

# Remineralizacijska sredstva u dentalnoj medicini

---

Maretić, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:127:356935>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-23**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Ivana Maretić

# **REMINERALIZACIJSKA SREDSTVA U DENTALNOJ MEDICINI**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2020.

Rad je ostvaren na Zavodu za endodonciju i restaurativnu stomatologiju Stomatološkog fakulteta u Zagrebu.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Bernard Janković, Zavod za endodonciju i restaurativnu stomatologiju Stomatološkog fakulteta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Mia Vukelić, magistra edukacije hrvatskog jezika i književnosti

Lektor engleskog jezika: Marija Močić, magistra edukacije engleskog jezika i književnosti

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

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

Rad sadrži: 49 stranica

3 tablice

1 slika

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**

Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj podršci i strpljenju tijekom studiranja.

Zahvaljujem i mom mentoru izv. prof.dr.sc. Bernardu Jankoviću na uloženom trudu i vremenu tijekom izrade ovog diplomskog rada.

## REMINERALIZACIJSKA SREDSTVA U DENTALNOJ MEDICINI

### Sažetak

Iako se incidencija karijesa proteklih desetljeća mnogostruko smanjila, zemljama s manjim socioekonomskim razvojem karijes i dalje predstavlja javnozdravstveni problem. Radi se o najčešćoj, kroničnoj, nezaraznoj bolesti na čije faktore možemo djelovati, stoga se cilj moderne stomatologije temelji na prevenciji i interceptivnim terapijskim metodama. Karijes je multifaktorijalna bolest nastala neravnotežom u dinamici procesa demineralizacije i remineralizacije tijekom vremena podsredstvom biofilma. Inicijalna karijesna lezija nije kavitirana, već se manifestira promjenjenom transparentijom cakline. Ona predstavlja kvantitativni gubitak minerala i nakon sušenja površine cakline vidljiva je kao bijela mrlja. Nakon detektiranja inicijalne karijesne lezije koje je potpomognuto mnogim modernim dijagnostičkim metodama, pristupa se remineralizaciji iste s ciljem zaustavljanja njena napredovanja. Remineralizacija je proces obnove kristala oštećenih demineralizacijom prilikom čega se karijesna lezija inaktivira, površina zubne cakline biva ojačana i otpornija na buduće kariogene napade. Remineralizacijska sredstva temelje se na otpuštanju iona koji se mogu ugraditi među oštećene kristale ili poticanju prirodnih mehanizama remineralizacije pospješivanjem salivacije ili smanjenjem broja mikroorganizama. Među najpoznatijim remineralizacijskim sredstvima su fluorni preparati, slijede sredstva temeljena na kalcijevim i fosfatnim ionima, hidroksiapatit, a u novije vrijeme istražuju se i mogućnosti biomimetičke remineralizacije. Primarno se istraživanja fokusiraju na njihovu primjenu u obliku sredstava za održavanje oralne higijene kod kuće ili u ordinaciji. Također, potencijal remineralizacijskih sredstava pronašao se i u primjeni restaurativnih materijala kako bi se smanjila opasnost od pojave sekundarnog karijesa kod lezija već restauriranih operativnim postupkom.

Ključne riječi: remineralizacija, fluoridi, kalcijfosfatni sistemi, biomimetička remineralizacija, restorativni materijali

## **REMINERALIZATION AGENTS IN DENTISTRY**

### **Summary**

Although the incidence of caries has declined over the past decades, caries still remains a public health problem in the socioeconomically underdeveloped countries. This is the most common chronic non-infectious disease whose factors can be affected in many ways, so the goal of modern dentistry is based on prevention and interceptive therapeutic methods. Caries is a multifactorial disease caused by an imbalance in the dynamics of demineralization and remineralization process through time by the mediation of biofilm. The initial carious lesion is not cavitated but is manifested by the altered enamel transparency. It represents a quantitative loss of minerals and after drying the enamel surface, it is visible as a white spot. After detecting the initial carious lesion, which is supported by many modern diagnostic methods, the remineralization of the same is approached in order to stop its progression. Remineralization is a process of regeneration of crystals flawed by demineralization, during which the carious lesion is inactivated, the surface of the tooth enamel becomes strengthened and more resilient to future cariogenic attacks. Remineralization agents are based on the release of ions which can be incorporated among the flawed crystals, or on stimulation of natural remineralization mechanisms by promoting salivation, reducing the number of microorganisms, etc. The most widely used remineralization agents are products with fluoride, products based on calcium and phosphate ions, hydroxyapatite, and the possibility of biomimetic remineralization has also been taken into consideration lately. Primarily, the research focuses on their application in the form of oral hygiene products at home or in a dental practice. The potential has also been found in the application of restorative materials in order to reduce the risk of secondary caries in lesions that have already been surgically restored.

Key words: remineralization, fluorides, calcium-phosphate systems, biomimetic remineralization, restorative materials

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. GRAĐA ZUBNE ČAKLINE .....	4
3. DEMINERALIZACIJA I REMINERALIZACIJA .....	6
4. INICIJALNA KARIJESNA LEZIJA .....	8
5. REMINERALIZACIJSKA SREDSTVA .....	10
6. FLUOR .....	12
6.1 Mehanizam djelovanja fluora.....	13
6.2 Sistemska fluoridacija .....	14
6.3 Lokalna fluoridacija .....	15
7. SISTEMI KOJI POJAČAVAJU EFEKTIVNOST FLUORA.....	17
7.1 Funkcijski beta trikalcij fosfat.....	18
7.2 Kalcijev natrijev fosfosilikat.....	18
7.3 Kazein fosfopeptid amorfni kalcijev fosfat.....	19
7.4 Amorfni kalcij fosfat .....	19
7.5 Natrij trimetafosfat .....	20
7.6 SPGR tehnologija.....	20
7.7 38% Srebrov diamin fluorid.....	20
7.8 Kombinacija kalcijevog glicerofosfata i natrijeva monofluorofosfata.....	20
7.9 Arginin .....	21
8. PRIRODNA SREDSTVA ZA REMINERALIZACIJU.....	22
9. SISTEMI ZA BIOMIMETIČKU REMINERALIZACIJU .....	24
9.1 Dentinofosfoprotein izvedeni 8DSS peptidi .....	25
9.2 P11-4 peptidi .....	25

9.3 Leucinom bogati amelogeninski peptidi .....	26
9.4 Poli(amidni amin) dendrimeri .....	26
9.5 Nanohidrokisapatit .....	26
10. OSTALI MATERIJALI I POSTUPCI.....	28
10.1 Klorheksidin .....	29
10.2 Ksilitol.....	29
10.3 Ozon .....	29
10.4 Električki ubrzana i pojačana remineralizacija .....	30
11. RESTORATIVNI MATERIJALI S REMINERALIZACIJSKIM UČINKOM.....	31
11.1 Restorativni materijali s mogućnošću otpuštanja fluora .....	32
11.1.1 Staklenoinomerni cementi .....	32
11.1.2 Modificirani stakloionomerni cementi .....	33
11.1.3 Kompozitni materijali.....	34
11.2 Materijali s nanotehnologijom .....	35
12. RASPRAVA .....	36
13. ZAKLJUČAK.....	39
14. LITERATURA .....	41
15. ŽIVOTOPIS.....	48



## **Popis skraćenica**

8DSS – peptid s 8 ponavljajućih sekvenci

ACP – amorfni kalcijev fosfat

AmF – aminofluorid

APF – zakiseljen preparat fluora

CaF – kalcijev fluorid

CPP – kazein fosfopeptid

CPP-ACP – kazein fosfopeptid amorfni kalcijev fosfat

DCPD – dikalcij fosfat dihidrat

DPP – dentinski fosfoprotein

EAER – električki ubrzana remineralizacija

FA – fluoroapatit

FHA – fluorhidroksiapatit

HA – kalcijev hidroksiapatit

NaF – natrijev fluorid

NaMFP – natrijev monofluorofosfat

nHA – nano hidroksiapatit

OCP – oktakalcijev fosfat

P11-4 – peptid od 11 aminokiselina

PAMAM – poli amidni amin dendrimer

pmm – parts per million

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

pKa – konstanta disocijacije

SDF – srebrov diamin fluorid

SIC – stakloionomer

SPGR – površinski modificirana staklena punila

STMP – natrijev trimetafosfat

## **1. UVOD**

Iako su tijekom 20. i 21. stoljeća zdravstveni krugovi uložili brojne napore u suzbijanju nastanka karijesa, ono je i dalje jedna od najčešćih kroničnih nezaraznih bolesti u svijetu (1). Istovremeno, liječenje karijesa, a time i nadomještanje izgubljenih zubnih struktura iziskuje velike financijske gubitke, pa tako na globalnoj razini, 5-10% od ukupnih medicinskih troškova biva uloženo upravo u stomatološke zahvate (2). Stoga, zdravstvena zajednica, u borbi protiv karijesa, sve više stavlja naglasak na preventivne mjere u obliku primjene remineralizacijskih sredstava koji zaustavljaju napredovanje ranih karijesnih lezija i otežavaju nastanak novih.

