

## مقایسه تأثیر ژل و وارنیش فلوراید بر رمینرالیزاسیون ضایعه ی پوسیدگی اولیه مینا - مطالعه آزمایشگاهی

دکتر سارا توسلی حجتی<sup>۱</sup>، دکتر رزا حقگو<sup>۲</sup>، دکتر سحر سیاح پور<sup>۳</sup>، دکتر مهشید شعبانی<sup>۴</sup>

۱- استادیار گروه آموزشی دندانپزشکی کودکان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد دندانپزشکی تهران

۲- استاد گروه آموزشی دندانپزشکی کودکان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه شاهد

۳- دستیار تخصصی گروه آموزشی دندانپزشکی کودکان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد دندانپزشکی تهران

۴- دندانپزشک

### خلاصه:

**سابقه و هدف:** علیرغم شیوع بالای پوسیدگی دندان، اطلاعات اندکی در مورد توانایی رمینرالیزاسیون فلوراید های موضعی با غلظت بالا وجود دارد. این مطالعه به منظور ارزیابی تأثیر ژل ۱/۲۳٪ APF (Acidulated Phosphate Fluoride) و وارنیش ۵٪ Naf بر رمینرالیزاسیون پوسیدگی مصنوعی مینا در یک مدل PH-cycling انجام شد.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه تجربی آزمایشگاهی، ضایعه پوسیدگی مینایی در ۶۰ دندان پرمولر به صورت مصنوعی ایجاد گردید. عمق ضایعه با استفاده از میکروسکوپ نوری پلاریزه (PLM) اندازه گیری شد. سپس نمونه ها به چهار گروه ۱۵ تایی تقسیم گردید: ژل ۱/۲۳٪ APF (سلطان)، ژل ۱/۲۳٪ APF (کیمیا) و وارنیش ۵٪ Naf (دوراشیلد) و گروه کنترل. پس از آماده سازی نمونه ها، مقاطع دندانی در مدل PH-cycling به مدت ۲۱ روز قرار گرفتند. (۶ ساعت در PH=۴/۳ و ۱۷ ساعت در PH=۷) مقاطع طولی توسط PLM جهت اندازه گیری مجدد عمق ضایعه ارزیابی شدند. میزان و درصد تغییر عمق برای هر گروه محاسبه شد و داده ها با استفاده از آزمون One-way ANOVA و Tukey آنالیز گردید.

**یافته ها:** گروه ژل فلوراید سلطان بیشترین کاهش در عمق ضایعه با میانگین ۲۵/۵٪ را نشان داد. گروه های درمانی در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری کاهش بیشتر در عمق ضایعه داشتند ( $P < 0/05$ ). بین گروه های ژل APF (سلطان)، ژل APF (کیمیا) و وارنیش Naf تفاوت معنی داری یافت نشد ( $P < 0/8$ ).

**نتیجه گیری:** اثر ژل APF و وارنیش فلوراید در کاهش عمق ضایعه مینای دندان دائمی در شرایط آزمایشگاهی مشابه بود.

**کلید واژه ها:** وارنیش فلوراید، APF، رمینرالیزاسیون، دمینرالیزاسیون، میکروسکوپ نوری پلاریزه

وصول مقاله: ۹۵/۱۱/۲۲ اصلاح نهایی: ۹۵/۱۲/۱۱ پذیرش مقاله: ۹۵/۱۲/۱۱

### مقدمه:

فراوانی از جمله چسبندگی به سطح دندان است، بنابراین به عنوان منبع آزادکننده فلوراید عمل کرده و زمان تماس فلوراید با سطح دندان را افزایش می دهد. کاربرد آن سریع، ساده و ایمن بوده، به همین دلیل استفاده از آن در کودکان خردسال ترجیح داده می شود.<sup>(۶-۸)</sup> در عین حال در ژل APF با PH اسیدی نسبت به محصولات با PH خنثی توانایی ورود یون های فلوراید به ساختار مینا و یا ضایعه اولیه بیشتر است.<sup>(۹)</sup> مطالعات نشان داده اند که ژل APF و وارنیش NaF، نقش مؤثری در نفوذ یون ها در بدنه ضایعه پوسیدگی داشته<sup>(۱۰،۱۱)</sup> و سبب افزایش سختی و کاهش عمق ضایعه پوسیدگی<sup>(۱۲،۱۳)</sup> و

