# Utjecaj sline i zubne paste na stvaranje alkalno topljivih fluorida na površini cakline

**Ognjanović, Margareta**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:826945

*Rights / Prava:* Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-29**

*Repository / Repozitorij:*

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository

Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Margareta Ognjanović

# UTJECAJ SLINE I ZUBNE PASTE NA STVARANJE ALKALNO TOPLJIVIH FLUORIDA NA POVRŠINI CAKLINE

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2020.

Rad je ostvaren u: Katedra za farmakologiju Stomatološkog fakulteta u Zagrebu

Mentorica rada: Kristina Peroš, doc. dr. sc., Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Lea Bakić, mag. educ. philol. croat. i mag. bibl.

Lektor engleskog jezika: Tena Josić, mag. philol. angl. et paed.

Sastav povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 50 stranica
1 tablicu
0 slika
CD

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

**Zahvala**

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Kristini Peroš na uloženom vremenu i stručnim savjetima.

Hvala svim mojim prijateljima i dragim ljudima koji su mi uljepšali studentske dane.

Najviše se želim zahvaliti svojoj obitelji na strpljenju, razumijevanju i velikoj podršci tijekom studiranja.

# UTJECAJ SLINE I ZUBNE PASTE NA STVARANJE ALKALNO TOPLJIVIH FLUORIDA NA POVRŠINI CAKLINE


## Sažetak

Fluoridirana zubna pasta, zbog svoje učinkovitosti i lake primjene, danas je daleko najčešći oblik kontrole karijesa diljem svijeta. U borbi protiv karijesa fluoridi u zubnim pastama predstavljaju snažno terapijsko sredstvo. Primjenom fluoridiranih zubnih pasti dolazi do odlaganja alkalno topljivih fluorida u obliku globula sličnih kalcijevom fluoridu. Kalcijev fluorid smatra se najvažnijim produktom koji nastaje na caklini nakon topikalno primijenjenih fluoridiranih preparata. Svrha ovog rada jest prikazati učinak različitih fluoridiranih pasti za zube na odlaganje alkalno topljivih fluorida na površinu cakline, uzimajući u obzir i njihovu interakciju sa slinom pušača i slinom nepušača. S obzirom na to da zubne paste sličnih koncentracija sadržavaju različite spojeve fluora koji imaju različitu sposobnost otpuštanja iona fluora u oralnom okruženju, smatra se da bi te razlike u topljivosti različitih spojeva fluorida mogle utjecati na količinu kalcijeva fluorida stvorenog na površini cakline. Zahvaljujući organskom nosaču fluora, aminofluoridne zubne paste pokazale su se učinkovitijima u remineralizaciji karijesne lezije u usporedbi sa zubnim pastama koje sadržavaju spojeve s monofluorofosfatom i anorganske spojeve fluora. Ustanovljeno je da aminofluoridni preparati ostvaruju veću koncentraciju fluora u slini u odnosu na natrij fluoridne. Također, pokazalo se da je stvaranje alkalno topljivih fluorida primjenom aminofluoridne zube paste izraženije uz slinu pušača dok djelovanje natrij fluoridne zubne paste nije vezano za slinu.



**Ključne riječi:** zubna pasta, fluor, kalcijev fluorid, slina, pušenje

# THE EFFECT OF FLUORIDE TOOTHPASTE AND SALIVA COMBINATION ON FORMATION OF ALKALI-SOLUBLE FLUORIDES ON ENAMEL SURFACE


## Summary

Due to their effectiveness and easy application, fluoride toothpastes are by far the most common form of caries control worldwide. In the fight against caries, fluorides in toothpastes are a powerful therapeutic agent. The use of fluoride toothpastes results in the deposition of alkali-soluble fluorides in the form of calcium fluoride-like globules. It is considered that calcium fluoride is the most important product formed on enamel after fluoride preparations are topically applied. The purpose of this paper is to show the effectiveness of different fluoride toothpastes on the deposition of alkali-soluble fluorides on the enamel surface, with respect to their interaction with the saliva of smokers and the saliva of non-smokers. As toothpastes of similar concentrations contain different fluoride compounds which have different abilities to release fluoride ions into the oral environment, it is considered that these differences in the solubility of different fluoride compounds could affect the amount of calcium fluoride formed on the enamel surface. Due to the organic fluoride carrier contained in them, amine fluoride toothpastes have shown to be more effective in remineralizing carious lesions when compared to toothpastes that contain monofluorophosphate and inorganic fluoride compounds. It was found that amine fluoride preparations achieve higher concentrations of fluoride in saliva when compared to sodium fluoride ones. Additionally, the formation of alkali-soluble fluorides has been demonstrated to be more efficient when using the amine fluoride toothpaste combined with the smokers' saliva, and the effect of sodium fluoride toothpaste is not related to saliva at all.



**Key words:** toothpaste, fluoride, calcium fluoride, saliva, smoking

**SADRŽAJ**

1. UVOD ..... 1
2. FLUOR U ORALNOM OKRUŽENJU ..... 4
2. 1. Izvori fluora ..... 5
2. 2. Fluor u organizmu ..... 6
2. 2. 1. Fluor u caklini ..... 6
2. 2. 2. Fluor u dentalnom plaku ..... 7
2. 2. 2. 1. Učinak fluorida u plaku na demineralizaciju i remineralizaciju cakline ..... 8
2. 3. Fluoridirane zubne paste ..... 9
2. 3. 1. Spojevi fluora u zubnim pastama ..... 10
2. 3. 2. Koncentracija fluorida u zubnim pastama ..... 12
2. 3. 3. Primjena fluoridirane zubne paste ..... 13
2. 3. 4. Interakcija fluoridirane zubne paste i cakline ..... 13
3. CAKLINA I ORALNE TEKUĆINE ..... 14
3. 1. Mineralna faza cakline ..... 15
3. 1. 1. Topljivost caklinskog apatita ..... 16
3. 2. Stupanj zasićenja oralnih tekućina ..... 17
3. 3. Fizikalno-kemijska interakcija između cakline i fluorida ..... 18
3. 3. 1. Demineralizacija i remineralizacija ..... 19
3. 3. 2. Dostupnost fluorida u okolini cakline: transport i difuzijski fenomen ..... 19
3. 3. 2. Reakcije fluorida u oralnom okruženju ..... 20
4. SLINA ..... 22
4. 1. Žlijezde slinovnice ..... 23
4. 2. Kontrola izlučivanja sline ..... 23
4. 3. Sastav sline ..... 24
4. 4. Uloga pelikule ..... 25
4. 5. Utjecaj duhana ..... 26
5. RASPRAVA ..... 27
6. ZAKLJUČAK ..... 31
7. LITERATURA ..... 33
8. ŽIVOTOPIS ..... 42

**Popis skraćenica**

$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ – kalcijev hidroksiapatit

$CaF_2$ – kalcijev fluorid

F – fluor

FAP – fluorapatit

FHAP – fluorohidroksiapatit

$H^+$ – vodikov ion

HF – fluorovodična kiselina

$HPO_4^{2-}$ – hidrogen fosfatni ion

KOH – kalijev hidroksid

MFP – monofluorofosfat

$Na_2PO_3F$ / NaMFP – natrijev monofluorofosfat

NaF – natrijev fluorid

$OH^-$ – hidroksilni ion

$PO_4^{3-}$ – fosfatni ion

ppm – dijelovi na milijun (engl. *parts per million*)

$SnF_2$ – kositrov fluorid

# 1. UVOD

Za kontrolu karijesa danas se najviše koriste fluoridirane zubne paste (1). Zubna pasta s fluorom predstavlja najjednostavniju metodu u borbi protiv karijesa kod pojedinaca svih dobnih skupina. Njezina je učinkovitost zamijećena širom svijeta te ju trenutno koristi više od 500 milijuna ljudi (2, 3). Teoretski, metoda je idealna jer povezuje mehanički učinak četkanja s dopremom fluorida na površinu između zubi i plaka (1).

