

Dental Çürük ile Mücadelede Antibakteriyel ve Remineralize Edici Etki İçin Nanoteknoloji Kullanımı

Nanotechnology Use of for Antibacterial and Remineralizing Effect in Management of Dental Caries

Semiha EKRIKAYA¹
Sezer DEMİRBUĞA²

<https://orcid.org/0000-0003-1970-0421>

<https://orcid.org/0000-0001-6013-974X>

¹Nuh Naci Yazgan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Kayseri.

²Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Kayseri.

Atıf/Citation: Ekrikaya, S., Demirbuğa, S., (2023). Dental Çürük ile Mücadelede Antibakteriyel ve Remineralize Edici Etki İçin Nanoteknoloji Kullanımı. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2023; 44_1, 77-85.

Doi: 10.5505/eudfd.2023.15046

ÖZ

Dental çürükler günümüzdeki en yaygın kronik hastalıklardan biridir. Diş hekimliğinde nanoteknoloji ile biyofilm asitlerini kontrol ederek ve remineralizasyonu artırarak çürüğü önlemeyi amaçlayan çalışmalar yapılmaktadır. Nanoteknolojik yaklaşımlarla geliştirilen materyaller koruyucu diş hekimliği ve restoratif diş hekimliğinde başarılı bir şekilde kullanılabilir. Güncel literatür çalışmalarında çeşitli monomerler ve metal nanopartiküllerinin antibakteriyel ve remineralizasyon kapasiteleri ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda çeşitli monomerler ve nanopartiküllerin remineralize edici ve antibakteriyel etkinliği kanıtlanmıştır. Bu monomerler ve nanopartiküller dental kompozitler, simanlar, örtücüler, kaideler ve adezivler içerisine dahil edilerek antibakteriyel etkinlik ve remineralizasyon sağlamak için umut vericidir. Bu nedenlerle nanoteknoloji, koruyucu ve restoratif diş hekimliğini önemli ölçüde geliştirme potansiyeline sahiptir. Ancak nanoteknoloji ürünlerinin muhtemel toksisitesi ve dezavantajları ile ilgili bilgi sınırlıdır. Dental materyaller üzerinde nanopartiküllerin uzun süreli antimikrobiyal, toksik, fiziksel ve klinik etkileri daha ileri çalışmalarda araştırılması gerekir.

Anahtar Kelimeler: Antibakteriyel, Dental çürük, Nanopartiküller, Oral biyofilmler, Remineralizasyon

ABSTRACT

Nowadays dental caries is one of the most common chronic diseases. In dentistry, studies aiming to prevent caries by controlling biofilm acids and increasing remineralization with nanotechnology are carried out. Materials developed with nanotechnological approaches can be used successfully in preventive dentistry and restorative dentistry. In current literature studies, various studies have been carried out on the antibacterial and remineralization capacities of various monomers and metal nanoparticles. The remineralizing and antibacterial activity of various monomers and nanoparticles have been proven in the studies. These monomers and nanoparticles are promising to provide antibacterial activity and remineralization by incorporating into dental composites, cements, sealants, bases, and adhesives. For these reasons, nanotechnology has the potential to significantly improve preventive and restorative dentistry. However, information on the possible toxicity and disadvantages of nanotechnology products is limited. Long-term antimicrobial, toxic, physical, and clinical effects of nanoparticles on dental materials need to be investigated in future studies.

Keywords: Antibacterial, Dental caries, Nanoparticles, Oral biofilms, Remineralization

Sorumlu yazar/Corresponding author*: semihaeekrikaya@gmail.com

Başvuru Tarihi/Received Date: 04.07.2021

Kabul Tarihi/Accepted Date: 25.11.2021

GİRİŞ

Diş çürüğü, dental kalsifiye dokuların yıkımı ve mineral kaybı ile sonuçlanan dişlerin mikrobiyolojik hastalığıdır. Diş çürükleri, hem çocukları hem de yetişkinleri etkileyen ve diş yapısının demineralizasyonuna yol açan çok faktörlü bir hastalıktır. Ana nedensel faktörler arasında endojen karyojenik bakterilerin varlığı, fermente olabilen karbonhidratların sık tüketimi ve çürüğe yatkın dişler yer almaktadır.¹ Diş çürükleri dünya çapında en yaygın kronik hastalıklardandır ve ağır mali yük oluşturmaktadır. Diş çürüklerine karşı yaklaşımlar temel olarak koruyucu ve tedavi edici olarak ikiye ayrılmaktadır. Günümüzde başlangıç seviyesinde çürükleri durdurmaya veya geri çevirmeye yönelik remineralize edici yöntemler kullanılmaktadır.²

Dental çürüklerin temel mekanizması, dental plak biyofilmlerinde bakterilerin ürettiği asitler yoluyla demineralizasyondur.^{3,4} Asidojen bakteri üremesi ve mayalanabilir karbonhidratlara maruz kalma ile biyofilm oluşumu çürük gelişiminden sorumludur.⁵ Oral kavite içerisindeki mikrobiyal topluluklar polimikrobiyaldir ve dişler, dental restoratif materyaller ve mukoza dahil çeşitli yüzeylerde biyofilmler olarak bulunur. Yüzeyde oluşan, diyetle beslenen proteinli bir tabaka elde edilir ve daha sonra başlangıçtaki mikroorganizmalar sonradan gelen mikrobiyal kolonizasyon dizisini etkileyebilecek olan zarlara yapışırlar. Oral biyofilmler, bakteri bileşenleri, tükürük proteinleri ve peptit matrisi içine gömülmüş bir mikrobiyal topluluktan ve besin artıklarından oluşur.^{6,7}

