

Gambaran Histopatologi Villi Khorialis pada Pasien Abortus Spontan dengan Pemakaian Amalgam pada Tambalan Gigi

Dyah Ari Nuraida, Dik Puspasari, Sarjadi

Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi
Semarang

ABSTRAK

Latar belakang

Amalgam adalah paduan merkuri (Hg), di mana merupakan bahan tambalan gigi yang digunakan sejak 150 tahun lalu. Merkuri dapat menginduksi abortus spontan dengan mengganggu proses fertilisasi dan implantasi, dengan merusak sel, protein, molekul serta genetik yang berperan pada proses kehamilan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisa gambaran histopatologi pada pasien abortus spontan dengan pemakaian amalgam sebagai tambalan gigi.

Metode

Penelitian deskriptif murni, dengan desain *cross sectional*. Subyek penelitian adalah 50 pasien abortus spontan di RSUP Dr. Kariadi Semarang yang dilakukan wawancara dan pemeriksaan histopatologi villi khorialis. Subyek penelitian dilakukan penilaian dengan memberikan skor pada pemakaian amalgam dan abnormalitas villi khorialis.

Hasil

Responden yang menggunakan amalgam sebanyak 36 (72%), terbanyak 1-2 gigi (56%), dengan lama 5 sampai 15 tahun (42%), suami sebanyak 44 (88%), terbanyak 1-2 gigi (80%), dengan lama 5 sampai 15 tahun (62%), anggota rumah sebanyak 29 (58%), dengan lama tinggal kurang dari 5 tahun. Avaskularisasi villi sebanyak 100%, terbanyak fibrosis pada skor 2(38%), degenerasi fibrinoid pada skor 1 (48%), degenerasi hidropik pada skor 1 (80%), abnormalitas sel trofoblast pada skor 2 (38%).

Kesimpulan

Pasien abortus spontan dengan pemakaian amalgam sebagai tambalan gigi mempunyai abnormalitas gambaran villi khorialis yang berupa avaskular, fibrosis, degenerasi fibrinoid, degenerasi hidropik dan abnormalitas sel trofoblas.

Kata kunci: abortus spontan, amalgam, villi khorialis.

ABSTRACT

Background

Amalgam is an alloy of mercury (Hg), which has been used as tooth's fillings since 150 years ago. Mercury induced spontaneous abortion, by interfered fertilization and implantation process by damaged cells, proteins, molecular and genetic. The aim of this study to analyze chorionic villous histopathological feature of spontaneous abortion patients with dental amalgam fillings.

Methods

This is a true descriptive studies with cross-sectional design. Subjects were 50 patients of Spontaneous Abortion that interviewed and examined histopathological of chorionic villous. Scoring of using amalgam and abnormalities chorionic villous were examined.

Results

Respondents who used amalgam is 36 (72%), mostly 1-2 teeth (56%), for 5 to 15 years (42%). Their husbands using amalgam were 44 (88%), mostly 1-2 teeth (80%), for 5 to 15 years (62%). Respondents had 29 family members were used amalgam (58%), with a length of stay less than 5 years. Avascular villous is 100percent, mostly fibrosis at score 2 (38%), fibrinoid degeneration at score 1 (48%), hydropic degeneration at score 1 (80%), and abnormalities of trophoblast at score 2 (38%).

Conclusion

Spontaneous abortion patients with amalgam dental fillings have chorionic villous abnormality of vascularization, fibrosis, fibrinoid degeneration, hydropic degeneration and trophoblast.

Key words: amalgam, chorionic villous, spontaneous abortion.

PENDAHULUAN

Abortus spontan didefinisikan sebagai proses berakhirnya kehamilan atau keluarnya jaringan fetus sebelum usia 20 minggu, atau dengan berat kurang dari 500 gram.¹ Prevalensi abortus spontan mencapai 10-15% dari seluruh kehamilan², dan sebanyak 12-15% terjadi antara usia kehamilan 7-12 minggu². Profil Kesehatan Indonesia tahun 2011 mencatat 32.957(3,3%) persalinan keguguran dari seluruh kasus kehamilan.³ Penyebab utama dari kejadian abortus tidak diketahui. Faktor risiko yang dapat menyebabkan kejadian ini adalah usia orangtua, infeksi, konsumsi alkohol dan kafein, ataupun kelainan kromosom dan gen.⁴

