



REVIEW Çocuk Diş Hekimliğinde Gümüş Diamin Florürün Kullanımı

Meltem KARAHAN¹ , Başak KIZILTAN ELİAÇIK¹ ,

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Abstract

Silver diamine fluoride(SDF) is defined as a metal amine complex consist of silver fluoride. SDF is considered to arrest the progression of caries and protect teeth against caries. Application of SDF can potentially increase access to dental care, improve oral health, and reduce the need for urgent care and treatment. Among the advantages of caries treatment with SDF, pain and infection control, ease of use, low cost, non-invasive treatment procedure, saving time and not requiring experience can be counted. In this review, the use, mechanism and effects of SDF in pediatric dentistry will be evaluated in the light of the current literature.

Keywords: silver diamine fluoride, tooth decay, remineralisation

Özet

Gümüş diamin florür(GDF), gümüş florürden oluşan bir metal amin kompleksi olarak tanımlanmaktadır. GDF' nin çürüğün ilerlemesini durdurduğu ve dişleri çürüğe karşı koruduğu düşünülmektedir. GDF uygulaması potansiyel olarak dental bakıma erişimi artırabilmekte, ağız sağlığını iyileştirebilmekte, acil bakım ve tedavi ihtiyacını azaltabilmektedir. GDF ile çürük tedavisinin avantajları arasında ağrı ve enfeksiyon kontrolü, kullanım kolaylığı, düşük maliyet, tedavi prosedürünün noninvaziv olması, zamandan tasarruf ve tecrübe gerektirmemesi sayılabilmektedir. Bu derlemede, GDF'nin çocuk diş hekimliğinde kullanımı, mekanizması ve etkileri mevcut literatür ışığında değerlendirilecektir.

Anahtar Kelimeler: gümüş diamin florür, diş çürüğü, remineralizasyon

Cite this article as: Karahan M, Kızıltan Eliaçık B. Çocuk Diş Hekimliğinde Gümüş Diamin Florürün Kullanımı. Medical Research Reports 2021;4(1):37-48

Corresponding Author: Meltem Karahan **Correspondence Address:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane (Haydarpaşa) Külliyesi Selimiye Mah. Tıbbiye Cad. No:38 34668 Üsküdar İstanbul Sultan Abdulhamid Han Eğitim Araştırma Hastanesi. e-mail: meltemkarahan@yahoo.com.tr

GİRİŞ

Erken çocukluk çağı çürükleri (EÇÇ), erken çocukluk döneminde görülen en yaygın kronik hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir. Birçok çalışma, EÇÇ'nin ihmal edildiği ve sıklıkla tedavi edilmediğini göstermektedir (1). Tedavi edilmeyen çürükler; ağrıya, sepsise ve enfeksiyonun yayılmasına, yemede güçlük ve yetersiz beslenmeye, genel sağlığın bozulmasına neden olabilmektedir (2). Pediatrik popülasyonda, özellikle 3 yaşın altındaki çocuklarda diş çürüklerinin yönetimi, sıklıkla sedasyon ve/ veya genel anestezi ile oluşan farmakolojik yaklaşımları gerektirmektedir. Bu yöntemler maliyetlidir ve potansiyel ölüm tehlikesini beraberinde getirmektedir (3).

GDF'nin invaziv tedaviden kaçınmak veya bu tedavileri 3 yaş sonrasına ertelemek için kullanılması, GDF'yi, pediatrik popülasyondaki çürükleri kontrol altına alabilen çekici bir yardımcı tedavi yöntemi haline getirmektedir. (4,5). Hastalar bilimsel olarak, uygulanması restoratif tedaviden daha az karmaşık, invaziv olmayan GDF uygulamasından maksimum fayda sağlayabilmektedirler (6).

GÜMÜŞ

Gümüş iyonlarının (Ag) geniş bir antimikrobiyal etkiye sahip olduğu bilinmektedir(7). Bunun yanı sıra düşük toksisitesi, insan hücreleriyle biyouyumluluğunun iyi olması(8), sürekli iyon salınımı nedeniyle uzun süreli antimikrobiyal aktivite göstermesi (9) ve düşük bakteri

direncine sahip olması gibi birçok avantaja sahiptir (10).

Ag iyonları, hücre zarlarından geçerek, hücre fizyolojisini ve DNA sentezini bozarak birçok mikroorganizmaya karşı bakterisit etki sağlamaktadır (11). Bakteriyel enzim aktiviteleri için gerekli olan sülfidril gruplarına (sistin tiyo grubu) bağlanarak, bakteriyel enzim aktivitelerini inhibe edebilir (12), metabolik süreçleri bozabilir ve bakteriyel ölümlere sebep olabilir (13). Ag iyonları, tiol gruplarını oksitleyebilmekte ve bu şekilde diş plağının asidojenitesini azaltabilmektedir (14). Ayrıca Ag iyonları, guanine bağlanarak bakteriyel DNA replikasyonunu inhibe etmektedir (15).

GÜMÜŞ DİAMİN FLORÜR

Gümüş diamin florür (GDF), konvansiyonel metotlar ile tedavi edilmesi gereken dişlerin varlığında, çürüğün ilerlemesini durdurmak veya yavaşlatmak amacıyla birçok ülkede kullanılmaktadır (16,17). 1960'lerden günümüze başarısı kanıtlanmıştır; özellikle Asya ülkelerinde ciddi komplikasyonlar bildirilmeden kullanılmaktadır (18,19).

Çin'de yapılan bir klinik araştırma ile, GDF'nin okul öncesi çocuklarda süt dişlerindeki çürükleri önleme ve durdurmada etkili olduğu bildirilmiştir (18,20).