Još je 1980-ih ustanovljeno da topikalno primijenjeni fluoridi sprječavaju razvoj karijesne lezije tako što inhibiraju demineralizaciju te potiču remineralizaciju, dok je od sustavne primjene fluorida malo direktne koristi (4, 5)

Nedavne *in vitro* i *in vivo* studije (6, 7), kao i klinička zapažanja (7), naglašavaju važnost održavanja kariostatski učinkovite razine fluoridnih iona u oralnim tekućinama. Ako su ioni fluora u oralnim tekućinama neprestano prisutni u niskim koncentracijama, interferirat će s dinamikom razvoja karijesa (8).

S obzirom na to da u tijelu ne postoji homeostatski mehanizam održavanja koncentracije fluorida, potrebna je stalna izloženost fluoridima, bilo sustavna ili topikalna, u svrhu održavanja njihove koncentracije u oralnim tekućinama (5).

U oralnom se okolišu, prema Arendsu i sur. (9), nalaze različiti „bazeni“ fluora, koji se mogu podijeliti u pet kategorija. Petu kategoriju čine globuli slični kalcijevom fluoridu ($CaF_2$) odloženi na caklinu i u zubni plak, a djeluju kao rezervoari iona fluora i kalcija kontrolirani promjenom pH vrijednosti (10).

Za stvaranje $CaF_2$ potrebna je veća koncentracija fluorida u slini, tj. više od 100 dijelova na milijun (ppm, engl. *parts per million*) (5). Fluoridi tada reagiraju s kalcijem na površini zuba i u zubnom plaku te stvaraju $CaF_2$. Stvaranje $CaF_2$ ovisno je o upotrijebljenoj koncentraciji fluorida, a brzina kojom se otapa raste s padom pH, kada su fluoridi i najpotrebniji.

Čak i nakon kratke primjene fluoridirane zubne paste na površini zuba stvara se $CaF_2$ (10). Fluoridi iz zubnih pasti redovito dopunjuju te rezervoare, zbog čega se oni teško iscrpe (1).

Stvaranje $CaF_2$ jedini je učinak topikalnog tretmana koje se može mjeriti kemijskim metodama (5). Potpunim otapanjem $CaF_2$ nestaju svi kemijski tragovi topikalnog tretmana.

Površina zuba pokrivena je organskom pelikulom i heterogenim biofilmom koji se kupaju u slini varijabilnog sastava (1). Slina se sastoji od više od 99 % vode i manje od 1 % krutih tvari, najviše elektrolita i proteina, a konačan sastav sline izlučene u usta ovisi o količini salivarnog protoka (5, 11, 12).

Larsen i Richards (13) objašnjavaju da je slina, čak i u malim količinama, važna za uspjeh topikalne fluoridacije, vjerojatno jer sadržava kalcij.

Slina je prva tjelesna tekućina koja dolazi u kontakt s cigaretnim dimom koji uzrokuje kvantitativne i kvalitativne promjene u slini (14, 15). Dugoročno pušenje dovodi do značajnog smanjenja salivarnoga protoka, a slina postaje gusta u usporedbi sa slinom nepušača, koja je više vodenasta. No, utjecaj pušenja na sastav sline još nije u cijelosti razjašnjen.

S obzirom na to da se $CaF_2$ smatra najvažnijim produktom koji nastane na caklini nakon topikalno primijenjenih fluoridiranih preparata, važno je znati čimbenike koji utječu na njegovo povećano stvaranje s ciljem što boljeg iskorištavanja fluoridiranih preparata (16).

Svrha ovog rada jest prikazati učinak različitih fluoridiranih pasti za zube na odlaganje alkalno topljivih fluorida na površinu cakline, uzimajući u obzir i njihovu interakciju sa slinom pušača i slinom nepušača.

# 2. FLUOR U ORALNOM OKRUŽENJU

Početni znanstveni interes za fluor potaknut dentalnom fluorozom u konačnici je doveo do otkrića njegovog antikarijesnog učinka (17). Dokazano je da fluor, ugrađen u caklinu tijekom razvoja zuba, ima relativno malen utjecaj na karijesni proces te da fluoridi svoj antikarijesni učinak ostvaruju uglavnom topikalnim djelovanjem na površinu zuba (18). Zato fluoridi moraju biti prisutni u oralnom okruženju nakon nicanja zuba dok njihova ugradnja u caklinu tijekom njena stvaranja nema važnu ulogu. Njihov povoljan učinak očituje se u interferiranju s demineralizacijskim i remineralizacijskim procesima dok se štetni učinak pripisuje njegovoj sistemskoj apsorpciji tijekom razvoja zuba (5).

Koncept sistemske primjene fluorida temeljio se na vjerovanju da fluoridi svoj antikarijesni učinak ostvaruju ugrađivanjem u kristale tvrdih zubnih tkiva (5). Vjerovalo se da će to učiniti caklinu otpornijom na napade kiselinom, a rani znakovi dentalne fluoroze smatrani su nepoželjnim popratnim učinkom uporabe fluoridirane vode te su zbog povoljnog antikarijesnog učinka fluora promatrani samo sa stajališta „kozmetičkih nedostataka“.

Uvođenje fluorida u vodu za piće pratilo je razvoj drugih proizvoda za njegu usne šupljine, kao što su zubne paste, tablete, gelovi i lakovi, a oni su imali velik utjecaj na prevalenciju i težinu karijesnih lezija širom svijeta (5). Tako se 60-ih i 70-ih godina prošlog stoljeća u zemljama s visokim standardom (skandinavske zemlje), u kojima je prevalencija i incidencija karijesa bila među najvećima u svijetu, smanjenje karijesa od oko 90 % postiglo bez fluoridacije vode. Iako se toliko smanjenje karijesa ne može u potpunosti pripisati fluoridima, povećana dostupnost fluorida, uglavnom putem zubnih pasti, imala je glavnu ulogu (2).

S obzirom na to da fluoridi interferiraju s dinamikom razvoja lezije i tako kontroliraju brzinu njene progresije, fluoridi se mogu smatrati aktivnim kemijskim tretmanom karijesne lezije više nego preventivnom mjerom (5).

### 2. 1. Izvori fluora

Izvori fluora mogu biti organski ili anorganski (1). Postoje topljivi spojevi fluora kao što su natrijev fluorid (NaF), fluorovodična kiselina (HF), natrijev monofluorofosfat ($Na_2PO_3F$, NaMFP) i manje topljivi spojevi kao na primjer kalcijev fluorid ($CaF_2$). Otpuštanje fluoridnih

iona ovisi o topljivosti spoja, uz izuzetak $Na_2PO_3F$ koji se prvo mora hidrolizirati enzimatskom aktivnosti kako bi otpustio fluoridni ion.

Prirodni izvor fluorida je voda, no gazirani sokovi, mineralne vode, čajevi i riba također mogu sadržavati značajne količine fluorida (5).

