

Silver diamine fluoride in paediatric dentistry practice Silver diamine fluoride dalam praktik kedokteran gigi anak

¹Fajriani, ¹Marhamah, ¹Sherly Horax, ²Hafsah Katu, ³Siti Rachmatia Dwi Destiarini

¹Departemen Ilmu Kedokteran Gigi Anak

²Departemen Konservasi

³Mahasiswa Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Gigi

Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin

Korespondensi: Fajriani, e-mail: fajrianifkg@gmail.com

ABSTRACT

Dental caries is one of the most common diseases in children worldwide. In the age range of 3-6 years, nine out of ten children in Indonesia experience dental caries. Silver diamine fluoride (SDF) is an option of caries management to inhibit caries activity in primary teeth. The SDF has received a lot of attention recently due to its ease of application, effectiveness, affordability, and short uptime. This article aims to review the treatment of silver diamine fluoride in pediatric dentistry.

Key words: dental caries, silver diamine fluoride, caries management, pediatric dentistry

ABSTRAK

Karies gigi merupakan salah satu penyakit terbanyak pada anak-anak di seluruh dunia. Pada rentang usia 3-6 tahun, sembilan dari sepuluh anak di Indonesia mengalami karies gigi. Silver diamine fluoride (SDF) merupakan salah satu pilihan dalam manajemen karies untuk menghambat aktivitas karies pada gigi sulung. Akhir-akhir ini SDF telah mendapatkan banyak perhatian karena kemudahan aplikasinya, efektivitas, harga yang terjangkau, dan waktu kerja yang singkat. Artikel ini bertujuan mengulas tentang perawatan *silver diamine fluoride* pada praktik kedokteran gigi anak.

Kata kunci: karies gigi, silver diamine fluoride, manajemen karies, kedokteran gigi anak

Received: 20 January 2023

Accepted: 12 April 2023

Published: 1 December 2023

PENDAHULUAN

Karies merupakan penyakit jaringan keras gigi yang menjadi penyakit kronis paling umum menyerang orang di seluruh dunia dalam segala kelompok umur karena mengenai 60-90% penduduk dunia. Data dari *Global Burden of Disease Study* 2017 melaporkan bahwa hampir 2,4 miliar orang dewasa dan 573 juta anak mengalami karies gigi yang tidak diobati.^{1,2} Karies disebabkan oleh bakteri biofilm pada permukaan gigi, dan proses karies dimodulasi oleh interaksi yang kompleks antara bakteri penghasil asam dan faktor inang, termasuk gigi dan saliva.³

Karies gigi dapat memengaruhi gigi sulung dan permanen. Namun, karena struktur dan morfologi gigi sulung lebih banyak mengandung bahan organik dan air, maka gigi sulung lebih rentan terhadap karies dan gigi berlubang daripada gigi permanen. Selain itu, jumlah mineral pada gigi sulung lebih sedikit dibandingkan dengan gigi permanen, dan ketebalan emailnya hanya setengah dari gigi permanen. Pada rentang usia 3-6 tahun, 9 dari 10 anak di Indonesia mengalami karies gigi.⁴⁻⁶

Karies pada gigi sulung secara negatif memengaruhi kualitas hidup anak dan orang tua, termasuk melalui terganggunya produktivitas karena rasa nyeri, risiko penyebaran infeksi, malnutrisi hingga gangguan tumbuh kembang anak, hingga peningkatan kebutuhan biaya rumah tangga untuk perawatan ekstensif.⁷ Perawatan karies gigi merupakan beban ekonomi yang tinggi di banyak negara dan membutuhkan manajemen jang-

ka panjang. Teknik non-invasif atau invasif minimal dianggap sebagai metode hemat biaya untuk pengelolaan karies gigi; salah satu metode tersebut adalah penggunaan *silver diamine fluoride* (SDF) yang telah dilaporkan dapat mencegah karies gigi 61% dan 71% karies pada anak dan orang dewasa; SDF telah digunakan sebagai agen untuk menghentikan proses karies pada anak di Australia, Jepang, Inggris, Brazil, dan Hong Kong.^{8,9}

