

EKSPRESI CD10 DAN AKT PADA AMELOBLASTOMA TIPE PLEKSIFORM, FOLIKULER DAN AKANTOMATOSA

Yustitie Mart"ya Hermawatie*, Prihatiningsih**, Rahardjo**

*Program studi Bedah Mulut dan Maksilofasial Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis,
Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

** Departemen Bedah Mulut dan Maksilofasial, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRAK

Ameloblastoma merupakan tumor epitel odontogenik rahang, jinak, invasif lokal, agresif, dengan tingkat kekambuhan tinggi. Varian histopatologis ameloblastoma yang sering dijumpai adalah tipe pleksiform, folikular, dan akantomatosa.

Penelitian bertujuan mengamati perbedaan dan hubungan ekspresi CD10 dan AKT ketiga tipe ameloblastoma dan menilai agresivitasnya. Sampel penelitian adalah blok parafin penderita ameloblastoma tipe pleksiform, folikuler dan akantomatosa di laboratorium Patologi Anatomi RS. Sardjito, Yogyakarta, Januari 2010 sampai Agustus 2015, didapatkan 23 sampel memenuhi kriteria inklusi kemudian diwarnai HE, imunohistokimia CD10 dan AKT. Penilaian immunoskor untuk melihat perbedaan dan hubungan immunoekspresi CD10 dan AKT.

Uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan perbedaan immunoekspresi CD10 dan AKT pada ameloblastoma tipe pleksiform, folikuler dan akantomatosa. Uji *Mann Whitney* menunjukkan hasil immunoskor CD10 pleksiform lebih tinggi dari folikuler, antara folikuler dan akantomatosa serta antara pleksiform dan akantomatosa perbedaan tidak bermakna. Immunoskor AKT folikuler lebih tinggi dari pleksiform dan akantomatosa lebih tinggi dari pleksiform, sedangkan antara folikuler dan akantomatosa tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Uji *Rank-Spearman* menunjukkan terdapat hubungan antara CD10 dan AKT tiap-tiap tipe ameloblastoma. Koefisien korelasi folikuler lebih kuat daripada pleksiform. Akantomatosa menunjukkan hubungan CD10 dan AKT tetapi tidak bermakna. Berdasarkan analisis statistik ketiga tipe ameloblastoma menunjukkan sifat agresif, namun tipe folikuler menunjukkan sifat agresif lebih tinggi dibandingkan pleksiform dan akantomatosa.

Kata kunci : CD10, AKT, ameloblastoma, tipe pleksiform, tipe folikular, tipe akantomatosa.

ABSTRACT

Ameloblastoma is a common odontogenic tumor located in jaws, benign but agresif and locally invasive which has high recurrent rate. There are many histopathological variant of ameloblastoma. Plexiform, follicular and acanthomatous are the most common type of ameloblastoma according to histopathological variant.

The aim of study is to make an observation of the differentiation and correlation about CD10 and AKT expression in three different histopathological type of ameloblastoma and to evaluate aggressiveness of them. All the subject were derived from laboratorium of pathology Dr. Sardjito Hospital, in form of parafin block of ameloblastoma of Prof. Dr. Sardjito Hospital, Yogyakarta, January 2010 until August 2015. There are 23 inclusion samples with three main histopathological be the subjects, each subjects stained by HE, CD10 and AKT, and the immunoscore taken to compare the immunoexpression and correlation between CD10 and AKT in each group.

The result of *Kruskal-Wallis* test reveals that there is a significant difference of CD10 and AKT immunoscore between group of plexiform, follicular and acanthomatous. *Mann Whitney* test reveals that plexiform CD10 immunoscore higher than follicular, but there is no significant difference CD10 immunoscore between follicular and acanthomatous, and between plexiform and acanthomatous. *Mann Whitney* test reveals that follicular AKT immunoscore higher than plexiform, and acanthomatous AKT immunoscore higher than plexiform but there is no significant difference AKT immunoscore between follicular and acanthomatous. *Rank-Spearman* test reveals that there is correlation between CD10 and AKT in each ameloblastoma type. Follicular has stronger coefficient correlation than plexiform, otherwise in acanthomatous type there were a correlation of CD10 and AKT but not significant. Based on statistical analysis all the type of ameloblastoma show aggressivity, but follicular type more aggressive character than plexiform and acanthomatous

Keywords: CD10, AKT, ameloblastoma, plexiform, follicular, acanthomatous.

PENDAHULUAN

Ameloblastoma merupakan tumor epitel odontogenik berasal dari sisa lamina dental, organ enamel perkembangan, dinding epitel kista odontogenik atau dari sel basal mukosa oral terdiri dari proliferasi epitel odontogenik. Amelo-

blastoma kebanyakan tumbuh di dalam tulang dengan gejala yang muncul pada fase awal, biasanya pasien merasakan adanya asimetri wajah dan kebanyakan terjadi pada usia antara 20 dan 50 tahun, dengan usia rata-rata 40 tahun (Kramer, dkk., 1992; White dan Pharaoh, 2000). Ameloblastoma bersifat jinak dan jarang sekali

menjadi ganas atau bermetastasis, namun dapat berkembang secara progresif menjadi lesi yang dapat menyebabkan abnormalitas daerah rahang dan wajah (Shah, 2003; Reichart dan Hans 2003), merusak tulang rahang dengan tingkat kekambuhan tinggi meskipun setelah dilakukan bedah yang adekuat (Reichart, dkk., 1995; Gomes, dkk., 2010).

