

EKSPRESI SYNDECAN-1, MATRIKS METALLOPROTEINASE-2 DAN IL-1 α PADA AMELOBLASTOMA MULTIKISTIK (Penelitian Retrospektif Analitik di RSUP. Dr. Sardjito Tahun 2010 - 2014)

Budi Setyawan*, Maria Goreti Widiatuti**, dan Masykur Rahmat**

*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

Latar belakang : Ameloblastoma multikistik mempunyai insidens yang tinggi dengan karakteristik rekurensi tinggi. **Tujuan** penelitian ini dapat memberikan penjelasan secara molekuler terhadap berbagai tipe ameloblastoma multikistik tentang fenomena klinis yang mempunyai kemampuan invasif, cenderung metastase, progresitas pertumbuhan, osteolitik pada tulang dan rekurensi. **Metodologi** : menggunakan blok paraffin penderita ameloblastoma multikistik dari laboratorium Patologi Anatomi RS. Dr. Sardjito tahun 2010 – 2014, terdiri dari 14 folikular, 13 pleksiform, 7 akantomatosa, 2 granular, dan 1 desmoplastik, diberi pewarnaan HE dan imunohistokimia Syndecan-1, MMP-2 dan IL-1 α . Selanjutnya dilakukan pengamatan dengan mikroskop cahaya untuk melihat presensi, lokalisasi, pola distribusi, dan intensitas warna sel imunoreaktif. Hasil dianalisis dengan uji Kruskal Wallis, perbandingan dengan uji Man-Whitney, dan korelasi uji Spearman rho diantara tipe ameloblastoma multikistik dengan nilai signifikansi $P < 0,05$. **Hasil** : Hasil penelitian, menunjukkan terdapat perbedaan imunoskoring ekspresi Syndecan-1 pada epitel ($P=0,031$), MMP-2 ($P=0,04$), dan IL-1 α ($P=0,049$) pada berbagai tipe ameloblastoma multikistik. Hasil penelitian menunjukkan korelasi antara ekspresi MMP-2 dengan Syndecan-1 stroma ($P=0,002$), ekspresi IL-1 α dengan Syndecan-1 epitel ($P=0,00$) serta ekspresi IL-1 α dengan Syndecan-1 Stroma ($P=0,00$). Terlihat bahwa Syndecan-1, MMP-2, dan IL-1 α secara sinergis berinteraksi membentuk sifat invasif dan agresif ameloblastoma. Ketiga interaksi ekspresi menghasilkan tipe folikular dan akantomatosa lebih tinggi dibanding pleksiform. **Kesimpulan** : Tipe folikular, disusul oleh tipe akantomatosa, mempunyai pertumbuhan lebih progresif, lebih bersifat invasif lokal, kecenderungan metastase dan rekurensi lebih tinggi dibandingkan dengan tipe pleksiform.

Kata kunci : Ameloblastoma multikistik, Syndecan-1, MMP-2, IL-1 α

ABSTRACT

Back ground : Characteristic of multicystic ameloblastoma is high recurrence and high incidens. The aim of this study was to provide explanation of invasive ability, metastatic ability, growth progresivity, bone osteolysis, and recurrence of multicystic ameloblastoma in molecular level. **Methodology** : Paraffin block from Anatomical Pathology Installation of RSUP Dr. Sardjito 2010 – 2014, consisting of 14 follicular, 13 plexiform, 7 acanthomatous, 2 granular, and 1 desmoplastic stained in HE and IHC Syndecan-1, MMP-2, and IL-1 α were included in this study. The presence, localization, distribution pattern, and colour intensity of immunoreactive cells were observed using light microscope. The expression of Syndecan-1, MMP-2, and IL-1 α were analyzed using Kruskal Wallis test, comparison using Mann-Whitney test, and correlation using Spearman rho test with significance $P < 0,05$. **Result** : shows there are significant difference in immunoscore expression of Syndecan-1 in epithel ($P=0,031$), MMP-2 ($P=0,04$), and IL-1 α ($P=0,049$) in many types of Multicystic ameloblastoma. The results show correlation between MMP-2 and Syndecan-1 stroma expression ($P=0,002$) in acanthomatous type, IL-1 α and Syndecan-1 epithel expression ($P=0,00$) in follicular and acanthomatous type, also IL-1 α and Syndecan-1 stroma ($P=0,00$) in follicular and plexiform type. Its show that Syndecan-1, MMP-2, and IL-1 α synergically interacted to form an invasive and aggressive ameloblastoma. **Conclusion** : Follicular type, followed by acanthomatous type, shows more progressive in growth, invasive ability, metastatic ability, and recurrence compared with plexiform type.

