



Etiology and Pathogenesis of Unicystic Ameloblastoma Based on The Histopathology Examination Result Analysis

Azzah Aqillah Harianto^{1§}, Andri Hardianto², Indra Hadikrishna²

¹ Faculty of Dentistry, Universitas Padjajaran, Indonesia

² Department of Oral and Maxillofacial Surgeon, Faculty of Dentistry, Universitas Padjajaran, Indonesia

KEYWORDS

etiology;
histopathology;
pathogenesis;
unicystic ameloblastoma

ABSTRACT

Unicystic ameloblastoma is a type of ameloblastoma that often occurs at a young age. Unicystic ameloblastoma can occur due to neoplastic transformation from an odontogenic cyst to an odontogenic tumor, ameloblastic transformation of reduced enamel epithelium from developing teeth, or cystic degeneration of solid ameloblastoma. However, there is no convincing evidence has yet been found for each proposed pathogenesis. This study aims to determine the development of etiology and pathogenesis of unicystic ameloblastoma based on the analysis of the results of histopathological examination. This study aims to determine the development of etiology and pathogenesis of unicystic ameloblastoma based on the analysis of the results of histopathological examination. The study was conducted using a systematic review method through searching journals on PubMed, Google Scholar and Scopus using keywords. In the initial search, 1109 journals were obtained, which were then selected based on inclusion criteria, namely English-language journals published in 2017-2020, indexed in Scopus, and relating to the etiology and pathogenesis of unicystic ameloblastoma based on the analysis of the results of histopathological examination, so that 16 journals were obtained. Etiology of the unicystic ameloblastoma has not undergone renewal, and the currently known pathogenesis of the unicystic ameloblastoma is molecular pathogenesis, namely where the development of odontogenic lesions occurs due to pathogenic gene mutations that affect the signaling pathway. The mutation that often occurs is the BRAF V600E mutation which is included in the MAPK signaling pathway.

[§] Corresponding Author

E-mail address: azzah16001@mail.unpad.ac.id (Harianto AA)

DOI: [10.32793/jida.v7i1.1022](https://doi.org/10.32793/jida.v7i1.1022)

Copyright: ©2024 Harianto AA, Hardiyanto A, Hadikrishna I. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium provided the original author and sources are credited.

KATA KUNCI

ameloblastoma unikistik;
etiologi;
histopatologi;
patogenesis

ABSTRAK

Ameloblastoma tipe unikistik merupakan ameloblastoma yang seringkali terjadi pada usia muda. Ameloblastoma tipe unikistik dapat terjadi akibat adanya transformasi neoplastik dari kista odontogenik ke tumor odontogenik, transformasi ameloblastik epitel enamel yang tereduksi dari gigi yang sedang berkembang. Namun, belum dapat ditemukan bukti yang meyakinkan untuk setiap patogenesis yang diusulkan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya perkembangan etiologi dan patogenesis ameloblastoma tipe unikistik berdasarkan analisis hasil pemeriksaan histopatologi. Penelitian dilakukan menggunakan metode systematic review melalui pencarian jurnal pada PubMed, Google Scholar dan Scopus menggunakan kata kunci. Pada penelusuran tahap awal diperoleh 1109 jurnal yang kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi yaitu jurnal berbahasa Inggris yang diterbitkan pada tahun 2017-2020, terindeks di Scopus, serta berkaitan dengan etiologi dan patogenesis ameloblastoma tipe unikistik berdasarkan analisis hasil pemeriksaan histopatologi, sehingga didapatkan 16 jurnal. Etiologi dari ameloblastoma unikistik belum mengalami perbaharuan, serta patogenesis ameloblastoma unikistik yang saat ini diketahui merupakan patogenesis molekular, yaitu perkembangan lesi odontogenik terjadi karena adanya mutasi gen patogen yang mempengaruhi jalur persinyalan. Mutasi yang sering terjadi adalah mutasi BRAF V600E yang termasuk ke dalam jalur persinyalan MAPK.

PENDAHULUAN

Ameloblastoma atau adamantinoma adalah tumor jinak yang berasal dari epitel odontogenik yang tumbuh secara lambat dan bersifat invasif secara lokal. Penyakit ini adalah penyakit kedua terbanyak dari golongan neoplasma odontogenik, sebesar 11% dari semua tumor odontogenik. Penyakit ini dapat terjadi pada semua kelompok umur, tetapi lesi ini paling sering didiagnosis pada dekade ketiga dan keempat.^{1,2} Ameloblastoma seringkali terjadi pada mandibula (80%) dibandingkan dengan kejadian pada maksila (20%).^{3,4} Pada mandibula seringkali terjadi pada ramus mandibula dan simfisis mandibula, sedangkan pada maksila sering terjadi pada regio molar atau tuberositas maksila dan pada regio premolar.⁵

