

Pengaruh Variasi pH Terhadap Pelepasan Monomer dari Resin Komposit *Nanofiller*

Prisca Dhyaning Dentiana, Siti Sunarintyas, Widowati Siswomihardjo

Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

Abstrak

Resin komposit *nanofiller* merupakan salah satu jenis komposit yang digunakan sebagai bahan restorasi. Resin komposit *nanofiller* memiliki partikel *fillersilica* berukuran nanometer sehingga memiliki estetik dan tingkat kehalusan yang tinggi. Monomer *bis*-GMA, UDMA dan TEGDMA dari resin komposit dapat terlepas apabila menyentuh cairan rongga mulut. Konsentrasi pelepasan monomer mempengaruhi biokompatibilitas resin komposit. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui pengaruh variasi pH terhadap pelepasan monomer dari resin komposit *nanofiller*. Sampel yang digunakan adalah resin komposit *nanofiller* Filtek Z250XT (3M ESPE, Seefeld, Germany). Dua belas sampel berukuran 6 x 4 x 2 mm dibagi kedalam tiga kelompok kemudian direndam dengan larutan \pm pH 3,5 (asam sitrat), \pm pH 7 (akuades), dan \pm pH 8 (sorensen's fosfat) selama 7 hari. Setelah 7 hari perendaman, larutan perendam dianalisis menggunakan HPLC untuk mengetahui konsentrasi pelepasan monomer. Monomer dianalisis menggunakan *mobile phase* berupa asetronitril dan air dengan perbandingan 7:3, *flow rate* 1 ml/menit pada suhu ruangan. Kolom yang digunakan adalah C18 5 μ m, panjang 125 mm, berdiameter 4 mm. Panjang gelombang yang digunakan 220 nm. Data diuji secara statistik menggunakan *ONE-WAY ANOVA*. Rerata konsentrasi pelepasan monomer (μ g/ml) pada 3 kelompok pH adalah $3,65 \pm 0,57$; $1,50 \pm 0,67$; dan $4,07 \pm 0,91$. Hasil uji *ONE-WAY ANOVA* menunjukkan terdapat perbedaan rerata konsentrasi pelepasan monomer antara tiga kelompok pH ($p < 0,05$). Kesimpulan dari penelitian ini adalah perendaman resin komposit *nanofiller* dalam larutan asam dan basa meningkatkan pelepasan monomer *bis*-GMA dari resin komposit *nanofiller*.

Kata kunci: resin komposit *nanofiller*, pH, pelepasan monomer

Korespondensi:

Prisca Dhyaning Dentiana
Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Gadjah Mada
Yogyakarta

Influence of pH Variation to Monomer Release from Nanofiller Composite Resin

Abstract

Nanofilled composite resin is a kind of composite that is used for restorative material. Nanofilled composite resin has nanometer sized silica filler, providing high level of aesthetic and refinement properties. Monomer *bis*-GMA, UDMA dan TEGDMA from composite resin can be released when in contact with oral fluid. Concentration of monomer release may affect the biocompatibility of composite resin. The objective of this study was to determine the effect of pH variation on monomer release of nanofilled composite resin. The samples used were nanofilled composite resin Filtek Z250XT (3M ESPE, Seefeld, Germany). Twelve samples with size of 6 x 4 x 2 mm were divided into three groups and then soaked into solution of \pm pH 3.5 (citric acid), \pm pH 7 (distilled water), and \pm pH 8 (sorensen's phosphate) for 7 days. After 7 days of immersion, each of the solutions was analyzed using HPLC to determine the concentration of monomer release. Monomer was analyzed using a mobile phase of acetonitrile and water with ratio of 7:3, flow rate 1 ml/min at room temperature. The column used was C18 5 μ m, 125 mm in length and 4 mm in diameter. The wavelength used was 220 nm. Data were statistically analyzed using ONE-WAY ANOVA. The means concentration of monomer release (μ g/ml) on the three pH groups were 2.97 ± 1.13 ; 1.50 ± 0.67 ; and 4.07 ± 0.91 . Results of ONE-WAY ANOVA showed that there were differences between means concentration of monomer release from the three groups ($p < 0.05$). The conclusion of this study was the immersion of nanofilled composite resin in an acid solution and alkaline solution increased the *bis*-GMA monomer release from nanofilled composite resin.

