

مروری بر کاربردهای فلئورید دی‌آمین نقره (Silver Diamine Fluoride) در دندانپزشکی

دکتر مهسا منصوری^{۱*} - دکتر مریم خروشی^۲

۱- دستیار تخصصی گروه آموزشی دندانپزشکی کودکان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران و عضو مرکز تحقیقات دندانپزشکی ترابی‌نژاد، تهران/اصفهان، ایران

۲- دانشیار گروه آموزشی ترمیمی و زیبایی، دانشکده دندانپزشکی و عضو مرکز تحقیقات دندانپزشکی ترابی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Application of silver diamine fluoride in dentistry: A review

Mahsa Mansouri^{1*}, Maryam Khoroushi²

1*- Post-graduate Student, Department of Pediatric Dentistry, School of Dentistry/Torabinejad Dental Research Centre, Tehran University of Medical Sciences, Tehran/Isfahan, Iran (mahsa_0066@yahoo.com)

2- Associate Professor, Department of Operative Dentistry, School of Dentistry/Torabinejad Dental Research Centre Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Untreated caries are common findings in low-income communities. Treatment of dental caries in young children is challenging and requires a high skill and high cost of dental anesthesia for controlling patients and thus, chemical methods for arresting dental caries have been proposed. Silver Diamine Fluoride (SDF) is a material that is used to control and to arrest dental caries, especially in primary teeth. It is noninvasive, safe, easy to use, and cost-effective. The SDF can be used as a therapeutic agent in oral health projects in low-income communities. In this article we reviewed the silver diamine fluoride and its application in dentistry.

Key Words: Silver diamine fluoride, Dental caries, Application

Journal of Dental Medicine-Tehran University of Medical Sciences 2013;26(3):224-33

چکیده

پوسیدگی‌های درمان نشده یافته شایعی در جوامع کم درآمد می‌باشد. درمان پوسیدگی‌های دندانی در کودکان کم سن چالش برانگیز است و نیاز به مهارت بالای دندانپزشک و هزینه بالای بیهوشی عمومی برای کنترل بیمار دارد. به همین سبب روش‌های شیمیایی کنترل پوسیدگی پیشنهاد شده است. فلئورید دی‌آمین نقره (SDF) ماده‌ای است که برای کنترل و توقف پوسیدگی‌ها مخصوصاً در دندان‌های شیری به کار می‌رود. این روش غیرتهاجمی و بی‌ضرر بوده، کاربرد آن ساده است، به علاوه از نظر اقتصادی به صرفه می‌باشد. از SDF می‌توان در پروژه‌های سلامت دهان و دندان جوامع کم درآمد به منظور درمان پوسیدگی‌ها استفاده کرد. در این مقاله به مروری بر فلئورید دی‌آمین نقره و کاربرد آن در دندانپزشکی پرداختیم.

کلید واژه‌ها: فلئورید دی‌آمین نقره، پوسیدگی دندانی، کاربرد

وصول: ۹۱/۰۷/۲۱ اصلاح نهایی: ۹۲/۰۴/۱۹ تایید چاپ: ۹۲/۰۴/۲۲

* مؤلف مسؤول: نشانی: نشانی: تهران- انتهای کارگر شمالی بعد از انرژي اتمی- دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران- گروه آموزشی دندانپزشکی کودکان
تلفن: ۸۸۰۱۵۹۵۰ نشانی الکترونیک: mahsa_0066@yahoo.com

مقدمه

است (۶). هدف از این مقاله، مروری بر فلئوریددی آمین نقره به عنوان یکی از روش‌های متوقف ساختن پوسیدگی بود.

روش بررسی

برای مرور این مطالعه بانک‌های اطلاعاتی Pubmed، Scopus و Sciencedirect، Ovid database تا سال ۲۰۱۲ مورد جستجو قرار گرفت.

ترکیبات نقره

از سال ۱۸۰۰ نقره هم در پزشکی و هم در دندانپزشکی به دلیل ویژگی‌های ضد پوسیدگی، ضد میکروبی و ضد روماتیسم (Antirheumatic) به کار رفته است. قبل از ظهور آنتی‌بیوتیک‌ها پزشکان از نقره برای درمان سرماخوردگی استفاده می‌کردند در سال ۱۹۳۰ با ورود پنی‌سیلین و دیگر آنتی‌بیوتیک‌ها اثر بهتر آنها برای درمان عفونت‌ها و ساخت راحت‌تر آنها باعث کاهش کاربرد نقره شد. اما در سال ۱۹۷۰ با آشکار شدن مقاومت باکتریایی، تمایل برای کاربرد مجدد ترکیبات نقره افزایش یافت (۷).

یون نقره در غلظت‌های کم مانند ۲۰ ppm نیز می‌تواند مانع رشد باکتری‌های استرپتوکوک موتانس و استرپتوکوک اورئوس شود. همچنین از تولید پلی‌ساکاریدها توسط استرپتوکوک موتانس جلوگیری کرده و باعث غیرفعال شدن آنزیم گلیکوزیل ترانسفراز آنها می‌شود. این آنزیم مسؤول تولید گلیکان‌های محلول و غیرمحلول می‌باشد که سبب تشکیل توده بیوفیلم و چسبیدن باکتری‌ها به سطوح دندان می‌شود (۸).

در سال ۱۹۶۰ نقره و فلوراید با هم ترکیب شدند تا اثر ضد باکتریایی آنها بیشتر شود (۷). ترکیبات مختلف نقره مانند نیترات نقره ($AgNO_3$)، فلئوریددی آمین نقره ($AgF/Ag(NH_3)_2F$) و استانوس فلوراید برای جلوگیری و توقف پوسیدگی‌های باز (Open carious lesions) مخصوصاً در سیستم دندان‌های شیری به کار رفته‌اند (۳).