Faktor-faktor etiologi yang terkait dengan ameloblastoma telah berevolusi selama bertahun-tahun dan belum dapat dipastikan.^{6,7} Ameloblastoma berhubungan dengan abnormalitas pada kontrol gen yang berperan pada proses perkembangan gigi. Etiologi odontogenik dari ameloblastoma berasal dari epitel odontogenik dan/atau jaringan ektomesenkim yang ikut serta dalam proses pembentukan gigi.^{6,8} Hinds *et al* dan Gorlin *et al* menyimpulkan, sel yang memungkinkan yang menjadi sumber ameloblastoma adalah (i) lapisan epitel dari kista odontogenik; (ii) sisa-sisa sel lamina dental atau organ enamel; (iii) epitel skuamosa bertingkat dari rongga mulut; dan (iv) sisa-sisa epitel gigi yang bermigrasi.⁴ Gambaran radiologis ameloblastoma dapat dibedakan menjadi unilokular dan multilokular.^{9,10} Sedangkan, berdasarkan histopatologis, ameloblastoma memiliki banyak variasi, yaitu tipe folikular (32,5%), *plexiform* (28,2%), *acanthomatous* (12,1%), sel granular (5%), sel basal (2,02%), serta desmoplastik (4-13%).^{4,7,11} Ameloblastoma dapat diklasifikasikan secara klinis

menjadi tipe konvensional, atau dapat disebut juga dengan tipe solid atau multikistik, tipe unikistik, tipe periferifal, serta tipe metastatik.¹²

Ameloblastoma tipe unikistik merupakan ameloblastoma yang banyak terjadi pada usia muda. Rata-rata usia penyakit ini lebih rendah dibandingkan dengan ameloblastoma tipe solid, yaitu pada usia 16-35 tahun.¹³ Mekanisme patogenik dari ameloblastoma unikistik dapat berasal dari epitel enamel yang tereduksi, berasal dari kista dentigerus, dan degenerasi dari ameloblastoma tipe solid. Ameloblastoma tipe unikistik seringkali salah didiagnosis karena ameloblastoma tipe unikistik memiliki gambaran klinis, gambaran radiografi, serta gambaran makroskopis yang mirip seperti kista, tetapi pada pemeriksaan histopatologi ditemukan lapisan epitel khas ameloblastomatosa pada rongga kista.¹³⁻¹⁵ Pemeriksaan histopatologi merupakan alat yang paling sensitif untuk membedakan kista odontogenik dan ameloblastoma tipe unikistik. Kista dentigerus serta *odontogenic keratocyst (OKC)* merupakan diagnosis penyakit yang seringkali disalahartikan sebagai ameloblastoma tipe unikistik.¹⁴⁻¹⁷ Penentuan diagnosis ameloblastoma tipe unikistik yang tidak tepat dapat mempengaruhi perawatannya, karena perawatan kista odontogenik dan ameloblastoma tipe unikistik berbeda. Oleh karena itu, perlu dilakukan diagnosis banding praoperasi yang tepat untuk membantu para ahli bedah dalam merencanakan perawatan yang optimal dan mencegah rekurensi.^{4,16}

Etiologi, patogenesis, serta klasifikasi dari ameloblastoma terakhir diperbaharui dalam buku berjudul *Classification of Head and Neck Tumours* yang diterbitkan WHO pada tahun 2017. Oleh karena itu, penulis tertarik untuk melakukan penelitian berupa kajian ulang berdasarkan bukti-bukti ilmiah terkini yang dapat dipercaya (*evidence-based*) untuk mengetahui

perkembangan etiologi dan patogenesis ameloblastoma tipe unikistik berdasarkan analisis hasil pemeriksaan histopatologi. meloblastoma tipe unikistik berdasarkan analisis hasil pemeriksaan histopatologi. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk memberikan informasi berbasis evidence-based baik untuk praktisi maupun akademisi, serta dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya dan juga terhadap rencana terapi yang dilakukan.

