

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 FLOURIDE

Fluorida yang sebelumnya dikenal dengan fluorin, merupakan salah satu dari 13 element terbanyak yang ada di bumi. Sebagai zat yang bersifat sangat elektromagnetik, fluorida tidak pernah terdapat dalam keadaan bebas di alam, tetapi hanya ada dalam bentuk kombinasi dengan elemen lain sebagai garam-garam fluorida seperti kalsium fluorida (CaF_2), fluorida apeatite ($\text{C}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$), sodium monofluoridafosfat, cryolite, dan lain sebagainya. Fluorida yang berikatan dengan kation monovalen, misalnya NaF , AgF , dan KF bersifat mudah larut, sedangkan fluorida yang berikatan dengan kation divalen, misalnya CaF_2 dan PbF_2 bersifat tidak larut dalam air.^{7,8,9}

2.1.1 Sumber Fluorida

a. Lithosphere

Kandungan fluorida dalam tanah bergantung dari kedalaman tanah tersebut. Di daerah pegunungan yang sangat tinggi kandungan fluorida di dalam tanah biasanya rendah.¹⁰

b. Fluorida di dalam air

Kandungan fluorida di dalam air berbeda-bedaergantung dari keadaan hidrogeologis daerahnya. Kandungan fluorida di dalam air laut sekitar 1,2 – 1,4

mg/L, di dalam air tanah konsentrasinya mencapai lebih dari 67 mg/L, dan di atas permukaan air konsentrasinya kurang dari 0,1 mg/L^{8,10}

c. Fluorida di udara

Polusi fluorida di udara dapat disebabkan oleh proses industri, pertambangan, pembakaran batu bara, serta pupuk dan pestisida yang tidak disertai perlindungan. Pertambangan dan industri adalah sumber utama polusi fluorida di udara.¹⁰

d. Fluorida di dalam makanan dan minuman

Kandungan fluorida di dalam makanan dan yang berasal dari tumbuh-tumbuhan bergantung pada konsentrasi fluorida dalam air tanah tempat tumbuh-tumbuhan tersebut ditanam, selain itu kandungan fluorida dalam air yang digunakan untuk mengolah makanan dan minuman juga ikut mempengaruhi kadar fluorida di dalam makanan dan minuman tersebut.¹⁰

2.1.2 Metabolisme Fluorida

Sebagian besar fluoride di dalam tubuh manusia diabsorpsi melalui traktus gastrointestinal secara difusi pasif, setelah fluorida masuk ke dalam tubuh fluorida akan dengan cepat diserap oleh mukosa dan hanya dalam beberapa menit terjadi peningkatan konsentrasi fluorida di dalam plasma.¹¹

Fluorida setelah masuk ke dalam plasma secara cepat didistribusikan ke dalam cairan extracelluler maupun intracelluler di seluruh tubuh, baik ke jaringan lunak seperti jantung, paru-paru, ginjal, jaringan adiposa, hepar dan lain-lain,

namun fluorida tersimpan paling banyak pada organ yang mengalami kalsifikasi seperti tulang dan gigi.¹¹

Ekskresi fluorida dari dalam tubuh terjadi melalui beberapa jalur:

a. Ekskresi melalui traktus urinarius

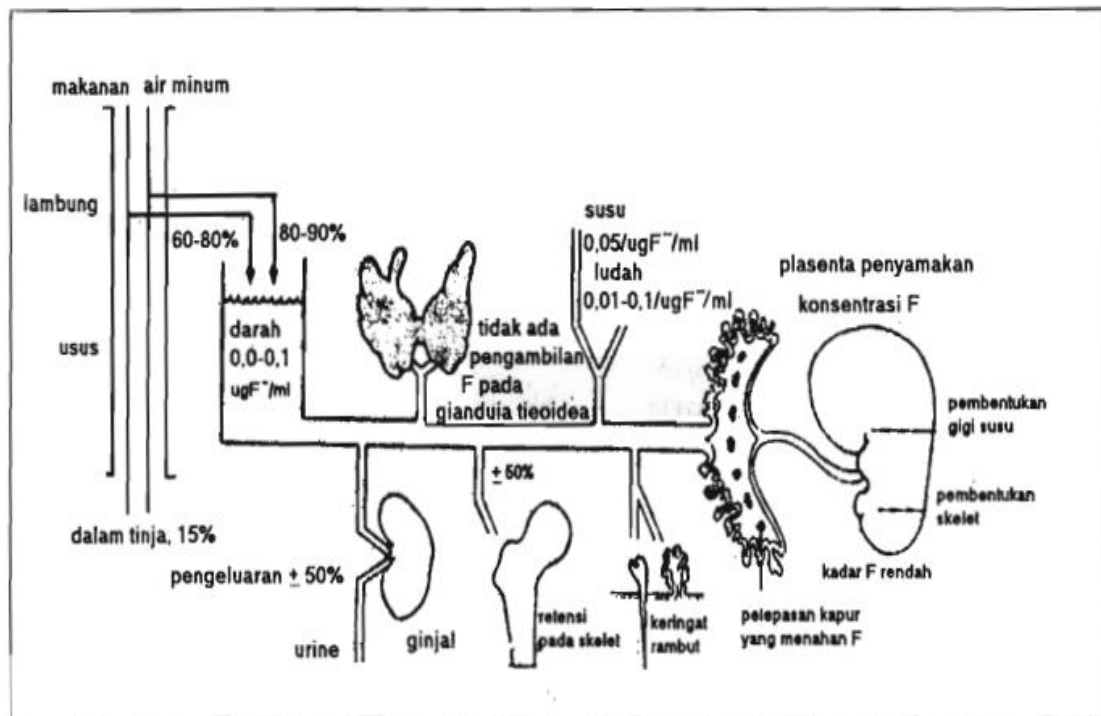
Banyak sedikitnya fluorida yang direabsorpsi kembali oleh tubulus ginjal tergantung dari pH cairan di tubulus, aliran yang masuk, dan fungsi ginjal itu sendiri. Ekskresi fluorida menurun pada orang yang mengalami gagal ginjal.¹¹

b. Ekskresi melalui ASI

Sebagian kecil fluorida dari dalam plasma berdifusi ke dalam kelenjar mammae, sehingga ASI yang dihasilkan juga mengandung fluorida.¹¹

c. Ekskresi melalui feses, keringat, dan saliva

Fluorida yang tidak diserap oleh intestinum dikeluarkan oleh tubuh bersama feses. Kandungan fluorida di dalam feses biasanya mencapai 10% dari jumlah fluorida yang dikonsumsi setiap harinya. Selain itu fluorida juga dikeluarkan bersama cairan tubuh lainnya seperti keringat dan air liur. Jumlah yang dikeluarkan bergantung dari jumlah cairan tubuh yang keluar.^{10,11}



Gambar 1. Metabolisme fluorida (Dirk, 1993)

2.1.3 Efek dan toksisitas Fluorida

The American Dental Association (ADA) mengatakan bahwa 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.¹²

Dosis toxic fluorida untuk dewasa adalah 32-64 mg/kgBB dan 5 mg/kgBB untuk anak-anak.¹³ Fluorida pada konsentrasi tinggi mengiritasi sangat kuat dan memberikan beberapa efek seperti mual, muntah, nyeri perut, diare, lemah, letih,

koma, konvulsi, cardiac arrest dan kematian. Kematian akibat toksisitas akut biasanya dihubungkan dengan keracunan enzim dan kegagalan sistem transpor.^{8,9}

Paparan fluorida dalam jangka panjang dapat dibagi menjadi 3 tipe, yaitu:

1. Fluorosis skeletal

Fluorida biasanya digunakan sebagai treatment osteoporosis. Penggunaannya dapat meningkatkan kepadatan trabekula tulang, deformitas tulang, kompresi spinal, dan keterbatasan gerak sendi, selain itu penggunaan fluorida jangka panjang juga dapat menyebabkan defisiensi kalsium dan mengganggu stimulasi pertumbuhan tulang, oleh karena itu penggunaan fluorida jangka panjang harus dikombinasikan dengan pemberian kalsium dan terkadang juga vitamin D untuk mencegah defisiensi.^{8,9}

2. Fluorosis gigi

Fluorida memberi efek yang menguntungkan untuk kesehatan gigi. Fluorida yang terdapat pada saliva maupun menempel pada plak gigi menghambat proses demineralisasi dan mempromotori proses remineralisasi pada permukaan gigi. Sehingga mencegah plak gigi berubah menjadi karies gigi.^{8,9}

Kelebihan jumlah fluorida juga dapat berdampak buruk pada gigi. Fluoridosis gigi biasanya lebih sering terjadi pada anak-anak usia 6-8 tahun. Ditandai dengan terjadinya hipoplasia atau hipomineralisasi pada enamel dan dentin gigi. Fluoridosis ringan biasanya terdapat bercak putih kecil pada enamel gigi, sedangkan pada kasus yang parah, bercak-bercak putih hampir di seluruh permukaan gigi.^{8,9}

3. Fluorosis non-skeletal

Fluorida selain menyerang tulang dan gigi, fluorida juga menyerang semua jaringan lunak seperti otak, otot, hepar, ginjal, testis, ovum, dan lain-lain. Fluorida berdifusi ke dalam membran sel, masuk ke jaringan lunak dan menyebabkan kerusakan pada jaringan lunak tersebut.^{9,10}

2.1.4 Fluorida pada pasta gigi

Menggosok gigi menggunakan pasta gigi berfluorida sudah sangat populer di negara maju maupun negara berkembang sejak tahun 1980. Berbagai macam senyawa fluorida telah diformulasikan ke dalam pasta gigi, diantaranya seperti sodium fluorida, sodium monofluoridaophospat, dan amine fluorida.¹¹ Konsentrasi 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 gigi¹².

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. Saat anak menyikat gigi menggunakan pasta gigi sebanyak 2,25 mg F (1,5 cm) dan hanya setengahnya tertelan, maka konsentrasi fluorida dalam sistem peredaran darah anak akan menjadi terlalu tinggi. Pasta gigi yang ideal untuk anak prasekolah adalah yang mengandung fluorida sebanyak 0,025% F - 0,05% F.¹⁴

2.2 HEPAR

2.2.1 Anatomi dan fisiologi hepar

Hepar merupakan kelenjar terbesar yang ada di dalam tubuh manusia dengan berat 1500 gram dan terletak di kuadran kanan atas cavum abdomen di bawah diafragma. Hepar dibagi menjadi 4 lobus, yaitu lobus dekstra, sinistra, kuadratus, dan caudatus.⁸ Lobus dextra merupakan lobus terbesar dari hepar. Lobus dextra dipisahkan dengan lobus sinistra oleh fossa vesicae felleae dan vena cava inferior. Lobus kuadratus terletak pada facies visceralis superior sedangkan lobus caudatus terletak pada facies visceralis inferior, keduanya dipisahkan dari lobus sinistra oleh ligamentum teres hepatis.¹⁵

Hepar menerima aliran darah baik dari sumber peredaran darah arteri maupun peredaran darah vena. Hepar mendapat asupan oksigen melalui arteri hepatica sinistra dan dextra yang merupakan cabang dari pleksus colicae. Aliran darah vena hepar didapat dari vena porta yang berasal dari lien dan traktus digestifus. Aliran darah vena porta masuk ke dalam sinusoid hepar dan masuk ke hepatosit, kemudian darah dari hepatosit akan dibawa lewat vena hepatica menuju vena cava inferior.^{16,17}