Amalgam adalah paduan merkuri (Hg), dimana merupakan bahan tambalan gigi yang digunakan sejak 150 tahun lalu, karena mudah digunakan, biaya rendah, kekuatan dan daya tahan yang baik dan efek bakteriostatik.⁵ Tahun 2001, Mackert dan Wahl melaporkan bahwa lebih dari 75% kasus perbaikan gigi di USA menggunakan amalgam. ADA memperkirakan lebih dari 70 juta kasus perbaikan gigi di USA dengan menggunakan amalgam, di mana diperkirakan kondisi ini lebih tinggi di negara berkembang.⁶ *Food and Drug Association (FDA)* tahun 2013 mengklasifikasikan amalgam dari kelas I (low risk) menjadi Kelas II (risiko sedang), karena bahan yang dilepaskan oleh amalgam tidak cukup tinggi untuk mengancam kesehatan manusia⁷.

Vahter dan kawan kawan meneliti kandungan merkuri darah dan urin ibu hamil, air susu Ibu, dan tali pusat bayi yang menunjukkan konsentrasi merkuri talipusat meningkat 2 kali dibanding di darah ibu, dan konsentrasi merkuri pada saat laktasi lebih rendah dari saat kehamilan.⁸ Rohland dan kawan kawan membandingkan antara wanita asisten dokter gigi yang bekerja dengan paparan dengan wanita yang tidak terpapar amalgam, dimana didapatkan wanita yang terpapar tingkat fertilitasnya lebih rendah dari kontrol.⁹

Penelitian Gretha Z dan Sutiman menunjukkan sebagian besar penyakit terkait dengan keberadaan Hg dalam tubuh manusia. Penelitian dari sudut pandang nanobiologi ini, menyebutkan bahwa Hg dalam bentuk gas bersifat sebagai sensitizer sinar matahari yang mempunyai panjang gelombang <200nm. Peristiwa ini akan menghasilkan radikal bebas Hg ukuran <100 nm yang sangat mudah

memasuki tubuh manusia. Radikal ini bisa berada pada sel apapun pada daerah untaian DNA. Keberadaannya akan mempengaruhi sistem dalam sel akibat medan elektromagnetik yang terpancar, yang akan bertambah kuat apabila ikatan biradikal yang terjadi bertambah banyak didalam sel.^{10,11}

Penelitian gambaran villi khorialis pada pasien abortus spontan belum pernah dilakukan di Indonesia, sedangkan Indonesia merupakan negara berkembang dengan pemakaian amalgam sebagai tambalan gigi cukup besar, sehingga penelitian ini bertujuan untuk menganalisa gambaran histopatologi villi khorialis pada pasien abortus spontan dengan pemakaian amalgam sebagai tambalan gigi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif murni dengan desain *cross sectional*. Populasi penelitian adalah seluruh pasien abortus spontan yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Subyek penelitian adalah 50 pasien abortus, dilakukan wawancara dan pengisian kuesioner amalgam serta dilakukan pemeriksaan histopatologi villi khorialis dari kerokan endometrium responden. Kuesioner amalgam meliputi jumlah dan lama pemakaian amalgam responden, suami, dan anggota yang tinggal di dalam rumah responden. Skor 1 apabila tidak memakai gigi amalgam, skor 2 bila jumlah gigi amalgam sebanyak 1-2, skor 3 bila gigi amalgam sebanyak 3-4 dan skor 4 bila lebih dari 5 gigi yang beramalgam. Skor 1 apabila tidak memakai gigi amalgam, skor 2 bila lama pemakaian gigi amalgam sebanyak 1-2, skor 3 bila gigi amalgam sebanyak 3-4 dan skor 4 bila lebih dari 5 gigi yang beramalgam. S Penilaian villi khorialis dilakukan pada 5 lapangan pandang dengan pembesaran 100x, tiap lapangan pandang dinilai 5 villi yang terbesar. Villi khorialis dinilai avaskularisasi, fibrosis, degenerasi fibrinoid, degenerasi hidropik, dan abnormalitas sel trofoblast. Penilaian dilanjutkan dengan menilai skor prosentase dari 25 villi yang diperiksa. dengan memberi skor 1-4 menurut prosentase villi yang mengalami abnormalitas. Skor 1 apabila mengenai 1-25% villi, skor 2 apabila mengenai 26-50% villi, skor 3 bila mengenai 51-75% villi, dan skor 4 bila lebih dari 75% villi.