BAHAN DAN METODE

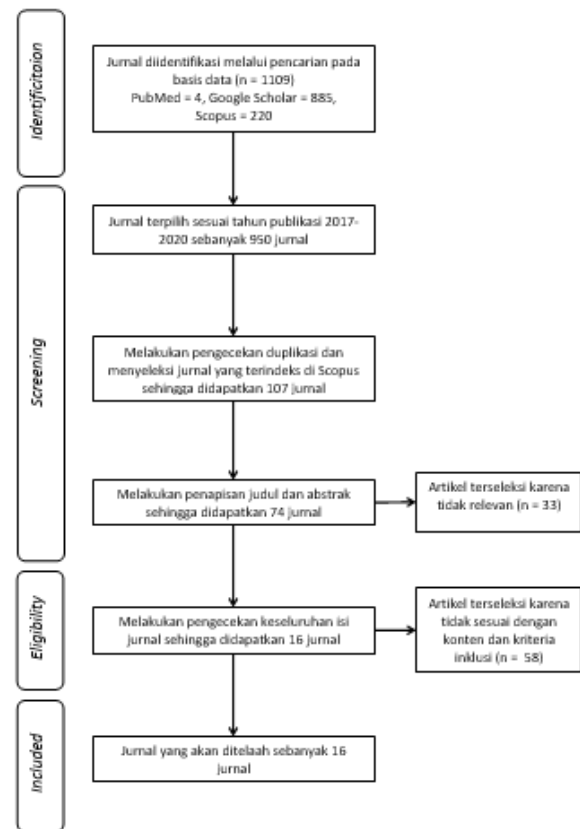
Jenis penelitian yang akan digunakan adalah studi literatur sistematis atau *systematic literature review*. Sampel dalam penelitian ini merupakan jurnal berbahasa inggris yang terindeks di Scopus mengenai etiologi dan patogenesis ameloblastoma tipe unikistik berdasarkan analisis hasil pemeriksaan histopatologi yang dipublikasikan pada tahun 2017-2020. *Search engine* yang digunakan pada penelitian ini adalah PubMed, *Google Scholar*, dan Scopus. Penelitian ini dilakukan di Perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran, Jatinangor. Waktu pelaksanaan penelitian selama kurang lebih dua bulan, yaitu pada bulan Desember 2019 – Januari 2020. Analisis yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis tematik sintesis. Jurnal juga dianalisis dan dilakukan penilaian level of evidence dengan mengikuti panduan *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT).

HASIL

Penelitian dilakukan dengan mengumpulkan artikel dari mesin pencarian elektronik yaitu PubMed, Google Scholar, dan Scopus. Hasil pencarian dengan kata kunci *etiology*, *pathogenesis*, *histopathology*, *unicystic ameloblastoma*, dan *dentigerous cyst* pada ketiga mesin pencarian didapatkan 1109 jurnal. Penyaringan awal dilakukan dengan menyeleksi jurnal yang diterbitkan pada tahun 2017-2020 sehingga didapatkan 950 jurnal. Penyaringan kedua dilakukan dengan pengecekan duplikasi jurnal dari ketiga mesin pencarian serta menyeleksi jurnal yang terindeks di Scopus sehingga didapatkan 107 jurnal.

Penyaringan selanjutnya dengan melakukan *screening* pada judul dan abstrak, jurnal yang tidak relevan dengan kajian etiologi dan patogenesis ameloblastoma tipe unikistik dikeluarkan sehingga didapatkan 74 jurnal. Penyaringan terakhir dengan melakukan *screening* menyeluruh pada isi jurnal yang belum tereliminasi pada tahap sebelumnya, kemudian menyeleksi jurnal yang sesuai dengan topik penelitian yaitu etiologi dan patogenesis ameloblastoma tipe unikistik berdasarkan analisis hasil pemeriksaan histopatologi, sehingga diperoleh 16 jurnal sebagai literatur yang akan dianalisis. Secara keseluruhan,

penyaringan jurnal hingga analisis dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Analisa PRISMA

Desain Studi

Keseluruhan jurnal yang telah diseleksi dan di telaah berjumlah 16 jurnal dengan berbagai desain studi. Tiga jurnal menggunakan desain studi kohort retrospektif.¹⁸⁻²⁰ Enam jurnal menggunakan desain studi literatur.^{6,21-25} Enam jurnal menggunakan desain studi *case control* berupa studi *in vitro*.²⁶⁻³⁰ Satu jurnal menggunakan desain studi cross-sectional.³¹

Etiologi dan Patogenesis Ameloblastoma Tipe Unikistik

Effiom et al. pada tahun 2018 menyebutkan bahwa etiologi dari ameloblastoma merupakan etiologi odontogenik, dimana ameloblastoma dapat berasal dari sisa-sisa organ enamel, sisa-sisa epitel odontogenik, dan lapisan kista odontogenik.⁶ Tidak ditemukan jurnal yang mengulas mengenai etiologi ameloblastoma unikistik secara khusus. Patogenesis ameloblastoma unikistik yang dijelaskan merupakan patogenesis secara molekular, tetapi hal tersebut juga tidak dijelaskan secara khusus. Embalo et al. pada tahun 2018 dan Chouinard et al. pada tahun 2017 menyebutkan bahwa ameloblastoma unikistik dapat berasal dari kista dentigerus.^{20,30}

