

Derleme

Çürük Kontrolünde Minimal İnvaziv Bir Yaklaşım: Nano Gümüş Florür Uygulaması

*A Minimally Invasive Approach to Caries Control:
Nano Silver Fluoride Application*

Özge Bektaş 

ÖZET

Diş çürüğü yaygın bir kronik hastalık olarak özellikle çocuklarda ağız sağlığını ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Diş çürüğünün minimal invaziv yöntemlerle kontrolü; çürük lezyonunun ilerlemesini etkili bir şekilde ortadan kaldıran, sağlıklı diş yapısının kaybını azaltan, restoratif ve non invaziv tekniklere dayanır. Bu stratejilerden biri de antibakteriyel ve remineralize edici özelliklere sahip çürük durdurucu ajanların kullanılmasıdır. Gümüş diamin florür (GDF) kullanımı hem süt diş çürüklerini hem de kalıcı dişlerdeki kök çürüklerini başarıyla engellemektedir. GDF etkili bir çürük önleyici ajan olmasına rağmen diş eti irritasyonu, metalik tat ve diş renklenmesi gibi bazı dezavantajlara sahiptir. Alternatif bir ajan olarak Nano Gümüş Florür (NGF), dişlerde renklenme oluşturmadan GDF gibi klinik etki gösterdiği için tercih edilebilir. GDF ile karşılaştırılabilir önleyici ve antibakteriyel aktivitelere sahiptir. Ayrıca çocuklarda ve yetişkinlerde ergonomik, ekonomik ve güvenlidir. Bu derleme SDF'nin renklenme dezavantajını elimine eden ve çürük önleyici alternatif bir ajan olarak kullanılan NGF'nin üstün özelliklerini vurgulamayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diş çürüğü; Minimal invaziv yaklaşımlar; Nano gümüş florür

ABSTRACT

As a common chronic disease, dental caries negatively affects oral health and quality of life, especially in children. The control of dental caries with minimally invasive methods is based on non-restorative, non-invasive techniques that effectively eliminate the progression of the carious lesion and reduce the loss of healthy tooth structure. One of these strategies is the use of caries arrest agents with antibacterial and remineralizing properties. The use of silver diamine fluoride (SDF) successfully prevents both primary tooth caries and permanent tooth root caries. Although SDF is an effective anti-caries agent, it has some disadvantages such as gingival irritation, metallic taste and tooth discoloration. As an alternative agent, Nano Silver Fluoride (NSF) is preferred because it has a clinical effect like SDF without causing tooth discoloration. It has preventive and antibacterial activities comparable to SDF. It is also economical and safe for children and adults. This review aims to highlight the superior properties of NSF as an alternative anti-caries agent to the discoloration disadvantage of SDF.

Keywords: Dental caries; Minimally invasive approaches; Nano silver fluoride

Makale gönderiliş tarihi: 01.01.2023; Yayına kabul tarihi: 08.05.2023

İletişim: Dr. Öğr. Üyesi Özge Bektaş,

İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Ağız ve Diş Sağlığı Programı

E-posta: drozgebektas@gmail.com

İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Ağız ve Diş Sağlığı Programı

GİRİŞ

Diş çürükleri, dünya üzerinde en sık görülen hastalıklardan biri olması nedeniyle yaşam kalitesini düşürmekte ve okul çocuklarının %60-90'ını etkilemektedir.¹ Gelişmekte olan ülkelerin çoğunda ağız sağlığı hizmetlerine erişim sınırlıdır; dişler genellikle ağrı, rahatsızlık ve enfeksiyon nedeniyle tedavi edilemeyerek çekilir. Bu nedenle diş kaybı ve bozulmuş çiğneme fonksiyonu ile beslenme yetersizliği özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur.² Gelişmiş ülkelerde diş çürükleri ise tedaviler sırasında sedasyon ve genel anestezi kullanımını gerektirebilir; bu durum yüksek maliyette olması ve risk oluşturması nedeniyle sorunlara yol açar. Aynı zamanda uygun şekilde geleneksel restoratif tedavi yapılsa bile kalan bakterilerin ortadan kaldırılması amacıyla antibakteriyel bir önlem alınmadığı için çürük tekrarlaması açısından risk oluşturabilir. Bu sorunlar özellikle geleneksel restoratif tedaviye yeterli uyum gösteremeyen çocuklarda; çürüklerin durdurulmasında ve yeni çürük lezyonu oluşumunun önlenmesinde etkili, güvenli, ekonomik minimal invaziv bir yaklaşım olan çürük gelişiminin kontrolüne odaklanılmasını gerektirmektedir.³

