

Fluroidi i hidroksiapatit u terapiji promjena tvrdih zubnih tkiva

Kovač, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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:127:431178>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 3.0 Unported](#) / [Imenovanje-Nekomercijalno 3.0](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-11**



Repository / Repozitorij:

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





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Iva Kovač

**FLUORIDI I HIDROKSIAPATIT U TERAPIJI
PROMJENA TVRDIH ZUBNIH TKIVA**

Diplomski rad

Zagreb, 2018.

Rad je ostvaren na Katedri za farmakologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor rada: doc. dr. sc. Kristina Peroš

Katedra za farmakologiju

Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Nina Posavec, mag. educ. philol. croat.

Lektor engleskog jezika: Janja Kopačević, univ. bacc. philol. angl.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. Doc.dr.sc. Kristina Peroš
2. Doc.dr.sc. Ivana Šutej
3. Doc.dr.sc. Eva Klarić Sever

Datum obrane: 22.11.2018.

Rad sadrži: 53 stranice

3 tablice

1 slika

1 CD

Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija, odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

Zahvala

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Kristini Peroš, na vodstvu i stručnim savjetima tijekom izrade ovog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima na podršci.

Najviše zahvaljujem svojim roditeljima na bezuvjetnoj ljubavi, podršci i požrtvornosti kojima su mi omogućili ugodno i kvalitetno školovanje.

Fluoridi i hidroksiapatit u terapiji promjena tvrdih zubnih tkiva

Sažetak

Karijes je najčešće zdravstveno stanje koje pogađa ljude diljem svijeta, a ujedno i četvrta najskuplja bolest za liječenje koju je moguće prevenirati. Fluoridi su se pokazali učinkovitim sredstvom u prevenciji karijesa sve od otkrića njihova preventivnog djelovanja 1942. godine pa do danas. Fluoridi se mogu primijeniti sistemski ili topikalno. Sistemska primjena uključuje konzumaciju fluoridirane vode, soli ili mlijeka, te unos tableta fluora. Topikalna fluoridacija podrazumijeva upotrebu zubnih pasti i vodica za ispiranje usta, namijenjenih individualnoj primjeni, te otopina, gelova, lakova i pjena, namijenjenih profesionalnoj primjeni. Uz velik izbor i dostupnost različitih metoda fluoridacije javlja se problem prevelikog dnevnog unosa fluora. Dentalna fluoroza jest neželjeni učinak fluorida na mineralizaciju cakline zuba. Njezin nastanak nije razjašnjen, no čini se kako, uz povišen unos fluora, na njezin razvoj utječe genski čimbenik.

Hidroksiapatit je biokompatibilni preparat koji ima vrlo veliku moć remineralizacije. Kristali nanohidroksiapatita koji veličinom i oblikom nalikuju prirodnim caklinskim kristalima, sposobni su se uklopiti u područja demineralizirane cakline, oponašajući pritom ustroj prirodnih caklinskih kristala. S obzirom na njihovu biokompatibilnost, primjena zubnih pasti s nanohidroksiapatitom kod djece ne povećava rizik od nastanka dentalne fluoroze. Osim preventivnog antikarijesnog, primijećeno je i profilaktičko djelovanje nanohidroksiapatita na stvaranje dentalnog biofilma, te učinkovitost u terapiji dentinske preosjetljivosti. In vitro studije ukazuju na antierozivno djelovanje hidroksiapatita.

Ključne riječi: Fluoridi; hidroksiapatit; prevencija karijesa

Fluorides and hydroxyapatite in treatment of changes in hard tissue of teeth

Summary

Tooth decay is the most common health condition among people in the entire world. At the same time, it is the fourth most expensive condition to cure out of those that are possible to be prevented. Fluorides have proved to be an efficient measure against tooth decay since the discovery of their preventive effect in 1942, up until today. Fluorides can be applied systematically or topically. Systematic fluoride application includes consuming fluoridated water, salt or milk and taking fluoride supplements. Topical fluoride application presupposes using toothpaste and mouthwash, intended for individual use, as well as solutions, gels, polishing products and dental foams intended for professional use. Due to the wide range of choices and availability of different fluoridation methods, a problem of overdosing a daily amount of fluoride now appears. Dental fluorosis is an undesirable effect of fluorides on mineralization of tooth enamel. Its cause is still not explained, although it seems that genetic preconditions, along with a high consumption of fluoride, are affecting its appearance.

Hydroxyapatite is a biocompatible product that has a great remineralisation effect. The crystals of nano-hydroxyapatite, which resemble the natural enamel crystals due to their size and form, are able to fit into the area of demineralised enamel, acting as the natural enamel crystals. Due to their biocompatibility, children using toothpaste with nano-hydroxyapatite have lower chances of dental fluorosis occurring. Besides preventing tooth decay, a prophylactic effect of nano-hydroxyapatite on creating dental plaque has been noted, as well as its efficiency in the dentin hypersensitivity treatment. In vitro studies show anti-erosive effect of hydroxyapatite.

Keywords: Fluorides; hydroxyapatite; caries prevention

Sadržaj

1. UVOD	1
2. CAKLINA.....	4
2.1 Demineralizacijsko remineralizacijski proces.....	6
3. FLUORIDI	9
3.1 Fluoridi u tijelu.....	11
3.1.1 Fluoridi u tvrdom zubnom tkivu	13
3.1.2 Fluoridi u slini i dentalnom plaku	15
3.1.3 Utjecaj fluorida na preeruptivni i posteruptivni razvoj cakline.....	15
3.1.4 Značenje fluorida u procesu nastanka karijesa i erozije.....	16
3.1.5 Primjena fluorida u kliničkom radu	17
3.1.5.1 Sistemska primjena fluora.....	17
3.1.5.1.1 Fluoridacija vode	17
3.1.5.1.2 Fluoridacija soli	18
3.1.5.1.3 Fluoridacija mlijeka.....	19
3.1.5.1.4 Suplementi fluora	20
3.1.5.2 Topikalna fluoridacija	20
3.1.5.2.1 Preparati.....	21
3.1.5.2.2 Osobna primjena.....	24
3.1.5.2.3 Profesionalna primjena	25
3.2 Smjernice za topikalnu primjenu fluorida.....	26
3.3 Toksikologija fluora	27
3.3.1 Akutno trovanje fluorom.....	27
3.3.2 Kronično trovanje fluorom.....	29
3.3.2.1.1 Dentalna fluoroza	29
4. HIDROKSIAPATIT (HAP).....	31

4.1	Nanohidroksiapatit u preventivnoj stomatologiji	33
4.2	Preparati hidroksiapatita.....	34
5.	RASPRAVA.....	35
6.	ZAKLJUČAK	39
7.	LITERATURA.....	41
8.	ŽIVOTOPIS	52

Popis skraćenica

American Dental Association, ADA – Američka udruga dentalne medicine

APF – zakiseljeni fosfatni fluorid

HAP – hidroksiapatit

nHAP – nanohidroksiapatit

ZnHAP – cinkov hidroksiapatit

NaF – natrijev fluorid

Silver diamine fluorid, SDF – srebrov diaminfluorid

SMFP – natrijev monofluorfosfat

SnF₂ – kositreni fluorid

TiF₄ – titanov tetrafluorid

Health related quality of life, OHRQoL – čimbenik koji utječe na kvalitetu života povezanu s oralnim zdravljem

1. UVOD

Zubni karijes je kronični patološki proces koji uzrokuje gubitak tvrdog zubnog tkiva, a posljedica je djelovanja mikroorganizama. Bakterije iz biofilma fermentacijom ugljikohidrata stvaraju kiseline koje snižavaju pH tekućine plaka uzrokujući pritom gubitak kalcijevih i fosfatnih iona iz cakline. Karijes je multifaktorijalna bolest koja ovisi o sastavu i aktivnosti biofilma, sastavu sline, upotrebi fluorida te o prehranbenim i preventivnim navikama pojedinca (1). Prema istraživanju iz 2010. godine, 2,4 milijarde ljudi u svijetu živi s neliječenim karijesom zuba trajne denticije, dok 621 milijun djece živi s neliječenim karijesom zuba mliječne denticije. Time je zaključeno da je zubni karijes najčešće zdravstveno stanje koje pogađa ljude diljem svijeta, a ujedno i četvrta najskuplja bolest za liječenje koju je moguće prevenirati (2).

S obzirom na to da je karijes samo u početnom stadiju reverzibilan (3), ulažu se veliki napori u razvoj materijala i neinvazivnih metoda koje bi spriječile i/ili zaustavile razvoj karijesne lezije (4). Preventivnu ulogu fluora u nastanku karijesa otkrio je H.T. Dean. On je proučavajući pojavu i nastanak endemske dentalne fluoroze uočio da su fluorozom zahvaćeni zubi manje skloni nastanku karijesa (5). Daljnjim je istraživanjem dokazano da koncentracija fluora od 1 mg/l u pitkoj vodi smanjuje pojavnost karijesa, a da pritom ne uzrokuje estetski značajne promjene na caklini zuba (6). Ideja o umjetnoj fluoridaciji vode učinila se prigodnom metodom u prevenciji zubnog karijesa. Deset godina nakon uvođenja fluoridacije vode u grad Grand Rapids, dokazano je smanjenje pojavnosti karijesa za 54% u mliječnoj denticiji, te za 60% u trajnoj denticiji (7). Otada se pa sve do danas proučavaju mehanizmi djelovanja fluora u tijelu, te se ulažu napori u razumijevanje njegove uloge u nastanku karijesa i dentalne fluoroze. S obzirom na to da samo optimalno unesene količine fluora imaju preventivan učinak na razvoj karijesa, bitno je pratiti dnevni unos fluora kod djece tijekom prvih 8 godina života kako bi se umanjio rizik od pojave dentalne fluoroze (8). U organizam se fluoridi unose hranom i pićem, a nalaze se u sastavu zuba i kosti. Iako gotovo sve namirnice sadrže određene količine fluora, voda je najčešći izvor unosa fluora u zajednicama koje konzumiraju vodu s koncentracijom 0,7 mgF/l i višom (9). Prema preporuci Svjetske zdravstvene organizacije, koncentracija fluora u vodi za piće ne bi trebala sadržavati više od 1,5 mgF/l (10). Preporučena vrijednost optimalne dnevne količine fluora iznosi 0,05–0,07 mg po kilogramu tjelesne mase. Uz fluoridiranu vodu i sol, suvremeno društvo unosi fluoride u obliku suplemenata, a mala djeca nerijetko tijekom pranja zubi gutaju zubnu pastu. Takvi

dodatni izvori unosa fluora znatno povišuju ukupan dnevni unos fluora, te otežavaju „optimalno“ doziranje (8).

Istovremeno se razvijaju drugi materijali i postupci kojima bi se mogao postići jednak protukarijesni učinak bez rizika od nastanka dentalne fluoroze. Spojevi kalcijeva fosfata u posljednjem se desetljeću uspješno primijenjuju kao sredstva s velikim remineralizacijskim potencijalom. Razvojem nanotehnologije sintetizirane su nanočestice hidroksiapatita koje nalikuju kristalima prirodne cakline. Lokalno primijenjene nanočestice HAP-a spontano se odlažu u demineralizirane defekte oponašajući pritom ustroj kristala prirodne cakline (11). S obzirom na to da se radi o biokompatibilnom materijalu koji je prisutan u organizmu, njegova štetnost je zanemariva (12).

Svrha ovog rada jest opisati mehanizam djelovanja fluorida i hidroksiapatita u prevenciji nastanka zubnog karijesa, razmotriti njihovo daljnje, potencijalno štetno djelovanje u tijelu te usporediti njihovu učinkovitost u prevenciji karijesa. Poznavanje nastanka, sastava i strukture zdrave cakline bitno je za daljnje razumijevanje principa djelovanja navedenih materijala, stoga će biti ukratko opisani.

2. CAKLINA

Caklina je mineralno tkivo koje prekriva krunu zuba, a ujedno je najtvrdje i najmineraliziranije tkivo čovjekova organizma. Sastoji se od 95–96% masenog udjela kalcijeva hidroksiapatita, 2% masenog udjela vode te 1–2% proteina. Volumni udjeli iznose: 88–90% kalcijeva hidroksiapatita, 5–10% vode te 1% proteina. Kalcijev hidroksiapatit nalazi se u obliku heksagonalnih kristalolita koji su ustrojani unutar caklinskih prizmi te interprizmatskih prostora (13).

Razvoj cakline, amelogeneza, počinje u stadiju zvona odontogeneze i usko je povezan s razvojem dentina. Naime, u presekrezijskoj fazi amelogeneze, najprije odontoblasti na mjesto budućeg caklinsko-dentinskog spojišta odlažu prve slojeve predentina te, prije inicijalne mineralizacije predentina, preameloblasti resorbiraju bazalnu laminu unutarnjeg caklinskog epitela i počinju se diferencirati u visoke cilindrične stanice ameloblaste. Ameloblasti najprije odlažu sloj aprizmatske cakline, bitan za stvaranje caklinsko-dentinskog spojišta, a nakon toga na svom bazalnom dijelu formiraju čunjaste sekrecijske organele, tzv. Tomesove nastavke. Slijedi sekrecijska faza u kojoj ameloblasti luče proteinski matriks sastavljen od amelogenina, ameloblastina, enamelina te proteinaze enamelizina (MMP-20) (14). Tomesovi nastavci istovremeno luče i minerale tako da je caklina, za razliku od dentina, mineralizirana od samog svog početka, ali ne u potpunosti. Oblik Tomesova nastavka odgovoran je za prizmatsku strukturu cakline. Svaki Tomesov nastavak stvara srž jedne caklinske prizme i interprizmatske prostore triju okolnih prizmi. Prvotno stvorene prizme nalik su tankim vrpčama, čija se duljina proteže duž cijele debljine cakline, a iznosi od 100 do 1000 nm (15). Simultana sekrecija organskog matriksa i minerala odvija se sve dok caklina ne dosegne svoju punu debljinu. Time završava sekrecijska faza, a stvorena caklina je još uvijek meka i sastoji se od 65% masenog udjela vode, 20% proteina i 15% hidroksiapatita. Nakon što odlože organski matriks, ameloblasti mijenjaju oblik iz visokog cilindričnog u niži kubični oblik, gube Tomesov nastavak te mijenjaju funkciju iz sekrecijske u resorpcijsku. Tijekom te tzv. tranzicijske faze polovina ameloblasta apoptozom odumire. Slijedi proces sazrijevanja cakline u kojem preostali ameloblasti iz cakline resorbiraju suvišnu vodu i proteine, istovremeno osiguravajući obilan priljev kalcijevih i fosfatnih iona potrebnih za mineralizaciju. Udio vode i udio proteina u caklini se smanjuju, dok se unutar caklinskih prizmi povećava udio minerala. Krajem maturacijske faze kristaloiti s početne veličine od 1.5 nm dosegnu veličinu od 25 nm. Površinski sloj cakline je aprizmatski, jer ga tijekom maturacijske faze odlažu ameloblasti bez

Tomesovih nastavaka. Posterupcijski se površinski sloj cakline završno mineralizira precipitacijom kalcijevih i fosfatnih iona iz sline (13, 16).

