

EFEK GENOTOKSISITAS PADA BAHAN DENTAL ADHESIF

Andi Izham¹, Elza Ibrahim Auerkari^{2*}

¹Magister Ilmu Kedokteran Gigi Dasar, Peminatan Odontologi Forensik, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Indonesia

²Departemen Oral Biologi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Indonesia
Jalan Salemba Raya No. 4 (021) 31930270

* Penulis korespondensi: eiauerkari@yahoo.com

ABSTRAK

Dental adhesif merupakan hal yang paling umum pada bahan kedokteran gigi modern karena digunakan dengan berbagai macam etsa yang memiliki kekuatan yang baik. Penggunaan bahan adhesif dental di praktek dokter gigi sehari-hari telah menimbulkan pertanyaan tentang efek biologis pada jaringan. Sistem adhesif telah menarik minat penelitian yang cukup dalam beberapa tahun terakhir, adhesif dental akan berhasil tergantung pada kimia perekat, tentang penanganan klinis yang sesuai material serta pada pengetahuan tentang perubahan morfologi disebabkan pada jaringan gigi dengan prosedur ikatan yang berbeda. Beberapa penelitian mengatakan bahwa bahan dental adhesif mempunyai efek genotoksitas pada jaringan. Efek genotoksik mungkin secara signifikan mengurangi potensi perbaikan jaringan atau menyebabkan perkembangan neoplasia dalam jangka panjang. Artikel ini, membahas efek genotoksitas pada bahan dental adhesif.

Kata kunci : *Dental Adhesif, Efek Genotoksistas*

ABSTRACT

Dental adhesives are the most common form of modern dental materials because they are used with a wide variety of high strength etches. The use of dental adhesives in everyday dental practice has raised questions about their biological effects on tissues. The adhesive system has attracted considerable research interest in recent years. Dental adhesives will be successful depending on the chemistry of the adhesive, on the appropriate clinical handling of the material as well as on knowledge of the morphological changes caused in tooth tissue by different bonding procedures. Several studies suggest that dental adhesives have genotoxicity effects on tissues. Genotoxic effects may significantly reduce the potential for tissue repair or lead to the long-term development of neoplasia. This article examines the effects of genotoxicity on dental adhesives.

Keywords : *Dental Adhesif, Genotoxicity Effects*

PENDAHULUAN

Perkembangan sistem adhesif mengarah pada tindakan pengangkatan smear layer saat mengetsa dentin dan kemudian dilakukan pembilasan, sistem ini disebut sebagai sistem adhesif total etch. [1] Dental adhesif secara signifikan bikompatibel, yang menghasilkan hubungan yang stabil dengan jaringan biologis dan membiarkan penyembuhan dan diferensiasi jaringan. Bukti ilmiah

tentang adhesif ialah kontradiktif. Beberapa Penulis mengklaim bahwa adhesif sangat aman dan dapat digunakan bahkan dalam kontak langsung dengan pulpa, sedangkan yang lain percaya bahwa mereka tidak sesuai untuk perawatan *direct pulp capping* karena gejala terkait yang dilaporkan yaitu peradangan persisten [2].

Genotoksisitas adalah kemampuan agen untuk menginduksi kerusakan DNA, maka dari itu untuk memilih bahan kimia perlu mempertimbangkan efek genotoksiknya. Saat ini, beberapa bahan kimia dikategorikan sebagai genotoksik dalam literatur ilmiah. Hal ini diasumsikan bahwa genom manusia secara terus menerus dirusak oleh zat kimia yang berbeda. Beberapa mengklaim bahwa sistem dental adhesif mengandung komponen tertentu yang dapat terlepas ke dalam rongga mulut dan menunjukkan aktivitas biologis (sitotoksisitas, karsinogenitas, mutagenisitas, genotoksisitas) dalam tubuh [2, 3].

