

Uporaba i značaj srebra u dentalnoj medicini

Frauenheim, Thomas

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Dental Medicine and Health Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:243:296648>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-08-08**

Repository / Repozitorij:

[Faculty of Dental Medicine and Health Osijek
Repository](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
FAKULTET ZA DENTALNU MEDICINU I ZDRAVSTVO
OSIJEK

Preddiplomski sveučilišni studij Dentalna higijena

THOMAS FRAUENHEIM

UPORABA I ZNAČAJ SREBRA U
DENTALNOJ HIGIJENI

Završni rad

Osijek 2021.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
FAKULTET ZA DENTALNU MEDICINU I ZDRAVSTVO
OSIJEK**

Preddiplomski sveučilišni studij Dentalna higijena

THOMAS FRAUENHEIM

**UPORABA I ZNAČAJ SREBRA U
DENTALNOJ HIGIJENI**

Završni rad

Osijek 2021.

Rad je ostvaren u : Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek

Mentorica rada : doc.dr.sc. Jasminka Talapko, dipl.ing.

Rad ima 40 listova, 0 tablicu i 0 slika.

SADRŽAJ:

1. UVOD:.....	1
1.1 Srebro kroz povijest	1
1.2 Uporaba iona srebra u medicini	1
1.2.1 Uloga srebra u bakteriologiji	2
1.2.2 Uloga srebra u virologiji	2
1.3 Infekcije usne šupljine	3
1.3.1 Virusne Infekcije	3
1.3.2 Gljivične infekcije sluznice ušne šupljine	4
1.3.3 Bakterijske infekcije sluznice usne šupljine	6
1.3.4 .Infekcije žlijezda slinovnica	7
2. POSTUPCI	8
3. UPORABA I ZNAČAJ SREBRA U DENTALNOJ HIGIJENI	9
3.1 Uloga srebra u dentalnoj higijeni	9
3.2. Mehanizam djelovanja srebra na mikroorganizme	10
3.3 Antiseptici i dezinficijensi	10
3.3.1 Interakcija Vodikovog peroksida sa nanočesticama srebra	11
3.3.2 Interakcija Klorheksidina sa nanočesticama srebra	12
3.3.3 Usporedba djelovanja Povidon Jodida s djelovanjem srebra u dentalnoj higijeni	13
3.3.4 Srebrov nitrat	13
4. ULOGA I VAŽNOST ISTRAŽIVANJA ZNAČAJA SREBRA U DENTALNOJ HIGIJENI	15

4.1 Mikroflora usne šupljine	15
4.2. Zubni plak	17
4.2.1. Djelovanje nanočestica srebra na sprječavanje nastanka dentalnog plaka ...	18
4.3 Uloga Srebrov diamin fluorida u sprječavanju nastanka karijesa	21
5. ZAKLJUČAK	25
6. SAŽETAK	26
7. SUMMARY	27
8. LITERATURA	28
9. ŽIVOTOPIS	34

POPIS KRATICA

AAPD – Američka akademija za dječju stomatologiju

AgNP – nanočestice srebra

BŠSU – bolest šake stopala i usta

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

CHX – klorheksidin

EBV – Epstein Barrov virus

GTF – glukoziltransferaza

HIV – virus humane imunodeficijencije

NACP-Nag – nanokompozit kalcijeva fosfata i srebra

RDHAP – registrirani dentalni higijeničari u alternativnoj praksi

RNK – ribonukleinska kiselina

SDF – srebrov diamin fluorid

TBC – tuberkuloza

VHS – virus herpes simplex

VVZ – virus varicella zoster

1. UVOD:

1.1 Srebro kroz povijest

Srebro je kroz povijest imalo važnu ulogu u mnogim područjima zbog svojih specifičnih karakteristika. Uporaba srebra datira još iz vremena starih Rimljana i Grka kada se koristilo kao sredstvo za dezinfekciju vode i zalihe hrane. Osim što se koristilo za dezinfekciju, srebro se u tom razdoblju koristilo i u medicinske svrhe poput tretiranje opeklima i rana (1,2).

U Kini uporaba srebra datira još iz 659. g. gdje se koristilo i zbog antimikrobnih učinaka. Otopina srebrova nitrata se, bez boje i mirisa, koristila u liječenju pupčanih granuloma i bradavica. U 19. st. otopina srebrova nitrata koristila se u liječenju spolnih bolesti. Otopina od 1-postotnog srebrova nitrata koristila se kao kapi za oči kod novorođenčadi, a s ciljem sprječavanja prijenosa gonoreje s majke na dijete tijekom poroda. Zbog svog antimikrobnog učinka, niske toksičnosti te malog broja rezistentnih bakterija, srebrov nitrat koristio se sve do 50-ih godina 20. st. kada ga zamjenjuju penicilin i ostali antibiotici (3).

Srebro je kroz povijest poznato kao dragocjen metal – od njega su se pravili razni ornamenti, koristilo se kao nakit, upotrebljavalo za izradu pribora za jelo i piće i kao novčana jedinica (4). Srebro se zbog svojih antimikrobnih učinaka koristilo u protetskoj terapiji, rekonstruktivnoj ortopedskoj kirurgiji, u izradu katetera i kirurških instrumenata (5).

1.2 Uporaba iona srebra u medicini

Razvijanjem biotehnologije došlo je do uporabe iona srebra u medicini, što je rezultiralo smanjenem rizika od infekcija i poboljšanja higijenskih mjera. Čestice srebra mogu se ionizirati u prisutnosti vode, tjelesnih tekućina i ekskudata tkiva. Oni su biološki aktivni i spremni za interakciju s proteinima, ostacima aminokiselina, slobodnim anionima i receptorima na membrani stanica eukariota i sisavaca (5).

Srebro posjeduje svojstvo niske toksičnosti u ljudskom tijelu te predstavlja minimalan rizik ako se unese inhalacijom, ingestijom ili kontaktnim putovima. Dugotrajna inhalacija ili ingestija preparata srebra može dovesti do depozita čestica metala srebra ili srebrova sulfida (Ag_2S) u koži što može izazvati argiriju. Takvi slučajevi nisu letalni, ali su estetski

nepoželjni. Srebro se apsorbira u ljudsko tijelo i ulazi u sistemsku cirkulaciju kao proteinski kompleks koji će se razgraditi u jetri i bubrezima (5).

1.2.1 Uloga srebra u bakteriologiji

U današnje se vrijeme suočavamo s povećanim brojem multirezistentnih patogenih mikroorganizama. Infekcije uzrokovane multirezistentnim bakterijama mogu dovesti do značajnog porasta mortaliteta, morbiditeta te cijene produženog liječenja. Zbog toga je prioritet u ovom području razviti, modificirati ili istražiti materijale koji sadrže baktericidni potencijal u sprječavanju razvoja multirezistentnih bakterija (6).

Srebro se u raznim spojevima koristilo za liječenje nekoliko bakterijskih infekcija u tradicionalnoj medicini. Dok se u današnje vrijeme javljaju bakterije s izraženom rezistencijom na antibiotike, nanočestice srebra zbog baktericidnog potencijala predstavljaju novu mogućnost u liječenju multirezistentnih bakterija (7). Nanočestice srebra pokazale su dobar antibakterijski učinak na gram+ i gram- bakterije (*Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* i *Streptomyces laurentii*). Dokazano je da nanočestice srebra imaju i dobar antifungicidni učinak na *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Fusarium soleni* (8). Ampicilin s nanočesticama srebra upotrebljava se za osjetljive i multirezistentne bakterije zbog njegova dualnog svojstva antibiotika i srebra. Ispostavilo se da nakon 15 uspješnih ciklusa izlaganja na bakterijskim sojevima, nije nastala rezistencija na lijek (9).

1.2.2 Uloga srebra u virologiji

Osim baktericidnog učinka nanočestice srebra posjeduju i antiviralno djelovanje. Virusne infekcije u današnje vrijeme stvaraju velike globalne poteškoće, a razlog je tome što se pojavljuje sve više multirezistentnih sojeva virusa kao posljedica dugoročnog korištenja trenutnih aktivnih antiviralnih terapija. Srebro ima antiviralni učinak na virus HIV-a, Hepatitis B, Herpes simplex virus, respiratorne sincicijske viruse itd. Nanočestice srebra imaju antiviralni učinak na širok raspon područja u virusu što može smanjiti mogućnost stvaranja rezistencije u usporedbi s konvencionalnim antiviralnim terapijama. Zbog toga je

danas u fokusu razvijanje metoda proizvodnje nanočestica srebra koje će se koristiti kao antiviralna terapija protiv patogenih virusa (10).

Dokazano je da i ioni srebra u otopini srebrova nitrata i srebrova oksida imaju jaki antiviralni učinak protiv virusa influenze tipa A gdje znatno smanjuju enzimsku aktivnost neuraminidaza (11). Nanočestice srebra pokazale su se učinkovite i kao raznovrsno sredstvo za terapiju pacijenata koji su oboljeli od bolesti COVID-19 zbog njihovih antimikrobnih i dezinfekcijskih učinka pa se zato mogu razmotriti kao moguća antiviralna terapijska mogućnost u bliskoj budućnosti (12).

1.3 Infekcije usne šupljine

Kontrola infekcija važan je čimbenik pri stvaranju sigurnog radnog okruženja za zdravstveno osoblje dentalne medicine i njihove pacijente. Zdravstveno osoblje to može postići donošenjem mjera kojima se smanjuju infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi između pacijenata i profesionalnom izloženošću među osobljem dentalne medicine. Ključno je da svi liječnici dentalne medicine prate aktualne smjernice Centra za kontrolu i prevenciju bolesti, kako opremom tako i tehnikama za pravilnu kontrolu infekcije. Pacijenti i pružatelji stomatoloških usluga moraju biti sigurni da se oralna zdravstvena zaštita može pružiti i primiti na siguran način (13).

