

# Materijali za remineralizaciju inicijalne caklinske karijesne lezije

---

Cvetek, Karla

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:622805>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2023-06-02**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Karla Cvetek

**MATERIJALI ZA REMINERALIZACIJU  
INICIJALNE CAKLINSKE KARIJESNE  
LEZIJE**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2022.

Rad je ostvaren na Zavodu za dječju i preventivnu stomatologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Kristina Goršeta, dr. med dent., znanstveni savjetnik, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Ana Dautović, univ. bacc. philol. angl. et univ. bacc. philol. croat.

Lektor engleskog jezika: Marijana Ivica, mag. philol. angl. et mag. philol. franc.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

Datum obrane rada: \_\_\_\_\_

Rad sadrži: 43 stranica

1 CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

## **Zahvala**

Zahvaljujem svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Kristini Goršeti na posvećenosti, ljubaznosti, strpljenju i nesebičnom dijeljenju svog znanja tijekom izrade ovog rada, kao i za vrijeme studija.

Hvala doktorici Miji Pištalo Šintiće što me predanošću i ljubavlju prema svom poslu kao malu djevojčicu zainteresirala za ovu struku.

Zahvaljujem svojim roditeljima, Ivani i Dubravku, na usmjeravanju, vjeri, bezuvjetnoj ljubavi i neizmjerne podršci kroz cijeli moj život. Ovaj rad posvećujem vama.

Hvala mom bratu, Dominiku, što mi je pokazao da je svojim trudom i upornošću zaista moguće učiniti velike stvari.

I za kraj, veliko hvala svim mojim dragim prijateljicama i prijateljima, na vjeri u moje sposobnosti od samog početka studija do danas. Hvala mojim dragim kolegicama na lijepim trenucima, strpljenju i uspješnom proživljavanju svih mojih žutih minuta. Hvala vam svima što svaki dan mog života činite daleko ljepšim i bogatijim.

# MATERIJALI ZA REMINERALIZACIJU INICIJALNE CAKLINSKE KARIJESNE LEZIJE

## Sažetak

Karijes je jedna od najčešćih nezaraznih kroničnih bolesti današnjice. Višestruko je etiologije, a glavni uzroci su neadekvatna oralna higijena, prehrana bogata jednostavnim šećerima i demineralizirajuće djelovanje kiselinskih metaboličkih produkata nastalih bakterijskom aktivnošću. Demineralizacija je proces gubitka iona iz kristala hidroksiapatita. Inicijalna caklinska karijesna lezija je nekavitirana, a klinički izgleda poput bijele mrlje. Daljnjim napredovanjem demineralizacije, narušava se strukturni integritet tvrdog zubnog tkiva, može nastati kavitacija, a zatim razaranje cijele zubne krune. Kako bi se to spriječilo, prioritet današnje stomatologije je prevenirati nastanak karijesa, zaustaviti daljnje napredovanje aktivne karijesne lezije i remineralizirati početnu nekavitiranu karijesnu leziju. Remineralizacija je proces inkorporacije iona u kristal hidroksiapatita, odnosno proces obnavljanja demineralizirane cakline biološkim putem ili adjuvantnim učinkom remineralizacijskih sredstava. Od remineralizacijskih sredstava najraširenija je uporaba fluoridnih preparata. S obzirom da je za remineralizaciju cakline koncentracija kalcijevih i fosfatnih iona jednako važna kao koncentracija fluorida, razvijeni su preparati s kalcij-fosfatnim kompleksom. Od tih preparata najčešće su korišteni amorfní kalcijev-fosfat, tri-kalcijev fosfat i kazein fosfopeptid amorfní kalcijev-fosfat kao samostalan spoj ili s dodatkom fluorida. Bioaktivno staklo i natrijev trimetafosfat su spojevi koji se koriste za remineralizaciju inicijalnih karijesnih lezija i liječenje dentinske preosjetljivosti. Srebrov diamino-fluorid je vrlo uspješan spoj u remineralizaciji površinskih caklinskih i dubljih dentinskih karijesnih lezija, stoga postaje sve popularniji kao izbor u liječenju ranog dječjeg karijesa. Modifikatori biofilma ne remineraliziraju izravno zubno tkivo, već inhibiraju rast biofilma. Napretkom tkivnog inženjerstva razvijeni su brojni biomimetički remineralizacijski sustavi koji omogućuju regeneraciju mikrostrukture cakline bez uklanjanja njenih oštećenih dijelova.

**Ključne riječi:** remineralizacija, remineralizacijska sredstva, fluoridni preparati, srebrov diamino-fluorid, biomimetička remineralizacija

# **MATERIALS FOR REMINERALIZATION OF THE INITIAL ENAMEL CARIOUS LESION**

## **Summary**

Caries is one of the most common, non-infectious chronic diseases today. It has a multifactorial aetiology and the main causes are inadequate oral hygiene, a diet rich in simple sugars and the demineralizing action of acid metabolic products created by bacterial activity. Demineralization is the process of ion loss from hydroxyapatite crystals. The initial enamel carious lesion is non-cavitated and it looks like a white spot. As demineralization progresses, the structural integrity of the hard dental tissue is impaired, and cavitation may occur. The priority of today's dentistry is to prevent the occurrence of caries and remineralize the initial non-cavitated carious lesion. Remineralization is the process of restoring demineralized enamel by biological means or by the adjuvant effect of remineralization agents. From remineralization agents, fluoride agents are mostly used. Since the concentration of calcium and phosphate ions has been important for remineralization, agents with a calcium-phosphate complex have been developed. Most often used agents are amorphous calcium phosphate, tri-calcium phosphate and casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate with or without fluoride. Bioactive glass and sodium trimetaphosphate are compounds used for remineralization and treatment of dentine hypersensitivity. Silver diamino-fluoride is successful in remineralizing the initial and progressive carious lesions and is becoming more popular as a choice in handling the early childhood caries. Biofilm modifiers do not remineralize tooth tissue directly, but they inhibit biofilm growth. With the progress of tissue engineering, numerous biomimetic remineralization systems have been developed that enable the regeneration of the enamel microstructure without removing its damaged parts.

**Keywords:** remineralization, remineralization agents, fluoride agents, silver diamine-fluoride, biomimetic remineralization

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
2. MATERIJALI ZA REMINERALIZCIJU INICIJALNE CAKLINSKE KARIJESNE LEZIJE .....	4
2.1 Građa cakline .....	5
2.2 Kristali hidroksiapatita .....	6
2.3 Remineralizacija i demineralizacija tvrdih zubnih tkiva .....	7
2.4 Inicijalna caklinska karijesna lezija .....	9
2.5 Fluoridna sredstva.....	10
2.5.1 Zubne paste .....	12
2.5.2 Fluoridni lakovi.....	14
2.5.3 Fluoridni gelovi.....	15
2.6 Materijali s kalcijevim kompleksom .....	16
2.6.1 Amorfni kalcijev fosfat (ACP).....	16
2.6.2 Kazein fosfopeptid i amorfni kalcijev fosfat (CPP-ACP).....	16
2.6.3 Kazein fosfopeptid i amorfni kalcijev fosfat fluorid (CPP-ACPF) .....	17
2.6.4 Tri-kalcijev fosfat (TCP).....	18
2.7 Bioaktivno staklo s kalcij-natrij fosfosilikatom (CSPS).....	19
2.8 Natrijev trimetafosfat (TMP).....	20
2.9 Srebrov diamin fluorid (SDF).....	21
2.10 Modifikatori biofilma .....	23
2.10.1 Arginin .....	23
2.10.2 Ksilitol.....	24
2.10.3 Klorheksidin.....	24
2.10.4 Triklosan .....	25
2.11 Laser .....	25
2.12 Biomimetička remineralizacijska sredstva .....	26
2.12.1 Biomimetski “samo-ugradbeni“ peptidi .....	26
2.12.2 Hidroksiapatitni nanokristali.....	27
2.12.3 Leucinom bogati amilogeninski peptidi.....	27
3. RASPRAVA .....	28
4. ZAKLJUČAK.....	31
5. LITERATURA .....	33
6. ŽIVOTOPIS .....	42

## Popis skraćenica

3D- 3 dimenzije

4S5S- bioaktivno staklo s 45 % težinskog udjela silicijeva dioksida i 5:1 molarnim udjelom kalcija naspram fosfata

8DSS- peptid s 8 ponavljajućih sekvenci

ACP- amorfni kalcijev fosfat

Ag(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F- srebrov diamin fluorid

Ag<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>- srebrov fosfat

AgNO<sub>3</sub>- srebrov nitrat

AmF- aminofluorid

APF- zakiseljeni fosfatni fluorid

ART- atraumatski restorativni tretman

ATP- adenzin trifosfat

Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>F<sub>2</sub>- fluoroapatit

Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>OH<sub>2</sub>- hidroksiapatit

Ca<sub>10x</sub>(HPO<sub>4</sub>)<sub>x</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6x</sub>(OH)<sub>2-x</sub>- kalcijem siromašni hidroksiapatit

Ca<sup>2+</sup>- kalcijevi kation

Ca<sub>5</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>F<sub>x</sub>(OH)<sub>1-x</sub>- karbonirani fluorhidroksiapatit

Ca-F<sup>+</sup>- kalcij-fluoridni kation

CaF<sub>2</sub>- kalcijev fluorid

CaHPO<sub>4</sub><sup>0</sup>- neutralni kalcij hidrogenfosfatni ion

CaHPO<sub>4</sub>x2H<sub>2</sub>O- kalcijev oksalat

CaNaO<sub>6</sub>PSi- kalcij natrij fosfosilikat

CaO- kalcijev oksid



CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>- kalcijev oksid-fosforov(V) oksid

CAP- karbonirani hidroksiapatit

CEZIH- Centralni zdravstveni informacijski sustav Republike Hrvatske

CHX- klorheksidin

CO<sub>2</sub>- ugljikov dioksid

CPP- kazein fosfopeptid

CPP-ACPF- kazein fosfopeptid-amorfni kalcijev fosfat s dodatkom fluorida

CPP-APP- kazein fosfopeptid-amorfni kalcijev fosfat

CSPS- eng. kalcij natrij fosfosilikat

DNK- deoksiribonukleinska kiselina

EAPD- eng. European Academy of Paediatric Dentistry

Er, Cr: YSGG- erbij, krom; jitrj – skandij – galij – granat laser

Er: YAG- erbij: yitrij, aluminij, granit laser

EU- Europska Unija

FAP- fluoroapatit

fTCP- funkcionalizirani tri-kalcijev fosfat

H<sup>+</sup>- vodikovi ioni

H<sup>+</sup>ATP-aza- hidrogen adozintrifosfataza

H<sub>2</sub>O- voda

H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>2-</sup>- dihidrogenfosfatni ion

HAP- hidroksiapatit

HF<sup>0</sup>- neutralni hidrofluorni ion

HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>- hidrogenfosfatni ion

ICON- infiltration concept (infiltracijski koncept)

KEP- karijes, ekstrakcija, plomba

KI- kalijev jodid

L- litra

LRAP- eng. leucinom bogati amilogeninski peptid

MFP- natrijev monofluorofosfat

mg- miligram

mg/kg- miligram po kilogramu

mm- milimetar

Na<sub>2</sub>O- natrijev oksid

Na<sub>2</sub>PFO<sub>3</sub>- natrijev monofluorofosfat

Na<sub>3</sub>P<sub>3</sub>O<sub>9</sub>- natrijev trimetafosfat

NaF- natrijev fluorid

nm- nanometar

°C- Celzijev stupanj

OH<sup>-</sup>- hidroksidni anion

OH-F- nepotpuna izmjena hidroksilnih i fluoridnih iona

P<sub>11-4</sub>- peptid od 11 aminokiselina

P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>- fosforov(V)-oksid

pH- lat. potentiahydrogenii: snaga vodika (broj koji služi kao mjera kiselosti, odnosno lužnatosti vodenih otopina)

ppm- parts per milion

SDF- srebrov diamino fluorid

SIC- staklenoionomer

SiO<sub>2</sub>- silicijev dioksid

SLS- eng. Natrijev lauril sulfat

SMART- srebrom modificirani antitraumatski resotrativni tretman

SnF<sub>2</sub>- kositren fluorid

TCP- tri-kalcijev fosfat

TMP- natrijev trimetafosfat

UDMA- uretandimetilmetakrilat

YAG- yitrij, aluminij, granit (laser)

β-TCP- beta tri-kalcijev fosfat

μm- mikrometar

## **1. UVOD**

Karijes je jedna od najraširenijih kroničnih nezaraznih bolesti u djece i odraslih. Karijes je višestimbenična bolest tvrdih zubnih tkiva uzrokovana bakterijskom razgradnjom jednostavnih šećera unesenih hranom (1).

Glavni uzrok karijesa smatra se dentalni biofilm/zubni plak nastao neadekvatnom higijenom, odnosno kolonije oralnih mikroorganizama koje se nastanjuju vezani gustom mrežom polisaharida na tvrdoj zubnoj površini. Mikroorganizmi posebice važni za nastanak karijesa su bakterije iz roda streptokoka i laktobacila, poput *Streptococcus mutans* i *Lactobacillus acidophilus*. Bakterije uklopljene u biofilm koriste unesene šećere kao izvor energije za normalnu funkciju i rast bakterije. Metabolizmom bakterija jednostavni šećeri se razgrađuju na kiselinske produkte koji smanjuju pH vrijednost u usnoj šupljini i utječu najprije na površinsko otapanje minerala tvrdog zubnog tkiva, odnosno demineralizaciju. Dugotrajno djelovanje kiselina na površini zuba dodatno otapa minerale, stoga kiselina dalje penetrira u potpovršinski sloj cakline i uzrokuje daljnju demineralizaciju. U tom stadiju demineralizacija je klinički vidljiva kao bijela mrlja. Daljnjim napredovanjem demineralizacije, zubna mikrostruktura se narušava, nastaje kavitacija, a lezija napreduje prema dentinu i pulpi (1).