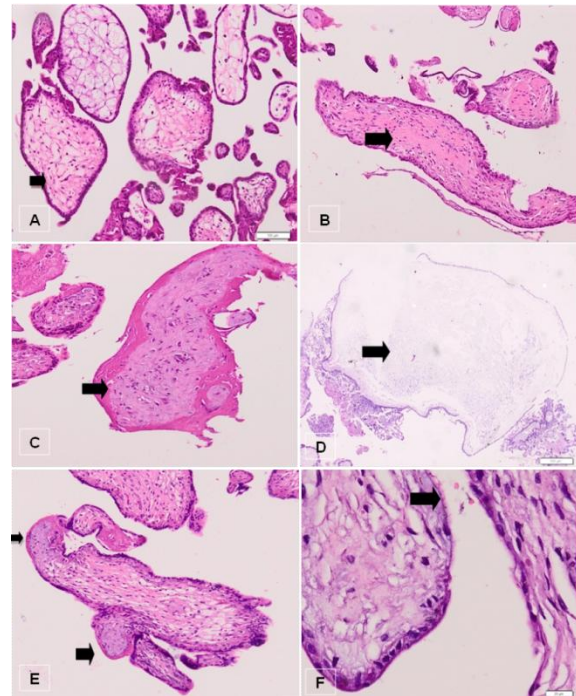
HASIL

Data deskriptif usia kehamilan, riwayat abortus, jumlah dan lama pemakaian amalgam responden, usia suami, jumlah dan lama pemakaian amalgam suami, adanya pemakaian amalgam anggota dalam rumah dan lama tinggal dengan anggota dalam rumah dapat dilihat pada Tabel 1. Tabel 2 dan 3 menunjukkan jumlah riwayat partus dan abortus menurut jumlah dan lama pemakaian amalgam. Perubahan gambaran histopatologi menurut usia responden ditunjukkan pada Tabel 4. Perubahan gambaran histopatologi menurut jumlah pemakaian amalgam ditunjukkan pada Tabel 5. Perubahan gambaran histopatologi menurut lama pemakaian amalgam ditunjukkan pada Tabel 6.

Tabel 1. Analisa deskriptif responden menurut kelompok usia responden.

	15-25 tahun	26-35 tahun	36-45 tahun	Frekuensi
Usia kehamilan				
0-10 minggu	7 (14%)	7 (14%)	3 (6%)	17 (34%)
11-20 minggu	9 (18%)	9 (18%)	15 (30%)	33 (66%)
Riwayat partus				
Belum pernah	12 (24%)	6 (12%)	3 (6%)	21 (42%)
Pernah	4 (8%)	10 (20%)	15 (30%)	29 (58%)
Riwayat abortus				
Tidak	16 (32%)	10 (20%)	2 (4%)	28 (56%)
Pernah	0 (0%)	6 (12%)	16 (32%)	22 (44%)
Jumlah gigi amalgam				
Tidak ada	10 (20%)	4 (8%)	0 (0%)	14 (28%)
1-2 gigi	6 (12%)	11 (22%)	11 (22%)	28 (56%)
3-4 gigi	0 (0%)	1 (2%)	6 (12%)	7 (14%)
>5 gigi	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)
Lama pemakaian gigi amalgam				
Tidak ada	10 (20%)	4 (8%)	0 (0%)	14 (28%)
< 5 tahun	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
5s/d 15 tahun	6 (12%)	8 (16%)	7 (14%)	21 (42%)
>15 tahun	0 (0%)	4 (8%)	11 (22%)	15 (30%)
Usia suami				
15-25 th	11 (22%)	1 (2%)	0 (0%)	12 (24%)
26-35 th	5 (10%)	11 (22%)	0 (0%)	16 (32%)
36-45 th	0 (0%)	4 (8%)	15 (30%)	19 (38%)
46-55 th	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)
Jumlah gigi amalgam suami				
Tidak ada	2 (4%)	3 (6%)	1 (2%)	6 (12%)
1-2 gigi	14 (28%)	10 (20%)	16 (32%)	40 (80%)
3-4 gigi	0 (0%)	3 (6%)	1 (2%)	4 (8%)
>5 gigi	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Lama pemakaian gigi amalgam suami				
Tidak ada	2 (4%)	3 (6%)	1 (2%)	6 (12%)
< 5 tahun	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
5s/d 15 tahun	14 (28%)	11 (22%)	6 (12%)	31 (62%)
>15 tahun	0 (0%)	2 (4%)	9 (18%)	11 (22%)
Amalgam anggota rumah				
Tidak ada	9 (18%)	6 (12%)	6 (12%)	21 (42%)
Ada	7 (14%)	10 (20%)	12 (24%)	29 (48%)
Lama tinggal bersama anggota				
Tidak	9 (18%)	6 (12%)	6 (12%)	21 (42%)
<5 tahun	7 (14%)	10 (20%)	12 (24%)	29 (58%)
>5 tahun	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Jumlah	16 (32%)	16 (32%)	18 (36%)	