1.3.1 Virusne Infekcije

Herpesvirusi su najčešći uzročnici virusnih infekcija usne šupljine. Infekcije drugim virusima, poput papilomavirusima, Cocksackie virusima, virusom ospica i zaušnjaka mogu se očitovati znakovima bolesti i na sluznici usne šupljine. VHS-1 i VHS-2 primarni su uzročnici herpetičnih gingivostomatitisa. Inkubacija traje otprilike pet dana. Virus se može širiti preko zaražene sline ili dodirrom lezija na koži, a kod djece infekcija može biti asimptomatska, kao i u konvalescentnih vironoša. Herpesvirus može biti prisutan u slini čak nekoliko mjeseci, a kod djece je infekcija blaga, za razliku od starijih osoba. Mjehurići se tvore na sluznici usne šupljine, gingivi, jeziku, pa i ždrijelu koji nakon pucanja prelaze u erozije. Nastale lezije mogu se sekundarno inficirati bakterijama. Tijekom pet do deset dana zacjeljuju lezije bez

tvorbe ožiljaka. Kod trećine bolesnika nakon primarne infekcije, tijekom života pojavljuju se rekurentne infekcije (herpes labialis) koje su posljedica reaktivacije virusa. Stres, trauma, izlaganje suncu, menstruacija, transplatacija samo su neki od uzroka reaktivacije virusa koje su popraćene imunosupresijom. Nakon 10 do 14 dana nastale će lezije zacijeliti (14,15).

Vodene kozice ili *varicella* primarna su infekcija VVZ-om (virus varicella zoster), a povratna infekcija nastala reaktivacijom virusa pritajenog u senzornim ganglijama naziva se zoster. U usnoj šupljini, osobitno na tvrdom nepcu, resici i ždrijelu, nastaju sitne lezije okružene crvenilom prije pojave osipa na koži. Lezijama prethodi tvorba mjehurića koji brzo pucaju pa ih se rijetko vidi (14, 15,16).

EBV (*Epstein Barrov virus*) je uzročnik različitih bolesti poput Burkittova limfoma, nazofaringealnog karcinoma, infektivne mononukleoze itd. U početku infektivne mononukleoze pacijent ima grlobolju, a na spoju tvrdog i mekog nepca pojavljuju se nakupine petehijalnih krvarenja koji se zove enantem. Poslije na krajnicima nastaje bjelkasta pseudomembrana, ali i drugim djelovima usne sluznice. Navedeni simptomi popraćeni su submandibularnim limfadenitisom i vrućicom (14,15,17).

U stomatološkoj praksi važne su herpangina i BŠSU (bolest šake stopala i usta) koje uzrokuju određeni tipovi Cocksackie virusa skupine A. A2, A4-6 i A8 uzročnici su herpangine i očituju se naglom pojavom vrućice, disfagijom, grloboljom i anoreksijom. Makulopapulozne lezije prisutne su na mekom nepcu i nepčanim lukovima. Bolest traje tri do četiri dana i najčešće oboljevaju djeca. A4, A5, A9, A10 i A16 uzrokuju BŠSU, a najčešći znak bolesti je enantem na bukalnoj sluznici i egzantem na šakama i stopalima (14, 15, 18). Za stomatološku praksu značenje paramiksovirusa mogućnost je širenja infekcija tijekom liječenja zaraženog bolesnika. U pacijentovoj slini i u sekretu nazofarinksa virusi su prisutni, a šire se kapljičnim putem. Znakovi bolesti i simptomi poput Koplikovih pjega i otekline parotida, koje uzrokuju ti virusi, očituju se i u usnoj šupljini (15).

1.3.2 Gljivične infekcije sluznice ušne šupljine

Kandidozom se nazivaju infekcije uzrokovane vrstama roda *Candida*. Kandidoza se očituje različitim kliničkim slikama poput sluzničke kandidoze, kožne kandidoze, sistavne kandidoze te diseminirane kandidoze. Kod novorođenčadi i odraslih s hormonalnim i

imunosnim poremećajima najčešće se javlja kandidoza usne šupljine koja se još zove soor. Prepoznaje se po bijelim naslagama na jeziku, sluznici ždrijela i obraza. U usnoj je šupljini i perioralnom tkivu isključivo lokalizirana primarna kandidoza usne šupljine. Sekundarna kandidoza očituje se i na površini drugih sluznica i koži te je prisutna kod HIV pozitivnih pacijenata, pacijenata s kroničnim endokrinim bolestima i aplazijom timusa. Primarna i sekundarna oralna kandidoza očituje se pseudomembranoznom, eritematoznom i hiperplastičnom oblikom. Pseudomembranozna kandidoza akutna je upala usne sluznice koja može trajati nekoliko mjeseci ili čak nekoliko godina kod bolesnika liječenih kortikosteroidima, HIV-om inficiranih pacijenata kao i drugih imunokompromitiranih bolesnika. Klinički se prepoznaje po bjelkastim naslagama na površini usne šupljine jeziku, grlu i sluznici obraza (15, 19).

Eritematozna kandidoza prisutna je kod pacijenata liječenih kortikosteroidima, antibioticima širokog spektra ili inficiranih HIV-om. Klinički se prepoznaje po jednom ili više eritematoznih područja na dorzumu jezika, nepcu ili sluznici obraza. Lezije na dorzumu jezika očituju se područjima bez papila, a crvenkasta područja na nepcu najčešće su prisutna kod pacijenata inficiranih HIV-om (15, 20).

Hiperplastična kandidoza prepoznaje se po ograničenim, ispupčenim područjima različitih veličina i gustoće. Lezije se nalaze na sluznici jednog ili obaju obraza i u većini slučajeva su asimptomatski (15,21). Kronična atrofična kandidoza udružena je sa stomatitisom kod osoba sa zubnom protezom. Prepoznaju se po crvenilu i oteklini sluznice koja se nalazi u dodirnom dijelu s površinom gornje proteze. Kod pacijenata simptomi najčešće nisu izraženi, osim ponekad kod angularnog stomatitisa. Ovisno o težini upale sluznice u dodiru s protezom, lezije se mogu podijeliti u tri oblika. Prvi je oblik s točkastim eritemom, drugi je oblik difuznog i konfluentnog eritema popraćenog edemom, a treći je oblik s papilarnom hiperplazijom i upalom, posebice kod središnjeg dijela tvrdog nepca. Uzroci upale mogu biti lokalni čimbenici, a to su slaba higijena proteze, hrana bogata ugljikohidratima, oštećena proteza te ksreostomija i sustavni čimbenici, a to su šećerna bolest, manjak Fe, oslabljeni imunوسي odgovor (15, 22).

Angularni stomatitis lokaliziran je u jednom ili u oba kuta usta, osobito kao komplikacija kandidoze udružene sa stomatitisom kod pacijenta s protezom. Prepoznaje se po bolnoj osjetljivosti, fisurama i eritemom. Gljive i bakterije uzročno se povezuju s nastajanjem upale,

gdje žućkasto obojene krastice indiciraju na prisutnost stafilokoka. Angularni stomatitis može biti početni simptom anemije ili hipovitaminoze (nedostatak vitamina B12), a nestaje prilikom liječenja tih bolesti (14,21). Upala srednjeg dijela jezika prepoznaje se po papilarnoj atrofiji središnjeg dijela jezika, oblika poput elipse ili romboida. Često je prisutna miješana mikroflora bakterija i gljiva u upalnom području (15, 23).

Neke sustavne gljivične infekcije mogu se očitovati tvorbom ulceracija ili granulomatoznih ulkusa u usnoj šupljini. Ponekad su te lezije prvi znak sustavne mikoze jer primarna infekcija unutarnjeg organa može biti neprimjetna. Najčešći su uzročnici takvih infekcija dimorfne gljive poput *Histoplasma capsulatum*, gdje će nastati histoplazmoza i *Paracoccidioides brasiliensis* kada može nastati parakokcidioidomikoza. Histoplazmoza nastaje kad se udahnu konidije gljiva iz tla onečišćena izmetom ptica i šišmiša. U 50 % slučajeva bolesnika infekcija se prepoznaje po tvorbi ulceracija na sluznici usne šupljine, jeziku, nepcu i desnama (15, 24). Kod parakokcidioidomikoze riječ je, u većini slučajeva, o plućnoj gljivičnoj bolesti gdje oko 90 % inficiranih pacijenata ima asimptomatsku infekciju, a manji broj oboljelih ima tešku kliničku sliku plućne infekcije. Sluznica usne šupljine, nosa, crijeva i spojnica oka najčešće su zahvaćeni kod ove infekcije (15, 25).

1.3.3 Bakterijske infekcije sluznice usne šupljine

Oko 10 % pacijenata ima lezije u usnoj šupljini kod primarnog sifilisa. Najčešće su lezije prisutne na usnicama i jeziku, a rjeđe u područjima desni i krajnika, a zacjeljuju spontano. Sivo-bjelkaste sjajne mrlje pojavljuju se na sluznici mekog nepca, jezika, obraza i krajnika u sekundarnom sifilisu. Na gingivi su rijetko prisutne, a lezije sadržavaju velike količine spiroheta koje spontano zacjeljuju 2 – 6 tjedna od trenutka pojave. Na tvrdom nepcu počinju sve više biti prisutne gume u tercijarnom sifilisu, a rjeđe u mekom nepcu, usnicama i jeziku. Kod pacijenata koji imaju „gume“ na nepcu može nastati oštećenje nepčane kosti te perforacija u nosnu šupljinu. Novorođenče koje boluje od kongenitalnog sifilisa može se prepoznati po promjenama na sjekutićima (Hutchinsonovi zubi) i kutnjacima (oblik duda) (15, 26).

Tuberkulozne lezije u usnoj šupljini većinom su sekundarne infekcije nastale kao posljedica širenja iz primarne infekcije prisutne negdje drugdje u pacijentovu organizmu. Izvor zaraze u sekundarnoj infekciji kontaminirani je iskašljaj ili bacili iz krvi. Infekcija se javlja u tri

oblika, a to su oralne ulceracije, tuberkulozni limfadenitis i periapikalni granulomi s infekcijom kosti. Oralne ulceracije nalaze se u području jezika, mekog i tvrdog nepca, ponekad i na bukalnoj sluznici i gingivi te mogu biti bolne. Tuberkulozni limfadenitis najčešće se nalazi u području vratnih limfnih čvorova. Putovi širenja su limfa, krv ili abrazije usta. Kod pacijenta bez vidljive sistavne infekcije put širenja su krajnici ili usna sluznica (15, 27).