Premda može biti asimptomatskog karaktera, karijes može uzrokovati bol i neugodan zadah, može poremetiti mastikatornu funkciju, narušiti govor, fizički izgled te sveukupno narušiti kvalitetu života. Rani dječji karijes je brzošireća karijesna bolest uzrokovana noćnim hranjenjem na bočicu, dojenjem noću i na zahtjev uz neadekvatnu oralnu higijenu. Ukoliko se javlja kod djece do 3 godine naziva se jako ranim dječjim karijesom i smatra se posebnim problemom u stomatologiji (1).

KEP indeks (karijes, ekstrakcija, plomba) je vrijednost koja pokazuje broj zuba zahvaćenih karijesom, ekstrahiranih zuba i zuba s ispunom. KEP indeks internacionalna je vrijednost koja se koristi kao pokazatelj zahvaćenosti populacije zubnim karijesom. Prema prikupljenim podacima u CEZIH-u od 2013. do 2015. godine, KEP indeks kod hrvatskih šestogodišnjaka iznosio je 4,14, a kod svega 22% šestogodišnjaka nije bio zabilježen karijes. Poražavajući rezultati također su zabilježeni kod dvanaestogodišnjaka, kod kojih je KEP indeks iznosio 4,18. Kod odrasle hrvatske populacije prosječni KEP indeks iznosio je 12,5. Takvim lošim rezultatima, Hrvatska zauzima visoko mjesto u poretku zemalja po incidenciji karijesa (2).

Unatoč visokoj incidenciji, karijes je bolest koja se može zaustaviti ili prevenirati. Karijes nije bolest koja kumulativno napreduje, već je dinamična i određena ravnotežom između

demineralizacije i remineralizacije. Remineralizacija je proces obnavljanja cakline inkorporacijom kalcijevih, fosfatnih i fluoridnih iona iz sline ili plaka u strukturu cakline. S obzirom da se početne nekavitirane karijesne lezije mogu remineralizirati, razvijeni su različiti načini terapije koji spadaju pod minimalno invazivnu stomatologiju. Jedan od tih načina je korištenje remineralizacijskih sredstava (3).

Cilj ovog preglednog diplomskog rada je objasniti principe demineralizacije i remineralizacije, predstaviti remineralizacijske materijale koji se koriste u dentalnoj medicini, prikazati najnovije spoznaje o principu njihovog djelovanja i primjeni u kliničkoj praksi.

## **2. MATERIJALI ZA REMINERALIZCIJU INICIJALNE CAKLINSKE KARIJESNE LEZIJE**

## 2.1 Građa cakline

Zub se sastoji od dva glavna dijela: krune i korijena. Krunski dio zuba nalazi se iznad alveolarne kosti maksilarne i mandibularne čeljusti, a korijen zuba nalazi se unutar alveolarne kosti (4). Unutrašnji dio krune zuba ispunjava rahlo vezivo, pulpa, koje je obloženo slojevima tvrdog zubnog tkiva; dentinom koji prekriva pulpu te caklinom koja prekriva površinu dentina (5). Dentin je žućkasto mineralizirano zubno tkivo koje čini glavni dio volumena samog zuba (6). Građen je od brojnih dentinskih tubulusa uronjenih u mineralizirani kolageni matriks koji u sebi sadrže nastavke stanica odontoblasta (5). Osim što čini najveći dio građe zuba, većim težinskim udjelom organske tvari od 20% koju većinom čini kolagen tipa I i III, dentin čini elastičniji dio tvrde zubne tvari, služi kao amortizer sila i sprječava puknuće cakline prilikom žvačnih sila (5,7).

Caklina je mineralizirano tvrdo zubno tkivo koje površinski prekriva dentin, a ujedno je i najtvrdije tkivo ljudskog tijela (5,7). Čini površinski sloj zubne krune koja štiti dentin i pulpu od štetnih okolišnih čimbenika (8). Površina zubne cakline glatka je i sjajna (8). Translucentna je, a spektar nijansi cakline je širok - od plavkastobijelih do sivih (9). Zbog nehomogene debljine i svojstva poluprozirnosti, boja cakline dominantno je određena bojom opacitetnog dentina (9). Debljina cakline može iznositi i do 2.5 mm, a najdeblja je u području okluzalnih ploha stražnjih zuba i incizalnih bridova prednjih zuba te se postupno stanjuje prema zubnom vratu (5,9).

Najveći volumni udio cakline od 87% zauzima anorganska tvar, dok organska tvar i voda čine svega 11% i 3% volumnog udjela (8). Caklina se težinski sastoji od 96% anorganske tvari koju većinom tvore kristali hidroksiapatita ( $\text{HAP}$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$ ), 3% vode i 1% organske tvari koju tvore lipidi i proteini (10). Osim kristala hidroksiapatita, anorgansku komponentu cakline čine različiti ioni poput fluoridnih, magnezijevih, stroncijevih i natrijevih koji se mogu inkorporirati u kristale hidroksiapatita ukoliko su prisutni tijekom zrenja cakline (5). Organska komponenta cakline sastoji se od 90% niskomolekularnog proteina amelogenina i 10% visokomolekularnih proteina poput enamelina, tuftelina i ameloblastina (7). Voda koja je prisutna težinskim udjelom od 3% utječe na poroznost cakline (7). Zbog prisutnosti mikropora na caklinskoj površini, caklina je poput semipermeabilne membrane koja kroz svoju strukturu propušta tvari niskomolekularne mase. Na taj je način pulpodentinski kompleks u komunikaciji s vanjskim okolišem, odnosno prostorom usne šupljine (8).

S aspekta svjetlosne mikroskopije, osnovna jedinica cakline jest caklinska prizma. Presjekom cakline one nalikuju na oblik ključanice, a dijelovi ključanice su glava i rep caklinske prizme



koji se različitim oblicima u prostoru međusobno nadopunjuju i čine strukturnu cjelovitost cakline. Pružaju se lepezasto od vrha kvržice zuba kroz caklinu, sve do caklinsko-dentinskog spojišta. Uvijek su usmjerene okomito u odnosu na svoju površinu. Promatranjem cakline na elektroničkomikroskopskoj razini, uočava se temeljna gradivna jedinica cakline – kristal kalcijev hidroksiapatit (8).

## 2.2 Kristali hidroksiapatita

Kalcijev hidroksiapatit (HAP,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$ ) temeljna je tvar cakline i spada pod skupinu bioloških fosfata. Iako su u caklini najbrojniji, kristali hidroksiapatita mogu se naći u ostalim mineraliziranim tkivima ljudskog tijela, poput dentina, cementa i kosti (8). Prosječni kristal hidroksiapatita je 40 nm širok, deo 25 nm i visine od 160 nm (8,10). Pri poprečnom presjeku heksagonalnog su oblika, a uronjeni su u organsku tvar, mrežu proteinskog gela (8). U zreloj caklini grupirani su u caklinske prizme i interprizmatsku caklinu, a tijekom starenja cakline poprimaju nepravilnije oblike i postaju sve deblji (5). Za razliku od kosti, dentina i cementa, kristali hidroksiapatita unutar cakline su veći i pravilnije orijentirani unutar organskog matriksa, što caklinu ujedno čini najtvrdom tvari ljudskog tijela (11).

Kristal hidroksiapatita, kemijske formule  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$ , heksagonalne je strukture i sastoji se od kalcijevih, fosfatnih i hidroksilnih iona. S obzirom da je caklina u vlažnom mediju usne šupljine, kristali hidroksiapatita obavijeni su hidratacijskom ovojnicom unutar koje se nalaze slobodni ioni kalcija, karbonata, fosfata, fluorida i drugih (12). Unutar takvog medija moguća je ionska izmjena gdje kalcijevi, fosfatni i hidroksilni ioni unutar kristalne rešetke hidroksiapatita bivaju zamijenjeni drugim ionima (13).

Postupnom maturacijom cakline i daljnjom mineralizacijom kristala, karbonati iz kalcijem siromašnog hidroksiapatita ( $(\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x})$ ) zamjenjuju se kalcijevim ionima, pri čemu nastaje biološki karbonirani hidroksiapatit (CAP). Karbonirani hidroksiapatit kristal je često ispunjen nečistoćama i kombinacijama drugih iona, što ga čini dodatno propusnijim time manje acidorezistentnim i sklonijem otapanju (demineralizaciji) (14).

U kristalnu rešetku CAP-a često se ugrađuju različiti ioni. Ionskom zamjenom fluora sa hidroksilnom skupinom i karbonatnog iona sa fosfatnom skupinom nastaje karbonirani fluorohidroksiapatit ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}_x(\text{OH})_{1-x}$ ) koji dominantno izgrađuje visokomineralizirana tvrda zubna tkiva (12). Unutar kristalne rešetke kalcijeve ione mogu supstituirati ioni magnezija

i natrija, dok hidroksilnu skupinu mogu zamijeniti kloridni, karbonatni i fluoridni ioni. Ionskom supstitucijom fosfatne skupine moguća je inkorporacija karbonatne skupine unutar kristalne rešetke (11). Inkorporacijom iona magnezija usporava se rast kristalne rešetke hidroksiapatita, dok inkorporacija fluoridnih i karbonatnih iona ima obrnuto proporcionalni učinak na topljivost kristala – topljivost kristala smanjuje se inkorporacijom fluoridnih iona u kristalnu rešetku, a povećava se inkorporacijom karbonatnih iona (5,11).

### **2.3 Remineralizacija i demineralizacija tvrdih zubnih tkiva**

S obzirom da se na površini cakline nalaze mikropore koje propuštaju čestice niskomolekularne mase i vodu, caklina i pulpodentinski kompleks su u direktnom kontaktu sa vanjskim okolišem zuba, odnosno usnom šupljinom (12).

Unosom hrane, posebice jednostavnih šećera poput monosaharida i disaharida mijenja se pH usne šupljine. Mikroorganizmi koji su komenzali usne šupljine adheriraju se na tvrdi površinu tvrdog zubnog tkiva, međusobno povezani gustom mrežom izvanstaničnih polisaharida. Takva jedinstvena organizirana zajednica mikroorganizama naziva se biofilm ili zubni plak. Ukoliko se početni biofilm ne ukloni mehanički četkanjem, postupnim povećanjem broja primarnih i sekundarnih kolonizatora, stvaranjem i ugradnjom sve većih nakupina polisaharida raste i sam biofilm te se pretvara u zreli plak. Povećan metabolizam obligatnih i fakultativnih anaeroba kao sekundarnih kolonizatora uzrokuje smanjenje koncentracije kisika. Sredina s nedostatkom kisika pridonosi povećanju koncentracije kiselih proizvoda metabolizma, odnosno laktata. Povećanjem koncentracije kiselih metaboličkih proizvoda i njihovim dugotrajnim djelovanjem smanjuje se pH u ustima i nastaje idealan medij za površinsko otapanje cakline, te daljnji prodor bakterija u unutrašnjost zuba (12).

Otapanje cakline, odnosno gubitak iona iz kristalne rešetke HAP-a uslijed povećanja kiselosti unutar usne šupljine zbog unosa kariogene hrane i pića naziva se demineralizacija (11). Kada se pH smanji od optimalnog pH od 7,4 na kritični pH od 5,5 kalcijevi i fosfatni ioni unutar kristalne rešetke HAP-a disociraju u okolni vodeni medij (12,15). Padom pH ispod 5,5 započinje otapanje karboniranog hidroksiapatita. Tim procesom povećava se koncentracija  $H^+$  koji reagiraju s  $OH^-$  i nastaje reakcija neutralizacije kiseline u kojoj su dobiveni produkti hidrogenfosfatni ( $HPO_4^{2-}$ ), dihidrogenfosfatni ion ( $H_2PO_4^{2-}$ ) te voda ( $H_2O$ ). Smanjenje koncentracije fosfatnih i hidroksilnih iona iz sline dovodi do otapanja minerala, odnosno demineralizacije (12). Na taj način dolazi do stvaranja solubilnijeg spoja, kalcijevog oksalata, kemijske formule  $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$  i potpune demineralizacije HAP-a (16).

S obzirom da je biološki hidroksiapatit većinom karboniran i ispunjen nečistoćama i inkluzijama drugih iona, slabije je acidorezistentan što ga čini sklonijem otapanju. Locus minoris resistentiae kristalne rešetke smatra se mjesto gdje jedan karbonatni ion otprilike zamjenjuje svaki deseti fosfatni ion (15). Za razliku od kristala koji se nalaze u središnjem dijelu caklinskih prizmi, kristali na periferiji caklinske prizme podložniji su otapanju pri djelovanju kiselina (12).

Ukoliko postoji dovoljna koncentracija iona kalcija, fosfata ili fluora u slini, a time u hidratacijskoj ovojnici oko kristala HAP-a te ako se pH poveća, istoimeni ioni mogu se ponovno inkorporirati u kristalnu rešetku HAP-a. Takav proces naziva se remineralizacija (12,15). Remineralizacija slijedi nakon neutralizacije kiselina i povećanja pH sline (16).

Mala količina fluora tijekom razdoblja remineralizacije i povećanje pH iznad 4,5 dovest će do ionske izmjene hidroksilnih iona unutar kristalne rešetke HAP-a i fluoridnog iona, čime će se producirati fluorapatit (FAP,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ). Fluorapatit, čvršći i otporniji spoj, manje je topljivosti i veće stabilnosti. Za razliku od hidroksiapatita, fluoroapatit počinje se otapati tek kada pH padne ispod 4,5 (12).

Ako je pH viši od kritičnih 4,5 te je otopina sline visoko koncentrirana fluorom, umjesto kristala fluoroapatita na površinskom dijelu cakline taložit će se spoj kalcijeva fluorida ( $\text{CaF}_2$ ) (12,16).  $\text{CaF}_2$  služi kao spremište fluoridnih iona koji se pri ponovnom padu pH na manje od 5,5 počinju ponovno otpuštati u otopinu sline (16).

Demineralizacija i remineralizacija međusobno su suprotni, no reverzibilni procesi te se izmjenjuju više puta u toku dana. Između njih se može uspostaviti ravnoteža, no ovisno o stanju višestrukih faktora u datom trenutku, pomakom ravnoteže prema jednom od ta dva procesa prevladavat će proces prema kojem se pomaknuo smjer ravnoteže (12).