Güncel olarak etkilenen dentinin korunması prensibinin benimsendiği minimal invaziv tekniklerde kavitede rezidüel bakteri kalarak sekonder çürüklere neden olabilmektedir.⁸ Günümüzde rezidüel bakterileri elimine etmek için kavite dezenfektanları kullanılması önerilmektedir.⁹ Klorheksidin glukonat, sodyum hipoklorit, hidrojen peroksit, iyodin, benzalkonyum klorür, ozon gazı ve lazerler kavite dezenfeksiyonu amacı ile kullanılmaktadır. Ayrıca methacryloyloxy dodecylpyridinium bromide (MDPB), dimethylaminododecyl methacrylate (DMADDM), kuaterner amonyum dimetakrilat (QADM), amorf kalsiyum fosfat (NACP) gibi monomerler, flor ve gümüş (Ag), titanium (Ti), bakır (Cu), çinko (Zn) gibi metal iyonları antibakteriyel etki için dental materyaller içerisine ilave edilmektedir.^{10,11}

Güncel çalışmalar, nanoteknolojinin özellikle dental plak biyofilmlerinin kontrolü ve yönetimi ile başlangıç çürüklerinin remineralizasyonunda ve dental çürüğün önlenmesinde ve tedavisinde yeni stratejiler sağlayabileceğini göstermektedir.^{12,13} Çürüğün önlenmesinde ve remineralizasyonunda kullanılan güncel yöntemlerden birisi de nanoteknolojidir. Nanoteknoloji ile elde edilen nanopartiküller genellikle 100 nm veya daha küçük kabul edilir ve çürükle mücadele için benzersiz özelliklerinin kullanılması son yıllarda belirgin şekilde artmıştır.^{12,13,14} Parçacık boyutları mikrometreden nanometreye düşürül-

düğü için, ortaya çıkan özellikler olumlu yönde artmaktadır. Örneğin sertlik, aktif yüzey alanı, kimyasal reaktivite ve biyolojik aktivite değişebilir.¹⁵

Dental materyallerde kullanılabilen ideal antibakteriyel ve remineralizasyon yapıcı nanomateryaller düşük konsantrasyonda yüksek etki gösterebilmeli, ilave edilen materyalin fiziksel ve kimyasal özelliklerini olumsuz etkilememelidir. Ayrıca dental materyallerde estetik ve fonksiyonel olarak olumsuzluğa neden olmamalıdır. Bununla birlikte nanopartiküllerin biyoyumlu olması ve canlı dokulara için sitotoksik olmaması da çok önemlidir.^{12,13} Yapılan güncel nanoteknoloji çalışmaları parçacık boyutları, geometrisi ve uygulama biçimini geliştirerek oluşabilecek bu dezavantajları önlemelidir. Geliştirilen materyaller için *in vitro* sitotoksikite ve biyoyumluluk testleri yapılmalıdır. Gelişen nanoteknoloji uygulamaları ve güncel çalışmalar antibakteriyel ve remineralize edici yaklaşımlarla hem koruyucu hem de restoratif diş hekimliği gelişmeleri konusunda umut vericidir.

Dental çürükle mücadelede gümüş nanonaptikül kullanımı

Gümüş nanopartiküller (Ag nanopartikül) antibakteriyel özelliklerinden dolayı çeşitli alanlarda ve diş hekimliğinde sıklıkla kullanılmaktadırlar. Ag nanopartiküller dental rezinlere antibakteriyel, antifungal ve antiviral özellikler kazandırır.¹⁶ Antimikrobiyal mekanizma, Ag iyonlarının bakterilerin hayati enzimlerini etkisizleştirerek bakterilerdeki DNA'nın replikasyon yeteneğini kaybetmesine neden olarak hücre ölümüne yol açabileceğini göstermektedir.¹⁷ Yapılan çalışmalarda Ag nanopartiküllerin dental kompozitler, dental adezivler, cam iyonomer simanlar gibi birçok dental materyale ilave edilerek antimikrobiyal etkinliği kanıtlanmıştır.¹⁸⁻²² Dental materyallerin rengini, estetiğini ve mekanik özelliklerini olumsuz etkilememesi için az miktarda Ag nanopartikül kullanılması gerekmektedir.²⁰ Çalışmaların sonuçları Ag nanopartiküllerin rezinlerin diğer fiziksel ve mekanik özelliklerini olumsuz yönde etkilemeden, biyofilm büyümesini ve laktik asit üretimini büyük ölçüde azaltan güçlü bir antibakteriyel aktivite kazandırdığını göstermiştir.^{20,22-25}

Ag nanopartikül, antibakteriyel aktivite için rezinde tek başına veya arzu edilen özellikleri elde etmek için diğer biyoaktif maddeler ile birlikte kullanılabilir. Örneğin, yapılan bir çalışmada araştırmacılar iki farklı nanopartikülün antibakteriyel ve remineralizasyon etkisinden yararlanmak için Ag nanopartikülü dental kompozitte amorf kalsiyum fosfat nanopartikülleri (NACP) ile birleştirmişlerdir. Elde edilen deneysel kompozitte istenilen antibakteriyel ve remineralizasyon özellikleri kompozitin mekanik özelliklerini olumsuz yönde etkilemeden elde edilmiştir. Ag nanopartikül içeren NACP nanokompozitin bükülme mukavemeti ve elastik

modülü, ticari bir dental kompozitininki ile aynıdır.²⁴

Dental restoratif materyallere gümüşün dahil edilmesinde bir başka husus, malzemenin rengi ve estetiğidir. Rezindeki Ag benzoat konsantrasyonu arttığında rezinin rengi koyulaşır.²⁰ Yapılan çalışmaların verilerine dayanarak, estetiği ve mekanik mukavemeti korumak için % 0,042'den daha yüksek Ag nanopartikül kütle oranı kullanılmamalıdır.²⁴ % 0,042 Ag nanopartikül içeren kompozit, ticari bir kompozit kontrol ile karşılaştırıldığında biyofilm metabolik aktivitesini, koloni oluşturan ünite miktarı (CFU) ve laktik asit üretimini büyük ölçüde azaltmaktadır.²⁴ Nanoteknolojik yaklaşımlarla geliştirilmesi beklenen materyaller içerisinde kullanılan Ag nanopartiküllerden en düşük konsantrasyonda en yüksek verim elde etmek hedeflenmektedir.