1.3.4 .Infekcije žlijezda slinovnica

Infekcije žlijezda slinovnica u većini slučajeva uzrokuju virusi, a u manjem broju slučajeva uzročnici su bakterije. Infekcije žlijezda slinovnica većinom su prisutne kod odraslih osoba, osim zaušnjaka ili mumpsa. Početak i težina infekcije ovisi o općim i lokalnim čimbenicima te virulenciji uzročnika bolesti. Najčešći uzročnik infekcija žlijezda slinovnica jest virus zaušnjaka ili mumpsa, a kod dojenčadi, djece i odraslih to je *Cytomegalovirus*. Kod pacijenata inficiranih HIV-om može se prepoznati po kserostomiji i/ili povećanju žlijezda slinovnica. Kod odraslih je osoba u većini slučajeva prisutan akutni gnojni parotitis, ako postoji patološki proces u žlijezdama poput kamenca, tumora, Sjogrenova sindroma te generalizirane sijalektaze (15, 28). Bakterijske infekcije mogu biti monomikrobne i polimikrobne. Kod neliječanih bolesnika moguće su različite komplikacije poput širenja upale popraćene s edemom vrata i opstrukcije disanja, osteomijelitisa obližnjih kosti lica i septikemija (15, 29).

2. POSTUPCI

Za izradu ovog preglednoga rada pretraživana je znanstvena i stručna literatura, kao i mrežne stranice. Za pretraživanje putem mrežnih stranica korištene su ključne riječi:

- na hrvatskom jeziku: antiseptici; dentalna higijena; nanočestice; srebro
- na engleskom jeziku: antiseptics; dental hygiene; nanoparticles; silver

Važnost je dana na ulogu i značaj srebra u očuvanju oralnog zdravlja i sprječavanju karijesnih lezija. Korišteni su domaći pretraživači (Hrčak - Portal znanosti časopisa Republike Hrvatske - Srce) i strani pretraživači (Pubmed i Scopus).

Za ovaj je pregledni rad pregledano preko 150 znanstvenih i stručnih radova od kojih je 63 uključeno u istraživanje.

Pretraživanje je obavljeno na hrvatskom i engleskom jeziku.

Kriteriji koji su ispunjavali uvjete za pregledni rad su bili tematski odabrani članci koji govore o dentalnoj higijeni, uzročnicima infekcija oralne šupljine i mjerama koje se provode za njihovo sprječavanje s naglaskom na primjenu srebra. Od spomenuta 63 članka, 42 članaka objavljeno je u prethodnih pet godina. Najstariji objavljeni rad datira iz 1941. godine.

Kriteriji koji nisu ispunjavali uvjete za pregledni rad bili su starost literature i literatura koja nije u potpunosti zadovoljavala postavljene kriterije. Rezultati su u ovome radu prikazani deskriptivnom metodom, a dobiveni su na temelju analize pregledanih radova i njihovom sintezom i komparacijom.

3. UPORABA I ZNAČAJ SREBRA U DENTALNOJ HIGIJENI

Problem antimikrobne rezistencije sve je prisutniji, a jedan od bitnih elemenata u rješavanju ovog globalnog problema jest i iznalaženje novih antimikrobnih sredstava. Srebro, iako je korišteno u medicinske svrhe još od davnina, danas je meta brojnih istraživanja.

U okviru dentalne medicine i dentalne higijene važno je poznavanje mikroorganizama usne šupljine i uzročnika upale. U sprječavanju upale srebro ima izniman značaj (30).

3.1 Uloga srebra u dentalnoj higijeni

U dentalnoj medicini i higijeni liječenje i sprječavanje nastanka karijesa jedan je od glavnih ciljeva. Pojava plaka u unoj šupljini može stvoriti brojne dentalne bolesti. Iako su se raznovrsni biomaterijali koristili kao sredstvo za liječenje tih bolesti, zbog svojih svojstva nisu uspjeli postići željene rezultate. Primjena nanočestica srebra koristan su biomaterijal u dentalnoj medicini, posebice u endodontici, paradontologiji, restorativnoj dentalnoj medicini, ortodontici i oralnim karcinomima. Nanočestice srebra u tom se slučaju koriste zbog svog antimikrobnog učinka. Te se čestice vežu s biomaterijalima radi prevencije ili smanjenja formacije biofilma. Veći omjer površine i volumena stanice te male veličine čestice daju odličan antimikrobni učinak, a da se ne utječe na mehanička svojstva materijala. Zbog tog jedinstvenog svojstva, mnogi ga biraju i koriste kao dodatni materijal u mnogim biomaterijalima gdje imaju ključnu ulogu u poboljšanju njihovih svojstava (31).

Jedan je od najčešće korištenih biomaterijala kao restorativni materijal u dentalnoj medicini amalgam, srebrno-sivi materijal koji se sve više isključuje kao biomaterijal u dentalnoj medicini jer amalgam sadrži živu. Zbog toga su se počele razvijati alternative restorativne metode koje su jeftinije, mogu se koristiti u različitim klimatskim uvjetima, podnose skladištenje i lako se upotrebljavaju (32).

Izloženost živi kroz biomaterijale može uzrokovati različite kronične simptome, kao što su povišene amiloidne proteinske sinteze, deterioracija mikrotubula i oštećenje živčanog sustava. Zato se smatra da toksičnost žive može utjecati na razvoj bolesti, kao što su multipla skleroza, Alzheimerova bolest i bolesti raspoloženja (33).

3.2. Mehanizam djelovanja srebra na mikroorganizme

Postoje tri mehanizma kojima srebro djeluje na mikroorganizme. Jedan mehanizam jest da katione srebra prodiru u staničnu stijenku bakterija i reagiraju s peptidoglikanima. Oksidativni stres, koji proizlazi iz vezanja AgNPs-a na bakterijsku stanicu koja uzrokuje oslobađanje iona, drugi je oblik antibakterijskog djelovanja srebrnih nanočestica. Srebrne nanočestice mogu se vezati uz membranske proteine, što može značajno utjecati na propusnost membrane. To može dovesti do curenja sadržaja stanica, odnosno nekontroliranog transporta preko citoplazmatske membrane (34). AgNP-ovi koji se vežu na membranske proteine, mogu utjecati na unos i oslobađanje fosfatnih iona i tako poremetiti respiratorni lanac i proizvodnju energije. Inhibicija transkripcije nastaje zbog prodora AgNP-ova u stanicu gdje bi se mogli vezati s unutarstaničnim elementima, kao što su lipidi, proteini i DNK, a oni oštećuju DNK i djeluju na sintezu proteina. Reaktivne vrste kisika mogu biti značajan čimbenik u poremećaju stanične membrane i modifikaciji DNK. AgNP-ovi kontinuirano oslobađaju srebrne ione, za koje se procjenjuje da su mehanizam uništavanja mikroorganizama. Dakle, baktericidna aktivnost AgNP-ova posljedica je njihova djelovanja na bakterijsku stanicu, što rezultira smrću stanica (35).

3.3 Antiseptici i dezinficijensi

Antiseptici i dezinficijensi su sredstva koja djeluju na mikroorganizme na površini tijela i u čovjekovoj okolini. Antiseptici su namijenjeni za površinu tijela poput kože i sluznice, dok su dezinficijensi namijenjeni za čovjekovu okolinu, iako ta granica nije oštra. Često se isto sredstvo u različitim koncentracijama može uoprijebiti za površinu tijela i dezinfekciju predmeta (36, 37).

Antiseptici i dezinficijensi mogu djelovati bakteriostatski ili baktericidno, odnosno fungicidno i virucidno. Od ostalih antimikrobnih lijekova razlikuju se po tome što se antiseptici i dezinficijensi ne smiju apsorbirati u organizam jer mogu oštetiti i stanice ljudskog tijela. Postoje tri mehanizma djelovanja antiseptika i dezinficijensa, a to su denaturiranje staničnih proteina, poremećaj osmotske ravnoteže u okolini bakterije i interferencija s metaboličkim procesima mikroorganizama. Pri izboru antiseptika i dezinficijensa u obzir treba uzeti nekoliko čimbenika. Prvo se treba utvrditi intenzitet onečišćenja i vrsta uzročnika, a zatim je važna i koncentracija sredstva (36, 37).

Većina antiseptika i dezinficijensa djeluje jače u većoj koncentraciji. Učinak antiseptika ovisi i o vremenu djelovanja. Na djelotvornost antiseptika utječe i temperatura jer se povišenjem temperature za svakih 10 °C skraćuje vrijeme baktericidnog učinka antiseptika. Idealno sredstvo trebalo bi brzo djelovati na sve oblike patogenih mikroorganizama. Ne bi trebalo oštetiti površinu niti izazvati trovanje, ako se slučajno apsorbira. Ne bi smjelo izazvati alergijsku reakciju niti iritirati površinu. Trebalo bi zadržati djelotvornost u slini, krvi i gnoju. U usnoj šupljini primjenjuju se dvije skupine antiseptika, za sluznicu i za zub. Na sluznicu usne šupljine primjenjuju se sredstva za mazanje (*litus oris*), grgljane (*gargarisma*) ili pastile (*oriblettae*). Antiseptici za zub koriste se u većim koncentracijama nego za sluznicu, što omogućuje histološka građa zubnog tkiva. Neki od najčešće primjenjivanih antiseptika su vodikov peroksid, klorheksidin, povidon-jodid, srebrov nitrat itd. (36,37).

3.3.1 Interakcija Vodikovog peroksida sa nanočesticama srebra

Vodikov peroksid (H_2O_2) dobiva se djelovanjem sumporne kiseline na barijev peroksid. Razrijeđene otopine su nestabilne i stajanjem se razgrađuju na vodu i kisik. H_2O_2 se vrlo brzo razgrađuje utjecajem tkivne katalaze na vodu i atomarni kisik. Razvija se snažni antiseptički učinak, ali je kratkog trajanja. Djeluje na vegetativne oblike gram+ i gram- bakterija, na gljivice i viruse. U stomatologiji se primjenjuje u 1-postotnoj koncentraciji kao *gargarisma* kod redukcije plaka, ulceronekrotičnog gingivitisa i gingivostomatitisa i nakon ekstrakcije zuba zbog adstrigentnog učinka. U 3-postotnoj koncentraciji koristi se intrakoronarno za ispiranje kaviteta nakon mehaničkog čišćenja i zaustavljanje manjih krvarenja na koži i sluznici usne šupljine. Ako se sluznica usne šupljine ispire duže od 10 dana otopinom H_2O_2 , može dovesti do podražajne hipertrofije gingive i filiformnih papila jezika (37, 38).