Küba'da yapılan bir diğer klinik çalışmada, GDF'nin okul çağı çocuklarında süt dişlerinde ve birinci daimi molar dişlerinde çürüğü azaltmada etkili olduğu bulunmuştur (19).

ETKİ MEKANİZMASI

Çürüklerin önlenmesi ve tedavisinde GDF'nin üç ana mekanizmasını bildiren yakın tarihli çalışmalar yapılmıştır (21-25). Bu üç etki şöyledir;

1. S.mutans ve diğer karyojenik bakteriler üzerine bakterisidal etkisi (21,22),
2. Remineralizasyon, mine ve dentin demineralizasyonunun inhibisyonunun sağlanması (21,23),
3. Kolajenaz inhibisyonu yoluyla dentin kolajen matriks yıkımının azaltılması (25).

Ek olarak, GDF'nin etkinliğinin bir kısmı, uygulama sırasında salınan florür aktivitesinden kaynaklanmaktadır (26). GDF diş yüzeyine uygulandığında, gümüş fosfat ve kalsiyum florür oluşturmak için hidroksiapatit ile reaksiyona girmekte, remineralizasyonu sağlamak için florür ve fosfat iyonları için rezervuar görevi görmektedir (26,27) ve mikrobiyal asit atağı altında, florür, diş yüzeyindeki hidroksiapatit kristalleri ile etkileşime girerek demineralizasyonu engellemektedir (26).

GDF ve hidroksiapatit arasındaki reaksiyonun aynı zamanda hidroksiapatit kristallerine bağlı nanoskopik metalik gümüş partiküllerinin oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir (28).

Her bir etkinliğin GDF'nin gümüş bileşeninin mi yoksa flor bileşeninin mi sonucu olduğu belirsizdir. GDF'nin klinik etkinliği, tek başına topikal florür uygulamasından daha fazla olduğundan (29,30) gümüş iyonunun antimikrobiyal etkisinin GDF'nin

antikaryojenik etkinliğine önemli bir katkı sağladığı düşünülmektedir (31).

GDF aynı zamanda matriks metalloproteinazlar (MMP) ve sistein katepsinler üzerine inhibitör etki göstermektedir. MMP ve katepsinler, dentindeki kolajen degradasyonuna ve çürüğün ilerleme sürecine katılan proteolitik enzimlerdir (28). %12lik, %30luk ve %38lik konsantrasyonlardaki GDF, kollajen degradasyonu yoluyla çürüğün ilerlemesine neden olan Katepsin B ve K'nin aktivitesini inhibe etmektedir (32).

BAĞLANMA GÜCÜNE ETKİSİ

GDF'nin diş-restorasyon kompleksine yeni bir arayüz eklemesi ve dentin tübüllerini tıkaması ile, adeziv ajanların tübüllere penetrasyonunu ve dolayısıyla bağlanma gücünü azalttığı varsayılmıştır (33).

Quock ve ark. tarafından yapılan bir in vitro çalışmada, GDF'nin (%38 ve %12) çürük olmayan dentine kompozit rezinin bağlanmasını olumsuz etkilemediği bulunmuştur (33). Yine bir in vitro çalışma ile, ortodontik braket yapıştırılmasından önce, aşındırılmış çürüksüz mine yüzeyine GDF uygulamasının bağlanma gücünü olumsuz etkilemediği belirtilmiştir (34).

Wang ve ark., ve Knight ve ark. tarafından yapılan iki in vitro çalışmada, GDF ile potasyum iyodürün(KI) dentin üzerine etkisi incelenmiştir. GDF ile birlikte KI uygulanan ve uygulanmayan dişlerde, çökelti yıkayıp kurutulduğu sürece cam iyonomer simanın bağlanma gücü üzerine hiçbir etkisi olmadığı belirtilirken, Knight ve ark. GDF/KI

çöktelisinin yıkanması ve hava ile kurutulmasının cam iyonomer simanın bağlanma gücünü neredeyse ikiye katladığını göstermiştir (35,36).

Koizumi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise, GDF ve KI'nin çeşitli adeziv sistemlerin dentine bağlanma gücü üzerindeki etkisi incelenmiştir. GDF ve KI'nin adeziv sistemlerin dentine bağlanma gücünü azaltma potansiyeline sahip olduğu bulunmuştur (37).

DENTİN-PULPA KOMPLEKSİNE ETKİSİ

Geçmiş tarihli çalışmalarda, GDF'nin şiddetli pulpal reaksiyonlara ve ciddi pulpa hasarına sebep olmadığı gösterilmiştir (18,19).

Gümüş iyonlarının pulpa kompleksine penetrasyon potansiyeli nedeniyle GDF'nin pulpaya çok yakın çürük lezyonlarında kullanımı önerilmemektedir (38). Rossi ve ark. 2017'de yaptıkları bir in vitro çalışmada ise, GDF'nin dentin tübüllerine yalnızca yerleştirildiği bölge ile sınırlı alanda penetre olduğu gösterilmiştir ve GDF'nin pulpa üzerinde minimum yan etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (39).

Bir ex vivo çalışmada, GDF ile tedavi edilen derin çürüklü süt dişlerinin %90'ından fazlasının histolojik olarak olumlu pulpal yanıt gösterdiği belirtilmiş; bu olumlu yanıt, yüksek miktardaki onarıcı dentin ve geniş odontoblast tabakasının varlığı ile kanıtlanmıştır(17). GDF remineralize edici etkinliği nedeniyle potansiyel bir indirekt pulpa kuafaj materyali olarak da önerilmiştir (40).

DİŞ SERT DOKULARINA ETKİSİ

Dentinin Organik İçeriğine Etkisi: GDF ile tedavi edilen dişlerin ve kontrol grubundaki dişlerin dentin yüzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, GDF ile tedavi edilen dişlerin dentin yüzeylerinde daha fazla miktarda bozulmamış kolajen kaldığı bulunmuştur (41). GDF ile tedavi edilen dentin, kontrol grubu dişlerin dentinine göre, kolajen indirgenmesinin bir sonucu olarak, önemli ölçüde daha az hidroksiprolin salınımı göstermektedir (25).

