

# Çürük Yönetiminde Nanoteknoloji Yaklaşımları: Bir Pedodontist Bakış Açısı

## Nanotechnology Approaches in Caries Management: Insights from a Pediatric Dentist

İD Gülce ESENTÜRK<sup>a</sup>,  
İD Gizem YOĞURUCU DEĞERLİ<sup>a</sup>,  
İD Buğra ÖZEN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi  
Diş Hekimliği Fakültesi,  
Çocuk Diş Hekimliği AD,  
İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Gülce ESENTÜRK  
İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi  
Diş Hekimliği Fakültesi,  
Çocuk Diş Hekimliği AD,  
İstanbul, Türkiye  
gulce.esenturk@istun.edu.tr

**ÖZET** Bu derleme, geleneksel çürük yönetimindeki sınırlamaları göz önüne alarak, nanoteknoloji odaklı materyallerin çürük önleme ve yönetimindeki potansiyel katkılarını değerlendirmektedir. Nanomalzemeler, antibakteriyel, remineralize edici ve tanısal özellikleri sayesinde, özellikle çocuk diş hekimliğinde çürük yönetim stratejilerine yenilikçi bir bakış açısı kazandırmaktadır. Nanoteknoloji ile modifiye edilmiş dental materyallerin etkinliği artarken, pH-duyarlı ve hedefe yönelik akıllı ilaç taşıyıcı sistemler ile teranostik yaklaşımlar, minimal invaziv yöntemlerle tedavi sürecini optimize ederek başarıyı arttırabilir. Bu yenilikçi stratejilerin, çürük yönetim protokollerinin güncellenmesinde ve çocuk diş hekimliğinde uzun vadeli çözümler sunmasında kritik rol oynayacağı öngörülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk diş hekimliği; diş çürüğü; nanopartiküller; nanoteknoloji; ilaç dağıtım sistemleri

**ABSTRACT** This review evaluates the potential contributions of nanotechnology-based materials in caries prevention and management, taking into account the limitations of traditional approaches. Nanomaterials, with their antibacterial, remineralizing, and diagnostic properties, offer an innovative perspective to caries management strategies especially in pediatric dentistry. While the efficacy of dental materials modified with nanotechnology is enhanced, pH-responsive and targeted smart drug carrier systems along with theranostic approaches can optimize the treatment process via minimally invasive methods, thus increasing success rates. These innovative strategies are expected to play a critical role in updating caries management protocols and providing long-term solutions in pediatric dentistry.

**Keywords:** Pediatric dentistry; dental caries; nanoparticles; nanotechnology; drug delivery systems

Diş çürüğü, dünya genelinde en yaygın ağız sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir ve özellikle ağız hijyen bilgisi yetersiz olan sosyoekonomik açıdan dezavantajlı toplumlarda ciddi bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır. Son yıllarda tedavi yöntemlerinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen hem daimi hem de süt dişlerinde çürük insidansı artmaktadır. Özellikle Erken Çocukluk Çağı Çürüğü (EÇÇ) gibi hastalıklar hızlı ilerleyen doğasıyla çocukların genel sağlığını ve yaşam kalitesini etkilemekte olup, ciddi bir sağlık yükü oluşturmaktadır.<sup>1,2</sup>

Çocuk diş hekimliği açısından bakıldığında, çürük oluşumunu erken dönemde önlemek ve yönetmek, yalnızca ağız sağlığının korunmasıyla sınırlı kalmayıp çocukların beslenme, büyüme ve gelişme süreçlerini de doğrudan ilgilendirmektedir. Çocuklarda ağız hijyeni eğitiminin güçlüğü, tedavi sürecinde hasta kooperasyonunu sağlama zorlukları ve süt dişlerinin fizyolojik döngüsü gibi etkenler, çürük yönetimini daha da karmaşık hâle getirmektedir. Dolayısıyla, gerek EÇÇ'yi engellemeye yönelik koruyucu

**KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:**  
Esentürk G, Yoğurucu Değerli G, Özen B. Çürük yönetiminde nanoteknoloji yaklaşımları: Bir pedodontist bakış açısı. Özer L, editör. Çocuk Diş Hekimliğinde Çürük Yönetiminde Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.54-63.

uygulamalar gerekse ilerlemiş çürük lezyonlarının tedavisi için yenilikçi, etkili ve uzun vadeli çözümlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Çürüğün temel mekanizması, ağız mikroflorasındaki dengenin bozulması, çürük yapıcı bakterilerin baskın hale gelmesi ve polimikrobiyal biyofilm oluşumu ile ilişkilidir. Biyofilm oluşumunu engellemek veya kontrol altına almak, EÇÇ gibi biyofilm kaynaklı enfeksiyonların yönetiminde temel stratejilerden biri olarak öne çıkmaktadır.<sup>3</sup> Mevcut çürük önleme yöntemleri arasında ağız sağlığı eğitimi, remineralizasyon protokolleri ve mekanik plak temizliği yer almakla birlikte, bu yaklaşımlar diş çürüğünün kontrol altına alınmasında tek başına yeterli olamamaktadır. Diş minesinin remineralizasyonunu destekleyen materyaller çürüğe karşı koruma sağlasa da, zaman içerisinde etkinlikleri azalmaktadır. Diş fırçalama ise plağı fiziksel olarak uzaklaştırmada etkili olsa da, mikroorganizmaların yeniden koloni oluşturmasını tam olarak engelleyememektedir.<sup>4</sup> Bu geleneksel yöntemlerin tek başına yetersiz kalması, sekonder çürüklerin tekrar gelişmesine ve hastanın tekrarlayan restorasyonlara ihtiyaç duymasına yol açmaktadır.<sup>5</sup> Özellikle çocuk hastalarda tedavinin tekrarlanması hem çocuk hem de hekim açısından ek zorluklar yaratarak çürük yönetimini daha da güçleştirmektedir.

Günümüzde derin çürük lezyonlarının yönetiminde, pulpanın açılma riskini ve buna bağlı komplikasyonları azaltmak amacıyla uygulanan selektif çürük temizleme yaklaşımı, çürük temizlendikten sonra sızdırmaz bir restorasyon uygulanarak mikroorganizmaların çoğalmasını önlemeye dayanır.<sup>6</sup> Bu yöntemde, restorasyon altında kalan mikroorganizmaların besin yoksunluğu nedeniyle stabil hale gelmesi ve lezyonun ilerlemesinin durması beklenirken, araştırmalar bu mikroorganizmaların sınırlı besin ortamında dahi hayatta kalabildiğini ve çoğalabildiğini göstermiştir.<sup>7</sup> Mikrobiyal canlılık, pulpa sağlığı, dentin kalınlığı, mikroorganizma yükü ve kullanılan restoratif materyalin özellikleriyle doğrudan ilişkilendirilmiştir. Ancak, günümüzde çürük yönetimine yönelik mikrobiyolojik temelli standart bir protokol henüz oluşturulmamıştır.<sup>8</sup>

Çürük yönetimindeki geleneksel yöntemlerin sınırlı kalması daha yenilikçi ve etkili çürük yönetim stratejilerine duyulan ihtiyacı her geçen gün artırmaktadır. Bu noktada, nanoteknoloji diş çürüğüyle mücadelede yeni ve etkili bir yaklaşım sunmaktadır. Nanomalzemeler, boyutları 1-100 nanometre (nm) arasında değişen ve geniş yüzey alanı/hacim oranına sahip inorganik veya organik yapılarıdır.<sup>9</sup> Bu geniş yüzey alanı, biyolojik sistemlerle daha güçlü etkileşim kurmalarını sağlamakta ve biyofilm içine nüfuz

etme potansiyellerini artırmaktadır. Bu özellikleri sayesinde çürük yapıcı mikroorganizmaları ve biyofilmi hedef olarak demineralizasyonu önleyip remineralizasyonu desteklerler. Antibakteriyel özellikleri, biyofilme nüfuz etme potansiyelleri ve hedefe yönelik ilaç taşıma kapasiteleri, bu olumlu etkilerin başlıca kaynağını oluşturmaktadır. Ayrıca, yeni nesil malzemeler, diş sert dokularının korunmasını sağlarken, teşhis yetenekleri ile erken dönemde çürük oluşumunu tespit edebilmeyi mümkün kılmaktadır.<sup>4</sup> Böylece, diş çürüğünün önlenmesi ve yönetilmesine yönelik yenilikçi yaklaşımlar, daha etkin ve uzun vadeli çözümler sunma potansiyeli ile karşımıza çıkmaktadır.<sup>10,11</sup>

Çocuk diş hekimliği uygulamalarında, nanoteknoloji ile üretilen çok fonksiyonlu materyaller; ağız hijyeni alışkanlıkları henüz tam olarak gelişmemiş çocuklarda çürükleri önlemeyi, antibakteriyel koruma sağlamayı ve hatta erken teşhis imkânı sunmayı kolaylaştırabilir. Bu sayede hem tekrarlayan restorasyon ihtiyacı hem de EÇÇ gibi hızla ilerleyen klinik olguların oluşturduğu riskler önemli ölçüde azaltılabilir.