Keywords: nanofilled composite resin, pH, monomer release

Pendahuluan

Karies gigi adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh aktivitas mikroba di dalam rongga mulut yang terjadi pada jaringan keras gigi dan mengakibatkan terjadinya demineralisasi komponen gigi¹. Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang dilakukan Departemen Kesehatan tahun 2014 prevalensi nasional DMFT masyarakat

Indonesia adalah 4,6 dan banyak provinsi di Indonesia yang memiliki prevalensi DMFT diatas prevalensi nasional². Hal ini menunjukkan bahwa karies gigi masih menjadi masalah kesehatan gigi dan mulut yang dominan di Indonesia.

Permukaan gigi yang terkena karies harus dihilangkan dan dikembalikan sesuai bentuk anatomis semula dengan suatu bahan restorasi, karena email tidak memiliki

kemampuan memperbaiki bagian yang rusak¹. Apabila suatu karies tidak dihilangkan, karies akan meluas hingga ke dentin dan pulpa sehingga menyebabkan inflamasi pulpa, nekrosis pulpa, dan lesi periradikular³. Resin komposit merupakan salah satu bahan restorasi yang sewarna dengan gigi dan dapat digunakan pada gigi anterior maupun posterior⁴. Restorasi menggunakan resin komposit membutuhkan preparasi gigi yang minimal⁵. Resin komposit sebagai bahan restorasi memiliki 3 komponen utama, yaitu matriks resin organik, *filler* anorganik, dan *coupling agent*⁶. Resin komposit berubah wujud dari bentuk pasta menjadi material padat melalui mekanisme polimerisasi cahaya atau kimiawi⁷.

Resin komposit terus dikembangkan untuk memperoleh sifat mekanik yang semakin bagus, salah satunya dengan mengembangkan penggunaan *filler* dengan ukuran partikel yang kecil. Bahan resin komposit telah berkembang dari jenis *macrofiller* menjadi *microfiller*, dan bahan yang paling akhir dikenalkan ke pasaran adalah resin komposit *nanofiller*⁸. Resin komposit *nanofiller* merupakan resin komposit dengan partikel *filler* berupa *silica* dengan ukuran 1-100 nm sehingga memiliki estetika yang sangat baik dan tingkat kehalusan yang tinggi⁹. Resin komposit *nanofiller* digunakan sebagai bahan restorasi gigi anterior dan *non-contact area* gigi posterior¹⁰.

Bahan restorasi resin komposit dapat melepaskan monomer yang bersifat toksik apabila terpapar oleh bahan-bahan tertentu¹¹. Monomer dasar yang biasa digunakan sebagai matriks resin komposit adalah *bis-GMA*, *UDMA* dan *TEGDMA*¹⁰. Resin komposit akan berkontak dengan makanan dan minuman yang dapat menyebabkan perubahan pH saliva¹¹. Faktor yang dapat menyebabkan perubahan pH saliva selain makanan dan minuman adalah kapasitas *buffer* saliva¹². Kecenderungan pH saliva yang asam atau basa pada setiap individu dipengaruhi oleh perbedaan kebiasaan makan dan minum serta kapasitas *buffer* saliva yang dimiliki setiap individu.

Paparan bahan kimiawi pada resin komposit dapat menyebabkan kerusakan hidrolitik resin, putusannya ikatan antara matriks resin dengan *filler*, dan terjadinya erosi pada permukaan komposit oleh karena asam⁶. Makanan asam seperti minuman ringan, *orange juice*, dan *wishky*, dapat menyebabkan erosi pada permukaan resin komposit¹³. Erosi merupakan proses degradasi suatu bahan restorasi yang disebabkan oleh kombinasi paparan bahan kimiawi dengan sedikit paparan mekanik¹⁴. Monomer dari resin komposit dapat terlepas ke rongga mulut sebagai akibat dari erosi dan degradasi yang terjadi terus menerus¹¹.

