

## Research Report

## Korelasi antara jumlah mikronukleus dan ekspresi 8-oxo-dG akibat paparan radiografi panoramic

*(The correlation of micronucleus formation and 8-oxo-dG expression due to the panoramic radiography exposure)*

Rurie Ratna Shantiningsih,<sup>1</sup> Suwaldi,<sup>2</sup> Indwiani Astuti<sup>3</sup> dan Munakhir Mudjosemedi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dentomaxillofacial, Faculty of Dentistry, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta – Indonesia

<sup>2</sup>Faculty of Pharmacy; Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta – Indonesia

<sup>3</sup>Departement Pharmacology, Faculty of Medicine, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta – Indonesia

### ABSTRACT

**Background:** The expression of 8-oxo-dG is defined as one form of damaged DNA occurring as the result of oxidation reaction due to X ray exposure. Panoramic radiography exposure has been widely known to be able to increase micronucleus which are signing the early stage and as biomarker in carcinogenesis mechanism. **Purpose:** The purpose of this research was to determine the correlation between micronucleus number and 8-oxo-dG expression as a result of panoramic radiography exposure. **Methods:** Twelve New Zealand male rabbits aging 6 months were divided into 4 groups. Group I were rabbits that represented 0 day, group II represented 3<sup>th</sup> day, group III represented 6<sup>th</sup> day, and group IV represented 9<sup>th</sup> day after the panoramic radiography exposure. Respectively samples were swabbed at mandibular anterior gingival mucosa before and after the panoramic radiography exposure. The swabbed samples were coloured by using Feulgen-Rossenbeck modified staining for calculating the amount of micronucleus formation. Expression of 8-oxo-dG was detected using immunohistochemical of rabbit's gingival mucosa epithelium. Statistical analysis were carried out on pearson correlation. **Results:** There was a highest increasing of micronucleus on the 9<sup>th</sup> day after panoramic radiography exposure. Meanwhile, there was significant correlation ( $p=0,049$ ) of the increasing amount of micronucleus and 8-oxo-dG expression in negatively correlation ( $r = -0,578$ ). The increasing of micronucleus formation on the 9<sup>th</sup> day after panoramic radiography exposure was accordance with some previous studies. The expression score of 8-oxo-dG decreases as the day goes by. **Conclusion:** There was a correlation between the number of micronucleus and expression score of 8-oxo-dG.

**Key words:** Micronucleus, 8-oxo-dG, radiography panoramic exposure, rabbit

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Ekspresi 8-oxo-dG adalah suatu bentuk kerusakan DNA yang terjadi akibat reaksi oksidatif dari paparan sinar X. Paparan radiografi panoramik telah diketahui menyebabkan peningkatan jumlah mikronukleus yang merupakan biomarker tahap dini mekanisme karsinogenesis. **Tujuan:** Tujuan penelitian ini adalah untuk meneliti korelasi antara jumlah mikronukleus dan ekspresi 8-oxo-dG akibat paparan radiografi panoramik. **Metode:** Sebanyak 12 ekor kelinci New Zealand jantan usia 6 bulan dibagi menjadi 4 kelompok. Kelompok I merupakan kelinci untuk mewakili hari ke-0, kelompok II untuk mewakili hari ke-3, kelompok III untuk mewakili hari ke-6, dan kelompok IV untuk mewakili hari ke-9 setelah paparan radiografi panoramik. Terhadap seluruh kelinci dilakukan usapan pada mukosa gingiva anterior rahang bawah sebelum dan sesudah dilakukan paparan radiografi. Selanjutnya terhadap sampel usapan itu dilakukan pewarnaan menggunakan teknik pewarnaan modifikasi Feulgen-Rossenbeck untuk menghitung jumlah mikronukleus. Ekspresi 8-oxo-dG dinilai dari pemeriksaan imunohistokimia pada sel epitel mukosa gingiva kelinci. Analisis statistik menggunakan uji korelasi Pearson. **Hasil:** Peningkatan jumlah mikronukleus paling tinggi terjadi pada hari ke-9 setelah paparan radiografi panoramik. Sementara itu, terdapat korelasi yang signifikan ( $p=0,049$ ) antara peningkatan jumlah mikronukleus dan ekspresi 8-oxo-dG dengan arah korelasi yang negatif ( $r=-0,578$ ). Peningkatan jumlah mikronukleus yang terjadi pada hari ke-9