Hepar memiliki peranan yang penting dalam kelangsungan hidup manusia. Beberapa fungsi hepar antara lain adalah :

- Pembentukan dan sekresi empedu
- Tempat penyimpanan glycogen, yang merupakan buffer bagi glukosa darah
- Sintesa urea

- Metabolisme kolesterol dan lemak
- Sintesa dan sekresi endokrin untuk protein plasma, termasuk faktor pembekuan darah
- Detoksifikasi berbagai macam obat dan racun
- Membersihkan bakteri dari darah
- Prosesing beberapa hormon steroid dan reservoir vitamin D
- Katabolisme hemoglobin dari sel darah merah yang tidak terpakai lagi ¹⁸

2.2.2 Histologi hepar

Lobus hepar tersusun atas struktur yang dinamakan lobulus, yaitu unit mikroskopik dan fungsional dari organ hepar yang berbentuk badan (lempeng) heksagonal dan terdiri dari sel hepatosit yang tersusun radial mengelilingi vena sentralis. Diantara lempeng heksagonal terdapat kapiler-kapiler yang dinamakan sinusoid, yang dibatasi oleh sel kuffer yang berfungsi sebagai makrofag. ¹⁹

Celah disse terletak diantara sinusoid dan sel hepatosit. Celah disse berisikan sel stellata yang berperan dalam penyimpanan lemak dan vitamin A, dan proses fibrosis hepar, yaitu proses kompensasi dari hepar saat terjadi paparan negatif terus menerus sehingga menyebabkan kerusakan. ²⁰

Hepatosit berbentuk polihedral dengan inti bulat di tengah, kadang dengan inti yang besar atau inti dua karena proses mitosis untuk regenerasi. ²⁰ Hepatosit memiliki bentuk ultrastruktur yang mencerminkan bahwa sel terlibat dalam

berbagai fungsi metabolik tubuh. Sel ini kaya organel seperti mitokondria, lisosom, peroksisom, dan retikulum endoplasma baik yang kasar maupun yang halus.²¹

2.2.3 Patologi Hepar

Hepar sering mengalami kerusakan akibat penimbunan senyawa kimia, mengingat perannya dalam dalam pengumpulan, perubahan dan penimbunan metabolit-metabolit serta detoksifikasi zat-zat toksik. Kerusakan yang terjadi pada sel dibedakan menjadi kerusakan yang reversibel (degenerasi) dan ireversibel (nekrosis).²²

Perubahan struktur hepar akibat paparan zat yang dapat dilihat pada pemeriksaan mikroskopik antara lain :

a. Radang

Radang merupakan reaksi pertahanan tubuh melawan berbagai jejas. Secara mikroskopik tampak kumpulan sel-sel fagosit monosit dan polimorfonuklear¹²

b. Fibrosis

Fibrosis terjadi apabila terjadi kerusakan sel tanpa disertai regenerasi sel yang memadai. Secara makroskopik dapat berupa atrofi atau hipertrofi, tergantung kerusakan mikroskopis.¹²

c. Degenerasi

Degenerasi terjadi ada inti maupun sitoplasma. Degenerasi pada sitoplasma misalnya perlemakan, degenerasi hidropik, degenerasi hialin, degenerasi amilod, dan vakuolisasi.¹²

d. Nekrosis

Nekrosis atau kematian sel terjadi akibat degradasi progresif, yang ditandai perubahan pada nucleus yaitu kariolisis, piknosis dan karioreksis. Kariolisis adalah gambaran kromatin tampak pucat akibat aktivitas enzim DNase. Piknosis merupakan gambaran dimana inti dan DNA menggumpal, mengalami pengisutan dan bertambah basofil. Karioreksis yaitu gambaran inti yang hancur atau mengalami fragmentasi dengan sitoplasma asidofil suram bergranula.^{12,22}