Keywords : Multicystic ameloblastoma, Syndecan-1, MMP-2, IL-1 α

PENDAHULUAN

Ameloblastoma adalah tumor odontogenik yang pada pemeriksaan histologi mirip pertumbuhan organ enamel. Ameloblastoma mempunyai karakteristik tumbuh lambat tetapi progresif, lokal invasif, rekurensi tinggi dan sebagian besar bersifat jinak. Berdasarkan observasi yang dilakukan pada Instalasi Patologi Anatomi RSUP. Dr. Sardjito Yogyakarta ameloblastoma multikistik

ditemukan dominan terutama tipe folikular, tipe pleksiform, tipe akantomatosa sedangkan tipe granular, tipe desmoplastik didapatkan dalam jumlah kecil. Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara tipe histologi dengan rekurensi. Vohra (2009) dan Hertog (2010) dalam penelitiannya melaporkan tipe folikuler, granular dan akantomatosa tingkat rekurensinya lebih tinggi dibandingkan dengan tipe pleksiform, desmoplastik dan unikistik.

Gambaran histopatologis berbagai tipe ameloblastoma multikistik menunjukkan karakteristik invasif lokal yang berbeda-beda. Folikular dengan sel-sel inti cenderung menjauh dari membran basalis yang disebut *reserve polaritation*, kadang mengakibatkan sel-sel sentral mengalami kerusakan (Lee, 2013). Formasi kistik pada tipe pleksiform terbentuk oleh adanya degenerasi stroma dan memiliki lebih sedikit area yang mirip *reticulum stellate* sehingga menunjukkan agresifitas yang lebih rendah (Henriques, 1999). Gambaran histopatologi tipe akantomatosa yang mirip dengan squamosal sel carcinoma (Lee, 2013). Tipe granular mempunyai sitoplasma yang mengandung banyak granula eosinofilik, secara klinis sangat agresif (Regezi, 2003). Tipe desmoplastik ini mempunyai pulau-pulau kecil dan mengandung stroma kolagen yang sangat padaoid, secara klinis tumbuh lambat dibanding tipe ameloblastoma multikistik lainnya (Regezi, 2003).

Matrik ekstraseluler merupakan jaringan yang berperan penting pada sifat invasif ameloblastoma. Matrik ekstra seluler merupakan kerangka kerja sel untuk bertumbuh, bermigrasi dan berdeferensiasi (Zhong, 2011). Membran basalis sebagai bagian dari matriks ekstraseluler berfungsi penting sebagai barier terhadap invasi atau metastase tumor, struktur penyokong, berpartisipasi pada sinyal transduksi antara epidermis dengan jaringan ikat dibawahnya. Membran basalis berperan penting pada regulasi progresitas tumor (Vidal, 2013). Interaksi protein ECM secara langsung dengan sel melalui hubungan sinyal dengan reseptor yang dimediasi reseptor sitokin, reseptor faktor pertumbuhan dan reseptor sel adhesi lainnya. Semua reseptor ini penting untuk regulasi biologikal seperti proliferasi, apoptosis dan migrasi (Klein, 2004).

Eksresi Syndecan-1, MMP-2, IL-1 α secara sendiri-sendiri maupun secara sinergis bekerja sama melalui faktor reseptor membentuk sifat invasif dan agresif. Diawali hilangnya fungsi SDC-1 dalam menjaga kohesitas antara sel dengan sel dan sel dengan matrik diperlukan peranan dan interaksi sel adhesi dalam satu regulasi sempurna. Tumor akan menyebabkan disregulasi, yang memungkinkan tumor progresif, rekuren, invasi dan metastasis (Gonzales, 2014). MMP-2 juga berperan pemecahan syndecan-1 melalui proses pemecahan proteolitik oleh protease pada proses *Syndecan shedding*. *Syn-*

decane shedding berkontribusi pada progresitas kanker dan kususnya menjadi komunikasi antara tumor sel dengan *mikroenvironment* atau sebaliknya (Barbaouri, 2014).

Tahap selanjutnya adalah invasi seluler dapat terjadi dengan merusak membran basalis dan ECM dilanjutkan dengan pertumbuhan dan proliferasi sel (Al-Otaibi, 2013). Matrik Metalloproteinase-2 dapat mendegradasi barier perifer dan mendegradasi kolagen tipe IV pada membran basalis yang terletak pada bagian perifer ameloblastoma (Huang, 2009). Sifat invasif ameloblastoma tergantung jumlah enzim MMP-2 yang cukup untuk mendegradasi ECM, dimana enzim tidak hanya diproduksi oleh sel tumor sendiri, tetapi juga oleh matriks dan sel inflamasi (Zhong, 2004).

