

Restoratif Diş Hekimliğinde Çürük Önleme ve Tedavilerinde Nanoteknoloji Stratejileri

Nanotechnology Strategies for Caries Prevention and Treatment in Restorative Dentistry

Cemile YILMAZ^a (ORCID-0000-0002-7780-079X)

^aAfyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi AD, Afyonkarahisar, Türkiye
^aAfyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Dentistry, Department of Restorative Dentistry, Afyonkarahisar, Türkiye

ÖZ

Diş çürüğü en sık görülen ağız hastalığıdır. Diş çürüklerinin bakteriyolojik etiolojisi, bu tür oral bulaşıcı hastalıkları önlemek için antibiyotik veya antimikrobiyal ajanların kullanımını teşvik eder. Sistemik antibiyotikler diş çürüklerini tedavi etmek için uzun süredir kullanılmaktadır. Bununla birlikte, diş çürüklerine karşı savaşmak için yeni antimikrobiyal ajanlar geliştirilmiştir. Nanoteknoloji, nanomalzemelerin kullanımını yoluyla tıp da dâhil olmak üzere çeşitli alanlarda birçok heyecan verici ve yeni uygulamalar ortaya çıkmasını sağlamıştır. Nanomalzemelerin diş çürükleri de dâhil olmak üzere ağız hastalıklarını önlemek ve tedavi etmek için kullanılması düşünülmektedir. Restoratif, protetik, endodonti, periodontal tedaviler ve implantasyonlarda kullanılan bu nanopartiküller; rezinler, metaller, seramikler vb. gibi malzemelere dâhil edilebilir. Nanoteknoloji diş çürüklerini iki ana yaklaşımda tedavi eder. Diş çürüğü yönetimi için nanoteknoloji tabanlı stratejiler remineralize yaklaşım ve antibakteriyel yaklaşımdır. İlk yaklaşımda, kalsiyum fosfat, kalsiyum florür, hidroksiapatit ve flor-hidroksiapatit gibi florür ve kalsiyum salınım kabiliyetine sahip nanomalzemeler remineralizasyon adı verilen bir süreçte kullanılmaktadır. Gümüş, kuaterner amonyum polietilenimin ve çinko oksit nanopartikülleri gibi antibakteriyel nanomalzemelerin uygulanması ikinci yaklaşımdır. Bu iki yaklaşımın bir kombinasyonu daha iyi sonuçlar sunmak için de kullanılabilir. Bu derlemenin amacı, diş çürüklerinin gelişimini durdurmak ve önlemek amacıyla, oral patojenlerle mücadelede nanoteknoloji ile yeni ve geliştirilmiş dental ajanların kullanım, etki mekanizmaları hakkında en güncel bilgileri bir arada toplamaktır.

Anahtar Kelimeler: Diş Çürükleri; İlaç Dağıtım Sistemleri; Koruyucu Diş Hekimliği; Nanoteknoloji.

ABSTRACT

Tooth decay is the most common oral disease. The bacteriological etiology of dental caries encourages the use of antibiotics or antimicrobial agents to prevent such oral infectious diseases. Systemic antibiotics have long been used to treat dental caries. However, new antimicrobial agents have been developed to combat dental caries. Nanotechnology has provided many exciting and new applications in various fields, including medicine, through the use of nanomaterials. The use of nanoparticles is now considered for the treatment and prevention of dental infections and diseases. These nanomaterials are used in restorative, prosthetic, endodontic, periodontal treatments and implants such as resins, metals, ceramics etc. to prevent and treat oral diseases including dental caries. may be included in materials such as Nanotechnology treats dental caries in two main approaches. Nanotechnology-based strategies for dental caries management are the remineralized approach and the antibacterial approach. In the first approach, nanomaterials capable of releasing calcium fluoride and calcium such as calcium phosphate, calcium fluoride, hydroxyapatite and fluorohydroxyapatite are used in a process called remineralization. Application of antibacterial nanomaterials such as silver, quaternary ammonium polyethyleneimine and zinc oxide nanoparticles is the second approach. A combination of these two approaches can also be used to deliver better results. The aim of this review is to gather the most up-to-date information on the use and mechanisms of action of new and improved dental agents, with nanotechnology in the fight against oral pathogens, in order to stop and prevent the development of dental caries.

Keywords: Dental Caries; Drug Delivery Systems; Nanotechnology; Preventive Dentistry.

GİRİŞ

Diş çürükleri, birbirlerine ve diş yüzeyine (yani, oral biyofilm veya diş plağı) bağlı kümelerde bulunan karyojenik bakterilerin asidik saldırısı ile diş yapısının tahrip olmasına neden olan biyofilme bağlı en yaygın ağız hastalığı olmaya devam etmektedir. Diş çürümeye neden olan (karyojenik) biyofilmlerin bir araya gelmesi, bakterilerin yüzeylerde nasıl biriktiğinin ve ekzopolisakkarit (EPS) gibi polimerik maddelerden oluşan hücre dışı bir matriks içinde yapılandırılmış topluluklar oluşturduğunun başlıca örneğidir. Çürük, diş yapısında bulunan mineral iyonları ile demineralizasyonu ve remineralizasyonu süreçleri ile temsil edilen dental plak sıvısı arasındaki dengedeki dengesizlikten kaynaklanan bölgeye özgü ve dinamik bir hastalıktır. Avantajlı bir şekilde, oral biyofilmler, sağlıklı ilişkili diğer biyofilmlerin aksine topikal olarak tedavi edilebilir. Diğer biyofilmlere benzer şekilde, EPS açısından zengin karyojenik biyofilm matriksi, büyümeyi modüle eden ve patojenler için içsel ve uygulamalı antimikrobiallere karşı koruma sağlayan uzamsal ve mikro çevresel heterojenlikler yaratır.^{1,2} Lokal tedavi, yan etkileri en aza indirirken hastalıklı bölgede hedefe yönelik bir tedavi işlevi görür. Nanoteknoloji diş çürüklerini iki ana yaklaşımda tedavi eder. Diş çürüğü yönetimi için nanoteknoloji tabanlı stratejiler remineralize yaklaşım ve antibakteriyel yaklaşımdır. İlk yaklaşımda, kalsiyum fosfat, kalsiyum florür, hidroksiapatit ve flor-hidroksiapatit gibi florür ve kalsiyum salınım kabiliyetine sahip nanomalzemeler remineralizasyon adı verilen bir süreçte kullanılmaktadır. Gümüş, kuaterner amonyum polietilenimin ve çinko oksit nanopartikülleri gibi antibakteriyel nanomalzemelerin uygulanması ikinci yaklaşımdır. Bu iki

