

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 FLUORIDA

Fluorida adalah anion monovalen.¹³ Fluorida terdapat pada banyak makanan terutama teh, minuman anggur, dan duri ikan. Fluorida yang dikonsumsi manusia akan diabsorpsi di lambung. Absorpsi fluorida terjadi secara cepat saat lambung kosong dan fluorida sudah mencair. Adanya kalsium, magnesium, dan aluminium dapat mengurangi absorpsi fluorida sehingga zat-zat ini sebaiknya dikonsumsi 3 jam sesudah/sebelum konsumsi fluorida.¹⁴

Sekitar 40-60% fluorida akan diekskresikan melalui ginjal setelah mengalami absorpsi dan metabolisme. Resorpsi fluorida pada tubulus ginjal sedikit sehingga fluorida lebih cepat dikeluarkan. Sebagian besar fluorida diekskresikan melalui urin dan sisanya melalui keringat dan ludah.¹⁵

Fluorida terdapat pada darah dan tulang. Saat proses pembentukan tulang baru, fluorida akan menstimulasi aktivitas osteoblas.¹⁴ Pada tulang, osteoporosis dapat dicegah dengan mengkonsumsi fluorida jangka panjang dan dalam bentuk obat.^{8,15} Penggunaan fluorida pada anak prasekolah dapat meningkatkan densitas tulang belakang.¹⁵

Efek fluorida terhadap pencegahan karies gigi mulai dikenal sejak ditemukannya kejadian kerusakan gigi yang rendah pada daerah yang suplai

airnya mengandung fluorida konsentrasi tinggi. Namun, di beberapa daerah, konsentrasi fluorida yang terlalu tinggi (>2 mg F/hari) dalam air dapat mengakibatkan fluorosis. Konsentrasi optimal fluorida dalam air adalah 0,7-1,2 mg/l.¹⁵ Berdasarkan konsentrasi fluorida pada sebagian suplai air, anak berusia kurang dari 3 tahun direkomendasikan untuk diberi tambahan fluorida dalam bentuk tablet (0,25 mg F/hari) atau kombinasi fluorida (0,25 mg F/hari) dan vitamin D (400-500 UI/hari).¹⁴

Menurut *The American Dental Association*, masyarakat yang tinggal di daerah dengan suplai air nonfluoridasi ($<0,3$ mg F/l) dianjurkan untuk mengkonsumsi suplemen fluorida. Anak berusia 0-2 tahun dianjurkan untuk mengkonsumsi 0,25 mg F/hari. Sedangkan anak berusia 2-3 tahun dianjurkan untuk mengkonsumsi 0,5 mgF/hari dan 1,0 mg F/hari untuk anak berusia 3-13 tahun.¹⁵

Fluorida, selain digunakan dalam air dan suplemen, juga dapat digunakan dalam bentuk pasta gigi.⁴ Kosentrasi rata-rata fluorida dalam pasta gigi yang dijual bebas adalah sebesar 1 mg F/g dimana 1 gram setara dengan 12 mm pasta gigi pada sikat gigi.⁵ Pemberian pasta gigi pada anak dibawah 6 tahun yang dianjurkan oleh *World Dental Federation* adalah sebesar biji jagung (*pea-size* = 0,25 g).¹⁶ Anjuran ini tercantum pada setiap kemasan pasta gigi, tetapi masih ada orang tua yang mengabaikannya. Sebanyak 87 orang tua yang berpartisipasi pada penelitian Wiener RC, et al. memberikan pasta gigi sejumlah 0,53 mg pada anak mereka yang berumur dibawah 6 tahun. Jumlah pasta gigi ini melebihi jumlah yang dianjurkan.¹⁷

Penggunaan pasta gigi yang mengandung fluorida konsentrasi tinggi (>1,5 mg/cm) pada anak dianjurkan mulai usia 5 tahun agar penelanan pasta gigi secara terus menerus dapat diminimalkan. Anak usia di bawah 7 tahun rata-rata menelan 25-38% dari pasta gigi yang digunakan⁷. Saat anak menyikat gigi menggunakan pasta gigi sebanyak 2,25 mg F (1,5 cm) dan apabila setengahnya tertelan, maka konsentrasi fluorida dalam sistem peredaran darah anak akan menjadi terlalu tinggi. Untuk anak prasekolah, pasta gigi yang ideal adalah yang mengandung fluorida sebanyak 0,025% F - 0,05% F.¹⁸