Osim hidroksiapatita, kalcijev fosfat unutar strukture cakline može postojati i u drugim mineralnim oblicima kao što su burshit $\text{CaHPO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$, β -trikalcij fosfat $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ i oktakalcij fosfat $\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_4(\text{HPO}_4)_2 \times 5\text{H}_2\text{O}$. Unutar kristalne mrežice hidroksiapatita prisutne su inkluzije karbonata, natrija, fluorida, magnezija i drugih iona koje čine caklinski hidroksiapatit nečistim. Zbog toga se mehanička i kemijska svojstva čistog hidroksiapatita razlikuju u odnosu na caklinu. Prisutnost karbonata, primjerice, povećava topljivost cakline, dok prisutnost fluora čini caklinu otpornijom na djelovanje kiselina (1).

Okolišni čimbenici mogu štetno utjecati na amelogenezu, ometajući normalnu funkciju ameloblasta, pritom uzrokujući hipoplazijske i hipomineralizacijske promjene u strukturi cakline, te diskoloracije. Hipoplazija cakline je posljedica nenormalnog odlaganja organskog matriksa, koje na kraju rezultira smanjenom količinom odložene cakline. Klinički nalaz varira od tek ponekih nepravilnosti u obliku jamica i utora na površini cakline pa sve do potpunog odsutstva cakline (17, 18). Pojam hipomineralizacije cakline označuje kvalitativne razvojne promjene strukture cakline zuba koje se očituju u promjeni boje, pri čemu je normalna debljina cakline u trenutku nicanja zuba očuvana (19). Dentalna fluoroza je primjer hipomineralizirane cakline koja nastaje zbog djelovanja fluora tijekom amelogeneze (1), a mogući mehanizmi njenog nastanka bit će opisani u poglavlju naslovljenom Dentalna fluoroza.

2.1 Demineralizacijsko remineralizacijski proces

Zubi su u usnoj šupljini uronjeni u slinu koja ih oblaže 10 μm debelim filmom. S obzirom na to da usna šupljina nije zatvoren sustav, sve funkcije kao što su hranjenje, pijenje ili govor mijenjaju mikrouvjete tog sustava. Zub se, odnosno caklina, unutar tog sustava ponaša kao mineral uronjen u otopinu. Minerali imaju tendenciju otapanja u otopini sve dok se ne postigne zasićenost otopine u odnosu na mineral. Hidroksiapatit se otapa prema dogovorenoj formuli (1):



Odnos otopine u odnosu na čvrstu tvar moguće je izračunati preko stupnja zasićenja (engl. *degree of saturation*, DS) koji je jednak omjeru ionske aktivnosti produkta IP (eng. *ionic activity product*, IP) i konstante produkta topljivosti K_{sp} (20).

$$DS = \frac{IP}{K_{sp}}$$

Ionska aktivnost hidroksiapatita IP_{HA} je određena umnoškom koncentracije kalcijevih iona na petu potenciju, koncentracije fosfatnih iona na treću potenciju i koncentracije hidroksilnog iona:

$$IP_{HA} = [Ca^{2+}]^5 [PO_4^{3-}]^3 [OH^-]$$

Ako je stupanj zasićenosti manji od jedan, otopina je nezasićena, te obrnuto, ako je vrijednost veća od jedan, otopina je prezasićena. Iz jednadžbe produkata ionske aktivnosti može se zaključiti da će dodavanje bilo kojeg iona iz sastava hidroksiapatita povećati IP. Tako se dodavanjem iona otopini, bilo kalcijevih bilo fosfatnih, može smanjiti otapanje hidroksiapatita. Topljivost kalcijevih fosfata povećava se snižavanjem pH vrijednosti otopine. Dodaju li se otopini kiseli H^+ ioni, PO_4^{3-} i OH^- ioni u reakciji s vodikovim protonom stvarat će HPO_4^{3-} ione i vodu, što će uzrokovati otapanje hidroksiapatita kako bi se nadomjestio gubitak iona te kako bi se postiglo ravnotežno zasićenje.

Konstanta topljivosti hidroksiapatita KSP_{HA} iznosi $7,41 \times 10^{-60}$ pri $37^\circ C$, dok je konstanta topljivosti fluorapatita KSP_{FA} $3,2 \times 10^{-61}$. Konstanta topljivosti cakline $KSP_{caklina}$ iznosi $5,5 \times 10^{-55}$. Fluorapatit je stabilniji mineral te stoga manje topljiv. U biološkim je uvjetima slina prezasićena u odnosu na hidroksiapatit i fluorapatit. Što je veća prezasićenost u odnosu na neku sol, veća je i njezina težnja za taloženjem. U usnoj šupljini u uvjetima prezasićenja navedene soli precipitiraju ili na zube ili se talože u plak, stvarajući pritom zubni kamenac. Enzim staterin koji se nalazi u slini, inhibira opsežnije taloženje hidroksiapatita. Smanjenjem pH, smanjuje se prezasićenost otopine u odnosu na hidroksiapatit, a pri tzv. kritičnom pH otopina postaje samo zasićena u odnosu na hidroksiapatit. Ispod kritičnog pH, otopina je nezasićena i uslijedit će otapanje hidroksiapatita. Istovremeno je ta ista otopina još uvijek zasićena u odnosu na fluorapatit, tako da će se fluorapatit i fluorhidroksiapatit nastaviti odlagati na mjesto otopljenog hidroksiapatita. Upravo je to razlog zbog kojeg su površinski slojevi cakline izrazito bogati fluorapatitom.

Ako je uzrok smanjenja pH konzumacija kiselih napitaka, nastat će erozija. Za razliku od nastanka karijesne lezije, karakteristično je za erozije da nastaju otapanjem cakline sloj po sloj. Ako je pak sniženje pH nastalo unutar tekućine plaka zbog kiselih produkata metabolizma bakterija plaka, nastajat će karijesna lezija. Iako plak obiluje fluoridnim, fosfatnim i kalcijevim ionima, učestala konzumacija šećera, pa posljedično i česti padovi pH unutar plaka, dovode do gubitka tih iona iz tekućine plaka. Kada tekućina plaka postane nezasićena u odnosu na hidroksiapatit, doći će do njegova otapanja. Istovremeno će se taložiti kristali slabije topljivog fluorapatita. Upravo je tvorba stabilnijeg fluorapatita odgovorna za održavanje integriteta površinskog sloja cakline. Taj površinski sloj caklinske karijesne lezije štiti karijesnu leziju od prodora kiseline u središte lezije, te ujedno onemogućuje daljnji gubitak iona iz središta lezije. Istodobno, površinski mineralizirani sloj cakline čini nepropusnu barijeru za razmjenu iona, te tako onemogućuje remineralizaciju središta karijesne lezije (1).

3. FLUORIDI

Fluor je zastupljen u vodi i u svim prehrambenim namirnicama. S obzirom na to da samo unos optimalne količine fluora ima preventivni učinak na razvoj karijesa, važno je poznavati ukupnu količinu dnevno unesenog fluora neke populacije kako bi se zadržao preventivni učinak fluora, a smanjio rizik za razvoj dentalne fluoroze. Ukupna količina dnevno unesenog fluora ovisi o koncentraciji fluora u vodi za piće, klimatskoj zoni, te o prehrambenim navikama i preferencijama populacije (21).

Napitcima i pitkom vodom unosi se 75% od ukupnog dnevnog unesenog fluora. U toplijim krajevima dnevni unos fluora može povećati potreba za povećanim unosom vode (22). Učestala konzumacija namirnica s visokim udjelom fluora, kao što su čaj (23), mineralna fluoridirana voda (24) ili pak neotkoštena riba (25), također može znatno povisiti dnevni unos fluora. Preporučena optimalna dnevna doza za djecu iznosi 0,05–0,07 mg fluora po kilogramu tjelesne mase. Empirijski je dokazano da spomenuti optimalni unos fluora u pravilu neće uzrokovati dentalnu fluorozu, te ako se to i dogodi da će se raditi o vrlo blago ili blago izraženom tipu koji nema veliki estetski značaj (8).

Način i izvor unosa različit je s obzirom na dob. Kod dojenčadi glavni izvor prehrane, pa tako i fluora, majčino je mlijeko ili adaptirano mlijeko („baby formula“). Majčino mlijeko sadrži u prosjeku 0,006 mgF/l (26), dok koncentracija fluora adaptiranog mlijeka ovisi o sastavu dehidrata adaptiranog mlijeka i vode s kojom se miješa. Ako se priprema s destiliranom vodom, adaptirano mlijeko sadrži 0,076–0,214 mgF/l, a priprema s vodom u kojoj je 0,623–0,839 mgF/l povisuje vrijednost na 0,092–1,053 mgF/l. Buzalaf i suradnici su zaključili da konzumacija adaptiranog mlijeka pripremljenog s vodom koja sadrži fluor premašuje vrijednost optimalnog dnevnog unosa fluora (27). Uvođenje zubne paste u održavanje oralne higijene može znatno povisiti ukupnu dnevno unesenu količinu fluora, budući da djeca zubnu pastu gutaju. Uočeno je da korištenje zubne paste od 1450 ppm fluora u prvoj godini života češće uzrokuje dentalnu fluorozu u odnosu na korištenje paste od 440 ppm fluora (28). Dodavanje fluora prehrani u obliku suplemenata također povisuje ukupni dnevni unos (8). Metaanaliza provedenih istraživanja pokazuje da je vjerojatnost pojave dentalne fluoroze kod djece koja su koristila suplemente fluora u odnosu na one koji nisu u nefluoridiranim područjima veća 2,5 puta (29).

Dnevni unos fluora važno je pratiti tijekom tzv. razdoblja osjetljivosti („window of susceptibility“) koje završava između šeste i osme godine života jer se do te dobi razvijaju

krune zubi. Ako se želi spriječiti razvoj dentalne fluoroze samo na maksilarnim sjekutićima, dovoljno je pratiti unos fluora do treće godine (30).

Nakon što je uočena važnost kontrole unosa fluora, pojavila se potreba za kontroliranjem apsorpcije fluora i njegove koncentracije u plazmi. Indirektnim metodama moguće je pratiti trenutnu ili dugoročnu koncentraciju fluora u organizmu. Urin i slina parotidne i submandibularne žlijezde pokazali su se dobrim trenutnim indikatorima koncentracije fluora, jer prikazuju vrijednosti unosa unutar posljednja 24 sata. S obzirom na to da je razvoj dentalne fluoroze posljedica dugoročno povišene koncentracije fluora u plazmi, spomenute pretrage nisu metode izbora u predviđanju nastanka dentalne fluoroze. Nokti se, s obzirom na to da prikazuju koncentracije fluora tijekom duljeg razdoblja, čine boljim biomarkerom. Uz mogućnost prikaza unosa razine fluorida tijekom duljeg vremena, nokti se mogu lako i neinvazivno sakupiti, a moguće ih je čuvati dulje vrijeme. Predloženo je korištenje ovog biomarkera u javno zdravstvenim istraživanjima jer ima potencijal za otkrivanje 80% djece s rizikom od nastanka dentalne fluoroze (8).

Praćenje unosa fluora kod odraslih nema veliko značenje u područjima u kojima pitka voda sadrži koncentracije do 1 mgF/l. Međutim, u područjima u kojima je prirodna koncentracija fluora viša od 3–6 mgF/l postoji veliki rizik od nastanka skeletne fluoroze. Sustavima defluoridacije vode moguće je ukloniti suvišan fluor iz pitke vode, no nažalost u područjima pitke vode najčešće nisu razvijeni vodovodni sustavi koji bi to omogućili (21). Fluoridi se u zraku nalaze u plinovitom stanju ili kao raspršene čestice veličine 0,1–10 µm, tako da inhalacijom mogu penetrirati kroz plućni epitel u krvotok. Opisani su brojni slučajevi gdje su radnici u industriji aluminijskog praha zbog onečišćenja zraka kriolitnom prašinom oboljeli od skeletne fluoroze (31, 32).

3.1 Fluoridi u tijelu

Farmakokinetika fluora u organizmu dijeli se na tri procesa: apsorpciju, distribuciju i ekskreciju. Metabolizam fluora ovisan je o pH mikrookoline. Konstanta disocijacije fluorovodične kiseline iznosi 3,4, tako da je 50% fluora pri pH 3,4 disocirano u obliku F⁻ iona, a 50% je nedisocirano u obliku HF molekula. Ako se pH snizi, koncentracija HF molekula će

se povećati, a ako se pH povisi, količina F^- iona će se povećati. Koeficijent permeabilnosti stanične membrane je gotovo milijun puta veći za HF molekule, u odnosu na onaj za fluoridne ione. Fluor dakle prelazi staničnu membranu u obliku HF molekula, istodobno prelazeći iz kiselog u alkalnije područje (33). Apsorpcija fluorida odvija se vrlo brzo nakon unosa fluora. Otprilike 80–90% unesenog fluora se apsorbira u gastrointestinalnom traktu. Procesom pasivne difuzije, koja je neovisna o temperaturnim promjenama ili drugim metaboličkim inhibitorima, fluor prelazi u krvnu plazmu. U želudcu se apsorbira oko 20–25% unesenog fluorida, dok se ostatak apsorbira u tankom crijevu, a dio (oko 10%) koji se ne apsorbira izlučuje se fecesom. Apsorpcija u tankom crijevu je, za razliku od apsorpcije u želudcu, neovisna o pH, a fluor se ondje masovno apsorbira u ioniziranom obliku.

