoma tipe sel granular	25
2.12 Gambar HPA ameloblastoma tipe desmoplastik	26
2.13 Gambar HPA ameloblastoma tipe basaloid	26
2.14 Gambar radiografis ameloblastoma unikistik	27
2.15 Gambar HPA ameloblastoma tipe luminal	28
2.16 Gambar HPA ameloblastoma tipe intraluminal	28
2.17 Gambar HPA ameloblastoma tipe mural	29
2.18 Gambar HPA ameloblastoma peripheral	30
2.19 Gambar klinis ekstra oral ameloblastoma	32
2.20 Gambar klinis intra oral ameloblastoma	32

DAFTAR SINGKATAN



Bcl	= <i>B-cell Lymphoma</i>
FGF	= <i>Fibroblast Growth Factor</i>
FNAB	= <i>Fine-Needle Aspiration Biopsy</i>
HE	= <i>Haematoksilin Eosin</i>
HPA	= <i>Histopatologi Anatomi</i>
IL	= <i>Interleukin</i>
MES	= <i>Matriks Ekstraselular</i>
MMPs	= <i>Matrix Metalloproteinase</i>
MT	= <i>Mallory Trichrome</i>
u-PA	= <i>Urokinase Plasminogen Activator</i>
VEGF	= <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Surat Keterangan Penelitian	70
B. Data Penafsiran Tumor Ameloblastoma RSD. Dr. Soebandi	72
C. Bahan Penelitian.....	80
D. Hasil pengamatan Mikroskopis Tipe dan Sub Tipe Ameloblastoma	82

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ameloblastoma adalah tumor jinak odontogen dengan prevalensi tinggi yang sering dijumpai pada tulang rahang (Neville *et al*, 2002). Tumbuh lambat, lokal invasif dan berpotensi agresif terlihat dari kemampuannya untuk mengekspansi ke dalam tulang rahang dan dapat melewati lapisan terkeras dari struktur korteks tulang sampai menginfiltrasi jaringan lunak sekitarnya (Reichart *et al*, 1995). Penyebab ameloblastoma masih belum diketahui secara pasti (Regezi *et al*, 2003).

Ameloblastoma secara histopatologi bersifat jinak berasal dari epitel odontogenik yang terlibat dalam proses pembentukan gigi. Berdasarkan gambaran histopatologinya dibagi menjadi enam tipe yaitu folikular, fleksiform, akantomatous, granular, desmoplastik, dan basaloid (Neville *et al*, 2002). Prevalensi paling sering adalah ameloblastoma tipe folikular dan tipe fleksiform (Reichart *et al*, 1995). Hal ini dikarenakan ameloblastoma tipe folikular dan tipe fleksiform mempunyai potensi agresivitas, daya invasif dan rekurensi yang tinggi dibanding dengan tipe yang lain (Reichart *et al*, 1995). Salah satu faktor yang mempengaruhi sifat tumor tersebut adalah tipikal matriks ekstraselular pendukungnya (Tuxhorn *et al*, 2002).

Matriks ekstraselular (MES) adalah struktur kompleks yang mengelilingi sel-sel di jaringan tubuh yang berbatasan dengan membran plasma. MES berfungsi mendukung motilitas sel dalam jaringan ikat, mengatur proliferasi sel, bentuk, dan fungsinya (Bornstein & Sage, 2002). Aktivasi MES pada tumor diperkirakan berperan dalam meningkatkan agresivitas tumor dengan merangsang angiogenesis, peningkatan invasi, dan proliferasi sel tumor. Komponen MES yang berperan penting dalam mekanisme ini adalah myofibroblas. Myofibroblas berasal dari fibroblast jaringan granulasi yang telah mengalami perubahan fenotip. Sel ini mensintesis

komponen MES seperti kolagen tipe I, *isoform fibronectin*, *tenascin*, dan *versican*. Selain itu juga mengekspresikan protease-protease seperti *matrix metallo-proteinase* (Tuxhorn *et al*, 2002).

Pada dekade terakhir, beberapa penelitian menyatakan bahwa pertumbuhan dan perkembangan suatu tumor dalam proses proliferasi sel, invasif daerah sekitar, adhesi dan migrasi sel serta agresivitasnya memerlukan perantara MES (Vered *et al*, 2009). Hasil penelitian Syafriadi, 2013 tentang jenis MES dengan pewarnaan Hematoksilin dan Eosin (HE) menyatakan bahwa matriks pada tumor ameloblastoma solid/multikistik adalah fibrokolagen sedangkan ameloblastoma sub tipe fleksiform menunjukkan jenis matriks fibromiksoid. Ameloblastoma dengan matriks fibromiksoid menunjukkan sifat lebih lokal invasif dibanding ameloblastoma dengan matriks fibrokolagen. Jenis matriks tumor diduga berhubungan dengan perilaku tumor dan mempengaruhi sifat penetrasi tumor ke jaringan sekitarnya. Dari sini timbul permasalahan apakah jenis MES mempengaruhi peragai tumor yang invasif serta prognosis dari tumor tersebut atau hanya bersifat acak. Untuk itu perlu untuk mengkaji lagi korelasi MES dengan karakteristik tumor dengan jumlah sampel yang lebih banyak serta pola distribusinya yang dilihat melalui myofibroblast.

Di Indonesia, penatalaksanaan tumor ameloblastoma sering menimbulkan perdebatan antara pemilihan tindakan konservatif dengan tindakan radikal yang tentunya dapat menimbulkan masalah dengan rehabilitasi. Penatalaksanaan ameloblastoma sampai saat ini masih menjadi kontroversial karena adanya kesenjangan hasil pengamatan histopatologi anatomi (HPA) yang kurang lengkap oleh ahli patologi dengan klinisi. Padahal pemilihan tindakan penatalaksanaan tumor dari klinisinya didasarkan pada hasil pengamatan HPA yang dilakukan oleh ahli patologi. Mengingat bahwa laju pertumbuhan (agresivitas) tumor ameloblastoma yang cepat dengan tingkat rekurensi tinggi yang semuanya itu dipengaruhi oleh matriks ekstraselular. Karena itu perlu diteliti lebih dalam tentang bagaimana tipe dan pola distribusi MES ameloblastoma untuk membantu mengetahui dan memahami perilaku biologi dan sebagai bahan pertimbangan tata laksana di klinik.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah :

1. Bagaimana perbedaan tipe matriks ekstraselular pada tumor ameloblastoma berdasarkan gambaran tipe histopatologinya ?
2. Bagaimana perbedaan pola distribusi matriks ekstraselular pada tumor ameloblastoma berdasarkan gambaran tipe histopatologinya ?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengidentifikasi dan menganalisis perbedaan tipe dan pola distribusi matriks ekstraselular pada tumor ameloblastoma berdasarkan gambaran tipe histopatologinya.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil yang diperoleh dari penelitian ini diharapkan dapat :

1. Memberikan informasi mengenai perbedaan tipe dan pola distribusi matriks ekstraselular pada tumor ameloblastoma berdasarkan gambaran tipe histopatologinya.
2. Mengetahui sifat invasif, daya agresivitas dan rekurensi dari tumor ameloblastoma.
3. Menjadi dasar pertimbangan dalam tindakan penatalaksanaan ameloblastoma bagi klinisi dan oral patologist dengan harapan dapat ditingkatkan penanganan kasus ameloblastoma.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ameloblastoma

Ameloblastoma adalah tumor odontogen yang berasal dari epitel enamel organ yang merupakan sel pembentuk gigi, yang merupakan tumor secara klinis paling umum dijumpai (Regezi *et al*, 2003). Asal kata ameloblastoma dikemukakan oleh Churchill (1934) untuk menggantikan kata adamantinoma yang diperkenalkan oleh Malassez (1885) karena adamantinoma berarti pembentukan jaringan keras namun kenyataannya tidak ditemukan adanya jaringan keras dalam tumor ini (Ghom & Mhaske, 2008). Menurut Robinson (1977) Ameloblastoma adalah tumor epitel odontogen yang paling umum terjadi, tumor unisentrik, nonfungsional, dan intermiten dalam pertumbuhan, secara anatomis jinak dan secara klinis persisten. Pendapat De Long & Burkhart (2008) menyatakan bahwa ameloblastoma merupakan lesi yang *unencapsulated* dan terlokalisir, neoplasma odontogen tersebut dapat merusak rongga kranial oleh karena ekspansi dan dapat membahayakan pada penderita.

2.1.1 Etiologi

Sebagian besar peneliti berpendapat bahwa penyebab ameloblastoma bervariasi, tetapi pencetus terjadinya proses proliferasi neoplasma jaringan epitelialnya belum diketahui. Mereka menyatakan kemungkinan tumor ini berasal dari ; (1) Sisa sel enamel organ *Malassez*, baik sisa dari dental lamina maupun selubung *Hertwig* pada ligament periodontal, (2) Enamel organ yang sedang berkembang, (3) Sisa epitel *serres* pada gingival, (4) Sel basal dari permukaan epitel pembentuk rahang, (5) Sel basal dari mukosa mulut, hasil dari invaginasi sel basal epitel ke tulang rahang yang sedang berkembang, (6) Epitel heterotropik dari bagian

tubuh yang lain, khususnya kelenjar hipofisis (pituitari) yang bermigrasi ke rahang dan, (7) Epitel dari kista terutama kista dentigerous (Neville *et al.*, 2002).

Penelitian Stainley dan Diehl (1965) pada 641 kasus ameloblastoma melaporkan bahwa 33 % dan 17 % dari kasus ameloblastoma berasal dari atau berhubungan dengan kista dentigerous. Kasus ameloblastoma yang berhubungan dengan kista dentigerous pertama kali dilaporkan oleh Cahn (1933), selanjutnya beberapa kasus lain yang menunjukkan adanya keterkaitan antara ameloblastoma dan kista dentigerous dilaporkan oleh antara lain Castner *et al* (1967), Dresser dan Segal (1967), Gardner dan Pecak (1980), Hutton (1967), Lee (1970), Quinn dan Fournet (1969), dan Taylor et al (1971) (Shafer *et al.*, 2009).

2.1.2 Patogenesis Ameloblastoma

Perkembangan setiap gigi individu dimulai dengan pembentukan suatu benih gigi. Benih gigi berasal dari 2 jaringan embrio yaitu bagian yang berkembang dari lamina gigi yang berasal dari ektodermal dan bagian lain yang berasal dari mesenkim yang terletak di bawah ektodermal. Lamina gigi merupakan suatu pita pipih yang terjadi karena penebalan jaringan epitel mulut (ektodermal) yang meluas sepanjang batas oklusal dari mandibula dan maksila pada tempat dimana gigi-gigi akan muncul. Lamina gigi tumbuh dari permukaan sampai dasar permukaan jaringan mesenkim.

Benih gigi berasal dari 3 organ pembentuk:

1. Organ enamel; yang berkembang seperti tombol, tumbuh di atas lamina gigi (berasal dari ektodermal), dan berasal dari epitel, dimana lapisan dalamnya akan membentuk enamel. Kuntum dari sel epitelial (organ enamel) dibentuk sebagai hasil dari pembiakan sel-sel. Perkembangan selanjutnya, menghasilkan bentuk kuntum (*bud*), bentuk topi (*cap*), dan bentuk lonceng (*bell*) dari organ enamel.
2. Dental papila (organ dentin); yang berkembang dari dasar jaringan mesenkim dan akan membentuk dentin dan tinggal disekitar ruang sentral dari dentin sebagai pulpa.

3. Kantung gigi (organ periodontal); yang juga berkembang dari dasar jaringan mesenkim, yang berasal dari mesenkim dan akan membentuk struktur gigi, sementum, tulang alveolar, dan selaput periodontal

Pada tahap histodiferensiasi, ketika berubahnya bentuk kuntum (*bud*) yang dini dengan pembesaran dan pelebaran ke dalam organ pada tahap topi (*cap*), yang kemudian menjadi organ bentuk lonceng yang besar. Peristiwa dasar dari diferensiasi sel, proliferasi, dan pergeseran dan pematangan akan berlanjut sebagai dental organ melalui tahap lonceng dan aposisi (Itjiningsih, 1991).

Selama tahap lonceng (*bell*), lamina gigi kehilangan kelanjutnya oleh invasi mesenkim dari jaringan pengikat sekitarnya. Tetapi, lamina gigi berproliferasi terus secara teratur pada ujung distalnya untuk membentuk primordial dari gigi tetap. Jaringan epitel yang merangsang jaringan mesodermal dan jaringan mesodermal mendorong lagi jaringan epitel selama perkembangan dari organ enamel, dari perubahan sel tersebut menghasilkan 4 lapisan. (Itjiningsih, 1991).