Diş çürüğü; karyojenik bakterilerin ağız içerisinde kolonize olarak çoğalması ile zaman içerisinde karbonhidrat içeriği yüksek diyet ve konak faktörleri arasındaki etkileşim sonucu oluşan multifaktöriyel, enfeksiyöz bir hastalıktır. Buna dayanarak çürüğün oluşabilmesi için duyarlı bir konağa ek olarak karyojenik ağız florası ve karyojenik gıdaların yeterli süre birlikte bulunması gerektiği düşüncesi kabul edilmektedir.⁴

Diş çürüğünün oluşumunda etkilenen diş yüzeyini kaplayan biyofilmdeki (mikrobiyal dental plak) metabolik süreçler sonucu oluşan asidik yan ürünler diş sert dokularında lokalize kimyasal çözünmelere neden olur.⁵ Diş çürüğünün gelişim mekanizmasını oluşturan bu metabolik süreçte biyofilmde bulunan asit üreten bakteriler karbonhidratları fermente ederek yan ürün olarak organik asitleri (asetik asit, laktik asit vb.) oluşturur, oluşan bu organik asitler de minenin hidroksiapatit kristallerinin çözünmesine yol açar.^{6,7}

Diş çürüğünün ilerlemesi temel olarak demineralizasyon ve remineralizasyon arasındaki dengeye

bağlıdır. Başlangıç çürük lezyonunun kaviteye dönüşmesi demineralizasyonun etkisinin artmasıyla açıklanmaktadır. Remineralizasyonu ve lezyonun durmasını destekleyen koruyucu faktörler ise dengeyi diş çürüklerinin ilerlemesinin engellenmesi yönünde değiştirmektedir.⁸ Özellikle kaviteyondan önceki aşamalarda kısmi demineralizasyona sahip yüzey altı lezyonun remineralizasyon potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir.^{6,7} Çürük lezyonunda doğal bir onarım süreci olan remineralizasyon, mine veya dentin kristalleri arasındaki suda bulunan tükürük kaynaklı kalsiyum ve fosfatın diş yüzeylerinde yeniden kristalleşmesiyle oluşur. Çürük kontrolünde önemli bir ajan olan florürün remineralizasyonu artırarak mine ve dentinin aside karşı direncini artırdığı bildirilmiştir.⁹

Diş çürüğünün yönetiminde restoratif olmayan minimal invaziv yöntemler olarak sodyum florür (NaF), asidülo fosfat florür (APF), amonyum florür, gümüş florür (AgF), klorheksidin, kazein fosfopeptid- amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP), nano hidroksiapatit, trikalsiyum fosfat, probiyotikler, arginin, gümüş diamin florür (GDF), gümüş nitrat, lazerler, rezin infiltrasyon yöntemi uygulanabilmektedir.¹⁰

GDF Etki Mekanizmaları

GDF uygulaması restoratif olmayan çürük tedavisi yaklaşımlarından biridir. Bu uygulamada antimikrobiyal ve remineralize edici özelliklere sahip, 253.900 ppm gümüş ile 44.800 ppm florür iyonları içeren %38'lik renksiz bir solüsyon kullanılmaktadır.¹¹ Gümüş antimikrobiyal özelliği sayesinde karyojenik biyofilmin büyümesini engeller. Florür ise remineralizasyonu teşvik ederek asit atakları sırasında dişlerin demineralizasyonunu engeller.¹² GDF ayrıca dentin ve tükürükte proteolitik peptidazların inhibisyonu yoluyla dentin kollajeninin bozulmasını da önler. Sistematik incelemelerde GDF'nin çürükleri durdurmak için etkili bir karyostatik ajan olduğu bildirilmiştir.^{13,14}