Slina je bitan faktor u procesima remineralizacije i demineralizacije. Zasićena je ionima natrija, magnezija, fosfata, karbonata, fluorida te ovisno o koncentracijskom gradijentu, ti se ioni mogu inkorporirati u kristalnu rešetku HAP-a. Osim uloge rezervoara iona, slina ima izuzetno učinkovit puferski sustav koji u stanju niskog pH može efikasno neutralizirati povišenu koncentraciju slabih organskih kiselina nastalih anaerobnom glikolizom mikroorganizama u plaku ili unosom jednostavnih šećera. Karbonatni puferski sustav, fosfatni puferski sustav, urea enzimi, proteini bogati argininom samo su neki od sustava koji učinkovito podižu pH plaka i sline. Uz puferske sustave, slina sadrži brojne antibakterijske enzime poput laktoferina, lizozima i mucina (14).

## 2.4 Inicijalna caklinska karijesna lezija

Karijes je višestruka bakterijska bolest te proces u kojem se izmjenjuju faze demineralizacije-remineralizacije uslijed fluktuacija pH u usnoj šupljini koje su uzrokovane metabolizmom acidogenih bakterija. Proces demineralizacije i remineralizacije međusobno su reverzibilni, izmjenjivi procesi (15).

Kod dugotrajnijih demineralizacija, gubi se više minerala iz tvrdih zubnih tkiva i nastaje površinsko omekšanje cakline na ultrastrukturnoj razini. U tom stadiju kliničke promjene na površini cakline još nisu vidljive (12,15).

Ukoliko je plak nije odstranjen s površine cakline u višetjednom razdoblju, površinsko omekšanje cakline prelazi u inicijalnu caklinsku karijesnu leziju (15). Inicijalna caklinska lezija potpovršinska je lezija glatke ili hrapave površine, opakog i mutnog izgleda, kredasto-bijele boje, zbog čega se još naziva i „bijela mrlja“. Klinički je prvi vidljivi znak aktivne karijesne lezije na zubu (17).

S aspekta svjetlosne mikroskopije, nakon mjesec dana dolazi do znatnog otapanja površine cakline, dodatno su povećani interkristalni prostori i poroznost cakline postaje dodatno izraženija. Gledano polariziranim mikroskopom, na inicijalnoj caklinskoj karijesnoj leziji moguće je razlikovati površinsku zonu, središte ili tijelo lezije, tamnu zonu i translucentnu zonu. Svaki od tih dijelova lezije sadrži različit mineralni udio volumena pora i različite su debljine. Površinska zona relativno je dobro mineralizirana, dok su pore najšire u središtu lezije. U tamnoj zoni izmjenjuju se brojni demineralizacijski i remineralizacijski procesi uvjetovani stanjem pH i koncentracijom kalcijevih, fosfatnih i fluoridnih iona (12).

U stadiju inicijalne caklinske karijesne lezije strukturna cjelovitost cakline je očuvana. Iako je ekvilibrij pomaknut u korist demineralizacije, takvo stanje može se „preokrenuti“ u korist remineralizacije. S obzirom da je takve lezije moguće remineralizirati, u tom slučaju indikacija za restaurativnim zahvatima nije potrebna (15,17). Klinički gledano, inicijalne caklinske karijesne lezije su kredasto-bijele i mutne promjene koje su najčešće tek vidljive nakon sušenja površine cakline. Kada je karijesom zahvaćena cijela debljina cakline i početni dio dentina, opacitetna lezija vidljiva je i bez sušenja (12).

Kada je napredovanjem karijesne lezije kavitacija postala vidljiva, odnosno kada je narušen integritet cakline, karijesnoj leziji dodatno je olakšano širenje te za takvu leziju nije moguće koristiti remineralizacijska sredstva. U tom slučaju indicirana je minimalna operativna intervencija (12).

## 2.5 Fluoridna sredstva

Fluor je bezbojan plin, a ujedno je i najelektronegativniji spoj koji ima veliku reaktivnost. Fluoridi su dobro topljive soli fluorovodične kiseline. Visoko su rasprostranjeni u prirodi, hrani, u živim organizmima i u vodi. U ljudski organizam apsorbiraju se putem dišnog sustava, probavnog sustava i kože, a izlučuju većinski putem bubrega, glomerularnom filtracijom (13). Remineralizacija preparatima fluora je vrsta terapije koja predstavlja interceptivni postupak liječenja u svrhu sprječavanja napredovanja caklinske karijesne lezije, odgode daljnjeg širenja ili ponovne remineralizacije (18). Fluor i njegov antikarijesni učinak poznat je još od 1870-ih uporabom Hunterovih pastila protiv karijesa u Engleskoj (13). Dosad je uspješan antikarijesni učinak fluorida potkrijepljen i dokazan brojnim istraživanjima. S obzirom da je najduže i najrasprostranjenije korišteno sredstvo, fluorid se do danas smatra zlatnim standardom u remineralizaciji karijesnih lezija (19). Fluoridacija se provodi na dva načina: sustavno (endogeno) i topikalno (egzogeno) (13).

Endogena primjena fluorida temelji se fluoridaciji vode, mlijeka, soli i na unosu tableta. Prva endogena fluoridacija provedena je 1945. unutar 25 zemalja SAD-a, gdje se dodavao 1 mg fluora po 1 L vode. Takva provedena fluoridacija dovela je do gotovo 50%-tnog smanjenja incidencije karijesa i mliječnih i trajnih zuba u djece. Daljnjom težnjom da se proširi način primjene fluorida, započeto je korištenje pastila čiji je cilj bio polagano otapanje u ustima i otpuštanje fluorida. Na taj način sve veći broj istraživanja bio usmjeren na učinke topikalne fluoridacije (20). Topikalna fluoridacija podrazumijeva aplikaciju kemijskih sredstava s visokom koncentracijom fluorida direktno na površinu izniklog zuba. Sredstva koja se koriste mogu biti u različitim oblicima; u obliku gela, pjene, lakova i otopine (13,16).

Mehanizam djelovanja fluorida zasniva se inhibiciji demineralizacije. Fluoridni ioni utječu na metabolizam acidogenih bakterija direktnom inhibicijom enzima  $H^+$ ATP-aze koji sudjeluje u procesima anaerobne glikolize. Osim toga, djeluje i na permeabilnost membrane promjenom pH i mijenja metabolizam bakterija što ga čini dobrim antibakterijskim agensom (20).

Mehanizam usporavanja demineralizacije i poticanja remineralizacije cakline odvija se na više načina- produkcijom fluorhidroksiapatita preko nepotpune ionske izmjene OH-F , stvaranja FAP-a i CaF<sub>2</sub> (16).

Spojevi fluorida su mnogobrojni, a ovisno o prisutnosti ili odsutnosti ugljikovog atoma u svojoj strukturi mogu se podijeliti na anorganske i organske spojeve. Anorganski spojevi su mnogobrojni, od kojih su najpoznatiji natrijev fluorid (NaF), koristreni fluorid (SnF<sub>2</sub>), srebrov diamin-fluorid (SDF), zakiseljeni fosfatni fluorid (APF) i natrijev monofluorofosfat (MFP, Na<sub>2</sub>PFO<sub>3</sub>) (16). Aminofluoridi (AmF) spojevi su alifatskih aminskih lanaca s hidrofluoridom i spadaju pod organske fluoride (13).

AmF organski je spoj fluorida koji se primjenjuje u obliku gela s 1,25 % fluorida i otopina s 1% fluorida te u obliku profilaktičkih pasti za profesionalnu primjenu (13,21). S obzirom da su hidrofilni i posjeduju veliku površinsku napetost, nakon primjene rasprostrane se po gotovo svim površinama usne šupljine, zatim se čvrsto i dugotrajno vežu za površinu cakline. Imaju snažna glikolitička svojstva stoga su uspješni u redukciji nastanka dentalnog biofilma. Prema višestrukim kliničkim studijama, AmF u kombinaciji s drugim fluoridnim sredstvom, poput SnF<sub>2</sub>, ima sinergistički učinak na redukciju dentalnog plaka (21).

SnF<sub>2</sub> je anorganski spoj fluorida, česti je sastojak zubnih pasti i koristi se u obliku 8%-tnih otopina (13). Svoju učinkovitost zasniva na inkorporaciji kositrenog i fluoridnog iona unutar kristalne rešetke HAP-a, čiji je rezultat stvaranje kositrenog oksida, kositrenog fluorofosfata i CaF<sub>2</sub>. S obzirom da je kositreni fluorofosfat produkt reakcije, fosfati se ne gube iz kristalne rešetke HAP-a što pridonosi boljem učinku u odnosu na NaF (16). SnF<sub>2</sub> ima dobar bakteriostatski i baktericidni učinak. Svojim vezanjem na površinu cakline stvara zaštitni sloj koji caklinu štiti od kiselinskih ataka tijekom smanjenja pH usne šupljine ispod kritičnog. Uspoređujući učinak pasti koje sadrže NaF, paste sa SnF<sub>2</sub> pokazale su superiornost u stvaranju acidorezistentnije cakline. Otopine za ispiranje koje sadrže SnF<sub>2</sub> ne pokazuju bolju učinkovitost u kontroli plaka u odnosu na klorheksidinske pripravke, međutim daju dobre rezultate u ispitivanju nuspojava diskoloracija zuba (22).

MFP anorganski je spoj fluorida i služi kao aktivni sastojak u kozmetičkim zubnim pastama. Mehanizam djelovanja i dalje nije u potpunosti istražen, no pretpostavlja se da se pod djelovanjem enzima fosfataze iz slina razlaže, nakon čega se oslobođeni fluoridni ioni mogu inkorporirati u kristalnu rešetku HAP-a (16).

APF je fluoridni spoj čiji se učinak temelji na zakiseljenju remineralizacijskog sredstva dodatkom ortofosforične i hidrofluorične kiseline. Dodatkom kiseline, odnosno smanjenjem pH stvara se manja količina  $\text{CaF}_2$ , više fluorhidroksiapatita te se fosfat bitan za remineralizaciju gubi u manjem postotku. Gelovi koji sadrže APF posjeduju dobru viskoznost zbog mogućnosti inkorporacije natrijeve karboksimetilceluloze u APF (16,23).

$\text{NaF}$  najčešće je primjenjivani anorganski spoj fluorida u sredstvima za fluoridaciju (remineralizaciju). Kemijski je stabilan, ne uzrokuje diskoloracije cakline i nije iritabilan prema mekim tkivima (23). Niže koncentracije fluora rezultiraju ugrađivanjem fluoridnih iona i stvaranje fluorapatita. Ukoliko se nalazi u većim koncentracijama u slini, na površini cakline stvarat će se  $\text{CaF}_2$  sa hidriranim fosfatnim molekulama (16,18).

### **2.5.1 Zubne paste**

Zubne paste su najstarije, najpoznatije i time najlakše dostupno sredstvo za redukciju karijesa. Korištenjem četkice za zube sa pastom mehanički se uklanjaju ostaci hrane i plak adheriran na tvrdo zubno tkivo. Redukcijom plaka te povišenjem pH u usnoj šupljini nakon četkanja usporava se tijek demineralizacije i potiče remineralizacija demineraliziranog tvrdog zubnog tkiva. Uklanjanjem mekog biofilma sprječava se mogućnost njegove mineralizacije (nastanak zubnog kamenca), a time se smanjuje vjerojatnost nastanka gingivitisa uzrokovanog plakom. Određene paste koriste se u terapiji osjetljivih zubnih vratova. Pasta sadrži više različitih sastojka poput aktivne tvari, abrazivnog sredstva, ovlaživača, korigensa, deterdženta, vode, veznog sredstva, korigensa i konzervansa (16).

Abrazivne čestice zbog svoje tvrdoće i veličine mehanički uklanjaju zubni plak i pigmentacije te poliraju površinu tvrdog zubnog tkiva. Tvrdoća abraziva ne bi smjela biti veća od tvrdoće cakline, trebale bi biti pravilnog okruglastog oblika, a veličina čestica ne bi smjela biti veća od 12 mikrometara. Neka od najkorištenijih abrazivnih sredstava su dikalcijev fosfat-dihidrat, precipitirajući kalcijev karbonat, natrijev bikarbonat, kalcijev pirofosfat, hidroksiapatit i silicij u obliku gela ili čestica, poput spoja silicijevog dioksida (16, 24).

Sapuni dodani u pastu smanjuju površinsku napetost što omogućava bolju distribuciju sredstva na površinu zuba. Osim što imaju antibakterijski učinak stvaraju pjenu koja mehanički uklanja zubni plak i čisti površine tvrdih zubnih tkiva. Najčešći spoj koji se koristi jest natrijev lauril-sulfat (SLS) (24).

Kao korigensi u svrhu poboljšanja okusa i mirisa paste koriste se mirisi mentola, paprene metvice i spearminta. U tu svrhu koriste se eterična ulja poput limunovog, ulje eukaliptusa i anisa (18). Kao korigensi okusa dodaju se umjetni šećeri poput ksilitola (24).

Ovlaživači sprječavaju evaporaciju vode iz paste i zadržavaju vlažnost. U tu svrhu najčešće se koristi glicerol, sorbitol, manitol i mnogi drugi. Čine 20-70% zubne paste (16, 24).

Veziva sprečavaju odvajanje krutog i tekućeg dijela paste, stoga na taj način održavaju stabilnost, konzistenciju i osiguravaju viskoznost paste pri istiskivanju. Čine svega 1-2% paste, a najčešće se rabe prirodna guma poput karagena ili arapske gume, sintetička celuloza poput kabroksimetilceluloze i razni koloidi algi (24).

Konzervansi poput netoksičnog natrijevog benzoata dodaju se u malim koncentracijama za sprječavanje naseljavanja mikroorganizama u pasti, dok istovremeno nisu antibakterijski prema mikroorganizmima koji naseljavaju usnu šupljinu (24).