A. Bagian luar (*outer layer*) yang terdiri dari :

- 1) Epitel bagian luar dari organ enamel adalah lapisan terluar yang tersusun atas sel kuboid yang melapisi enamel organ.
- 2) Stellate reticulum adalah daerah sel-sel dalam enamel organ yang mengalami diferensiasi sehingga bentuknya seperti bintang dan berhubungan satu dengan yang lainnya melalui tonjolan - tonjolan sitoplasmanya. Diantara sel -sel dipisahkan oleh cairan.

B. Bagian dalam (*inner layer*) yang terdiri dari :

- 1) Stratum intermediet adalah dua atau beberapa lapisan epitel kuboid yang berada di atas ameloblas,
- 2) Lapisan ameloblas (*ameloblast layer*) yang terdiri dari satu lapis epitel kolumnar pembentuk enamel.



Gambar 2.1 Bell stage, terdiri dari Inner enamel epithelium (a), Outer enamel epithelium (b), Stellate reticulum (c), Dental lamina (d), Dental papilla (e), Dental sac (f). (Menton, 2011)

Epitelium enamel bagian dalam berinteraksi dengan sel-sel ektomesenkim dari papila gigi, dengan sel-sel periferinya yang berdiferensiasi menjadi odontoblas. Pembentukan dentin dari odontoblas dimulai dan diperlukan untuk menginduksi preameloblas menjadi ameloblas, untuk membentuk enamel. Ameloblas epitelium enamel dalam dan odontoblas di dekatnya, bersama-sama membentuk bilaminar, yang memanjang melalui mitosis di bawah kontrol genetik dan bervariasi di antara benih-benih gigi di berbagai daerah (Sperber, 1991).

Terdapat dua kategori besar gen yang mengontrol siklus sel, yaitu gen supresor/penekan tumor dan proto onkogen. Pada masing-masing sel disamping mempunyai gen yang mengatur proliferasi sel seperti Ki-67 gen, juga mempunyai gen yang dapat menghentikan proliferasi sel pada suatu waktu yang dinamakan repressor gen seperti p53, krev-1/rap1 A atau Gas-1 (Syafriadi, 2008). Evaluasi peran P53 dan MDM2 pada proliferasi Ameloblastoma menggunakan immunohistokimia telah dilakukan. Hasil yang didapatkan terdapat 79,6% protein P53 terdeteksi pada Ameloblastoma, dan 79,48% MDM2 juga terdeteksi pada Ameloblastoma. Tidak ada

perbedaan statistik antara ekspresi P53 dan MDM2 dalam sub tipe dari Ameloblastoma (Mohtasham *et al*, 2008).

Ameloblastoma memiliki berbagai macam aktivitas proliferasi tergantung pada tipe histopatologinya. Apoptosis dan proliferasi sel bertanggung jawab pada perkembangan ameloblastoma (Gomez, 2010). Dalam proses proliferasi dan diferensiasi tumor ameloblastoma dibantu sejumlah enzim proteolitik dalam mendegradasi matriks seperti matriks metalloproteinase, enzim *urokinase plasminogen activator* (u-PA) dan lain-lain. Namun kemampuan sel tumor untuk menambah jumlahnya tidak bergantung hanya pada laju proliferasi tetapi juga laju apoptosis. Protein *B-cell Lymphoma-2* (Bcl-2), Bcl-X, Bax, dan Bak merupakan protein-protein yang berperan dalam aktivitas apoptosis tanpa mengubah sifat mitogenik ameloblastoma. Dereglasi apoptosis mengakibatkan keadaan patologis. Hal inilah yang menyebabkan sel terus berproliferasi tanpa batas. Selama tumorigenesis untuk menjamin suplai oksigen dan nutrisi sel tumor meningkatkan kemampuan angiogenesis dengan meningkatkan ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *fibroblast growth factor* (FGF) (Kresno, 2012).

Sekitar minggu ke-14 kehamilan, diferensiasi menjadi ameloblas dan odontoblas terjadi, diikuti oleh pecahnya lamina gigi yang meninggalkan sisa-sisa epitel (epitel rest malassez). Meskipun asal utama ameloblastoma adalah lamina gigi, tetapi dapat membentuk dari struktur tersebut seperti epitel rest, lapisan epitel dari kista odontogen, sel-sel basal epitel *surface*, epitel organ enamel, dan epitel heterotopik seperti *primary gland* (Raghavan *et al*, 2006).

Epitel kista odontogen dari kista dentigerous dan odontoma, ini memungkinkan sebagai epitel pada dinding kista dan ameloblastoma merupakan asal dari sumber embrio yang sama. Mukosa mulut, lapisan sel basal dari epitelium mulut di rahang juga berasal dari sumber yang sama, karena adanya hubungan antara ameloblastoma dan mukosa di atasnya seperti yang terlihat di Ameloblastoma peripheral. Sel epitelium rest malassez juga berpotensi berubahnya sel menjadi ameloblastoma (Ghom, 2005).

2.1.3 Epidemiologi

Studi insiden ameloblastoma menurut Larsson dan Almeren (1971) mendapatkan 0,6 kasus per 1 juta penduduk, sementara Shear dan Singh (1978) mendapatkan 0,31 kasus per 1 juta penduduk di Afrika Selatan (Di Cosola *et al.*, 2007). Menurut penelitian Reichart (1995), antara ras Kaukasoid, dengan bangsa Asia (China, India, Jepang, Melayu, dan Thailand) sebesar 24,8% dengan berbanding 38,4%.

Ameloblastoma biasanya timbul pada kelompok usia dewasa. Hal ini terjadi terutama pada dekade keempat dan kelima, dengan rentang usia sangat luas, membentang dari masa kanak-kanak ke masa dewasa akhir (usia rata-rata, sekitar 40 tahun) (Regezi *et al.*, 2003). Menurut Small dan Waldron dalam (Sandini, 2008) analisis data yang dilakukan pada tahun 1995 didapatkan sebesar 1000 kasus, dimana Ameloblastoma yang sering terjadi pada usia 30-49 tahun. Penelitian yang dilakukan di *Chosun University* Korea dengan tujuan untuk membandingkan gambaran klinis, radiografis, dan histopatologis dari 71 kasus ameloblastoma unikistik, diperoleh 22 kasus antara usia 20-29 tahun, 20 kasus pada usia 30-39 tahun, dan sisanya didapat di atas usia 40 tahun (Kim *et al.*, 2008).

Tumor ini tidak ditemukan adanya predileksi gender yang signifikan, namun Menurut Rusdiana (2008) dalam analisis 66 kasus ameloblastoma ditemukan bahwa persentase kemunculan pada perempuan lebih besar dibandingkan laki-laki, yaitu 56,1% berbanding 43,9%.

2.2 Matriks Ekstraselular (MES)

Matriks ekstraselular (MES) adalah struktur kompleks yang mengelilingi sel-sel di semua jaringan tubuh yang berbatasan dengan membran plasma. MES berfungsi mendukung motilitas sel dalam jaringan ikat, daya adhesif, mempengaruhi bentuk dan fungsi sel sedemikian rupa sehingga nutrisi dan bahan-bahan kimia dapat berfungsi dengan baik (Bornstein & Sage, 2002).

MES terdiri atas protein jaringan pendukung seperti kolagen, retikulin, dan elastin. MES ini tidak hanya mengikat sel, tetapi juga membiarkan sel untuk terus bertahan dan berproliferasi. Integrin merupakan molekul penting dalam matriks ini. Chaderin merupakan bagian dari molekul perlekatan interselular yang pada sel mamalia ditemukan dalam bentuk E-cadherin. E-CDK2 merupakan protein inti yang berfungsi mengatur pertumbuhan dan pembelahan sel. Hanya sel yang melekat pada permukaan matriks yang dapat bereproduksi atau tumbuh. Jika sel tidak melekat pada matriks apapun, substansi penghambat pada nuclei akan melumpuhkan E-CDK2 sehingga sel berhenti bertumbuh dan mengalami kematian sel atau apoptosis (Sudiono, 2013).

2.2.1 Komponen MES

MES memiliki 2 komponen utama :

- a. Substansi dasar yang amorf (tidak berbentuk) terdiri dari glikosaminoglikans (polisakarida yang mengandung gula amino), sebagian besar terikat secara kovalen dengan protein sebagai proteoglikan dan glikoprotein.
- b. Substansi yang berbentuk (fibrosa) terdiri dari tiga jenis serat, yaitu serat kolagen, serat retikulin dan serat elastin (Leeson *et al*, 1996).

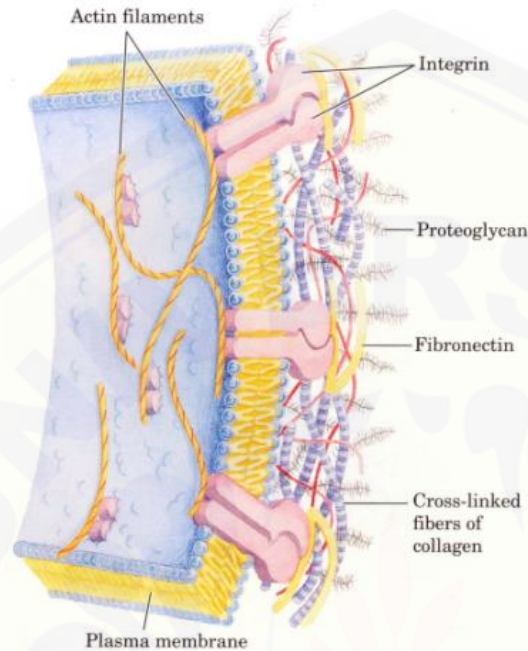
1) Glikosaminoglikans

Glikosaminoglikans tidak bersulfat yang paling banyak terdapat pada jaringan ikat adalah asam hialuronat yang merupakan unsur utama cairan sinovia, Wharton's jelly tali pusat, dan badan vitrus mata. Bahan ini mudah berikatan dengan air, dan ini penting untuk pertukaran bahan antara sel jaringan dan plasma darah. Enzim hialuronidase menghidrolisis bahan tersebut, mengurangi viskositasnya dan dengan demikian meningkatkan permeabilitas jaringan itu. Kondroitin sulfat merupakan glukosaminoglikans bersulfat yang paling banyak dijumpai dan paling banyak terdapat pada tulang rawan, tulang, dan pembuluh darah (Leeson *et al*, 1996).

2) Proteoglikan

Proteoglikan adalah komponen utama matriks ekstraselular atau bahan dasar (*ground substance*), suatu bahan gelatinosa yang membentuk jala antara sel-sel. Proteoglikan berinteraksi dengan protein dalam matriks, misalnya kolagen dan elastin (yang memiliki peran struktural), fibronektin (yang berperan dalam adhesi dan migrasi sel), dan laminin (yang ditemukan di lamina basalis, misalnya glomerulus ginjal). Proteoglikan terdiri dari protein inti yang secara kovalen melekat pada banyak rantai linier glikosaminoglikan yang panjang, yang mengandung pengulangan unit disakarida (Marks, *et al.*, 2000).

Komponen protein proteoglikan dibentuk di retikulum endoplasma. Pembentukan proteoglikan berawal dari perlekatan gula ke residu serin atau treonin protein. Ke ujung nonpereduksi terjadi penambahan gula secara sekuensial, dengan UDP-gula berfungsi sebagai prekursor. Setelah dibentuk, proteoglikan disekresikan dari sel. Strukturnya mirip dengan sikat pembersih botol, dengan banyak rantai glikosaminoglikan memanjang dari inti protein. Proteoglikan dapat membentuk agregat berukuran besar, dan melekat secara nonkovalen melalui suatu protein "penghubung" ke asam hialuronat. Proteoglikan berinteraksi dengan protein fibronektin, yang melekat ke protein membran sel integrin. Serat-serat kolagen yang berikatan silang juga berhubungan dengan kompleks ini, membentuk matriks ekstraselular (Gambar 2.2) (Marks, *et al.*, 2000).



