Derleme *EÜ Dişhek Fak Derg 2020; 41_2: 149-160*

Dişhekimliğinde nanoteknoloji ve uygulamaları

Nanotechnology in dentistry and their applications

Yeşim Dağlıoğlu[1*], Mustafa Cihan Yavuz[2]

[1] Ordu Üniversitesi Fen-edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji Ve Genetik Bölümü, Ordu, Türkiye, **Orcid[1]:** 0000-0001-8740-1162
[2] Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Bölümü, Ordu, Türkiye, **Orcid[2]:** 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*

Sorumlu yazar/Corresponding author*: yozkan52@gmail.com
Başvuru Tarihi/Received Date: 05.02.2018
Kabul Tarihi/Accepted Date: 16.07.2019

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 kullanılır[1]. 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 uygulanmasıdır[2-3]. 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 üretir[4]. 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 arttırılması 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 nanopartikülleri 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. Rezin esaslı kompozitlerdeki doldurucu partiküllerinin bileşimi, önemli derecede farklılık gösterebilir. Örneğin geçmişte, rezin esaslı kompozitlerde kuvars parçacıklarını kullanılmaktaydı.[22] Ancak kuvars, radyoopak olmadığından, günümüzde restoratif amaçla kullanılan rezin esaslı kompozitler baryum, zirkonyum, stronsiyum veya ititerbiyum 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 (SiO_2) eklenir, aynı zamanda ZrO_2-SiO_2 gibi karışık oksitler de eklenir. Bununla birlikte, nanopartiküller öğütme işlemi sırasında da üretilir. Rezin esaslı kompozitlerdeki dolgu maddesi partikülleri rezin matrisi içine gömülüdür. Dahası, üreticiler çoğunlukla parçacıkları metakrilat rezin 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 bazlı materyallerin diş hekimliğinde uygulama yöntemleri kısaca özetlenmiştir.

Tablo 1. Bazı nananopartiküllerin diş hekimliğinde uygulama yöntemleri

Nanopartiküller ve nanoteknoloji bazlı 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	Mineralizasvon	Kompozit rezin, adeziv, cam iyonomer simanlar[89,90]
Kalsiyum florür (CaF_2) NP'ler	Mineralizasvon	Kompozit rezin [91,92,88]
Nanohidroksiapatit (nano HA) veya nanoflorohidroksiapatit (Nano FHA)	Mineralizasvon	Rezine modifiye cam iyonomer siman[88, 93,94]
Titanyum dioksit NP'leri	İmplant rezin, kompozitler	Diş minesi demineralizasyonu azaltabilir ve dental yapıştırıcı sistemler için antibakteriyel özellikler sağlayabilir.[88]
Cu_2O ve CuO (bakır oksit) NP'leri	Rezin, kompozitler, yapıştırıcılar	Nanopartiküllerin antimikrobiyal aktiviteleri 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 kuaterner amonyum bileşiği ve ayrıca epoksi silikatlar olarak uygulanır. Çapraz bağlı dörtlü amonyum olarak uygulanır. Rezin kompozitlere dahil edilmiş polietilenimin (QPEI) nanopartiküller.[9,10,11]

Dişhekimliğinde nanoteknoloji uygulamaları

Nanodişhekimliği, 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 nanodişhekimliği, 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 görünüşü 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 tükrükteki interlökin-1β (IL-1β), 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 tükrük proteomik biyomarkerlerinin (tioredoksin ve IL-8) ve dört tükrük 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 nanodolduruculu nanokompozit üretmek için rezinlerde veya kaplamalarda homojen olarak dağıtılır. 100 nm'nin altındaki doldurucu tanecikleri ile karakterize edilen bu malzemeler, geleneksel mikro dolduruculu 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 diş 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 dolduruculu 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 araştırmada, 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 biyo-bütünleşme bu yöntemle geliştirilebilir.[6,42]

*Sütür iğneleri ve s*ütür 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 araştırmada, 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 diş 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, hücresel 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,* nanodolducular vinil polisiloksanlara entegre edilmiş olup, benzersiz bir siloksan ölçü materyali üretmektedir. Malzemeler daha iyi akışa, geliştirilmiş hidrofil özelliklere ve gelişmiş detay hassaslığına sahiptir.[12,48-49]

Nano çözeltiler, benzersiz ve dağılabilir 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 degredasyonu 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 TiO_2 partikülleri insan derisine jel benzeri bir emülsiyon şeklinde verildiğinde, özellikle lazer darbeleri ile ışınlandığında, 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 hücresel 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/hassasiyetidir.

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 nanokürelere 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 mikroküreciler 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 kanser insidansının 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, biyoürünler, 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 arttırılmış raman spektroskopi 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 arttırır.[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, akibet 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 kolloidal 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 altındadır[7]. 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 başlamış 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 arttırabilir. Bununla birlikte, diğer teknolojilere benzer şekilde, nanoteknoloji uygun şekilde kullanılmadığı takdirde sorunlara da neden olabilir.

TEŞEKKÜR

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

KAYNAKLAR

1. Ogle OE, Byles N. Nanotechnology in Dentistry Today. The West Indian med j 2014; 63(4): 344-348.
2. ISO/TR 10993-22. Biological evaluation of medical devices—part 22: Guidance on Nanomaterials. International Organization for Standardization 2016.
3. ISO/TS 80004-1. Nanotechnologies – vocabulary – Part 1: Core Terms. International Organization for Standardization 2010.
4. 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.
5. Herzog A. Of Genomics, Cyborgs and Nanotechnology: A Look Into the Future of Medicine. Conn Med 2002; 66(1): 53-4.
6. 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.
7. Freitas, RA. Nanotechnology, Nanomedicine and Nanosurgery. International Journal of Surgery 2005; 3(4): 243-246.
8. AbiodunSolanke, IMF, Ajayi, DM, Arigbede AO. Nanotechnology and Its application in Dentistry. Ann Med Health Sci Res. 2014; 4(3): 171–177.
9. Beytha 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.
10. 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.
11. 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. Nanofi Ber Generation of Hydroxyapatite and Fl Uor-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 Nanofi Ber 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 Modifi 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. Kanaparthy R, Kanaparthy 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 TiO_2. 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 İnvestigation on The Antibacterial and Antibiofi Lm Effi Cacy 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 Modifi 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. [Last Access date 14/11/2015].

64. Satyanarayana TS, Rathika R. Nanothechnology: 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. Clinicalrelevance of Adjunctive Minocycline Microspheres In Patientswith 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, TenneR. Improved Orthodontic Stainless Steel Wires Coated Withinorganic Fullerene-Like Nanoparticles Of WS2 Impregnated Inelectroless 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 CaF_2 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-İmplantitis 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.