Pun, SDF merupakan suatu tindakan *arresting caries treatment* (ACT) untuk menghentikan proses perkembangan karies gigi dan terbukti berhasil menghentikan karies serta mencegah karies baru. Sebagai agen kariostatik yang menghambat karies dentin dan email, SDF dapat digunakan dalam perawatan primer karies gigi sulung pada anak di bawah lima tahun terutama pada anak kurang ko-operatif dalam perawatan.¹⁰

Akhir-akhir ini SDF mendapatkan banyak perhatian karena kemudahan aplikasinya dan harganya terjangkau. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa SDF dapat mencegah dan menghentikan karies pada gigi sulung dan karies akar pada gigi permanen. Sebuah studi *in vivo* baru-baru ini menunjukkan bahwa SDF lebih efektif sebagai antikariogenik dibandingkan aplikasi topikal fluoride. Aplikasi SDF dua kali setahun dapat menjadi salah satu solusi yang baik untuk mencegah karies pada gigi sulung dengan meningkatkan frekuensinya penerapan SDF setiap 6 bulan.^{10,11} Artikel ini mengulas tentang perawatan SDF pada praktik kedokteran gigi anak.

TINJAUAN PUSTAKA

Penggunaan SDF untuk mengelola karies gigi dipepori oleh Nishino, dan Yamaga di Jepang pada tahun 1960-an; awal mulanya digunakan untuk pencegahan dengan dasar pemikiran bahwa ion perak maupun fluoride akan meningkatkan ketahanan email terhadap karies gigi. Percobaan pertama menggunakan SDF melalui studi model karies pada tikus, peneliti mengevaluasi kejadian lesi baru setelah aplikasi untuk pencegahan. Dalam studi pertama, SDF mencegah 62% lesi karies pada gigi geraham tikus yang dirawat dibandingkan dengan kontrol; SDF juga menurunkan tingkat keparahan lesi yaitu 30% gigi pada kelompok kontrol mengalami lesi yang dalam (indeks karies tikus 2 dan 3), sementara gigi pada kelompok SDF tidak ada.^{8,12,13}

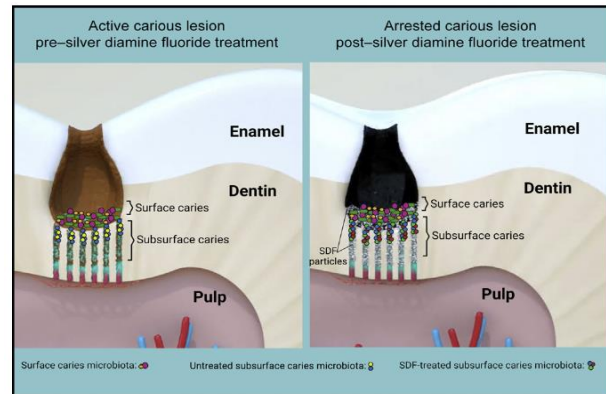
Silver diamine fluoride

Silver diamine fluoride ($\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{F}$) merupakan larutan alkali tidak berwarna yang pada pH 10 mengandung 24,4–28,8% perak, 5,0–5,9% fluoride, dan 8% amonia. SDF diproduksi dengan konsentrasi berbeda, seperti 10%, 12%, 30%, dan 38%. Meskipun sediaan SDF 12% dan 30% tersedia di pasar komersial, sebagian besar produk SDF disiapkan pada konsentrasi 38%. Studi telah mengungkapkan bahwa SDF 12% tidak seefektif SDF 38% dalam menghentikan karies pada anak. SDF adalah agen kariostatik pada metode manajemen karies non invasif, aman, sederhana, dan hemat biaya sebanding dengan aplikasi fluoride varnish.^{14,15}