Sastojci zubne paste koji imaju najveću važnost u redukciji nastanka karijesa, stvaranju plaka i poticanju remineralizacije su farmakološke (terapijske) aktivne tvari. Fluoridi su spojevi koji se najčešće koriste kao aktivne tvari u zubnim pastama. S obzirom na količinu fluora u pasti, paste se mogu podijeliti na kozmetičke i terapijske paste. Kozmetičke paste su proizvodi koje je moguće kupiti bez recepta stomatologa te sadržaj fluora unutar tih pasti ograničen je prema pravilima EU do 1500 ppm fluora (16).

Prvih 6 godina života osjetljivo je razdoblje za nastanak dentalne fluoroze. S obzirom na kalcifikaciju i maturaciju cakline trajnih sjekutića i prvih molara, prve 4 godine života najosjetljivije je razdoblje na povećanu izloženost fluoru. Slučajna ingestija paste tijekom prvih godina života i korištenje nekih od fluoridnih preparata, naročito sistemski primijenjenih, mogu biti rizični faktori za nastanak dentalne fluoroze. Zbog moguće slučajne ingestije zubne paste tijekom četkanja, pri četkanju je bitna pomoć roditelja i roditeljski nadzor. Uz upotrebljavanje paste za zube, krucijalni faktor za smanjenje incidencije karijesa je usvojen pravilan način četkanja zubi. Četkanje je potrebno provoditi minimalno dva puta dnevno u trajanju od minimalno jedne minute uz četkanje svih površina izniklih zuba, uz korištenje četkice mekih vlakana ili električne četkice. Kako bi slina ostala zasićena ionima fluora, preporučeno je nakon provedenog četkanja ne ispirati usta vodom. Prema EAPD smjernicama iz 2019. zubna pasta do 1000 ppm fluora primijenjena dva puta dnevno u veličini zrna riže preporučena je doza za djecu s prvim izniklim mliječnim zubima do starosti od 2 godine. Za djecu od 2-6 godina preporučena je koncentracija od 1000 ppm fluora u veličini zrna graška. U ovom razdoblju bitna



je procjena rizika za nastanak karijesa kod svakog pacijenta individualno, stoga se u slučaju rizičnih pacijenata mogu primijeniti i doze veće od 1000 ppm fluora. Djeca starija od 6 godina mogu koristiti zubnu pastu koja sadrži do 1450 ppm fluora u dužini radnog dijela četkice (25).

Terapijske zubne paste proizvodi su sa koncentracijom fluora od 1500 ppm do 5000 ppm te ih je moguće nabaviti samo uz liječnički recept (16,25). Uz veću koncentraciju fluora, terapijske paste mogu sadržavati i druge remineralizacijske spojeve poput trikalcijskog fosfata, ksilitola, hidroksiapatita, kalcij-natrij fosfosilikata (bioaktivno staklo) i CPP-ACP-a. Terapijske paste koriste se jednom na dnevnoj bazi umjesto kozmetičke paste (16). Primjenjuju se kod pacijenata u razdoblju ortodontske terapije, visokorizičnih adolescenata za nastanak karijesa te kod pacijenata sa posebnim potrebama. Premda imaju višu koncentraciju fluora od kozmetičkih pasti, njihova superiornost nad kozmetičkim pastama zbog manjka dokaza je i dalje upitna (25).

### **2.5.2 Fluoridni lakovi**

Fluoridni lakovi su topikalni preparati za profesionalnu primjenu sa visokom koncentracijom fluora. Koriste se kod pacijenata u ortodontskoj terapiji, kod pacijenata zračenih u području glave i vrata, u slučajevima hiposalivacije, kod pacijenata visokorizičnih za nastanak karijesa, kod liječenja preosjetljivosti i početnih caklinskih karijesnih lezija (16). Mogu se koristiti kao alternativni izbor umjesto pečaćenja okluzalnih fisura trajnih izniklih zuba pečatnim smolama (23). Osim što su primjenjivi u prevenciji caklinskih karijesnih lezija mliječnih i trajnih zuba, fluoridni lakovi jedini su topikalni preparati sa vrlo visokom koncentracijom fluora koji se mogu primijeniti kod djece predškolske dobi. Moguće ih je koristiti 2-4 puta godišnje na predilekcijskim mjestima za nastanak karijesa te kod inicijalnih karijesnih lezija (25).

Fluoridni lakovi visoko su adherentni preparati s visokom koncentracijom fluora koji se vežu na površinu cakline te kroz duže razdoblje otpuštaju fluoridne ione (26). Sadržavajući visoku koncentraciju fluora i zahvaljujući svom dugotrajnom djelovanju, fluoridni lakovi omogućuju precipitaciju  $\text{CaF}_2$  na površini cakline, koji služi kao spremnik fluoridnih iona u slučaju pada pH. Najpoznatiji pripravnici fluoridnih lakova su Duraphat i Fluor Protector. Dok Duraphat sadrži 5% NaF, odnosno 22600 ppm fluora, Fluor Protector sadrži 0.9% difluorsilanskog spoja sa poliuretanskom bazom. Apliciraju se malim četkicama, poželjno na prethodno očišćenu površinu zuba. Svoj maksimalni učinak otpuštanja fluora dosežu u prvih 3 tjedana nakon aplikacije, nakon kojih se učinak postupno smanjuje (27). Prema radu Marinho V. i suradnika

iz 2013.godine, smatra se da fluoridni lakovi smanjuju KEP indeks mliječne denticije za 37%, dok u trajnoj denticiji djece i adolescenata smanjuju KEP indeks za 43% (27).

Prema studiji Tewary i sur. citirano u Seppä pripravak fluoridnog laka Duraphat imao je redukciju karijesa od 74%, dok su fluoridni gelovi pokazali redukciju karijesa od svega 26% (NaF gel) i 35% (APF gel), čime je pripravak fluoridnog laka pokazao veću učinkovitost u redukciji karijesa u odnosu na pripravke fluoridnih gelova (28). Iako fluoridni lakovi sadrže visoku koncentraciju fluorida, smatraju se sigurnima za djecu i tijekom rabljenja istih u Europi do 2004. nije zabilježen niti jedan slučaj akutne toksične reakcije (28).

### **2.5.3 Fluoridni gelovi**

Fluoridni gelovi topikalni su preparati sa koncentracijom fluora od 900 do 12300 ppm koji se koriste za redukciju karijesa (16). Koristi se jednom ili više puta godišnje u različitim vremenskim razmacima. Može aplicirati samostalno ovisno o dobi djeteta ili profesionalno, a aplicira se premazivanjem zubnih ploha i nanošenjem gela štapićem, četkicom ili korištenjem poliuretanskih jednokratnih žlica. Nakon apliciranja u poliuretanskoj žlici, potrebno je zagristi u žlicu otprilike 4 minute, nakon čega pacijent ne bi trebao jesti, piti ili ispirati usnu šupljinu narednih 20-30 minuta (16, 27). Premda postoje fluoridne paste u formi gela, fluoridni gelovi imaju višu koncentraciju fluora od pasti, ne sadrže abrazivno sredstvo te se koriste u različitim vremenskim razmacima (27). Na tržištu su dostupni različiti preparati poput 2% NaF sa 9050 ppm fluora, NaF sa 900 ppm fluora i dodatkom 0,1% klorheksidin-diglukonata (Cervitec gel, Vivadent) (16). Zbog svog tiksotropnog svojstva i veće kiselosti, sve su popularniji gelovi na bazi zakiseljenog fosfatnog fluorida (APF) koji sadrži 12300 ppm fluora (16, 27). S obzirom na visoku koncentraciju fluora unutar preparata, fluoridni gelovi poput lakova omogućuju precipitaciju  $\text{CaF}_2$  i imaju remineralizacijski učinak. Fluoridni gelovi pokazuju smanjenje KEP indeksa u trajnih zuba za 28%, dok je kod mliječne denticije uočeno smanjenje KEP indeksa za 20% (27). S obzirom na opasnost od ingestije viška gela i akutne toksičnosti, primjena gela se ne preporuča kod djece mlađe od 6 godina (25).

## **2.6 Materijali s kalcijevim kompleksom**

Tijekom demineralizacije cakline velika količina fosfatnih i kalcijevih iona gubi se iz strukture cakline. S obzirom da je koncentracija kalcijevih i fosfatnih iona jednako bitan čimbenik u remineralizaciji karijesnih lezija kao i sama količina fluoridnih iona, počeli su se razvijati različiti materijali bazirani na kalcij-fosfatnoj tehnologiji (29).

### **2.6.1 Amorfni kalcijev fosfat (ACP)**

Amorfni kalcijev fosfat produkt je mineraliziranog tkiva te je prvi tržišni proizvod umjetnog hidroksiapatita. U vodenom mediju se lako pretvara u stabilnu kristalnu fazu, apatit i oktakalcijev fosfat. S obzirom da pokazuje dobru osteokonduktivnost, bioaktivnost, visoku staničnu adhezivnost i nije citotoksičan spoj, ACP je široko rasprostranjen u stomatološkim sredstvima. Osim što ga je moguće pronaći u pastama, vodicama za ispiranje, žvakama, adhezivima, a ujedno je jedan od sastojaka punila bioaktivnih polimernih kompozita. Za takve se kompozite smatra da imaju sposobnost otpuštanja kalcijevih i fosfatnih iona u oralni medij (30). Otpušteni kalcijevi i fosfatni ioni imaju pufersko djelovanje i sposobni su inkorporirati se u kristalnu rešetku HAP-a cakline te na taj način usporiti demineralizacijsko djelovanje (31).

Osim što su je dodatak određenih kompozitnih materijala, na tržištu postoje i materijali za pečačenje fisura koji sadrže ACP koji također otpuštaju kalcijeve i fosfatne ione. Aegis® primjer je svjetlosno-polimerizirajuće smole koja se sastoji od baze uretandimetilakrilata (UDMA) i ACP punila (38% težinskog udjela) (31).

### **2.6.2 Kazein fosfopeptid i amorfni kalcijev fosfat (CPP-ACP)**

S obzirom da je amorfni kalcijev fosfat izrazito netopljiv spoj, teško iz sline adherira na caklinu i onemogućena je remineralizacija površinskih lezija (32). CPP-ACP (Recaldent) kemijski je kompleks u kojem CPP vežući amorfni kalcijev fosfat (ACP) na svoj višestruki ostatak fosfoferina stabilizira kalcijev fosfat u slini (33). Vežući se za zubnu pelikulu na površini cakline te na zubni plak, CPP-ACP stvara nanokomplekse koji tijekom smanjenja pH otpuštaju kalcijeve i fosfatne ione i mijenjaju poremećenu ravnotežu demineralizacije-remineralizacije. Prema prijašnjim istraživanjima pokazano je da se korištenjem CPP-ACP koncentracije

kalcijevih i fosfatnih iona u plaku povećava do 5 puta (33). Takvo zasićenje zubnog plaka, pelikule i sline fosfatnim i kalcijevim ionima povoljan je uvjet za uspostavljanje ravnoteže puferskog sustava, inhibiciju demineralizacije, poticanje remineralizacije potpovršinskih lezija cakline, a time i redukciju karijesa (16, 32, 33).

Ukoliko se uz CPP-ACP koristi sa kombinacijom fluora, koncentracija kalcijevih, fosfatnih i fluoridnih iona u slini se znatno povećava, čime CPP-ACP i fluor sinergistički djeluju na poticanje remineralizacije caklinske površine (33).

CPP-ACP dostupan je u obliku pjena (mousse), krema, gela, a osim toga dostupan je kao dodatak žvakaćim gumama (34). U slučaju alergije na protein kazein, preparati CPP-ACP ne bi se smjeli koristiti (23). Jedan od popularnijih preparata CPP-ACP-a na tržištu je Tooth Mousse®, tvrtke GC koji koristi se kao dodatak svakodnevnoj oralnoj higijeni kod djece i adolescenata, te kod ortodontskih pacijenata (23, 34). Aplicira se svakodnevno nakon četkanja zuba preko svih zubnih površina, a kako bi preparat ostao na caklinskoj površini, nakon aplikacije usna šupljina ne bi se smjela ispirati (23).

### **2.6.3 Kazein fosfopeptid i amorfni kalcijev fosfat fluorid (CPP-ACPF)**

Kazein fosfopeptid i amorfni kalcijev fosfat u kombinaciji s fluoridom pozitivno utječu na remineralizaciju. S obzirom da fluoridi i CPP-ACP zajedno imaju sinergistički učinak, napravljena je formulacija CPP-ACP-a gdje je dodan fluor, kazein fosfopeptid i amorfni kalcijev fosfat fluorid, odnosno CPP-ACPF (27). Ukoliko se u slini nalazi dovoljna koncentracija kalcijevih, fosfatnih i fluoridnih iona, učinak remineralizacije se poboljšava. Jedan od poznatijih CCP-ACPF proizvoda na tržištu također dolazi u obliku kreme i zove se GC Tooth Mousse Plus®, sa 900 ppm fluora (0.2%) (34). Osim krema, na tržištu postoji CPP-ACP fluoridni lak, MI Varnish®, korporacije GC. U komparativnoj studiji Baafifa i sur. iz 2020. pokazano je da CPP-ACP fluoridni lak (MI Varnish) ima bolji učinak u remineralizaciji početnih karijesnih lezija (bijelih mrlja) u usporedbi sa ICON infiltracijskom tehnikom (35). Iako CPP-ACP i CPP-ACPF pokazuju dobar učinak u inhibiciji demineralizacije i poticanju remineralizacije početnih karijesnih lezija kod ortodontskih pacijenata, ne pokazuju superiorniji učinak u usporedbi s korištenjem samo fluoridnog sredstva s visokom koncentracijom fluorida (36). Prema istraživanju Cochrane N.J. i sur. iz 2008.godine, ako pH padne ispod kritičnih 5,5 CPP-ACPF ima bolji učinak remineralizacije potpovršinskih lezija od CPP-ACP-a (37). S

obzirom na dokazan remineralizacijski učinak potpovršinskih caklinskih lezija, produkti remineralizacije preparatima CPP-ACP-a i CPP-ACPF-a su minerali hidroksiapatita i fluoroapatita (37).