Beberapa penelitian telah menguji efek genotoksik dari monomer yang diisolasi, dalam upaya untuk mengidentifikasi hal-hal yang bertanggung jawab terhadap genotoksisitas. Untuk melihat efek genotoksisitas dari dental adhesif dapat menggunakan uji komet dengan mengevaluasi kerusakan DNA primer dengan mengukur panjang ekor dan intensitas ekor komet, uji komet digunakan untuk mendeteksi pemutusan untai tunggal dan ganda pada DNA. Sensitivitas tinggi dari uji komet digunakan untuk mengevaluasi potensi genotoksik dari berbagai agen kimia dan fisik. Untuk mengukur kerusakan DNA dengan uji komet yaitu mengukur panjang ekor dan intensitas ekor (% DNA). Panjang ekor menentukan panjang migrasi DNA dan berhubungan langsung dengan ukuran fragmen DNA dan tingkat kerusakan DNA. Secara teoritis, tingkat kerusakan yang lebih tinggi akan menghasilkan fragmen berukuran lebih kecil yang akan ditarik selama elektroforesis ke jarak

yang lebih jauh dari inti sehingga menghasilkan ekor komet yang lebih panjang. Beberapa penelitian mengatakan tidak ada dental adhesif yang diuji yang menunjukkan peningkatan signifikan secara statistik pada panjang ekor atau intensitas ekor pada leukosit tetapi beberapa penelitian mengatakan adanya efek genotoksisitas pada dental adhesif yang di uji [4, 5].

Dalam tulisan ini, penulis ingin membahas efek genotoksisitas dari dental adhesif yang mengenai tentang biokompatibilitas dental adhesif dan membandingkan beberapa penelitian tentang efek genotoksisitas dental adehsif.

DENTAL ADHESIF

Pemakaian bahan adhesif di bidang kedokteran gigi dimulai pada tahun 1955 oleh Buonocore yang melaporkan penggunaan asam fosfor 85% untuk meningkatkan retensi resin akrilik pada enamel. Selanjutnya sistem adhesif dikembangkan lebih jauh yaitu ke dentin yang didalamnya terdapat serat-serat kolagen. Perbedaan struktur pada email dan dentin berpengaruh terhadap efektivitas sistem adhesif [6].

Keberhasilan adhesi pada enamel dengan nilai kuat rekat yang tinggi tidak dapat dicapai setara pada dentin. Dentin memiliki kandungan air dan organik lebih tinggi dibandingkan email, hal inilah yang membuat dentin lebih sulit berikatan dengan sistem adhesif dibandingkan enamel. Berdasarkan presentase berat, enamel mempunyai

komposisi mineral yaitu 96% berupa hidroksi apatit dan sisanya adalah bahan organik dan air. Dentin mempunyai komposisi 70 % mineral (kristal apatit), 18% berupa komponen organik yaitu kolagen tipe 1 dan protein non kolagen sedangkan 12% merupakan air. komposisi ini menyebabkan email mempunyai sifat umum yang kering, sedangkan dentin

bersifat lembab, sehingga material adhesif harus bersifat hidrofilik untuk dapat berikatan baik dengan dentin. Resin komposit mempunyai sifat menonjol yaitu hidrofobik, sehingga komposisi sistem adhesif harus terdiri dari monomer resin hidrofobik dengan hidrofilik [7].

Tabel 1. Komposisi Material adhesif

Bahan	Pabrik	Komposisi
Clearfil SE Bond	Kuraray	Primer+ Etsa : 10-MDP, HEMA, hydrophilic dimethacrylate, photoinitiator, air (01225A) Bonding: 10-MDP, HEMA, Bis GMA, hydrophobic dimethacrylate, photoinitiator, silanated colloidal silica
Clearfil S3 Bond	Kuraray	Primer +Etsa + Bonding : 10-MDP, Bis-GMA, HEMA, hydrophobic dimetacrylate, champorquinone, etil ethanol, air, silanated colloidal silica
Filtek Z-350	3M ESPE	Bis-GMA, UDMA, BIS-EMA, nanosilica filler, zirconia/silica nanocluster

Karakteristik Kimia dari Sistem Adhesif

Terlepas dari mekanisme *bonding*, bahan dasar dari sistem adhesifnya adalah monomer resin akrilik, pelarut organik, inisiator, inhibitor, dan kadang-kadang partikel *filler*. Meskipun demikian komposisi proporsional dan kimiawi dari bahan ini berbeda di antara kelas adhesif yang berbeda [8].