Diş çürüklerinin tedavisi için GDF'nin kullanımına 1960'larda Japonya'da Yamaga ve ark. öncülük etmiştir.¹⁵ Diş çürüğünün kontrolüne yönelik bu yaklaşımda GDF içeriğinde bulunan gümüş ve florür iyonlarının minenin diş çürüğüne karşı direncini artırma özelliğinden yola çıkılmıştır.¹⁶ GDF özellikle kullanım kolaylığı ve düşük maliyeti gibi avantajlara sahip ol-

duğu için diş çürüklerinin birinci basamak tedavilerinde köklü bir değişim fırsatı yaratmaktadır. Dünya çapında halk sağlığının iyileştirilmesi için non invaziv tedavilerin etkileri, aktif lezyonların durdurulması konusunda GDF ile ilgili araştırmaları artırmıştır. Yüksek kaliteli klinik deneylerdeki sonuçlar diş çürüklerinin tedavisi için %38 gümüş diamin florüre (GDF) olan ilginin yeniden ortaya çıkmasına neden olmuştur. Yakın tarihli bir meta-analizde GDF sayesinde çürüğün durdurulabildiği sonucuna varılmıştır.¹⁷

GDF'nin çürük lezyonlarının önlenmesindeki önleyici etkilerini kanıtlayan ilk klinik araştırmalardan birinde 6 - 8 yaşları arasındaki 25 çocuğun kalıcı alt birinci molar dişlerine 1 hafta boyunca GDF uygulanmış, 9 ay sonra tedavi edilen taraftaki dişlerinin %24'ünde yeni lezyon gelişirken tedavi edilmeyen taraftaki dişlerin %88'inde yeni lezyon geliştiği görülmüştür.¹⁸ 30 yıllık dönemde az sayıda çalışma yapıldıktan sonra iyi tasarlanmış deneysel çalışmalarda GDF'nin diş çürüğü tedavisindeki etkinliğini değerlendirmeye odaklanılmıştır.^{19,20} Bu tür deneysel çalışmalardan birinde küçük çocuklarda diş çürüğü durdurulmasına yönelik GDF'nin etkinliği ile yeni çürük lezyonu gelişimi değerlendirilmiş ve kontrol grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında GDF uygulanan hastalarda daha az yeni çürük lezyonu geliştiği bildirilmiştir.²¹

GDF tedavisi basit, non invaziv, ağrısız, ucuz ve aerosol oluşturmayan bir tedavi şekli olarak özellikle geleneksel restoratif tedaviye uygun olmayan çocuk hastalara ve özel gereksinimli hastalara uygulanabilir.²² Diş çürüklerinin kontrolünde etkili stratejilerinden biri olan %38'lik GDF solüsyonu özellikle çocuklarda dentin ve minenin demineralizasyonunu azaltabilir, karyojenik bakterilerin büyümesini ve demineralize dentinde kollajenin parçalanmasını önler.²³

GDF içeriğinde bulunan florür ve gümüş iyonlarının, karyojenik biyofilmlerin oluşumunu engellemesi sayesinde antimikrobiyal özellik göstermektedir. Bir çalışmada GDF'nin çürük lezyonunun başlaması ve ilerlemesinden sorumlu patojenlerden Streptokokus mutans ve Lactobasillus gibi mikroorganizmaları önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.²⁴ Aynı zamanda GDF içeriğinde bulunan gümüş; proteinlerin sülfhidril grupları ve deoksiribonükleik asit (DNA) ile etkileşime girerek hidrojen bağına değiştirir, DNA yapısını bozar, hücre duvarı sentezini ve hücre bölünmesini

inhibe eder. Bu etkileşimler ile bakteri ölümünü ve biyofilm oluşumunu engeller.²⁵ GDF, yüksek florür konsantrasyonu ile bakterilerin hücresel bileşenlerine bağlanır ve karbonhidrat metabolizması ile ilgili enzimleri etkileyerek biyofilm oluşumunu engeller.²⁶