Konsep patogenesis ameloblastoma pada tingkat molekuler terdiri dari beberapa bagian, diantaranya proliferasi siklus sel, apoptosis, gen penekan tumor dan molekul-molekul persinyalan lainnya (Gomes, dkk., 2010). CD10 merupakan salah satu petanda permukaan sel (Iwaya, dkk., 2002) yang secara aktif berperan dalam pengaturan mekanisme fisiologikal dan aktivitas biologis didukung melalui aktivitas enzimatik ekstraseluler dan jalur pensinyalan intraseluler (Maguer-Satta, dkk., 2011). CD10 berperan mengendalikan pertumbuhan dan diferensiasi sel normal dengan mengatur akses peptida ke reseptor permukaan sel. Hilang atau menurunnya ekspresi CD10 dapat menunjukkan ketidakmampuan sel untuk menginaktivasi substrat peptida menghasilkan proliferasi yang tidak beraturan (Nanus, 2003). CD10 akan berinteraksi PTEN (*Phosphatase and TENsin homolog*) yang akan menghentikan kerja PI3K (*phosphatidylinositol 3-kinase*) sehingga akan menginaktivasi AKT (Maguer-Satta, dkk., 2011).

AKT berperan penting dalam proses terjadinya tumor dengan meningkatkan faktor anti-apoptosis (Testa dan Bellacosta, 2001). Aktivasi AKT mengakibatkan peningkatan progresi siklus sel dengan menghambat kerja protein penghambat siklin/*cyclin-dependent kinase* (Collado, dkk., 2000) yaitu protein p27 dan p21 (Collado, dkk., 2000; Testa dan Bellacosta, 2001). AKT juga memfosforilasi onkoprotein Mdm2 (*Murine double minute 2*), terjadi degradasi p53 sehingga level seluler p53 menurun, melindungi sel dari apoptosis sehingga pertahanan hidup sel akan meningkat (Ashcroft, dkk., 2002; Ogaswara, dkk., 2002; Stricker dan Kumar, 2010; Mayo dan Donner, 2001).

Penelitian bertujuan ini adalah untuk melihat ekspresi CD10 dan AKT serta hubungan ekspresi CD10 dan AKT untuk menilai agresivitas pada ameloblastoma tipe pleksiform, folikuler dan akantomatosa.

METODOLOGI PENELITIAN

- a) Subyek penelitian adalah sejumlah blok parafin penderita ameloblastoma Poliklinik Bedah Mulut RSUP Dr. Sardjito yang tersimpan dibagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Sardjito, dalam kurun waktu Januari 2010- Agustus 2015. Pemilihan sampel dilakukan berdasarkan kelengkapan data dan sediaan jaringan ameloblastoma. Dari data sediaan telah tercatat usia, jenis kelamin dan diagnosis histopatologis. Sampel blok parafin yang representatif dibuatkan tiga sediaan baru, masing-masing untuk pewarnaan Hematoksilin Eosin, antibodi CD10 dan AKT.
- b) Bahan dan Alat penelitian; 1) Sediaan blok parafin ameloblastoma di Bagian Patologi Anatomi, 2) Bahan pulasan Hematoksilin Eosin (HE), 3) *Antibody primer monoclonal mouse* CD10 (Biocare, USA), 4) *Rabbit Anti-AKT Polyclonal Antibody* (Bioss, USA). Alat penelitian antara lain; pulasan hematoksilin eosin dan imunohistokimia, kaca objek dan kaca penutup, *rotary mikrotome*, *diamond pencil*, *waterbath*, *hot plate*, inkubator, mikroskop Binokuler, dll.
- c) Penelitian dimulai dengan pembuatan sediaan mikroskopis, blok parafin dipotong setebal 4 mili mikron dengan menggunakan mikrotom untuk tiga sediaan, satu sediaan untuk pewarnaan HE, dua sediaan lagi untuk pewarnaan imunohistokimiawi (IHC).
- d) Penilaian pewarnaan imunohistokimia menggunakan skoring terhadap lima lapang pandang yang kuat, pada setiap pewarnaan. penghitungan semikuantitatif berdasarkan prevalensi prosentase sel yang terwarnai (positif) dalam tumor terdiri dari empat skala yaitu skor 0 (sel tumor yang terwarnai 0-10%), skor satu (sel tumor yang terwarnai 11-20%), skor dua (sel tumor yang terwarnai 21-50%), skor tiga (sel tumor yang terwarnai >50%) (Jang, 2012), nilai yang digunakan adalah nilai rata-rata dari setiap lapang pandang pada setiap sampel penelitian.
- e) Hasil pengamatan berupa data dengan skala ordinal. Teknik statistik *Kruskal-Wallis* digunakan untuk menguji hipotesis perbedaan ekspresi CD10 dan AKT pada masing-masing tipe ameloblastoma, yaitu pleksiform, folikuler dan akantomatosa, sedangkan untuk menguji hipotesis hubungan antara ekspresi CD10

dan AKT pada ameloblastoma tipe pleksiform, folikuler dan akantomatosa digunakan teknik statistik *Rank Spearman*.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. HASIL PENELITIAN

Penelitian telah dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode Januari 2010 sampai Agustus 2015 didapatkan 26 sampel, 23 sampel diantaranya memenuhi kriteria inklusi sedangkan 3 sampel termasuk kriteria eksklusi karena merupakan hasil biopsi insisi.

