

Σύγχρονα δεδομένα και νέες τεχνολογίες για την αντιμετώπιση της τερηδόνας

Αγουρόπουλος Α.*

* Δρ. Παιδοδοντίατρος, Επιστημονικός Συνεργάτης Παιδοδοντιατρικής ΕΚΠΑ

Εργαστήριο Παιδοδοντιατρικής, Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Η τοπική εφαρμογή φθοριούχων αποτελεί την βάση κάθε προληπτικού και θεραπευτικού πρωτοκόλλου για την αντιμετώπιση της τερηδόνας. Ωστόσο υπάρχουν περιορισμοί στην αποτελεσματικότητα του φθορίου, ιδίως σε συνθήκες έντονης τερηδονικής δραστηριότητας της οδοντικής μικροβιακής πλάκας (ΟΜΠ). Σκοπός της παρούσας η βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η παρουσίαση της αποτελεσματικότητας νέων παραγόντων που επιδρούν στην ΟΜΠ και την τροποποιούν σε λιγότερο παθογόνο καθώς και άλλων που προάγουν την επανασβεσίωση και χρησιμοποιούνται μαζί με το φθόριο για την πρόληψη και αναχαίτηση της εξέλιξης μιας αρχόμενης τερηδονικής βλάβης.

Στους παράγοντες που επιδρούν στην ΟΜΠ συμπεριλαμβάνονται αντιμικροβιακά που είναι επιλεκτικά στοχευόμενα εναντίον συγκεκριμένων παθογόνων μικροοργανισμών, η χρήση φωτός ποικίλου φάσματος και στοχευμένα η χρήση όζοντος, τα προβιοτικά, η χρήση πολυολών και κυρίως ξυλιτόλης καθώς και η αργινίνη. Στους παράγοντες επανασβεσίωσης συμπεριλαμβάνονται το φωσφοπεπίδιο της καζεΐνης – άμορφο φωσφορικό ασβέστιο (CPP-ACP), το ενεργοποιημένο β-tricalciumphosphate (β-TCP) καθώς και κάποια προϊόντα νανοτεχνολογίας.

Οι τεχνολογικές εξελίξεις, μαζί με υιοθέτηση καλύτερων πρακτικών καθημερινής στοματικής υγιεινής από τους ασθενείς, στο πλαίσιο μιας φιλοσοφίας πρόληψης και έγκαιρης μη αποκαταστατικής παρέμβασης είναι θεμελιώδη για την πρόοδο προς ένα μέλλον με λιγότερη ή χωρίς τερηδόνα.

Λέξεις ευρητηρίου: Φθόριο, *Specifically Targeted Antimicrobial Peptides (STAMP)*, φως διαφόρων μηκών κύματος, όζον, προβιοτικά, πολυόλες, ξυλιτόλη, μαλιτόλη, ερυθριτόλη, παράγοντες επανασβεσίωσης, CPP-ACP, β-TCP, νανοτεχνολογία, αργινίνη.

Recent developments and new technologies on dental caries management

Agouropoulos A.

Topical fluoride application is the basis of every preventive and therapeutic protocol for the treatment of dental caries. However, there are limitations to the effectiveness of fluoride, especially under high aciduric activity of the dental plaque. The purpose of this literature review is to present the efficacy of new technologies aiming: a) to modify dental plaque to a less virulent state and b) to promote, together with the use of fluoride, remineralization of incipient caries lesions.

Factors modifying dental plaque include antimicrobials that selectively target against specific pathogens, light of different spectrums, ozon, probiotics, polyols (mainly xylitol) and arginine. Remineralizing agents include casein phosphopeptide - amorphous calcium phosphate (CPP - ACP), functionalized β -tricalciumphosphate (β TCP) and a nanotechnology products .

Technological developments added to sufficient daily oral hygiene by the patient, as part of the philosophy of prevention and early non- restorative intervention, are fundamental to progress towards a caries free future.

Key Words : *Fluoride, Specifically Targeted Antimicrobial Peptides, light of various wavelengths, ozone, probiotics, polyols, xylitol, maltitol, erytritol, remineralizing agents, CPP-ACP, β -TCP, nanotechnology, arginine*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οδοντική τερηδόνα αποτελεί μια από τις πιο διαδεδομένες χρόνιες νόσους που προσβάλουν τον πληθυσμό παγκοσμίως και 10-20% των παιδιών και ενηλίκων με τερηδόνα εμφανίζουν πολύ σοβαρά προβλήματα. Επιπρόσθετα τα δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει και τάση αύξησης του επιπολασμού της τερηδόνας σε πολλές χώρες και πληθυσμιακές ομάδες(1). Η νόσος μπορεί να προληφθεί πλήρως και σήμερα διαθέτουμε αρκετά μέσα που έχουν την δυνατότητα να προλάβουν την εμφάνιση της τερηδόνας αλλά και να την ανακατίσουν σε πρώιμα στάδια, πριν δημιουργηθεί κοιλότητα στους οδοντικούς ιστούς.

Για πολλά χρόνια η τερηδόνα αντιμετώπιζονταν αποκαταστατικά με την τοποθέτηση εμφράξεων. Με τον τρόπο αυτό ωστόσο, δεν θεραπεύεται η νόσος αλλά το αποτέλεσμα της. Σήμερα, η φιλοσοφία έχει αλλάξει και υπάρχουν

πλέον οδηγίες που βοηθούν τον κλινικό οδοντίατρο στην αντιμετώπιση της νόσου, με στόχο κυρίως την πρόληψη και την ανακαίτιση και όχι την αποκατάσταση. Δύο βασικοί παράγοντες έχουν αλλάξει την θεραπευτική φιλοσοφία: Ο πρώτος έχει να κάνει με το γεγονός ότι η τερηδονική διαδικασία ακολουθεί στάδια πριν φτάσει στο επίπεδο κοιλότητας και έτσι στις αρχόμενες μορφές της οι οδοντικοί ιστοί μπορούν να επανασβεστωθούν αποτελεσματικά. Ο δεύτερος έχει να κάνει με την καλύτερη κατανόηση της μικροβιακής αιτιολογίας της νόσου(2).

Η πιο σύγχρονη άποψη είναι η οικολογική θεώρηση της μικροβιακής πλάκας (Ecological plaque theory) σύμφωνα με την οποία η νόσος προέρχεται από έλλειψη της ισορροπίας μεταξύ των παθογόνων και μη παθογόνων μικροβίων του στοματικού περιβάλλοντος και προκαλείται από παράγοντες που προκαλούν stress στο βιοϋμένιο όπως η συχνότητα βουρτσίσματος, η λήψη φαρμάκων που προάγουν την ξηροστομία και κυρίως η κατανάλωση υδαταν-

θράκων(3). Η οργάνωση των μικροβίων σε βιοϋμένια τροποποιεί τις ιδιότητες τους και είναι το συνολικό βιοϋμένιο και η λειτουργία του που παίζει ρόλο στην παθογένεση της τερηδόνας. Ο σχηματισμός του βιοϋμενίου είναι μια στρατηγική επιβίωσης των μικροοργανισμών με αποτέλεσμα τα μικρόβια να είναι πιο ανθεκτικά σε συνηθισμένους αντιμικροβιακούς παράγοντες, ιδιαίτερα στα βαθύτερα στρώματα της μικροβιακής πλάκας(4). Πιστεύεται ότι τα βακτήρια που είναι οργανωμένα σε βιοϋμένια, εκφράζουν γονίδια που τους επιτρέπουν να προσαρμόζονται καλύτερα στο μικροπεριβάλλον αυτό, γεγονός που τα κάνει πιο ανθεκτικά στην δράση αντιμικροβιακών παραγόντων. Επιπρόσθετα οι παράγοντες αυτοί έχουν και δυσκολία διάχυσης στα βαθύτερα στρώματα των βιοϋμενίων λόγω του φυσικού εμποδίου των εξωκυττάρων πολυσακχαριτών που αποτελούν το υλικό μεταξύ των μικροοργανισμών στο βιοϋμένιο(5). Η οδοντική μικροβιακή πλάκα είναι το βιοϋμένιο του στόματος και αποτελεί την φυσιολογική χλωρίδα του οργανισμού. Όταν βρίσκεται σε ισοροπία διατηρεί της υγεία της στοματικής κοιλότητας, ενώ όταν η ισοροπία αυτή χαθεί προκαλεί νόσους στους οδοντικούς ιστούς και στο περιοδόντιο.

Η τοπική εφαρμογή φθοριούχων αποτελεί την βάση κάθε προληπτικού και θεραπευτικού πρωτοκόλλου για την αντιμετώπιση της τερηδόνας(6). Η χρήση φθοριούχων για την πρόληψη της τερηδόνας είναι αποτελεσματική και απόλυτα ασφαλής, όπως προκύπτει από μεγάλο αριθμό επιστημονικών άρθρων και συστηματικών ανασκοπήσεων σχετικά με το θέμα(7). Σήμερα γνωρίζουμε ότι το συστηματικό βούρτσισμα των δοντιών με την χρήση φθοριούχου οδοντόκρεμας που περιέχει τουλάχιστον 1000ppm φθορίου μειώνει περίπου 25% την πιθανότητα εμφάνισης τερηδόνας μύλης σε σχέση με βούρτσισμα με μη φθοριούχο οδοντόκρεμα (8,9). Η αποτελεσματικότητα της φθοριούχου οδοντόκρεμας αυξάνεται με την συχνότητα χρήσης και την περιεκτικότητα σε φθόριο (8). Η τεκμηρίωση για τα παραπάνω είναι υψηλή ενώ η χρήση οδοντόκρεμας πριν την ηλικία του ενός έτους δεν φαίνεται να προκαλεί φθορίαση των δοντιών(9).

Άλλα σκευάσματα φθοριούχων τοπικής εφαρμογής είναι τα βερνίκια, τα gels και τα στοματοπλύματα. Το φθοριούχο βερνίκι έχει μια σημαντική αντιτερηδογονόνο δράση μειώνοντας την εμφάνιση τερηδόνας 43% στα μόνιμα και 37% στα νεογιλά δόντια (10). Αντίστοιχα, για τα μόνιμα δόντια, η μείωση είναι 21% και υψηλό επίπεδο τεκμηρίωσης για τα gels (11) και 26% για τα στοματοπλύματα (12). Το επίπεδο τεκμηρίωσης για τα gel και τα στοματοπλύματα κρίνεται ως μέτριο λόγω της ποιότητας των μελετών που υπάρχουν σήμερα (13).

Ωστόσο υπάρχουν περιορισμοί στην αποτελεσματικότητα του φθορίου, ιδίως σε συνθήκες έντονης τερηδογόνου

δραστηριότητας της οδοντικής μικροβιακής πλάκας και pH κάτω από 4,5(14). Η δράση του φθορίου μπορεί να βελτιωθεί με την χρήση διαφόρων παραγόντων που επιδρούν στο βιοϋμένιο τροποποιώντας το σε πιο υγιή κατάσταση ή στους οδοντικούς ιστούς εμποδίζοντας την απασβεσίωση ή προάγοντας την επανασβεσίωση, πιο αποτελεσματικά από ότι το φθόριο μόνο του.

Οι εξελίξεις στις μικροβιολογικές τεχνικές και οι αναλύσεις DNA έχουν οδηγήσει στην αναγνώριση νέων μικροβιακών ειδών και έτσι πλέον οι αντιμικροβιακές θεραπευτικές προσεγγίσεις θα στοχεύουν περισσότερο στην συνολική μεταβολική δραστηριότητα της οδοντικής μικροβιακής πλάκας (ΟΜΠ) παρά στην σύνθεση της(15). Προς την κατεύθυνση αυτή έχουν αναπτυχθεί ειδικευμένου στόχου αντιμικροβιακά πεπτίδια (Specifically Targeted Antimicrobial Peptides – STAMP), παράγοντες που αδρανοποιούν την δράση παθογόνων βακτηριακών πρωτεϊνών, η χρήση φωτός, ποικίλου φάσματος, η χρήση όζοντος καθώς και προσθήκη αργινίνης στην οδοντόκρεμα που αδρανοποιεί τα οξέα που παράγονται από την ΟΜΠ. Επιπλέον, η τροποποίηση της μικροβιακής χλωρίδας του στοματικού βιοφίλμ με την προσθήκη βακτηριακών στελεχών που προάγουν την υγεία (προβιοτικά), είναι μια πρακτική που φαίνεται ότι έχει υποσχόμενα αποτελέσματα. Σε συνδυασμό με τα παραπάνω, η αντικατάσταση των ζυμώσιμων υδατανθράκων με υποκατάστατα ζάχαρης (πολυόλες και κυρίως ξυλιτόλη) μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της τερηδόνας, κυρίως σε πληθυσμούς υψηλού τερηδογόνου κινδύνου.