Gambar 2.2 Interaksi antara sel dan matriks ekstraselular (Marks *et al.*, 2000)

3) Glikoprotein

Glikoprotein merupakan protein yang berikatan dengan karbohidrat dengan ikatan kovalen. Komponen ini merupakan bahan penyusun utama matriks ekstraselular yang disekresi oleh sel (Campbell, *et al.*, 2000). Glikoprotein mengandung rantai karbohidrat yang berukuran pendek (oligosakarida) dan biasanya bercabang. Oligosakarida ini umumnya terdiri dari glukosa, galaktosa, dan turunan aminonya. Selain itu, sering dijumpai manosa, L-fukosa, dan asam N-asetilneuraminat. Rantai karbohidrat tumbuh melalui penambahan gula secara sekuensial ke residu serin atau treonin pada protein, UDP-gula adalah prekursornya. Glikoprotein dijumpai dalam mukus, dalam darah, di kompartemen dalam sel (seperti lisosom), dalam matriks ekstraselular, dan terbenam dalam membran sel dengan bagian karbohidrat menonjol ke dalam ruang intrasel (Marks, *et al.*, 2000).

Fibronektin adalah glikoprotein besar dengan berat molekul 440.000 yang merupakan unsur pembentuk matriks ekstraselular jaringan ikat, lamina basal epitel, dan lamina eksterna yang membungkus serat otot polos dan rangka. Fibronektin dibuat oleh fibroblast jaringan ikat, oleh turunan mesenkim lain, dan oleh beberapa epitel. Molekul fibronektin yang fleksibel dan panjang memiliki domain pengikat sel, pengikat kolagen, dan pengikat glikosaminoglikan sepanjang molekulnya. Tempat pengikat spesifik ini adalah dasar bagi perannya dalam menghubungkan permukaan sel pada unsur berserat dan amorf dari matriks ekstraselular (Chapman & Hall, 2002).

Laminin adalah sebuah glikoprotein besar dengan berat molekul sekitar satu juta kilodalton. Laminin merupakan unsur pembentuk utama dari lamina basal epitel dan dari lapis sesuai yang membungkus serat otot. Hasil pengamatan menggunakan mikroskop elektron, laminin berupa molekul bergaris melintang dengan daerah globular dan mirip batang (Chapman & Hall, 2002).

4) Substansi Makromolekul Lainnya

E-cadherin merupakan bagian dari molekul perlekatan interselular. E-cadherin merupakan transmembran glikoprotein yang bertanggung jawab terhadap ikatan homotipik dan morfologi pembentukan jaringan epitel. E-cadherin sitoplasma terikat dengan *actin cytoskeleton* melalui interaksi β -catenin. β -catenin terikat pada E-cadherin dan *actin cytoskeleton* melalui interaksi γ -catenin. Pada sel neoplasm, E-cadherin ini menghilang sebagian atau seluruhnya. Sebagian besar daerah invasif dan metastasis karsinoma sel skuamosa mulut menunjukkan penurunan ekspresi E-cadherin dan β -catenin pada membran sel. Penelitian yang telah dilakukan menyatakan bahwa penurunan ekspresi E-cadherin disebabkan oleh penurunan metilasi E-cadherin sedangkan penurunan ekspresi β -catenin pada membran sel disebabkan oleh degradasi protein membran. Rusaknya kompleks cadherin-catenin ditemukan pelbagai kanker dan berkaitan dengan differensiasi, invasi, metastasis, dan prognosis dari suatu tumor (Sudiono, 2013).

E-CDK2 merupakan protein inti yang berfungsi mengatur pertumbuhan dan pembelahan sel. Meskipun pada sel tumor, E-cadherin sebagai elemen molekul

perlekatan menghilang sebagian atau seuruhnya, sel tumor dapat terus hidup tanpa bergantung pada matriks ekstraselular apapun atau sel tumor memiliki kemampuan untuk hidup autonomy dan protein E-CDK2 pada sel tumor dapat tetap aktif dan membiarkan sel bereproduksi dan tumbuh (Sudiono, 2013).

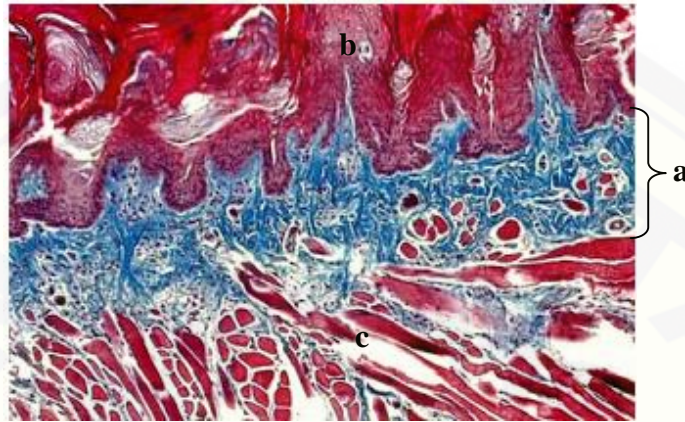
Integrin merupakan komponen membran basalis yang berfungsi sebagai molekul perlekatan sel epitel mukosa mulut. Integrin ini berperan dalam proses invasi tumor. Sel tumor menembus barrier membran basalis dan menyebar melalui jaringan ikat subepitel dibawahnya dengan pertolongan enzim *matriks metalloproteinase* yang merusak matriks protein (Sudiono, 2013).

5) Kolagen

Kolagen merupakan salah satu komponen matriks ekstraselular jaringan penyambung yang juga berperan dalam pertahanan organisme sebagai *barrier* fisik, yaitu mencegah penyebaran mikroorganisme yang berhasil menembus epitel (Junqueira *et al*, 1997). Kolagen juga merupakan sebuah famili fibrous protein bersifat *insoluble* yang berada dalam matriks ekstraselular dan jaringan ikat (Lodish, 2000). Kolagen berfungsi untuk memperkuat dan mendukung jaringan ekstraselular, tersusun dari asam amino, dan hidrosiprolin yang berperan sebagai unsur biokimia jaringan kolagen (Robbins *et al.*, 2007)

Struktur kolagen tersusun atas serat kolagen sangat liat dan ulet dan berkasnya dalam keadaan segar (misalnya pada tendon) tampak putih, oleh karena itu juga disebut serat “putih”. Serat kolagen memiliki diameter yang bervariasi dari 1 sampai 12 mikron atau mikrometer, walaupun beberapa serat dapat bergabung bersama membentuk suatu berkas yang berukuran lebih besar. Di dalam berkas serat-serat dipersatukan oleh sedikit substansi semen amorf (mukoprotein). Serat itu lurus atau sedikit bergelombang, panjangnya tidak tentu, dan mungkin dalam gabungan longgar atau padat, bergantung pada tempat dan fungsinya. Dalam keadaan segar serat kolagen bersifat lunak dan mudah dibengkokkan, relatif tidak elastis dan sangat kuat. Serat ini bening dan homogenik, tetapi samar-samar terlihat bergaris memanjang pada irisan jaringan, serat-serat kolagen bersifat eosinofil dan terpulas merah oleh

pikrofusin Van Gieson. Serat kolagen terpulask biru ungu oleh biru anilin dari pewarna jaringan ikat *Mallory* dan terpulask biru/hijau oleh pewarna *Masson's trichrome* (Gambar 2.3) (Leeson *et al*, 1996).



Gambar 2.3 Gambaran histologi pada jaringan penghubung dengan pewarnaan *Masson's trichrome* terlihat matriks kolagen terpulask biru (a), sedangkan epitel (b) dan otot (c) terpulask merah (Perbesaran 100x) (Bancroft & Gamble, 2008)

Tipe utama kolagen yang ditemukan pada jaringan penghubung adalah tipe I, II, III, V, dan XI. Rantai polipeptida kolagen disintesis pada ribosom yang terikat membran dan dimasukkan ke dalam lumen retikulum endoplasma sebagai prekursor besar, yang disebut rantai pro-. Setiap rantai pro- lalu bergabung dengan dua yang lainnya untuk membentuk molekul heliks yang terikat hidrogen dan triple-stranded yang dikenal sebagai prokolagen. Setelah sekresi, molekul prokolagen fibrillar dipotong menjadi molekul kolagen, yang berkumpul menjadi fibril (McPherson & Piez 2001).

6) Serat retikulin

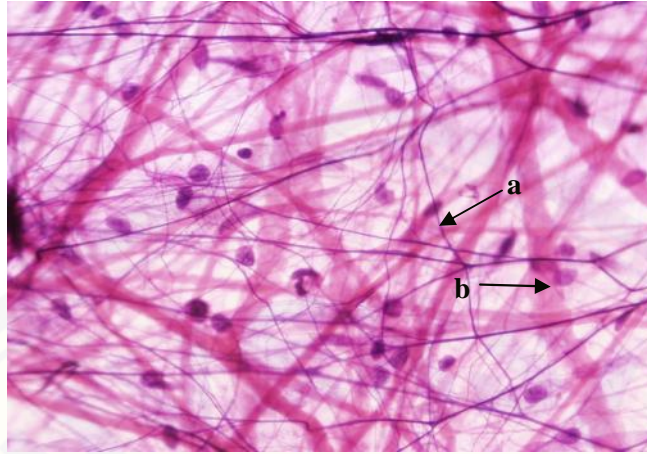
Serat retikulin (atau reticular) adalah serat kolagen yang sangat halus tersusun membentuk suatu kerangka penyokong seperti jala atau reticulum. Serat retikulin terdapat sebagai jala-jala halus mengitari pembuluh darah kecil, serat otot, serat saraf dan sel lemak, dalam sekat-sekat halus dari paru dan terutama pada batas di antara jaringan ikat dan jenis jaringan yang lain. Misalnya di bawah membran epitel, serat retikulin ini membentuk jarring-jaring padat sebagai unsur dari membrane basal.

Serat retikulin juga terdapat jaringan limfoid dan mieloid berhubungan dengan sel retikulum. Serat retikulin tidak mudah dilihat dalam sajian Haematoksilin Eosin (HE), tetapi dapat terlihat dengan cara impregnasi perak, misalnya cara Bielschowsky, karena serat retikulin tampak sebagai garis hitam tipis, sedangkan serat kolagen berwarna kuning atau coklat. Dapat dipulasnya serat retikulin oleh impregnasi perak menjadi dasar dipakainya istilah *argirofil*. Serat retikulin terpulas lebih gelap dengan teknik *Periodic Acid Schiff's* (PAS) daripada serat kolagen, dan tidak birefringen (Leeson *et al*, 1989).

7) Serat elastin

Serat elastin terdapat dalam jaringan ikat (fibrosa) jarang dan tampak sebagai pita pipih atau benang silindris panjang, tipis, sangat reaktif, ukuran diameternya berkisar antara kurang dari 1 – 4 mikrometer, walaupun pada beberapa ligament elastis serat elastin ini mungkin mencapai diameter 10-12 mikrometer. Berbeda dengan serat kolagen, dengan mikroskop cahaya serat elastin tampak homogenik dan tidak fibrilar. Serat elastin mungkin membentuk membrane tertingkap yang sangat luas, misalnya disekitar pembuluh darah. Dalam keadaan segar jaringan elastin berwarna kekuning-kuningan. Serat elastin terpulas tidak menentu dengan eosin, tetapi dapat terpulas dengan resorsin-fuchsin (biru-ungu gelap). Bila pada jaringan segar diberi larutan asam yang diencerkan, serat kolagen mengkaku dan menjadi transparan, tetapi serat elastin tampak sebagai benang mengkilat yang sangat refraktil dan homogen (Leeson *et al*, 1996).

Serat elastin disusun oleh elastin albuminoid yang sangat tahan terhadap sebagian besar zat. Serat ini tidak dipengaruhi oleh larutan asam dan alkali yang diencerkan, tetapi dicerna secara enzimatik oleh enzim elastase pankreas. Serat elastin mudah direntangkan dan kembali ke bentuk panjangnya semula bila tegangan dihilangkan (Davies, 2001).