Tabel 2. Karakteristik sampel ameloblastoma berdasarkan tipe histopatologis

Tipe Ameloblastoma	N	p
Pleksiform >< Folikuler	10 >< 9	1,000
Folikuler >< Akantomatosa	9 >< 4	0,267
Akantomatosa >< Pleksiform	4 >< 10	0,180

N: jumlah, p: nilai signifikansi (uji binomial)

Tabel satu dan dua menunjukkan bahwa subyek penelitian ameloblastoma yang diteliti sebanyak 23 sampel, penderita terbanyak adalah jenis kelamin laki-laki yaitu 12 subyek (52%). Hasil pemeriksaan histopatologis menunjukkan ameloblastoma tipe pleksiform merupakan tipe

yang terbanyak yaitu sepuluh subyek, folikuler sejumlah sembilan subyek dan akantomatosa merupakan tipe yang paling sedikit ditemukan yaitu sejumlah empat subyek. Berdasarkan uji binomial tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada jumlah sampel ketiga tipe ameloblastoma. Ameloblastoma tipe pleksiform jumlah penderita laki-laki sama banyak dengan perempuan. Kelompok tipe folikuler subyek berjenis kelamin perempuan berjumlah empat dan laki-laki enam subyek, sedangkan kelompok tipe akantomatosa subyek perempuan sebanyak tiga dan laki-laki satu subyek. Karakteristik berdasarkan umur, kelompok subyek tipe pleksiform dengan umur rata-rata 34,30 tahun, folikuler umur rata-rata 35,56 tahun dan akantomatosa 37 tahun. Lokasi terjadinya ameloblastoma yang didapatkan pada penelitian ini seluruhnya terdapat pada mandibula.

Analisis statistik untuk melihat perbedaan ekspresi CD10 pada ameloblastoma tipe pleksiform, folikuler dan akantomatosa menggunakan uji Kruskal-Wallis. Imunoskor CD10 pada ketiga tipe ameloblastoma tersebut dapat dilihat pada tabel tiga.

Ameloblastoma tipe pleksiform pada penelitian ini sebanyak delapan subyek dari total sepuluh sampel (80%) mempunyai imunoskor CD10 tertinggi skor +3, sedangkan tipe folikuler satu subyek dari total 9 sampel (11,1%) dan akantomatosa satu subyek dari total empat sampel (25%) dengan nilai signifikansi 0,01 (p≤0,05).

Tabel 1. Karakteristik sampel ameloblastoma (N=23)

Karakteristik		N	Pleksi-form	Folikuler	Akantomatosa
Jenis kelamin	Laki-laki	12(52%)	5 (50%)	6(66,7%)	1(25%)
	Perempuan	11(48%)	5 (50%)	3(33,3%)	3(75%)
Umur (tahun±SD)	35,26±12,47		34.30±15,53	35,56±10,64	37,0±10,36

N: jumlah

Tabel 3. Imunoskor CD10 pada ameloblastoma tipe pleksiform, folikuler dan akantomatosa (Uji *Kruskal-Wallis*)

Tipe	Imunoskor CD10				p
	0	+1	+2	+3	
Pleksiform	1(10%)	0(0%)	1 (10%)	8(80%)	0,01
Folikuler	3(33,3%)	4(44,4%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	
Akantomatosa	0(0%)	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	

p: nilai signifikansi

Tabel 5. Imunoskor AKT pada ameloblastoma tipe pleksiform, folikuler dan akantomatosa (Uji *Kruskal-Wallis*)

Tipe	Imunoskor AKT				p
	0	+1	+2	+3	
Pleksiform	1 (10%)	5 (50%)	3 (30%)	1 (10%)	0,009
Folikuler	0 (0%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)	6 (66,7%)	
Akantomatosa	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	3 (75%)	

p: nilai signifikansi

Tabel 4. Perbandingan kekuatan imunoskor CD10 pada ameloblastoma tipe pleksiform, folikuler dan akantomatosa (Uji *Mann Whitney*)

Tipe Ameloblastoma	Mean rank	p
Pleksiform >< Folikuler	13,20 >< 6,44	0,005
Folikuler >< Akantomatosa	5,83 >< 9,63	0,091
Akantomatosa >< Pleksiform	5,0 >< 8,50	0,097

p: nilai signifikansi

Perbandingan kekuatan imunoskor CD10 pada ameloblastoma ketiga tipe dilakukan uji *Mann Whitney*, antara tipe pleksiform dan folikuler menunjukkan perbedaan bermakna di mana ekspresi CD10 pada pleksiform meningkat jumlahnya bila dibandingkan folikuler. Perbandingan kekuatan ekspresi CD10 antara folikuler dan akantomatosa serta antara akantomatosa dan pleksiform menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna (tabel 4).

Perbedaan ekspresi AKT pada ameloblastoma tipe pleksiform, folikuler dan akantomatosa menggunakan uji *Kruskal-Wallis*, di mana imunoskor AKT pada ketiga tipe ameloblastoma tersebut dapat dilihat pada tabel lima.