Η αντιμετώπιση της βλάβης των οδοντικών ιστών στο στάδιο της απασβεσίωσης και πριν τον σχηματισμό κοιλότητας, μπορεί να γίνει με τη χρήση ενασβεσιωτικών παραγόντων που δρουν μαζί με το φθόριο. Τέτοιοι παράγοντες είναι το φωσφοπεπτίδιο της καζεΐνης – άμορφο φωσφορικό ασβέστιο (CPP-ACP), το ενεργοποιημένο β-tricalcium phosphate (β-TCP), τα νανομόρια υδροξυαπατίτη και ανθρακικού ασβεστίου και οι νανο-ενισχυτικοί παράγοντες που απελευθερώνουν ιόντα (F, Ca, PO₄) ή έχουν αντιμικροβιακή δράση και προστίθεται στις σύνθετες ρητίνες δίνοντας έτσι αντιτερηδογονόνο ιδιότητες.

Η αποτελεσματικότητα των παραπάνω προσεγγίσεων, αποτέλεσε το θέμα δύο διεθνών συνεδρίων (ICNARA 1, 2008 και ICNARA 2, 2012). Το βασικό συμπέρασμα από το ICNARA 2 είναι ότι «η τερηδόνα πρέπει να εντοπίζεται και να παρακολουθείται σε αρχικά στάδια, όπου δεν χρειάζεται αποκατάσταση και η αντιμετώπιση μπορεί να επιτευχθεί με πρωτόκολλα που συνδυάζουν τη χρήση φθορίου μαζί με άλλους παράγοντες που επηρεάζουν την απασβεσίωση / επανασβεσίωση ή έχουν κατάλληλη αντιμικροβιακή δράση» (16).

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τους παράγοντες που προαναφέρθηκαν και η παρουσίαση των δεδομένων της αποτελεσματικότητάς τους.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Για την βιβλιογραφική ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκε η ηλεκτρονική βάση δεδομένων Medline (Pubmed) με χρονολογίες 2011 – σήμερα. Οι ημερομηνίες αυτές επιλέχθηκαν διότι τα αποτελέσματα του ICNARA 2, δημοσιεύθηκαν ως position papers το 2012. Έτσι αναζητήθηκαν όλες οι νεώτερες μελέτες αφού οι πιο παλιές περιλαμβάνονται στα position papers.

Έμφαση δόθηκε στην αναζήτηση κλινικών μελετών και όταν αυτές δεν ήταν διαθέσιμες in situ και εργαστηριακές μελέτες. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν “fluoride”, “Specifically Targeted Antimicrobial Peptides (STAMP)”, “light of various wavelengths”, “ozone”, “probiotics”, “polyols”, “xylitol”, “maltitol”, “erythritol”, “remineralizing agents”, “remineralization”, “CPP-ACP”, “functionalized β -tricalcium phosphate (β -TCP)”, “nanotechnology”, “nano-sized hydroxiapatite”, “calcium carbonate”, “biomimetic strategies for artificial enamel formation”, “nanofillers”, “arginine” AND “caries”, “oral health”, “dental decease”. Χρησιμοποιήθηκαν μόνο άρθρα στην αγγλική γλώσσα.

Δεν έγινε συστηματική εκτίμηση της ποιότητας των μελετών και βαθμολόγηση τους σύμφωνα με κάποιο επίσημο σύστημα τεκμηρίωσης, μιας και κάτι τέτοιο δεν ήταν στους σκοπούς της παρούσας ανασκόπησης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παράγοντες που επιδρούν στο βιοϋμένιο

Σήμερα, υπάρχει μια διαφορετική θεώρηση της μικροβιολογίας της τερηδόνας, αποτέλεσμα νεότερων ερευνητικών δεδομένων και εξελιγμένων τεχνικών. Έτσι πλέον δεν φαίνεται να είναι τόσο σημαντική μόνο η σύνθεση της ΟΜΠ αλλά η συνολική μεταβολική της δραστηριότητα (15). Υπάρχει λοιπόν συμφωνία ότι οι νέοι αντιμικροβιακοί παράγοντες πρέπει να είναι επιλεκτικά στοχευμένοι εναντίον συγκεκριμένων παθογόνων μικροοργανισμών και να μην αποτελούν απλά αντιμικροβιακά ευρέως φάσματος όπως η κλωρεξιδίνη.

Η δράση της κλωρεξιδίνης φαίνεται να υπερτερεί σε σχέση με άλλους παράγοντες πρόληψης και αντιμετώπισης της τερηδόνας (ξυλιτόλη, CPP-ACP κλπ) (17) αλλά υπάρχουν σύμφωνα με την πιο πρόσφατη συστηματική ανα-

σκόπηση Cochrane «ελάχιστες ενδείξεις από οκτώ μελέτες σχετικά με βερνίκια και gel που να τεκμηριώνουν ότι η κλωρεξιδίνη είναι πιο αποτελεσματική από placebo ή καθόλου θεραπεία για την πρόληψη της τερηδόνας ή τη μείωση των επιπέδων των *S. mutans* σε παιδιά και εφήβους» (18). Το βασικό μειονέκτημα της κλωρεξιδίνης για την αντιμετώπιση της τερηδόνας είναι ότι η αποτελεσματικότητά της σταματάει λίγο μετά το τέλος χρήσης της και επίσης καταστρέφει ανεξαιρέτως συνολικά την μικροβιακή πλάκα και όχι μόνο τα παθογόνα μικρόβια, γεγονός που σήμερα δεν είναι αποδεκτό (19).

Έχει βρεθεί ότι ασθενείς χωρίς τερηδόνες εμφανίζουν μια πιο «υγιή» σύνθεση του στοματικού βιοϋμένιου το οποίο ανθίσταται στην αποίκηση από τερηδογόνους μικροοργανισμούς(20). Επιπλέον έλλειψη *S. mutans* σχετίζεται με δόντια χωρίς τερηδόνα, ενώ αυξανόμενα επίπεδα των μικροβίων αυτών σχετίζονται με έναρξη και εξέλιξη τερηδονικών βλαβών(21). Προκειμένου να αντιμετωπιστούν συγκεκριμένα παθογόνα βακτήρια μέσα στα βιοϋμένια, ανπτύχθηκε μια νέα αντιμικροβιακή προσέγγιση που ονομάζεται «Specifically Targeted Antimicrobial Peptides (STAMP)» (22). Τα πεπτίδια αυτά αποτελούνται από δύο βασικές περιοχές, την περιοχή στόχου και την περιοχή καταστροφής. Η πρώτη, που είναι ειδική και συγκεκριμένη για ένα είδος μικροβίων είναι υπεύθυνη για την αναγνώριση και προσκόλληση του STAMP στο μικρόβιο στόχο ενώ η δεύτερη αποτελείται από ένα μη-ειδικό αντιμικροβιακό πεπτίδιο και προκαλεί την εξουδετέρωση του μικροβίου.

Το C16G2 είναι ένα STAMP με δράση κατά του *S. mutans* που παρουσιάστηκε από τους Eckert και συν., (2006)(23) και έχει δοκιμαστεί κλινικά σε μία in situ μελέτη όπου βρέθηκε ότι η χρήση στοματικού διαλύματος με 8mg C16G2 οδήγησε σε μείωση των επιπέδων *S. mutans* στην ΟΜΠ και στο σάλιο, μείωση του παραγόμενου γαλακτικού οξέως και της απασβεσίωσης της αδαμαντίνης. Τα υπόλοιπα μικρόβια της ΟΜΠ έμειναν σχεδόν άθικτα(24). Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώθηκαν και σε μια πιο πρόσφατη in vitro μελέτη όπου βρέθηκε ότι η χρήση του C16G2 οδήγησε σε μια σημαντική αλλαγή στη συνολική μικροβιακή δομή το βιοϋμένιου μετά από 24 ώρες. Διάφορα είδη βακτηρίων με μεταβολική εξάρτηση ή φυσικές αλληλεπιδράσεις με τον *S. mutans* μειώθηκαν επίσης δραστικά, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση στους στρεπτόκοκκους που σχετίζονται με πιο υγιή ΟΜΠ(25).

Μια άλλη αντιμικροβιακή προσέγγιση είναι η χρήση φωτός, ποικίλου φάσματος, το οποίο έχει αντιμικροβιακές ιδιότητες και το πλεονέκτημα ότι διαπερνά την μάζα της ΟΜΠ και δρα στα βαθύτερα στρώματα, όπου τα κλασικά αντιμικροβιακά δεν έχουν δράση (26). Μελέτες έχουν δεί-

ξει ότι η χρήση φωτός επηρεάζει την βιωσιμότητα των μικροβίων σε βιουμένια *S. mutans*, επιδρώντας μάλιστα στα βαθύτερα στρώματα. Η δράση αυτή έχει βρεθεί να είναι πιο αποτελεσματική για τα μικρόβια που βρίσκονται σε οργανωμένες κοινότητες (βιοϋμένια) παρά στα μικρόβια που είναι ελεύθερα(27,28).

Το φως σε διάφορα μήκη κύματος επιδρά βιολογικά με τα μικρόβια μέσω της απορρόφησης ενέργειας τόσο από τα ίδια, όσο και από το περιβάλλον τους. Η επίδραση αυτή εξαρτάται από το μήκος κύματος του φωτός και τις οπτικές ιδιότητες των μικροβίων και του περιβάλλοντος τους. Έτσι το φως μπορεί να επιδράσει τόσο άμεσα όσο και έμμεσα στα μικρόβια μέσω δύο βασικών φαινομένων: ένα φωτοχημικό και ένα φωτοθερμικό. Το πρώτο δημιουργείται από την απορρόφηση της ενέργειας του φωτός από ενδογενείς βακτηρικές φωτοευαίσθητες ουσίες και οδηγεί στον σχηματισμό ενεργού οξυγόνου που έχει κυτταροτοξική δράση για τα μικρόβια. Το φαινόμενο αυτό προκαλούν το μπλε ορατό φως, το argon laser και το χαμηλής έντασης He-Ne laser. Το δεύτερο φαινόμενο οφείλεται στην θερμότητα που αναπτύσσεται από την χρήση lasers (κυρίως laser CO₂) και οδηγεί στον θάνατο των μικροβίων(26).

Τα παραπάνω δεδομένα προέρχονται μέχρι σήμερα από in vitro μελέτες. Ωστόσο τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η χρήση laser CO₂ καθώς και φωτός στο μπλε φάσμα θα μπορούσαν να αποτελέσουν θεραπείες με αντιμικροβιακή δράση για βιοϋμένια με παθογόνο σύνθεση που προκαλούν τερηδόνα. Υπάρχουν όμως ακόμα αρκετοί περιορισμοί και χρειάζεται περισσότερη διερεύνηση η μακροπρόθεσμη δράση αυτών των παρεμβάσεων στην δομή, λειτουργία και παθογονικότητα των βιοϋμενίων αλλά και στο πως επηρεάζεται η διαπερατότητα τους σε άλλους αντιμικροβιακούς και επανασβεστωτικούς παράγοντες(26).

Παρόμοια δράση με το φως μπορεί να έχει η χρήση όζοντος, το οποίο, επιπρόσθετα, έχει δείξει ότι μπορεί να προάγει και την επανασβεσίωση αρχόμενων βλαβών. Το όζον είναι μια φυσική ένωση που αποτελείται από τρία άτομα οξυγόνου και στην αέρια ή υδατική φάση, έχει δείξει ότι αποτελεί ισχυρό και αξιόπιστο αντιμικροβιακό παράγοντα ενάντια σε βακτήρια, μύκητες, πρωτόζωα και ιούς. Δύο συστηματικές ανασκοπήσεις σχετικά με το θέμα δείχνουν ότι δεν υπάρχει σαφής τεκμηρίωση ότι η εφαρμογή του όζοντος στην επιφάνεια των δοντιών σταματά ή αντιστρέφει την τερηδονική εξέλιξη(29,30). Η σύγκριση της χρήσης του όζοντος με κλωρεξιδίνη ως αντιτερηδονογόνους παράγοντες σε κλινικές μελέτες έχει δείξει υπεροχή της κλωρεξιδίνης(31,32). Έτσι τα ευρήματα ακόμα και πρόσφατων in vitro μελετών (33), δεν φαίνεται να υποστηρίζονται από κλινικές μελέτες, ο αριθμός των οποίων είναι εξαιρετικά

περιορισμένος και με λίγους συμμετέχοντες.