### 2. 2. Fluor u organizmu

Fluor je prisutan u slini, plaku i interkristaličnoj tekućini te inkorporiran u mineralne kristale (1). S obzirom na to da u tijelu ne postoji homeostatski mehanizam koji bi održavao koncentraciju fluorida, razina fluorida velikim dijelom ovisi o njegovom dnevnom unosu (5).

Nakon ingestije fluorida vrlo brzo dolazi do njihove apsorpcije u krvnu plazmu (5). Iz krvne plazme fluoridi se raspoređuju u sva tkiva i organe. Fluoridi su snažno reaktivni pa vrlo brzo reagiraju s mineraliziranim tkivom i postupno se ugrađuju u strukturu kristalne rešetke u obliku fluorhidroksiapatita. Zbog neprestane remodelacije kosti se mogu smatrati rezervoarom fluorida koji održava razinu fluorida u tkivnim tekućinama u periodu kada se on ne unosi u organizam.

Koncentracije fluora u nemineraliziranom mekom tkivu i tjelesnim tekućinama su relativno niske (1), a kada se i pojave visoke koncentracije, one su uvijek prolazne.

#### 2. 2. 1. Fluor u caklini

Kroz caklinu se fluoridi pojavljuju u raznim oblicima. Mogu biti ugrađeni u ili na kristal kao dio apatitne kristalne rešetke, mogu biti jako vezani za kristalnu površinu ili slabo pričvršćeni na kristalnu površinu, ili uopće ne činiti dio kristalne strukture, ili pak biti u nekim drugim fazama kao sekundarni kristalni rast, na primjer u obliku $CaF_2$ na površini caklinskog apatitnog kristala (1).

Koncentracija fluorida u mineraliziranim tkivima, pa tako i u caklini, ovisi o stvarnoj količini unosa fluorida i vremenu kada se događao taj unos (5). Ingestija fluorida za vrijeme razvoja zuba odražava se na koncentraciju fluorida u različitim slojevima cakline. Stoga, što je više fluorida ingestirano tijekom razvoja zuba, veća je koncentracija fluorida u caklini. Međutim, koncentracija fluorida na vanjskoj površini cakline ovisi o posteruptivnim promjenama koje ju

mogu trajno promijeniti, odnosno o kemijskim napadima na zub (zubni karijes ili erozija) i mehaničkoj abraziji.

Za značajno povećanje koncentracije fluorida u potpuno mineraliziranoj caklini potrebno je najprije stvoriti poroznosti ili kemijski razoriti apatitne rešetke (1). Tako se koncentracija fluorida u površinskim slojevima povećava kada god se odvijaju demineralizacijski i remineralizacijski procesi (19, 20). To znači da će u cervikalnom području, gdje se nakuplja zubni plak, koncentracija fluorida tijekom vremena postupno rasti (5). To je također razlog zbog kojeg površinske zone cakline iznad karijesne lezije sadrže veću količinu fluorida nego okolna normalna caklina (1).

### 2. 2. 2. Fluor u dentalnom plaku

Vodena faza u plaku, tekućina plaka, u kontaktu je s caklinskom površinom, s bakterijama u plaku, sa slinom i s gingivnom tekućinom (1). Tekućina plaka transportira organske kiseline te fluoridne, kalcijeve, fosfatne i druge ione do površine cakline. Otapanje caklinskog minerala ovisi o ravnoteži između ovih čimbenika, od kojih su fluoridi i pH najvažniji. Tako je fluor koji je prisutan u tekućini plaka, a ne onaj koji je ugrađen u caklinu, od presudne važnosti za demineralizaciju i remineralizaciju cakline. Tekućina plaka je mjesto djelovanja fluora na remineralizacijski i demineralizacijski proces (21).

Fluoridi u plaku mogu potjecati iz $CaF_2$ na caklini ispod plaka, $CaF_2$ u plaku te iz fluorida u slini i gingivnoj tekućini. Dentalni plak sadrži više fluorida od tekućina kojima je izložen, tj. sline, tekućine plaka i gingivne tekućine (21). Plak je sposoban zadržati i koncentrirati fluoride (22, 23). To je vjerojatno važno za kariostatski učinak fluorida jer je pronađen obrnuto proporcionalni odnos između visoke koncentracije fluorida u plaku i niske karijesne aktivnosti (24). Fluoridi u plaku postoje u ionskoj i vezanoj formi (1). Koncentracija fluorida u plaku određena je, kao i u slini, učestalošću izlaganja fluoridima i fluoridnoj koncentraciji izvora fluorida. Izvori fluorida u plaku uključuju prehranu, slinu i gingivnu tekućinu. Čini se da je pH plaka važan čimbenik koncentracije fluorida u plaku. Tako se nizak pH povezuje s niskom koncentracijom fluorida.

Fluoridi iz sline u normalnim uvjetima nisu važan izvor fluorida u plaku i tekućini plaka, na što ukazuju niska koncentracija fluora i malen volumen nestimulirane sline prisutne u usnoj šupljini

(oko 1 mL) (1). No, nakon topikalne primjene fluorida u obliku vodice za ispiranje usta, zubne paste ili nekog drugog fluoridiranog sredstva, dolazi do povećanja koncentracije fluorida u slini za 100 ili 1000 puta, ovisno o koncentraciji fluorida u fluoridiranom preparatu (25, 26). Iako ta visoka koncentracija u slini brzo pada, slina je u neposrednom kontaktu s tekućinom plaka i plakom te se fluoridi iz sline transportiraju u plak ili tekućinu plaka tijekom ili odmah nakon ispiranja usta ili pranja zubi (1).

Studije (27) su pokazale da je potrebna snažna mineralna kiselina za otapanje fluora u plaku. Neki autori (28, 29) navode da bi za to mogli biti zaslužni fluoridi uskladišteni unutar bakterija u plaku, no količina fluora u bakterijama se povećava u kiselim uvjetima. Stoga, taj mehanizam ne može objasniti otpuštanje fluorida iz plaka tijekom niskih pH vrijednosti.

Sljedeće objašnjenje navodi mogućnost da se tijekom korištenja fluoridiranih vodica za ispiranje i fluoridiranih zubnih pasti u plaku stvara $CaF_2$, a veličina i broj stvorenih čestica $CaF_2$ na površini cakline tijekom izlaganja fluoridnoj otopini ovisi o koncentraciji fluorida, pH vrijednosti tekućine i vremenu izlaganja (1). Postoje eksperimentalne studije (30, 31) koje podržavaju tu teoriju. Iz njih doznajemo da se u tekućini plaka interakcijama između kalcija i fluorida iz otopina za ispiranje usne šupljine u plaku može stvoriti $CaF_2$. Isto tako, $CaF_2$ se može stvoriti na površini cakline i tijekom četkanja fluoridiranom zubnom pastom, posebno na demineraliziranoj površini, a stvoreni $CaF_2$ kasnije biva pokriven plakom. Tijekom i nakon ispiranja otopinom ili pranja zubi, tekućina plaka je superzasićena u odnosu na $CaF_2$ jer tekućina plaka sadrži znatnu količinu kalcija. Tako oba izvora fluoridnih iona opskrbljuju tekućinu plaka fluoridima tijekom niskih pH vrijednosti. Taj fluor će se mobilizirati kada pH padne ispod 6, što objašnjava ne samo fluor u plaku i otpuštanje fluorida i kalcija iz plaka tijekom karijesnih izazova, već i potrebu za snažnom mineralnom kiselinom u otapanju fluorida u plaku (32).