کاربرد دیگر نمک‌های نقره، استفاده از آنها برای درمان هرگونه عاج عفونی باقیمانده در بیس حفره آماده شده قبل از

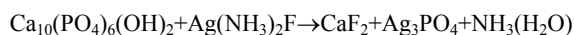
داده‌های بین‌المللی در مورد اپیدمیولوژی پوسیدگی‌ها تصدیق می‌کنند که پوسیدگی دندان بیماری مهم دوران کودکی باقی مانده است و همچنان در کودکان در معرض خطر در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه دیده می‌شود. شیوع پوسیدگی در کودکان با خانواده‌های کم درآمد، تحصیلات کم والدین، نگرش ضعیف والدین و خانواده‌های تک والدی زیاد است. نمی‌توان از روش‌های متداول و غالبی که در کشورهای توسعه یافته استفاده می‌شود در کشورهای در حال توسعه نیز استفاده کرد، چراکه آنها درگیر مسایل اقتصادی و مالی، کمبود نیروی درمانی و تسهیلات می‌باشند (۱). کودکانی که در جوامع با درآمد پایین زندگی می‌کنند پوسیدگی‌های درمان نشده زیادی دارند، به همین سبب روش‌های توقف پوسیدگی (Arresting caries treatment) برای درمان این کودکان پیشنهاد شده است (۲).

مدیریت دارویی پوسیدگی‌های دندان در دندانپزشکی مهم تلقی می‌شود (۳). برداشتن پوسیدگی معمولاً با هندپیس دندانپزشکی صورت می‌گیرد. بسیاری از بیماران از تراش دندان وحشت دارند و همین امر منجر به عدم مراجعه آنها به مراکز دندانپزشکی می‌شود (۴).

بیشترین اثر ضدپوسیدگی فلوراید موضعی تأثیر بر روی دندان‌های تازه رویش یافته است. ترکیبات فلوراید مانع دیمینرالیزاسیون بافت سخت می‌شوند و رمینرالیزاسیون را افزایش می‌دهند، همچنین متابولیسم باکتریایی را برای تولید پلی‌ساکاریدهای چسبنده مختل می‌کنند (۵).

مواد موضعی مختلفی مانند نیترات نقره، استانوس فلوراید، فلورید نقره و نقره دی آمین فلوراید برای استفاده بالینی در غلظت‌های بالا با هدف متوقف کردن پوسیدگی‌های عاجی ساخته شده‌اند. تاکنون دستورالعمل‌های بالینی مختلفی شامل برداشتن یا برداشتن پوسیدگی قبل از استفاده و قرار دادن یا قرار ندادن ترمیم با مصرف این مواد ارایه شده است. استفاده از این مواد در تکنیک ART (Atraumatic Restorative Treatment) قابل توجه و جالب

مسئول جلوگیری از پوسیدگی و سخت کردن ضایعه پوسیده می‌باشند، واکنش به طور خلاصه به صورت زیر می‌باشد (۱۱،۱).



CaF_2 به عنوان ذخیره‌ای از فلوراید برای تشکیل فلوروآپاتیت عمل می‌کند که نسبت به هیدروکسی آپاتیت به حمله اسیدی مقاومتر است، به علاوه نقره فسفات ماده‌ای ضد باکتری است که از فعالیت آنزیمی که منجر به تولید دکستران توسط استرپتوکوک موتانس می‌شود ممانعت می‌کند (۱۳،۱). خاصیت ضدباکتری SDF تا حدی به دلیل حلالیت کم Ag_3PO_4 می‌باشد. به نظر می‌رسد واکنش SDF با هیدروکسی آپاتیت باعث تشکیل ذرات گلوبولار CaF_2 بر روی سطح HAP می‌شود، اما این ذرات با شستشو از بین می‌روند درحالی‌که با کاربرد AgNO_3 ، کریستال‌های مکعبی Ag_3PO_4 شکل می‌گیرند که با شستشو حل نمی‌شوند، اما به مرور زمان و با تأثیر نور دچار تغییر رنگ تیره می‌شوند. همچنین گلوبول‌های تشکیل شده ناشی از کاربرد NaF با شستشو از بین می‌روند، اما دچار تغییر رنگ نمی‌شوند (۱۱).

در مطالعه‌ای که Chu و همکاران (۹) در سال ۲۰۱۲ انجام دادند متوجه شدند درصد وزنی کلسیم و فسفر تا عمق ۲۵ میکرونی سطح خارجی ضایعات عاجی پوسیده ناشی از اثر استرپتوکوک موتان زمانی که از SDF استفاده می‌شود به طور قابل توجهی بیشتر از زمانی است که SDF به کار نمی‌رود. این به دلیل از دست رفتن دانسیته مینرال‌ها می‌باشد. SDF نسبت کلسیم به فسفر را در سطح دندان تغییر می‌دهد. همچنین کاربرد SDF ممکن است نوعی کلسیم فسفات با منشاء هیدروکسی آپاتیت یعنی کلسیم فسفات آمورفوس ایجاد کند که نسبت کلسیم به فسفر در آن متغیر است.

مزایای SDF

مزایای اصلی عنوان شده توسط (۱۹۹۹) Bedi و Infirri شامل کنترل درد و عفونت ناشی از پوسیدگی‌ها، صرفه

قرار دادن رستوریشن می‌باشد. به منظور افزایش تشکیل عاج ترمیمی و اسکلوروتیک، نیترات نقره (AgNO_3) و فلورید نقره (AgF) به کار رفته است. کاربرد AgF در زیر ترمیم‌های گلاس آینومر در دندان‌های شیری سبب پاسخ پالپی مطلوب و افزایش تشکیل عاج ترمیمی می‌شود (۳).

فلوراید دی‌آمین نقره (SDF)

یک محلول بدون رنگ حاوی یون‌های فلوراید می‌باشد. SDF سرعت دیمینرالیزاسیون ساختار دندان را کاهش داده است (۹). همچنین برای کنترل پوسیدگی‌ها در کودکان جوان، توقف پوسیدگی‌های ریشه و پوسیدگی‌های شیارها، برای جلوگیری از ایجاد پوسیدگی‌های ثانویه، حساسیت‌زدایی، درمان کانال‌های عفونی و برای جلوگیری از شکستگی دندان‌های درمان ریشه نشده به کار رفته است. زمانی که کودک برای درمان ترمیمی آنقدر کوچک است که توان همکاری ندارد، SDF برای متوقف کردن یا کاهش سرعت پوسیدگی به کار می‌رود. به علاوه SDF در محیط‌هایی که درمان دندانپزشکی از نظر اقتصادی به صرفه نیست و یا کمبود قابل توجه کارکنان دندانپزشکی وجود دارد کارآمد است (۱۰،۱).