GDF'nin dentin çürükleri üzerinde remineralizasyon etkisi bulunmaktadır. GDF ve hidroksiapatit arasındaki reaksiyon; pH'ın yükselmesine ve florür rezervuarlarının oluşumuna yardımcı olur, bu da gümüş fosfat ve kalsiyum florür sayesinde florapatit oluşumunu kolaylaştırır.²⁷

GDF'nin dentin kollajen bozulmasına ve çürük ilerlemesine katkıda bulunan proteolitik enzim olan matris metalloproteinazlar (MMP) ve sistein katepsinler üzerinde inhibitör bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. GDF'nin bu etkisi, dentin-adeziv ara yüzündeki kollajen matriksin hidrolitik bozunmasını engelleyerek adeziv restorasyonların ömrünü uzatmak için kullanılabilir.²⁸

GDF kullanımı için kontrendikasyonlar şunlardır:²⁹

- Çürüğe bağlı spontan ve şiddetli ağrı
- Klinik ve radyolojik bulgulara göre diş pulpasına yakın derin çürük lezyonu
- Hasta ya da ebeveyninin GDF'ye bağlı renklenmeyi kabul etmemesi
- Gümüş alerjisi

GDF Dezavantajları

GDF'nin gingival irritasyon, ülserasyon ve inflamasyon ile ağrıya, metalik tat değişimine, yüksek pH'ı sonucunda uygulama sonrası mukoza veya ciltte yanıklara yol açtığı bildirilmiştir.²⁸ GDF'nin en sık bildirilen yan etkisi gümüş fosfattan kaynaklanan siyah ve kahverengi renk değişikliğidir.³⁰ Özellikle estetik açıdan ön dişlerdeki renk değişikliği çocuklar ve ebeveynler için endişe yaratmaktadır. Bu etkiyi hafifletmek ve hasta kabulünü artırmak için, GDF uygulaması sonrası potasyum iyodür solüsyonunun uygulanması önerilmiştir.³¹ Bununla birlikte yeni bir çürük önleyici ajan olan Nano Gümüş Florür (NGF) GDF'e alternatif olarak kullanılabilir.

NGF uygulaması, kapsamlı diş kliniği ekipmanı gerektirmeyen ve çoğu toplum tarafından karşılanabilen basit, ucuz bir yaklaşımdır.

Nano Gümüş Florür (NGF)

Gümüş nanopartiküller, kitosan, florür içeren Nano Gümüş Florür (NGF); antimikrobiyal özellikleri ile çürük önleyici ajan olarak geliştirilmiştir. Bu yeni formülasyon diş dokularında siyah renklenmeye neden olmadan etki göstermektedir.³²

GDF uygulaması sonrası görülen diş renklenmesi gümüş partiküllerinin çürük dentin yüzeyine çökerek okside olması sonucu gelişir.³³ NGF uygulamasında ise ortamın oksijeni ile temas sonrası oksidasyon oluşturmadığı için dentin renklenmesi görülmez.³² Bir çalışmada, NGF uygulamasından 2 hafta sonra dişlerde sarımsı renklenme görüldüğü, bu renklenmenin NGF formülasyonunun bileşimindeki kitosandan kaynaklandığı bildirilmiştir.³⁴ Ancak bu renklenmeler diş fırçalaması ile giderilebilmiştir.

Sonuç olarak GDF uygulaması ile görülen dentin renklenmesi klinik olarak kabul edilebilir düzeyde değildir. Bu nedenle, çürük remineralizasyon ajanı olarak NGF formülasyonları GDF'nin renklenme dezavantajının üstesinden gelmek için daha iyi bir alternatif olarak önerilebilir.³⁵

Koruyucu diş hekimliğinde önemli olan çürüğün önlenmesinde gümüş nanopartiküller kullanılmaktadır. Bu nanopartiküller geniş yüzey alanı oluşturarak mikroorganizmalarla yüksek temas sağlar ve daha güçlü antimikrobiyal etki gösterir. Aynı zamanda gümüş nanopartiküller, reaktif oksijen türlerinin üretimini de indükleyerek oksidatif hasardan sorumlu hidroksil radikallerinin oluşumu ile antimikrobiyal etkiyi artırır.³⁶