Resin monomer adalah komponen kunci dari formula adhesif dan termasuk cross-linker dan monomer fungsional. Tiga bagian yang berbeda menunjukkan sifat struktur monomer: i) satu atau lebih

gugus yang dapat dipolimerisasi saling terhubung, ii) *spacer*, dan iii) kelompok fungsional (gambar 1). Gugus yang dapat dipolimerisasi adalah metakrilat dan akrilat. Menjadi bagian dari molekul besar (mis. Bis-GMA) mereka umumnya menunjukkan karakter hidrofobik. Metakrilat kurang reaktif dan sensitif terhadap inhibisi oksigen dibanding akrilat dan mungkin karena itu menjadi kurang sitotoksik [9].

Fungsi utama *spacer* monomer adalah untuk menjaga gugus fungsional dan yang dapat terpolimerisasi agar terpisah

dengan baik. Selain itu, *spacer* mempengaruhi sifat monomer dan polimer yang dihasilkan. Desain dan ukuran kelompok *spacer* memengaruhi hidrofilitas dari polimer yang dihasilkan. Ukuran *spacer* bahkan menentukan viskositas monomer dan kapasitas pembasahan dan infiltrasi monomer. Gugus yang besar sekali dapat menyebabkan monomer lain tidak mencapai gugus yang dapat dipolimerisasi, sehingga membahayakan polimerisasi yang baik (penghalang sterik) [8].

Selanjutnya, polaritas *spacer* mungkin memiliki pengaruh pada kelarutan monomer dalam air dan pelarut lainnya: Misalnya, hidrofilitas *spacer* dapat menyebabkan pengambilan air mengarah pada kerentanan hidrolisis yang lebih tinggi dari monomer, sebagaimana ekspansi higroskopis dari polimer [9].

Gugus fungsional di antara monomer fungsional memiliki karakteristik sifat hidrofilik secara khas. Gugus ini memiliki beberapa fungsi, seperti pembasahan dan demineralisasi jaringan, melepaskan fluoride, dan efek antibakteri. Selain itu, fungsionalitas hidrofilik bertindak sebagai promotor adhesi meningkatkan kekuatan ikatan adhesif untuk substrat dentin. Gugus fungsional yang paling umum yang digunakan dalam monomer komersial adalah gugus fosfat, asam karboksilat dan alkohol. Selain dari 'mempromosikan adhesi' atau efek pembasahan, gugus fungsional yang melepaskan proton ini dapat membentuk demineralisasi permukaan sampai batas tertentu ketika diaplikasikan dalam konsentrasi yang cukup. Peringkat pada agresivitas etsa

dapat dibuat sesuai dengan kesamaan gugus ini [10].

Terkadang, gugus fungsional tertentu ditambahkan ke monomer untuk meningkatkan kapasitas demineralisasi, memungkinkan sifat antibakteri dan efek desensitisasi, atau untuk meningkatkan biokompatibilitas monomer. Tingkat konversi monomer merupakan penentu penting dari kekuatan fisiko-mekanik polimer yang dihasilkan. Sayangnya, tingkat konversi tidak 100% untuk komposit berbasis resin dan untuk adhesif sederhana. Tingkat konversi yang buruk ini dapat menghasilkan permeabilitas yang tinggi, penyerapan air, nanoleakage, degradasi ikatan komposit gigi, pelelehan sisa monomer yang tidak di-*curing* hingga biokompatibilitas yang rendah dari dental adhesif. Untuk alasan ini, biokompatibilitas monomer resin telah diselidiki secara intensif [9].

Beberapa penelitian tentang biokompatibilitas hidroksietil metakrilat (HEMA) telah dilakukan, karena HEMA merupakan salah satu komponen yang paling umum dari dentin-adhesif berjumlah antara 30-35% dan memiliki peran penting selama proses impregnasi dentin pada sistem adhesif. HEMA memiliki berat molekul rendah dan hidrofilitas yang tinggi, maka HEMA juga dapat berdifusi di seluruh dentin residual dan mempengaruhi vitalitas odontoblas, mengubah pembelahan sel dan aktivitas fisiologi. Dalam hal genotoksitas, HEMA juga telah dilaporkan

sebagai sebagai bahan kimia klastogenik yang mampu menyebabkan terjadinya aberasi kromosom, dengan meningkatkan jumlah mikronuklei dan meningkatkan migrasi DNA dalam tes Comet, efek ini diikuti penundaan siklus sel [11][17].