Dentin ve Minenin Mineral İçeriğine Etkisi: GDF ile tedavi edilen çürük lezyonların deiyonize edilmiş remineralizasyon çözeltisi ile tedavi edilen kontrol lezyonlarına kıyasla, yaklaşık 150 µm derinliğe kadar daha yüksek yüzey mikrosertliğine sahip olduğu bulunmuştur (16,21,22,42,43). Remineralizasyon çözeltisindeki kalsiyum konsantrasyonunun azaldığı görülmüştür, bu da GDF'nin kalsiyum emilimini desteklediğini göstermektedir (16).

Fotomikroskop ile polarize ışık tekniği kullanılarak, GDF ile tedavi edilen demineralize mine yüzeylerinin, GDF ile tedavi edilmeyen yüzeylere oranla daha düşük mineral kaybı gösterdiği bulunmuştur (44). GDF'nin hidroksiapatit ile reaksiyonu sonucu kalsiyum florür ve metalik gümüşün ortaya çıktığı görülmüş (27) ve X ışını kırınımı ile, GDF ile tedavi edilen dentin içeriğine bakıldığında hidroksiapatitin çözünmesinden kaynaklanan dentinin kristallindeki kaybın azaldığı bulunmuştur (41).

Enine kesitli taramalı elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde, ise GDF ile tedaviden sonra dentinin intertübüler alanlarında küresel taneciklerden oluşan yoğun granüler yapılar bulunmuştur (25).

MİKROORGANİZMALAR ÜZERİNDE ETKİNLİĞİ

Karyojenik Bakteriler Üzerine Etkinliği:

GDF uygulanan dentin yüzeyleri, GDF uygulanmayan dentin yüzeylerine oranla önemli ölçüde daha az Streptococcus mutans içermektedir (45).

S. mutans ve Actinomyces naeslundii'nin monospecies suşlarının koloni oluşturan birim sayıları, GDF uygulaması sonrası azalmakta ve çok az bakteri canlı olarak kalabilmektedir (21). S.mutans, S.oralis ve L.casei 'nin büyümesi de GDF uygulaması sonrası azalmaktadır (16,46-48).

Lactobasillus acidophilus, GDF ile tedavi edilen demineralize dentin üzerinde kontrol grubundaki dentine göre önemli ölçüde daha az bulunmuş; bakterilerinin ölü/canlı oranının da GDF uygulaması sonrası anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (41).

Antifungal Etkinliği: S. mutanslara ek olarak, birkaç klinik çalışma, fırsatçı mantar patojeni Candida'nın, özellikle şiddetli erken çocukluk çağı çürüklerinde plak biyofilmlerinde yüksek prevelansını doğrulamıştır. Xiao ve ark. tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada, EÇÇ lezyonlarında %60-100 oranında C. albicans prevelansı bildirilmekle beraber, derin enfekte dentin çürüklerinde bu

prevelansın daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (49,50).

GDF'nin, C. albicans, C. glabrata ve C. krusei'ye karşı antifungal etkisi gösterilmiştir (51).

ENDODONTİK TEDAVİDE KULLANIMI

Antibakteriyel ajanlar ile irrigasyon, mekanik temizleme ve şekillendirme, kök kanalındaki mikroorganizmaların ortadan kaldırılmasını sağlamakta ve tedavinin başarısını artırmaktadır. Antimikrobiyal ajanların ara seanslarda kullanımı bakteriyel eliminasyona katkıda bulunur (52).

2010 yılında Hiraishi ve ark. (34), %3.8'lik (%38'lik GDF'nin 1:10 seyreltik solüsyonu) GDF irrigasyonunun antimikrobiyal etkinliğini ölçmek için E.faecalis biyofilmlerindeki kantitatif azalmaları inceledikleri çalışmalarında, smear tabakası çıkarıldıktan sonra, gümüşün dentin tübüllerine 40 µm penetrasyonu gözlemlemişlerdir. Gümüş birikintilerinin varlığı, GDF'nin dentin tübüllerinde oluşan biyofilmleri azaltmasının mümkün olduğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla, GDF'nin hem irrigasyon amacıyla hem de medikament olarak etkili olabileceği gösterilmiştir (53).

GÜVENİLİRLİK VE OLASI YAN ETKİLER

GDF'nin olası toksisitesi, 44.800 ppm florür konsantrasyonu ile doğrudan alakalıdır. Buna ek olarak, içeriğindeki gümüş iyonları biyolojik olarak aktiftir. Bunun sonucunda insan vücudunda emilebilmekte, deri ve diğer organlarda birikebilmektedir (31).

Karahan M, Kızıltan Eliaçık BB. Çocuk Diş Hekimliğinde Gümüş Diamin Florürün Kullanımı.

FDA tarafından, gümüş diamin florürün öldürücü dozunu (LD50) belirlemek için hayvan deneyleri yapılmıştır. Oral uygulama ile ortalama LD50'nin 520mg/kg ve subkutan uygulama ile 380mg/kg olduğu belirlenmiştir (54).