Gümüş nanopartiküller karyojenik bakterilerin büyümesini ve biyofilm yapışmasını engeller, ayrıca kollajen matrisini koruyarak mine ve dentinin demineralizasyonunu önler. Bu nedenle gümüş nanopartiküller çürük kontrolü için dental materyallere eklenebilir.^{37,38}

NGF'nin Antibakteriyel ve Antikaryojenik Özellikleri

Literatüre bakıldığında çürük lezyonlarının başlaması ve ilerlemesinden sorumlu karyojenik bakterilerden biri olan *Streptokokus mutans*'in bulunduğu biyofilm üzerinde NGF'nin antibakteriyel etkisini araştıran çok sayıda klinik çalışma bulunmaktadır.^{39,40}

Gümüş nanopartiküllerin bakteri hücre duvarı bütün-

lüğünü farklı mekanizmalarla bozup hücre ölümüne yol açarak antibakteriyel etki gösterdiği bilinmektedir.³⁷ NGF formülasyonunda bulunan florür ise, karyojenik biyofilmlerin kontrolünde etkilidir ve bakteriyel hücre dışı polisakkarit oluşumunu önemli ölçüde azaltır. Karyojenik biyofilmlerdeki asidojeniteyi azaltır ve dentin kollajeninin parçalanmasını yavaşlatan kollajenazları inhibe eder.⁴¹

Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) ve minimum bakterisidal konsantrasyon (MBC) değerleri için NGF ve GDF arasındaki karşılaştırmada NGF grubunda daha iyi sonuçlar gösterilmiştir. Sitotoksitesite değerlendirmesine göre NGF'nin GDF'den daha az toksik olduğu bildirilmiştir.³⁵ Bu nedenle, NGF formülasyonu *Streptokokus mutans*'a karşı daha biyouyumlu antibakteriyel ajan olarak kabul edilebilir.

NGF formülasyonlarının çocuklarda çürüğü önleme ve durdurmadaki etkinliğinin GDF ile karşılaştırıldığı bir çalışmada GDF grubunda %71.05 başarı NGF grubunda %77 başarı sağlanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.⁴²

NGF'nin Remineralizasyon Özellikleri

NGF formülasyonuna eklenen florür, minedeki başlangıç çürük lezyonunun remineralizasyonu için gereklidir. Florür diş yüzeyindeki demineralizasyonu önleyerek remineralizasyonu artırarak aside dirençli florapatit tabakası oluşturur ve çürük oluşumunu engeller.⁴³ NGF formülasyonlarında bulunan kitosan, diş minesinin demineralizasyonunu önleme potansiyeline sahiptir. Sonuç olarak araştırmacılar; gümüş nanopartikülleri, florür ve kitosan içeren NGF kullanımının mine ve dentin remineralizasyonunda etkili olduğunu öne sürmüşlerdir.^{44,45,46}

NGF'nin süt dişi minesine remineralizasyon etkisi NaF ile karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur.⁴¹ GDF ve NGF formülasyonu, dentin çürüğünün remineralizasyonunda ve kollajen degradasyonunun inhibe edilmesinde benzer etkiler göstermiştir.⁴⁷

GDF'nin kollajen yapısına etkisi incelendiğinde GDF'nin çok yüksek pH değeri (pH 10-12) ve yüksek gümüş konsantrasyonu (253.900 ppm) nedeniyle dişe uygulamasından sonra kollajenin ultra-morfolojik oryantasyonunun değişebileceği bilinmektedir.^{48,49} Kollajen yapısındaki bu değişikliğin özellikle pH 9.3 veya üzerine çıktığında, kollajen fibrilleri arasındaki

boşlukların artmaya başlayarak fibrillerin ayrılıp paralel yönelimli tek kısa fibriller oluşturmak için birbirleriyle birleşmesi şeklinde olduğu gösterilmiştir.⁴⁸

Bir çalışmada GDF'nin dentin kollajeninde bozulmaya neden olduğu, ancak intrafibriller remineralizasyon sağladığı; NGF'nin ise kollajenin yapısal morfolojisini koruyarak intrafibriller remineralizasyon sağladığı bildirilmiştir. Kollajen morfolojisindeki değişiklik, GDF'nin yüksek pH'ı (pH 10-12) ile ilişkilendirilmiştir.⁵⁰ Bu durum NGF'nin biyoyumluluğunun daha iyi olduğunu ve GDF için alternatif bir ajan olduğunu düşündürmektedir.