setelah paparan radiografi panoramik ini sesuai dengan penelitian sebelumnya. Dengan bertambahnya hari skor ekspresi 8-oxo-dG semakin menurun. **Simpulan:** Terdapat korelasi antara jumlah mikronukleus dan skor ekspresi 8-oxo-dG.

**Kata kunci:** Mikronukleus, 8-oxo-dG, paparan radiografi panoramik, kelinci

Korespondensi (*correspondence*): Rurie Ratna Shantiningsih, Departemen Bedah Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada. Jl. Denta, Sekip Utara Yogyakarta 55281, Indonesia. E-mail: rr\_shantin@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Radiasi pengion, termasuk di dalamnya adalah radiografi panoramik di kedokteran gigi, dapat menyebabkan reaksi ionisasi pada objek yang dikenainya. Pada teknik radiografi panoramik tersebut, mukosa mulut yang berbatasan langsung dengan saliva akan menjadi obyek pertama yang terpapar oleh radiasi pengion dan mengalami ionisasi.<sup>1</sup> Reaksi ionisasi tersebut menyebabkan terbentuknya senyawa kimia yang disebut radikal bebas. Radikal bebas memiliki sifat yang sangat reaktif sehingga dapat menyebabkan oksidasi lebih lanjut pada molekul di sekitarnya. Ketika radikal bebas dan hasil oksidasi bereaksi terhadap molekul kompleks dalam sel terutama kromosom, maka rantai kromosom menjadi terputus dan susunan basa nukleotida berubah. Perubahan itu mengakibatkan terjadinya kerusakan pada *Deoxyribonucleic acid* (DNA).<sup>2</sup> Akibat lebih lanjut dari kerusakan DNA berupa pembelahan sel yang tertunda, modifikasi dan perubahan sel secara permanen serta peningkatan kecepatan pembelahan sel yang menginduksi terjadinya tumor.<sup>3</sup>

Pada sel yang mengandung radikal bebas setelah terjadinya reaksi oksidasi menyebabkan beberapa senyawa kimia bergabung bersama DNA membentuk DNA *adduct* yang mengawali terjadinya perubahan gen.<sup>4</sup> DNA *adduct* tersebut dapat dikenali dengan adanya ekspresi 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-oxo-dG). Senyawa 8-oxo-dG merupakan suatu bentuk DNA *adduct* yang terjadi akibat reaksi oksidatif antara lain akibat paparan sinar-X.<sup>5</sup> Sampai saat ini belum pernah dilakukan penelitian yang menggunakan 8-oxo-dG sebagai marker terjadinya DNA *adduct* akibat paparan radiografi panoramik. Ekspresi 8-oxo-dG sebagai DNA *adduct* dapat terdeteksi pada sel yang terkelupas dari mukosa bukal pada hari ke-7.<sup>6</sup> Selain terbentuknya DNA *adduct*, perubahan genetik lainnya juga dapat terjadi sebagai respons sel terhadap radiasi sinar-X, ultraviolet, dan sinar gamma yang dapat merupakan rangkaian dalam mekanisme karsinogenesis.<sup>5</sup> Penyebab terjadinya kanker yang disebut sebagai mutagen, berasal dari bahan kimia yang bersifat karsinogenik dan dapat juga akibat paparan radiasi pengion.<sup>7</sup> Peningkatan frekuensi mikronukleus pada mukosa normal di sekitar lesi berpotensi menjadi lesi prekanker akibat terjadinya ketidakstabilan kromosom merupakan mekanisme penting dalam perkembangan kanker.<sup>8</sup>