Dental çürükle mücadelede diğer metal nanopartiküllerin kullanımı

Metaller uzun yıllardır antimikrobiyal ajan olarak kullanılmaktadırlar. Günümüzde birçok metal nanopartikül antibakteriyel özelliği ile bir çok alanda ve diş hekimliğinde sıkça kullanılmaktadır. Metal nanopartiküller içerisinde çinko oksit nanopartiküllerin (ZnO nanopartikül) geniş bir antibakteriyel spektruma sahip olduğu ve matriks metaloproteinazları (MMP) inhibe ederek, adezivlerin ömrünü uzatabildiği bildirilmiştir.^{26,27} Yapılan çalışmalarda ZnO nanopartikülün kompozit rezine ilave edilmesi ile kompozit rezinin mekanik özelliklerinden ödün verilmeden antibakteriyel etkinlik kazandırıldığı bildirilmiştir.^{28,29} Bu çalışma verileri doğrultusunda ZnO nanopartiküller dental materyallerde güvenle kullanılabilir.

Titanyum dioksit nanopartikül (TiO₂ nanopartikül) ile yapılan bir çalışmada cam iyonomer simana ilave edilmiş ve streptococcus mutansa (*S. mutans*) karşı doğrudan temas testinde etkin bir antibakteriyel aktivite sergilemiştir.^{30,31} Ayrıca TiO₂ nanopartikül içeren dental adezivler, *S. mutans* biyofilmlerine karşı güçlü antibakteriyel etkinliğe sahiptir.³²

Yapılan bazı çalışmalarda adeziv rezin içerisine bakır nanopartikül (CuO nanopartikül) eklenmesinin antimikrobiyal etkinlik sağladığı ve bağlanma mukavemeti üzerinde hiçbir olumsuz etkisi olmadığı belirtilmiştir.^{33,34} Ayrıca CuO nanopartikülün adezive dahil edilmesinin en az 1 yıl boyunca *S. mutans*'a karşı antibakteriyel etkinlik sağladığı bildirilmiştir.³⁴

Metal nanopartiküllerin diş hekimliğinde kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Nanoteknolojinin güvenli kullanımını biyolojik sistemler ve bu materyaller arasındaki etkileşimi anlamayı gerektirir.¹¹ Biyolojik dokular için metal nanopartiküllerin muhtemel toksisitesi, biyolojik dokulara ve kullanılan dental materyallere etkileri ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Dental çürükle mücadelede kuaterner amonyum metakrilat kullanımı

Kuaterner amonyum metakrilatlar (QADM) çürükle mücadelede antimikrobiyal etkileri nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. QADM'ların antimikrobiyal mekanizması, hücre zarına bağlanarak ve sitoplazmik sızıntıya neden olarak bakteri parçalanmasına neden olmaktadır.^{35,36} Negatif yüklü bakteriyel hücre, QADM rezininin pozitif yüklü (N⁺) bölgelerine temas ettiğinde, hücre zarının elektrik dengesi bozulabilir ve bakteri kendi ozmotik basıncı altında patlayabilir. QADM rezinlerinin 3 boyutlu biyofilmleri inhibe edebildiği görülmüştür.^{36,37} Bakterilerdeki stres durumunun, biyofilmde bir intihar programını tetikleyebileceği bildirilmiştir ve programlanmış hücre ölümü olarak adlandırılmaktadır.³⁸

Metakriloksi etil setil dimetil amonyum klorür (DMAE-CB), kuaterner amonyum polietilenimin (PEI), Bis (2-metakriloil oksietil) dimetil amonyum bromür (IDMA), dental rezinlerinde kullanım için bir QADM olarak sentezlenmiştir.³⁹⁻⁴⁰ MDPB, DMAE-CB ve DMADDM gibi çoğu antibakteriyel monomer rezin matrisi ile kovalent bağ yapamamaktadır. Ancak QADM bir dimetakrilat olduğu için molekülün her iki ucunda da reaktif gruplara sahip olması ve monometakrilatlara kıyasla rezin matrisi ile kovalent bağlanma nedeniyle polimerizasyonun daha iyi olması ve minimum monomer sızıntısı olması beklenmektedir.^{24,41} QADM antibakteriyel aktivitesi nispeten zayıf iken, antibakteriyel fonksiyonunu arttırmak için rezinin mekanik özelliklerinden ödün vermeksizin QADM'nin kütle fraksiyonları önemli ölçüde artırılmıştır.^{24,41} QADM'nin kütle fraksiyonunun artırılmasının çeşitli dezavajlara neden olabilmesi nedeni ile bu konuda yapılacak çalışmalar faydalı olabilir.

Dental çürükle mücadelede metakriloiloksidodesil piridinyum bromür kullanımı

Metakriloiloksidodesilpiridinyum bromür (MDPB), kompozitlerde ve adezivlerde etkili antibakteriyel aktivite göstermektedir. MDPB tek başına etkin antibakteriyel özellik göstermesine rağmen bazı çalışmalarda çeşitli materyallerle kombine kullanılarak antibakteriyel etkinliği artırılmaya çalışılmıştır.^{42,43}

Yapılan bir çalışmada Ag nanopartikül ve MDPB bir dental primerde birleştirilmiştir. Sonuçlar primerde % 5 MDPB + % 0,05 Ag nanopartikül kullanımının sadece MDPB veya Ag nanopartikül kullanmaktan daha etkili olduğunu göstermiştir.⁴³ Başka bir çalışmada, MDPB ve Ag nanopartikül hem primer hem de adezive eklenmiştir.⁴² Dentin bağ kuvvetinden ödün vermeden, önceki çalışmalara dayanarak primer ve adezivlere % 2,5 MDPB ve % 0,1 Ag nanopartikül kütle fraksiyonları dahil edilmiştir. Önceki çalışma sonucuna benzer şekilde MDPB ve Ag nanopartikül birlikte kullanıldığında daha fazla antibakteriyel etkinlik göstermektedir. Ancak rezin

içerisindeki Ag nanopartikül ve MDPB dental plak biyofilmlerini inhibe etmek için birbirlerinden bağımsız etki göstermektedir.^{43,44} Başka bir çalışmada MDPB ile 2-metakriloloisietil fosforilkolin (MPC) birlikte yüzey kaplama materyali olarak kullanılmıştır. *S. mutans*'a

karşı etkili bir antibakteriyel etkinlik göstermiştir.⁴⁵ MDPB'nin antibakteriyel etkilerinden çeşitli materyallerde ve farklı nanopartiküllerin sinerjistik etkisinden faydalanılarak yararlanılabilir.