Monomer dalam resin komposit dapat pula merupakan monomer residu. Monomer residu merupakan sisa monomer yang tidak ikut terpolimerisasi¹⁵. Proses polimerisasi resin komposit tidak pernah berjalan sempurna. Pada akhir proses polimerisasi seringkali terdapat sisa monomer yang tidak terpolimerisasi⁶.

Makanan yang merangsang saliva dapat mempercepat degradasi resin komposit dan meningkatkan jumlah monomer yang terlepas¹⁶. Monomer dapat terlepas dari resin komposit apabila menyentuh cairan rongga mulut atau cairan yang mengandung asam¹⁷. Konsentrasi monomer yang terlepas dapat menentukan biokompatibilitas resin komposit sebagai bahan restorasi¹⁸. Penelitian ini akan menguji pengaruh variasi pH terhadap pelepasan monomer dari resin komposit *nanofiller*.

Bahan dan Metode

Penelitian menggunakan 12 sampel resin komposit Z250 XT (Shade A2, 3M ESPE, Seefeld, Germany). Sampel dibuat menggunakan cetakan berukuran (6 x 4 x 2) mm. Resin komposit disinari dengan *visible light curing unit* selama 20 detik. Kedua belas sampel dibagi menjadi 3 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri dari 4 sampel. Setiap kelompok direndam dalam satu jenis larutan dengan variasi pH, yaitu \pm pH 3,5 (asam sitrat), \pm pH 7 (akuades), dan \pm pH 8 (sorensen's fosfat) sebanyak 1,5

ml dalam *vial glass* dengan posisi digantung kemudian disimpan dalam inkubator dengan suhu 37°C selama 7 hari. Penghitungan konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$) pelepasan monomer *bis-GMA* dalam larutan menggunakan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC). Monomer dianalisis menggunakan *mobile phase* dari asetronitril dan air dengan perbandingan 7:3, *flow rate* 1 ml/menit pada suhu ruangan. Larutan yang diinjeksikan sebanyak 20 μl menggunakan *microsyringe*. Kolom yang digunakan adalah C18 5 μm , panjang 125 mm, dan berdiameter 4 mm. Panjang gelombang yang digunakan 220 nm. Penghitungan konsentrasi monomer *bis-GMA* yang terlepas diawali dengan pembuatan kurva kalibrasi larutan standar berupa larutan *bis-GMA* murni dengan konsentrasi 0,625 $\mu\text{g/ml}$; 1,25 $\mu\text{g/ml}$; 2,5 $\mu\text{g/ml}$; 5 $\mu\text{g/ml}$; 10 $\mu\text{g/ml}$; dan 20 $\mu\text{g/ml}$. Pembuatan kurva kalibrasi dilakukan dengan melakukan injeksi larutan *bis-GMA* murni dari konsentrasi rendah ke konsentrasi tinggi, kemudian luas area puncak (*peak*) yang didapat dari kromatogram masing-masing larutan dilakukan uji regresi, hingga didapat suatu persamaan linear yang akan digunakan dalam penghitungan konsentrasi pelepasan monomer¹⁹ :

$$y = mx + c$$

Keterangan :

Y : *peak*

m : *coefficient relation* dari puncak

x : konsentrasi

c : *coefficient relation* perpotongan data dengan garis linear

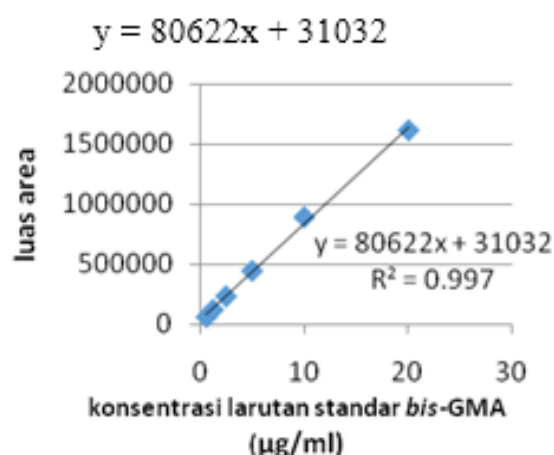
Data yang didapat diuji dengan *one-way ANOVA* dengan signifikansi α sebesar 0,05.