Apsorpciju fluorida može umanjiti prisutnost dvovalentnih i trovalentnih kationa (Ca, Al, Mg) u želudcu. S njima fluor tvori teško topljive spojeve, tako da će njihova apsorpcija izostati. Fluoridi uneseni natašte apsorbiraju se u potpunosti, za razliku od fluorida unesenih uz obrok (34). Kiselost i brzina pražnjenja želudca također utječu na apsorpciju. Što je sadržaj želudca kiseliiji, apsorbirat će se više fluorida, a produljeno vrijeme pražnjena rezultirat će sporijom apsorpcijom i slabije izraženom najvišom razinom fluora u plazmi (engl. *peak plasma fluoride level*). Različiti aktivni sastojci fluorida apsorbiraju se različito. Iako je ukupna apsorbirana količina NaF i dinatrij monofluorfosfata gotovo jednaka, dinatrij monofluorfosfat zahtijeva enzimatsku obradu fosfatazi, pa je stoga njegova apsorpcija sporija, a najviša razina fluora u plazmi nakon konzumacije ne dostiže jednaku razinu kao nakon ingestije NaF (33).

Fluor se u plazmi nalazi u ionskom i neionskom ili vezanom obliku. Fluoridi u plazmi su slobodni, odnosno nevezani za proteinske nosače. Fluor u plazmi jedino u obliku fluoridnog iona ima medicinsko značenje. Fluoridi nisu homeostatski regulirani, tako da se ne može govoriti o normalnim fiziološkim koncentracijama u plazmi. Koncentracija fluorida u plazmi ovisi o dnevnom unosu fluorida, distribuciji u organizmu te o izlučivanju. Očekivana koncentracija u plazmi zdravih ljudi, tijekom dugoročne konzumacije fluoridirane vode koja sadrži 1 ppm iznosi otprilike 1 μmol (9). Nakon apsorpcije, koncentracija fluora u plazmi počinje se povećavati. Najviše vrijednosti dostižu se otprilike za 20–60 minuta nakon unosa. Plazma je tekućina kojom se fluor raspodjeljuje u ostale dijelove tijela. Brzina i opseg raspodjele ovise o prokrvljenosti organa.

Otprilike 1% apsorbiranog fluora raspodjeljuje se unutar mekih tkiva, dok se u odraslih osoba oko 35% reverzibilno veže za kalcificirana tkiva. Unutar mekih tkiva fluor je raspodijeljen u unutarstaničnoj i izvanstaničnoj tekućini. S obzirom na to da citosol ima niži pH od izvanstanične tekućine, razina fluora u unutarstaničnoj tekućini je 10–50% niža u odnosu na plazmu i izvanstaničnu tekućinu. Osim plazme, i druge tjelesne tekućine sadrže određene količine fluora. Primjerice, sulkusna tekućina sadrži veću koncentraciju fluora od plazme, dok je u slini zastupljena niža koncentracija. Koncentracija fluora u cerebrospinalnom likvoru i mlijeku je 50% (i više) niža od one u plazmi.

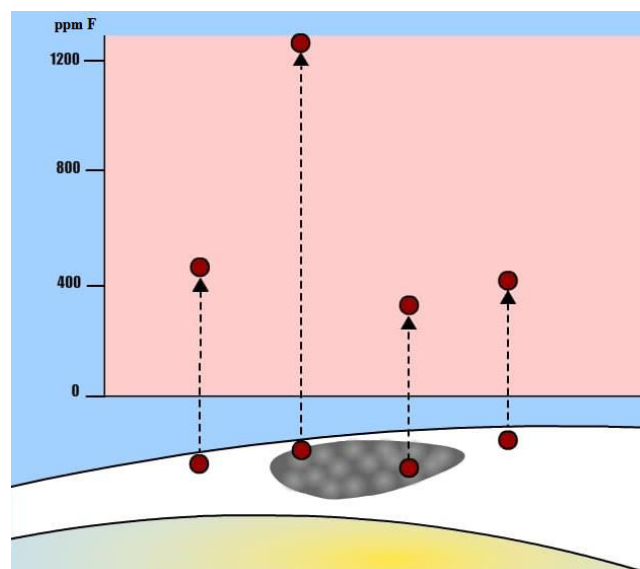
Fluoridni ion ima izrazito velik afinitet prema kalcificiranim tkivima, u kojima se nalazi 99% ukupne količine fluora u organizmu. U odraslih se oko 36% apsorbiranog fluora veže unutar strukture kosti, cementa, cakline ili dentina. U djece mlađe od 7 godina ta vrijednost iznosi oko 55% jer su njihove kosti tijekom rasta sposobne prihvatiti puno veće količine fluora. Starenjem kosti i dentin akumuliraju sve veće količine fluora (33).

Za izlučivanje fluora iz organizma zaduženi su bubrezi. Kod odraslih se dnevno izluči 60% apsorbiranog fluora, dok se kod djece izlučuje oko 45%. Tijekom sekrecije, s obzirom na to da fluor nije vezan za proteinske nosače u plazmi, koncentracija fluora u glomerularnom filtratu je jednaka onoj u plazmi. Nakon ulaska u bubrežne tubule dio fluora (10–90%) se reapsorbira, te ponovo ulazi u sistemsku cirkulaciju. Ostatak se izlučuje urinom. Ako je poremećena glomerularna filtracija, što se događa kod kroničnih bubrežnih bolesti ili u dubokoj starosti, koncentracija fluora u plazmi će biti povišena. Na ekskrecijsku funkciju bubrega može se utjecati promjenom pH vrijednosti tubularne tekućine. Ako se povisi pH tubularne tekućine, većina će izlučenog fluora biti u disociranom obliku i neće se moći reapsorbirati, te će biti izlučen. Spomenuta metoda se koristi u terapiji akutnog trovanja fluorom. Brojni čimbenici koji utječu na acidobaznu ravnotežu u tijelu stoga djeluju i na metabolizam fluora. Primjerice, vegetarijanski način prehrane povisuje urinarni pH, dok povišena konzumacija mesa, fizička aktivnost i boravak na visokim nadmorskim visinama snizuju pH urina. Metabolički, respiratorni i genetski poremećaji, kao i lijekovi, također mogu utjecati na metabolizam fluora u tijelu (33).

3.1.1 Fluoridi u tvrdom zubnom tkivu

Retencija fluorida u mineraliziranim tkivima događa se zbog prisutnosti velike količine hidroksiapatita koji posjeduje afinitet prema vezanju i integraciji fluorida u svoju kristalnu strukturu. Kristali hidroksiapatita primaju fluoridni ion u svoju strukturu tako da otpuste hidroksilnu skupinu. Tako nastaje više kristalični, stabilniji i manje topljivi fluorapatit. Koncentracije fluorida u mineraliziranim tkivima ovise o razini unosa fluorida, trajanju izlaganja fluoridima, stadiju razvoja organizma, reaktivnosti hidroksiapatitnih kristala te o prokrvljenosti i poroznosti mineralnog tkiva. U dentinu su najviše koncentracije fluora pronađene u unutarnjim slojevima koji su bliži pulpnoj komorici. Razlog tomu je taj što pulpa osigurava stalan priljev fluoridnih iona koji se akumuliraju u dentinu.

Razvoj cakline obilježen je fluktuacijom koncentracije fluorida. Tijekom amelogeneze povišena je koncentracija fluora na početku sekrecijske faze, nakon čega koncentracija pada, te se najviše koncentracije postižu tijekom tranzicijske faze, odnosno na početku maturacijske faze. Nakon toga koncentracija fluora opet pada i na toj razini ostaje sve do erupcije zuba. Erupcijom se zub izlaže fluoridima u slini, te se oni precipitacijom ugrađuju u površinske slojeve cakline. Površinski sloj karijesne lezije je osobito bogat fluoridima jer je zapravo velikim dijelom očuvan zahvaljujući precipitaciji fluoridnih iona iz sline (9). (Slika 1)



Slika 1 Koncentracija fluorida u zdravoj i karijesnoj caklini. Prilagođeno iz Weatherell i sur. 1977. (35)

3.1.2 Fluoridi u slini i dentalnom plaku

Koncentracija salivarnih fluorida iznosi otprilike dvije trećine koncentracije fluorida u plazmi, što znači da je ovisna o dnevnom unosu fluora (9). Istraživanje u Švedskoj je pokazalo kako je koncentracija fluora u slini tijekom cijelog dana bila tri puta veća kod populacije koja je konzumirala vodu s koncentracijom 1,2 mgF/l u odnosu na onu populaciju koja je konzumirala vodu niskih koncentracija fluora (36).

Koncentracija fluora u slini povećava se 100–1000 puta nakon lokalne primjene proizvoda za održavanje oralne higijene koji sadrže fluor, no ona se nakon nekoliko sati vraća na prvotnu vrijednost (9). Prilikom upotrebe zubne paste s 1500 ppm fluora za očekivati je da će koncentracija fluora u oralnom okruženju porasti na 150 ppm, te će već tijekom sljedećih 20–30 minuta pasti na 0,2 ppm (37).

Koncentracija fluora u fluidu dentalnog plaka veća je od salivarne koncentracije. Razlog tomu može biti sporija eliminacija fluoridnog iona zbog debljine salivarnog omotača ili pak otpuštanje fluora iz kalcijeveg fluorida koji ima ulogu skladištenja fluora (9).

3.1.3 Utjecaj fluorida na preeruptivni i posteruptivni razvoj cakline

Otkako je otkriveno preventivno djelovanje fluorida 1940-ih pa sve do 1970-ih godina, smatralo se kako sistemska fluoridacija svojim endogenim djelovanjem tijekom razvoja zuba omogućuje ugradnju fluora u caklinu, čineći pritom caklinske kristale manje topljivima te otpornijima na djelovanje kiselina. Kasnije se uočilo kako endogena ugradnja fluora u strukturu cakline nema veliku ulogu u sprječavanju nastanka karijesa (38). Øgaard i suradnici usporedili su pojavu karijesa na ljudskoj caklini i na caklini morskog psa (čija se caklina gotovo u potpunosti sastoji od fluorapatita) u *in vivo* uvjetima. Rezultati istraživanja pokazali su prisutnost karijesnih lezija na obama uzorcima (39). Proučavajući fluoridni sastav cakline, primijećeno je kako je površinski sloj cakline najbogatiji fluoridima, dok unutarnji slojevi cakline, udaljeni samo 10–20 μm od površine sadrže mnogo nižu razinu fluorida (35).

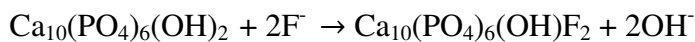
Danas je potvrđeno kako se antikarijesni učinak fluorida ostvaruje nakon nicanja zuba prvenstveno topikalnim djelovanjem fluoridnih iona prisutnim u oralnim tekućinama. Stalna prisutnost niskih koncentracija fluorida u oralnim tekućinama uspješno može smanjiti demineralizaciju i omogućiti remineralizaciju cakline (38).

Sistemske primijenjeni fluoridi tijekom razvoja zuba međutim mogu smanjiti pojavu karijesa u jamicama i fisurama (40).

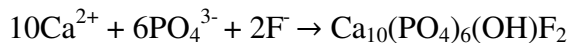
3.1.4 Značenje fluorida u procesu nastanka karijesa i erozije

Tri su moguće vrste reakcije fluorida s hidroksiapatitom iz cakline:

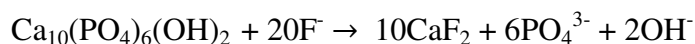
a) izoionska razmjena F^- i OH^- iona:



b) rast kristala fluorapatita kao rezultat prezasićenja otopine:



c) otapanje hidroksiapatita uz nastajanje kalcijeva fluorida:



Prve dvije reakcije odvijaju se ako je koncentracija fluora okolne tekućine tijekom razvoja zuba ili posteruptivno 0,1–10 ppm. U takvom okruženju fluoridni se ioni čvrsto vežu za hidroksiapatit i ulaze u strukturu hidroksiapatitne kristalne rešetke (41). Ako su prisutne koncentracije fluorida iznad 100 ppm, nastajat će kalcijev fluorid. Do ove reakcije dolazi kada se zubi izlože topikalnom djelovanju otopine fluora. Nizak pH pogoduje stvaranju kalcijeva fluorida jer su za njegov nastanak potrebni ioni kalcija, koji se oslobađaju otapanjem cakline. Kalcijev fluorid tvori kapljičaste soli na zubnim površinama, djelujući pritom kao privremeno skladište fluora. S obzirom na to da je slina nezasićena u odnosu na kalcijev fluorid, on će se njezinim djelovanjem polagano otapati, osiguravajući pritom produljeni priljev fluoridnih iona u usnoj šupljini. Kalcijev fluorid na glatkim površinama cakline izložen stalnom djelovanju sline otopit će se tijekom jednog dana, dok na skrivenim površinama ili u hrapavoj

površini karijesne lezije može perzistirati danima, pa čak i tjednima. Unutar usne šupljine kristali kalcijeva fluorida prekriveni su slojem fosfatnih proteina iz sline, koji omogućuje njihovo otapanje pri niskom pH (42). Fluoridni ioni nastali rastapanjem kalcijeva fluorida koriste se za izgradnju fluorhidroksiapatita, odnosno fluorapatita, prema prvim dvjema spomenutim formulama (1).

In vitro istraživanja pokazuju da se povećano odlaganje kalcijeva fluorida na površinu cakline može poboljšati produljenom aplikacijom što veće koncentracije fluorida, snižavanjem pH te predobradom cakline slinom i kalcijem (42).

Djelovanjem kiselih napitaka na caklinu otapaju se slojevi cakline te nastaje dentalna erozija. Kako je pKa vrijednost fluorovodične kiseline 3,2, a većina kiselih pića ima pH vrijednost nižu od 3,2, većina fluorida prelazi u oblik kiseline, što uzrokuje otapanje kalcijeva fluorida. Zbog toga se ne može očekivati da će kalcijev fluorid dugo preživjeti u takvim kiselim uvjetima (1). Upotreba kositrenog fluorida i titanova tetrafluorida pokazala se uspješnijom u prevenciji i zaustavljanju napredovanja dentalne erozije. Upotrebom navedenih materijala na površini zuba stvara se zaštitni omotač otporan na djelovanje kiselina (43).

