

Slina i Karijes

Dujmenović, Valentino

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:127:194923>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-06**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Valentino Dujmenović

SLINA I KARIJES

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2024.

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

Mentor rada: prof. dr. sc. Sanja Šegović, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Maja Matković, profesorica hrvatskog jezika i književnosti

Lektor engleskog jezika: Tamara Tolnauer Ackermann, profesorica engleskog jezika

Rad sadrži: 38 stranica

0 slika

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

Hvala mojoj mentorici prof.dr.sc Sanji Šegović na uloženom vremenu, savjetima i angažiranosti tijekom izrade ovog rada.

Hvala mojoj Evi na podršci, razumijevanju, strpljenju i motivaciji.

Hvala mojoj obitelji na pomoći i podršci tijekom cijelog studiranja.

SLINA I KARIJES

Sažetak

Slina je tjelesna tekućina koju u usnu šupljinu luče žlijezde slinovnice potaknute mehaničkim i kemijskim podražajima. Postoje tri velika para žlijezda slinovnica, parotidne, submandibularne i sublingvalne te njihovom aktivnošću upravlja autonomni živčani sustav. Slina regulira proces demineralizacije i potiče remineralizaciju te ima zaštitno djelovanje koje ostvaruje svojim funkcijama. Jedna je od njih puferska aktivnost sline koja joj regulira pH vrijednost i vraća ju na početne vrijednosti nakon njezina pada i stvaranja kiselih uvjeta. Oralni klirens utječe na uvjete usne šupljine mehaničkim uklanjanjem te otplavlivanjem bakterija i šećera koje oni upotrebljavaju u svome metabolizmu. Slina sadržava i brojne proteine koji djeluju antimikrobno te sudjeluju u stvaranju zubne pelikule. Čimbenici koji utječu na razvoj karijesa, osim sline, jesu oralna mikroflora kao izravan uzročnik karijesa, čimbenici vezani uz domaćina te vrijeme koje prođe u uvjetima pogodnima za razvoj karijesa. Obrambene funkcije sline mogu biti smanjene ili onemogućene u različitim stanjima koja uzrokuju hiposalivaciju. Najčešći je uzrok uzimanje lijekova poput antihipertenziva, antipsihotika te antihistaminika, a čest uzrok hiposalivaciji može biti i Sjögrenov sindrom. Pacijenti, koji su u sklopu liječenja karcinoma glave i vrata podvrgnuti radioterapiji također gube funkciju žlijezda slinovnica zbog štetna djelovanja ionizirajućeg zračenja. Osobe s takvim poremećajima lučenja sline pod visokim su rizikom za razvoj karijesa te zahtijevaju posebnu pozornost kako bi se on smanjio.

Ključne riječi: slina; žlijezde slinovnice; karijes; hiposalivacija; remineralizacija

SALIVA AND DENTAL CARIES

Summary

Saliva is a bodily fluid secreted into the oral cavity by the salivary glands, stimulated by mechanical or chemical stimuli. There are three major pairs of salivary glands: the parotid, submandibular, and sublingual, whose activity is regulated by the autonomic nervous system. Saliva regulates the process of demineralization and promotes remineralization, providing protective effects through its various functions.. One of those functions is the buffering activity of saliva, which regulates its pH and restores it to its baseline levels after it drops, creating acidic conditions. Oral clearance influences the conditions of the oral cavity by mechanically removing and washing away bacteria and sugars which bacteria use in their metabolism. Saliva also contains numerous proteins with antimicrobial properties which participate in the formation of the dental pellicle. Factors that contribute to the development of caries , apart from saliva, include oral microflora as the direct cause of caries, host-related factors and the duration of conditions favorable for caries development. The protective functions of saliva can be reduced or impaired in various conditions that cause hyposalivation. The most common cause is the use of medications, such as antihypertensives, antipsychotics, and antihistamines, while another frequent cause of hyposalivation is Sjögren's syndrome. Patients undergoing radiotherapy for the treatment of head and neck cancer also lose salivary gland function due to the harmful effects of ionizing radiation. Individuals with such saliva secretion disorders are at higher risk of developing caries and require special attention to reduce this risk.

Keywords: saliva; salivary glands; caries; hyposalivation; remineralisation

SADRŽAJ

1. UVOD	2
2. SLINA	3
2.1. Žlijezde slinovnice.....	4
2.2. Lučenje sline.....	5
2.2.1. Čimbenici lučenja sline.....	6
2.3. Funkcije sline: svojstva i sastav.....	7
3. ČIMBENICI ZUBNOGA KARIJESA.....	11
3.1. Oralna mikroflora i biofilm	12
3.2. Čimbenici vezani za domaćina	13
3.3. Vrijeme	15
4. INTERAKCIJE SLINE I KARIJESA.....	16
4.1. Poremećaji lučenja sline	18
4.1.1. Lijekovi.....	19
4.1.2. Sjögrenov sindrom	21
4.1.3. Radioterapija i kemoterapija	22
5. RASPRAVA.....	26
6. ZAKLJUČAK	29
7. LITERATURA.....	31
8. ŽIVOTOPIS	37

Popis skraćenica

α – alfa

β – beta

CO₂ – ugljikov dioksid

H₂O – voda

H₂CO₃ – ugljikova kiselina

HCO₃⁻ – hidrogenkarbonatni ion

H⁺ – vodikov ion

H₃PO₄ – fosforna kiselina

H₂PO₄⁻ – dihidrogen fosfat

HPO₄²⁻ – hidrogen fosfat

PO₄³⁻ – fosfat

pK_a – konstanta disocijacije

SCN⁻ – tijocijanat

H₂O₂ – vodikov peroksid

OSCN⁻ – hipotocijanit

S. – Streptococcus

Ig – imunoglobulin

PRP – prolinom bogati proteini (engl. *proline rich proteins*)

SS – Sjögrenov sindrom

1. UVOD

Zubni je karijes kemijsko otapanje tvrdih zubnih tkiva kao rezultat metabolizma u biofilmu određenog područja na zubu te može zahvatiti sve zubne strukture (1). Biofilm je nakupina mikroorganizama na površini zuba koji se tijekom vremena vežu na zub za pelikulu, proteinski film koji se stvara na netaknutoj površini zuba pri interakciji zuba sa slinom i sulkusnom tekućinom (2). Površina zuba u stanju je stalne izmjene procesa demineralizacije i remineralizacije, koji se događaju više puta tijekom dana te ovise o pH-vrijednosti u biofilmu. Kada pH padne ispod određene razine događa se demineralizacija, a kada pH vrijednost naraste događa se remineralizacija i ponovno odlaganje minerala (1).

Slina je tjelesna tekućina koju izlučuju žlijezde slinovnice, a zatim se miješa s tekućinom iz gingivnog sulkusa stvarajući ukupnu slinu. Ona ima brojne bitne uloge u održavanju oralnog zdravlja poput mehaničkog ispiranja hrane i bakterija, podmazivanja zubnih površina, puferskoga zaštitnog djelovanja, stvaranja pelikule te izravna antimikrobnog djelovanja (3). Sastoji se od seroznog i mukoznog sekreta koji u različitoj količini izlučuju pojedine žlijezde slinovnice. Parotidne žlijezde isključivo su serozne, a submandibularne i sublingvalne luče i serozni i mukozni sekret. Još nalazimo i brojne male žlijezde slinovnice na nepcu, usnama, jeziku i obrazima te one također u manjoj vrijednosti pridonose lučenju sline. U sastavu sline nalazimo kalijeve, hidrogenkarbonatne, natrijeve i kloridne ione te razne proteine od kojih se ističu alfa (α) – amilaza, mucin, lizozim te aglutinin koji su ključni dio u normalnu obavljanju funkcija sline (4).

Svrha ovog rada jest prikazati ulogu sline u procesu razvoja karijesa i njezino obrambeno djelovanje te navesti sve čimbenike koji utječu na to djelovanje.

2.1. Žlijezde slinovnice

Najveću količinu izlučene sline stvaraju parotidne (podušne), submandibularne (podčeljusne) te sublingvalne (podjezične) žlijezde, a u manjem postotku sudjeluju male žlijezde slinovnice smještene po cijeloj usnoj šupljini a nazvane su prema svojoj lokaciji, labijalne, palatinalne, lingvalne i bukalne (3). Parotidna žlijezda dijeli se na površinski dio i na duboki režanj, površinski režanj smješten je neposredno ispred vanjskog uha, a duboki je režanj smješten u retromandibularnoj udubini (5). Submandibularna žlijezda smještena je u trokutu, trigonum submandibulare, a sublingvalna se žlijezda nalazi iznad milohioidnog mišića te lateralno od mišića genioglosusa (5).

Žlijezde slinovnice sastoje se od acinusnog i kanalnog dijela. Žljezdani acinusi raspoređeni su u nakupine i sastoje se od specijaliziranih epitelnih stanica koje mogu lučiti mukozni ili serozni sadržaj ovisno o kojoj je žlijezdi riječ, a unutar njega stvara se primarna slina. Parotidna žlijezda sadržava isključivo serozne acinuse, stoga luči samo serozni sekret koji je manje viskozan i razrijeđen, submandibularna i sublingvalna sadržavaju i mukozne i serozne acinuse pa luče viskoziju slinu bogatu mucinima, no submandibularna ima malo mukoznih acinusnih stanica pa je nazivamo seromukoznom (3). Sublingvalna sadrži uglavnom mukozne stanice te mali broj seroznih pa je nazivamo mukoseroznom žlijezdom (3).

Kanalni dio žlijezda slinovnica sastoji se od sustava kanalića koji završavaju otvorima u usnoj šupljini do kojih ih dovode izvodni kanali, Stenonov kanal parotidne žlijezde koji izlazi u području obraza u projekciji gornjih molara, Whartonov kanal submandibularne žlijezde, te Bartholinov kanal sublingvalne žlijezde koji se spaja i teče s Whartonovim kanalom pa skupa izlaze u području dna usne šupljine na kvržici caruncula sublingualis, smještenoj bilateralno na jezičnom frenulumu (5). Izvodni kanali prema acinusu žlijezde granaju se na manje kanale sa strijama, a ovi se dalje granaju na još manje interkalarnе kanaliće koji završavaju u acinusu (3). U njima se događa modifikacija primarne sline dok ona prolazi kroz kanaliće do usne šupljine.