yaklaşımın bir kombinasyonu daha iyi sonuçlar sunmak için de kullanılabilir.³

Çürük Önleme

Patojenik oral biyofilmleri önlemek veya tedavi etmek zordur. Güncel oral biyofilm tedavi seçenekleri arasında yer alan topikal olarak uygulanan ilaçlar hızlı tükürük temizleme, EPS matriksinin zayıf penetrasyonu ve sürekli biyofilm oluşumunu ele almak için diş yüzeylerinde retansiyon eksikliğinden muzdariptir. Değiştirilmiş mikro ortamıyla EPS' nin varlığı ilaç erişimini azaltır ve antibiyotiklere karşı bakteriyel toleransı tetikler ve bakterilerin normal florayı bozmadan tedavi edilmesini zorlaştırır. Ayrıca, oral biyofilmlerin asidik pH göstergesi birçok antibiyotiğin etkinliğini azaltır. Daha da önemlisi, oral biyofilmlerin kronik doğası, minimum toksisite ile uzun bir süre boyunca sürekli kullanım için herhangi bir terapötik maddenin tolere edilmesini gerektirir.²

Oral biyofilmleri kontrol etmek için mevcut ajanlar, olumsuz yan etkilerle (taş oluşumu ve diş lekelenmesi) sınırlı olan klorheksidin (CHX) gibi geniş spektrumlu antimikrobiyal ilaçlarla sınırlıdır ve bu nedenle günlük, uzun süreli kullanım için uygun değildir. Alternatif antibiyofilm ajanları, karyojenik biyofilmlerin oluşumunu bozan ve/veya EPS sentezini azaltan uçucu yağlar ve flavonoidler gibi doğal olarak oluşan ilaçları içerir. Bu ilaçlar, asidik pH' ta Streptococcus mutans (S. mutans) canlılığını, asit üretimini, asit toleransını ve EPS sentezini etkiler. Bununla birlikte, antibiyofilm etkinlikleri, zayıf ilaç çözünürlüğü, EPS difüzyonu ve kalıcılık nedeniyle hala engellenmektedir.²

Gönderilme Tarihi/Received: 1 Eylül, 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 27 Ekim, 2022

Yayınlanma Tarihi/Published: 21 Ağustos, 2023

Atf Bilgisi/Cite this article as: Yılmaz C. Restoratif Diş Hekimliğinde Çürük Önleme ve Tedavilerinde Nanoteknoloji Stratejileri. Selcuk Dent J 2023;10(2): 492-496 Doi: 10.15311/ selcukdentj.1169549

Sorumlu yazar/Corresponding Author: Cemile YILMAZ

E-mail: dt.cemileyilmaz@gmail.com

Doi: 10.15311/ selcukdentj.1169549

Nanopartikül Bazlı Oral Biyofilm Tedavileri

Nanopartiküllerin (NP' ler), küçük boyutları, yüksek yüzey alanları ve düşük miktarlarda yüksek iyon seviyelerini serbest bırakma yetenekleri gibi benzersiz özellikleri, onları mikro boyutlu veya toplu boyuttaki aynı malzemelerden ayırır. NP' ler, oral biyofilm ilaç dağıtımının zorluklarını ele almak için önemli bir umut vaat etmektedir. Nanopartikül hazırlamanın kimyasal esnekliği ve göreceli kolaylığı, benzersiz biyofilm işlemlerinin geliştirilmesine izin verir.⁴

Metal ve metal oksit bazlı NP' ler, doğal antibakteriyel özellikleri için uzun süredir kullanılmaktadır; bakır, titanyum, altın, gümüş ve demir oksit bazlı NP' ler bakterisidal etkiler göstermiştir. Metal veya metal oksit bazlı NP' ler çeşitli şekillerde antibakteriyel etkiler gösterir. Ag, Cu, TiO gibi birçok nanomalzeme ZnO, kitosan ve kuaterner amonyum polietilenimin (QA-PEI) NP' ler biyofilmlerin kontrolünde etkili olmuş ve dolgu parçacıkları olarak polimer matrislerine dâhil edilmiştir. Mekanizmalar, bakteriyel hücre duvarı ile doğrudan etkileşimi, glukun üretimini veya çekirdek algılamasını etkileyerek biyofilm oluşumunun inhibisyonunu, doğuştan gelen ve/veya uyarlanabilir konakçı bağışıklık hücrelerinin işe alınmasını, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesini veya bakteriyel DNA ve/veya proteinlerle zararlı etkileşimler yoluyla içerebilir. Tüm bu mekanizmalar, kalıcı olan ve dolayısıyla geleneksel antibiyotiklere dirençli olan katı hücrelere karşı bile mükemmel bakterisidal aktivite ile uyumludur.^{2,4}

1. Özellikler

- NP' ler ya doğrudan bakterisidal olabilir ya da ilacın suda çözünürlüğünü ve bakteri hücrelerine taşınmasını artırmak için tasarlanabilir.
- Antibiyofilm NP' leri metallere veya metal oksitlerden, sentetik veya doğal polimerlerden veya hibritlerden geliştirilebilir.
- Ayrıca, kimyasal bileşimlerin, boyutun, yüzey yükünün ve diğer özelliklerin hassas bir şekilde ayarlanması yoluyla, NP' ler, biyofilm matrisi etkileşimleri yoluyla sağlam biyofilm hedefleme ve tutma sağlamak için benzersiz bir esneklik sağlar, böylece özgüllüğü ve antibiyofilm etkinliğini artırır.
- NP' lerin yüksek yüzey alanı-hacim oranları, sinerjik antibiyofilm etkinliği ile sonuçlanabilecek ilaç kombinasyonu yüklemesini mümkün kılar.
- Ayrıca, ortaya çıkan son derece karmaşık antimikrobiyal etki mekanizması, yaygın bakteriyel direnç mekanizmalarının üstesinden gelebilir.
- Veriler, NP' lerin bakteri direnci potansiyelini azaltabileceğini ve geleneksel ilaçları zorlu biyofilm mikro çevrelerinde pH ve/veya enzimatik bozulmadan koruyabileceğini göstermektedir.
- Kritik olarak, NP tasarımı, pH veya hipoksi gibi benzersiz biyofilm patolojik mikro çevresel tetikleyicilere yanıt olarak etkinleştirilecek şekilde ayarlanabilir.

