Dişhekimliğinde nanoteknoloji ve uygulamaları

Nanotechnology in dentistry and their applications

Yeşim Dağlıoğlu^{1*}, Mustafa Cihan Yavuz²

¹ Ordu Üniversitesi Fen-edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji Ve Genetik Bölümü, Ordu, Türkiye, **Orcid¹**: 0000-0001-8740-1162

² Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Bölümü, Ordu, Türkiye, **Orcid²**: 0000-0002-2861-8828

Atıf/Citation: Dağlıoğlu, Y. & Yavuz, M.C. (2020). Dişhekimliğinde Nanoteknoloji ve uygulamaları. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 41(2), 149-160.

ÖZ

Nanoteknoloji sayesinde atom ve moleküler düzeyde materyaller ve cihazların araştırılması ve geliştirilmesi sonucu nanomalzemeler dişhekimliğinde ve uygulamalarında giderek artan şekilde kullanılır hale gelmiştir. Böylece nanodişhekimliği, teknoloji ve diş hekimliğinde bir bilim dalı olarak yerini almıştır. Gelecekte, nanodişhekimliği uygulamaları ile genel ağız sağlığının korunması ve sürdürülmesi, oral kanser ve hastalıkların hızlı teşhisi ve tedavisi veya önlenmesi gibi potansiyel etkileri ile geleneksel dişhekimliği uygulamalarının köklü bir şekilde değişmesi öngörülmektedir. Bu derlemede, dişhekimliğinde kullanılan nanomateryaller hakkında genel ve açıklayıcı bilgiler verilerek geleceğin umudu olan nanoteknolojinin dişhekimliği uygulamalarından bahsedilmektedir.

Anahtar Kelimeler: nanodişhekimliği, nanoteknoloji, nanomalzemeler, nanopartiküller

ABSTRACT

As a result of the research and development of devices and materials at atomic and molecular level due to nanotechnology, nanomaterials are increasingly used in dentistry and applications. Thus, nanodentistry, technology and dentistry has taken place as a branch of science. In the future, traditional dental practice is expected to change drastically with the potential impacts of nano development practices, such as the preservation and maintenance of general oral health, the rapid diagnosis and treatment or prevention of oral cancer and diseases. In this review, general and explanatory information about nanomaterials used in dentistry is given and the future prospects of nanotechnology are discussed.

Keywords: nanodentistry, nanotechnology, nanomaterials, nanoparticles

GİRİŞ

Nanoteknoloji, nanometre boyutlu cisimleri ele alan teknoloji olup yapıların ve bileşenlerinin fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerini nano ölçekli boyutlarla incelemektedir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Nanoteknoloji Girişimi, nanoteknolojiyi, 1 ile 100 nanometre (nm) arasında değişen, en az bir boyutta maddenin manipülasyonu olarak tanımlamaktadır. Bir nanometre (nm), milyarda bir (10^{-9} metre) uzunluğun bir birimi olup genellikle atom ölçeğinde boyutları ifade etmek için kullanılır¹. Kısaca, nanoteknoloji, büyüklük ve yapıya bağlı özellikleri bireysel atomlar veya moleküller ile ilişkili olguları farklı şekilde kullanmak için veya aynı materyalin daha büyük boyutlarından ekstrapolasyon yapmak için ağırlıklı olarak nanometre ölçekli maddeyi manipüle ve kontrol etmek amacıyla bilimsel bilginin uygulanmasıdır²⁻³. Nanoteknolojide fonksiyonel yapılar, atomları nanometre seviyesinde manipüle ederek ve değiştirerek nano-gözenekli malzemeler, nanokompozitler, nano-kristal malzemeler, nanotüpler, kuantum noktaları, nano-kapsüller, dendrimerler gibi çok çeşitli nanoyapılar üretir⁴. Bu nanoyapılar, hastalıkları erken evrede teşhis etmek veya hastalığa neden olan genleri deşifre etmek için tıbbi alanda kullanılabilir.⁵⁻⁶ Nanopartiküller çok küçük olduğundan yüzey ve hücrelerde bulunan biyomoleküllerle kolayca etkileşebilmesi sebebiyle, tanı ve tedavi amaçlı sağlık alanında devrim yapabilir.⁶⁻⁷ Temel olarak, nanoteknolojiler birbiri ile çakışan üç moleküler teknolojiden oluşur. Bunlardan, ilki, nano-ölçekli yapılandırılmış malzemeler ve cihazlardır. Bunlar, gelişmiş tanı ve biyosensörler, hedefe yönelik ilaç dağıtımı ve akıllı ilaçlar için imal edilebilir. İkincisi, genomik, proteomik, yapay biyobotikler (mikrobiyal robotlar) aracılığıyla moleküler tıp alanıdır. Sonuncusu ise moleküler makine sistemleri ve tıbbi nanorobotlardır. Bunlar sayesinde, anında patojen tanısı yapılabilir ve bu patojenler yok edilebilir, ayrıca, doğal fizyolojik fonksiyonların etkin artırılması ve iyileştirilmesine olanak sağlanır.⁸

Tıp ve dişhekimliği alanındaki nanoteknoloji ve uygulamaları yaklaşık otuz yıllık bir geçmişe sahiptir. Biyomalzemeler ve biyoteknolojideki gelişmeler, 1993 yılında Robert A. Freitas Jr tarafından ortaya atılan ve nanotıp olarak adlandırılan yeni bir alanın oluşumuyla sonuçlanmıştır. Nanoteknolojinin dişhekimliğindeki uygulamaları tıptaki uygulamalarına kıyasla oldukça yavaş olmasına rağmen, günümüzde dişhekimliği alanında nanopartiküller giderek daha fazla rol oynamaktadır. Son yıllarda, dişhekimleri özel uygulamalarında nanohibrit

rezinler, nano-doldurucular ve nano-adezivler gibi nano malzemeleri kullanmaktadır.¹² Nanoteknoloji bu alanda özellikle rezin esaslı kompozitlerin cilalanabilirlik ve renk stabilitesi gibi özelliklerini geliştirmek ve doku mühendisliği iskeleleri için bileşenler üretmek amacıyla kullanılmaktadır.¹³⁻¹⁵ Rezin esaslı kompozitler, simanlar gibi pek çok dişhekimliği malzemesi nanopartikül ve bu doldurucuları içermektedir. Nanopartiküllerin yaklaşık 3500 dişhekimliği malzemesinde bulunduğu tahmin edilmektedir.¹⁵

Nanoteknolojinin kullanımı, günlük hayat ve dünya genelinde araştırma grupları için büyük bir potansiyele sahiptir ve ulusal ve uluslararası kuruluşlar bu yeni ve oldukça umut verici teknoloji için çok çaba sarf etmektedir.¹⁵⁻¹⁹ Daha yakın zamanlarda, nanopartiküller kamusal ve bilimsel bir mesele haline gelmiştir. Ulusal ve uluslararası kuruluşlar (örneğin; ISO Avrupa Birliği Komisyonu veya FDA) nanomalzemeler ve bunların güvenliği yönleriyle ilgilenmektedir.^{2-3,15,20-21} Bu faaliyetler, sadece nanopartiküllerin biyolojik etkilerini daha iyi anlamak için değildir, aynı zamanda nanopartiküller içeren ürünlerin pazar erişimini kontrol etmek ve böylece kabul edilebilir bir risk seviyesini sağlamayı da amaçlamaktadır.¹⁵ Bu derlemede, günümüzde dişhekimliğinde uygulanan/kullanılan nanopartikül ve nanoteknolojik yöntemlerin incelemesi yapılmıştır. Bu araştırmadaki bilgiler, literatür araştırması, araştırma verileri ve nanopartikül içerikli ürün bilgilerinden sağlanmıştır.