Monomer aromatik BisGMA mengandung sedikit lebih sitotoksik daripada monomer UDMA alifatik. BisGMA tidak mudah larut dalam air dan hanya tersedia dalam jumlah kecil dalam lingkungan hidrofilik. Untuk efek genotoksisitas, BisGMA dan UDMA juga telah ditemukan dapat meningkatkan jumlah mikronuklei dan efek ini untuk dikurangi dengan campuran S9, dengan cara yang sama seperti dengan TEGDMA dan HEMA. Migrasi DNA juga telah dilaporkan dalam tes Comet untuk monomer ini [11].

GENOTOKSISITAS

Genotoksisitas adalah kemampuan agen untuk menginduksi kerusakan DNA. Ini berarti bahwa dalam rangka untuk bahan kimia untuk dipertimbangkan genotoksik, perlu berinteraksi dengan materi genetik. Saat ini, beberapa bahan kimia dikategorikan sebagai genotoksik dalam literature ilmiah. Hal ini diasumsikan bahwa genom manusia secara terus menerus dirusak oleh zat kimia yang berbeda [3]

Efek genotoksik terdiri dari titik mutasi sepanjang untai DNA, kerusakan struktur keseluruhan DNA, atau kerusakan pada struktur kromosom (yang mengandung DNA). Berbagai tes telah dikembangkan untuk menentukan apakah kerusakan telah terjadi pada salah satu dari ini tingkat. Tes yang paling sering

dilakukan untuk mutagenesis adalah Ames tes, untuk mendeteksi titik mutasi dengan menggunakan beberapa untai DNA dari bakteri *Salmonella typhimurium*, yang telah dipilih untuk sensitif kepada mutagen. *Mouse Lymphoma* dan *HGPRT assay* merupakan prosedur yang biasa digunakan pada sel mamalia untuk mendeteksi titik mutasi. *Mouse Lymphoma assay* juga dapat untuk mendeteksi lesi clastogenik pada gen (kerusakan kromosom). Uji untuk kerusakan dan perbaikan DNA termasuk in vitro dan in vivo *Unscheduled DNA Synthesis* (UDS). Uji sitogenetik dapat digunakan untuk mengobservasi langsung kerusakan kromosom. Terdapat metode in vivo dan in vitro termasuk uji Aberasi Kromosom dan *Mouse Micronucleus assays* [12].

ISO 10993-1 menetapkan penilaian potensi genotoksik untuk material yang permanen dan memiliki kontak lama (> 24 jam) dengan jaringan internal dan darah. Material pada extracorporeal dengan kontak terbatas (<24 jam) mungkin memerlukan evaluasi genotoksisitas. Umumnya, material dengan eksposur lama membutuhkan tes Ames dan dua metode in vivo, biasanya dengan Aberasi Kromosom dan *Mouse Micronucleus*. Material yang kontak tubuh dapat diuji hanya dengan menggunakan uji Ames [12].

Kerusakan DNA juga dapat dideteksi dengan menggunakan *Comet Assay / Single Cell Gel Electrophoresis* (SCGE). Tes ini dapat digunakan untuk mengukur

kerusakan DNA baik dalam bentuk *single strand break* (SSB) atau *double strand breaks* (DSB). Prinsip uji ini adalah berdasarkan besarnya fragmen DNA terdenaturasi yang bermigrasi keluar dari inti sel pada saat elektroforesis. Elektroforesis adalah teknik pemisahan molekul dan komponen bermuatan berdasarkan perbedaan tingkat migrasinya pada media gel agarose. Secara singkat tes ini dilakukan dengan menanamkan (*embedding*) sel pada lapisan tipis *low melting agarose* (LMA) di atas preparat mikroskop terlebih dahulu, kemudian dilakukan pelisisan dengan larutan deterjen serta garam berkonsentrasi tinggi (*cold lysis solution* seperti NaCl, EDTA, Tris-HCl, triton X-100) [13].