Gambar 2.4 Gambaran mikroskopis perbandingan serat-serat elastin yang lebih tipis (a) dari serat kolagen (b), dengan diameter kecil yang merata dan kecenderungan bercabang dan bergabung membentuk anyaman longgar (perbesaran 400x) (<http://konsepsiologi.wordpress.com/tag/kolagen/>)

2.2.2 Agresivitas MES

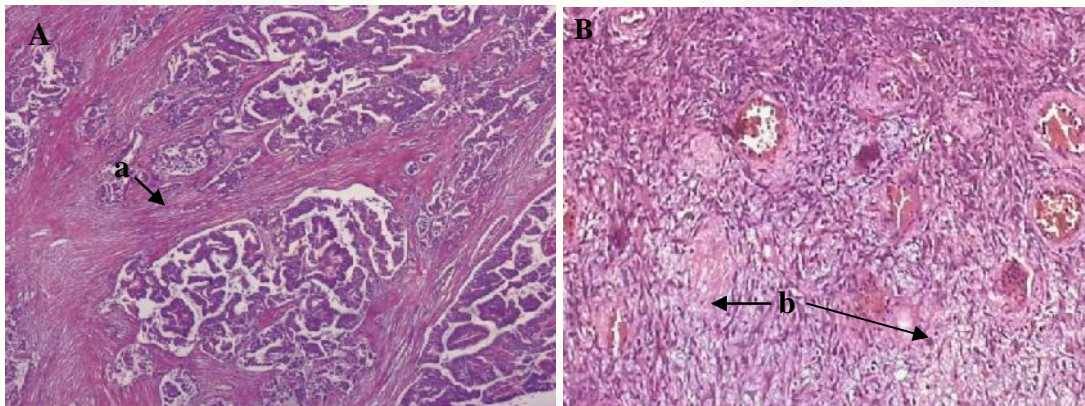
MES tersusun dari campuran dari fibroblast, myofibroblast, sel endotel dan sel imunitas. Meskipun dari semua sel tersebut dapat mempengaruhi tumorigenesis, namun myofibroblast memiliki peran utama dan penting dalam proses ini. Myofibroblas merupakan sel dengan gambaran fibroblast dan otot polos dengan mengandung banyak mikrofilamen aktin dan miosin. Pada tumor, myofibroblast mensintesis komponen MES seperti kolagen tipe I, kolagen tipe III, *isoform fibronectin*, tenascin dan versican. Selain itu, myofibroblast dapat mengekspresikan protease-protease seperti *urokinase plasminogen activator* (UPA), dan *matrix metalloproteinase* (MMPs). Produksi dari komponen ini mengatur MES untuk merangsang pertumbuhan dan migrasi sel neoplasia. Lebih lanjut diketahui bahwa myofibroblast dapat mensekresikan faktor pertumbuhan yang merangsang angiogenesis pada tumor (Tuxhorn *et al*, 2002).

Aktivasi dari lingkungan mikro MES pada pejamu diperkirakan merupakan tahapan kritis dalam pertumbuhan dan progresifitas dari suatu tumorigenesis. Reaksi ini menunjukkan respon yang mirip dengan respon penyembuhan luka secara umum dengan adanya peningkatan produksi komponen MES, faktor-faktor pertumbuhan

dan enzim pengaturan matriks sehingga tercipta lingkungan yang menunjang pertumbuhan. Dengan demikian MES pada tumor berperan dalam peningkatan agresivitas tumor melalui stimulasi angiogenesis, peningkatan invasi, proliferasi dan ketahanan bebas rekurensi sel tumor (Tuxhorn, *et al*, 2002).

2.2.3 Tipe dan Pola Distribusi MES

Tipe gambaran matriks ekstraselular dibedakan menjadi dua tipe : (1) fibrokolagen adalah matriks yang tersusun dari fibrous dan kolagen dengan susunan serat yang padat (Gambar 2.5 A) dan (2) fibromiksoid adalah matriks yang tersusun dari serat fibrous dengan gambaran bentuk jaring dan longgar (Gambar 2.5 B) (Neville, 2002).

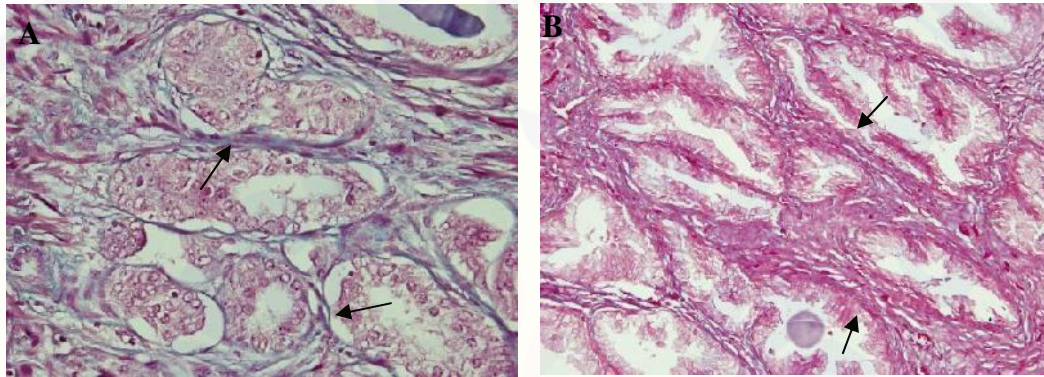


Gambar 2.5 Gambaran mikroskopis matriks menunjukkan stroma padat tersusun beberapa lapis serat kolagen (a) (HE, perbesaran 100x) (Eremia *et al* , 2012) dan area stroma fibromiksoid dengan pembuluh darah di dalamnya (b) (HE, perbesaran 100x) (Gonzales, 2013).

Berdasarkan susunan myofibroblas, pola distribusi MES dibagi menjadi tiga macam yaitu (Vered, *et al*, 2009) :

1. Tipe fokal adalah sel myofibroblast menghasilkan matriks dengan susunan fokal atau tidak ada susunan khusus pada area sekitar tumor.

2. Tipe jaring (*network*) adalah sel myofibroblast menghasilkan matriks dengan susunan baris multipel dengan serat saling silang dari perpanjangan sitoplasma yang membentuk jaring (*network*) dalam matriks.
3. Tipe *spindle* adalah sel myofibroblast menghasilkan matriks dengan susunan satu hingga tiga baris secara teratur di pinggir dari sel neoplasma atau dalam jaringan penyambung dengan batas sel yang jelas di sekitar tumor.



Gambar 2.6 Myofibroblas (tanda panah) terlihat serat saling silang pada stroma tumor (A) dan terlihat pola teratur dan padat serat myofibroblast (tanda panah) pada stroma tumor (B) (*Masson's Trichrome*:Perbesaran 200x) (Hilbertina *et al*, 2011)

2.2.4 Invasi MES

Invasi pada MES merupakan suatu proses yang aktif, yang terdiri dari beberapa tahapan, yaitu (1) Lepasnya atau renggangnya hubungan antar sel tumor, (2) Perlekatan pada komponen matriks, (3) Degradasi matriks ekstraselular, dan (4) Migrasi sel tumor (Lumongga, 2008).

a. Lepasnya atau renggangnya hubungan antar sel

Pertumbuhan invasif dari sel tumor merupakan suatu kompleks yang melibatkan interaksi spesifik antara sel tumor itu sendiri dan dengan matriks ekstraselular. Proses ini dimulai dengan pemisahan sel neoplasm dari tumor yang bersifat kanker yaitu melepaskan diri dari sel sekitarnya dan dari matriks ekstraselular. Pelepasan diri dari matriks ekstraselular terjadi karena sel tumor melepaskan enzim proteolitik yang merusak molekul perlekatan (adhesif). Enzim yang dilepaskan oleh sel tumor ini dinamakan enzim *matrix metalloproteinase*

(MMPs). MMPs juga dikeluarkan oleh sel stroma sekitar yang distimulasi oleh sel tumor (Sudiono, 2013)

b. Perlekatan pada komponen matriks

Untuk penetrasi awal sel tumor harus melekat pada komponen matriks. Ikatan awal sel tumor dengan matriks ekstraselular melibatkan integrin dan komponen matriks jaringan seperti fibronektin, laminin, proteoglikan, dan kolagen (Sudiono, 2013).

c. Degradasi matriks ekstraselular

Setelah melekat pada komponen membrane basalis, sel tumor harus membuat jalan untuk migrasi. Invasi pada matriks ekstraselular membutuhkan aktivitas degradasi enzimatik pada komponen matriks ekstraselular. Sel tumor menghasilkan enzim proteolitik untuk menguraikan protease (*serine*, dan *cysteine*). MMP-9 dan MMP-2 merupakan kolagenase yang dapat memecahkan kolagen tipe IV pada epitel dan membrane basalis pembuluh darah. MMPs ini merupakan *promote* untuk angiogenesis, pertumbuhan tumor, dan motilitas sel tumor. Efek dari destruksi matriks ekstraselular adalah untuk jalan invasi pada sel tumor, memecah produk komponen matriks ekstraselular yang kesemuanya ini bertujuan untuk migrasi sel tumor ke matriks ekstraselular yang longgar (Lumongga, 2008).

d. Migrasi sel tumor

Pada perjalanannya, sel tumor harus melepaskan diri dari kelompoknya (tumor primer) untuk mengadakan invasi ke daerah sekitarnya, berusaha menembus pembuluh limpa atau secara langsung mencari pembuluh darah dan memulai berkembang di tempat yang baru. Migrasi pada sel memerlukan transmisi kekuatan tenaga dari matriks ekstraselular ke *cytoskeleton* sel tumor ataupun sel endotel. Penggabungan kembali komponen *cytoskeleton* untuk membentuk membrane *ruffles*, *lamellipodia*, *filopodia*, dan *pseudopodia* dilakukan oleh sel yang berpindah (Lumongga, 2008).

2.3 Klasifikasi

Neville (2002) mengklasifikasikan ameloblastoma berdasarkan gambaran klinikoradiografis menjadi tiga tipe dengan pertimbangan terapi yang berbeda tiap tipenya, antara lain :

- a. Ameloblastoma multikistik (Intraosseus), terjadi pada 86 % dari seluruh kasus Ameloblastoma;
- b. Ameloblastoma unikistik, persentase kejadian 13 % dari seluruh kasus Ameloblastoma yang terjadi, dan;
- c. Ameloblastoma peripheral (Ekstraosseus), persentase kejadian hanya 1 % dari keseluruhan kasus Ameloblastoma.

Menurut Whaites (2007) ameloblastoma berdasarkan gambaran radiografis diklasifikasikan menjadi 4 tipe utama, yaitu (1) *solid/multicystic type*, (2) *extraosseus/peripheral type*, (3) *desmoplastic type*, dan (4) *unicystic type*.

Cawsons (1991) juga mengklasifikasikan ameloblastoma menjadi 5 sub tipe menurut gambaran histopatologinya, antara lain : (1) *follicular type*, (2) *plexiform type*, (3) *acanthomatous type*, (4) *basal cell ameloblastomas*, dan (5) *granular cell ameloblastomas*.

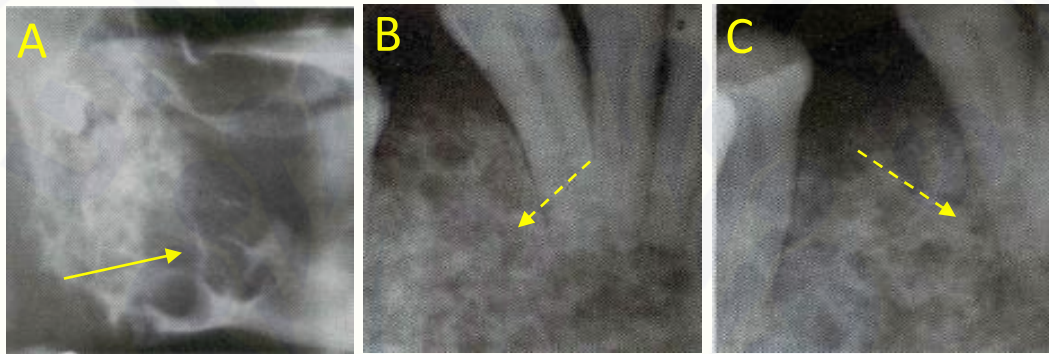
2.3.1 Ameloblastoma Multikistik

a. Gambaran klinis ameloblastoma multikistik

Jarang terjadi pada kelompok usia <10 tahun dan 10-19 tahun, namun prevalensi kasus kira-kira sama pada dekade ketiga hingga ketujuh masa kehidupan, tidak ada predileksi jenis kelamin. Beberapa studi mengindikasikan frekuensi kejadian lebih tinggi pada orang kulit hitam, tetapi pada studi lainnya tidak ada predileksi ras. Tumbuh kembang tumor lambat. Biasanya asimtomatik, jika ada yang sering terjadi adalah pembengkakan tanpa rasa sakit atau ekspansi rahang, rasa sakit dan parestesia jarang. 85 % kasus muncul di mandibula dan 15 % kasus muncul di maksila (Regezi *et al*, 2003).

b. Gambaran radiografis ameloblastoma multikistik

Merupakan lesi radiolusen yang multilokuler. Lesi ini biasanya digambarkan memiliki gambaran seperti busa sabun (*soap bubble*) jika lokulnya besar (Gambar 2.7 A) dan dikatakan sarang lebah (*honey combed*) jika lokulnya kecil (Gambar 2.7 B dan 2.7 C). Resorpsi gigi yang berdekatan biasanya terjadi. Lesi yang unilokuler bisa terjadi dengan batas yang tidak beraturan (Neville, 2002). Bukal dan lingual korteks terekspansi, dan dalam beberapa kasus berhubungan dengan tidak erupsinya gigi molar ketiga (Regezi *et al* dalam Syafriadi, 2008).