Dental materyallerde nanopartiküller

Dişhekimliğinde nanoteknoloji dolgu materyallerine nanopartikül ilavesiyle başlamıştır.²² Çok sayıda diş malzemesi nanopartikül içerir. Özellikle rezin esaslı kompozit malzemeler, simanlar ve implant malzemeleri bu grubun en önemlileridir. Günümüzde en yaygın kullanılan rezin kompozitler, 20-600 nm arasında değişen doldurucu içeren mikro hibrit ve nanopartiküllü kompozitlerdir.²² Dental rezin esaslı kompozitler supra-mikron, sub-mikron ve nano gibi farklı boyutlarda inorganik doldurucular içerir.²³ Daha büyük partiküller arasındaki boşluğu doldurmak ve rezin esaslı kompozitlerin rezin içeriğini azaltmak için nano boyutlu doldurucu partikülleri ilave edilir. Hem büyük hem de çok küçük partikülleri içerdikleri için, bu rezin esaslı kompozitler, hibrit kompozitler veya nanohibrit kompozitler olarak adlandırılır.^{15,24} Çalışmalarda, güçlendirilmiş rezin matrisinde kalsiyum florür nanopartikülleri içeren rezin kompozitlerde flor

salınımı açısından daha iyi değerler kaydedilmiştir.²⁵ Ayrıca, kazein fosfopeptit-amorf kalsiyum fosfat gibi nanopartiküller kendilerini biyofilmlere, plaklara, bakterilere, hidroksiapatit ve yumuşak dokulara bağlayarak remineralizasyon için prekürsör olarak görev yapabilirler. Eskiden kullanılan rezin esaslı mikrodolgu kompozitleri sadece nanopartikül agregatları olarak kullanılıyordu. Resin esaslı kompozitlerdeki doldurucu partiküllerinin bileşimi, önemli derecede farklılık gösterebilir. Örneğin geçmişte, resin esaslı kompozitlerde kuvars parçacıklarını kullanılmaktaydı.²² Ancak kuvars, radyoopak olmadığından, günümüzde restoratif amaçla kullanılan resin esaslı kompozitler baryum, zirkonyum, stronsiyum veya itterbiyum gibi yüksek atomik kütle unsurlarına sahip radyoopak cam doldurucular içerir. Bu amorf partiküller genellikle 400 nm-1µm veya daha büyük boyutlardadır, ancak

dolgu paketlemesini optimize etmek için nano boyutlu partiküller eklenir. Tipik olarak pirojenik silis (SiO₂) eklenir, aynı zamanda ZrO₂-SiO₂ gibi karışık oksitler de eklenir. Bununla birlikte, nanopartiküller öğütme işlemi sırasında da üretilir. Resin esaslı kompozitlerdeki dolgu maddesi partikülleri resin matrisi içine gömülüdür. Dahası, üreticiler çoğunlukla parçacıkları metakrilat resin matrisine kimyasal olarak bağlamak için parçacık yüzeyini bir silan bağlama maddesi ile işlevselleştirmeye çalışırlar. Çinko fosfatlı simanlar toz içinde ZnO veya MgO (nano) partikülleri içerir. Cam iyonomer simanlar 4-25 nm aralığında ince öğütülmüş cam partikülleri olup, öğütme işlemi sırasında istemeden de olsa nanopartiküller üretilir ve bazı ürünler nanodolgu olarak pirojenik silika içerebilir.²³ Tablo 1’de nanopartiküller ve nanoteknoloji bazı materyallerin diş hekimliğinde uygulama yöntemleri kısaca özetlenmiştir.

Tablo 1. Bazı nananopartiküllerin diş hekimliğinde uygulama yöntemleri

Nanopartiküller ve nanoteknoloji bazı materyaller	Uygulama/kullanım metodu	Kullanım detayları
Gümüş nanopartiküller	Antimikrobiyal ve implant	Kompozit rezin, dental adeziv primeri, adeziv ve yapıştırıcı olarak kullanılır. Ayrıca, titanyum üzerine kaplama maddesi olarak uygulanır. ^{82,83,84}
Kuvaterner amonyum polietilenimin (QAS-PEI)	Antimikrobiyal	Kompozit rezin ⁸⁵
Çinko oksit NP’ler	Antimikrobiyal	Kompozit rezin, cam iyonomer siman ^{86,87,88}
Kalsiyum fosfat (CaPO ₄) NP’ler	Mineralizasyon	Kompozit rezin, adeziv, cam iyonomer simanlar ^{89,90}
Kalsiyum florür (CaF ₂) NP’ler	Mineralizasyon	Kompozit rezin ^{91,92,88}
Nanohidroksiapatit (nano HA) veya nanoflorohidroksiapatit (Nano FHA)	Mineralizasyon	Rezine modifiye cam iyonomer siman ^{88, 93,94}
Titanyum dioksit NP’leri	İmplant rezin, kompozitler	Diş minesini demineralizasyonu azaltabilir ve dental yapıştırıcı sistemler için antibakteriyel özellikler sağlayabilir. ⁸⁸
Cu ₂ O ve CuO (bakır oksit) NP’leri	Rezin, kompozitler, yapıştırıcılar	Nanopartiküllerin antimikrobiyal aktivitele-ri vardır. ⁹⁵
Çinko oksit NP’leri (ZnO)	Antibakteriyel, İmplant rezin, kompozitler, yapıştırıcılar, siman	Koloni oluşturan birimlerin analizi, test edilen tüm bileşimlerin (ZnO NP’leri ile ve bunlar olmadan) benzer anti-biyofilm etkinliği sergilediğini göstermektedir. ^{96,97}
Kitosan NP’leri	Rezin, kompozitler, yapıştırıcılar, implant	Gümüş nanopartikülleri ile konjuge olur. Nano hidroksiapatit kaplı titanyum implantlarda kalsiyum iyonları için bir bağlama maddesi olarak kullanılır. ^{97, 98,99}
QAC tabanlı nanoyapılar	Rezin, kompozitler, yapıştırıcılar, antimikrobiyal	Organosilan ve silika nanopartiküllere konjuge edilmiş kuvaterner amonyum bileşiği ve ayrıca epoksi silikatlar olarak uygulanır. Çapraz bağlı dörtlü amonyum olarak uygulanır. Resin kompozitlere dahil edilmiş polietilenimin (QPEI) nanopartiküller. ^{9,10,11}

Dişhekimliğinde nanoteknoloji uygulamaları

Nanodışhekimliği, nanomalzemeler, doku mühendisliği, dental nanorobotlar ve nanoteknolojinin çeşitli bileşenlerinin uygulanmasıyla ağız sağlığı ve bakımında şimdiye kadar benzeri görülmemiş uygulamaları ile oldukça umut vericidir. Bu sayede nanodışhekimliği, nanomalzemelerin kullanımı ile neredeyse mükemmel ağız sağlığını korumayı mümkün kılacaktır. Nanoteknolojinin dişhekimliğinde oldukça fazla kullanım alanı vardır. Nanoteknolojinin dişhekimliğindeki uygulamaları başlıca nano-teşhis, nano-malzemeler ve nano-robotlar başlıkları altında incelenebilir ve bunlar aşağıda Tablo 2’de özetlenmiş ve kısaca açıklanmıştır.