Όπως προκύπτει από τα παραπάνω, οι νεότερες αντιμικροβιακές στρατηγικές στοχεύουν όχι απλά στην μείωση του αριθμού των παθογόνων μικροοργανισμών αλλά και στην δημιουργία βιοϋμενίων που είναι πιο συμβατά με την υγεία. Μια αντίστοιχη τακτική είναι και η χρήση των προβιοτικών που έχει να κάνει με την τροποποίηση των βιοϋμενίων και την αποκατάσταση και διατήρηση της υγείας(34). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο ορισμός των προβιοτικών είναι σχετικά γενικός: «προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί οι οποίοι, όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες, παρέχουν ένα όφελος για την υγεία του ξενιστή». Το σκεπτικό είναι ότι ένα αβλαβές στέλεχος εμφυτεύεται σε μικροχλωρίδα του ξενιστή με στόχο να διατηρήσει ή να αποκαταστήσει ένα φυσικό μικροβίωμα παρεμβάλλοντας ή αναστέλλοντας άλλους μικροοργανισμούς και ιδιαίτερα τους πιο παθογόνους. Επιπλέον, μια συστηματική διαμόρφωση των ανοσολογικών παραμέτρων του ξενιστή που οφείλεται στη διαφοροποιημένη χλωρίδα, πιστεύεται ότι είναι ένα μέρος της δράσης τους.

Υπάρχει σήμερα σαφής τεκμηρίωση ότι η χρήση τους ωφελεί την λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος επιδρώντας θετικά στην σύνθεση του μικροβιακού πλυθυσμού. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα προβιοτικά έχουν ευεργετική επίδραση και στην στοματική κοιλότητα, συμβάλλοντας στην πρόληψη της τερηδόνας, παρόλο που οι μηχανισμοί με τους οποίους δρουν δεν είναι απόλυτα γνωστοί ακόμα. Ο περιορισμός είναι ότι οι πιο πολλές μελέτες είναι σύντομες σε διάρκεια και σε μικρά δείγματα(35). Τα προβιοτικά που έχουν χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη της τερηδόνας είναι στελέχη γαλακτοβακίλων και bifidobacterium. Από τις νεότερες μελέτες που έχουν δημοσιευτεί οι περισσότερες δείχνουν μείωση των επιπέδων των MS αλλά δεν δείχνουν να επηρεάζονται οι πλυθυσμοί των γαλακτοβακίλλων (Πίνακας 1) κάτι που έχει βρεθεί και από παλαιότερες αναφορές(35). Αυτό όμως δεν συσχετίζεται και με αντίστοιχη μείωση της τερηδόνας. Οι πιο πολλές μελέτες έχουν διάρκεια μερικές ημέρες ή εβδομάδες και λίγες ξεπερνούν τον μήνα. Το μέσο με το οποίο χορηγούνται τα προβιοτικά δεν φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην αποτελεσματικότητά τους. Δύο μελέτες διερεύνησαν την αποτελεσματικότητά της χορήγησης προβιοτικών σε πολύ μικρή ηλικία στην πρόληψη της τερηδόνας σε παιδιά 9 χρονών. Η μία από αυτές(38) βρήκε σημαντική διαφορά τόσο για την τερηδόνα όσο και για την ουλίτιδα ενώ η δεύτερη(41) δεν έδειξε διαφορά στον επιπολασμό της τερηδόνας στα παιδιά που είχαν λάβει προβιοτικά.

Ένα ενδιαφέρον εύρημα επίσης, από δύο άλλες, παλαιότερες μελέτες μακροχρόνιας χορήγησης προβιοτικών,

Πίνακας 1. Κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας των προβιοτικών στην πρόληψη της τερηδόνας σε παιδιά και εφήβους

Συγγραφέας (χρονολογία)	Είδος μελέτης	Ν Ηλικία	Μέσο χορήγησης Διάρκεια	Είδος προβιοτικού	Παρέμβαση	Συμπεράσματα
Gizani και συν. (2015) ⁽³⁶⁾	TKΔ	85 8-18 Ορθοδοντικοί ασθενείς	Ταμπλέτες 17 μήνες	Lactobacillus reuteri DSM 17938 και ATCC PTA 5289	Group 1: ταμπλέτα με προβιοτικά Group 2: ταμπλέτα χωρίς προβιοτικά	Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων στην επίπτωση των λευκών κηλίδων. Παρατηρήθηκε επίσης μείωση των επιπέδων των γαλακτοβακίλλων όχι όμως των επιπέδων MS
Cortis-Dorantes και συν. (2015) ⁽³⁷⁾	TKΔ (πιλοτική μελέτη)	40 4-6 ετών	ταμπλέτες 30 ημέρες	-	Group 1: ταμπλέτες με προβιοτικά και φθοριούχος οδοντόκρεμα Group 2: ταμπλέτες χωρίς προβιοτικά και φθοριούχος οδοντόκρεμα	Παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων μικροβίων στην ομάδα που έλαβε τα προβιοτικά
Stensson και συν. (2014) ⁽³⁸⁾	TKΔ	113 0-12 μηνών	Ταμπλέτες - γάλα 12 μήνες (και η μητέρα τον τελευταίο μήνα κύησης)	Lactobacillus reuteri, strain ATCC 55730	Group 1: με προβιοτικά Group 2: χωρίς προβιοτικά	Η χορήγηση προβιοτικών σε νεαρή ηλικία οδήγησε στην μείωση του επιπολασμού της τερηδόνας και ουλίτιδας στην ηλικία των 9
Keller και συν. (2014) ⁽³⁹⁾	TKΔ (πιλοτική μελέτη)	36 12-17 ετών με λευκές κηλίδες	2 ταμπλέτες ημερησίως 3 μήνες	Lactobacillus reuteri DSM 17938 και ATCC PTA 5289	Group 1: ταμπλέτα με προβιοτικά Group 2: ταμπλέτα χωρίς προβιοτικά	Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων στις μετρήσεις με QLF στην έκταση και το βάθος των λευκών κηλίδων
Yadav και συν. (2014) ⁽⁴⁰⁾	TKΔ	31 7-10	Γάλα 10 ημέρες	Lactobacillus casei Shirota	Group 1: γάλα με προβιοτικά Group 2: γάλα χωρίς προβιοτικά	Παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων MS στην ομάδα που έλαβε τα προβιοτικά
Hasslöf και συν. (2013) ⁽⁴¹⁾	TKΔ	179 4 μηνών	Δημητρικά 9 μήνες	Lactobacillus paracasei F19 (LF19)	Group 1: δημητρικά με προβιοτικά Group 2: δημητρικά χωρίς προβιοτικά	Η χορήγηση προβιοτικών σε νεαρή ηλικία δεν οδήγησε στην μείωση του επιπολασμού της τερηδόνας και των τερηδονογόνων μικροβίων στην ηλικία των 9 ετών
Taipale και συν. (2012) ⁽⁴²⁾	TKΔ	106 1-2 μηνών	Ταμπλέτες με χρήση πιπίλας ή κουταλιού 14,9 ±6,7 μήνες	Bifidobacterium lactis BB-12	Group 1: ταμπλέτα με προβιοτικά Group 2: ταμπλέτα χωρίς προβιοτικά	Η χορήγηση των προβιοτικών δεν οδήγησε σε μόνιμο αποικισμό του στόματος με τα αντίστοιχα μικρόβια

Συγγραφέας (χρονολογία)	Είδος μελέτης	N Ηλικία	Μέσο χορήγησης Διάρκεια	Είδος προβιοτικού	Παρέμβαση	Συμπεράσματα
Glavina και συν. (2012) ⁽⁴³⁾	Διατροφική	25 6-10 ετών	Γιαούρτι 14 ημέρες	Lactobacillus rhamnosus ATCC53103 - LGG	γιαούρτι με προβιοτικά 14 ημέρες	Παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων MS ενώ δεν επηρεάστηκαν τα επίπεδα γαλακτοβάκιλλων
Juneja & Ka- kade (2012) ⁽⁴⁴⁾	ΤΚΔ	40 12-15 ετών	Γάλα 3 εβδομάδες	Lactobacillus rhamnosus hct 70	Group 1: γάλα με προβιοτικά Group 2: γάλα χωρίς προβιοτικά	Παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων MS στο σάλιο
Aminabadi και συν. (2011) ⁽⁴⁵⁾	ΚΔ	105 6-12 ετών	Γιαούρτι 3 εβδομάδες	Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)	Group 1: χλωρεξιδίνη 2 εβδομάδες Group 2: γιαούρτι με προβιοτικά 3 εβδομάδες Group 3: χλωρεξιδίνη 2 εβδομάδες και στην συνέχεια γιαούρτι με προβιο- τικά 3 εβδομάδες	Η χρήση χλωρεξιδίνης πριν την χρήση των προβιοτικών οδήγησε σε πιο σταθερά επίπεδα γαλακτοβάκιλλων από ότι η χορήγηση του προβιοτικού μόνο
Singh και συν. (2011) ⁽⁴⁶⁾	ΤΚΔ διασταυρούμενη	40 12-14 ετών	Παγωτό 10 ημέρες	Bifidobacterium lactis BB-12 ATCC27536 and Lactobacil- lus acidophilus La-5	Group 1: παγωτό με προβιοτικά Group 2: παγωτό χωρίς προβιοτικά Και στην συνέχεια διασταυρούμενη αλληγή	Παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων MS ενώ δεν επηρεάστηκαν τα επίπεδα γαλακτοβάκιλλων
<p>ΤΚΔ: Τυχασιοποιημένη κλινική δοκιμή</p> <p>ΚΔ: Κλινική δοκιμή</p>						

με στόχο την πρόληψη της τερηδόνας, ήταν ότι μαζί με την μείωση του κινδύνου εμφάνισης τερηδόνας, και της επίπτωσης της τερηδόνας, τα παιδιά έλαβαν και λιγότερα αντιβιοτικά για προβλήματα γενικής υγείας και αυτό ίσως είναι και το πιο σημαντικό εύρημα (47,48) αφού φαίνεται να βελτιώνουν την γενική υγεία.

Η χρήση χλωρεξιδίνης πριν την χρήση των προβιοτικών μπορεί να οδηγήσει σε πιο σταθερά επίπεδα γαλακτοβάκιλων από ότι η χορήγηση των προβιοτικών μόνο(45) και ο συνδυασμός με φθόριο σε καλύτερα αποτελέσματα σχετικά με την αντιμετώπιση της τερηδόνας σε ενήλικους(49). Η λήψη προβιοτικών από μόνη της δεν είναι αρκετή για την πρόληψη της τερηδόνας, τουλάχιστον με τα σημερινά δεδομένα(35) και αυτό ισχύει και για ασθενείς με ορθοδοντικούς μηχανισμούς (36). Ωστόσο μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ένα επιπρόσθετο μέσο για να βοηθήσει στην επαφορά της ισοροπίας σε βιοϋμένια που έχουν έντονα παθογόνο χαρακτήρα, μαζί όμως με άλλα καλά τεκμηριωμένα μέτρα για την αντιμετώπιση της τερηδόνας(35).

Όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή, ο βασικός παράγοντας που προκαλεί stress και κατά συνέπεια αλλαγή στην ισορροπία των βιοϋμένων είναι η παρουσία ζάχαρης. Η αποτελεσματικότητα της αντικατάστασης της ζάχαρης με πολυόλες (πχ ξυλιτόλη) για την πρόληψη της τερηδόνας έχει κάνει πολλούς διεθνείς οργανισμούς να υποστηρίζουν την χρήση τσίχλας ή δισκίων, κυρίως ξυλιτόλης, σε άτομα υψηλού κινδύνου για μείωση της τερηδόνας(50). Η ξυλιτόλη επιδρά στο μεταβολισμό και μειώνει την μεταδοτικότητα των *S. mutans*, από την μητέρα στο παιδί, όταν χρησιμοποιείται συστηματικά. Για άλλες ωστόσο πολυόλες η τεκμηρίωση είναι πολύ περιορισμένη (51).