Pada ameloblastoma unikistik terdapat empat bentuk epitel ameloblastik yang terkait dengan dinding kista, yaitu 1) luminal, dimana epitel ameloblastik terbatas pada dinding kista; 2) intramural, dimana terjadinya downgrowth (pertumbuhan ke bawah) tanpa invasi epitel ameloblastik ke dalam jaringan ikat dinding kista; 3) mural, dimana epitel ameloblastik menginvasi jaringan ikat dinding kista; dan 4) intraluminal, dimana epitel ameloblastik masuk ke dalam lumen kista.^{20,22}

do Canto et al. pada tahun 2018 menyatakan bahwa mutasi pada jalur proliferasi sel merupakan penyebab dalam patogenesis tumor. Mutasi BRAFV600E pada jalur persinyalan MAPK merupakan mutasi yang paling sering terjadi pada ameloblastoma.³¹ Hal tersebut juga dinyatakan dalam penelitian Soluk-Tekkesin dan Wright et al. (2017), Diniz dan Gomes et al. (2017), Diniz dan Guimaraes et al. (2017), Peacock (2017), Wright dan Vered et al (2017), Effiom et al. (2018), dan Bilodeau dan Seethala (2019).^{6,21-23,25,26,32} Costa et al. pada tahun 2018 menyebutkan bahwa EGFR yang diekspresikan secara berlebihan juga berperan penting dalam patogenesis ameloblastoma.¹⁹ Partisipasi protein p63 ditemukan dengan pewarnaan p63/p40 pada penelitian yang dilakukan oleh Argyris et al. pada tahun 2018.²⁷

Etiologi dan Patogenesis Kista Dentigerus

Tidak ditemukan jurnal yang mengulas mengenai etiologi dan patogenesis kista dentigerus secara jelas. Muniz-Lino et al. pada tahun 2017 menyebutkan bahwa kista dentigerus dapat berkembang menjadi berbagai macam tumor odontogenik, salah satunya ameloblastoma unikistik, namun proses perubahannya masih perlu dipelajari lebih lanjut.³³ Fatemeh et al. pada tahun 2017 melakukan penelitian tentang ekspresi protein p53 pada kista dentigerus yang mengalami peradangan dan tidak. Hasilnya menyebutkan bahwa peningkatan ekspresi p53 dihasilkan dari adanya peradangan dapat mengarah pada perkembangan kista dentigerus, dan setelah proses peradangan, ekspresi p53 akan menurun dan kista dapat tumbuh karena terjadinya peningkatan tekanan osmotik di dalam lumennya.¹⁸ Argyris et al. pada tahun 2018 juga menyebutkan bahwa partisipasi protein p63 dapat ditemukan pada kista odontogenik, salah satunya pada kista dentigerus, dengan pewarnaan p63/p40. Ekspresi protein p63 pada kista dentigerus kuat dan difus.²⁷

PEMBAHASAN

Perkembangan tumor odontogenik berkaitan dengan sisa-sisa epitel yang bermigrasi pada organ enamel, sehingga perkembangan ameloblastoma memiliki kemungkinan berkaitan dengan organ enamel, sisa-sisa epitel odontogenik, serta lapisan kista odontogenik.⁶ Hal

ini didukung dengan penelitian oleh Diniz dan Gomes et al. pada tahun 2017 yang menyatakan bahwa morfologi dari lesi odontogenik menyerupai tahap perkembangan embrionik gigi atau dapat disebut juga odontogenesis.²¹

Tidak ditemukan adanya jurnal yang membahas mengenai etiologi dan patogenesis ameloblastoma unikistik maupun kista dentigerus berdasarkan analisis hasil pemeriksaan histopatologi. Hal ini menunjukkan bahwa etiologi dan patogenesis tidak dapat diketahui melalui pemeriksaan histopatologi. Hanya satu dari 16 jurnal yang didapat yang membahas mengenai etiologi ameloblastoma, yaitu jurnal oleh Effiom et al. (2018), hal ini dikarenakan menurut do Canto et al. pada tahun 2018 etiologi dari ameloblastoma sudah diketahui.^{6,31} Effiom et al. pada tahun 2018 menyebutkan bahwa etiologi dari ameloblastoma berkaitan dengan morfodiferensiasi pre-ameloblas ke ameloblas selama tahap perkembangan gigi, dimana sel pre-ameloblas yang terpengaruh dapat menjalar pada tahap bel selama proses perkembangan gigi. Tidak adanya stratum intermedium, yang menghasilkan alkali fosfatase yang diperlukan untuk memecah elemen nutrisi yang akan diteruskan ke sel ameloblas, dapat menghalangi diferensiasi pra-ameloblas. Retikulum seluler di dalam jaringan tumor epitel kolumnar dapat mengalami degenerasi membentuk mikrokista yang kemudian bergabung menjadi ameloblastoma multistik, yang mana pernyataan tersebut berkaitan dengan pernyataan Lawal et al. pada tahun 2014 yang menyebutkan bahwa ameloblastoma unikistik terbentuk akibat ameloblastoma multistik yang mengalami degenerasi kistik.^{6,34}