Foto mikroskopik villi khorialis.



Gambar 1. Foto mikroskopik gambaran histopatologi villi khorialis. A. Vaskularisasi berkurang, B. Fibrosis, C. Degenerasi fibrinoid, D. Degenerasi hidrofik, E. Sel trofoblast berkurang. (pembesaran 100x) F. Villi khorialis yang tidak dilapisi sel trofoblast yang sempurna (pembesaran 400x). (Foto Dyah Ari, 2014)

Tabel 2. Analisa deskriptif riwayat partus dan abortus menurut jumlah gigi amalgam.

	Tidak ada	1-2 gigi	3-4 gigi	5/lebih gigi	Frekuensi
Riwayat partus					
Belum pernah	6 (12%)	12 (24%)	2 (4%)	1 (2%)	21 (42%)
Pernah	8 (16%)	16 (32%)	5 (10%)	0 (0%)	29 (58%)
Riwayat abortus					
Belum pernah	11 (22%)	14 (28%)	3 (6%)	0 (0%)	28 (56%)
Pernah	3 (6%)	14 (28%)	4 (8%)	1 (2%)	22 (44%)

Tabel 3. Analisa deskriptif riwayat partus dan abortus menurut lama pemakaian gigi amalgam.

	Tidak ada	<5 tahun	5-15 tahun	>15 tahun	Frekuensi
Riwayat partus					
Belum pernah	6 (12%)	0 (0%)	8 (16%)	7 (14%)	21 (42%)
Pernah	8 (16%)	0 (0%)	13 (26%)	8 (16%)	29 (58%)
Riwayat abortus					
Belum pernah	11 (22%)	0 (0%)	12 (24%)	5 (10%)	28 (56%)
Pernah	3 (6%)	0 (0%)	9 (18%)	10 (20%)	22 (44%)

Tabel 4. Analisa deskriptif villi khorialis menurut kelompok usia responden.

	15-25 tahun	26-35 tahun	36-45 tahun	Frekuensi
Avaskularisasi				
1 s/d 25%	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
26 s/d 50%	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
51 s/d 75%	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
>75%	16 (32%)	16 (32%)	18 (36%)	50 (100%)
Fibrosis villi				
1 s/d 25%	3 (6%)	3 (6%)	1 (2%)	7 (14%)
26 s/d 50%	7 (14%)	6 (12%)	6 (12%)	19 (38%)
51 s/d 75%	4 (8%)	2 (4%)	6 (12%)	12 (24%)
>75%	2 (4%)	5 (10%)	5 (10%)	12 (24%)
Degenerasi fibrinoid				
1 s/d 25%	8 (16%)	9 (18%)	7 (14%)	24 (48%)
26 s/d 50%	6 (12%)	5 (10%)	10 (20%)	21 (42%)
51 s/d 75%	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	2 (4%)
>75%	1 (2%)	2 (4%)	0 (0%)	3 (6%)
Degenerasi hidropik				
1 s/d 25%	11 (22%)	13 (26%)	16 (32%)	40 (80%)
26 s/d 50%	4 (8%)	1 (2%)	0 (0%)	5 (5%)
51 s/d 75%	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	3 (6%)
>75%	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)	2 (4%)
Abnormalitas sel trofoblas				
1 s/d 25%	6 (12%)	6 (12%)	2 (4%)	14 (28%)
26 s/d 50%	6 (12%)	4 (8%)	9 (18%)	19 (38%)
51 s/d 75%	2 (4%)	4 (8%)	7 (14%)	13 (26%)
>75%	2 (4%)	2 (4%)	0 (0%)	4 (8%)

Tabel 5. Analisa deskriptif villi khorialis pada kelompok jumlah gigi amalgam.