Tablo 1. Bazı nananopartiküllerin diş hekimliğinde uygulamaları

	Nanopartiküller ve nanoteknoloji bazlı materyaller	Dahil edilen restoratif materyal	Uygulama/ kullanım detayları/oranları	DeneySEL model	Avantaj\Dezavantaj	Referans
Antimikrobiyal	Ag nanopartikül	Rezin-Adeziv	Rezin: % 0-0,088 Adeziv: % 0,1-5	<i>S. mutans</i> <i>Laktobasillus</i>	Etkin antibakteriyel aktivite sağlamaktadır. Yüksek oranda kullanılması estetik ve mekanik özellikleri olumsuz etkileyebilmektedir.	(63)
	Ag nanopartikül - MDPB	Adeziv	NAg: % 0.1 MDPB: % 2,5	Tükrük biyofilmi	MDPB ve Ag nanopartikülün birlikte kullanılması sinerjistik etki ile antibakteriyel etkinliği arttırmaktadır.	(42)
	Ag nanopartikül - QADM	Adeziv	NAg: % 0,05 QADM: % 10	<i>S. mutans</i>	QADM ve Ag nanopartikülün birlikte kullanılması sitotoksik etkiye neden olmadan antibakteriyel etkinliği arttırmaktadır.	(64)
	Ag nanopartikül - DMADDM	Adeziv	NAg: % 0,1 DMADDM: % 5	Dental plak mikrokozmi biyofilm modeli	DMADDM ve Ag nanopartikülün birlikte kullanılması sinerjistik etki ile antibakteriyel etkinliği arttırmaktadır.	(65)
	ZnO nanopartikül	Rezin	% 1	<i>S. mutans</i>	Antibakteriyel aktivite ve MMP inhibisyonu sağlamaktadır. Böylece adezyon ömrünü uzatmaktadır.	(26-28)
	Ag nanopartikül - ZnO nanopartikül	Rezin	NAg: % 1 NZnO: % 1	<i>S. mutans</i> <i>Laktobasillus</i>	ZnO ve Ag nanopartikül birlikte kullanılarak iki metal iyonun da antibakteriyel etkinliğinden yararlanılmaktadır.	(66)
	TiO ₂ nanopartikül	Cam iyonomer Adeziv	% 3-5	<i>S. mutans</i>	Etkin antibakteriyel aktivite sağlamaktadır. Yüksek oranda kullanılması mekanik özellikleri, mikrosertliği ve bağlanma dayanımını olumsuz etkileyebilmektedir.	(67)
	CuO nanopartikül	Adeziv	% 0,5-1	<i>S. mutans</i>	Uygun oranda kullanıldığında antibakteriyel aktivite sağlamaktadır.	(68)
	QAS-PEI	Rezin	% 1-2	<i>S. mutans</i> <i>Laktobasillus</i>	Antibakteriyel aktivite ve remineralizasyon sağlamaktadır.	(62-69)
	Remineralize edici	Nano HA	Rezin	% 2-5	Diş yüzeyi	Remineralizasyon ve mine mikrosertliğinde artış sağlamaktadır.
Nano CaF ₂		Rezin	% 17	Diş yüzeyinde <i>S. mutans</i> biyofilm modeli	Remineralizasyon ve biyofilm inhibisyonu sağlamaktadır.	(71)
NACP		Rezin	Ca: 8 mmol/L P: 5,333 mmol/L	Dental plak mikrokozmi biyofilm modeli	Antibakteriyel aktivite, biyofilm inhibisyonu ve remineralizasyon sağlamaktadır.	(64,72)
Biyoaktif cam nanopartikül		Rezin	% 20	Biocam	Remineralizasyon sağlamaktadır. %10 un altı konsantrasyonların remineralizasyon induksiyonunda yetersiz olduğu bildirilmiştir.	(73)

Ag: Gümüş, **CaF₂:** Kalsiyum florür, **CuO:** Bakır oksit, **DMADDM:** Dimethylaminododecyl methacrylate, **HA:** Hidroksi apatit, **MDPB:** Methacryloyloxy dodecylpyridinium bromide, **NACP:** Amorf kalsiyum fosfat, **QADM:** Kuaterner amonyum dimetakrilat, **QAS-PEI:** Kuaterner amonyum-polietilenimi, **TiO₂:** Titanyum dioksit, **ZnO:** Çinko oksit.