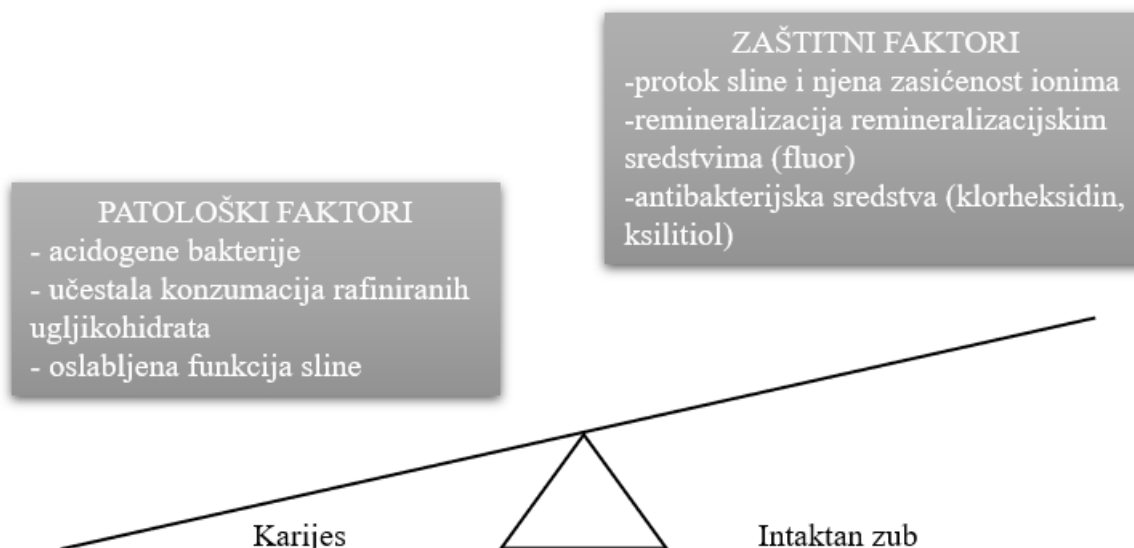
Karijes definiramo kao multifaktorsku bolest uzrokovanu istovremenim djelovanjem plaka, ugljikohidratnih metabolita i faktora domaćina kroz određeno vrijeme. Dentalni plak, naziv je za nakupinu akumuliranih bakterija na površini zuba i osnovni je preduvjet za razvoj karijesne lezije. Naseljene bakterije formiraju složenu ekološku nišu tzv. biofilm. Nastanak biofilma započinje nekoliko minuta nakon mehaničkog čišćenja zuba, stvaranjem pelikule na vanjskoj površini zuba. Pelikula ima važnu modificirajuću ulogu u patologiji karijesa jer čini selektivno propusnu membranu koja ograničava transport iona. Nakon adhezije bakterija na pelikulu, započinje kompleksni proces njihove proliferacije. Biofilm se tijekom vremena mijenja, sazrijeva i povećava svoju složenost. Istovremeno, sa starenjem dentalnog plaka, povećava se otpornost mikroorganizama na utjecaj vanjskih antimikrobnih faktora (3). To potvrđuje i istraživanje na uzorcima plaka, gdje je učinak klorheksidina kao antiseptika bio prepoznatljiv samo na njegovoj površini (4). Ovakva nam istraživanja ukazuju zašto antimikrobni tretman nije potpuno uspješan u kontroli karijesa. Dodatno, promjene u okolišu bakterija kao što je unos velikih količina šećera mogu dovesti do neravnoteže između vrsta koje čine stalnu mikrofloru što za posljedicu ima povećanu sklonost za nastanak bolesti.

Za nastanak karijesne lezije važna je prisutnost velikog broja gram pozitivnih bakterija koje stvaraju kiseline, kao što su mutans streptokoki (*S.mutans*, *S.sobrinus*) i drugi streptokoki nemutans roda te gram pozitivni štapići (*Laktobacili* i *actinomyces spp.*). Svoju kariogenu aktivnost ostvaruju prijenosom i razgradnjom šećera čime se stvaraju kiseline poput mliječne, mravlje, octene i propionske. Stvarajući kiseline, smanjuje se pH vrijednost oralnog okoliša što ne utječe na njihovu vitalnost, već bakterije ostaju metabolički i diobeno aktivne (3).

Na oralnu bakterijsku floru utječe i slina, i to putem regulacije njihovog rasta i metaboličke aktivnosti. Kroz puherske sustave (fosfatni, bikarbonatni, proteinski), slina pomaže u održavanju

stalne pH vrijednosti između 6,75 do 7,25 i time štiti zubno tkivo od otapajućih svojstava kiselina. Slina je uvijek prezasićena u odnosu na minerale cakline, zato se u normalnim uvjetima caklinski mineral ne otapa u slini (5). S druge strane, u slini postoje salivarni proteini poput staterina ili prolinima bogati fosfoproteini koji sprječavaju precipitaciju iona kalcija i fosfata čime ih čini dostupnima za remineralizaciju. Navedeni proteini sudjeluju i u kontroli nastanka zubnog kamenca (6).

Dakle, ponavljajući uvjeti niskog pH u plaku nakon učestalog konzumiranja šećera ili smanjen klirens šećera uslijed oslabljene salivarne funkcije pogoduje rastu aciduričnih vrsta i time se stvaraju uvjeti za nastanak karijesa (3). Sažeti prikaz faktora koji utječu na razvoj karijesne lezije prikazan je na Slici 1.



Slika 1. Shema prikazuje patološke i zaštitne faktore čijom neravnotežom nastaje karijesna lezija.

Svrha ovog diplomskog rada je dati sistematski pregled remineralizacijskih sredstava koje se koriste u dentalnoj medicini te navesti najnovije spoznaje o njihovim mehanizmima i kliničkoj primjeni.

## **2. GRAĐA ZUBNE ČAKLINE**

Zubna caklina, najtvrdje je ljudsko tkivo. Ono je acelularno tkivo kojeg čine minerali kalcijeva hidroksiapatita (HA) (85% volumnog udjela), voda (12% volumnog udjela) i organska tvar u obliku proteina i lipida (3% volumnog udjela). Raspodjela tih tvari nije homogena i u vezi je s morfološkim obilježjima zuba. Caklina je najdeblja u incizalnom dijelu zuba, za razliku od cervikalnog dijela koji je najtanji, gdje se zub najmanje troši.

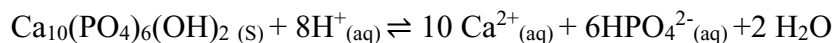
Kristali HA raspoređeni su u obliku caklinskih prizmi. Prizme se protežu od caklinsko-dentinskog spojišta i sežu do vanjske površine zuba gdje dolaze u kontakt sa slinom. Svaka je prizma prosječne dužine od 4 do 5  $\mu\text{m}$  u promjeru i sadrži kristale HA koji su dužom osi usporedni s osima prizmi. Kristali su dugački oko 1  $\mu\text{m}$ , široki su 50 nm i 25 nm debeli. Između kristala interkristalni je prostor, ispunjen organskim materijalom i vodom te čini interdifuzijski prostor kojim se mogu kretati male molekule poput mliječne kiseline ili iona. Gustoća minerala i volumen interdifuzijskog prostora nije uniforman što zub čini različito podložnim na utjecaj kiselina.

Tome doprinosi i manjak uniformnosti unutar kristala. Naime, unutar kristala hidroksiapatita formule:  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , ioni mogu biti zamjenjeni drugim ionima. Npr. kalcij može biti zamijenjen natrijem, magnezijem ili cinkom, fosfatne ione može zamjeniti karbonatna skupina, a hidroksidni ion fluoridni. Navedeni ioni različito su otporni na djelovanje kiselina, pa je tako utvrđeno da su kristali siromašni kalcijem i bogati karbonatnim ionima slabije otporni, za razliku od onih bogatih fluoridnim ionima. Fluoridni ion ugrađuje se umjesto hidroksilnih iona i nastaje fluoroapatit (FA) kemijske formule:  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$  ili fluorhidroksiapatit (FHA) kemijske formule:  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{FOH}$ , koji pokazuju veću otpornost prema djelovanju kiselina od samog HA (7). Veća tolerancija na acidogeno djelovanje razlog je zašto se fluor još uvijek smatra zlatnim standardom u remineralizaciji zubne cakline.

### **3. DEMINERALIZACIJA I REMINERALIZACIJA**



Ovisno o pH vrijednosti medija kojim su zubne površine okružene, procesi remineralizacije i demineralizacije izmjenjuju se tijekom dana. Demineralizacija se događa zbog djelovanja kiselina prilikom karijesnog procesa, prilikom erozivnog djelovanja egzogenih ili endogenih kiselina. Količina otapanja kristala HA povećava se s padom pH vrijednosti i istodobno je funkcija koncentracije kalcijevih, fosfatnih i hidroksilnih iona u otopini što je prikazano slijedećom jednadžbom:



Stupanj zasićenosti u odnosu na HA( $\text{DS}_{\text{HA}}$ ) definiran je odnosom produkta ionske aktivnosti za HA i konstantu disocijacije,  $K_{\text{HA}}$ :

$$\text{DS}_{\text{HA}} = [(\text{Ca}^{2+})^5(\text{OH}^-)(\text{PO}_4^{3-})^3/K_{\text{HA}}]^{1/9}$$

Vrijednosti manje od 1 upućuju na otopinu koja je manje zasićenosti, što govori u prilog otapanju i disocijaciji apatitnih kristala. U obrnutom slučaju, kada je vrijednost veća od 1, vladaju uvjeti koji pospješuju precipitaciju kristala HA. Vrijednost pH otopine u kojoj je disocijacijska ravnoteža i ne događaju se ni precipitacija ni disocijacija kristala je raspon od 4.5 do 5.5. Osim pH vrijednosti, koncentracije kalcijevih i fosfatnih iona u blizini demineralizirane cakline utječu na navedeni proces. Male promjene u koncentraciji kalcija imaju veći efekt na konstantu ravnoteže nego male promjene u koncentraciji fosfatnih iona. U normalnim uvjetima, dok je pH sline u neutralnom spektru i dok je zasićenost ionima kalcija i fosfatima velika, proces koji dominira je remineralizacija.

Remineralizacija je proces obnavljanja kristala hidroksiapatita koji su oštećeni demineralizacijom. Može se odvijati putem rekristalizacije i precipitacije. Rekristalizacijom se ugrađuju slobodni ioni kalcija, fosfata, fluora i elemenata u tragovima na ispražnjena mjesta u kristalnoj rešetci. Pri tom se stvaraju kristali HA, FA i te kristali FHA. Precipitacija je proces taloženja kristala na površinu i u hidratacijsku ovojnici oštećenih HA kristala cakline. Precipitirani fluoridni ioni na sebe vežu kalcij, kalcij veže fosfatne ione prilikom čega nastaju FA ili globuli kalcijeva fluorida (CaF).

Obujam remineralizirane cakline i zaustavljanje rane karijesne lezije uvjetovano je stupnjem zasićenosti ionima tekućine plaka i veličinom difuzije iona u i iz cakline. Primjenom remineralizacijskih sredstava povećava se zasićenost ionima, a time je šansa za remineralizaciju veća (3).

#### **4. INICIJALNA KARIJESNA LEZIJA**

Početni stadiji karijesne lezije karakterizirani su djelomičnim otapanjem tkiva, ostavljajući 20-50 mikrona debel, bolje mineralizirani površinski sloj i potpovršinsko tijelo lezije s gubitkom minerala koje se proteže 30 do 50% u dubinu cakline i dentina. Caklinske prizme postaju mehanički oslabljene što je osobito bitno kod već restauriranih zuba jer na rubovima restauracije može doći do zaostajanja biofilma i nastanka sekundarnog karijesa (7). Zbog promjene u sadržaju minerala, organskih komponenti i vode dolazi do promjene u lomu svjetlosti i taj dio cakline postaje opaknijim od intaktne strukture kao što možemo vidjeti na Slici 2.