Hasil dan Pembahasan

Penghitungan konsentrasi pelepasan monomer *bis-GMA* dari resin komposit *nanofiller* dilakukan setelah 7 hari perendaman. Penghitungan konsentrasi monomer *bis-GMA* yang terlepas ke dalam larutan perendam dilakukan dengan menginjeksikan larutan perendam ke dalam HPLC guna mendapatkan kromatogram.

Tabel 1. Konsentrasi larutan standar ($\mu\text{g/ml}$) dan luas area puncak *bis-GMA* untuk kurva kalibrasi

Konsentrasi larutan standar <i>bis-GMA</i> ($\mu\text{g/ml}$)	Luas area puncak
0,625	58812
1,25	119462
2,5	231560
5	443618
10	891803
20	1615446



Gambar 1. Kurva kalibrasi *bis-GMA* beserta persamaan garis linier kurva

Hasil analisis larutan standar dengan konsentrasi 0,625 $\mu\text{g/ml}$; 1,25 $\mu\text{g/ml}$; 2,5 $\mu\text{g/ml}$; 5 $\mu\text{g/ml}$; 10 $\mu\text{g/ml}$; dan 20 $\mu\text{g/ml}$ pada HPLC menunjukkan luas area puncak (*peak*) yang berbeda-beda. Tabel 1 menunjukkan luas area puncak kromatogram yang dihasilkan pada kromatogram untuk masing-masing konsentrasi larutan standar. Data pada tabel 1 dilakukan uji regresi untuk mendapatkan kurva kalibrasi (Gambar 1). Kurva kalibrasi tersebut memiliki persamaan garis linier :

Penghitungan konsentrasi pelepasan monomer *bis-GMA* dilakukan dengan memasukkan angka luas area puncak (y) pada kromatogram hasil analisis larutan perendam (\pm pH 3,5 ; \pm pH 7 ; \pm pH 8) ke persamaan garis linier. Data luas area puncak yang terlihat pada kromatogram dan konsentrasi pelepasan monomer *bis-GMA* untuk masing-masing larutan perendam

termuat dalam tabel 2. Rerata konsentrasi pelepasan monomer pada larutan perendam \pm pH 7 lebih rendah dibandingkan pada larutan perendam \pm pH 3,5 dan \pm pH 8.

Hasil uji normalitas Saphiro-Wilk untuk setiap variasi pH menunjukkan nilai signifikansi lebih besar dari 0,05 ($p > 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa data terdistribusi normal. Hasil uji homogenitas dengan uji levene

menunjukkan nilai signifikansi lebih besar dari 0,05 ($p > 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa data bersifat homogen. Data terdistribusi normal dan homogen sehingga dapat dilanjutkan dengan uji *One-way* ANOVA dapat dilakukan. Hasil uji *One-way* ANOVA menunjukkan nilai signifikansi lebih kecil dari 0,05 ($p < 0,05$) yaitu 0,002 dan nilai F hitung lebih besar daripada F tabel, sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan antara konsentrasi pelepasan monomer *bis*-GMA pada larutan perendam \pm pH 3,5 ; \pm pH 7 ; dan \pm pH 8.

Uji *One-way* ANOVA dilanjutkan dengan uji LSD. Hasil uji LSD menunjukkan bahwa terdapat perbedaan rerata konsentrasi pelepasan monomer *bis*-GMA antara \pm pH 7 dengan \pm pH 3,5 dan antara \pm pH 7 dan \pm pH 8.