#### **2.6.4 Tri-kalcijev fosfat (TCP)**

Funkcionalizirani tri-kalcijev fosfat (fTCP) remineralizirajući je spoj koji je dobiven procesom mljevenja natrijevog lauril sulfata (SLS) i reaktivnog spoja beta tri-kalcijevog fosfata ( $\beta$ -TCP) (38). Dobiveni spoj služi kao izvor biološki dostupnih kalcijevih i fosfatnih iona koji djeluju remineralizirajuće poput fluoridnih, stoga se smatra da zajedničkim djelovanjem s fluoridnim ionima imaju sinergistički učinak (39). Uz pomoć fumarinske kiseline (organske komponente) koja je sastavni dio dobivenog fTCP-a i stvaranja barijere oko kalcijevih iona, prevenira se prerana reakcija kalcijevih i fluoridnih iona i neželjeni nastanak  $\text{CaF}_2$  (40).

U eksperimentalnom istraživanju Wakamatsu i sur. iz 2021. pokazano je kako fluoridna pasta s dodatkom fTCP-a postiže znatniju okluziju dentintinskih tubulusa i remineralizaciju demineraliziranih korijenskih površina od fluoridnih zubnih pasti bez dodatka fTCP-a (39). Osim što se u otopini sline dogodila izmjena natrijevih i vodikovih iona, zbog slobodnih kalcijevih i fosfatnih iona oko čestice fTCP-a stvorio se sloj bogat kalcij-oksido-fosforovim pentoksidom ( $\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5$ ), spojem čijom je kristalizacijom nastao produkt hidroksikarbonatni apatit (39). Uspoređujući učinke remineralizacije u istraživanju iz 2019. godine, Thimmaiah C. i sur ukazali su da preparati tri-kalcijevog fosfata imaju bolji učinak remineralizacije in vitro od nanohidroksiapatitnih preparata kod remineralizacija početnih karijesnih lezija (38). Nasuprot tim rezultatima, prema istraživanju Bajaj i sur. iz 2016. godine, preparati TCP nisu pokazali superiorniji učinak od nanohidroksiapatitnih preparata u remineralizaciji caklinskih karijesnih lezija in vitro (41).

Prema in situ istraživanju Shen P. i sur. iz 2018. godine, uspoređujući učinak remineralizacije i otpuštenu količinu biološki aktivnih kalcijevih i fosfatnih iona, paste sa TCP-om imale su najmanji remineralizacijski učinak i otpuštenu količinu iona, premda je mogući rezultat mogao odgovarati i samoj formulaciji paste (imala je najmanju količinu dodanih kalcijevih i fosfatnih iona) (29).

## 2.7 Bioaktivno staklo s kalcij-natrij fosfosilikatom (CSPS)

Bioaktivno staklo je prvi put upotrijebljeno 1969. godine za potrebe regeneracije kosti. Osim za potrebe koštane regeneracije, bioaktivno staklo se nalazi u brojnim dentalnim materijalima za remineralizaciju karijesnih caklinskih i dentinskih karijesnih lezija te u sredstvima za liječenje dentinske preosjetljivosti (42).

Bioaktivno staklo (bioglass 4S5S, kalcij-natrij-fosfosilikat,  $\text{CaNaO}_6\text{PSi}$ ), odnosno pod tvorničkim nazivom NovaMin (gsk, UK) sustav je staklenih granula kojeg čine 45% čestice silicijeva dioksida ( $\text{SiO}_2$ ), 24.5% kalcijeva oksida ( $\text{CaO}$ ), 24.5% natrijeva oksida ( $\text{Na}_2\text{O}$ ), i 6.0% fosforova pentoksida ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ) (43). Mehanizam djelovanja temelji se na reakciji bioaktivnog stakla s vodenom otopinom i njegovoj disocijaciji na natrijeve, kalcijeve i fosfatne ione. Prvotnim rastom koncentracije natrijevih iona proporcionalno raste pH vodene otopine, što je poticajni faktor za otpuštanje kalcijevih i fosfatnih iona. Precipitacijom kalcijevih i fosfatnih iona na površini cakline stvoren je novonastali sloj kalcijeva fosfata. Produkt mineralizacije sloja kalcijeva fosfata je novi hidroksikarbonatni apatit (44). Stvaranjem hidroksikarbonatnog apatit sloja, otvoreni dentinski tubulusi se okludiraju te takvo svojstvo bioaktivno staklo čini biomimetičkim agensom u terapiji dentinske preosjetljivosti (45).

U komparativnom in vitro istraživanju triju remineralizirajućih preparata iz 2020.godine, uočeno je da preparati bioaktivnog stakla postižu veću mikrotvrdoću remineralizirane cakline od preparata CPP-ACP-a, a manju od preparata baziranih na nanohidroksiapatitu (45). U komparativnom in vitro istraživanju iz 2021.godine uspoređujući dubine penetracije materijala u karijesnu leziju, Rana N. i sur. dobili su slične rezultate- NovaMin je pokazao bolju sposobnost dublje penetracije u karijesnu caklinsku leziju uspoređujući ga sa CPP-ACPF materijalom. Smatra se da depoziti na površini cakline nastali nakon korištenja NovaMin preparata otpuštaju ione i dva tjedna prije pretvaranja u hidroksiapatit, što je jedan od mogućih razloga bolje penetracije u dubinu površinske caklinske lezije. Iako je pokazao bolju dubinu penetracije u karijesnu leziju u odnosu na CPP-ACPF, učinak NovaMin bio je inferiorniji u odnosu na ICON tehniku (infiltraciju početne karijesne lezije smolom) (46).

Osim što je djelotvoran u okluziji dentinskih tubulusa i liječenju dentinske preosjetljivosti, bioaktivno staklo biomimetički je agens djelotvoran u liječenju dentinskih lezija, jednako kao i caklinskih (47). Premda uspješan remineralizirajući agens, Khijmatgar S. i sur. u preglednom radu iz 2020.godine dovode u pitanje prednost bioaktivnog stakla nad učinkovitošću

remineralizacije običnim fluoridnim pastama (48). Uspoređujući učinak remineralizacije mliječnih zuba bioaktivnim staklom i običnom fluoridnom pastom, Shihabi S. i sur. nisu pronašli statistički značajne razlike u remineralizaciji mliječnih zuba. Moguću prednost bioaktivnog stakla pridodali su zbog nemogućnosti ingestije fluorida te nastanku akutne toksične reakcije i dentalne fluoroze (49).

## 2.8 Natrijev trimetafosfat (TMP)

Natrijev trimetafosfat ( $\text{Na}_3\text{P}_3\text{O}_9$ ), kemijski strukturiran kao anorganski ciklički polifosfat, često je korišten kao dodatak ostalim remineralizacijskim sredstvima za učinkovitiju remineralizaciju i redukciju karijesa (50). TMP-ova negativno nabijena skupina ima visok afinitet vezanja pozitivno nabijene skupine unutar zubne strukture. Adsorbiranjem TMP-a za površinu cakline, ona postaje negativno nabijena i više privlači pozitivne katione poput kalcijevih ( $\text{Ca}^{2+}$ ) i kalcij-fluoridnih ( $\text{Ca-F}^+$ ). Kada prevladaju kiselinski uvjeti, padom pH oslobađaju se kalcij i fluor ioni u obliku neutralnijih molekula ( $\text{CaHPO}_4^0$  i  $\text{HF}^0$ ) koje lakše prodiru u dubinu cakline i mogu se inkorporirati u strukturu hidroksiapatita (51).

Smatra se da TMP kao dodatak fluoridnim pastama povećava otpornost tvrdih zubnih tkiva na djelovanje kiselina, utječe na precipitaciju kalcijeva fosfata i poboljšava okluziju dentinskih tubulusa (51,52). U jednom od istraživanja uočeno je da fluoridne paste s dodatkom TMP-a, neovisno o veličini TMP čestica, postižu bolju mineralizaciju lezije i zatvaranje otvorenih dentinskih tubulusa u usporedbi sa fluoridnim pastama kojima nije dodan TMP kao aktivni sastojak (52).

Prema Takeshita i suradnicima, u in situ istraživanju iz 2014. godine pokazano je da TMP kao dodatak niskofluoridnim pastama (500 ppm fluora) poboljšava njihov učinak u inhibiciji demineralizacije inicijalnih caklinskih karijesnih lezija i ujednačava ga sa učinkom fluoridnih pasti od 1100 ppm fluora (53). Smatra se da TCP ne utječe na stvaranje  $\text{CaF}_2$  na površini cakline, već da se ponaša poput zaštitne barijere koja štiti caklinu od kiselinskih atakata, te na taj način omogućuje dublji prodor iona u leziju cakline i osigurava njihovu inkorporaciju direktno u strukturu cakline (53). Učinak znatnije inhibicije demineralizacije niskofluoridnih pasti s dodatkom TMP-a potvrdilo je još jedno istraživanje, s kojim se otvara mogućnost dodavanja TMP-a niskofluoridnim pastama namijenjenih djeci mlađoj od 6 godina kako bi se smanjila opasnost od ingestije viša fluorida, a učinak paste u inhibiciji demineralizacije poboljšao (54).

## 2.9 Srebrov diamin fluorid (SDF)

Srebrov diamin fluorid, kemijske formule  $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{F}$ , je spoj srebra (24-26%), fluorida (5-6%) i amonijevog kompleksa (8%) u obliku bazične otopine bez boje i mirisa (55, 56). Unutar tog kompleksa spoj srebrovog-fluorida znatno je nestabilniji od spoja diamin-srebra. Uočeno je da otpušta 2-3 puta više fluoridnih iona od ostalih često korištenih fluoridnih sredstava, poput NaF preparata (55).

Svoj antikariogeni i antimikrobni učinak SDF zasniva na djelovanju fluoridnih i srebrovih iona. Srebrovi ioni direktno inhibiraju replikaciju DNK, enzimsku funkciju, metaboličke procese te ulazom u bakteriju oštećuju njenu membranu, a time i negativno utječu na strukturnu cjelovitost bakterije. Fluoridni ioni direktno utječu na bakterijski metabolizam šećera djelujući inhibitorno na glikolitičke enzime te se vežu za bakterijske stanične komponente i narušavaju integritet stanične stijenke. Pokazano je da oba iona inhibiraju rast biofilma i reduciraju broj kariogenih bakterija, poput *Streptococcus mutans* i *Lactobacillus species* (55).

Interakcijom SDF i hidroksiapatita stvaraju se kalcijev fluorid ( $\text{CaF}_2$ ) kao depo fluorida i srebrov fosfat ( $\text{Ag}_3\text{PO}_4$ ). Pri padu pH iz  $\text{CaF}_2$  oslobađaju se kalcijevi i fluoridni ioni koji potpomažu stvaranju acidorezistentnijeg fluorapatita. Osim toga, srebrove nanočestice nastale interakcijom SDF-a i hidroksiapatita inkorporiraju se i vežu u kristal hidroksiapatita, stoga štite tvrdi zubnu strukturu zaustavljaju napredovanje karijesne lezije (55,56). SDF inhibitorno utječe na enzime odgovorne za napredovanje karijesa i hidrolitičku razgradnju dentinske kolagene osnove – enzime matriks metaloproteinaze te cistein katepsine (55).

Premda se u počecima kada je predstavljen SDF nije pretjerano koristio, zadnjih godina je prepoznata njegova sposobnost inhibicije demineralizacije i zaustavljanja aktivnosti lezije. Osim najčešće korištenog oblika 38% SDF-a sa 44,800 ppm fluora i 253,870 ppm srebra, suvremenom biomaterijalnom tehnologijom razvijeni su srebrovi preparati druge generacije, poput srebrovih nanočestica antimikrobnog efekta, koje se danas nalaze unutar nekih adheziva, nanokompozita, intrakanalnih medikamenata i drugih dentalnih materijala (57). U nekim in vitro istraživanjima SDF je pokazao dobra selektivna antimikrobna svojstva, a srebrove nanočestice pokazale su povoljan antimikrobni utjecaj na rast biofilma kod dentinskih lezija te adheziju i rast *Streptococcus mutans* (57). U in vivo istraživanju na dentinskim lezijama iz 2019. godine, Karch M. i sur. analizirali su antimikrobnu aktivnost SDF-a i SDF-a s dodatkom



otopine kalijeva jodida (KI), koja je dodana kako bi se spriječila pigmentacija tkiva srebrom. Uočeno je da SDF s KI gotovo potpuno inhibiraju rast *Streptococcus mutans* i da eradikiraju više od 95% prisutnih anaeroba. Učinak SDF-a i SDF-a s KI bolji je, no statistički ne značajan od antimikrobnog učinka CHX-a (klorheksidina), koji se često koristi kao antimikrobno irigacijsko sredstvo (58). Prema istraživanju Minavi B. i sur. na dentinskim preparatima, pokazano je da je 3.8% SDF slične djelotvornosti u eradikaciji *Enterococcus faecalis* kao 2% CHX, stoga se SDF može razmatrati kao potencijalni irigans u endodontskoj terapiji (59).