Gambar 2.7 Gambaran radiografis ameloblastoma solid/multikistik seperti *soap bubble* ditunjuk panah (A) dan bentukan sarang lebah/*honey combed* ditunjuk panah putus-putus (B) (C) (Neville, 2002)

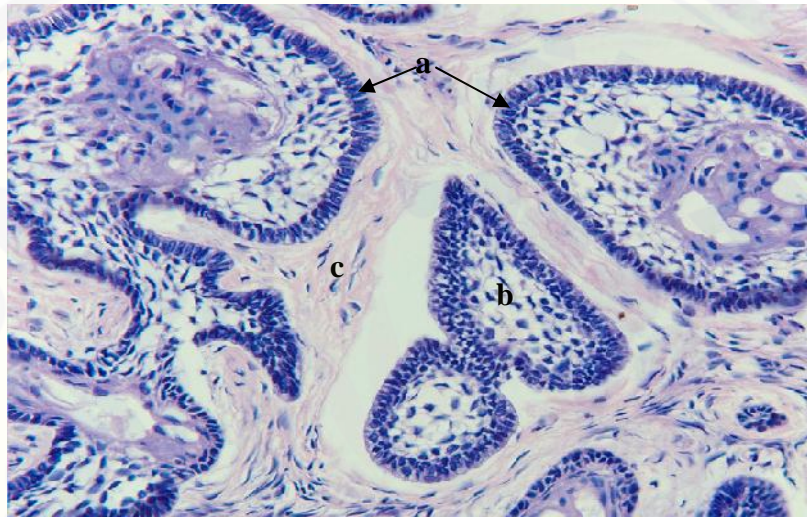
c. Gambaran histopatologis Ameloblastoma multikistik

Ameloblastoma konvensional padat/multikistik *intraosseus* secara histologis dapat menunjukkan beberapa tipe, yang paling umum adalah tipe *follicular* dan tipe fleksiform. Tipe yang lain dapat juga ditemukan, tetapi jarang, misalnya tipe akantomatous, granular, desmoplastik, dan sel basal atau tipe folikular dengan degenerasi kistik (Syafriadi, 2008).

1) Tipe Folikular

Tipe folikular adalah tipe yang paling umum dan mudah dikenali. Mengandung pulau-pulau epitel yang menyerupai epitel organ enamel di dalam stroma jaringan ikat fibrous yang matang. Sarang-sarang epitel tersebut mengandung sebuah inti yang tersusun longgar menyerupai *stellate reticulum* organ enamel (Gambar 2.8). Intinya

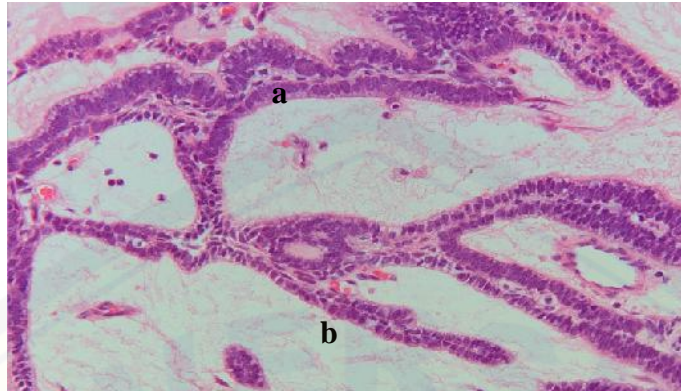
dikelilingi oleh lapisan tunggal sel kolumnar seperti ameloblas. Inti nukleus dari sel ini berada pada kutub yang berlawanan dari *basement membrane*. Pada area lain sel perifernya lebih berbentuk kuboid dan menggambarkan sel basal. Pembentukan kista umum terjadi mulai dari kista mikro hingga kista makro yang kemungkinan berdiameter beberapa sentimeter (Neville, 2002).



Gambar 2.8 Gambaran HPA ameloblastoma tipe folikular terdapat bentukan *peripheral palisading* (a) yaitu sel-sel epitel yang mengelilingi *stellate reticulum* pada bagian tengah (b) dan matriks dengan gambaran sel-sel fibrous yang dominan (c) (H.E.;pembesaran 200x) (Hertog *et al*, 2012)

2) Tipe Fleksiform

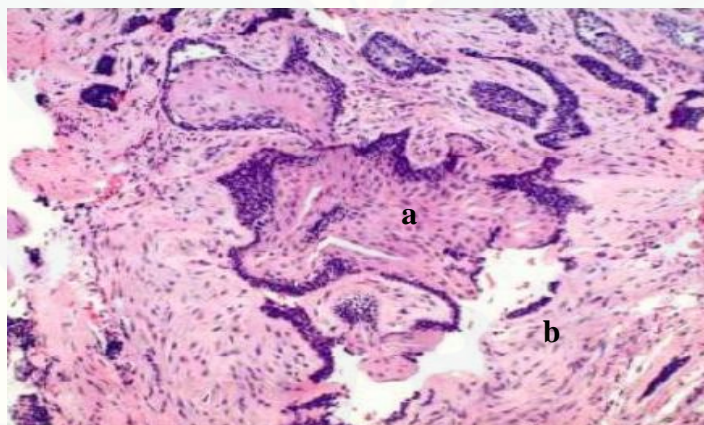
Tipe fleksiform terdiri dari benang epitel panjang yang beranastomosis atau lembaran epitel odontogen yang lebih besar (Gambar 2.9a) . Benang-benang atau lembaran epitel tersebut diikat oleh sel mirip ameloblast berbentuk kolumnar dan kuboid yang mengelilingi sel epitel yang diatur secara longgar. Stroma memiliki struktur yang longgar (Gambar 2.9b) dan memiliki vaskularisasi. Pembentukan kista tidak umum terjadi pada ameloblastoma dengan pola histopatologi ini. Kalaupun ada kista, maka sering kali terbentuk dari degenerasi stroma bukan karena perubahan epitel (Neville, 2002).



Gambar 2.9 Gambaran histopatologi ameloblastoma tipe fleksiform terdapat sel basal yang tersusun berbentuk untaian (a) yang saling menyambung satu sama lain dengan retikulum stellata yang tidak terlalu mencolok dan tampak dominan gambaran stroma fibromiksoid (b) (H.E.;pembesaran 200x) (Hertog *et al*, 2012)

3) Tipe Akantomatous

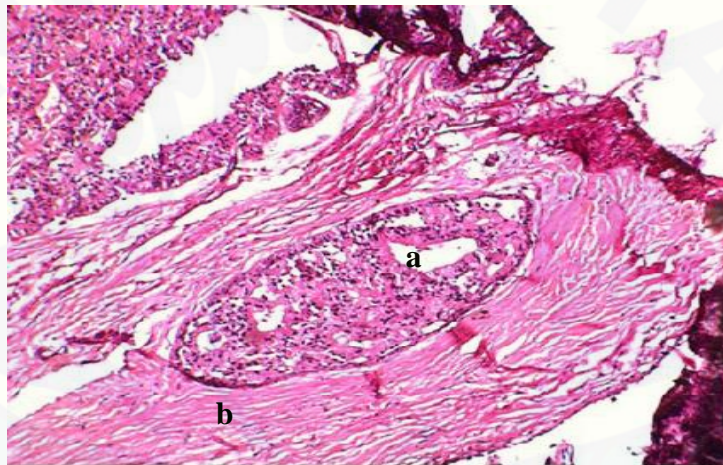
Adanya metaplasia sel skuamosa yang sangat luas, seringkali diikuti terjadinya pembentukan keratin (*horn pearl*) (Gambar 2.10) di bagian tengah dari pulau-pulau epitel ameloblastoma tipe folikular. Kondisi ini biasanya dikenal dengan istilah akantomatous. Perubahan ini tidak berindikasi sebagai progresifitas untuk lesi ini. Secara histopatologi biasanya lesi ini diduga sebagai karsinoma sel skuamosa atau tumor odontogenik skuamosa (Neville, 2002).



Gambar 2.10 Gambaran histopatologi ameloblastoma tipe akantomatous terdapat bentukan central squamous metaplasia (a) dengan stroma fibrous yang mengelilingi di sekitarnya (b) (Neville, 2002).

4) Tipe Sel Granular

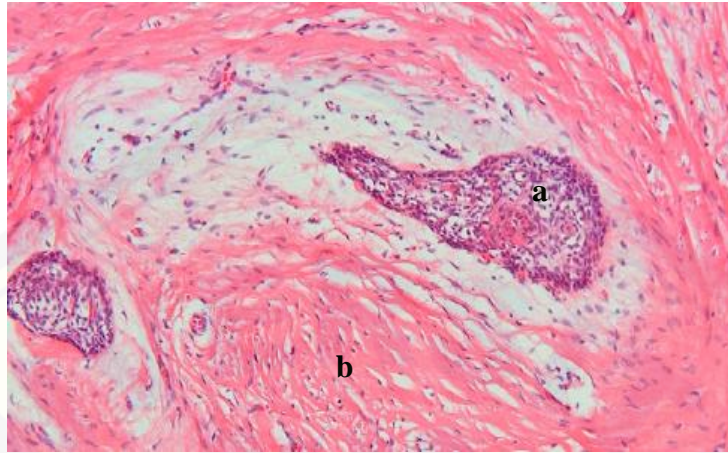
Ameloblastoma terkadang menunjukkan perubahan bentuk lesi dari sekelompok sel epitel menjadi sel granular (Gambar 2.11). Pada sel-sel ini mempunyai sitoplasma yang berlimpah mengandung granul-granul eosinofilik yang menyerupai struktur lisosom besar. Awalnya tipe ini dianggap representasi dari perubahan degeneratif pada lesi lama dan hanya terjadi pada usia tua tetapi telah terlihat secara klinis juga dapat terjadi pada usia muda dan sangat agresif (Neville, 2002).



Gambar 2.11 Gambaran histopatologi menunjukkan sel granular yang terletak pada *follicle ameloblastic* (A) dengan stroma fibrokolagen (B) (H.E.;pembesaran 100x) (Sangeeta *et al.*, 2011)

5) Tipe Desmoplastik

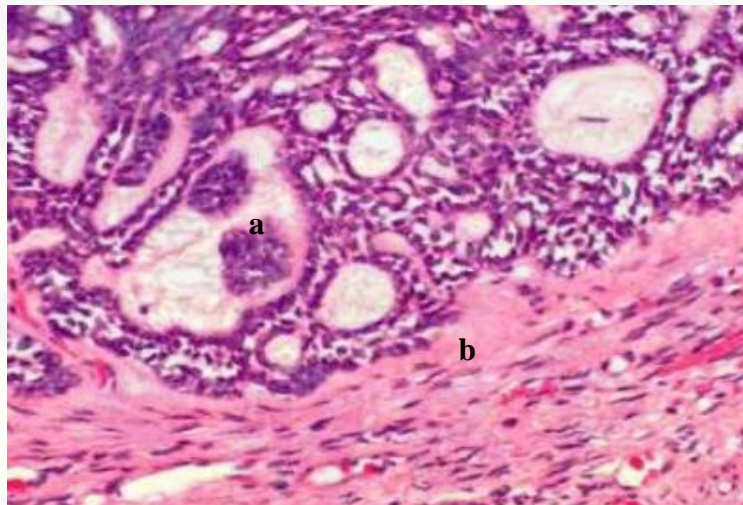
Tipe ini mempunyai pulau-pulau kecil (Gambar 2.12a) dan mengandung stroma kolagen yang padat (Gambar 2.12b). Sering terjadi pada ameloblastoma yang terjadi pada bagian anterior rahang atas. Studi *imunohistochemical* menunjukkan produksi sitokin yang mungkin menjadi penyebab desmoplasia. Secara radiografis lesi ini menggambarkan lesi *fibro-osseus* (Neville, 2002).



Gambar 2.12 Gambaran histopatologi ameloblastoma tipe desmoplastik. Pulau-pulau epitel tumor (a) dikelilingi oleh struktur jaringan matriks sel fibrous yang sangat padat (b) (H.E.;pembesaran 100x) (Hertog *et al*, 2012)

6) Tipe Basaloid

Tipe ini jarang terjadi, mengandung sel-sel yang menyerupai sel basal. Tidak ada *stellate reticulum* pada bagian tengah dari sarang-sarang sel tersebut. Sel-sel epitel di bagian tepi cenderung berbentuk kuboid dibanding bentuk kolumnar (Gambar 2.13) (Neville, 2002).