Diş plağından sorumlu bakterileri yok ederek diş çürüklerinden kaçınmak için tasarlanmış yeni nanomalzeme türleri aşağıda sunulmuştur.²

2. Materyaller

2.1 Gümüş Nanopartiküller (AgNP)

Diş hekimliğinde gümüş, geniş spektrumu, düşük toksisitesi ve çapraz spektrumlu bakteri direncinin olmaması nedeniyle uzun bir süredir antimikrobiyal bir ajan olarak kullanılmaktadır. Gümüşün antibakteriyel, antifungal ve antiviral yetenekleri vardır. Gümüşün çok çeşitli mikroorganizmalar üzerindeki antibakteriyel aktivitesi eski zamanlardan beri iyi bilinmektedir ve düşük konsantrasyonlarda insan hücreleri için toksik değildir. Gümüş, azot, kükürt ve fosfor içeren bileşikler için yüksek bir kimyasal afiniteye sahiptir, bu nedenle gümüş iyonlarının inhibitör gücünün, proteinlerin tiyol grupları ve bakterinin fosfolipit kısmı ile etkileşiminden kaynaklandığı öne sürülmüştür. NP' ler halinde oluşturulduğunda, gümüş, daha büyük yüzey alanı nedeniyle diğer organik ve inorganik moleküllerle daha yoğun etkileşime girer ve geçirgenliğini değiştirmek için bakteri zarına etki eder, böylece yırtılmasına neden olur. Hücre içinde gümüş, hücre replikasyon işlemini önlemek için nükleik asitlerle etkileşime girer.⁵

Nanoteknolojinin diş hekimliğinde kullanımı ve son yıllarda NP' lerin antimikrobiyal olarak kullanımı, çeşitli bulaşıcı hastalıkların gelişimini önlemek ve kontrol etmek için çok yeni bir seçenektir. Çürüklerin

önlenmesi ve tedavisinde, plakla ilişkili biyofilmlerin kontrolünde ve erken diş çürüklerinin remineralizasyonunda yeni yöntemler arasında çok çeşitli mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal özelliklere sahip AgNP' lerin formülasyonları bulunmaktadır.⁶

Biyomalzeme teknolojisindeki son gelişmeler, ikinci nesil gümüş ürünlerinin geliştirilmesine yol açmıştır ve bunlar arasında nanomoleküller ve nano ölçekli AgNP' ler bulunmaktadır. Nanomalzemelerin partikül boyutu 1 ile 100 nm arasında değişir ve boyuta bağlı fizikokimyasal özellikler sergiledikleri görülmektedir. AgNP' lerinin bakterisidal etkisi, yüksek reaktif yüzey etkileşimleri sergiledikleri 1-10 nm boyut aralığında en yüksektir. NP' lerin çok küçük boyutu ve geniş temas alanı, yüksek konsantrasyonlarda hücre içi sitotoksositeye ve hücre ölümüne yol açarak canlı ökaryotik hücreler üzerinde kayda değer bir etkiye sahiptir. 7 AgNP' ler, S. mutans gibi bazı oral karyojenik bakteriler de dâhil olmak üzere çok çeşitli mikroorganizmalarda olağanüstü bakterisidal özellikler göstermiştir. Hatta diş hekimliği pratiğinde altın standart olarak kabul edilen dental antiseptik solüsyon olan CHX' den 25 kat daha fazla antibakteriyel aktiviteye sahip olup ayrıca bir antiviral ve antifungal aktiviteye sahiptir, bu nedenle, erken diş çürüklerinin tedavisinde iyi sonuçlar gösteren çeşitli preparasyonlarda kullanımlarını öneren çok sayıda çalışma vardır.^{6,8}

AgNP' ler, iyonik gümüş ile karşılaştırıldığında etkisi daha büyük olan çok etkili antimikrobiyal ajanlardır. Mikroorganizma ile etkileşime girmek için daha büyük bir yüzey alanına sahiptirler ve antibakteriyel aktiviteleri partikülün büyüklüğü ile ilgilidir; yani, antimikrobiyal etkisi, partikül boyutunun azalmasıyla artar. AgNP' lerin antimikrobiyal mekanizması, bakteriyel hücre duvarına nüfuz etme, doğrudan ve dolaylı lipid peroksidasyonu ile zarar verme, böylece DNA' nın replikasyonu ve hücre solunumunun inhibisyonu gibi hücre süreçlerini kesintiye uğratma yetenekleri nedeniyle oluşur.⁹ Yapılan bir çalışmada, AgNP' lerin, daha küçük boyutunun daha büyük partiküllerden daha iyi bakterisidal özelliklerle ilişkilendiren iyi antibakteriyel özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda diş çürüklerinin ve periodontal hastalıkların kontrolü ve önlenmesi için potansiyel özelliklere sahip olan AgNP' lerin yüksek antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu sonucuna vardıklarını da bildirmişlerdir.¹⁰

AgNP' ler rezidüel intratübüler bakterileri öldürmek için patent dentin tübüllerine nüfuz edecek kadar küçüktür (ortalama 40 nm çapa sahiptir). AgNP' lerin diş hekimliğinde uygulanması için bazı temel hususlar dikkate alınmalıdır:

1. AgNP' lerin boyutu, biyofilme etkili bir şekilde nüfuz etmek için yeterince küçük (50 nm'den küçük) olmalıdır;
2. Dâhil edilen AgNP miktarları, taşıyıcı malzemelerin orijinal özellikleriyle ters bir ilişki sergiler.