Nano-teşhis

Nanodiyagnostik (nano teşhis) cihazlar/nano yapılar, hücresel ve moleküler seviyelerde oral kanser ve diğer hastalıkların erken tespitinde kullanılabilir. Nanotıp, insan sıvılarını veya doku örneklerini toplamak için seçici nano aletleri kullanarak ve hücre altı düzeylerde çoklu analizler yapmak suretiyle, *in vitro* teşhis etkinliğini ve güvenilirliğini artırabilir. Nano aletler, bir hastalığın erken varlığını tanımlamak veya toksik molekülleri ve tümör hücrelerini tespit etmek ve nicelleştirmek için vücuda yerleştirilebilir.^{8-9,26} Bunlardan bazıları;

Nano gözenekler, bunlar DNA’nın bir seferde tek bir iplikten geçmesine izin veren küçük deliklerdir. DNA dizilemesini daha verimli hale getireceklerdir.

Tablo 2. Diş hekimliğinde nanoteknoloji uygulamaları

Uygulamalar	Yöntemler
Nano-teşhis	Nano gözenekler Nano tüpler Kuantum noktaları Lab-on-a-chip (LOC) Nano Elektromekanik Sistemler (NEMS) Oral akışkan nano sensör testi Optik nano biyosensör
Nano malzemeler	Nanokompozitler Protez diş nanokompozitleri Restoratif malzemeler Bağlayıcı ajanlar İmplant yerleşimi, Sütür iğneleri ve sütür malzemeleri Nanokapsülasyon Dijital diş görüntüleme Büyük diş onarım/nano doku mühendisliği Nano cam iyonomer restoratif Ölçü malzemeleri Nano çözeltiler Periodontal ilaç dağıtımında nanomalzemeler Kemik greft malzemeleri Periodontoloji için lazer plazma uygulaması İmplantlar Nano vektörler
Nanorobotlar	Dentin aşırı duyarlılığı Lokal anestezi Dentif robotlar
Nano teknolojinin diğer kullanımları	Diş dayanıklılığı ve görüntüsü Kök kanalının dezenfeksiyonu Diş değişimi Işık sensitizasyonu Yüzey dezenfektanları Kök hücre görüntüleme/izleme Lokal anestezi Hassasiyet tedavisi

Nano tüpler, değiştirilmiş genlerin varlığını keşfetmekle kalmaz aynı zamanda değişikliklerin kesin yerlerini saptamada yardımcı olabilir.

Kuantum noktaları, kendilerini kanser hücrelerine özgü proteinlere bağlarlar.²⁷

Lab-on-a-chip (LOC), birçok laboratuvar işlevini tek bir çip üzerine entegre eden bir cihazdır. Deneyler, gömülü akışkan, tutma ve optik algılama yetenekleri olan kazınmış silikonlu levhalara yerleştirilen kimyasal olarak hassaslaştırılmış boncuklar üzerinde gerçekleştirilir. Bu cihaz, tüm tükürükteki interlökin-1 β (IL-1 β), C Reaktif Protein (CRP) ve Matrix Metallo Proteinaz-8 (MMP8) düzeylerini değerlendirmek için kullanılmıştır; bu moleküller, bu biyolojik belirteçlerin potansiyel olarak kullanımı için periodontitisin şiddetini ve derecesini teşhis etmek ve kategorize etmek için kullanılır.²⁷⁻²⁹

Nano Elektromekanik Sistemler (NEMS), bunlar nano ölçek üzerinde elektriksel ve mekanik işlevselliği birleştiren bir cihaz sınıfıdır. Tek molekül seviyesine kadar analitlerin tespiti için mükemmel hassasiyet ve özgünlük sergilenmektedir.³⁰⁻³¹

Oral akışkan nano sensör testi, bu teknoloji oral kanserin tespiti için tükürük biyomarkerlerinin çoklu teşhisi için kullanılır. İki tükürük proteomik biyomarkerlerinin (tioredoksin ve IL-8) ve dört tükürük mRNA biyomarkerlerinin (SAT, ODZ, IL-8 ve IL-1b) kombinasyonunun yüksek özgünlük ve duyarlılıkla oral kanserleri tespit edebildiği gösterilmiştir.³²

Optik nano biyosensör, nano biyosensör, hücresel enerjinin üretilmesi için çok önemli bir protein olan ve apoptoz veya programlanmış hücre ölümünde yer alan sitokrom c gibi hücre içi bileşenlerin minimal invaziv analizi mümkün kılan benzersiz bir fiber optik tabanlı bir araçtır.^{31,33}

Nano malzemeler

Nanoteknoloji, dental biyofilm ve diş çürüklerinde demineralizasyon/remineralizasyon sürecinin dinamiklerini yaygın bir şekilde nanoteknolojik araçlar kullanarak araştırır.²² Bunlardan biri atomik kuvvet mikroskobu olup, bakterilerin neden olduğu demineralizasyonu çok hassas bir seviyede algılama yeteneğine sahiptir. Bir çalışmada, gümüş bazlı nanoteknoloji ile mikroorganizmanın içindeki kritik fonksiyonları bozarak biyofilmlere karşı etkili olduğu görülmüştür.³⁴

Nanokompozitler, aglomere olmamış ayrık nanopartiküller, genellikle partikül boyutu bağlamında

nanohibrit veya nanodoldurucu nanokompozit üretmek için rezinlerde veya kaplamalarda homojen olarak dağıtılır. 100 nm'nin altındaki doldurucu tanecikleri ile karakterize edilen bu malzemeler, geleneksel mikro doldurucu ve hibrit rezin esaslı kompozit sistemlere göre pek çok avantaj sağlayabilir. Bu sistemler pürüzsüzlük, cilalanabilirlik ve hassasiyet açısından birçok avantaj sağlayabilir, ayrıca eğilme dayanımı ve sağlanan mikrosertlik, daha yeni posterior rezin esaslı kompozitlerine benzerdir.²⁷

Protez dış nanokompozitleri, nano boyutlardaki inorganik doldurucu maddeleri, nanokompozitlerden üretilen yapay dişlerde matriste herhangi bir birikim olmaksızın homojen olarak dağılırlar. Yapılan çalışmalarda, nanokompozit yapay dişlerin akrilik dişlerden ve mikro doldurucu kompozit dişlerden daha dayanıklı olduğunu ve aşınmaya karşı daha yüksek dayanıklılığa sahip olduğunu göstermiştir.^{8,35-38}

Restoratif malzemeler, nanokompozit rezinlerde, klasik rezinlere kıyasla üstün sertlik, eğilme dayanımı, elastikiyet modülü, gerilme dayanımı ve polimerizasyon büzülmesinde % 50 oranında azalma olduğu kaydedilmiştir.³⁹ Örneğin, yapılan bir çalışmada, nano boyutlu kalsiyum fosfat partiküllerinin rezin esaslı bileşimlere dahil edildiğinde bileşiklerin stres taşıma kapasitesini artırdığı kaydedilmiştir.⁴⁰

Bağlantı maddeler/ajanları, nanopartiküllü birleştirme ajanları her zaman mükemmel bir karıştırma ve homojenlik sağlar.⁴¹

İmplant yerleşimi, implantların başarısızlığı, çoğunlukla, yerleştirilen biyomateryalin etrafındaki yetersiz kemik oluşumuna bağlı olarak meydana gelir ve diş implantlarının nanopartiküllerle kaplanması ile üstesinden gelinebilir. Hem biyouyumluluk hem de biyobütünleşme bu yöntemle geliştirilebilir.^{6,42}