Terdapat delapan jurnal yang membahas mengenai patogenesis ameloblastoma, yaitu jurnal oleh Diniz dan Gomes et al. (2017), Diniz dan Guimaraes et al. (2017), Peacock (2017), Soluk-Tekkesin dan Wright (2017), Costa et al. (2018), do Canto et al. (2018), Effiom et al. (2018) serta Bilodeau dan Seethala (2019).^{6,19,21,22,24-26,31} Effiom et al. pada tahun 2018 menyatakan bahwa faktor genetik terlibat dalam perkembangan gigi, morfogenesis, sitodiferensiasi, dan pola gigi, dimana hal tersebut berkaitan dengan pernyataan Diniz dan Gomes et al. pada tahun 2017 yaitu mekanisme molekular dari lesi odontogenik berkaitan dengan odontogenesis.^{6,21} Profil ekspresi gen pada ameloblastoma menggambarkan proses diferensiasi dari lamina dental menuju tahap cap atau bel pada proses perkembangan gigi.²¹ Setiap tahap normal dari odontogenesis diatur oleh berbagai jalur persinyalan, seperti jalur persinyalan mitogen activated protein kinase (MAPK) dan sonic hedgehog (SHH). Jalur persinyalan MAPK dan SHH merupakan jalur persinyalan dengan mutasi gen yang paling jelas, serta terlibat dalam patogenesis tumor odontogenik dan kista odontogenik yang menyerupai neoplasma.^{21,25}

Jalur persinyalan MAPK, yang berperan penting dalam odontogenesis dan perkembangan sel ameloblas, serta SHH, yang mengatur pertumbuhan dan bentuk gigi serta terlibat dalam tumorigenesis, terlibat dalam patogenesis ameloblastoma.^{23,25} Aktivasi jalur MAPK menginduksi beberapa proses seluler, termasuk proliferasi, migrasi, invasi, transformasi, diferensiasi, angiogenesis, dan penghambatan apoptosis.¹⁹ Mutasi gen patogen yang mempengaruhi jalur persinyalan dijelaskan dalam proses perkembangan lesi odontogenik, salah satunya adalah mutasi BRAF V600E yang termasuk ke dalam jalur persinyalan MAPK merupakan mutasi yang paling umum terjadi pada kasus ameloblastoma mandibula.^{21,22,25,26,31} Mutasi lainnya yang sering diamati adalah mutasi Smoothed gene (SMO) yang termasuk jalur persinyalan non-MAPK yang sering dikaitkan dengan kasus ameloblastoma pada maksila.^{6,22,24,25,31}

Wright dan Vered pada tahun 2017 menyatakan bahwa dalam jalur persinyalan MAPK, BRAF memiliki peran serin-treonin kinase, dimana mutasi V600E merupakan mutasi yang paling sering dan dapat teridentifikasi pada berbagai jenis kanker. BRAF yang termutasi dapat mengaktifkan persinyalan secara konstitutif sehingga menghasilkan peningkatan proliferasi sel, kelangsungan hidup, dan transformasi neoplasma.^{22,23} Diniz dan Gomes et al. pada tahun 2017 menyebutkan bahwa aktivasi mutasi BRAFV600E terjadi pada 60-80% kasus ameloblastoma tanpa memerhatikan varian klinis, histopatologis, maupun tipe ganasnya. Faktor pertumbuhan, seperti EGF, merupakan regulator utama jalur persinyalan MAPK.²¹ Reseptor EGF (EGFR) yang fungsinya abnormal terlibat dalam tumorigenesis, dimana EGFR diekspresikan secara berlebihan pada ameloblastoma.^{19,21} Ekspresi yang berlebih dari EGFR berkaitan dengan peningkatan sekresi matrik metaloproteinase (MMP) yang reaktif, sehingga kondisi ekspresi yang berlebih tersebut memberikan peranan penting dalam patogenesis ameloblastoma, mengaktifkan jalur persinyalan yang dapat memengaruhi proliferasi, migrasi, dan invasi sel ameloblastoma.¹⁹

Terdapat empat jurnal yang membahas mengenai patogenesis ameloblastoma tipe unikistik, yaitu jurnal oleh Diniz dan Guimaraes et al. (2017), Soluk-Tekkesin dan Wright (2017), Wright dan Vered (2017), dan Argyris et al. (2018).^{23,24,26,27} Ameloblastoma unikistik dibagi menjadi tiga sub tipe mengacu pada pola proliferasi epitel ameloblastomatos, yaitu luminal, intraluminal, dan mural.^{23,24} Wright dan Vered pada tahun 2017 menyatakan bahwa mutasi BRAF telah diperiksa terjadi dalam jumlah kecil pada ameloblastoma unikistik dan SMO dalam jumlah yang lebih sedikit. Wright dan Vered juga menyebutkan bahwa terdapat 73% dari total kasus ameloblastoma unikistik ditemukan mutasi BRAFV600E tetapi tidak ditemukan mutasi SMO. Mutasi BRAF dapat ditemukan pada seluruh sub tipe histopatologi ameloblastoma unikistik.²³ Diniz dan Guimaraes et al. pada tahun 2017 menyatakan bahwa