3.1.5 Primjena fluorida u kliničkom radu

U svrhu prevencije pojave karijesa, fluoridi se mogu primijeniti sistemski ili lokalno. Sistemska primjena se ostvaruje konzumacijom fluoridirane vode, mlijeka i soli ili unosom suplemenata fluora. Lokalna primjena obuhvaća primjenu zubnih pasti, fluoridnih lakova, gelova i pjena, otopina za ispiranje usne šupljine i sličnog.

3.1.5.1 Sistemska primjena fluora

3.1.5.1.1 Fluoridacija vode

Otkako su T.H. Dean i E. Elvolve došli do spoznaje da konzumacija vode koncentracije fluora od 1 mg/l ima karijesprotektivni učinak, ideja o umjetnoj fluoridaciji vode činila se odličnim rješenjem u borbi protiv karijesa. Zamisao kako bi se dodatkom fluora pitkoj vodi smanjila incidencija karijesa, a spomenutom mjerom obuhvatilo sveukupno pučanstvo, činila se

obećavajućom. Uslijedilo je petnaestogodišnje istraživanje u svrhu dokazivanja navedene hipoteze. U istraživanje su bila uključena 3 grada: Grand Rapids, grad s niskom razinom fluora u vodi u kojem se provela fluoridacija vode; Muskogon, grad s niskom razinom fluora u vodi koji je služio kao kontrola, te grad Aurora s prirodnom „optimalnom“ koncentracijom fluora u vodi od 1,2 mg/l. Rezultat istraživanja je pokazao da je fluoridacijom vode smanjena pojava karijesa za 50%, te je razina karijesa u Grand Rapidsu nakon uvođenja fluoridacije bila vrlo slična onoj u Aurori (1).

Posljednje pregledno istraživanje iz 2015. godine pokazuje kako je uvođenje fluoridacije vode smanjilo pojavu karijesom zahvaćenih, restauriranih ili ekstrahiranih zuba mliječne denticije za 35%, odnosno za 26% u trajnoj denticiji. Broj djece s potpunim odsutstvom karijesa u mliječnoj denticiji povećao se za 15%, a u trajnoj denticiji za 14% (44). Prema podatku iz 2012. godine u svijetu je 435 milijuna ljudi iste godine konzumiralo fluoridiranu vodu, a od toga 377 milijuna koristilo je umjetno fluoridiranu vodu (45). U 2016. godini je 74,7%, odnosno 214,2 milijuna stanovnika Amerike konzumiralo fluoridiranu vodu (46).

Fluoridacija vode čini se dobrom i financijski isplativom mjerom u borbi protiv karijesa, no većina nerazvijenih zemalja, kojima je ova mjera prijeko potrebna, nema razvijenu infrastrukturu koja bi omogućila fluoridaciju vode. Bitno je također nadzirati koncentraciju fluora u gradskim vodovodnim sustavima zbog mogućih oscilacija razine fluora. Uz fluoridaciju vode su vezane mnoge kontroverze u vezi s pitanjem toksičnosti. Postavlja se etičko pitanje čovjekova prava na samoodređenje, odnosno prava da odluči želi li konzumirati fluoridiranu vodu. Uvođenjem sustavne fluoridacije vode ovo bi se pravo kršilo. U razvijenijim zemljama u kojima se provodi fluoridacija vode, zbog usporednog korištenja ostalih izvora fluora, postoji povećan rizik od nastanka dentalne fluoroze (1).

Od 2015. godine preporučena koncentracija fluorida u pitkoj vodi iznosi 0,7 mgF/l (47).

3.1.5.1.2 Fluoridacija soli

Ideja o fluoridaciji soli nastala je u Švicarskoj, nakon što se jodiranjem soli postigao značajan uspjeh u prevenciji endemske gušavosti. Ginekolog Wespi je bio začetnik ideje o fluoridaciji

soli s ciljem smanjenja pojave karijesa, a kanton Zürich je 1955. prvi uveo fluoridaciju kuhinjske soli koja je sadržavala 90 mgF/kg. Od 1970. godine u kanton Vaud je uvedena fluoridacija kuhinjske soli u koncentraciji od 250 mgF/kg koju ju koristilo sveukupno stanovništvo navedenog kantona. Istraživanje na novcima švicarske vojske iz 1985. pokazuje da su oni novaci koji su odrasli u kantonu Vaud, u kojemu je provedena fluoridacija kuhinjske soli, imali manju pojavnost karijesa od novaka koji su odrasli u kantonu Basel u kojemu je od 1962. godine provedena fluoridacija vode, kao i od ostalih novaka koji su odrasli u područjima u kojima nisu provedene nikakve preventivne mjere. Od sredine šezdesetih godina provedena su istraživanja u Kolumbiji, kojima je također dokazano smanjenje pojavnosti karijesa za prosječno 50%, što je bilo rezultatom fluoridacije soli (9).

Fluoridacija soli danas se uspješno provodi u Njemačkoj i Švicarskoj, te u Kostarici, Jamajci i Urugvaju, a djelomično još u nekim zemljama Latinske Amerike. Zanimljivo je da je Jamajka uvela potpunu fluoridaciju soli 1986. godine, a već 1995. zabilježila redukciju karijesa mjerenu DMF indeksom u 12-godišnjaka od 84%.

Marthaler navodi kako je fluoridacija soli najjeftinija metoda prevencije karijesa koju je moguće omogućiti cjelokupnom stanovništvu, a pritom ne zanemariti etičko pravo na njezin izbor. Unatoč tomu, vrlo je slabo rasprostranjena (48).

3.1.5.1.3 Fluoridacija mlijeka

Fluoridacija mlijeka jest metoda koja je 1955. pri put uvedena u Švicarskoj s idejom da se fluoridacija primijeni na ciljanim dobnim skupinama kao što su djeca i trudnice. Fluor je mlijeku dodan u koncentraciji od 1 mg/l. Prednost ove metode je jeftinoća, kao i to da pravo na njezin izbor nije zanemaren. No, slabija apsorpcija fluora uz mlijeko i neuključivanje djece koja ne konzumiraju mlijeko u preventivni program glavni su joj nedostaci (9).

Fluoridacija mlijeka provodi se u sklopu preventivnih programa u Bugarskoj, Čileu, Peruu, Rusiji, Tajlandu i Ujedinjenom Kraljevstvu (49).

3.1.5.1.4 Suplementi fluora

Upotreba tableta s fluorom zamišljena je kao zamjena za fluoridiranu vodu u nefluoridiranim područjima. Suplementi fluora mogu biti primijenjeni kao tablete za gutanje, tablete za žvakanje te kao pastile za cuclanje. Tablete fluora sadrže 0,25 mg, 0,5 mg ili 1,0 mg fluora, a najčešće dolaze u obliku natrijeva fluorida (9).

ADA preporučuje upotrebu suplemenata fluora u dozi ovisno o dobi i koncentraciji fluora u vodi za piće prema Tablici 1 (50):

Tablica 1. Unos tableta fluora kod djece s obzirom na dob i koncentraciju fluorida u pitkoj vodi prema preporuci ADA-e (50).

Dob	Koncentracija fluora u pitkoj vodi (ppm)		
	< 0,3	0,3–0,6	> 0,6
do 6 mjeseci	ništa	ništa	ništa
6 mjeseci–3 godine	0,25 mg/dan	ništa	ništa
3–6 godina	0,5 mg/dan	0,25 mg/dan	ništa
6–16 godina	1,0 mg/dan	0,5 mg/dan	ništa

3.1.5.2 Topikalna fluoridacija

Topikalna fluoridacija uključuje primjenu fluoridnih preparata u usnoj šupljini. Preparati su, s obzirom na udio fluora, namijenjeni osobnoj ili profesionalnoj primjeni. Maksimalna dopuštena razina fluorida u preparatima za osobnu primjenu u Europi iznosi 1500ppmF. Postojanje raznih oblika proizvoda i brojnih aktivnih sastojaka fluorida može djelovati zbunjujuće pri kliničkom radu. U ovom poglavlju donosi se pregled dostupnih preparata, aktivnih sastojaka, kao i aktualne smjernice za osobnu i profesionalnu upotrebu fluorida.

3.1.5.2.1 Preparati

Neutralni **natrijev fluorid** je prvi primijenjeni topikalni preparat koji je zahvaljujući velikoj dostupnosti fluoridnih iona nakon topikalne primjene još i danas najčešće primjenjivani aktivni sastojak fluora. Kao sredstvo za topikalnu primjenu koristi se u rasponu koncentracija od 0,05 do 5%. Uz antikarijesno djelovanje, koristi se u terapiji dentinske preosjetljivosti i dentalne erozije (9).

Natrijev monofluorofosfat (NMFP) je uz NaF najčešće primijenjivani aktivni sastojak u zubnim pastama. U molekuli natrijeva monofluorofosfata fluor je čvrsto kovalentno vezan i za otpuštanje fluoridnih iona zahtijeva enzimatsku hidrolizu (1). Djelovanje NMFP-a vrlo je često uspoređivano s djelovanjem NaF. Johnson (51), Marks i suradnici (52), te Stephen i suradnici (53) navode kako je antikarijesni učinak NaF superiorniji u odnosu na NMFP, dok DePaola i suradnici navode kako im je učinak jednak (54).

Zakiseljeni fosfatni fluorid (APF) je preparat koji je uveden nakon što je dokazano kako je ugradnja fluora u caklinu uspješnija u kiselim uvjetima. APF ima pH oko 3, puferiran je 0,1M fosfornom kiselinom i sadrži 1,23% fluoridnih iona. Čuva se u plastičnim bočicama. Na tržište dolazi u obliku otopina, gelova i pjena (9).

Aminofluorid je spoj u kojem je fluorid vezan za aaminski radikal organskih ugljikovih spojeva. Najčešće se koristi kao aktivni sastojak zubnih pasti, vodica za ispiranje usta i gelova u kombinaciji s drugim fluoridnim aktivnim sastojcima (9). Novija istraživanja pokazuju kako su anorganski fluoridi učinkovitija remineralizirajuća sredstva u usporedbi s NaF (55, 56), ali i da NaF ima bolje profilaktičko djelovanje na stvaranje dentalnog biofilma (57).

Kositreni fluorid uveden je u primjenu 1962. godine kao 8%-tna i 10%-tna otopina. Dokazano je prilično dobro preventivno djelovanje kositrenog fluorida, no nedostaci kao što su obojenje zuba, izazivanje iritacije gingive, neugodan okus te nestabilnost nisu mu omogućili širu primjenu (9). Danas se kositreni fluorid koristi sam ili u kombinaciji s drugim fluoridima kao aktivni sastojak zubnih pasti. U usporedbi s NaF, SnF₂ posjeduje bolja antierozivna svojstva (58). In vitro je dokazan inhibitorni učinak kositrenog iona na matriksnu metaloproteinazu, što bi moglo omogućiti razvoj i širu primjenu kositrenog fluorida u prevenciji karijesa i dentalne erozije (59).

Srebrov diaminfluorid je 2014. godine FDA odobrila kao sredstvo u terapiji dentinske preosjetljivosti. Antikarijesno djelovanje temelji se na sinergističkom učinku srebra i fluora, gdje srebro djeluje na bakterije uzročnike karijesa, dok fluor i srebro zajedno omogućuju stvaranje fluorapatita. Srebro precipitira na površinu zubnog tkiva stvarajući smeđe-crno obojenu površinu koja je ujedno dokaz zaustavljene karijesne lezije (60). Na tržište dolazi u koncentracijama od 12 do 38% SDF-a. Fung i suradnici navode kako se upotrebom 38%-tne otopine SDF-a dvaput godišnje postižu najbolji rezultati u redukciji/zaustavljanju karijesa (61). S obzirom na to da boji karijesne površine, SDF se čini dobrim privremenim rješenjem u vidu zastavljanja aktivnih karijesnih lezija i prevencije nastanka novih lezija kod djece (60) i starijih ljudi (62) kod kojih ne postoji mogućnost za skorijim izvođenjem tradicionalnog restaurativnog postupka.

Reakciju **titanova tetrafluorida (TiF₄)** s tvrdim zubnim tkivom karakterizira velika i brza apsorpcija fluorida s dugom retencijom apsorbiranih fluorida te stvaranje zaštitnog omotača na površini zuba. Zaštitni omotač sastoji se od sitnih kuglastih čestica i otporan je na djelovanje lužina, kiselina i pranje dulje od 24 sata (63). Buyukyilmaz i Sen dokazali su postojanje zaštitnog omotača na površini mliječnih zuba 12 mjeseci nakon topikalne upotrebe 4%-tnog TiF₄ na okluzalnim plohama, te navode kako se uz jednostavan i brz način upotrebe TiF₄ čini dobrim materijalom za pečaćenje fisura (64). Posljednjih se godina istražuje djelovanje TiF₄ na razvoj erozija, a in vitro istraživanje pokazuje kako upotreba 4%-tnog TiF₄ laka djeluje antierozivno (65). Također, dokazano je kako predtretman dentina otopinom TiF₄ povećava čvrstoću veze adhezivnih sustava (66).

S obzirom na to da je ponekad teško odrediti koncentraciju fluorida u preparatima za održavanje dentalne higijene, u Tablici 2 su prikazani aktivni sastojci uz koncentracije i preparate u kojima dolaze na tržište.

Tablica 2. Pregled aktivnih sastojaka fluorida uz prikaz koncentracija i preparata u kojima dolaze na tržište.