Sve veći izazov u svladavanju otpornosti na antibiotike zahtijeva ne samo otkrivanje novih antibiotika, već i razvoj novih alternativnih sredstava. Tijekom ispitivanja, dokazano je sinergističko antibakterijsko djelovanje nanočestica srebra i kombinacije vodikovog peroksida. Za razliku od bakteriostatske ili blago baktericidne aktivnosti koja se postiže korištenjem svakog sredstva zasebno, korištenje ovih dvaju sredstava u kombinaciji, čak i pri relativno niskim koncentracijama, rezultiralo je potpunim iskorjenjivanjem gram-negativne *Escherichia coli* i Gram pozitivnog *Staphylococcus aureus* u kratkim vremenima liječenja, što ukazuje na jasan sinergistički učinak između njih. Postizanje tako značajne antibakterijske

aktivnosti pri niskim koncentracijama smanjuje potencijalnu toksičnost tih sredstava i time omogućuje njihovo korištenje kao alternativnog antibakterijskog pristupa u širem rasponu primjena (39).

3.3.2 Interakcija Klorheksidina sa nanočesticama srebra

Klorheksidin je antiseptik iz skupine bigvanida. Od svih antiseptika najzastupljeniji je kao dezinficijens i prezervans koji nalazimo i u preparatima za pranje ruku i produktima za oralnu higijenu. Klorheksidin je učinkovit kod infekcija izazvanih gljivicom *Candida albicans* te se može rabiti kao dodatak antimikotičnoj terapiji za usnu šupljinu i dezinfekciju mobilnih protetičkih nadomjestaka. Klorheksidin djeluje baktericidno denaturacijom proteina, vežući se reverzibilno za oralna tkiva, zbog čega postiže produljeni učinak na nekoliko sati. Baktericidno djeluje na gram+ mikroorganizme, dok nešto slabije djeluje na gram- bakterije i gljivice, a na bacile TBC-a (*Mycobacterium tuberculosis*), spore i virus herpesa ne djeluje uopće. U stomatologiji se koristi kao sredstvo za redukciju plaka tako što se specifično veže za slivarne mucine, zbog čega smanjuje formaciju pelikule i inhibira kolonizaciju plaka. Koristi se još i kao *gargarisma* u terapiji rekurentnih aftoznih stomatitisa i halitoze uzrokovane oralnim patogenima. Koristi se za prevenciju nastanka stomatitisa kao dodatak uobičajenim mjerama oralne higijene nakon kirurškog zahvata u ustima. U novije se vrijeme primjenjuje i za ispiranje korijenskih kanala u endodontskoj terapiji. Koristi se još i kao higijenski antiseptik za dezinfekciju stomatoloških radova te u tekućim sapunima i tinkturama za dezinfekciju ruku (37, 40).

Klorheksidin (CHX) glukonat dobro je poznato sredstvo koje se koristi u dentalnoj higijeni za uklanjanje oralne mikrobne flore. Nanočestice srebra u kombinaciji s otopinom 2 % CHX glukonata pokazali su učinkovitost protiv endodontskih patogena, kao što su *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* i *Candida albicans*. Ti se organizmi često nalaze u prostoru korijenskog kanala i njihova upornost može dovesti do endodontskog zatajenja. Kombinirano rješenje klorheksidina i nanočestica srebra pokazalo je najveću učinkovitost u usporedbi s tim rješenjima koja se koriste sama. Najveća učinkovitost vidljiva je protiv *C. albicans* između triju testiranih organizama (41).

3.3.3 Usporedba djelovanja Povidon Jodida s djelovanjem srebra u dentalnoj higijeni

Povidon-jodid je površinski aktivan kompleksni spoj joda s polivinil-pirolidom. To je smeđi prašak bez mirisa, dobro topiv u vodi i alkoholu. Povidon-jodid je kompleks elementarnog joda s molekulom neutralnog organskog nosača koji ga postupno otpušta, djelujući dugotrajno baktericidno bez podražajnog učinka na tkivo. U stomatologiji se primjenjuje kao antiseptik prije operacija u usnoj šupljini ili kao *litus oris* pri kandidijazi usne šupljine. Alergijske reakcije pri uporabi povidon-jodida javljaju se kod 12 – 20 % pacijenata (37, 42).

U dentalnoj higijeni može se koristiti kao oblog za rane zbog svog antimikrobnog djelovanja. U usporedbi sa srebrom, povidon-jodid pokazao se također učinkovitim jer je potpuno eliminirao bakterijske sojeve poput *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Escherichia coli*. Rezultati su pokazali da je antimikrobna aktivnost protiv *Staphylococcus aureus* u dentalnoj higijeni usporediva s najaktivnijim zavojima za rane impregniranim srebrom ili povidon-jodidom (43).

3.3.4 Srebrov nitrat

Srebrov nitrat (AgNO_3) stvara bezbojne kristale, lako topive u vodi. Vodene otopine potamne na svjetlu i potpuno su disocirane. Anorganske soli srebra su baktericidi. Ioni srebra spajaju se sa sulfhidrilnim, amino, fosfatnim i karboksilnim skupinama bjelančevina. To dovodi do adstrigentnog i kaustičnog učinka na tkivu, ali i kidanja stanične membrane mikroorganizama. Soli srebra bojaju tkivo u crnu boju zbog redukcije srebra. U stomatologiji se primjenjuje kao *litus oris* kod stomatitisa i gingivitisa u koncentraciji od 0,5 – 1 %. Prije se srebrov nitrat koristio i za sprječavanje karijesa mliječnih zuba, tako da su se postavljali kristalići srebrova nitrata u kavitetu zuba koji nije bilo moguće u potpunosti mehanički očistiti. Nedostatak je takve primjene srebro-nitratna diskoloracija zuba (37, 44).

U stomatologiji je aktivni sastojak Howeve otopine koji se koristi za sprječavanje zubnog karijesa. Dok je medicinska uporaba srebrnog nitrata kao dezinficijensa sve manje korištena zbog otkrića antibiotika, njegova uporaba u liječenju karijesa također se smanjila uporabom fluorida u prevenciji karijesa. Međutim, karijes je infekcija uzrokovana kariogenim bakterijama koje demineraliziraju caklinu i dentin. Karijes može napredovati i uzrokovati infekciju pulpe, ali se njegovo napredovanje može zaustaviti remineralizacijom. Natrijev

fluorid potiče remineralizaciju, a srebrov nitrat ima antimikrobni učinak. Stoga je otopina srebrovog nitrata ponovno uvedena u uporabu s natrijevim fluoridnim lakom za sprječavanje karijesa kao strategije medicinskog modela upravljanja karijesom. Iako tretman može dovesti do srebro-nitratne diskoloracije zuba, ovaj je protokol liječenja jednostavan, bezbolan, neinvazivan i jeftin. Dobro je prihvaćen od mnogih dentalnih higijeničara i pacijenata, stoga se čini da je to obećavajuća strategija za kontrolu karijesa, posebice kod male djece, starijih osoba, pacijenata s rizikom nastanka teškog karijesa ili osoba s posebnim potrebama (45).

4. ULOGA I VAŽNOST ISTRAŽIVANJA ZNAČAJA SREBRA U DENTALNOJ HIGIJENI

4.1 Mikroflora usne šupljine

Flora usne šupljine smatra se normalnom, ako mikroorganizmi nastanjuju sluznicu usne šupljine zdravog čovjeka i pri tome ne čine nikakvu štetu. Takvi mikroorganizmi žive komenzalnim ili ponekad simbiotskim načinom života. Oralna flora sadrži raznolike skupine mikroorganizama, naročito prevladavaju bakterije, zatim slijede gljive, protozoi i ponekad određne vrste virusa. Katkad razlikovanje normalne flore od patogene može biti teško. U određenim slučajevima, manji broj školske djece, adolescenata i odraslih nose *Neisseria meningitidis* u normalnoj flori ždrijela i nazofarinksa ne izazivajući bolesti. To upućuje na osobitu važnost odnosa između mikroorganizama i makroorganizama jer ako neke vrste flore prodru u tkivo, onda postaju patogeni, odnosno na jednom su mjestu komenzalni, a na drugom patogeni. Unatoč izrazitoj raznolikosti i složenosti normalne flore usne šupljine, mnogi izolirani mikroorganizmi iz susjednih ekosustava, ne moraju biti prisutni i u usnoj šupljini. To nam pokazuje selektivnu i jedinstvenu osobitost usne šupljine u odnosu na kolonizaciju mikroorganizama (46).

Bakterije usne šupljine mogu se primarno razvrstati u gram+ i gram– bakterije, zatim u anaerobne ili fakultativno anaerobne, ovisno o potrebi za kisikom ili ugljikovim dioksidom. Mikroflora naseljava usnu šupljinu postupno tijekom života i ima određene značajke u određenoj životnoj dobi. U trenutku rađanja usna je šupljina novorođenčeta sterilna. No, tijekom porođaja nekoliko mikroba koji mogu dospjeti iz majčinog porođajnog kanala, mogu kolonizirati sluznicu usne šupljine. Unutar nakoliko sati mikrobi iz majčinih usta i okoliša započinju kolonizaciju usne šupljine novorođenčeta. Bakterije, većinom iz skupine streptokoka (*Streptococcus salivarius*) prve su koje se nastanjuju na epitelu sluznice. Preko metaboličkih aktivnosti tih bakterija usni okoliš poprima nove osobine koji stvaraju ubrzanu kolonizaciju bakterija drugih vrsta. Usna flora djeteta u dobi od jedne godine najčešće sadržava streptokoke, stafilokoke, najserije, laktobacile i neke anaerobe. Tijekom nicanja zuba, pojavom zubne cakline i pukotina gingive, javljaju se nova moguća mjesta kolonizacije. Tvrde površine rado koloniziraju *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis* i *Actinomyces spp.*, a anaerobni okoliš u pukotinama tkiva, naseljavaju *Prevotella spp.*,

Porphyromonas spp. i spirohete. U adolescentnoj dobi anaerobne bakterije prisutne su u znatno većem broju. U starijoj dobnoj skupini, osobito kod osoba s anodoncijom, sadržaj usne flore nalikuje na onu etapu koja je bila prisutna kod djeteta prije nicanja zuba. Uporaba zubnih proteza u toj dobnoj skupini može dovesti do ponovne promjene sastava usne flore (46).