2.2. Lučenje sline

Lučenje sline pod kontrolom je autonomnoga živčanog sustava, a stvaranje sline uzrokuje i simpatičko i parasimpatičko podraživanje, no ovisno o aktiviranju pojedinog sustava stvara se slina različitih svojstava. Parasimpatička stimulacija stvaranja sline pridonosi nastanku manje viskozne sline vodenaste konzistencije i visokog protoka, a s druge strane podraživanje simpatikusa stvara manji protok viskozne sline s visokom koncentracijom proteina (3).

Podražaji koji potiču lučenje sline ponajviše su mehanički i kemijski, mehanički se odnosi na žvakanje, a kemijski na okusne podražaje (6). Žvakanje hrane mehanički podražuje receptore u parodontom ligamentu i oralnoj sluznici koji šalju refleksne živčane impulse preko trigeminalnog živca te isto tako okusni podražaji refleksno šalju signale preko facijalnog, glosofaringealnog i vagalnog živca u mozak, točnije u salivacijske jezgre u mozgu (3).

Stvaranje sline možemo podijeliti u dvije faze, prva je stvaranje izotonične primarne sline u žljezdanim acinusima, a slijedi modifikacija sline u kanalnom dijelu žlijezde kao druga faza njezina nastanka (7). Stvaranje primarne sline započinje otpuštanjem neurotransmitera, acetilkolina i noradrenalina iz živčanih završetaka koji se zatim vežu za receptore na membrani stanica žlijezda slinovnica. Parasimpatička vlakna otpuštaju acetilkolin koji se veže za muskarinske kolinergičke receptore, a noradrenalin otpuštaju simpatička vlakna i on se veže za α_1 adrenergičke receptore (8). Vezanje neurotransmitera za receptore uzrokuje porast koncentracije slobodnoga intracelularnoga kalcija koji, nakon vezanja za bazolateralnu membranu, aktivira kalcijem regulirane kalijeve i kloridne kanale (9). Rezultat toga je nakupljanje klorida u lumenu acinusa te izlazak kalija u intersticij (9). Unutar lumena stvara se negativni potencijal zbog nakupljanja klorida pa to uzrokuje ulazak intersticijskog natrija paracelularnim putem, nakupljanje natrija i klorida u lumenu dalje uzrokuje prolaz vode paracelularno i transcelularno u lumen zbog osmotskog gradijenta te preko akvaporina, kanala za vodu aktiviranih porastom slobodnog intracelularnog kalcija (9). U ovoj se fazi također u primarnu slinu luče proteini aktiviranjem muskarinskih i α_1 i beta (β) adrenergičkih receptora (3). Tako dobivena izotonična primarna slina s koncentracijom natrija i klorida identična koncentraciji u plazmi dalje prolazi kroz proces modifikacije u kanalčićima. Kretanjem sline kroz interkalarne, izvodne te ponajviše kroz kanale sa strijama događa se promjena ionskog sastava sline reapsorpcijom natrijevih i kloridnih iona te sekrecijom kalijevih i

hidrogenkarbonatnih iona u kanale (7). Natrijevi ioni aktivno se resorbiraju putem epitelnih natrijevih kanala, a u zamjenu za njih događa se aktivna sekrecija kalijevih iona, no zbog veće reapsorpcije natrija od sekrecije kalija nastaje elektronegativnost unutar kanalića što uzrokuje pasivnu reapsorpciju kloridnih iona (4). Lučenje hidrogenkarbonatnih iona u kanale može se zbivati sekrecijom i zamjenom za kloridne ione (7). Na kraju modifikacije slina koja se luči u usnu šupljinu hipotonična je tekućina sa smanjenom koncentracijom natrijevih i kloridnih iona zbog izmjene ionskog sastava te toga da stanice kanalnog dijela imaju vrlo nisku permeabilnost za vodu. Završna slina može se razlikovati ovisno o brzini svojega protoka kroz kanaliće (3). Spori protok uzrokovat će manju koncentraciju natrija i klorida u završnoj slini, a brzi će protok uzrokovati visoke koncentracije natrija i klorida. Razlog tomu dulje je vrijeme prisutnosti sline u kanalu pa time i veća reapsorpcija iona pri sporom protoku pa istim principom brže vrijeme prolaska onemogućuje znatnu reapsorpciju zbog kraće prisutnosti sline u kanalu.

2.2.1. Čimbenici lučenja sline

Na lučenje sline mogu utjecati razni čimbenici poput vrste stimulacije, vrste hrane odnosno okusnog podražaja, razdoblja u danu koje također utječe na količinu salivacije, a na promjene u salivaciji utječu i dob te spol osobe. Okusni podražaj uzrokuje znatno veću stimulaciju salivacije od mehaničkog podražaja žvakanjem (6). Nalazimo razlike u stimulaciji s obzirom na vrstu okusa pa tako kiseli okus uzrokuje najveći podražaj, nakon njega slijedi umami okus, zatim slani pa slatki okus te najslabiji podražaj uzrokuje okus gorkog (10). Protok sline razlikuje se tijekom dana kada je najveći u kasnim poslijepodnevni satima, a dok spavamo luči se najmanje sline jer su tada smanjeni signali iz viših centara u mozgu (6,11). Istraživanja su pokazala da se s porastom dobi smanjuje količina lučenja sline te da muškarci u prosjeku luče više sline od žena (12,13). Uz sve to na lučenje sline mogu negativno utjecati uzimanje lijekova te razne bolesti žlijezda slinovnica.

2.3. Funkcije sline: svojstva i sastav

Slina je hipotonična tekućina koja se sastoji od 99% vode i 1% elektrolita i proteina te upravo taj jedan posto tvari omogućuje joj da obavlja sve svoje funkcije (6). Prosječna količina izlučene sline u jednom danu može biti od 1 do 1,5 litre, a pH-vrijednost mijenja se tijekom dana te varira od 5,3 do 7,8, no prosječna joj je pH-vrijednost od 6 do 7 (14). Slina ima brojne bitne funkcije koje su ključne u zdravlju i normalnoj funkciji usne šupljine, a to su puferska aktivnost, podmazivanje i zaštita, izravna antibakterijska aktivnost, stvaranje bolusa hrane i izravno sudjelovanje u probavi, prijenos okusa, otpplavlivanje bakterija i čestica hrane te modulacija remineralizacije i demineralizacije (14). Razlikujemo stimuliranu slinu i nestimuliranu slinu, protok nestimulirane sline kreće se od 0,25 do 0,35 ml/min, a protok stimulirane varira od 1 do 3 ml/min (15). Viskoznost sline razlikuje se s obzirom na vrstu podražaja lučenja, odnosno aktiviranje simpatikusa ili parasimpatikusa te ovisi i o vrsti žlijezde koja sudjeluje u stvaranju sline. Simpatičko podraživanje žlijezda slinovnica uzrokovat će lučenje sline visoke viskoznosti za razliku od parasimpatičkog podraživanja. Podraživanje submandibularne i sublingvalne žlijezde uzrokovat također stvaranje sline visoke viskoznosti zbog više mukoznih acinusa, a samim time i lučenja veće količine mucina za razliku od parotidne žlijezde koja je čisto serozna.

Nakon konzumiranja ugljikohidrata pH usne šupljine, odnosno pH plaka, smanjuje se na vrijednosti 6 ili niže zbog metabolizma bakterija koje korištenjem tim ugljikohidratima stvaraju kao nusprodukt mliječnu kiselinu koja uzrokuje pad pH-vrijednosti (16). Pojedine komponente sline svojim puferskim djelovanjem nastoje vratiti pH na početnu razinu neutralizacijom tih kiselina te tako sprječavaju demineralizacijsko djelovanje kiselina i rast bakterijskih kolonija stvarajući nepovoljne uvjete za njihov rast (15). Najvažnija je komponenta bikarbonatni puferski sustav koji najviše djeluje tijekom stimuliranog protoka, tijekom nestimuliranog protoka pojačava se i djelovanje fosfatnog sustava, a puferski još djeluju i urea, amonijak i proteinski sustav (14). Jednadžba bikarbonatnoga puferskog sustava uključuje ugljikov dioksid (CO_2), vodu (H_2O), ugljikovu kiselinu (H_2CO_3), hidrogenkarbonatni ion (HCO_3^-) i vodikov ion (H^+), a glasi: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ gdje možemo vidjeti da porast vodikovih iona oslobođenih iz mliječne kiseline uzrokuje njihovu reakciju s bikarbonatima koja rezultira stvaranjem slabe ugljikove kiseline i porastom pH-vrijednosti (3). Fosfatni sustav ponajviše djeluje tijekom nestimuliranog protoka sline jer je tada najveća koncentracija fosfata, a sastoji se od četiri oblika: fosforne kiseline (H_3PO_4), dihidrogen fosfata (H_2PO_4^-), hidrogen

fosfata (HPO_4^{2-}) i fosfata (PO_4^{3-}) (17). Najvažniji oblici jesu HPO_4^{2-} i H_2PO_4^- koji u ravnoteži imaju konstantu disocijacije (pK_a) 7 što znači da najveću vrijednost ostvaruje kada je pH između 6 i 8, a bikarbonatni sustav ima vrijednost pK_a 6; stoga najveću puferku aktivnost ostvaruje između pH vrijednosti 5 i 7 (3). Brojni proteini sline mogu, osim svojih antimikrobnih i zaštitnih funkcija, djelovati i kao puferi. Najviše pridonose u vrlo kiselim uvjetima ispod pH 5, kada se ta vrijednost spusti na nižu razinu od razine vrijednosti njihove izoelektrične točka koja je između 5 i 9, tada postaju sposobni primiti proton i vezati se za vodikove ione (3). Iz toga vidimo da u tako kiselim uvjetima proteinski sustav pridonosi više od bikarbonatnog i fosfatnog koji u tim uvjetima gube na vrijednosti. Uz ova tri sustava još možemo izdvojiti ureu, produkt razgradnje proteina, koja svoj puferki učinak ostvaruje otpuštanjem amonijaka i ugljikova dioksida kada ju hidroliziraju bakterijski enzimi (15).