Klinički je često teško dijagnosticirati karijes u ranoj fazi ukoliko je površina zuba vlažna, a veliku ulogu ima i subjektivna percepcija i interpretacija liječnika. Od velike pomoći mogu biti dijagnostičke metode temeljene na rendgenskim zrakama, vidljivom svjetlu, laserskom svjetlu, električnoj struji ili ultrazvuku (8). U novije vrijeme primjenjuju se fluorescentni sistemi kao što je Diagnodent (KaVo dental) ili kvantitativna svjetlom inducirana fluorescencija (9).

Važnost uređaja koji daje kvantitativnu vrijednost stupnja progresije karijesne lezije je u donošenju objektivne odluke kada primijeniti interceptivnu terapiju remineralizacijom, a kada se odlučiti za restorativni postupak.

## **5. REMINERALIZACIJSKA SREDSTVA**

Longitudinalne studije koje su pratile prirodno napredovanje inicijalnih karijesnih lezija došle su do zaključka da, iako ih se dio smanji, većina ih zaostaje i do 2 godine što potvrđuje nužnost primjene remineralizacijskih sredstava (10).

Idealno remineralizacijsko sredstvo difuzijom dostavlja gradivne ione ili pojačava remineralizacijske učinke sline i ostalih oralnih rezervoara bez povećanja opasnosti od nastanka kamenca. Također, uspješno potiče remineralizaciju u hiposalivarnim uvjetima odnosno uvjetima smanjene pH vrijednosti (11).

Fluor se smatra zlatnim standardom među remineralizacijskim sredstvima, međutim, pokazao se nedostatnim kada je riječ o pacijentima s visokim rizikom od nastanka karijesa. Vremenom se povećao broj dokaza koji ukazuju da je remineralizacija fluorom samo površinska ispod koje zaostaje karijesna lezija (12). Uz to, javnodostupne informacije o opasnostima uslijed korištenja fluora poput moguće intoksikacije ili pojave dentalne fluoroze, dovele su do povećane potražnje nefloridiranih zubnih pasti. Tako se na tržištu pojavio niz novih remineralizacijskih tvari u obliku zubnih pasti, vodica za ispiranje usta ili pak profesionalnih proizvoda za održavanje oralne higijene. U posljednje vrijeme, remineralizacijska sredstva nalazimo i u restorativnim materijalima novijih generacija koji pripomažu remineralizaciji zubne cakline i dentina preostalih nakon operativnog zahvata lezija većih od početnih (3).

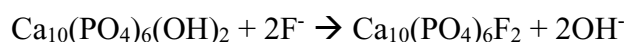


Tijekom 20.stoljeća, u razvijenim zemljama postignut je pad u prevalenciji karijesa zahvaljujući širokoj potrošnji zubnih pasta s fluorom (13). Upravo se njegova široka uporaba smatra jednom od najvažniji prekretnica u stomatologiji (14).

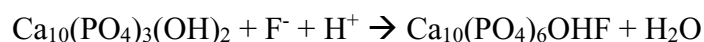
### 6.1 Mehanizam djelovanja fluora

Četiri su osnovna mehanizma karijesprotektivnog učinka fluora i ona obuhvaćaju: stvaranje FHA i FA čime se povećava acidorezistentnost cakline, interakcije s kalcijevim i fosfatnim ionima što dovodi do brže precipitacije kristala, antibakterijski učinak i učinak stvaranja depoa u plaku, tvrdim tkivima i mukozi.

Kristali FA i FHA nastaju direktno ili putem transformacije drugih kalcij-fosfatnih faza poput oktakalcijevog fosfata (OCP) ili dikalcij fosfat dihidrata (DCPD). Ako je otopina nezasićena za ione HA i koncentracija fluoridnih iona je mala, nastaje FA sljedećom kemijskom jednadžbom:



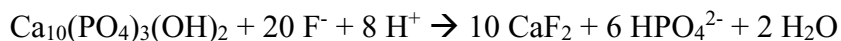
Ako je otopina u okolini zubne cakline zasićena u odnosu na HA, ali koncentracija fluoridnih iona ne prelazi 50 ppm, nastaje FHA. U tom slučaju, otopina je istovremeno prezasićena u odnosu na FA i ono je najčešće slučaj kada je pH otopine 4,5 i 5,5. Navedeni proces događa se sljedećom kemijskom jednadžbom:



U neutralnim uvjetima, stvaranje FHA je sporo i ne može dostići normalno trošenje cakline. Međutim, u kristalima FHA ili FA, inkorporirani fluoridi privlače kalcijeve ione koje će doprinijeti rekristalizaciji ili će sudjelovati u precipitaciji putem globula CaF (3).

Dugi niz godina smatralo se da osnovu kariostatskog učinka fluora čini formiranje FHA, međutim, ono što je znatno efektivnije je upravo formiranje precipitata CaF u neposrednu blizinu kristala HA. Sloj CaF deseterostruko je acidorezistentniji i djeluje kao rezervoar fluoridnih iona na površini cakline (15).

Kada je koncentracija  $\text{F}^-$  u otopini iznad 100 ppm, stvara se CaF sljedećom kemijskom reakcijom:



Što je više fluora, stvara se više CaF. Navedena reakcija nam поближе objašnjava što se događa prilikom topikalne fluoridacije gelovima ili primjenom zubne paste s ionskim oblicima fluora kao što je natrijev fluorid (NaF). CaF se stvara dok se ne potroše rezerve kalcijeva iona koji je dospio od otopljenog minerala, što govori da je u kiselijim uvjetima stvaranje CaF veće jer je disocijacija kalcija veća. Precipitirani CaF ulazi u pelikulu, plak i caklinske pore i čini privremeno skladište fluoridnih iz kojega se ioni aktivno i postupno otpuštaju.

Fluorid se i u ionskom obliku može zadržavati u plaku što je ostvareno kalcij fluoridnim vezama. Zadržavanje fluora u ovisnosti je s koncentraciji kalcija i takav rezervoar fluora u biofilmu smatra se najvažnijim (16).

Iako su kariostatski učinci fluora neupitni, u posljednje se vrijeme primjećuje plato u padu prevalencije, a u pojedinim skupinama i porast bez obzira na njegovo redovito korištenje. Pojedini autori smatraju kako je razlog platou povećana konzumacija rafiniranih ugljikohidrata što prelazi limite fluoridne učinkovitosti u zaustavljanju karijesnih procesa (17).

Nedostatak remineralizacije fluorom je taj što fluor postiže najveći remineralizacijski učinak na površini lezije što za posljedicu ima hipermineraliziranu površinu cakline dok lezija ispod ostaje hipomineralizirana. Budući da je FA manje topljiv od HA, tekućina plaka uslijed smanjenja pH vrijednosti ostaje superzasićena u odnosu na FA. Ispodpovršinski HA je destruiran otapanjem dok se FHA stvara u površinskom sloju cakline. Nepotpuna mineralizacija karijesne lezije može dovesti do napredovanja karijesa u dentinska tkiva i uzrokovati okultni karijes, u nekoj literaturi poznatog kao fluoridni sindrom (12).

## **6.2 Sistemska fluoridacija**

Sistemska uporaba fluora obuhvaća unos fluorida oralnim putem i njegovu apsorpciju u probavnom traktu. Apsorbirani fluor krvotokom dopijeva u slinu i gingivalni eksudat. Postoje četiri osnovna oblika sistemske fluoridacije i to su: unos fluoridirane vode, unos fluoridirane soli, unos fluoridiranog mlijeka i unos tableta s fluorom (18). Fluoridacija vode obuhvaća obogaćivanje vode fluorom s ciljem karijesprotektivnog učinka, ali bez opasnosti od nastanka fluoroze. Postoje brojna istraživanja o učinkovitosti fluoridirane vode kao o isplativoj intervenciji javnog zdravlja u sprječavanju nastanka karijesa (19). Od svih navedenih sistemskih metoda unosa



fluora, fluoridirana vodovodna voda ima najviše prednosti i nosi najmanji rizik od negativnih posljedica uporabe fluora (18).

### 6.3 Lokalna fluoridacija

Lokalna primjena fluora obuhvaća direktno nanošenje fluornih preparata na površinu zuba. U tim preparatima fluor može biti organskog ili anorganskog oblika. Organski su aminofluoridi (AmF) dok anorganskim pripadaju natrijev fluorid (NaF), monofluorofosfat (NaMFP), kositreni fluorid (SnF<sub>2</sub>), zakiseljen preparat fluora (APF).

AmF su amfipatne molekule kod kojih su amini zamjenjeni dugim vodikovougličnim lancima, a kationi su zamjenjeni ionskim fluoridom. Aminske skupine imaju bakteriostatsko djelovanje jer reduciraju aktivnost enzima streptokokne glukoziltransferaze. Dodatno, poboljšava prijenos fluora u dubinu karijesne lezije.

NaF disocira i fluor se otpušta u ionskom obliku, dok NaMFP prvo biva hidroliziran s nespecifičnom bakterijskom fosfatazom prije nego što dođe do disocijacije iona fluora (3).

Kositreni fluorid osim remineralizacijskog učinka, korišten u zubnim pastama dokazano utječe na sastav biofilma i pomaže pri smanjenju dentinske preosjetljivosti. S druge strane, ima svojstva obojenja zuba i može biti uzrok lošeg okusa zubne paste, stoga se nove formualcije njegove primjene još uvijek dorađuju (20).

Acidičan preparat fluora kombinacija je natrijevog fluorida, fluorovodične i ortofosforne kiseline. Ideja iza preparata fluora sa niskom pH vrijednosti je smanjivanje efekta površinske hipermineralizacije, dublje prodiranje iona u lezije, a time i potpuniju mineralizaciju. Dodatno, pri nižim pH vrijednostima vehikuluma, otpušta se više kalcijevih i fosfornih iona iz oralnih depoa (21).

Četkanje pastom za zube koja sadrži fluor najčešći je način lokalne fluoridacije u preko 500 milijuna ljudi diljem svijeta. Ova se metoda, uspoređujući s drugim metodama fluoridacije, pokazala kao mjera s najvećom koristi u smanjenju karijesa među djecom diljem svijeta (13).