یک دانشکده دندانپزشکی در غرب استرالیا فلوراید نقره (AgF) ۴۰٪ را به عنوان درمان استاندارد ضایعات عمیق پوسیدگی در دندان‌های شیری به کار می‌برد (۱). SDF حاوی AgF و آمونیا می‌باشد. یون‌های آمونیا و یون‌های نقره کمپلکس یونی به نام یون دی‌آمین نقره ($\text{Ag}(\text{NH}_3)_2$) را شکل می‌دهند. تشکیل این یون‌ها فرآیندی قابل برگشت است، در عین حال این کمپلکس بسیار باثبات می‌باشد. ادعا می‌شود SDF باثبات‌تر از AgF است و می‌تواند برای مدت طولانی‌تری در یک غلظت پایدار بماند؛ به علاوه SDF با pH معادل ۸ الی ۹ به اندازه AgF با pH ۱۱ بازی نیست (۱).

واکنش SDF با هیدروکسی آپاتیت

گزارش شده است که SDF با هیدروکسی آپاتیت دندان واکنش داده و باعث ایجاد CaF_2 و Ag_3PO_4 می‌شود که

ایمنی SDF

ایمنی فلئورید نقره در کودکان پیش‌دبستانی مورد سؤال است و دوزهای بالای آن در کودکان خیلی کوچک می‌تواند خطرآفرین باشد (۱۵). تخمین زده می‌شود هر بار کاربرد SDF ۳۸٪ مشتمل بر ۰/۲ میلی‌گرم فلوراید باشد که این مقدار از میزان سمی فلوراید یعنی ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بسیار کمتر است (۱۶).

اگرچه به نظر می‌رسد SDF ۴۰٪ شروع کننده فلوروزیس باشد (۲)، با استفاده کوتاه‌مدت و کاربرد غلظت پایین آن می‌توان از فلوروزیس جلوگیری نمود (۱۰).

کنترل تغییر رنگ ناشی از SDF

یک راه نوظهور برای کنترل تغییر رنگ ناشی از SDF، کاربرد نمک یدید پتاسیم (KI) می‌باشد که باعث شکل‌گیری محصولی سفید-کرمی به نام یدید نقره (AgI) می‌شود. این ماده قبلاً در دندانپزشکی استفاده می‌شده است (۳).

برای به حداقل رساندن شسته شدن SDF پس از کاربرد آن، استفاده از استانوس فلوراید یا تانیک اسید موجود در چای پیشنهاد شده است. در مطالعه‌ای که Craig و همکاران در سال ۱۹۸۱ انجام دادند متوجه شدند استانوس فلوراید منجر به رسوب سریع فسفات نقره می‌شود (۱۷)، اما مطالعه Yee و همکاران در سال ۲۰۰۹ نشان داد استفاده از تانیک اسید موجب مزایای بیشتری نمی‌شود (۲).

پیشنهاد دیگر برای جلوگیری از ایجاد لکه‌های سیاه، جایگزینی یون نقره AgF با یون سیلیکون به صورت آمونیوم هگزا فلوروسیلیکات $(NH_4)_2SiF_6$ یا به فرم مختصرتر فلئورید سیلیسیم (SiF) می‌باشد. این فرآیند منجر به تولید سیلیکا کلسیم فسفات و درنهایت بستن توبول‌های عاجی می‌شود (۱۸، ۱۹). یک مطالعه آزمایشگاهی بر روی مینا و عاج دندان گاوی نشان داد SiF مقاومت دندان در برابر اسید را مانند SDF افزایش می‌دهد (۲۰)، هرچند مقاومت در برابر اسید دندان‌های درمان شده با SiF کمتر از دندان‌های درمان شده با SDF می‌باشد (۱).

اقتصادی، سادگی درمان و نیاز به تجهیزات حداقل می‌باشد (۱۲).

به علاوه SDF باکتری‌های پوسیدگی‌زا را از بین برده و در کودکان کوچک که قادر به کنترل ترس خود نیستند قابل کاربرد است (۱).

اگرچه SDF و وارنیش فلوراید در جلوگیری از پوسیدگی به یک میزان مؤثرند، SDF نسبت به وارنیش فلوراید از نظر اقتصادی به صرفه‌تر است. وارنیش‌های فلوراید موجود در آمریکا قیمتی سه برابر همان میزان SDF دارند (۱۰).

معایب SDF

SDF با توقف پوسیدگی عاجی باعث شکل‌گیری لایه‌ای نفوذناپذیر، سخت و سیاه رنگ بر روی دندان می‌شود. به نظر می‌رسد با کاربرد SDF بر روی دندان، فسفات نقره شکل می‌گیرد که به سختی قابل حل است. فسفات نقره در ابتدا زرد رنگ است اما تحت تأثیر نور خورشید یا عوامل احیاکننده (Reducing agent) به رنگ سیاه در می‌آید، به علاوه رسوب سولفید نقره باعث سیاه شدن ضایعات پوسیدگی می‌شود. بسیاری از کودکان و والدین آن‌ها از این اثر منفی بر روی زیبایی راضی نیستند (۱۳). SDF می‌تواند بر روی لباس‌ها و پوست بدن لکه به جای گذارد. هرچند منجر به آسیب یا درد بر روی پوست نمی‌شود، اما لکه ناشی از آن به راحتی محو و شسته نمی‌شود.

محلول SDF دارای طعم فلزی است که خوشایند نمی‌باشد، به علاوه التهاب لثه و غشای مخاطی ممکن است به همراه کاربرد آن دیده شود، اما باعث آسیب پالپی شدید یا واکنش شدید پالپ نمی‌شود. در بسیاری از موارد با کاربرد SDF بافت‌های تحت تأثیر واقع شده سفید می‌شوند (۱۰، ۱۱)، اما تغییرات ناشی از SDF بر روی آنها قابل برگشت است. سوختگی (White mark) ناشی از SDF بر روی لثه معمولاً در عرض ۱ تا ۲ روز برطرف می‌شود (۱۴، ۱۵). از دیگر معایب SDF، حساسیت آن به نور می‌باشد، بنابراین باید در ظروف تیره رنگ یا اوپک نگهداری شود (۱).