	Tidak ada	1-2 gigi	3-4 gigi	5/lebih gigi	Frekuensi
Avaskularisasi villi					
1 s/d 25%	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
26 s/d 50%	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
51 s/d 75%	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
>75%	14 (28%)	28 (56%)	7 (14%)	1 (2%)	50 (100%)
Fibrosis villi					
1 s/d 25%	3 (6%)	4 (8%)	1 (2%)	0 (0%)	9 (18%)
26 s/d 50%	5 (10%)	11 (22%)	3 (6%)	0 (0%)	19 (38%)
51 s/d 75%	4 (8%)	5 (10%)	2 (4%)	1 (2%)	12 (24%)
>75%	2 (4%)	8 (16%)	2 (4%)	0 (0%)	12 (24%)
Degenerasi fibrinoid villi					
1 s/d 25%	9 (18%)	11 (22%)	4 (8%)	0 (0%)	24 (48%)
26 s/d 50%	3 (6%)	14 (28%)	3 (6%)	1 (2%)	21 (42%)
51 s/d 75%	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)
>75%	1 (2%)	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (6%)
Degenerasi hidropik villi					
1 s/d 25%	9 (18%)	24 (48%)	6 (12%)	1 (2%)	40 (80%)
26 s/d 50%	4 (8%)	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	5 (10%)
51 s/d 75%	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (6%)
>75%	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)
Abnormalitas sel trofoblas villi					
1 s/d 25%	8 (16%)	5 (10%)	1 (2%)	0 (0%)	14 (28%)
26 s/d 50%	3 (6%)	12 (24%)	4 (8%)	0 (0%)	19 (38%)
51 s/d 75%	1 (2%)	9 (18%)	2 (4%)	1 (2%)	13 (26%)
>75%	2 (4%)	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (8%)

Tabel 6. Analisa deskriptif villi khorialis pada kelompok lama pemakaian amalgam gigi.

	Tidak ada	<5 tahun	5-15 tahun	>15 tahun	Frekuensi
Avaskularisasi villi					
1 s/d 25%	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
26 s/d 50%	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
51 s/d 75%	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
>75%	14 (28%)	28 (56%)	7 (14%)	1 (2%)	50 (100%)
Fibrosis villi					
1 s/d 25%	3 (6%)	0 (0%)	3 (6%)	3 (6%)	9 (18%)
26 s/d 50%	5 (10%)	0 (0%)	8 (16%)	6 (12%)	19 (38%)
51 s/d 75%	4 (8%)	0 (0%)	5 (10%)	3 (6%)	12 (24%)
>75%	2 (4%)	0 (0%)	5 (10%)	5 (10%)	12 (24%)
Degenerasi fibrinoid villi					
1 s/d 25%	9 (18%)	0 (0%)	12 (24%)	3 (6%)	24 (48%)
26 s/d 50%	3 (6%)	0 (0%)	7 (14%)	11 (22%)	21 (42%)
51 s/d 75%	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	2 (4%)
>75%	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)	3 (6%)
Degenerasi hidropik villi					
1 s/d 25%	9 (18%)	0 (0%)	16 (32%)	15 (30%)	40 (80%)
26 s/d 50%	4 (8%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	5 (10%)
51 s/d 75%	1 (2%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	3 (6%)
>75%	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	2 (4%)
Abnormalitas sel trofoblas villi					
1 s/d 25%	8 (16%)	0 (0%)	6 (12%)	0 (0%)	14 (28%)
26 s/d 50%	3 (6%)	0 (0%)	9 (18%)	7 (14%)	19 (38%)
51 s/d 75%	1 (2%)	0 (0%)	5 (10%)	7 (14%)	13 (26%)
>75%	2 (4%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)	4 (8%)

DISKUSI

Abortus spontan didefinisikan sebagai proses berakhirnya kehamilan atau keluarnya jaringan fetus sebelum usia 20 minggu, atau dengan berat kurang dari 500 gram.¹ Keberhasilan proses kehamilan tergantung pada kualitas embrio, endometrium ibu, dan sistem imun ibu terhadap embrio. Kualitas embrio sangat ditentukan dari kualitas oosit yang berasal dari ibu (responden) dan spermatozoa yang berasal dari ayah (suami responden). Oosit dan spermatozoa yang matur, dengan kromosom dan DNA yang normal, akan mempengaruhi perkembangan embrio. Kesiapan endometrium sebagai tempat implantasi tergantung pada kualitas embrio dan status hormonal dan *growth-factor* ibu. Status hormonal ibu, yaitu estrogen dan progesterone, berperan regulasi proliferasi sel endometrial, proliferasi dan sekresi epitel kelenjar, serta transformasi stroma desidual. Faktor ketiga yang berperan dalam keberhasilan kehamilan adalah respon immune ibu terhadap embrio.¹²⁻¹⁵