پوسیدگی دندان، شایع ترین بیماری مزمن عفونی قابل انتقال و چند عاملی است. نقش فلوراید به عنوان مؤثرترین و مهم ترین عامل در پیشگیری از پوسیدگی دندان ها تأیید شده است.<sup>(۱)</sup> کاربرد ژل APF (acidulated phosphate fluoride) رایج ترین نوع فلوراید تراپی محسوب می شود که تأثیر آن در پیشگیری از پوسیدگی و توقف روند ضایعه اولیه پوسیدگی در مطالعات متعدد گزارش شده است<sup>(۱-۳)</sup>، هرچند احتمال بلع فلوراید در کودکان خردسال از معایب آن به شمار می رود.<sup>(۴،۵)</sup> در دو دهه اخیر کاربرد وارنیش فلوراید به علت محاسنی که دارد مورد توجه قرار گرفته است. وارنیش فلوراید دارای مزایای

پروپیللاکسی با خمیر پامیس و برس با دور پایین به مدت ۱۰ ثانیه، جهت ضد عفونی به مدت ۲۴ ساعت در محلول هیپوکلریت سدیم ۱۳٪ قرار گرفتند.<sup>(۱۸-۲۰)</sup> پنجره ای به ابعاد ۴×۲ میلی متر به صورت افقی به وسیله برچسب کاغذی بر روی سطح باکال دندان ها ایجاد شد و سایر سطوح دندان ها در دو مرحله با لاک ناخن مقاوم به اسید، پوشیده شد (ابتدا لایه اول و پس از ۳ ساعت لایه دوم لاک زده شد و ۲۴ ساعت بعد، برچسب برداشته شد). سطح پنجره ایجاد شده با پنبه و الکل تمیز گردید و برای اطمینان با استریومیکروسکوپ کنترل شد.<sup>(۲۱-۲۴)</sup> نمونه ها به منظور تشکیل ضایعه پوسیدگی اولیه مینایی در محلول دیمینرالیزاسیون به مدت ۲۰ روز قرار گرفتند. پس از آن جهت ارزیابی و ثبت سایز ضایعه پوسیدگی اولیه با استفاده از میکروسکوپ نوری پلاریزه (Olympus BH-2)، به وسیله دستگاه دو کاره برش و سایش (Discoplan-Struers) ابتدا با تیغه الماسی دستگاه، برشی به موازات محور طولی دندان از وسط پنجره باکالی ایجاد شد و سپس نمونه ها با پودر کاربوراوندوم (۴۰۰ و ۸۰۰) به صورت مرطوب، پالیش شدند و توسط چسب مخصوص Eukitt (synthetic thermoplastic resin) از سطح پالیش شده بر روی لام ثابت شدند. ۳ ساعت پس از ثابت سازی نمونه ها روی لام، با استفاده از دستگاه سایش مذکور، نمونه ها جهت مشاهده زیر میکروسکوپ تا ضخامت ۱۰۰ میکرون نازک شدند.<sup>(۲۴)</sup> مقاطع با آب مقطر به عنوان ماده مدیوم و با بزرگنمایی ۴۰× مشاهده شدند. عمق اولیه ضایعه برای هر نمونه، از عمیق ترین نقطه ضایعه تا سطح ضایعه با استفاده از میکروسکوپ نوری پلاریزه اندازه گیری شد.<sup>(۲۳-۲۷)</sup> عمق اولیه ضایعه در نمونه ها توسط دو مشاهده گر آموزش دیده که اطلاع از گروه های درمانی نداشتند، اندازه گیری شد.

دندانهای آماده شده به طور تصادفی به چهار گروه ۱۵ تایی تقسیم شد و رژیم درمانی به روش زیر انجام گردید:  
 (۱) گروه کنترل C: هفته ای یک بار توسط میکروبراش، آب دیونیزه به مدت ۲ دقیقه، در تماس با دندان قرار گرفت.