Sütür iğneleri ve sütür malzemeleri, yakın gelecekte hücre ameliyatını mümkün kılacak olan nano cımbızların geliştirilmesi için araştırmalar sürmektedir.^{6,43}

Nanokapsülasyon, yeni aşılar, antibiyotikler ve düşük yan etkilere sahip ilaç dağıtımını içeren nanokapsüller Güney Batı Araştırma Enstitüsü tarafından geliştirilmiştir.⁴⁴ Bir çalışmada, triklosan ile emprenye nanokapsülleri üretmek suretiyle periodontal hastalıkların tedavisi için etkili ve tatminkar ilaç dağıtım sistemi üretmeye çalışılmış ve triklosan uygulamasının iltihaplanmayı hafiflettiği gözlenmiştir.^{8,45}

Dijital dış görüntüleme, nano fosforlu sintilatörler ile dijital radyografi ile elde edilen radyasyon dozu azaltılır ve yüksek kaliteli görüntüler elde edilir.⁴⁶

Büyük diş onarım/nano doku mühendisliği, hücrel ve mineral bileşenler de dahil olmak üzere tüm dişin değiştirilmesi, tam dentisyon replasmanı olarak adlandırılır. Bu, nanoteknoloji, genetik mühendisliği ve doku mühendisliği kombinasyonu ile mümkün kılınır.⁴⁷

Nano cam iyonomer restoratif, bu yöntem nanoteknolojiyi fluoro alümino silikat teknolojisi ile birleştirmektedir. Bunun sonucunda mükemmel estetik, aşınma direncinin artması ve mükemmel cila gibi üstün avantajlar sağlanır.

Ölçü malzemeleri, nanodoldurucular vinil polisiloksanlara entegre edilmiş olup, benzersiz bir siloksan ölçü materyali üretmektedir. Malzemeler daha iyi akışa, geliştirilmiş hidrofob özelliklere ve gelişmiş detay hassaslığına sahiptir.^{12,48-49}

Nano çözeltiler, benzersiz ve dağılıbilir nanopartiküller üretir. Bunlar çeşitli solventler, boya ve homojen olarak dağılmış polimerlere eklenebilir. Ayrıca, nanoteknoloji, yapıştırma ajanlarında homojenliği sağlar ve her seferinde yapışkan karışımı mükemmel kılar.^{27,50-51}

Periodontal ilaç dağıtımında nanomalzemeler, ilaçlar, biyobozunur bir polimerden oluşan nanosferlere dahil edilebilir, böylece, nanosferlerin degradasyonu sonucu ilacı zamanında bırakabilirler. Yakın geçmişte triklosan yüklü nanopartiküllerin enflamasyonun azaltılmasında etkili olduğu bulunmuştur. Mikroküreciklere dahil edilen tetrasiklin, periodontal cebe lokal ilaç iletiminde arestin olarak mevcuttur.^{4,52-55}

Kemik greft malzemeleri, *in vitro* bir çalışmada, 4 mg/ml'den daha düşük konsantrasyonda geliştirilen nanobiyoaktif camın dişeti fibroblastları ile biyolojik olarak uyumlu olduğu bulunmuştur.⁵⁶

Periodontoloji için lazer plazma uygulaması, 20-50 nm TiO₂ partikülleri insan derisine jel benzeri bir emülsiyon şeklinde verildiğinde, özellikle lazer darbeleri ile ışınlığında, şok dalgası, sert dokunun mikro aşınması ve kollajen üretiminin uyarılması gibi oldukça ilginç özellikler gösterir. Bunların klinik uygulamaları arasında, periodontal tedavi, depigmentasyon, yumuşak dokunun anestezi olmadan kesilmesi ve çürük oluşumu vardır.^{7,27}

İmplantlar, titanyum implant yüzeylerinin nano ölçekte değişimi, osseointegrasyonu destekleyebilecek hücrel ve doku yanıtlarını değiştirebilir. Nanoyapılı elmas, nanoyapılı hidroksiapatit kaplamalar ve nanoyapılı metal-seramik kaplamalar olmak üzere üç nanoyapılı implant kaplaması geliştirilmiştir.⁵⁶⁻⁵⁷

Nano vektörler, gen tedavisinde nanoteknoloji, şu anda kullanılan viral vektörlerin potansiyel olarak daha az immünojenik nano boyutlu gen taşıyıcılarla değiştirilmesi için gelecekte uygulanacaktır.⁵⁸

Nanorobotlar

İlk mikrometre boyutlu diş nanorobotları yaklaşık 30 ila 40 yıl içinde keşfedildiğinde, bu cihazlar, tek seansta biyolojik olarak üretilen otolog tüm replasman dişlerini kullanılarak tam kontrollü oral analjezi, dental replasman tedavisi ve hızlı nanometre ölçekli hassas restoratif dişhekimliğini sağlayacağı düşünülmüştür.⁵⁹ Bununla birlikte, nanorobotlarla birleştirilen ağız yıkama veya diş macunu, sıkışmış organik maddeleri metabolize ederek diş taşı birikimini önler ve kokusuz ve zararsız buhara dönüştürür.^{6,60} Bunun dışında nano robotların dişhekimliğinde oldukça fazla kullanımı vardır. Bunlardan biri aşırı dentin duyarlılığıdır/hassasiyettir.

Aşırı dentin hassasiyeti, pulpa iletilen hidrodinamik basıncın herhangi bir değişimi muhtemelen dentin aşırı duyarlılığının nedeni olabilir. Bu hipotez, hassas olmayan dişlerden iki kat daha büyük çaplı dentin tüpler ve tüplerin, hassas olmayan dişlere kıyasla yüzeyde çok daha fazla olduğu gerçeğine dayanır.^{7,12} Diş nano robotları açılan tübülleri seçici ve kesin bir şekilde tıkayarak hastalara hızlı ve kalıcı bir tedavi sağlayabilir.^{7,27}

Lokal anestezi, nano robotik analjezikler, iğneler kullanılmadan daha fazla hasta konforu sağlaması ve kaygının azalması, analjezik etkinin daha fazla seçiciliği ve kontrol edilebilirliği, hızlı ve tamamen geri döndürülebilir hareket ve çoğu yan etki ve komplikasyonlardan kaçınılmasını sağlar.^{7,27}

Dentif robotlar, nano robotlu diş macunu ve gargara ile tüm supragingival ve subgingival yüzeyleri günde en az bir kez diş temizliği yapabilir ve sıkışmış organik maddeleri zararsız ve kokusuz hale getirir ve sürekli dezenfekte debridmanı yapabilir. Düzgün yapılandırılmış diş macunu robotlar, zararlı oral mikroflora türlerinin sağlıklı bir ekosistemde gelişmesine izin verirken plakta ve başka yerlerde bulunan patojen bakterileri tanımlayabilir ve yok edebilir. Dentif robotlar, ayrıca, ağız kokusu tedavisinde merkezi bir metabolik süreç olduğundan bakteri kusurlanmasının tedavisinde yararlı bir araç olacaktır.^{7,27}