Slina sadržava brojne proteine od kojih neki izravno antimikrobno djeluju, a neki svojim djelovanjem pomažu u zaštiti od mikroorganizama. Najvažniji je proteolitički enzim u slini lizozim, poznat i pod nazivom muramidaza, koji svoju antimikrobnu aktivnost najviše ostvaruje hidrolizom komponenti stanične stijenke bakterija (3). Uz to djelovanje lizozim ima sposobnost aktiviranja autolizina, proteina bakterija koji uzrokuju razaranje njihove stanične stijenke (15). Sljedeći je bitan protein sline laktoferin, enzim koji djeluje tako da se veže za željezo u slini kojim se bakterije koriste kao izvorom nutrijenata te im tako onemogućuje korištenje njime i ometa njihov metabolizam, naročito metabolizam streptokoka (14). Peroksidaza je još jedan enzim u slini koji dobivamo iz dvaju izvora. To su salivarna peroksidaza koja nastaje u žlijezdama slinovnicama te mijeloperoksidaza koju izlučuju leukociti (18). Peroksidaza katalizira reakciju tiocijanata (SCN^-), koji dobivamo iz seruma i luče ga žlijezde slinovnice, i vodikova peroksida (H_2O_2) koji u slinu dolazi iz bakterija (19). Produkti su te reakcije voda i hipotiocijanit (OSCN^-) te tako peroksidaza eliminira H_2O_2 i smanjuje njegovo štetno djelovanje na stanice i proteine, a istodobno stvara OSCN^- koji ima snažna antimikrobna svojstva (19). Osim ovih triju bitnih proteina, dva peptida ističu se svojom antimikrobnom aktivnosti, a to su cistatini i histatini. Cistatini su peptidi koji djeluju inhibiranjem proteinaza koje otpuštaju mikroorganizmi te tako reguliraju njihovu aktivnost (18). Histatini su peptidi koji imaju baktericidno i fungicidno djelovanje prema *Streptococcus (S.) mutans* i *Candida albicans*, a uz to sudjeluju i u stvaranju zubne pelikule, te imaju ulogu u inhibiciji upale u usnoj šupljini (15).

Osim izravna djelovanja određenih proteina na mikroorganizme veliku ulogu u održavanju homeostaze usne šupljine ima oralni klirens, odnosno mehanička eliminacija tvari iz usne šupljine te proteini koji aktivno sudjeluju u tome. To je fiziološki proces koji sjedinjuje protok

sline i gutanje te tako omogućuje visok učinak eliminacije patogena i ostalih tvari iz usne šupljine (3). Određeni proteini pomažu u uklanjanju bakterija agregacijom mikroorganizama u nakupine koje je onda lakše otplaviti protokom sline, a najvažniji su takvi proteini mucini, salivarni aglutinini te sekrecijski imunoglobulin (Ig) A. Salivarni su mucini glikoproteini koji u slini dolaze u dva oblika, molekula visoke molekularne težine MG1 čije je porijeklo gen MUC5B te molekula niske molekularne težine MG2 čije je porijeklo gen MUC7 (18). Oni imaju sposobnost agregacije bakterija i ubrzavanja salivarnoga klirensa te vezanja za stanice sluznice preko oligosaharida u svom sastavu čime sprječavaju vezanje bakterija za površinu sluznice blokirajući adhezine na površini bakterija (3). Zbog tih funkcija i svojstava visoke viskoznosti i adhezivnosti mucini su bitni u žvakanju, govoru, lubrikaciji i stvaranju seromukozne barijere koja štiti sluznicu od iritansa (14). Antibakterijskom djelovanju sline pomažu imunoglobulini iz sline, IgM, IgG te najbitniji sekrecijski IgA koji osim izravna antivirusnog djelovanja ima sposobnost nakupljanja i vezanja bakterija na sebe te tako onemogućuje njihovo vezanje za tkiva usne šupljine (14). Sekrecijski IgA zbog svojih funkcija ima važan antikarijesni učinak te pokazuje afinitet prema ostalim agregacijskim tvarima sline što ga čini bitnom sastavnicom sline (3). Još jedna bitna komponenta sline koja sudjeluje u agregaciji jesu aglutinini, glikoproteini od kojih se najviše ističe gp340, glikoprotein visoke molekularne težine koji uz submandibularne i sublingvalne žlijezde luče i parotidne žlijezde (3). Oni osim agregacijske sposobnosti sudjeluju u stvaranju pelikule te imaju specifičnu sposobnost vezati se za *S. mutans*, *S. salivarius*, i *S. sanguis* te sudjeluju u vezanju *S. mutans* za *S. sanguis* (18).

S obzirom na neposredan dodir s površinom zubnog tkiva slina djeluje kao medijator procesa demineralizacije i remineralizacije zubnih tkiva. Najbitnije sastavnice sline u tom kontekstu jesu ioni kalcija, fosfata i fluorida. Kalcij u slinu dolazi lučenjem iz žlijezda slinovnica gdje je bitno istaknuti da je 20% ukupne koncentracije kalcija vezano za proteine sline radi sprječavanja precipitacije i stvaranja soli u vrijeme prolaska kroz kanale žlijezda (3). Ostali dio ukupne koncentracije kalcija prisutan je u ioniziranom i neioniziranom obliku; ionizirani je oblik zapravo odgovoran za doprinos remineralizaciji zubnih tkiva, a neionizirani oblik uglavnom je vezan za fosfate, bikarbonate i fluoride (15). Na isti je način i fosfat dijelom ioniziran, a dijelom neioniziran te nalazimo četiri oblika fosfata koji su dio fosfatnog puferskog sustava te daju ukupnu koncentraciju anorganskog fosfata u slini. Od ta četiri oblika u ravnoteži remineralizacije i demineralizacije sudjeluje samo ionizirani oblik PO_4^{3-} (3). Najvažniji su čimbenici koji utječu na njihovu koncentraciju pH i protok sline. S povećanjem protoka sline

smanjuje se koncentracija fosfata, a s povećanjem pH povećava se njihova koncentracija (3,15). Fluoride, za razliku od kalcija i fosfata, žlijezde slinovnice fiziološki izlučuju u jako malim količinama pa zbog toga njihova koncentracija u slini u najvećem dijelu ovisi o unosu fluorida endogeno ili topikalnim pripravcima (15). U fazi remineralizacije zuba i povratka pH-vrijednosti iz kiselih uvjeta u normalne vrijednosti moguća je ugradnja fluora na mjesto kalcija u kristalima hidroksiapatita čime se stvara fluorhidroksiapatit koji je otporniji na demineralizaciju jer ima nižu kritičnu pH-vrijednost 4,5 za razliku od hidroksiapatita kojemu je kritična pH-vrijednost 5,5 (20). Uz to topikalnom fluoridacijom na površini zuba stvara se kalcijev fluorid (CaF) koji služi kao odlagalište fluora i kalcija koji se onda otpuštaju u kiselim uvjetima (20). Iz toga vidimo da je unatoč maloj sekreciji fluora iz samih žlijezda slinovnica koncentracija fluora u slini iz vanjskih izvora iznimno bitna remineralizaciji.

Kao početni dio probavnog sustava slina ima bitnu ulogu u prijenosu hrane u daljnje dijelove probavnog sustava te započinje proces probavljanja hrane aktivnošću enzima amilaze. Stvaranje bolusa, odnosno zalogaja hrane omogućuje lubrikacijska svojstva sline koja nakuplja hranu u bolus te omogućuje gutanje za koje je ključna podmazana i vlažna sluznica usne šupljine (6). Najbitniju ulogu u tome imaju već spomenuti mucini te staterin, protein koji ima najveće surfaktantno djelovanje od svih komponenti sline i uz to sudjeluje u stvaranju pelikule (6). Slina također omogućuje prijenos okusa do okusnih pupoljaka preko aktivnosti salivarnoga gustina, proteina koji na sebe veže cink i koji je potreban za razvoj okusnih pupoljaka (14,15). Početak probave ugljikohidrata zbiva se aktivnošću enzima α -amilaze, koji se još naziva i ptijalin. On procesom hidrolize razlaže škrob iz hrane na maltozu i druge manje glukozne polimere (21). Aktivnost amilaze možemo promatrati u dva smjera; ona razlaže ugljikohidrate te tako stvara nutrijente oralnim bakterijama koje onda uzrokuju pad pH-vrijednosti plaka, no s druge strane amilaza razlaže hranu koja zaostaje na zubima ili između njih nakon jela te tako omogućuje njezino otplavlivanje i uklanja potencijalne nutrijente za bakterije (3).

3. ČIMBENICI ZUBNOGA KARIJESA

Da bismo mogli protumačiti čimbenike koji utječu na nastanak karijesa prvo moramo objasniti procese demineralizacije i remineralizacije koji su u središtu procesa nastanka karijesa. Demineralizacija je proces otapanja minerala tvrdih zubnih tkiva, hidroksiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) u kiselim uvjetima nastalima kao posljedica metabolizma bakterija, a remineralizacija je proces ponovne ugradnje iona kalcija i fosfata u kristale zubnih tkiva (22). U normalnim je fiziološkim uvjetima pH sline 7,4 te je otopina sline prezasićena ionima u odnosu prema kristalima tvrdih zubnih tkiva, a demineralizacija se događa kada je slina oko zuba nezasićena ionima u odnosu prema kristale hidroksiapatita zbog stvaranja kiselih uvjeta metabolizma bakterija (23). Kad pH-vrijednost vrati na početnu razinu djelovanjem puferskih sustava sline i oralnoga klirensa, otopina sline ponovno postaje prezasićena i stvaraju se uvjeti za ponovnu formaciju i remineralizaciju djelomično demineraliziranih kristala tvrdih zubnih tkiva (23). Različiti čimbenici mogu utjecati na ove procese te ubrzavati ili usporavati bilo koji od njih.

3.1. Oralna mikroflora i biofilm

Kada govorimo o čimbenicima nastanka karijesa, kao izravne uzročnike navodimo bakterije i njihov metabolizam. Prisutnost bakterija ne mora isključivo voditi do karijesa, što se odnosi na svaki čimbenik nastanka, no u kombinaciji s ostalima nastaje karijes. Naseljavanje mikroorganizama i razvoj mikroflore počinju od rođenja, s time da su usta novorođenčeta sterilna, a preko vode, hrane i najvećim dijelom sline mikroorganizmi naseljavaju usnu šupljinu djeteta (2).