SONUÇ

NGF uygulaması çürük kontrolünde kullanan basit, ucuz, toksik olmayan non invaziv bir yaklaşımdır. Bu ajan gümüş nanopartiküllerin antibakteriyel etkileri ve florürün remineralize edici özellikleri ile çürük gelişimini önler. Ayrıca çürük önleyici ajan olarak kullanılan GDF diş yüzeyinde renklenmeye neden olduğu için bu dezavantajın üstesinden gelmek için alternatif ajan olarak da kullanılabilir.

NGF konsantrasyonu ve bileşiminin standardize edilerek hazır bir ürün olarak erişilebilir hale getirilebilmesi özellikle yüksek çürük riski olan ve sağlık hizmetinin yeterli olmadığı toplumlardaki çocuklara uygulanabilmesi açısından önemlidir.

NGF için en iyi uygulama protokolünü belirlemek için daha büyük örneklem büyüklüğü olan çok merkezli araştırmalar yapılabilir. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalarla restoratif materyallere eklenerek NGF'nin antibakteriyel ve remineralizasyon avantajlarından yararlanılabilir. Böylece konvansiyonel restoratif materyallerdeki en önemli eksikliklerden biri olan sekonder çürükler önenebilir. NGF, çeşitli patojenlere karşı mükemmel antibakteriyel özelliğe sahip olduğundan periodontal enfeksiyonları önlemek ve tedavi etmek için periodontal tedavide de kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Petersen P. E., Ogawa H. Prevention of dental caries through the use of fluoride— the WHO approach. *Community dent health* 2016;33(2):66-8.
2. Petersen P E. Priorities for research for oral health in the 21st century - The approach of the WHO global oral health programme. *Community Dent. Health* 2005;22:71-4.

3. Crystal Y, Niederman R. Silver diamine fluoride treatment considerations in children's caries management brief communication and commentary. *Pediatr Dent* 2016;38:466-71.
4. Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, Ekstrand K, Weintraub JA, Ramos-Gomez F, et al. Dental caries. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:1-16.
5. Punyanirun K, Yospiwonwong T, Kunapinun T, Thanyasrisung P, Trairatvorakul C. Silver diamine fluoride remineralized artificial incipient caries in permanent teeth after bacterial pH-cycling in vitro. *Journal of Dentistry* 2018;69:55-9.
6. Geddes DA. Acids produced by human dental plaque metabolism in situ. *Caries Res* 1975;9:98-109.
7. Silverstone LM. The structure of carious enamel, including the early lesion. *Oral Sci Rev* 1973;3:100-60.
8. Lamont RJ, Eglund P G. Dental caries. *Molecular Medical Microbiology*, 2th ed. 2015, p.945-55.
9. ten Cate JM, Duijsters PP. Alternating demineralisation and remineralisation of artificial enamel lesions. *Caries Res* 1982;6:201-10.
10. Urquhart O, Tampi M P, Pilcher L, Slayton R L, Araujo M W B, Fontana M et al. Nonrestorative treatments for caries: systematic review and network meta-analysis. *Journal of Dental Research* 2019;98:14-26.
11. Yan, I. G., Zheng, F. M., Gao, S. S., Duangthip, D., Lo, E. C. M., & Chu, C. H. (2022). Ion concentration of silver diamine fluoride solutions. *International Dental Journal* 2022;72:779-84.
12. Yan, I. G., Zheng, F. M., Gao, S. S., Duangthip, D., Lo, E. C. M., & Chu, C. H. (2022). Fluoride delivered via a topical application of 38% SDF and 5% NaF. *International Dental Journal* 2022;72(6):773-78.
13. Gao, S. S., Zhang, S., Mei, M. L., Lo, E. C. M., & Chu, C. H. (2016). Caries remineralisation and arresting effect in children by professionally applied fluoride treatment—a systematic review. *BMC oral health* 2016;16:1-9.
14. Gao, S. S., Zhao, I. S., Hiraishi, N., Duangthip, D., Mei, M. L., Lo, E. C. M., & Chu, C. H. (2016). Clinical trials of silver diamine fluoride in arresting caries among children: a systematic review. *JDR Clinical & Translational Research* 2016;1:201-10.
15. Yamaga R, Yokomizo I. Arrestment of caries of deciduous teeth with diamine silver fluoride. *Dent Outlook*. 1969;33:1007-13.
16. Yamaga R, Nishino M, Yoshida S, Yokomizo I. Diamine silver fluoride and its clinical application. *J Osaka Univ Dent Sch*. 1972;12:1-20.
17. Chibinski AC, Wambier LM, Feltrin J, et al. Silver diamine fluoride has efficacy in controlling caries progression in primary teeth: a systematic review and meta-analysis. *Caries Res*. 2017;51:527-41.
18. Sato R, Saito Y. Clinical application of silver ammonia fluoride (Safotide) to children. *Nippon Dental Review*. 1970;332:66-7.