Yapılan bir literatür taramasında, profesyonel GDF uygulamaları sonrası akut toksisite ve önemli yan etki bildirilen hiçbir vaka olmadığı bulunmuştur (18,19). Farmakokinetik açıdan bakıldığında, SDF kullanımı birkaç çürük lezyona uygulandığından güvenli bir uygulamadır. Bir damla GDF'nin , yalnızca 2,24 mg florür içerdiğinden çocuklarda dental florozis riski oluşturmamaktadır. Randomize kontrollü çalışmaların hiçbirinde alerjik reaksiyonlar, toksisite veya pulpal irritasyon gibi ciddi yan etkiler bildirilmemiştir (55). Diş dokusuna altı ayda bir veya yılda bir az miktarda GDF uygulaması sonrası, gümüş birikimi sebebiyle toksisite olasılığının minimum olduğu belirtilmiştir (18,19). Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada, GDF uygulaması sonrası gümüş ve florür iyonlarının serum konsantrasyonlarının çok az toksisite riski taşıdığı bulunmuştur (55), ancak çocuklar üzerinde benzer bir çalışma bulunmamaktadır (56).

Renklenme: Gümüş diamin florürün bildirilen en belirgin yan etkisi, çürük mine ve dentinde siyah renkleşmeye sebep olmasıdır (18,19).

Koyu renkleşmeler, gümüş fosfat oluşumu ile ilişkilidir (57). Bu yan etki, özellikle erken çocukluk çağı çürüklerine sahip estetik beklentisi yüksek olan hastalarda anterior bölgede kullanımını sınırlayabilmektedir (58).

Ebeveynler GDF uygulamalarını arka dişlerde daha çok kabul etmektedir. Uygulamayı takiben oluşan siyah renklenmeler, ön dişlerde estetik olarak çekincelere neden olmaktadır. Bununla birlikte, davranış yönlendirme teknikleri ile başarılı olunamadığı durumlarda, genel anestezi altında diş tedavisine alternatif olarak yapıldığı takdirde ebeveynler ön diş renklenmesini daha çok kabul etmektedir (59).

Gümüş fosfata bağlı siyah renklenmeyi azaltmak için yapılan bir çalışmada, GDF uygulaması sonrası potasyum iyodür (KI) uygulaması denenmiştir, ancak ışığa duyarlılık gösteren gümüş iyodürün, ışığa maruz kaldığında kahverengi veya siyah renge döndüğü gözlemlenmiştir (58). Ek olarak, gümüş iyodürün çürüğü önleme ve durdurmadaki etkinliği test edilmemiştir (60,61).

Dişeti İrritasyonları: GDF'nin gingival eritem (62), gingival inflamasyon, gingival beyazlama ve gingival ağrıya sebep olabildiği bildirilmiştir. GDF uygulaması sonrasında dişeti sınırında hafif ve geçici dişeti irritasyonu oluşabilmektedir (63).

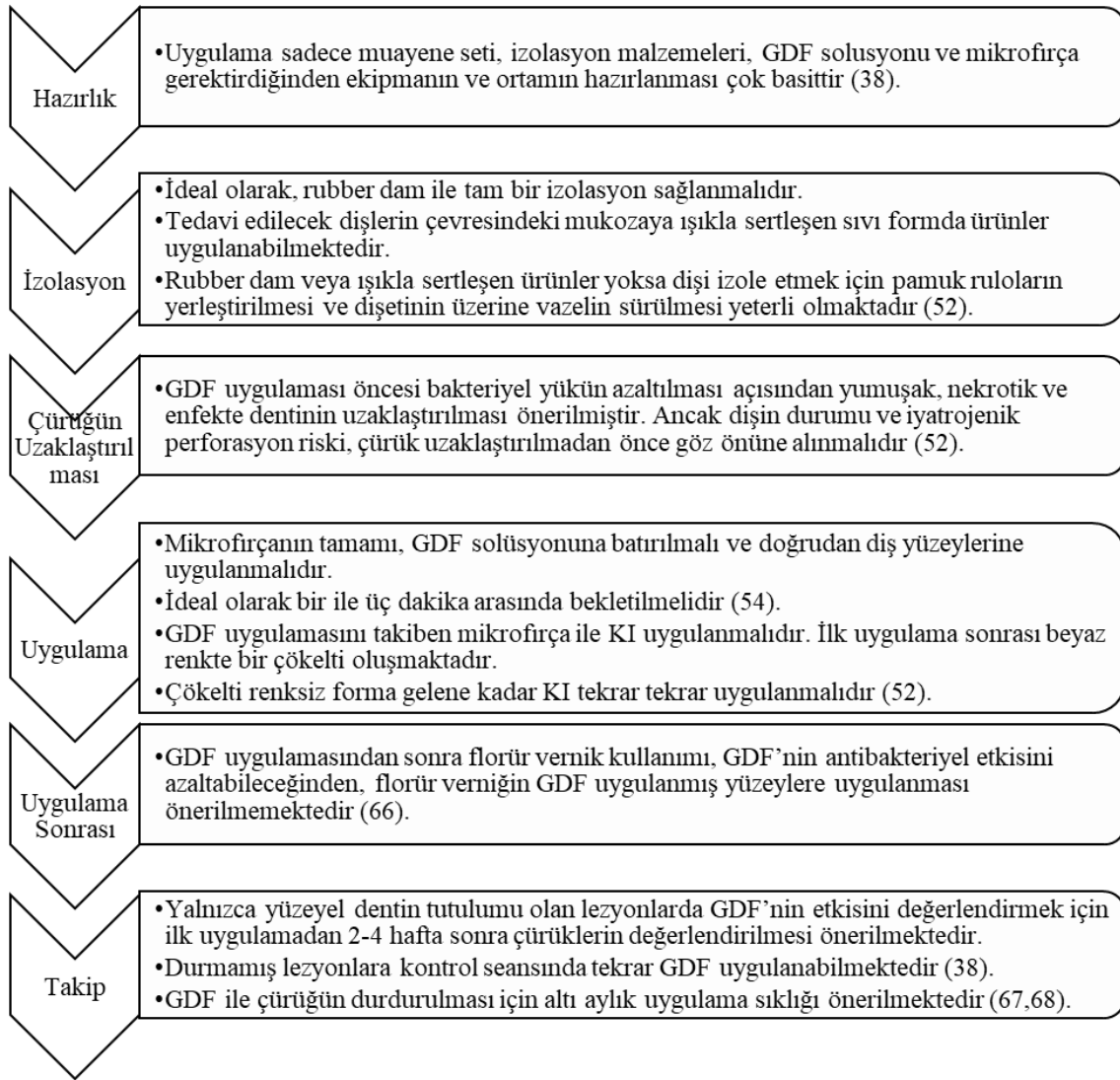
Mukoza ve Ciltte Sebep Olduğu Değişiklikler: Oral mukozada küçük, beyaz lezyonlar görülebilir ve bu lezyonlar iki gün içinde kendiliğinden iyileşebilmektedir (18,19,64). GDF'nin yüksek pH'ına bağlı olarak uygulama sonrası mukozal ve cilt yanıkları meydana gelebilmektedir. Yanıklar, mukozada 48 saat sonra tedavi edilmeden kaybolan küçük, hafif ağrılı beyaz lezyonlar olarak görülmektedir (19).