Primjena nanotehnologije uključuje obrnuto proteolitičko označavanje, korištenje kvantnih točaka za označavanje bakterijskih stanica, selektivno uklanjanje kariogenih bakterija uz očuvanje normalne oralne flore i eliminiranje patogena povezanih s biofilmovima. U budućnosti će se razviti preparati za ispiranje usta puni nanočestica koji će omogućiti razvoj zdrave mikroflore usne šupljine (47). Identificirano je sedamnaest klasa i 51 obitelj bakterija u uzorku biofilma u ljudskoj slini. Implementiranje 5-postotnog AgVO₃ može potaknuti smanjenje prevalencije tih bakterija. Dodavanjem AgVO₃ akrilnoj smoli može se promijeniti rani i zreli mikrobiom (48).

Preživljavanje patogenih bakterija u usnoj šupljini ovisi o njihovom uspješnom prianjanju na zubne površine i njihovoj sposobnosti da se razviju u biofilm, poznate kao zubni plak. Bakterije iz zubnog plaka odgovorne su za razvoj zubnog karijesa, gingivitisa, parodontitisa, stomatitisa i peri-implantitisa. Primjenom srebrnog nanopremaza izravno na dentin, može se uspješno spriječiti stvaranje biofilma na dentinskim površinama, kao i spriječiti rast bakterija u okolnim medijima. Utvrđeno je da je srebrni nanopremaz stabilan i da može održati integritet u biološkim tekućinama. Njegovo antibakterijsko djelovanje uspoređeno je sa srebrovim nitratom i široko korištenim kliničkim antiseptikom, klorheksidinom. Rast bakterija i održivost stanica kvantitativno su procijenjeni mjerenjem mutnoće, udjela živih i mrtvih stanica i proizvodnje laktata. Sva tri mjerila pokazala su da su nanočestice srebra i dentinski premazi srebrova nitrata jednako visoko baktericidni jer inhibiraju bakterijsko prianjanje. Dakle, srebrne nanočestice mogu biti održiva alternativa i klorheksidinu i srebrovom nitratu, štiteći od zubnog plaka i sekundarnog karijesa kada se primjenjuju kao dentinski premaz, dok mogu pružiti platformu za stvaranje antibiofilmskih površina u medicinskim proizvodima i drugim biomedicinskim primjenama (49).

4.2. Zubni plak

Zubni plak je nemineralizirana, mekana i organizirana nakupina mikroorganizama. Zubni plak je zapravo biofilm uklopljen u amorfnu materijal mukopolisaharida nazvan matriks plaka koji je produkt metabolizma bakterija i razmnožavanja. Pojam biofilm opisuje zajednicu mikroorganizama uronjenu u vodenu okolinu koja se nalazi u dodiru s površinom zuba ili bilo kojim drugim tvrdim materijalom koji se ne ljušti. Biofilm omogućava velikom broju mikroorganizama da prijanjaju na površinu zuba na dulje razdoblje i na njoj se razmnožavaju. Biofilm zapravo služi mikroorganizmima kao sredstvo koje im omogućuje razmnožavanje i adherenciju na površinama koje one same ne mogu kolonizirati. Biofilmovi omogućuju uzimanje i razvoj hranjivih tvari, križno hranjenje, uklanjanje potencijalno štetnih produkata metabolizma te razvoj odgovarajuće fizikalno kemijske okoline. Kako je biofilm širi pojam, a zubni plak tek jedna od vrsta biofilma, tako se sastav zubnog plaka ne razlikuje od sastava biofilma. Istoznačnice koje se još koriste za zubni plak su plak, dentalni plak, dentobakterijski plak, čak i biofilm. Sastav biofilma najvećim dijelom čini matriks ili glikokaliks, a sastoji se uglavnom od vode i vodenih otopina. Ostatak čini mješavina ekstracelularnih polisaharida, proteina, soli i organskog staničnog materijala. Ekstracelularni polisaharidi su visoko molekularni spojevi, polimeri, sastavljeni od monosaharida, piruvata, acetata, fosfata i sukcinata koje mikroorganizmi izlučuju u svoju okolinu. Ekstracelularni polisaharidi povećavaju prodornost plaka i utječu na njegovu sve manju propusnost za slinu i sve njezine kemijske, mehaničke i obrambene mehanizme. Krajnji produkti metabolizma ugljikohidrata su mliječna, formalinska, propionska, octena i maslačna kiselina, a od proteina neke aminokiseline poput lizina, metionina, cisteina, prolina, fenilalanina itd. Neorganski sastojci plaka su kalcij, fosfor, natrij, kalij, magnezij te u tragovima bakar, cink, olovo, stroncij i litij. Sastav plaka je raznolik, čine ga gram+ i gram- bakterije te aerobne, anaerobne i fakultativno anerobne bakterije. Najčešće su to streptokoki, stafilocoki, laktobacili, fuzobakterije, bakterioidesi, filamentozne bakterije, spirili i dr. Sam sastav flore plaka nije stalan i mijenja se razvojem od nezrelog do statusa zrelog plaka. Razlikujemo subgingivni i supragingivni plak. Supragingivni plak nastaje iznad gingivne razine, na području kliničke krune zuba. Naslage supragingivnog plaka mogu biti vrlo tanke, a nekada su vidljive golim okom. Povlačenjem sonde po površini zuba ili bojanjem naslaga može se klinički lako otkriti supragingivni plak. Prije su u uporabi bili revelatori plaka, poput otopina gencijana-violeta i eozina, fluorescencina i bazičnog fuksina. Danas postoje jednostavniji tvornički testovi koji

osim obojenja plaka, daju uvid u njegovu zrelost i metaboličku aktivnost. Ako je obojeni plak ružičaste boje, to upućuje na njegovu nezrelost, ali ako je ljubičastoplave boje, onda upućuje na zreli plak, a i samim time i na prisutnost *Streptococcus mutans*. Subgingivni plak nakuplja se ispod gingivnog ruba. Ako je u tankom sloju, ne može se klinički otkriti izravno (46, 50).

4.2.1. Djelovanje nanočestica srebra na sprječavanje nastanka dentalnog plaka

Nastanak plaka počinje s nastankom zubne pelikule. Zubna pelikula je tanka abakterijska glikoproteinska baza, zaštitni film koji mijenja naboj i slobodnu energiju površine, čime takva površina postaje prijemčiva za bakterije. Rezultat je adsorpcije hidrofobnih molekula i makromolekula na površini zuba te drugih čvrstih intraoralnih površina poput ispuna, proteza, ortodontskih naprava, zubnog kamenca i sl. Adherencija na veće intraoralne površine događa se radi sklonosti salivarnih glikoproteina prema hidroksiapatitu cakline, a što se pripisuje ionskom međudjelovanju (46, 50). Zubna pelikula uvijek je pristupa na svim intraoralnim površinama. Kod mehaničkog odstranjivanja plaka četkicom, treba joj dvadesetak minuta da se ponovno stvori, dok na zubima koji su jetkani ortofosfornom kiselinom, taj proces duže traje, oko dva sata (46, 50).

Zubnu pelikulu nastanjuju različite bakterijske vrste koje imaju i različite načine adherencije. Mogu adherirati izravnim kontaktom pelikule i bakterijske stijenke, pomoću vlaknastih produžetaka na stijenci bakterija ili posredovanjem pahuljastog sloja epitelnih stanica. Receptori na površini gram+ koka i štapićastih bakterija omogućuju adheziju gram– mikroorganizama, *Veilonella*, fuzobakterija i dr. uz pelikulu, zbog njihove slabe sposobnosti da učine isto, stoga se s vremenom, postupno povećeva raznolikost bakterijskih vrsta unutar plaka. PAc protein posreduje u adherenciji i *Streptococcus mutans* i drugih bakterija. PAc protein i glukoziltransferaza (GTFs) proteinski su antigeni površine stanice *Streptococcus mutans* i glavni su kolonizatorski čimbenik *Streptococcus mutans* (46,51) .

PAc protein bitan je za početnu adherenciju streptokoka na pelikulu koja još nije inficirana mikroorganizmima. Aerobni uvjeti vladaju u plaku koji je malo zasićen mikroorganizmima jer je sam matriks plaka još uvijek dovoljno propustan za molekule poput kisika i vode te se gradijenti kisika, vode i drugih velikih i malih molekula stalno izmjenjuju i održavaju na optimalnoj neštetnoj razini za zub i parodontna tkiva. Ugljikov dioksid i voda uz oslobađanje

energije krajnji je proizvod aerobne razgradnje šećera. Pri tome se pH ne mijenja jer matriks svojom poroznošću omogućuje ulaz pufera iz sline i održavanje pH optimalnim (46, 52).

Nezrelim plakom smatra se plak koji nije do kraja formiran. Svjetlije je boje, slabije priljubljen uz zub i potencijalno manje patogen od zrelog plaka. Osim *Streptococcus mutans* pelikulu koloniziraju i druge aerobne i fakultativno anaerobne bakterije (*Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis* i *Neisseriae sp.*) te se sve više povećava bakterijska masa unutar plaka zbog adhezije novih bakterija i sinteze ekstracelularnih polisaharida te progresivnog rasta prijanjajućih mikroorganizama. Difuzija u plak i iz njega sve je teža, ako poraste bakterijska masa jer se povećava i debljina plaka. Voda i kisik sve teže difundiraju kroz matriks plaka i brzo se iskorištavaju već u njegovim površinskim slojevima te se u debljim slojevima pojavljuju potpuno anaerobni uvjeti. Broj streptokoka pada na broj koji je upola manji nego u etapi nezrelog plaka. Dolazi do izrazitog stvaranja ekstracelularnih polisaharida koji aglutiniraju bakterije, daju propusnost i stabilnost plaku. Krajni produkti fermentacije mikroorganizama mijenjaju se, ako se smanji dotok vode i kisika jer je tako smanjen dotok prehranbenih tvari iz sline. Sada se saharoza razgrađuje preko fruktoze i glukoze do pirogroždane i mliječne kiseline, što uzrokuje daljnje sniženje pH-vrijednosti do kritičnih razina od oko 5,5. Otprilike nakon sedam dana plak je formiran i tada se naziva zreli plakom, metabolički je aktivan i još nije mineraliziran (46, 53).