Η μείωση της τερηδόνας συνήθως αποδίδεται στην αναστολή της ανάπτυξης των MS. Η κατανάλωση ξυλιτόλης μπορεί να οδηγήσει σε λιγότερη ΟΜΠ και μικρότερο αριθμό MS, δεσμευμένων στην ΟΜΠ (52). Η δράση της ξυλιτόλης δεν φαίνεται να επηρεάζει άλλα είδη μικροβίων της ΟΜΠ(53). Επιπρόσθετα οι Campus και συν. (2009) (54) έδειξαν ότι παιδιά που μασούσαν τσίχλες με ξυλιτόλη για 3 και 6 μήνες, είχαν μείωση στην παραγωγή οξέων από την ΟΜΠ. Αντίθετα η μείωση των MS του σάλιου δεν είναι τόσο υψηλή. Η διαπίστωση αυτή είναι σύμφωνη με την οικολογική θεωρία της ΟΜΠ πλάκας(55) και μπορεί να εξηγήσει εν μέρει την κλινική αποτελεσματικότητα της ξυλιτόλης. Παρόμοια ευρήματα έχουν αναφερθεί και για τις τσίχλες με μαλιπόλη(56).

Όπως φαίνεται και από τα συμπεράσματα των Milgrom και συν. (2012) (57) και προκύπτει και από τις νεότερες μελέτες (Πίνακας 2) η πιο αποτελεσματική χρήση της ξυλιτόλης φαίνεται να είναι η χρήση της μέσω τσίχλας από τις

μητέρες όταν τα μωρά τους είναι πολύ μικρά. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται η κάθετη μετάδοση μικροβίων από την μητέρα (ακόμα και αν αυτή είναι υψηλού τερηδονικού κινδύνου) προς το παιδί με αποτέλεσμα την μείωση της εμφάνισης τερηδόνας. Το αποτέλεσμα αυτό φαίνεται να διαρκεί και μετά από αρκετά χρόνια δίνοντας ένα σημαντικό όφελος στην πρόληψη της τερηδόνας (62). Η χρήση σε οδοντόκρεμα δεν έχει δώσει καλά αποτελέσματα μέχρι σήμερα αλλά αυτό μπορεί να σχετίζεται και με την σύνθεση της οδοντόκρεμας που ίσως δεν επιτρέπει την δράση της ξυλιτόλης (59). Γενικά, όπως προκύπτει και από τις μελέτες με δισκία ή τσίχλες, φαίνεται να έχει σημασία η επαναλαμβανόμενη χρήση μέσα στην διάρκεια της ημέρας. Η χρησιμοποίηση ενός μέσου που θα επέτρεπε την αργή αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ίσως να ήταν μια καλή λύση αλλά ακόμα δεν έχουμε αντίστοιχα αποτελέσματα από ανάλογες μελέτες(57). Τα υγρά μαντηλάκια με ξυλιτόλη με τα οποία μπορούν οι μητέρες να σκουπίζουν τα δόντια των μωρών έχουν δώσει καλά αποτελέσματα σε 2 μελέτες(64,65), τόσο ως προς την επίπτωση της τερηδόνας όσο και ως προς την σύνθεση της ΟΜΠ. Ωστόσο, είναι πολύ περιορισμένα τα δεδομένα για να μπορούμε να έχουμε σαφή συμπεράσματα και τεκμηρίωση για την αποτελεσματικότητά τους. Τέλος μια ακόμα πολυόλη, η ερυθριτόλη, έχει μελετηθεί σε 2 μακροχρόνιες μελέτες(58,61) και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση της υπερτερεί της ξυλιτόλης τόσο ως προς την μείωση της τερηδόνας, όσο και ως προς την σύνθεση και τα χαρακτηριστικά της ΟΜΠ. Ένας περιορισμός στην χρήση της ξυλιτόλης είναι η πρόκληση διάρροιας, όταν αυτή δοθεί σε υψηλές δόσεις, ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει αναφερθεί ως αρκετά σημαντική (69). Οι πολυόλες φαίνεται να αποτελούν σήμερα ένα πεδίο με αρκετές προοπτικές και δυνατότητες για έρευνα. Με τα μέχρι τώρα δεδομένα, η χρήση της ξυλιτόλης σε τσίχλες και δισκία είναι τεκμηριωμένη, ενώ η δράση της σε οδοντόκρεμες, σιρόπι μαντηλάκια ή κρέμα τοπικής εφαρμογής είναι υπό διερεύνηση. Καλά σχεδιασμένες μελέτες, θα διευκρινίσουν πλήρως τους μηχανισμούς δράσης και θα καθιερώσουν πρωτόκολλα σχετικά με την δοσολογία και τον καλύτερο τρόπο χρήσης, ιδίως σε συνδυασμό με το φθόριο(70).

Μια άλλη νέα τεχνολογία η οποία φαίνεται να έχει σημαντική αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της τερηδόνας είναι η αργινίνη η οποία σε συνδυασμό με bicarbonate και αδιάλυτο ασβέστιο έχουν σημαντική δράση, συμπληρωματική του φθορίου, στην προστασία από την τερηδόνα(71). Ο μηχανισμός δράσης σχετίζεται με την ρύθμιση του pH χρησιμοποιώντας την μεταβολική οδό αργινίνης – δειμινάσης σε μη παθογόνα αργινολυτικά βακτήρια όπως ο *S. Sanguis*. Οι μικροοργανισμοί αυτοί διασπούν την αρ-

Πίνακας 2. Κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας πολυοζών στην πρόληψη της τερηδόνας σε παιδιά και εφήβους

Συγγραφέας (χρονολογία)	Είδος μελέτης	N Ηλικία	Μέσο χορήγησης Διάρκεια	Είδος πολυοζής	Παρέμβαση	Συμπεράσματα
Honkala και συν. (2014) ⁽⁵⁸⁾	ΤΚΔ	458 6-8ετών	Δισκίο 3 χρόνια	Ερυθριτόλη Ψηλιτόλη Σορβιτόλη	Group 1: Ερυθριτόλη 7,5g/ημέρα Group 2: Ψηλιτόλη 7,5g/ημέρα Group 3: Σορβιτόλη 7,5g/ημέρα	Τα παιδιά που λάμβαναν δισκία με ευθριτόλη είχαν λιγότερες τερηδόνες από τα παιδιά των δύο άλλων ομάδων.
Chi και συν. (2014) ⁽⁵⁹⁾	ΤΚΔ	196 4-5 ετών	Οδοντόκρεμα 6 μήνες	Ψηλιτόλη	Group 1: 1400 ppmF + 31%ξηλιτόλη Group 2: 1400 ppmF	Δεν βρέθηκε διαφορά στην αποτελεσματικότητα της οδοντόκρεμας με ξηλιτόλη σε σχέση με την κοινή οδοντόκρεμα στην πρόληψη της τερηδόνας
Thabuis και συν. (2013) ⁽⁶⁰⁾	ΤΚΔ	258 13-15 ετών	Τσίχλα 30 ημέρες	Μαλιτιτόλη Ψηλιτόλη Σορβιτόλη	Group 1: Μαλιτιτόλη 10g /ημέρα Group 2: Ψηλιτόλη 10g/ημέρα Group 3: Placebo 10g/ημέρα Group 4: Καμία τσίχλα	Η ΟΔΜ στα παιδιά που μασούσαν τσίχλα με μαλιτιτόλη ή ξηλιτόλη, είχε λιγότερα βακτήρια και ήταν λιγότερο όξινη.
Runnel και συν. (2013) ⁽⁶¹⁾	ΤΚΔ	485 7-8 ετών	Δισκίο 3 χρόνια	Ερυθριτόλη Ψηλιτόλη Σορβιτόλη	Group 1: Ερυθριτόλη 7,5g/ημέρα Group 2: Ψηλιτόλη 7,5g/ημέρα Group 3: Σορβιτόλη 7,5g/ημέρα	Τα παιδιά που λάμβαναν δισκία με ευθριτόλη είχαν λιγότερη ΟΜΠ και χαμηλότερα επίπεδα MS, ακετικού και προπιονικού οξέος στην ΟΜΠ σε σχέση με τα παιδιά των δύο άλλων ομάδων.
Laitala και συν. (2013) ⁽⁶²⁾	ΤΚΔ	507 10 ετών	Τσίχλες που μασούσαν οι μητέρες για 21 μήνες	Ψηλιτόλη	Group 1: Ψηλιτόλη τσίχλα καθημερινά Group 2: φθόριο ή κλωρεξιδίνη 2φορές/έτος	Τα παιδιά που οι μητέρες τους μασούσαν τσίχλες ξηλιτόλης είχαν λιγότερες τερηδόνες μετά από 8 χρόνια
Zhan και συν. (2013) ⁽⁶⁴⁾	ΤΚΔ	44 6-35μηνών	Υγρά μαντηλάκια 1 χρόνο	Ψηλιτόλη	Group 1: μαντηλάκια με ξηλιτόλη Group 2: Placebo μαντηλάκια	Η επίπτωση της τερηδόνας ήταν χαμηλότερη στα παιδιά που χρησιμοποιούσαν μαντηλάκια ξηλιτόλης. Τα επίπεδα τερηδονογόνων μικροβίων ήταν τα ίδια και στις 2 ομάδες
Campus και συν. (2013) ⁽⁶³⁾	ΤΚΔ	157 6-12 ετών	Τσίχλες 6 μήνες	Ψηλιτόλη	Group 1: Ψηλιτόλη τσίχλα καθημερινά Group 2: καμία παρέμβαση	Η επίπτωση της τερηδόνας ήταν χαμηλότερη στα παιδιά που χρησιμοποιούσαν τσίχλες ξηλιτόλης.
Zhan και συν. (2012) ⁽⁶⁵⁾	ΤΚΔ	44 6-35μηνών	Υγρά μαντηλάκια 1 χρόνο	Ψηλιτόλη	Group 1: μαντηλάκια με ξηλιτόλη Group 2: Placebo μαντηλάκια	Στα παιδιά που χρησιμοποιούσαν μαντηλάκια ξηλιτόλης βρέθηκαν διαφορετικοί γονότυποι MS με λιγότερο προσκολλητικά στην ΟΜΠ χαρακτηριστικά

Πίνακας 2. Κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας πολυοζών στην πρόληψη της τερηδόνας σε παιδιά και εφήβους (συνέχεια)

Συγγραφέας (χρονολογία)	Είδος μελέτης	N Ηλικία	Μέσο χορήγησης Διάρκεια	Είδος πολυόλης	Παρέμβαση	Συμπεράσματα
Shinga-Ishihara και συν. (2012) ⁽⁶⁶⁾	ΤΚΔ	107 μητέρες –μωρά	Τσίχλες για τις μητέρες 13 μήνες και 15 μήνες μετά το τέλος της παρέμβασης	Ξυλιτόλη	Group 1: Τσίχλες για τις μητέρες με Ξυλιτόλη Group 2: καμία παρέμβαση	Η χρήση τσίχλας με Ξυλιτόλη οδήγησε σε χαμηλότερα επίπεδα MS μετά από 13 μήνες. Η διαφορά αυτή διατηρήθηκε και 15 μήνες μετά την παρέμβαση
Lenkkeri και συν. (2012) ⁽⁶⁷⁾	ΤΚΔ	496 10 ετών	Δισκία 4 χρόνια	Ξυλιτόλη/ Μαλιτιτόλη Ερυθριτόλη/ Μαλιτιτόλη	Group 1: Ξυλιτόλη 4,7 g /Μαλιτιτόλη 4,6g / ημέρα/1 έτος Group 2: Ξυλιτόλη 4,7 g /Μαλιτιτόλη 4,6g / ημέρα/2 έτη Group 3: Ερυθριτόλη 4,7 g /Μαλιτιτόλη 4,6g /ημέρα/1 έτος Group 4: Ερυθριτόλη 4,7 g /Μαλιτιτόλη 4,6g /ημέρα/2 έτη Group 5:καμία παρέμβαση	Η χρήση των δισκίων με πολυόλες δεν οδήγησε σε καλύτερη πρόληψη της τερηδόνας σε σχέση με τα συννηθισμένα μέτρα πρόληψης στον πληθυσμό χαμηλού τερηδονικού κινδύνου
Hanno και συν. (2011) ⁽⁶⁸⁾	ΤΚΔ	60 μητέρες – μωρά	Τσίχλες για τις μητέρες και δισκία για τα παιδιά 3 μήνες	Ξυλιτόλη	Group 1: Τσίχλες για τις μητέρες και δισκία για τα παιδιά με Ξυλιτόλη 3φορές/ημέρα Group 2: Βερνίκι φθορίου	Τα επίπεδα των MS μειώθηκαν και στις δύο ομάδες σε μητέρες και παιδιά, όμως η ΟΜΠ μειώθηκε σημαντικά περισσότερο στην ομάδα της Ξυλιτόλης
Seki και συν. (2011) ⁽⁶⁹⁾	ΤΚΔ	161 3-4 ετών	Τσίχλες 1 χρόνο	Ξυλιτόλη	Group 1: Ξυλιτόλη τσίχλα καθημερινά Group 2: καμία παρέμβαση	Τα επίπεδα των MS μειώθηκαν περισσότερο στην ομάδα της Ξυλιτόλης. Πάνω από 10% των παιδιών είχαν διάρροιες στην ομάδα παρέμβασης
ΤΚΔ: Τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή						