Pelepasan monomer dapat terjadi akibat erosi pada resin komposit yang terjadi

secara terus menerus. Erosi merupakan proses degradasi suatu bahan restorasi akibat kombinasi paparan kimiawi dengan aktivitas mekanik ringan¹⁴. Erosi dapat terjadi akibat adanya proses hidrolisis yang terjadi pada ikatan *silane* pada *coupling agent* dan ikatan ester pada matriks sehingga monomer dapat terlepas¹⁵.

Hasil penelitian menunjukkan rerata konsentrasi pelepasan monomer *bis*-GMA pada larutan perendam dengan \pm pH 3,5 dan \pm pH 8 lebih tinggi dibandingkan dengan \pm pH 7. Asam dan basa dapat berperan sebagai katalis pada proses hidrolisis²⁰. Keberadaan asam dan basa sebagai katalis menyebabkan laju reaksi proses hidrolisis meningkat sehingga konsentrasi pelepasan monomer *bis*-GMA pada pH asam dan basa menjadi lebih tinggi dibandingkan dengan pH netral. Hidrolisis terjadi karena adanya penguraian oleh molekul air²¹. Molekul air dapat terserap masuk ke dalam *polymeric network* resin komposit melalui porositas dan ruang intermolekuler. Tingkat penyerapan air dipengaruhi oleh kekuatan ikatan hidrogen dan interaksi polar²².

Rerata konsentrasi pelepasan monomer *bis*-GMA pada \pm pH 3,5 lebih tinggi dibandingkan pada \pm pH 7. Penelitian Da Silva *et al.* (2011) menunjukkan bahwa

Tabel 2. Luas area puncak bis-GMA pada kromatogram dan konsentrasi pelepasan monomer bis-GMA ($\mu\text{g/ml}$) dari sampel setelah 7 hari perendaman

pH	Sampel	Luas area	Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)
\pm pH 3,5	1	365461	4,15
	2	282328	3,11
	3	289774	3,21
	4	365461	4,15
Rerata \pm simpangan baku			3,65 \pm 0,57
\pm pH 7	1	114667	1,04
	2	126445	1,18
	3	240364	2,5
	4	134529	1,28
Rerata \pm simpangan baku			1,50 \pm 0,67
\pm pH 8	1	261163	2,85
	2	422558	4,86
	3	347327	3,92
	4	407968	4,67
Rerata \pm simpangan baku			4,07 \pm 0,91

penyerapan air dalam bentuk larutan asam lebih tinggi dibandingkan air dengan pH netral. Larutan perendam \pm pH 3,5 pada penelitian merupakan larutan berupa asam sitrat. Asam sitrat merupakan senyawa asam karboksilat yang memiliki gugus fungsional $-OH$ dan $-COOH$. Kedua gugus fungsional tersebut dapat membentuk ikatan hidrogen yang kuat dengan titik polar dari monomer dimetakrilat yang ada pada matriks polimer, misalnya $-OH-$ pada *bis*-GMA, sehingga larutan asam yang terserap ke dalam matriks resin komposit menjadi lebih banyak²³. Hasil penelitian Bagheri *et al.* (2007) menggunakan asam karboksilat berupa asam laktat sebagai larutan rendaman menunjukkan bahwa degradasi yang terjadi pada pH asam lebih tinggi dibandingkan pada pH netral, sehingga dapat dikatakan bahwa semakin tinggi tingkat penyerapan air maka degradasi yang terjadi semakin tinggi²⁴.