Intoksikasi fluorida akut maupun kronik dapat terjadi akibat konsumsi yang berlebih.¹⁸ Hal ini akan terjadi saat mengkonsumsi fluorida dengan dosis sangat tinggi atau mengkonsumsi fluorida sebanyak 20-80 mg/hari dalam jangka waktu lama.⁹ Derajat keparahan intoksikasi fluorida dipengaruhi oleh volum darah dan cairan jaringan, jangka waktu absorpsi dalam lambung, dan jangka waktu turunnya konsentrasi fluorida dalam darah dan cairan jaringan akibat adsorpsi pada tulang dan ekskresi melalui ginjal.¹⁸

2.2 GINJAL

2.2.1 Anatomi Ginjal

Ginjal adalah organ retroperitoneal yang berbentuk seperti kacang dan terletak pada dinding posterior tubuh. Hilum, tepi medial ginjal, terdiri dari arteri renalis, vena renalis, dan pelvis renalis.¹⁹ Ginjal terdiri dari beberapa lobus yang jumlahnya bisa sampai 14. Rata-rata, ginjal memiliki 7-9 lobus.

Setiap lobus ginjal terbentuk dari lobulus. Keduanya dapat dibedakan dengan menyuntikkan kontras pada vaskularisasi ginjal.²⁰

Ginjal mendapat suplai darah sebesar 22% dari curah jantung atau 1100 ml/menit. Suplai darah ini berasal dari arteri renalis yang masuk ke ginjal melalui hilum. Arteri renalis kemudian bercabang-cabang membentuk arteri interlobaris, arteri arkuata, arteri interlobularis, dan arteriol aferen. Dari arteriol aferen, darah akan menuju ke kapiler glomerulus, tempat terjadinya filtrasi untuk pembentukan urin.¹⁰

2.2.2 Histologi Ginjal

Masing-masing dari lobus ginjal memiliki korteks dan medula. Korteks ginjal adalah bagian luar ginjal yang berwarna gelap dan terdiri dari unit-unit filtrasi yang disebut korpuskulum renalis. Segmen kontortus nefron juga merupakan bagian dari korteks. *Medulla Rays* adalah daerah peralihan dari korteks ke medula. Di daerah ini terdapat nefron segmen lurus dan tubulus kolektivus kortikal.²⁰

Medula ginjal adalah bagian dalam ginjal yang berwarna lebih pucat. Di sini terdapat muara duktus kolektivus ke papila renalis. Medula ginjal terdiri atas segmen lurus dari nefron (segmen tipis dan segmen tebal lengkung henle), duktus kolektivus, dan piramidal renalis yang berbentuk kerucut. Pada dasar piramid, terdapat penebalan dari korteks karena adanya kolumna Bertini. Papila, bagian apeks dari piramidal renalis, dikelilingi oleh kaliks minor. Kaliks minor akan bergabung menjadi kaliks major yang nantinya akan membentuk pelvis renalis.^{19,20}

Terdapat 2 jenis nefron yaitu nefron kortikal yang terletak di korteks ginjal dan nefron juxtamedularis yang terletak di dekat batas korteks dan medula ginjal.¹⁹ Setiap nefron terdiri dari korpuskulum renalis, tubulus kontortus proksimal, lengkung henle descendens (segmen tipis proksimal dan segmen tebal distal), dan tubulus kontortus distal. Korpuskulum renalis adalah suatu kelompok kapiler (glomerulus) yang dilapisi oleh 2 lapis sel epitel. Lapisan sel epitel ini disebut kapsula Bowman. Lapisan kapsular merupakan lapisan parietal dan tersusun dari epitel skuamus simpleks. Lapisan ini dilewati oleh filtrat urin sehingga disebut ruang urinaria. Di bagian visceral terdapat lapisan glomerular. Lapisan ini disusun oleh sel epitel yang terbentuk dari podosit (podos=kaki).²⁰

Filtrat glomerulus yang telah melewati korpuskulum renalis akan mengalir ke tubuli renalis. Setiap tubulus renalis memiliki ciri dan fungsi yang berbeda. Tubulus kontortus proksimal adalah tubulus yang berawal pada korpuskulum renalis. Tubulus kontortus proksimal dibentuk oleh epitel kolumnar simpleks dengan sitoplasma eosinofilik kuat dan bergranul. Tubulus ini terdapat di korteks dengan lumen kecil tidak rata dan memiliki *brush border*.¹⁹ Setelah melewati tubulus kontortus proksimal, urin akan mengalir melalui lengkung henle.