γινίνη σε αμμωνία, η οποία εξουδετερώνει τα οξέα μέσα στο υπόστρωμα της ΟΜΠ, σταθεροποιώντας την ισορροπία του βιοϋμενίου (72). Η συνεχιζόμενη παραγωγή αμμωνίας ανεβάζει το pH ηρεμίας της ΟΜΠ υποβοηθώντας την λειτουργία της επανασβεσίωσης. Επίσης μπορεί να ρυθμίζει και να εξουδετερώνει καλύτερα τις πτώσεις του pH μετά από παρουσία υδατανθράκων στο βιοϋμένιο μειώνοντας έτσι την απασβεσίωση των οδοντικών ιστών στην διεπιφάνεια δοντιού – ΟΜΠ. Συνολικά λοιπόν, το σύστημα αργινίνης εμποδίζει τις οικολογικές μεταβολές του βιοϋμενίου προς μια ανισορροπία που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή οξέων από τους MS και επομένως βοηθάει στην διατήρηση μιας πιο «υγιούς» ΟΜΠ ακόμα και μετά από την κατανάλωση ζάχαρης.

Στον Πίνακα 3, παρουσιάζονται οι κλινικές μελέτες με την χρήση οδοντόκρεμας με αργινίνη, όσον αφορά στην αντιμετώπιση της τερηδόνας σε παιδιά προσχολικής και σχολικής ηλικίας. Σε 3 μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε σύνολο 15.000 περίπου παιδιών έχει βρεθεί υπεροχή της φθοριούχου οδοντόκρεμας με 1,5% αργινίνη σε σχέση με την φθοριούχο οδοντόκρεμα χωρίς αργινίνη ακόμα και σε πληθυσμούς με μέτριο/χαμηλό τερηδονικό κίνδυνο. Στα παιδιά σχολικής ηλικίας(73,78) η μείωση είναι περίπου 20% ενώ στα παιδιά προσχολικής ηλικίας 34-41%(74). Η δράση του συστήματος της αργινίνης είναι συμπληρωματική εκείνης του φθορίου, παρέχοντας καλύτερα αποτελέσματα στην προστασία από την τερηδόνα και μάλιστα αυτό συμβαίνει μετά από χρήση πάνω από 12 μήνες, όπου προφανώς υπάρχει μεταβολή στην σύνθεση της ΟΜΠ που οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα.

Η χρήση αργινίνης φαίνεται επίσης να είναι αποτελεσματική όχι μόνο στην πρόληψη αλλά και στην αναχαίτηση της εξέλιξης της τερηδονικής βλάβης. Τρεις μελέτες με χρήση Quantitative Light-induced Fluorescence (QLF) σε παιδιά σχολικής ηλικίας με αρχόμενες τερηδονικές βλάβες σε λείες επιφάνειες, έδειξαν ότι τα χαρακτηριστικά των βλαβών (έκταση, βάθος) βελτιώθηκαν σημαντικά με την χρήση της οδοντόκρεμας με αργινίνη σε διάστημα 6 μηνών(75-77).

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΙΔΡΟΥΝ ΣΤΟΥΣ ΟΔΟΝΤΙΚΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ

Τα τελευταία χρόνια, έχουν διερευνηθεί διάφοροι παράγοντες επανασβεσίωσης, που αποτελούν κυρίως πηγές βιοδιαθέσιμου ασβεστίου και φωσφόρου και δρουν σε συνεργασία με το φθόριο (79). Ο πιο τεκμηριωμένος για την αποτελεσματικότητά του τέτοιος παράγοντας είναι το φωσφοπεπίδιο της καζεΐνης – άμορφο φωσφορικό ασβέστιο (CPP-ACP), ένα νανοσύμπλεγμα που αποτελεί πηγή

ιόντων που προάγουν την επανασβεσίωση. Τα νανοπεπίδια CPP-ACP είναι χημικά σταθερά παρουσία φθορίου και έχει δείχθει ότι εμποδίζουν την απασβεσίωση και προάγουν την επανασβεσίωση των οδοντικών ιστών (80). Αρκετές μελέτες *in situ* αλλά και κλινικές μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα του παράγοντα όχι μόνο στην πρόληψη αλλά και στην αναχαίτηση της τερηδόνας. Ωστόσο, οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι το CPP-ACP πρέπει να εφαρμόζεται μαζί με φθόριο για να εξασφαλίζεται η μέγιστη αποτελεσματικότητα.

Τα νανοπεπίδια του CCP-ACP είναι ιδιαίτερα διαλυτά στο σάλιο και δημιουργείται έτσι υπερεκπεριστάση που οδηγεί στην εναπόθεση τους στην υπερουλική ΟΜΠ (81). Το νανοπεπίδιο μπορεί να εισέλθει ολόκληρο στην απασβεστωμένη αδαμαντίνη ή να διαλυθεί μέσα στην ΟΜΠ και να εισέλθουν τα ιόντα του. Η διάλυση αυτή αυξάνει την δραστηριότητα των ιόντων ασβεστίου και φωσφόρου καθώς και την διάχυση άλλων ιόντων προς την αδαμαντίνη. Στη συνέχεια τα ιόντα αυτά, σχηματίζουν άλατα υδροξυαπατίτη ή φθοριοαπατίτη διατηρώντας την κατεύθυνση της διάχυσης από την ΟΜΠ προς τον οδοντικό ιστό, για όσο διάστημα υπάρχουν διαθέσιμα (82). Τα νανοπεπίδια του CCP-ACP που εισέρχονται ολόκληρα στην απασβεστωμένη αδαμαντίνη θα απελευθερώσουν τα ιόντα τους με πολύπλοκο μηχανισμό που σχετίζεται με τον σχηματισμό των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη (83). Πιστεύεται ότι το CCP που συνδέεται με τους κρυστάλλους του απατίτη στην επιφάνεια της βλάβης, διατηρεί ανοικτές διόδους που επιτρέπουν στα ιόντα να εισέλθουν στα βαθύτερα στρώματα της βλάβης, οδηγώντας έτσι σε επανασβεσίωση σε μεγαλύτερο βάθος. Αυτό μπορεί να βελτιώσει την αισθητική (83) και να κάνει πιο ανθεκτική την επουλωμένη βλάβη (84), και να συντελέσει στην εναπόθεση αλάτων που θα αντέξουν καλύτερα μια μελλοντική τερηδονική προσβολή (85). Το CPP-ACP είναι βιομιμητικό της λειτουργίας του σάλιου, δεδομένου ότι σταθεροποιεί το ασβέστιο και τα φωσφορικά άλατα με τρόπο παρόμοιο με της σταθερίνης και των πλούσιων σε προλίνη πρωτεϊνών του σάλιου. Έχει εφαρμογή στην αύξηση της επανασβεστωτικής ικανότητας του σάλιου, είναι ασφαλές αν καταποθεί αφού αποτελεί προϊόν του γάλακτος και μοναδική αντένδειξη στην χρήση του είναι από ασθενείς που έχουν αλλεργία στο γάλα.

Στην ανασκόπηση των Cochrane & Reynolds (2012) (82) μελετών *in situ* και κλινικών μελετών αναφέρεται ότι «υπάρχει αυξανόμενη επιστημονική τεκμηρίωση που υποστηρίζει την χρήση του CPP-ACP για να ενισχυθεί η δράση του φθορίου στον περιορισμό της απασβεσίωσης και στην αύξηση της επανασβεσίωσης των αρχόμενων τερηδονικών βλαβών». Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται οι κλινικές με-

Πίνακας 3. Κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας της αργινίνης στην πρόληψη και αναχαίτιση της τερηδόνας σε παιδιά και εφήβους

Συγγραφέας (χρονολογία)	Είδος μελέτης	N Ηλικία	Διάρκεια	Κύριο εύρημα	Παρέμβαση	Συμπεράσματα
Li και συν. (2015) ⁽⁷³⁾	ΤΚΔ	5500 7-12ετών	2 χρόνια	DMFT/DMFS increments	Group 1: βούρτσισμα με οδοντόκρεμα 1450ppmMFP/1,5% αργινίνη + dicalcium phosphate Group 2: βούρτσισμα με οδοντόκρεμα 1450ppmMFP/1,5% αργινίνη + calcium carbonate Group 3: βούρτσισμα με οδοντόκρεμα 1450ppmNaF	Μετά από δύο χρόνια παρατηρήθηκε μείωση της τερηδόνας 20,5% στις ομάδες που χρησιμοποιούσαν οδοντόκρεμα με αργινίνη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου
Petersen και συν. (2013) ⁽⁷⁴⁾	ΤΚΔ	3706 4-6	2 χρόνια	DMFT/DMFS increments	Group 1: βούρτσισμα με επιβλεψη με οδοντόκρεμα 1450ppmF/1,5% αργινίνη Group 2: βούρτσισμα χωρίς επιβλεψη / οδοντόκρεμα με 1000ppmF ή λιγότερο	Μείωση της τερηδόνας 34-41% στα παιδιά που χρησιμοποιούσαν οδοντόκρεμα με αργινίνη
Yin και συν. (2013) ⁽⁷⁵⁾	ΤΚΔ	446 10-12ετών	6 μήνες	Χαρακτηριστικών ATB με QLF	Group 1: βούρτσισμα με οδοντόκρεμα 1450ppmMFP/1,5% αργινίνη Group 2: βούρτσισμα με οδοντόκρεμα 1450ppmMFP Group 3: βούρτσισμα με οδοντόκρεμα χωρίς φθόριο	Η χρήση οδοντόκρεμας με αργινίνη είναι πιο αποτελεσματική στην αναχαίτιση της εξέλιξης των ATB από ότι η οδοντόκρεμα με φθόριο μόνο. Και οι δύο οδοντόκρεμες με φθόριο ήταν πιο αποτελεσματικές από εκείνη χωρίς φθόριο
Srisilapanan και συν. (2013) ⁽⁷⁶⁾	ΤΚΔ	331 7-14ετών	6 μήνες	Χαρακτηριστικών ATB με QLF	Group 1: βούρτσισμα με οδοντόκρεμα 1450ppmMFP/1,5% αργινίνη Group 2: βούρτσισμα με οδοντόκρεμα 1450ppmMFP	Η χρήση οδοντόκρεμας με αργινίνη είναι πιο αποτελεσματική στην αναχαίτιση της εξέλιξης των ATB από ότι η οδοντόκρεμα με φθόριο μόνο.