IL-1 dalam memacu pertumbuhan tumor dan metastase dengan cara menginduksi gen prometastase seperti matrik metalloproteinase, molekul adhesi, *vascular endothel growth factor* (VEGF), chemokine, growth factor dan TGF β (Dinarello, 2010). IL-1 α sebagai sitokin juga mampu menstimulasi aktivitas osteoklas yang menyebabkan resorpsi tulang dan perluasan kearah trabekula tulang (Sengguven, 2011).

Penelitian ini bertujuan lebih memahami dan menganalisis sifat invasif ameloblastoma dari tiga titik tangkap yang berbeda yaitu degradasi matriks ekstraseluler oleh Matrik Metalloproteinase-2, adhesi sel dengan sel dan sel dengan matriks ekstraseluler oleh syndecan-1 serta remodeling tulang oleh IL-1 α . Manifestasi klinis menunjukkan sifat rekurensi, invasif, metastase, progresitas pertumbuhan dan osteolitik tulang pada ameloblastoma (Huang, 2009 ; Lee, 2013)

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini dapat memberikan kontribusi dan menambah informasi penting terhadap interaksi dan korelasi diantara ekspresi Syndecan-1, MMP-2, IL-1 α di antara tipe ameloblastoma multikistik. Hasilnya dapat menjadi dasar pertimbangan terhadap prognosis dan penatalaksanaan tindakan ameloblastoma yang sesuai dan tepat.

METODOLOGI

Sampel dikumpulkan dari blok paraffin ameloblastoma multikistik yang tersimpan di bagian Patologi Anatomi RSUP. Dr. Sardjito, dalam kurun waktu Januari 2010 - Desember

2014. Sampel penelitian 37 blok parafin pasien ameloblastoma multikistik yang diperiksa secara imunohistokimia menggunakan antibody Syndecan-1, MMP-2, IL-1 α . Protokol penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

Blok paraffin dipotong dengan ketebalan 4 μ m kemudian sediaan diberikan pewarnaan hematoxylin and eosin untuk mendiagnosis gambaran histologi berbagai tipe ameloblastoma multikistik ameloblastoma. Ameloblastoma meliputi 14 tipe folikular, 13 tipe pleksiform, 8 tipe akantomatosa, 2 tipe granular, 1 tipe desmoplastik. Setelah itu preparat berupa potongan tipis jaringan 3 μ m yang telah ditempatkan pada objek gelas poli-L-lysinparafi dipersiapkan pewarnaan imunohistokimia. Deparafinasi dimasukkan kedalam inkubator semalam dengan suhu 45°C, kemudian celupkan preparat kedalam xylol sebanyak 3 kali, alkohol 96%, alkohol 70%. Retrieval dengan Tris EDTA pH 9 selama 40 menit pada suhu 95°C dengan *decloaking*. Dilakukan pencucian PBS (Phosphat – buffer saline) 2 kali selama 3-5 menit. Inkubasi dengan antibodi primer MMP-2 (R & D Technology Tool for biology cells research, China dengan pengenceran 1: 100) Antibody Mouse monoklonal Syndecan-1 (Lot. 2456772- 3458 dari Abcam dengan pengenceran 1:200), Antibody Mouse monoklonal IL-1 α (MAB; 6964 dari Boster Biological Technological Co.Ltd, USA dengan pengenceran 1: 100). Dilakukan inkubasi antibodi sekunder atau trekkie universal link selama 20 menit, inkubasi dengan trekkie avidin HRP selama 10 menit, cuci PBS selama 3-5 menit sebanyak 2 kali. Ditetaskan cromogen DAB (1:50) kemudian didiamkan selama 2 menit. Counterstain dengan Hematoxylin meyer selama 2 menit. Preparat dicelupkan ke alkohol 70%, 96%, 100%, Xylol, terakhir dilakukan mounting.