در نهایت سبب رمینرالیزاسیون ضایعه اولیه در مینای دندان های دائمی<sup>(۱۴،۱۵)</sup> و شیری<sup>(۱۶)</sup> می گردد. ولی مطالعات محدودی تاثیر ژل APF و وارنیش NaF را در تقویت رمینرالیزاسیون مینا مقایسه نموده اند.

در مطالعه ای آزمایشگاهی، اثر رمینرالیزاسیون APF در پوسیدگی های مصنوعی ایجاد شده به طور معنی داری نسبت به گروه وارنیش NaF بیشتر بود و کاربرد وارنیش سدیم فلوراید تغییر معنی داری در عمق ضایعه ایجاد نکرد.<sup>(۹)</sup> همچنین مطالعه ای دیگری نشان داد که جذب فلوراید و افزایش سختی مینا بعد از رژیم درمانی APF و وارنیش فلوراید تفاوت معنی داری ندارد.<sup>(۱۵)</sup> محققین دیگری اثر ژل فلوراید و وارنیش را بر مقاومت دیمینرالیزاسیون مینای دندان بررسی کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که هر دو نوع فلوراید موضعی نتایج مثبتی در پیشگیری از پوسیدگی دندان دارد.<sup>(۱۷)</sup>

با توجه به نتایج مطالعات مذکور، هنوز مشخص نشده است که مؤثرترین رژیم درمانی فلوراید برای القاء رمینرالیزاسیون ضایعه پوسیدگی اولیه کدام است. از طرف دیگر با عرضه داخلی فلوراید موضعی به شکل ژل و وارنیش و تفاوت قیمت بین تولیدات داخلی و خارجی، یکی از دغدغه های دندانپزشکان ایرانی آگاهی از تفاوت اثر این محصولات می باشد. طبق بررسی های انجام شده تاکنون تاثیر ژل و وارنیش ایرانی و خارجی بر روند رمینرالیزاسیون ضایعه اولیه نیز مورد بررسی قرار نگرفته است.

بنابراین هدف از این مطالعه آزمایشگاهی مقایسه تاثیر ژل APF ایرانی (کیمیا) و خارجی (سلطان) و وارنیش فلوراید (سلطان) بر رمینرالیزاسیون ضایعه پوسیدگی اولیه مینایی با استفاده از مدل PH-cycling بود.

#### مواد و روش ها:

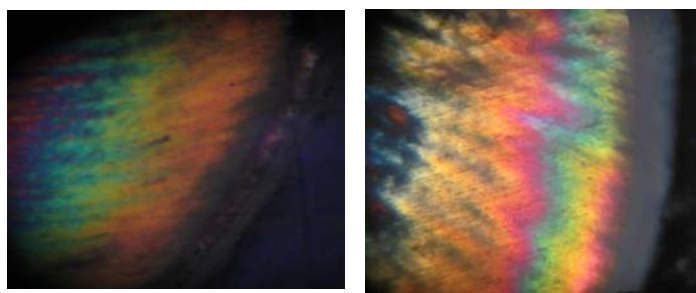
در این مطالعه تجربی آزمایشگاهی از تعداد ۶۰ دندان پرمولر انسان که کمتر از ۶ ماه از کشیدن آن ها گذشته بود و در معاینه بصری فاقد ترک، ترمیم و پوسیدگی بودند، استفاده شد. دندان ها در محلول نرمال سالین نگهداری شدند و پس از

پایان سیکل، لاک ناخن مقاوم به اسید با استفاده از استون(۹۹٫۶٪) و برس حذف شد و نمونه ها در ظرف پلاستیکی حاوی آب دیونیزه به مدت کمتر از ۲۴ ساعت قرار داده شدند تا توسط میکروسکوپ نوری پلاریزه بررسی شوند.<sup>(۱۷،۲۱)</sup> اطلاعات خام بدست آمده وارد برنامه SPSS ۱۵ شد و برای هر گروه، میزان نهایی و تغییرات در عمق در قیاس با عمق اولیه ضایعه محاسبه گردید. آنالیز آماری با استفاده از آزمون One-way ANOVA با سطح اطمینان ۰/۰۵ انجام شد و برای مقایسه بین گروه ها آزمون Tukey استفاده گردید.