Ameloblastoma tipe folikuler memiliki imunoskor AKT bernilai +3 sebanyak 66,7%, tipe pleksiform sebanyak 10% dan akantomatosa sebanyak 75% dengan nilai signifikansi lebih kecil dari 0,05.

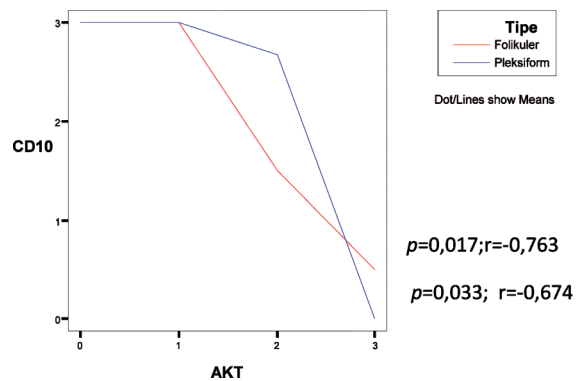
Perbandingan kekuatan imunoskor AKT pada ameloblastoma ketiga tipe dilakukan uji *Mann Whitney*, antara tipe pleksiform dan folikuler menunjukkan perbedaan bermakna, di mana ekspresi AKT pada folikuler meningkat jumlahnya bila dibandingkan pleksiform, begitu pula antara akantomatosa dan pleksiform menunjukkan perbedaan yang bermakna, di mana terjadi peningkatan jumlah ekspresi AKT

pada akantomatosa apabila dibandingkan pleksiform. Perbandingan kekuatan ekspresi CD10 antara folikuler dan akantomatosa menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna (tabel 6).

Tabel 6. Perbandingan kekuatan imunoskor AKT pada ameloblastoma tipe pleksiform, folikuler dan akantomatosa (Uji *Mann Whitney*)

Tipe ameloblastoma	Mean rank	P
Pleksiform >< Folikuler	6,95 >< 13,39	0,009
Folikuler >< Akantomatosa	6,78 >< 7,50	0,704
Akantomatosa >< Pleksiform	11,50 >< 5,90	0,018

p: nilai signifikansi



Grafik 1. Hubungan CD10 dan AKT pada ameloblastoma tipe pleksiform, folikuler dan akantomatosa, di mana angka nol berarti imunoskor nol, angka satu berarti imunoskor +1, angka dua berarti imunoskor +2, angka tiga berarti imunoskor +3.

Grafik satu menunjukkan bahwa pada ameloblastoma tipe pleksiform dengan imunoskor CD10 bernilai +3, imunoskor AKT bernilai nol dan +1, dan terdapat hubungan yang bermakna antara CD10 dan AKT dengan koefisien

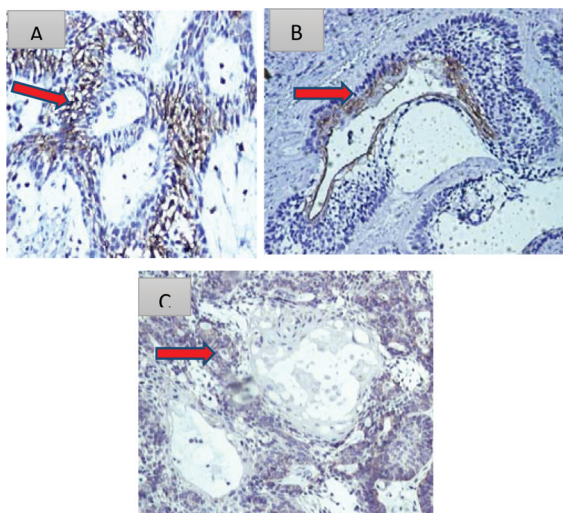
korelasi 0,674. Ameloblastoma tipe folikuler dengan imunoskor CD10 bernilai +3, imunoskor AKT bernilai +1 dan terdapat hubungan yang bermakna antara CD10 dan AKT dengan koefisien korelasi bernilai 0,763.

Tabel 7. Hubungan imunoskor CD10 dan AKT dengan durasi munculnya tumor pada ameloblastoma tipe pleksiform, folikuler dan akantomatosa (Uji Korelasi Rank Spearman)

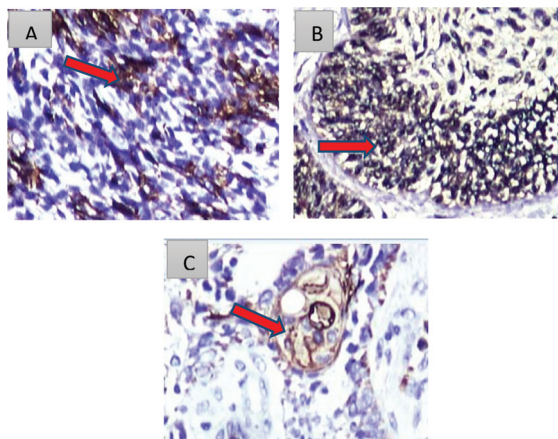
Tipe	pCD10	pAKT
Pleksiform	0,437	0,852
Folikuler	0,388	0,651
Akantomatosa	0,667	0,728

p: nilai signifikansi

Tabel 7 menunjukkan hubungan ekspresi CD10 dan AKT dengan durasi munculnya keluhan pada pasien padaketiga tipe ameloblastoma tidak bermakna, dengan nilai signifikansi lebih besar dari 0,05.