Diş hekimliğinde şu anda kullanılan AgNP bileşikleri arasında nanokompozit rezinler, adeziv rezinler, implant yüzeyi kaplamaları, ortodontik malzeme ve kanal içi ilaçlar bulunmaktadır. AgNP' nin yoğun nüfuz etme kapasitesi ve mikrobisidal etkileri nedeniyle özellikle konservatif çürüklerin çıkarılmasından sonra kalan bakteri yükünü yok etmek için derin dentin lezyonlarının dezenfeksiyonu (örneğin travmatik restoratif tedavi (ART)) için tercih edilmesi gerekli kimyasallar olarak görülmektedir.⁷ Ağırlıkça %0.1' e kadar AgNP' ler, deneysel adezivlerin mikrogerilme bağ gücünü ve dentin kesme bağlanma dayanımını veya kompozit rezinlerinin eğilme dayanımını önemli ölçüde azaltmaz. Bununla birlikte, deneysel adezivlerde ağırlıkça %0.15 veya daha yüksek miktarda AgNP' ler dentin bağlanma dayanımında bir azalmaya neden olabilir.⁴

2.2 Nanogümüş Diamin Florür

Gümüş diamin florürün (SDF), kalay florür ve sodyum florür gibi diğer çürük önleyici ajanlardan benzersiz ve farklı kılan şey, çürük süreci durdurma ve aynı zamanda yeni lezyonların oluşumunu önleme yeteneğidir. Gümüşün antibakteriyel ve florürün remineralize edici özelliğinin bir kombinasyonuna sahiptir. SDF' nin, ağırlıklı olarak geri dönüşümlü lezyonların ortaya çıkması ve doku üzerinde siyah lekeler bırakma eğilimi gibi ciddi yan etkileri vardır.^{11,12}

Nanoteknoloji ile birlikte dentin çürüklerini kontrol altına almada etkili olduğu gösterilen AgNP' ler, florür ve kitosan içeren kırmızımsı sarı bir kolloid olan nanogümüş florür (NSF) maddesi geliştirilmiştir;

ancak şu anda deneysel bir ajandır. Dişlerde siyah leke bırakmadan ve yumuşak dokuyu tahriş etmeden süt dişlerinin demineralizasyonunu kontrol edebilen ve durduran antimikrobiyal ve karyostatik özelliklerin bir araya getirildiği NSF etkili bir çürük önleyici alternatif ajan haline gelmiştir.^{11,13}

Bileşimde AgNP'lerin varlığı ile yeni çürük önleyici ajanların geliştirilmesi, SDF kullanıldığında diş yüzeyindeki pigmentasyonun neden olduğu estetik hasarı ortadan kaldıracaktır. Ayrıca, sitotoksitesi düşük veya sıfır olan antibakteriyel ve remineralize edici özellikler elde edilebilir. Bununla birlikte, etkin olabilmesi ve antikaryojenik solüsyonlarda iyonik gümüşün yerini alabilmesi için, bu AgNP'ler, bakterilerle sürekli etkileşim olmayacak şekilde koloidal bir solüsyonda stabilize kalmalıdır. Florür varlığı da gereklidir; bunun nedeni, florürün AgNP'lerle ilişkilendirildiği zaman, diş minesinin remineralizasyonunu karyojenik mikroorganizmalara karşı bakterisidal etkiyi destekleyen sinerjik bir etki vermesidir.⁹

Süt dişleri demineralizasyondan etkilenen çocuklarda NSF solüsyonunun kullanılmasının dentin çürüklerini durdurma ve tedavi etmede daha etkili ve girişimsel olmayan bir tedavi yaklaşımı olduğu gözlemlendi. Ayrıca bu ürün, metalik bir tada sahip olmadığı ve diş dokusunu lekelemediği için SDF' e kıyasla üstünlük göstermiştir. Ayrıca, sentez kolaylığı, uygun maliyetli olması umut vaat etmektedir.^{13,14}

2.3 Nanogümüş Florür Kitosan

Kitosan, ilaç dağıtımını iyileştiren ve diş bağlanmasına yardımcı olan biyo-yapışkan ve güvenli bir polisakarittir. Ayrıca, asit penetrasyonuna karşı bir bariyer görevi görebilir ve böylece *in vitro* mine demineralizasyonunu engelleyebilir. Örneğin, sakızlardaki kitosan takviyelerinin ağızdaki bakteri miktarını azalttığı gösterilmiştir. Kitosanın, *S. mutans* ve diğer streptokoklara karşı antibakteriyel ve anti-plak etkilerine ve anti-yapışkan özellikler gibi inhibitör etkilerine sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁵ Kitosan, koruyucu diş hekimliğinden ağız cerrahisinde kemik rejenerasyonuna kadar benzersiz özellikleri ve diş uygulamaları için kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Ağız gargarası, diş macunu, vernik, direkt pulpa kuafaj materyali, adeziv rezin, kök kanal patı, kompozit rezin ve cam iyonomer simanlar gibi malzemelere dâhil edilerek ağız bakımı ve restorasyonların yapımında alternatif materyal olarak kullanılabilir. Son araştırmalarda, kitosan biyomateryalleri titanyum implant kaplama, diş membranı, yapı iskeleleri, hemostatik pansuman ve ilaç veya gen aktarımında taşıyıcı olarak da kullanılmıştır.¹⁶

Nanomalzemelerin antibakteriyel özellikleri araştırılmış ve antibakteriyel etkinin AgNP'lerden geldiği gösterilmiştir. AgNP'lere bir taşıyıcı görevi gördüğü ve bileşiği stabilize ettiği için kitosan eklenmiştir. Ayrıca, AgNPs-kitosan bileşiğini daha etkili bir ajan haline getirmek için, antibakteriyel özellikleri güçlendirmek ve demineralizasyonu önlemek için florür eklenmiştir.¹⁷

2.4 Çinko Oksit Nanopartikülleri (ZnO-NP)