#### 2. 2. 2. 1. Učinak fluorida u plaku na demineralizaciju i remineralizaciju cakline

Caklina ispod plaka neće se demineralizirati ako je tekućina plaka zasićena u odnosu na minerale prisutne u zubnoj caklini, tj. hidroksipatit, karbonirani hidroksiapatit, djelomično fluorohidroksiapatit (FHAP) i fluorapatit (FAP) (1). Koncentracija kalcija i fosfata u tekućini plaka i pH tekućine plaka određuju hoće li se dogoditi remineralizacija ili demineralizacija.

Dodatan važan čimbenik predstavlja i koncentracija fluorida u tekućini plaka zato što fluor katalizira pretvaranje kalcijeva fosfata u hidroksiapatit tijekom remineralizacijskih perioda te sudjeluje u precipitaciji FHAP-a i FAP-a (33). S obzirom na to da su navedeni minerali manje topljivi u usporedbi s hidroksiapatitom, fluoridni ioni doprinijet će integritetu zubne cakline, čak i kada je tekućina plaka nezasićena u odnosu na hidroksiapatit, tj. kada je pH ispod približno 5,5.

No, za kariostatski učinak fluorida postoji limit određen s pH vrijednosti plaka (1). Ako pH plaka padne ispod otprilike 4,5, tekućina plaka postaje nezasićena i spram FAP-a pa dolazi do demineralizacije unatoč prisutnosti fluorida.

Oralna higijena mnogih pacijenata s velikim rizikom za nastanak karijesa često je neodgovarajuća, što vjerojatno uzrokuje pad pH na toliko niske vrijednosti da čak ni fluoridi ne mogu spriječiti razvoj karijesa (34). Uloga oralne higijene jest spriječiti pad pH vrijednosti na niske razine na kojima se otapa FAP.

### 2. 3. Fluoridirane zubne paste

Diljem svijeta zubna pasta s fluoridima najraširenija je metoda primjene fluorida (5). Većina populacije koristi zubnu pastu, a metoda primjene lako se individualizira i prilagodi svakom pojedincu. Prve zubne paste s fluoridima postale su dostupne 1955. godine, kada se na tržištu SAD-a pojavila zubna pasta s 0,4 % kositrenog fluorida.

U kliničkim istraživanjima (1) prije 1980. godine uspoređivani su učinci zubnih pasti s 1000 ppm fluora s placebo zubnim pastama iste formulacije, ali bez fluorida. Nakon što su rezultati pokazali pozitivan učinak, korištenje fluoridirane zubne paste postalo je univerzalno.

Smatra se kako su fluoridirane zubne paste najuspješniji dosad razvijeni način primjene fluorida (35). Svakodnevna primjena fluoridirane zubne paste kod kuće dopremit će relativno nisku koncentraciju fluorida koja će podići koncentraciju fluorida u slini tijekom nekoliko minuta ili sati, podići će i koncentraciju fluorida u plaku te osigurati fluoride za vrijeme kiselih izazova i za vrijeme naknadne remineralizacije (1).

Fluoridi su terapijsko sredstvo koje smanjuje stopu demineralizacije i omogućuje apsorpciju minerala nakon pada pH kada tekućina plaka postane nezasićena u odnosu na hidroksiapatit (5).

Kako se to može dogoditi i nekoliko puta u danu, važno je osigurati stalnu prisutnost fluorida u oralnom okruženju.

### 2. 3. 1. Spojevi fluora u zubnim pastama

U fluoridiranim zubnim pastama nalaze se različiti spojevi fluora koji se razlikuju po kemijskoj strukturi koja određuje mehanizam djelovanja svakog spoja (Tablica 1.). Prema Axelssonu (36) postoje tri glavne skupine spojeva fluora. Prvu skupinu čine anorganski spojevi, odnosno lako topljive soli koje osiguravaju slobodne fluoride. Toj skupini pripada NaF. U drugoj se skupini nalaze spojevi s monofluorofosfatom (MFP) koji zahtijeva enzimatsku hidrolizu za otpuštanje fluoridnih iona. Treću skupinu čine organski spojevi, poput aminofluorida, u kojima je fluor vezan za organsku komponentu.

Tablica 1. Najčešći spojevi fluora u zubim pastama.

| | | |
|---|---|---|
| Anorganski spojevi | NaF, $Sn_2F$ | Lako topljive soli s odmah dostupnim fluoridnim ionima |
| Spojevi s MFP | NaMFP | Potrebna enzimatska hidroliza za otpuštanje fluoridinih iona |
| Organski spojevi | Aminofluorid | Fluor vezan za organski nosač |

Najzastupljenije fluoridirane zubne paste sadrže NaF ili NaMFP. U nekim zemljama, u koje se ubraja Hrvatska, dostupni su i proizvodi s kositrovim fluoridom ($SnF_2$) i aminofluoridima (37).

MFP, kao aktivni sastojak fluoridnih zubnih pasti, zahtijeva enzimatsku hidrolizu za otpuštanje fluoridnih iona jer je u ovom obliku fluor snažno kovalentno vezan (38). Zubne paste s MFP-om razvijene su s namjerom ugrađivanja fluorida direktno u kristalnu rešetku, a smatralo se kako fosfatni ion ima važnu ulogu u tom procesu (1). Monofluorofosfatne paste osiguravaju MFP ione s malo slobodnih fluoridnih iona. Oba iona mogu difundirati kroz plak do cakline, osiguravajući dopremu fluorida. MFP može biti hidroliziran u plaku, a isto tako hidroliziran je u kiselim

uvjetima na površini apatitnih kristala, osiguravajući fosfate i fluoridne ione (26, 39, 40). Glavna prednost MFP-a je mogućnost njegova miješanja s kredastim abrazivima kako bi se dobila učinkovita, a cijenom povoljna, formulacija koja je u širokoj uporabi u zemljama u razvoju (35).

Ako je aktivni sastojak zubne paste NaF, potrebno je koristiti inertni abraziv kao što je silicij jer kalcijevi ioni iz kredastih abraziva reagiraju sa slobodnim fluoridima i inaktiviraju zubnu pastu (5). Zubne paste temeljene na siliciju skuplje su u proizvodnji od onih temeljenih na kredi. No, s obzirom na to da formulacije temeljene na siliciju omogućuju proizvođaču dodatak sredstava za izbjeljivanje i sastojaka koji utječu na zdravlje desni, sve su više u uporabi.

Pri usporedbi antikarijesnog učinka natrijeva fluorida i MPF-a postoje proturječja (41, 42). Neki autori zagovaraju nadmoć natrijeva fluorida dok drugi navode da su njihovi učinci jednaki. Ako i postoji razlika između tih dvaju spojeva, vjerojatno je od vrlo malog kliničkog značenja.

$SnF_2$, zahvaljujući antibakterijskom djelovanju kositrenih iona, ima i antiplak-djelovanje (1). Također, $SnF_2$ može proizvesti kositreno fosfatno fluoridne precipitate koji bi trebali usporiti karijesni proces, no, nažalost, uzrokuju i obojenja (43). Nekoliko studija je pokazalo da je antikarijesno djelovanje $SnF_2$ slično djelovanju NaF (44, 45).