Ekspresi MMP-2 dinilai dengan melihat intensitas warna dan presensi sel yang terwarnai. Penilaian akhir skor adalah perkalian antara intensitas warna dengan jumlah sel, yang dikategorikan: skor 0 -2 (+); Skor 3-5 (++) ; skor 6 - 8 (+++); skor 9 – 12 (++++). Lokalisasi dinilai di sitoplasma dengan sel yang terwarnai sel stratum stellate like, sel fibroblast, sel endothel dan sel-sel inflamatoris (Shen C, 2010). Ekspresi Syndecan-1 dinilai dengan metode semi kuantitatif menggunakan 4 tingkatan : 0 (tidak terwarnai); 1 (rendah) = 1-10% sel positif; 2 (intermediate), 11-50% positif sel ; 3 (tinggi) > 50% sel positif. Kasus

diamati pada dua tempat yaitu stromal sel dan epithel sel, ekspresi terwarnai coklat (Al-Otaibi, 2014). Ekspresi IL-1 α dinilai dengan melihat intensitas warna dan presensi sel yang terwarnai, dengan kategori: skor 0 -2 (-); Skor 3-5 (+); skor 6-8 (++) ; skor 9 – 12 (++++). Lokalisasi dinilai di sitoplasma dan basement membrane, dengan sel yang terwarnai sel stratum stellate like, sel endothel dan sel-sel inflamatoris (monosit, neutrophil dan plasmasit) (Hudilest, 2005)

Hasil penelitian dianalisis statistik menggunakan Binomial test, Chi-Square test dan Anova test untuk melihat Karakteristik sampel. Uji ruskal – Walis dan Man-Whitney untuk melihat perbedaan antara tipe pada ameloblastoma multikistik pada masing masing ekspresi syndecan-1, MMP-2 dan IL-1 α . Uji Spearman's rho digunakan untuk menganalisis hubungan antara ekspresi syndecan-1 dengan MMP-2, MMP-2. Tingkat signifikansi <0,05 melalui SPSS.

HASIL

Sebanyak 37 sampel ameloblastoma yang diteliti, subyek terbanyak adalah berjenis kelamin perempuan yaitu 22 subyek (59,5%), tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($P=0,324$). Ameloblastoma pada subyek kelompok umur mempunyai perbedaan yang bermakna ($P=0,08$), terbanyak terdapat pada kelompok usia diatas 30 tahun. Distribusi berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologis, didapatkan perbedaan yang bermakna ($P=0,001$) dengan uji Chi-Square. Ameloblastoma multikistik tipe terbanyak secara berurutan yaitu tipe folikular 14 (37,8%), tipe pleksiform 13 (35,1%), tipe akantomatosa 7 (18,9%), tipe granular 2 (5,4%), tipe desmoplastik 1 (2,8%). Ameloblastoma terjadi pada rahang bawah sebanyak 34 sampel (91,9%), sedangkan pada maksilla berjumlah 3 sampel (8,1%) dengan uji binomial test menunjukkan perbedaan yang cukup bermakna ($P=0,000$).

Distribusi ekspresi Syndecan-1 pada epitel berdasarkan tipe ameloblastoma menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan uji *Kruskal wallis* ($P<0,031$), sedangkan pada stroma berdasarkan tipe ameloblastoma menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna dengan uji *Kruskal wallis* ($P<0,24$) (tabel 7). Bertolak pada distribusi ekspresi Syndecan-1 pada epitel dilakukan uji *Man Whitney* untuk melihat perbedaan diantara tipe ameloblastoma dapat dilihat

Tabel 1. Karakteristik sampel ameloblastoma (N=37)

Karakteristik		Jumlah	%	P
Jenis Kelamin	Laki-laki	15	40,5 %	0,324
	Perempuan	22	59,5 %	
Umur	≤ 30 tahun	10	27 %	0,008 **
	≥ 30 tahun	27	73 %	
	Rata-rata ± SD	37.1 (± 12,2)		
Jenis Histopatologis	Folikuler	14	37.8 %	0.001 **
	Pleksiform	13	35.1 %	
	Akantomantosa	7	18.9 %	
	Granular	2	5.4 %	
	Desmoplastik	1	2.8 %	
Lokasi Tumor	Mandibula	34	91.9 %	0,000 ***
	Maksila	3	8.1 %	

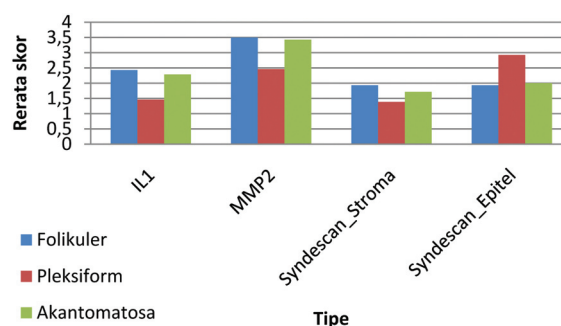
Tabel 4. Ekspresi Imunoskorung Syndecan-1 pada ameloblastoma multikisti