Aktivni sastojak	Postotak aktivnog sastojka u proizvodu	Koncentracija fluorida (ppm)	Preparat
NaF	0,05%	227	vodica za usta
	0,11%	500	zubna pasta
	0,22%	1000	zubna pasta
	0,32%	1500	zubna pasta
	1,1%	4950	zubna pasta uz liječničku preporuku, gel
	2,0%	9050	otopina, gel
	5,0%	22500	lak
Natrij monofluorofosfat	0,38%	500	zubna pasta
	0,76%	1000	zubna pasta
	1,14%	1500	zubna pasta
Aminofluorid		500	zubna pasta
		1400	zubna pasta, gel
APF	1,23%	12300	gel, pjena
SnF ₂	0,4%	960	gel
	0,63%	1512	vodica za usta
	8,0%	19500	otopina
Srebrov diaminfluorid	38%	44800	otopina
TiF ₄	4%	24500	otopina, lak

3.1.5.2.2 Osobna primjena

Najučinkovitija metoda u prevenciji karijesa jest upotreba **zubne paste s fluoridima** dva puta dnevno. Čimbenici koji mogu pozitivno djelovati na učinak korištenja zubne paste s fluoridima su učestalost pranja zuba, koncentracija fluorida zubne paste, količina korištene zubne paste, duljina trajanja pranja zuba te način ispiranja usne šupljine nakon pranja zuba (67). Upotreba zubne paste je najrasprostranjenija i vrlo učinkovita metoda prevencije karijesa u svijetu, a smatra se odgovornom za redukciju karijesa u brojnim zemljama tijekom proteklih desetljeća (68). Aktivni sastojak zubnih pasti može biti natrijev fluorid, kositrov fluorid, natrijev monfluorofosfat te aminofluorid (1).

Na europskom su tržištu dostupne zubne paste s koncentracijama fluora do 1500 ppm, a liječnici su u mogućnosti prepisati zubne paste s visokim koncentracijama fluora od 2800 i 5000 ppm fluora (69). Iako preporučene za dječju upotrebu, zubne paste s koncentracijama fluora nižim od 1000 ppm nisu učinkovite u prevenciji karijesa mliječne denticije. Kod odabira zubne paste u koncentraciji od 1000 ppm i višom za djecu mlađu od 6 godina svakako treba razmotriti postojanje drugih izvora unosa fluora koji bi mogli povećati rizik od nastanka dentalne fluoroze (70). Zubne paste s koncentracijom fluora od 5000 ppm učinkovitije su u sprječavanju nastanka karijesa u visokorizičnih pacijenata u usporedbi s pastama nižih koncentracija (71–76). Visoke koncentracije fluora u zubnoj pasti povisuju koncentraciju fluora u slini i fluidu plaka, a dokazano je kako je 3,5 puta potrebno povećati koncentraciju fluora u zubnoj pasti kako bi se koncentracija fluora u slini i biofilmu udvostručila (77).

Fluoridni gelovi kao pripravci za samostalnu topikalnu primjenu osim fluorida ne sadrže dodatne aktivne sastojke. Natrijev fluorid, kositrov fluorid i zakiseljeni fosfatni fluorid u gelovima su najčešće primjenjuju u koncentracijama do 5000 ppm. U usnu šupljinu se unose u udlazi ili nanese na četkicu za zube. Učestalost njihove upotrebe iznosi od jednom tjedno do nekoliko puta godišnje. Preporučuju se djeci i odraslima s visokim rizikom za razvoj karijesa te pacijentima s kserosotmijom (78).

Upotreba **otopina za ispiranje usta s fluoridima** čini se uspješnom topikalnom metodom prevencije karijesa. Otopine su dostupne kao 0,2%-tna i 0,05%-tna otopina NaF. Otopine koncentracije 0,05% namijenjene su za dnevnu upotrebu, dok je 0,2%-tna otopina NaF namijenjena za korištenje jednom tjedno (9). Mnogi školski preventivni programi koji se

temelje se na tjednoj upotrebi 0,2%-tnih NaF otopina pokazali su vrlo dobre preventivne rezultate (79–81).

Korištenjem **fluoridima impregniranih zubnih konaca ili čačkalica** povisuje se koncentracija fluorida u interdentalnim prostorima. Za impregnaciju se najčešće koriste aminofluorid, kositreni fluorid, te natrijev fluorid (82, 83).

Upotreba **žvakaćih guma** u obliku fluor kalcij fosforil oligosaharida (Pos-Ca+F) također lokalno povisuje bioraspoloživost kalcijevih i fluoridnih iona u usnoj šupljini (84).

3.1.5.2.3 Profesionalna primjena

Profesionalna topikalna primjena fluorida uključuje primjenu fluoridnih otopina, gelova i lakova s visokim udjelom fluorida u različitim vremenskim intervalima.

Primjena **fluoridnih otopina, pjena i gelova** uključuje primjenu u određenim vremenskim intervalima ili nakon nicanja određenih skupina zuba u 3., 7., 11. i 13. godini. Primijenjeni preparati mogu biti 2%-tni NaF, 8%-tni i 10%-tni kositrov fluorid, 1,23%-tni APF te aminofluorid. Upotreba gelova i pjena zahvaljujući njihovoj povećanoj viskoznosti omogućuje jednostavniji rad te primjenu u udlagama. Redukcija karijesa za navedene preparate iznosi oko 30%. Kositrov fluorid je preparat neugodnog okusa koji može izazvati iritacije gingive. ADA preporučuje izbjegavati primjenu APF-a na keramičkim i kompozitnim nadomjescima zbog mogućeg oštećenja materijala (9).

Fluoridni lakovi su materijali s visokim udjelom fluora kojima se premazuju rizične površine zuba. U dodiru sa slinom se stvrdnjavaju, čime se postiže produljeno djelovanje. Primijenjuje se u intervalima od 3 do 6 mjeseci. Najčešći aktivni sastojak fluoridnih lakova je 5%-tni natrijev fluorid s koncentracijom od 2,26% fluorida. Marinho i suradnici navode kako redukcija karijesa primjenom ove metode iznosi 43% (85).

Kako bi se osigurao stalni priljev niskih koncentracija fluoridnih iona u usnu šupljinu, osmišljeni su **sustavi s polaganim otpuštanjem fluorida**. Zamišljeno je da se takvi materijali pričvrste na zub, najčešće na bukalnu stijenku gornje molare, te tako osiguraju produljeno

otpuštanje fluorida. Staklena pločica s 13,3–21,9%-tnim udjelom fluorida koja se prišvrćena na zub polagano otapa pri dodiru sa slinom, a njeno djelovanje osigurava otpuštanje fluorida do dvije godine. Sustav membranom obavijenog kopolimera koji sadrži NaF kao aktivni sastojak, gdje membrana ima zadaću regulacije otpuštanja fluora, osigurava dnevno otpuštanje fluora u iznosu 0,02–1,0 mg tijekom 180 dana. Najnoviji sustav sastoji se od mješavine hidroksiapatita i fluora koji sadrži 18mg fluora, te otpušta 0,15mgF dnevno (86).

Fluoridi se s ciljem produljenog djelovanja dodaju restaurativnim materijalima kao što su **staklenojonomerni cementi, giomeri i kompomeri**. Ovi materijali ubrzo nakon aplikacije postupno gube sposobnost otpuštanja fluorida, no imaju sposobnost vezanja fluorida iz preparata za oralnu higijenu, te tako obnavljaju fluoridne zalihe (87).

3.2 Smjernice za topikalnu primjenu fluorida

Smjernice za upotrebu fluorida vrlo je važno pratiti kako bi se u dječjoj dobi postigao maksimalni preventivni učinak na razvoj karijesa s minimalnim rizikom za nastanak dentalne fluoroze. Europska akademija za dječju stomatologiju (EAPD) preporučuje upotrebu zubne paste s do 500 ppmF za djecu mlađu od 2 godine, te od 1000 ppmF za djecu od 2 do 6 godina. Količina primijenjene paste ne bi smjela biti veća od zrna graška, a pranje zuba mora se odvijati uz nadzor roditelja (88). Istraživanja pokazuju kako u djece s aktivnim karijesnim lezijama preventivno djelovanje može ostvariti jedino primjena zubne paste s 1100 ppmF (89, 90). Kako bi se rizik od nastanka dentalne fluoroze umanjio, ADA preporučuje korištenje vrlo male količine (razmjernu količini zrna riže) za djecu mlađu od 3 godine, a za djecu od 3 do 6 godina količinu zrna graška, uz obvezan nadzor roditelja. Preporučljivo je djeci mlađoj od 2 godine zube čistiti samo maramicom/četkicom i vodom (91).

Preporuka Američke udruge dentalne medicine (ADA) iz 2013. godine za pacijente s povećanim rizikom za nastanak karijesa jest profesionalna upotreba 2,26%-tnog fluoridnog laka ili 1,23%-tnog (APF) gela. Ako se odabere individualna preventivna metoda moguće je prepisati zubnu pastu s 0,5%-tnim fluoridom ili otopinu za ispiranje usta s 0,09%-tnim fluoridom. Za djecu mlađu od 6 godina ADA preporučuje samo profesionalnu fluoridaciju 2,26%-tnim fluoridnim lakom (50).

3.3 Toksikologija fluora

3.3.1 Akutno trovanje fluorom

Akutno trovanje fluorom nije tako nerijetko. Otprilike 30000 poziva godišnje u SAD-u je upućeno američkim kontrolnim centrima za otrove (eng. *US poison control centre*) koji se odnose na akutno trovanje fluorom. U najvećem broju slučajeva radi se o djeci koja nakon unesene veće količine fluora pate od privremenih gastrointestinalnih smetnji, a od koje tek manji dio zahtijeva hospitalizaciju. Najčešći izvor prekomjerno unesenog fluora su proizvodi za održavanje dentalne higijene i to zbog relativno visoke koncentracije fluora koju sadrže. Također, lako su dostupni unutar kućanstva te su ugodnog okusa (92). Utvrđena je „vjerojatno toksična doza“ (PTD – probably toxic dose) koja iznosi 5 mgF/kg tjelesne mase. Ako je unesena PTD doza, pacijent zahtijeva hitnu intervenciju radi mogućnosti razvoja trovanja. Letalna doza za pacijenta koji teži 70 kilograma iznosi 5–10 g natrijeva fluorida, odnosno 32–64 mgF/kg tjelesne mase, iako kod djece i 0,5 mg NaF može biti fatalno (93).

Simptomi se javljaju ubrzo nakon odjednom oralno unesenog fluorom bogatog proizvoda ili unutar nekoliko sati ako je proizvod konzumiran u navratima (92). Simptomi uključuju mučninu, povraćanje i abdominalnu bol. Mogu se pojaviti neki nespecifični simptomi kao što su pojačana salivacija, curenje iz nosa, suženje očiju, proljev, glavobolja, hladna i vlažna koža i konvulzije. Ako se stanje pogorša javljaju se opća slabost, karpopedalni spazam, spazam udova, tetanija, te aritmije kao posljedica hipokalcijemije i hiperkalijemije. Smrt se može pojaviti unutar nekoliko sati od izlaganja fluoru, a najčešće joj prethodi snažna dezorijentiranost i koma.

Čimbenici koji utječu na akutno trovanje su vrsta fluorida, dob, acidobazni status te funkcija bubrega. Tako se primjerice dinatrij monofluorofosfat apsorbira u crijevima, dok se NaF ionizira i resorbira već u želudcu. Odgođena apsorpcija rezultira manjom koncentracijom fluorida u plazmi kod oralno primijenjenog dinatrij monofluorofosfata, u odnosu na onu koja se postigne unosom NaF. U eksperimentima na životinjama je dokazano da su mlađe životinje otpornije na toksično djelovanje fluora. Acidobazni status i lokalni pH gradijent u tkivu bitni su čimbenici tijekom distribucije i ekskrecije unesenog fluora. S obzirom na to da se fluor

izlučuje bubrežima, svaka ugroza bubrežne funkcije rezultirat će smanjenom ekskrecijom fluora.

Postupci koji se provode u početnom stadiju trovanja s ciljem smanjenja apsorpcije unesenog fluorida su izazivanje povraćanja emeticima, primjena 1%-tnog kalcijeva klorida, kalcijeva diglukonata ili mlijeka. Povraćanje se ne pokušava izazvati kod žrtava koje su izgubile fariengealni refleks ili svijest. U takvim slučajevima nužna je hospitalizacija, te su indicirane endotrahealna intubacija i ispiranje želuca. Održavanje homeostaze elektrolita i sprječavanje nastanka acidoze bitni su za ciljano povećanje ekskrecije fluora putem bubrega (9).

Tablica 3 prikazuje koncentracije fluorida u fluoridnim preparatima u odnosu na PTD. Osobito su potencijalno opasni preparati za profesionalnu upotrebu, gdje se pri upotrebi preparata unosi PTD u usnu šupljinu, te se dijete izlaže velikom riziku (92).

Tablica 3. Koncentracije fluorida u fluoridnim preparatima u odnosu na PTD. Preuzeto iz Weatherell i sur. (35).

Preparat	Koncentracija fluoridne soli			Količina preparata koja se obično koristi		Količina proizvoda koji sadrži PTD za dijete s obzirom na tjelesnu masu	
	%	%	ppm	proizvod	fluorid	10 kg	20 kg
Vodica za usta							
NaF	0,05	0,023	230	10 ml	2,3 mg	215 ml	430 ml
NaF	0,20	0,091	910	10 ml	9,1 mg	55 ml	110 ml
SnF ₂	0,40	0,097	970	10 ml	9,7 mg	50 ml	100 ml
Zubna pasta							
NaF	0,22	0,10	1 000	1 g	1,0 mg	50 g	100 g
Natrij monofluorfosfat	0,76	0,10	1 000	1 g	1,0 mg	50 g	100 g
Topikalni gel							
NaF (APF, udlaga)	2,72	1,23	12 300	5 ml	61,5 mg	4 ml	8 ml

SnF ₂	0,40	0,097	970	1 ml	0,97mg	50 ml	100 ml
Tablete s NaF							
0,25 mg	-	-	-	1/dan	0,25 mg	200 tab.	400 tab.
0,50 mg	-	-	-	1/dan	0,50 mg	100 tab.	200 tab.
1,00 mg	-	-	-	1/dan	1,00 mg	50 tab.	100 tab.

3.3.2 Kronično trovanje fluorom

Kronično trovanje nastaje unosom manjih količina fluora tijekom duljeg razdoblja. Najčešće su zahvaćena mineralizirana tkiva, tj. zubi i kosti. Dentalna fluoroza nastaje ukoliko se unose veće količine fluora od preporučene vrijednosti tijekom razvoja zuba. Dugoročno povišen unos fluora, osobito tijekom rasta i razvoja, dovodi do promjena na kostima koje mogu varirati od tek primjetnih promjena u sastavu kostiju pa do opsežnih deformacija kosti (21).