BRAF, yang bermutasi pada ameloblastoma, dan onkogen RAS terbukti secara langsung menghasilkan kerusakan DNA dengan menginduksi tingkat reactive oxygen species (ROS). ROS dikaitkan dengan DNA damage response (DDR), serta dengan persinyalan mitogenik memicu proliferasi sel yang menyimpang yang dikendalikan oleh onkogen. Tetapi peranan ROS dalam patobiologi BRAFV600E ameloblastoma masih perlu diteliti.²⁶

Argyris et al. pada tahun 2018 melakukan penelitian yang bertujuan untuk mempelajari imunoreaktivitas p40 pada tumor odontogenik dan kista odontogenik dan untuk menyelidiki kemungkinan sifat diskriminatif dari p63/p40 pada tumor odontogenik dan kista odontogenik. Protein p63 termasuk dalam famili protein p53 yang berfungsi selama perkembangan, pemeliharaan, dan fase transformasi neoplastik dari epitel skuamosa bertingkat. Protein p63 terbagi menjadi dua grup, yaitu TAp63 dan Δ Np63. TAp63 yang berfungsi untuk mentransaktivasi gen target p53, menginduksi apoptosis, dan kematian sel terprogram, serta Δ Np63 yang berfungsi menghambat aktivitas TAp63 dan p53, sehingga mendorong proliferasi dan pertumbuhan sel. Pada pewarnaan p63/p40 dapat diamati pada seluruh sel neoplastik ameloblastoma terlepas dari sub tipe histopatologi termasuk ameloblastoma unikistik. Pada ameloblastoma unikistik, p63 ditemukan pada sel basal dan pada 67% kasus pada lapisan superfisial.²⁷

Ameloblastoma unikistik seringkali mengalami kesalahan diagnosis sebagai kista dentigerus. Barrett et al. pada tahun 2017 menyebutkan dalam penelitiannya terdapat 135 pasien ameloblastoma unikistik sederhana atau luminal yang mengalami kesalahan diagnosis sebagai kista dentigerus, sedangkan Zaheer et al. pada tahun 2017 menyebutkan pada hasil pemeriksaan mikroskopik terdapat 4 ameloblastoma unikistik yang salah didiagnosis menjadi kista dentigerus.^{28,29} Embalo et al. pada tahun 2018 dan Chouinard et al. pada tahun 2017 menyebutkan bahwa kista dentigerus berpotensi dapat mengalami perubahan menjadi ameloblastoma unikistik.^{20,30}

Kista dentigerus terjadi sekitar 20% dari seluruh kista rahang, dan kista odontogenik kedua yang paling umum setelah kista radikular.^{30,33} Kista dentigerus secara histologis dikarakteristikan dengan adanya jaringan ikat dengan lapisan tipis dua sampai lima lapisan sel epitel skuamosa berlapis yang melapisi bagian luminal.³³ Hanya ditemukan tiga dari 16 jurnal yang didapat yang membahas mengenai kista dentigerus, yaitu jurnal oleh Muniz-Lino et al. (2017), Fatemeh et al. (2017), dan Argyris et al. (2018).^{18,27,33} Ketiga jurnal tersebut tidak membahas mengenai etiologi dari kista dentigerus tetapi membahas sedikit mengenai patogenesis kista dentigerus. Kista dentigerus dapat berkembang menjadi beberapa jenis tumor odontogenik, tetapi molekul yang terlibat dalam patogenesis serta dalam transformasi neoplastik belum diketahui.³³

Fatemeh et al. pada tahun 2017 melakukan penelitian mengenai ekspresi protein p53. Mutasi gen p53 menjadi salah satu penyebab terjadinya proliferasi sel. Penelitian ini dilakukan dengan membandingkan p53 pada odontogenic keratocyst (OKC), kista dentigerus, dan folikel dental. Fatemeh et al. menyatakan ekspresi p53 di OKC lebih besar dari kista dentigerus yang mengindikasikan beberapa perubahan pada siklus sel. Inflamasi tidak memberikan efek tertentu pada ekspresi p53. Kista dentigerus mengembang sebagai akibat dari peningkatan tekanan osmotik di dalam lumennya, serta epitelnya tidak memiliki potensi pertumbuhan intrinsik. Reaksi inflamasi yang dihasilkan dari proses erupsi gigi menyebabkan proliferasi sisa-sisa epitel yang tereduksi dan perkembangan kista itu sendiri.¹⁸ Argyris et al. pada tahun 2018 melakukan penelitian mengenai ekspresi p63/p40, penelitian tersebut menunjukkan ekspresi p63/p40 yang tajam dengan tepi difus di sepanjang lapisan epitel. Pada pewarnaan, p63 dapat diamati pada lapisan basal, suprabasal, dan lapisan epitel tengah atau sepanjang lapisan kista odontogenik.²⁷