Odnos bakterija u plaku određuje hoće li patološki mehanizam djelovanja ići u smjeru karijesa ili parodontnih bolesti. Ako prevladavaju acidogene bakterije (*Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Actinomyces viscosus* i dr.), nastaje demineralizacija cakline, početak stvaranja i napredovanja karijesne lezije, ali ako u plaku prevladavaju agresivne bakterije (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* i dr.), nastaje upala gingive i razvijaju se parodontne bolesti (46, 54, 55).

Najveći karijesogeni potencijal ima *Streptococcus mutans*. Ta bakterija pripada grupi α -hemolitčkih streptokoka. Njezinu karijesogenu aktivnost određuje sposobnost da polimerizira saharozu u netopive ekstracelularne polisaharide velike molekularne težine (dekstran i levan) i sposobnost da hidrolizira ugljikohidrate do kiselina. Velike količine kiselina uzrokovat će demineralizaciju cakline i početnu karijesnu leziju koja će, ako ne bude liječena, s vremenom sve šire i dublje prodirati u tvrda zubna tkiva i stvoriti pravu karijesnu leziju.

Mikrobiološka je karijesna flora polimorfna, ali određene bakterije, uz *Streptococcus mutans* i *Streptococcus sobrinus*, moraju biti prisutne da bi plak bio karijesogen. Tu skupinu čine streptokoki (*Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*), stafilocoki (*Staphylococcus albus*, *Staphylococcus aureus*), laktobacili (*Lactobacillus ruber*, *Lactobacillus fuscus*, *Lactobacillus subtilis*), spirohete, leptotriksi i dr. Debljina plaka može se mijenjati ovisno o unutrašnjim čimbenicima (morfologija zuba, funkcija žlijezda slinovnica, sastav i količina sline) i vanjskim čimbenicima (oralna higijena, sastav i konzistencija hrane: mekša, ljepljivija hrana uzrokovat će veću adherenciju plaka, a tvrđa i sirova hrana manje će nakupljati plak). Taloženje dentalnog plaka bit će veće ako je lučenje sline smanjeno jer tako se i smanjuje samočišćenje usne šupljine. Mekana hrana ne omogućava samočišćenje, nego naprotiv, brže stvaranje plaka, a što je oralna higijena lošija, plak je rasprostranjeniji. Čimbenici koji mogu dodatno utjecati na nakupljanje plaka su: hrapave površine zuba, kamenac, jatrogena retencijska mjesta za plak, ortodonske anomalije poput kompresije zuba, ortodonske naprave, oralno disanje, pušenje cigareta i dr. Normalna i nesmetana funkcija usta (žvakanje, govor i gutanje) otežava stvaranje i nakupljanje plaka jer pomicanjem jezika, obraza i usnica dolazi do prirodnog čišćenja zubnih površina. Slina je snažan zaštitni sustav kojim se otplavljuju ostaci hrane i bakterija, a doplavljuju puferi, obrambene stanice i kisik. Plak čvrsto prijanja uz zub i nije ga moguće odstraniti ispiranjem nego jedino mehaničkim čišćenjem (14, 46).

Biofilm je, zbog svoje složene strukture i brojnih mehanizama prilagodbe bakterijama, učinkovita barijera protiv agensa s antibakterijskim svojstvima. Korištenje antibakterijskih svojstava nanočestica srebra koje se koristi u dentalnoj higijeni značajno smanjuje metaboličku aktivnost i broj kolonija koje tvore bakterije i proizvodnju mliječne kiseline u biofilmu (56).

Jedan je od načina smanjivanja površine biofilma miješanje dvaju različitih nanokompozita radi boljeg rezultata. Jedna je od tih kombinacija miješanje nanočestica kalcijeva fosfata i nanočestica srebra. Novonastali nanokompoziti posjeduju dobra mehanička svojstva i snažna antibakterijska svojstva, sa znatno smanjenom održivošću biofilma i proizvodnjom mliječnih kiselina. Stoga nanokompoziti NACP-NAg obećavaju stomatološke restauracije s remineralizirajućim i antibakterijskim sposobnostima (57).

Postoji još i primjena srebrova diamin fluorida (SDF) za kontrolu plaka u dentalnoj higijeni. SDF ima opsežan antimikrobni učinak na zubni plak, što može smanjiti metabolizam ugljikohidrata u zubnom plaku i pomoći u promicanju nove ravnoteže flore plaka. Uočena je antimikrobna učinkovitost fluorida srebrnog diamina (SDF) na određenim kariogenim mikrobima u modelu humanog dentina. Osim toga, uočena je primjena nanočestica srebra sa značajnim antimikrobnim učinkom protiv prijanjanja *S. mutans*, rasta i naknadnog stvaranja biofilma u modelima ljudskih dentina (58).

4.3 Uloga Srebrov diamin fluorida u sprječavanju nastanka karijesa

Srebrov diamin fluorid (SDF) bistra je tekućina bez mirisa indicirana za desenzibilizaciju nekarijesnih zubnih lezija. Također je koristan za sprječavanje karijesnih lezija kod odraslih i djece koja su visokorizična za nastanak karijesa i/ili teško mogu kontrolirati, napredujuće karijesne lezije, one koji nisu u stanju podnijeti invazivno liječenje, stariju populaciju i one koji su medicinski ugroženi ili imaju dodatne potrebe za njegom i podrškom. SDF se može koristiti za upravljanje lezijama koje su previše opsežne za obnavljanje, ali nisu povezane s boli i/ili infekcijom. To može biti važno, posebice ako ekstrakcije mogu biti kontraindicirane iz medicinskih razloga. Postoje detalji o indikacijama i kontraindikacijama i rizicima i koristima koje treba uzeti u obzir u korištenju SDF-a, a također se raspravlja o tome kako pristupiti SDF-u vezano uz nuspojave bojanja karioznog zubnog tkiva u crno (59).

Korištenje srebrova diamin fluorida (SDF) za liječenje zubnog karijesa privuklo je veliku pozornost zbog nedavnog regulatornog odobrenja u Sjedinjenim Američkim Državama. Mnoge su se publikacije i prezentacije bavile sprječavanjem karijesnih lezija zbog jedinstvene sposobnosti materijala da neinvazivno postigne taj nedostižan i klinički važan cilj. Međutim, SDF je također dokazao učinkovitost u prevenciji, odnosno on smanjuje učestalost novih karijesnih lezija. Analiza devet kliničkih ispitivanja kod djece pokazuje da je SDF spriječio 61 % novih lezija u usporedbi s kontrolama. Kako bi spriječili jednu novu leziju karijesa, dentalni higijeničari trebaju liječiti četiri primarna zuba (jedan pacijent) ili 12,1 trajni kutnjak (tri pacijenta) sa SDF-om. Čini se da je preventivni učinak neposredan i održava se u istoj frakciji tijekom vremena. Izravne usporedbe SDF-a koje se primjenjuju jednom godišnje s alternativnim tretmanima, pokazuju da je SDF učinkovitiji od ostalih topikalnih fluorida korištenih dva do četiri puta godišnje i isplativiji od pečačenja fisura.

Lezije cakline mogu biti čak i osjetljivije od kavitiranih dentin lezija. Godišnja primjena SDF-a na visokorizične površine (npr. mezijalne površine trajnih prvih kutnjaka na kojima je distalna površina drugog primarnog kutnjaka karijesna) kod bolesnika s bilo kakvim rizikom od novih karijesnih lezija, čini se najisplativijim dostupnim pristupom za sprječavanje zubnog karijesa. SDF je nedovoljno iskorišteno preventivno sredstvo utemeljeno na dokazima za zubni karijes (60).

Na temelju ispitivanja Mildroma i suradnika o zaustavljanju karijesa i sprječavanju nastanka karijesnih lezija, dokazana je 38-postotna učinkovitost i sigurnost srebrova diamina fluorida. Studija je obuhvaćala dvije skupine ispitanika od kojih je jedna skupina bila tretirana sa SDF-om, a druga skupina s placebo. Lokacije su bile predškolske ustanove u Oregonu. Upisano je šezdeset i šestero djece predškolske dobi s ≥ 1 lezijom. Srebrov diamin fluorid (38 %) ili placebo (plavo obojena voda), nanoseni su lokalno na leziju. Primarna krajnja točka bila je detekcija karijesa (neaktivnost lezije, nevadski kriteriji) 14 – 21 dan nakon intervencije. Zubni plak prikupljen je od sve djece, a mikrobn sastav procijenjen je sekvenciranjem RNK od dviju lezija i jedne nepromijenjene površine prije liječenja i pri praćenju za troje djece iz svake skupine (61).

Prosječan udio detektiranih karijesnih lezija u skupini fluorida srebrnog diamina bio je veći (0,72; 95 % CI; 0,55, 0,84) nego u placebo skupini (0,05; 95 % CI; 0,00, 0,16). Potvrдна analiza na temelju broja detektiranih karijesnih lezija i izračuna broja obrađenih površina i duljine praćenja, ukazuje na to da je rizik od karijesa bio znatno veći u skupini koja je liječena (relativni rizik, 17,3; 95 % CI: 4,3 do 69,4). Na temelju sekvenciranja RNK nisu utvrđene dosljedne promjene u obilju mikroba povezanih s karijesom, kao ni pojava resistencija gena na antibiotike ili metale. Topikalni 38-postotni srebrni diamin fluorid učinkovit je i siguran u sprječavanju karijesa kod predškolske djece. Liječenje se primjenjuje u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i može smanjiti opterećenje neliječenog karijesa u populaciji (61).

Srebrov diamin fluorid (SDF) jeftina je, neinvazivna, antimikrobna tekućina koja se koristi za liječenje karijesnih lezija i smanjenje osjetljivosti zuba (61).