Za naseljavanje mikroorganizama na površinu zuba bitno je stvaranje zubne pelikule kao prvi korak u nastanku biofilma jer se bakterije ne mogu vezati izravno na zubno tkivo (2). Zubna pelikula proteinska je tvorba koja oblaže površinu čistog zuba u prvom dodiru sa slinom te sadržava salivarne proteine poput staterina, cistatina, histatina, lizozima, amilaze te sekrecijski IgA (20). Iako je primarna uloga pelikule zaštita od demineralizacije površine zuba, mikroorganizmi se njome koriste za vezanje na površinu zuba i stvaranje biofilma (24). Sljedeći je korak naseljavanje pionirskih vrsta i ranih kolonizatora, poput *Streptococcus spp*, *Actinomyces spp*, *Haemophilus spp*, i *Neisseria spp.*, na pelikulu putem elektrostatskih sila, vodikovih iona, hidrofobnih veza, van der Waalovih sila te selektivnim prepoznavanjem

receptora na proteinima pelikule te vezanjem na njih putem bakterijskih adhezina (2,25). Na tako stvoren početni biofilm dalje se koagregacijom veže još bakterija koje se na rane kolonizatore vežu prepoznavanjem receptora na njihovoj površini te se zbiva rast biofilma (25). Zbog nedostatka kisika i stvaranja anaerobnih uvjeta te nedovoljno nutrijenata za rane kolonizatore događa se sukcesija mikroorganizama i naseljavanje sekundarnih kolonizatora te nastaje dominacija anaerobnih vrsta kojima odgovaraju kiseli uvjeti (24). Kako raste biofilm i doseže svoj završni zreli oblik on tako postaje složeniji i organiziraniji. Stvara se ekstracelularni matriks polisaharida koji omogućuje organiziranost kolonija te sadržava komunikacijske kanale za prijenos nutrijenata (24). Zreli biofilm razlikuje se po vrstama bakterija od početnog i događa se porast broja *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Fusobacterium* i *Veillonella* te ovako zreo dentalni plak stvara uvjete za demineralizaciju zubnih tkiva (24,25). Kao najizraženije kariogene bakterijske vrste navode se *S. mutans* i *Lactobacillus* koje imaju svojstva iskorištavanja ugljikohidrata te njihove brze razgradnje i stvaranja kiseline (20). Tako sebi stvaraju pogodne uvjete niskog pH te uz to ekstracelularne i intracelularne polisaharide za izgradnju matriksa zrelog plaka (20). Bakterije zrelog biofilma svojim metabolizmom stvaraju uvjete za demineralizaciju zubnih tkiva, no za stvaranje karijesa moraju biti i pogodni uvjeti iz uže i šire okoline poput prehrane bogate ugljikohidratima i njezina učestala konzumiranja pa su pH-vrijednosti niže od kritične točke duže vremena i povećava se mogućnost razvoja karijesa (2).

3.2. Čimbenici vezani za domaćina

Ljudski organizam i usna šupljina kao domaćin sadržavaju više čimbenika koji utječu na razvoj karijesa, oni mogu biti vezani za zub, za okolinu u kojoj se zub nalazi te životne i prehrambene navike pojedine osobe.

Sam zub kao izravno mjesto naseljavanja mikroorganizama i razvoja karijesa može biti više ili manje podložan tome ovisno o svom obliku i sastavu. Tako su zubi s hipomineralizacijom cakline ili dentina podložniji nastanku i progresiji karijesa, primjerice u djece s molaro-incizivnom hipomineralizacijom (26). Pojedina mjesta na zubu te zubi s nepovoljnim morfološkim varijacijama mogu imati povećan rizik za razvoj karijesa. Okluzalne plohe zubi, naročito one s izraženim i dubokim fisurnim sustavom te aproksimalni prostori ispod kontaktne

točke te poluimpaktirani umnjaci rizična su mjesta za razvoj karijesa zbog otežana provođenja higijene i impakcije hrane u teško dostupna mjesta (27).

Životne i prehrambene navike najbitnije su u nastanku karijesa jer osoba pravilnim održavanjem oralne higijene i uravnoteženom prehranom može uvelike utjecati na sprječavanje njegova razvoja. Prehrana bogata ugljikohidratima i njihovo učestalo konzumiranje u danu izravno utječe na stvaranje kiseline putem metabolizma bakterija te kiselih uvjeta u usnoj šupljini koji pogoduju razvoju karijesa. U današnje vrijeme u tom kontekstu naročito se ističu rafinirani šećeri u slatkišima, zašećerani sokovi te energetska pića. Osim izravna utjecaja na nastanak karijesa, prehrana siromašna proteinima, vitaminima i kalcijem može neizravno utjecati na njegov razvoj (28). Nedostatak proteina može uzrokovati disfunkciju žlijezda slinovnica, manjak vitamina A može uzrokovati poremećaje tijekom razvoja zuba te uzrokovati hipoplaziju cakline, a manjak kalcija uzrokuje slabljenje cakline i kosti te može pridonositi stvaranju paradontne bolesti (28). Radi smanjivanja rizika za nastanak karijesa preporučuje se prehrana bogata nerafiniranim ugljikohidratima, voćem i povrćem te izbjegavanje česta konzumiranja hrane kako bi se izbjegle stalne fluktuacije pH-vrijednosti usne šupljine (28). Uz pravilnu prehranu osoba bi se trebala pridržavati univerzalnih uputa o oralnoj higijeni kako bi smanjila rizik od razvoja karijesa i nastanka zreloga zubnog plaka. To podrazumijeva četkanje zubi dva puta dnevno zubnom pastom s fluorom uz uporabu zubnoga konca ili interdentalne četkice, a uz te osnovne postupke mogu se još upotrebjavati i otopine za ispiranje usta s antimikrobnim i fluoridacijskim svojstvima (29). Socioekonomski status i razina edukacije osobe potencijalno mogu pridonositi pojavnosti karijesa pa tako osobe nižeg socioekonomskog statusa i niže edukacije mogu imati više neliječenih karijesa te veći plak-indeks od osoba više edukacije i boljega socioekonomskog statusa (30). Pušenje također povećava rizik od karijesa tako što potiče rast i razvoj kariogenih bakterija i uz to pušači obično imaju loše navike u prehrani i oralnoj higijeni što dodatno povećava rizik (31).

Kad govorimo o užoj okolini u kojoj se zub nalazi ponajprije mislimo na slinu čije funkcije izravno utječu na stvaranje karijesa. Većina vanjskih čimbenika koji su već navedeni zapravo izravno ili neizravno utječe na slinu kao medij u neposrednu kontaktu sa zubom te će se interakcije sline i razvoja karijesa detaljno tumačiti sljedećem poglavlju.

3.3. Vrijeme

Vrijeme je za razvoj karijesa iznimno bitno jer je, ako se ispune ostali uvjeti i čimbenici njegova nastanka, potrebno određeno vrijeme kako bi se u takvim uvjetima karijes i razvio. Vrijeme potrebno da nastane karijes individualno je i traje od nekoliko mjeseci do nekoliko godina i posljedica je produljenog izlaganja zubnih tkiva uvjetima prikladnim za demineralizaciju te održavanja loših prehrambenih i općenito životnih navika (20). Kako bi se to izbjeglo potrebno je aktivno prevenirati karijes, posebno u osoba s visokim koncentracijama kariogenih bakterija i onih s morfološki specifičnim zubima.

4. INTERAKCIJE SLINE I KARIJESA

Sve već navedene funkcije sline bitne su u zaštiti od karijesa te nemogućnost njihova provođenja može utjecati na njegov nastanak. Najvažniji događaji i procesi tijekom demineralizacije i remineralizacije zbivaju se u zubnom plaku, odnosno biofilmu koji je u neposrednu kontaktu sa slinom i koji je glavni pokretač nastanka karijesa. Proces nastanka karijesa promatramo kao balans između patoloških i zaštitnih faktora (32). Kao što smo naveli prva faza nastanka biofilma stvaranje je proteinske pelikule i tu odmah nailazimo na primjer zaštitna djelovanja sline. Pelikula je zaštitni film koji oblaže zubne površine i nastaje elektrostatskim vezanjem proteina sline, točnije njihovih negativno nabijenih komponenti s pozitivno nabijenom površinom kristala hidroksiapatita iz cakline (3). Glavne sastavnice pelikule jesu već spomenuti staterini, mucini te prolinom bogati proteini (PRP). S obzirom na to da velik broj proteina pelikule ima sposobnost vezanja kalcijevih iona, pretpostavlja se da sudjeluju u remineralizaciji otpuštajući ih u prisutnosti kiseline (33). U početnoj fazi stvaranja biofilma i naseljavanja bakterija na pelikulu, ona ima svojstvo polupropusnosti koje omogućuje ulazak antimikrobnim proteinima iz sline u biofilm i tako usporava metabolizam bakterija (3). U zrelom biofilmu slina ne može proći u dublje dijelove pa izostaje djelovanje unutar biofilma, no oralnim klirensom smanjuje količinu nutrijenata koji dopijevaju u biofilm (3). U kontekstu razvoja karijesa najbitnija komponenta klirensa jest klirens šećera. Odmah nakon konzumiranja ugljikohidrata koncentracija šećera u slini raste, a u isto vrijeme visoka koncentracija šećera potaknut će žlijezde slinovnice na stvaranje sline te će se povećati salivarni protok što će omogućiti postupno uklanjanje šećera gutanjem i klirensom (3). Smanjenje razine protoka sline, iz fizioloških ili patoloških razloga, može oslabiti funkcionalnost klirensa i pridonijeti duljem zadržavanju šećera u usnoj šupljini, a s time i njihovoj većoj upotrebi u metabolizmu bakterija i većem riziku od demineralizacije zubnih tkiva (15). Kada govorimo o pojedinim mikroorganizmima koji se najviše ističu u nastanku karijesa izdvajamo *S. mutans* i *Lactobacillus* te je njihova koncentracija unutar plaka proporcionalna riziku od demineralizacije zuba, upravo zbog njihove sposobnosti fermentacije ugljikohidrata i stvaranja organskih kiselina. (34). Jedan od glavnih produkata te razgradnje šećera jest mliječna kiselina, naročito ako je šećer koji se razgrađuje saharoza, a osim mliječne nastaju octena, pirogroždana i metanska ili mravlja kiselina (34). Kada mikroorganizmi počnu fermentirati ugljikohidrate pH-vrijednost plaka naglo pada i do 4 te takvi uvjeti traju dok se puferskim sustavima i klirensom šećera ne vrati na početnu vrijednost (34). Vrijednost pH različita je na različitim