Dalam panduan oleh AAPD indikasi penggunaan SDF, antara lain a) pasien berisiko karies tinggi dengan lesi karies aktif pada gigi anterior atau posterior; b) lesi karies berkavitas pada individu yang mengalami hambatan dalam manajemen perilaku atau manajemen medis; c) pasien dengan lesi karies multipel yang mungkin tidak semua dirawat dalam satu kunjungan; d) sulit untuk merawat lesi karies gigi yang berlubang; e) pasien tanpa akses atau sulit mengakses fasilitas perawatan kesehatan gigi; f) lesi karies aktif tanpa tanda klinis keterlibatan pulpa; g) gigi molar dan insisivus yang mengalami hipomineralisasi untuk mengurangi sensitivitas.¹⁶ Kontra indikasi penggunaan SDF, antara lain a) tanda atau gejala klinis maupun radiografi terdapat keterlibatan pulpa seperti abses atau fistula gigi dan juga pada gigi dengan pulpitis ireversibel; b) kalium iodida (KI) adalah kontraindikasi pada wanita hamil atau menyusui pasien yang menjalani terapi kelenjar tiroid atau dalam pengobatan tiroid, atau pasien yang diketahui alergi terhadap kalium atau yodium; c) pasien dengan ulserasi, mukositis, stomatitis; d) pasien dengan alergi terhadap perak, fluoride atau amonia.¹⁴

Kerugian dan efek samping SDF

Kelemahan utama SDF adalah pewarnaan hitam yang disebabkan oleh perak fosfat (Ag_3PO_4), yang merupa-



Gambar 1 Keberhasilan perawatan SDF dinilai dengan penghentian dari perkembangan lesi karies. Lesi karies aktif dan karies terhenti memiliki pigmen warna dan kekerasan yang berbeda.⁴⁰

pakan zat yang sensitif terhadap cahaya. Lesi karies dengan kavitas atau non-kavitas, defek email superfisial, dan email yang mengalami hipomineralisasi akan berwarna hitam jika cukup berpori untuk memungkinkan penetrasi dalam jumlah yang signifikan. Namun, struktur email dan dentin yang sehat tidak mengalami perubahan warna. Untuk meminimalkan noda hitam KI digunakan segera setelah aplikasi SDF. Meskipun noda hitam dianggap sebagai efek yang tidak diinginkan, pengamatan klinisnya telah disarankan sebagai indikasi karies yang terhenti.^{10,14}

Keberhasilan perawatan SDF dinilai dengan penghentian dari perkembangan lesi karies yang bersangkutan. Pigmentasi berbeda pada lesi karies aktif dan karies terhenti. Lesi yang terhenti berpigmen gelap, berbeda dengan lesi aktif yang berwarna putih kekuningan atau kecoklatan. Perbedaan antara lesi karies aktif dan inaktif dapat dibuat atas dasar kombinasi kriteria visual dan taktil. Transisi dari lesi aktif menjadi lesi yang terhenti/tidak aktif disertai dengan perubahan karakteristik dari fitur permukaan lesi. Fotografi juga dapat membantu lebih akurat dalam menilai apakah lesi karies telah berkembang daripada mengandalkan ingatan atau deskripsi tertulis (Gbr. 1). Pada *molar incisor hypomineralization* atau hipersensitivitas dentin, keberhasilan SDF dinilai dengan pengurangan sensitivitas melalui tes semprotan udara dengan *three-way syringe*.^{10,14}

Pewarnaan hitam dari SDF memengaruhi tampilan estetik seorang anak, hal ini dapat menjadi alasan bagi orang tua untuk menolak perawatan atau dokter gigi enggan merekomendasikannya. Pewarnaan pada gigi posterior seringkali lebih dapat diterima daripada pewarnaan pada gigi anterior. Meskipun pewarnaan pada gigi anterior tidak diinginkan, kebanyakan orang tua lebih memilih opsi ini daripada teknik perilaku lanjutan seperti sedasi atau anestesi umum. Faktor lainnya juga mungkin memengaruhi penerimaan dalam perawatan SDF seperti pendidikan orang tua, tingkat ekonomi keluarga, etnis, dan kerja sama anak.^{17,18}