3.3.2.1.1 Dentalna fluoroza

Dentalna fluoroza je razvojna hipomineralizacijska promjena cakline zuba uzrokovana dugoročno povišenim unosom fluora tijekom razvoja zuba. Zahvaćena caklina je hipomineralizirana i porozna, a klinički su vidljive bijele opakne promjene. Ovisno o stupnju hipomineralizacije, promjene mogu varirati od tek primjetne difuzne prošaranosti cakline duž perikimata do kredastobijele cijele površine zuba. Takva je caklina izrazito porozna i sklona posterupcijskom lomu, stoga u najtežim slučajevima dentalne fluoroze caklina nedostaje. Dean je prvi klasificirao dentalnu fluorozu prema kliničkom nalazu, a Thylstrup i Fejerskov su kasnije u podjelu uključili histopatološku komponentu (TF indeks). Prema stupnju zahvaćenosti cakline TF indeks razlikuje stupnjeve od 0 do 9. Histološki promatrano, najniži stupnjevi uključuju razvijenu poroznost duž Retziusovih pruga, dok je kod viših stupnjeva prisutna poroznost duž cijele debljine cakline (1).

Razvoj kruna zuba traje do otprilike šeste godine ako se izuzmu umnjaci, dok mineralizacija estetski značajnih inciziva završava u trećoj godini. Praćenje dnevnog unosa fluorida tijekom navedenog razdoblja može smanjiti rizik od nastanka fluoroze (8).

U područjima s visokom koncentracijom fluora u pitkoj vodi javlja se endemska dentalna fluoroza. Takva su područja česta se u Kini, Indiji, središnjoj Africi i južnoj Americi, gdje su dentalna i skeletna fluoroza ozbiljan javnozdravstveni problem (21).

Preeruptivno zrenje cakline je proces koji traje godinama, stoga duljina izlaganja povišenoj koncentraciji fluora, kao i visina koncentracije fluora tijekom prvih 6–8 godina života utječu na razvijeni stupanj dentalne fluoroze. Iako patogeneza dentalne fluoroze nije u potpunosti razjašnjena, vjerojatno je multifaktorijalna. Uz povišen unos fluorida i čimbenike koji utječu na metabolizam fluora, čini se kako postoji i genska sklonost za razvoj dentalne fluoroze. To potvrđuje činjenica da u Tanzaniji među stanovništvom koje je zahvaćeno endemskom dentalnom fluorozom postoje pojedinci koji su „otporni“ na djelovanje fluora, te nisu razvili dentalnu fluorozu. Studije Carvahla i suradnika i Evereta i suradnika provedene na miševima potvrđuju genetsku ulogu u nastanku dentalne fluoroze. Potrebno je, dakle, istražiti endogeno djelovanje fluora na razvoj zuba kao i utjecaj genetskih čimbenika na odgovor organizma na povišenu koncentraciju fluora (8).

4. HIDROKSIAPATIT (HAP)

Spojevi kalcijeva fosfata se, zahvaljujući svojoj bioaktivnosti, već desetljećima primjenjuju u biomedicini. Preparat hidroksiapatita je biokompatibilni, a ujedno i osteokonduktivni materijal, što ga čini vrlo poželjnim u ortopediji i kirurgiji. Razvoj nanotehnologije omogućio je kontroliranu sintezu kristala određenih oblika, veličina i dimenzija. U ljudskom se tijelu u sastavu zuba i kostiju HAP nalazi u obliku nekoliko nanometara debelih i nekoliko desetaka nanometara dugih kristala u obliku štapića ili pločica. Upravo struktura, veličina i oblik čestica određuju biomimetička svojstva materijala. Točan mehanizam djelovanja mikro- i nanohidroksiapatita u organizmu je, međutim, još uvijek nejasan. Povezanost strukture, veličine i oblika hidroksiapatitnih čestica s njihovim biološkim djelovanjem kao što su bioaktivnost, stanična kompatibilnost, osteoinduktivnost i stanični/ktivni odgovor, još uvijek se istražuje (94).

Unatoč tome, sintetički nHAP se uspješno primjenjuje u maksilofacijalnoj i oralnoj kirurgiji, te parodontologiji kao aloplastično koštano punilo i kao kalup (eng. *scaffold*) u koštanotkivnom inženjeringu. U implantologiji se nanočesticama hidroksiapatita oblažu površine implantata s ciljem poboljšanja osteointegracije (95). Čestice nanohidroksiapatita, primijenjene u preparatima za održavanje oralne higijene, pri padu pH odlažu se na demineraliziranu površinu cakline. Brojne in vitro studije pokazuju da preparati nHAP-a imaju jednak ili čak veći remineralizacijski potencijal od preparata fluorida (96, 97).

Štetnost primijenjenih nanočestica kalcijevih spojeva nije dokazana. Oralno uneseni nanospojevi kalcijeva fosfata u kiselom okruženju želuca disociraju na kalcijeve i hidrogenfosfatne ione, tako da ne postoji rizik od apsorpcije u kristaličnom obliku. Unos kalcijevih fosfata izravno u krvnu cirkulaciju može dovesti do povišenja koncentracije kalcijevih iona u stanici, s obzirom na to da stanica endocitozom može unijeti veće količine kalcijeva fosfata, koji se raspadom lizosoma oslobađaju u citoplazmu u ioniziranom obliku. Stanica je sama sposobna izlučiti višak iona iz citoplazme kroz nekoliko sati, ako doza unesenog kalcijeva fosfata nije prevelika. Smatra se da su doze nanospojeva kalcijeva fosfata koje se unose medicinskim ili kozmetičkim proizvodima male, te da je rizik od štetnog djelovanja vrlo mal ili uopće ne postoji (12).

4.1 Nanohidroksiapatit u preventivnoj stomatologiji

Preventivna stomatologija se dugi niz godina temeljila uglavnom na primjeni fluoridnih spojeva u sprječavanju nastanka karijesa. Razvojem sustava nanokompleksa kazein fosfopeptid-amorfnog kalcijeva fosfata (CPP-ACP), nanohidroksiapatita i ostalih kalcij fosfatnih spojeva uvedene su nove metode u prevenciji karijesa koje se temelje na prezasićenju oralnih fluida kalcijevim i fosfatnim ionima sa svrhom sprječavanja demineralizacije i poticanja remineralizacije zuba (98, 99). Uočeno je da se lokalno primijenjene čestice hidroksiapatita spontano odlažu na demineraliziranu caklinu, „popravljajući“ pritom demineralizacijom nastale defekte. Odlaganje hidroksiapatita na demineraliziranu caklinu može se znatno povećati prilagodbom veličine i oblika čestica prirodnim kristalima cakline. In vitro je dokazano da se nanohidroksiapatitne čestice veličine 20 nm uspješno uklapaju u demineralizirane caklinske defekte te da imaju bolja biomimetička svojstva u odnosu na primjenu konvencionalnog HAP-a i CPP-ACP-a (100). Paste za zube s nanočesticama HAP-a igličastog i sferoidnog oblika pokazale su povećanu remineralizaciju u in vitro uvjetima na umjetno stvorenoj karijesnoj leziji cakline u odnosu na otopinu natrijeva fluorida (97).

Koncentracija primijenjenog hidroksiapatita također određuje remineralizacijski potencijal nanohidroksiapatita. In vitro istraživanje pokazuje kako se koncentracija nHAP-a od 10% čini optimalnom za uspješnu remineralizaciju početnih karijesnih lezija cakline (101). *In situ* istraživanja pokazuju kako je primjena zubnih pasti s nHAP-om jednako učinkovita kao i upotreba konvencionalnih zubnih pasti s fluoridima (1450 ppmF) (102, 103).

Čestice nHAP-a aktivno sudjeluju u mikrobiološkim procesima oralne mikrookoline. Svojim antiadhezijskim djelovanjem na bakterije mogu kontrolirati nastanak biofilma (104). Nakon nakupljanja na površini cakline čestice nHAP-a vežu se na adherine pelikule blokirajući pritom adheziju bakterija, a istodobno djeluju na adherine bakterija sprječavajući njihovo vezanje na pelikulu. Kensche i suradnici su istraživanjem *in situ* zaključili da ispiranje usne šupljine 5%-tnom otopinom HAP-a ima gotovo jednak antiadhezijski utjecaj na bakterije kao i upotreba 0,2%-tne otopine klorheksidina (105).

4.2 Preparati hidroksiapatita

Nanohidroksiapatit je kao aktivni sastojak na tržištu dostupan u zubnim pastama, vodicama za usta i žvakaćim gumama, a primijenjen može biti samostalno ili u kombinaciji s fluoridima (106). Najbolje remineralizacijsko djelovanje pokazala je primjena zubne paste s 10% nHAP-a, te upotreba vodica za usta (101). U terapiji dentinske preosjetljivosti zubna pasta s 15% nHAP-a pokazala je bolju učinkovitost *in situ* u usporedbi s NovaMin, arginin i konvencionalnom fluoridnom zubnom pastom (107, 108). Također, *in vitro* je dokazano antierozivno djelovanje koje je potrebno potvrditi kliničkim studijama (109).

Supstitucijom kalcijeva iona razvijen je **cink hidroksiapatit** koji posjeduje bolja bioaktivna i mehanička svojstva, te usto djeluje antibakterijski (110). Primijenjuje se u zubnim pastama u koncentraciji od 15 do 24%, gelovima, vodicama za usta te kao impregnacija zubnog konca (111). Koristi se u prevenciji zubnog karijesa, terapiji dentinske preosjetljivosti, a istražuje se djelovanje na prevenciju i terapiju dentalne erozije (112).

NovaMin jest tvornički naziv za kalcij-natrij fosfosilikatno bioaktivno staklo. Ovaj spoj u vodenom okruženju usne šupljine otpušta kalcijeve, natrijeve i fosfatne ione koji omogućuju remineralizaciju cakline. Prvotno je korišten u terapiji dentinske preosjetljivosti, a kasnije je otkriven njegov remineralizacijski učinak. Dostupne su zubne paste 5%-tnog NovaMin-a u kombinaciji s fluoridom (113).

5. RASPRAVA

Fluoridi su vrlo učinkovito sredstvo u borbi protiv karijesa. Primjena sredstava za održavanje oralne higijene koji sadrže fluoride vrlo je raširena preventivna metoda u svijetu, a zahvaljujući njoj proteklih se desetljeća bilježi redukcija karijesa u industrijskim zemljama. Marinho i suradnici navode kako primjena zubnih pasti smanjuje pojavnost karijesa za 24%. Iako se čini idealnom metodom u prevenciji karijesa, niži socioekonomski slojevi bilježe najmanju korist od spomenute metode.

Fluoridacijom namirnica kao što su voda, sol i mlijeko obuhvaća se cijelo stanovništvo nad kojim se fluoridacija provodi. Fluoridacijom vode je obuhvaćeno cjelokupno stanovništvo, no zanemareno je etičko pravo na izbor preventivne metode. Provođenje fluoridacije vode također zahtijeva razvijen sustav vodoopskrbe, te ju je zbog toga teško provesti u nerazvijenim zemljama. S druge strane, za provedbu fluoridacije soli i mlijeka nisu potrebna velika dodatna ulaganja u infrastrukturu ili industriju. Glavni nedostatak fluoidacije mlijeka jest izostavljanje stanovništva koje ne konzumira mlijeko iz preventivnog programa.

S ekonomskog gledišta, prema Marthalerovu istraživanju, fluoridacija soli je najjeftinija metoda u prevenciji karijesa, a prema njegovu izračunu provođenje fluoridacije soli košta između 0,024 i 0,04 eura godišnje po glavi stanovnika (48), dok fluoridacija mlijeka stoji od 2 do 3 eura godišnje po djetetu (114). Fluoridacija vode godišnje u SAD-u stoji od 0,11 do 4,92 američkih dolara po stanovniku, a godišnja dobit po stanovniku godišnje iznosi 5,49–93,19 američkih dolara (115).

Upotreba sredstva za održavanje oralne higijene daleko je najskuplja preventivna metoda koja godišnje iznosi minimalno 5 eura po stanovniku i nije sufinancirana, a usto zahtijeva određenu razinu svijesti o oralnom zdravlju. Profesionalna topikalna fluoridacija dodatno poskupljuje ovu metodu. To su samo neki od mogućih razloga njezine slabe učinkovitosti u nerazvijenim zemljama i u nižim socioekonomskim slojevima društva. Stoga je nerealno očekivati da će se ovom metodom bez ulaganja u podizanje svijesti stanovništva o oralnom zdravlju postići značajna redukcija karijesa.

Prevalencija karijesa u Republici Hrvatskoj vrlo je visoka, a nužnost provedbe neke od preventivnih metoda je neupitna. Republika Hrvatska spada u zemlje s niskom koncentracijom fluora ($< 0,3 \text{ mgF}^-/l$) u pitkoj vodi. U većini županija zastupljene su vrijednosti ispod $0,05 \text{ mgF}^-/l$, dok samo 8 županija ima u prosjeku više od $0,1 \text{ mgF}^-/l$ (116).

Prema podatku iz 2017. godine, 87% kućanstava u RH je bilo priključeno na sustav javne vodoopskrbe, a više od 90% imalo je mogućnost priključka (117), što govori o postojanju infrastrukture za provedbu fluoridacije vode. RH također posjeduje razvijenu industriju soli i mlijeka, tako da bi provedba fluoridacije soli i mlijeka jednako tako bila moguća. Zanimljivo bi bilo izraditi *cost-benefit* analizu za svaku metodu.

Uz dostupnost brojnih preventivnih metoda i preparata koji sadrže fluoride javlja se problem prevelikog dnevnog unosa fluora što kod djece tijekom prvih 6–8 godina života može uzrokovati pojavu dentalne fluoroze. Kako bi se ostvario optimalni unos fluora potrebno je racionalizirati upotrebu fluorida u djece sukladno smjernicama za upotrebu fluorida, osobito u fluoridiranim područjima. Nužno je istražiti koji su aktivni sastojci, i u kojim koncentracijama ili kombinacijama, najefektivniji u sprječavanju nastanka karijesa, a istodobno nose najmanji rizik za razvoj dentalne fluoroze.