Mikronukleus bersifat semipermanen karena akan menetap dalam jangka waktu sekitar 1-2 kali pembelahan. Timbulnya mikronukleus sering diyakini sebagai *marker*

pada tahap dini mekanisme karsinogenesis pada sel yang terlibat.<sup>9</sup> Pada penelitian Cerqueira,<sup>10</sup> Ribeiro,<sup>11</sup> dan Popova<sup>12</sup> menemukan bahwa radiasi sinar X dari radiografi dental menggunakan teknik panoramik menyebabkan terjadinya efek genotoksik berupa peningkatan jumlah mikronukleus pada sel epitel gingiva dan mukosa bukal. Peningkatan jumlah mikronukleus tersebut maksimal terjadi pada hari ke-10 sesudah paparan dan akan mengalami penurunan pada hari ke-14 setelah paparan dihentikan. Dengan adanya peningkatan jumlah mikronukleus menunjukkan terjadinya peningkatan frekuensi kerusakan kromosom dan perubahan inti sel akibat paparan radiasi dari radiografi dental teknik panoramik. Berdasarkan paparan di atas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara pembentukan mikronukleus dan ekspresi 8-oxo-dG akibat paparan radiografi panoramik.

## BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *pre and post test group design*, yang dilakukan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada. Subyek penelitian adalah hewan coba kelinci galur *New Zealand*, jenis kelamin jantan, umur 6 bulan, dengan berat sekitar 2-2,5 kg yang dibagi menjadi 4 kelompok. Kelompok I mewakili hari ke-0, kelompok II mewakili hari ke-3, kelompok III mewakili hari ke-6 dan kelompok IV mewakili hari ke-9 setelah paparan radiografi panoramik. Masing-masing kelinci dilakukan paparan radiografi panoramik menggunakan mesin radiografi panoramik merk *Yoshida Panoura* dengan dosis 80 kVp, 8 mA, dan 12 detik untuk satu kali paparan dengan laju dosis 47  $\mu$ Sv. Dosis yang digunakan pada penelitian ini sama dengan yang biasa digunakan untuk paparan radiografi panoramik pada manusia walaupun densitas tulang kelinci lebih rendah dibandingkan manusia. Hal ini terkait dengan ketersediaan mesin radiograf di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada dan efek yang diteliti sebatas pada mukosa gingiva. Hewan coba kelinci diletakkan dalam kotak kayu berukuran 20 x 25 x 20 cm dengan lubang tempat kepala sebagai tempat fiksasi hewan coba kelinci ketika dilakukan paparan sinar-X. *Ethical Clearance* untuk penelitian ini diperoleh dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada.

Pengambilan sampel mikronukleus dilakukan dengan cara mengusap mukosa gingiva rahang bawah menggunakan *cervical brush*. Selanjutnya sampel yang diperoleh dari

mukosa epitel gingiva ditempatkan di atas *slide* dan diberi 2 tetes larutan NaCl 0,09%.<sup>10</sup> Pengambilan sampel usapan dilakukan pada saat sebelum dan sesudah paparan radiografi panoramik. Untuk sampel pemeriksaan imunohistokimia (IHK) diambil dari potongan mukosa gingiva masing-masing kelinci pada hari ke-0, 3, 6 dan 9 setelah paparan radiografi panoramik. Pengambilan potongan mukosa gingiva dilakukan segera setelah kelinci didekapitasi. Prosedur dekapitasi hewan coba dilakukan setelah diberikan suntikan pentobarbital secara intravena sebanyak 100–150 mg/kg.