mjestima plaka pa su tako aproksimalni dijelovi zuba manje izloženi klirensu sline i njezinim puferskim sustavima pa im je pH niži i pogodniji patogenim bakterijama (34). Zubni plak s manje kariogenim komponentama kojemu je izvor nutrijenata u obliku saharoze ograničen stvarat će slabije kiseline za razliku od visoko kariogenog plaka s visokom koncentracijom patogenih bakterija i velikom dostupnosti nutrijenata koji će stvarati jake kiseline poput mliječne (34). Prisutnost sline i njenih puferskih sustava ključna je za povratak pH vrijednosti na početnu razinu, no mjesta slabo dostupna slini ili ona sa zrelim biofilmom koji ne propušta slinu u većem su riziku od demineralizacije jer se vrijeme zadržavanja i aktivnost organskih kiselina znatno povećava (35). U procesima demineralizacije i remineralizacije bitan je pojam kritična pH-točka. To je granična vrijednost u kojoj su produkt ionske aktivnosti sline i produkt topljivosti hidroksiapatita u ekvilibriju te je otopina zasićena ionima u odnosu prema hidroksiapatitu (3). Iznad te vrijednosti, koja za hidroksiapatit ima srednju vrijednost od 5,5, događa se remineralizacija zubnih tkiva jer je tada otopina sline prezasićena ionima kalcija i fosfata, a ispod te vrijednosti otopina je nezasićena ionima što pridonosi demineralizaciji zuba (36). Slina kao otopina zasićena ionima kalcija i fosfata presudna je u procesu remineralizacije. Kada pH dosegne kisele vrijednosti i spusti se niže od kritične pH-točke ioni fosfata reagiraju s vodikovim ionima stvarajući hidrogen fosfat te tako nestaju fosfatni ioni iz otopine, odnosno otopina postaje nezasićena (23). Nakon povratka pH-vrijednosti iznad kritične točke i na početnu vrijednost otopina ponovno postaje prezasićena ionima koji onda omogućuju remineralizaciju prethodno demineraliziranih apatitinih kristala (23).

4.1. Poremećaji lučenja sline

Zaštitne funkcije sline mogu biti smanjene zbog različitih poremećaja i bolesti, a najvažniji je uzrok smanjenje njezina izlučivanja. Osobe s različitim bolestima ili one koje uzimaju određene lijekove tako su podložnije razvoju karijesa i potreban je individualan radi kontrole i prevencije nastanka karijesa. Glavni je simptom poremećaja žlijezda slinovnica i njihovog izlučivanja kserostomija, odnosno subjektivni osjećaj suhoće usta koji razlikujemo od hiposalivacije koja je objektivni pokazatelj smanjena lučenja sline (37). Hiposalivacija se dijagnosticira sijalometrijom, koja se može provoditi na više načina, a najčešće se primjenjuje metoda kojom pacijent postupno ispljune slinu koja se skuplja 5 minuta u epruvetu pa se izmjeri količina nakupljene sline. Mjeri se prvo količina nestimulirane sline za što je bitno da pacijent barem 90 minuta prije ništa ne jede, ne pije, ne puši i ne uzima nikakve preparate za oralnu higijenu (37).

Nakon toga na isti način mjeri se lučenje stimulirane sline, no ona se stimulira žvakanjem parafinskog listića 5 minuta u vrijeme pljuvanja u epruvetu, osim parafinskih listića može se na jezik staviti 2 % limunska kiselina koja također potiče lučenje sline (37). Izmjerene vrijednosti nestimulirane sline ispod 0,1 mL/min te stimulirane sline ispod 0,7 mL/min upućuju na smanjeno lučenje i hipofunkciju žlijezda slinovnica (37). Početak stvaranja karijesne lezije u pacijenata s hiposalivacijom očituje se kao i u svih, stvaranjem bijele mrlje i početnom demineralizacijom, no te se lezije javljaju na atipičnim mjestima cervikalnog dijela labijalnih ploha prednjih zubi, posebno donjih zubi koji su inače slabo podložna mjesta za razvoj karijesa (3). Karijesne lezije u takvih pacijenata brzo progrediraju te na kraju mogu potpuno razoriti zubnu krunu (3).

4.1.1. Lijekovi

Uzimanje lijekova najčešći je i najrašireniji uzrok hiposalivacije i kserostomije (3). Postoje lijekovi koji izravno djeluju na mehanizam lučenja sline, kserogeno djeluju ponajviše svojim interferirajućim učinkom na neurotransmitore i njihove receptore (38). Kserogeni lijekovi mogu djelovati na stvaranje tekućine i elektrolita, mogu ometati stvaranje proteina sline te uzrokovati smanjenje ukupne količine soli i vode u organizmu te tako pridonijeti i suhoći usta (38). Na hiposalivaciju najviše utječu antidepresivi, antihistaminici i antihipertenzivi zbog antikolinergičkog djelovanja kojim kompetitivno inhibiraju vezanje acetilkolina na kolinergičke receptore (3).

U skupini antidepresiva na smanjeno lučenje sline najviše utječu triciklički antidepresivi od kojih se najviše ističe djelovanje amitriptilina koji se veže na muskarinske kolinergičke receptore u žlijezdama slinovnicama (38). Osim tricikličkih antidepresiva, na smanjeno lučenje sline djeluju i selektivni inhibitori ponovne pohrane sertotonina (38). Urinarni spazmolitici koji služe u liječenju mokraćne inkontinencije i pretjerane aktivnosti mokraćnog mjehura također svojim antikolinergičkim djelovanjem utječu na smanjenje lučenja sline (38).

Antihipertenzivi skupina su lijekova različitih mehanizama djelovanja koji smanjuju povišeni krvni tlak, no česta im je nuspojava suhoća usta i hiposalivacija. U tu skupinu spadaju diuretici, blokatori kalcijevih kanala, inhibitori angiotenzin konvertaze ili ACE inhibitori te antagonisti adrenergičkih receptora (39). Blokatori adrenergičkih receptora mogu djelovati na $\alpha 1$ i $\alpha 2$ receptore te na β adrenergičke receptore. Antagonisti $\alpha 1$ receptora periferno djeluju inhibirajući

vazokonstrikciju i djelovanje katekolamina te na slinu djeluju inhibirajući sekreciju sline i elektrolita, a antagonisti α_2 receptora inhibiraju simpatikus djelovanjem na središnji živčani sustav te također pridonose hiposalivaciji (38). Blokatori β adrenergičkih receptora inhibiraju djelovanje katekolamina na β_1 receptore u srcu i β_2 receptore u krvnim žilama te tako sprječavaju vazokonstrikciju i smanjuju snagu kontrakcije srca, no obje vrste receptora nalaze se i u stanicama žlijezda slinovnica što objašnjava i utjecaj tih lijekova na nastanak suhoće usta te uz to oni uzrokuju smanjeno lučenje proteina i njihovu koncentraciju u ukupnoj slini (38). Diuretici su često prvi izbor liječenja hipertenzije, svojim djelovanjem omogućuju pojačano stvaranje i izlučivanje mokraće čime se smanjuje volumen plazme i izvanstanične tekućine što pridonosi smanjenju krvnog tlaka (39). Njihov učinak očituje se i na slinu pa tako pacijenti pod diuretičkom terapijom imaju smanjen protok sline i smanjene koncentracije natrija i klorida (40). Kalcij je bitan regulator brojnih staničnih funkcija te blokatori kalcijevih kanala učinkovito sprječavaju njegov prolaz kroz miokard i glatke mišićne stanice pa se smanjuje kontrakcija srca i dilatiraju se koronarne krvne žile, no vrlo je bitan i utjecaj intracelularnoga kalcija na lučenje sline te blokada kalcijevih kanala smanjuje lučenje sline i pridonosi osjećaju suhoće u ustima pacijenata pod takvom terapijom (38). Angiotenzin konvertaza enzim je koji nastaje najvećim dijelom u plućima i ključna je stavka u renin-angiotenzin sustavu te upravo njegovo djelovanje onemogućuju ACE inhibitori. Renin je enzim koji nastaje u bubregu i omogućuje pretvaranje angiotenzinogena u angiotenzin I, njega zatim angiotenzin konvertaza pretvara u angiotenzin II, koji ima izrazito jako vazokonstriktorsko djelovanje na krvne žile (39).

Osim navedenih antihipertenziva i antidepresiva, na nastanak hiposalivacije i suhoće usta uvelike utječu antihistaminici. Oni se upotrebljavaju u terapiji alergijskih reakcija te se vežu na histaminske receptore umjesto histamina te tako inhibiraju njegovo djelovanje, koje se inače očituje vazodilatacijom perifernih krvnih žila, povećanjem permeabilnosti krvnih žila i stvaranjem edema, bronhokonstrikcijom te pojačanim svrbežom (41). Antihistaminici prve generacije poput prometazina i klorfenamina djeluju i antagonistički prema muskarinskim receptorima te svojim antikolinergičkim djelovanjem utječu na nastanak hiposalivacije i kserostomije (38).

Važno je istaknuti ukupan broj lijekova koji se uzimaju dnevno kao bitan faktor koji pridonosi smanjenu lučenju sline, bez obzira na prisutnost ili odsutnost njihova kserogenog djelovanja. S povećanjem broja lijekova koji se uzimaju u danu razmjerno raste rizik od nastanka suhoće usta pa tako osobe koje uzimaju samo jedan lijek dnevno u 20 % do 30 % slučajeva žale se na osjećaj

suhoće usta, a one koje uzimaju šest ili sedam lijekova dnevno u 60 % slučajeva žale se na osjećaj suhoće usta (38).