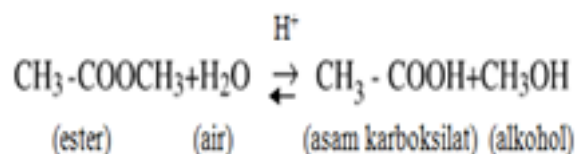
Pengaruh pH asam mula-mula terjadi pada matriks polimer dengan berperan sebagai katalis pada proses hidrolisis gugus ester pada monomer dimetakrilat. Ester dapat terhidrolisis oleh air dengan sangat lambat, kecuali bila hidrolisis terjadi dalam larutan asam maupun basa²³. Asam berperan dalam protonasi molekul air (H_2O) menjadi ion *hydroxonium* (H_3O^+) yang merupakan katalis sesungguhnya dalam proses hidrolisis²⁵. Ester akan bereaksi dengan ion H_3O^+ dengan melakukan transfer proton sehingga proses hidrolisis dapat berlangsung. Ion H_3O^+ akan terbentuk kembali pada akhir reaksi hidrolisis untuk melakukan katalisis pada ikatan ester yang lain.

Hidrolisis pada ikatan ester dengan katalis asam mengakibatkan terbentuknya gugus asam karboksilat bebas dan alkohol (Gambar 2) yang dapat menurunkan pH di dalam matriks polimer resin komposit²⁶. Penurunan pH di dalam matriks dapat mempercepat terjadinya degradasi²³. Degradasi menjadi lebih cepat karena kerusakan struktur matriks akibat ikatan ester pada matriks terhidrolisis oleh asam. pH asam di dalam resin komposit dapat menyebabkan erosi pada permukaan *filler* sehingga mempercepat pemutusan ikatan

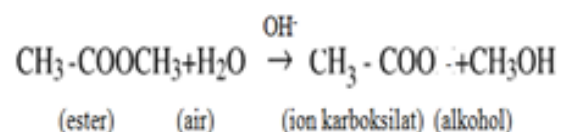
(*debonding*) antara matriks dengan *filler*²². Hidrolisis ikatan ester oleh asam serta peningkatan kecepatan *debonding* akibat pH asam mengakibatkan konsentrasi pelepasan monomer dalam larutan asam menjadi lebih tinggi dibandingkan dengan pH netral.

Rerata konsentrasi pelepasan monomer *bis*-GMA pada \pm pH 8 lebih tinggi dibandingkan pada \pm pH 7. Larutan perendam \pm pH 8 pada penelitian merupakan larutan basa berupa sorenson's fosfat. Pengaruh basa pada resin komposit terjadi karena adanya interaksi dengan ion hidroksil (OH^-) berlebih pada saat proses hidrolisis²⁶. Reaksi dengan basa dapat mengganggu stabilitas ikatan matriks-*filler* pada *interface* antara matriks dengan *filler*²⁶. Ion OH^- akan memutus ikatan rangkap $C=O$ pada ester sehingga ester bermuatan negatif. Ester menjadi tidak stabil sehingga terjadilah proses hidrolisis²⁵. Hidrolisis ester oleh basa menghasilkan ion karboksilat dan alkohol (Gambar 3).

Resin komposit yang direndam dengan larutan basa seperti NaOH dapat mengalami degradasi pada ikatan *silane* yang menyebabkan terbentuknya *crack* antara matriks dengan *filler* yang dapat menjadi jalur untuk molekul air masuk ke dalam resin komposit. Semakin banyak air yang terserap maka degradasi yang terjadi semakin besar²⁶. Hidrolisis ikatan ester oleh basa serta tingginya penyerapan



Gambar 2. Hidrolisis ester dengan katalis asam menghasilkan asam karboksilat dan alkohol²¹



Gambar 3. Hidrolisis ester dengan katalis basa menghasilkan ion karboksilat dan alkohol²¹