Terdapat dua metode tes komet yaitu metode netral dan metode alkali. Metode netral dilakukan menggunakan larutan yang memiliki pH 9,5 pada proses pelisisan sel dan elektroforesis. Nilai pH tersebut masih berada di bawah ambang batas nilai pH yang dibutuhkan untuk membuka double strand DNA (DNA *unwinding*), sehingga kerusakan yang dapat terdeteksi hanya berupa DSB pada DNA. Metode alkali menggunakan larutan (1 mM EDTA dan 300 mM sodium hidroksida) yang memiliki nilai pH > 13 sehingga double strand DNA dapat terbuka dan SSN dapat terdeteksi. Secara umum metode *comet assay* dimulai dengan persiapan preparat, pelisisan sel, proses elektroforesis, netralisasi preparat, pewarnaan dan pengamatan preparat [13].

Selain itu ada *micronucleus assay* yang mendeteksi kerusakan genom, karena *misrepair*, mengakibatkan perubahan yang parah

pada struktur kromosom yang berakibat pada pembentukan fragmen acentrik atau tetap tidak diperbaiki dalam bentuk kromosom yang terpecah. Uji ini bahkan mendeteksi kerusakan pada spindle mitosis yang menghasilkan lagging kromosom selama anafase dan akhirnya hilang oleh proses mikronukleus. Kehadiran micronuclei menunjukkan ketidakstabilan genom. Pecahnya double strand merupakan titik awal dalam fiksasi kerusakan DNA dalam bentuk penyimpangan kromosom. Pada fase selanjutnya dari pembelahan sel, terjadi beberapa jenis penyimpangan, seperti kromosom terpecah dan terbentuk fragmen acentrik, muncul sebagai mikronuklei [14].

EFEK GENOTOKSISITAS DENTAL ADHESIF

Hanya sedikit penelitian yang mengevaluasi genotoksik potensial dari sistem dental adhesif menggunakan *comet assay* pada sel darah manusia dalam dekade terakhir karena konsentrasi yang diperlukan untuk menimbulkan reaksi dalam percobaan mutagenisitas lebih tinggi dari yang diharapkan pada bahan yang digunakan pada pasien. Beberapa penelitian telah menguji efek genotoksik dari monomer yang diisolasi, dalam upaya untuk mengidentifikasi hal-hal yang bertanggung jawab terhadap genotoksitas. Meskipun demikian, hal ini tidak serupa dengan kondisi klinis. Konsentrasi yang dibutuhkan untuk mendapatkan reaksi dalam percobaan mutagenisitas ialah

lebih tinggi dibanding yang diharapkan dari bahan-bahan yang digunakan oleh pasien. Penelitian in vivo dengan pengukuran kuantitatif dari monomer yang dilepaskan manusia hanya sedikit, tetapi serangkaian penelitian yang dilakukan pada hewan marmot memastikan bahwa meskipun, menggunakan dosis tinggi dari TEGDMA, level TEGDMA tertinggi dalam semua jaringan diperiksa setelah 24 jam sekurang-kurangnya 105 kali lipat lebih rendah dibanding level toksik yang diketahui [4].

Schweickl dkk menyatakan bahwa terkait dengan peningkatan dosis dengan jumlah mikronukleus juga diamati dengan TEGDMA, HEMA, dan GMA, menunjukkan aktivitas klastogenik bahan kimia ini, karena tingginya konsentrasi dari Metil metakrilat dan Bisfenol [2].

Antonija Tadin dkk pada penelitiannya evaluasi ex vivo efek genotoksik dari empat bahan dental adhesif yaitu (AdheSE, G-Bond, Excite, dan Adper Single Bond 2) diuji pada leukosit darah perifer manusia menggunakan uji komet. Uji komet digunakan untuk mengevaluasi kerusakan DNA primer dengan mengukur panjang ekor dan intensitas ekor, hasilnya dental adhesif yang diuji menunjukkan peningkatan signifikan secara statistik pada panjang ekor atau intensitas ekor pada leukosit yang diobati, terlepas dari pengenceran yang diterapkan, elusi durasi, dan bentuk polimerisasi. Sedikit peningkatan dalam panjang ekor dan intensitas DNA molekul diamati setelah 1 dan 5 hari periode elusi pada pengenceran terendah (1:10 2) untuk semua adhesif yang diuji, hanya dalam bentuk

nonpolimerisasi; Namun, hasil ini secara statistik tidak signifikan. dalam kondisi yang digunakan dalam penelitian ini, semua perekat memiliki biokompatibel yang dapat diterima [4].