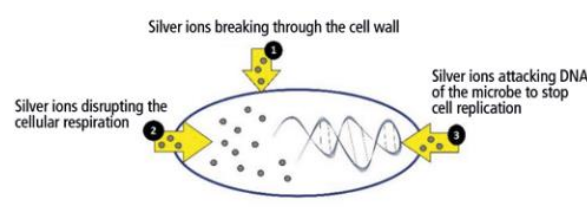
Ketika SDF diaplikasikan pada gigi, kelebihan larutan dapat mengalir ke jaringan sekitarnya, seperti gingiva dan pulpa;¹⁹ SDF yang telah mengalir ke gingiva dapat menyebabkan eritema atau stain (yang biasanya hilang dalam waktu >48 jam tanpa perawatan.²⁰ Hal itu tampaknya karena SDF bersifat toksik terhadap fibroblas gingiva manusia.²¹ Selain itu, ketika SDF diaplikasikan pada karies yang dalam, kekerasan mikro meningkat dari permukaan lesi hingga lebih dari 0,2 mm di bawah dentin²² dan ion perak SDF ditemukan pada dentin yang sehat di bawah dentin karies (Gbr.2).²³ Ini berarti SDF dapat mengalir melalui tubulus dentin lebih dalam daripada area yang diaplikasikan sehingga lebih dekat ke pulpa. SDF dapat bersifat toksik bagi sel pulpa. Selain itu, dilaporkan bahwa aksi sitotoksik dari hidroksiapatit yang diberi SDF bertahan setelah 77 hari pembilasan air. Hal itu dikhawatirkan bahwa ion reaktif tingkat tinggi dalam SDF dapat menginduksi efek sitotoksik pada kompleks dentin-pulpa.^{24,25}



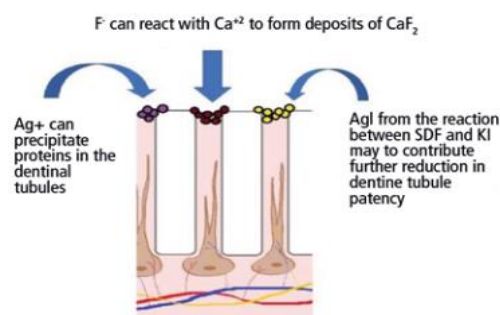
Gambar 2 Gambaran klinis foto sebelum dan setelah aplikasi silver diamine fluoride. (atas) Foto klinis lesi karies pada gigi anterior rahang atas interproksimal seorang anak laki-laki 6 tahun sebelum aplikasi SDF. (bawah) Klinis foto pewarnaan menjadi kehitaman setelah aplikasi SDF konsentrasi 30% selama 180 detik. (sumber: foto pribadi)

Mekanisme kerja silver diamine fluoride

Ada empat mekanisme kerja SDF sehingga memiliki efek antikaries,¹⁴ yaitu 1) aksi antibakteri langsung dari ion perak yang terkandung di dalamnya. Ion perak memengaruhi bakteri secara berinteraksi dengan kelompok protein sulfhydryl dan DNA bakteri untuk menghambat sintesis dinding sel bakteri, sintesis DNA, dan menginduksi kegagalan mitokondria. Sifat bakterisid pada tingkatan makro, memberi efek pembunuhan bakteri dan menghambat pembentukan biofilm. Melalui mekanisme ini, permukaan dentin terdemineralisasi yang dirawat dengan SDF memiliki pertumbuhan spesies kariogenik yang jauh lebih sedikit dibandingkan dengan yang tidak dirawat dengan SDF (Gbr.3).^{26,27} 2) melalui pengendapan perak fosfat atau perak klorida yang berpotensi meningkatkan kekerasan lesi dan bertindak sebagai lapisan pelindung terhadap biofilm gigi, dan dapat mengurangi patensi tubulus dentin (Gbr.4).¹⁴ 3) melalui pembentukan fluorohidroksiapatit yang la-