Pembuatan preparat untuk melihat jumlah mikronukleus diawali dengan fiksasi sampel pada *slide* menggunakan *methanol-acetic acid* (3:1), dilanjutkan perendaman dalam 5 M HCl pada suhu kamar selama 15 menit. Setelah *slide* dicuci dengan *distilled water* selama 10–15 menit, dilakukan pewarnaan menggunakan metode Feulgen-Rossenbeck dalam *Schiff's reagen* selama 90 menit dan dilakukan *counterstain* dengan *fastgreen* 1% selama 1 menit.<sup>10</sup> Untuk pemeriksaan ekspresi 8-oxo-dG, jaringan gingiva dimasukkan ke dalam larutan fiksatif (*buffer formalin* 10%), kemudian diproses untuk pembuatan blok parafin. Selanjutnya blok parafin dipotong menggunakan mikrotom dengan ketebalan 4  $\mu$ m. Berikutnya dilakukan deparafinisasi dengan *xylene* dan rehidrasi menggunakan etanol kemudian dilanjutkan tahapan *blocking peroxidase* menggunakan 0,3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dalam metanol dan *blocking non specific binding* selama 10 menit. Tahap selanjutnya dilakukan pewarnaan IHK menggunakan antibodi 8-oxo-dG selama semalam, dilanjutkan antibodi sekunder dan pelabelan menggunakan *TrekAvidin-HRP Label*. Untuk pewarnaan spesifik menggunakan *Betazoid DAB* kemudian dilakukan *counter stain* menggunakan *Hematoxylin Meyers*.

Penghitungan jumlah mikronukleus dilakukan menggunakan mikroskop cahaya yang disambungkan dengan optilab pembesaran 40x dengan menjumlahkan sel yang memiliki gambaran adanya inti tambahan berupa mikronukleus (Gambar 1). Mikronukleus tersebut berada di sekitar inti utama, memberikan hasil pewarnaan yang sama dengan inti utama dan berukuran lebih kecil, sekitar 1/3 diameter inti utama. Perhitungan jumlah mikronukleus dilakukan sebanyak 2 kali pada saat sebelum paparan dan sesudah paparan dari masing-masing kelompok perlakuan.

Hasil pemeriksaan IHK diamati menggunakan mikroskop cahaya yang disambungkan dengan optilab pembesaran 10x. Hasil analisis IHK ditampilkan dalam bentuk skoring untuk analisis semikuantitatif. Sistem skoring digunakan dengan mengkombinasikan area yang terdeteksi positif dan intensitas warna. Penilaian skoring dilakukan oleh 3 orang *blind observer* menggunakan standar penilaian area yang terdeteksi positif sebagai berikut: skor 0: negatif/tidak ada sel yang terwarnai; skor 1: area terwarnai jarang (<10%); skor 2: area terwarnai mencapai 10%; skor 3: area terwarnai mencapai 10-50% dan skor 4: area terwarnai >50%. Selanjutnya kriteria