Perubahan histopatologi yang terjadi pada organ hepar dipengaruhi oleh cara pemberian, dosis serta lama paparan suatu substrat.²³ Sampai dengan tahap tertentu sel mampu mempertahankan keadaan homeostasis sehingga sel tetap berfungsi normal.²⁴

2.2.4 Hepar pada Anak

Hepar pada bayi baru lahir memiliki fisiologi yang unik sebagai bagian dari proses perkembangan normal sehingga dapat mempengaruhi tingkat toksisitas hepar pada bayi dan anak-anak. Dosis yang aman bagi dewasa normal mungkin

memiliki efek toksik pada bayi dan anak-anak, hal ini dikarenakan jumlah hepatosit pada bayi baru lahir jumlahnya <20% hepatosit pada dewasa normal.²⁵

Hepar pada neonatus dapat memetabolisme beberapa xenobiotik, namun pada sebagian besar zat waktu paruhnya mengalami perpanjangan bila dibandingkan dengan waktu paruh pada dewasa normal. Maturasi hepar pada tahun pertama kehidupan terjadi secara cepat dan signifikan, sedangkan eliminasi obat yang paling cepat ditemukan pada usia sekolah dan dewasa. Sitokrom P450 pada neonatus berkisar antara 0,3 nmol/mg protein, sedangkan pada dewasa mencapai 0,5 nmol/mg protein. Sitokrom P450 cenderung untuk meningkat seiring dengan pertambahan usia, namun umur transisinya belum diketahui secara pasti.²⁵

Salah satu fungsi hepar adalah menghasilkan cairan empedu yang berperan dalam mengekskresikan produk endogen yang tidak terpakai dan mengkonjugasi glukoronid dan glutathion dari beberapa xenobiotik. Pada neonatus kemampuan hepar untuk mensintesis dan mengekskresi cairan empedu masih belum terlalu matang, hal ini menyebabkan neonatus lebih rentan mengalami kolestasis akibat toksikasi.²⁵

Aktifitas dari beberapa enzim pada fetus meningkat dan mengalami penurunan pada perkembangan postnatal, seperti thimidine kinase dan ornithine dekarboksilase, sedangkan enzim lain seperti fruktosa-1,6-diphosphatase dan aspartase aminotranferase mengalami peningkatan selama perkembangan postnatal. Beberapa enzim sudah dihasilkan sejak dalam kandungan dan terus meningkat saat postnatal, contohnya uridine 5-diphosphate glukoronil transferase.

Alanine aminotransferase (ALT) dan alkohol dehidrogenase dihasilkan saat neonatus dan mencapai kadar maksimalnya pada masa penyapihan.²⁵

2.3 Efek Fluorida Terhadap Hepar

Fluorida dapat menyebabkan perubahan pada struktur hepar, termasuk perubahan degeneratif dan inflamasi. Penelitian Shashi dan Thapar (2001) membuktikan adanya peningkatan nekrosis hepatoseluler, perubahan degenerasi, hiperplasia hepatic, vakuolisasi pada hepatosit dan nekrosis centrilobular pada hewan yang diberikan fluorida.²⁶

Berdasarkan penelitian terhadap 210 anak-anak yang tinggal di daerah yang kadar fluorida dalam airnya 0,61-5,69 ppm, pada anak-anak yang mengkonsumsi lebih dari 2 ppm fluorida setiap harinya ditemukan adanya peningkatan enzim lactic dehidrogenase (LDH) dalam darah mereka (indikator kerusakan hepar) dan peningkatan level NAG dan γ -GT pada urin mereka (penanda kerusakan ginjal), namun tidak didapatkan adanya perbedaan yang signifikan pada total protein (TP), albumin (ALB), aspartat transaminase (AST), dan alanin transaminase (ALT) pada serum, sehingga dapat disimpulkan pemberian fluoride lebih dari 2 ppm dapat menyebabkan kerusakan pada fungsi hepar dan ginjal pada anak-anak.^{27,28}