air pada *crack* antara matriks dengan filler mengakibatkan konsentrasi pelepasan monomer dalam larutan basa menjadi lebih tinggi dibandingkan dengan pH netral.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan rerata konsentrasi pelepasan monomer *bis*-GMA dalam larutan perendam \pm pH 3,5 ; \pm pH 7 ; dan \pm pH 8 (Tabel 3) dengan rerata pada \pm pH 7 paling rendah dibandingkan dengan \pm pH 3,5 dan \pm pH 8. Asam dan basa dapat berperan sebagai katalis pada proses hidrolisis. Laju proses hidrolisis sangat rendah apabila terjadi tanpa katalis²⁰. Telah dijelaskan bahwa asam berperan dalam pembentukan ion H_3O^+ dan basa berperan dalam menyediakan ion OH^- yang dapat menyebabkan ester bermuatan positif atau negatif. Tanpa katalis asam atau basa ester akan tetap bermuatan netral sehingga ikatannya akan lebih stabil. Hal tersebut menyebabkan laju reaksi hidrolisis rendah sehingga konsentrasi pelepasan monomer pada \pm pH 7 lebih rendah dibandingkan pada \pm pH 3,5 dan \pm pH 8.

Rerata konsentrasi pelepasan monomer *bis*-GMA pada kelompok \pm pH 8 lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok \pm pH 3,5 walaupun berdasarkan hasil uji LSD menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna. Hidrolisis ester oleh asam bersifat *reversible* sedangkan oleh basa bersifat *irreversible*²⁹. Hal ini disebabkan karena ion karboksilat hasil hidrolisis oleh basa tidak dapat bereaksi dengan air dan ion hidrogen untuk membentuk ester kembali²⁷. Nilai rerata konsentrasi pelepasan monomer *bis*-GMA pada kelompok \pm pH 8 lebih tinggi dibandingkan kelompok \pm pH 3,5 disebabkan karena ester yang telah terhidrolisis oleh asam terbentuk kembali. Sifat *irreversible* pada hidrolisis oleh basa menyebabkan degradasi terjadi lebih maksimal dibandingkan hidrolisis oleh asam sehingga konsentrasi pelepasan monomer pada larutan basa menjadi lebih tinggi. Monomer di dalam resin komposit juga ditemukan berupa monomer residu akibat proses polimerisasi yang tidak pernah berjalan sempurna¹⁵. Monomer residu merupakan sisa monomer yang tidak ikut terpolimerisasi. Perlu dilakukan penelitian

lebih lanjut mengenai pengaruh variasi pH terhadap pelepasan monomer dari resin komposit *nanofiller* untuk memastikan bahwa monomer yang terlepas adalah monomer akibat degradasi bukan monomer residu.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian mengenai pengaruh variasi pH terhadap pelepasan monomer dari resin komposit *nanofiller*, disimpulkan bahwa perendaman resin komposit *nanofiller* dalam larutan asam dan larutan basa meningkatkan pelepasan monomer *bis*-GMA dari resin komposit *nanofiller*.

Daftar Pustaka

1. Chandra, S., Chandra, S., dan Chandra, G. 2007. *Textbook of Operative Dentistry*. Jaypee, New Delhi. Hlm. 29.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2013. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Hlm. 118.
3. Garg, N., dan Garg, A. 2013. *Textbook of Operative Dentistry*. 2nd ed. Jaypee, New Delhi. Hlm. 54.
4. Hatrick, C.D., dan Eakle, W.S. 2015 *Dental Materials: Clinical Applications for Dental Assistants and Dental Hygienists*. 3rd ed. Elsevier USA Hlm. 66, 69, 81
5. Noble, S. 2012. *Clinical Textbook of Dental Hygiene and Therapy*. 2nd ed. Wiley-Blackwell, UK.
6. Van Noort, R. 2002. *Introduction to Dental Materials*. 2nd edition. Elsevier. Philadelphia. Hlm. 35-36, 99-100.
7. Nicholson, J.W. 2002. *The Chemistry of Medical and Dental Materials*. The Royal Society of Chemistry. Cambridge. Hlm. 150.
8. Hamouda, I.M., dan Elkader, H.A. 2012. Evaluation The Mechanical Properties of Nanofilled Composite Resin Restorative Material. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*. 3:238-242.
9. Sakaguchi, R.L., dan Powers, J.M. 2012. *Craig's Restorative Dental Materials*. 13th ed. Elsevier, Philadelphia. Hlm. 166-167.