توانایی SDF در توقف پوسیدگی‌های عاجی

SDF پوسیدگی‌های عاجی را رمینرالیزه می‌کند و ریزسختی (Microhardness) آن را افزایش می‌دهد. برخلاف آنچه مطالعات بالینی نشان داده‌اند که SDF در متوقف کردن پوسیدگی‌های عاجی مؤثر است، مکانیسم آن به طور واضح مشخص نیست (۲۱).

توانایی SDF برای توقف پوسیدگی‌ها با اثرات آلی و غیرآلی SDF و در نتیجه تشکیل CaF_2 ، Ag_3PO_4 و Ag-Protein بر روی سطح دندان ارتباط دارد. Ag-Protein از رشد برخی باکتری‌های پوسیدگی‌زا (Cariogenic) جلوگیری و مانع تشکیل پلاک دندانی می‌شود. CaF_2 نوعی عمل حفاظتی بر روی مینا انجام می‌دهد و به عنوان منبعی از فلوراید بر روی سطح مینا عمل می‌کند (۲۲).

یک کارآزمایی بالینی ۳۰ ماهه که در سال ۲۰۰۲ توسط Chu و همکاران (۲۳) انجام شد موفقیت بالایی را برای کاربرد SDF گزارش نمود. در این مطالعه ۳۷۶ کودک پیش‌دبستانی چینی که دچار پوسیدگی در دندان‌های قدامی شیری ماگزیلا بودند شرکت داشتند. این کودکان در ۵ گروه تقسیم شدند: ۱- برداشتن پوسیدگی + کاربرد SDF ۳۸٪ هر ۱۲ ماه یکبار، ۲- کاربرد SDF هر ۱۲ ماه یکبار، ۳- برداشتن پوسیدگی + کاربرد وارنیش NaF ۵٪ هر ۳ ماه یکبار، ۴- کاربرد وارنیش NaF ۵٪ هر ۳ ماه یکبار، ۵- گروه کنترل.

آنها متوجه شدند کاربرد سالانه SDF در توقف پوسیدگی‌های عاجی مؤثرتر از کاربرد هر ۳ ماه یکبار وارنیش فلوراید است؛ به علاوه برداشت پوسیدگی باعث بهبود اثر وارنیش و SDF نمی‌شد. هرچند برداشت پوسیدگی قبل از کاربرد وارنیش باعث کاهش نسبت پوسیدگی‌های متوقف شده‌ای می‌شد که دچار تغییر رنگ سیاه می‌شدند، اما در مورد SDF این اثر وجود نداشت.

مطالعه‌ای توسط Houpt (۲۴) در سال ۲۰۱۱ بر روی ۹۷۶ کودک کودکان دبستانی و کودکان دبستانی ۳ تا ۹ سال انجام شد. در این مطالعه بچه‌ها به ۴ گروه تقسیم شدند: ۱- کاربرد SDF ۳۸٪ و سپس اسید تانیک موجود در چای به عنوان عامل

کاهنده، ۲- کاربرد SDF به تنهایی، ۳- کاربرد SDF ۱۲٪، ۴- گروه کنترل بدون کاربرد SDF.

نتیجه این مطالعه نشان داد SDF ۳۸٪ در توقف پوسیدگی‌های عاجی مؤثر است، البته تأثیر آن با گذشت زمان کاهش می‌یابد. به علاوه محققان این مطالعه عنوان کردند مزیت اضافه‌ای در کاربرد اسید تانیک مشاهده نمی‌شود. همچنین غلظت پایین‌تر SDF یعنی غلظت ۱۲٪ آن اثر ضدپوسیدگی ندارد.

Braga و همکاران (۲۲) در سال ۲۰۰۹ در طی مطالعه‌ای بر روی ۶۶ ضایعه اولیه (Incipient) مولرهای اول دائمی کودکان ۵-۷ ساله، کاربرد ۳ تکنیک غیرتهاجمی GIC، Cross Tooth-Brushing Technique (CTT) و SDF را مورد بررسی قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که توقف پوسیدگی در گروه SDF پس از دوره‌های ۳ و ۶ ماهه به طور قابل توجهی بیشتر از ۲ گروه دیگر بود. در عین حال پس از ۱۸ و ۳۰ ماه بین ۳ گروه مورد مطالعه در میزان متوقف کردن پوسیدگی تفاوت قابل ملاحظه‌ای وجود نداشت.

یک مطالعه کارآزمایی بالینی ۳۶ ماهه در کوبا بر روی دندان‌های کانین، مولر شیری و دندان‌های مولر اول دائمی انجام شد. در این مطالعه ۷۷٪ پوسیدگی‌های فعال عاجی با کاربرد ۶ ماه یکبار SDF متوقف شدند.

هرچند SDF بر روی هر دو سیستم دندانی شیری و دائمی مؤثر است، نشان داده شده است که تأثیر آن بر روی دندان‌های شیری بیشتر است (۱۴). علت این امر می‌تواند به علت مینای نازکتر و توبول‌های عاجی شبیه حرف S دندان‌های شیری باشد (۱۴، ۲۵).

تأثیر SDF بر روی بیوفیلم باکتریایی

برای شروع و پیشرفت پوسیدگی دندانی وجود بیوفیلم ضروری است. مطالعات اخیر ویژگی ضد میکروبی SDF بر علیه باکتری‌های *Streptococcus mutans* و *Actinomyces naeslundii* را مطرح کرده‌اند (۲۱). SDF بر علیه استرپتوکوک فکاليس که توانایی نفوذ به عاج را دارد

مؤثر است (۲۶).

تخریب ماتریکس ارگانیک عمدتاً توسط کلاژنازهای باکتریایی صورت می‌گیرد. بعدها Kawasaki و Featherstone نشان دادند کلاژنازهای باکتریایی با کاهش pH در طی دمنرالیزاسیون غیرفعال می‌شوند و بنابراین آنها نمی‌توانند عامل تخریب عمده ماتریکس آلی عاج باشند (۲۷).