Chhokar i suradnici su procijenjivali percepciju registriranih dentalnih higijeničara u alternativnoj praksi (RDHAP) u vezi s primjenom SDF-a za liječenje zubnog karijesa. Stopa odaziva iznosila je 46 % (n=103). Više od polovice ispitanika, njih 54 %, nije bilo upoznato

sa SDF-om. Nakon opisivanja svojstava i namjere SDF-a, 78 % ispitanika složilo se kako bi primjena SDF-a za liječenje zubnog karijesa bila u okviru prakse RDHAP-a. Ispitanici su se složili da bi pacijenti ili roditelji pacijenata bili zainteresirani za korištenje SDF-a jer pruža alternativu uklanjanju zubne strukture zubnom bušilicom kako bi se postavio restorativni materijal (82 %), jeftiniji od restorativnog liječenja (82 %), primijenjen poput laka i vremenski učinkovit (86 %), a koristi se bez lokalne anestezije (91 %). Više od 56 % ispitanika složilo se da bi se mnogi pacijenti ili skrbnici pacijenata usprotivili trajnom crnom bojanju karijesne lezije liječene SDF-om. Postavke zapošljavanja/prakse ispitanika bile su statistički povezane ($str < 0,01$) s njihovim dogovorom da je SDF u okviru prakse RDHAP-a i njihovim neslaganjem s pitanjem da pacijenti neće prihvatiti liječenje SDF-om zbog crnog bojenja ($p=0,03$). Osamdeset i osam posto ispitanika smatralo je da prednosti SDF-a nadmašuju nedostatke njihove populacije pacijenata. Zaključci: SDF bi bio korisno terapijsko sredstvo za liječenje zubnog karijesa za RDHAP praktičare koji liječe zapuštenu populaciju (62).

Antonioni i suradnici su proveli istraživanje u kojem su procijenjivali obrazovna iskustva, znanje, stavove i profesionalno ponašanje američkih pedijatrijskih stomatologa. Za anketu presjeka poslane su e-poruke o zapošljavanju svih 6.230 članova Američke akademije za dječju stomatologiju (AAPD). Odgovore je dobilo 582 člana (stopa odaziva 9,34 %). Prema rezultatima samo je 3 % ispitanika izvijestilo da je bilo dobro i vrlo dobro educirano o SDF-u u okruženjima učionice u stomatološkoj školi i samo 9,6 % tijekom pripravničkog staža. Često se izvještavalo o pozitivnom stručnom usavršavanju SDF-a (obrazovanje putem publikacija 53 %, internetski resursi 41 %, tečajevi kontinuiranog obrazovanja 38 %). Većina je znala mnogo o tome za što se SDF koristi u stomatologiji i dentalnoj higijeni (77 %), o liječenju karijesa kod pedijatrijskih bolesnika (80 %) te koje probleme može imati korištenje SDF-a (62 %). Njihovi su stavovi o SDF-a bili pozitivni: uporaba SDF-a smatrana je dobrom alternativom liječenju djece s problemima u ponašanju (85 %), za bolesnike koji su bili medicinski krhki (85 %) ili su imali tešku dentalnu anksioznost (81 %). Među ispitanicima, njih 31 % često ili vrlo često koristilo je SDF za sprječavanje karijesnih lezija u mliječnim zubima, a 87 % očekivalo je povećanu buduću uporabu SDF-a. Što su ispitanici imali više stručnog obrazovanja o SDF-u, to su imali više samoprocjenjivog znanja ($r=0,52$; $str < 0,001$), a time su i pozitivniji stavovi vezani uz SDF ($r=0,25$; $str < 0,001$) te je veća vjerojatnost da će koristiti SDF ($r=0,37$; $str < 0,001$).

Ovi rezultati sugeriraju da je potrebna proširena edukacija o pravilnoj uporabi, prednostima i ograničenjima SDF-a i vjerojatno će se njime više koristiti pedijatrijski stomatolozi (63).

5. ZAKLJUČAK

Na temelju literaturnih podataka, nameće se zaključak da su nanočestice srebra obećavajući agens u dentalnoj higijeni s važnom značajkom antimikrobnog djelovanja. Nanočestice koriste se samostalno ili s smolom, staklenim ionomerom ili fluoridom za prevenciju karijesa. Srebrni nanomaterijali inhibiraju prijanjanje i rast kariogenih bakterija. Oni također ometaju demineralizaciju cakline i dentina. Literatura koju smo istražili govori u korist nanotehnologije i nanostrukturiranih materijala, naglašavajući njihove kvalitete i poboljšanja koja donose u područje dentalne higijene. Iako su mnogi od tih proizvoda koji imaju koristi od svojstava srebrnih nanočestica još uvijek skupi i ekskluzivni, možemo uočiti velika poboljšanja i potražnju u pogledu zubnih biomaterijala s nanočesticama ugrađenim u bliskoj budućnosti.

6. SAŽETAK

Uvod: Srebro, osobito srebrne nanočestice opsežno su istražene zbog svojih antimikrobnih svojstava protiv različitih vrsta mikroorganizama. Pokazalo se da nanotehnologija ima veliki utjecaj na nekoliko medicinskih područja, a stomatologija nije iznimka. Cilj ovog rada je pregled literature o specifičnostima srebra te o primjenama i prednostima koje donosi u području stomatologije.

Postupak: Provedeno je sustavno istraživanje elektroničke znanstvene baze podataka koje je uključivalo PubMed, Scopus i Cochrane. Korištene su sljedeće ključne riječi: srebro, nanočestice, stomatologija, dentalna higijena, antibakterijsko djelovanje. Uključeni su pregledi literature koji su se bavili uporabom i značajem srebra u svim područjima stomatologije.

Pregled: Srebro ima dugu povijest u svojoj uporabi i značaju koji datira od starih Rimljana i Grka gdje je korišten kao sredstvo za dezinfekciju i u druge medicinske svrhe kao što su tretiranje rana i opekline. Srebro je također korišteno kao antibiotik zbog svojih antimikrobnih svojstava sve do 1950-ih godina kada je zamijenjen penicilinom i drugim antibioticima. U području stomatologije jedan od najvažnijih zadataka je sprječavanje stvaranja zubnog karijesa što je srebro učinilo izvrsnim primjerom zbog svojih svojstava. Također u zubnoj higijeni može se koristiti kao antiseptik jer smanjuje stvaranje zubnog plaka.

Zaključak: Literatura ukazuje na to da će srebro, osobito nanočestice srebra imati veliki utjecaj na području stomatologije zbog svojih važnih svojstava kao što su antibakterijsko, antivirusno, antifungalno te protuupalnog djelovanja. Iako većina proizvoda koji imaju koristi od nanočestica srebra još uvijek nisu jeftini i neograničeni, možemo predvidjeti da se veliki razvoj i interes za zubne biomaterijale sa srebrom može povećati u bliskoj budućnosti.

Ključne riječi: antiseptici; dentalna higijena; nanočestice; srebro

7. SUMMARY

Use and importance of silver in dental hygiene

Introduction: Silver, especially silver nanoparticles have been extensively researched for their antimicrobial properties against different types of microorganisms. Nanotechnology has proven to have a big impact on several medical fields and dentistry is not an exception. The aim of this paper is to review the literature on the specific characteristics of silver and the applications and advantages it brings to the field of dentistry.

Procedure: Systematic electronic scientific database research was conducted that included PubMed, Scopus and Cochrane. The following keywords were used: silver, nanoparticles, dentistry, antibacterial activity. Literature reviews were included that dealt with use and importance of silver in all fields of dentistry.

Overview: Silver has a long history in its use and importance that dates back to the ancient Rome and Greece where it was used as disinfection agent and for other medical purposes such as treating wounds and burns. Silver was also used as an antibiotic because of its antimicrobial properties way up to 1950-ies, when it was replaced by penicillin and other antibiotics. In the field of dentistry one of the most important tasks is to prevent the formation of dental caries for which silver is an excellent choice due to its properties. Also, in dental hygiene it can be used as an antiseptic because it reduces the formation of dental plaque.

Conclusion: The literature indicates that silver, especially silver nanoparticles, will have a huge influence in the field of dentistry because of its important qualities such as antibacterial, antiviral, antifungal and anti-inflammatory activity. Although most of the products that benefit from the qualities of silver nanoparticles are still not cheap and unlimited, we can predict that major development and interest regarding dental biomaterials with silver can increase in the near future.

Keywords: antiseptics; dental hygiene; nanoparticles; silver

8. LITERATURA

1. Spear M. Silver: an age-old treatment modality in modern times. *Plast Surg Nurs*. 2010;30(2):90-3.
2. Calvery, H.O.; Lightbody, H.D.; Rones, B. Effects of some silver salts on the eye: (Silver nitrate, silver ammonium nitrate, silver ammonium sulfate, silver ammonium lactate and a mixture of silver ammonium nitrate and silver ammonium sulfate). *Arch. Ophthalmol*. 1941;25(5):839-847.
3. Gao, S.S.; Zhao, I.S.; Duffin, S.; Duangthip, D.; Lo, E.C.M.; Chu, C.H. Revitalising silver nitrate for caries management. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2018;15(1):80.
4. Aktepe N, Kocyigit A, Yukselten Y, Taskin A, Keskin C, Celik H. Increased DNA damage and oxidative stress among silver jewelry workers. *Biol Trace Elem Res*. 2015;164(2):185-91.
5. Lansdown AB. Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. *Curr Probl Dermatol*. 2006;33:17-34.
6. Sheng Z, Liu Y. Potential impacts of silver nanoparticles on bacteria in the aquatic environment. *J Environ Manage*. 2017;191:290-296.
7. Rai MK, Deshmukh SD, Ingle AP, Gade AK. Silver nanoparticles: the powerful nanoweapon against multidrug-resistant bacteria. *J Appl Microbiol*. 2012;112(5):841-52.
8. Khan T, Yasmin A, Townley HE. An evaluation of the activity of biologically synthesized silver nanoparticles against bacteria, fungi and mammalian cell lines. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2020;194:111156.
9. Khatoon N, Alam H, Khan A, Raza K, Sardar M. Ampicillin Silver Nanoformulations against Multidrug resistant bacteria. *Sci Rep*. 2019;9(1):6848.
10. Galdiero S, Falanga A, Vitiello M, Cantisani M, Marra V, Galdiero M. Silver nanoparticles as potential antiviral agents. *Molecules*. 2011;16(10):8894-918.
11. Minoshima M, Lu Y, Kimura T, Nakano R, Ishiguro H, Kubota Y, Hashimoto K, Sunada K. Comparison of the antiviral effect of solid-state copper and silver compounds. *J Hazard Mater*. 2016;312:1-7.