#### یافته ها:

مطالعه بر روی ۶۰ نمونه واجد شرایط، در چهار گروه ۱۵ تایی شامل گروه کنترل، ژل APF سلطان و کیمیا و وارنیش NaF سلطان انجام گردید.

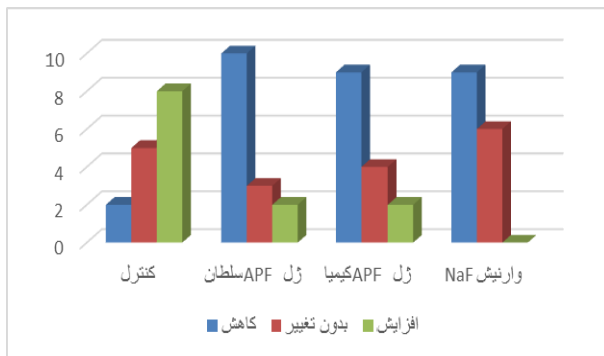
میزان عمق اولیه و نهایی ضایعه پوسیدگی بر حسب گروه های ۴ گانه مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد (جدول ۱) تصویر ۱) که میزان عمق اولیه ضایعه در نمونه ها تقریباً مشابه بود و بر اساس آزمون ANOVA اختلاف بین گروه ها به لحاظ آماری معنی دار نبود ( $P < 0/06$ ).



شکل ۱- گروه ژل فلوراید کیمیا

۲) گروه ژل فلوراید خارجی FGs: هفته ای یک بار توسط میکروبراش، به مدت ۱ دقیقه، طبق دستور کارخانه سازنده دندان ها در معرض ژل APF سلطان (۱/۲۳٪) (Sultan Chemist, Englewood NJ, USA, Topex) قرار گرفتند.  
 ۳) گروه ژل فلوراید ایرانی FGk: هفته ای یک بار توسط میکروبراش، به مدت ۲ دقیقه، طبق دستور کارخانه سازنده دندان ها در معرض ژل APF کیمیا (۱/۲۳٪) قرار گرفتند.  
 ۴) گروه وارنیش فلوراید FV: هفته ای یک بار نمونه ها براساس دستور کارخانه سازنده در معرض وارنیش سدیم فلوراید (۵٪) (Sultan Chemist, Englewood NJ USA, Topex) قرار گرفتند.

بعد از اتمام مراحل مذکور نمونه ها به مدت ۲۰ ثانیه با آب دیونیزه شسته و سپس وارد سیکل PH شدند. به منظور یکسان سازی در از دست رفتن ژل و وارنیش، وارنیش به وسیله یک تیغه پس از ۲۴ ساعت به صورت مکانیکی پاک شد.<sup>(۲۱،۲۳،۲۴)</sup>  
 فرایند PH cycling جهت شبیه سازی تغییرات محیط دهان (در اثر مصرف غذا) انجام شد که به منظور ایجاد حملات اسیدی، دندان ها ۶ ساعت در تماس با محلول دیمینرالیزاسیون با  $PH=4/3$  به فرمول  $2.2\text{mM CaCl}_2, 2.2\text{mM KH}_2\text{PO}_4, 150\text{mM CH}_3\text{COOH}$  و به منظور بازسازی دوره های افزایش PH، ۱۷ ساعت در محلول رمینرالیزاسیون با  $PH=7$  به فرمول  $1.5\text{mM CaCl}_2, 0.9\text{mM KH}_2\text{PO}_4, 150\text{mM KCl}$  قرار گرفتند. بعد از هر مرحله، جهت پاک سازی، نمونه ها با آب دیونیزه شسته شدند. حجم هر کدام از محلول ها به ازای هر نمونه ۱۰ میلی لیتر در نظر گرفته شد. کلیه این مراحل در انکوباتور (Shimifan.Iran) با دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انجام شد. در ابتدای هر هفته پس از اتمام مرحله رمینرالیزاسیون، نمونه ها با آب دیونیزه شسته شدند و قبل از اجرای مجدد رژیم درمانی مربوطه، محلول ها تعویض شدند و در طول هفته PH محلول ها کنترل شد. این سیکل به مدت ۲۱ روز تکرار شد.<sup>(۱۳،۱۷،۲۳،۲۴،۲۸)</sup> عمق نهایی ضایعه برای هر نمونه مطابق آنچه قبلاً ذکر گردید اندازه گیری شد. پس از