Karahan M, Kızıltan Eliaçık BB. Çocuk Diş Hekimliğinde Gümüş Diamin Florürün Kullanımı.

Uygulama sonrası çocuklardan yüzlerine tükürmemeleri veya tükürüğünü yüzlerine sürmemelerini istemek önemlidir (56). Sodyum florür vernik uygulaması sonrası kontakt dermatit bildirilmesine rağmen (65), şu ana kadar GDF uygulaması sonrası böyle bir durum bildirilmemiştir (56).

Çevre: Çocukların giysilerine veya cildine kazara dökülmeyi önlemek için önlemler alınmalıdır. Çevreye döküldüğünde hemen bol su, etanol veya çamaşır suyu ile temizlenmelidir (56). Amonyak gibi yüksek pH değerine sahip çözücüler daha başarılı olabilmektedir (54).

KLİNİK UYGULAMA PROSEDÜRÜ



SONUÇ

Günümüze dek yapılan çalışmalar, GDF'nin geleneksel invaziv çürük tedavisine alternatif sunduğunu, süt dişlerinde yeni çürüklerin önlenmesinde ve dentin çürüklerinin durdurulmasında etkili bir ajan olduğunu ortaya koymaktadır. Gümüş diamin florürün en önemli yan etkisi olan siyah renklemeleri, gidermek için farklı uygulamalar düşünülmüştür ancak bu uygulamaların etkinliği bilinmemektedir. Bu

sebeple, GDF ve GDF'nin kullanımına yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ülkemizde gümüş diamin florürün rutin kullanıma geçmediği ancak bu konuda in vitro çalışmaların planlandığı, gümüş diamin florürün yakın zamanda ülkemizde de kullanıma sunulacağı tahmin edilmektedir.

Finansal ilinti beyanı: Yazarlar, bu makalenin araştırılması ve/veya yazarlığı için herhangi bir finansal destek almamıştır.

Çıkar çatışması beyanı: Yazarlar, bu makalenin yayınlanmasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Chu CH. Treatment of early childhood caries: a review and case report. *Gen Dent.* 2000 Mar-Apr;48(2):142-8. PMID: 11199573.
2. Foster T, Perinpanayagam H, Pfaffenbach A, Certo M. Recurrence of early childhood caries after comprehensive treatment with general anesthesia and follow-up. *J Dent Child (Chic).* 2006 Jan-Apr;73(1):25-30. PMID: 16734310.
3. Andropoulos DB, Greene MF. Anesthesia and Developing Brains - Implications of the FDA Warning. *N Engl J Med.* 2017 Mar 9;376(10):905-907. doi: 10.1056/NEJMp1700196. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28177852.
4. Hendre AD, Taylor GW, Chávez EM, Hyde S. A systematic review of silver diamine fluoride: Effectiveness and application in older adults. *Gerodontology.* 2017 Dec;34(4):411-419. doi: 10.1111/ger.12294. Epub 2017 Aug 15. PMID: 28812312.
5. Gao SS, Zhang S, Mei ML, Lo EC, Chu CH. Caries remineralisation and arresting effect in children by professionally applied fluoride treatment - a systematic review. *BMC Oral Health.* 2016 Feb 1;16:12. doi: 10.1186/s12903-016-0171-6. PMID: 26831727; PMCID: PMC4736084.
6. Chu CH, Lee AH, Zheng L, Mei ML, Chan GC. Arresting rampant dental caries with silver diamine fluoride in a young teenager suffering from chronic oral graft versus host disease post-bone marrow transplantation: a case report. *BMC Res Notes.* 2014 Jan 3;7:3. doi: 10.1186/1756-0500-7-3. PMID: 24383434; PMCID: PMC3880541.
7. Kim JS, Kuk E, Yu KN, Kim JH, Park SJ, Lee HJ, Kim SH, Park YK, Park YH, Hwang CY, Kim YK, Lee YS, Jeong DH, Cho MH. Antimicrobial effects of silver nanoparticles. *Nanomedicine.* 2007 Mar;3(1):95-101. doi: 10.1016/j.nano.2006.12.001. Erratum in: *Nanomedicine.* 2014 Jul;10(5):e1119. PMID: 17379174.
8. T. V. Slenters, I. Hauser-Gerspach, A. U. Daniels, and K. M. Fromm, "Silver coordination compounds as light-stable, nanostructured and anti-bacterial coatings for dental implant and restorative materials," *Journal of Materials Chemistry*, vol. 18, no. 44, pp. 5359–5362, 2008.
9. C. Damm, H. Munstedt, and A. Rosch, "Long-term antimicrobial polyamide 6/silver-nanocomposites," *Journal of Materials Science*, vol. 42, no. 15, pp. 6067–6073, 2007.
10. Percival SL, Bowler PG, Russell D. Bacterial resistance to silver in wound care. *J Hosp Infect.* 2005 May;60(1):1-7. doi: 10.1016/j.jhin.2004.11.014. PMID: 15823649.
11. Jung WK, Koo HC, Kim KW, Shin S, Kim SH, Park YH. Antibacterial activity and mechanism of action of the silver ion in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol.* 2008