Lengkung henle adalah saluran berbentuk U yang terdiri dari henle descendens dan henle ascendens. Henle descendens terdiri dari 2 segmen. Segmen tipis henle descendens merupakan lanjutan dari tubulus kontortus proksimal yang epitelnya berubah menjadi epitel skuamus simpleks. Henle

ascenden juga terdiri dari 2 segmen. Segmen tipis henle ascenden memiliki struktur yang sama dengan segmen tipis henle descenden. Segmen ini, semakin ke atas, akan semakin menebal membentuk segmen tebal henle ascenden yang strukturnya sama dengan tubulus kontortus distal dan akhirnya akan menjadi tubulus kontortus distal.²¹

Tubulus kontortus distal berawal dari makula densa dan berakhir di tubulus kolektivus.²¹ Berbeda dengan tubulus kontortus proksimal, tubulus kontortus distal memiliki lumen lebih besar yang dilapisi oleh sel-sel kuboid simpleks, sitoplasma menyerap sedikit warna, dan tanpa *brush border*. Saluran terakhir sebelum menuju ke papila renalis adalah tubulus kolektivus. Tubulus ini bukan merupakan bagian dari nefron dan disusun oleh sel-sel kolumnar selapis.^{20,21}

2.2.3 Fisiologi Ginjal

Pembentukan nefron manusia telah sempurna pada saat lahir, tetapi maturasi fungsional belum terjadi sampai di kemudian hari.²² Maturasi ginjal dinilai dengan gambaran histologik glomerulus dan ukuran serta disposisi tubulus, kecepatan pertumbuhan glomerulus yang bervariasi. Pertumbuhan korteks bagian luar yang relatif cepat secara normal mengakibatkan peningkatan homogenitas nefron. Ukuran glomerulus (dengan diameter rata-rata 100 mikrometer pada saat lahir, meningkat sampai kurang lebih 300 mikrometer) juga mengikuti kurva pertumbuhan regular masa anak serta dapat melambat atau bertambah cepat oleh penyakit tertentu.²³

Pasca lahir, panjang serta volum tubulus bertambah, dengan panjang tubulus yang menjadi lebih homogen. Pertumbuhan tubulus akan mempertahankan keseimbangan glomerulotubular seiring bertambahnya kecepatan filtrasi glomerulus sesudah lahir. Pertumbuhan tubulus merupakan faktor penting dalam peningkatan kapasitas pengangkutan tubulus serta fungsi metaboliknya.²³

Fungsi glomerulus bertambah selama masa bayi awal, tetapi glomerulus imatur pun sudah dapat berfungsi begitu sirkulasi kapiler terbentuk. Peningkatan aliran darah glomerulus dan kecepatan filtrasi pada masa anak menggambarkan penambahan ukuran glomerulus serta luas permukaan bantalan kapiler.²³ Setelah lahir, kecepatan filtrasi glomerulus naik sampai pertumbuhan berhenti pada akhir umur decade ke-2. Kisaran normal kecepatan filtrasi glomerulus sesudah tahun pertama kehidupan ialah 60-80 ml/menit/m² dan menjadi 100-140 ml/menit/1,73m² saat dewasa. Untuk mempermudah perbandingan kecepatan filtrasi glomerulus anak dan orang dewasa, kecepatan tersebut distandardisasi terhadap luas permukaan tubuh (1,73 m²) dari orang dewasa berat 70 kilogram. Bahkan setelah koreksi terhadap luas permukaan tubuh, kecepatan filtrasi glomerulus anak tidak mendekati nilai kecepatan filtrasi glomerulus dewasa sampai usia tahun ke-3.²²

Ginjal merupakan organ yang memiliki banyak tugas penting dalam tubuh. Fungsi ginjal yang paling penting adalah mengekskresikan zat-zat sisa metabolisme dan bahan kimia asing. Urea, kreatinin, asam urat,

bilirubin, dan metabolit berbagai hormon adalah zat-zat sisa metabolisme yang tidak dibutuhkan lagi oleh tubuh dan harus segera dikeluarkan dari tubuh secepat ekskresinya. Ginjal juga membuang toksin dan zat asing lainnya, seperti pestisida, obat-obatan, dan zat aditif makanan.¹⁰

Fungsi ginjal lain, yang tidak kalah penting dengan ekskresi, adalah mengatur keseimbangan air dan elektrolit dalam tubuh. Untuk menjaga keseimbangan air dan elektrolit, ginjal harus mengatur kecepatan ekskresinya sesuai dengan asupan air dan elektrolit. Jika asupan meningkat, ginjal harus meningkatkan ekskresinya supaya air dan elektrolit dalam tubuh tidak berlebih. Sebaliknya, jika asupan menurun, ginjal harus menurunkan ekskresinya agar tubuh tidak kekurangan air dan elektrolit.¹⁰

Selain dua fungsi tersebut, ginjal juga mempunyai fungsi lain, yaitu:

- Mengatur osmolalitas cairan tubuh dan konsentrasi elektrolit
- Mengatur tekanan arteri
- Mengatur keseimbangan asam-basa
- Mensekresi, memetabolisme, dan mengekskresikan hormon
- Berperan dalam proses glukoneogenesis.¹⁰

Fungsi-fungsi ginjal di atas dapat terganggu karena pengaruh zat-zat toksik, seperti obat-obatan, logam berat, hasil metabolisme yang berlebihan, dan zat-zat lain yang berpotensi merusak ginjal. Zat-zat tersebut dapat menyebabkan nekrosis tubular akut, nefritis interstitial akibat obat, dan membranous glomerulonefritis. Nekrosis tubular akut adalah keadaan adanya destruksi sel epitel tubulus dan secara klinis ditandai oleh supresi

akut fungsi ginjal.²⁴ Tubulus kontortus proksimal adalah daerah yang lebih sering terjadi nekrosis dibandingkan dengan tubulus kontortus distal²⁴. Secara histologis nekrosis tubular akut menunjukkan gambaran adanya vakuolisasi yang jelas pada sitoplasma sel epitel tubulus²⁵.

2.3 EFEK FLUORIDA TERHADAP GINJAL

Ginjal adalah organ utama untuk ekskresi zat-zat sisa metabolisme.¹⁰ Fluorida yang diabsorpsi, hampir semuanya diekskresi melalui ginjal.⁴ Akibatnya, kadar fluorida dalam ginjal bisa meningkat melebihi normal.¹¹ Pada tikus yang mendapat natrium fluorida injeksi 3,6 mg fluorida/kg/jam selama 3 jam, konsentrasi fluorida terbesar ditemukan pada darah, ginjal, dan paru.²⁷ Fluorida akan masuk menembus sel membran, lalu mempengaruhi fungsi dan gambaran histologis ginjal.^{11,26}

Kasus terdahulu melaporkan adanya *cloudy swelling* di sel ginjal, jantung, dan hepar pada anak yang mengkonsumsi 200 NaF tablet, dimana 1 tablet mengandung 1 mg fluorida. Fluorida dalam air minum dapat menimbulkan kanker pada ginjal dan organ lain.²⁷

Fluorida yang masuk ke hewan dapat menyebabkan nekrosis pada ginjal.²⁷ Pemberian air minum yang mengandung 1 ppm fluorida pada tikus menunjukkan adanya hiperselularitas pada glomerulus ginjal, proliferasi sel mesangial ginjal, dan penimbunan protein pada tubulus ginjal.²⁸ Penelitian pada tahun 2006 menambahkan adanya hiperemia di glomerulus ginjal

setelah pemberian 4,9 mg NaF/kg *body mass*/24 jam dalam air minum selama 50 hari.²⁹

Inkielewicz-Stepniak I melakukan penelitian menggunakan tikus wistar sebagai hewan coba dan hasilnya adalah ekskresi fluorida dalam urin meningkat setelah pemberian NaF 12 mg/l dalam air minum. Peningkatan ini bergantung pada lamanya pemberian NaF. Semakin lama diberikan, semakin tinggi konsentrasi fluorida yang diekskresikan dalam urin.²⁶ Penelitian lain pada tikus menemukan adanya pemipihan tubulus, hilangnya *brush border* pada tubulus proksimal dan kontinuitas dari epitel tubulus saat diberi paparan fluorida secara sub kronis.¹² Perubahan histologis ginjal juga ditemukan pada pemberian fluorida secara kronik (280 hari) dengan dosis maksimal 1,9 mg/kg/hari.²⁷

Penelitian pada hewan lain, yaitu pada domba, menemukan adanya kongesti pada ginjal setelah pemberian fluorida intragastrik tunggal sebesar 9,5 mg fluorida/kg.²⁷ Penelitian pada tahun 2007, menggunakan ikan sebagai hewan coba, pemberian 15 mg NaF (=6,8 mg F ion) selama 30,60,90, dan 120 hari menunjukkan adanya perubahan histologis pada *gill*, usus, dan ginjal. Pada ginjal ditemukan penebalan kapsula Bowman, penyusutan glomerulus dan pembesaran ruang kapsula. Penyusutan lumen dan vakuolisasi sitoplasma ditemukan pada tubuli renalis.³⁰ Penelitian pada babi muda menyatakan bahwa fluorida dapat menyebabkan beberapa perubahan pada gambaran histologis ginjal, yaitu nekrosis dan atropi pada glomerulus, dilatasi pada kapsula glomerulus dan tubulus, dan lain-lain.¹¹