Tipe	Imunoskor Syndecan -1											
	Epithel					P	Stroma					P
	0	+1	+2	+3	0		+1	+2	+3			
Folikular	4 (10.8%)	7 (18.9%)	3 (8,1%)	0 (0%)	0,031*	5 (13.5%)	5 (13.5 %)	4 (10.8%)	0 (0%)	0.24		
Pleksiform	0 (0 %)	5 (13.5%)	4 (10.8%)	4 (10.8%)		9 (2.3%)	3 (8.1 %)	1 (2.7 %)	0 (0%)			
Akantomatosa	3 (8.1%)	2 (5.4%)	1 (2.7%)	1 (2,7%)		4 (10.8%)	1 (0.8 %)	2 (5.4%)	0 (0%)			
Granular	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)		2 (5.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)			
Desmoplastik	0 (0%)	1 (2.7%)	0 (0%)	0 (0%)		1 (2.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)			

pada tabel 8. Sampel tipe folikular dengan pleksiform (P=0,007), tipe folikular dengan granular (P= 0,035).

Distribusi ekspresi MMP-2 terhadap tipe ameloblastoma multikistik menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan uji *Kruskal wallis* (P< 0,04) (tabel 9). Imunoskor MMP-2 menunjukkan bahwa pada kelompok subyek terdapat perbedaan bermakna dengan uji *Man Whitney* pada tipe folikular dengan pleksiform (P=0,024), tipe pleksiform dengan granular (P= 0,068), pleksiform dengan akantomantosa (P = 0,025).

Distribusi ekspresi IL-1α berdasarkan tipe ameloblastoma menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan uji *Kruskal wallis*(P<0,049). Analisis menggunakan uji *Man Whitney*. Imunoskor IL-1α menunjukkan bahwa pada kelompok sampel tipe folikular dengan pleksiform terdapat perbedaan bermakna (P =0,034).



Gambar 1. Grafik hubungan antara rerata skor IHC (Syndecan-1, MMP-2, IL-1α) dengan ameloblastoma tipe folikular, pleksiform, akantomatosa.

Terdapat perbedaan bermakna kekuatan ekspresi secara berurutan tipe folikular, akantomatosa disusul pleksiform dengan Uji

Tabel 6. Distribusi imunoskoring ekspresi MMP-2 pada ameloblastoma multikistik

Jenis Histologis	Skor	Imunoskor MMP-2								Total	P	
		+1		+2		+3		+4				
		n	%	n	%	n	%	n	%			
Folikular		5	13.5%	2	5.4%	2	5.4%	5	13.5%	14	37.8%	0.04[*]
Pleksiform		10	27%	0	0%	3	8.1%	0	0%	13	35,1%	
Akantomatosa		1	2.7%	3	8.1%	2	5.4%	1	2.7%	7	18.9%	
Granular		2	5.4%	0	0%	0	0%	0	0%	2	5.4%	
Desmoplastik		0	0%	1	2.7%	0	0%	0	0%	1	2.7%	
Total		18	48.6%	6	16.2%	7	18.9%	6	16.2%	37	100%	

Tabel 8. Distribusi imunoskoring ekspresi IL-1 α pada ameloblastoma multikistik

Jenis Histopatologis	Skor	Imunoskor IL-1 α								Total	P	
		0		+1		+2		+3				
		N	%	n	%	n	%	n	%			
Folikular		5	13.5%	2	5.4%	3	8.1%	4	10.8%	14	37.8%	0.049*
Pleksiform		10	27%	1	2.7%	1	2.7%	1	2.7%	13	35.1%	
Akantomatosa		3	8.1%	1	2.7%	1	2.7%	2	5.4%	7	18.9%	
Granular		1	2.7%	0	0%	1	2.7%	0	0%	2	5.4%	
Desmoplastik		0	0%	0	0%	1	2.7%	0	0%	1	2.7%	
Total		19	51.4%	4	10.8%	7	18.9%	7	18.9%	37	100%	

Kruskal ($P=0,00$). Analisis post hoc dengan uji Man-Whitney memperlihatkan terdapat perbedaan antara tipe folikular dengan pleksiform ($P=0,00$), tipe akantomatosa dengan pleksiform ($0,008$) sedangkan folikular dengan akantomatosa perbedaannya tidak bermakna ($P=0,737$).

Gambar satu memperlihatkan pola yang konsisten pada ameloblastoma tipe folikular, pleksiform dan akantomatosa terhadap ekspresi Syndecan-1, MMP-2, IL-1 α . Tipe Folikular secara konsisten mempunyai kekuatan ekspresi lebih kuat pada ketiga tipe disusul tipe akantomatosa dan pleksiform.