Dental hastalıklarda ve tedavisinde kullanılan nanoteknoloji

Periodontal hastalıklar

Nanofibrillerin üretilmesiyle hücre yapısı ve doku mühendisliği için materyal sağlanmasıyla oral

biyoloji ve nanomalzemeler arasında sıkı bir bağ kurulmuştur.⁶⁷ Nanopartiküller ilaç verme, enzim hareketsizleştirme ve DNA transfeksiyonu da dahil olmak üzere bir dizi biyomedikal ve biyoteknolojik uygulamalar için geliştirilmektedir.⁶⁸ Son zamanlarda, emülsiyon difüzyon yöntemi kullanılarak üretilen ve karakterize edilen triklosan yüklü nanopartiküller ile periodontal hastalıkların tedavisi için uygun olan yeni bir dağıtım sistemi geliştirilmiştir.⁶⁹ İlaçlar biyolojik olarak parçalanabilir bir polimerden oluşan nanokürele depolanır ve böylece nanoküreler degrade olunca ilacın programlı olarak bırakılmasına izin verilir. Aynı zamanda, ilacın bölgeye özel olarak verilmesi sağlanır. Arestinin son yıllarda geliştirilmesi bu teknolojiye iyi bir örnektir. Arestin kullanımında, ilaç tetrasiklin lokal olarak periodontal bir cebe mikroküreçiler içine konularak uygulanır.⁷⁰

Ortodontik tedavi

Ortodontik braket ve ark telleri üzerinde, braketlerin pürüzlülüğü ve yüzey serbest enerjisi gibi yüzey karakteristikleri üzerine nano-tanımlama ve atomik kuvvet mikroskopisi çalışmaları, sürtünme ve plak oluşumunun azaltılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Biyomalzemelerin nanometre yüzey özelliklerini değerlendirmek için atomik kuvvet mikroskopu ile birleştirilmiş nano-tanımlayıcılar kullanılır. Ayrıca, nano-indentation çalışmaları ile sertlik, elastik modül, akma dayanımı, kırılma tokluğu, çizilme sertliği ve aşınma özellikleri gibi mekanik özellikleri değerlendirmek için kullanılmıştır.⁷¹ Ortodontik tedavide dişin bir ark teli boyunca kaydırılması için sürtünme tipi bir kuvvet gereklidir. Bunun sonucunda, aşırı ortodontik kuvvet kullanımı ankraj kaybına ve bazende kök rezorpsiyonuna neden olabilir. Son yıllarda nanoteknolojinin gelişmesi bu sorunlara çare olmuştur. Örneğin, ortodontik tel yüzeyinde kaplama olarak olağanüstü kuru yağlama özelliği olan inorganik fulleren benzeri tungsten disülfid nanopartiküllerinin (IF-WS2) kullanılması sürtünme kuvvetini düşürdüğünü göstermiştir.^{22,72}

Oral kanser ve tedavisi

Oral kanser, gelişmiş ülkelerde kalp hastalığı ve inmeden sonra üçüncü ölüm nedeni, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise kalp rahatsızlığından sonra ölümlerin en önde gelen nedenidir. Hindistan'daki erkeklerde oral kanserinsidansının 10/100000 olduğu tahmin edilmektedir ve Kuzey Hindistan'da giderek artmaktadır.⁷³⁻⁷⁴ Kanser, oldukça karmaşık bir hastalık olup en yaygın oral kanser tedavileri kemoterapi, radyasyon ve ameliyattır.⁷⁵ Oral kanser tedavisinde başlıca sınırlamalar, erken hastalık

tespiti eksikliği, spesifik olmayan sistemik dağılım, tümöre ulaşan yetersiz ilaç konsantrasyonları ve terapötik yanıtların izlenememesidir.⁷⁶ 100 nm'den daha küçük olan nanometre boyutlu moleküller eşsiz özelliklere sahiptir. Bu özellik ile nanoteknoloji, tümörlerin ve oral kanser tedavilerinin erken tespitinde yardımcı olabilir. Nanoteknoloji, eşsiz boyutları (1-100 nm) ve geniş yüzey hacim oranları nedeniyle kanser tedavilerindeki bu mevcut engellere çözüm sunma potansiyeline sahiptir.^{74,77-78} Nanoteknolojilerin materyal kompozisyonunun bir sonucu olarak kendi kendine montaj, stabilite, özgüllük, ilaç kapsülleme ve biyouyumluluk özelliklerine sahip olabilir.⁷⁹ Nanoteknoloji araştırma ve geliştirme sonuçları, biyöürünler, aletler, cihazlar ve malzemeler üzerine etkisi vardır. Bu sayede, hastalıklar için daha yararlı cihazlar ve daha iyi ilaçlar geliştirilebilecektir. Oral kanser teşhisinde, görüntüleme ve kimyasal temelli tekniklerdeki sınırlamalar araştırılmış ve metalik nanopartiküller kullanılarak bunları aşma girişiminde bulunulmuştur. Bunlardan biri, altın nanopartiküllerin yüzey zenginleştirilmiş raman spektroskopisi (yers) içine dahil edilmesinin, tükürükte kansere bağlı kimyasal değişikliklerin analizi için artırılmış raman spektroskopisi sinyalleri verdiğini bildirmiştir.^{22,80}

Dişhekimliğinde nanoteknolojinin diğer kullanımları

Diş dayanıklılığı ve görünüşü, hasar görmüş diş minesi tabakalarının kovalent olarak bağlanmış elmas ve safir gibi yapay malzemelerle değiştirilmesi, sertlik ve başarısızlık mukavemetini 20 kat artırır.⁴⁰

Kök kanalının dezenfeksiyonu, nanopartikülün dezenfektana dahil edilmesi ile etkinliğinin arttığı bulunmuştur. Nanopartikül içeren dezenfektan geniş bir antibakteriyel aktivite yelpazesine sahiptir. Yapılan bir çalışmada, % 0.02 gümüş nanopartikül jelinin *Eneterococcus faecalis* biyofilm oluşumuna karşı etkili olduğunu göstermiştir.⁶¹

Diş değişimi, nanoteknoloji ve bilgisayar uygulamalarını kullanarak kayıp diş yapısını üretmek mümkündür.⁶²

Işık sensitizasyonu, kuantum noktaları, hedef hücrenin yüzeyinde bulunan antikora bağlanmak için kullanılabilir ve UV ışığı tarafından uyarıldığında hedef hücreleri yok eden reaktif oksijen türleri üretir.^{6,63} Ayrıca, dişhekimliğinde antibakteriyel özelliği ve biyouyumluluğu olmasından dolayı gümüş dolayısıyla gümüş nanopartikülleri yaygın olarak kullanılır. Bununla birlikte, gümüş nanopartikülleri kompozit diş materyallerinde ışığa duyarlı bileşenler olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.⁸¹

Yüzey dezenfektanları, nanoteknoloji ile Eco ve True adlı bir yüzey dezenfektanın üretimi yapılmış ve bunun HIV ve mikroorganizmalar üzerinde % 100 tahribat etkisi olduğu kaydedilmiştir. Dezenfektanın klinik uygulamaları, ameliyat sonrası enfeksiyonların önlenmesi amacıyla aletlerin sterilize edilmesini içerir.^{8,64}

Kök hücre görüntüleme/izleme, transplante edilen kök hücrelerin terapötik etkinliğinin değerlendirilmesi için hayatta kalma, göç, akıbet ve rejeneratif etkinin *in vivo* olarak izlenmesi önemlidir. Kök hücreler, transplantasyondan sonra farklı etiketleme teknikleri kullanılarak *in vivo* izlenebilir. İlk etiketleme, floresan boyalar veya süperparamanyetik demir oksit gibi manyetik nanopartiküllerle yapılmıştır.⁶⁵⁻⁶⁶