- Apr;74(7):2171-8. doi: 10.1128/AEM.02001-07. Epub 2008 Feb 1. PMID: 18245232; PMCID: PMC2292600.
12. Bragg PD, Rainnie DJ. The effect of silver ions on the respiratory chain of *Escherichia coli*. *Can J Microbiol*. 1974 Jun;20(6):883-9. doi: 10.1139/m74-135. PMID: 4151872.
 13. Russell AD, Hugo WB. Antimicrobial activity and action of silver. *Prog Med Chem*. 1994;31:351-70. doi: 10.1016/s0079-6468(08)70024-9. PMID: 8029478.
 14. Oppermann RV, Rølla G, Johansen JR, Assev S. Thiol groups and reduced acidogenicity of dental plaque in the presence of metal ions in vivo. *Scand J Dent Res*. 1980 Oct;88(5):389-96. doi: 10.1111/j.1600-0722.1980.tb01244.x. PMID: 6936766.
 15. Wysor MS, Zollinhofer RE. On the mode of action of silver sulfadiazine. *Pathol Microbiol (Basel)*. 1972;38(4):296-308. doi: 10.1159/000162423. PMID: 4629761.
 16. Li YJ. [Effect of a silver ammonia fluoride solution on the prevention and inhibition of caries]. *Zhonghua Kou Qiang Ke Za Zhi*. 1984 Jun;19(2):97-100. Chinese. PMID: 6596183.
 17. Gotjamanos T. Pulp response in primary teeth with deep residual caries treated with silver fluoride and glass ionomer cement ('atraumatic' technique). *Aust Dent J*. 1996 Oct;41(5):328-34. doi: 10.1111/j.1834-7819.1996.tb03142.x. PMID: 8961607.
 18. Chu CH, Lo EC, Lin HC. Effectiveness of silver diamine fluoride and sodium fluoride varnish in arresting dentin caries in Chinese pre-school children. *J Dent Res*. 2002 Nov;81(11):767-70. doi: 10.1177/0810767. PMID: 12407092.
 19. Llodra JC, Rodriguez A, Ferrer B, Menardia V, Ramos T, Morato M. Efficacy of silver diamine fluoride for caries reduction in primary teeth and first permanent molars of schoolchildren: 36-month clinical trial. *J Dent Res*. 2005 Aug;84(8):721-4. doi: 10.1177/154405910508400807. PMID: 16040729.
 20. Lo EC, Chu CH, Lin HC. A community-based caries control program for pre-school children using topical fluorides: 18-month results. *J Dent Res*. 2001 Dec;80(12):2071-4. doi: 10.1177/00220345010800120901. PMID: 11808764.
 21. Chu CH, Mei L, Seneviratne CJ, Lo EC. Effects of silver diamine fluoride on dentine carious lesions induced by *Streptococcus mutans* and *Actinomyces naeslundii* biofilms. *Int J Paediatr Dent*. 2012 Jan;22(1):2-10. doi: 10.1111/j.1365-263X.2011.01149.x. Epub 2011 Jun 27. PMID: 21702854.
 22. Mei ML, Li QL, Chu CH, Lo EC, Samaranayake LP. Antibacterial effects of silver diamine fluoride on multi-species cariogenic biofilm on caries. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013 Feb 26;12:4. doi: 10.1186/1476-0711-12-4. PMID: 23442825
 23. Mei ML, Ito L, Cao Y, Lo EC, Li QL, Chu CH. An ex vivo study of arrested primary teeth caries with silver diamine fluoride therapy. *J Dent*. 2014 Apr;42(4):395-402. doi: 10.1016/j.jdent.2013.12.007. Epub 2013 Dec 25. PMID: 24373856.
 24. Zhao IS, Gao SS, Hiraishi N, Burrow MF, Duangthip D, Mei ML, Lo EC, Chu CH. Mechanisms of silver diamine fluoride on arresting caries: a literature review. *Int Dent J*. 2018 Apr;68(2):67-76. doi: 10.1111/idj.12320.
 25. Mei ML, Ito L, Cao Y, Li QL, Lo EC, Chu CH. Inhibitory effect of silver diamine fluoride on dentine demineralisation and collagen degradation. *J Dent*. 2013 Sep;41(9):809-17. doi: 10.1016/j.jdent.2013.06.009. Epub 2013 Jun 27. PMID: 23810851.
 26. Buzalaf MAR, Pessan JP, Honório HM, Ten Cate JM. Mechanisms of action of fluoride for caries control. *Monogr Oral Sci*. 2011;22:97-114. doi: 10.1159/000325151. Epub 2011 Jun 23. PMID: 21701194.
 27. Lou YL, Botelho MG, Darvell BW. Reaction of silver diamine [corrected] fluoride with hydroxyapatite and protein. *J Dent*. 2011 Sep;39(9):612-8. doi: 10.1016/j.jdent.2011.06.008. Epub 2011 Jul 1. Erratum in: *J Dent*. 2012 Jan;40(1):91-3. PMID: 21745530.
 28. Tjäderhane L, Nascimento FD, Breschi L, Mazzoni A, Tersariol IL, Geraldini S, Tezvergil-Mutluay A, Carrilho MR, Carvalho RM, Tay FR, Pashley DH. Optimizing dentin bond durability: control of collagen degradation by matrix metalloproteinases and cysteine cathepsins. *Dent Mater*. 2013 Jan;29(1):116-35. doi: 10.1016/j.dental.2012.08.004. Epub 2012