Gambar 17. Foto hasil penelitian pada ameloblastoma tiga tipe histopatologis dengan pewarnaan IHC CD10, x100, ekspresi positif CD10 pada sitoplasma dan membran sel basal dari ameloblastoma, A. tipe pleksiform; B. folikuler dan C. akantomatosa.



Gambar 18. Foto hasil penelitian pada ameloblastoma tiga tipe histopatologis dengan pewarnaan IHC AKT, x100, ekspresi positif AKT pada sitoplasma dan membran sel basal dari ameloblastoma A. tipe pleksiform; B. folikuler, dan C. akantomatosa.

B. PEMBAHASAN

Ameloblastoma merupakan tumor jinak, berasal dari epitel odontogenik, bersifat agresif dengan pertumbuhan persisten, lambat, yang pada perkembangannya dapat berekspansi ke tulang dan menyebabkan terkikisnya tulang kortikal dan jaringan lunak di sekitarnya, bersifat invasif lokal dan mempunyai tingkat kekambuhan tinggi (Gorlin, 1970; Reichart, dkk., 1995; White dan Pharaoh, 2000; Regezi, dkk., 2012).

Hasil penelitian pada tabel satu menunjukkan kejadian ameloblastoma tipe pleksiform, folikuler dan akantomatosa didapatkan penderita laki-laki lebih banyak daripada perempuan dengan perbedaan yang tidak bermakna, yang diartikan bahwa tidak ada pengaruh jenis kelamin pada penderita ameloblastoma atau antara laki-laki dan perempuan mempunyai peluang yang sama terhadap terjadinya ameloblastoma. Hasil penelitian ini sesuai dengan pernyataan Barnes, dkk. (2005) dan Neville, dkk. (2012) yang menyatakan bahwa tidak terdapat predileksi jenis kelamin pada penderita ameloblastoma. Usia rata-rata penderita ameloblastoma pada penelitian ini adalah 35,26 tahun. Regezi, dkk. (2012) menyatakan ameloblastoma biasanya menyerang penderita usia dewasa pada dekade ketiga dan keempat dan usia rata-rata penderita ameloblastoma adalah 35,9 tahun (Reichart dan Hans, 2003).

Tabel 2 menunjukkan ameloblastoma tipe pleksiform merupakan tipe yang terbanyak ditemukan pada penelitian ini yaitu sepuluh subyek (43,5%), sedangkan folikuler sejumlah sembilan subyek (39,1%) akantomatosa merupakan tipe yang paling sedikit ditemukan yaitu sejumlah empat subyek (17,4%). Penelitian yang dilakukan oleh Chawla, dkk. (2014) mempunyai hasil yang sama yaitu tipe pleksiform merupakan tipe banyak ditemukan dibandingkan tipe folikuler dan akantomatosa, yaitu 22 %, sedangkan folikuler 19,8% dan akantomatosa 6,6%. Hasil yang berbeda didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Krishnapillai dan Angadi (2010), didapatkan tipe folikuler sebanyak 31,5%, pleksiform 10% dan akantomatosa 16,4%. Hasil penelitian ini menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna antara jumlah kasus ameloblastoma dari ketiga tipe histopatologisnya. Perbedaan frekuensi kejadian ameloblastoma masih memerlukan penelitian lebih lanjut (Simon, dkk., 2005).

Usia penderita ameloblastoma tipe pleksiform pada penelitian ini berusia rata-rata 34,3 tahun, sedangkan tipe folikuler usia rata-rata 35,6 tahun dan tipe akantomatosa berusia rata-rata 37 tahun. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Chawla, dkk. (2010) bahwa ameloblastoma tipe pleksiform banyak terjadi pada penderita dengan usia rata-rata lebih muda daripada tipe folikuler dan akantomatosa. Menurut Hertog, dkk. (2012) adanya perbedaan usia kejadian pada ameloblastoma diduga karena faktor genetik dan atau faktor eksternal yang mempengaruhi patogenesis ameloblastoma.

Lokasi tumor yang ditemukan pada penelitian ini seluruhnya terdapat pada mandibula. Neville, dkk. (2012) menyatakan sekitar 80 sampai 85% ameloblastoma terjadi pada mandibula regio posterior, hal ini dimungkinkan daerah posterior mandibula merupakan daerah paling rentan mengalami iritasi yang merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya ameloblastoma (Ghom, 2007).

Tabel tiga dan empat menunjukkan imunoskor CD10 pada kelompok tipe pleksiform dengan nilai tertinggi (+3) terdapat 8 subyek, tipe folikuler satu subyek dan akantomatosa satu subyek. Kekuatan imunoskor CD10 antara tipe pleksiform lebih tinggi dibandingkan folikuler dan akantomatosa menunjukkan bahwa tipe pleksiform mempunyai kemampuan lebih tinggi untuk menginaktivasi substrat peptida penstimulasi

pertumbuhan sel tumor, migrasi atau invasi sel tumor. Ekspresi CD10 juga berhubungan dengan tingginya indeks apoptosis (Bilalovic, dkk., 2004). Tipe pleksiform menunjukkan ekspresi CD10 banyak terdapat pada sitoplasma dan membran sel basalis yang lebih tinggi dibandingkan folikuler dan akantomatosa. Tingginya ekspresi CD10 tersebut menunjukkan tingginya tingkat apoptosis pada pleksiform bila dibandingkan dua tipe lainnya (Sandra, dkk., 2001).