Lokal anestezi, hastanın gingivası üzerine milyonlarca aktif analjezik mikron boyutlu diş robotları içeren bir koloidal süspansiyon yerleştirilerek uygulanır. Süspansiyon diş veya mukozanın yüzeyi ile temas ettikten sonra, gömülü nanorobotlar dentin tübülleri, lamina propriası ve/veya gingival sulkus yoluyla pulp içine doğru hareket etmeye başlarlar. Bu hareket, kimyasal gradyan ve sıcaklık farklılıklarıyla yönlendirilir ve yerleşik nanobilgisayar yardımıyla dişhekiminin kontrolü altındadır⁷. Konvansiyonel lokal anestezi yöntemlerine kıyasla, nanorobotik analjezikler, iğne kullanılmadığından daha iyi hasta

konforu ve anksiyete azalması gibi çok daha fazla fayda sağlar. Ayrıca, nanorobotik analjezikler, hızlı ve tamamen geri döndürülebilir hareket ve yan etkilerin ve komplikasyonların çoğundan kaçınılmasından dolayı analjezinin etkisi üzerinde daha iyi seçicilik ve kontrol sağlar.²²

SONUÇ

Nanoteknoloji, dişhekimliği uygulamalarında halihazırda kullanılmaya başlanmış ve gelecek yıllarda ise çığır aşması beklenmektedir. Nanoteknoloji ile, ağız sağlığı, ağız hijyeni, dental tedavi ve cerrahi işlemler daha etkili ve az stresli hale gelecek ve hastalar için daha kabul edilebilir ve olumlu sonuçları olacaktır. Dişhekimliğinde, nanoteknolojinin kullanılmasıyla geliştirilen yeni yöntemler maliyetleri düşürürken, tedavinin etkinliği, doğruluğu ve hızını artırabilir. Bununla birlikte, diğer teknolojilere benzer şekilde, nanoteknoloji uygun şekilde kullanılmadığı takdirde sorunlara da neden olabilir.

TEŞEKKÜR

Büyük bir özveriyle evlatlarını büyüttüp okutan canım babam Murat ÖZKAN'a Allaha rahmet diliyorum. Ruhun şaad, mekanın cennet olsun, nur içinde yat babam.

KAYNAKLAR

- Ogle OE, Byles N. Nanotechnology in Dentistry Today. The West Indian med j 2014; 63(4): 344-348.
- ISO/TR 10993-22. Biological evaluation of medical devices—part 22: Guidance on Nanomaterials. International Organization for Standardization 2016.
- ISO/TS 80004-1. Nanotechnologies – vocabulary – Part 1: Core Terms. International Organization for Standardization 2010.
- Kong LX, Peng Z, Li SD, Bartold PM. Nanotechnology and Its Role in the Management of Periodontal Diseases. Periodontol 2000 2006; 40(1): 184–96.
- Herzog A. Of Genomics, Cyborgs and Nanotechnology: A Look Into the Future of Medicine. Conn Med 2002; 66(1): 53-4.
- Rasheed SAP, Jude M, Suresh, K, Dey, S, Sunil, S, Varghese, D. Nanotechnology and Its Applications in Dentistry. Int J Adv Health Sci 2016; 2: 7-10.
- Freitas, RA. Nanotechnology, Nanomedicine and Nanosurgery. International Journal of Surgery 2005; 3(4): 243-246.
- AbiodunSolanke, IMF, Ajayi, DM, Arigbede AO. Nanotechnology and Its application in Dentistry. Ann Med Health Sci Res. 2014; 4(3): 171–177.
- Beyth N, Yudovin-Farber I, Perez-Davidi M, Domb AJ, Weiss EI. Polyethyleneimine Nanoparticles Incorporated into Resin Composite Cause Cell Death and Trigger Biofilm Stress In Vivo. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2010; 107(51): 22038–22043.
- Gong, SQ, Epasinghe JD, Wei Zhang W, Zhou B, Niu L, Ryou H, Eid AA, Frassetto A, Yiu KYC, Arola DD, Mao J, Pashley DH, Tay RF. Synthesis of Antimicrobial Silsesquioxane-silica Hybrids by Hydrolytic Co-condensation of Alkoxysilanes. Polym. Chem. 2014; 5(2): 454–462.
- Gong SQ, Huang ZB, Shi W, Ma B, Tay FR, Zhou B. In Vitro Evaluation of Antibacterial Effect of AH Plus Incorporated With Quaternary Ammonium Epoxy Silicate Against Enterococcus Faecalis. J. Endod. 2014; 40(10), 1611–161.

12. Gupta S, Rakesh K, Gupta OP, Khanna S, Purwar A, Verma Y. Role of Nanotechnology and Nanoparticles in Dentistry: A Review. *Int J Res Dev* 2013; 1: 95-102.
13. 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.
14. Galler KM, D'Souza RN, Hartgerink JD, Schmalz malz G. Scaffolds for Dental Pulp Tissue Engineering. *Adv Dent Res* 2011; 23(3): 333–9.
15. Schmalz G, Galler KM. Biocompatibility of Biomaterials—lessons Learned and Considerations for The Design of Novel Materials. *Dental Materials* 2017; 33(4): 382-393.
16. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Nanotechnology Programs at FDA; 2017.
17. Council for Science and Technology Policy. Japan's Science and Technology Basic Policy Report. The 4th science and technology report (FY2011-FY2015); 2010.
18. Federal Ministry of Education and Research. Action Plan Nanotechnology 2015; 2015.
19. The Danish Environmental Protection Agency. Nanomaterials; 2017.
20. European Commission. Definition of a nanomaterial; 2017.
21. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA's Approach to Regulation of Nanotechnology Products; 2015.
22. Awan KH, Khan S. Nanotechnology and Its Role in Dentistry: A review. *Hard Tissue* 2014; 14: 3(1): 1-4.
23. Kramer N, Mohwald M, Lucker S, et al. Effect of Microparticulate Silver Addition in Dental Adhesives On Secondary Caries In Vitro. *Clin Oral Investig* 2015; 19(7): 1673–81.
24. Jandt KD, Sigusch BW. Future Perspectives of Resin-Based Dental Materials. *Dent Mater* 2009; 25(8): 1001–6.
25. Xu, HH, Moreau JL, Sun L, Chow LC. Strength and Fluoride Release Characteristics of A Calcium Fluoride Based Dental Nanocomposite. *Biomaterials* 2008; 29(32): 4261-4267.
26. Lampton C. Nanotechnology Promises To Revolutionize The Diagnosis and Treatment of Diseases. *Genet Eng News* 1995; 15(4): 23–5.
27. Arora R, Kapoor H. Nanotechnology in Dentistry- Hope or Hype. *Oral Health Dent Manag* 2014; 13: 928-33.
28. Herr AE, Anson V. Integrated Microfluidic Platform for Oral Diagnostics. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007; 1098(1): 362-374.
29. Christodoulides N, Floriano PN, Miller CS, Ebersole JL, Mohanty S, Dharshan P. Lab-On-A-Chip Methods For Point-Of-Care Measurements of Salivary Biomarkers of Periodontitis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007; 1098(1): 411-428.
30. Shi F, Qi B, Wu L, Wolinsky DT, Wong. The Oral Fluid MEMS/NEMS Chip (OFMNC): Diagnostic & Translational Applications. *Advances in Dental Research*. 2005; 18(1) :3-5.
31. Patil M, Mehta DS, Guvva S. Future Impact of Nanotechnology on Medicine and Dentistry. *Journal of Indian Society of Periodontology* 2008; 12(2): 34.
32. Gau V, Wong D. Oral Fluid Nanosensor Test (OFNASET) with Advanced Electrochemical-Based Molecular Analysis Platform. *Annals of The New York Academy of Sciences* 2007; 1098(1): 401-410.
33. Song JM, Kasili PM, Griffin GD, Vo-Dinh T. Detection of Cytochrome C in A Single Cell Using an Optical Nano Biosensor. *Analytical Chemistry* 2004; 76(9): 2591-2594.
34. Gibbins B, Warner L. The Role of Antimicrobial Silver Nanotechnology. *MDDI* 2005.
35. Suzuki S. In vitro wear of nano-composite denture teeth. *J Prosthodont* 2004; 13: 238.
36. Ghazal M, Hedderich J, Kern M. Wear of Feldspathic Ceramic, Nano-Filled Composite Resin and Acrylic Resin Artificial Teeth When Opposed To Different Antagonists. *Eur J Oral Sci* 2008; 116(6): 585–92.
37. Ghazal M, Albashaireh ZS, Kern M. Wear Resistance of Nanofilled Composite Resin and Feldspathic Ceramic Artificial Teeth. *J Prosthet Dent* 2008; 100(6): 441–8.
38. Loyaga-Rendon PG, Takahashi H, Hayakawa I, Iwasaki N. Compositional Characteristics and Hardness of Acrylic and Composite Resin Artificial Teeth. *J Prosthet Dent* 2007; 98(2): 141–9.