Dental rezin ve adezivlerde çeşitli nanopartiküllerin kullanımı

Dental çürük tedavi konsepti yeni kompozitlerin ve adeziv materyallerin geliştirilmesiyle değişmiştir. Pulpa canlılığının devamı ve daha fazla diş dokusunu korumak için, derin çürük lezyonlarının tedavisinde etkilenmiş dentinin korunması önerilmektedir.⁴⁶ Bununla birlikte, kavite muhtemelen daha fazla etkilenen dentinin korunması ile daha fazla bakteri içerecektir.⁴⁷ Bu nedenle etkilenmiş dentindeki rezidüel bakteriler için antibakteriyel primerlerin ve adezivlerin geliştirilmesi oldukça faydalı olacaktır. Ayrıca, diş restorasyon ara yüzünün eksiksiz bir şekilde kapatılması önemli bir hedef olmakla birlikte, elde edilmesi güçtür. Birçok çalışma diş restorasyon arayüzlerinde bakteri üremesine izin verebilecek mikro boşlukları ve mikro sızıntıları ortaya koymaktadır.⁴⁸ Bu mikro boşluklar, yorulma gerilmeleri (fatigue stres) nedeniyle daha da genişleyebilir ve adeziv arayüzünün dayanıklılığını tehlikeye atabilir. Bu nedenle, antibakteriyel ve remineralize edici bir adeziv madde diş-restorasyon arayüzüne sızmış bakterileri inhibe edebilir ve sekonder çürükleri engelleyebilir. Yapılan bir çalışmada Ag nanopartikül ve QADM'yi ticari bir adeziv sistemin (Scotchbond™ Multi-Purpose (SBMP), 3M, MN, ABD) primer içeriğine eklemek, güçlü bir antibakteriyel aktivite sağlamıştır.⁴⁹ QADM ve Ag nanopartikül içeren primerler, kontrol SBMP ile karşılaştırıldığında, dentin tübüllerindeki *S. mutans* CFU'yu azaltmıştır. % 10 QADM + % 0,1 Ag nanopartikül içeren primer ile muamele edilen dentin CFU'su, SBMP kontrol primerinin CFU'sunun yaklaşık % 5'i kadar bulunmuştur. % 10 QADM + % 0,1 Ag nanopartikül içeren primer uygulanan dentin, primer içermeyen kontrol dentin'deki CFU ile karşılaştırıldığında, CFU'yu üç kat azaltmıştır. Bu sonuçlar, antibakteriyel primerlerdentin tübüllerinde bulunan bakterileri öldürebildiğini göstermektedir.⁴⁹

Yeni antibakteriyel ve remineralize edici dental rezinlerin biyouyumluluğu üzerine birkaç ön araştırma yapılmıştır. Yapılan *in vitro* bir çalışma, QADM ve Ag nanopartikül içeren dental rezinlerin fibroblast hücrelerine karşı kabul edilebilir biyouyumluluğa sahip olduğunu göstermiştir.⁵⁰ Bir hayvan çalışmasında, NACP ve ayrıca DMADDM + NACP içeren dental adezivler ve kompozitler NACP veya DMADDM + NACP içermeyen kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, *in vivo* olarak önemli ölçüde daha fazla tersiyer dentin oluşumu ile daha iyi biyouyumluluk göstermiştir.⁵¹ Bununla birlikte, sitotoksosite ele alınması gereken bir konudur ve daha ileri çalışmalarla, çeşitli antibakteriyel ve biyoaktif dental rezinlerin *in vitro* ve *in vivo* sitotoksosite ve biyouyumluluğu araştırılmalıdır.

Dental çürükle mücadelede remineralize edici nanopartiküller

Aktif diş çürüğü, diş yüzeyindeki biyofilm pH'sının,

diş dokularındaki hidroksiapatit minerali için çözünme eşiğinin altına düştüğünde meydana gelmektedir. Demineralizasyon süreci; pürüzlülük, beyaz nokta lezyonları ve kavitasyonla klinik olarak belirti vermektedir. Çeşitli remineralizasyon yaklaşımları ile mineral kaybını tersine çevirmek mümkün olabilmektedir.⁵² Yapılan çalışmalarda remineralizasyon stratejileri; biyoaktif cam, flor salan materyaller ve amorf kalsiyum fosfat (ACP) bileşikleri içeren flor ve kalsiyum fosfatların kullanımına odaklanmıştır. Bu alanda yapılan araştırmaların odağı haline gelen yeni bir strateji, yüzey alanı ve biyoaktivitenin artması için kullanılan nano boyutlu remineralize edici ajanların kullanılmasıdır.⁵³ Nano boyutlu kalsiyum fosfatlar ve flor salan materyaller (nano kalsiyum florür (N₂CaF₂)), diş lezyonlarını remineralize etmede potansiyel olarak yüksek derecede etkili olabilirler.^{53,54,71}

Güncel remineralizasyon ajanlarından olan nano amorf kalsiyum fosfat (NACP) ile sprey tekniği kullanılarak 112 nm gibi çok küçük tanecik boyutlarında sentezlenebilen NACP nanokompozitler "akıllı" (smart) kompozitlerdendir. Akıllı kompozitler çürüğü engellemek için düşük pH'ta kalsiyum ve fosfat iyonu salımını artırmaktadır. Ek olarak NACP nanokompozit, pH'ı yaklaşık 6'ya hızla artırarak asit ortamı nötralize edebilir bu da çürük oluşumunu önleyebilir.⁵⁵ Kantitatif mikroradyografi ile yapılan bir başka çalışma, 30 gün boyunca bir demineralizasyon/remineralizasyon siklusunun ardından, NACP nanokompozitin önceden var olan mine lezyonlarını başarıyla remineralize ettiğini göstermiştir. Bununla birlikte NACP nanokompozit, florür salımını yapan ticari kompozite göre dört kat fazla mine remineralizasyonu sağlamıştır. Bu nedenle yeni NACP içerikli nanokompozit, demineralize diş yapılarının remineralizasyonu için umut vericidir.⁵⁶

Ag nanopartikül ve NACP'nin yanı sıra, birçok farklı nanopartikül türünün de çürük önleyici özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir.⁵⁵⁻⁵⁹ Yapılan bazı çalışmalarda remineralizasyon için nanohidroksiapatit (NHAP; Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂) kristalleri de incelenmiştir. NHAP, dişlerin ve kemiklerin ana mineral bileşeninin yapısal prototipi ve ayrıca nötr veya bazik çözeltilerde kalsiyum ve fosfat iyonlarının çökeltilmesinde nihai stabil üründür. NHAP partikülleri içeren % 10'luk bir süspansiyon, başlangıç çürük yüzeyindeki yüzeyel tabakanın 20–40 nm derinliğe kadar remineralizasyonunu sağlamıştır.⁵⁹