S druge strane, rezultati istraživanja „Iowa fluoride study“ dovode u pitanje preporuku o optimalnom dnevnom unosu fluora od 0,05 do 0,07 mg po kilogramu tjelesne mase. Navedeno istraživanje uključivalo je 602 djece, čiji su roditelji ispunjavali upitnike o unosu fluora svakih 6 tjedana počevši od rođenja pa do 36. mjeseca. Kasnije su upitnici ispunjavani svakih 6 mjeseci. U djece kod koje nije pronađena prisutnost ni karijesa ni dentalne fluoroze u 9. godini života procijenjeno je da su unutar prvih 48 mjeseci života unosila točno ili ispod 0,05 mgF/kg, s kasnijim padom unosa. Djeca koja su imala karijes unosila su u prosjeku neznatno manju količinu fluora, dok su oni koji su imali razvijenu dentalnu fluorozu unosili u prosjeku neznatno više fluora. Ovakvo preklapanje vrijednosti unosa fluora skupine s razvijenim karijesom i skupine s razvijenom dentalnom fluorozom ukazuje na upitnu ulogu preporuke optimalnog dnevnog unosa fluora (118).

Dentalna se fluoroza u nefluodiranim i kontroliranim fluoridiranim područjima najčešće javlja u vrlo blagom ili blagom obliku, dok se umjereni i teži oblici ($TFI \geq 3$) javljaju rijetko. Marthaler navodi kako se u Švicarskoj, u kojoj se provodi fluoridacija soli, blagi i vrlo blagi oblici javljaju, a samo 1% otpada na umjerene i teže oblike (48).

U SAD-u, u optimalno fluoridiranom području (0,7–1,2 mgF/l vode) prevalencija dentalne fluoroze iznosi 25,8%, a u nefluodiranim području 15,5% (119).

Brojne se studije bave proučavanjem dentalne fluorozе kao čimbenika koji utječe na kvalitetu života povezanu s oralnim zdravljem (eng. *oral health related quality of life*, OHRQoL). Chankanka navodi kako blagi oblici ne utječu ili čak poboljšavaju OHRQoL, dok teži oblici imaju negativan utjecaj na OHRQoL (120). U područjima koja sadrže prirodno visoke koncentracije fluora u pitkoj vodi, češća je pojava težih oblika dentalne fluorozе. Ondje se bilježi i veći negativni utjecaj dentalne fluorozе na OHRQoL. Tellez i suradnici navode kako u endemskom području dentalne fluorozе u Kolumbiji, gdje je zahvaćenost dentalnom fluorozom 100%-tna, čak 60% djece navodi kako su promjene na zubima razlog za skrivanje osmijeha (121). Takva područja zahtijevaju provođenje defluoridacije vode, koje je najčešće teško provedivo jer zahtijeva infrastrukturu koju je u zabačenim i planinskim područjima teško implementirati. Suplementacija takvog stanovništva kalcijem ili nekim drugim sredstvom koje utječe na metabolizam fluora mogla bi biti učinkovita u sprječavanju nastanka dentalne fluorozе. Buzalaf navodi kako bi u fluoridiranim područjima upotreba biomarkera kao što su nokti mogla detektirati povećan unos fluora(9).

Restaurativni materijali koji polagano otpuštaju niske koncentracije fluorida u usnu šupljinu, stvarajući pritom idealne uvjete za poticanje remineralizacije, materijali su izbora za pacijente s povišenim rizikom za razvoj karijesa. Iako otpuštanje fluorida iz takvih materijala s vremenom slabi, njihova moć vezanja fluoridnih iona tijekom korištenja dentalnih preparata omogućuje im uvijek iznova obnovu zaliha fluorida.

Istovremeno su na tržištu dostupne zubne paste s hidroksiapatitom kao aktivnim sastojkom, koje prema Schlagenhaufu i suradnicima imaju jednako preventivno djelovanje na razvoj karijesa kao i konvencionalne fluoridne zubne paste (103). S obzirom na to da je hidroksiapatit biokompatibilni i netoksični materijal, njegovu je koncentraciju moguće povisiti ako se želi postići veći preventivni učinak, bez straha od neželjenog učinka. Anand i suradnici navode kako visokorizični pacijenti za razvoj karijesa imaju slabiji puferski kapacitet sline. S obzirom da lokalno primijenjeni hidroksiapatit povećava produkt ionske aktivnosti u slini, može se očekivati poboljšanje puferskog odgovora (123).

6. ZAKLJUČAK

Upotreba fluorida kao sredstva u borbi protiv karijesa dosada je pokazala veliku učinkovitost. S obzirom na to da je dokazano da nije samo količina unesenog fluora ključna za nastanak dentalne fluoroze, potrebno je detaljno istražiti mehanizam njegova djelovanja, osobito na razvoj zuba. Hidroksiapatit je biokompatibilno, vjerojatno netoksično sredstvo koje se čini vrlo efikasnim u prevenciji karijesa. Ako je potrebno, njegova se koncentracija može povisiti kako bi se preventivna učinkovitost poboljšala, bez straha od nastanka dentalne fluoroze. Potrebno je, međutim, bolje istražiti mogući štetni utjecaj nanočestica hidroksiapatita na organizam.

7. LITERATURA

1. Fejerskov O, Kidd EAM. Zubni karijes: bolest i klinički postupci. 2. izdanje. Zagreb: Naklada slap; 2008.
2. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global burden of untreated caries: a systematic review and metaregression. *J Dent Res.* 2015;94(5):650–8.
3. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *The Lancet.* 2007;369(9555):51–9.
4. Clarkson BH, Exterkate R a. M. Noninvasive dentistry: a dream or reality? *Caries Res.* 2015;49(S1):11–7.
5. Dean HT. Endemic fluorosis and its relation to dental caries. *Public Health Rep.* 1938; 53(33): 1443-52.
6. Dean HT, Arnold FA Jr, Elvove E. Domestic water and dental caries: V. Additional studies of the relation of fluoride domestic waters to dental caries experience in 4,425 white children, aged 12 to 14 years, of 13 cities in 4 States. *Public Health Rep.* 1942; 57(32): 1155-79.
7. Arnold FA, Dean HT, Jay P, Knutson JW. Effect of fluoridated public water supplies on dental caries prevalence. *Public Health Rep.* 1956; 71(7): 652–8.
8. Buzalaf MAR. Review of fluoride intake and appropriateness of current guidelines. *Adv Dent Res.* 2018; 29(2): 157–66.
9. Fejerskov O, editor. Fluoride in dentistry. 2. ed., 1. print. Copenhagen: Munksgaard; 1996.
10. Fawell JK, Bailey K, editors. Fluoride in drinking-water. London ; Seattle: IWA Pub; 2006. 134 p. (WHO drinking water quality series)
11. Lin K, Wu C, Chang J. Advances in synthesis of calcium phosphate crystals with controlled size and shape. *Acta Biomater.* 2014; 10(10): 4071–102.
12. Epple M. Review of potential health risks associated with nanoscopic calcium phosphate. *Acta Biomater.* 2018; 77: 1–14.
13. Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ: Oral Anatomy, Histology and Embriology, 4th ed., Mosby, 335-73, 2009.
14. Fincham AG. The structural biology of the developing dental enamel matrix. *J Struct Biol* 1999; 126(3):270-99.
15. Kumar GS: Orban's Oral Histology & Embriology, 13th ed.,Elsevier India,76-88, 2011.

16. Smith CE. Cellular and chemical events during enamel maturation. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9(2):128-61.
17. Li Y, Navia JM, Bian JY. Prevalence and distribution of developmental enamel defects in primary dentition of Chinese children 3-5 years old. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1995;23(2):72-9.
18. Fotedar S, Sogi G, Sharma K. Enamel hypoplasia and its correlation with dental caries in 12 and 15 years old school children in Shimla, India. *J Indian Assoc Public Health Dent.* 2014;12(1):18-22.
19. Fagrell T. Molar incisor hypomineralization. Morphological and chemical aspects, onset and possible etiological factors. *Swed Dent J Suppl.* 2011;216(5):11-83.
20. Aoba T. Solubility properties of human tooth mineral and pathogenesis of dental caries. *Oral Dis.* 2004; 10(5): 249-57.
21. World Health Organization (WHO). Guidelines for drinking-water quality. 4th edition. Fluoride. Geneva: WHO; 2017: 370-73.
22. Fluoride in Drinking Water: A Scientific Review of EPA's Standards [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2006 [cited 2018 Nov 13]. Dostupno na: <http://www.nap.edu/catalog/11571>
23. Cao J, Zhao Y, Li Y, Deng HJ, Yi J, Liu JW. Fluoride levels in various black tea commodities: Measurement and safety evaluation. *Food and Chemical Toxicology.* 2006;44(7):1131-7.
24. EEC. Natural mineral water. Directive 80/777. 1980.
25. Ke PJ, Power HE, Regier LW. Fluoride content of fish protein concentrate and raw fish. *J Sci Food Agric.* 1970; 21(2): 108-9.
26. Şener Y, Tosun G, Kahvecioğlu F, Gökalp A, Koç H. Fluoride levels of human plasma and breast milk. *Eur J Dent.* 2007; 1(1): 21-4.
27. Buzalaf MAR, Damante CA, Trevizani LMM, Granjeiro JM. Risk of fluorosis associated with infant formulas prepared with bottled water. *J Dent Child (Chic).* 2004;71(2):110-3.
28. Tavener JA, Davies GM, Davies RM et al. The prevalence and severity of fluorosis in children who received toothpaste containing either 440 or 1,450 ppm F from the age of 12 months in deprived and less deprived communities. *Caries Res.* 2006; 40(1): 66-72.

29. Ismail AI, Bandekar RR. Fluoride supplements and fluorosis: a meta- analysis. *Community Dent Oral Epidemiol* 1999; 27: 48– 56
30. Buzalaf MAR, Levy SM. Fluoride intake of children: considerations for dental caries and dental fluorosis. *Monogr Oral Sci.* 2011;22:1–19.
31. World Health Organization, editor. Air quality guidelines for Europe. 2. izdanje. Kopenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2000. 273 p. (WHO regional publications).
32. Moiler PF, Gudjonsson SV. Massive fluorosis of bones and ligaments. *Acta Radiol* 1932;13:269-94.
33. Buzalaf MAR, Whitford GM. Fluoride metabolism. *Monogr Oral Sci.* 2011; 22: 20– 36.
34. Cury JA, Del Fiol FS, Tenuta LMA, Rosalen PL. Low-fluoride dentifrice and gastrointestinal fluoride absorption after meals. *J Dent Res.* 2005; 84(12): 1133–7.
35. Weatherell JA, Deutsch D, Robinson C, Hallsworth AS. Assimilation of fluoride by enamel throughout the life of the tooth. *Caries Research.* 1977; 11(1): 85–115.
36. Oliveby A, Twetman S, Ekstrand J. Diurnal fluoride concentration of whole saliva in children living in high- and low-fluoride area. *Caries Res* 1990; 24: 44-7.
37. Meyer-Lückel H, Paris S, Ekstrand KR. *Karies- Wissenschaft und klinische Praxis.* Stuttgart Georg Thieme Verlag KG; 2012: 194-212
38. Buzalaf MAR, Pessan JP, Honório HM, ten Cate JM. Mechanisms of action of fluoride for caries control. *Monogr Oral Sci.* 2011;22:97–114.
39. Ogaard B. Effects of fluoride on caries development and progression in vivo. *J Dent Res.* 1990;69 (Spec No):813–9.
40. Singh KA, Spencer AJ. Relative effects of pre- and post-eruption water fluoride on caries experience by surface type of permanent first molars. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2004;32(6):435-46.
41. White DJ, Nancollas GH. Physical and chemical considerations of the role of firmly and loosely bound fluoride in caries prevention. *J Dent Res.* 1990; 69(Spec No):587– 94.
42. Rošin-Grget K, Peroš K, Sutej I, Bašić K. The cariostatic mechanisms of fluoride. *Acta Med Acad.* 2013; 42(2): 179–88.

43. Lussi A, Carvalho TS. The future of fluorides and other protective agents in erosion prevention. *Caries Res.* 2015;49(S1):18–29.
44. Iheozor-Ejiofor Z, Worthington HV, Walsh T et al. Water fluoridation for the prevention of dental caries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6): CD010856.
45. The British Fluoridation Society. One in million: the facts about water fluoridation. The extent of water fluoridation. 3rd ed., 2012. <https://www.bfsweb.org/one-in-a-million>. Pristupljeno 13.11.2018.
46. American Dental Association (ADA). <https://www.ada.org/en/publications/ada-news/2016-archive/september/cdc-corrects-fluoridation-statistics> Pristupljeno 13.11.2018.
47. Bansal A, Ingle N, Kaur N, Ingle E. Recent advancements in fluoride: A systematic review. *J Int Soc Prev Community Den.* 2015; 5(5): 341.
48. Marthaler TM. Salt fluoridation and oral health. *Acta Med Acad.* 2013; 42(2): 140–55.
49. Yeung CA, Hitchings JL, Macfarlane TV, Threlfall AG, Tickle M, Glenny AM. Fluoridated milk for preventing dental caries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (3): CD003876.
50. American Dental Association. <https://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/fluoride-topical-and-systemic-supplements>. pristupljeno 13.11.2018.
51. Johnson MF. Comparative efficacy of NaF and SMFP dentifrices in caries prevention: a meta-analytic overview. *Caries Res.* 1993; 27(4): 328–36.
52. Marks RG, Conti AJ, Moorhead JE, Cancro L, D'Agostino RB. Results from a three-year caries clinical trial comparing NaF and SMFP fluoride formulations. *Int Dent J.* 1994; 44(3 Suppl 1): 275–85.
53. Stephen KW, Chestnutt IG, Jacobson AP, McCall DR, Chesters RK, Huntington E, et al. The effect of NaF and SMFP toothpastes on three-year caries increments in adolescents. *Int Dent J.* 1994; 44(3 S1): 287–95.
54. DePaola PF, Soparkar PM, Triol C, Volpe AR, Garcia L, Duffy J, et al. The relative anticaries effectiveness of sodium monofluorophosphate and sodium fluoride as contained in currently available dentifrice formulations. *Am J Dent.* 1993; 6 (Spec No): S7-12.