جدا از مطالعات بالینی، تحقیقات آزمایشگاهی نیز برای بررسی اثر ضد پوسیدگی SDF بر روی مینا انجام شده‌اند. بیشتر مطالعات لابراتواری بر مقدار مینرال‌هایی مانند کلسیم و فسفات تمرکز کرده‌اند، در صورتی که هر دو فرآیند دمنرالیزاسیون هیدروکسی آپاتیت و دژنره شدن ماتریکس ارگانیک در پیشرفت پوسیدگی‌های عاجی دخیل هستند. به نظر می‌رسد آنزیم‌های باکتریایی مانند کلاژنازها مسؤؤل تخریب ماتریکس ارگانیک می‌باشند. مطالعات جدید نشان داده‌اند ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) نقش مهمی در دژنراسیون آنزیمی عاج دارند (۲۱).

MMPها اندوپپتییدازهایی وابسته به فلز (Metal-dependent) هستند که به طور معمول به عنوان ماتریکسین شناخته می‌شوند (۲۸). آنها معمولاً به صورت زیموژن‌های غیرفعال (Inactive zymogens) هستند و می‌توانند توسط پروتئینازها، مواد شیمیایی و در پوسیدگی‌ها توسط pH پایین محیط فعال شوند (۲۱).

در حضور یون روی (Zn^{2+}) که به عنوان کوفاکتور عمل می‌کند، MMPها دژنراسیون نسبی همه مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی را میانجی‌گری می‌کنند. مشخص شده است که MMPها در ماتریکس عاجی یا در بزاق وجود دارند. آنها می‌توانند توسط محیط اسیدی یا لاکتات آزاد شده از باکتری‌های کاریوژنیک فعال شوند (۲۱). MMP-8 (نوتروفیل کلاژناز) قادر به دژنره کردن کلاژن‌های فیبریلار سه حلقه‌ای (Triple-helical) به قطعات یک چهارم و سه چهارم مشخص است. MMP-2 و MMP-9 ژلاتینازهایی هستند که کلاژن نوع ۴ را دژنره می‌کنند. نشان داده شده است که فعال شدن MMP-2، MMP-8 و MMP-9 نقش مهمی در شکستن کلاژن در روند پوسیدگی‌های عاجی دارند. به طوری که، ممانعت از فعالیت MMPها ممکن است باعث توقف

Knight و همکاران (۸) در سال ۲۰۰۹ طی مطالعه‌ای تشکیل بیوفیلم باکتریایی را با کاربرد SDF و سپس دید پتاسیم، کاربرد SDF به تنهایی، کاربرد دید پتاسیم به تنهایی و گروه کنترل بر روی نمونه‌های دمنرالیزه شده با هم مقایسه نمودند. بیوفیلم استرپتوکوک موتانس بر روی نمونه‌های گروه کنترل و گروهی که از دید پتاسیم به تنهایی استفاده شده بود مشاهده گردید، اما در ۲ گروه دیگر بیوفیلم واضحی تشکیل نشد. بسته به غلظت، KI می‌تواند برای باکتریها کشنده باشد و با فرآیند متابولیک آنها مداخله کند.

Knight و همکاران (۳) در سال ۲۰۰۵، یک مطالعه آزمایشگاهی را برای تعیین میزان نفوذ (Permeability) استرپتوکوک موتانس به عاج دمنرالیزه شده پس از کاربرد فلورید نقره و دید پتاسیم به تنهایی و در ترکیب با هم انجام دادند. این مطالعه نشان داد که مواد کاربردی بر روی عاج نمی‌توانند از نفوذ استرپتوکوک موتانس جلوگیری کنند، هرچند کاهش قابل‌توجهی در دانسیته نوری (Optical density) نمونه‌های درمان شده با AgF/KI و AgF در مقایسه با گروه‌های کنترل مشاهده شد. به علاوه کمترین دانسیته نوری در نمونه‌های درمان شده با AgF/KI دیده شد، اما تفاوت قابل‌توجهی بین نمونه‌های درمان شده با AgF و AgF/KI مشاهده نشد که مشخص می‌سازد کاربرد دیدپتاسیم بر روی AgF با اثرات AgF تداخل نمی‌کند.

حساسیت باکتری‌ها به SDF حتی پس از کاهش غلظت SDF به یک دهم دوز بالینی آن (۳/۸ wt%) در آزمایشگاه گزارش شده است (۲۶).

کاهش تعداد باکتری‌ها با برداشتن پوسیدگی اثر متوقف‌سازی پوسیدگی SDF را افزایش نمی‌دهد، علت این امر قوی بودن SDF و اثر وابسته به دوز آن می‌باشد (۱۰).

تأثیر SDF بر ماتریکس متالوپروتئینازها

مکانیسم پوسیدگی در مینا و عاج با هم تفاوت دارد زیرا عاج دارای ۳۰٪ حجمی ماتریکس آلی است. در گذشته تصور می‌شد

عرضه شده است. Saforide حاوی ۳۸۰ میلی‌گرم SDF محلول در آب در یک میلی‌لیتر محلول آبی و به عبارت دیگر حاوی ۴۴۸۰۰ ppm یون فلوراید می‌باشد. SDF در آمریکای جنوبی با نام (Laboratorios NaF, Buenos Aires, Fluoroplat Argentina) و (Polidental, Rio de Janeiro, Brazil) و Safluoride di walter وارد بازار شده است (۱)؛ همچنین محصولی با نام Ancarie Cariostatico در دو غلظت ۱۲٪ و ۳۰٪ در آمریکای جنوبی به فروش می‌رسد (۳۲). یک محلول ۳۸٪ SDF نیز در استرالیا در دسترس است (Creighton Phamceutical, Sydney, Australia) (۱).

هرچند یک مقاله در American Journal به استفاده از SDF در جنوب کالیفرنیا اشاره کرده است، SDF در آمریکا و کشورهای اروپایی، به طور گسترده استفاده نمی‌شود. این ماده توسط مؤسسه غذا و داروی آمریکا تأیید نشده است (۳۲).