19. McDonald S. P., Sheiham A. A clinical comparison of non-traumatic methods of treating dental caries. *Int Dent J.* 1994;44:465-70.
20. Llodra J. C., 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;84:721-24.
21. 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;81:767-70.
22. Yan, I. G., Zheng, F. M., Gao, S. S., Duangthip, D., Lo, E. C. M., & Chu, C. H. (2022). Effect of application time of 38% silver diamine fluoride solution on arresting early childhood caries in preschool children: a randomised double-blinded controlled trial protocol. *Trials* 2022;23:215.
23. Mei M. L., Ito L., Cao Y., Li Q. L., Lo E. C. M., Chu C. H. Inhibitory effect of silver diamine fluoride on dentine demineralisation and collagen degradation. *Journal of Dentistry*, 2013;41:809–17.
24. Mei M, Chu C, Low K, Che C, Lo E. 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;18:824–31.
25. Shah S, Bhaskar V, Venkatraghavan K, Choudhary P, M. G, Trivedi K. Silver diamine fluoride: a review and current applications. *J Adv Oral Res.* 2014;5:25–35.
26. Mei ML, Li Q, Chu C, Lo EC, Samaranayake LP. Antibacterial effects of silver diamine fluoride on multi-species cariogenic biofilm on caries. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 2013;12(1):1–7.
27. Punyanirun K, Yospiboonwong T, Kunapinun T, Thanyasrisung P, Trairatvorakul C. Silver diamine fluoride remineralized artificial incipient caries in permanent teeth after bacterial pH-cycling *in vitro*. *J Dent.* 2018;69:55–9.
28. Zohra J, Vishnupriya V, Nighi A, Iffat N. Silver diamine fluoride-a potent caries arresting and preventing agent. *Int J Pharm Res.* 2021;13:313-20.
29. Sayed, M., Matsui, N., Hiraishi, N., Inoue, G., Nikaido, T., Burrow, M. F., & Tagami, J. (2019). Evaluation of discoloration of sound/demineralized root dentin with silver diamine fluoride: *In vitro* study. *Dental Materials Journal* 2019;38:143-9.
30. Uçar Z., Akyıldız B. M. Çocuk diş hekimliğinde gümüş diamin florür kullanımı. *Selcuk Dental Journal*, 2022;9:652-61.
31. Roberts A, Bradley J, Merkley S, Pachal T, Gopal J V., Sharma D. Does potassium iodide application following silver diamine fluoride reduce staining of tooth? a systematic review. *Aust Dent J.* 2020;65:109–17.
32. Santos VE dos Jr, Vasconcelos Filho A, Targino AGR, Flores MAP, Galembeck A, Caldas AF Jr, *et al.* A new “silver-bullet” to treat caries in children--nano silver fluoride: a randomised clinical trial. *J Dent* 2014;42:945–51.
33. Patel J, Anthonappa RP, King NM. Evaluation of the staining potential of silver diamine fluoride: *in vitro*. *Int J Paediatr Dent* 2018;28:514-22.
34. Espíndola-Castro LF, Rosenblatt A, Galembeck A, Monteiro G. Dentin staining caused by nano-silver fluoride: a comparative study. *Oper Dent* 2020;45:435–41.
35. Yin IX, Zhao IS, Mei ML, Lo ECM, Tang J, Li Q, *et al.* Synthesis and characterization of fluoridated silver nanoparticles and their potential as a non-staining anti-caries agent. *Int J Nanomedicine*, 2020;15:3207–15.