PEMBAHASAN

Karakteristik sampel memperlihatkan subyek perempuan 22 (59,4 %) lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki 15 (40,5%), hasil statistik menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna. Penelitian epidemiologi yang dilakukan Fregnani (2010) terhadap ameloblastoma se-

banyak 121 sampel menunjukkan perempuan (53%) lebih tinggi sedikit dibanding laki-laki, disimpulkan tidak terdapat predileksi gender pada ameloblastoma. Banyaknya penderita berusia diatas 30 tahun membuktikan bahwa tumor ini memang menyerang penderita usia dewasa dekade ketiga dan keempat (Butt, 2011; Adebisi 2006). Tipe terbanyak adalah folikular (64%) disusul dengan tipe pleksiform, akantomatosa, desmoplastik hasil tersebut senada dengan Adebisi (2006). Mandibula merupakan lokasi terbanyak dari seluruh kasus, yaitu 34 (91,9%) kasus dibandingkan dengan maksila sebanyak 3 (8,1%). Rusdiana (2011); Hertog (2010); Butt (2011); Adebisi (2006); Kim (2001): dalam penelitiannya menunjukkan hasil senada.

Distribusi ekspresi syndecan-1 pada epitel terhadap tipe ameloblastoma multikistik memperlihatkan ada perbedaan yang bermakna diantara tipe folikular dengan granular dan tipe pleksiform dengan akantomatosa. Ekspresi syndecan-1 pada Epitel stratified terbatas pada

Tabel 16. Rangkuman hasil hubungan antara kekuatan imunoscoring ekspresi Imunohistokimia dengan ameloblastoma multikistik (*Uji Spearman's rho* dengan $P = 0,05$)

IHC	Tipe Ameloblastoma									
	Fol		Plek		Akant		Gra		Des	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
MMP-2 - IL-1 α	0,86	0,00***	0,56	0,046*	0,65	0,116	-	-	-	-
MM P-2 - Syndecan-1E	-0,66	0,010**	-0,38	0,190	-0,50	0,253	-	-	-	-
MMP-2 - Syndecan -1S	0,39	0,164	0,36	0,226	0,91	0,005**	-	-	-	-
IL-1 α - Syndecan 1E	-0,65	0,012*	-0,12	0,701	-0,902	0,005*	-	-	-	-
IL-1 α - Syndecan 1S	0,54	0,044*	0,859	0,05*	0,522	0,230	-	-	-	-
Syndecan 1E - Syndecan 1S	-0.394	0.164	-0.359	0.229	-0.459	0.300	-	-	-	-

Tabel 17. Tingkat Kekuatan Ekspresi IHC (Syndecan-1, MMP-2, IL-1 α) pada Ameloblastoma tipe folikular, pleksiform dan akantomatosa.

Tipe	N	Mean Rank	P	Post Hoc	P
Folikular	56	80,03	0,00*	Folikular >< Pleksiform	0,00*
Pleksiform	52	51,94		Folikular >< Akantomatosa	0,737
Akantomatosa	28	76,20		Pleksiform >< Akantomatosa	0,008*

epitel jaringan, terekspresi pada lapisan basalis dan terekspresi kuat pada lapisan spinous dan granular. Penelitian pada epitel normal mukosa oral, memperlihatkan ekspresi syndecan-1 pada epitel terekspresi 100% dengan kategori kuat (Lakkam, 2014). Berkurang atau hilangnya ekspresi syndecan-1 pada epitel berkaitan progresitas dan invasif tumor (Gonzales, 2014). Ekspresi syndecan-1 di stroma dalam kondisi normal tidak ada dan hanya terlihat pada jaringan neoplastik, tidak ada perbedaan yang bermakna diantara tipe ameloblastoma dengan perhitungan statistik *Kruskalwallis* ($P=0,24$). Ekspresi stromal mengindikasikan prognosis yang buruk pada kanker kepala leher. Hasil penelitian yang dilakukan Al- Otaibi (2010) ekspresi Syndecan-1 pada ameloblastoma multikistik menyimpulkan sifat invasif dari lemah ke kuat berturut-turut tipe folikular, tipe akantomatosa, tipe granular, tipe pleksiform dan tipe desmoplastik.