کاربرد SDF

برای کاربرد SDF در مقالات دندانپزشکی برنامه یا پروتکل جامعی موجود نیست اما بیشتر مطالعات انجام شده SDF را یک بار در سال استفاده کرده‌اند (۱). Zhi و همکاران (۳۳) در سال ۲۰۱۲ اثر کاربرد سالانه SDF موضعی، کاربرد دو بار در سال SDF موضعی و کاربرد High fluoride-releasing GI در توقف پوسیدگی‌های عاجی دندان‌های شیری را طی مطالعه‌ای *in vivo* مقایسه کردند. آنها اظهار نمودند کاربرد سالانه SDF و High fluoride-releasing GI باعث توقف پوسیدگی‌های فعال عاجی می‌شود، با این وجود کاربرد GI از نظر زیبایی بهتر است و غلظت بالایی از فلوراید را در روز اول آزاد می‌کند (۳۳، ۳۴). به علاوه افزایش کاربرد SDF به صورت دو بار در سال سرعت توقف پوسیدگی‌ها را نسبت به کاربرد سالانه آن افزایش می‌دهد (۳۳). با توجه به آن که کودکان با ریسک پوسیدگی بالا نیاز به کاربرد بیشتر فلوراید دارند کاربرد دو بار در سال SDF منطبق با نیاز آن‌ها می‌باشد (۱۵، ۳۳، ۳۵). برای اینکه کاربرد SDF ایمن باشد و به علاوه اثرات

پوسیدگی‌ها شود، برخی محققین مطرح کرده‌اند که شاید MMP‌های موجود در ماتریکس عاجی و یا بزاق میزبان در فرآیند پوسیدگی‌های عاجی نقش مهمی داشته باشند. کلاژن‌ها توسط MMP-8 به پپتیدهایی با طول یک چهارم و سه چهارم دژره می‌شوند، سپس این پپتیدها توسط ژلاتینازهای MMP-2 و MMP-9 دچار دژراسیون مجدد می‌شوند (۲۹). MMP-8 (نوتروفیل کلاژناز) کلاژن‌های تایپ I، II و III را می‌شکند. آنها قادر به هضم دیگر ماتریکس‌های خارج سلولی و مولکول‌های ماتریکس غیر خارج سلولی نیز می‌باشند. MMP-2 (ژلاتیناز A) و MMP-9 (ژلاتیناز B) نه تنها مولکول‌های کلاژن دناتوره را دژره می‌کنند، بلکه دیگر پروتئین‌ها را نیز با درجه کمتری تحت تأثیر قرار می‌دهند (۳۰).

یک مطالعه بالینی بر روی مولرهای Rat کاهش قابل توجه پیشرفت پوسیدگی‌های عاجی را با مهارکننده‌های MMP از طریق اثر بر MMP‌های بزاق نشان داده است (۳۱).

مطالعه Mei و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان داد SDF ۳۸٪ دارای بیشترین اثر مهارکننده و SDF ۱۲٪ دارای کمترین اثر مهارکننده بر روی MMP-2، MMP-8، MMP-9 می‌باشد؛ به علاوه SDF ۳۸٪ دارای اثر مهارکننده بیشتری نسبت به ۴۲٪ AgNO₃ و ۱۰٪ NaF می‌باشد (۲۱).

محصولات SDF

سال‌های متعددی است که SDF در بسیاری از کشورها مانند چین و استرالیا به کار می‌رود. در ژاپن برای مدت ۴۰ سال است که SDF توسط مجمع داروسازی مرکزی وزارت بهداشت (Central Pharmaceutical Council of the Ministry of Health & Welfare) مورد تأیید می‌باشد (۱). همچنین استفاده از SDF برای کودکان با استعداد به پوسیدگی متوسط تا شدید از زمان رویش اولین دندان تا سه سالگی توسط برنامه کمک رسانی برزیل (Brazilian assistance program) تأیید شده است (۷). SDF به صورت تجاری در غلظت ۳۸٪ در دسترس است و توسط شرکت ژاپنی به نام Saforide (Toyo Seiyaku Kasei Ltd, Osaka, Japan) به بازار

گاوی می‌شود (۳۸).

اخیراً گزارش شده است که کاربرد لیزر Nd:YAG پس از استفاده SDF سبب افزایش مقاومت دندان‌های درمان ریشه شده به شکستگی می‌شود (۳۹).

یون‌های فلوراید می‌توانند با یون‌های کلسیم آزاد واکنش دهند و با تشکیل فلورید کلسیم توبولهای عاجی را مسدود کنند (۴۰). مطالعه Craig و همکاران (۲۰۱۲) قابلیت ترکیب SDF و دید پتاسیم را در برطرف کردن حساسیت عاجی نشان داد (۴۱)؛ در صورتیکه در مطالعه Castillo و همکاران در سال ۲۰۱۱ ادعا شد SDF به تنهایی باعث برطرف کردن حساسیت عاجی می‌شود (۴۲).

مشخص شده است که سطوح درمان شده با SDF به میزان قابل توجهی دارای استحکام باند کششی پایین‌تری نسبت به عاج حاوی دو نوع سمان ادهزیو رزین، Panavia Fluoro Cement و Super-bond C&B می‌باشد. علت این امر واکنش شیمیایی و فیزیکی SDF با کلسیم آلبومین می‌باشد که مانع نفوذ منومر رزینی می‌شود (۴۳). در مطالعه‌ای دیگر SDF تأثیری بر استحکام باند عاج با کاربرد سمان گلاس آینومر نداشت. در این مطالعه بعد از کاربرد SDF از دید پتاسیم استفاده شده بود (۴۴).

Quock و همکاران (۳۲) در سال ۲۰۱۲ تأثیر SDF ۱۲٪ و ۳۰٪ بر استحکام کششی کامپوزیت رزین به عاج را با کاربرد دو نوع باندینگ سلف اچ و اچ و شستشو (Etch-and-rinse) طی مطالعه‌ای آزمایشگاهی سنجیدند. نتایج این مطالعه نشان داد SDF استحکام کششی کامپوزیت رزین به عاج را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد. به علاوه بین گروه‌های ترمیم شده با دو نوع باندینگ سلف اچ و اچ و شستشو تفاوت قابل ملاحظه‌ای مشاهده نشد، هرچند درمان قبلی با SDF ۱۲٪ استحکام کششی کمتری را در گروه سلف اچ نسبت به اچ و شستشو نشان می‌داد که شاید به دلیل وجود ترکیب هیدروفلوریک اسید در SDF باشد که منجر به اثر مضاعف اسید فسفریک بر روی عاج شده و استحکام باند را افزایش می‌دهد. طبق نتایج این مطالعه می‌توان گفت به هنگام ترمیم با کامپوزیت رزین کاربرد

جلوگیری‌کننده از پوسیدگی نیز داشته باشد دوز به کار رفته SDF تقریباً یک قطره برای حداقل یک دقیقه در هر کوادرانت می‌باشد که با برس بر روی سطوح دندان‌ها به کار می‌رود و سپس شسته می‌شود (۳۲).