29. Chu CH, Lo EC, Lin HC. Effectiveness of silver diamine fluoride and sodium fluoride varnish in arresting dentin caries in Chinese pre-school children. *J Dent Res.* 2002 Nov;81(11):767-70. doi: 10.1177/0810767. PMID: 12407092.
30. Duangthip D, Chu CH, Lo EC. A randomized clinical trial on arresting dentine caries in preschool children by topical fluorides--18 month results. *J Dent.* 2016 Jan;44:57-63. doi: 10.1016/j.jdent.2015.05.006. Epub 2015 May 30. PMID: 26037274.
31. Lansdown AB. Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. *Curr Probl Dermatol.* 2006;33:17-34. doi: 10.1159/000093928. PMID: 16766878.
32. Mei ML, Ito L, Cao Y, Li QL, Chu CH, Lo EC. The inhibitory effects of silver diamine fluorides on cysteine cathepsins. *J Dent.* 2014 Mar;42(3):329-35. doi: 10.1016/j.jdent.2013.11.018. Epub 2013 Dec 4. PMID: 24316241.
33. Quock RL, Barros JA, Yang SW, Patel SA. Effect of silver diamine fluoride on microtensile bond strength to dentin. *Oper Dent.* 2012 Nov-Dec;37(6):610-6. doi: 10.2341/11-344-L. Epub 2012 May 22. PMID: 22621162.
34. Camacho KJ, English JD, Jacob HB, Harris LM, Kasper FK, Bussa HI, Quock RL. Silver diamine fluoride and bond strength to enamel in vitro: A pilot study. *Am J Dent.* 2018 Dec;31(6):317-319. PMID: 30658379.
35. Wang AS, Botelho MG, Tsoi JK, Matinlinna JP. Effects of silver diammine fluoride on microtensile bond strength of GIC to dentine. *Int J Adhes Adhes* 2016; 70: 196–203.
36. Knight GM, McIntyre JM, Mulyani. The effect of silver fluoride and potassium iodide on the bond strength of auto cure glass ionomer cement to dentine. *Aust Dent J.* 2006 Mar;51(1):42-5. doi: 10.1111/j.1834-7819.2006.tb00399.x. PMID: 16669476.
37. Koizumi H, Hamama H H, Burrow M F. Effect of a silver diamine fluoride and potassium iodide-based desensitizing and cavity cleaning agent on bond strength to dentine. *Int J Adhes Adhes* 2016; 68: 54–61.
38. Hu S, Meyer B, Duggal M. A silver renaissance in dentistry. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2018 Aug;19(4):221-227. doi: 10.1007/s40368-018-0363-7. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30094547.
39. Rossi G, Squassi A, Mandalunis P, Kaplan A. Effect of silver diamine fluoride (SDF) on the dentin-pulp complex: ex vivo histological analysis on human primary teeth and rat molars. *Acta Odontol Latinoam.* 2017 Apr;30(1):5-12.
40. Mei ML, Nudelman F, Marzec B, Walker JM, Lo ECM, Walls AW, Chu CH. Formation of Fluorohydroxyapatite with Silver Diamine Fluoride. *J Dent Res.* 2017 Sep;96(10):1122-1128. doi: 10.1177/0022034517709738. Epub 2017 May 18. PMID: 28521107; PMCID: PMC5582683.
41. Mei ML, Chu CH, Low KH, Che CM, Lo EC. Caries arresting effect of silver diamine fluoride on dentine carious lesion with *S. mutans* and *L. acidophilus* dual-species cariogenic biofilm. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013 Nov 1;18(6):e824-31. doi: 10.4317/medoral.18831. PMID: 23722131; PMCID: PMC3854072.
42. Li L, Shi S. Comparison of the remineralizations of three preparations on deciduous enamel. *Shanghai Med J* 2001 24: 29–31.
43. Chu CH, Lo EC. Microhardness of dentine in primary teeth after topical fluoride applications. *J Dent.* 2008 Jun;36(6):387-91. doi: 10.1016/j.jdent.2008.02.013. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18378377.
44. Rosas SGP, Tellez MAA, EspinozaII EV. In vitro efficiency of fluoride-containing compounds on remineralization of carious enamel lesions under cyclic pH conditions. *Revista Odontologica Mexicana* 2014 18: 96–104.
45. Knight GM, McIntyre JM, Craig GG, Mulyani, Zilm PS, Gully NJ. An in vitro model to measure the effect of a silver fluoride and potassium iodide treatment on the permeability of demineralized dentine to *Streptococcus mutans*. *Aust Dent J.* 2005 Dec;50(4):242-5. doi: 10.1111/j.1834-7819.2005.tb00367.x. PMID: 17016889.
46. Alves S, Maria T, Silva CA et al. Atividade Antimicrobiana de Produtos Fluoretados sobre Bacterias Formadoras do biofilme Dentario: Estudo in vitro. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr* 2010 10: 209–216.