Çinko nanopartiküller (ZnO-NP) *S. mutans* 'ı inhibe edebilir, plak oluşumunu azaltabilir ve remineralizasyonu kolaylaştırabilir. ZnO-NP'leri, çinko nanopartiküllerinden daha biyoyumlu. ZnO-NP'lerinin bakterilere karşı geleneksel partiküllerden daha etkili ve daha iyi antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Ek olarak, ZnO-NP'leri *S. mutans* 'ın büyümesini engeller. NP'ler, çürükleri önlemek için restoratif materyallere eklenebilir. ZnO-NP'leri, temel mekanikliği değiştirmeden geleneksel cama dâhil edilebilir. Ayrıca konjuge kompozit rezinle birleşen ZnO-NP'ler, *S. mutans* 'a karşı antibakteriyel aktivite sergilemiştir. Çürük önlemede ZnO-NP'lerinin uygulanması incelenirse;

Bakır-çinko oksit NP'leri: Çürükten etkilenen dentin üzerindeki hibrid tabakanın bütünlüğünün iyileştirilmesi, *S. mutans* 'ın büyümesini inhibe etmek ve antimatriks metalloproteinaz aktivitelerinin teşvik edilmesi.

Bakır oksit-florür-çinko oksit NP'leri: *S. mutans* 'ın büyümesini inhibe etmek ve remineralizasyonun teşvik edilmesi.

Gümüş-çinko oksit NP'leri: *S. mutans* 'ın büyümesini inhibe etmek ve ödün vermeyen basınç dayanımı.

Kitosan hidrojeni - çinko oksit NP'leri: *S. mutans* 'ın büyümesini inhibe etmek ve insan diyeti fibroblast hücreleri üzerinde sitotoksik olmayan etki gösterme

Selüloz nanokristal - çinko oksit NP'leri: *S. mutans* 'ın büyümesini inhibe etmek ve mekanik özelliklerin teşvik edilmesi.

Grafen-çinko oksit NP'leri: *S. mutans* 'ın büyümesini inhibe etmek.

ZnO-NP'leri, çürüğün önlenmesi için diğer metal NP'lerle birleştirilebilir. Çinko oksit ve bakır NP'lerinin universal adezive eklenmesi, *S. mutans* 'a karşı antimikrobiyal aktiviteyi artırabilir ve mekanik özellikleri değiştirmeden antimatriks metalloproteinaz özelliklerine sahip olabilir. Benzer şekilde, florür içeren çinko oksit ve bakır oksit NP'lerinin karyojenik koşullarda antibakteriyel etki, enzim inhibisyonu ve biyomineralizasyon sergilediği bildirilmiştir. Kompozit rezine gümüş-çinko oksit NP'lerinin eklenmesi, basınç dayanımını değiştirmeden *S. mutans* biyofilmi üzerinde önemli bir inhibitör etki göstermiştir.¹⁸

Bu ZnO-NP'ler insan hücreleri üzerinde minimum etki ile bakterilere karşı seçici toksisiteye sahiptir. Antimikrobiyal davranışından sorumlu olabilecek mekanizmalardan ilki; lipitler, DNA ve proteinler gibi hücrel bileşenlerin tahrip olmasına neden olarak bakteri hücre zarına girerek bakterilerin büyümesini engelleyen H₂O₂ gibi aktif oksijen türlerinin üretimidir. Bir başka potansiyel antimikrobiyal mekanizması, çinko iyonlarının büyüme ortamına sızması ve diş plağının enzimatik aktivitesi için gerekli olan magnezyum iyonlarının yerini alarak bakteriyel enzim sistemlerine müdahale ederek biyofilm oluşumunu azaltmasıdır. Son olarak da ışığa maruz kalma ile üretilen elektrostatik kuvvetlerin neden olduğu NP'ler ve bakteriler arasındaki etkileşimdir.¹⁹

2.5 Kuaterner Amonyum Polietilenimin Nanopartikülü (QA-PEI NP)

Kuaterner amonyum (QAS) tuzları içeren polimerler diş malzemelerine dâhil edilmiştir. QAS, antibakteriyel maddenin polimer ağı ile kovalent bir bağ oluşturarak rezin ile kopolimerize edilmesi ve bu nedenle kompozit rezinde hareketsiz hale getirilmesi ve zamanla serbest kalmaması veya kaybolmaması avantajına sahiptir. Bu yöntem, ağız boşluğundaki biyolojik dengeyi önemli ölçüde etkilemeden diş materyaline dayanıklı ve kalıcı bir antibakteriyel özellik kazandırır. QAS içeren adeziv sistemler, 6 aylık su yaşlanmasından sonra benzer antibiyofilm özellikleri sergilerken, dental monomerlerine organik florür tuzları eklemek, sızabilen iyon çiftleri oluşturma eğiliminde olan dental kompozit rezinleri üretilmiştir. Zamanla artan su emilimi ve çözünürlüğüne ve mekanik özelliklerin azalmasına yol açarak bu malzemelerin klinik ömrünü kısaltır.¹

QA-PEI NP'leri, antibakteriyel aktiviteyi iyileştirmek ve mekanik özellikler üzerindeki olumsuz etkileri daha da azaltmak için restoratif materyallere dâhil edildi. QA-PEI ile ilgili son çalışmalar, çapraz bağlı NP formlarına odaklanmıştır. Bu NP'ler, restoratif diş hekimliği, ortodonti, protez, endodonti ve oral implantolojide kullanılan çeşitli diş malzemelerinin matriksleri içinde dağılmış antibakteriyel ajanlar olarak test edilmiştir.²⁰⁻²²

Çürük yapıcı bakteriler polimerizasyon bütünlüğü nedeniyle oluşan marjinal boşluklarda bakteriyel metabolik süreçlerini devam ettirerek hayatta kalabilirler ve dental restorasyonlarda başarısızlığının ana nedeni olduğuna inanılan sekonder çürükler ortaya çıkabilir. Bu nedenle, antibakteriyel özelliklere sahip dental kompozit rezin malzemelerin geliştirilmesi gerekmektedir. Matrikslerini fiziksel olarak içlerinde dağılmış QA tuzlarına dayanan dinamik olarak gelişen bir antibakteriyel ajan grubu gibi biyoaktif bileşiklerle değiştirmektedir.²³