39. Kim HW, Kim HE. Nanofiber Generation of Hydroxyapatite and Fluor-Hydroxyapatite Bioceramics. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2006; 77(2): 323-8.
40. Shin SY, Park HN, Kim KH, et al. Biological Evaluation of Chitosan Nanofiber Membrane for Guided Bone Regeneration. *J Periodontol* 2005; 76(10): 1778-84.
41. Jhaveri HM, Balaji PR. Nanotechnology: Future of Dentistry. *J Indian Prosthodont Soc* 2005; 5(1): 15-7.
42. Viljanen EK, Skrifvars M, Vallittu PK. Dendritic Copolymers and Particulate Filler Composites for Dental Applications: Degree of Conversion and Thermal Properties. *Dent Mater* 2007; 23(11): 1420-7.
43. Jabbarzadeh E, Nair LS, Khan YM, Deng M, Laurencin CT. Apatite Nano-Crystalline Surface Modified Cation of Poly (Lactide-Co-Glycolide) Sintered Microsphere Scaffolds For Bone Tissue Engineering: Implications for Protein Adsorption. *J Biomater Sci Polym Ed* 2007; 18(9): 1141-52.
44. Kanaparthi R, Kanaparthi A. The changing Face of Dentistry: Nanotechnology. *Int J Nanomedicine* 2011; 6: 2799-804.
45. Kong LX, Peng Z, Li SD, Bartold PM. Nanotechnology and Its Role in The Management of Periodontal Diseases. *Periodontology* 2006; 40(1): 184-196.
46. Mupparapu M. New nanophosphor scintillators for solid-state digital dental imagers. *Dentomaxillofac Radiol* 2006; 35(6):475-6.
47. Shetty NJ, Swati P, David K. Nanorobots: Future in Dentistry. *Saudi Dent J* 2013; 25(2): 49-52.
48. Kumar SR, Vijayalakshmi R. Nanotechnology in Dentistry. *Indian J Dent Res* 2006; 17(2): 62.
49. Jhaver HM and Balaji. Nanotechnology: The future of Dentistry. 2005; 5: 15-17.
50. Kim JS, Cho BH, Lee IB, Um CM. Effect of The Hydrophilic Nanofiller Loading on The Mechanical Properties and The Microtensile Bond Strength Of an Ethanol-Based One-Bottle Dentin Adhesive. *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials* 2005; 72(2): 284-291.
51. Shojai MS, Atai M, Nodehi A, Khanlar LN. Hydroxyapatite Nanorods as Novel Fillers for Improving The Properties of Dental Adhesives: Synthesis and Application. *Dental Materials* 2010; 26(5): 471-482.
52. Kohli P, Martin C. Smart Nanotubes for Biomedical and Biotechnological Applications. *Drug News Perspect* 2003; 16(9): 566-73.
53. Ozak ST, Ozkan P. Nanotechnology and Dentistry. *European Journal of Dentistry*. 2013; 7(1): 145-151.
54. Bhardwaj A, Bhardwaj A, Misuriya A. Nanotechnology in Dentistry: Present and Future. *Journal of International Oral Health* 2014; 6(1): 121-126.
55. Piñón-Segundo E, Ganem-Quintanar. A Preparation and Characterization of Triclosan Nanoparticles for Periodontal Treatment. *International Journal of Pharmaceutics* 2005; 294(1-2): 217-232.
56. Tavakoli M, Bateni E, Rismanchian M, Fath M, Doostmohammadi A, Rabiei A. Genotoxicity Effects of Nano Bioactive Glass and Novabone Bioglass on Gingival Fibroblasts Using Single Cell Gel Electrophoresis (Comet Assay): An In Vitro Study. *Dental Research Journal* 2012; 9(3): 314-320.
57. Colon G, Ward BC, Webster TJ. Increased Osteoblast and Decreased *Staphylococcus epidermidis* Functions on Nanophase ZnO and TiO₂. *Journal of Biomedical Materials Research* 2006; 78(3): 595-604.
58. Elangovan S, Tsai PC, Jain S, Kwak SY, Margolis H, Amiji M. Calcium Phosphate Based Nano Vectors for Gene Delivery in Fibroblasts. *Journal of Periodontal Research* 2013; 84(1): 117-125.
59. Freitas RA. Nanodentistry. *The Journal of The American Dental Association* 2000; 131(11): 1559-1565.
60. Kishen A, Shi Z, Shrestha A, Neoh KG. An Investigation on The Antibacterial and Antibiofilm Efficiency of Cationic Nanoparticulates For Root Canal Disinfection. *J Endod* 2008; 34(12): 1515-20.
61. Meirelles L, Currie F, Jacobsson M, Albrektsson T, Wennerberg A. The effect of Chemical and Nanotopographical Modified Cations on The Early Stages of Osseointegration. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008; 23(4): 641-7.
62. Madhurima M, Anitha S, Muralidhar T, Soujanya E. Nanodentistry: New Buzz in Dentistry. *Eur J Gen Dent* 2013; 2(2): 109-13.
63. Henkel N. Nano Active Toothpaste; 2015. Available from: [http:// www.nannit-active.com](http://www.nannit-active.com). [Last Access date 14/11/2015].