Bu derleme, geleneksel materyallerin çürük yönetimindeki sınırlamalarını dikkate alarak, özellikle çocuk diş hekimliği alanında çok işlevli nanomalzemelerin çürük yönetiminde sağlayabileceği katkıları incelemeyi ve gelecekteki nanoteknoloji odaklı gelişmelere yönelik bir perspektif sunmayı amaçlamaktadır. Bu materyaller; etki mekanizmaları, nanoteknoloji ile modifiye edilmiş dental materyaller ve akıllı ilaç dağıtım sistemleri olmak üzere üç ana başlık altında incelenecektir.

## ETKİ MEKANİZMALARINA GÖRE NANOPARTİKÜLLER

### ANTİBAKTERİYEL ETKİNLİK GÖSTEREN NANOMATERYALLER

#### Gümüş Nanopartiküller (AgNP)

Metalik gümüş, antimikrobiyal özellikleriyle eski çağlardan bu yana bilinmekte olup, tarih boyunca yara iyileşmesi, yanıklar ve ülser gibi çeşitli tıbbi durumların tedavisinde kullanılmıştır.<sup>10</sup> Geniş antimikrobiyal özelliklere ve düşük toksisiteye sahip olan gümüş, geniş temas alanı sayesinde organik ve inorganik moleküllerle daha yoğun etkileşime girer ve bakteri hücre duvarı geçirgenliğini değiştirerek parçalanmasına neden olur. Hücre içinde ise, nükleik asitlerle etkileşime girerek hücre replikasyon sürecini engeller.<sup>12,13</sup>

Nanoteknolojideki gelişmelerle birlikte, ikinci nesil olarak formüle edilen gümüş nanopartiküller, 1-100 nm bo-

yutlarında, yaklaşık 20 ile 15.000 gümüş atomu içeren ultra küçük yapılardır ve fiziksel, kimyasal veya biyolojik sentez yöntemleriyle üretilmektedirler.<sup>13,14</sup> Antibakteriyel, antifungal ve antiparaziter etkileri sayesinde geniş bir biyomedikal kullanım alanı bulunan AgNP'lerin etkinliği hem parçacık boyutuna hem de konsantrasyonuna bağlıdır. Daha küçük boyutlardaki AgNP'lerin daha güçlü antibakteriyel etkiye sahip olduğu, ayrıca konsantrasyonun artmasıyla bu etkinliğin de yükseldiği gösterilmiştir.<sup>15,16</sup> Ancak 10 nm'den küçük AgNP'ler daha etkili olmakla birlikte, yüksek konsantrasyonlarda insan fibroblastları üzerinde sitotoksikite oluşturabileceği için, dozaj ve partikül boyutu dikkatle optimize edilmelidir.<sup>17</sup>

*Streptococcus mutans* (*S. mutans*) üzerine yapılan in vitro araştırmalar, AgNP'lerin yüksek antikaryojenik potansiyele sahip olduğunu, çocuklarda diş çürüğünü önleyici etki gösterebileceğini ve diğer gümüş preparatlarına göre daha az renklenmeye neden olabileceğini ortaya koymaktadır.<sup>18-20</sup> Gümüş bazlı restoratif materyallerin *S. mutans* biyofilmi üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada, AgNP'lerin diğer antibakteriyel ajanlara kıyasla daha güçlü inhibisyon sağladığı ve bu yapının, EÇÇ'nin non-invaziv tedavisinde gümüş diamin florür (GDF) veya gümüş nitrat ( $\text{AgNO}_3$ ) gibi bileşiklere alternatif olabileceği belirtilmiştir.<sup>21</sup> Yin ve ark. tarafından, AgNP'lerin sağlıklı ve yapay çürüğe sahip minenin mikrosertliğini artırarak lezyon derinliğini azalttığı rapor edilmiştir.<sup>22</sup>

Gümüş bileşiklerinin diş çürüğünü durdurmadaki klinik etkinliği ve antimikrobiyal potansiyelini değerlendiren sistematik bir derlemede ise, in vitro çalışmaların GDF ve nano-gümüşün dentin lezyonlarına karşı güçlü etkinlik gösterdiği; ancak klinik verilerin halen yetersiz olduğu ve bu bileşiklerin kesin kullanımına yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır.<sup>8</sup>

### Çinko Oksit Nanopartiküller (ZnO-NP)

Çinko oksit güçlü bir antimikrobiyal olup, çinko oksit nanopartiküllerinin (ZnO-NP) *S. mutans*, *Streptococcus mitis* ve *Lactobacillus* 'a karşı antibakteriyel etki gösterdiği rapor edilmiştir.<sup>23,24</sup> ZnO-NP'lerin antimikrobiyal etkisini açıklayan mekanizmalar üç temel süreçte özetlebilir: (i) Hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) gibi aktif oksijen türlerinin üretimi, bakteri hücre zarına nüfuz ederek lipid, DNA ve protein gibi hücresel bileşenlerin tahrip olmasına yol açar, (ii) Çinko iyonlarının dental plak içerisindeki magnezyum iyonları ile yer değiştirmesi, enzimatik aktivite için kritik öneme sahip magnezyumun işlevini bozarak bakteriyel enzim sistemlerinin inhibe edilmesine neden olur, (iii) Işığa maruz kalma ile oluşan elektrostatik kuvvetler, ZnO-NP'ler

ile bakteriler arasındaki etkileşimi artırarak antimikrobiyal etkinliği destekler.<sup>25-27</sup> Bu mekanizmalar, ZnO-NP'lerin geniş spektrumlu antibakteriyel etkisini açıklamakta ve özellikle dental biyofilm oluşumunun engellenmesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

ZnO-NP özellikleri elementel çinkodan farklıdır ve boyut, yüzey morfolojisi ile bileşimin içeriğine bağlı olarak etkileri değişiklik göstermektedir.<sup>28</sup> ZnO-NP'lerinin boyutlarının küçülmesi, konsantrasyon ve yüzey alanlarının artması antibakteriyel etkiyi arttırmaktadır.<sup>27,29</sup> Yapılan dental ve tıbbi çalışmalarda ZnO-NP insan hücreleri ile biyouyumlu olarak bulunmuştur.<sup>30-32</sup>

ZnO-NP'ler kompozit rezinlere, fissür örtücülere, verniklere, universal adezivlere eklenerek *S. Mutans* inhibisyonunu sağlayabilir ve antibakteriyel etki göstererek çürüğün önlenmesine katkıda bulunabilir.<sup>33,34</sup> ZnO-NP ile birlikte bakır, bakır oksit-florür, gümüş, grafen, selüloz nanokristal ve kitosan hidrojel kullanılarak *S. mutans* inhibisyonunun etkisi artırıldığı gösterilmiştir.<sup>35</sup> ZnO ile birlikte kullanılan bakır, *S. Mutans* inhibisyonunun yanında antimatriks metalloproteinaz aktivitesini artırırken bakır oksit florür remineralizasyonu teşvik eder.<sup>36,37</sup> ZnO-NP ile birlikte kullanılan gümüş ve selüloz nanokristaller ise, basınç dayanımı gibi mekaniksel özellikleri güçlendirmektedir.<sup>38,39</sup> İnsan dişeti fibroblast hücrelerinde yapılan bir çalışmada ise, biyouyumluluğu arttırmak için ZnO-NP-kitosan hidrojel kombinasyonu olarak uygulanmıştır.<sup>40</sup>

### Kuaterner Amonyum Polietilenimin Nanopartikülleri (QA-PEI NP)

QA-PEI pozitif yüklü ve hidrofobik olması sebebiyle negatif yüklü olan bakteri hücre duvarını inhibe eden geniş antimikrobiyal spektruma sahip bir nanopartiküldür. Hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere karşı etkili olmakla birlikte, gram pozitif bakterilerin farklı boyuttaki moleküllerine penetre olabileceği bir hücre duvarı bulunması sebebiyle, gram pozitif bakterilere karşı daha etkilidir.<sup>41</sup> Polikatyonik olan PEI, negatif yüklü DNA ve RNA ile etkileşime girebildiği için antiviral ajan olarak da kullanılabilir.<sup>42</sup>