36. Fernandez CC, Sokolonski AR, Fonseca MS, Stanisic D, Araújo DB, Azevedo V, *et al.* Applications of silver nanoparticles in dentistry: advances and technological innovation. *Int J Mol Sci.* 2021;22:1–21.
37. Shrivastava S, Bera T, Roy A, Singh G, Ramachandrarao P, Dash D. Characterization of enhanced antibacterial effects of novel silver nanoparticles. *Nanotechnology.* 2007;18:3181–91.
38. Corrêa JM, Mori M, Sanches HL, da Cruz AD, Poiate E, Isis Andréa Venturini. Silver nanoparticles in dental biomaterials. *Int J Biomater* 2015;1:1-9.
39. Waikhom, N., Agarwal, N., Jabin, Z., Anand, A. Antimicrobial effectiveness of nano silver fluoride varnish in reducing streptococcus mutans in saliva and plaque biofilm when compared with chlorhexidine and sodium fluoride varnishes. *J Clin and Exp Dent*, 2022;14:321-8.
40. Ahmed F., Prashanth S., Sindhu K., Nayak A., Chaturvedi S. Antimicrobial efficacy of nanosilver and chitosan against streptococcus mutans, as an ingredient of toothpaste formulation: an *in vitro* study. *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.* 2019;37:46-54.
41. Gao S. S., Zhang S., Mei M. L., Lo E. C., Chu C. H.. Caries remineralisation and arresting effect in children by professionally applied fluoride treatment - a systematic review. *BMC Oral Health* 2016;16:12–9.
42. Tirupathi S, Nirmala SVSG, Rajasekhar S, Nuvvula S. Comparative cariostatic efficacy of a novel nano-silver fluoride varnish with 38% silver diamine fluoride varnish a double-blind randomized clinical trial. *J Clin Exp Dent.* 2019;11:105–12.
43. Oliveira B. H., Rajendra A., Veitz-Keenan A., Niederman R. The effect of silver diamine fluoride in preventing caries in the primary dentition: a systematic review and meta-analysis. *Caries Res.* 2019;53:24–32.
44. Nozari A., Ajami S., Rafiei A., Niazi E. Impact of nano hydroxyapatite, nano silver fluoride and sodium fluoride varnish on primary teeth enamel remineralization: an *in vitro* study. *J. Clin. Diagn Res.* 2017;11:97-100.
45. Nanda, K. J., & Naik, S. An *in-vitro* comparative evaluation of pre-treatment with nano-silver fluoride on inhibiting secondary caries at tooth restoration interface. *Cureus* 2020;12:7934.
46. Vieira Costa e Silva, A., Teixeira, J. A., Mota, C. C., Clayton Cabral Correia Lins, E., Correia de Melo Júnior, P., de Souza

Lima, M. G., ... & Rosenblatt, A. (2018). In vitro morphological, optical and microbiological evaluation of nanosilver fluoride in the remineralization of deciduous teeth enamel. *Nanotechnology Reviews* 2018;7:509-20.

47. 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. *Int J Nanomedicine* 2020;15:2829–39.

48. Jiang, F., Hörber, H., Howard, J., & Müller, D. J. Assembly of collagen into microribbons: effects of pH and electrolytes. *Journal of structural biology* 2004;148: 268-78.

49. Mei, M. L., Ito, L., Cao, Y., Lo, E. C., Li, Q. L., & Chu, C. H. An ex vivo study of arrested primary teeth caries with silver diamine fluoride therapy. *Journal of dentistry* 2014;42:395-402.

50. Sayed M, Hiraishi N, Matin K, Abdou A, Burrow MF, Tagami J. Effect of silver-containing agents on the ultra-structural morphology of dentinal collagen. *Dent Mater* 2020;36:936–44.