Zubne paste za svakodnevnu upotrebu obično sadrže 500-1500 ppm, iako postoje i one s višim koncentracijama. One koje sadrže 1350 do 1500 ppm pokazale su se kao najučinkovitije. Mogu sadržavati jedan od aktivnih fluoridnih sastojaka (NaF, SnF<sub>2</sub>, AmF, NaMFP) ili kombinaciju dvaju

spojeva (NaF i NaMFP ili AmF i SnF<sub>2</sub>) (22). Djeca starosti ispod 3 godine trebaju četkati zube dvaput dnevno s količinom zubne paste veličine riže (fluor do 1000 ppm), ona između 3 i 6 godina starosti istom frekvencijom količinom zubne paste veličine graška (fluor do 1000 ppm), a starija djeca i odrasli s veličinom punog razmaza na zubnoj četkici (fluor od 1350 do 1500 ppm). Zubne paste s visokim koncentracijama fluora (2800-5000 ppm F) nisu svima dostupne zbog javnozdravstvenih sigurnosnih mjera od intoksikacije fluorom, ali je ono opravdano kod pacijenata s velikim rizikom od nastanka karijesa jer pokazuju jači remineralizacijski učinak od konvencionalnih zubnih pasti (3).

Iako se kratkog vremena zadržavaju u usnoj šupljini, vodice za ispiranje usta sastavni su dio preventivnog programa u sprječavanju nastanka karijesnih lezija. Najčešće korištena vodica je ona s NaF u sastavu, iako je i APF česti sastojak. Vodice bi se trebale koristiti svakodnevno, ali potrebno je izbjegavati korištenje nakon četkanja zubi kako bi se na površini cakline duže zadržali remineralizacijski efekti zubne paste (18).

Profesionalno primjenjeni topikalni preparati fluora obuhvaćaju fluorne lakove, pjene i gelove te su indicirani kao preventivna mjera kod osoba s visokim rizikom od nastanka karijesa. Fluoridni lakovi su najčešće korišteni preparati za topikalnu fluoridaciju. Prednost lakova je dugo zadržavanje na površini zubne cakline čime se produžuje remineralizacijski učinak fluora. U sastavu najčešće se nalazi NaF koji disocira i povećava lokalnu koncentraciju fluora. Fluor precipira u obliku CaF ili se direktno ugrađuje u caklinu. Cijeli tretman traje nekoliko minuta i sigurniji je za korištenje od drugih topikalnih preparata poput pjenice ili gela jer je mogućnost gutanja svedena na minimum. U Tablici 1. navedeni su dostupni proizvodi za topikalnu fluoridaciju.

Tablica 1. Različiti preparati za topikalnu fluoridaciju dostupni na tržištu:

Tip preparata	Ime/proizvođač	Koncentracija fluora
Pjena	DentiCare <sup>®</sup> Pro-Foam	1,23% APF
Gel	Colgate <sup>®</sup> Gel-Kam	0,4% SnF <sub>2</sub>
Lak	Colgate <sup>®</sup> Duraphat	2.2% F
	Ivoclar Vivadent - Fluor Protector Gel	0.9% F

## **7. SISTEMI KOJI POJAČAVAJU EFEKTIVNOST FLUORA**

Od prošlog stoljeća fluor pokazuje najbolje rezultate u remineralizaciji inicijalnih karijesnih lezija i povećanju acidogene otpornosti zubne cakline. Limitirajući faktor ukupnoj remineralizaciji topikalnom primjenom fluora je bioraspoloživost kalcija i fosfata i to je posebno naglašeno u hiposalivarnim uvjetima (23). Prisutnost vanjskog izvora kalcija i fosfata povećava difuziju i ugradnju fluora u demineraliziranu caklinu (24). Osim toga, optimalni odnos za remineralizaciju cakline između kalcija i fosfata je 1,6, dok je u plaku taj odnos bliže 0,33 (15). Stoga su u zadnjih nekoliko godina osmišljeni sistemi kalcij fosfata koji će povećati omjere kalcija i fosfata bliže optimalnim vrijednostima za remineralizaciju.

U daljnjem tekstu pobliže je objašnjen njihov mehanizam, remineralizacijski učinak i u kojim se oblicima za komercijalnu i profesionalnu uporabu mogu pronaći. Na kraju ovog poglavlja, u Tablici 2. navedeni su proizvodi koji u sastavu sadrže spomenute spojeve.

### **7.1 Funkcijski beta trikalcij fosfat**

Beta trikalcij fosfat modificiran s karboksilnim kiselinama i surfaktantima čini funkcijski beta kalcijev fosfat ( $\beta$ -TCP). Svrha funkcionaliziranja je sprječavanje preranih interakcija fluora i kalcija kako bi kalcij bio dostupan pri niskim pH vrijednostima. Jednom kada dođe u interakciju sa slinom, ona razgrađuje zaštitni omotač, čime se otpušta velika količina kalcijevih i fluoridnih spojeva u blizini lezije. Primijenjen sam, ne pokazuje znatniji remineralizacijski učinak, međutim, sinergizam s fluorom omogućuje potpovršinsku remineralizaciju, nedostatak karakterističan samostalno primjenjenog fluora (25).

### **7.2 Kalcijev natrijev fosfosilikat**

Originalno osmišljen kao materijal u regeneraciji kosti, kalcij natrijev fosfosilikat bioaktivno je staklo. Radi se o tehnologiji pod zaštićenim nazivom NovaMin™. U slini se ono razlaže na ione natrija, kalcija i fosfata da bi se isti precipitali u kristale hidroksiapatita i strukturno te kemijski ojačali površinu cakline. Zbog stvaranja zaštitnog sloja na površini cakline, prvotno je korišten u pastama za smanjenje dentinske preosjetljivosti. Kasnijim dodavanjem fluora u formulu zubnih pasti postignuto je dvanaestosatno otpuštanje fluora u oralni medij (26). U nekim je studijama pokazao remineralizacijski učinak (27) međutim, te studije još uvijek su u manjem broju, a klinička istraživanja nisu provedena.

### **7.3 Kazein fosfopeptid amorfnj kalcijev fosfat**

Kazein fosfopeptidi (CPP), multifosforilirani su produkti razgradnje mliječnog kazeina. Još od kraja 80tih prošlog stoljeća poznato je da povećavaju stabilnost kalcija i fosfata u otopini. Svaka CPP molekula može vezati 25 kalcijevih, 15 fosfatnih i 5 fluoridnih iona. Dodatno, CPP ima i antibakterijsko djelovanje sprječavajući rast i adheziju kariogenih bakterija, *Streptococcus mutans* i *sorbinus*. U kombinaciji s amorfnim kalcij fosfatom (ACP) daje nanokomplekse brzo topive u slini čime se stvara difuzijski gradijent za ugradnju u supragingivalni plak. Povećanjem aciditeta u blizini nakupljenjih CPP-ACP čestica, otpuštaju se velike količine kalcijevih i fosfatnih iona čime se smanjuje demineralizacijski učinak kiselina i potiče remineralizacija. Drugim riječima, osnovna funkcija CPP-ACP je modulirati biodostupnost kalcijevog fosfata održavajući superzasićenje ionskim fosfatom i kalcijem. Za razliku od remineralizacije fluorom, navedenim sredstvom događa se potpovršinska remineralizacija što poboljšava estetska, mehanička svojstva i svojstva acidorezistencije (28). Postoje oprečna mišljenja u vezi remineralizacijskog efekta CPP-ACP-a. U nekim studijama remineralizacijski učinak je bio jednak ili čak superiorniji od fluoridnog (29,30), dok su druge studije pokazale da remineralizacijski učinak nije od posebnog značaja (31,32). Pretpostavlja se da je razlog različitim rezultatima studija činjenica da fluor i CPP-ACP imaju drugačije remineralizacijske efekte. Dokazano je i sinergističko djelovanje s fluorom što je dovelo do stvaranja nanokompleksa CPP-ACFP (33). Prednost CPP-ACFP je dostupnost fluoridnih, kalcijevih i fosfatnih iona u jednom proizvodu.

### **7.4 Amorfnj kalcij fosfat**

Amorfnj kalcij fosfat (ACP), nestabilni je kalcij fosfatni sistem koji je inkorporiran u fluoidne zubne paste s dvije frakcije kako bi dostava kalcijevih i fosfatnih iona bila odvojena, međusobno dolazeći u interkacije tek prilikom četkanja (33). U pH neutralnom okolišu oralne šupljine, slina i ostale tekućine su superzasićene u odnosu na HA, FA i FHA. U takvim uvjetima ACP je netopljiv, stvara se prerana precipitacija i ACP je otklanja klirensom prije nego što se dogodi remineralizacija. Zasad je potvrđena samo jedna klinička studija u kojoj je ACP preparat pokazao superiornija svojstva od fluora u zaustavljanju karijesa korijena u radijacijskih pacijenata, iako u slučaju karijesa krune nije bilo znatnije razlike između ACP-a i fluora (34). Jedan od najvećih nedostataka ACP je povećano stvaranje zubnog kamenca (11). S obzirom da postoje bolje alternative, ACP ima ograničenu kliničku primjenu.

### **7.5 Natrij trimetafosfat**

Jedno od rješenja za povećanje remineralizacijske učinkovitosti flura je parcijalna zamjena fluorida u preparatima za oralnu higijenu, fosfatima poput natrijeva trimetafosfata (STMP), kalcijeva glicerofosfata ili heksametafosfata (11). Među navedenim polifosfatima, STMP pokazao je inhibiciju demineralizacije, ali i remineralizacijski učinak. Poznat još od 70tih godina prošlog stoljeća, za STMP je pronađeno da se snažno veže na fosfatna mjesta na caklinu i tamo, dugo ostaje prisutan. To stvara zaštitini sloj koji smanjuje difuziju kiselina tijekom izlaganja kiselinama (35).

### **7.6 SPGR tehnologija**

Temeljena je na mehanizmu izmjene liganada unutar sastavnog hidrogela, površinski modificirana staklena punila (SPGR) imaju sposobnost otpuštanja, ali i vezanja fluoridnih iona. Osim fluora, otpuštaju se i stroncij, natrij, aluminijski, borat i silicijev oksid u visokim koncentracijama (36). Istovremeno, uz visoke koncentracije iona primjenom ove tehnologije povećava se okolna pH vrijednost u korist remineralizacije. Dodatno, stroncij se može ugraditi u obliku stroncijapatita koji ima snažna acidorezistentna obilježja (37).