Πίνακας 3. Κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας της αργινίνης στην πρόληψη και αναχαίτιση της τερηδόνας σε παιδιά και εφήβους (συνέχεια)

Συγγραφέας (χρονολογία)	Είδος μελέτης	N Ηλικία	Διάρκεια	Κύριο εύρημα	Παρέμβαση	Συμπεράσματα
Υin και συν. (2013) ⁽⁷⁷⁾	ΤΚΔ	438 9-13 ετών	6 μήνες	Χαρακτηριστικών ATB με QLF	Group 1: βούρτσισμα με οδοντόκρεμα 1450ppmMFP/1,5% αργινίνη Group 2: βούρτσισμα με οδοντόκρεμα 1450ppmNaF Group 3: βούρτσισμα με οδοντόκρεμα χωρίς φθόριο	Η χρήση οδοντόκρεμας με αργινίνη είναι πιο αποτελεσματική στην αναχαίτιση της εξέλιξης των ATB από ότι η οδοντόκρεμα με φθόριο μόνο. Και οι δύο οδοντόκρεμες με φθόριο ήταν πιο αποτελεσματικές από εκείνη χωρίς φθόριο
Kraivaphan και συν. (2013) ⁽⁷⁸⁾	ΤΚΔ	6000 6-12 ετών	2 χρόνια	DMFT/DMFS increments	Group 1: βούρτσισμα με οδοντόκρεμα 1450ppmMFP/1,5% αργινίνη + dicalcium phosphate Group 2: βούρτσισμα με οδοντόκρεμα 1450ppmMFP/1,5% αργινίνη + calcium carbonate Group 3: βούρτσισμα με οδοντόκρεμα 1450ppmNaF	Μετά από δύο χρόνια παρατηρήθηκε μείωση της τερηδόνας 17,7-21% στις ομάδες που χρησιμοποιούσαν οδοντόκρεμα με αργινίνη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου στον πληθυσμό μέτριου/ χαμηλού τερηδονικού κινδύνου
ΤΚΔ: Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή						

λέτες που έχουν δημοσιευτεί μετά την ανασκόπηση που προαναφέρθηκε. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν την σημασία του ναοπεπτιδίου στην επανασβεσίωση των αρχόμενων τερηδονικών βλαβών (86,88,90) όχι όμως και την μείωση της τερηδόνας(87,91). Επίσης, μελέτη σε εφήβους σχετικά με την κλινική εμφάνιση και την βελτίωση της αισθητικής των λευκών κηλίδων μετά από ορθοδοντική θεραπεία δεν έδειξε υπεροχή του CPP-ACP σε σχέση με την με την συνήθη φροντίδα στο σπίτι μετά από 8 εβδομάδες.

Ένας άλλος παράγοντας επανασβεσίωσης που φαίνεται να είναι υποσχόμενος, είναι το ενεργοποιημένο β-tricalcium phosphate (β-TCP), που επίσης δρα ως πηγή βιοδιαθέσιμων ιόντων που προάγουν την επανασβεσίωση, παρουσία φθορίου (92-94). Η υπεροχή του στην παροχή βιοδιαθέσιμων ιόντων οφείλεται στην περιορισμένη διαλυτότητα του σε σχέση με άλλα άλατα ασβεστίου και μέταλλα. Στην χειρουργική έχει χρησιμοποιηθεί για την προαγωγή της οστικής ανακατασκευής σε γναθοπροσωπικές επεμβάσεις και σε ορθοπεδικές εφαρμογές. Παρόλο που η σχετική έρευνα είναι ακόμα μικρή, φαίνεται ότι ο εμπλουτισμός σκευασμάτων φθορίου με β-TCP, μπορεί να οδηγήσει στην καλύτερη επανασβεσίωση αρχόμενων βλαβών και στην δημιουργία κρυστάλλων με μεγαλύτερη αντοχή στα οξέα, από ότι το φθόριο μόνο του (95,96). Ωστόσο σε μια in vitro μελέτη το, CPP-ACP έδειξε καλύτερη ικανότητα επανασβεσίωσης σε σχέση με το β-TCP(99). Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει καμία δημοσιευμένη κλινική μελέτη.

Η πιο εξελιγμένη τεχνολογία στον τομέα της επανασβεσίωσης είναι η ναοτεχνολογία. Εκτός από το CPP-ACP, έχουν αναπτυχθεί αρκετά ναομόρια, για την πρόληψη και την αναχαίτιση της τερηδόνας. Αυτά είναι κυρίως ναομόρια υδροξυαπατίτη και ανθρακικού ασβεστίου και έχουν δοκιμαστεί μόνο σε in vitro πειράματα. Ένας περιορισμός που υφίσταται προς το παρόν, είναι ότι οι παραπάνω παράγοντες προάγουν την επανασβεσίωση των επιφανειακών στρωμάτων και όχι του σώματος της τερηδονικής βλάβης. Μια δεύτερη ναοτεχνολογική προσέγγιση είναι οι τεχνικές βιομιμικής σύνθεσης αδαμαντίνης, που μπορεί να επανρθώσει μια αρχόμενη βλάβη. Παρόλο που φαίνεται ότι αποτελεί μια υποσχόμενη τεχνική, χρειάζεται αρκετή διερεύνηση γιατί ακόμα δεν γνωρίζουμε αρκετά για την ποιότητα των κρυστάλλων που σχηματίζονται, τις μηχανικές τους ιδιότητες και την συμπεριφορά τους σε μια νέα τερηδονική προσβολή. Τέλος, προκειμένου να ξεπεραστεί το πρόβλημα της δευτερογενούς τερηδόνας, που αποτελεί την βασικότερη αιτία αποτυχίας των αποκαταστάσεων, έχουν προστεθεί στις σύνθετες ρητίνες, ναο-ενισχυτικοί παράγοντες που απελευθερώνουν ιόντα (F, Ca, PO₄) ή έχουν αντιμικροβιακή δράση. Όλες οι παραπάνω τεχνολογίες

δεν έχουν ακόμα κλινικές δοκιμές της αποτελεσματικότητας τους, αλλά τα εργαστηριακά δεδομένα φαίνεται να είναι ενθαρρυντικά(100).

Από τους παράγοντες που αναφέρθηκαν κάποιοι είναι διαθέσιμοι σε εμπορικά σκευάσματα (ξυλιπόλη, προβιοτικά, αργινίνη, CPP-ACP, β-TCP, ναοτεχνολογικά προϊόντα) ή συσκευές (όζον) και κάποια είναι ακόμα σε εργαστηριακό/ερευνητικό επίπεδο (STAP, ναοτεχνολογικά προϊόντα). Ο οδοντίατρος θα πρέπει να είναι ενημερωμένος για τις εξελίξεις, τις δυνατότητες και τους περιορισμούς των νέων τεχνολογιών, για να μπορεί να τις χρησιμοποιήσει προς όφελος του ασθενή, εξατομικεύοντας το προληπτικό και θεραπευτικό σχήμα στις ανάγκες και ιδιαιτερότητες κάθε ασθενή.

Η επιτυχής εφαρμογή κάθε σύγχρονου εξατομικευμένου πρωτοκόλλου αντιμετώπισης της τερηδόνας βασίζεται στην έγκαιρη και σωστή διάγνωση αλλά και στην δυνατότητα παρακολούθησης της εξέλιξης των αρχόμενων βλαβών. Το πιο αξιόπιστο σύστημα που υπάρχει σήμερα, είναι ο δείκτης ICDAS II (101), οποίος έχει άμεση εφαρμογή στην κλινική πράξη και όχι μόνο στην επιδημιολογία και στην έρευνα. Ο ICDAS II κατηγοριοποιεί τις τερηδονικές βλάβες με βάση την βαρύτητα αλλά και την ενεργότητα (ενεργή/μη ενεργή βλάβη). Μελέτες έχουν δείξει ότι ο δείκτης είναι ακριβής για την διάγνωση και όχι απλά για την εντόπιση τερηδονικών βλαβών. Παράλληλα η διάγνωση της ενεργότητας με τον ICDAS έχει βρεθεί να είναι ακριβής προγνωστικός δείκτης της εξέλιξης μιας αρχόμενης βλάβης σε κοιλότητα τόσο για νεογιλά(102) όσο και για μόνιμα δόντια.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η υιοθέτηση της φιλοσοφίας πρόληψης και έγκαιρης μη αποκαταστατικής παρέμβασης είναι θεμελιώδης για την πρόοδο προς ένα μέλλον με λιγότερη ή χωρίς τερηδόνα. Η αναγνώριση της σημασίας της πρόληψης έχει οδηγήσει στην χρήση φθοριούχων προϊόντων με τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα ενάντια στην τερηδόνα. Ωστόσο το φθόριο μόνο του δεν είναι τόσο αποτελεσματικό για τον έλεγχο της νόσου σε άτομα υψηλού κινδύνου. Νέοι παράγοντες που δρουν σε συνέργεια με το φθόριο θα επιτρέψουν την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση αρχόμενων βλαβών καθώς και την πρόληψη εμφάνισης νέων. Οι τεχνολογικές εξελίξεις θα πρέπει να συνοδεύονται και από αντίστοιχες αλλαγές στα κλινικά πρωτόκολλα. Παρόλα αυτά πάντα, θα παραμένει θεμελιώδης ο ρόλος του οδοντίατρου να καθοδηγεί και να υποστηρίζει τους ασθενείς του στην υιοθέτηση καλύτερων πρακτικών καθημερινής στοματικής υγιεινής και συνηθειών που σχετίζονται με καλύτερη γενική υγεία

Πίνακας 4. Κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας CPP – ACP στην πρόληψη και αναχαίτιση της τερηδόνας σε παιδιά και εφήβους

Συγγραφέας (χρονολογία)	Είδος μελέτης	N Ηλικία	Διάρκεια	Κύριο εύρημα	Παρέμβαση	Συμπεράσματα
Llena και συν. (2015) ⁽⁸⁶⁾	ΚΔ	786 ATB 6-14 ετών	12 εβδομάδες	ICDAS II κατηγοριοποίηση ATB & Diagnodent	Group 1: CPP – ACP κρέμα (ημερήσια τοπική εφαρμογή) Group 2: CPP – ACFP κρέμα (ημερήσια τοπική εφαρμογή) Group 3: Βερνίκι φθορίου ανά μήνα στο ιατρείο	Το CPP – ACFP ήταν καλύτερο από το βερνίκι φθορίου στην ενασβεσίωση ATB όχι όμως και το CPP – ACP
Pukallus και συν. (2013) ⁽⁸⁷⁾	TKΔ	191 11 ημερών	Από την ανατολή του πρώτου δοντιού. Μέτρηση σε ηλικία 2 ετών	Επίπεδα MS επιπολασμός τερηδόνας	Group 1: CPP – ACP κρέμα (ημερήσια τοπική εφαρμογή) Group 2: καμία παρέμβαση	Παρτηρήθηκε μείωση των επιπέδων MS στην ομάδα που εφαρμόστηκε το CPP – ACP αλλά δεν υπήρξε διαφορά στον επιπολασμό της τερηδόνας μεταξύ των δύο ομάδων
Krithikadatta και συν. (2013) ⁽⁸⁸⁾	TKΔ	45 -	30 ημέρες	Οπτική εξέταση & Diagnodent	Group 1: CPP – ACP κρέμα + 0,2% NaF στοματόπλυμα (ημερήσια τοπική εφαρμογή) Group 2: CPP – ACP κρέμα (ημερήσια τοπική εφαρμογή) Group 3: 0,2% NaF στοματόπλυμα (ημερήσια τοπική εφαρμογή)	Η χρήση της κρέμας CPP – ACP με ή χωρίς την προσθήκη στοματοπλύματος 0,2% NaF, οδήγησε σε υψηλότερα επίπεδα επανασβεσίωσης των ATB από ότι η χρήση μόνο του στοματοπλύματος
Huang και συν. (2013) ⁽⁸⁹⁾	TKΔ	12-20 ετών (είχαν ολοκληρώσει ορθοδοντική θεραπεία μέχρι 2 μήνες πριν)	8 εβδομάδες	Φωτογραφική εκτίμηση ATB από 5 οδοντίατρους και 5 μη οδοντίατρους εξεταστές	Group 1: CPP – ACP κρέμα (ημερήσια τοπική εφαρμογή) Group 2: Βερνίκι φθορίου μία φορά στο ιατρείο Group 3: Συνήθης φροντίδα στο σπίτι	Δεν βρέθηκε υπεροχή του CPP – ACP ή του βερνικιού φθορίου στην εμφάνιση των ATB σε σχέση με την συνήθη φροντίδα στο σπίτι
Santhosh και συν. (2012) ⁽⁹⁰⁾	ΚΔ	24 8-14	Μάσημα τσίχλας 20'	Μέτρηση ασβεστίου και φωσφόρου στο σάλιο	Μέτρηση των παραμέτρων σάλιου πριν και μετά το μάσημα τσίχλας με CPP – ACP	Βρέθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων ασβεστίου και φωσφόρου στο σάλιο μετά το μάσημα τσίχλας
Sitthisettapong και συν. (2012) ⁽⁹¹⁾	TKΔ	296 2,5-3,5 ετών Υψηλού τερηδονικού κινδύνου	12 μήνες	ICDAS II κατηγοριοποίηση ATB	Group 1: CPP – ACP κρέμα (ημερήσια τοπική εφαρμογή) + φθοριούχο οδοντόκρεμα Group 2: placebo κρέμα (ημερήσια τοπική εφαρμογή) + φθοριούχο οδοντόκρεμα	Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην πρόληψη εμφάνισης τερηδονικών βλαβών στην ερευνητική ομάδα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.
TKΔ: Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή						
ΚΔ: Κλινική δοκιμή						

(διατροφή, προβιοτικά κλπ).