Lijekovi tako imaju dvostruku ulogu u nastanku karijesa, izravno smanjuju protok sline i obrambenu pufersku aktivnost, a njihov neizravan utjecaj na pojavu karijesa očituje se nastankom kserostomije, a posljedica je pokušaj pacijenata da uklone takve nuspojave s pomoću zašećerinih pripravaka i napitaka što rezultira ubrzavanjem demineralizacije zubnih tkiva (42).

4.1.2. Sjögrenov sindrom

Sjögrenov sindrom (SS) autoimuna je bolest koja zahvaća žlijezde slinovnice i suzne žlijezde te uzrokuje infiltraciju žlijezda limfocitima i gubitak njihove funkcije. Etiologija je bolesti nepoznata, no neki su od faktora rizika autoimune bolesti u obiteljskoj anamnezi, infekcija virusima ili bakterijama koja oštećuje žlijezde te visok stres (43). Znatno češće zahvaća žene nego muškarce te je bitno razlikovati primarni SS koji se javlja idiopatski te sekundarni SS koji je udružen s još nekom autoimunom bolesti poput sistemskog eritematoznog lupusa, reumatoidnog artritisa i skleroderme (38).

Kliničke manifestacije SS-a povezane su sa žlijezdama koje zahvaćaju, tipični su simptomi suhoće očiju i usta koji se mogu očitovati na više načina. Zahvaćenost suznih žlijezda podrazumijeva da se većina pacijenata žali na suhoću očiju koja može biti popraćena pečenjem, osjećajem stranog tijela u očima te fotosenzitivnošću (38). Moguća je i pojava keratokonjunktivitisa koji progresijom može pridonijeti slabljenju i gubitku vida (38). Zahvaćenost žlijezda slinovnica može imati više posljedica, gotovo svi pacijenti žale se ponajprije na osjećaj suhoće usta koji im otežava žvakanje, gutanje i govor te često navode potrebu za čestim vlaženjem usta vodom ili općenito tekućinom, također navode i buđenje usred noći izazvano žeđu i potrebom za vodom (37). Jezik je sjajan i bolan, a često se javljaju i angularni cheilitis, ispucale usnice te traume i ozljede unutar usne šupljine zbog nedostatka lubrikacije i zaštite (37). Sluznica je blijeda i osjetljiva na toplinu, slina je viskozna i ljepljiva, a česta je i kandidijalna infekcija, posebice u starijih osoba koje nose mobilne proteze (37). Može se javiti i osjećaj pečenja usta koji je najčešće uzrokovan gljivičnom infekcijom te njezinim liječenjem prolazi, no može se javiti i bez infekcije kao neurološka manifestacija SS-a (44). Najvažnija klinička manifestacija u vezi sa stomatologijom visoka je incidencija karijesa

koji uz tipična mjesta zahvaća i ona koja inače nisu podložna razvoju karijesa, poput vestibularnih ploha i cervikalnih dijelova krune zube. Karijes nastaje kao posljedica hiposalivacije zbog čega izostaje zaštitni učinak sline putem puferske aktivnosti i oralnoga klirensa odnosno mehaničkog čišćenja usne šupljine te se zbog manjka sline stvaraju pogodni uvjeti za nastanak karijesa (44). Zbog ukupno smanjene sline u usnoj šupljini nalazimo i manje salivarnih antibakterijskih enzima čime je dodatno narušena zaštita usne šupljine i stvaraju se uvjeti za razvoj karijesnih mikroorganizama *Lactobacillus* i *S. mutans* čiji je broj znatno povećan u osoba oboljelih od SS-a te oralna mikroflora postaje visoko rizična za nastanak karijesa (45). Ustanovljeno je i da pacijenti oboljeli od SS-a imaju višestruko povećan rizik od nastanka non-Hodgkinova limfoma, najčešće B- staničnog limfoma, a rjeđe difuznog velikostaničnog B limfoma (37).

Zbog svih navedenih manifestacija i rizika, posebice rizika od nastanka limfoma, bitno je prepoznati pacijenta oboljelog od SS-a i njegove simptome. Američko reumatološko društvo 2016. godine objavilo je najnovije dijagnostičke kriterije prema kojima se vodi dijagnoza SS-a. Posrijedi je pet objektivnih dijagnostičkih testova, očni Schirmerov test ili test okularnog obojenja koji nose 1 bod, biopsija malih žlijezda slinovnica koja nosi 3 boda, sijalometrija nestimulirane sline koja nosi 1 bod te prisutnost SSA antitijela koji nose također 3 boda (46). Važno je istaknuti da ukupan broj bodova nakon svih provedenih testova mora biti više od 4 za potvrdu dijagnoze SS-a. Pozitivan je test okularnog obojenja kada je ono više od 5, pozitivan je Schirmerov test kada se papir navlaži više od 5 mm u 5 minuta te izmjerena količina nestimulirane sline manja od 0,1 ml/min također označava pozitivan kriterij. Ako se biopsijom malih žlijezda slinovnica uzetih najčešće s donje usnice pronađe fokalni limfocitni fokus, ona se smatra pozitivnom, kao i pronalazak SSA antitijela u krvi.

Ne postoji uspješna terapija SS-a kojom je moguće izliječiti pacijenta, stoga se terapija usmjerava kontroli simptoma i manifestacija. U tu svrhu pacijentima se preporučuje upotreba umjetnih suza i oralnih preparata za vlaženje usne šupljine, pravilna hidracija, te pravilna oralna higijena i redovna kontrola kod stomatologa radi sprječavanja nastanka zubnoga karijesa (38).

4.1.3. Radioterapija i kemoterapija

Kada govorimo o pacijentima rizičnima za nastanak hiposalivacije važno je spomenuti pacijente oboljele od karcinoma glave i vrata kojima je u svrhu liječenja propisana

kemoterapija, radioterapija ili njihova kombinacija. Karcinom glave i vrata vrlo je česta bolest koja se odnosi na zloćudne promjene epitela usne šupljine, nazofarinksa, orofarinksa, hipofarinksa i larinksa (47). Rizični čimbenici za nastanak karcinoma glave i vrata jesu prije svega pušenje i konzumiranje alkohola, koji uz pojedinačan rizik pokazuju i pojačan sinergistički učinak, a rizik još može biti i infekcija humanim papiloma virusom (48). U liječenju ovih karcinoma najčešće se pristupa kirurškom odstranjivanju tumora i okolnih struktura te je nakon toga pacijentima određena postoperativna radioterapija koja može biti samostalna ili u kombinaciji s kemoterapijom (48). Pacijenti na radioterapiji susreću se s brojnim nuspojavama koje im mogu narušiti kvalitetu života i tu bitnu ulogu ima stomatolog koji svojim postupcima pacijentu može olakšati proces radioterapije pravilnom kontrolom i prevencijom tih nuspojava. Za ovaj rad najbitnije su nuspojave kserostomija, hiposalivacija i radijacijski karijes, a osim njih javljaju se i mukozitis, bakterijske i gljivične infekcije, trizmus, gubitak okusa te osteoradionekroza (49).

S obzirom na izloženost žlijezda slinovnica u području zračenja i relativno visoke doze, oštećenje stanica žlijezda slinovnica i gubitak njihove funkcije trajna su i ireverzibilna pojava (50). Ukupna doza zračenja koju pacijent primi u radioterapiji najčešće je između 60 i 70 Gy, a zbog izrazite osjetljivosti stanica žlijezda slinovnica na zračenje, posebice seroznih acinusa, ukupna doza već od 30 Gy uzrokovat će trajno oštećenje stanica (38,50). Zračenje uzrokuje izravno oštećenje DNK stanica, kako malignih tako i zdravih struktura te takve stanice gube funkciju i sposobnost dijeljenja (51). Posljedice oštećenja žlijezda slinovnica i hiposalivacije slične su kao i kod SS-a, slina postaje ljepljiva i viskozna, zbog nedostatka lubrikacije pacijentima je otežan govor, žvakanje i gutanje što pridonosi pojavi malnutricije i gubitka tjelesne težine (49). Osim protoka sline i smanjenja oralnoga klirensa mijenja se i njezin sastav i svojstva pa tako slina gubi svoju pufersku aktivnost, mijenja se koncentracija elektrolita i antimikrobnih komponenti što sve pridonosi padu pH-vrijednosti sa 7 na 5 (49). Kao posljedica navedenih promjena događa se i promjena u oralnoj mikroflori te se zbog stvorenih uvjeta povećava broj kariogenih mikroorganizama *Lactobacillus* i *S. mutans*, a uz ove bakterije u usnoj šupljini ovih pacijenata povećava se i broj gljivica, ponajprije *Candida albicans* (45). Zbog ireverzibilnosti hiposalivacije i oštećenja žlijezda pacijenti doživotno trebaju primjenjivati preparate za ublažavanje nastalih simptoma. Preporučuje im se fluoridacija svih zubi s pomoću individualno izrađene udlage, stimulacija lučenja sline žvakanjem žvakaćih guma na bazi ksilitola, pravilna hidracija tijekom cijelog dana te upotreba preparata umjetne sline koji ovlažuju usnu šupljinu (49). U literaturi često se spominje upotreba muskarinskog

agonista, pilokarpin hidroklorida radi farmakološkog poticanja lučenja slin. Međutim, učinak je pilokarpina ograničen te su istraživanja pokazala da ima jednaku učinkovitost kao i preparati umjetne slin, a bitno je istaknuti i brojne nuspojave, poput pojačana znojenja, glavobolje i vazodilatacijskog učinka što često uzrokuje prekid terapije pilokarpinom (47).