QA-PEI NP'ler, dental materyallerin biyouyumluluğunu artırır ve uzun süreli antimikrobiyal etki gösterilmesini sağlar. Kompozit rezinlere düşük konsantrasyonda eklenerek restorasyonların ömrünü uzatmaya ve biyofilm tabakasının oluşum hızının azalmasına yardımcı olur. Diş çürüğünün etkeni olan *S. Mutans* ve diş plağında yoğun olarak bulunan *Actinomyces viscosus* üzerinde antimikrobiyal etki gösterir.<sup>43,45</sup> Bu etkinin polimerizasyon sonrası devam etmesi ve kimyasal olarak kararlı yapıda olması se-

bebiyle QA-PEI nanopartikülleri restoratif materyaller için uygun bir seçenek haline gelmelerini sağlamaktadır.<sup>46,47</sup> Kimyasal olarak kararlı yapıda bulunmaları sebebiyle özellikle sekonder çürük oluşumunun engellenmesinde de QA-PEI NP tercih edilebilecek antimikrobiyal partükül-lerdendir.<sup>48</sup>

Dental kompozit, endodontik ve ortodontik materyallerle QA-PEI nanopartikül modifikasyonları kullanılarak yapılan çalışmalarda %0,5 ile %2,0 ağırlık oranında QA-PEI kullanılmıştır. %1 ağırlık oranında QA-PEI nanopartiküllerinin varlığı çoğunlukla optimum antibakteriyel etkiyi göstermiştir ve biyouyumluluğu olumsuz yönde etkilenmemiştir. %2,0 ağırlık oranında QA-PEI içeren malzemelerde ise sitotoksistide hafif bir artış gözlemlenmiştir.<sup>48</sup>

### Bakır Nanopartiküller

Bakır elementinin antimikrobiyal özellikleri uzun süredir bilinmektedir. Gutiérrez ve arkadaşları, farklı konsantrasyonlardaki bakır nanopartiküllerinin etch-and-rinse adezivlere eklenmesini araştırmış ve bakır nanopartiküllerinin mekanik özellikleri etkilemediğini, ancak yüksek konsantrasyonlarda adeziv-dentin arayüzünü mikrosızıntıya karşı daha dirençli hale getirdiğini belirtmiştir. Ayrıca, bakır nanopartiküllerinin antimikrobiyal aktiviteyi önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir.<sup>49</sup>

### Titanyum Nanopartiküller

Titanyum dioksit (TiO<sub>2</sub>) nanoparçacıkları, yüksek biyouyumlulukları ve geniş spektrumlu antibakteriyel özellikleri nedeniyle yoğun şekilde araştırılmaktadır. Diş hekimliğinde TiO<sub>2</sub> nanoparçacıkları, bakteriyel hücre duvarlarını bozarak hücre ölümüne neden olur ve bu sayede çürük yapıcı bakteriler ile biyofilmlere karşı etkili bir antimikrobiyal ajan olarak öne çıkar. Bu özellikleri, TiO<sub>2</sub> nanoparçacıklarını çürük önleyici restoratif materyaller için ideal dolgu ajanları haline getirmektedir.<sup>50,51</sup>

### Selenyum Nanopartiküller (Se)

Selenyum (Se), hücrel bölünme ve farklılaşma, antioksidan savunma mekanizmaları ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi gibi çeşitli biyolojik işlevlerde rol oynayan temel bir eser elementtir.<sup>52</sup> Antioksidan, antiinflamatuvar, antikanserojen ve antibakteriyel özellikleri nedeniyle selenyum, tıp alanında yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>53</sup> Özellikle, selenyum nanoparçacıklarının (SeNP'ler) *S. mutans* üzerinde antibakteriyel etkiler gösterdiği bildirilmiştir.<sup>54</sup> Kristal yapılu selenyum nanoparçacıkları (SeNP'ler) eklenmiş kompozit rezinlerin antibakteriyel, mekanik ve

fiziksel özelliklerini değerlendiren bir çalışmada, SeNP'lerin kompozit rezinin antibakteriyel özelliklerini belirgin şekilde artırdığı ve mekanik performansını koruduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte, SeNP eklenmesi malzemenin renk stabilitesinde değişikliğe yol açmıştır.<sup>55</sup>

### Seryum Oksit Nanopartiküller (CeO<sub>2</sub>)

Seryum oksit (CeO<sub>2</sub>), indirgenmiş (Ce<sup>3+</sup>) ve yükseltgenmiş (Ce<sup>4+</sup>) formları arasında geri dönüşümlü geçiş yapabilen, bu sayede yüksek antioksidan kapasiteye sahip lantanit serisi bir metal oksit nano parçacığıdır. Kontrollü iyon salınımı ve yapısal kararlılığı sayesinde, uzun süreli antimikrobiyal etki ve biyouyumluluk açısından avantaj sağlar. Varghese ve arkadaşları, CeO<sub>2</sub> içeren deneysel bir dental kompozit rezinin *S. mutans*' a karşı %99,503 oranında antibakteriyel etki gösterdiğini bildirmiştir.<sup>56</sup> Bu sonuçlar, CeO<sub>2</sub>'nin dental kompozitlerde antibakteriyel ajan olarak kullanılmasında umut vadettiğini ortaya koymakta; ancak diğer fiziksel ve biyolojik özelliklerin detaylı incelenmesi gerektiğini göstermektedir.

## REMİNERALİZASYON ODAKLI NANOMATERYALLER

### Nano Kalsiyum Florür (Nano CaF<sub>2</sub>)

Florür içeren macun ve gargaraların, dental çürük ve hasasiyetin tedavisinde başarılı olarak kullanılabilirdiği bilinmektedir. Ancak bu ürünlerin ağızda kalma sürelerine bağlı olarak etki süreleri kısadır. Nano CaF<sub>2</sub> ise yüzey yükü, hidrofobiklik derecesi, yüzey alanı/biyofilm kütlesi oranı ve biyofilm yüzeyine adsorbe olma veya toplanma kapasitesi gibi özelliklerinden dolayı uzun süreli flor salınımı yaparak remineralizasyonun sağlanmasında daha fazla etki gösterebilmektedir. Sodyum florür (NaF) ve CaF<sub>2</sub> içeren gargaraların karşılaştırıldığı bir çalışmada CaF<sub>2</sub> ile sağlam mine yüzeyinde yedi kat daha fazla flor birikimi olduğu belirtilmiştir.<sup>57</sup> Ayrıca yapılan araştırmalar, nano-CaF<sub>2</sub>'nin diş çürüğünü önlemede yeni ve etkili bir seçenek sunduğunu göstermektedir. Bu nanopartiküller, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı antimikrobiyal etkiye sahiptir ve özellikle *S. mutans*'ın baskılanmasında etkili bulunmuştur.<sup>58</sup>

### Nano Amorf Kalsiyum Fosfat (NACP)

Çürük lezyonları, demineralizasyon-remineralizasyon dengesinin bozulması ve demineralizasyonun artması sonucunda hidroksiapatit kristallerinin çözünmesiyle oluşmaktadır.<sup>59</sup> Remineralizasyonun gerçekleşebilmesi için ise kalsiyum ve fosfat iyonlarının ortamda bulunması gerekmektedir. Bu nedenle hidroksiapatit kristallerinin ön-

cüsü olan amorf kalsiyum fosfatın (ACP) remineralizasyon ajanı olarak kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Geleneksel mikron boyutlu kalsiyum fosfat partiküllerinin yaklaşık 0,5 m<sup>2</sup>/g olan özgül yüzey alanına kıyasla, NACP 17,76 m<sup>2</sup>/g gibi oldukça yüksek bir yüzey alanına sahiptir. NACP'nin birim hacime düşen yüzey alanının yüksek olması sebebiyle remineralizasyon kapasitesini arttırabileceği belirtilmiştir.<sup>60</sup>

Kalsiyum ve fosfat içeren rezinlerin kısa süreli iyon salınımı yapması ve biyolojik aktivitenin azalması en önemli dezavantajlardandır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kullanılan NACP içeren dental materyallerin, kalsiyum ve fosfat iyonlarının uzun süre boyunca salınımını sürdürebilmesi ve reşarj edilebilmesi remineralizasyon açısından oldukça önemlidir. Özellikle derin pit ve fissürlerde için rezin bazlı fissür örtücülerde kullanımı ile demineralizasyonun önlenmesine yardımcı olduğu belirtilmiştir.<sup>61,62</sup>

#### Hidroksiapatit Nanopartikülleri (HApNP)

Biyoyumluluk, biyolojik aktivite, biyopolimer affinitesi ve osteojenik potansiyel gibi özelliklere sahip kalsiyum fosfat (CaP) bileşiği olan hidroksiapatit (HAp) doku rejenerasyonu için biyomalzemelerin geliştirilmesinde kullanılmaktadır. HApNP'leri farklı sentez yöntemleri ile küre, lif, tel ve çubuk gibi şekillerde üretilebilirler. Morfolojileri ve yüksek kristalin yapıda olmaları sebebi ile mine kristallerine biyolojik olarak benzer şekillerde davranmaktadırlar. Bu nedenle HApNP'leri remineralizasyon için diş macunlarına ve mine rekonstrüksiyonu için çözeltilere ekleyerek çalışmalarda kullanılmıştır.<sup>63</sup> Hidroksi apatit nanopartiküllerinin çubuk yapıda olanlarının kullanıldığı ve pH siklusu uygulanan bir çalışmada mine demineralizasyonuna karşı direncin arttığı gösterilmiştir.<sup>64</sup>