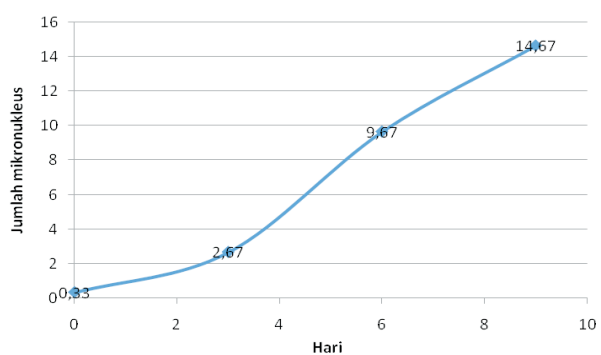


**Gambar 1.** Contoh gambar mikronukleus pada sel epitel mukosa gingiva kelinci yang ditunjukkan oleh anak panah.

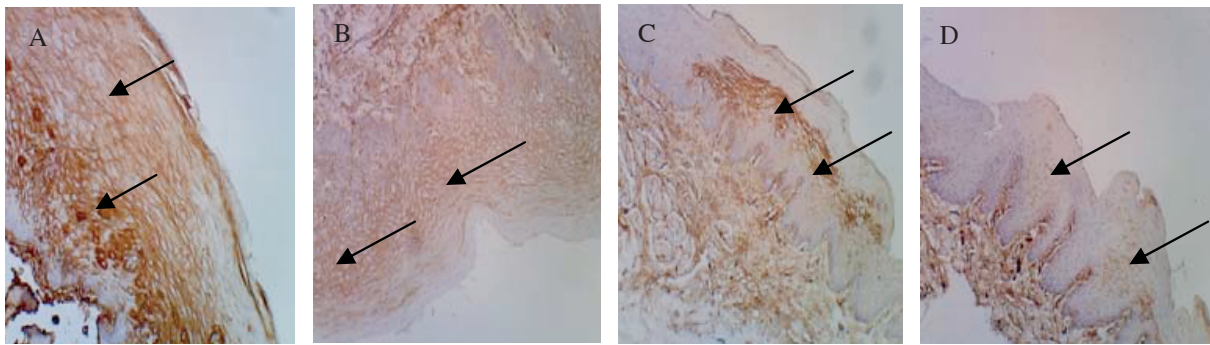
tersebut dikombinasikan dengan standar penilaian intensitas warna yaitu skor 1: lemah; skor 2: sedang; dan skor 3: kuat. Analisis statistik menggunakan korelasi *Pearson* untuk melihat hubungan antara jumlah mikronukleus dan ekspresi 8-oxo-dG.

## HASIL

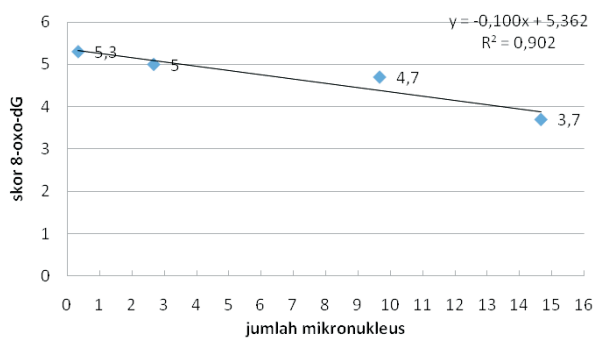
Hasil penilaian jumlah mikronukleus dari kelompok I, II, III dan IV berdasarkan hari ditampilkan dalam Gambar 2 yang nampak adanya peningkatan jumlah mikronukleus pada kelompok I, II, III dan IV yang mewakili hari ke-0, 3, 6 dan 9 setelah paparan radiografi panoramik. Peningkatan terbesar terjadi pada hari ke-9 setelah paparan radiografi panoramik dibandingkan hari-hari sebelumnya. Hari ke-0 atau sesaat setelah paparan radiografi panoramik merupakan titik awal untuk perhitungan peningkatan jumlah mikronukleus. Selanjutnya, untuk melihat hasil IHK ekspresi 8-oxo-dG untuk menggambarkan adanya



**Gambar 2.** Peningkatan jumlah mikronukleus berdasarkan penambahan hari.



**Gambar 3.** Ekspresi imunohistokimia 8-oxo-dG untuk menggambarkan adanya DNA *adduct* pada nukleus dan sitoplasma yang memberikan gambaran berwarna coklat seperti yang ditunjukkan dengan anak panah. (A) sesaat setelah paparan radiografi panoramik, (B) 3 hari setelah paparan radiografi panoramik, (C) 6 hari setelah paparan radiografi panoramik dan (D) 9 hari setelah paparan radiografi panoramik.



**Gambar 4.** Kurva hubungan antara jumlah mikronukleus dan skor 8-oxo-dG dengan persamaan regresi  $y = -100x + 5,362$  dan  $r = 0,902$ .

DNA *adduct* dari masing-masing kelompok ditunjukkan pada Gambar 3.