نمودار ۱- میزان تغییر (کاهش، بدون تغییر، افزایش) در عمق پوسیدگی برحسب گروه های مورد مطالعه

#### بحث:

مطالعه حاضر به صورت آزمایشگاهی ژل APF ۱/۲۳٪ خارجی (سلطان) و ژل APF ۱/۲۳٪ ایرانی (کیمیا) و وارنیش NaF ۵٪ سلطان (Durashield) را بر رمینرالیزاسیون پوسیدگی اولیه مینا در یک مدل PH-cycling مورد بررسی قرار داد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ژل فلوراید سلطان، وارنیش فلوراید و ژل فلوراید کیمیا هر کدام به ترتیب ۲۵/۵، ۲۴/۹ و ۱۸/۳ درصد موجب کاهش در عمق پوسیدگی شدند. با وجود آن که ژل فلوراید سلطان توانست عمق پوسیدگی را با درصد بالاتری کاهش دهد اما تفاوت آماری معنی داری بین وارنیش و ژل فلوراید ایرانی و خارجی در رمینرالیزاسیون ضایعه اولیه وجود نداشت. بنابراین وارنیش فلوراید خنثی با غلظت بالاتر فلوراید و با ویژگی تماس طولانی تر با مینا، می تواند اثری مشابه با ژل APF با PH اسیدی و با غلظت کمتر فلوراید در رمینرالیزاسیون پوسیدگی اولیه مینا داشته باشد. Lee و همکاران، هم راستا با مطالعه حاضر نشان دادند که در بررسی ناحیه فلورسانس ضایعه با میکروسکوپ لیزری هم کانون تفاوتی در میزان میکروهاردنس ضایعه اولیه پس از تماس با وارنیش فلوراید، محلول فلوراید و ژل APF وجود نداشت.<sup>(۱۵)</sup> Altenburger و همکاران، در مطالعه‌ای نشان دادند که کاربرد هفتگی ژل فلوراید با غلظت ۱/۲۵٪ در مقایسه با ژل ۰/۵٪ نمی تواند به طور معنی داری منجر به تغییر بیشتر در عمق ضایعه و

عمق نهایی ضایعه در گروه کنترل به میزان ۱۸۰ میکرون و در سایر گروه ها حدود ۱۱۶ میکرون بود که بین ۴ گروه اختلاف معنی دار وجود داشت ( $P < 0.05$ ) اما عمق نهایی ضایعه در سه گروه درمانی مشابه بود ( $P < 0.09$ ). هم چنین میزان تغییرات در عمق ضایعه در گروه کنترل به میزان ۲۳/۳ میکرون و یا ۱۴/۹ درصد افزایش داشت که با سه گروه دیگر که همگی کاهش داشتند به لحاظ آماری معنی دار بود ( $P < 0.05$ ) ولی اختلاف آماری معنی داری بین سه گروه در میزان تغییرات گزارش نشد ( $P < 0.08$ ).