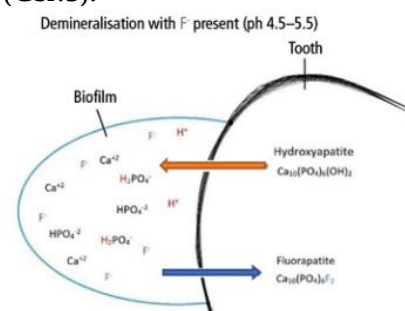


Gambar 3 Aksi antibakteri dalam mekanisme kerja SDF¹⁴



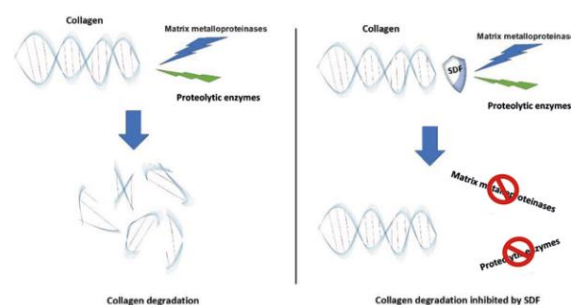
Gambar 4 Paparan pada tubulus dentin dalam mekanisme kerja SDF¹⁴

rut rendah dan tahan asam, yang dapat meningkatkan resistensi terhadap karies pada permukaan gigi. Reaksi: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + \text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{F} \rightarrow \text{Ag}_3\text{PO}_4 + \text{CaF}_2 + \text{NH}_4\text{OH}$ Remineralisasi mineral gigi anorganik terdemineralisasi didukung oleh ion fluorida dalam SDF dan fluorapatit, terbentuk perak fosfat dan kalsium fluorida, menghasilkan permukaan yang lebih tahan terhadap pelarutan asam (Gbr.5).²⁸



Gambar 5 Pembentukan fluorapatit dalam mekanisme kerja SDF¹⁴

4) efek penghambatan pada *matrix metalloproteinase* dan cathepsins, enzim proteolitik yang bertanggung jawab untuk degradasi kolagen pada dentin ketika mengalami kerusakan karena proses karies. Ion perak mampu mengurangi degradasi kolagen (Gbr.6).^{29,30}



Gambar 6 Penghambatan degradasi kolagen (dentin) dalam mekanisme kerja SDF¹⁴

SDF dapat dengan cepat diserap ke dalam dentin. Studi in vitro pada penetrasi SDF ke dalam struktur gigi menemukan bahwa SDF menembus kira-kira 2 µm ke dalam email dan 50-200 µm ke dalam dentin.³¹

Cara aplikasi SDF, bersihkan debris dari kavitas untuk memungkinkan kontak SDF yang lebih baik dengan dentin yang terdenaturasi, minimalkan kontak dengan gingiva dan membran mukosa untuk menghindari potensi pigmentasi gingiva atau iritasi gingiva; caranya dengan mengoleskan cocoa butter, petroleum jelly, pelindung gingiva, isolasi dengan gulungan kapas, atau rubber dam untuk melindungi jaringan gingiva di sekitarnya, keringkan gigi dengan aliran udara *three-way syringe*, atau gunakan cotton roll/kasa untuk mengeringkan, permukaan gigi yang terkena, tekuk *microbrush*, celup dan oleskan di sisinya *dappen glass* untuk menghilangkan kelebihan cairan sebelum aplikasi sehingga tidak banyak mengalir ke gingiva,²⁴ oleskan SDF langsung hanya ke permukaan gigi yang terdapat karies, keringkan dengan aliran udara *three way syringe* setidaknya selama 60-240 detik, atau sesuai dengan panduan produk, buang SDF berlebih dengan kapas atau *microbrush* untuk meminimalkan penyerapan sistemik, dapat dibilas dengan air atau larutan salin 38% SDF mengandung ion fluoride konsentrasi tinggi; 44.800 ppm. Namun, satu tetes hanya mengandung 2,24 mg fluoride, dibandingkan dengan dosis fluoride topikal 5% yang mengandung 11,3 mg fluoride. Dengan aplikasi dua kali setahun, fluorosis gigi seharusnya tidak menjadi risiko pada anak.³²

PEMBAHASAN

Karies gigi merupakan rusaknya struktur jaringan keras yang disebabkan oleh produk sampingan asam dari proses metabolisme biofilm (plak gigi) yang menutupi permukaan gigi. Perkembangan karies email berbeda dengan karies dentin yang lebih kompleks. Karies email mengacu pada disolusi jaringan yang sangat termineralisasi akibat asam dari bakteri. Email gigi terdiri atas mineral hidroksiapatit (92-94%), air (2-3%), karbonat (2%), elemen lainnya (1%), fluoride (0,01-0,05%), protein matriks organik dan lipid (<1%). Liu et al menunjukkan bahwa SDF meningkatkan densitas mineral dari lesi email yang terdemineralisasi pada karies email dini.³³⁻³⁵