Gambar 2.13 Gambaran histopatologi ameloblastoma tipe basaloid terdapat sel kuboid pada bagian perifer tanpa retikulum stelata pada bagian sentralnya (a) dengan dikelilingi stroma fibrous (b) (Saify & Sharma, 2010).

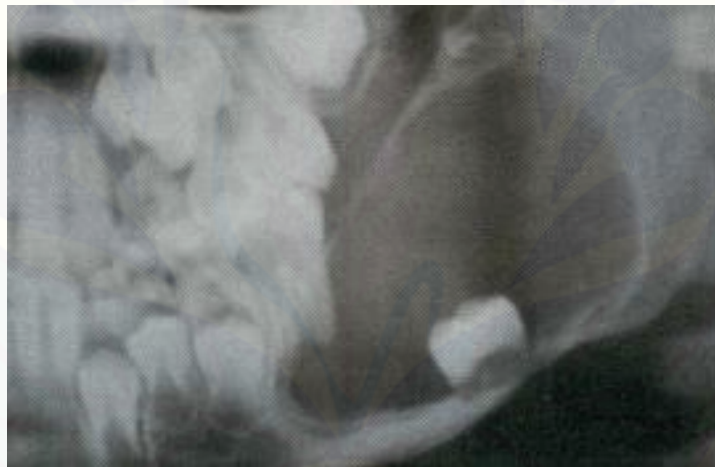
2.3.2 Ameloblastoma Unikistik

a. Gambaran klinis ameloblastoma unikistik

Paling sering terjadi di pasien muda, sekitar 50 % kasus didiagnosa pada dekade kedua masa kehidupan pasien. Usia rata-ratanya 23 tahun. 90 % ameloblastoma jenis ini ditemukan di mandibula. Lesi biasanya asimtomatik, walaupun lesi besar dapat menyebabkan pembengkakan pada rahang (Neville, 2002).

b. Gambaran radiografis ameloblastoma unikistik

Pada banyak pasien lesi ini muncul sebagai suatu radiolusensi yang mengelilingi mahkota M3 yang tidak erupsi, batas jelas dengan bentuk beraturan atau tidak (Gambar 2.14). Biasanya dapat didiagnosa banding sebagai kista primordial, kista radikular, atau kista residual (Neville, 2002).



Gambar 2.14 Gambaran ameloblastoma unikistik pada erupsi molar kedua anak laki-laki umur 7 tahun yang diduga kista radikular (Neville, 2002)

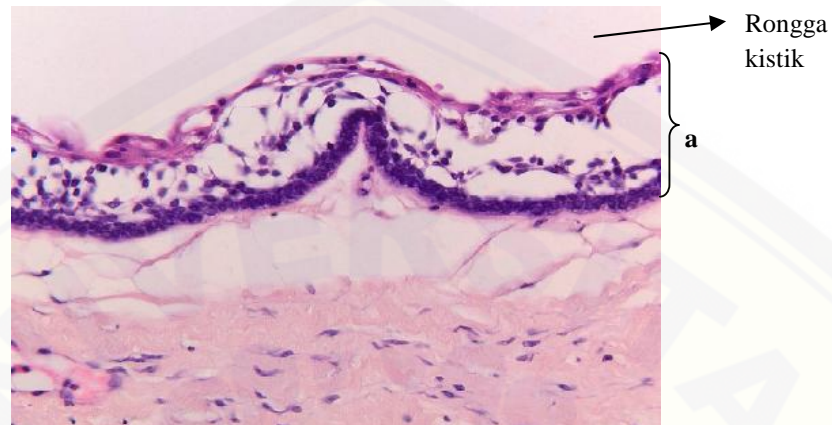
c. Gambaran histopatologis Ameloblastoma unikistik

Ameloblastoma unikistik terbagi menjadi 3 variasi berdasarkan gambaran histopatologi, antara lain:

1) Luminal Ameloblastoma

Tumor ini terikat ke permukaan luminal dari kista. Lesi ini terdiri dari dinding kista fibrosa dengan lapisan yang berisi epitel ameloblastik baik parsial maupun total. Tampak lapisan basal sel kolumnar atau kuboid dengan inti hiperkromatik yang

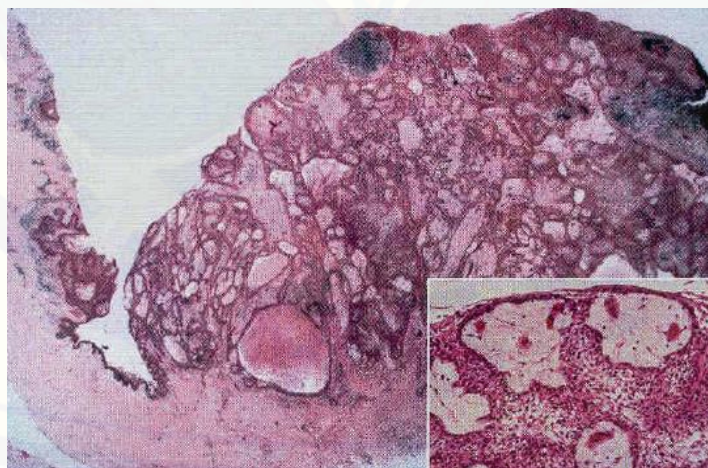
menunjukkan adanya *reverse polarity* dan vakuolisasi sitoplasma basilar (Neville, 2002).



Gambar 2.15 Gambaran histopatologi tipe luminal menunjukkan epitel lining (a) ameloblastoma dinding “cyst” (H.E.; pembesaran 200x) (Hertog *et al*, 2012)

2) Intraluminal Ameloblastoma

Adanya nodul-nodul ameloblastoma dari lapisan kista hingga lumen kista. Nodul bisa secara relative kecil atau besar hingga memenuhi lumen kista. Pada beberapa kasus nodul yang berada di dalam lumen memperlihatkan pola fleksiform dan edematous seperti pada ameloblastoma konvensional solid, lesi yang seperti ini disebut *plexiform unicystic Ameloblastoma* (Gambar 2.16) (Neville, 2002).



Gambar 2.16 Gambaran histopatologi ameloblastoma tipe intra luminal. Varian ini menunjukkan tumor dari lapisan kista yang menonjol ke dalam lumen kista (Neville, 2002)

3) Mural Ameloblastoma

Dinding fibrosa kista diinfiltrasi oleh ameloblastoma *plexiform* dan *follicular*. Perluasan dan kedalaman infiltrasi ameloblastoma bervariasi (Neville, 2002).



Gambar 2.17 Gambaran histopatologi ameloblastoma tipe mural. Pada tipe ini dinding fibrous dari kista yang diinfiltrasi oleh sub tipe folikular / fleksiform, dimana sel ameloblastik terjadi perluasan ke dalam jaringan ikat (Neville, 2002)

2.3.3 Ameloblastoma Peripheral (Ekstraosseus)

a. Gambaran klinis ameloblastoma peripheral

Ameloblastoma tipe ini biasanya tampak sebagai lesi pada mukosa mulut dan alveolar yang bertangkai, sebagian besar lesi merepresentasikan beberapa bentuk dari fibroma. Kebanyakan lesi <1,5 cm, tetapi lesi yang lebih besar juga ditemukan. Tumor ini ditemukan pada pasien dengan rentang usia yang cukup luas namun kebanyakan terjadi pada pasien setengah baya (Neville, 2002). Massa tumor sakit jika ditekan dengan palpasi ringan pada saat ulserasi, dan pendarahan mungkin terjadi saat sedikit ditekan. Pasien mengeluh dengan adanya massa yang tumbuh dan mengganggu pengucapan, mastikasi, dan estetik (Ghom & Mhaske, 2008).

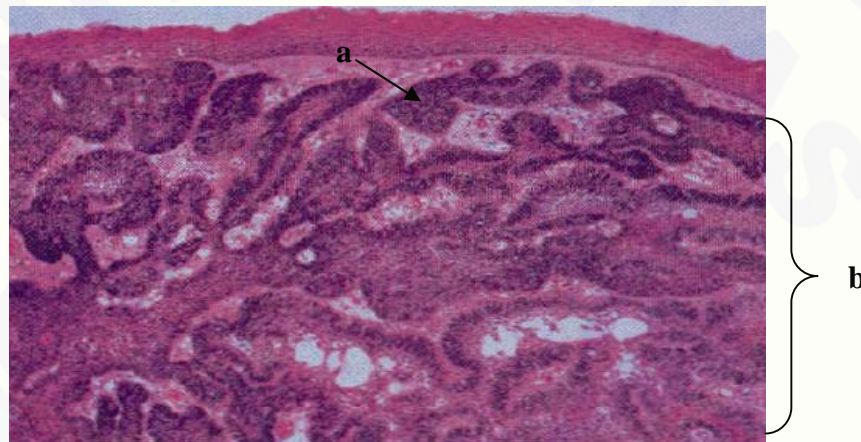
b. Gambaran radigrafis ameloblastoma peripheral

Pada ameloblastoma peripheral tidak memiliki gambaran radiografis karena merupakan lesi jaringan lunak (Neville, 2002). Shetty *et al* dalam (Pekiner *et al*,

2007) melaporkan bahwa ukuran rata-rata dari lesi ameloblastoma peripheral antara 1-2 cm, dan hanya sedikit kasus yang memperlihatkan adanya resorpsi tulang.

c. Gambaran histopatologis ameloblastoma peripheral

Ameloblastoma peripheral menunjukkan gambaran pulau-pulau epitel di dalam lamina propria di bawah permukaan epitel (Gambar 2.18). Proliferasi epitel mungkin menunjukkan gambaran seperti ameloblastoma intra osseus tipe folikular atau fleksiform (Neville, 2002).



Gambar 2.18 Gambaran histopatologi ameloblastoma peripheral terdapat pulau-pulau epitel (a) di dalam lamina propria (b) yang saling berhubungan (Neville, 2002)

2.4 Penegakan Diagnosis Ameloblastoma

Dari pemeriksaan klinis, radiologis dan patologi anatomi dapat didiagnosa bahwa tumor tersebut adalah ameloblastoma. Biasanya tidak sulit untuk mendiagnosa pertumbuhan tumor ini dengan bantuan rontgenogram dan dari data klinis, kelenjar limfe tidak terlibat (Kahairi *et al*, 2008).

2.4.1 Riwayat Penyakit

Dalam menentukan diagnosis, dilakukan pengumpulan data yang mencakup riwayat penyakit, juga riwayat medis dan sosial pasien. Persepsi pasien terhadap durasi lesi sangat penting karena lesi yang tumbuh lama menunjukkan proses perkembangan atau jinak (Alfaro *et al*, 2012).

Gejala yang terkait rasa sakit dan peka terhadap palpasi adalah tanda proses inflamasi atau infeksi, meskipun keganasan juga dapat menimbulkan gejala tersebut, terutama pada tahap akhir penyakit. Gejala lain seperti paresthesia atau rasa baal dapat berhubungan dengan tekanan pada syaraf karena massa tumor (Oliviera, 2011).

Perubahan pada lesi seperti pembesaran secara bertahap dapat merupakan tanda neoplasia, sementara massa yang fluktuatif merupakan proses reaktif. Berkurangnya rasa nyeri adalah tanda proses inflamasi atau infeksi yang berada dalam proses penyembuhan, sementara munculnya rasa nyeri pada massa yang sebelumnya asimtomatik dapat merupakan indikasi adanya transformasi menjadi keganasan (Oliviera, 2011).

2.4.2 Pemeriksaan untuk Menegakkan Diagnosis

a. Pemeriksaan klinis

Pada tahap yang sangat awal, riwayat pasien asimtomatis. Tumor tumbuh secara perlahan selama bertahun-tahun dan ditemukan pada rontgen foto. Pada tahap berikutnya, tulang menipis dan ketika teresobsi seluruhnya tumor yang menonjol terasa lunak pada penekanan. Dengan pembesarannya, maka tumor tersebut dapat mengekspansi tulang kortikal yang luas dan memutuskan batasan tulang serta menginvasi jaringan lunak (Gambar 2.19). Pasien jadi menyadari adanya pembengkakan, biasanya pada bagian bukal mandibula dan dapat mengalami perluasan permukaan lingual, suatu gambaran yang tidak umum pada kista odontogenik (Gambar 2.20). Sisi yang paling sering dikenai adalah sudut mandibula dengan pertumbuhan yang meluas karamus dan kedalam badan mandibula. Secara ekstra oral dapat terlihat adanya pembengkakan wajah dan asimetri wajah. Sisi asimetri tergantung pada tulang-tulang yang terlibat. Perkembangan tumor tidak menimbulkan rasa sakit kecuali ada penekanan pada saraf atau terjadi komplikasi infeksi sekunder. Ukuran tumor yang bertambah besar dapat menyebabkan gangguan pengunyahan dan penelanan (Alvaro *et al*, 2012)

Pada pemeriksaan ekstraoral dan intraoral terdapat beberapa parameter lesi yang dievaluasi meliputi (Syafriadi, 2008) : lokasi, ukuran, karakter lesi berupa : makula, ulcer ataupun massa, warna termasuk penilaian homogenitas warna, morfologi permukaan (halus, *pebbly*, granular, *verrucous*), batas tepi (halus, irregular, tidak jelas, berbatas tegas), konsistensi terhadap palpasi, gejala local, dan distribusi lesi jika multiple atau konfluen.