### **7.7 38% Srebrov diamin fluorid**

38% otopina srebrovog diamin fluorida (SDF), do sada se upotrebljavala u svrhu desenzibilizacije dentina. Nedavno je na tržištu predstavljena nova formulacija, ovaj put bez efekta bojanja zuba (Riva Star (SDI Ltd, Victoria, Australia) čija je indikacija također bila dentinska preosjetljivost, međutim primjećen je i karijes protektivni učinak (38). U jednoj randomiziranoj kliničkoj studiji, SDF je postigao veće zaustavljanje inicijalnih karijesnih lezija i redukciju nastanka novih nego što je postignuto s nanošenjem laka NaF svaka 3 mjeseca (39). Dobro je poznato da SDF ima i antimikrobno djelovanje te posjeduje afinitet prema organskim komponentama zubnog tkiva.

### **7.8 Kombinacija kalcijevog glicerofosfata i natrijeva monofluorofosfata**

Remineralizacijski potencijal temeljen je na povećanju koncentracije kalcija u plaku. U usporedbi s natrijevim monofluorofosfatom samostalno primjenjenim, kombinacija tih dviju tvari postigla je veće remineralizacijske učinke (40).

## 7.9 Arginin

U novije vrijeme, na tržištu počele su se pojavljivati zubne paste u čijem je sastavu aminokiselina arginin. Osim arginina, u njima nalaze se netopljiv kalcijev karbonat i 1450 ppm fluora u obliku NaMPF. Arginin se deaminira pomoću enzima argininske deaminaze stvarajući amonijak prilikom čega se povećava pH vrijednost oralnog okoliša i ostvaruju se uvjeti za remineralizaciju. In vivo studije dokazale su smanjenje kariogenog potencijala plaka i zaustavljanje karijesnih lezija u usporedbi s pastama koje su sadržavale samo fluorida (41).

Tablica 2. Proizvodi za održavanje oralne higijene s različitim kalcij-fosfatnim sistemima.

Remineralizacijsko sredstvo	Tip preparata	Komercijalni naziv
f-β TCP	Zubna pasta	ClinPro™ 5000
	Lak	ClinPro™ varnish
Kalcij fosfosilikat (NovaMin™)	Zubna pasta	Oravive™, Sensodyn® Repair
CPP-ACP	Zubna pasta, zubna krema, žvakače gume, lakovi	GC Tooth mousse®, MI paste creme®, Recaldent™, Trident White sugar free gum, MI paste®
ACP (Enamelon™)	Zubna pasta	Enamelon®
38% srebrov diamin fluorid	Zubna pasta	Riva Star™
Kombinacija kalcijevog glicerofosfata i NaMFP-a	Zubna pasta	Spry™
Arginin	Zubna pasta	Pro-Argin™

## **8. PRIRODNA SREDSTVA ZA REMINERALIZACIJU**



Porastom ekološki prihvatljivijih proizvoda na tržištu, došlo je do pojave prirodnih remineralizacijskih sredstava u zubnim pastama i sličnim oralno higijenskim proizvodima. Jedna od istraženih aktivnih tvari je ekstrakt šiške kineskog ruja (*Galla chinensis*) (42). Iako nije potpuno jasno, pretpostavlja se da je za mehanizam zaslužna polifenolna skupina koja stabilizira organski matriks i blokira difuzijske puteve čime se smanjuje demineralizacija (11).

Od ostalih prirodnih proizvoda slične remineralizacijske efekte imaju hesperidin i guma arabica. Guma arabica ima visoke koncentracije kalcija i bez dodatnih remineralizacijskih sredstava postiže uspješnu remineralizaciju 30 minutnim žvakanjem poslije jela (43).

Potrebna su kemijske standardizacije ovih proizvoda, a potom i klinička istraživanja kako bi se zaista utvrdio njihov remineralizacijski potencijal.

## **9. SISTEMI ZA BIOMIMETIČKU REMINERALIZACIJU**

Zbog svojstava većine remineralizacijskih sredstava uključujući i fluora, da repariraju demineraliziranu caklinu spontanom formiranjem kristala, nastao je pokušaj prave regeneracije caklinskih defekata biomimetičkom remineralizacijom. Sistemi za biomimetičku remineralizaciju pokušavaju imitirati prirodnu amelogenezu. U amelogenezi, ameloblasti koji su prisutni samo za vrijeme mineralizacije, otpuštaju proteinski matris koji biva mineraliziran pomoću kalcijfosfatnih kristala. Međutim, zrela caklina je acelularna zbog čega postmaturacijska reparacija tog oblika nije moguća. To je navelo znanstvenike na sintezu spojeva koji bi, poput amelogenina i sličnih proteina, služili kao mreža u prihvaćanju iona, što bi potencijalno dovelo do pravilnijih, a time i acidorezistentnijih kristala. Nedostatak biomimetičke remineralizacije je oslanjanje na postojeće rezervoare kalcija i fosfata, što je ograničavajući faktor kad je riječ o visokorizičnim skupinama kojima su navedene zalihe iona teško dostupne uslijed hiposalivacije (11). Na kraju ovog poglavlja nalazi se Tablica 3. s primjerima proizvoda s inkorporiranim biomimetičkim tehnologijama.

### **9.1 Dentinofosfoprotein izvedeni 8DSS peptidi**

Dentinski fosfoprotein (DPP), najbrojnija je komponentna ekstracelularnog matriksa u dentinu i ima važnu ulogu u razvojnoj mineralizaciji (44). Imitirajući humani DPP, sintetiziran je peptid od 8 ponavljajućih sekvenci aspartat-serin-serin (8DSS). 8DSS peptidi karakterizirani su velikim afinitetom prema kalcijevim i fosfatnim ionima. Dodatno, zbog laboratorijske sinteze nemaju alergijska i imunogenična svojstva (11). U in vitro istraživanju, 8DSS je remineralizirao demineraliziranu caklinu i poboljšao njena mehanička svojstva pritom stvarajući kristale pravilnije morfološke građe (45). Zasad nema komercijalnih proizvoda s 8DSS-om niti kliničkih istraživanja koji dokazuju njegovu učinkovitost. Predviđa se da će klinička istraživanja pokazati poteškoće njegova korištenja zbog enzimatskog razlaganja u oralnom okolišu ili pak povećanog stvaranja kamenca zbog visokog afiniteta prema ionima kalcija i fosfata (11).

### **9.2 P11-4 peptidi**

P11-4 naziv je za monomerni peptid od 11 aminokiselina. Otkriveno je da u visoko ionski aktivnom i kiselom okolišu stvara trodimenzionalnu fibrilarnu strukturu s visokim afinitetom prema kalcijevim ionima (46). Svojstvom niske viskoznosti P11-4 prodire u dubinu lezije i uspješno remineralizira rane karijesne lezije na okluzalnim i aproskimalnim plohama. Dokazano je da ima sinergističko djelovanje s fluorom što može biti rješenje za ugrožene skupine kojima slina ne može samostalno remineralizirati lezije (47).

### **9.3 Leucinom bogati amelogeninski peptidi**

Odlična alternativa humanom amelogeninu pokazao se amelogeninski peptid bogat leucinima građen od 56 aminokiselina. Iako je nekoliko istraživanja pokazalo učinkovitu remineralizaciju u in vitro uvjetima, biomimetičku rekonstrukciju cakline i linearnu mineralizaciju duž c osovine kristala, remineralizacija ovim peptidima traje predugo da bi bila od kliničkog značaja (48).

### **9.4 Poli(amidni amin) dendrimeri**

Slični amelogeninskim peptidima poli(amidni amin) dendrimeri (PAMAM) pokazali su remineralizacijski efekt, ali i dalje s manjim kliničkim značajem zbog dugotrajnosti procesa (49).

### **9.5 Nanohidroksiapatit**

Nanohidroksiapatit (nHA) jedan je od najbiokompatibilnijih i bioaktivnih materijala koji je u usporedbi s nativnim kristalima apatita slične morfologije, strukture i kristalinizacije. Osim što se uspješno veže za kristale hidroksiapatita, dokazano je dugotrajno zadržavanje nHA i na strukturama biofilma i plaka. U jednoj je studiji pronađeno da u prisutstvu biofilma otopina nHA ima osmerostruko veće otpuštanje kalcijevih iona od fluoridnih pripravaka (50). Istovremeno nHA služi kao zaliha iona kalcija i fosfata što potencijalno produžuje remineralizacijski učinak.

U in vitro istraživanjima s cikličkim pH izmjenama na caklini, nHA uspješno je remineralizirao duboke defekte, a u nekim je pokazao čak i superiornije djelovanje u usporedbi s fluornim preparatima (51,52).

Iako su proizvodi s nHA dostupni od 80tih godina prošlog stoljeća i izvršene su brojne studije, potpuna remineralizacija incijalnih karijesnih lezija i dalje nije postignuta. Tome doprinosi slaba topljivost kristala u neutralnim uvjetima. Kako bi prevagnuli spomenuti nedostatak provedene su studije u kojima se istraživao remineralizacijski učinak kisele otopine nHA i takva je otopina bila uspješnija u remineralizaciji od one neutralne pH vrijednosti (50). Drugi nedostatak primjene nHA u remineralizacijskim sredstvima je svojstvo aglomeracije s povećanjem koncentracije nHA. Trenutno je poznato da 10 % koncentracije nHA ima najmanje aglomeracijske efekte i najveći remineralizacijski učinak iako mu koncentracije u dostupnim proizvodima sežu od 5 do 20 % (53).

Dok se nHA već nekoliko godina koristi u parodontologiji i oralnoj kirurgiji, restorativni materijali poput SIC s mogućnošću otpuštanja remineralizacijskih iona još uvijek su u fazi istraživanja.

Tablica 3. Proizvodi za održavanje oralne higijene s biomimetičkim remineralizacijskim sredstvima.

Remineralizacijsko sredstvo	Tip preparata	Komercijalni naziv
8DSS peptidi	Nije dostupan	Nije dostupan
P11-4 peptidi	Zubna pasta, gel, vodica za ispiranje, žvakače gume	Curodont™ Repair/ Curodont™ Protect
Leucinom bogati amelogeninski peptidi	Nije dostupan	Nije dostupan
Poli(amido amin)dendrimeri	Nije dostupan	Nije dostupan
EAER	Nije dostupan	Nije dostupan
Nanohidroksiapatit	Zubna pasta, vodica za ispiranje	Apagard™, Desensin, Ultradex®, Rename1™

## **10. OSTALI MATERIJALI I POSTUPCI**

Oralni antiseptici i umjetni zaslađivači izravno ne potiču procese remineralizacije, međutim, stvaraju povoljne uvjete u oralnoj šupljini inhibirajući rast bakterija i stimulirajući stvaranje sline.