HApNP'lerinin dental kompozitlere eklenmesi ile kritik pH olan 5,5'in altında kalsiyum ve fosfat iyonlarını uzun süre salarak çürük benzeri lezyonların remineralizasyonunu arttırdığı belirtilmiştir. Fiziksel ve mekanik özellikler açısından da fleksiyonel dayanıklılık değerleri posterior restorasyonlarda da kullanılabilirliğini göstermiştir.<sup>65</sup>

#### Biyoaktif Cam Nanopartikülü

Fizyolojik sıvılarda çözünebilen bir madde olan silikat ve kalsiyumdan oluşan biyoaktif camlar, yüksek biyoyumluluğa ve biyoaktiviteye sahip olup rejeneratif özellikleri yüksektir. Biyoaktif camlar diş, omurga ve ortopedik implantların yüzeylerini kaplamak için kullanılan reaktif cam-seramik biyomalzemelerdendir.<sup>65</sup> Biyocam (Bioglass) terimi ise sadece 45S5 biyoaktif cam bileşimi için kullanılmaktadır. Bioglass® 455 ticari adı altında satılan bu özel

biyoaktif cam formülasyonu, %45 SiO<sub>2</sub>, %24.5 Na<sub>2</sub>O, %24.5 CaO ve %6 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> içermektedir.<sup>66</sup>

Diş bağlanma, mikro sızıntıyı engelleme, flor salınımı, antibakteriyel özelliklere sahip olma, sekonder çürükleri önleme, dişin doğal dokularını taklit etme ve yeniden oluşumunu teşvik etme gibi birçok olumlu özelliği bulunmaktadır. Ayrıca sert ve yumuşak dokulara karşı biyoyumlu davranarak hidroksiapatit oluşumunu desteklediği gözlenmiştir.<sup>67</sup>

#### ÇİFT FONKSİYONLU NANOMATERYALLER VE SİSTEMLER: ANTİBAKTERİYEL VE REMİNERALİZASYON ÖZELLİKLİ FORMÜLASYONLAR

##### Nano Gümüş Florür (NGF)

Nano gümüş florür; gümüş nanoparçacıkları, florür ve kitosan içeren bir koloidal formülasyon olup, toksisite veya alerji riski olmadan çürükleri durdurmada etkili bir ajan olarak değerlendirilmektedir. NGF'nin etkinliği, formülasyondaki bileşenlerin sinerjik etkisine dayanmaktadır. İçeriğindeki AgNP'ler ve kitosan, çürüğe neden olan bakterileri baskılayarak demineralizasyon sürecini önlerken, florür mineyi remineralize eder ve bakteriyel enzimleri inhibe eder.<sup>68</sup> Aynı zamanda düşük sitotoksosite profili sayesinde güvenli bir alternatif oluşturmaktadır.<sup>22,69</sup>

Farklı iki in vitro çalışmada, florür ve gümüş nanoparçacıklarının çürük önleyici etkileri değerlendirilmiştir. Aldhaian ve ark. florür ve AgNP'lerin ayrı ayrı mineral kaybını azalttığını bildirirken, Mohamed ve ark. NGF'nin NaF verniğine kıyasla daha yüksek remineralizasyon etkisi sağladığını ve yüzey pürüzlülüğünü azalttığını ortaya koymuştur.<sup>70,71</sup> Klinik çalışmalar, NGF'nin çocuklarda aktif dentin çürüğünü durdurmada gümüş diamin florür (GDF) kadar etkili olduğunu, ancak GDF'nin aksine mine ve dentinde renklemeye neden olmadığını ortaya koymuştur.<sup>72,73</sup>

NGF yalnızca solüsyon olarak değil, **diş macunu** gibi farklı formlarda da uygulanabilmekte ve bu formlarda da çürük önleyici etkinliğini korumaktadır. Ayrıca, NGF içeren diş macunu formülasyonunun pH düşüşünü önleyerek antibakteriyel etkinliği arttırdığı ve renklemeye neden olmadığı rapor edilmiştir.<sup>68</sup>

NGF uygulama sıklığı ile ilgili yapılan bir randomize klinik çalışmada, bu ajan yılda bir kez uygulanmış ve çürüklerin durdurulmasında anlamlı düzeyde etkili bulunmuştur.<sup>73</sup> Bununla birlikte, farklı konsantrasyonlar ve uygulama protokollerinin karşılaştırıldığı başka çalışmalarda da tek uygulamanın 600 ppm'lik konsantrasyonun 6 ay boyunca etkili olabildiği gösterilmiştir.<sup>72</sup> Bu veriler doğrultusunda, NGF'nin tek uygulama ile belirli sürelerde etkinliğini korusu-

yabildiği görüldü de, ideal uygulama sıklığı ve formülasyonun uzun dönemli etkilerinin belirlenmesi için ileri klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

NGF, içerdiği sinerjik bileşenler sayesinde çürük oluşumunu durdurmada etkili, estetik olarak avantajlı ve klinik uygulanabilirliği yüksek bir alternatif olarak öne çıkmakta; özellikle çocuk diş hekimliği ve toplum ağız sağlığı programlarında umut vadeden bir yer tutmaktadır.

#### Fluorid Yüklü Nanotaşıyıcı Sistemler

Florür, diş çürüğünün önlenmesinde uzun yıllardır etkin şekilde kullanılan bir ajandır ve hidroksiapatit ile etkileşerek asit direnci yüksek florapatit oluşturur. Ancak florürün etkili ve kontrollü bir şekilde salınabilmesi için nanoteknolojik taşıyıcı sistemlere duyulan ihtiyaç giderek artmaktadır.<sup>4</sup>

Florürün kontrollü salınımını sağlamak üzere geliştirilen polimerik miseller ve Ferumoksisol- Stannöz Florür (FerIONP-SnF<sub>2</sub>) gibi hibrit nanokompleksler, düşük florür konsantrasyonlarında dahi etkin antikaryojenik özellikler göstermektedir.<sup>74</sup> Bu sistemler yalnızca florürün etkisini artırmakla kalmayıp, aynı zamanda biyofilme karşı hedefe yönelik antimikrobiyal stratejiler geliştirilmesine de katkı sağlamaktadır. Bu veriler, düşük doz florür içeren ancak yüksek etkiye sahip nanoteknolojik sistemlerin gelecekte çürük yönetiminde önemli rol oynayabileceğini göstermektedir.<sup>4</sup>

#### Kalsiyum/Fosfat Yüklü Nanotaşıyıcı Sistemler

Kalsiyum fosfat bazlı nanotaşıyıcı sistemler, remineralizasyonu desteklemek amacıyla geliştirilmiş olup, diş sert dokularında kalsiyum (Ca<sup>2+</sup>) ve fosfat (PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>) iyonlarının salınımını sağlayarak hidroksiapatit oluşumunu teşvik etmektedir. Amorf kalsiyum fosfat (ACP), hidroksiapatit kristallerinin öncüsü olarak tanımlanmakta; ancak sulu ortamlarda yapısal kararsızlık göstermektedir. Bu nedenle güncel formülasyonlarda, ACP'nin stabilitesini artırmak ve aynı zamanda çürük gelişiminde rol oynayan biyofilmlere karşı etkinliğini sağlamak amacıyla, antimikrobiyal özelliklere sahip ajanlarla birlikte nanokompleksler hâlinde düzenlenmiştir.<sup>4</sup>

Yapılan çalışmalar, **Karboksil kitosan** gibi antimikrobiyal özellik taşıyan moleküllerle stabilize edilmiş ACP yapılarının, hem *S. mutans* biyofilmi oluşumunu inhibe ettiğini hem de mine yüzeyinde remineralizasyonu artırdığını göstermektedir.<sup>75,76</sup> Bu sistemler, remineralizan etkinliklerinin yanı sıra, biyofilm üzerine doğrudan etki ederek bakteriyel kolonizasyonu sınırlamakta ve çürük progresyonunu azaltmaktadır. Özellikle Pedodonti uygu-

lamalarında, çocuklarda biyofilm kontrolünün zorluğu ve iş birliğinin sınırlı olması göz önüne alındığında, bu çift etkili sistemler önemli avantajlar sunmaktadır.<sup>4</sup>