تفاوت تأثیر SDF بر روی مینا و عاج

Delbem و همکاران (۳۶) در سال ۲۰۰۶ با انجام مطالعه‌ای به روی نمونه‌های مینایی دندان گاو تأثیر وارنیش فلوراید و SDF را بر روی مینای دمنیرالیزه بررسی کردند. ۳ گروه در این مطالعه شرکت داشتند: نمونه‌های درمان شده با وارنیش فلوراید (V)، نمونه‌های درمان شده با SDF (D) و نمونه‌های کنترل. نمونه‌ها در آنکوباتور تحت چرخه‌های pH قرار گرفتند تا محیط دهان بازسازی شود و سپس توسط آزمایش ریزسختی (Microhardness) میزان از دست رفتن سختی سطح و مینرال‌های سطحی اندازه‌گیری شد. نتایج نشان داد فلوراید آزاد شده توسط وارنیش واکنش بیشتری با مینای صاف انجام می‌دهد و بنابراین نسبت به SDF منجر به حذف مواد معدنی کمتری می‌شود. علت این امر ساختار مینا است، زیرا عاج در مقایسه با ساختار مینا دارای پروتئین، کربنات و فسفات بیشتری برای واکنش با SDF می‌باشد. بنابراین به نظر می‌رسد تأثیر SDF بر سطوح عاجی و تأثیر وارنیش فلوراید بر روی مینا بیشتر باشد.

مطالعه‌ای آزمایشگاهی نشان داد SDF تا عمق ۲۵ میکرونی مینا نفوذ می‌کند. SDF حدود ۲ تا ۳ برابر نسبت به ترکیباتی چون NaF ، NaFPO_4 یا SnF_2 در مینا فلوراید به جا می‌گذارد (۳۷).

کارایی SDF در موارد دیگر

فعالیت ضد میکروبی SDF بر علیه *Actinomyces naeslundii* توانایی آن را بر علیه پوسیدگی‌های سطح ریشه نوید داده است (۹). مطالعه‌ای آزمایشگاهی در ژاپن نشان داد SDF باعث افزایش استحکام باند سمان گلاس آینومر به عاج دندان‌های

SDF ساده، دارای هزینه کم و بدون نیاز به متخصصین دندانپزشکی می‌باشد. به علاوه در کودکان کم سن و غیرهمکار قابل استفاده است. مهم‌ترین مشکل SDF برجای گذاشتن لکه‌های سیاه بر روی دندان‌ها می‌باشد که برای بیماران ناخوشایند است. با توجه به مکانیسم عمل SDF، مطالعات دیگری برای بررسی درمان با SDF قبل از درمانهای ترمیمی پیشنهاد می‌شود.

باندینگ اچ و شستشو بعد از کاربرد SDF مناسبتر از کاربرد باندینگ سلف اچ است.

نتیجه گیری

مطالعات بسیاری کفایت SDF را در توقف پوسیدگی‌های عاجی و کنترل پوسیدگی‌های جدید تصدیق کرده‌اند. کاربرد

منابع:

- 1- Chu CH, Lo EC. Promoting caries arrest in children with silver diamine fluoride: a review. *Oral Health Prev Dent.* 2008;6(4):315-21.
- 2- Yee R, Holmgren C, Mulder J, Lama D, Walker D, van Palenstein Helderman W. Efficacy of silver diamine fluoride for Arresting Caries Treatment. *J Dent Res.* 2009;88(7):644-7.
- 3- Knight GM, McIntyre JM, Craig GG, Mulyani, Zilm PS, Gully NJ. An in vitro model to measure the effect of a silver fluoride and potassium iodide treatment on the permeability of demineralized dentine to *Streptococcus mutans*. *Aust Dent J.* 2005;50(4):242-5.
- 4- Quock RL, Patel SA, Falcao FA, Barros JA. Is a drill-less dental filling possible? *Med Hypotheses.* 2011;77(3):315-7.
- 5- Dos Santos AP, Nadanovsky P, de Oliveira BH. A systematic review and meta-analysis of the effects of fluoride toothpastes on the prevention of dental caries in the primary dentition of preschool children. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2013;41(1):1-12.
- 6- Zero DT. Dentifrices, mouthwashes, and remineralization/caries arrestment strategies. *BMC Oral Health.* 2006;6 Suppl 1:S9.
- 7- Peng JJ, Botelho MG, Matinlinna JP. Silver compounds used in dentistry for caries management: a review. *J Dent.* 2012;40(7):531-41.
- 8- Knight GM, McIntyre JM, Craig GG, Mulyani, Zilm PS, Gully NJ. Inability to form a biofilm of *Streptococcus mutans* on silver fluoride- and potassium iodide-treated demineralized dentin. *Quintessence Int.* 2009;40(2):155-61.
- 9- Chu CH, Mei L, Seneviratne CJ, Lo EC. Effects of silver diamine fluoride on dentine carious lesions induced by *Streptococcus mutans* and *Actinomyces naeslundii* biofilms. *Int J Paediatr Dent.* 2012;22(1):2-10.
- 10- Chen A, Cho M, Kichler S, Lam J, Liaque A, Sultan S. Silver diamine fluoride: An alternative to topical fluorides. *JCDA.* 2012;1-19.
- 11- Lou YL, Botelho MG, Darvell BW. Reaction of silver diamine fluoride with hydroxyapatite and protein. *J Dent.* 2011;39(9):612-8.
- 12- Bedi R, Infirri JS. *Oral Health Care in Disadvantaged Communities.* London: FDI World Dental Press, 1999.
- 13- Gotjamanos T, Afonso F. Unacceptably high levels of fluoride in commercial preparations of silver fluoride. *Aust Dent J.* 1997;42(1):52-3.
- 14- Llodra JC, Rodriguez A, Ferrer B, Menardia V, Ramos T, Morato M. Efficacy of silver diamine fluoride for caries reduction in primary teeth and first permanent molars of schoolchildren: 36-month clinical trial. *J Dent Res.* 2005;84(8):721-4.
- 15- American Dental Association Council on Scientific Affairs. Professionally applied topical fluoride: evidence-based clinical recommendations. *J Dent Educ.* 2007;71(3):393-402.
- 16- Whitford GM. Fluoride in dental products: safety considerations. *J Dent Res.* 1987;66(5):1056-60.
- 17- Craig GG, Powell KR, Cooper MH. Caries progression in primary molars: 24-month results from a minimal treatment programme. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1981;9(6):260-5.
- 18- Suge T, Kawasaki A, Ishikawa K, Matsuo T, Ebisu S. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion. *Dent Mater.* 2008;24(2):192-8.
- 19- Suge T, Kawasaki A, Ishikawa K, Matsuo T, Ebisu S. Effect of ammonium hexafluorosilicate on dentin tubule occlusion for the treatment of dentin hypersensitivity. *Am J Dent.* 2006;19(4):248-52.
- 20- Kawasaki A, Suge T, Ishikawa K, Ozaki K, Matsuo T, Ebisu S. Ammonium hexafluorosilicate increased acid resistance of bovine enamel and dentine. *J Mater Sci Mater Med.* 2005; 16(5): 461-6.
- 21- Mei ML, Li QL, Chu CH, Yiu CK, Lo EC. The inhibitory effects of silver diamine fluoride at different concentrations on matrix metalloproteinases. *Dent Mater.* 2012;28(8):903-8.
- 22- Braga MM, Mendes FM, De Benedetto MS, Imparato JC. Effect of silver diamine fluoride on incipient caries lesions in erupting permanent first molars: a pilot study. *J Dent Child (Chic).* 2009;76(1):28-33.
- 23- Chu CH, Lo EC, Lin HC. Effectiveness of silver diamine fluoride and sodium fluoride varnish in arresting dentin caries in Chinese pre-school children. *J Dent Res.* 2002;81(11):767-70.
- 24- Houpt M. Topical application of silver diamine fluoride may arrest dental caries. *J Evid Based Dent Pract.* 2011;11(1):54-5.
- 25- Chowdhary N, Subba Reddy VV. Dentin comparison in primary and permanent molars under transmitted and polarised light microscopy: an in vitro study. *J Indian Soc Pedod Prev*