Aminofluoridi su spojevi ionskog fluora koji odmah osigurava slobodne fluoridne ione (1). Njegova poboljšana reakativnost pripisana je većem afinitetu hidrofilnih iona za caklinu (37). Uvođenje aminofluorida kao organskog spoja fluora u zubnu pastu temeljilo se na studijama koje su sugerirale kako bi unos fluorida u caklinu mogao biti poboljšan korištenjem supstance s afinitetom za caklinsku površinu (1). Studije su pokazale da aminofluoridi duže održavaju fluoride u kontaktu s površinom zuba te da učinkovitije smanjuju topljivost cakline u usporedbi s anorganskim fluoridima, kao i da imaju baktericidna svojstva koja smanjuju dentalni plak (46). No, iako aminofluoridi jesu kariostatski učinkoviti spojevi, podatci koji bi pokazali da imaju bolje preventivne učinke na karijes od anorganskih fluorida ne postoje unatoč njihovom surfaktantu i antibakterijskim svojstvima (1).

### 2. 3. 2. Koncentracija fluorida u zubnim pastama

Koncentracija fluorida važan je čimbenik učinkovitosti zubne paste (5). Kako bi potrošači dobili razumljive informacije, mnogo proizvođača označava količinu fluorida u dijelovima na milijun (ppm). U većini europskih država, pa i u Hrvatskoj, koncentracija fluorida u zubnim pastama koje se nalaze u slobodnoj prodaji ograničena je do maksimalno 1500 ppm fluora prema Uputama europskih kozmetičara (47). Zubne paste s koncentracijom fluorida višom od 1500 ppm dostupne su samo putem recepta.

1000 ppm fluora (0,1 % F = 1 mg F/g paste) (1).

Uspjeh zubne paste koja sadrži 1000 ppm fluora navela je proizvođače da testiraju mogući učinak povećane koncentracije fluora u zubnim pastama s 1500 – 2800 ppm (1). Utvrđeno je da u opsegu 1000 – 2500 ppm fluora postoji 6 %-tno poboljšanje učinkovitosti za svaki porast koncentracije fluorida od 500 ppm (48). No, iako su studije pokazale da postoji veza između doze i odgovora u korist korištenja fluorida koncentracija većih od 1000 ppm, malo poboljšanje učinkovitosti ne mora se smatati klinički značajnim u populacijama s malom prevalencijom karijesa (1). Treba uzeti u obzir to da klinički značaj zubne paste s koncentracijom fluorida većom od 1100 ppm nije dokazan, a rizik od razvijanja dentalne fluoroze povećava se s dozom. Neki ipak predlažu da treba postojati područje primjene za zubne paste koje sadrže više od 1500 ppm fluora u grupama visokog rizika, kao što su starije osobe, kod kojih fluoroza nije problem (5). Zubne paste koje sadrže 5000 ili više ppm fluora te se koriste redovno u ograničenom vremenu, mogu kontrolirati rampantni karijes.

Zubne paste s koncentracijom fluora manjom od 1000 ppm fluora mogle bi biti jednako učinkovite kao i one s koncentracijom od 1000 ppm fluora, ali zbog nedovoljnih dokaza još uvijek se ne preporučuje njihova uporaba (1). Meta-analizom (49) iz 2013. godine ustanovljeno je da zubne paste s manje od 600 ppm fluorida nemaju dostatan antikarijesni učinak, zbog čega se njihovo korištenje ne preporučuje.

### 2. 3. 3. Primjena fluoridirane zubne paste

Doza fluorida ovisi o količini upotrijebljene zubne paste i koncentraciji fluorida u njoj (5). Klinička istraživanja otkrila su slabu povezanost između količine zubne paste i antikarijesne učinkovitosti (50, 51). Kako su rezervoari fluorida u usnoj šupljini relativno mali u usporedbi s volumenom upotrijebljene zubne paste, zapravo je koncentracijski gradijent između emulzije zubne paste i fluoridnog rezervoara odgovoran za ulazak fluorida (5). Zato sprječavanje nastanka karijesa ovisi o koncentraciji fluorida dok rizik od nastanka fluoroze ovisi o ukupnoj dozi ingestiranih fluorida. Tako će se minimiziranjem količine upotrijebljene zubne paste i maksimiziranjem koncentracije fluorida u njoj omogućiti najveći antikarijesni učinak uz najmanji rizik od nastanka fluoroze. Zbog toga se djeci do 7 godina, kada je rizik od nastanka fluoroze najveći, preporučuje koristiti količinu zubne paste veličine zrna graška.

S obzirom na to da se učinkovitost fluorida povećava čestom primjenom malih količina koja održava povišenu koncentraciju tijekom dana, fluoridiranu zubnu pastu preporučuje se koristiti barem dva puta dnevno, jednom prije odlaska na spavanje i jednom tijekom dana oko vremena za obrok (5).

### 2. 3. 4. Interakcija fluoridirane zubne paste i cakline

Tijekom četkanja zubi fluridiranom zubnom pastom na caklini se mogu nataložiti velike količine fluorida, a prvi se stvara $CaF_2$ (1). $CaF_2$ stvoren topikalnom primjenom fluorida služi kao rezervoar koji povećava otpuštanje fluorida kada se pH kreće prema 5, a u suprotnom skladišti dostupne fluoride. Taj fluoridni rezervoar može biti prisutan u matriksu plaka i na caklini, ispod plaka, te može jako utjecati na remineralizacijske i demineralizacijske procese u caklini, a i na metabolizam plaka. Demineralizirana caklina primit će značajne količine fluorida.

Fluoridi na caklini, u obliku $CaF_2$, obilni su te dostupni za prijenos u tekućinu plaka (32). Tijekom karijesnih aktivnosti taj će fluoridni rezervoar otpuštati fluoridne i kalcijeve ione (1). Fluoridni rezervoari redovito se dopunjuju fluoridima iz zubne paste, zbog čega se rezervoari rijetko iscrpe.

# 3. CAKLINA I ORALNE TEKUĆINE

Zubi su prekriveni oko 10 μm debelim filmom sline (5). Taj tanki fluidni film neprestano se giba po površini zubi tijekom gutanja, žvakanja, govora i sl. S obzirom na to da se slina nalazi u neposrednom dodiru sa zubima, sastav sline i brzina pomicanja salivarnog filma igraju značajnu ulogu u održavanju njihove cjelovitosti.

Zahvaljujući interkristaličnim prostorima, caklina je strukturalno građena kao mikroporozna krutina (5). Kemijska reakcija biološkog apatita nije jednostavna kao kad imamo čisti hidroksiapatit izložen okolnim tekućinama poznatog sastava (5). Caklinski kristali okruženi su proteinima koji zaostaju u tkivu tijekom dugotrajnog procesa sazrijevanja cakline. Ti proteini pokrivaju kristale poput fine mrežice te utječu na kemijsko ponašanje cakline. Također, i proteini iz sline prekrit će izloženo zubno tkivo. Tanki, organski film na površini zuba naziva se pelikula, a nastaje kao rezultat selektivne adsorpcije salivarnih proteina na zubne površine (52, 53).

Površina hidroksiapatita je amfoterna, što znači da se za nju jednako dobro vežu i kiseli i bazični proteini (5). Na površini hidroksiapatita nalazi se mreža negativnih naboja jer fosfatna grupa blizu površine kristala manje ili više zaklanja pozitivno nabijene kalcijeve grupe.

Pojavom cakline u usnoj šupljini započinju neprestane modifikacije njene površine (1). Smatra se da caklina cijelo vrijeme prolazi kroz dinamičku transformaciju. Tako ono što se naziva normalnom caklinom jest zapravo caklina koja je nakon nicanja zuba bila podvrgnuta značajnim kemijskim i manjim mehaničkim modifikacijama. Sekundarna maturacija cakline vjerojatno reflektira ishod tih kemijskih događanja koja su se pojavila na subkliničkoj razini, a opisivani su, možda netočno, kao period pasivnog mineralnog unosa. Površina cakline cijelo je vrijeme u dinamičkoj ravnoteži s okolnim tekućinama.