Η χρήση καλύτερων διαγνωστικών μέσων, ο προσδιορισμός του τερηδονικού κινδύνου και πάνω απ' όλα η εφαρμογή ενός εξατομικευμένου προληπτικού και θεραπευτικού σχήματος για την τερηδόνα με την χρήση του

φθορίου σε συνδυασμούς με παράγοντες που αναφέρθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση, μπορεί να οδηγήσει στην καλύτερη αντιμετώπιση της νόσου, βασισμένη σε βιολογικές διαδικασίες και όχι στην αποκατάσταση μόνο των τερηδονισμένων οδοντικών ιστών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bagramian RA, Garcia-Godoy F, Volpe AR. The global increase in dental caries. A pending public health crisis. *Am J Dent.* 2009;22(1):3-8
2. Fontana M, Young DA, Wolff MS. Evidence-based caries, risk assessment, and treatment. *Dent Clin North Am.* 2009;53(1):149-61
3. Marsh PD. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology* 2003;149:279-294
4. Wu H, Moser C, Wang HZ, H iby N, Song ZJ. Strategies for combating bacterial biofilm infections. *Int J Oral Sci.* 2015 Mar 23;7(1):1-7.
5. Steinberg D (2000). Studying plaque biofilms on various dental surfaces. In: *Handbook of bacterial adhesion: principles, methods, and applications.* An YH, Friedman RJ, editors. Totowa: Humana Press, pp. 353-370
6. Zero DT. Dentifrices, mouthwashes, and remineralization/caries arrestment strategies. *BMC Oral Health.* 2006 Jun 15;6 Suppl 1:S9.
7. Αγουρόπουλος Α. Αποτελεσματικότητα σκευασμάτων τοπικής εφαρμογής φθορίου στη μείωση της τερηδόνας Παιδοδοντία, 2011 25(3): 109-119
8. Walsh T, Worthington HV, Glenn AM, Appelbe P, Marinho VC, Shi X. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010, 20;(1):CD007868.
9. Wong MC, Clarkson J, Glenn AM, Lo EC, Marinho VC, Tsang BW, Walsh T, Worthington HV. *Cochrane reviews on the benefits/risks of fluoride toothpastes.* *J Dent Res.* 2011;90(5):573-9
10. Marinho VC, Worthington HV, Walsh T, Clarkson JE. Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11;7:CD002279.
11. Marinho VC, Higgins JP, Logan S, Sheiham A. Fluoride gels for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD002280.
12. Marinho VC, Higgins JP, Logan S, Sheiham A. Fluoride mouthrinses for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD002284.
13. Αγουρόπουλος Α, Ραχιώτης Χ., Παππά Ε., Κακάμπουρα Α., Παπαγιαννούλη Λ., Κλινική Τεκμηρίωση και οδηγίες χρήσης φθοριούχων. *Στομ. Χρον.* 2012, 56(1):65-91
14. Fejerskov O. Changing paradigms in concepts on dental caries: consequences for oral health care. *Caries Res.* 2004;38(3):182-91.
15. Zaura E. Next-generation sequencing approaches to understanding the oral microbiome. *Adv Dent Res.* 2012;24(2):81-5.
16. Ten Cate JM. Novel anticaries and remineralizing agents: prospects for the future. *J Dent Res.* 2012;91(9):813-5.
17. Tellez M, Gomez J, Kaur S, Pretty IA, Ellwood R, Ismail AI. Non-surgical management methods of noncavitated carious lesions. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2013;41(1):79-96.
18. Walsh T, Oliveira-Neto JM, Moore D. Chlorhexidine treatment for the prevention of dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Apr 13;4:CD008457
19. Brading MG1, Marsh PD. The oral environment: the challenge for antimicrobials in oral care products. *Int Dent J.* 2003;53(6 Suppl 1):353-62.
20. Marsh PD. Microbiology of dental plaque biofilms and their role in oral health and caries. *Dent Clin North Am.* 2010;54(3):441-54.
21. Becker MR, Paster BJ, Leys EJ, Moeschberger ML, Kenyon SG, Galvin JL, Boches SK, Dewhirst FE, Griffen AL. Molecular analysis of bacterial species associated with childhood caries. *J Clin Microbiol.* 2002 ;40(3):1001-9.
22. Eckert R, Sullivan R, Shi W. Targeted antimicrobial treatment to re-establish a healthy microbial flora for long-term protection. *Adv Dent Res.* 2012;24(2):94-7
23. Eckert R, He J, Yarbrough DK, Qi F, Anderson MH, Shi W. Targeted killing of *Streptococcus mutans* by a pheromone-guided "smart" antimicrobial peptide. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(11):3651-7.

24. Sullivan R, Santarpia P, Lavender S, Gittins E, Liu Z, Anderson MH, He J, Shi W, Eckert R. Clinical efficacy of a specifically targeted antimicrobial peptide mouth rinse: targeted elimination of *Streptococcus mutans* and prevention of demineralization. *Caries Res.* 2011;45(5):415-28
25. Guo L, McLean JS, Yang Y, Eckert R, Kaplan CW, Kyme P, Sheikh O, Varnum B, Lux R, Shi W, He X.
26. Precision-guided antimicrobial peptide as a targeted modulator of human microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;16;112(24):7569-74
27. Feuerstein O. Light therapy: complementary antibacterial treatment of oral biofilm. *Adv Dent Res.* 2012;24(2):103-7.
28. Feuerstein O, Ginsburg I, Dayan E, Veler D, Weiss El. Mechanism of visible light phototoxicity on *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*. *Photochem Photobiol.* 2005;81:1186-1189.
29. Steinberg D, Moreinos D, Featherstone J, Shemesh M, Feuerstein O. Genetic and physiological effects of non-coherent visible light combined with hydrogen peroxide on *Streptococcus mutans* in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2626-2631.
30. Rickard GD, Richardson R, Johnson T, McColl D, Hooper L. Ozone therapy for the treatment of dental caries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD004153.
31. Azarpazhooh A, Limeback H. The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature. *J Dent.* 2008;36(2):104-16.
32. Kronenberg O, Lussi A, Ruf S. Preventive effect of ozone on the development of white spot lesions during multibracket appliance therapy. *Angle Orthod.* 2009 Jan;79(1):64-9
33. Hauser-Gerspach I, Pfäffli-Savtchenko V, Dähnhardt JE, Meyer J, Lussi A. Comparison of the immediate effects of gaseous ozone and chlorhexidine gel on bacteria in cavitated carious lesions in children in vivo. *Clin Oral Investig.* 2009;13(3):287-91
34. Kollmuss M, Kist S, Obermeier K, Pelka AK, Hickel R, Huth KC. Antimicrobial effect of gaseous and aqueous ozone on caries pathogen microorganisms grown in biofilms. *Am J Dent.* 2014;27(3):134-8.
35. Beighton D. Can the ecology of the dental biofilm be beneficially altered? *Adv Dent Res.* 2009;21(1):69-73.
36. Twetman S, Keller MK. Probiotics for caries prevention and control. *Adv Dent Res.* 2012;24(2):98-102
37. Gizani S, Petsi G, Twetman S, Caroni C, Makou M, Papanagianoulis L. Effect of the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* on white spot lesion development in orthodontic patients. *Eur J Orthod.* 2015 Apr 3. pii: cjv015. [Epub ahead of print]
38. Cortés-Dorantes N, Ruiz-Rodríguez MS, Karakowsky-Kleiman L, Garrocho-Rangel JA, Sánchez-Vargas LO, Pozos-Guillén AJ. Probiotics and their effect on oral bacteria count in children: a pilot study. *Eur J Paediatr Dent.* 2015;16(1):56-60.
39. Stensson M, Koch G, Coric S, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Birkhed D, Wendt LK. Oral administration of *Lactobacillus reuteri* during the first year of life reduces caries prevalence in the primary dentition at 9 years of age. *Caries Res.* 2014;48(2):111-7.
40. Keller MK, Nhr Larsen I, Karlsson I, Twetman S. Effect of tablets containing probiotic bacteria (*Lactobacillus reuteri*) on early caries lesions in adolescents: a pilot study. *Benef Microbes.* 2014;5(4):403-7
41. Yadav M, Poornima P, Roshan NM, Prachi N, Veena M, Neena IE. Evaluation of probiotic milk on salivary mutans streptococci count: an in vivo microbiological study. *J Clin Pediatr Dent.* 2014;39(1):23-6.
42. Hasslöf P, West CE, Videhult FK, Brandelius C, Stecksén-Blicks C. Early intervention with probiotic *Lactobacillus paracasei* F19 has no long-term effect on caries experience. *Caries Res.* 2013;47(6):559-65
43. Taipale T, Pienihäkkinen K, Alanen P, Jokela J, Söderling E. Administration of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in early childhood: a post-trial effect on caries occurrence at four years of age. *Caries Res.* 2013;47(5):364-72 PMID:
44. Glavina D, Gorseta K, Skrinjari I, Vrani DN, Mehuli K, Kozul K. Effect of LGG yoghurt on *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* spp. salivary counts in children. *Coll Antropol.* 2012;36(1):129-32.
45. Juneja A, Kakade A. Evaluating the effect of probiotic containing milk on salivary mutans streptococci levels. *J Clin Pediatr Dent.* 2012;37(1):9-14
46. Aminabadi NA, Erfanparast L, Ebrahimi A, Oskouei SG. Effect of chlorhexidine pretreatment on the stability of salivary lactobacilli probiotic in six- to twelve-year-old children: a randomized controlled trial. *Caries Res.* 2011;45(2):148-54
47. Singh RP, Damle SG, Chawla A. Salivary mutans streptococci and lactobacilli modulations in young children on consumption of probiotic ice-cream containing *Bifidobacterium lactis* Bb12 and *Lactobacillus acidophilus* La5. *Acta Odontol Scand.* 2011;69(6):389-94
48. Hatakka K, Savilahti E, Pönkä A, Meurman JH, Poussa T, Näse L, Saxelin M, Korpela R. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ.* 2001;322(7298):1327.
49. Stecksén-Blicks C, Sjöström I, Twetman S. Effect of long-term consumption of milk supplemented with probiotic lactobacilli and fluoride on dental caries and general health in preschool children: a cluster-randomized study. *Caries Res.* 2009;43(5):374-81
50. Petersson LG, Magnusson K, Hakestam U, Baigi A, Twetman S. Reversal of primary root caries lesions after daily intake of milk supplemented with fluoride and probiotic lactobacilli in older adults. *Acta Odontol Scand.* 2011;69(6):321-7
51. Μπόγρη Κ., Γκρίζανη Σ. Η συμβολή της ξυλιτόλης στην