Tabel lima dan enam menjelaskan ameloblastoma tipe akantomatosa memiliki skala imunoskor AKT tertinggi (+3) sebanyak 75% dari empat sampel, folikuler sebanyak 66,7% dari sembilan sampel dan pleksiform sebanyak 10% dari sepuluh sampel. Imunoskor AKT menunjukkan aktivitas proliferasi tipe akantomatosa lebih tinggi dibandingkan tipe lainnya. Ameloblastoma tipe akantomatosa pada bagian tengah mengalami metaplasia skuamosa yang berhubungan dengan adanya iritasi kronis (Chapple, dkk., 1999). Iritasi kronis yang dapat berupa debris atau kalkulus dapat menyebabkan inflamasi kronis sehingga terjadi proliferasi sel epitel oral yang pada kondisi patologis dapat menyebabkan metaplasia sel epitel (Kaplan dan Hirsberg, 2004). Sel yang mengalami metaplasia skuamosa tersebut menunjukkan tingginya tingkat proliferasi (Edamatsu, dkk., 2005), namun menurut Annerot, dkk. (1980) transformasi metaplasia epitel skuamosa pada tipe akantomatosa tidak memiliki predisposisi berubah menjadi keganasan, peningkatan kekambuhan dan peningkatan daya invasi tumor.

Kelompok tipe folikuler dan pleksiform menunjukkan ekspresi AKT banyak terlihat pada membran basalis di bagian perifer tumor. Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian Sandra, dkk. (2001) serta Kumamoto dan Ooya (2007). Sandra, dkk. (2001) menyebutkan bagian perifer dari tumor terdapat banyak stem sel sehingga terjadi peningkatan proliferasi sel, sedangkan di bagian sentralnya tidak terjadi proliferasi namun apoptosis. Penelitian Kumamoto dan Ooya (2007) tentang deteksi imunohistokemikal AKT pada tumor ameloblastik menunjukkan hasil bahwa AKT banyak terlihat pada bagian perifer tumor. Aktivitas proliferasi sel tumor merupakan faktor yang berpengaruh terhadap mekanisme pertumbuhan invasif ameloblastoma dan adanya peningkatan proliferasi sel merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap agresivitas

ameloblastoma (Salehinejad, 2011; lezzi, dkk., 2008).

Hubungan antara CD10 dan AKT pada pleksiform ditunjukkan adanya peningkatan ekspresi CD10 disertai penurunan ekspresi AKT, sedangkan tipe folikuler ditunjukkan adanya peningkatan ekspresi AKT disertai penurunan ekspresi CD10. Tipe akantomatosa menunjukkan adanya hubungan antara CD10 dan AKT, namun dengan nilai yang tidak bermakna. Koefisien korelasi atau hubungan CD10 dan AKT pada tipe pleksiform dengan nilai 0,674 dan folikuler dengan nilai 0,763.

Hasil analisis statistik dalam penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan AKT dan penurunan CD10 yang lebih besar pada tipe folikuler dibandingkan tipe pleksiform dan akantomatosa. Pada penelitian ini menunjukkan ameloblastoma tipe folikuler mempunyai tingkat proliferasi lebih tinggi dibandingkan kedua tipe lainnya. Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian yang dilakukan Jain, dkk. (2012) mengenai ekspresi AgNOR (*silver stained nuclear organizer regions*) pada berbagai tipe ameloblastoma didapatkan hasil bahwa tipe folikuler lebih agresif dibandingkan pleksiform karena adanya peningkatan proliferasi sel yang lebih tinggi, meskipun penelitian yang dilakukan Kumamoto dan Ooya (2007) tentang deteksi imunohistokemikal AKT pada tumor ameloblastik menunjukkan hasil tipe pleksiform mempunyai aktivitas proliferasi yang lebih tinggi dibandingkan tipe folikuler.

Ameloblastoma tipe folikuler dalam penelitian ini menunjukkan sifat yang lebih agresif apabila dibandingkan pleksiform dan akantomatosa karena aktivitas proliferasi sel lebih tinggi dan apoptosis yang lebih rendah. Keseimbangan antara proliferasi dan apoptosis harus dipertahankan untuk menjaga homeostasis jaringan (King dan Cidlowski, 1998). Ketidakseimbangan antara proliferasi dan mekanisme apoptosis dari sel akan meningkatkan kemampuan bertahan sel tumor (Kumamoto dan Ooya, 2007). Ameloblastoma mempunyai dua sisi dalam tiap epitel tumor yaitu bagian perifer dan bagian sentral. Bagian sentral dari tipe folikuler mempunyai sel menyerupai retikulum stelat yang cukup dominan dibandingkan tipe pleksiform dan dapat mempengaruhi agresivitasnya, sedangkan pada bagian perifer terdapat inti sel yang menunjukkan polarisasi terbalik (*reverse polarization*) dan mempunyai kecenderungan untuk bergerak

menjauhi membran basalis serta berpengaruh terhadap kemampuan invasi ameloblastoma (Lee, dkk., 2013), di mana kemampuan invasi ameloblastoma dan proliferasi yang tinggi akan mempengaruhi tingkat kekambuhannya (Pinheiro, dkk., 2004).