Kompleksitas karies dentin dapat dikaitkan dengan komposisi struktur penyusunnya. Jika dibandingkan dengan email, dentin pada umumnya memiliki kristal hidroksiapatit yang lebih sedikit (70%), air ±10%, kandungan organik mencapai 20%; 85% kandungan organik ini terdiri atas kolagen, kandungan karbonat dan magnesium yang lebih tinggi serta struktur yang lebih berpori. Dengan demikian, dentin lebih rentan daripada email terhadap karies gigi. Karies pada dentin me-

rupakan proses biokimia yang diawali dengan pelarutan kandungan mineral dentin oleh asam. Saat mineral hilang, matriks organik yang pada dasarnya adalah kolagen dapat terdegradasi oleh bakteri dan enzim. Enzim tersebut antara lain *matrix metalloproteases* (MMPs) dan cysteine cathepsins yang bertanggung jawab atas degradasi kolagen dentin.³³ Mei et al dalam penelitiannya menunjukkan SDF memiliki efek penghambatan yang lebih tinggi pada demineralisasi dentin dan degradasi kolagen. Ini bisa menjadi alasan keberhasilannya dalam menghentikan karies dalam uji klinis.³⁶

Kondisi SDF sebagai larutan basa dengan pH 10, mendukung terbentuknya fluorapatite yang lebih tahan asam dan berperan melindungi matriks organik dentin. pH basa dari SDF juga dapat menghambat aktivasi MMP dan cathepsin.³⁷ Hal ini sejalan dengan penelitian Mei et al yang menyimpulkan bahwa penerapan SDF 38% menghentikan proses karies dengan mengurangi demineralisasi dan SDF memiliki efek penghambatan pada metalloproteinases, sehingga melindungi kolagen dari kerusakan pada lesi karies, dan bertindak sebagai bentuk lain dari perlindungan terhadap degradasi dentin.³⁸

Reaksi SDF dapat memberikan efek antimikroba yang lebih stabil. Ion perak berinteraksi dengan kelompok tiol DNA bakteri yang menghambat fungsi sel dan menyebabkan kematian sel bakteri yang adalah mekanisme penghambatan biofilm kariogenik dan efek bakterisidal dari SDF. Penghambatan MMPs dan perlindungan matriks kolagen dentin juga dikaitkan dengan ion perak. AgCl berkorelasi dengan pengerasan permukaan lesi. Ion fosfat juga berpartisipasi dalam pembentukan fluorapatite. Konsentrasi ion kalsium, fluoride, dan fosfat yang tinggi setelah perawatan SDF berkontribusi dalam remineralisasi. Oleh karena itu, aplikasi SDF pada lesi karies telah banyak digunakan di berbagai negara seperti Jepang, Amerika Serikat, Australia, Brazil, Cina hingga Argentina karena kapasitasnya sebagai agen antimikroba dan dapat menstabilkan proses karies, terutama pada gigi sulung sehingga memiliki efek penting dalam praktik kedokteran gigi anak.¹⁴ Penelitian di Indonesia oleh Poppy juga menyimpulkan bahwa aplikasi SDF 38% dapat menghentikan karies dentin gigi sulung anak secara efektif di klinik gigi.³⁹

Disimpulkan bahwa karies merupakan penyakit jaringan keras gigi yang paling umum diderita oleh anak. SDF berpotensi menjadi pilihan yang baik untuk manajemen karies, terutama pada anak dengan risiko karies tinggi maupun anak yang tidak ko-operatif. Prosedur pengaplikasiannya mudah dan biaya lebih murah. Sediaan SDF 38% telah banyak diteliti lebih efektif sebagai agen kariostatik dan upaya pencegahan karies pada anak dibandingkan konsentrasi lain. Diperlukan pengaplikasian ulang SDF setidaknya dua kali setahun agar efektivitas pencegahan meningkat.