64. Satyanarayana TS, Rathika R. Nanotechnology: The future. *J Interdiscip Med* 2011; 1(2): 93–100.
65. Gopal KS, Lankupalli AM. Stem Cells Therapy: A New Hope for Dentist. *J Clin Diagn Res* 2012; 6: 142–4.
66. Ma Px. Biomimetic Materials for Tissue Engineering. *Adv Drug Deliv Rev* 2008; 60(2): 184–98.
67. Zhang SG. Fabrication of Novel Biomaterials Through Molecular Self-assembly. *Nat Biotechnol* 2003; 21(10): 1171–78.
68. Kohli P, Martin CR. Smart Nanotubes for Biomedical and Biotechnological Applications. *Drug News Prospect* 2003; 16(9): 566–573.
69. Pinon-Segundo E, Ganem-Quintanar A, Alonso-Perez V, Quintanar-Guerrero D. Preparation and Characterization of Triclosan Nanoparticles for Periodontal Treatment. *Int J Pharm* 2005; 294(1-2): 217–32.
70. Paquette DW, Hanlon A, Lessem J, Williams RC. Clinical relevance of Adjunctive Minocycline Microspheres In Patients with Chronic Periodontitis: Secondary Analysis of A Phase 3 Trial. *J Periodontol* 2004; 75(4): 531–36.
71. Govindankutty D. Applications of Nanotechnology In Orthodontics and Its Future Implications: A Review. *International Journal of Applied Dental Sciences* 2015; 1(4): 166–171.
72. Redlich M, Katz A, Rapoport L, Wagner HD, Feldman Y, Tenne R. Improved Orthodontic Stainless Steel Wires Coated With Inorganic Fullerene-Like Nanoparticles Of WS₂ Impregnated In Electroless Nickel-Phosphorous Film. *Dent Mater* 2008; 24(12): 1640–46.
73. Stewart BW, Kleihues P. *World Cancer Report*. Geneva: World Health Organization Press; 2003.
74. Alok A, Panat S, Aggarwal A, Upadhyay N, Agarwal N, Kishore M. Nanotechnology: A Boon In Oral Cancer Diagnosis and Therapeutics. *SRM Journal of Research In Dental Sciences* 2013; 4(4), 154.
75. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell* 2000; 100(1): 57–70.
76. Ehdaie B. Application of Nanotechnology In Cancer Research: Review of Progress In The National Cancer Institute'S Alliance For Nanotechnology. *Int J Biol Sci* 2007; 3(2): 108–10.
77. Arap W, Pasqualini R, Ruoslahti E. Cancer Treatment by Targeted Drug Delivery to Tumor Vasculature In a Mouse Model. *Science* 1998; 279(5349): 377–80.
78. Peer D, Karp JM, Hong S, Farokhzad OC, Margalit R, Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nanotechnol* 2007; 2(12): 751–60.
79. McNeil SE. Nanotechnology for The Biologist. *J Leukoc Biol* 2005; 78(3): 585–94.
80. Kah JCY, Kho KW, Lee CGL, et al. Early Diagnosis of Oral Cancer Based on The Surface Plasmon Resonance of Gold Nanoparticles. *Int J Nanomedicine* 2007; 2(4): 785–798.
81. Hailstone RK. *J. Phys. Chem* 1995; 99(13): 4414–4428.
82. Cheng L, Weir MD, Antonucci MJ, Kraigsley AM, Lin NJ, Lin-Gibson S, Zhou X. Antibacterial Amorphous Calcium Phosphate Nanocomposites With A Quaternary Ammonium Dimethacrylate and Silver Nanoparticles. *Dent Mater* 2012; 28(5): 561–572.
83. Cheng, L, Weir MD, Xu HHK, Antonucci MJ, Lin NJ, Lin-Gibson S, Xu MS, Zhou X. Effect of Amorphous Calcium Phosphate and Silver Nanocomposites on Dental Plaque Microcosm Biofilms. *J Biomed Mater Res B: Appl Biomater* 2012; 100(5): 1378–1386.
84. Zhang K, Melo MA, Cheng L, Weir MD, Bai Y, Xu HH. Effect of Quaternary Ammonium and Silver Nanoparticle-Containing Adhesives on Dentin Bond Strength and Dental Plaque Microcosm Biofilms. *Dent. Mater* 2012; 28(8): 842–852.
85. Tavassoli Hojati S, Alaghemand H, Hamze F, et al. Antibacterial, Physical and Mechanical Properties of Flowable Resin Composites Containing Zinc Oxide Nanoparticles. *Dent Mater* 2013; 29(5): 495–505.
86. Beyth, N, Yudovin-Fearber I, Domb AJ, Weiss EI. Long-term Antibacterial Surface Properties of Composite Resin Incorporating Polyethyleneimine Nanoparticles. *Quintessence Int* 2010; 41(10): 827–835.
87. Beyth, Pilo R, Weiss IE. Antibacterial Activity of Dental Cements Containing Quaternary Ammonium Polyethylenimine Nanoparticles. *J. Nanomater.* 2012; Article ID 814763, 6 pages, (<http://dx.doi.org/10.1155/2012/814763>).

88. Melo M.A, Guedes SF, Xu HH, Rodrigues LK. Nanotechnology-based Restorative Materials for Dental Caries Management. *Trends in Biotechnology* 2013; 31(8): 459-467.
89. Xu, H.H. Moreau JL, Chow LC. Nanocomposite containing amorphous calcium phosphate nanoparticles for caries inhibition. *Dent Mater* 2011; 27(8), 762–769
90. Weir MD. Chow LC, Xu HH. Remineralization of Demineralized Enamel Via Calcium Phosphate Nanocomposite. *J Dent Res* 2012; 91(10), 979–984
91. Xu HHK, Moreau J, Sun L, Chow LC. Strength and Fluoride Release Characteristics of A Calcium Fluoride Based Dental Nanocomposite. *Biomaterials* 2008; 29(32): 4261– 4267.
92. Xu HHK, Moreau JL, Sun L, Chow LC. Novel CaF₂ Nanocomposite with High Strength and Fluoride Ion Release. *J Dent Res* 2010; 89(7), 739–745
93. Lee JJ, Lee YK, Choi BJ, Lee JH, Choi HJ, Son HK, Hwang JW, Kim SO. Physical properties of resin-reinforced glass ionomer cement modified with micro and nano-hydroxyapatite. *J Nanosci Nanotechnol* 2010; 10(8), 5270–5276.
94. Lin J. Zhu J, Gu X, Wen W, Li Q, Fischer-Brandies H, Wang H, Mehl C. Effects of Incorporation of Nano-Fluorapatite or Nano- Fluorohydroxyapatite on A Resin-Modified Glass Ionomer Cement. *Acta Biomater* 2011; 7(3): 1346–1353.
95. Vargas-Reus MA, Memarzadeh K, Huang J, Ren GG, Allaker RP. Antimicrobial Activity of Nanoparticulate Metal Oxides Against Peri-Implantitis Pathogens. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40(2): 135–139.
96. Guerreiro-Tanomaru JM, Trindade-Junior A, Costa BC, et al. Effect of Zirconium Oxide and Zinc Oxide Nanoparticles on Physicochemical Properties and Antibiofilm Activity of A Calcium Silicate-Based Material *Sci World J* 2014, 975213.
97. Padovani GC, Feitosa VP, Sauro S, Tay FR, Durán G, Paula AJ, Durán N. Advances In Dental Materials Through Nanotechnology: Facts, Perspectives and Toxicological Aspects. *Trends In Biotechnology* 2015; 33(11), 621-636.
98. Targino AGR, Flores MA, dos Santos Junior VE, et al. An Innovative Approach To Treating Dental Decay In Children. A New Anti-Caries Agent. *J Mater Sci Mater Med* 2014; 25(8): 2041–2047.
99. Kim SH, Park JK, Hong KS, Jung HS, Seo YK. Immobilization Of BMP-2 on A Nanohydroxyapatite-Coated Titanium Surface Using A Chitosan Calcium Chelating Agent *Int J Artif. Organs* 2013; 36(7): 506–517.