Zbog navedenih promjena u slini i usnoj šupljini pacijenti su visoko rizični za razvoj radijacijskoga karijesa te osim neizravnih uzroka njegova nastanka istraživanja su pokazala i mogući izravan utjecaj na smanjenje mikročvrstoće i modula elastičnosti cakline u blizini caklinsko-dentinskog spojišta (52). Također se smatra da zračenje izravno utječe na smanjenje vaskularizacije pulpnog tkiva i oštećenje odontoblastičkih nastavaka i posljedično dentinskih tubulusa što je još jedan mogući razlog nastanku radijacijskoga karijesa (49). Klinička slika radijacijskoag karijesa u zračenih pacijenata razlikuje od one u zdrave osobe. Javljuju se karijesi na mjestima koja inače nisu podložna njegovu nastanku, zahvaćene su labijalne plohe cervikalnog dijela prednjih i stražnjih zubi te njihove glatke plohe (49). Takve početne lezije brzo napreduju oko cijele krune zube, zubi poprimaju smeđe i crno obojenje te je moguć i totalan gubitak zubne krune (49). Radi smanjenja rizika nastanka karijesa stomatolog bi trebao napraviti pripremu pacijentove usne šupljine u obliku sanacije prisutnih karijesa, čišćenja tvrdih i mekih naslaga te eventualnih ekstrakcija zubi koje nije moguće izliječiti (49). Pacijentima treba dati upute o pravilnoj oralnoj higijeni te im istaknuti važnost i potrebu za redovitim kontrolama i profesionalnim čišćenjem sve dok traje terapija. U sklopu njihove oralne higijene pacijentima se uključuje svakodnevna topikalna fluoridacija, odnosno nanošenje preparata fluora na sve plohe zuba radi poticanja remineralizacije zubnih tkiva nakon čega ne smiju ispirati usta barem 30 minuta (50). Zbog povećana broja kariogenih mikroorganizama te povišena rizika od infekcije općenito pacijentima se preporučuje i upotreba vodica za ispiranje usne šupljine s antimikrobnim svojstvima poput klorheksidina (47). Održavanje oralne higijene tijekom terapije može postati iznimno otežano zbog pojave oralnog mukozitisa koji se očituje vrlo bolnim ulceracijama po cijeloj usnoj šupljini. U ovakvim situacijama fokus prelazi na kontrolu boli te se za ublažavanje tih simptoma pacijentima propisuju analgetici sa sistemnim i lokalnim djelovanjem, iz upotrebe se izbacuju antimikrobne vodice za ispiranje te se uvode vodice za ispiranje koje sadržavaju anestetik (53).

Blaži učinak na smanjeno lučenje slin uzrokuje liječenje kemoterapijom te je bitna razlika u odnosu prema učinku radioterapije u tome da je učinak kemoterapije reverzibilan i obično nestaje nakon završetka terapije (50). Zbog toga je terapija kemoterapijom inducirane hiposalivacije isključivo potporna, pa se preporučuje upotreba preparata umjetne slin, pravilna

hidracija, stimulacija sline žvakaćim gumama i bombonima bez šećera. Postoje pacijenti kojima se zbog nuspojava izazvanih kemoterapijom, poput mučnine i povraćanja, propisuju neki antikolinergički lijekovi koji onda dodatno utječu na smanjenje lučenja sline (50).

Pacijentima koji su bili podvrgnuti radioterapiji ili kemoradioterapiji, zbog svih navedenih nuspojava i novostvorenih uvjeta unutar usne šupljine, preporučuje se promjena prehrane. Trebali bi konzumirati što manje kariogene hrane, ugljikohidrata, posebno rafiniranih šećera, izbaciti ili smanjiti zašećerene napitke te izbaciti ili minimizirati konzumiranje alkohola i kave koji pridonose suhoći usta (38). Uz pridržavanje pravilne oralne higijene i promjene u prehrani rizik za nastanak karijesa u ovih pacijenata znatno je smanjen te redovitim posjetima stomatologu takvo stanje i zdravlje usne šupljine općenito ostaju očuvani.

Važnost sline u održavanju homeostaze usne šupljine, ali i u nastanku karijesa znatno je izražena i očituje se u njezinim mnogim funkcijama. Obavljanje funkcija slini omogućuje upravo njezin sastav bogat proteinima i ionima. Izravni uzročnici karijesa jesu bakterije oralne mikroflore koje se nakupljaju na površinu tvrdih zubnih tkiva stvarajući biofilm. Vežanje bakterija na površinu zubnog tkiva omogućuje prisutnost zubne pelikule, glikoproteinskog omotača nastalog iz proteina sline (2). Sastavljena je od proteina sline, poput staterina, mucina i PRP-a, koji se elektrostatski vežu za hidroksiapatit cakline (3). Zbog svoje polupropusnosti zubna pelikula omogućuje prolazak antimikrobnim proteinima iz sline u biofilm, no ova sposobnost očituje se samo u početnoj fazi stvaranja biofilma, koji u kasnijoj fazi sazrijeva u visoko organiziranu i nepropusnu strukturu bakterija i matriksa polisaharida (3,24) Dvije iznimno bitne funkcije sline u zaštiti od karijesa jesu oralni klirens i puferski sustavi sline. Oralni klirens odnosi se na mehaničko uklanjanje bakterija, njihovih produkata te hrane iz usne šupljine putem guranjem i protokom sline (3). Bitne komponente sline koje aktivno ubrzavaju funkciju klirensa jesu aglutinini, glikoproteini sline koji imaju sposobnost vezanja bakterija u nakupine koje je onda lakše otplaviti protokom sline (3). U kombinaciji s oralnim klirensom djeluju i puferski sustavi sline te je njihovo djelovanje izraženo nakon konzumiranja ugljikohidrata kada pH usne šupljine, zbog bakterijskog metabolizma i stvaranja kiselina, opada na kisele vrijednosti (16). Pufersko djelovanje očituje se u neutralizaciji kiselina nastalih metabolizmom bakterija te vraćanjem pH-vrijednosti na početnu razinu i tako onemogućuju demineralizaciju tvrdih zubnih tkiva (15). Najbitniji je puferski sustav bikarbonatni sustav čije je djelovanje najizraženije tijekom stimulirang protoka sline, a tijekom nestimuliranog protoka pojačano djeluje i fosfatni puferski sutav (14,17). U manjoj mjeri pufersku aktivnost ostvaruju i urea, amonijak i proteinski puferski sustav, čije je djelovanje posebno izraženo u vrlo kiselim uvjetima kada pH-vrijednost padne ispod 5 (3,14). Možemo zaključiti da je važnost djelovanja ovih dviju funkcija iznimno bitna za održavanje normalnih uvjeta usne šupljine. U osoba s poremećenim lučenjem sline i hiposalivacijom, u kojih ovi učinci izostaju, primjećuje se znatan porast rizika za razvoj karijesa zbog dulje izloženosti kiselinama i dostupnosti hranjivih tvari bakterijama. Iznimno bitne komponente sline jesu proteini koji imaju izravan ili neizravan antimikrobni učinak, a najviše se ističu lizozim, peroksidaza te imunoglobulini. Lizozim je proteolitički enzim koji ima sposobnost hidrolize komponenti stanične stijenke bakterija te aktiviranja autolizina, bakterijskih proteina koji uzrokuju razaranje njihove stanične stijenke (15). Reakciju serumskog tiocijanata i bakterijskog vodikova peroksida, kojom nastaje voda i hipotiocijanit, katalizira enzim peroksidaza i tako djeluje dvojako uklanjajući vodikov peroksid koji oštećuje stanice i proteine te stvarajući hipotiocijanit koji ima izražena antimikrobna

svojstva (19). Slina sadržava više vrsta imunoglobulina, no najbitniji je od njih sekretijski IgA koji ima antivirusni i antikarijesni učinak te sposobnost vezanja bakterija na sebe tako sprječavajući njihovo vezanje na tkiva usne šupljine (14). Slina osim svojih antikarijesnih funkcija sudjeluje i u probavi funkcijama lubrikacije i podmazivanja te razgradnjom ugljikohidrata. Mucini i staterini enzimi su sline koji aktivno sudjeluju u podmazivanju sluznice, koje je nužno za žvakanje i gutanje, a uz to sudjeluju i u stvaranju zalogaja hrane ili bolusa (6). Još je jedna bitna komponenta sline α -amilaza ili ptijalin, probavni enzim koji započinje razgradnju ugljikohidrata u usnoj šupljini hidrolizom i razlaganjem škroba na dekstrine, maltozu i maltotriozu (3,21). Takvo djelovanje ima dvojak učinak; s jedne strane razlaganje ostataka hrane na teško dostupnim mjestima pomaže otplavlivanju tih ostataka i uklanjanju supstrata za bakterije, no razlaganjem ugljikohidrata amilaza stvara produkte koje bakterije mogu fermentirati i upotrebljavati u svom metabolizmu te u konačnici stvaraju kiseline koje demineraliziraju tvrda zubna tkiva (3). Osobe s poremećajima lučenja sline, kojima žlijezde slinovnice gube funkcionalnost, gube i zaštitne funkcije sline. One se susreću s poteškoćama u žvakanju, gutanju i govoru, također imaju visok rizik za razvoj karijesa te ovisno o uzroku mogu imati još neke nuspojave (3,37,49). Najčešći uzroci hiposalivacije jesu dnevno konzumiranje velikih količina lijekova kao i konzumiranje određenih lijekova, poput antikolinergika, antihipertenziva i antipsihotika (38). Čest je uzročnik hiposalivacije i SS, koji može biti udružen i s drugim autoimunim bolestima, a hiposalivacija nastaje i kao posljedica radioterapije ili kemoradioterapije u području glave i vrata (38,50).

Očuvana i zdrava funkcionalnost sline i njezinih komponenti, a samim time i žlijezda slinovnica, ključna je za održavanje homeostaze usne šupljine. Osim toga, ističe se bitna uloga sline u procesu nastanka karijesa te gubitak jedne ili više zaštitnih funkcija može negativno utjecati na ravnotežu remineralizacije i demineralizacije. Osobe s oštećenom funkcijom žlijezda slinovnica i hiposalivacijom zahtijevaju dodatnu stomatološku pozornost u obliku kontrole rizika za nastanak karijesa i poboljšanja kvalitete života.