QA-PEI pozitif yüklü ve hidrofobiktir, bu da onu negatif yüklü bakteri hücre duvarını hedeflemek için potansiyel bir antimikrobiyal ajan haline getiren özelliklerdir. Dahası, QA-PEI partikülleri hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterilere karşı daha güçlü bir şekilde hareket eder, ancak gram-pozitif olanlara karşı daha güçlü bir şekilde hareket eder. Pozitif yüklü polimer QA-PEI, negatif yüklü bakteri hücre duvarına çekilir, böylece hücrenin elektrik yükünü dengeleştirir ve bakterilerin kendi kendine ayrışmasına izin verir. Diş restorasyonlarının yüzeyinin parlatılması ve pürüzsüzleştirilmesi, biriken plak ve bakteri miktarını azaltır. Dişin pürüzsüz yüzeyi ve restorasyon bakteri yapışmasını azaltır ancak tamamen engellemez. Bununla birlikte, yüzey parlatma, yüzeyin antibakteriyel etkisinin kaybına neden olabilir.

Rezin bazlı restoratif materyallerde düşük konsantrasyonda dâhil edilen çapraz bağlı QA-PEI NP' leri, diş çürüklerine neden olan başlıca bakteri olan *S. mutans*' a ve diş plağında yaygın olarak bulunan bir bakteri olan *Actinomyces viscosus*' a (*A. Viscosus*) karşı güçlü bir antibakteriyel etki gösterir. Bu etki, materyalin polimerizasyonu ve yaşlanma sürecinden sonra da belirgindir. Çeşitli antibakteriyel bileşenlerin aksine, QA-PEI kimyasal olarak kararlı ve çözünmezdir, bu da onu birleştğinde biyoyoumlu hale getirir.²⁴

2.6 Miseller

Nanotaşıyıcılar ayrıca bir ilaç / gen gibi başka bir madde için bir taşıma birimi olarak kullanılan nanomalzemelerdir. Yaygın olarak kullanılan nanotaşıyıcılar miseller ve lipozomları içerir. Nanotaşıyıcılar şu anda diş hekimliğinde kullanımları için düşünülmektedir ve benzersiz özellikleri antimikrobiyal ajanın sunumunda potansiyel kullanım oluşturmaktadır. Miseller, tedaviyi hedefleyen çürükler için test edilmiş diğer nanopartikül sistemlerdir. Pluronic blok kopolimerleri gibi bazı biyolojik olarak parçalanabilen malzemeler, dişe bağlanma yeteneği ve antimikrobiyal etkilerle misel oluşturma açısından test edilmiştir.³

2.7 Mezogözenekli silika nanopartiküller (MSNP'ler)

Cam iyonomer siman (CİS) ve kompozit rezin gibi restoratif materyallere klorheksidin mezogözenekli silika NP' ün (CHX-MSNP) eklenmesi, dolgu malzemelerinin mekanik özelliklerinden, yüzey estetiği ve bütünlüğünden ödün vermeden *S. mutans*' ın biyofilm oluşumunu önemli ölçüde engelleyebilir.

MSNP, CHX' in uzun süre boyunca sürdürülebilir salınımı karyojenik biyofilm kontrolüne için daha iyi bir yol ve rezervuar sağlamaktadır. MSNP üzerindeki mezoporlar, antimikrobiyal ajanlarla tekrar tekrar şarj edilebilen kalıcı bir "sünger" işlevi görür ve antibakteriyel ajanın sürekli olarak sürekli salınımını sağlamak için, bir antibakteriyel dental kompozit rezinin, yüklü antimikrobiyal ajanlar tükendikten sonra antimikrobiyal aktivitesini yeniden canlandırmak için CHX' i çevreleyen ortamdan (örneğin, CHX içeren bir ağız gargarası veya vernikten) emme veya şarj etme yeteneğine sahip olması gibi avantajları bulunmaktadır.²⁵

3. "Akıllı" İlaç Dağıtım Sistemi

3.1 pH'a Duyarlı Nanopartiküller

Salını pH, glikoz veya bakteriyel ürünler gibi çevresel uyaranlar tarafından tetiklenen NP' ler tarafından ilaç dağıtım sistemidir. pH' a duyarlı NP' ler, fizyolojik pH seviyelerinde stabildir, ancak aktif ilacı serbest bırakmak için asidik pH seviyelerinde bozunur. Fizyolojik ortamda tükürük normal pH aralığının 6.2-7.6 (ortalama pH 6.7) olduğu ve diş çürüklerinin her zaman, karyojenik organizmaların şekeri fermente ettiği ve asidik nişler oluşturduğu 5.5 civarında kalıcı düşük pH bölgesinde meydana geldiği göz önüne alındığında, bu pH duyarlı sistem, hidroksiapatit, pelikül ve EPS yüzeyine yüksek afinite ile asidik durumdan tam olarak yararlanır, düşük pH ile aktive olan ilaçları serbest bırakır.

NP' lere yüklendikten sonra diş çürüklerine karşı etkili bir tedavi için sınırlı antibiyofilm ve antikaryojenik etkilere sahip bir antibakteriyel ajan olan Farnesol, ek olarak, asidik pH değerlerinde kuvvetli katalitik aktiviteye ve hedeflenen biyofilmlerde yüksek özgülüğe sahip nanozimler olarak adlandırılan dekstran kaplı demir oksit NP' leri bu amaçla sentezlenmiştir. Dahası, ikincil diş çürüklerinin oluşumunu azaltmak için yeni akıllı malzemeler olarak, pH' a duyarlı antibakteriyel etkiye sahip üçüncül amin modifiye rezin adezivlerini (TA@RAs), karyojenik biyofilmler içindeki asidik ortamlarda CHX' i serbest bırakabilen pH' a duyarlı bir nanotaşıyıcı sistem ve biyofilm inhibisyonu için AgNP' leri ve CHX' i birlikte vermek için pH ve glutatyonaya duyarlı, biyolojik olarak parçalanabilir disülfür köprülü mezoporöz silika nanopartikülleri (MSNP' ler) üretmişlerdir.^{26, 27}

3.2 Katalitik Nanopartiküller (CAT-NP)—Enzim Taklit Aktivitesi Nanopartiküller

Katalitik demir oksit NP' lerinin, *in vitro* H₂O₂' yi aktive edebilen doğal peroksidazlara benzer içsel enzim mimetik aktivitesi sergilediği gösterilmiştir ve bu nedenle nanozimler olarak adlandırılmıştır. Katalitik NP' ler (CAT-NP), asidik pH seviyelerindeyken, doğal enzim mimik aktivitesi (örn. peroksidaz) yoluyla matriksi bozabilir. Biyofilm

matriksinin asidik pH' ı, antibiyofilm aktivitesine aracılık eden CAT-NP olarak adlandırılan katalitik demir oksit NP' lerini aktive etmek için kullanılmıştır.