Ekspresi protein p63, yang dinilai terlibat dalam proses tumorigenesis, ditemukan pada kista dentigerus menunjukkan bahwa kista dentigerus memiliki sifat yang menyerupai tumor, sehingga proses analisis dan penentuan diagnosis lesi ini perlu dilakukan dengan hati-hati. Ekspresi p63 yang ditemukan pada kista dan tumor odontogenik dapat digunakan untuk menilai tingkat proliferasi lesi sehingga memungkinkan untuk mengidentifikasi lesi yang lebih agresif. Evaluasi ekspresi p63 pada lesi yang berbeda dapat membantu dalam menentukan perilaku biologis suatu lesi dan dalam menentukan modalitas pengobatan yang sesuai.^{35,36}

Keterbatasan dalam penelitian ini di antaranya masih sedikit jurnal yang menjelaskan mengenai etiologi dan patogenesis ameloblastoma tipe unikistik dalam kurun waktu dua tahun dengan kriteria penilaian yang lebih luas dan desain studi kohort prospektif maupun systematic review/meta-analysis sehingga mempengaruhi validitas hasil penelitian.

KESIMPULAN

Etiologi dan patogenesis tidak dapat diketahui melalui pemeriksaan histopatologi, namun pemeriksaan histopatologi dapat digunakan untuk membantu menentukan diagnosis yang akurat dari ameloblastoma unikistik sehingga dapat dilakukan perawatan yang tepat untuk mencegah rekurensi. Analisis ekspresi p63 pada kista dentigerous diperlukan untuk menilai tingkat proliferasi dan transformasi neoplastik sel epitel dinding kista terutama pada lapisan basal menjadi ameloblastoma unikistik.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak memiliki konflik kepentingan.

REFERENSI

1. Figueiredo NR, Dinkar AD, Meena M, Satoskar S, Khorate M. Ameloblastoma: A clinicoradiographic and histopathologic correlation of 11 cases seen in Goa during 2008-2012. *Contemp Clin Dent*. 2014 Apr 1;5(2):160-5.
2. Parmar S, Al-Qamachi L, Aga H. Ameloblastomas of the mandible and maxilla. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;24(2):148-54.
3. Sham E, Leong J, Maher R, Schenberg M, Leung M, Mansour AK. Mandibular ameloblastoma: Clinical experience and literature review. *ANZ J Surg* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2019 Jun 19];79(10):739-44. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1445-2197.2009.05061.x>.
4. Mulia VD. Sitologi Tumor Odontogenik: Ameloblastoma. *Cakradonya Dent J*. 2015;7(2):807-68.
5. Ueno S. A clinicopathologic study of ameloblastoma. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2013;122(6):1223-30. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0278-2391\(86\)80031-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0278-2391(86)80031-3)
6. Effiom OA, Ogundana OM, Akinshipo AO, Akintoye SO. Ameloblastoma: current etiopathological concepts and management. *Oral Dis*. 2018;24(3):307-16.
7. Cahyawati TD. Ameloblastoma. *J Kedokt Unram*. 2018;7(1):19-25.
8. Laborde A, Nicot R, Wojcik T, Ferri J, Raoul G. Ameloblastoma of the jaws: Management and recurrence rate. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* [Internet]. 2016;134(1):7-11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anorl.2016.09.004>
9. Kreshna JR, Azhari. Variasi Gambaran Ameloblastoma pada Mandibula. *J Radiol Dentomaksilofasial Indones*. 2019;3(1):5-10.
10. Nadendla LK. Unusual imaging appearance of unicystic ameloblastoma. *Contemp Clin Dent*. 2012;3(4):475-7.
11. Nagi R, Sahu S, Rakesh N. Molecular and genetic aspects in the etiopathogenesis of ameloblastoma: An update. *J Oral Maxillofac Pathol* [Internet]. 2016 [cited 2019 Jun 19];20(3):497-504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27721617>
12. Wright JM, Tekkesin MS. Odontogenic tumours: Where are we in 2017? *J Istanbul Univ Fac Dent*. 2017;51(3 Suppl 1):10-30.
13. Masthan KMK, Anitha N, Krupaa J, Manikkam S. Ameloblastoma: Review Article. *J Pharm Bioallied Sci*. 2015;7(April):S167-70.
14. Chaudhary Z, Pal U, Sangwan V, Sharma P. Unicystic ameloblastoma: A diagnostic dilemma. *Natl J Maxillofac Surg*. 2011;2(1):89-92.