## ÇOCUK DIŞ HEKİMLİĞİNDE NANOTEKNOLOJİ İLE MODİFİYE EDİLMİŞ DENTAL MATERYALLER

### NANOPARTİKÜLLERLE MODİFİYE EDİLMİŞ KOMPOZİT REZİN MATERYALLER

Nanopartiküller, dental kompozitlerin yalnızca yapısal ve mekanik özelliklerini geliştirmekle kalmayıp, aynı zamanda terapötik ve önleyici etkiler sunma potansiyeline de sahiptir.<sup>10</sup> Özellikle kompozit içeriklerinde kullanılan gümüş, çinko oksit/bakır oksit ve QA-PEI nanopartikülleri, kompozitlere antibakteriyel özellik kazandırırken nano hidroksiapatit NACP ve önceden reaksiyona girmiş yüzeysel aktif cam iyonomer doldurucu (S-PRG), Ca ile PO<sub>4</sub> iyonlarının kontrollü salınımı sayesinde çürük inhibisyonuna katkıda bulunur ve diş dokusunun yeniden mineralizasyonunu destekler.<sup>10,31,37,46,61,63,77</sup> Bu özellikler, çocuk diş hekimliğinde derin çürüklü dişlerin tedavisi, aktif çürük lezyonu bulunan hastalar ve biyofilm kontrolü gerektiren durumlar gibi geniş bir yelpazede umut vadeden alternatif materyaller olarak öne çıkmaktadır.

### NANOPARTİKÜLLERLE MODİFİYE EDİLMİŞ ADEZİV SİSTEMLER

Yeni geliştirilen nanopartiküllü dental adeziv sistemleri, geleneksel mekanik ve yapısal özellikleri iyileştirmenin ötesinde, antibakteriyel ve biyolojik olarak aktif özellikler kazandırmaktadır. Alfaawaz ve ark. tarafından ZnO nanopartiküllü dentin adezivlerin değerlendirildiği çalışmada, bağlanma dayanımında ve adeziv penetrasyonunda artış gözlenmiştir; ayrıca antibakteriyel etkinliğin yükseldiği belirtilmiştir.<sup>78</sup> Li ve ark. tarafından geliştirilen manyetik nanopartiküllü adeziv sisteminde, rezin matrisin dentine daha derin nüfuz etmesi ve daha uzun rezin tag oluşumu sağlanmıştır.<sup>79</sup> Bu durum dentin bağlanma dayanımını artırırken, antibakteriyel etki ve uzun süreli Ca-P iyon salınımı yoluyla remineralizasyonu desteklemiştir. Bu gelişmeler, özellikle çocuk diş hekimliğinde mikrosızıntının ve sekonder çürük oluşumunun önlenmesi açısından önem taşımaktadır.

### NANOPARTİKÜLLERLE MODİFİYE EDİLMİŞ CAM İYONONMER SİMANLAR

Nano partiküllerin cam iyonomer simanlarına (CİS) entegrasyonu, malzemenin hem mekanik özelliklerini güçlendirmekte hem de antibakteriyel ve remineralize edici işlevler

kazandırarak çürük yönetiminde önemli avantajlar sunmaktadır.<sup>80</sup> Guo ve ark. tarafından yapılan derlemede, AgNP ile modifiye edilmiş CİS'lerin antibakteriyel etkinliğinin artırıldığı ve bu sayede restorasyon ömrünün uzatılabileceği gösterilmiştir.<sup>81</sup> Benzer şekilde, Barandehfard ve ark. çalışmasında, nano hidroksiapatit ve nano fluorapatit partiküllerinin eklenmesi, CİS'lerin mekanik dayanıklılığını ve estetik özelliklerini iyileştirirken, Ca ve PO<sub>4</sub> iyonlarının kontrollü salınımı sayesinde çürük inhibisyonunu desteklemiştir.<sup>82</sup> TiO<sub>2</sub> nanoparçacıklarının cam iyonomer simanlara eklenmesi, antibakteriyel etkinliği, mikrosertliği ve mekanik dayanıklılığı artırır ve aynı zamanda mine ve dentine güçlü bir adezyon sağlar.<sup>50,51</sup>

## NANOPARTİKÜLLERLE MODİFİYE EDİLMİŞ FISSÜR ÖRTÜCÜLER

Yeni geliştirilen nanopartiküllü fissür örtücü sistemler, çürük önlemede hem mekanik bariyer işlevi görmekte hem de antibakteriyel ve remineralizasyon etkisi göstermektedir. Salas-López ve ark. tarafından incelenen AgNP eklenmiş fissür örtücüler, diş yüzeyinde daha fazla remineralizasyon sağlayarak demineralizasyonu önemli ölçüde azaltmış ve karyojenik süreçleri engellemiştir.<sup>83</sup> Benzer bir çalışmada, ZnO nanopartiküllerinin eklenmesiyle fissür örtücülerin antibakteriyel etkinliği artmış, malzemenin fizikokimyasal özelliklerinde istenen iyileştirmeler gözlemlenmiştir.<sup>34</sup>

Premier BioCoat®, SmartCap teknolojisi ile geliştirilmiş biyoaktif içeriğe sahip bir fissür örtücü materyaldir. Tükürükte ve diş macunundaki iyonlarla reşarj olabilen SmartCap mikrokapsülleri florür, kalsiyum ve fosfat içeren iyonik solüsyonlarla doldurulmuştur. Bu sayede demineralizasyonu engelleyip remineralizasyonu sağladığı söylenmektedir. %56 oranındaki doldurucu içeriği ile yüksek çiğneme kuvveti ve aşınma direncine sahip olup düşük büzülme oranıyla mikrosızıntı riskini azalttığı belirtilmektedir.<sup>84</sup>

Son yıllarda tanıtılan Giomer teknolojisine sahip önceden reaksiyona girmiş yüzey aktif cam iyonomer doldurucu (S-PRG) içeren rezin esaslı fissür örtücülerin yüksek miktarda flor, alüminyum, borat, stronsiyum, sodyum ve silikat gibi iyonları serbestleyebilme, minede demineralizasyonu engelleyerek remineralizasyonu indüklemeye gibi özellikleri bulunduğu belirtilmiştir. Bu sebeple başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonunda etkili olduğu gözlenmiştir.<sup>85</sup>

## NANOPARTİKÜLLERLE MODİFİYE EDİLMİŞ DIŞ MACUNLARI VE GARGARALAR

Macun ve gargaralara, HApNP, nano CaF<sub>2</sub>, TiO<sub>2</sub>, Ag/ZnO gibi nanopartiküllerin eklenmesi ile çürük ön-

lenmesi, remineralizasyonun sağlanması, dentin hipersensitivitesinin azalması ve periodontal sağlığın iyileşmesinin sağlandığı bildirilmiştir. Ionescu ve ark. yaptıkları çalışmada HApNP içeren macunların bakterilerin mineye adezyonunu azalttığı ve erken biyofilm oluşumunu azalttığı gösterilmiştir.<sup>86</sup> ZnO ve Ag/ZnO nanopartiküllerinin *S. mutans* üzerindeki antibakteriyel etkilerinin değerlendirildiği ve %0,2'lik klorheksidin, %0,05 sodyum florür ve bazı bileşimleriyle karşılaştırıldığı bir çalışmada; *S. mutans*'a karşı en yüksek antibakteriyel özelliğe 100 ml içine 10 mg Ag/ZnO içeren gargaranın olduğu ve konsantrasyonun hücreler için güvenli olduğunu gösterilmiştir.<sup>31</sup>

## NANOPARTİKÜLLERLE MODİFİYE EDİLMİŞ VERNİKLER

Yeni geliştirilen nanopartiküllü verniklerle antibakteriyel ve antiinflamatuvar etkinin artırıldığı gösterilmiştir. Barma ve ark. tarafından incelenen ZnO-NP etkilenmiş verniğin biyofilm oluşumunu inhibe ettiği ve asit üretimini inhibe ederek önemli bir antibakteriyel etki yarattığı gözlemlenmiştir.<sup>33</sup> TiO<sub>2</sub> nanopartikülü eklenen bitkisel içerikli verniğin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise antiinflamatuvar etkinin nanopartikül konsantrasyonunun artmasıyla arttığı bildirilmiştir.<sup>87</sup> Beyaz nokta lezyonları olan 1-6 yaş aralığındaki 22 çocukta florür vernik ile %0,1 'lik AgNP eklenen florür verniğin etkisi karşılaştırılmış ve AgNP bulunan florür verniğin remineralizasyonda daha etkili olduğu gözlenmiştir. Bu sebeple remineralizasyon ve diş çürüğünün önlenmesinde profilaktik olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.<sup>88</sup>

## NANOPARTİKÜLLERLE MODİFİYE EDİLMİŞ KALSİYUM SİLİKAT SİMANLAR

Nanopartiküllerle modifiye edilmiş kalsiyum silikat simanlar, endodontik tedavilerde hem antibakteriyel etkiyi artırmak hem de dental pulpa dokusunun rejenerasyonunu desteklemek amacıyla önemli avantajlar sunmaktadır.<sup>89,90</sup> Mesoporöz kalsiyum silikat nanopartikülleri, üzerine yüklenen büyüme faktörleri sayesinde dental pulp hücrelerinin farklılaşmasını ve odontoblast oluşumunu teşvik ederek, dentin onarımını desteklemektedir.<sup>89</sup> Bu gelişmiş materyal özellikleri, çocuk diş hekimliğinde derin çürük lezyonlarının yönetiminde, pulp dokusunun korunması ve doğal onarım süreçlerinin aktive edilmesi yoluyla, uzun vadede invaziv tedavi gereksinimini azaltan ve tedavi başarısını olumlu yönde etkileyen umut vaat eden bir strateji ortaya koymaktadır.