55. Sh P, Raghu R, Shetty A, Gautham P, Reddy S, Srinivasan R. Effect of organic versus inorganic fluoride on enamel microhardness: An in vitro study. *J Conserv Dent*. 2013; 16(3): 203–7.
56. Shetty KP, Satish SV, Gouda V, Badade AR, Gouda B, Patil S. Comparative evaluation and effect of organic and inorganic fluoride dentifrices on enamel microhardness: An in vitro study. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016; 6(2): 130–3.
57. Naumova EA, Weber L, Pankratz V, Czernicki V, Arnold WH. Bacterial viability in oral biofilm after tooth brushing with amine fluoride or sodium fluoride. *Arch Oral Biol*. 2018; 97: 91–6.
58. Faller RV, Noble WH. Protection from dental erosion: All fluorides are not equal. *Compend Contin Educ Dent*. 2018; 39(3): e13–7.
59. Cvikl B, Lussi A, Carvalho TS, Moritz A, Gruber R. Stannous chloride and stannous fluoride are inhibitors of matrix metalloproteinases. *J Dent*. 2018; 78: 51–8.
60. Crystal YO, Niederman R. Silver diamine fluoride treatment considerations in children's caries management brief communication and commentary. *Pediatr Dent*. 2016; 38(7): 466–71.
61. Fung MHT, Duangthip D, Wong MCM, Lo ECM, Chu CH. Arresting dentine caries with different concentration and periodicity of silver diamine fluoride. *JDR Clin Trans Res*. 2016; 1(2): 143–52.
62. McReynolds D, Duane B. Systematic review finds that silver diamine fluoride is effective for both root caries prevention and arrest in older adults. *Evid Based Dent*. 2018; 19(2): 46–7.
63. Wahengbam P, Tikku A P, LeeWB, Role of titanium tetrafluoride (TiF₄) in conservative dentistry: A systematic review. *J Conserv Dent* 2011; 14: 98-102.
64. Buyukyilmaz T, Sen BH, Ogaard B. Retention of titanium tetrafluoride used as a fissure sealant on human deciduous molars. *Acta Odontol Scand* 1997;55:73-8.
65. Comar LP, Cardoso C de AB, Charone S, Grizzo LT, Buzalaf MAR, Magalhães AC. TiF₄ and NaF varnishes as anti-erosive agents on enamel and dentin erosion progression in vitro. *J Appl Oral Sci*. 2015; 23(1): 14–8
66. Tranquilin JB, Bridi EC, Amaral FLB, França FMG, Turssi CP, Basting RT. TiF₄ improves microtensile bond strength to dentin when using an adhesive system

- regardless of primer/bond application timing and method. *Clin Oral Investig.* 2016; 20(1): 101–8.
67. Jensen O, Gabre P, Sköld UM, Birkhed D. Is the use of fluoride toothpaste optimal? Knowledge, attitudes and behaviour concerning fluoride toothpaste and toothbrushing in different age groups in Sweden. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2012; 40(2): 175–84.
68. Marinho VC, Higgins JP, Sheiham A, Logan S. Fluoride toothpastes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD002278
69. Davies RM, Davies GM. High fluoride toothpastes: Their potential role in a caries prevention programme. *Dental Update.* 2008; 35(5): 320–3.
70. Walsh T, Worthington HV, Glenny A-M, Appelbe P, Marinho VC, Shi X. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD007868.
71. Nordström A, Birkhed D. Preventive effect of high-fluoride dentifrice (5,000 ppm) in caries-active adolescents: A 2-year clinical trial. *Caries Res.* 2010; 44(3): 323–31.
72. Srinivasan M, Schimmel M, Riesen M, Ilgner A, Wicht MJ, Warncke M, et al. High-fluoride toothpaste: a multicenter randomized controlled trial in adults. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2014; 42(4): 333–40.
73. Sonesson M, Twetman S, Bondemark L. Effectiveness of high-fluoride toothpaste on enamel demineralization during orthodontic treatment—a multicenter randomized controlled trial. *Eur J Orthod.* 2014; 36(6): 678–82.
74. Ekstrand KR. High fluoride dentifrices for elderly and vulnerable adults: Does it work and if so, then why? *Caries Res.* 2016; 50(S 1): 15–21.
75. Pretty IA. High Fluoride concentration toothpastes for children and adolescents. *CRE.* 2016;50(S1):9–14.
76. Wierichs RJ, Westphal S, Lausch J, Meyer-Lueckel H, Esteves-Oliveira M. Influence of highly concentrated fluoride dentifrices on remineralization characteristics of enamel in vitro. *Clin Oral Investig.* 2018; 22(6): 2325–34.
77. Staun Larsen L, Baelum V, Tenuta LMA, Richards A, Nyvad B. Fluoride in saliva and dental biofilm after 1500 and 5000 ppm fluoride exposure. *Clin Oral Investig.* 2018; 22(3): 1123–9.

78. Wei SHY, Yiu CKY. Evaluation of the use of topical fluoride gel. *Caries Res.* 1993; 27(1): 29–34.
79. Ripa LW, Leske GS, Sposato A, Rebich T. Supervised Weekly rinsing with a 02 percent neutral NaF solution: final results of a demonstration program after six school years. *J Public Health Dent.* 1983; 43: 53–62.
80. Birkeland KM, Broch L, Jorkjend L. Benefits and prognoses following 10 years of a fluoride mouthrinsing program. *Scand J Dent Res.* 1997; 85: 31–7.
81. Asl Aminabadi N, Balaei E, Pournalibaba F. The effect of 0.2% sodium fluoride mouthwash in prevention of dental caries according to the DMFT index. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2007; 1(2): 71–6.
82. Särner B, Lingström P, Birkhed D. Fluoride release from NaF- and AmF-impregnated toothpicks and dental flosses in vitro and in vivo. *Acta Odontol Scand.* 2003; 61(5): 289–96.
83. Flatt CC, Warren-Morris D, Turner SD, Chan JT. Effects of a stannous fluoride-impregnated dental floss on in vivo salivary fluoride levels. *J Dent Hyg.* 2008; 82(2): 19.
84. Sugiura M, Kitasako Y, Sadr A, Shimada Y, Sumi Y, Tagami J. White spot lesion remineralization by sugar-free chewing gum containing bio-available calcium and fluoride: A double-blind randomized controlled trial. *J Dent.* 2016; 54: 86–91.
85. Marinho VCC, Worthington HV, Walsh T, Clarkson JE. Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (7): CD002279.
86. Pessan JP, Al-Ibrahim NS, Buzalaf MAR, Toumba KJ. Slow-release fluoride devices: A literature review. *J Appl Oral Sci.* 2008; 16(4): 238–44.
87. Mousavinasab SM, Meyers I. Fluoride release by glass ionomer cements, compomer and giomer. *Dent Res J (Isfahan).* 2009;6(2):75–81.
88. European Academy of Paediatric Dentistry. Guidelines on the use of fluoride in children: an EAPD policy document. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2009; 10(3): 129–35.
89. Lima TJ, Ribeiro CCC, Tenuta LMA, Cury JA. Low-fluoride dentifrice and caries lesion control in children with different caries experience: a randomized clinical trial. *Caries Res.* 2008;42(1):46–50.

90. de Almeida Baldini Cardoso C, Manguera DFB, Olympio KPK, Magalhães AC, Rios D, Honório HM, et al. The effect of pH and fluoride concentration of liquid dentifrices on caries progression. *Clin Oral Investig*. 2014; 18(3): 761–7.
91. Fluoride toothpaste use for young children. *J Am Dent Assoc*. 2014; 145(2) :190–1.
92. Whitford GM. Fluoride in dental products: safety considerations. *J Dent Res*. 1987; 66(5): 1056–60.
93. Whitford GM. Acute toxicity of ingested fluoride. *Monogr Oral Sci*. 2011; 22: 66–80.
94. Lin K, Wu C, Chang J. Advances in synthesis of calcium phosphate crystals with controlled size and shape. *Acta Biomater*. 2014; 10(10): 4071–102.
95. Ogle OE, Byles N. Nanotechnology in dentistry today. *West Indian Med J*. 2014; 63(4): 344–8.
96. Tschoppe P, Zandim DL, Martus P, Kielbassa AM. Enamel and dentine remineralization by nano-hydroxyapatite toothpastes. *J Den*. 2011; 39(6): 430–7.
97. Lv KL, Zhang JX, Meng XC, Li XY. Remineralization effect of the nano-HA toothpaste on artificial caries. *Key Eng Mater*. 2007; 330–332: 267–70.
98. Clarkson BH, Exterkate RA. Noninvasive dentistry: a dream or reality? *Caries Res*. 2015; 49(S1): 11–7.
99. Hannig M, Hannig C. Nanomaterials in preventive dentistry. *Nat Nanotechnol*. 2010; 5(8): 565–9.
100. Li L, Pan H, Tao J, Xu X, Mao C, Gu X, et al. Repair of enamel by using hydroxyapatite nanoparticles as the building blocks. *J Mater Chem*. 2008; 18(34): 4079–84.
101. Huang SB, Gao SS, Yu HY. Effect of nano-hydroxyapatite concentration on remineralization of initial enamel lesion in vitro. *Biomed Mater*. 2009; 4(3): 034104
102. Najibfard K, Ramalingam K, Chedjieu I, Amaechi BT. Remineralization of early caries by a nano-hydroxyapatite dentifrice. *J Clin Dent*. 2011; 22(5): 139–43.
103. Schlagenhauf U, Kunzelmann KH, Hannig C, May TW, Hoesl H, Gratza M, et al. Microcrystalline hydroxyapatite is not inferior to fluorides in clinical caries prevention: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. 2018 Apr 27 [cited 2018 Oct 17]; Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/306423> pristupljeno 13.11.2018.

104. Hannig C, Basche S, Burghardt T, Al-Ahmad A, Hannig M. Influence of a mouthwash containing hydroxyapatite microclusters on bacterial adherence in situ. *Clin Oral Investig.* 2013; 17(3): 805–14.
105. Kensche A, Holder C, Basche S, Tahan N, Hannig C, Hannig M. Efficacy of a mouthrinse based on hydroxyapatite to reduce initial bacterial colonisation in situ. *Arch Oral Biol.* 2017; 80: 18–26.
106. Rathi N, Baid R, Baliga S, Thosar N. Comparative evaluation of nano-hydroxyapatite preparation and calcium sucrose phosphate on microhardness of deciduous teeth after iron drop exposure: An in-vitro study. *J Clin Exp Dent.* 2017.
107. Amaechi BT, Mathews SM, Ramalingam K, Mensinkai PK. Evaluation of nanohydroxyapatite-containing toothpaste for occluding dentin tubules. *Am J Dent.* 2015; 28(1): 33–9.
108. Jena A, Shashirekha G. Comparison of efficacy of three different desensitizing agents for in-office relief of dentin hypersensitivity: A 4 weeks clinical study. *J Conserv Dent.* 2015;18(5):389.
109. Esteves-Oliveira M, Santos NM, Meyer-Lueckel H, Wierichs RJ, Rodrigues JA. Caries-preventive effect of anti-erosive and nano-hydroxyapatite-containing toothpastes in vitro. *Clin Oral Investig.* 2017;21(1):291–300.
110. Thian ES, Konishi T, Kawanobe Y, Lim PN, Choong C, Ho B, et al. Zinc-substituted hydroxyapatite: a biomaterial with enhanced bioactivity and antibacterial properties. *J Mater Sci Mater Med.* 2013; 24(2): 437–45.
111. BioRepair. <http://www.biorepair.it/Products> Pristupljeno 14.11.2018.
112. Poggio C, Gulino C, Mirando M, Colombo M, Pietrocola G. Protective effect of zinc-hydroxyapatite toothpastes on enamel erosion: An in vitro study. *J Clin Exp Dent.* 2017 1;9(1):118–22
113. Burwell AK, Litkowski LJ, Greenspan DC. Calcium Sodium Phosphosilicate (NovaMin[®]): Remineralization Potential. *Adv Dent Res.* 2009; 21(1): 35–9.
114. Banoczy J. Milk fluoridation for the prevention. *Acta Med Acad.* 2013; 42(2): 156–67.
115. Ran T, Chattopadhyay SK, Community Preventive Services Task Force. Economic evaluation of community water fluoridation: A community guide systematic review. *Am J Prev Med.* 2016; 50(6): 790–6.

116. Dadić Ž. Korelacija između sadržaja fluorida u vodama Hrvatske i raširenosti karijesa [disertacija]. Zagreb: Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2000.
117. Ujević Bošnjak M, Gajšak F. Izvještaj o zdravstvenoj ispravnosti vode za ljudsku potrošnju u Republici Hrvatskoj za 2017. godinu. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Zagreb. 2018.
118. Warren JJ, Levy SM, Broffitt B et al. Considerations on optimal fluoride intake using dental fluorosis and dental caries outcomes- a longitudinal study. *J Public Health Dent.* 2009; 69(2): 111–5.
119. Beltrán-Aguilar ED, Griffin SO, Lockwood SA. Prevalence and trends in enamel fluorosis in the United States from the 1930s to the 1980s. *J Am Dent Assoc.* 2002;133(2):157–65.
120. Chankanka O, Levy SM, Warren JJ, Chalmers JM. A literature review of aesthetic perceptions of dental fluorosis and relationships with psychosocial aspects/oral health-related quality of life. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2010; 38(2): 97–109.
121. Tellez M, Santamaria RM, Gomez J, Martignon S. Dental fluorosis, dental caries, and quality of life factors among schoolchildren in a Colombian fluorotic area. *Community Dent Health.* 2012; 29(1): 95–9.
122. Anand S, Masih U, Yeluri R. Comparative quantitative assessments of salivary ion activity product for hydroxyapatite and buffering capacity in children with different caries experience. *J Clin Pediatr Dent.* 2016; 40(6): 480–5.

8. ŽIVOTOPIS

Iva Kovač, diplomski rad

Iva Kovač rođena je 15. prosinca 1992. godine u Bjelovaru gdje je završila osnovnu i srednju školu. Nakon završene Gimnazije u Bjelovaru i položene državne mature 2011. godine upisala je Stomatološki fakultet u Zagrebu. Tijekom studija piše za studentski časopis Sonda, te aktivno sudjeluje u organizaciji radionica na „Prvom kongresu studenata dentalne medicine u organizaciji sekcija SFZG“. Zimski semestar akademske godine 2017./2018. provela je na Sveučilištu Ludwig Maximilian u Münchenu u sklopu Erasmus+ programa studijskog boravka. Tijekom studija radi kao asistent u privatnoj stomatološkoj ordinaciji. Aktivno se služi njemačkim i engleskim jezikom.