Usia responden, usia suami, jumlah dan lama pemakaian amalgam responden dan suami sangat mempengaruhi kualitas 3 faktor yang berperan dalam keberhasilan kehamilan. Usia responden dan suami terbanyak mempunyai usia di atas 35 tahun. Hasil ini sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan peningkatan usia akan meningkatkan risiko kegagalan kehamilan. Usia yang semakin tua pada sebagian kepustakaan dihubungkan dengan tingkat radikal bebas yang tinggi, sehingga mempengaruhi kualitas sperma dan oosit. Kualitas sperma dan oosit yang buruk akan mempengaruhi sinyal dari zigot ke endometrium serta mempengaruhi pertumbuhan dari villi khorialis, sehingga abortus tidak bisa dihindarkan.¹⁶⁻¹⁸

Villi khorialis dari responden menunjukkan adanya abnormalitas. Hilangnya vaskularisasi, fibrosis, degenerasi fibrinoid, degenerasi hidropok dan abnormalitas villi dengan berbagai derajat terlihat pada seluruh responden. Penelitian ini sedikit berbeda dengan penelitian UI haq menyebutkan pada sebanyak 97% villi yang diteliti mempunyai abnormalitas yang meliputi avaskular 75%, fibrosis 85% dan degenerasi fibrinoid 74%.^{19,20}

Pemakaian amalgam pada responden, suami, dan anggota dalam rumah responden mempengaruhi ketiga faktor tersebut di atas. Penelitian Cordier menyebutkan risiko abortus spontan pada istri akan meningkat pada suami yang terpapar merkuri.²¹ Penelitian Rowland AS juga menyebutkan peningkatan infertilitas pada asistent dokter gigi yang terpapar amalgam.⁹

Amalgam mengandung merkuri. Merkuri merupakan unsur yang terbanyak dalam amalgam. Merkuri mudah teroksidasi dengan peningkatan suhu, aktivitas grinding dan pengunyahan menghasilkan senyawa gas yang dapat tersebar di udara sekitarnya. Hg mempunyai 2 elektron terluar dan akan cepat menyerap energi yang dilepaskan sinar ultra violet C dengan mempunyai panjang gelombang kurang dari 200 nm. Penyerapan energi ini akan menghasilkan Hg* yang lebih reaktif. Hg* akan membentuk Hg^{o+} dengan melepaskan elektron. Hg^{o+} dapat berikatan Hg^{o+} menjadi ikatan biradikal (Hg^{o+} Hg^{o+}) yang sangat reaktif. Elektron bebas yang dihasilkan akan bereaksi dengan air, O₂ dan N₂ menghasilkan H₂O⁻, O₂⁻, dan N₂⁻. Elektron yang dibebaskan akan membentuk medan elektromagnet. Medan

elektromagnet yang dihasilkan akan mengubah medan diamagnetik sel menjadi paramagnetic.^{10,11}

Hg* sebagai radikal akan berikatan langsung dengan unsur-unsur dalam pembentuk protein ataupun lipid yang terdapat pada membran sel. Protein ataupun lipid yang mengikat radikal bebas ini akan mengganggu fungsi dari membrane sel, sehingga terjadi gangguan pada proses *transport exchange*. Ion Ca²⁺, H₂O, Na akan meningkat, sedangkan ion K akan menurun. Peningkatan C²⁺ akan menyebabkan kerusakan sitosol, disfungsi mitokondria dan sitoskeleton. Disfungsi mitokondria dapat meningkatkan permeabilitas membran mitokondria terhadap K⁺, dan menghilangkan potensial membran mitokondria yang berakibat hilangnya Ca²⁺ mitokondria, dan hambatan uptake Ca²⁺. Kondisi ini dapat menginduksi aktivitas enzim *Cytokrom C oxidase (CCO)*, *superoxide dismutase (SOD)*, *succinate dehydrogenase (SDH)* yang mengakibatkan turunnya rasio respirasi sel sehingga menghambat siklus asam tricarboxylic dan teraktivasinya caspase dan apoptosis.^{10,11,18}