Krishnaprasad shetty dkk pada penelitiannya yaitu mengevaluasi genotoksitas dari tiga agen pengikat dentin yang berbeda Clearfil SE Bond, Gluma self-etch, Futura Bond dengan menggunakan uji komet. Hasilnya didapatkan bahwa agen pengikat dentin generasi keenam (Clearfil SE) meningkatkan panjang ekor dan intensitas kerusakan DNA pada limfosit perifer manusia pada dosis yang lebih tinggi yaitu, konsentrasi 2,5 mg/ml jika dibandingkan dengan agen pengikat dentin generasi ketujuh (Gluma self-etch) dan generasi kedelapan (Futura Bond).[2].

Kaya dkk pada penelitiannya yaitu mengevaluasi genotoksitas empat adhesif yang berbeda, Clearfil SE Bond, SL Bond, i Bond dan Clearfil Protect Bond dengan menggunakan uji komet. Hasilnya peningkatan yang signifikan ($P < 0,001$) dibandingkan untuk kontrol yang tidak diobati dalam kerusakan DNA diamati dengan 'Clearfil Protect Bond' dan 'Clearfil SE Bond' primer dalam limfosit manusia pada konsentrasi 2,5 dan 5,0 mg mL. Clearfil Protect Bond dan Clearfil SE Perekat ikatan diinduksi signifikan ($P < 0,001$) DNA kerusakan hanya pada konsentrasi yang lebih tinggi 5,0 mg mL. Tidak ada peningkatan kerusakan DNA yang signifikan diamati dengan SL Bond dan i

Bond. Clearfil Protect Bond dan Clearfil SE Primer bond meningkatkan kerusakan DNA di limfosit perifer manusia dalam dosis tinggi [5].

Prica dkk, juga telah mengevaluasi kemungkinan genotoksitas dari Adper Single Bond (Bis-GMA, HEMA, Dimethacrylate, kopolimer metakrilik dari poliakrilik dan asam politakonat, dan photoinitiators), Adper Single Bond2 (Bis-GMA, HEMA, Dimethacrylate, silica, meth- akrilat kopolimer, asam poliakrilat dan politakonat, dan photoinitiators), Prompt L-pop (Bis-GMA, HEMA, fosfoester metakrilik, camphorquinone dan pol-asam yalcenoic) (3M ESPE, St Paul, MN, USA), Excite (Bis- GMA, HEMA, gliserin dimethacrylate, fosfat akrilat, silika, penggagas dan penstabil) (Vivadent- Ivoclar AG), Optibond Solo Plus (HEMA, dimethacrylate, silika, penggagas dan penstabil) (Kerr Spa, Salerno, Italia) menggunakan analisis aberasi kromosom *ex vivo* pada limfosit manusia. Sedikit tapi signifikan meningkat jumlah istirahat kromatid diamati setelah 24 jam periode elusi untuk perekat Adper Single Bond2, Excite, Optibond Solo Plus pada pengenceran 1: 10⁶ dan 1: 10⁵ dan untuk Adper Single Bond dan Prompt L-pop hanya di pengenceran 1 : 10 [15].

Demirci dkk, Adhesif dental seperti Clearfil SE Bond, Clearfil Lindungi Bond, AdheSe, Prompt L-Pop dan Excite dilaporkan meningkatkan kadar ROS dalam sel pulpa dalam dosis cara terkait. Mereka juga mengganggu redoks seluler keadaan sel pulpa dalam culture monolayer cell [16].

Brzovic dkk, menggunakan kedua analisis penyimpangan mosomal dan uji komet, dilaporkan tidak ada potensi genotoksik yang tercatat untuk Epiphany itu berisi UDMA, PEGDMA, EBPADMA dan Bis-GMA atau GuttaFlow, sedangkan sealer berbasis seng oksida-eugenol, seperti Hermetic, dan SuperEBA dipamerkan terbatas aktivitas genotoksik pada limfosit darah perifer *ex vivo* (3M ESPE) [16].