10. Anusavice, K., Shein, C., dan Rawls, H.R. 2013. *Phillips' Science of Dental Materials*. Elsevier, China. Hlm. 277, 279, 280-282, 286.
11. Gupta, S.K., Saxena, P., dan Pant, A.B. 2012. Release and Toxicity of Dental Resin Composite. *Toxicology International*. 19(3): 225-234.
12. Soesilo, D., Santosa, R.E., dan Diyatri, I. 2005. Peranan Sorbitol dalam Mempertahankan Kestabilan pH Saliva Pada Proses Pencegahan Karies. *Majalah Kedokteran Gigi (Dent.J.)*. 38(1): 25-28.
13. Poggio, C., Dagna, A., Chiesa, M., Colombo, M., dan Scribante, A. 2012. Surface Roughness of Flowable Resin Composites Eroded by Acidic and Alcoholic Drink., *Journal of Conservative Dentistry*. 15(2): 137-140
14. McCabe, J.F., dan Walls, A.W.G. 2008. *Applied Dental Materials*. Blackwell Publishing Ltd., Oxford. Hlm. 27, 36, 101, 196, 202.
15. Koin, A.K., Zhou, M., Drummond, J.L., dan Hanley, L. 2008. Analysis of the Degradation of a model of Dental Composites. *Journal of Dental Research*, 87: 661-665.
16. Tabatabaei, M.H., Sadrai, S., Bassir S.H., Veisy, N., dan Dehghan S. 2013. Effect of Food Stimulated Liquids and Thermocycling on The Monomer Elution from a Nanofilled Composite. *The Open Dentistry Journal*. 7: 62-67
17. Sitanggang, P., Tambunan, E., dan Wuisan, J. 2015. Uji Kekerasan Komposit Terhadap Rendaman Buah Jeruk Nipis (Citrus Aurantifolia). *Jurnal e-Gigi*, 3(1): 229-234
18. Ausiello, P., Cassese, A., Miele, C., Beguinot, F., Garcia-Godoy, F., Di Jeso, B., dan Ulianich, L. 2013. Cytotoxicity of Dental Resin Composites : An in Vitro Evaluation. *Journal of Applied Toxicology*. 33: 451-457.
19. Snyder, L.R., Kirkland, J.J., dan Glajh, J.L. 1997. *Practical HPLC Method Development*. 2nd ed. John Wiley & Son Inc, Canada
20. Cairns, D. 2004. *Intisari Kimia Farmasi*. 2nd ed. EGC, Jakarta. Hlm. 188.
21. Ritchie, R. 2004. *Chemistry*. Letts and Lonsdale, London. Hlm. 103.
22. Ferracane, J.L. 2006. Hygroscopic and Hydrolytic Effects in Dental Polymeric Networks. *Elsevier*. 22: 211-222.
23. Da Silva, E.M., Goncalves, L., Guimaraes, J.G.A., Poskus L.T., dan Fellows C.E. 2011. The Diffusion of Nanofilled and a Midfilled Resin Composite Immersed in Distilled Water, Artificial Saliva, and Lactic Acid, *Clin Oral Invest*. 15: 393-401.
24. Bagheri, R., Tyas, M.J., dan Burrow, M.F. 2007. Subsurface Degradation of Resin-Based Composites, *Dental Materials*. 23: 944-951.
25. Bamford, C.H., dan Tipper, C.F.H. 1972. *Comprehensive Chemical Kinetics Volume 10*. Elsevier. Amsterdam. Hlm. 64.
26. Prakki, A., Cilli, R., Mondelli, R.F.L., Kalachandra, S., Pereira, J.C. 2005. Influence of pH Environment on Polymer Based Dental Material Properties. *Journal of Dentistry*, 33: 91-98.
27. Bettelheim, F.A., Brown, W.H., Campbell, M.K., dan Farrell, S.O. 2010. *Introduction to Organic and Biochemistry*. 7th ed. Brooks/Cole. Canada. Hlm. 234.