47. de Almeida Lde F, Cavalcanti YW, Valença AM. In vitro antibacterial activity of silver diamine fluoride in different concentrations. *Acta Odontol Latinoam*. 2011;24(2):127-31. PMID: 22165309.
48. Igarashi S. Antibacterial Effect of Ag (NH₃)₂F solution on *Streptococcus mutans* in plaque. *Jpn J Paediatr Dent* 1978 16: 1–18.
49. Xiao J, Huang X, Alkhers N, Alzamil H, Alzoubi S, Wu TT, Castillo DA, Campbell F, Davis J, Herzog K, Billings R, Kopycka-Kedzierawski DT, Hajishengallis E, Koo H. *Candida albicans* and Early Childhood Caries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Caries Res*. 2018;52(1-2):102-112. doi: 10.1159/000481833. Epub 2017 Dec 21.
50. Ghasempour M, Sefidgar SA, Eyzadian H, Gharakhani S. Prevalence of *Candida albicans* in dental plaque and caries lesion of early childhood caries (ECC) according to sampling site. *Caspian J Intern Med*. 2011 Fall;2(4):304-8. PMID: 24551436; PMCID: PMC3895827.
51. Fakhruddin KS, Egusa H, Ngo HC, Panduwawala C, Pesee S, Venkatachalam T, Samaranyake LP. Silver diamine fluoride (SDF) used in childhood caries management has potent antifungal activity against oral *Candida* species. *BMC Microbiol*. 2020 Apr 15;20(1):95. doi: 10.1186/s12866-020-01776-w. PMID: 32295517;
52. Greenwall-Cohen J, Greenwall L, Barry S. Silver diamine fluoride - an overview of the literature and current clinical techniques. *Br Dent J*. 2020 Jun;228(11):831-838. doi: 10.1038/s41415-020-1641-4.
53. Hiraishi N, Yiu CK, King NM, Tagami J, Tay FR. Antimicrobial efficacy of 3.8% silver diamine fluoride and its effect on root dentin. *J Endod*. 2010 Jun;36(6):1026-9. doi: 10.1016/j.joen.2010.02.029. Epub 2010 Apr 24.
54. Horst JA, Ellenikiotis H, Milgrom PL. UCSF Protocol for Caries Arrest Using Silver Diamine Fluoride: Rationale, Indications and Consent. *J Calif Dent Assoc*. 2016 Jan;44(1):16-28. PMID: 26897901; PMCID: PMC4778976.
55. Vasquez E, Zegarra G, Chirinos E, Castillo JL, Taves DR, Watson GE, Dills R, Mancl LL, Milgrom P. Short term serum pharmacokinetics of diammine silver fluoride after oral application. *BMC Oral Health*. 2012 Dec 31;12:60. doi: 10.1186/1472-6831-12-60. PMID: 23272643;
56. Fung MHT, Wong MCM, Lo ECM, Chu CH (2013) Arresting Early Childhood Caries with Silver Diamine Fluoride-A Literature Review. *Oral Hyg Health* 1: 117. doi: 10.4172/2332-0702.1000117.
57. Yee R, Holmgren C, Mulder J, Lama D, Walker D, van Palenstein Helder W. Efficacy of silver diamine fluoride for Arresting Caries Treatment. *J Dent Res*. 2009 Jul;88(7):644-7. doi: 10.1177/0022034509338671.
58. Yamaga R, Nishino M, Yoshida S, Yokomizo I. Diammine silver fluoride and its clinical application. *J Osaka Univ Dent Sch*. 1972 Sep;12:1-20.
59. Crystal YO, Janal MN, Hamilton DS, Niederman R. Parental perceptions and acceptance of silver diamine fluoride staining. *J Am Dent Assoc*. 2017 Jul;148(7):510-518.e4. doi: 10.1016/j.adaj.2017.03.013. Epub 2017 Apr 27.
60. Suge T, Kawasaki A, Ishikawa K, Matsuo T, Ebisu S. Effect of ammonium hexafluorosilicate on dentin tubule occlusion for the treatment of dentin hypersensitivity. *Am J Dent*. 2006 Aug;19(4):248-52..
61. Suge T, Kawasaki A, Ishikawa K, Matsuo T, Ebisu S. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion. *Dent Mater*. 2008 Feb;24(2):192-8. doi: 10.1016/j.dental.2007.03.009.
62. Castillo JL, Rivera S, Aparicio T, Lazo R, Aw TC, Mancl LL, Milgrom P. The short-term effects of diammine silver fluoride on tooth sensitivity: a randomized controlled trial. *J Dent Res*. 2011 Feb;90(2):203-8. doi: 10.1177/0022034510388516. Epub 2010 Nov 30. PMID: 21118796;
63. Duangthip D, Fung MHT, Wong MCM, Chu CH, Lo ECM. Adverse Effects of Silver Diamine Fluoride Treatment among Preschool Children. *J Dent Res*. 2018 Apr;97(4):395-401. doi: 10.1177/0022034517746678. Epub 2017 Dec 13. Okuyama T. [On the penetration of diammine silver fluoride into the carious dentin of deciduous teeth (author's transl)]. *Shigaku*. 1974 Feb;61(6):1048-71. Japanese.
64. Isaksson M, Bruze M, Björkner B, Niklasson B. Contact allergy to Duraphat. *Scand J Dent Res*. 1993 Feb;101(1):49-51. doi: 10.1111/j.1600-0722.1993.tb01646.x.

Karahan M, Kızıltan Eliaçık BB. Çocuk Diş Hekimliğinde Gümüş Diamin Florürün Kullanımı.

65. Yu OY, Zhao IS, Mei ML, Lo ECM, Chu CH. Caries-arresting effects of silver diamine fluoride and sodium fluoride on dentine caries lesions. *J Dent.* 2018 Nov;78:65-71. doi: 10.1016/j.jdent.2018.08.007. Epub 2018 Aug 13.
66. Fung MHT, Duangthip D, Wong MCM, Lo ECM, Chu CH. Randomized Clinical Trial of 12% and 38% Silver Diamine Fluoride Treatment. *J Dent Res.* 2018 Feb;97(2):171-178. doi: 10.1177/0022034517728496. Epub 2017 Aug 28.
67. Zhi QH, Lo EC, Lin HC. Randomized clinical trial on effectiveness of silver diamine fluoride and glass ionomer in arresting dentine caries in preschool children. *J Dent.* 2012 Nov;40(11):962-7. doi: 10.1016/j.jdent.2012.08.002. Epub 2012 Aug 11.