### 3. 1. Mineralna faza cakline

Zubna caklina je visokomineralizirano, acelularno tkivo u kojem kristali kalcijeva fosfata čine oko 99 % težinske suhe tvari (5). Kristali cakline nalikuju mineralu hidroksiapatitu, čija je formula $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, tako da su kalcij, fosfati i hidroksilni ioni poredani u ponavljajućem uzorku u mrežici kristalne strukture.

Caklinski kristali razlikuju se od čistog hidroksiapatita po tome što sadrže neke strane ione (5). Apatitna mrežica dopušta inkluziju stranih iona na mjestima normalno rezerviranima za kalcij, fosfate ili hidroksilne ione. Inkluzije karbonata, natrija, fluorida i drugih iona čine mineral nečistog sastava. Tako su u caklinskim kristalima neki fosfatni ioni zamijenjeni karbonatnim ionima. Osim toga, poneki se hidroksilni ioni zamijene fluoridnim ionima. Caklinski apatiti zapravo su karbonirani fluorohidroksiapatiti. Ostali ioni koji su u manjem opsegu ugrađeni u biološki apatit su kloridi i magnezij. Caklina također sadržava mnogo stranih iona u tragovima ili u malim količinama (1). Oni mogu biti prisutni u kristalnoj rešetki ili se nalaziti u adsorbiranom stanju na površini kristala. Vjerojatno su svi navedeni ioni do neke granice također adsorbirani na površinu ili blizu nje u vezanom vodenom sloju, hidratacijskoj ovojnici, no ti su ioni lako zamjenjivi, za razliku od iona u kristalnoj rešetki (5).

Caklinski apatitni kristali gusto su pakirani u ponavljajućem redu i stvaraju caklinske prizme, a u prostoru između kristala nalaze se voda i organski materijal (5).

Caklina kao tkivo isto nije homogena pa tako kristali bliže površini imaju više fluorida i manje karbonata od kristala u unutrašnjosti cakline (5).

### 3. 1. 1. Topljivost caklinskog apatita

Caklinski kristali nalaze u bliskom kontaktu s malom količinom vode u caklini (5). Kada se fosfatni ($PO_4^{3-}$), hidroksilni ($OH^-$) i kalcijevi ioni nakupe u otopini, otapanje hidroksiapatita se usporava te kada otopina postane zasićena, otapanje se zaustavlja. No, kako na topljivost hidroksiapatita i drugih kalcijevih fosfata znatno utječe pH vode u kojoj se otapaju, ako se otopini doda kiselina, $PO_4^{3-}$ i $OH^-$ ioni se spajaju s vodikovim ionima ($H^+$) tvoreći hidrogen fosfatne ione ($HPO_4^{2-}$) i vodu čime se pomiče proporcija $PO_4^{3-}$ i $OH^-$ iona u otopini. Otopina postaje nezasićena te se otapa više hidroksiapatita sve dok se ponovno ne uspostavi zasićenje. Tako se kristali hidroksiapatita otapaju u kiselini, uklanjanjem jednog ili više sastavnih iona iz otopine koja postaje nezasićena. Pokretač otapanja je stupanj podzasićenosti.

U povoljnim uvjetima novi kristali mogu precipitirati iz otopine, a mali kristali dobivaju na veličini (5). Da bi došlo do rasta kristala, otopina mora biti superzasićena u odnosu na hidroksiapatit, stoga je otopini potrebno dodati gradivne ione dok se ne postignu uvjeti

superzasićenosti. Superzasićenost u odnosu na hidroksiapatit postiže se dodavanjem kalcijevih i/ili fosfatnih iona ili povišenjem pH (što povećava koncentraciju $PO_4^{3-}$ i $OH^-$ ione) ili istovremeno na oba načina. Superzasićena otopina je nestabilna te dolazi do precipitacije novih kristala, zbog čega koncentracija iona u otopini pada sve dok ne postane samo zasićena.

Ionske zamjene mijenjaju topljivost hidroksiapatita. Karbonatne inkluzije čine hidroksiapatit topljivijim, a fluoridi imaju suprotan učinak (5, 54). Zbog relativno male količine fluorida u nativnoj caklini, karbonati imaju najvažniji učinak na njenu topljivost. Ako se u otopini u kojoj se otapa hidroksiapatit nalaze tragovi fluorida, otopina je tada visokosuperzasićena u odnosu na FAP i posebno FHAP, koji nastoji precipitirati ili rasti preko postojećeg hidroksiapatita. S obzirom na to da je apatit s malom količinom ili bez karbonata manje topljiv, on će se stvarati prije nego originalni apatit. Zato, kada se karbonirani fluorohidroksiapatitni kristal otopi i reprecipitira, fluoridi se nastoje ponovno ugraditi, dok se karbonati odbace.

Kada su fluoridi, tijekom cikličkih napada kiselinama i naknadnih mineralnih obnavljanja, prisutni u oralnom okolišu u dovoljno visokim koncentracijama, oni će se ugraditi u većem opsegu nego tijekom stvaranja cakline (1). Tijekom te posteruptivne maturacije cakline do izražaja dolazi postupna promjena u njezinom sastavu koja rezultira promjenom topljivosti cakline u onu sličnu FAP-u.

### 3. 2. Stupanj zasićenja oralnih tekućina

Slina sadrži znatnu količinu kalcija i fosfata te je gotovo uvijek superzasićena u usporedbi s mineralima cakline i drugih bioloških apatita (5). Razina superzasićenosti u odnosu na hidrokisapatit raste sa stimulacijom salivacije (55). Ako je slina superzasićena u odnosu na hidroksiapatit, znači da je superzasićena i u odnosu na nativni caklinski kristal jer je nativni kristal više topljiv (5). Jasno je to da se caklinski mineral neće otopiti u slini pod normalnim uvjetima, tj. ako nije kisela zbog prehrane, želučane ili medicinske kiseline. Istraživanja su pokazala da je kritični pH parotidne sline oko 5,5 pH, što znači da pH mora pasti ispod 5,5 da slina postane nezasićena u odnosu na hidroksiapatit, a caklina postane topljiva.

S obzirom na to da dentalni plak priječi pristup sline caklini, tekućina u plaku je vrlo važna (5). Sastav tekućine plaka razlikuje se od sastava sline. Tako je razina kalcija i fosfata u plaku 2 – 3 puta veća. Tekućina nefermentirajućeg plaka je visokosuperzasićena u odnosu na caklinski mineral i ostale biološke kalcijeve fosfate, što može povoljno utjecati na remineralizaciju karijesne cakline, ali omogućuje i preduvjete za kalcifikaciju plaka. Kada se izloži saharozi, tekućina u plaku postaje metabolički aktivna što dovodi do znatnog smanjenja stupnja zasićenja, a s povećanjem koncentracije saharoze postaje sve nezasićenija. Promjena u zasićenju tekućine plaka većinom nastaje zbog bakterijskog stvaranja mliječne kiseline te posljedičnog smanjenja pH.

Ako se zbog kariogene aktivnosti plaka otopi mala količina nativnog caklinskog minerala s puno karbonata i malo fluora, caklinska tekućina će na tom mjestu postati superzasićena u odnosu na niskokarbonatni i/ili viskofluoridni hidroksiapatit (5). Tako će reparirani dio cakline sadržavati manje karbonata i više fluorida te biti manje topljiv.