Kuaterner amonyum-polietilenimin nanopartiküller (QAS-PEI nanopartikül) de antibakteriyel ve remineralizasyon özelliklerinden dolayı dental materyallere dahil edilmiştir.^{36,60,61} QAS-PEI nanopartikülleri, nanopartikül sızıntısı olmadan güçlü bir antibakteriyel etki sağlamak için rezin bazlı malzemeler içerisinde immobilize edilebilir, böylece antibakteriyel aktivite ve mekanik özellikleri korunabilir.³⁸ QAS-PEI nanopartiküllerini geçici bir simanda kütle olarak % 0,5 % 1 ve % 2 oranında kullanmanın antibakteriyel etkileri, *in vitro* *S. mutans* ve *E. faecalis*'e karşı çalışılmıştır. Sonuçlar uygun bir antibakteriyel aktivite sağlamak için minimum

etkili konsantrasyonun % 1 QAS-PEI nanopartikül olması gerektiğini göstermiştir.^{62,69}

SONUÇLAR

Biyofilm oluşumunun inhibisyonu, demineralizasyon ve remineralizasyon dengesinin düzenlenmesi de dahil olmak üzere dental çürük ile mücadelede nanoteknolojinin uygulanması dental çürüğün önlenmesi ve tedavisi için umut verici bir yöntemdir. Çeşitli metal nanopartiküller ve monomerler güçlü antimikrobiyal aktiviteleri ve dayanıklılıkları ile dikkat çekmektedir. Nanoteknolojinin dental materyallerde kullanılması antibakteriyel etkinlik ve remineralizasyona katkı olmak üzere çift fayda sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

- Baik A, Alamoudi N, El Housseiny A, Altuwirqi A. Fluoride varnishes for preventing occlusal dental caries: A Review. *J Dent* 2021; 9: 64-79.
- Clarkson JE, Ramsay CR, Ricketts D, Banerjee A, Deery C, Lamont T. Selective caries removal in permanent teeth (SCRiPT) for the treatment of deep carious lesions: a randomised controlled clinical trial in primary care. *BMC oral health* 2021; 21: 1-17.
- Tsai MT, Wang YL, Yeh TW, Lee HC, Chen WJ, Ke JL. Early detection of enamel demineralization by optical coherence tomography. *Sci Rep* 2019; 9: 1-9.
- Schlafer S, Bornmann T, Paris S, Göstemeyer G. The impact of glass ionomer cement and composite resin on microscale pH in cariogenic biofilms and demineralization of dental tissues. *Dent Mater* 2021; 37: 1576-1583
- Alvarez S, Leiva Sabadini C, Schuh CM, Aguayo S. Bacterial adhesion to collagens: implications for biofilm formation and disease progression in the oral cavity. *Crit Rev Microbiol* 2021; 1-13.
- Reis M, Zhou B, Alania Y, Leme Kraus AA, Jing S, McAlpine JB. Unveiling structure activity relationships of proanthocyanidins with dentin collagen. *Dent Mater* 2021; 37: 1633-1644.
- Elango AV, Vasudevan S, Shanmugam K, Solomon AP, Neelakantan P. Exploring the anti caries properties of baicalin against streptococcus mutans: an in vitro study. *Biofouling* 2021; 37: 267-275.
- Soxman JA, MacLean J, Haberland C. Noninvasive and minimally invasive treatment of dental caries. *Handbook of Clinical Techniques in Pediatric Dentistry* 2021; 1-20.
- Coelho A, Amaro I, Rascao B, Marcelino I, Paula A, Saraiva J. Effect of cavity disinfectants on dentin bond strength and clinical success of composite restorations a systematic review of in vitro, in situ and clinical studies. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 353-380.
- Bastos NA, Bitencourt SB, Martins EA, De Souza GM. Review of nanotechnology applications in resin based restorative materials. *J Esthet Dent* 2021; 33: 567-582.
- Khadr S, Nader O. Nanotechnology in resin composite restorative material. *Nanotechnology in Conservative Dentistry* 2021; 105-123.
- Chen H, Gu L, Liao B, Zhou X, Cheng L, Ren B. Advances of anti caries nanomaterials. *Molecules* 2020; 25: 5047-5063.
- Yin IX, Zhao IS, Mei ML, Li Q, Yu OY, Chu CH. Use of silver nanomaterials for caries prevention: a concise review. *Int J Nanomedicine* 2020; 15: 3181-3191.
- Butron Tellez Giron C, Hernandez Sierra JF, DeAlba Montero I, Urbano Pena MA, Ruiz F. Therapeutic use of silver nanoparticles in the prevention and arrest of dental caries. *Bioinorg Chem Appl* 2020; 4: 1-7.
- Allaker RP, Ren G. Potential impact of nanotechnology on the control of infectious diseases. *Trans R Soc* 2008; 102: 1-2.
- Monteiro DR, Gorup LF, Takamiya AS, Ruvollo Filho AC, de Camargo ER, Barbosa DB. The growing importance of materials that prevent microbial adhesion: antimicrobial effect of medical devices containing silver. *Int J Antimicrob* 2009; 34: 103-110.
- Rai M, Yadav A, Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnol Adv* 2009; 27: 76-83.
- Jandt KD, Watts DC. Nanotechnology in dentistry: Present and future perspectives on dental nanomaterials. *Dent Mater* 2020; 36: 1365-1378.
- Porter G, Tompkins G, Schwass D, Li K, Waddell J, Meledandri C. Antibiofilm activity of silver nanoparticle containing glass ionomer cements. *Dent Mater* 2020; 36: 1096-1107.

