

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar belakang

Kista odontogenik diketahui berasal dari epitel odontogenik, yang terbentuk dari epitel oral selama pembentukan awal gigi dan menginvasi *ectomesenchyme* untuk membentuk benih gigi dan akar gigi oleh selubung epitel Hertwig. Dalam proses ini, beberapa sel epitel mengalami apoptosis dan beberapa menetap di tulang, sehingga muncul *gubernaculum dentis* dan ligamen periodontal yang dikenal sebagai sisa epitel Malassez (Junior *et al.*, 2006). Kista dentigerous adalah kista perkembangan yang paling umum di rongga mulut, terhitung 20% dari kista perkembangan rahang, dikaitkan dengan mahkota gigi yang melekat pada *cementoenamel junction*. Hal ini diyakini berasal dari akumulasi cairan antara epitel enamel berkurang dan mahkota gigi, sehingga memperluas folikel di luar diameter normal 3 mm dan karenanya biasanya dikaitkan dengan gigi yang impaksi atau tidak erupsi (Kondamari *et al.*, 2018). Dalam sebagian besar kasus, secara radiografi, kista dentigerous dapat didiagnosis sebagai sesuatu yang lain, seperti folikel gigi, folikel gigi hiperplastik, keratokista odontogenik, atau ameloblastoma unikistik ada analisis histologis (Zhang *et al.*, 2010). Karena jarang menunjukkan gejala, kista dentigerous biasanya didiagnosis dengan radiografi rutin. Diagnosis kista dentigerous didasarkan pada kombinasi fitur radiografi dan histopatologis (Bhushan *et al.*, 2014). Ameloblastoma unikistik dan kista dentigerous memiliki gambaran klinis dan gambaran radiografik yang mirip. Paling sulit bila ditemukan kasus yang berhubungan dengan gigi impaksi dibandingkan dengan yang tidak berhubungan dengan gigi impaksi. Sedangkan

ameloblastoma unikistik yang tidak berhubungan dengan impaksi biasa didiagnosis dengan kista residual atau keratokista odontogenik (Barret *et al.*, 2017). Penelitian lalu terhadap 9994 pasien dan keterkaitannya dengan impaksi gigi molar ketiga (3621 di antaranya tidak menunjukkan gejala), melaporkan prevalensi sebesar 2,31% pada kista dan 0,79% pada tumor (0,02% di antaranya ganas) (Güven, Keskin, & Akal, 2000). Kista dentigerous sebanyak 93% merupakan mayoritas dari jenis kista, keratokista odontogenik sebanyak 7% merupakan sisanya, sedangkan ameloblastoma ditemukan pada 0,41% pasien dalam penelitian. Dalam penelitian serupa terhadap 120 gigi molar ketiga impaksi pada 115 pasien sehat dan tanpa gejala, kista dentigerous ditemukan pada 14,1% pasien, *Calcifying Odontogenic Cyst* ditemukan pada 6,6% pasien, dan keratokista odontogenik ditemukan pada 2,5% pasien (Yildirim *et al.*, 2008).

Ameloblastoma unikistik merupakan varian ameloblastoma, yang pertama kali dijelaskan oleh Robinson dan Martinez, yang merujuk pada lesi kistik yang menunjukkan karakteristik klinis dan radiologis kista odontogenik, tetapi yang pada pemeriksaan histologis, menunjukkan epitel ameloblastomatososa khas yang melapisi bagian dari kavitas kista, dengan atau tanpa proliferasi tumor luminal atau mural (Findic & Hüge, 2012). Namun, pada beberapa kista dentigerous cenderung susah dibedakan dengan ameloblastoma unikistik pada histopatologinya. Beberapa teori mengungkapkan, 15% hingga 30% dari semua ameloblastoma unikistik terbentuk di dinding kista dentigerous. Sejak 1925, banyak yang melaporkan perkembangan ameloblastoma di dalam dinding kista odontogenik, di antaranya yang paling sering dikutip adalah kista dentigerous (Bhushan *et al.*, 2014). Di Indonesia sendiri belum ada data penelitian yang

menjelaskan tentang kecenderungan angka kejadian transformasi neoplastik dari kista dentigerous hingga saat ini.

Kemiripan yang dimiliki beberapa lesi yang disebutkan tersebut, memungkinkan penegakan diagnosis yang sulit, terutama apabila pada kasus kista dentigerous dengan potensi transformasi. Standar saat ini untuk tatalaksana pra-operasi pada lesi yang dicurigai sebagai sebuah kista odontogenik, biasa ditentukan dengan pemeriksaan klinis, penunjang seperti radiografi dan pemeriksaan biopsi untuk menentukan jenis sebaran sel. Ada beberapa faktor penyebab transformasi neoplastik kista dentigerous menjadi ameloblastoma, salah satu faktor adalah adanya iritasi nonspesifik contohnya seperti pasca ekstraksi, trauma, infeksi, inflamasi, dan gigi tidak erupsi, faktor lainnya karena adanya defisiensi nutrisi dan infeksi virus (Bhushan *et al.*, 2014). Ameloblastoma yang berasal dari kista dentigerous didahului oleh adanya lapisan epitel skuamosa skuamosa non-neoplastik yang mengalami degenerasi kistik, dengan penggabungan beberapa kista menjadi mikrokista multipel sehingga membentuk epitel ameloblastik (Nagalaxmi *et al.*, 2013). Faktor lain penyebabnya adalah terjadinya misdiagnosis, lesi kista dentigerous yang dicurigai tersebut sudah memiliki sel pre-ameloblastoma sebelumnya karena pemeriksaan biopsi yang kurang tepat lokasi sehingga tidak representatif (Shear & Speight, 2008).