Influks H₂O dan Natrium akan menyebabkan pembengkakan sel dan hilangnya mikrovilli blebs. Adanya enzim yang dihasilkan lisosom juga akan merusak sel. Jejas yang terus menerus dalam sel akan menyebabkan sel menjadi piknotik, mengecil, hiperkromatik hingga terjadi karioreksis dan berlanjut kariolisis.^{18,24}

Radikal Hg*, Hg^{o+}, ataupun ikatan biradikal (Hg^{o+} Hg^{o+}) mempunyai ukuran sangat kecil (kurang dari 10 nanometer), sehingga dapat langsung masuk ke dalam sel yang berukuran 1 mikrometer, tanpa merusak membran sel. Radikal-radikal ini dapat langsung berikatan dengan DNA inti. Radikal-radikal Hg ini akan menggantikan salah satu atau lebih unsur dalam asam nukleat. Perubahan ikatan dalam asam nukleat ini akan membentuk kodon dan anti kodon dalam proses translasi dan transkripsi yang berbeda dari asam nukleat sebelum berikatan dengan Hg. Perubahan-perubahan ini dapat ini akan menghasilkan perubahan gen, protein atau enzim. Kondisi ini dapat pula disebabkan oleh electron-elektron yang terlepas saat terjadinya radikal Hg^{o+} dan biradikal yang mengubah medan magnetic sel dari diagnetik menjadi paramagnetic. Perubahan gen atau protein ini bila mengenai sel-sel dalam ovarium ataupun testis akan

menghasilkan oosit dan spermatozoa yang membawa DNA atau protein radikal. Oosit dan spermatozoa ini apabila berfusi akan menghasilkan zigot yang ber-DNA atau protein radikal. Zigot/embrio yang “cacat” akan memberikan suatu sinyal yang direpson penolakan oleh sel endometrium dari ibu.^{10,11,22-24}

Proses kehamilan melibatkan berbagai hormonal dalam tubuh ibu. Hormon progesteron dihasilkan oleh ovarium akan mempengaruhi sel-sel endometrium untuk berubah menjadi desidua yang siap untuk implantasi embrio. Hormon ini timbul dari sinyal endokrin antara ovarium-hipofise-hipotalamus. Elektron yang mengubah medan magnetic pun akan mengganggu sinyal-sinyal antara hormone dan organ yang dipengaruhinya, serta gangguan sinyal antara ovarium-hipofise-hipotalamus. Hormon-hormon yang dihasilkan dari ikatan radikal Hg dengan protein akan mempengaruhi dari fungsi hormon tersebut menjadi berlebihan atau berkurang. Hormon progesterone yang dihasilkan dari kondisi tersebut akan mengakibatkan sel-sel endometrium belum siap untuk implantasi, sehingga timbul abortus.^{10,11,22,23}

Paparan amalgam dialami oleh seluruh responden, karena gigi amalgam responden, suami, ataupun anggota dalam rumah responden, namun sebanyak 22% diantaranya mempunyai riwayat abortus, dan 29% pernah melahirkan. Hal ini dapat terjadi karena sifat paparan terhadap sel yang “unpredictable”, maksudnya bahwa radikal Hg ini dapat masih beredar dalam tubuh, atau belum mengenai sel-sel ovarium, endometrium dan testis, sehingga produksi dari oosit, spermatozoa, dan sinyal komunikasi sel dengan endometrium ibu masih berlangsung baik. Hipotesa yang lain, bahwa paparan amalgam dalam konsentrasi rendah pada perkembangan oosit, spermatozoa, dan endometrium ibu, sehingga embrio masih ditoleransi oleh tubuh, namun embrio yang terbentuk membawa radikal bebas Hg* atau Hg^{o+}, hal ini perlu dibuktikan lebih lanjut dengan menilai tumbuh kembang anak yang dilahirkannya.