KESIMPULAN

Genotoksitas adalah kemampuan bahan kimia untuk merusak informasi genetik di dalam sel sehingga mengakibatkan mutasi. Substansi genotoksik menginduksi kerusakan materi genetik dalam sel melalui interaksi dengan sekuens dan struktur DNA. Salah satunya bahan kedokteran gigi yaitu dental adhesif mempunyai efek genotoksitas pada jaringan, dapat terjadi ketika dosis yang digunakan tinggi. Efek genotoksik secara signifikan mengurangi potensi diri memperbaiki jaringan atau menyebabkan perkembangan neoplasia dalam jangka panjang.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Kugel G, Ferrari M. The science of bonding: from first to sixth generation. *J Am Dent Assoc.* 2000;131:20-25
- [2] Shetty K, Satish S.V, Kilaru K, Bhagya A, Gouda B, Patil S.L, Luke A.M. Genotoxicity Evaluation Of Sixth, Seventh And Eighth Generation Dentin Bonding Agents By Single Cell Gel Electrophoresis

- Technique In Human Lymphocytes. *Journal of Applied Dental and Medical Sciences*. 2017; 3 (2):102-109
- [3] Ribeiro DA, Yujra VQ, CFG DEM, Handan BA, M DEBV, Yamauchi LY, et al. Genotoxicity Induced by Dental Materials: A Comprehensive Review. *Anticancer Res*. 2017; 37 (8):4017-24.
- [4] Tadin A, Galic N, Zeljezic D, Mikelic Vitasovic B, Marovic D, Kovacic I. Ex vivo evaluation of genotoxic effects of four dental adhesifs on human leukocytes. *Journal of Dental Sciences*. 2013; 8 (1):37-43
- [5] Kaya A, Undeger U, Aydin S, Omurlu H, Basaran N. Genotoxicity evaluation of dentine bonding agents by comet assay. *Int Endod J*. 2011; 44 (9):807-16.
- [6] Hashimoto M, de Gee AJ, Feilzer AJ. Polymerization contraction stress in dentin adhesifs bonded to dentin and enamel. *Dent Mater*. 2008; 24 (10):1304-10.
- [7] Puspitasri D. Perbandingan Kuat Rekat Resin Komposit Pada Dentin Dengan Sistem Adhesif Self Etch 1 Tahap (One Step) Dan 2 Tahap (Two Step). *Dentino Jurnal Kedokteran Gigi*. 2014; 2 (1):89-93
- [8] Van Landuyt KL, Snauwaert J, De Munck J, Peumans M, Yoshida Y, Poitevin A, et al. Systematic review of the chemical composition of contemporary dental adhesifs. *Biomaterials*. 2007; 28 (26):3757-85
- [9] Milia E, Cumbo E, Cardoso RJ, Gallina G. Current dental adhesifs systems. A narrative review. *Curr Pharm Des*. 2012; 18 (34):5542-52.
- [10] Moszner N, Salz U, Zimmermann J. Chemical aspects of self-etching enamel-dentin adhesifs: a systematic review. *Dent Mater*. 2005; 21 (10):895-910.
- [11] Bakopoulou A, Papadopoulou T, Garefis P. Molecular toxicology of substances released from resin-based dental restorative materials. *Int J Mol Sci* 2009;10(9):3861-99.
- [12] Kucklick TR. Assessing Biocompatibility: Pacific BioLabs, *The Medical Device R&D Handbook, Second Edition*. 2013.
- [13] Ramadhani D, Tetriana D, Suvifan VA. Optimalisasi Tes Komet Untuk Penentuan Tingkat Kerusakan Pada DNA Akibat Paparan Radiasi. *Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia*. 2016; 17 (1):37-45
- [14] Tadin A, Galic N, Mladinic M, Marovic D, Kovacic I, Zeljezic D. Genotoxicity in gingival cells of patients undergoing tooth restoration with two different dental composite materials. *Clin Oral Investig*. 2014; 18 (1):87-96.
- [15] Prica D, Galic N, Zeljezic D, Prica A. Genotoxicity evaluation of five different dentin bonding agents by chromosomal aberration analysis. *J Oral Rehabil*. 2006; 33 (6):462-71.
- [16] Brzovic V, Miletic I, Zeljezic D, Mladinic M, Kasuba V,

- Ramic S, et al. In vitro genotoxicity of root canal sealers. *Int Endod J.* 2009; 42 (3):253-63.
- [17] Riyanto. Efek Beberapa Senyawa Kimia Terhadap Indeks Mitosis Dan Aberasi Kromosom Mamalia. *Forum Mipa.* 2007; 10 (2):1-8.