20. Fan C, Chu L, Rawls HR, Norling BK, Cardenas HL, Whang K. Development of an antimicrobial resin a pilot study. *Dent Mater* 2011; 27: 322-328.
21. Lu Z, Rong K, Li J, Yang H, Chen R. Size dependent antibacterial activities of silver nanoparticles against oral anaerobic pathogenic bacteria. *J Mater Sci Mater Med* 2013; 24: 1465-1471.
22. Ahn SJ, Lee SJ, Kook JK, Lim BS. Experimental antimicrobial orthodontic adhesives using nanofillers and silver nanoparticles. *Dent Mater* 2009; 25: 206-213.
23. Cheng L, Weir MD, Xu HH, Antonucci JM, Lin NJ, Lin-Gibson S. Effect of amorphous calcium phosphate and silver nanocomposites on dental plaque microcosm biofilms. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater* 2012; 100: 1378-1386.
24. Cheng L, Weir MD, Xu HH, Antonucci JM, Kraigsley AM, Lin NJ. Antibacterial amorphous calcium phosphate nanocomposites with a quaternary ammonium dimethacrylate and silver nanoparticles. *Dent Mater* 2012; 28: 561-572.
25. Besinis A, De Peralta T, Handy RD. Inhibition of biofilm formation and antibacterial properties of a silver nano coating on human dentine. *Nanotoxicology* 2014; 8: 745-754.
26. Toledano M, Sauro S, Cabello I, Watson T, Osorio R. A Zn doped etch and rinse adhesive may improve the mechanical properties and the integrity at the bonded dentin interface. *Dent Mater* 2013; 29: 142-152.
27. Toledano M, Aguilera FS, Osorio E, Cabello I, Toledano Osorio M, Osorio R. Self etching zinc doped adhesives improve the potential of caries affected dentin to be functionally remineralized. *Biointerphases* 2015; 10: 031002.
28. Hojati ST, Alaghemand H, Hamze F, Babaki FA, Rajab Nia R, Rezvani MB. Antibacterial, physical and mechanical properties of flowable resin composites containing zinc oxide nanoparticles. *Dent Mater* 2013; 29: 495-505.
29. Al Mosawi RM, Al Badr RM. The study effects of dental composite resin as antibacterial agent which contain nanoparticles of zinc oxide on the bacteria associated with oral infection. *IOSR-JDMS* 2017; 16: 49-55.
30. Garcia Contreras R, Scougall Vilchis RJ, Contreras-Bulnes R, Sakagami H, Morales Luckie RA, Nakajima H. Mechanical, antibacterial and bond strength properties of nano titanium enriched glass ionomer cement. *J Appl Oral Sci* 2015; 23: 321-328.
31. Elsaka SE, Hamouda IM, Swain MV. Titanium dioxide nanoparticles addition to a conventional glass-ionomer restorative: influence on physical and antibacterial properties. *J Dent* 2011; 39: 589-598.
32. Florez FLE, Hiers RD, Larson P, Johnson M, O'Rear E, Rondinone AJ. Antibacterial dental adhesive resins containing nitrogen doped titanium dioxide nanoparticles. *Mater Sci Eng C* 2018; 93: 931-943.
33. Gopinath V, Priyadarshini S, Al Maleki AR, Alagiri M, Yahya R, Saravanand S, Vadivelua J. In vitro toxicity, apoptosis and antimicrobial effects of phyto mediated copper oxide nanoparticles. *RSC Advances* 2016; 6: 110986-110995.
34. Sabatini C, Mennito AS, Wolf BJ, Pashley DH, Renne WG. Incorporation of bactericidal poly acrylic acid modified copper iodide particles into adhesive resins. *J Dent* 2015; 43: 546-555.
35. Clarin A, Ho D, Soong J, Looi C, Ipe DS, Tadakamadla SK. The antibacterial and remineralizing effects of biomaterials combined with DMAHDM nanocomposite: A systematic review. *Materials* 2021; 14: 1688-1700.
36. Gutierrez M, Malaquias P, Matos T, Szesz A, Souza S, Bermudez J. Mechanical and microbiological properties and drug release modeling of an etch-and-rinse adhesive containing copper nanoparticles. *Dent Mater* 2017; 33: 309-320.
37. Namba N, Yoshida Y, Nagaoka N, Takashima S, Matsuura-Yoshimoto K, Maeda H. Antibacterial effect of bactericide immobilized in resin matrix. *Dent Mater* 2009; 25: 424-430.
38. Engelberg Kulka H, Amitai S, Kolodkin Gal I, Hazan R. Bacterial programmed cell death and multicellular behavior in bacteria. *PLoS Genet* 2006; 2: 1518-1526.
39. Cheng L, Weir MD, Zhang K, Arola DD, Zhou X, Xu HH. Dental primer and adhesive containing a new antibacterial quaternary ammonium monomer dimethylaminododecyl methacrylate. *J Dent* 2013; 41: 345-355.
40. Cheng L, Weir MD, Limkangwalmongkol P, Hack GD, Xu HH, Chen Q. Tetracalcium phosphate composite containing quaternary ammonium dimethacrylate with antibacterial properties. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater* 2012; 100: 726-734.
41. Antonucci JM, Zeiger DN, Tang K, Lin Gibson S, Fowler BO, Lin NJ. Synthesis and characterization of dimethacrylates containing quaternary ammonium functionalities for dental applications. *Dent Mater* 2012; 28: 219-228.
42. Zhang K, Li F, Imazato S, Cheng L, Liu H, Arola DD. Dual antibacterial agents of nano silver and 12-methacryloyloxydodecylpyridinium bromide in dental adhesive to inhibit caries. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater* 2013; 101: 929-938.
43. Zhang K, Cheng L, Imazato S, Antonucci JM, Lin NJ, Lin Gibson S. Effects of dual antibacterial agents MDPB and nano-silver in primer on microcosm biofilm, cytotoxicity and dentine bond properties. *J Dent* 2013; 41: 464-474.