جدول ۱- میزان و تغییرات عمق ضایعه برحسب گروه های مورد مطالعه

گروه	عمق ضایعه عمق اولیه (میکرون)	میزان عمق نهایی (میکرون)	میزان تغییرات عمق (میکرون)	درصد تغییرات
کنترل	۱۵۶/۷±۶۲/۳	۱۸۰±۳۶/۸	+۲۳/۳±۵۳	+۱۴/۹
ژل APF (سلطان) N=۱۵	۱۵۶/۷±۵۳	۱۱۶/۷±۴۰/۸	-۴۰±۵۰/۷	-۲۵/۵
ژل APF (کیمیا) N=۱۵	۱۳۶/۷±۴۸/۱	۱۱۷/۷±۳۶/۴	-۲۵±۴۱/۲	-۱۸/۳
وارنیش NaF N=۱۵	۱۵۳/۶±۵۳/۶	۱۱۶/۱±۲۵/۲	-۳۸/۳±۳۹/۹	-۲۴/۹
نتیجه آزمون بین سه گروه درمانی	$P < 0.06$	$P < 0.09$	$P < 0.08$	-

تعداد نمونه های دارای تغییر در عمق پوسیدگی (کاهش، بدون تغییر و افزایش) برحسب نوع مواد مورد مطالعه در نمودار ۱ ارائه شده است و نتایج نشان می دهد که تفاوت آماری معنی داری از نظر میزان تغییرات بین گروه کنترل و گروه های آزمایش داشته ( $P < 0.05$ ) ولی میزان تغییر در سه گروه مورد بررسی اختلاف معنی داری نداشته است ( $P < 0.07$ ).

دندانپزشکان برای ماده ای مناسب کمک کننده باشد. مطالعه حاضر نشان داد که تفاوت معنی داری در درصد کاهش عمق ضایعه در مقایسه دو گروه ژل ایرانی و خارجی مشاهده نمی شود.

مطالعه Abdoli و همکاران نیز این امر را تایید می کند.<sup>(۲۴)</sup> Rirattanapong و همکاران نیز در توافق با نتیجه این مطالعه عنوان کردند که همه انواع وارنیش های فلوراید توانایی مشابهی در مهار پیشرفت ضایعات اولیه مینای دندان های شیری دارند.<sup>(۱۶)</sup>

برای تعمیم نتایج این مطالعه به شرایط بالینی، عوامل دیگری را نیز باید در نظر گرفت، از جمله قوام ژل و میزان نفوذ آن به نواحی بین دندانی و مقبولیت آن توسط بیمار که شامل مزه و راحتی کاربرد می باشد.

ژل APF کیمیا به طور محسوسی قوام بیشتری نسبت به ژل سلطان داشته و مزه آن تند تر می باشد. اثر قوام ژل و توانایی نفوذ به فضای بین دندانی به حدی است که در سال های اخیر یک نوع ژل به بازار معرفی شده که به شکل Thixotropic می باشد. به این مفهوم که ابتدا به شکل ژل بوده ولی در اثر اعمال نیرو حالت محلول پیدا می کند تا بهتر به داخل مناطق تماس بین دندانی نفوذ یابد.<sup>(۱۰)</sup> بنابراین مطالعات برای بررسی تاثیر این جنبه از ژل APF کیمیا و سلطان پیشنهاد می گردد.

#### نتیجه گیری:

این مطالعه نشان داد که ژل APF ایرانی و خارجی و وارنیش NaF به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل قادر به رمینرالیزاسیون ضایعه اولیه مینا می باشند. اگرچه ژل فلوراید سلطان عمق ضایعه را بیشتر کاهش داده بود اما تفاوت آماری معنی داری بین وارنیش و ژل فلوراید با وجود تفاوت در غلظت فلوراید دیده نشد.

محتوای مواد معدنی پوسیدگی اولیه مینا گردد، اگرچه جذب فلوراید به طور معنی داری نسبت به گروه پلاسبو افزایش یافته بود.<sup>(۲۸)</sup> هم چنین نتایج مطالعه Tavassoli و همکارانش، در توافق با نتایج این مطالعه نشان داد که تفاوت آماری معنی داری در جلوگیری از دمینرالیزاسیون مینایی بین ژل فلوراید ایرانی، خارجی و وارنیش فلوراید مشاهده نشد اگرچه عمق ضایعات در گروه وارنیش کمتر گزارش شد.<sup>(۱۷)</sup> Murakami و همکاران تأثیر معنی داری را در مهار اروژن مینای دائمی با هر دو محصول وارنیش و ژل فلوراید گزارش کردند.<sup>(۲۹)</sup>