Osim što otpuštaju i sadrže dvostruko veću količinu fluora, 38% SDF ima dvostruko veću vjerojatnost zaustavljanja ranog dječjeg karijesa od 5% NaF laka (60). U kliničkom istraživanju Mabangkhru S. i sur. pokazano je da 38% SDF ima bolju efikasnost u kontroli ranog dječjeg karijesa od 5% NaF laka, a da stopa zaustavljanja karijesnih lezija kod djece sa uznapredovalim ranim dječjim karijesom iznosi 35.7%. Kako bi stopa uspješnosti redukcije i zaustavljanja karijesa kod uznapredovalog ranog dječjeg karijesa bila veća, najprije je potrebno uvesti pravilno održavanje oralne higijene, redukciju unosa hrane bogate jednostavnim šećerima te kontrolirati vrijeme dojenja (60). Premda ima najvišu koncentraciju fluorida od svih preparata na tržištu, doza fluorida tijekom kliničke uporabe SDF-a je daleko ispod toksične doze od 5,5 mg/kg (60). Kliničko istraživanje Gao S.S. i sur. iz 2020.godine također potvrđuje efikasnost 38% SDF u zaustavljanju aktivnih dentinskih karijesnih lezija uslijed ranog dječjeg karijesa, kao i preparata 25 % srebrovog nitrata ( $\text{AgNO}_3$ ) u kombinaciji s 5% NaF lakom (61). Premda su preparati 38% SDF-a statistički uspješniji u liječenju dentinskog karijesa od 5% NaF preparata, u kliničkom istraživanju Phonghanyudh A. i sur. dvogodišnje korištenje 38% SDF-a i 5% NaF-a na caklinskim karijesima mliječnih zuba nije pokazalo statistički značajnu razliku u učinkovitosti između ta dva preparata (62). Uslijed konzumiranja brojnih lijekova koji mogu biti uzrok hiposalivacije, starije osobe postaju sklonije karijesu korijena, koji se često nalazi na kompliciranim mjestima poput područja furkacije ili ispod protetskih radova. U kliničkom istraživanju Michell C. i sur. korištenje SDF-a svakih 6 mjeseci pokazao se kao dobar agens kod zaustavljanja aktivnih korijenskih karijesnih lezija kod starijih ljudi (63).

S obzirom na visoku uspješnost ART tehnike i SDF preparata, razvijena je minimalno invazivna, srebrom modificirana atraumatska restaurativna tehnika, SMART tehnika. Kod SMART tehnike zahvaćeni kariozni dentin nastoji se tretirati kombinacijom SDF-a i kalijevim jodidom te zabrtviti trajnim restaurativnim materijalom, poput autopolimerizirajućeg staklenoionomernog ispuna (SIC). SIC ispun koji dobro rubno zatvara kavitet i SDF zarobiti će zaostale bakterije i onemogućiti njihov daljnji metabolizam i razvoj. Zaustavljanjem bakterijske

aktivnosti i otpuštanjem visoke koncentracije fluoridnih iona iz SIC-a i SDF-a uspješno će se zaustaviti daljnje širenje karijesne lezije (64).

Unatoč svim navedenim prednostima, preparati SDF-a imaju svoje nedostatke. Najčešća nuspojava korištenja SDF-a je crna diskoloracija okolnog zubnog tkiva uzorkovana nastalom srebrovim nitratom. Taj nedostatak nastoji se prevenirati korištenjem KI soli. Premda je SDF indiciran kod pacijenata s visokim rizikom za nastanak karijesa i kod pacijenata s posebnim potrebama, kontraindikacije za korištenje SDF-a su alergije na srebro, trudnoća i dojenje, prisutnost deskvamativnog gingivitisa, karijes u estetskoj zoni te zahvaćeni zubi sa prisutnim kliničkim i radiološkim znakovima periapikalne upale (55).

## **2.10 Modifikatori biofilma**

Dentalni plak, odnosno biofilm, je zajednica mikroorganizama koja se nastanjuje na tvrdom zubnom tkivu. S obzirom da svojom aktivnošću biofilm uzrokuje demineralizaciju tvrdog zubnog tkiva, smatra se da je dentalni plak glavni inicijator nastanka karijesa (65). Osim fluorida i ostalih remineralizirajućih sredstava, aktivni sastojci u preparatima za modifikaciju i kontrolu biofilma su klorheksidin, triklosan, eterična ulja, alkoholni šećeri i drugi sastojci. Osim u obliku vodica za usta i pasti za zube, aktivni sastojci za kontrolu biofilma koriste se u obliku pastila i guma za žvakanje (16).

### **2.10.1 . Arginin**

Arginin je aminokiselina koji se koristi kao dodatak pastama za zube i vodicama za usta za kontrolu zubnog plaka. Mehanizam djelovanja zasniva mu se na povišenju pH biofilma. Unesen putem preparata, arginin služi kao supstrat koji bakterije u biofilmu koriste za svoj metabolizam (66). Katabolizmom arginina unutar bakterije putem arginin deiminaze oslobađaju se citrulin, ornitin, ATP, CO<sub>2</sub> i amonijak (67). Amonijak je produkt alkalnog karaktera, a povišenjem koncentracije amonijaka proporcionalno se povišuje pH biofilma. Povišenje pH neutralizira kisele produkte nastale bakterijskim metabolizmom i inhibira daljnju demineralizaciju tvrdog zubnog tkiva (66). Osim u kontroli biofilma, preparati arginina koriste se u terapiji dentinske preosjetljivosti (16).

### 2.10.2 Ksilitol

Ksilitol je alkoholni šećer, zaslađivač koji se koristi kao zamjena za bijeli šećer u gumama za žvakanje, pastama za zube, pastilama, sirupima i slatkišima (68). S obzirom da je ksilitol polioli, bakterije ga ne mogu metabolizirati i stvarati kisele produkte koji potiču demineralizaciju (69). Smanjenim stvaranjem kiselina, održava se neutralan pH, smanjuje se količina ekstracelularnih polisaharida, čime plak postaje slabije adhezivan (70). Ksilitol je kompetitivni antagonist saharozi, sprječava njeno vezanje za membranski transporter i na taj način onemogućava proizvodnju energije i rast bakterije. Smatra se da tim mehanizmom svakodnevno dugotrajno korištenje ksilitola reducira broj *Streptococcus mutans* (68). Potrebna dnevna unesena doza smatra se 6-10 grama, što odgovara količini od najmanje 5 žvakaćih guma (69). Prema istraživanju Newton J.T. i suradnika, svakodnevno korištenje žvakaćih guma sa zaslađivačima pokazuju potencijalni učinak u redukciji karijesa kod djece sa upitnim učinkom kod odraslih, međutim potrebni su čvršći dokazi i više istraživanja kako bi se ta teza mogla potvrditi (71).

### 2.10.3 Klorheksidin

Klorheksidin (CHX) je spoj koji se u obliku soli klorheksidin-diglukonata koristi kao oralni antiseptik širokog spektra. Kemijski je strukturiran kao kationski bisgvanid koji u uvjetima fiziološkog pH djeluje poput jake baze. Ovisno o koncentraciji u kojoj se koristi, CHX može biti bakteriostatik ili baktericid. Kao bakteriostatik, zbog kationske nabijenosti ima visoki afinitet prema negativno nabijenoj bakterijskoj staničnoj stijenci za koju se veže i disbalansira osmotsku ravnotežu bakterije. Ako se koristi u visokim koncentracijama, ima baktericidni učinak i povećanjem propusnosti stijenke uzrokuje raspad bakterijske stanice (16). Zbog sposobnosti vezanja za oralna tkiva, a posebice za površinsko zubno tkivo i pelikulu plaka gdje se zadržava 8 do 12 sati, CHX oslabljuje adherenciju bakterija za zub i reducira stvaranje plaka. Zbog superiornog učinka na redukciju plaka, CHX se smatra kao zlatni standard u kontroli stvaranja plaka (72). CHX se kao sastojak nalazi u zubnim pastama, žvakaćim gumama, sprejevima, gelovima (0,12% i 1%), lakovima i otopinama za ispiranje. Najčešći preparati nalaze se u koncentracijama od 0,12% do 0,2%. U svrhu topikalne fluoridacije, CHX se dodaje fluoridnim lakovima u koncentracijama od 1%, 10% i 40% (16, 73). Prema rezultatima

istraživanja Walsh T. i suradnika, klorheksidinski lakovi i gelovi nisu pokazali antikarijesni učinak i utjecaj na redukciju karijesa kod djece i adolescenata (73).

#### **2.10.4 Triklosan**

Triklosan je spoj difenil-etera i klora koji se koristi kao oralni antiseptik širokog spektra i najčešće se dodaje pastama za zube u koncentraciji od 0,3%. Svojim djelovanjem uzrokuje inhibiciju metabolizma bakterije, stvaranje kiselinskih produkata, dezintegrira stijenku i uzrokuje citolizu bakterijske stanice. Pričvršćivanjem na tvrda zubna tkiva smanjuje adheziju plaka i reducira broj *Streptococcus mutans*. Osim što se koristi kao antiplakno sredstvo, triklosan ublažava upalu kod gingivitisa (16). Prema istraživanju Riley P. i Lamont T. korištenje zubne paste s dodatkom triklosana smanjilo je pojavnost gingivitisa do 48%, plaka do 41%, a karijesa svega 5% (74).

#### **2.11 Laser**

Laser je sredstvo koje se koristi u terapiji karijesa tvrdog zubnog tkiva. Osim terapije karijesa, ozračivanje laserom samostalno ili u kombinaciji s nekim remineralizacijskim sredstvom koristi se za prevenciju karijesa ojačavanjem strukture cakline (75). Primjeri lasera koji se najčešće koriste u liječenju karijesa su ugljični dioksid (CO<sub>2</sub>) laser, diodni laser, Neodymium: YAG laser, erbij, krom: yitrij, skandij, galij, granat laser (Er, Cr: YSGG) i erbij: yitrij, aluminij, granit laser (Er: YAG) (76).

Ozračivanjem tvrdog zubnog tkiva laserskom zrakom naglo raste temperatura unutar zubne strukture. Promjena topline unutar ozračene cakline uzrokuje povećano gibanje iona, čime se smanjuje koncentracija solubilnijih karbonatnih iona, povećava inkorporacija iona u kristale HAP-a i njihova acidorezistentnost. Tetrakalcij-disofosfat-monoksidna kristalna faza koja je acidorezistentnija od HAP-a, produkt je ozračivanja laserskom zrakom i porasta temperature na 650 do 1000°C (75).

S obzirom da ioni unutar kristalne rešetke najbolje apsorbiraju zrake valne duljine između 9-11 µm, u terapiji početnih karijesnih lezija često se koristi CO<sub>2</sub> laser u valnim duljinama od 9.3, 9.6, 10.3 i 10.6 µm. Iako se odabrane valne duljine koriste u terapiji demineralizacije, laseri s

emitiranjem visoke energije mogu uzrokovati oštećenja unutar strukture cakline, čineći ju sklonijom otapanju i demineralizaciji (75).

Prema Rodriguesu i sur. citirano u Kasraei i sur. zračenje laserom čini caklinu acidorezistencijom, a korištenje fluoridnih preparata nakon terapije laserom dodatno remineralizira površinu cakline (75). Prema Kasraei i sur. terapija površinskih erozija cakline CO<sub>2</sub> laserom i preparatom CPP-ACPF ima sinergistički učinak u remineralizaciji cakline. Oba načina terapije čine caklinu otpornijom na demineralizaciju, međutim koristeći ih simultano učinak se poboljšava (75).

## **2.12 Biomimetička remineralizacijska sredstva**

Biomimetička remineralizacija inicijalne karijesne lezije dio je regenerativne dentalne tehnologije te spada pod minimalno invazivne terapijske postupke. Postupci biomimetičke terapije zasnovani su na regeneraciji, odnosno zamjeni oštećenog i demineraliziranog zubnog tkiva sa biološki sličnim zubnim tkivom bez uklanjanja oštećenog tkiva (77). Caklina je biološko tkivo posebnih fizičko-kemijskih karakteristika, nastalo specifičnim procesom amelogeneze u uvjetima dramatične izmjene pH vrijednosti i visoke koncentracije iona (78). S obzirom da je caklina izniklog zuba acelularna, ne remodelira se niti ne resorbira poput dentina i kosti, nastajanje cakline de novo u biološkim uvjetima je nemoguće, a regeneracija vrlo zahtjevna (77). Unatoč tim preprekama, napredak tkivnog inženjerstva doveo je do razvoja više biomimetičkih materijala koji regeneraciju mikrostrukture cakline čine potencijalno mogućom i uspješnom. Neki od tih materijala i metoda su „samo-ugradbeni“ P<sub>11-4</sub> peptidi, dentinski fosfoproteini 8DSS peptidi, leucinom obogaćeni amelogeninski peptidi, poliamino-dendimeri, nanohidroksiapatit i električno akcelerirana i pojačana remineralizacija (77).

### **2.12.1 . Biomimetski “samo-ugradbeni“ peptidi**

Stvaranje cakline tijekom odontogeneze događa se pod kontrolom proteina caklinskog matriksa. P<sub>11-4</sub> (samo-ugradbeni) peptid je protein koji oponaša funkciju proteina caklinskog matriksa i služi poput 3D šablone matriksa za nukleaciju HAP-a unutar potpovršinskog tijela početne caklinske karijesne lezije. Zbog visoke privlačnosti prema kalcijevim ionima, P<sub>11-4</sub> peptid služi kao jezgra za stvaranje hidroksiapatita de novo i potpomaže remineralizaciji dubljih

nekavitiranih lezija (77). U in vivo istraživanju Alkilzy M. i suradnika, primjena P<sub>11-4</sub> peptida pokazana je kao vrlo učinkovita metoda u remineralizaciji caklinskih karijesnih lezija, a istovremeno korištenje sa fluoridnim preparatom pokazalo je superiornije rezultate od korištenja samo fluoridnog laka. Fluoridni preparati učinkoviti su u remineralizaciji površinskog dijela caklinske karijesne lezije, dok P<sub>11-4</sub> peptidi prodiru u dublje dijelove karijesne lezije. Klinički su dostupni kao proizvod pod nazivom Curodont Repair/Protect (77).

### **2.12.2 Hidroksiapatitni nanokristali**

HAP nanokristali aktivni su sastojak zubnih pasti bez fluorida i koriste u terapiji dentinske preosjetljivosti i remineralizacije inicijalnih caklinskih karijesnih lezija kod odraslih i kod djece. Učinak im se ostvaruje prodiranjem u caklinu i vezanjem za biofilm, zatim otpuštanjem kalcijevih i fosfatnih iona tijekom djelovanja kiselina. Osim toga, HAP vezan za biofilm djeluje inhibirajuće na aktivnost bakterija i smanjuje prijanjanje biofilma na caklinsku površinu. Preparati s dodatkom HAP-a smatraju se netoksičnim djelotvornim agensom za redukciju karijesa kod primarne denticije sa sličnim učinkom kao kod fluoridiranih pasti. Jedan zubnih pasti sa HAP-om kao aktivnim sastojkom koja je dostupna na tržištu naziva se Biorepair™ (79).