## GELECEK PERSPEKTİFİ: HEDEFE YÖNELİK AKLLI İLAÇ DAĞITIM SİSTEMLERİ

Gelecek perspektifinde, çürük yönetimi yalnızca mevcut lezyonların tedavisini değil; erken teşhisi, hedefe yönelik ilaç iletimini ve minimal invaziv uygulamaları bir arada sunan çok yönlü ve kişiselleştirilmiş stratejileri içermektedir. Özellikle çocuk hastalarda, akıllı ilaç dağıtım sistemleri (İDS) kullanılarak antibakteriyel ajanların doğrudan çürük bölgesine yönlendirilmesi ve yalnızca hedeflenen alanlarda salınımının sağlanması ile sistemik toksisitenin azaltılması ve tedavi etkinliğinin artırılması beklenmektedir.<sup>4</sup>

Bu noktada; pH-duyarlı nanotaşıyıcılar, asidik ortamda aktif hâle gelip bakteriyel biyofilmi baskılamakta hidrokalsiyum kristallerinin yeniden oluşumunu teşvik edebilmektedir.<sup>4,91</sup> Benzer şekilde, manyetik nanorobotlar (STARS) gibi yenilikçi yaklaşımlar zor erişilen alanlarda mekanik temizlik ve tanı imkânı sunarak invaziv girişime gerek kalmadan biyofilmin uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. Ayrıca, nano-sensörler ve nanozim bazlı materyaller, biyofilm varlığında renk değişimiyle erken teşhise katkıda bulunmakta ve lezyonlar klinik olarak ilerlemeden kontrol altına alınabilmektedir. Teranostik uygulamalarla ise aynı materyal hem tanı koyup hem de tedavi edici ajan taşıyabildiğinden, özellikle çocuk hastalarda seans sayısını azaltmak ve tedavi sürecini daha etkin yönetmek mümkün olmaktadır.<sup>4</sup>

Zhang ve ark. yayınladığı bir derlemede, oral İDS'lerin, aktif maddelerin salınımını optimize ederek lokal tedavi etkinliğini arttırdığı ve sistemik yan etkileri azalttığı vurgulanmaktadır.<sup>89</sup> Bununla birlikte, bu sistemlerin klinik rutine yerleşebilmesi için biyoyumluluk, salınım kontrolü, formülasyonlar ve doz güvenliği gibi konularda daha fazla araştırma yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.<sup>4,91</sup>

## SONUÇ

Nanoteknolojik yaklaşımlar, çocuk hastalarda tedavi başarısını artırmak, minimal invaziv ve uzun süre etkili çözümler sunmak açısından büyük potansiyele sahiptir. Antibakteriyel, remineralizasyon ve tanısal özellikleriyle öne çıkan bu nanomalzemeler ve sistemler, özellikle erken çocukluk çağı çürüğü gibi sık görülen ve hızla ilerleyen klinik olgularda etkili bir destek aracı olarak karşımıza çıkmaktadır.

Özellikle akıllı ilaç taşıyıcı sistemler ve teranostik uygulamaların çocuk diş hekimliğine entegrasyonu, gelecekte çürüklerin erken teşhis ve hedefe yönelik tedavisinde önemli bir yere sahip olacaktır. Ancak bu yaklaşımların yaygın klinik kullanımı için daha fazla bilimsel kanıtı ihtiyacı vardır. Bu bağlamda, çürük yönetimine dair standartların yeniden şekillendirilmesi ve mikrobiyolojik temelli protokollerin oluşturulması için nanoteknolojinin sunduğu olanaklar dikkate alınmalı ve ileri araştırmalarla desteklenmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Wen P, Chen M, Zhong Y, Dong Q, Wong H. Global burden and inequality of dental caries, 1990 to 2019. *Journal of dental research*. 2022;101(4):392-9.
2. American Academy of Pediatric Dentistry Policy on Early Childhood Caries (ECC): Consequences, and preventive strategies. *Pediatric Dentistry*. 2021:89-92.
3. Savas S, Kucukilymaz E, Celik EU, Ates M. Effects of different antibacterial agents on enamel in a biofilm caries model. *Journal of oral science*. 2015;57(4):367-72.
4. Xu K, Huang R, Li X, Jin L, Ko CN, Li M, et al. Nanomaterial-based synergistic strategies for combating dental caries: progress and perspectives. *Nanoscale*. 2025;17:1874-88.
5. Nedeljkovic I, De Munck J, Vanloy A, Declerck D, Lambrechts P, Peumans M, et al. Secondary caries: prevalence, characteristics, and approach. *Clinical oral investigations*. 2020;24:683-91.
6. Ricketts D, Lamont T, Innes NP, Kidd E, Clarkson JE. Operative caries management in adults and children. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013(3).
7. Griffin SO, Oong E, Kohn W, Vidakovic B, Gooch B, Group CDSSRW. The effectiveness of sealants in managing caries lesions. *Journal of dental research*. 2008;87(2):169-74.
8. Fakhruddin KS, Egusa H, Ngo HC, Panduwawala C, Pesee S, Samaranyake LP. Clinical efficacy and the antimicrobial potential of silver formulations in arresting dental caries: a systematic review. *BMC Oral Health*. 2020;20:1-13.
9. Mekuye B, Abera B. Nanomaterials: An overview of synthesis, classification, characterization, and applications. *Nano select*. 2023;4(8):486-501.
10. Jandt KD, Watts DC. Nanotechnology in dentistry: Present and future perspectives on dental nanomaterials. *Dental Materials*. 2020;36(11):1365-78.
11. Besinis A, De Peralta T, Tredwin CJ, Handy RD. Review of nanomaterials in dentistry: interactions with the oral microenvironment, clinical applications, hazards, and benefits. *ACS nano*. 2015;9(3):2255-89.
12. Ahn SJ, Lee SJ, Kook JK, Lim BS. Experimental antimicrobial orthodontic adhesives using nanofillers and silver nanoparticles. *Dental Materials*. 2009;25(2):206-13.
13. Kumar A, Vemula PK, Ajayan PM, John G. Silver-nanoparticle-embedded antimicrobial paints based on vegetable oil. *Nature materials*. 2008;7(3):236-41.
14. Yin IX, Zhang J, Zhao IS, Mei ML, Li Q, Chu CH. The antibacterial mechanism of silver nanoparticles and its application in dentistry. *International journal of nanomedicine*. 2020:2555-62.
15. Wang X, Wang B, Wang Y. Antibacterial orthodontic cement to combat biofilm and white spot lesions. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2015;148(6):974-81.