DAFTAR PUSTAKA

- 1.Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabe E. Global, regional, and national prevalence, incidence, and disability-adjusted life years for oral conditions for 195 countries, 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of diseases, injuries, and risk factors. *J Dent Res* 2017;96:380-7.
- 2.Kassebaum NJ, Bernabe E, Dahiya M. Global burden of untreated caries: a systematic review and metaregression. *J Dent Res* 2015;94:650-8
- 3.Chong C. Review of approaches to caries treatment. [Thesis]. University of Pennsylvania; 2016
- 4.Summit JB, Robbins JW, Schwartz RS. Fundamentals of operative dentistry: a contemporary approach. 2nd Ed. Carol Stream: Illinois, Quintessence Publishing Co, Inc; 2001.p.30.
- 5.Lendrawati. Penggunaan silver diamina fluorida (SDF) 38% Sebagai arresting caries treatment pada anak-anak. *Majalah Kedokteran Andalas* 2011; 35:98-105
- 6.Darwita RR, Zahra FS, Husna IN, Adiatman M, Sjarkawi GA. The effectiveness of silver diamine fluoride in inhibiting dentine caries activity on primary teeth. *AIP Conference Proceedings* 2344, 020011 (2021); <https://doi.org/10.1063/5.0047843>
- 7.Martins Jr PA, Ramos-Jorge J, Paiva SM, Marques LS, Ramos-Jorge ML. Validations of the Brazilian version of the early childhood oral health impact scale (ECOHIS). *Cadernos De Saude Publica* 2012;28(2):367-4. doi:10.1590/s0102-311x2012000200015
- 8.Horst JA, Masahiro H. Prevention of dental caries by silver diamine fluoride. AEGIS Publications LLC 2019.
- 9.Saletti-cuesta L, Abraham C, Sheeran P, Adiyoso W, Wilopo W, Brossard D, et al. Sustainability 2020;4(1):1-9
- 10.Puchit L, Onnidit W. Silver diamine fluoride for caries management in primary teeth—a literature review. *J Int Dent Med Res* 2022;15(3).
- 11.Contreras V, Toro MJ, Elías-Boneta AR, Encarnación-Burgos A. Effectiveness of silver diamine fluoride in caries prevention and arrest: a systematic literature review. *Gen Dent* 2017;65(3):22-9.
- 12.Yamaga R, Nishino M, Yoshida S, Yokomizo I. Diamine silver fluoride and its clinical application. *J Osaka Univ Dent Sch* 1972;12:1-20
- 13.Nishino M. Studies on the topical application of ammoniacal silver fluoride for the arrest of dental caries. *Osaka Daigaku Shigaku Zasshi*. 1969;14(1):1-14.
- 14.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 Jan;228(2):75-81. doi: 10.1038/s41415-020-1203-9. PMID: 31980777.
- 15.Fung MHT, Duangthip D, Wong MCM, Lo ECM, Chu CH. Randomized Clinical Trial of 12% and 38% Silver Diamine Fluoride Treatment. *J Dent Res*. 2018;97(2):171-178. doi:10.1177/0022034517728496
- 16.Crystal YO, Marghalani AA, Ureles SD, et al. Use of silver diamine fluoride for dental caries management in children and adolescents, including those with special health care needs. *Pediatr Dent* 2017;39(5):E135-E145.
- 17.Mei ML, Lo EC, Chu C. Arresting dentine caries with silver diamine fluoride: what's behind it? *J Dent Res* 2018;97(7):751-8.
- 18.Patel J, Anthonappa RP, King NM. Evaluation of the staining potential of silver diamine fluoride. *Int J Paediatr Dent* 2018;28(5):514-22
- 19.Yu OY, Mei ML, Zhao IS, Li QL, Lo ECM, Chu CH. Remineralisation of enamel with silver diamine fluoride and sodium fluoride. *Dent Mater* 2018; 34:e344-52.
- 20.Fancher ME, Fournier S, Townsend J, Lallier TE. Cytotoxic effects of silver diamine fluoride. *Am J Dent* 2019;32: 152-6.