Transformasi neoplastik kista dentigerous menjadi ameloblastoma telah terbukti berhubungan dengan ekspresi CD10 dan osteopontin (OPN) yang dapat diperiksa melalui pemeriksaan imunohistokimia yang diketahui menjadi indikator adanya transformasi kista dentigerous menjadi ameloblastoma unikistik. Terekspresinya CD10 pada lapisan superfisial dari epitel yang melapisi kista

dentigerous, menunjukkan fraksi area imunopositif meningkat dari kista dentigerous ke ameloblastoma unikistik maupun ameloblastoma multistikistik. Dapat dijelaskan pula bahwa CD10 yang dapat memfasilitasi transformasi neoplastik kista dentigerous dan perilaku lesi invasif dan agresif yang bersifat rekuren secara lokal (Masloub, Abdel-Azim, & Abd, 2011). Sedangkan OPN dapat dideteksi pada kedua epitel kista dentigerous bersama-sama dengan jaringan ikat yang mendasarinya dalam proses remodeling seiring perkembangan tumor dan ekspresi OPN menunjukkan hubungannya dengan proses tumorigenesis (Alsaegh *et al.*, 2017).

Faktor penanda lainnya adalah ekspresi p63 berperan dalam sitodiferensiasi dan proliferasi sel epitel odontogenik. Ini menyiratkan bahwa p63 tidak dapat digunakan sebagai penanda diagnostik. Namun, hasil menunjukkan p63 yang terekspresi berlebih merupakan tanda peningkatan proliferasi. Dengan demikian, dapat ditetapkan bahwa p63 dapat digunakan sebagai penanda prognostik pada lesi odontogenik dengan fenotipe yang lebih agresif dan invasif (Gupta *et al.*, 2019). Namun pada penelitian lain yang menyelidiki apakah ameloblastoma berkembang di dinding kista dentigerous adalah lesi yang berbeda dari ameloblastoma unikistik melalui evaluasi imunohistokimia Ki-67 pada kista dentigerous, ameloblastoma unikistik, dan ameloblastoma yang timbul dari kista dentigerous. Hasil penelitian mengkonfirmasi hipotesis bahwa ameloblastoma yang timbul dari kista dentigerous memiliki perilaku biologis yang mirip dengan ameloblastoma unikistik dan dianggap hanya sebagai varian histologis (Piattelli *et al.*, 2002).

Adanya resiko potensi transformasi pada kista dentigerous menjadi ameloblastoma merupakan landasan pemikiran untuk tatalaksana yang lebih efektif. Untuk menentukan tatalaksana lesi dan mengurangi angka rekurensi paska operasi oleh karena misdiagnosis di awal, perlu dilakukannya pemeriksaan imunohistokimia untuk menentukan penatalaksanaan lebih lanjut. Seperti yang disebutkan sebelumnya, tingginya ekspresi p63, Ki-67, CD10 dan OPN dapat memprediksi adanya potensi transformasi neoplastik dari lapisan epitel kista ini. Adanya pemeriksaan dengan penanda tumor diatas sebelum dilakukannya perawatan definitif pada kista dentigerous, diharapkan dapat memperbaiki prognosis dan masa evaluasi pasien paska operasi. Hal ini menjelaskan bahwa diagnosis pendahuluan yang tepat akan menentukan penatalaksanaan yang efektif untuk pasien.

## **1.2 Rumusan masalah**

Penanda histologi apa saja yang bisa menjadi sebuah indikator adanya transformasi neoplastik kista dentigerous menjadi ameloblastoma?

## **1.3 Tujuan**

### **1.3.1 Umum**

Mampu menjelaskan tentang penanda-penanda histologi yang bisa menjadi indikator adanya transformasi neoplastik kista dentigerous menjadi ameloblastoma.

### **1.3.2 Khusus**

1. Menjelaskan macam penanda tumor yang dapat digunakan untuk mendeteksi adanya transformasi kista dentigerous menjadi ameloblastoma.
2. Menjelaskan hubungan antara penanda tumor neoplastik secara histologis dan potensi transformasi neoplastik kista dentigerous menjadi ameloblastoma terhadap tatalaksana definitif.

## **1.4 Manfaat**

### **1.4.1 Teoritis**

Memberikan kontribusi keilmuan tentang kemungkinan transformasi neoplastik kista dentigerous ke arah ameloblastoma.

### **1.4.2 Praktis**

Karya tulis akhir ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang penegakan diagnostis kista dentigerous secara imunohistokimia yang dapat membantu menentukan tingkat potensi terjadinya transformasi neoplastik menjadi ameloblastoma.