Hicks و همکاران در مطالعه آزمایشگاهی اثر ژل APF را بر پیشرفت پوسیدگی ارزیابی کردند. طبق نتایج این مطالعه تفاوت معنی داری در کاهش عمق ضایعه در گروه ژل فلوراید نسبت به گروه کنترل وجود داشت.<sup>(۱۴)</sup>

Lee و همکاران نیز در مطالعه ای آزمایشگاهی اثر رمینرالیزاسیون فلوراید را بر ضایعات پوسیدگی اولیه ارزیابی کردند. در این مطالعه تفاوت آماری معنی داری در گروه ژل APF نسبت به گروه محلول سدیم فلوراید و کنترل گزارش شد.<sup>(۹)</sup>

در مطالعه ای دیگر، Magalhães و همکاران، اثر رمینرالیزاسیون دو نوع وارنیش سدیم فلوراید و یک وارنیش تیتانیوم تترافلوراید را ارزیابی کردند. در این مطالعه تمامی انواع وارنیش ها به طور معنی داری در رمینرالیزاسیون ضایعه پوسیدگی نسبت به گروه کنترل، مؤثر واقع شد، اما وارنیش تیتانیوم تترافلوراید به صورت معنادار از نرم شدگی مینای سطحی در قیاس با دو نوع وارنیش سدیم فلوراید محافظت نکرد.<sup>(۱۳)</sup>

در مطالعه حاضر، نتایج گروه کنترل مبین آن است که سیکل PH سبب افزایش عمق پوسیدگی شده است. بنابراین فلوراید در گروه های مطالعه توانایی آن را داشته است که سبب مهار پوسیدگی شده و نیز عمق ضایعه را کاهش دهد. نتایج این مطالعه می تواند در حمایت از تولیدات داخلی به انتخاب