- 21.Chu, C.; Lo, E.; Lin, H. Effectiveness of silver diamine fluoride and sodium fluoride varnish in arresting dentin caries in Chinese pre-school children. *J. Dent. Res.* 2002, 81, 767-770.
- 22.Chu C, Lo EC. Microhardness of dentine in primary teeth after topical fluoride applications. *J Dent* 2008; 36:387-91.
- 23.Sayed M, Matsui N, Uo M, Nikaido T, Oikawa M, Burrow MF, dkk. Morphological and elemental analysis of silver penetration into sound/demineralized dentin after SDF application. *Dent Mater* 2019; 35: 1718-27.
- 24.Kim S, Nassar M, Tamura Y, Hiraishi N, Jamleh A, Nikaido T, dkk. The effect of reduced glutathione on the toxicity of silver diamine fluoride in rat pulp cells. *J Appl Oral Sci* 2021; 29: e20200859.
- 25.Michot B, Casey SM, Gibbs JL. Effects of calcitonin gene-related peptide on dental pulp stem cell viability, proliferation, and differentiation. *J Endod* 2020; 46: 950-6.
- 26.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: 2-10.
- 27.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: 242-5.
- 28.Zhao IS, Gao SS, Hiraishi N. Mechanisms of silver diamine fluoride on arresting caries: A literature review. *Int Dent J* 2018; 68: 67-76
- 29.Chaussain-Miller C, Fioretti F, Goldberg M, Menashi S. The role of matrix metalloproteinases (mmps) in human caries. *J Dent Res* 2006; 85: 22-32.
- 30.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: 903-908.
- 31.Rossi G, Squassi A, Mandalunis P, Kaplan A. Effect of silver diamine fluoride (SDF) on the dentin-pulp complex. Ex vivo histological analysis on human primary teeth and rat molars. *Acta Odontol Latinoamericana* 2017;5: 5-12.
- 32.Iliana GY, Faith MZ, Sherry SG, Duangporn D, Lo ECM, Chun HC. A Review of the protocol of SDF therapy for arresting caries. *Int Dent J* 2022;72(5). <https://doi.org/10.1016/j.identj.2022.06.006>
- 33.Goldberg M. Enamel and Dentin Carious Lesions. *JSM Dent* 2020;8(1).
- 34.Zhi Q, Lo E, Kwok A. An in vitro study of silver and fluoride ions on remineralization of demineralized enamel and dentine. *Aus Dent J* 2013;58:50-6.
- 35.Liu BY, Lo EC, Li CM. Effect of silver and fluoride ions on enamel demineralization: a quantitative study using micro computed tomography. *Aus Dent J* 2012;57: 65-70
- 36.Mei ML, Ito L, Cao Y, Li QL, Lo EC, Chu CH. Inhibitory effect of silver diamine fluoride on dentine demineralisation and collagen degradation. *J Dent* 2013;41:809-17. 10.1016/j.jdent.2013.06.009.
- 37.Firouzmandi M, Vasei F, Giti R, Sadeghi H. Effect of silver diamine fluoride and proanthocyanidin on resistance of carious dentin to acid challenges. *PLOS ONE* 2020;15(9): e0238590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238590>
- 38.Mei ML, Lo ECM, Chu CH. Arresting dentine caries with silver diamine fluoride: what's behind it? *J Dent Res* 2018; 97:751-8
- 39.Andriany P, Pintaui S, Lubis R, Rahardjo A. Topical silver diamine fluoride 38% for arresting dentine caries active in dental clinic. Proceedings of the 1st Aceh International Dental Meeting (AIDEM 2019), Oral Health International Conference On Art, Nature And Material Science Development 2019. <https://doi.org/10.2991/ahsr.k.210201.016>
- 40.Sulyanto RM, Beall CJ, Berger MB, Goodell CP, Koo S, Fiorella Candamo, dkk. Silver diamine fluoride alters microbial communities in subsurface dentin. *JADA Foundational Science* 2022(1). <https://doi.org/10.1016/j.jfscie.2021.100004>