- οδοντιατρική πρόληψη. *Παιδοδοντία*. 2009; 23(1): 5-17
52. Milgrom P, Söderling EM, Nelson S, Chi DL, Nakai Y. Clinical evidence for polyol efficacy. *Adv Dent Res*. 2012;24(2):112-6
 53. Söderling EM Xylitol, mutans streptococci, and dental plaque. *Adv Dent Res* (2009);21:74-78.
 54. Söderling E, Hirvonen A, Karjalainen S, Fontana M, Catt D, Seppä L. The effect of xylitol on the composition of the oral flora: a pilot study. *Eur J Dent* 2011; 5:24-31.
 55. Campus G, Cagetti MG, Sacco G, Solinas G, Mastroberardino S, Lingström P. Six months of daily high-dose xylitol in high-risk schoolchildren: a randomized clinical trial on plaque pH and salivary mutans streptococci. *Caries Res* 2009; 43:455-461.
 56. Marsh PD, Martin MV, Lewis MA, Williams DW (2009). *Oral microbiology*. 5th ed. Edinburgh, UK: Elsevier.
 57. Macioce V, Thabuis C, Zhong B, Wang X, Lefranc-Millot C, Berard M, et al. Maltitol and xylitol chewing gums influence parameters related to caries development. *J Dent Res* 2010; 89(Spec Iss):IADR Abstract 87, Barcelona, Spain. URL accessed on 5/3/2012 at: <http://iadr.confex.com/iadr/2010barce/webprogram/Paper134615.html>.
 58. Milgrom P, Söderling EM, Nelson S, Chi DL, Nakai Y. Clinical evidence for polyol efficacy. *Adv Dent Res*. 2012;24(2):112-6
 59. Honkala S, Runnel R, Saag M, Olak J, Nmmela R, Russak S, Mäkinen PL, Vahlberg T, Falony G, Mäkinen K, Honkala E. Effect of erythritol and xylitol on dental caries prevention in children. *Caries Res*. 2014;48(5):482-90
 60. Chi DL, Tut O, Milgrom P. Cluster-randomized xylitol toothpaste trial for early childhood caries prevention. *J Dent Child (Chic)*. 2014; 81(1):27-32.
 61. Thabuis C, Cheng CY, Wang X, Pochat M, Han A, Miller L, Wils D, Guerin-Deremaux L. Effects of maltitol and xylitol chewing-gums on parameters involved in dental caries development. *Eur J Paediatr Dent*. 2013;14(4):303-8.
 62. Runnel R, Mäkinen KK, Honkala S, Olak J, Mäkinen PL, Nmmela R, Vahlberg T, Honkala E, Saag M. Effect of three-year consumption of erythritol, xylitol and sorbitol candies on various plaque and salivary caries-related variables. *J Dent*. 2013;41(12):1236-44
 63. Laitala ML, Alanen P, Isokangas P, Söderling E, Pienihäkkinen K. Long-term effects of maternal prevention on children's dental decay and need for restorative treatment. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2013;41(6):534-40
 64. Campus G, Cagetti MG, Sale S, Petruzzi M, Solinas G, Strohmeier L, Lingström P. Six months of high-dose xylitol in high-risk caries subjects--a 2-year randomised, clinical trial. *Clin Oral Invest*. 2013;17(3):785-91
 65. Zhan L, Cheng J, Chang P, Ngo M, Denbesten PK, Hoover CI, Featherstone JD. Effects of xylitol wipes on cariogenic bacteria and caries in young children. *J Dent Res*. 2012;91(7 Suppl):85S-90S.
 66. Zhan L, Featherstone JD, Lo J, Krupansky C, Hoang N, DenBesten P, Huynh T. Clinical efficacy and effects of xylitol wipes on bacterial virulence. *Adv Dent Res*. 2012; 24(2):117-22
 67. Shinga-Ishihara C, Nakai Y, Milgrom P, Söderling E, Tolvanen M, Murakami K. Xylitol carryover effects on salivary mutans streptococci after 13 months of chewing xylitol gum. *Caries Res*. 2012; 46(6):519-22
 68. Lenkkeri AM, Pienihäkkinen K, Hurme S, Alanen P. The caries-preventive effect of xylitol/maltitol and erythritol/maltitol lozenges: results of a double-blinded, cluster-randomized clinical trial in an area of natural fluoridation. *Int J Paediatr Dent*. 2012;22(3):180-90
 69. Hanno AG, Alamoudi NM, Almushayt AS, Masoud MI, Sabbagh HJ, Farsi NM. Effect of xylitol on dental caries and salivary *Streptococcus mutans* levels among a group of mother-child pairs. *J Clin Pediatr Dent*. 2011;36(1):25-30.
 70. Seki M, Karakama F, Kawato T, Tanaka H, Saeki Y, Yamashita Y. Effect of xylitol gum on the level of oral mutans streptococci of preschoolers: block-randomised trial. *Int Dent J*. 2011;61(5):274-80
 71. Fontana M, Gonz lez-Cabezas C. Are we ready for definitive clinical guidelines on xylitol/polyol use? *Adv Dent Res*. 2012;24(2):123-8
 72. Acevedo AM, Machado C, Rivera LE, Wolff M, Kleinberg I. The inhibitory effect of an arginine bicarbonate/calcium carbonate CaviStat-containing dentifrice on the development of dental caries in Venezuelan school children. *J Clin Dent*. 2005;16(3):63-70.
 73. Wijeyeweera RL, Kleinberg I. Arginolytic and ureolytic activities of pure cultures of human oral bacteria and their effects on the pH response of salivary sediment and dental plaque in vitro. *Arch Oral Biol*. 1989;34(1):43-53.
 74. Li X, Zhong Y, Jiang X, Hu Deyu, Mateo LR, Morrison BM Jr, Zhang YP. Randomized clinical trial of the efficacy of dentifrices containing 1.5% arginine, an insoluble calcium compound and 1450 ppm fluoride over two years. *J Clin Dent*. 2015;26(1):7-12.
 75. Petersen PE, Hunsrisakhun J, Thearmontree A, Pithpornchaiyakul S, Hintao J, Jürgensen N, Ellwood RP. School-based intervention for improving the oral health of children in southern Thailand. *Community Dent Health*. 2015;32(1):44-50.
 76. Yin W, Hu DY, Fan X, Feng Y, Zhang YP, Cummins D, Mateo LR, Pretty IA, Ellwood RP. A clinical investigation using quantitative light-induced fluorescence (QLF) of the anticaries efficacy of a dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride as sodium monofluorophosphate. *J Clin Dent*. 2013;24 Spec no A:A15-22.
 77. Srisilapanan P, Korwanich N, Yin W, Chuensuwonkul C, Mateo LR, Zhang YP, Cummins D, Ellwood RP. Comparison of the efficacy of a dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride to a dentifrice containing 1450

- ppm fluoride alone in the management of early coronal caries as assessed using Quantitative Light-induced Fluorescence. *J Dent.* 2013;41 Suppl 2:S29-34
78. Yin W, Hu DY, Li X, Fan X, Zhang YP, Pretty IA, Mateo LR, Cummins D, Ellwood RP. The anti-caries efficacy of a dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride as sodium monofluorophosphate assessed using Quantitative Light-induced Fluorescence (QLF). *J Dent.* 2013;41 Suppl 2:S22-8
 79. Kraivaphan P, Amornchat C, Triratana T, Mateo LR, Ellwood R, Cummins D, DeVizio W, Zhang YP. Two-year caries clinical study of the efficacy of novel dentifrices containing 1.5% arginine, an insoluble calcium compound and 1,450 ppm fluoride. *Caries Res.* 2013;47(6):582-90
 80. Διαμαντί Η., Κωλέτσιου-Κουνάρη Χ. Η δράση των ενασβεστωτικών συστημάτων αβεσπίου - φωσφόρου στην αναχαίτιση αρχόμενων τερηδονικών βλαβών της αδαμαντίνης. *Παιδοδοντία* 2012; 26(4): 138-150
 81. Ραχιώτης Χ. , Αγουρόπουλος Α. Μηχανισμοί και τρόπος δράσης ενός σύγχρονου παράγοντα ενασβεστώσεως βασισμένο στην καζεΐνη (CCP-ACP). Βιβλιογραφική ανασκόπηση. *Παιδοδοντία* 2006, 20(4):166-170
 82. Reynolds EC, Cai F, Shen P, Walker GD. Retention in plaque and remineralization of enamel lesions by various forms of calcium in a mouthrinse or sugar-free chewing gum. *J Dent Res* 2003; 82:206-211.
 83. Cochrane NJ, Reynolds EC. Calcium phosphopeptides -- mechanisms of action and evidence for clinical efficacy. *Adv Dent Res.* 2012;24(2):41-7
 84. Cochrane NJ, Saranathan S, Cai F, Cross KJ, Reynolds EC. Enamel subsurface lesion remineralisation with casein phosphopeptide stabilised solutions of calcium, phosphate and fluoride. *Caries Res* 2008; 42:88- 97.
 85. Mayne RJ, Cochrane NJ, Cai F, Woods MG, Reynolds EC. In-vitro study of the effect of casein phosphopeptide amorphous calcium fluoride phosphate on iatrogenic damage to enamel during orthodontic adhesive removal. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011;139:e543-e551.
 86. Cochrane NJ, Reynolds EC Casein phosphopeptides in oral health. In: Food constituents and oral health: current status and future prospects. Wilson M, editor. Cambridge, UK 2009: Woodhead Publishing Limited.
 87. Llena C., Leyda AM., Former L. CPP-ACP and CPP-ACFP versus fluoride varnish in remineralisation of early caries lesions. A prospective study. *Eur J Paediatr Dent.* 2015 Sep;16(3):181-6.
 88. Pukallus ML., Plonka KA., Holcombe TF., Barnett AG., Walsh LJ., Seow WK A randomized controlled trial of a 10 percent CPP-ACP cream to reduce mutans streptococci colonization. *Pediatr Dent.* 2013;35(7):550-5.
 89. Krithikadatta J, Fredrick C, Abarajithan M, Kandaswamy D. Remineralisation of occlusal white spot lesion with a combination of 10% CPP-ACP and 0.2% sodium fluoride evaluated using Diagnodent: a pilot study. *Oral Health Prev Dent.* 2013;11(2):191-6
 90. Huang GJ, Roloff-Chiang B, Mills BE, Shalchi S, Spiekerman C, Korpak AM, Starrett JL, Greenlee GM, Drangsholt RJ, Matunas JC. Effectiveness of MI Paste Plus and Prevident fluoride varnish for treatment of white spot lesions: a randomized controlled trial. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2013;143(1):31-41
 91. Santhosh BP, Jethmalani P, Shashibhushan KK, Subba Reddy VV. Effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate containing chewing gum on salivary concentration of calcium and phosphorus: an in-vivo study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2012;30(2):146-50
 92. Sitthisetpong T, Phantumvanit P, Huebner C, Derouen T. Effect of CPP-ACP paste on dental caries in primary teeth: a randomized trial. *J Dent Res.* 2012 Sep;91(9):847-52
 93. Karlinsky RL, Mackey AC. Solid-state preparation and dental application of an organically-modified calcium phosphate. *J Mater Sci* 2009; 44:346-349.
 94. Karlinsky RL, Mackey AC, Walker ER, Frederick KE. Surfactant-modified β -TCP: structure, properties, and in vitro remineralization of subsurface enamel lesions. *J Mater Sci: Mater Med* 2010;21:2009-2020.
 95. Karlinsky RL, Mackey AC, Walker ER, Frederick KE. Preparation, characterization and in vitro efficacy of an acid-modified β -TCP material for dental hard-tissue remineralization. *Acta Biomater* 2010; 6:969-978.
 96. Karlinsky RL, Pfarrer AM. Fluoride plus functionalized β -TCP: a promising combination for robust remineralization. *Adv Dent Res.* 2012;24(2):48-52.
 97. Karlinsky RL, Mackey AC, Dodge LE, Schwandt CS. Non-contact remineralization of incipient lesions treated with a 5% sodium fluoride varnish in vitro. *J Dent Child (Chic).* 2014;81(1):7-13.
 98. Balakrishnan A, Jonathan R, Benin P, Kuumar A. Evaluation to determine the caries remineralization potential of three dentifrices: An in vitro study. *J Conserv Dent.* 2013;16(4):375-9
 99. Hannig M, Hannig C. Nanotechnology and its role in caries therapy. *Adv Dent Res.* 2012;24(2):53-7
 100. www.icdas.org
 101. Guedes RS, Piovesan C, Ardenghi TM, Emmanuelli B, Braga MM, Ekstrand KR, Mendes FM. Validation of Visual Caries Activity Assessment: A 2-yr Cohort Study. *J Dent Res.* 2014;93(7 suppl):101S-107S.
 102. Ferreira Zandon A, Santiago E, Eckert GJ, Katz BP, Pereira de Oliveira S, Capin OR, Mau M, Zero DT. The natural history of dental caries lesions: a 4-year observational study. *J Dent Res.* 2012;91(9):841-6.