16. Espinosa-Cristóbal LF, López-Ruiz N, Cabada-Tarín D, Reyes-López SY, Zaragoza-Contreras A, Constandse-Cortéz D, et al. Antiadherence and antimicrobial properties of silver nanoparticles against *Streptococcus mutans* on brackets and wires used for orthodontic treatments. *Journal of Nanomaterials*. 2018;2018(1):9248527.
17. Pérez-Díaz MA, Boegli L, James G, Velasquillo C, Sánchez-Sánchez R, Martínez-Martínez R-E, et al. Silver nanoparticles with antimicrobial activities against *Streptococcus mutans* and their cytotoxic effect. *Materials Science and Engineering: C*. 2015;55:360-6.
18. Espinosa-Cristóbal L, Martínez-Castañón G, Martínez-Martínez R, Loyola-Rodríguez J, Patino-Marin N, Reyes-Macias J, et al. Antibacterial effect of silver nanoparticles against *Streptococcus mutans*. *Materials Letters*. 2009;63(29):2603-6.
19. Noronha VT, Paula AJ, Durán G, Galembeck A, Cogo-Müller K, Franz-Montan M, et al. Silver nanoparticles in dentistry. *Dental Materials*. 2017;33(10): 1110-26.
20. Yin IX, Yu OY, Zhao IS, Mei ML, Li QL, Tang J, et al. Inhibition of dentine caries using fluoride solution with silver nanoparticles: An in vitro study. *Journal of dentistry*. 2020;103:103512.
21. Sharma P, Dhawan P, Rajpal SK, Sharma R. A comparison of antimicrobial efficacy of silver-based preventive restorations (silver nitrate, silver diamine fluoride, and silver nanoparticles) against *Streptococcus mutans* monospecies biofilm model. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2023; 16(Suppl 1):S13.
22. Yin IX, Zhao IS, Mei ML, Li Q, Yu OY, Chu CH. Use of silver nanomaterials for caries prevention: a concise review. *International journal of nanomedicine*. 2020;3181-91.
23. Huang Q, Wang S, Sun Y, Shi C, Yang H, Lu Z. Effects of Ag/ZnO nanocomposite at sub-minimum inhibitory concentrations on virulence factors of *Streptococcus mutans*. *Archives of Oral Biology*. 2020;111:104640.
24. Angel Villegas N, Silvero Compagnucci MJ, Sainz Ajá M, Rocca DM, Becerra MC, Fabián Molina G, et al. Novel Antibacterial Resin-Based Filling Material Containing Nanoparticles for the Potential One-Step Treatment of Caries. *Journal of healthcare Engineering*. 2019;2019(1):6367919.
25. Sunada K, Watanabe T, Hashimoto K. Bactericidal activity of copper-deposited TiO<sub>2</sub> thin film under weak UV light illumination. *Environmental science & technology*. 2003;37(20):4785-9.
26. Paunio I. The effect of certain cations and anions on the alkaline phosphomonoesterase activities in human dental plaque. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1970;28(3):399-415.
27. Zhang L, Ding Y, Povey M, York D. ZnO nanofluids—A potential antibacterial agent. *Progress in Natural Science*. 2008;18(8):939-44.
28. Sirelkhatim A, Mahmud S, Seeni A, Kaus NHM, Ann LC, Bakhori SKM, et al. Review on zinc oxide nanoparticles: antibacterial activity and toxicity mechanism. *Nano-micro letters*. 2015;7:219-42.
29. Zhang L, Jiang Y, Ding Y, Povey M, York D. Investigation into the antibacterial behaviour of suspensions of ZnO nanoparticles (ZnO nanofluids). *Journal of Nanoparticle Research*. 2007;9:479-89.
30. Izgis H, İlhan E, Kalkandelen C, Celen E, Guncu MM, Turkoglu Sasmazel H, et al. Manufacturing of zinc oxide nanoparticle (ZnO NP)-loaded polyvinyl alcohol (PVA) nanostructured mats using ginger extract for tissue engineering applications. *Nanomaterials*. 2022;12(17):3040.
31. Kachoei M, Divband B, Rahbar M, Esmailzadeh M, Ghanizadeh M, Alam M. A novel developed bioactive composite resin containing silver/zinc oxide (Ag/ZnO) nanoparticles as an antimicrobial material against *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus*, and *Candida albicans*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2021;2021(1):4743411.
32. Mirhosseini F, Amiri M, Daneshkazemi A, Zandi H, Javadi ZS. Antimicrobial effect of different sizes of nano zinc oxide on oral microorganisms. *Frontiers in dentistry*. 2019;16(2):105.
33. Barma MD, Muthupandian I, Samuel SR, Amaechi BT. Inhibition of *Streptococcus mutans*, antioxidant property and cytotoxicity of novel nano-zinc oxide varnish. *Archives of oral biology*. 2021;126:105132.
34. Choi JW, Yang SY. Effect of zinc oxide incorporation on the antibacterial, physicochemical, and mechanical properties of pit and fissure sealants. *Polymers*. 2023;15(3):529.
35. Nizami MZI, Xu VW, Yin IX, Yu OY, Chu C-H. Metal and metal oxide nanoparticles in caries prevention: A review. *Nanomaterials*. 2021;11(12):3446.
36. Gutiérrez MF, Bermudez J, Dávila-Sánchez A, Alegria-Acevedo LF, Méndez-Bauer L, Hernández M, et al. Zinc oxide and copper nanoparticles addition in universal adhesive systems improve interface stability on caries-affected dentin. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2019; 100:103366.
37. Matsuda Y, Okuyama K, Yamamoto H, Fujita M, Abe S, Sato T, et al. Antibacterial effect of a fluoride-containing ZnO/CuO nanocomposite. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. 2019;458:184-8.
38. Wang Y, Hua H, Li W, Wang R, Jiang X, Zhu M. Strong antibacterial dental resin composites containing cellulose nanocrystal/zinc oxide nanohybrids. *Journal of dentistry*. 2019;80:23-9.
39. Dias HB, Bernardi MIB, Marangoni VS, de Abreu Bernardi AC, de Souza Rastelli AN, Hernandes AC. Synthesis, characterization and application of Ag doped ZnO nanoparticles in a composite resin. *Materials Science and Engineering: C*. 2019;96:391-401.
40. Afrasiabi S, Bahador A, Partoazar A. Combinatorial therapy of chitosan hydrogel-based zinc oxide nanocomposite attenuates the virulence of *Streptococcus mutans*. *BMC microbiology*. 2021;21:1-8.
41. Beyth N, Hour-Haddad Y, Baraness-Hadar L, Yudovin-Farber I, Domb AJ, Weiss EI. Surface antimicrobial activity and biocompatibility of incorporated polyethylenimine nanoparticles. *Biomaterials*. 2008;29(31):4157-63.
42. Chen Z, Lv Z, Sun Y, Chi Z, Qing G. Recent advancements in polyethyleneimine-based materials and their biomedical, biotechnology, and biomaterial applications. *Journal of Materials Chemistry B*. 2020;8(15):2951-73.
43. Forssten SD, Björklund M, Ouwehand AC. *Streptococcus mutans*, caries and simulation models. *Nutrients*. 2010;2(3):290-8.
44. Krzyściak W, Jurczak A, Kościelniak D, Bystrowska B, Skalniak A. The virulence of *Streptococcus mutans* and the ability to form biofilms. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2014;33:499-515.
45. Jordan H, Hammond B. Filamentous bacteria isolated from human root surface caries. *Archives of Oral Biology*. 1972;17(9):1333-1N9.
46. Beyth N, Yudovin-Farber I, Bahir R, Domb AJ, Weiss EI. Antibacterial activity of dental composites containing quaternary ammonium polyethylenimine nanoparticles against *Streptococcus mutans*. *Biomaterials*. 2006;27(21): 3995-4002.
47. Yudovin-Farber I, Beyth N, Nyska A, Weiss EI, Golenser J, Domb AJ. Surface characterization and biocompatibility of restorative resin containing nanoparticles. *Biomacromolecules*. 2008;9(11):3044-50.
48. Chrószcz M, Barszczewska-Rybarek I. Nanoparticles of quaternary ammonium polyethylenimine derivatives for application in dental materials. *Polymers*. 2020;12(11):2551.
49. Gutiérrez M, Malaquias P, Matos T, Szesz A, Souza S, Bermudez J, et al. Mechanical and microbiological properties and drug release modeling of an etch-and-rinse adhesive containing copper nanoparticles. *Dental Materials*. 2017;33(3):309-20.
50. Elsaqa SE, Hamouda IM, Swain MV. Titanium dioxide nanoparticles addition to a conventional glass-ionomer restorative: influence on physical and antibacterial properties. *Journal of dentistry*. 2011;39(9):589-98.
51. Garcia-Contreras R, Scougall-Vilchis RJ, Contreras-Bulnes R, Sakagami H, Morales-Luckie RA, Nakajima H. Mechanical, antibacterial and bond strength properties of nano-titanium-enriched glass ionomer cement. *Journal of Applied Oral Science*. 2015;23:321-8.
52. Zeng H, Cao JJ, Combs Jr GF. Selenium in bone health: roles in antioxidant protection and cell proliferation. *Nutrients*. 2013;5(1):97-110.