### **2.12.3 Leucinom bogati amilogeninski peptidi**

Leucinom bogati amilogeninski peptid (LRAP) je signalna molekula bitna u mineralizaciji tvrdog zubnog tkiva i razvoju zubnog zametka. Proizvedena je splicingom amelogenina. Bitan je faktor u regulaciji mineralizacije hidroksiapatitnih kristala, te se stoga uzima u obzir kao potencijalno sredstvo u kliničkoj terapiji inicijalnih karijesnih lezija. Pokazano je da se u fiziološkim uvjetima LRAP nalaze u obliku monomera, a ovisno o poziciji naboja unutar strukture, na različite se načine povezuju na kristal HAP-a. Dijelovi LRAP-a s pozitivnim nabojem povezuju se za kristal HAP-a, dok negativni dijelovi molekule privlače i vežu kalcijeve ione. Vezanjem za HAP i keliranjem kalcijevih iona, LRAP kontroliraju rast kristala u smjeru c-osi. Osim što sudjeluju u regulaciji rasta kristala HAP-a, u in vitro istraživanju Shafiei F. i suradnika pokazano je i da povećavaju mikrotvraću cakline (80).



Zdrava caklina je glatke i sjajne površine, međutim ranom demineralizacijom površina caklina postaje hrapava, mutnog izgleda i kredasto-bijele boje. Jednostavni šećeri uneseni hranom glavni su izvor energije potrebne za optimalnu aktivnost bakterije. Bakterijskim metabolizmom unesenih monosaharida i disaharida nastaju kiseli produkti koji smanjuju pH u usnoj šupljini. Disbalansom pH usne šupljine, ioni inkorporirani unutar kristalne rešetke hidroksiapatita difundiraju iz kristala u vodenu otopinu sline i zubnog plaka. Nastali proces gubitka iona iz kristalne rešetke hidroksiapatita naziva se demineralizacija. Inicijalna caklina karijesna lezija nastaje zbog daljnje demineralizacije, a klinički se manifestira poput „bijele mrlje“. S obzirom da je demineralizacija reverzibilan proces, ponovnim povećanjem pH unutar usne šupljine demineralizacija se može zaustaviti ili preusmjeriti prema remineralizaciji (12).

Remineralizacija je proces inkorporacije kalcijevih, fosfatnih i fluoridnih iona iz sline ili plaka u strukturu cakline. Procesom remineralizacije mikrostruktura cakline se obnavlja, stoga postaje čvršća i otpornija na djelovanje kiselina. Remineralizacija je interceptivni terapijski postupak u kojem se tvrdo zubno tkivo može obnoviti, a karijes zaustaviti i reducirati bez uklanjanja oštećenog tvrdog zubnog tkiva. Za uspješnu remineralizaciju potrebno je početnu karijesnu leziju prepoznati i liječiti na vrijeme, uspostaviti pravilnu prehranu bez jednostavnih šećera i pravilno održavati oralnu higijenu. Uloga stomatologa je uspostaviti sve navedene uvjete. Iako je suradnja pacijenta i roditelja bitan čimbenik za interceptivnu terapiju, odgovornost stomatologa je educirati pacijente i roditelje o važnosti pravilne prehrane, adekvatne oralne higijene i predstaviti im remineralizacijska sredstva kao način terapije (12,18).

Premda se koriste od 60-ih godina prošlog stoljeća, fluoridi se i danas smatraju zlatnim standardom u remineralizaciji početnih karijesnih lezija. Natrijev fluorid je najčešće korišten spoj u fluoridnim sredstvima, a osim natrijevog fluorida koriste se kositreni fluorid, zakiseljeni fosfatni fluorid, natrijev monofluorofosfat i aminofluoridi. Fluoridna sredstva mogu se primijeniti endogeno fluoridiranom vodom, mlijekom, soli ili tabletama per os i egzogeno/topikalno. Zbog primjene direktno na površinu zuba i dužeg djelovanja, topikalna primjena fluorida danas je preferabilniji način od endogene primjene. Topikalna sredstva mogu se primjenjivati u obliku pasti, gelova, pjena, otopina i lakova (13).

Unatoč dobroj učinkovitosti, srebrov diamin fluorid je sredstvo kojem se dosad nije pridavala dovoljna pažnja. Zbog svoje jednostavne primjene i visoke učinkovitosti u zaustavljanju aktivnosti dubokih dentinskih karijesnih lezija, srebrov diamin fluorid postaje sve popularnije



sredstvo u stomatologiji (57). Premda je primjena NaF laka i dalje zlatni standard u remineralizaciji početnih karijesnih lezija, srebrov diamin fluorid pokazuje veće otpuštanje fluorida i bolju efikasnost (60). Osim fluoridnih preparata, razvijeni su brojni remineralizacijski sustavi sa kalcij-fosfatnim kompleksom. Osim što imaju sinergistični učinak sa ionima fluorida, omjer kalcijevih i fosfatnih iona bitan su čimbenik u uspješnoj remineralizaciji početnih karijesnih lezija. Najpoznatija remineralizacijska sredstva s kalcijevim kompleksom su amorfni kalcijev fosfat, kazein fosfopeptid-amorfni kalcijev fosfat, kazein fosfopeptid-amorfni kalcijev fosfat s dodatkom fluorida i tri-kalcijev fosfat (16, 33). Iako brojna istraživanja pokazuju dobru učinkovitost u remineralizaciji površinskih i potpovršinskih lezija, neka istraživanja osporavaju njihovu superiornost u usporedbi sa svakodnevnim korištenjem zubne paste s fluoridima (36). Bioaktivno staklo sa kalcij natrij fosfosilikatom je sustav staklenih čestica koji pokazuje dobro remineralizirajuće djelovanje i smatra se mogućim aktivnim sastojkom zubnih pasti bez fluorida namijenjenih za malu djecu (49). Natrijev trimetafosfat je spoj koji pokazuje sinergistično djelovanje uz primjenu s fluoridima (55). Osim toga, bioaktivno staklo i natrijev trimetafosfat aktivni su sastojci u preparatima koji se koriste za liječenje dentinske preosjetljivosti (47,54). Uz remineralizacijska sredstva, modifikatori biofilma imaju antimikrobni učinak i djeluju inhibirajuće na rast biofilma, stoga na taj način sudjeluju posredno u redukciji karijesa. Arginin je aktivno sredstvo koje se često koristi u žvakaćim gumama, pastama za zube, dok su triklosan i klorheksidin sredstva koja se najčešće koriste u otopinama za ispiranje (16, 65). Laser je jedan od sustava koji se može koristiti za remineralizaciju početnih karijesnih lezija (75).

Biomimetička remineralizacija dio je inovativne regenerativne tehnologije koji je zasnovan na regeneraciji, odnosno zamjeni oštećenog i demineraliziranog zubnog tkiva sa biološki sličnim zubnim tkivom bez uklanjanja oštećenog tkiva. P<sub>11-4</sub> peptidi, dentinski fosfoproteini 8DSS peptidi, leucinom obogaćeni amelogeninski peptidi, poliamino-dendimeri, „self-assembling“ peptidi, nanohidroksiapatit, električno akcelerirana i pojačana remineralizacija samo su jedni od razvijenih biomimetičkih materijala i metoda. Premda većina biomimetičkih remineralizirajućih sustava i dalje nije u kliničkoj primjeni, njihova šira klinička primjena u budućnosti je vrlo moguća (80).



S obzirom na dosadašnji razvoj stomatologije, brojna istraživanja i spoznaje o remineralizacijskim materijalima, koncept prevencije i interceptivnih postupaka treba biti glavna nit vodilja stomatologa u liječenju karijesa i njegovoj redukciji. Kako bi se početne karijesne lezije mogle pravilno liječiti, važno ih je pravovremeno prepoznati tijekom kliničkog pregleda. Osim pravovremenog prepoznavanja, važan je individualan pristup svakom pacijentu i edukacija pacijenta i roditelja o pravilnoj prehrani, redovitoj oralnoj higijeni i remineralizacijskim sredstvima. U slučajevima ranog dječjeg karijesa, uz sve navedene stavke vrlo je važno objasniti roditeljima štetnost noćnog dojenja i dojenja na zahtjev. Osim educiranosti stomatologa, bitna stavka u prevenciji karijesa je suradnja pacijenta, odnosno pridržavanje svih uputa koje mu je dao stomatolog. Početne nekavitirane karijesne lezije moguće je zaustaviti ili remineralizirati primjenom remineralizacijskih sredstava. Tvrdo zubno tkivo koje je tretirano remineralizacijskim sredstvima postaje acidorezistentnije. Premda se svakodnevno korištenje kozmetičke zubne paste s fluoridom i dalje smatra zlatnim standardom u remineralizaciji početnih karijesnih lezija i redukciji karijesa, za remineralizaciju početnih karijesnih lezija moguće je dodatno koristiti druga remineralizacijska sredstva. Osim topikalnih fluoridnih preparata poput lakova, gelova, pjena i otopina, na tržištu postoje preparati koji se mogu koristiti sa fluoridom ili samostalno. Neki od tih preparata su materijali temeljeni na kalcij-fosfatnom kompleksu poput CPP-ACP-a, natrijev tri-metafosfat, bioaktivno staklo i ostali. Uz remineralizirajuće preparate postoje antiplakna sredstva poput triklosana, arginina i klorheksidina, koji se u obliku otopina, žvakaćih guma, pastila i pasti koriste za kontrolu i inhibiciju aktivnosti biofilma. Od navedenih sredstava, zlatni standard u redukciji plaka i liječenju gingivitisa uzrokovanog biofilmom smatra se klorheksidin. Iako većina biomimetičkih remineralizacijskih sredstava nema širu primjenu, princip i mogućnost zamjene oštećenog i demineraliziranog zubnog tkiva sa biološki sličnim zubnim tkivom bez uklanjanja oštećenog tkiva daje prostor dodatnim istraživanjima i potencijalnom opsežnijem korištenju biomimetičkih remineralizacijskih sredstava u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

## **5. LITERATURA**

1. Mathur VP, Dhillon JK. Dental Caries: A Disease Which Needs Attention. *Indian J Pediatr.* 2018;85(3):202-206.
2. Radić M, Benjak T, Dečković Vukres V, Rotim Ž, Filipović Zore I. Presentation of DMF Index in Croatia and Europe. *Acta Stomatol Croat.* 2015; 49(4):275–84.
3. Philip N. State of the Art Enamel Remineralization Systems: The Next Frontier in Caries Management. *Caries Res.* 2019;53(3):284-295.
4. Farci F, Soni A. Histology, Tooth. U: StatPearls (mrežne stranice). Treasure Island (FL): StatPearls; 2022 (citirano 24. srpnja 2022). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572055/>
5. Nanci A. Ten Cate's Oral Histology - E-Book: Development, Structure, and Function. 9. izd. St. Louis, Missouri: Elsevier Health Sciences; 2017. 354 str.
6. Goldberg M, Kulkarni AB, Young M, Boskey A. Dentin: structure, composition and mineralization. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011;3(2):711-35.
7. Bharath Rao K. Fundamentals of Oral Anatomy, Physiology and Histology E -Book. 1.izd. St. Louis, Missouri: Elsevier Health Sciences; 2019. 487 str.
8. Tarle Z. Anatomska i biološka svojstva zubnih tkiva. U: Tarle Z. i sur. Restaurativna dentalna medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 1-11.
9. Milardović Ortolan S. Općenito o materijalima: Boja dentalnih materijala. U: Mehulić K. i sur. Dentalni materijali. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. str. 33-47.
10. Li X, Wang J, Joiner A, Chang J. The remineralisation of enamel: a review of the literature. *J Dent.* 2014;42:S12–20.
11. Abou Neel EA, Aljabo A, Strange A, Ibrahim S, Coathup M, Young AM, et al. Demineralization–remineralization dynamics in teeth and bone. *Int J Nanomedicine.* 2016;11:4743–4763.
12. Marović D. Zubni karijes. U: Tarle Z. i sur. Restaurativna dentalna medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 66-99.

13. Rošin-Grget K. Fluoridi. U: Linčir I. i sur. Farmakologija za stomatologe. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 333-354.
14. Alauddin S. S., 2004. In vitro remineralization of human enamel with bioactive glasscontaining dentifrice using confocal microscopy and nanoindentation analysis for early caries defense. Magistarski rad. Florida: The University of Florida
15. Featherstone JD. Dental caries: a dynamic disease process. Aust Dent J. 2008;53(3):286-91.
16. Glavina D. Materijali u preventivnoj dentalnoj medicini: Sredstva za prevenciju karijesa. U: Mehulić K. i sur. Dentalni materijali. Zagreb: Medicinska naklada. 2017. str. 80-97.
17. Zoha A, Joseph J, Minimally Invasive Treatment of White Spot Lesions - A Systematic Review. Oral Health Prev Dent. 2016;14(3):197–205.
18. Bakarčić D. Terapija karijesa trajnih zuba: Interceptivni postupci. Jurić H. urednik. Dječja dentalna medicina. Zagreb: Naklada Slap. 2015. str. 187-191.
19. González-Cabezas C, Fernández CE. Recent Advances in Remineralization Therapies for Caries Lesions. Adv Dent Res. 2018;29(1):55–9.
20. Kanduti D, Sterbenk P, Artnik B. Fluoride: A review of use and effects on health. Mater Sociomed. 2016;28(2):133-7.
21. Madléna M. Experiences with amine fluoride containing products in the management of dental hard tissue lesions focusing on Hungarian studies: a review. Acta Med Acad. 2013;42(2):189-97.
22. Fiorillo L, Cervino G, Herford AS, Laino L, Cicciù M. Stannous Fluoride Effects on Enamel: A Systematic Review. Biomimetics (Basel). 2020;5(3):41.
23. Blinkhorn A, Mekertichian K. Fluoride and dental health. U: Handbook of Pediatric Dentistry (mrežne stranice). Elsevier; 2013 (citirano 8. kolovoza 2022). Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780723436959000055>
24. Linčir I., Preparati za higijenu usne šupljine. U: Linčir I. i sur. Farmakologija za stomatologe. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 355-363.