Hasil penelitian ini menunjukkan hubungan antara ekspresi CD10 dan AKT dengan durasi munculnya tumor tidak terdapat perbedaan pada ketiga tipe ameloblastoma, hal ini dimungkinkan karena sifat ameloblastoma pertumbuhannya lambat, sehingga pasien baru merasakan gejala timbulnya penyakit setelah tumor membesar dan menimbulkan kelainan pada wajah serta rahangnya. Tumor kadang tidak menimbulkan gejala dan pada lesi kecil biasanya diketahui setelah dilakukan pemeriksaan radiografik. Lesi yang tidak mendapat perawatan, dapat tumbuh meluas dengan proporsi fantastis (Neville, dkk., 2012).

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian imunohistokimia CD10 dan AKT pada tiga tipe histopatologi ameloblastoma yaitu tipe pleksiform, folikuler dan akantomatosa, maka disimpulkan terdapat perbedaan bermakna ekspresi CD10 antara ameloblastoma tipe pleksiform dan folikuler sedangkan antara tipe folikuler dan akantomatosa serta pleksiform dan akantomatosa perbedaannya tidak bermakna. Terdapat perbedaan bermakna ekspresi AKT antara ameloblastoma tipe pleksiform dan folikuler serta antara pleksiform dan akantomatosa, sedangkan folikuler dan akantomatosa tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Terdapat hubungan yang bermakna ekspresi CD10 dan AKT pada ameloblastoma tipe pleksiform dan folikuler, sedangkan pada akantomatosa terdapat hubungan CD10 dan AKT yang tidak bermakna. Analisis statistik menyimpulkan bahwa ketiga tipe ameloblastoma menunjukkan sifat agresif, namun tipe folikuler menunjukkan sifat agresif yang lebih tinggi dibandingkan pleksiform dan akantomatosa.

B. SARAN

Pemantauan klinis dan radiologis jangka panjang pada setiap pasien ameloblastoma diperlukan untuk mengetahui perkembangan hasil perawatan dan tingkat kekambuhannya. Pene-

litian ekspresi protein-protein yang berhubungan dengan perilaku biologis ameloblastoma masih diperlukan untuk mempertimbangan prognosis dan perawatan ameloblastoma.