### 3. 3. Fizikalno-kemijska interakcija između cakline i fluorida

Ukratko, bakterije u plaku metaboliziraju ugljikohidrate te proizvode organske kiseline kao što su mliječna, octena i propionska kiselina (1). Kiseline difundiraju kroz plak i otapaju caklinski mineral. Kad otopljeni dijelovi minerala difundiraju izvan cakline u oralnu okolinu, dolazi do demineralizacije. No, postoji i reparatorni mehanizam, inače bi svi ljudi nakon određenog vremena pokazali visoku stopu karijesa. Taj reparatorni mehanizam je remineralizacija, a djeluje tako da se otopljeni dijelovi minerala resorbiraju natrag u caklinu te se oštećeni kristali obnove. Fluoridi ubrzavaju reparatorni mehanizam, odnosno remineralizaciju.

Otapanje hidroksiapatita nastaje kada pH padne ispod 5,5 (5). Međutim, ako je pH veći od 4,5 i ako su fluoridi dostupni u niskoj koncentraciji, može se stvoriti fluorhidroksiapatit u površinskom sloju, dok se hidroksiapatit otapa u podpovršinskoj caklini, reducirajući tako demineralizaciju. Kada pH naraste ponovno iznad 5,5, fluoridi će potpomoći remineralizaciju cakline. Tako fluoridi reduciraju demineralizaciju pri nižem pH i potiču remineralizaciju pri višem pH. Tijekom oba procesa stvara se manje topljiv mineral koji može spriječiti daljnje otapanje.

Prisutnost fluorida u tekućini plaka tijekom razvoja karijesne lezije u malim (ali povišenim) koncentracijama usporava i brzinu razvoja lezije (demineralizaciju) te istovremeno ubrzava odlaganje fluoridiranih apatita u površinu lezije (remineralizaciju) (1).

Primjenom topikalnih sredstava s visokom koncentracijom fluorida u i na površini cakline stvorit će se $CaF_2$ i druge fluoridima bogate faze (56, 57).

### 3. 3. 1. Demineralizacija i remineralizacija

Tijekom pada pH u oralnim tekućinama, slini i tekućini plaka, superzasićenje u odnosu na hidroksiapatit se smanjuje sve do zasićenosti koje nastaje pri kritičnom pH (5). Ispod kritičnog pH tekućine postaju nezasićene u odnosu na hidroksiapatit. No, fluorapatit je manje topljiv u odnosu na hidroksiapatit pa tekućina plaka ostaje superzasićena u odnosu na fluorapatit, iako je nezasićena u odnosu na hidroksipaptit. U takvim uvjetima dolazi do razvoja karijesne lezije. U površinskom sloju cakline može se stvoriti fluorohidroksiapatit dok će hidroksiapatit ispod površine cakline ostati otopljen. Taj površinski sloj sprječava daljnje otapanje tijela lezije, i sve dok on postoji, fluoridi ne difundiraju u tijelo lezije već stvaraju fluorhidroksiapatit u površinskom sloju cakline. Tijelo lezije će preostati kao bijeli ožiljak ispod sjajne, tvrde površine. Tako površinski remineralizirani sloj karijesne lezije štiti tijelo lezije ispod površine, ne samo od demineralizacije već i od remineralizacije.

### 3. 3. 2. Dostupnost fluorida u okolini cakline: transport i difuzijski fenomen

Fluor je prisutan u slini, plaku, interkristaličnoj tekućini te je inkorporiran u mineralne kristale (1). Slina nije u izravnom kontaktu s caklinom pa fluoridi prvo moraju proći kroz plak kako bi došli do površine cakline. U interprizmatskim i interkristaličnim prostorima u caklini nalazi se vodeno-organski matriks u kojem se odvija difuzija molekula (kiseline, fluora, kalcija, fosfata itd.) u i iz cakline.

Fluor može difundirati kao fluoridni ion ili kao HF (1). Pokazalo se da fluor najbrže difundira kao HF (58). Ako su fluoridi za vrijeme kiselih zbivanja uzrokovanih bakterijskim metabolizmom prisutni ili u plaku ili u slini u blizini plaka, tada se mogu spojiti s vodikovim

ionima te se brzo pojaviti u caklini u isto vrijeme kada i kiseline (1). Tada fluor postaje dostupan za inhbiciju napada kiseline na kristalnu površinu te ubrzavanje remineralizacije. Demineralizaciju kristala inhibiraju minerali koji sadrže fluor, a precipitiraju u kiselim uvjetima. Ti minerali su FAP ili FHAP, a fluoridi ubrzavaju njihovu precipitaciju na apatitni matriks (59).

Neka istraživanja (60) pokazuju kako depoziti $CaF_2$ učinkovitije inhibiraju demineralizaciju cakline blokiranjem difuzijskih putova u usporedbi s taloženjem fluorapatita na postojeće kristalite.

### 3. 3. 2. Reakcije fluorida u oralnom okruženju

Izlaganjem cakline otopini koja sadržava ione fluorida dolazi do stvaranja fluorohidroksiapatita ili kalcijeva fluorida (5). Fluorohidroksiapatit nastaje kada je koncentracija fluorida u otopini niska, manja od 50 ppm i u kiselim uvjetima. Stvoreni fluorohidroksiapatit ugrađuje se u vanjski sloj cakline.

Ako je koncentracija fluorida u otopini koja okružuje caklinu iznad 100 ppm-a, dolazi do stvaranja $CaF_2$ (5). Što je veća koncentracija fluorida, veće je i stvaranje $CaF_2$. I pH otopine utječe na stvaranje $CaF_2$. Tako se pri nižem pH topljivost kristala značajno povećava, a otapanjem cakline povećava se koncentracija kalcijevih iona potrebnih za stvaranje $CaF_2$. S obzirom na to da su oralne tekućine nezasićene u odnosu na $CaF_2$, precipitirani $CaF_2$ djeluje kao fluoridni rezervoar koji postupno otpušta fluoridne ione.

Osim na zdravoj površini cakline $CaF_2$ se može stvoriti i u plaku, pelikuli, caklinskim porama te u drugim nedostupnim prostorima (5). $CaF_2$ ima oblik okruglastih kapljica razasutih preko površine, koje pokazuju zrakasto širenje od središta kapljice prema njenoj površini. Stvaranje $CaF_2$ počinje u središtu kapljice, a pomiješan je s fosfatom i kristalične je prirode.

Stvaranje i otapanje $CaF_2$ jedini je učinak topikalnog tretmana koji se može mjeriti kemijskim metodama (5). Njegovim otapanjem nestaju svi kemijski tragovi topikalnog tretmana.

Tradicionalno je tretman fluoridima bio usmjeren na stvaranje čvrsto vezanih fluorida u caklini te preveniranje stvaranja $CaF_2$, jer se smatralo da $CaF_2$, zbog svoje relativno velike topljivosti, brzo nestaje (1). Eksperimenti (61) u kojima se $CaF_2$ odložen na caklinu otapa u vodi iz slavine

doista su pokazali brzo uklanjanje svih slabo vezanih fluorida. No, eksperimenti *in vivo* (62) pokazuju kako se $CaF_2$ zadržava puno duži period. To duže zadržavanje $CaF_2$ pripisuje se visokim koncentracijama kalcija i fluorida koje se nalaze u slini u usporedbi s vodom iz slavine. Također, na globulima $CaF_2$ stvara se fosfatima i proteinima bogati zaštitni sloj. Nakon jednog ispiranja usne šupljine fluoridima značajan dio $CaF_2$ pronađen je i nakon sedam dana *in vivo* ispiranja (63). Smatra se kako $CaF_2$ koji se nalazi na izloženom mjestu nestaje tijekom jednog dana dok onaj koji se nalazi na zaštićenom mjestu, u plaku i na hrapavoj površini aktivne karijesne lezije, može potrajati i nekoliko tjedana (5).