**References:**

1. Johnston DW, Lewis DW. Three-year randomized trial of professionally applied topical fluoride gel comparing annual and biannual applications with/without prior prophylaxis. *Caries res* 1995 ;29(5):331-6.
2. Hawkins R, Locker D, Noble J, Kay EJ. Prevention. Part 7: professionally applied topical fluorides for caries prevention. *Br Dent J* 2003;195(6):313-7.
3. Whitford GM. Fluoride in dental products: safety considerations. *J Dent Res* 1987;66(5):1056-60
4. Manton DJ, Reynolds EC. Remineralisation and Biomimetics: Remineralisation Agents and Fluoride Therapy. In *Evidence-Based Caries Prevention 2016* (pp. 57-70). Springer International Publishing.
5. Seppä L, Leppänen T, Hausen H. Fluoride varnish versus acidulated phosphate fluoride gel: a 3-year clinical trial. *Caries Res* 1995;29(5):327-30.
6. Dean JA. *McDonald and Avery's Dentistry for the Child and Adolescent*. Elsevier Health Sciences; 2015: 168-9.
7. Beltrán-Aguilar ED, Goldstein JW, Lockwood SA. Fluoride varnishes: a review of their clinical use, cariostatic mechanism, efficacy and safety. *J Am Dent Assoc* 2000;131(5):589-96.
8. Ripa LW. An evaluation of the use of professional (operator-applied) topical fluorides. *J Dent Res* 1990; 69:786-96
9. Lee SY, Lim SR, Cho YS. Remineralisation effect of fluoride on early caries lesions using a Quantitative Light-Induced Fluorescence-Digital (QLF-D). *INDJST* 2015;8(1):457-61.
10. Harris NO, Garcia-Godoy F, Nathe CN. *Primary Preventive Dentistry*. 8th ed. Upper Saddle River, New Jersey: Pearson Education Inc; 2013:249-51.
11. Isaac S, Brudevold F, Smith FA, Gardner DE. Solubility rate and natural fluoride content of surface and subsurface enamel. *J Dent Res* 1958;37:254-63.
12. Castellano JB, Donly KJ. Potential remineralization of demineralized enamel after application of fluoride varnish. *Am J Dent* 2004;17(6):462-4.
13. Magalhães AC, Comar LP, Rios D, Delbem AC, Buzalaf MA. Effect of a 4% titanium tetrafluoride (TiF<sub>4</sub>) varnish on demineralisation and remineralisation of bovine enamel in vitro *J Dent* 2008;36(2):158-62.
14. Hicks J, Flaitz C. Role of remineralizing fluid in in vitro enamel caries formation and progression. *Quintessence Int* 2007;38(4):313-9
15. Lee YE, Baek HJ, Choi YH, Jeong SH, Park YD, Song KB. Comparison of remineralization effect of three topical fluoride regimens on enamel initial carious lesions. *J Dent* 2010 ;38(2):166-71.
16. Rirattanapong P, Vongsavan K, Saengsirinavin C, Pornmahala T. EFFECT OF FLUORIDE VARNISHES CONTAINING DIFFERENT CALCIUM PHOSPHATE SOURCES ON MINERALIZATION OF INITIAL PRIMARY ENAMEL LESIONS. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2014;45(6):1503-10.
17. Tavassoli-Hojjati S, Haghgoo R, Mehran M, Niktash A. Evaluation of the effect of fluoride gel and varnish on the demineralization resistance of enamel: an in vitro. *JIDA* 2012;24(1):39-46.
18. Casals E, Boukpepsi T, McQueen CM, Eversole SL, Faller RV. Anticaries potential of commercial dentifrices as determined by fluoridation and remineralization efficiency. *J Contemp Dent Pract* 2007;8(7):1-10.
19. Creanor SL, Awawdeh LA, Saunders WP, Foye RH, Gilmour WH. The effect of a resin-modified glass ionomer restorative material on artificially demineralised dentine caries in vitro. *J Dent* 1998;26(5):527-31.
20. Lippert F, Parker DM, Jandt KD. In vitro demineralization/remineralization cycles at human tooth enamel surfaces investigated by AFM and nanoindentation. *J Colloid Interface Sci* 2004;280(2):442-8.
21. Pulido MT, Wefel JS, Hernandez MM, Denehy GE, Guzman-Armstrong S, Chalmers JM, Qian F. The inhibitory effect of MI paste, fluoride and a combination of both on the progression of artificial caries-like lesions in enamel. *Oper Dent*. 2008;33(5):550-5.
22. Arnold WH, Dorow A, Langenhorst S, Gintner Z, Bánóczy J, Gaengler P. Effect of fluoride toothpastes on enamel demineralization. *BMC Oral Health* 2006;6(1):1.
23. Hong L, Ettinger RL, Watkins CA, Wefel JS. In vitro evaluation of fluoride varnish on overdenture abutments. *J Prosthet Dent* 2003;89(1):28-36.
24. Abdoli E, Javadinejad S, Khosravanifard B. Comparison of Fluoride uptake into Dental Enamel From Two Types of Sodium Fluoride Varnishes (Invitro). *J Res Dent Sci*. 2015;11(4):215-220.
25. Lo EC, Zhi QH, Itthagarun A. Comparing two quantitative methods for studying remineralization of artificial caries. *J Dent* 2010;38(4):352-9.
26. Demito CF, Vivaldi-Rodrigues G, Ramos AL, Bowman SJ. The efficacy of a fluoride varnish in reducing enamel demineralization adjacent to orthodontic brackets: an in vitro study. *Orthod Craniofac Res* 2004;7(4):205-10.
27. Santaella MR, Braun A, Matson E, Frentzen M. Effect of diode laser and fluoride varnish on initial surface demineralization of primary dentition enamel: an in vitro study. *Int J Paediatr Dent* 2004;14(3):199-203.
28. Altenburger MJ, Schirrmeister JF, Wrbas KT, Klasser M, Hellwig E. Fluoride uptake and remineralisation of enamel lesions after weekly application of differently concentrated fluoride gels. *Caries Res*. 2008;42(4):312-8.
29. Murakami C, Bönecker M, Corrêa MS, Mendes FM, Rodrigues CR. Effect of fluoride varnish and gel on dental erosion in primary and permanent teeth. *Arch Oral Biol* 2009;54(11):997-1001.