44. Imazato S, Tay FR, Kaneshiro AV, Takahashi Y, Ebisu S. An in vivo evaluation of bonding ability of comprehensive antibacterial adhesive system incorporating MDPB. *Dent Mater* 2007; 23: 170-176.
45. Thongthai P, Kitagawa H, Kitagawa R, Hirose N, Noree S, Imitazo S. Development of novel surface coating composed of MDPB and MPC with dual functionality of antibacterial activity and protein repellency. *J Biomed Mater Res* 2020; 108: 3241-3249.
46. Lynch CD, Frazier KB, McConnell RJ, Blum IR, Wilson NH. Minimally invasive management of dental caries: contemporary teaching of posterior resin based composite placement in US and Canadian dental schools. *J Am Dent Assoc* 2011; 142: 612-620.
47. Ratledge D, Kidd E, Beighton D. A Clinical and microbiological study of approximal carious lesions part 1: The relationship between cavitation, radiographic lesion depth, the site specific gingival index and the level of infection of the dentine. *Caries Res* 2001; 35: 3-7.
48. Loguercio AD, Reis A, Bortoli G, Patzlaft R, Kenshima S, Filho LR. Influence of adhesive systems on interfacial dentin gap formation in vitro. *Oper Dent* 2006; 31: 431-441.
49. Cheng L, Zhang K, Weir MD, Liu H, Zhou X, Xu HH. Effects of antibacterial primers with quaternary ammonium and nano silver on streptococcus mutans impregnated in human dentin blocks. *Dent Mater* 2013; 29: 462-472.
50. Fruits TJ, Knapp JA, Khajotia SS. Microleakage in the proximal walls of direct and indirect posterior resin slot restorations. *Oper Dent* 2006; 31: 719-727.
51. Li F, Wang P, Weir MD, Fouad AF, Xu HH. Evaluation of antibacterial and remineralizing nanocomposite and adhesive in rat tooth cavity model. *Acta Biomater* 2014; 10: 2804-2813.
52. Ten Cate J. Novel anticaries and remineralizing agents: prospects for the future. *J Dent Res* 2012; 91: 813-815.
53. Fattah AA, Rahman RA. Overview of emerging nanotechnology strategies in dentistry. *Nanotechnology in Conservative Dentistry* 2021; 1-28.
54. Xu H.H.K, Weir M.D, Sun L, Moreau J.L, Takagi S. Nanocomposite containing amorphous calcium phosphate nanoparticles for caries inhibition. *Dent Mater* 2011; 27: 762-769.
55. Moreau JL, Sun L, Chow LC, Xu HH. Mechanical and acid neutralizing properties and bacteria inhibition of amorphous calcium phosphate dental nanocomposite. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater* 2011; 98: 80-88.
56. Xu H, Moreau JL, Sun L, Chow LC. Novel CaF₂ nanocomposite with high strength and fluoride ion release. *J Dent Res* 2010; 89: 739-745.
57. Fan M, Yang J, Xu HH, Weir MD, Tao S, Yu Z. Remineralization effectiveness of adhesive containing amorphous calcium phosphate nanoparticles on artificial initial enamel caries in a biofilm challenged environment. *Clin Oral Investig* 2021; 25: 5375-5390.
58. Bhadila G, Wang X, Zhou W, Menon D, Melo MAS, Montaner S. Novel low shrinkage stress nanocomposite with remineralization and antibacterial abilities to protect marginal enamel under biofilm. *J Dent* 2020; 99: 103406.
59. Jardim RN, Rocha AA, Rossi AM, de Almeida Neves A, Portela MB, Lopes RT. Fabrication and characterization of remineralizing dental composites containing hydroxyapatite nanoparticles. *J Mech Behav Biomed Mater* 2020; 109: 103817.
60. Yudovin Farber I, Beyth N, Nyska A, Weiss EI, Golenser J, Domb AJ. Surface characterization and biocompatibility of restorative resin containing nanoparticles. *Biomacromolecules* 2008; 9: 3044-3050.
61. Abramovitz I, Beyth N, Paz Y, Weiss EI, Matalon S. Antibacterial temporary restorative materials incorporating polyethyleneimine nanoparticles. *Quintessence Int* 2013; 44: 209-217.
62. Shvero DK, Davidi MP, Weiss EI, Srerer N, Beyth N. Antibacterial effect of polyethyleneimine nanoparticles incorporated in provisional cements against streptococcus mutans. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater* 2010; 94: 367-371.
63. Noronha VT, Paula AJ, Duran G, Galembeck A, Cogo Mueller K, Franz Montan M. Silver nanoparticles in dentistry. *Dent Mater* 2017; 33: 1110-1126.
64. Li F, Weir MD, Chen J, Xu HH. Comparison of quaternary ammonium-containing with nano silver containing adhesive in antibacterial properties and cytotoxicity. *Dent Mater* 2013; 29: 450-461.
65. Zhang K, Cheng L, Wu EJ, Weir MD, Bai Y, Xu HH. Effect of water ageing on dentine bond strength and anti biofilm activity of bonding agent containing new monomer dimethylaminododecyl methacrylate. *J Dent* 2013; 41: 504-513.
66. Kasraei S, Sami L, Hendi S, Ali Khani MY, Rezaei Soufi L, Khamverdi Z. Antibacterial properties of composite resins incorporating silver and zinc oxide nanoparticles on streptococcus mutans and lactobacillus. *Restor Dent Endod* 2014; 39: 109-114.
67. Elsaka SE, Hamouda IM, Swain MV. Titanium dioxide nanoparticles addition to a conventional glass ionomer restorative: influence on physical and antibacterial properties. *J Dent* 2011; 39: 589-598.
68. Toodehzaeim MH, Zandi H, Meshkani H, Firouzabadi AH. The effect of CuO nanoparticles on

- antimicrobial effects and shear bond strength of orthodontic adhesives. *J Dent* 2018; 19: 1-5.
69. Melo MA, Guedes SF, Xu HH, Rodrigues LK. Nanotechnology based restorative materials for dental caries management. *Trends in biotechnology* 2013; 31: 459-467.
 70. Haghgoo R, Rezvani MB, Zeinabadi MS. Comparison of nano hydroxyapatite and sodium fluoride mouthrinse for remineralization of incipient carious lesions. *J Dent* 2014; 11: 406-410.
 71. Ghafar H, Khan MI, Sarwar HS, Yaqoob S, Hussain SZ, Tariq I. Development and characterization of bioadhesive film embedded with lignocaine and calcium fluoride nanoparticles. *AAPS Pharm SciTech* 2020; 21: 1-12.
 72. Al Dulaijan YA, Cheng L, Weir MD, Melo MAS, Liu H, Oates TW. Novel rechargeable calcium phosphate nanocomposite with antibacterial activity to suppress biofilm acids and dental caries. *J Dent* 2018; 72: 44-52.
 73. Tauböck TT, Zehnder M, Schweizer T, Stark WJ, Attin T, Mohn D. Functionalizing a dentin bonding resin to become bioactive. *Dent Mater* 2014; 30: 868-875.