### **10.1 Klorheksidin**

Molekule antiseptika, klorheksidina, pozitivno su nabijene, čime iskazuju snažan afinitet prema negativno nabijenim molekulama staničnih membrana, ponajviše membrana streptokoka i laktobacila. Vežući se za membrane, remeti se stanični metabolizam bakterija i ostvaruje baktericidan učinak. Dugo se zadržava na sluznici i površini zuba, čime ostvaruje produljeno djelovanje (4).

### **10.2 Ksilitol**

Ksilitol iz skupine polialkohola prirodni je šećerni alkohol često korišten kao sladilo. Remineralizacijski učinak otkriven je 1975.g kada počinje njegova primjena u raznim preparatima za održavanje oralne higijene.

Kao i ostali iz te skupine, ksilitol stvara komplekse s kalcijem i ostalim polivalentnim ionima. Djeluje na mitohondrije *Streptococcus mutans* bakterija interferirajući s njihovim glikolitičkim procesom, čime je smanjena proizvodnja kiseline, a ujedno poremećen je i rast i razvoj tih bakterija (3). Stabilizira kalcij u otopini, međutim, ovo se događa tek pri visokim vrijednostima pH, što umanjuje njegov remineralizacijski potencijal. Proučavajući remineralizacijski učinak ksilitola s drugim remineralizacijskim tvarima, otkriven je sinergistički učinak s fluorom i CPP-om (54).

Ksilitol se danas najviše koristi u vidu žvakaćih guma, a možemo ga pronaći u dražejima i zubnim pastama. Žvakanje žvakaćih guma s ksilitolom ili u kombinaciji ksilitola s klorheksidinom znatno pospješuje oralno zdravlje u vidu snižavanja indeksa plaka i upale gingivinih tkiva (3).

### **10.3 Ozon**

Ozon je ciklička visokoreaktivna molekula sastavljena od tri atoma kisika. Molekule ozona se raspadaju uz oslobađanje aktivnog kisika čime se stvara kinetička energija potrebna za razaranje stanične stijenke bakterije. Time pokazuje baktericidan, a dokazan je i virucidni i fungicidni učinak. Terapija početnih karijesnih lezija obuhvaća površinsko tretiranje ozonom uz primjenu remineralizacijskih sredstava. Stimulira remineralizaciju inicijalne karijesne lezije periodu od 6 do 8 tjedana poslije tretmana (55).

#### **10.4 Električki ubrzana i pojačana remineralizacija**

S ciljem restauracije inicijalne karijesne lezije cijelom njenom dubinom razvijena je nova tehnologija električki ubrzane remineralizacije (EAER) koja ionoforezom ubrzava protok iona. Iako ne pruža pravu biomimetičku regeneraciju putem ugradnje iona, EAER remineralizira kristale hidroksiapatita u nativno stanje na mikroskopskoj razini (56). Potrebno je još vremena da se ova metoda učini dostupnijom za korištenje u stomatološkim ambulantama.



## **11. RESTORATIVNI MATERIJALI S REMINERALIZACIJSKIM UČINKOM**

Uporaba materijala za trajne restauracije s mogućnošću otpuštanja remineralizacijskih sredstava smanjuje incidenciju nastanka sekundarnog karijesa oko restaurirane lezije i omogućuje remineralizaciju podliježećeg dentina. Sekundarni karijes oko restaurativne lezije veliki je problem u restorativnoj medicini. U jednoj je analizi otkriveno je tijekom razdoblja od 10 godina najčešći razlog gubitka polovice restauriranih lezija bio sekundarni karijes (57).

Zadnjih nekoliko godina uložen je velik napor u osmišljavanju odgovarajuće formulacije kako bi bila uz remineralizacijska, zadovoljena estetska i mehanička svojstva.

### **11.1 Restorativni materijali s mogućnošću otpuštanja fluora**

Među dostupnim bioaktivnim materijalima u najvećem broju nalazimo one s mogućnošću otpuštanja fluora. Sadržaj fluora u restorativnim materijalima trebao bi biti što veći, a da pritom nema negativnog učinka u vidu slabljenja mehaničkih svojstva materijala ili degradacije ispuna. Otpuštanje floridnih spojeva po postavljanju restorativnog materijala poželjno je jer će se smanjiti djelovanje zaostalih bakterija unutar restaurirane lezije.

Sposobnost disocijacije fluoridnih iona ovisi o matrici materijala, načinu stvrdnjavanja istog i udjelu samih iona u materijalu. Također, ono ovisi i o okolišnim čimbenicima kao što je sastav i pH sline, plaka i pelikule. Što je pH vrijednost niža, veće su šanse za disocijaciju iona.

Ovisno o količini otpuštenih fluoridnih iona, materijale može podijeliti na slijedeći način (58):

1. Materijali s visokom mogućnošću otpuštanja fluorida: konvencionalni i smolom modificirani SIC
2. Materijali s umjerenom mogućnošću otpuštanja fluorida: kompomeri, giomeri
3. Materijali s niskom mogućnošću otpuštanja fluorida: kompoziti i amalgami s dodatkom fluorida
4. Materijali bez mogućnosti otpuštanja fluorida: kompoziti i amalgami bez dodatka fluorida

#### **11.1.1 Staklenoinomerni cementi**

Staklenoinomerni cementi (SIC) jedni su od prvih bioaktivnih materijala. Sastavljeni su od silikatnog stakla s česticama F i poliakrilne kiseline, a stvrdnjavaju se pomoću acidobazne reakcije

između komponenata. Imaju izvrsna biokompatibilna svojstva, svojstva adhezije na zub, minimalno oštećuju pulpu i sposobnost otpuštanja fluora omogućuje antikariogenu aktivnost (58).

Većina SIC u prvih 24 sata od primjene pokazuje intenzivni učinak otpuštanja fluorida ili tzv. burst effect. Takvo početno intenzivno otpuštanje fluorda može imati veliki pozitivni učinak jer potencijalno smanjuje djelovanje bakterija zaostalih u dentinu nakon restauracije. Sa stvrdnjavanjem materijala, prestaje otapanje čestica stakla, a time i otpuštanje fluorida. Koncentracije variraju od 5 do 155 ppm ovisno o tipu SIC (59). Tako metalom ojačani SIC po sastavu sadrže manje F pa ga manje i otpuštaju. Nakon 10 do 20 dana mnogi testirani SIC dostižu plato u otpuštanju F (60).

Naknadno otpuštanje fluoridnih iona moguće je difuzijom kroz pore i napunkline cementa. Ovi materijali imaju svojstvo ponovnog punjenja fluoridima izvana, tzv. recharge effect. SIC materijali ujedno su i oni kojima je svojstvo ponovnog punjenja fluoridima najveće jer vrijedi načelo da materijal veže više fluora ako ga inicijalno više otpušta (58).

U slučaju dodataka poput CPP-ACP-a ili bioaktivnog stakla, otpuštanje fluora bilo je veće u usporedbi s konvencionalnim SIC (61).

SIC se često koristi u prevenciji kao materijal za pečaćanje fisura i jamica. U usporedbi s kompozitnim materijalima, SIC duže otpuštaju fluoridne ione i preporučuju se u uvjetima gdje nije moguće postići suho radno polje. Dodatno, staklonoionomerni cementi pokazali su četiri puta veću sposobnost u prevenciji karijesa jer zaostaju u fisurama čak i kada je većina materijala trošenjem izgubljena (62).

APF i druge zakiseljene fluoridne preparate u SIC treba izbjegavati jer zbog niskog pH mogu uzrokovati degradaciju restauracije (58).

### **11.1.2 Modificirani staklonoionomerni cementi**

Smolom modificirani SIC nastali su miješanjem metakrilata u poliakrilnu kiselinu. Utjecaj otpuštanja fluorida u tim cementima ovisi o formiranju kompleksa fluoridnih komponenti i njihove interakcije s poliakrilnom kiselinu te o tipu i količini smole potrebne za polimerizaciju (63). U in vitro studijama, tijekom perioda od 1 do 2,7 godina, pokazali su otpuštanje malih količina fluora u usporedbi s konvencionalnim SIC (64).

Kompoziti modificirani polikiselinama ili kompomeri, nemaju inicijalni „burst effect“, ali koncentracije otpuštenih fluoridnih iona ostaju iste tijekom vremena. Razlog tomu je snažna veza i/ili manjak hidrofilnog matrika kompozitne smole. Određena istraživanja pokazala su da je nakon godinu dana gotovo jednaka količina otpuštenih iona iz kompomera ili SIC-a (65).

Giomeri su nastali kao hibridni materijali kompozitnih smola i SIC-a. Odlikuju se dobrom estetikom, lakim poliranjem i mehaničkim svojstvima sličnih kompozitnim materijalima. Posjeduju svojstvo primanja i otpuštanja F iona i ono je veće nego u kompozita i kompomera (66). Međutim, nedostaje im inicijalni „burst effect“ zbog čega SIC materijali u smislu remineralizacije i dalje zauzimaju prvo mjesto.

### **11.1.3 Kompozitni materijali**

Kompoziti omogućuju direktne restauracije i odlikuju se odličnim mehaničkim i estetskim svojstvima što ga čini najčešće korištenim restorativnim materijalom (67). Novije generacije kompozitnih materijala u sastavu punila sadrže fluoridne ione.

Nekoliko faktora utječe na njihovo otpuštanje fluora. To su koncentracija fluora, tip i veličina čestica punila, tip smole, tretman silanom i poroznost materijala. Koncentracija otpuštenog fluora raste kako se povećavaju hidrofilnost i acidična svojstva polimerne matrice. Dodatno, ono ovisi i o omjeru prašina- tekućine, procesu miješanja, vremenu stvrdnjavanja, radnom vremenu i oblicima pohrane (58).

Razlozi neuspjeha u restorativnim procesima smolastim materijalima leži u odgođenoj hidrolizi unutar smola-dentin-kolegen hibridnoj zoni zbog formiranja slobodne vode i enzimatske razgradnje kolegana unutar restoracije ili na njenim rubovima zbog ponovne aktivacije metaloproteinaza (67).