Gambar 2.19 Gambaran klinis ekstra oral ameloblastoma terlihat adanya ekspansi tulang kortikal dan menginvasi jaringan lunak (Acharya et al,2011)



Gambar 2.20 Gambaran klinis intra oral ameloblastoma (Belal *et al*, 1998)

Pada Ameloblastoma, penampakan klinis yang paling umum adalah adanya pembesaran tanpa rasa nyeri pada rahang. Perubahan neurosensorik jarang terjadi, meskipun pada tumor yang besar. Pertumbuhan yang lambat juga merupakan

petunjuk, dimana tumor yang tidak diobati dapat menimbulkan perubahan wajah yang nyata. Terkadang dapat terjadi maloklusi dental, nyeri dan paresthesia pada area yang terpengaruh. Peningkatan ukuran lesi dapat menyebabkan asimetri wajah, perpindahan posisi gigi geligi yang menyebabkan maloklusi, gigi mengalami resorpsi akar, kehilangan gigi geligi, peningkatan mobilitas gigi, dan fraktur patologis. Peningkatan ukuran ini disebabkan karena ekspansi tulang dan invasi lesi ke dalam jaringan lunak. Paresthesia juga dapat disebabkan akibat Ameloblastoma yang menekan percabangan nervus trigeminal yang berfungsi sebagai saraf sensoris untuk daerah maksila dan mandibular (Hosgoren & Gumgum, 2005).

b. Pemeriksaan radiologis

Tampak radiolusen unilokular atau multilokular dengan tepi berbatas tegas. Tumor ini juga dapat memperlihatkan tepi kortikal yang berlekuk, suatu gambaran multilokular dan resorpsi akar gigi yang berkontak dengan lesi tanpa pergeseran gigi yang parah dibanding pada kista. Tulang yang terlibat digantikan oleh berbagai daerah radiolusen yang berbatas jelas dan lesi memberi suatu bentuk seperti sarang lebah atau gelembung sabun. Kemungkinan juga ada radiolusen berbatas jelas yang menunjukkan suatu ruang tunggal (Medeiros *et al*, 2008).

Pada pasien dengan pembengkakan di rahang, langkah pertama dalam diagnosis adalah radiografi panoramik. Namun, jika pembengkakan yang keras dan fixed dengan jaringan yang berdekatan, CT-scan disarankan. Meskipun dosis radiasi jauh lebih tinggi di CT-scan, perlunya mengidentifikasi kontur lesi, isinya dan ekstensinya ke dalam, membuatnya lebih dipilih untuk diagnosis. Foto polos tidak menunjukkan *interfaces* antara tumor dan *soft tissues* yang normal, hanya *interface* antara tumor dan tulang yang normal yang dapat dilihat. Aksial *view* dalam gambar CT-scan dengan kontras dan koronal juga aksial *view* dalam *magnetic resonance imaging* (MRI) jelas menunjukkan kedua jenis *interface*. Meskipun tidak ada perbedaan yang cukup antara MRI dan CT untuk mendeteksi komponen kistik tumor, untuk memvisualisasikan proyeksi papiler ke dalam rongga kistik, MRI sedikit lebih unggul. MRI sangat penting untuk mengetahui gambaran yang tepat dari suatu

Ameloblastoma maksilaris yang *advanced* dan dengan demikian dapat menentukan prognosis dari operasi (Hosgoren & Gumgum, 2005).

- 1) Radiografi : dental foto antara lain panoramik, PA, lateral dan submento vertex.
- 2) CT Scan :

Penampilan pada tomografi pada dasarnya adalah gambaran seperti lapisan-lapisan tipis, kecuali pada batas luar dan hubungannya dengan struktur-struktur disekelilingnya tampak lebih jelas dan akurat. Gambaran CT scan dapat mendeteksi perforasi korteks luar dan perluasan ke jaringan lunak sekitarnya. Pada gambaran resonansi magnet (MRI), tampak resolusi lebih baik, tentang sifat dan tingkat invasi tersebut, sehingga menjadi sangat penting dalam penilaian evaluasi setelah operasi ameloblastoma.

c. Pemeriksaan patologi anatomi

Kandungan tumor ini dapat keras atau lunak, tetapi biasanya ada suatu cairan mucoid berwarna kopi atau kekuning-kuningan. Kolesterol jarang dijumpai. Secara makroskopis ada dua tipe yaitu tipe solid (padat) dan tipe kistik. Tipe yang padat terdiri dari massa lunak jaringan yang berwarna putih keabu-abuan atau abu-abu kekuning-kuningan. Tipe kistik memiliki lapisan yang lebih tebal seperti jaringan ikat dibanding kista sederhana. Daerah-daerah kistik biasanya dipisahkan oleh stroma jaringan fibrous tetapi terkadang septum tulang juga dapat dijumpai. Mikroskopis terdiri atas jaringan tumor dengan sel-sel epitel tersusun seperti pagar mengelilingi jaringan stroma yang mengandung sel-sel stelate retikulum, sebagian menunjukkan degenerasi kistik (Oliveira, 2011).

1) Insisi Biopsi

Insisi Biopsi meliputi pengambilan sebagian lesi yang relative ekstensif untuk pemeriksaan histopatologis dan penegakan diagnosis. Insisi biopsi diindikasikan pada lesi yang lebih besar dari 1-2 cm dan untuk lesi besar yang berkapsul atau neoplasma yang berpotensi keganasan (Scariot *et al*, 2012).

Dengan insisi biopsi karakteristik dari suatu neoplasma dapat ditentukan dengan baik, seperti diferensiasi dan kemampuan invasi. Teknik insisi biopsi meliputi

anestesi lokal terlebih dahulu, kemudian bagian *wedge-shaped* dari bagian yang paling representatif dari lesi diambil, umumnya dari perifer lesi yang meluas ke jaringan normal (Scariot *et al*, 2012).

2) *Fine-Needle Aspiration Biopsi* (FNAB)

Merupakan metode untuk mengevaluasi lesi subkutan atau yang terletak lebih dalam lagi. Prosedur ini paling banyak dipakai dalam menentukan sifat massa pada kelenjar saliva dan leher (Oteri, 2012).

2.4.3 Prognosis Ameloblastoma

Tidak semua jenis ameloblastoma dapat berpotensi merusak atau mengalami kekambuhan yang tinggi. Memprediksi kemungkinan terjadinya kekambuhan ameloblastoma sebelum operasi akan menentukan rencana perawatan dari setiap kasus. Faktor prognosis Ameloblastoma didasarkan atas :

1. Lokasi dari lesi ameloblastoma, 75% kasus ameloblastoma terjadi pada mandibular, dan prognosis lebih buruk karena korteks tulang spongiosus tertutup tulang korteks yang tebal sehingga lesi merusak tulang spongiosus perlahan-lahan tanpa ada *symptom* klinis.
2. Pola *Arquitectonic* pada tipe dari kasus ameloblastoma artinya tidak selalu kasus-kasus ameloblastoma memiliki validitas prognostik yang sama. Tipe unistik dan peripheral memiliki prognosis yang lebih baik daripada tipe multistik (Bueno *et al*, 2007)

Terapi ameloblastoma yang adekuat memerlukan pertimbangan yang lebih yaitu antara pengobatan destruktif yang terjadi, dan metode radikal yang cukup untuk mencegah terjadinya kekambuhan. ameloblastoma sering muncul kekambuhan setelah 10 tahun atau lebih, sehingga tindak lanjut dalam kunjungan di atas 5 tahun harus direkomendasikan (Eckardt *et al*, dalam Setiady, 2013). Menurut konfirmasi penelitian dari Lanham R.J. dalam (Perfecto, 2008), pembedahan non-invasif dengan kemoterapi dan radioterapi menghasilkan ketidakefektifan perawatan.

2.5 Penatalaksanaan Ameloblastoma

Secara umum penatalaksanaan ameloblastoma adalah perawatan konservatif dan perawatan radikal. Penatalaksanaan yang akan dilakukan harus berdasarkan pertimbangan-pertimbangan yaitu sifat dan potensi tumor, karakteristik pertumbuhan, letak anatomis munculnya tumor, perluasan klinis, ukuran tumor dan penilaian histopatologis dari lesi spesifik (Regezi, 2003). Menurut studi yang dilakukan Becker dan Perl perawatan yang dilakukan untuk ameloblastoma dibagi menjadi tiga kelompok besar yaitu (1) radioterapi, (2) perawatan konservatif, dan (3) operasi radikal. Dari ketiga tindakan tersebut yang paling banyak mengalami rekurensi adalah tindakan konservatif dengan persentase 59,1% dari 120 pasien, kedua terbanyak adalah radioterapi dengan tingkat rekurensi 41,6% dengan tingkat kematian pasien 25% dan yang paling sedikit mengalami rekurensi adalah tindakan ketiga, tingkat rekurensi operasi radikal hanya 4,5% (Cawson, dalam Yulvie, 2012). Sementara menurut Shatkin dan Hoffmeister (1965), Taylor (1968) dan peneliti lainnya menyatakan karena ameloblastoma invasif dan secara klinis malignan maka satu-satunya perawatan yang rasional yaitu eksisi luas.

Kuretase dan enukleasi tumor ini, baik dilakukan secara terpisah maupun dikombinasi, akan berujung pada rekurensi. Persentase rekurensi kuretase antara lain: (1) 55-100% pada ameloblastoma konvensional padat/multikistik, (2) 18-25% pada ameloblastoma unikistik, dan (3) pada lesi periperal tidak diketahui pasti jumlahnya namun ada rekurensi (Neville, 2002).

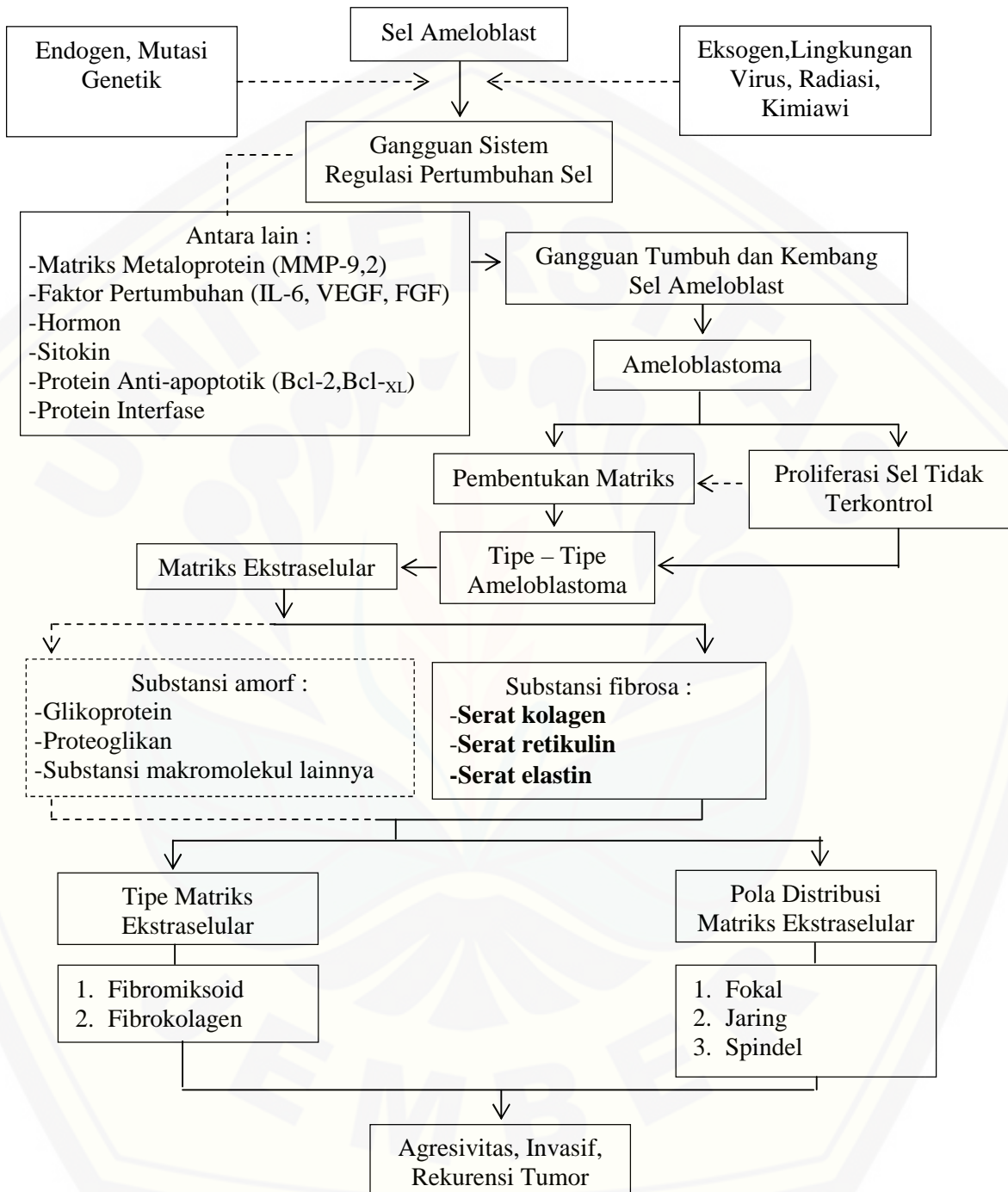
En bloc resection memiliki tingkat rekurensi yang lebih kecil dibandingkan kuretase. Tumor akan dibuang dengan melebihi batas lesi yang terlihat diradiograf sebanyak 1-2mm. Fonseca memberikan keterangan yang lebih spesifik tentang batas aman pengambilan tumor. Untuk ameloblastoma konvensional solid/multikistik sebanyak 2mm melebihi batas tumor, sedangkan pada ameloblastoma unikistik dan periperal hanya diperlukan 1-1,5mm melebihi batas tumor (Syafriadi, 2008).