7. LITERATURA

1. Fejerskov O, Kidd EAM, Nyvad B, Dental caries: what is it? U: Fejerskov O, Nyvad B, Kidd EAM, urednici, Dental caries: the disease and its clinical management. Treće izdanje. Chichester, West Sussex, UK ; Ames, Iowa: John Wiley & Sons Inc; 2015. str. 7–10.
2. Marsh PD, Takahashi N, Nyvad B, Biofilms in caries development. U: Fejerskov O, Nyvad B, Kidd EAM, urednici Dental caries: the disease and its clinical management. Treće izdanje. Chichester, West Sussex, UK ; Ames, Iowa: John Wiley & Sons Inc; 2015. str. 107–129.
3. Bardow A, Vissink A, Saliva and caries development. U: Fejerskov O, Nyvad B, Kidd EAM, urednici Dental caries: the disease and its clinical management. Treće izdanje. Chichester, West Sussex, UK ; Ames, Iowa: John Wiley & Sons Inc; 2015. str. 83–105.
4. Hall JE. Secretory functions of the alimentary tract. U: Hall JE, ur. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13. izd. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2016. str. 817-32
5. Sobotta J., Atlas anatomije čovjeka., 3. hrvatsko izd. Paulsen F, Waschke J, urednici. Jastrebarsko: Slap; 2013.
6. Carpenter G. The Secretion, Components, and Properties of Saliva. Annu rev of food sci technol. 2013;4:267–76.
7. A Catalán M, Nakamoto T, E Melvin J. The salivary gland fluid secretion mechanism. J Med Invest. 2009;56(Supplement):192–6.
8. Hall JE. Autonomic nervous system and the adrenal medulla. U: Hall JE, ur. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13. izd. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2016. str. 773–85.
9. Lee MG, Ohana E, Park HW, Yang D, Muallem S. Molecular Mechanism of Pancreatic and Salivary Gland Fluid and HCO_3^- Secretion. Physiol Rev. 2012;92(1):39–74.
10. Hodson NA, Linden RWA. The effect of monosodium glutamate on parotid salivary flow in comparison to the response to representatives of the other four basic tastes. Physiol Behav. 2006;89(5):711–7.
11. Skvorcov I, Vuletić L. Slinovnice i ravnoteža vode u tijelu. Sonda (Zagreb). 2021;21(39–40):17–21.
12. Li-Hui W, Chuan-Quan L, Long Y, Ru-Liu L, Long-Hui C, Wei-Wen C. Gender differences in the saliva of young healthy subjects before and after citric acid stimulation. Clin Chim Acta. 2016;460:142–5.

13. Affoo RH, Foley N, Garrick R, Siqueira WL, Martin RE. Meta-Analysis of Salivary Flow Rates in Young and Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(10):2142–51.
14. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent.* 2001;85(2):162–9.
15. Almeida P, Grégio A, Machado M, Lima A, Azevedo L. Saliva Composition and Functions: A Comprehensive Review. *J Contemp Dent Pract.* 2008;9:72–80.
16. Hans R, Thomas S, Garla B, Dagli RJ, Hans MK. Effect of Various Sugary Beverages on Salivary pH, Flow Rate, and Oral Clearance Rate amongst Adults. *Scientifica.* 2016;2016:1–6.
17. Bardow A, Moe D, Nyvad B, Nauntofte B. The buffer capacity and buffer systems of human whole saliva measured without loss of CO₂. *Arch Oral Biol.* 2000;45(1):1–12.
18. Amerongen AN, Veerman E. Saliva – the defender of the oral cavity. *Oral Dis.* 2002;8(1):12–22.
19. Courtois P. Oral peroxidases: From antimicrobial agents to ecological actors. *Mol Med Rep.* 2021;24(1):500.
20. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries: role of remineralization and fluoride in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 3). *J Clin Pediatr Dent.* 2004;28(3):203–14.
21. Hall JE. Digestion and absorption in the gastrointestinal tract. U: Hall JE, ur. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13. izd. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2016. str. 833–42.
22. Malcangi G, Patano A, Morolla R, De Santis M, Piras F, Settanni V, i sur. Analysis of Dental Enamel Remineralization: A Systematic Review of Technique Comparisons. *Bioengineering (Basel).* 2023;10(4):472.
23. Fejerskov O, Larsen MJ, Demineralization and remineralization: the key to understanding clinical manifestations of dental caries. U: Fejerskov O, Nyvad B, Kidd EAM, urednici. Dental caries: the disease and its clinical management. Treće izdanje. Chichester, West Sussex, UK ; Ames, Iowa: John Wiley & Sons Inc; 2015. str. 155–70.
24. Spatafora G, Li Y, He X, Cowan A, Tanner ACR. The Evolving Microbiome of Dental Caries. *Microorganisms.* 2024;12(1):121.

25. Huang R, Li M, Gregory RL. Bacterial interactions in dental biofilm. *Virulence*. 2011;2(5):435–44.
26. Vieira FG, Pintor AV, Silva FD, Neves AD, Costa MD. Molar Incisor Hypomineralization—Influence on Dental Caries Experience Indexes: A Cross-sectional Study. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2022;15(1):65–8.
27. Paiva M, Leite D, Passos Farias I, Costa A, Sampaio F. Dental Anatomical Features and Caries: A Relationship to be Investigated. u: Kivanç BH, ur. *Dental Anatomy, InTech*;2018. str. 61-84.
28. Dimopoulou M, Antoniadou M, Amargianitakis M, Gortzi O, Androutsos O, Varzakas T. Nutritional Factors Associated with Dental Caries across the Lifespan: A Review. *Applied Sciences*. 2023;13(24):13254.
29. American Dental Association. Home Oral Care [Internet]. [ažurirano 2024; citirano 20. srpanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.ada.org/resources/ada-library/oral-health-topics/home-care>
30. Peršić Bukmir R, Paljevic E, Pezelj-Ribaric S, Brekalo Prso I. Association of the self-reported socioeconomic and health status with untreated dental caries and the oral hygiene level in adult patients. *Dent Med Probl*. 2022;59(4):539–45.
31. Wu J, Li M, Huang R. The effect of smoking on caries-related microorganisms. *Tob Induc Dis*. 2019;17:32.
32. Featherstone JDB. Caries prevention and reversal based on the caries balance. *Pediatr Dent*. 2006.;28(2):128–32.
33. Enax J, Ganss B, Amaechi BT, Schulze zur Wiesche E, Meyer F. The composition of the dental pellicle: an updated literature review. *Front Oral Health*. 2023;4:1260442.
34. Walsh L. Dental plaque fermentation and its role in caries risk assessment. *Inter Dent SA*. 2006.;8.
35. Bolla V, Munnangi S, MG M, Chowdary U, Koppolu P, Swapna L. Correlation between the PH of saliva, plaque and buffering capacity of saliva. *IJADS*. 2017.;3:48.

36. Malathi Suresh SM, Narasimhan M, Shakila R, Anuradha B. Demineralization -An Overview of the Mechanism and Causative Agents. *Indian J Forensic Med and Toxicol.* 2020.;14:1173–8.
37. Bowers LM, Fox PC, Brennan MT, Salivary gland diseases. U: Glick M, ur. *Burket's Oral Medicine*, 12. izd. Shelton, Connecticut: PMPH USA; 2015. str. 219–62.
38. Sreebny LM, The causes of dry mouth: a broad panoply. U: Sreebny LM, Vissink A, urednici. *Dry mouth: the malevolent symptom: a clinical guide.* Ames, Iowa: Wiley-Blackwell; 2010. str. 89–158.
39. Linčir I, Lijekovi koji djeluju na bolesti srca i krvnih žila. U: Linčir I i sur. *Farmakologija za stomatologe.* 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; str. 259–70.
40. Prasanthi B, Kannan N, Patil R. Effect of Diuretics on Salivary Flow, Composition and Oral Health Status: A Clinico-biochemical Study. *Ann Med Health Sci Res.* 2014;4(4):549–53.
41. Linčir I, Histamin i antihistaminici. U: Linčir I i sur. *Farmakologija za stomatologe.* 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; str. 305–9.
42. Hopcraft M, Tan C. Xerostomia: an update for clinicians. *Aust Dent J.* 2010;55(3):238–44.
43. Jin L, Dai M, Li C, Wang J, Wu B. Risk factors for primary Sjögren's Syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2023;42(2):327–38.
44. Aljanobi H, Sabharwal A, Krishnakumar B, Kramer JM. Is it Sjögren's Syndrome or Burning Mouth Syndrome? Distinct pathoses with similar oral symptoms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017;123(4):482–95.
45. Hofer E, Jensen SB, Pedersen AML, Bardow A, Nauntofte B. Oral Microflora in Patients with Salivary Gland Hypofunction. *Oral BioSci Med.* 2004; 1 (2): 77-92.
46. Smiljanić Tomičević L, Rukavina K, Anić B, Mayer M. Dijagnoza i klasifikacijski kriteriji Sjögrenovog sindroma. *Reumatizam.* 2022;69(1):41–54.
47. Kawashita Y, Soutome S, Umeda M, Saito T. Oral management strategies for radiotherapy of head and neck cancer. *Jpn Dent Sci Rev.* 2020.;56(1):62–7.
48. Prgomet D. Head and Neck Carcinoma – Current Possibilities and Perspectives in Treatment. *LV.* 2021.;143(7–8):284–93.

49. Gupta N, Pal M, Rawat S, Grewal MS, Garg H, Chauhan D, i sur. Radiation-induced dental caries, prevention and treatment - A systematic review. *Natl J Maxillofac Surg.* 2015.;6(2):160–6.
50. Vistoso Monreal A, Polonsky G, Shiboski C, Sankar V, Villa A. Salivary Gland Dysfunction Secondary to Cancer Treatment. *Front Oral Health.* 2022.;3:907778.
51. Epstein J, Elad S, Oral and oropharyngeal cancer. U: Glick M, ur. *Burket's Oral Medicine*, 12. izd. Selton, Connecticut: PMPH USA; 2015. str. 173–200.
52. Lu H, Zhao Q, Guo J, Zeng B, Yu X, Yu D, i sur. Direct radiation-induced effects on dental hard tissue. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):5.
53. European Oral Care in Cancer Group EOCC. Oral care guidance and support [Internet]. EOCC. [citirano 23. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://eocc.co.uk/guidance/>

Valentino Dujmenović rođen je 14.2.2000. u Sisku, gdje 2014. godine završava Osnovnu školu Viktorovac. Iste godine upisuje opći smjer Gimnazije Sisak, koji završava 2018. godine, nakon kojeg iste godine upisuje studij dentalne medicine na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.