Pada Gambar 3 ekspresi 8-oxo-dG nampak paling tebal pada kelompok hari ke-0 yang menunjukkan ekspresi 8-oxo-dG dari mukosa gingiva sesaat setelah paparan radiografi panoramik. Sejalan dengan peningkatan hari ekspresi 8-oxo-dG menunjukkan penurunan ketebalan dan area yang mengekspresikan juga semakin menyempit. Pada hari ke-9 tampak bahwa intensitas warna paling lemah dan area yang mengekspresikan hanya tersisa sekitar 10%. Untuk melihat korelasi antara jumlah mikronukleus dan skor ekspresi 8-oxo-dG, ditunjukkan dalam Gambar 4.

Pada Gambar 4 nampak bahwa terdapat penurunan skor 8-oxo-dG berdasarkan peningkatan jumlah mikronukleus dengan nilai regresi 0,902 yang lebih besar dari  $r$  tabel (0,9000). Hasil tersebut menunjukkan bahwa terdapat korelasi linear antara peningkatan jumlah mikronukleus dan penurunan skor 8-oxo-dG dengan kecepatan perubahan sebesar -100. Untuk melihat korelasi antara jumlah mikronukleus dan skor ekspresi 8-oxo-dG secara statistik menggunakan analisis statistik Korelasi *Pearson* ditampilkan dalam Tabel 1.

Berdasarkan pada hasil analisis statistik pada Tabel 1 nampak adanya korelasi yang signifikan antara jumlah

**Tabel 1.** Hasil analisis korelasi *Pearson* antara jumlah mikronukleus dan skor ekspresi 8-oxo-dG

Variabel 1	Variabel 2	Pearson Correlation	Sig. (2-tailed)
Skor IHK 8-oxo-dG	Mikronukleus	-.658	0.020*

mikronukleus dan skor IHK 8-oxo-dG dengan kekuatan korelasi yang kuat dan arah korelasi negatif ( $r = -0,668$ ).

## PEMBAHASAN

Pada penelitian sebelumnya, Cerqueira<sup>10</sup> dan Shantiningsih<sup>13</sup> menemukan bahwa radiasi sinar-X yang dihasilkan akibat paparan radiografi panoramik dapat menyebabkan peningkatan jumlah mikronukleus secara signifikan pada sel epitel gingiva manusia. Pada penelitian ini, terjadi pula peningkatan jumlah mikronukleus pada mukosa gingiva kelinci sejak hari ke-3, 6 dan 9 setelah paparan radiografi panoramik dengan laju dosis 47  $\mu$ Sv. Peningkatan jumlah mikronukleus nampak paling tinggi pada hari ke-9 setelah paparan radiografi panoramik (Gambar 2). Menurut Cerqueira,<sup>10</sup> antara hari ke-9 dan 10 merupakan waktu yang dianggap paling tepat untuk mendeteksi mikronukleus, terkait dengan periode *turnover* dari sel epitel. Periode *turn over* pada gingiva umumnya terjadi mulai hari ke-7 sampai dengan hari ke-16.

Seperti yang telah disebutkan sebelumnya bahwa sinar-X dapat menginduksi terjadinya kerusakan pada DNA.<sup>2</sup> Dalam penelitian ini ditemukan bahwa paparan radiografi panoramik dapat menyebabkan terbentuknya DNA *adduct* yang ditandai dengan munculnya ekspresi 8-oxo-dG (Gambar 3). Terjadinya DNA *adduct* berkaitan pula dengan munculnya mikronukleus. Kedua parameter ini menunjukkan perubahan yang berkaitan dengan preneoplastik yang diyakini sebagai paramater untuk penilaian respons terhadap agen spesifik.<sup>8</sup> Tabel 1