Distribusi ekspresi MMP-2 terhadap tipe ameloblastoma multikistik memperlihatkan ada perbedaan yang bermakna antara tipe folikular dibandingkan dengan tipe pleksiform, tipe pleksiform dibandingkan dengan akantomatosa. MMP-2 pada mukosa oral normal tidak terekspresi, secara prinsip MMP-2 bekerja mendegra-

dasi ECM dan membran basalis, meningkatkan angiogenesis pada tumor, berperan pada adhesi sel serta memfasilitasi sel-sel tumor untuk invasif dan metastase ke jaringan sekitar (Zhong, 2004). Kenaiakan ekspresi MMP-2 berkorelasi dengan perilaku ameloblastoma yang lebih agresif dan berimplikasi klinis jelek (Zhang, 2009).

Distribusi ekspresi IL-1 α terhadap tipe ameloblastoma multikistik memperlihatkan ada perbedaan yang bermakna diantara tipe folikular dibandingkan dengan tipe pleksiform. IL-1 α adalah mayor sitokin yang bertanggung jawab untuk osteolisis. Kemampuan osteolisis konsisten dengan pertumbuhan intraosseous dan ekspansi pada ameloblastoma. Ekspresi IL-1 α pada sel stellate reticulum-like pada ameloblastoma dan pemeriksaan RNA hibridasi memperlihatkan sitokin berasal dari IL-1 α (Sengguven, 2011).

Interaksi hubungan antara syndecan-1, MMP-2, IL-1 α diperlihatkan pada ameloblastoma tipe folikular, tipe akantomatosa dan pleksiform tercermin pada kekuatan ekspresi yang konsisten pada syndecan-1 epitel, syndecan-1 stroma, MMP-2, IL-1 α . Kekuatan ekspresi secara berurutan ameloblastoma paling tinggi adalah tipe folikuler disusul akantomatosa selanjutnya pleksiform pada ketiga IHC. Interaksi diantara ekspresi

syndecan-1, IL-1 α dan MMP-2 secara sinergi membentuk agresivitas ameloblastoma. Analisis secara teoritis memberikan pemikiran yang runut terhadap sifat agresif ameloblastoma, diawali kemampuan syndecan-1 dalam menjaga adhesi sel-sel, sel-ECM dan berperan penting menjaga struktur protein berkaitan dengan molekul protein lain seperti kolagen tipe I, II, III, IV, fibronektin, trombospadin, tenascin (Fionnuala, 2004). MMP-2 merupakan kolagenase mempunyai kemampuan mendegradasi makromolekul ECM seperti kolagen tipe IV, fibronektin, trombospadin, tenascin yang mengakibatkan barrier perifer menjadi rusak. MMP-2 mempromosikan angiogenesis, pertumbuhan dan motilitas sel tumor. Efek dari destruksi matriks adalah bertujuan untuk migrasi sel tumor ke matriks ekstraseluler yang ditandai sedikitnya atau hilangnya ekspresi SDC-1. IL-1 α (sitokin) mempunyai kemampuan resorpsi tulang dan menstimulasi diferensiasi dan aktivitas dari osteoklas serta mempunyai peranan penting pada regulasi produksi sekresi enzim degradasi seperti MMP-2 (Al-Otaibi, 2010).

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan pada masing-masing ekspresi Syndecan-1, MMP-2, IL-1 α terhadap ameloblastoma tipe folikular, pleksiform, akantomatosa, granular, desmoplastik. Relasi ketiga ekspresi Syndecan-1, MMP-2, IL-1 α pada ketiga ameloblastoma tipe folikular, pleksiform, akantomatosa menunjukkan bahwa tipe folikular dan akantomatosa lebih tinggi dibanding pleksiformis. Aspek klinis menunjukkan tipe folikular dan tipe akantomatosa mempunyai progresitas pertumbuhan, sifat lokal invasif dan rekurensi lebih tinggi dibandingkan dengan pleksiform.

SARAN

Penelitian selanjutnya disarankan bersifat prospektif, perlakuan terhadap sampel lebih maksimal dengan standar perlakuan yang sama. Variabel klinik apabila menjadi unsur penelitian dapat disiapkan dan diobservasi lebih detail. Kajian biomolekuler selanjutnya dapat diarahkan pada agen terapi dengan ditemukannya jalur-jalur yang dapat dihambat pada perilaku agresif ameloblastoma