53. Shoebi S, Mashreghi M. Biosynthesis of selenium nanoparticles using *Enterococcus faecalis* and evaluation of their antibacterial activities. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2017;39:135-9.
54. Shahmoradi S, Shariati A, Amini SM, Zargar N, Yadegari Z, Darban-Sarokhail D. The application of selenium nanoparticles for enhancing the efficacy of photodynamic inactivation of planktonic communities and the biofilm of *Streptococcus mutans*. *BMC Research Notes*. 2022;15(1):84.
55. ElSheikh SK, Eid E-SG, Abdelghany A, Abdelaziz D. Physical/mechanical and antibacterial properties of composite resin modified with selenium nanoparticles. *BMC Oral Health*. 2024;24(1):1245.
56. Varghese EJ, Sihivahanan D, Venkatesh KV. Development of novel antimicrobial dental composite resin with nano cerium oxide fillers. *International Journal of Biomaterials*. 2022;2022(1):3912290.
57. Sun L, Chow LC. Preparation and properties of nano-sized calcium fluoride for dental applications. *Dental Materials*. 2008;24(1):111-6.
58. Ghafar H, Khan MI, Sarwar HS, Yaqoob S, Hussain SZ, Tariq I, et al. Development and characterization of bioadhesive film embedded with lignocaine and calcium fluoride nanoparticles. *Aaps Pharmscitech*. 2020;21:1-12.
59. Cury JA, Tenuta LMA. Enamel remineralization: controlling the caries disease or treating early caries lesions? *Brazilian oral research*. 2009;23:23-30.
60. Ibrahim MS, AlQarni FD, Al-Dulajian YA, Weir MD, Oates TW, Xu HH, et al. Tuning nano-amorphous calcium phosphate content in novel rechargeable antibacterial dental sealant. *Materials*. 2018;11(9):1544.
61. Al-Dulajian YA, Cheng L, Weir MD, Melo MAS, Liu H, Oates TW, et al. Novel rechargeable calcium phosphate nanocomposite with antibacterial activity to suppress biofilm acids and dental caries. *Journal of Dentistry*. 2018;72:44-52.
62. Melo MA, Weir MD, Passos VF, Powers M, Xu HH. Ph-activated nano-amorphous calcium phosphate-based cement to reduce dental enamel demineralization. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2017;45(8): 1778-85.
63. Jardim RN, Rocha AA, Rossi AM, de Almeida Neves A, Portela MB, Lopes RT, et al. Fabrication and characterization of remineralizing dental composites containing hydroxyapatite nanoparticles. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2020;109:103817.
64. Neto DA, Carvalho E, Rodrigues E, Feitosa V, Sauro S, Mele G, et al. Novel hydroxyapatite nanorods improve anti-caries efficacy of enamel infiltrants. *Dental Materials*. 2016;32(6):784-93.
65. Fagerlund S, Hupa L. Melt-derived bioactive silicate glasses. 2016.
66. Oztekin F, Gurgenc T, Dundar S, Ozercan IH, Yildirim TT, Eskibağlar M, et al. In vivo evaluation of the effects of b-doped strontium apatite nanoparticles produced by hydrothermal method on bone repair. *Journal of Functional Biomaterials*. 2022;13(3):110.
67. Bhojwani P, Ikhar A, Patel A, Chandak M, Bhopatkar J, Manik K, et al. Recent advances in antimicrobial and biosynthesis properties of bioglass and nanoparticles: A narrative review. *Multidisciplinary Reviews*. 2024;7(12): 2024286-.
68. Teixeira JA, Silva AVCe, Santos Júnior VEd, Melo Júnior PCd, 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. *International journal of dentistry*. 2018;2018(1):1351925.
69. Gao Z, Chen X, Wang C, Song J, Xu J, Liu X, et al. New strategies and mechanisms for targeting *Streptococcus mutans* biofilm formation to prevent dental caries: a review. *Microbiological Research*. 2024;278:127526.
70. Aldhaian BA, Balhaddad AA, Alfaifi AA, Levon JA, Eckert GJ, Hara AT, et al. In vitro demineralization prevention by fluoride and silver nanoparticles when applied to sound enamel and enamel caries-like lesions of varying severities. *Journal of dentistry*. 2021;104:103536.
71. Mohamed OS, Hall MA, Karawia I. Remineralizing effect of NSF on artificial enamel caries. *BMC Oral Health*. 2024;24(1):975.
72. Arnaud M, Junior PC, Lima MG, e Silva AV, Araujo JT, Gallembek A, et al. Nano-silver fluoride at Higher Concentration for Caries Arrest in primary molars: a Randomized Controlled Trial. *International journal of clinical pediatric dentistry*. 2021;14(2):207.
73. dos Santos Jr VE, Vasconcelos Filho A, Targino AGR, Flores MAP, Galembeck A, Caldas Jr AF, et al. A new "silver-bullet" to treat caries in children—nano silver fluoride: a randomised clinical trial. *Journal of dentistry*. 2014;42(8):945-51.
74. Huang Y, Liu Y, Pandey NK, Shah S, Simon-Soro A, Hsu JC, et al. Iron oxide nanozymes stabilize stannous fluoride for targeted biofilm killing and synergistic oral disease prevention. *Nature communications*. 2023;14(1):6087.
75. Yao S-y, Chen S-p, Wang R-x, Zhang K, Lin X-x, Mai S. Antibacterial activity and bonding performance of carboxymethyl chitosan-containing dental adhesive system. *International Journal of Adhesion and Adhesives*. 2022; 119:103269.
76. Xiao Z, Que K, Wang H, An R, Chen Z, Qiu Z, et al. Rapid biomimetic remineralization of the demineralized enamel surface using nano-particles of amorphous calcium phosphate guided by chimaeric peptides. *Dental Materials*. 2017;33(11):1217-28.
77. Yoshihiro F, Mika I, Ryosuke M, Masashi M, Akihiro N, Toshiyuki N. Detection of ions released from S-PRG fillers and their modulation effects. *Dental Materials Journal*. 2010;29(4):392-7.
78. Alfaawaz YF, Alamri R, Almohsen F, Shabab S, Alhamdan MM, Al Ahdal K, et al. Adhesive bond integrity of experimental zinc oxide nanoparticles incorporated dentin adhesive: an SEM, EDX, MTBS, and rheometric analysis. *Scanning*. 2022;2022(1):3477886.
79. Li Y, Hu X, Xia Y, Ji Y, Ruan J, Weir MD, et al. Novel magnetic nanoparticle-containing adhesive with greater dentin bond strength and antibacterial and remineralizing capabilities. *Dental Materials*. 2018;34(9):1310-22.
80. Gjorgjevska E, Nicholson JW, Gabrić D, Guclu ZA, Miletić I, Coleman NJ. Assessment of the Impact of the Addition of Nanoparticles on the Properties of Glass-Ionomer Cements. *Materials*. 2020;13(2):276.
81. Guo T, Wang D, Gao SS. Incorporating nanosilver with glass ionomer cement—a literature review. *Journal of Dentistry*. 2024:105288.
82. Barandehfard F, Rad MK, Hosseinnia A, Khoshroo K, Tahrii M, Jazayeri H, et al. The addition of synthesized hydroxyapatite and fluorapatite nanoparticles to a glass-ionomer cement for dental restoration and its effects on mechanical properties. *Ceramics International*. 2016;42(15):17866-75.
83. Salas-López EK, Pierdant-Pérez M, Hernández-Sierra JF, Ruiz F, Mandeville P, Pozos-Guillén AJ. Effect of silver nanoparticle-added pit and fissure sealant in the prevention of dental caries in children. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2017;41(1):48-52.
84. Kılınç ZE, Kavrak F, Küçükylmaz E. Biyoaktif içeriğe sahip fissür örtücülerin makaslama bağlanma dayanımlarının değerlendirilmesi. *Current Research in Dental Sciences*. 2022;32(1):11-6.
85. Amaechi BT, Kasundra H, Joshi D, Abdollahi A, Azees PA, Okoye LO. Effectiveness of S-PRG filler-containing toothpaste in inhibiting demineralization of human tooth surface. *The Open Dentistry Journal*. 2018;12:811.
86. Ionescu AC, Cazzaniga G, Ottobelli M, Garcia-Godoy F, Brambilla E. Substituted nano-hydroxyapatite toothpastes reduce biofilm formation on enamel and resin-based composite surfaces. *Journal of Functional Biomaterials*. 2020;11(2):36.
87. Kooshki F, Fatemi SM, Darvishghaderi S, Vahedi P. Comparison of the effects of fluoride varnish containing silver nanoparticles and conventional fluoride varnish on the surface microhardness of tooth enamel. *Dental and Medical Problems*. 2024;61(2):241-7.
88. Butrón-Téllez Girón C, Mariel-Cárdenas J, Pierdant-Pérez M, Hernández-Sierra J, Morales-Sánchez J, Ruiz F. Effectiveness of a combined silver nanoparticles/fluoride varnish in dental remineralization in children: in vivo study. *Superficies y vacío*. 2017;30(2):21-4.
89. Zhang Y, Jiang R, Lei L, Yang Y, Hu T. Drug delivery systems for oral disease applications. *Journal of Applied Oral Science*. 2022;30:e20210349.
90. Jung Y, Yoon J-Y, Dev Patel K, Ma L, Lee H-H, Kim J, et al. Biological effects of tricalcium silicate nanoparticle-containing cement on stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Nanomaterials*. 2020;10(7):1373.
91. Costa JV, Portugal J, Neves CB, Bettencourt AF. Should local drug delivery systems be used in dentistry? *Drug Delivery and Translational Research*. 2022:1-13.