15. Al Sineedi F, Aruveetil YA, Kavarodi AM, Harbi SO. Bilocular unicystic ameloblastoma of the mandible in a 9 yr old child – A diagnostic and management dilemma. *Saudi Dent J* [Internet]. 2018;30(3):250–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2018.03.001>
16. Han Y, Fan X, Su L, Wang Z. Diffusion-weighted mr imaging of unicystic odontogenic tumors for differentiation of unicystic ameloblastomas from keratocystic odontogenic tumors. *Korean J Radiol*. 2018;19(1):79–84.
17. Gunawardhana KS ingappulig. ND arshan., Jayasooriya PR ukma., Tilakaratne WM udiyanselag. Diagnostic dilemma of unicystic ameloblastoma: novel parameters to differentiate unicystic ameloblastoma from common odontogenic cysts. *J Investig Clin Dent*. 2014;5(3):220–5.
18. Fatemeh M, Sepideh A, Sara BS, Nazanin M. P53 protein expression in dental follicle, dentigerous cyst, odontogenic keratocyst, and inflammatory subtypes of cysts: An immunohistochemical study. *Oman Med J*. 2017;32(3):227–32.
19. Costa V, Fregnani ER, Fonseca FP, Abreu Alves F, Pinto CAL, Kaminagakura E. EGFR is not amplified in ameloblastoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125(5):454–8.
20. Chouinard AF, Peacock ZS, Faquin WC, Kaban LB. Unicystic Ameloblastoma Revisited: Comparison of Massachusetts General Hospital Outcomes With Original Robinson and Martinez Report. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017;75(11):2369–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2017.03.034>
21. Diniz MG, Gomes CC, de Sousa SF, Xavier GM, Gomez RS. Oncogenic signalling pathways in benign odontogenic cysts and tumours. *Oral Oncol*. 2017;72:165–73.
22. Peacock ZS. Controversies in Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* [Internet]. 2017;29(4):475–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coms.2017.06.005>
23. Wright JM, Vered M. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumors. *Head Neck Pathol*. 2017;11(1):68–77.
24. Soluk-Tekkeşin M, Wright JM. The world health organization classification of odontogenic lesions: A summary of the changes of the 2017 (4th) edition. *Turkish J Pathol*. 2017;34(1):1–18.
25. Bilodeau EA, Seethala RR. Update on Odontogenic Tumors: Proceedings of the North American Head and Neck Pathology Society. *Head Neck Pathol*. 2019;13(3):457–65.
26. Diniz MG, Guimarães BVA, Pereira NB, de Menezes GHF, Gomes CC, Gomez RS. DNA damage response activation and cell cycle dysregulation in infiltrative ameloblastomas: A proposed model for ameloblastoma tumor evolution. *Exp Mol Pathol* [Internet]. 2017;102(3):391–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexmp.2017.04.003>
27. Argyris PP, Malz C, Taleb R, Koutlas IG. Benign and malignant odontogenic neoplasms of the jaws show a concordant nondiscriminatory p63/p40 positive immunophenotype. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;126(6):506–12.
28. Zaheer S, Naseem N, Nagi AH. Relative Frequency of Odontogenic Lesions Based on Their Histological Diagnosis. 2017;33(3):234–8.
29. Barrett AW, Sneddon KJ, Tighe J V, Gulati A, Newman L, Collyer J, et al. Dentigerous Cyst and Ameloblastoma of the Jaws: Correlating the Histopathological and Clinicoradiological Features Avoids a Diagnostic Pitfall. *Int J Surg Pathol*. 2017;25(2):141–7.
30. Embaló B, Parize HN, Rivero ERC. Evaluation of cell proliferation in cystic lesions associated with impacted third molars. *Microsc Res Tech*. 2018;81(11):1241–5.
31. do Canto AM, da Silva Marcelino BMR, Schussel JL, Wastner BF, Sassi LM, Corrêa L, et al. Immunohistochemical analysis of BRAF V600E mutation in ameloblastomas. *Clin Oral Investig*. 2018;23(2):779–84.
32. Soluk-Tekkeşin M, Wright JM. The world health organization classification of odontogenic lesions: A summary of the changes of the 2017 (4th) edition. *Turk Patoloji Derg*. 2018;34(1):1–18.
33. Muñoz-Lino MA, Rodríguez-Vázquez M, Chávez-Munguía B, Ortiz-García JZ, González-López L, Hernández-Hernández FC, et al. Establishment and characterization of a cell population derived from a dentigerous cyst. *J Oral Pathol Med*. 2017;46(8):603–10.
34. Lawal AO, Adisa AO, Olajide M. Cystic ameloblastoma: A clinico-pathologic review. *Ann Ibadan Postgrad Med*. 2014;12(1):49–53.
35. Jaafari-ashkavandi Z, Geramizadeh B, Ranjbar MA. P63 and Ki-67 Expression in Dentigerous Cyst and Ameloblastomas. *J Dent (Shiraz Univ Med Sci)*. 2015;16(4):323–8.
36. Varsha BK, Gharat AL, Nagamalini BR, Jyothsna M, Mothkur ST, Swaminathan U. Evaluation and comparison of expression of p63 in odontogenic keratocyst, solid ameloblastoma and unicystic ameloblastoma. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2014;18(2):223–8.