menunjukkan bahwa hasil analisis statistik *Pearson Correlation* memiliki korelasi negatif yang kuat ( $r = -0,658$ ) antara jumlah mikronukleus dan skor 8-oxo-dG. Dengan demikian membuktikan bahwa paparan radiografi panoramik akan mengakibatkan munculnya mikronukleus yang berkaitan dengan DNA *adduct* yang ditunjukkan dengan ekspresi 8-oxo-dG. Munculnya mikronukleus merupakan akibat kerusakan DNA akibat paparan radiografi panoramik yang menimbulkan reaksi oksidatif. Radiasi pengion menyebabkan lesi pada DNA dan juga menyebabkan pecahnya ikatan ganda yang diyakini sebagai lesi awal dalam proses karsinogenesis akibat radiasi.<sup>14</sup> Kerusakan berupa DNA *adduct* ini meningkatkan kemungkinan mutasi genetik dalam sel yang memicu proses karsinogenesis.<sup>4</sup> Efek paparan radiografi panoramik yang terjadi pada hewan coba kelinci kemungkinan lebih besar daripada yang terjadi pada manusia. Hal itu terkait dengan dosis yang diserap oleh hewan coba kelinci lebih besar dibandingkan yang diserap oleh manusia karena densitas tulang kelinci lebih rendah daripada manusia. Namun demikian terjadinya peningkatan jumlah mikronukleus pada sel epitel mukosa gingiva kelinci pada penelitian ini sejalan dengan yang ditemukan pada manusia dalam penelitian Cerqueira<sup>10</sup> dan Shantiningsih<sup>13</sup> sehingga hasil penelitian ini dapat menggambarkan kemungkinan terjadinya efek paparan dari radiografi panoramik pada manusia. Dengan adanya hasil penelitian ini perlu diwaspadai untuk penggunaan radiografi panoramik harus benar-benar dilakukan berdasarkan prinsip proteksi radiasi dan dengan indikasi medis yang kuat.

Hasil korelasi negatif pada penelitian ini disebabkan karena munculnya mikronukleus pada epitel gingiva dapat terdeteksi setelah sel mengalami pengelupasan pada beberapa hari setelah paparan, selain itu ekspresi DNA *adduct* yang diwakili oleh ekspresi 8-oxo-dG akan mengalami penurunan berdasarkan hari karena adanya kemampuan fisiologis tubuh dalam mengeliminasi kerusakan yang terjadi jika paparan mutagen dihentikan.<sup>3</sup> DNA *adduct* 8-oxo-dG merupakan *single base lesion* yang akan dihilangkan melalui mekanisme *base excision repair* (BER).<sup>15</sup> Mekanisme BER memiliki kapasitas sebagai faktor pelindung melawan toksisitas. Peningkatan regulasi BER akan menurunkan sitotoksitas akibat dari *Reactive Oxygen Species* (ROS).<sup>16</sup> Radiasi pengion dapat menyebabkan terbentuknya ROS yang berkaitan dengan pembentukan mikronukleus.<sup>17</sup> Salah satu radiasi pengion yang digunakan di kedokteran gigi adalah paparan radiografi panoramik.<sup>1</sup> Level dari ekspresi 8-oxo-dG dan peningkatan ROS yang menyebabkan sitotoksitas akan mengalami penurunan dengan pemberian antioksidan.<sup>16</sup>

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah bahwa terdapat korelasi antara jumlah mikronukleus dengan ekspresi 8-oxo-dG. Jumlah mikronukleus semakin meningkat sampai dengan hari ke-9 setelah paparan radiografi panoramik. Dilain pihak skor ekspresi 8-oxo-dG semakin menurun sejalan dengan peningkatan jumlah mikronukleus. Dari hasil tersebut disarankan