DAFTAR PUSTAKA

1. Regezi. J. A., Sciubba. J. J., Jordan. R., 2003, *Oral Pathology Clinical Pathology Correlation*, 4th ed, Saunders, St.Louis : p. 267-8
2. Lee. K. S., Kim. S. Y., 2013, Current Concepts and Occurrence of epithelial odontogenic tumor: Ameloblastoma and adenomatoid odontogenic tumor, *The Korean Journal of Pathology*; 47: 191-2
3. Henriques, M.R., 1999, Histopathologic feature and management of ameloblastoma : study of 20 cases. *Sao Paulo Med. J.*, July, vol.117, no.4, p. 171-174. ISSN 1516-3180
4. Zhong. Y., Guo . W., Chen . X., 2011, Molekular marker of tumor invasiveness in ameloblastoma: An update, *Annals of Maxillofacial Surgery*, July-December, Vol:1 issue 2: p. 145
5. Vidal. M., Darling. T., Sperling. L., 2013, The basement membrant zone: making the conection, *The American Academy of Dermatology*, Bethesda, Myryland, p. 10-11
6. Gonzales. R., Frechero.M., Matsumura.D, Molina. B., 2014, Molecular markers of cell adhesion in ameloblastomas. An update, *Journal section Oral medicine and Pathology*, January, Mexico 1: 19 (1) : e 8-10
7. Barbouri.D., Afratis .N., Gialelli.C., Vynos. D, et all, 2014, Syndecans as modulators and potential pharmacological targets in cancer progression, *Frontiers in oncology review article*, Greece, February, vol.4 article 4. P. 4
8. Al-Otaibi.O, Khounganian. R, Anil .S, 2013, Sydescan-1 (CD-138) surface expression mark cell type and differentiation in ameloblastoma, keratocystic odontogenic tumor, and dentigerous cyst, *J Oral Pathol Med*, Vol.42, p. 186
9. Huang.H.Z., Tao.H., Chen . D., 2009, Studies on the invasiveness of ameloblastoma, *The Chinase Journal of Dental Research*, Vol: 12, Number 2, p. 83
10. Zhong. M., Wang. J., Yue. Y., 2004, Expression of matrix metalloproteinases in human ameloblastoma, *Int Chin J Dent*, 4 : 19
11. Dinarello. A.C., 2010, Why not treat human cancer with interleukin-1 blockade?, *Cancer metastase Rev*, Springer, Colorado, 29:317-329, vol: 271-290
12. Sengguven. B., Oygur. T., 2011, Investigation of Interleukin-1 alpha and interleukin - 6 expression and interleukin – 1 alpha gene polymorphism in keratocystic odontogenic tumors and ameloblastomas, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, Jul 1 : 16 (4) : e 468
13. Shen. C.I., Chen. K.W., Hsue. S.S., 2010, Expression of osteonectin/ secreted protein acidic and rich in cysteine and matrix metalloproteinases in ameloblastoma, *J Oral Pathol Med*, 39 : p. 243-344

14. Hudelist. G., Lass. H., Keckstein. J., Walter. I., 2005, Interleukin 1 α and tissue-lytic matrix metalloproteinase-1 are elevated in ectopic endometrium of patient endometriosis, *Journal of Human Reproduction* vol.20, 6, pp.1697
15. Fregnani. E., Cruz. P., Almeida D, 2010, Clinicopathological study and treatment outcome of 121 cases of ameloblastoma, *Int J Oral Maxillofac Surg*: 39 : 146
16. Butt.F.M.A., Guthua.S.W., Awange.D.A., 2011, The pattern and occurrence of ameloblastoma in adolescents treated at a university teaching hospital in Kenya : A 13- years study, *Journal of cranio maxillofacial surgery, Elsevier*, XXX,p. 2-3
17. Adebisi.E.K, Ugboko. I.V, Esan.O, et al, 2006, Clinicopathology of histological variants of ameloblastoma in suburban Nigerian population, *Head and Face Medicine, BioMed Central, Nigeria* , 2 :42, p. 4
18. Lakkam.B, Majene.B, Astekar.M, 2014, Immunohistochemical expression of syndecan – 1 in oral dysplastic epithelium, *Journal of cancer research and therapeutics*, Vol 10 issue 1 . p. 104)
19. Al Otaibi.N.O, 2010, Expression of syndecan-1 in ameloblastoma, keratocystic odontogenic tumor and dentigerous cyst, Thesis in Dep.Oral Med and Diag Scien Coll of Dentistry , King Saud University, p.34
20. Zhang. B., Zhang. S., Xu. Y. Z., 2009, Expression of RECK and matrix metalloproteinase – 2 in ameloblastoma, *Biomed central cancer*, Vol.9, p.427
21. Fionuala.P, O’Connell,M.D, Pinkus L.J, Pinkus. S.G, 2004, CD 138 (Syndecan-1), a Plasma cell marker. Immunohistochemical profile in hematopoietic and nonhaematopoietic neoplasms, *Am J Clin Pathol,American*, p. 256.