DAFTAR PUSTAKA

- Anneroth, G., Heindahl, A. dan Wwersall, J., 1980, Acanthomatous ameloblastoma, *International Journal Oral Surgery*, 9: 2316.
- Ashcroft M., Ludwig RL. dan Woods DB., 2002, Phosphorylation of HDM2 by AKT, *Oncogene*, vol. 21, no. 13, hal 1955–62.
- Barnes., Eveson JW., Reichart P. dan Sidransky D., 2005, *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*, IARC Press, Lyon.
- Bilalovic N., Sandstad B., Golouh R., Nesland JM., Selak I. dan Torlakovic EE., 2004, CD10 protein expression in tumor and stromal cells of malignant melanoma is associated with tumor progression, *Modern Pathology* (2004) 17, 1251–8.
- Chapple ILC. dan Manoque M., 1999, Management of a recurrent follicular ameloblastoma, *Dental Update*, Vol. 1, hal. 309-12.
- Chawla R., Ramalingam K., Sarkar A. Dan Muddiah S., 2014, Ninety-one cases of ameloblastoma in Indian population: A comprehensive review, *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, Vol. 4, Issue 2, hal 310-6. Z., Parveen S. Dan Saleh MI.,
- Collado M., Medema RH., Garcia-Cao I., Dubuisson MLN., Barradas M., Glassford J., Rivas C., Burgering BT., Serrano M. dan Lam EWF., 2000, Inhibition of the Phosphoinositide 3-Kinase Pathway Induces a Senescence-like Arrest Mediated by p27Kip1, *The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 275, No. 29, Issue of July 21, hal. 21960–21968.
- Edamatsu M., Kumamoto H., Ooya K. dan Echigo S. 2005, Apoptosis-related factors in the epithelial components of dental follicles and dentigerous cyst associated with impacted third molars of the mandible, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod*; 99(1):19-23
- Ghom, A.G., 2007, *Textbook of Oral Medicine*, Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd, India, hal 234.
- Gomes CC., Duarte AP., Diniz MG. dan Gomez RS., 2010, Review article current concept of ameloblastoma pathogenesis, *Journal of Oral Pathology and Medicine* 39:585-591.
- Gorlin RJ., 1970, *Thoma's Oral Pathology*, 6th ed., Vol. 1, St Louis, CV Mosby Co., hal. 481-9.
- Hertog D., Bloemena E., Aartman IHA dan Isaac van-der-Waal, 2012, Histopathology of ameloblastoma of the jaws; some critical observations based on a 40 years single institution experience, *Journalsection: Oral Medicine and Pathology* 1;17 (1):e76 82.
- Iwaya K., Ogawa H., Izumi M., Kuroda M. dan Mukai K., 2002 Stromal expression of CD10 in invasive breast carcinoma: a new predictor of clinical outcome, *Virchow Arch* 440:589-593.
- Jain VK., Uma K., Saundarya N. dan Smitha T., 2012, Comparative morphometric study of AgNORs in variants of ameloblastoma, *Journal of Oral Maxillofacial Pathology*, 16(3), hal. 354-8.
- Jang TJ., 2012, CD10 is again expressed at a certain stage during the neoplastic process of bladder transitional cell carcinomas, *Cancer Res Treat*;44(4):262-266.
- Kaplan I. dan Hirsberg A., 2004, The correlation between epithelial cell proliferation and inflammation in odontogenic keratocyst, *Oral Oncology, Oral Medicine, Oral Pathology*, Vol. 34, No.6, hal. 985-91
- King KL. dan Cidlowski JA., 1998, Cell Cycle Regulation and Apoptosis, *Annu. Rev. Physiol.*, Vol. 60:601-17.
- Kramer IRH., Pindborg JJ. dan Shear M., 1992, *Histological Typing of Odontogenic Tumours*, 2nd ed., Springer-Verlag, Berlin, hal. 11-4.
- Krishnapillai dan Angadi PV. 2010, Aclinical, radiographic and histologic review of 73 cases of ameloblastoma in Indian population, *J. Quintessence International*, 41: e90-e100.
- Kumamoto dan Ooya, 2007, Immunohistochemical detection of phosphorylated Akt, PI3K, and PTEN in ameloblastic tumors, *Oral Diseases* 13, 461-7.
- Lee KS. dan Kim YS., 2013, Current concepts and occurrence of epithelial odontogenic tumors: ameloblastoma and adenomatoid odontogenic tumor, *The Korean Journal of Pathology*; 47:191-202.
- Maguer-Satta V., Besanc R. dan Bachelard-Cascales E., 2011, Concise review: Neutral endopeptidase (CD10): A Multifaceted environment actor in stem cells, physiological mechanisms, and cancer, *Stem Cells*, Vol. 29:389–96.
- Mayo LD. dan Donner DB., 2001, A phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway promotes translocation of Mdm2 from cytoplasm to the nucleus, *PNAS*, September 25 2001, Vol 98, No.20, hal.11598-11603.
- Nanus DM., 2003, Of Peptides and Peptidases: The Role of Cell Surface Peptidases in Cancer, *Clinical Cancer Research* 6307, December 15, Vol. 9, hal 6307–9.
- Neville BW., Damm DD., Allen CM. dan Bouquot JE., 2012, *Oral Maxillofacial Pathology*, 3rd edition, Elsevier, Singapore.

- Ogawara Y., Kishishita S., Obata T., Isazawa Y., Suzuki T., Tanaka K., Masuyama N. dan Gotoh Y., 2002, Akt enhances Mdm2-mediated ubiquitination and degradation of p53, *Journal of Biological Chemistry*, vol. 277, no. 24, hal. 21843–21850.
- Pinheiro JJ., Freitas VM., Moretti Al., Jorge AG. dan Jaeger RG., 2004, Local invasiveness of ameloblastoma. Role played by matrix metalloproteinases and proliferative activity. *Journal Histopathology*, Jul, Vol. 45(1):65-72.
- Regezi JA., Sciubba JJ. dan Jordan RCK., 2012, *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*, 6th ed., Elsevier Saunders, St. Louis:hal 270-7.
- Reichart PA. dan Hans PP., 2003, *Odontogenic Tumors and Allied Lesions*, Quintessence Book, hal 17-65.
- Reichart PA., Philipsen HP. dan Sonner S., 1995, Ameloblastoma: Biological profile of 3677 Cases, *Eur J Cancer B Oral Oncol*. Mar, Vol. 31B(2):86-99.
- Salehinejad J., 2011, Immunohistochemical detection of p53 and PCNA in ameloblastoma induces adenomatoid odontogenic tumors, *Journal of Oral Science*, Vol. 53, No. 2, hal. 213-7.
- Sandra F., Nakamura N., Mitsuyasu T., Shiratsuchi Y. dan Ohishi M., 2001, Two relatively distinct pattern of ameloblastoma: an antiapoptotic proliferating site in the outer layer (periphery) and a pro-apoptotic differentiating site in the inner layer (centre), *Histopathology*, Vol 39, No.1, hal. 93-8.
- Shah J., 2003, *Head and Neck Surgery and Oncology*, 3rd ed., Mosby, Philadelphia, hal. 570-4.
- Simon ENM., Merx MAW., Vuhahula E., Ngassapa D. dan Stoelinga PJW., 2005, A 4-year prospective study on epidemiology and clinicopathological presentation of odontogenic tumors in Tanzania, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, No. 99; 598-602.
- Stricker TP. dan Kumar V., 2010, *Neoplasia dalam Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 8th Edition, Saunders Elsevier Philadelphia.
- Testa JR. dan Bellacosta A., 2001, AKT plays a central role in tumorigenesis, *PNAS*, September 25, 2001, Vo. 98, No. 20, hal. 10983-85.
- White SC. dan Pharaoh MJ., 2000, *Oral Radiology: Principles and Interpretation*, Mosby, St. Louis.