untuk mengatasi peningkatan jumlah mikronukleus dan kerusakan DNA akibat paparan radiografi panoramik, salah satunya dengan pemberian antioksidan sebagai agen radioprotektor.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Whaites E. Essentials of dental radiography and radiology. 3<sup>rd</sup> ed. London: Churchill Livingstone; 2002. p. 32–40.
2. Whaites E. Radiography and radiology for dental care professionals. 2<sup>nd</sup> ed. London: Churchill Livingstone; 2009. p. 29–32.
3. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular biology of the cell. 4<sup>th</sup> ed. New York: Garland Science; 2002. p. 315–45.
4. Phillips DH, Farmer PB, Beland FA, Nath RG, Poirier MC, Reddy MV, Turteltaub KW. Methods of DNA adduct determination and their application to testing compounds for genotoxicity. Environ Mol Mutagen 2000; 35(3): 222–33.
5. Wulff BC, Schick JS, Thomas-Ahner JM, Kusewitt DF, Yarosh DB, Oberszyn TM. Topical treatment with OGG1 enzyme affects UVB-induced skin carcinogenesis. Photochem Photobiol Sci 2008; 8(2): 317–21.
6. Borthakur G, Butryee C, Stacewicz-Sapuntzakis M, Bowen PE. Exfoliated buccal mucosa cells as a source of DNA to study oxidative stress. Cancer Epidem Biomar 2008; 17(1): 212–9.
7. Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Essential cell biology. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Garlan Science; 2004. p. 726–9.
8. Delfino V, Casartelli G, Garzoglio B, Scala M, Mereu P, Bonatti S, Margarino G, Abbondandolo A. Micronuclei and p53 accumulation in preneoplastic and malignant lesions of the head and neck. Mutagenesis 2002; 17(1): 73–7.
9. Pawitan JA. Peran Histologi untuk meningkatkan kesehatan masyarakat: Uji mikronukleus untuk mendeteksi adanya aberasi kromosom. Med J Indones 2005; 12: 213–6.
10. Cerqueira EMM, Meireles JRC, Lopes MA, Junqueira VC, Gomes-Filho IS, Trindade S, Machado-Santelli GM. Genotoxic effects of X-rays on keratinized mucosa cells during panoramic dental radiography. Dentomaxillofac Radiol 2008; 37(7): 398–403.
11. Ribeiro DA, de Oliveira G, de Castro GM, Angeli F. Cytogenetic biomonitoring in patients exposed to dental X-rays: comparison between adults and children. Dentomaxillofac Radiol 2008; 37(7): 404–7.
12. Popova L, Kishkilova D, Hadjidekova VB, Hristova RP, Atanasova P, Hadjidekova VV, Ziya D, Hadjidekov VG. Micronucleus Test in buccal epithelium cells. Dentomaxillofac Radiol 2007; 36(3): 168–71.
13. Shantiningsih RR. The number of micronucleus between single and repeated X-rays exposure of panoramic radiography patients. Yogyakarta: Proceeding The 2<sup>nd</sup> International Joint Symposium on Oral and Dental Sciences; 2012. p. 129–33.
14. Wall BF, Kendall GM, Edwards AA, Bouffler S, Muirhead CR, Meara JR. What are the risks from medical X-rays and other low dose radiation?. Br J Radiol 2006; 79(940): 285–94.
15. de Souza-Pinto NC, Eide L, Hogue BA, Thybo T, Stevnsner T, Seeberg E, Klungland A, Bohr VA. Repair of 8-oxodeoxyguanosine lesion in mitochondrial DNA depends on the oxoguanine DNA glycosylase (OGG1) gene and 8-oxoguanine accumulates in the mitochondrial DNA of OGG1-defective mice. Cancer Res 2001; 61(14): 5378–81.
16. Preston TJ, Henderson JT, McCallum GP, Wells PG. Base excision repair of reactive oxygen species-initiated 7,8-dihydro-8-oxo-2'-deoxyguanosine inhibits the cytotoxicity of platinum anticancer drugs. Mol Cancer Ther 2009; 8(7): 2015–26.
17. Choi K, Kang C, Cho E, Kang SM, Lee SB, Um H. Ionizing radiation-induced micronucleus formation is mediated by reactive oxygen species that are produced in a manner dependent on mitochondrial, Nox1, and JNK. Oncol Rep 2007; 17(5): 1183–8.