25. Toumba KJ, Twetman S, Splieth C, Parnell C, van Loveren C, Lygidakis NA. Guidelines on the use of fluoride for caries prevention in children: an updated EAPD policy document. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2019;20(6):507-516.
26. Yu OY, Zhao IS, Mei ML, Lo ECM, Chu CH. Caries-arresting effects of silver diamine fluoride and sodium fluoride on dentine caries lesions. *J Dent*. 2018;78:65-71.
27. Marinho VC, Worthington HV, Walsh T, Clarkson JE. Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):CD002279.
28. Seppä L. Fluoride varnishes in caries prevention. *Med Princ Pract*. 2004;13(6):307-11.
29. Shen P, Walker GD, Yuan Y, Reynolds C, Stanton DP, Fernando JR, Reynolds EC. Importance of bioavailable calcium in fluoride dentifrices for enamel remineralization. *J Dent*. 2018;78:59-64.
30. Zhao J, Liu Y, Sun WB, Zhang H. Amorphous calcium phosphate and its application in dentistry. *Chem Cent J*. 2011;5:40.
31. Memarpour M, Afzali Baghdadabadi N, Rafiee A, Vossoughi M. Ion release and recharge from a fissure sealant containing amorphous calcium phosphate. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241272.
32. Indrapriyadharshini K, Madan Kumar PD, Sharma K, Iyer K. Remineralizing potential of CPP-ACP in white spot lesions - A systematic review. *Indian J Dent Res*. 2018;29(4):487-496.
33. Ambarkova V, Gorseta K, Jankolovska M, Glavina D, Škrinjarić I. Effect of the Fluoride Gels and Varnishes Comparing to CPP-ACP Complex on Human Enamel Demineralization/Remineralization. *Acta Stomatol Croat*. 2013;47(2):99–110.
34. Imani MM, Safaei M, Afnaniesfandabad A, Moradpoor H, Sadeghi M, Golshah A, Sharifi R, Mozaffari HR. Efficacy of CPP-ACP and CPP-ACPF for Prevention and Remineralization of White Spot Lesions in Orthodontic Patients: a Systematic Review of Randomized Controlled Clinical Trials. *Acta Inform Med*. 2019;27(3):199-204.
35. Baafif HA, Alibrahim IF, Alotaibi SH, Alharbi HG, Shubaily MN, Elkwatehy WMA. The Efficacy of Resin Infiltrant and Casein Phosphopeptide-amorphous Calcium Fluoride Phosphate in Treatment of White Spot Lesions (Comparative Study). *J Int Soc Prev Community Dent*. 2020;10(4):438-444.

36. Wang Y, Hua F, Jiang H. CPP-ACP May be effective, but not Significantly Greater than using Fluorides Alone, in Preventing and Treating white Spot Lesions Around Orthodontic Brackets. *J Evid Based Dent Pract.* 2020;20(1):101416.
37. 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(2):88–97.
38. Thimmaiah C, Shetty P, Shetty SB, Natarajan S, Thomas NA. Comparative analysis of the remineralization potential of CPP-ACP with Fluoride, Tri-Calcium Phosphate and Nano Hydroxyapatite using SEM/EDX - An in vitro study. *J Clin Exp Dent.* 2019;11(12):e1120-e1126.
39. Wakamatsu K, Kurokawa H, Okuwaki T, Takamizawa T, Tsujimoto A, Shiratsuchi K, Ishii R, Miyazaki M. Ultrasonic measurement of dentin remineralization effects of dentifrices and silver diamine fluoride. *Acta Odontol Scand.* 2021;79(7):528-535.
40. Yu OY, Zhao IS, Mei ML, Lo EC, Chu CH. Effect of Silver Nitrate and Sodium Fluoride with Tri-Calcium Phosphate on *Streptococcus mutans* and Demineralised Dentine. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5):1288.
41. Bajaj M, Poornima P, Praveen S, Nagaveni NB, Roopa KB, Neena IE, Bharath KP. Comparison of CPP-ACP, Tri-Calcium Phosphate and Hydroxyapatite on Remineralization of Artificial Caries Like Lesions on Primary Enamel -An in vitro Study. *J Clin Pediatr Dent.* 2016;40(5):404-9.
42. Kim HJ, Mo SY, Kim DS. Effect of Bioactive Glass-Containing Light-Curing Varnish on Enamel Remineralization. *Materials (Basel).* 2021;14(13):3745.
43. Dai LL, Mei ML, Chu CH, Lo ECM. Mechanisms of Bioactive Glass on Caries Management: A Review. *Materials (Basel).* 2019;12(24):4183.
44. Ballard RW, Hagan JL, Phaup AN, Sarkar N, Townsend JA, Armbruster PC. Evaluation of 3 commercially available materials for resolution of white spot lesions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2013;143(4 Suppl):S78-84.
45. Geeta RD, Vallabhaneni S, Fatima K. Comparative evaluation of remineralization potential of nanohydroxyapatite crystals, bioactive glass, casein phosphopeptide-amorphous calcium



phosphate, and fluoride on initial enamel lesion (scanning electron microscope analysis) - An in vitro study. *J Conserv Dent.* 2020;23(3):275-279.

46. Rana N, Singh N, Shaila, Thomas AM, Jairath R. A comparative evaluation of penetration depth and surface microhardness of Resin Infiltrant, CPP-ACPF and Novamin on enamel demineralization after banding: an in vitro study. *Biomater Investig Dent.* 2021;8(1):64-71.

47. Burwell AK, Litkowski LJ, Greenspan DC. Calcium sodium phosphosilicate (NovaMin): remineralization potential. *Adv Dent Res.* 2009;21(1):35-9.

48. Khijmatgar S, Reddy U, John S, Badavannavar AN, D Souza T. Is there evidence for Novamin application in remineralization?: A Systematic review. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2020;10(2):87-92.

49. Shihabi S, AlNesser S, Comisi JC. Comparative Remineralization Efficacy of Topical NovaMin and Fluoride on Incipient Enamel Lesions in Primary Teeth: Scanning Electron Microscope and Vickers Microhardness Evaluation. *Eur J Dent.* 2021;15(3):420-424.

50. Gonçalves FMC, Delbem ACB, Gomes LF, Emerenciano NG, Dos Passos Silva M, Cannon ML, Danelon M. Combined effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and sodium trimetaphosphate on the prevention of enamel demineralization and dental caries: an in vitro study. *Clin Oral Investig.* 2021;25(5):2811-2820.

51. Gonçalves FMC, Delbem ACB, Gomes LF, Emerenciano NG, Pessan JP, Romero GDA, Cannon ML, Danelon M. Effect of fluoride, casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and sodium trimetaphosphate combination treatment on the remineralization of caries lesions: An in vitro study. *Arch Oral Biol.* 2021;122:105001.

52. Favretto CO, Delbem ACB, Moraes JCS, Camargo ER, de Toledo PTA, Pedrini D. Dentinal tubule obliteration using toothpastes containing sodium trimetaphosphate microparticles or nanoparticles. *Clin Oral Investig.* 2018;22(9):3021-3029.

53. Takeshita EM, Danelon M, Castro LP, Sasaki KT, Delbem AC. Effectiveness of a Toothpaste with Low Fluoride Content Combined with Trimetaphosphate on Dental Biofilm and Enamel Demineralization in situ. *Caries Res.* 2015;49(4):394-400.

54. Souza MDB, Pessan JP, Lodi CS, Souza JAS, Camargo ER, Souza Neto FN, Delbem ACB. Toothpaste with Nanosized Trimetaphosphate Reduces Enamel Demineralization. *JDR Clin Trans Res.* 2017;2(3):233-240.

55. Greenwall-Cohen, J., Greenwall, L. & Barry, S. Silver diamine fluoride - an overview of the literature and current clinical techniques. *Br Dent J.* 2020; 228, 831–838.
56. Ahn JH, Kim JW, Yoon YM, Lee NY, Lee SH, Jih MK. Time-Dependent Anti-Demineralization Effect of Silver Diamine Fluoride. *Children (Basel).* 2020;7(12):251.
57. Fakhruddin KS, Egusa H, Ngo HC, Panduwawala C, Pesee S, Samaranayake LP. Clinical efficacy and the antimicrobial potential of silver formulations in arresting dental caries: a systematic review. *BMC Oral Health.* 2020;20(1):160.
58. Karched M, Ali D, Ngo H. In vivo antimicrobial activity of silver diammine fluoride on carious lesions in dentin. *J Oral Sci.* 2019;61(1):19-24.
59. Minavi B, Youssefi A, Quock R, Letra A, Silva R, Kirkpatrick TC, Tribble G, van der Hoeven R. Evaluating the substantivity of silver diamine fluoride in a dentin model. *Clin Exp Dent Res.* 2021;7(4):628-633.
60. Mabangkhu S, Duangthip D, Chu CH, Phonghanyudh A, Jirarattanasopha V. A randomized clinical trial to arrest dentin caries in young children using silver diamine fluoride. *J Dent.* 2020;99:103375.
61. Gao SS, Chen KJ, Duangthip D, Wong MCM, Lo ECM, Chu CH. Arresting early childhood caries using silver and fluoride products - A randomised trial. *J Dent.* 2020;103:103522.
62. Phonghanyudh A, Duangthip D, Mabangkhu S, Jirarattanasopha V. Is Silver Diamine Fluoride Effective in Arresting Enamel Caries? A Randomized Clinical Trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(15):8992.
63. Mitchell C, Gross AJ, Milgrom P, Mancl L, Prince DB. Silver diamine fluoride treatment of active root caries lesions in older adults: A case series. *J Dent.* 2021;105:103561.
64. Natarajan D. Silver Modified Atraumatic Restorative Technique: A Way towards "SMART" Pediatric Dentistry during the COVID-19 Pandemic. *Front Dent.* 2022;19:12.
65. Grigalauskiene R, Slabšinskiene E, Vasiliauskiene I. Biological approach of dental caries management. *Stomatologija.* 2015;17(4):107-12.
66. Nascimento MM, Alvarez AJ, Huang X, Browngardt C, Jenkins R, Sinhoreti MC, Ribeiro APD, Dilbone DA, Richards VP, Garrett TJ, Burne RA. Metabolic Profile of Supragingival Plaque Exposed to Arginine and Fluoride. *J Dent Res.* 2019;98(11):1245-1252.

67. Nascimento MM, Liu Y, Kalra R, Perry S, Adewumi A, Xu X, Primosch RE, Burne RA. Oral arginine metabolism may decrease the risk for dental caries in children. *J Dent Res.* 2013;92(7):604-8.
68. Aluckal E, Ankola AV. Effectiveness of xylitol and polyol chewing gum on salivary streptococcus mutans in children: A randomized controlled trial. *Indian J Dent Res.* 2018;29(4):445-449.
69. Keukenmeester RS, Slot DE, Putt MS, Van der Weijden GA. The effect of sugar-free chewing gum on plaque and clinical parameters of gingival inflammation: a systematic review. *Int J Dent Hyg.* 2013;11(1):2-14.
70. Söderling E, Pienihäkkinen K. Effects of xylitol chewing gum and candies on the accumulation of dental plaque: a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2022;26(1):119-129.
71. Newton JT, Awojobi O, Nasseripour M, Warburton F, Di Giorgio S, Gallagher JE, Banerjee A. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Role of Sugar-Free Chewing Gum in Dental Caries. *JDR Clin Trans Res.* 2020;5(3):214-223.
72. Jones CG. Chlorhexidine: is it still the gold standard? *Periodontol* 2000;15:55-62.
73. Walsh T, Oliveira-Neto JM, Moore D. Chlorhexidine treatment for the prevention of dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(4):CD008457.
74. Riley P, Lamont T. Triclosan/copolymer containing toothpastes for oral health. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD010514.
75. Kasraei S, Kasraei P, Valizadeh S, Azarsina M. Rehardening of Eroded Enamel with CPP-ACFP Paste and CO<sub>2</sub> Laser Treatment. *Biomed Res Int.* 2021;2021:3304553.
76. Radović I., Vukličević Z.R., Mandinić Z., Beloica M., Juloski J., Specifične terapije u dječjoj dobi: Minimalno invazivni postupci: Laser. Jurić H. urednik, Dječja dentalna medicina. Zagreb: Naklada Slap. 2015. str. 276-277.
77. Alkilzy M, Tarabaih A, Santamaria RM, Splieth CH. Self-assembling Peptide P11-4 and Fluoride for Regenerating Enamel. *J Dent Res.* 2018;97(2):148-154.
78. Pandya M, Diekwisch TGH. Enamel biomimetics-fiction or future of dentistry. *Int J Oral Sci.* 2019;11(1):8.

79. Limeback H, Enax J, Meyer F. Biomimetic hydroxyapatite and caries prevention: a systematic review and meta-analysis. *Can J Dent Hyg.* 2021;55(3):148-159.

80. Shafiei F, Hossein BG, Farajollahi MM, Fathollah M, Marjan B, Tahereh JK. Leucine-rich amelogenin peptide (LRAP) as a surface primer for biomimetic remineralization of superficial enamel defects: An in vitro study. *Scanning.* 2015;37(3):179-85.

## 6. ŽIVOTOPIS

Karla Cvetek rođena je 07. srpnja 1997. godine u Zagrebu. Nakon završene osnovne škole Antuna Mihanovića, 2012. godine upisuje III. gimnaziju u Zagrebu. 2016. godine započinje studij dentalne medicine Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme studija aktivno pohađa studentske kongrese, a na četvrtoj godini studija učlanjuje se u Studentsku sekciju za parodontologiju. 2022. godine aktivno sudjeluje na 5. Studentskom kongresu kao jedna od voditeljica radionice “GBT- guided biofilm therapy.”