Posredni remineralizacijski učinak kompozita preko antibakterijskog učinka dobro je istražen i već se neko vrijeme u sastavu takvih kompozita mogu naći srebrovi i cinkovi ioni (68).

Kompozitne se smole, uz SIC materijale, također koriste u pečačenju fisura i jamica. Indicirani su uvjetima gdje je moguće postići suho radno polje. Za razliku od SIC-a kompozitne smole manje su viskoznosti što im omogućava dublje prodiranje i retencija materijala je dugotranija nego što je to slučaj pečačenja s SIC materijalima (69).

## 11.2 Materijali s nanotehnologijom

Moderna stomatologija prati trendove razvoja nanotehnologije koja nosi nekoliko prednosti. Odnos površine u odnosu na masu biofilma je povoljan, nano materijali imaju dobar stupanj hidrofobnosti i odnos površinskog naboja prema biofilmu i uz to, imaju mogućnost apsorpcije iona poput fluoridnih i drugih iona (70).

Remineralizirajući pristup nanotehnologije u razvoju kompozitnih materijala temelji se na uvođenju nanočestica kalcijfosfata, CaF ili HA u sastav punila. Kompozit sa nanočesticama ACP-a u sastavu, pokazao je 4 puta veću sposobnost remineralizacije u odnosu na kompozit koji otpušta fluoridne ione (71). Druga formulacija nanokompozita s česticama CaF imala je učinke remineralizacije usporedive s učincima konvencionalnih SIC i smolom modifikiranim SIC (72).

Međutim, iako imaju dobre remineralizacijske učinke, još uvijek je nejasno kakva ima je klinička uporaba jer neki od njih, poput kompozita s nanočesticama HA, trenutno posjeduju nedostatak od dugog radnog vremena (73).



Inicijalne karijesne lezije prvi su klinički znak narušene homeostaze u oralnoj šupljini. Neka istraživanja ukazuju da je prevalencija početnih karijesnih lezija čak veća od kavitiranih (74). S time se povećava odgovornost stomatologa u detektiranju takve lezije i odgovarajućem terapijskom postupku.

Remineralizacija predstavlja jednostavno i bezbolno rješenje za zbrinjavanje inicijalnih karijesnih lezija. Osim pravovremene dijagnostike bitni su laka dostupnost sredstava i pacijentova volja za provođenjem temeljite oralne higijene. Iako stomatolog može potaknuti remineralizaciju profesionalnim sredstvima, pacijent je taj koji mora održavati oralnu higijenu. Zadaća stomatologa jest educirati pacijenta o dostupnim remineralizacijskim sredstvima i ukazati mu na njihovu važnost.

Tehnologija napreduje i dostupan je širok spektar različitih remineralizacijskih sredstava. Oni ostvaruju remineralizacijski učinak samostalno ili u sinergizmu s fluorom. Zahvaljujući primjeni fluora u sredstvima za održavanje higijene, zadnjih nekoliko desetljeća postignut je pad u prevalenciji karijesa. Međutim, u posljednje je vrijeme primjećen plato u incidenciji karijesa usprkos brojnim, u međuvremenu osmišljenim dodacima za održavanje higijene poput vodica za ispiranje, raznih tipova konaca, interdentalnih četkica i dr. Pretpostavlja se da je razlog tomu porast u konzumaciji zašćerenih proizvoda što predstavlja prepreku u borbi protiv karijesa jer znači da dosadašnji načini preventivne i interceptivne stomatologije modernom načinom života, više nisu dovoljni.

Stoga, znanstvena zajednica osmišljava nove sisteme remineralizacije kako bi se prevagnuli nedostaci remineralizacije fluorom i kako bi uspješnost u zaustavljanju karijesnih lezija bila što veća. Među dosad navedenim remineralizacijskim sredstvima najveću uspješnost pokazuju kalcij fosfatni spojevi, a biomimetička remineralizacija tek je na svojim počecima.

Ono što otežava utvrđivanje remineralizacijskog učinka pojedinog sredstva i njegovu usporedbu s fluorom je raznolikost protokola između istraživanja, a s druge strane klinička istraživanja nisu uvijek dostupna.

Slična problematika postoji i kod restorativnih materijala s remineralizacijskim učinkom. Njihovim djelovanjem smanjuje se mogućnost sekundarnog karijesa i produžuje se trajnost

restauracije. Uvođenjem remineralizacijskih sredstava mehanička i estetska svojstva ne smiju biti kompromitirana što otežava remineralizacijski pristup restorativnim materijalima.



## **13. ZAKLJUČAK**

Remineralizacija je normalno prisutan biološki proces na površini zubne cakline. Fluor je i dalje zlatni standard među remineralizacijskim sredstvima i primjenjuje se putem preparata za održavanje oralne higijene. Iako je incidencija karijesa u zadnjih par desetljeća drastično pala, upravo zahvaljujući fluornim preparatima, noviji podaci ukazuju na njegovu nedostatnu učinkovitost u uvjetima povećane konzumacije šećera. Mnogobrojnim prehrambenim proizvodima raste udio šećera pa česti kariogeni napadaji u oralnoj šupljini, polako postaje naša svakodnevnica. Inicijalna karijesna lezija je prvi znak narušene oralne ravnoteže i reverzibilna je pojava. Pravovremenim uočavanjem i neinvazivnom terapijom topikalnom remineralizacijom, lezija se deaktivira, a zubna caklina postaje rezistentnija na djelovanje kiselina. U posljednje se vrijeme mogu pronaći i drugi remineralizacijski agenti u preparatima za održavanje oralne higijene koji zamjenjuju ili nadopunjuju djelovanje fluora. Djeluju povećanom precipitacijom iona ili rekristalizacijom nativnih HA kristala. Iako su klinička istraživanja o njihovoj učinkovitosti limitirana, in vitro studije pokazuju veliki potencijal. Remineralizacijska sredstva mogu se ugraditi u restorativne materijale na taj način sprječavajući nastanak sekundarnog karijesa. Međutim, potrebno je očuvati njihova estetska i mehanička svojstva što produžuje vrijeme od osmišljavanja proizvoda do njegove kliničke upotrebe.

## **14. LITERATURA**

1. Listl S, Galloway J, Mossey P, Marcenes W. Global Economic Impact of Dental Diseases. *J Dent Res.* 2015;94(10):1355-61.
2. Vos T, Abajobir A, Abate K, Abbafati C, Abbas K, Abd-Allah F et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;16;390(10100):1211-59.
3. Fejerskov O, Nyvad B, Kidd E, editors. *Dental caries. The disease and its clinical management*, 3rd ed. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell; 2015.
4. Zaura-Arite E, van Marle J, ten Cate J. Confocal Microscopy Study of Undisturbed and Chlorhexidine-treated Dental Biofilm. *J. Dent. Res.* 2001;80(5):1436-40.
5. Hegde MN, Sajjani AR. Salivary Proteins-A Barrier on Enamel Demineralization: An in vitro Study. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2017;10(1):10-3.
6. Schlesinger D, Hay D. Complete covalent structure of a proline-rich phosphoprotein, PRP-2, an inhibitor of calcium phosphate crystal growth from human parotid saliva. *Int. J. Pept. Protein Res.* 2009;27(4):373-9.
7. West N, Joiner A. Enamel mineral loss. *J Dent.* 2014;42:2-11.
8. Šegović S, Miletić IK. Dijagnostika karijesnih lezija. *Hrvatski stomatološki vjesnik.* 2006;13(2):17-9.
9. Lussi A, Hibst R, Paulus R. DIAGNOdent: An Optical Method for Caries Detection. *J Dent Res.* 2004;83(1):80-3.
10. Van der Veen M, Mattousch T, Boersma J. Longitudinal development of caries lesions after orthodontic treatment evaluated by quantitative light-induced fluorescence. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007;131(2):223-8.
11. Philip N. State of the Art Enamel Remineralization Systems: The Next Frontier in Caries Management. *Caries Res.* 2018;53(3):284-95.
12. Ball I. The 'fluoride syndrome': occult caries?. *Br Dent J.* 1986;160(3):75-6.
13. Santos A, Oliveira B, Nadanovsky P. Effects of Low and Standard Fluoride Toothpastes on Caries and Fluorosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Caries Res.* 2013;47(5):382-90.
14. ten Cate JM. Models and role models. *Caries Res.* 2015;49(Suppl 1):3-10.

15. Tanaka M, Kadoma Y. Comparative reduction of enamel demineralization by calcium and phosphate in vitro. *Caries Res.* 2000;34(3):241-5.
16. Vogel GL. Oral fluoride reservoirs and the prevention of dental caries. *Monogr Oral Sci.* 2011;22:146-57.
17. Agustsdottir H, Gudmundsdottir H, Eggertsson H, et al. Caries prevalence of permanent teeth: a national survey of children in Iceland using ICDAS. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2010;38(4):299-309.
18. Zimmer S, Jahn KR, Barthel CR. Recommendations for the use of fluoride in caries prevention. *Oral health & preventive dentistry.* 2003;1(1):45-51.
19. Griffin SO, Jones K, Tomar SL. An economic evaluation of community water fluoridation. *J Public Health Dent.* 2001;61(2):78-86.
20. Strontium ion can significantly decrease enamel demineralization and prevent the enamel surface hardness loss in acidic environment. *J Formos Med Assoc.* 2019;118(1):39-49.
21. Amaechi B. Remineralization Therapies for Initial Caries Lesions. *Curr Oral Health Rep.* 2015;2(2):95-101.
22. Rao A, Malhotra N. The role of remineralizing agents in dentistry: a review. *Compend Contin Educ Dent.* 2011;32(6):26-36.
23. Shen P, Manton DJ, Cochrane NJ, et al. Effect of added calcium phosphate on enamel remineralization by fluoride in a randomized controlled in situ trial. *J Dent.* 2011;39(7):518-25.
24. 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.
25. Karlinsey RL, Pfarrer AM. Fluoride plus functionalized  $\beta$ -TCP: a promising combination for robust remineralization. *Adv Dent Res.* 2012;24(2):48-52.
26. Lynch E, Brauer DS, Karpukhina N, Gillam DG, Hill RG. Multi-component bioactive glasses of varying fluoride content for treating dentin hypersensitivity. *Dent Mater.* 2012;28(2):168-78.
27. Vahid Golpayegani M, Sohrabi A, Biria M, Ansari G. Remineralization Effect of Topical NovaMin Versus Sodium Fluoride (1.1%) on Caries-Like Lesions in Permanent Teeth. *J Dent (Tehran).* 2012;9(1):68-75.