- Dent. 2010;28(3):167-72.
- 26- Hiraishi N, Yiu CK, King NM, Tagami J, Tay FR. Antimicrobial efficacy of 3.8% silver diamine fluoride and its effect on root dentin. *J Endod.* 2010;36(6):1026-9.
- 27- Kawasaki K, Featherstone JD. Effects of collagenase on root demineralization. *J Dent Res.* 1997;76(1):588-95.
- 28- Souza AP, Gerlach RF, Line SR. Inhibition of human gelatinases by metals released from dental amalgam. *Biomaterials.* 2001;22(14):2025-30.
- 29- Chaussain-Miller C, Fioretti F, Goldberg M, Menashi S. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in human caries. *J Dent Res.* 2006;85(1):22-32.
- 30- Hannas AR, Pereira JC, Granjeiro JM, Tjäderhane L. The role of matrix metalloproteinases in the oral environment. *Acta Odontol Scand.* 2007;65(1):1-13.
- 31- Sulkala M, Wahlgren J, Larmas M, Sorsa T, Teronen O, Salo T, Tjäderhane L. The effects of MMP inhibitors on human salivary MMP activity and caries progression in rats. *J Dent Res.* 2001;80(6):1545-9.
- 32- Quock R, Barros J, Yang S, Patel S. Effect of Silver Diamine Fluoride on Microtensile Bond Strength to Dentin. *Oper Dent.* 2012;37(6):610-6.
- 33- Zhi QH, Lo EC, Lin HC. Randomized clinical trial on effectiveness of silver diamine fluoride and glass ionomer in arresting dentine caries in preschool children. *J Dent.* 2012;40(11):962-7.
- 34- Bayrak S, Tunc ES, Aksoy A, Ertas E, Guvenc D, Ozer S. Fluoride release and recharge from different materials used as fissure sealants. *Eur J Dent.* 2010;4(3):245-50.
- 35- Azarpazhooh A, Main PA. Fluoride varnish in the prevention of dental caries in children and adolescents: a systematic review. *J Can Dent Assoc.* 2008;74(1):73-9.
- 36- Delbem AC, Bergamaschi M, Sasaki KT, Cunha RF. Effect of fluoridated varnish and silver diamine fluoride solution on enamel demineralization: pH-cycling study. *J Appl Oral Sci.* 2006;14(2):88-92.
- 37- Rosenblatt A, Stamford TC, Niederman R. Silver diamine fluoride: a caries "silver-fluoride bullet". *J Dent Res.* 2009;88(2):116-25.
- 38- Yamaga M, Koide T, Hieda T. Adhesiveness of glass ionomer cement containing tannin-fluoride preparation (HY agent) to dentin--an evaluation of adding various ratios of HY agent and combination with application diammine silver fluoride. *Dent Mater J.* 1993;12(1):36-44.
- 39- Yokoyama K, Kimura Y, Matsumoto K, Fujishima A, Miyazaki T. Preventive effect of tooth fracture by pulsed Nd:YAG laser irradiation with diamine silver fluoride solution. *J Clin Laser Med Surg.* 2001;19(6):315-8.
- 40- Thrash WJ, Jones DL, Dodds WJ. Effect of a fluoride solution on dentinal hypersensitivity. *Am J Dent.* 1992;5(6):299-302.
- 41- Craig G, Knight G, McIntyre J. Clinical evaluation of diamine silver fluoride/potassium iodide as a dentine desensitizing agent. A pilot study. *Aust Dent J.* 2012;57(3):308-11.
- 42- Castillo JL, Rivera S, Aparicio T, Lazo R, Aw TC, Mancl LL, Milgrom P. The short-term effects of diammine silver fluoride on tooth sensitivity: a randomized controlled trial. *J Dent Res.* 2011;90(2):203-8.
- 43- Soeno K, Taira Y, Matsumura H, Atsuta M. Effect of desensitizers on bond strength of adhesive luting agents to dentin. *J Oral Rehabil.* 2001;28(12):1122-8.
- 44- Knight GM, McIntyre JM, Mulyani. The effect of silver fluoride and potassium iodide on the bond strength of auto cure glass ionomer cement to dentine. *Aust Dent J.* 2006;51(1):42-5.