H₂O₂ ile kombinasyon halinde muamele edildiğinde, bu NP' lerin ROS ürettiği bulunmuştur. ROS aracılı oksidatif stres tipik olarak biyomoleküllerin ve hücre bileşenlerinin oksidasyonuna yol açarak ciddi hücre hasara neden olur. Bu durumda, ROS doğrudan biyofilm ekzopolisakkarit matriks bozulmasına ve *S. mutans*' in öldürülmesine katkıda bulunmaktadır. Önemli olarak, fizyolojik koşullarda serbest radikal üretimini sınırlayan NP' lerin pH' a duyarlı davranışı nedeniyle, normal dokular hedef dışı etkilerden korunmuştur.^{2,28} Uygun konsantrasyondaki H₂O₂, antimikrobiyal içermeyen radikaller ürettiği ve polisakkaritleri bozduğu için yaygın olarak dezenfektan olarak kullanılır. Ek olarak, CAT-NP geçici maruziyetten sonra bile biyofilme kalır. CAT-NP biyoyoumludur çünkü katalitik aktivitesi pH' a bağlıdır. Fizyolojik bir pH' ta serbest radikal üretimi en aza indirilir. CAT-NP *in vivo* olarak H₂O₂ ile kullanıldığında oral mukoza dokusu üzerinde hiçbir yan etki gösterilmemiştir. Ek olarak, CAT-NP *in vitro* asidik koşullar altında apatit demineralizasyonunu azaltabilir ve böylece çürük lezyonlarının şiddetini azaltabilir.

Sonuç

Nanoteknolojinin araştırılması ve geliştirilmesindeki ilerlemelerle, gelişmiş fizyokimyasal, antibakteriyel veya remineralize edici özelliklere sahip nanomalzemeler geliştirilmiştir. Nanoteknolojinin hızlı ilerlemesi, hem plak-biyofilmleri kontrol etmek hem de diş çürüklerini önlemek için kullanılacak yeni potansiyel yöntemler sunmaktadır. Tüm bu umut verici bilgilere rağmen, çürük tedavisi için söz konusu çığır açan tekniklerin klinik uygulaması henüz yeterli değildir. Gelecekte gelişmiş nano-ilaç dağıtım yaklaşımlarına dayalı pazarlama için daha fazla ürün sunulabilir.

Değerlendirme / Peer-Review

İki Dış Hakem / Çift Taraflı Körleme

Etik Beyan / Ethical statement

Bu çalışmanın hazırlanma sürecinde bilimsel ve etik ilkelere uyulduğu ve yararlanılan tüm çalışmaların kaynakçada belirtildiği beyan olunur.

It is declared that during the preparation process of this study, scientific and ethical principles were followed and all the studies benefited are stated in the bibliography.

Benzerlik Taraması / Similarity scan

Yapıldı - ithenticate

Etik Bildirim / Ethical statement

ethic.selcukdentaljournal@hotmail.com

Çıkar Çatışması / Conflict of interest

Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Telif Hakkı & Lisans / Copyright & License

Yazarlar dergide yayınlanan çalışmalarının telif hakkına sahiptirler ve çalışmalarını CC BY-NC 4.0 lisansı altında yayımlanmaktadır.

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest

Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir. | The authors have no conflict of interest to declare.

Yazar Katkıları / Author Contributions

Çalışmanın Tasarlanması | Design of Study: CY (%100)

Veri Toplanması | Data Acquisition: CY (%100)

Veri Analizi | Data Analysis: CY (%100)

Makalenin Yazımı | Writing up: CY (%100)

Makale Gönderimi ve Revizyonu | Submission and Revision: CY (%100)