12. Das C, Paul SS, Saha A, Singh T, Saha A, Im J, Biswas G. Silver-Based Nanomaterials as Therapeutic Agents Against Coronaviruses: A Review. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:9301-9315.
13. Sebastiani FR, Dym H, Kirpalani T. Infection Control in the Dental Office. *Dent Clin North Am*. 2017;61(2):435-457.
14. Brooks, George F., Ernest Jawetz, Joseph L Melnick, and Edward A Adelberg. *Jawetz, Melnick i Adelberg Medicinska mikrobiologija* 26. ame.izdanje, 1.hrv. izd. PLACEBO: Split 2015
15. Presečki V. *Stomatološka mikrobiologija*. Zagreb: MEDICINSKA NAKLADA ZAGREB. 2009.
16. Laing KJ, Ouwendijk WJD, Koelle DM, Verjans GMGM. Immunobiology of Varicella-Zoster Virus Infection. *J Infect Dis*. 2018;218:S68-S74.
17. Dunmire SK, Vergheze PS, Balfour HH Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol*. 2018;102:84-92.
18. Kimmis BD, Downing C, Tying S. Hand-foot-and-mouth disease caused by coxsackievirus A6 on the rise. *Cutis*. 2018;102(5):353-356.
19. R AN, Rafiq NB. Candidiasis. 2020 Nov 20. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021
20. Aoun G, Berberi A. Prevalence of Chronic Erythematous Candidiasis in Lebanese Denture Wearers: a Clinico-microbiological Study. *Mater Sociomed*. 2017;29(1):26-29.
21. Hannah VE, O'Donnell L, Robertson D, Ramage G. Denture Stomatitis: Causes, Cures and Prevention. *Prim Dent J*. 2017;6(4):46-51.
22. Federico JR, Basehore BM, Zito PM. Angular Chelitis. 2021 May 3. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021
23. Sharabi AF, Winters R. Glossitis. 2020 Nov 30. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021
24. O'Sullivan MV, Whitby M, Chahoud C, Miller SM. Histoplasmosis in Australia: a report of a case with a review of the literature. *Aust Dent J*. 2004;49(2):94-7.

25. Restrepo A, Cano LE, Gonzalez Á. THE POWER OF THE SMALL: THE EXAMPLE OF *Paracoccidioides brasiliensis* CONIDIA. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015;57(19):5-10.
26. De Andrade RS, de Freitas EM, Rocha BA, Gusmão ES, Filho MR, Júnior HM. Oral findings in secondary syphilis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018;23(2):e138-e143.
27. Cataño JC, Robledo J. Tuberculous Lymphadenitis and Parotitis. *Microbiol Spectr*. 2016;4(6).
28. Brook I. Diagnosis and management of parotitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;118(5):469-71.
29. Castellazzi L, Mantero M, Esposito S. Update on the Management of Pediatric Acute Osteomyelitis and Septic Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):855.
30. Talapko J, Matijević T, Juzbašić M, Antolović-Požgain A, Škrlec I. Antibacterial Activity of Silver and Its Application in Dentistry, Cardiology and Dermatology. *Microorganisms*. 2020;8(9):1400.)
31. Bapat RA, Chaubal TV, Joshi CP, Bapat PR, Choudhury H, Pandey M, Gorain B, Kesharwani P. An overview of application of silver nanoparticles for biomaterials in dentistry. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2018;91:881-898.
32. Deb S, Chana S. Biomaterials in Relation to Dentistry. *Front Oral Biol*. 2015;17:1-12.
33. Bjørklund G, Hilt B, Dadar M, Lindh U, Aaseth J. Neurotoxic effects of mercury exposure in dental personnel. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124(5):568-574.
34. Tang, S.; Zheng, J. Antibacterial Activity of Silver Nanoparticles: Structural Effects. *Adv. Healthc. Mater*. 2018; 7(13):e1701503.
35. Möhler, J.S.; Sim, W.; Blaskovich, M.A.T.; Cooper, M.A.; Ziora, Z.M. Silver bullets: A new lustre on an old antimicrobial agent. *Biotechnol. Adv*. 2018;36(5): 1391–1411.
36. Prpić, I (ur.) *Kirurgija za više medicinske škole*. Zagreb. Medicinska naklada 1996.
37. Linčir, I. (ur.) *Farmakologija za stomatologe*. Zagreb. Medicinska naklada 2011.

38. Caruso AA, Del Prete A, Lazzarino AI. Hydrogen peroxide and viral infections: A literature review with research hypothesis definition in relation to the current covid-19 pandemic. *Med Hypotheses*. 2020;144:109910.
39. Alkawareek MY, Bahloul A, Abulateefeh SR, Alkilany AM. Synergistic antibacterial activity of silver nanoparticles and hydrogen peroxide. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220575.
40. Ardizzoni A, Pericolini E, Paulone S, Orsi CF, Castagnoli A, Oliva I, Strozzi E, Blasi E. In vitro effects of commercial mouthwashes on several virulence traits of *Candida albicans*, *viridans streptococci* and *Enterococcus faecalis* colonizing the oral cavity. *PLoS One*. 2018;13(11):e0207262.
41. Charannya S, Duraivel D, Padminee K, Poorni S, Nishanthine C, Srinivasan MR. Comparative Evaluation of Antimicrobial Efficacy of Silver Nanoparticles and 2% Chlorhexidine Gluconate When Used Alone and in Combination Assessed Using Agar Diffusion Method: An *In vitro* Study. *Contemp Clin Dent*. 2018;9(Suppl 2):S204-S209. 2021.
42. Bigliardi PL, Alsagoff SAL, El-Kafrawi HY, Pyon JK, Wa CTC, Villa MA. Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices. *Int J Surg*. 2017;44:260-268.
43. Szweda P, Gorczyca G, Tylingo R. Comparison of antimicrobial activity of selected, commercially available wound dressing materials. *J Wound Care*. 2018;27(5):320-326.
44. Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seeber H, Abdallah M, Zouboulis CC. Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(8):1019-26.
45. Gao SS, Zhao IS, Duffin S, Duangthip D, Lo ECM, Chu CH. Revitalising Silver Nitrate for Caries Management. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(1):80.
46. Bakarčić, D., Ivančić Jokić, N & (ur.) *Osnove prevencije karijesa i parodontnih bolesti* Split, Redak. 2013.
47. Bhardwaj SB, Mehta M, Gauba K. Nanotechnology: role in dental biofilms. *Indian J Dent Res*. 2009;20(4):511-3.
48. de Castro DT, Teixeira ABV, do Nascimento C, Alves OL, de Souza Santos E, Agnelli JAM, Dos Reis AC. Comparison of oral microbiome profile of polymers modified with silver

- and vanadium base nanomaterial by next-generation sequencing. *Odontology*. 2021;109(3):605-614.
49. Besinis A, De Peralta T, Handy RD. Inhibition of biofilm formation and antibacterial properties of a silver nano-coating on human dentine. *Nanotoxicology*. 2014;8(7):745-54.
50. White DJ. Dental calculus: recent insights into occurrence, formation, prevention, removal and oral health effects of supragingival and subgingival deposits. *Eur J Oral Sci*. 1997 ;105(5 Pt 2):508-22.
51. Krzyściak W, Jurczak A, Kościelniak D, Bystrowska B, Skalniak A. The virulence of *Streptococcus mutans* and the ability to form biofilms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 ;33(4):499-515.
52. Bao R, Yang JY, Sun Y, Zhou DH, Yang Y, Li YM, Cao Y, Xiao Y, Li W, Yu J, Zhao BL, Zhong MH, Yan HM. Flagellin-PAc Fusion Protein Inhibits Progression of Established Caries. *J Dent Res*. 2015 ;94(7):955-60.
53. Marsh PD. Dental plaque as a microbial biofilm. *Caries Res*. 2004 ;38(3):204-11.
54. Bostanci N, Belibasakis GN. *Porphyromonas gingivalis*: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiol Lett*. 2012; 333(1):1-9.
55. Sarwar MT, Ohara-Nemoto Y, Kobayakawa T, Naito M, Nemoto TK. Characterization of substrate specificity and novel autoprocessing mechanism of dipeptidase A from *Prevotella intermedia*. *Biol Chem*. 2020;401(5):629-642.
56. Chałas R, Wójcik-Chęcińska I, Woźniak MJ, Grzonka J, Świąszkowski W, Kurzydłowski KJ. Płytką bakteryjna jako biofilm – zagrożenia w jamie ustnej oraz sposoby zapobiegania [Dental plaque as a biofilm - a risk in oral cavity and methods to prevent]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015;69:1140-8. Polish.
57. Cheng L, Weir MD, Xu HH, Antonucci JM, Lin NJ, Lin-Gibson S, Xu SM, 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):1378-86.
58. Fakhruddin KS, Egusa H, Ngo HC, Panduwawala C, Pesee S, Samaranayake LP. Clinical efficacy and the antimicrobial potential of silver formulations in arresting dental caries: a systematic review. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):160.

59. Seifo N, Robertson M, MacLean J, Blain K, Grosse S, Milne R, Seeballuck C, Innes N. The use of silver diamine fluoride (SDF) in dental practice. *Br Dent J.* 2020;228(2):75-81.
60. Horst JA, Heima M. Prevention of Dental Caries by Silver Diamine Fluoride. *Compend Contin Educ Dent.* 2019;40(3):158-163;
61. Milgrom P, Horst JA, Ludwig S, Rothen M, Chaffee BW, Lyalina S, Pollard KS, DeRisi JL, Mancl L. Topical silver diamine fluoride for dental caries arrest in preschool children: A randomized controlled trial and microbiological analysis of caries associated microbes and resistance gene expression. *J Dent.* 2018;68:72-78.
62. Chhokar SK, Laughter L, Rowe DJ. Perceptions of Registered Dental Hygienists in Alternative Practice Regarding Silver Diamine Fluoride. *J Dent Hyg.* 2017;91(4):53-60.
63. Antonioni MB, Fontana M, Salzmann LB, Inglehart MR. Pediatric Dentists' Silver Diamine Fluoride Education, Knowledge, Attitudes, and Professional Behavior: A National Survey. *J Dent Educ.* 2019;83(2):173-182.