Reseksi segmental merupakan pilihan yang paling umum dilakukan oleh ahli bedah mulut, hemimandibulektomi dan hemimaksilektomi merupakan jenis

perawatan ini. Perawatan ini menjadi pilihan sebagian besar ahli bedah karena rekurensi yang terjadi paling sedikit dibandingkan perawatan lainnya (Regezi, 2003).



2.6 Kerangka Konsep Penelitian



Keterangan :

----- : komponen penelitian yang tidak diteliti

————— : komponen penelitian yang diteliti

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis pada penelitian ini adalah penelitian retrospektif deskriptif yaitu sebuah studi untuk menggambarkan keadaan subyek atau obyek penelitian berdasarkan catatan medis dan fakta-fakta yang tampak sebagaimana adanya dengan mencari mundur sampai waktu peristiwanya terjadi di masa lalu.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di RSD dr. Soebandi Jember dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember pada bulan Mei 2015.

3.3 Variabel Penelitian

Variabel yang akan diamati pada penelitian retrospektif deskriptif ini adalah tipe MES berdasarkan serat kolagen dan pola distribusi MES berdasarkan susunan myofibroblas yang diwarnai dengan pewarnaan *Mallory Trichrome* pada sampel penderita ameloblastoma yang telah dirawat di RSD dr. Soebandi tahun 2010-2014.

3.4 Sampel Penelitian

Populasi penelitian adalah data hasil pengamatan histopatologi anatomi (HPA) dan preparat pasien ameloblastoma di Laboratorium Patologi Anatomi RSD dr. Soebandi Jember. Pemilihan sampel dilakukan secara *purposive total sampling* sesuai dengan kriteria sampel. Besar sampel diperoleh dari data hasil pengamatan HPA di Laboratorium Patologi Anatomi dari bulan Januari 2010 - Desember 2014.

3.5 Kriteria Sampel

3.5.1 Kriteria inklusi

- a. Data hasil pengamatan HPA dari Laboratorium Patologi Anatomi pasien ameloblastoma yang telah dirawat di RSD dr. Soebandi Jember
- b. Preparat pasien ameloblastoma dengan pewarnaan HE dalam kondisi baik
- c. Blok parafin dalam kondisi baik

3.5.2 Kriteria eksklusi

- a. Sampel yang tidak lengkap keterangan identitas pasien
- b. Preparat dengan pewarnaan yang jelek/tidak representatif
- c. Blok parafin dalam kondisi jelek/rusak

3.6 Definisi Operasional

- a. Ameloblastoma adalah suatu neoplasma jinak odontogen yang berasal dari epitelium yang terlibat dalam proses pembentukan gigi baik terjadi di rahang atas ataupun di rahang bawah.
- b. Gambaran histopatologi anatomis adalah suatu gambaran perubahan sel atau jaringan pada kelainan patologis yang diamati secara mikroskopis dengan pewarnaan konvensional berupa pewarnaan *Mallory Trichrome*.
- c. Matriks ekstraselular merupakan struktur kompleks yang terdiri dari serat kolagen, retikulin, dan elastin.
- d. Tipe matriks ekstraselular terbagi menjadi dua tipe yaitu **Fibrokolagen**, matriks yang tersusun dari fibrous dan kolagen dengan susunan serat yang padat dan **Fibromiksoid**, matriks yang tersusun dari serat fibrous dengan gambaran tampak seperti jaring dan longgar.
- e. Pola distribusinya terbagi menjadi tiga pola yaitu **Fokal** jika sel myofibroblast menghasilkan matriks dengan susunan fokal atau tidak ada susunan khusus pada area sekitar tumor. **Jaring** jika sel myofibroblast menghasilkan matriks dengan susunan baris multipel dengan serat saling silang dari perpanjangan sitoplasma yang membentuk jaring (*network*) dalam matriks. Dan **spindel** jika sel

myofibroblast menghasilkan matriks dengan susunan satu hingga tiga baris secara teratur di pinggir dari sel neoplasma atau dalam jaringan penyambung dengan batas sel yang jelas di sekitar tumor.

- f. Pewarnaan *Mallory Trichrome* adalah pewarnaan khusus terutama untuk mewarnai serat kolagen. Pada pewarnaan ini, serat kolagen berwarna biru, otot berwarna merah.

3.7 Alat dan Bahan Penelitian

3.7.1 Alat-alat penelitian

- a. Masker
- b. *Handsocon*
- c. Gelas ukur
- d. Pinset
- e. *Staining rack*
- f. *Staining jar*
- g. Rak *slide*
- h. *Deck glass*
- i. *Object glass*
- j. Kertas saring
- k. *Water tap*
- l. Mikroskop binokuler
- m. Slide warmer
- n. Mikrotom
- o. Timer

3.7.2 Bahan-bahan penelitian

- a. Preparat Ameloblastoma
- b. Blok Ameloblastoma
- c. *Xylol*

- d. Alkohol 70%, 80%, 97%
- e. Larutan *mallory 1* berisi *fuschin acid*
- f. Larutan *mallory 2* berisi *phospomolybdic acid*
- g. Larutan *mallory 3* berisi *aniline blue, orange G, oxalic acid*
- h. *Aquadest*
- i. *Entelen*

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Pematangan Jaringan

Pematangan blok parafin dilakukan menggunakan mikrotom dengan ketebalan 4 milimikron. Hasil sayatan diambil menggunakan kuas lalu diletakkan secara hati-hati di atas permukaan air *waterbath* dengan temperatur tetap 56-58°C sampai sayatan mekar. Kemudian sayatan diletakkan pada slide preparat yang telah dilapisi polilisin sehari sebelumnya agar merekat erat. Preparat yang telah berisi jaringan diletakkan di atas *host plate* dengan suhu 30-35°C minimal selama 12 jam. Setelah itu preparat siap untuk dilakukan pewarnaan (Syafriadi et al., 2006).

3.8.2 Tahap Pewarnaan Jaringan

Prosedur pewarnaan *Mallory Trichrome* adalah sebagai berikut :

- a. *Slide* yang akan diwarnai dideparafinisasi menggunakan *xylol* dan alkohol bertingkat (97%, 80% dan 70%).
- b. *Slide* dimasukkan ke dalam *staining jar* yang berisi larutan *Mallory I* dan tunggu selama 3 menit (waktu inkubasi tergantung besar kecilnya jaringan).
- c. Kemudian *slide* dicuci dengan *aquadest* 3x selama 30 detik dan buang *aquadest*.
- d. *Slide* hasil pewarnaan larutan *Mallory I* diamati di bawah mikroskop.
- e. *Slide* dimasukkan ke dalam *staining jar* yang berisi larutan *Mallory II* dan tunggu selama minimal 5 menit, semakin lama semakin bagus (waktu inkubasi tergantung besar kecilnya jaringan).
- f. *Slide* hasil pewarnaan larutan *Mallory II* diamati di bawah mikroskop.

- g. Setelah itu tanpa dicuci *slide* segera dimasukkan ke *staining jar* berisi larutan *Mallory III* dan tunggu selama 2 menit (waktu inkubasi tergantung besar kecilnya jaringan).
- h. Kemudian *slide* dicuci dengan *aquadest* 4x selama 30 detik dan buang *aquadest*.
- i. *Slide* hasil pewarnaan *Mallory III* diamati di bawah mikroskop.
- j. *Slide* didehidrasi dengan alkohol bertingkat 70%, 80%, 97% masing-masing 3 menit.
- k. Proses *clearing* jaringan dengan cara direndam dalam *xylol* sebanyak tiga kali dalam wadah yang berbeda-beda masing-masing selama 3 menit. Proses *mounting* menggunakan *Entelen* dan ditutupi dengan gelas penutup (Setyowati, 2011)

3.8.3 Pengamatan dan Penafsiran Sajian Histologi

Pewarnaan Haematoksilin Eosin (HE) merupakan jenis pewarnaan rutin yang paling umum dipakai dalam pemeriksaan histologi. Pewarnaan ini memulas setiap struktur inti menjadi ungu tua atau biru dan hampir semua struktur sitoplasma dan substansi interselular menjadi merah muda (Leeson, et al, 1996). Pada pewarnaan ini digunakan untuk menentukan tipe gambaran matriks ekstraselular dibedakan menjadi dua tipe : (1) fibrokolagen adalah matriks yang tersusun dari fibrous dan kolagen dengan susunan serat yang padat dan (2) fibromiksoid adalah matriks yang tersusun dari serat fibrous dengan gambaran tampak seperti jaring dan longgar. (Neville, 2002).

Pewarnaan *Mallory Trichrome* merupakan jenis pewarnaan khusus yang dipakai dalam pemeriksaan histologi untuk mendeteksi serat kolagen. Pewarnaan ini memulas serat kolagen menjadi biru terang, tebal dan bergelombang, sedangkan serat elastin lebih gelap, tipis dan bercabang (Bevelander G, dan Ramaley JA, 1979). Hasil pengamatan dengan pewarnaan *Mallory Trichrome* dari gambaran matriks ekstraselular dilakukan penilaian menggunakan metode pola distribusi matriks

ekstraselular tersebut. Pola distribusi matriks ekstraselular dikelompokkan menjadi tiga macam yaitu (Vered, *et al*, 2009) :

- a. Fokal : sel myofibroblast menghasilkan matriks dengan susunan fokal atau tidak ada susunan khusus pada area sekitar tumor.
- b. Jaring : sel myofibroblast menghasilkan matriks dengan susunan baris multipel dengan serat saling silang dari perpanjangan sitoplasma yang membentuk jaring (*network*) dalam matriks.
- c. Spindel : sel myofibroblast menghasilkan matriks dengan susunan satu hingga tiga baris secara teratur di pinggir dari sel neoplasma atau dalam jaringan penyambung dengan batas sel yang jelas di sekitar tumor.

Penilaian pola distribusi matriks ekstraselular dilakukan dengan mengambil dua lapangan pandang dengan gambaran MES padat sampai longgar menggunakan perbesaran 400x oleh dua pengamat. Penyederhanaan ini dilakukan untuk menghindari subyektifitas diantara pengamat (Hilbertina, *et a.l*, 2011).

3.9 Analisis Data

Data pengamatan histopatologi yaitu tipe matriks ekstraselular, dan pola distribusi matriks ekstraselular. Hasil pengamatan histopatologi anatomi dianalisis secara deskripsi dan ditampilkan dalam bentuk panel gambar histopatologi serta tabel.