KAYNAKLAR

1. Melo MA, Guedes SF, Xu HH, Rodrigues LK. Nanotechnology-based restorative materials for dental caries management. *Trends in biotechnology*. 2013;31(8):459-467. PMID: 23810638.
2. Benoit DSW, Sims KR, Jr., Fraser D. Nanoparticles for oral biofilm treatments. *ACS nano*. 2019;13(5):4869-4875. PMID: 31033283.
3. Ahmadian E, Shahi S, Yazdani J, Maleki Dizaj S, Sharifi S. Local treatment of the dental caries using nanomaterials. *Biomed Pharmacother*. 2018;108:443-447. PMID: 30241047.
4. Jiao Y, Tay FR, Niu LN, Chen JH. Advancing antimicrobial strategies for managing oral biofilm infections. *Int J Oral Sci*. 2019;11(3):28. PMID: 31570700.
5. Teixeira JA, Silva A, Dos Santos Junior VE, de Melo Junior PC, Arnaud M, Lima MG, et al. Effects of a new nano-silver fluoride-containing dentifrice on demineralization of enamel and streptococcus mutans adhesion and acidogenicity. *Int J Dent*. 2018;2018:1351925. PMID: 29853891.
6. Butron Tellez Giron C, Hernandez Sierra JF, DeAlba-Montero I, Urbano Pena MLA, Ruiz F. Therapeutic use of silver nanoparticles in the prevention and arrest of dental caries. *Bioinorg Chem Appl*. 2020;2020:8882930. PMID: 32855631.
7. Fakhruddin KS, Egusa H, Ngo HC, Panduwawala C, Pese S, Samaranyake LP. Clinical efficacy and the antimicrobial potential of silver formulations in arresting dental caries: a systematic review. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):160. PMID: 32493272.
8. Jiménez-Ramírez AJ, Martínez-Martínez RE, Ayala-Herrera JL, Zaragoza-Contreras EA, Domínguez-Pérez RA, Reyes-López SY, et al. Antimicrobial activity of silver nanoparticles against clinical biofilms from patients with and without dental caries. *Journal of Nanomaterials*. 2021;2021:5587455. PMID: 3497178.
9. Favaro JC, Detomini TR, Maia LP, Poli RC, Guiraldo RD, Lopes MB, et al. Anticaries agent based on silver nanoparticles and fluoride: Characterization and biological and remineralizing effects-an in vitro study. *Int J Dent*. 2022;2022:9483589. PMID: 35497178.
10. Espinosa-Cristóbal LF, Holguín-Meráz C, Zaragoza-Contreras EA, Martínez-Martínez RE, Donohue-Cornejo A, Loyola-Rodríguez JP, et al. Antimicrobial and substantivity properties of silver nanoparticles against oral microbiomes clinically isolated from young and young-adult patients. *Journal of Nanomaterials*. 2019;2019:1-14. PMID: 32493272.
11. Aldubayyan AMR, Alsuawari ATA, Alotaibi BM, Almalki HAF, Alkhamis FS, Al Hussein B, et al. Effect of nanosilver fluoride varnish on demineralized primary teeth: A systematic review. *Saudi J Oral Dent Res*. 2022;7(1):18-24. PMID: 35497178.
12. Contractor IA, M.S G, M.D I. Silver diamine fluoride: Extending the spectrum of preventive dentistry, a literature review. *Pediatric Dental Journal*. 2021;31(1):17-24. PMID: 32493272.
13. Zhao IS, Yin IX, Mei ML, Lo ECM, Tang J, Li Q, et al. Remineralising dentine caries using sodium fluoride with silver nanoparticles: An in vitro study. *International journal of nanomedicine*. 2020;15:2829-2839. PMID: 32368057.
14. Nagireddy VR, Reddy D, Kondamadugu S, Puppala N, Mareddy A, Chris A. Nanosilver fluoride-a paradigm shift for arrest in dental caries in primary teeth of schoolchildren: A randomized controlled clinical trial. *International journal of clinical pediatric dentistry*. 2019;12(6):484-490. PMID: 32440060.
15. Aliasghari A, Rabbani Khorasgani M, Vaezifar S, Rahimi F, Younesi H, Khoroushi M. Evaluation of antibacterial efficiency of chitosan and chitosan nanoparticles on cariogenic streptococci: an in vitro study. *Iranian journal of microbiology*. 2016;8(2):93-100. PMID: 27307974.
16. Zhang C, Hui D, Du C, Sun H, Peng W, Pu X, et al. Preparation and application of chitosan biomaterials in dentistry. *International journal of biological macromolecules*. 2021;167:1198-1210. PMID: 33202273.
17. Zameer M, Birajdar SB, Basheer SN, Peeran SW, Peeran SA, Reddy A. Nanosilver fluoride as a caries arresting agent: A narrative. *Contemp Pediatr Dent*. 2021;2(1):1-13. PMID: 34947795.
18. Nizami MZI, Xu VW, Yin IX, Yu OY, Chu CH. Metal and metal oxide nanoparticles in caries prevention: A review. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*. 2021;11(12). PMID: 34947795.
19. Swetha DL, Vinay C, Uloopi KS, RojaRamya KS, Chandrasekhar R. Antibacterial and mechanical properties of pit and fissure sealants containing zinc oxide and calcium fluoride nanoparticles. *Contemporary clinical dentistry*. 2019;10(3):477-482. PMID: 32308323.
20. Chrószcz M, Barszczewska-Rybarek IJP. Nanoparticles of quaternary ammonium polyethylenimine derivatives for application in dental materials. 2020;12(11):2551. PMID: 32308323.
21. Sharon E, Sharabi R, Eden A, Zabrovsky A, Ben-Gal G, Sharon E, et al. Antibacterial activity of orthodontic cement containing quaternary ammonium polyethylenimine nanoparticles adjacent to orthodontic brackets. 2018;15(4):606. PMID: 32308323.
22. Beyth N, Yudovin-Farber I, Bahir R, Domb AJ, Weiss EIJ. Antibacterial activity of dental composites containing quaternary ammonium polyethylenimine nanoparticles against *Streptococcus mutans*. 2006;27(21):3995-4002. PMID: 32308323.
23. Chrószcz M, Barszczewska-Rybarek I. Nanoparticles of quaternary ammonium polyethylenimine derivatives for application in dental materials. *Polymers* 2020;12(11):2551. PMID: doi:10.3390/polym12112551.
24. Pietrovskiy Y, Nisimov I, Kesler-Shvero D, Zaltsman N, Beyth N. Antibacterial effect of composite resin foundation material incorporating quaternary ammonium polyethylenimine nanoparticles. *J Prosthet Dent*. 2016;116(4):603-609. PMID: 27157602.
25. Zhang JF, Wu R, Fan Y, Liao S, Wang Y, Wen ZT, et al. Antibacterial dental composites with chlorhexidine and mesoporous silica. *Journal of dental research*. 2014;93(12):1283-1289. PMID: 25319365.
26. Peng X, Han Q, Zhou X, Chen Y, Huang X, Guo X, et al. Effect of pH-sensitive nanoparticles on inhibiting oral biofilms. *Drug delivery*. 2022;29(1):561-573. PMID: 35156501.
27. Liang J, Liu F, Zou J, Xu HHK, Han Q, Wang Z, et al. pH-Responsive Antibacterial Resin Adhesives for Secondary Caries Inhibition. *Journal of dental research*. 2020;99(12):1368-1376. PMID: 32600095.
28. Gao L, Liu Y, Kim D, Li Y, Hwang G, Naha PC, et al. Nanocatalysts promote *Streptococcus mutans* biofilm matrix degradation and enhance bacterial killing to suppress dental caries in vivo. *Biomaterials*. 2016;101:272-284. PMID: 27294544.