28. Reynolds EC. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: the scientific evidence. *Adv Dent Res.* 2009;21(1):25-9.
29. Bailey DL, Adams GG, Tsao CE, et al. Regression of post-orthodontic lesions by a remineralizing cream. *J Dent Res.* 2009;88(12):1148-53.
30. Taleb HS, Rashed M, El-Bardissy A, Alshaibah WB. Comparison of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and fluoride gel in remineralization of demineralized human enamel surfaces. *Indian J Dent.* 2012;3(2):53-7.
31. Bröchner A, Christensen C, Kristensen B, et al. Treatment of post-orthodontic white spot lesions with casein phosphopeptide-stabilised amorphous calcium phosphate. *Clin Oral Investig.* 2011;15(3):369-73.
32. Beerens MW, van der Veen MH, van Beek H, ten Cate JM. Effects of casein phosphopeptide amorphous calcium fluoride phosphate paste on white spot lesions and dental plaque after orthodontic treatment: a 3-month follow-up. *Eur J Oral Sci.* 2010;118(6):610-7.
33. Tung MS, Eichmiller FC. Amorphous calcium phosphates for tooth mineralization. *Compend Contin Educ Dent.* 2004;25(9 Suppl 1):9-13.
34. Papas A, Russell D, Singh M, Kent R, Triol C, Winston A. Caries clinical trial of a remineralising toothpaste in radiation patients. *Gerodontology.* 2008;25(2):76-8.
35. Takeshita EM, Danelon M, Castro LP, Cunha RF, Delbem AC. Remineralizing Potential of a Low Fluoride Toothpaste with Sodium Trimetaphosphate: An in situ Study. *Caries Res.* 2016;50(6):571-8.
36. Fujimoto Y, Iwasa M, Murayama R, Miyazaki M, Nagafuji A, Nakatsuka T. Detection of ions released from S-PRG fillers and their modulation effect. *Dent Mater J.* 2010;29(4):392-7.
37. Ito S, Iijima M, Hashimoto M, Tsukamoto N, Mizoguchi I, Saito T. Effects of surface pre-reacted glass-ionomer fillers on mineral induction by phosphoprotein. *J Dent.* 2011;39(1):72-9.
38. Rosenblatt A, Stamford TC, Niederman R. Silver diamine fluoride: a caries "silver-fluoride bullet". *J Dent Res.* 2009;88(2):116-25.

39. Chu CH, Lo EC, Lin HC. Effectiveness of silver diamine fluoride and sodium fluoride varnish in arresting dentin caries in Chinese pre-school children. *J Dent Res.* 2002;81(11):767-70.
40. Mainwaring P, J, Naylor M, N: A Four-Year Clinical Study to Determine the Caries-Inhibiting Effect of Calcium Glycerophosphate and Sodium Fluoride in Calcium Carbonate Base Dentifrices Containing Sodium Monofluorophosphate. *Caries Res* 1983;17:267-76.
41. ten Cate JM, Cummins D. Fluoride toothpaste containing 1.5% arginine and insoluble calcium as a new standard of care in caries prevention. *J Clin Dent.* 2013;24(3):79-87.
42. Cheng L, Li J, Hao Y, Zhou X. Effect of compounds of *Galla chinensis* and their combined effects with fluoride on remineralization of initial enamel lesion in vitro. *J Dent.* 2008;36(5):369-73.
43. Leach SA, Lee GT, Edgar WM. Remineralization of artificial caries-like lesions in human enamel in situ by chewing sorbitol gum. *J Dent Res.* 1989;68(6):1064-8.
44. Hao J, Zou B, Narayanan K, George A. Differential expression patterns of the dentin matrix proteins during mineralized tissue formation. *Bone.* 2004;34(6):921-32.
45. Yang Y, Lv XP, Shi W, et al. 8DSS-promoted remineralization of initial enamel caries in vitro. *J Dent Res.* 2014;93(5):520-4.
46. Kirkham J, Firth A, Vernals D, et al. Self-assembling peptide scaffolds promote enamel remineralization. *J Dent Res.* 2007;86(5):426-30.
47. Kind L, Stevanovic S, Wuttig S, et al. Biomimetic Remineralization of Carious Lesions by Self-Assembling Peptide. *J Dent Res.* 2017;96(7):790-7.
48. Mukherjee K, Ruan Q, Liberman D, White SN, Moradian-Oldak J: Repairing human tooth enamel with leucine-rich amelogenin peptide-chitosan hydrogel. *J Mater Res* 2016; 31:556–63.
49. Chen L, Yuan H, Tang B, Liang K, Li J. Biomimetic remineralization of human enamel in the presence of polyamidoamine dendrimers in vitro. *Caries Res.* 2015;49(3):282-90.
50. Zhang M, He LB, Exterkate RA, et al. Biofilm layers affect the treatment outcomes of NaF and Nano-hydroxyapatite. *J Dent Res.* 2015;94(4):602-7.
51. Huang S, Gao S, Cheng L, Yu H. Remineralization potential of nano-hydroxyapatite on initial enamel lesions: an in vitro study. *Caries Res.* 2011;45(5):460-8.

52. Krishnan V, Bhatia A, Varma H. Development, characterization and comparison of two strontium doped nano hydroxyapatite molecules for enamel repair/regeneration. *Dent Mater.* 2016;32(5):646-59.
53. Najibfard K, Ramalingam K, Chedjieu I, Amaechi BT. Remineralization of early caries by a nano-hydroxyapatite dentifrice. *J Clin Dent* 2011;22:139-43.
54. Shen P, Cai F, Nowicki A, Vincent J, Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *J Dent Res.* 2001;80(12):2066-70.
55. Nogales CG, Ferrari PH, Kantorovich EO, Lage-Marques JL. Ozone therapy in medicine and dentistry. *J Contemp Dent Pract.* 2008;9(4):75-84.
56. Pitts NB, Wright JP. Reminova and EAER: Keeping Enamel Whole through Caries Remineralization. *Adv Dent Res.* 2018;29(1):48-54.
57. Hicks MJ, Flaitz CM. Resin-modified glass-ionomer restorations and in vitro secondary caries formation in coronal enamel. *Quintessence Int.* 2000;31(8):570-8.
58. Wiegand A, Buchalla W, Attin T. Review on fluoride-releasing restorative materials-- fluoride release and uptake characteristics, antibacterial activity and influence on caries formation. *Dent Mater.* 2007;23(3):343-62.
59. Attar N, Onen A. Fluoride release and uptake characteristics of aesthetic restorative materials. *J Oral Rehabil.* 2002;29(8):791-8.
60. DeSchepper EJ, Berr EA 3rd, Cailleteau JG, Tate WH. A comparative study of fluoride release from glass-ionomer cements. *Quintessence Int.* 1991;22(3):215-9.
61. Yli-Urpo H, Vallittu PK, Närhi TO, Forsback AP, Väkiparta M. Release of silica, calcium, phosphorus, and fluoride from glass ionomer cement containing bioactive glass. *J Biomater Appl.* 2004;19(1):5-20.
62. Locker D, Jokovic A, Kay EJ. Prevention. Part 8: The use of pit and fissure sealants in preventing caries in the permanent dentition of children. *Br Dent J.* 2003;195(7):375-8.
63. Tjandrawinata R, Irie M, Suzuki K. Marginal gap formation and fluoride release of resin-modified glass-ionomer cement: effect of silanized spherical silica filler addition. *Dent Mater J.* 2004;23(3):305-13.



64. Williams JA, Billington RW, Pearson GJ. A long term study of fluoride release from metal-containing conventional and resin-modified glass-ionomer cements. *J Oral Rehabil.* 2001;28(1):41-7.
65. Asmussen E, Peutzfeldt A. Long-term fluoride release from a glass ionomer cement, a compomer, and from experimental resin composites. *Acta Odontol Scand.* 2002;60(2):93-7.
66. Gordan VV, Mondragon E, Watson RE, Garvan C, Mjör IA. A clinical evaluation of a self-etching primer and a giomer restorative material: results at eight years. *J Am Dent Assoc.* 2007;138(5):621-7.
67. Ferracane JL. Resin composite--state of the art. *Dent Mater.* 2011;27(1):29-38.
68. Cheng L, Weir MD, Xu HH, et al. Antibacterial amorphous calcium phosphate nanocomposites with a quaternary ammonium dimethacrylate and silver nanoparticles. *Dent Mater.* 2012;28(5):561-72.
69. Simonsen RJ. Pit and fissure sealant: Then, now, and next steps. *J Public Health Dent.* 2004;64:17-22.
70. Allaker RP. The use of nanoparticles to control oral biofilm formation. *J Dent Res.* 2010;89(11):1175-86.
71. Zhao J, Liu Y, Sun WB, Yang X. First detection, characterization, and application of amorphous calcium phosphate in dentistry. *J. Dent. Sci.* 2012;7(4):316-23.
72. Xu HH, Moreau JL, Sun L, Chow LC. Strength and fluoride release characteristics of a calcium fluoride based dental nanocomposite. *Biomaterials.* 2008;29(32):4261-7.
73. Wang QS, Wang Y, Li R, Zhao MM, Sun JJ, Gao Y. Effects of Light-Initiation Agent on Mechanical Properties of Light-Cured Nano-Hydroxyapatite Composite for Dental Restoration. *Appl. Mech. Mater.* 2011;138–139:1012–6.
74. Ismail AI, Brodeur JM, Gagnon P, et al. Prevalence of non-cavitated and cavitated carious lesions in a random sample of 7-9-year-old schoolchildren in Montreal, Quebec. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1992;20(5):250-5.



Ivana Maretić rođena je 02.02.1993. godine u Puli. Nakon završene osnovne škole upisuje I.gimnaziju u Osijeku. Po završetku srednjoškolskog obrazovanja upisuje preddiplomski studij biologije na Odjelu za biologiju u Osijeku Sveučilišta J.J.Strossmayera. Stjecanjem titule prvostupnika biologije, 2014.godine upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija volontira u privatnoj stomatološkoj ordinaciji i na Stomatološkom fakultetu, aktivno sudjeluje na studentskim kongresima i akademske godine 2018./2019. biva nagrađena rektorovom nagradom za individualni znanstveni i umjetnički rad pod nazivom: „Način i kvaliteta vođenja stomatološke dokumentacije u Republici Hrvatskoj i mogućnosti njezine upotrebe u forenzičke svrhe“.