KESIMPULAN

Pasien abortus spontan dengan pemakaian amalgam sebagai tambalan gigi mempunyai abnormalitas gambaran villi khorialis yang berupa avaskular, fibrosis, degenerasi fibrinoid, degenerasi hidropik dan abnormalitas sel trofoblas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gupta S, Agarwal A, Banerjee J, Alvarez JG. The role of oxidation stress on spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss: a systemic review. *Obstet Gynecol.* 2007; 62: 335-44.
2. Crum CP. Female genital tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, eds. *Robbins and Cotran, Pathologic basis of disease.* 8th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010.
3. Profil Data Kesehatan Indonesia Tahun 2011. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2012.
4. Dagmar K Kalousek, Luc L Oligny. Pathology of abortion: the embryo and the previable fetus. In: *Potter's Pathology of the fetus, infant and child, second edition.* Edited by: enid gilber-barness. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007.
5. Rathone M, Singh A, Pant VA. The dental amalgam toxicity fear: a myth or actuality. *Toxicol Int.* 2012; 19: 81-2.
6. Ucar Y, Brantley WA. Review article. Biocompatibility of dental amalgam. *Int J Dent.* 2011: 1-7.
7. FDA Issues Final Regulation on Dental Amalgam. [cited 2013 Agt 28]. Available from: URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/Pressannouncements/ucm173992.htm>.
8. Vahter M, Akesson A, Birger L, Bjuors U, Schultz A, Berglund M. Longitudinal study of methyl mercury and inorganic mercury in blood and urine of pregnant and lactating women, as well as in umbilical cord blood. *Environ Res.* 2000; 84: 186-94.
9. Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR, Shore DL, Shy CM, Wilcox AJ. The effect occupational exposure to mercury vapour on the fertility of female dental assistant. *Occup Environ Med.* 1994; 51: 28-34.
10. Zahar G, Sutiman. Mercury is the precursor of the disease. 2011. [cited 2013 Agt 28]. Available from: URL: <http://divinecigarette.com/web/?p=570>.
11. Sumitro BS. Study on biradical based complex structure: a possible way to find out natural nanoparticles from the human body. [serial on the internet]. 2011 [cited 2013 July 21]. Available from: URL: <http://www.smartbio.org>.

12. Szczygiet M, Kurpisz M. Chromosomal anomalies in human gametes and pre-implantation embryo, and their potential effect on reproduction. *Andrologia*. 2001; 33: 249-65.
13. Mallia JV, Das DK, Maitra A. Role of HLA in human pregnancy. *Int J Hum Genet*. 2012; 12: 33-6.
14. Nieuwenhoven ALV, Heineman MJ, Faas MM. The immunology of succesfull pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2003; 9: 347-57.
15. Choudhury SR, Knapp LA. Human reproductive failure I: immunological factors. *Hum Reprod Update*. 2000; 7: 113-34.
16. Kim SH. Role of reactive oxygen species, mitogen-activated protein kinase and signalling cascade in mercury immunotoxicity. A dissertation submitted to the Graduate Faculty of the University of Goergia in partial fulfillment of the requirement for the degree. 2003.
17. Nascimento JL, Oliveira KRM, Crespo-Lopez ME, Macchi BM, Maues LAL, Pinheiro MN, *et al*. Methylmercury neurotoxicity and antioxidant defenses. *Indian J Med Res*. 2008; 128: 373-82.
18. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Cellular responses to stress and toxic insults: adaptation, injury and death. In: Robbins and Cotran, *Pathologic Basis of Disease*. 8th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010.
19. Ul-Haque A, Siddique S, Jafari MM, Hussain I. Pathology of chorionic villi in spontaneous abortion. *Int J Pathol*. 2004; 2: 5-9.
20. Mazur MT, Kurman RJ. Pregnancy, abortion, and ectopic pregnancy. In: *Diagnosis of endometrial biopsies and currettings. A practical approach*. 2nd ed. New York: Springer; 2005.
21. Cordier S, Deplan F, Manderau L, Hemon D. Paternal exposure to mercury and spontaneous abortions. *Br J Ind Med*. 1991; 48: 375-81.
22. Sumitro BS. Pengembangan pemahaman holistik sistem kehidupan melalui complexity science dan biologi. *Smartbio*. [serial on the internet]. 2011.[cited 2013 September 14]. Available from: URL:<http://www.smartbio.org>.
23. Sarjadi. Kompleksitas Sistem Sel. Seminar Sehari Konsep Sehat Sakit Dari Sudut Pandang Nanobiologi. 23 Juli 2013; Semarang.
24. Sarjadi. *Patologi Umum*. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2003.