U uvjetima karijesnih izazova utvrđena je pretvorba $CaF_2$ u fluorapatit (64).

# 4. SLINA

Slina se sastoji od više od 99 % vode i manje od 1% krutih tvari, najviše elektrolita i proteina (5). Velike žlijezde slinovnice, parotidne, submandibularne i sublingvalne stvaraju najveći dio sline. Slina koja se nalazi u ustima zapravo je miješana slina koja, osim što sadrži slinu proizvedenu u slinovnicama, sadrži i gingivnu tekućinu u količini koja ovisi o parodontnom statusu pacijenta te velike količine epitelnih stanica iz oralne sluznice i milijune bakterija.

### 4. 1. Žlijezde slinovnice

Parotidne žlijezde su čisto serozne žlijezde te stvaraju vodenastu, amilazom bogatu slinu (5). Submandibularne žlijezde su miješane, i za razliku od parotida, luče viskozniju, sluzavu, mucinom bogatu slinu. U nestimuliranom stanju submandibularne žlijezde stvaraju oko dvije trećine sline dok nakon stimulacije salivacije parotide stvaraju nešto manje od polovine volumena, isto kao i submandibularne žlijezde.

Sublingvalne žlijezde pretežno su mukozne žlijezde i proizvode jako viskoznu slinu te samo s nekoliko postotaka stvaraju volumen ukupne sline i u nestimuliranom i u stimuliranom stanju (5). Male žlijezde slinovnice, iako stvaraju vrlo mali dio ukupne sline, luče veliku količinu proteina.

### 4. 2. Kontrola izlučivanja sline

Aferentni signali iz mehanoreceptora i kemoreceptora usne šupljine prenose se trigeminalnim, facijalnim i glosofaringealnim živcima do salivarnih jezgara u produženoj moždini mozga (5). Salivarne jezgre informacije prenose do parasimpatičkog i simpatičkog živčanog snopa koji odvojeno dolaze do žlijezda. Osim iz mehanoreceptora i kemoreceptora salivarne jezgre primaju impulse i iz viših centara mozga. Zbog toga je integracija izlaznih živčanih signala, koji dolaze do žlijezda slinovnica, rezultat složene središnje modulacije ulaznih signala u salivarne jezgre.

Parasimpatička stimulacija dovodi do lučenja sline s visokim protokom, a simpatička stimulacija dovodi do nižeg protoka i lučenja sline bogatije proteinima (5).

### 4. 3. Sastav sline

Stvaranje sline započinje izlučivanjem izotonične primarne sline s koncentracijom natrija i klorida poput one u plazmi (65). U kanalićima dolazi do promjene sastava primarne sline većinom zbog selektivne resorpcije natrija i klorida. Paralelno s resorpcijom natrija i klorida dodaju se kalij i bikarbonat. Tako je slina koja se luči u usnu šupljinu hipotonična, s puno manjom koncentracijom natrija i klorida nego što je to u primarnoj slini. Iz acinusa i u kanalićima u slinu se izlučuju i proteini.

Salivarni protok uvjetuje konačan sastav sline izlučene u usnu šupljinu (11, 12). Kada je protok sline visokostimuliran, resorpcija soli se smanjuje i stimulirana slina postaje manje hipotonična s višom koncentracijom natrija i klorida od nestimulirane sline. Koncentracija bikarbonata razmjerna je količini protoka pa stimulirana slina sadržava više razine bikarbonata od nestimulirane. Zbog varijacija u koncentraciji bikarbonata i pH sline ovisi o salivarnom protoku. Tako pH sline varira između 6,0 i 7,5, s alkalnijim vrijednostima pri stimuliranom protoku sline.

Potrebno je spomenuti kritičnu pH vrijednost koja se objašnjava kao dinamička varijabla koja varira oko srednje vrijednosti pH 5,5, a koristi se za određivanje kada se može pojaviti demineralizacija zubi (5). Vrijednost je određena u ljudskoj slini i zato se ona odnosi samo na slinu, ali ne i na druge tekućine s različitim kemijskim sastavom (66). Kritični pH uglavnom određuju koncentracije kalcija i fosfata u slini, a s obzirom na to da se u slini stalno pojavljuju varijacije u njihovim koncentracijama koje ovise o protoku, kritični pH varira do jedne jedinice pH vrijednosti od središnjeg kritičnog pH (67). Tako će nestimulirana slina imati niži kritični pH od stimulirane jer sadržava višu koncentraciju fosfata.

U slini se nalaze i fosfatni, bikarbonatni i proteinski puferski sustavi(5). U fiziološkim uvjetima salivarni puferski sustavi s ionima kalcija i fosfata održavaju stanje prezasićenosti, pritom održavajući pH sline blizu neutralnog.

Koncentracija kalcija u slini povećava se stimulacijom lučenja (5). Dio kalcija u slini vezan je za staterin i prolinom bogati protein. Polovina kalcija nevezanog za proteine je ionizirana, a druga polovina neionizirana. Pri većem protoku sline kada se pH sline i ionska snaga povise, više će kalcija biti u neioniziranom stanju. Kao i kalcij dio fosfata je u ioniziranom stanju, a dio je neioniziran. Pri nižem pH niža je koncentracija fosfata, a viša fosforne kiseline, i obrnuto.

Suprotno od koncentracije kalcija, s povećanjem protoka sline koncentracija ukupnih fosfata se smanjuje.

Slina sadržava i druge elemente koji nisu čisto salivarnog podrijetla, na primjer fluoride (5). Koncentracija fluorida u izlučenoj slini je niska i slična onoj u krvi i ekstracelularnim tekućinama.

Proteini u slini su većinom glikoproteini, a slini daju karakterističnu viskoznost i utječu na njezin mineralni sastav, posebno na kalcij (68). Mukozni proteini su hidrofilni, zadržavaju vodu i održavaju sluznicu usne šupljine vlažnom (5). Serozni glikoproteini daju slini viskozitet sličan vodi. Mnogi serozni proteini pripadaju skupini prolinom bogatih glikoproteina. Većina salivarnih proteina, poput sekretornog imunoglobulina A, laktoferina, peroksidaza i aglutinina, pripada seroznim glikoproteinima. Proteini vezani s kalcijem inhibiraju spontane precipitacije kalcijevih fosfatnih soli u žlijezdama slinovnicama i njihovim sekretima. Tu se ubrajaju staterin i prolinom bogati protein. Probavni enzim α-amilaza je najzastupljeniji salivarni enzim i čini 40 – 50 % sveukupnih proteina proizvedenih u slinovnicama. Važniji antimikrobni proteini sline su lizozim, laktoferin, peroksidaza sustavi, cistatini koji utječu i na precipitaciju kalcijeva fosfata, histatini te aglutinini.

### 4. 4. Uloga pelikule

Na površini zuba nalazi se tanki sloj nazvan pelikula (69). Pelikulu čini bestanični sloj adsorbiranih salivarnih proteina i ostalih makromolekula. Pelikula štiti zube od mehaničkih i kemijskih oštećenja, a služi i kao difuzijska barijera. S obzirom na to da su kretnje molekula u pelikuli sporije nego u slini, pelikula smanjuje topljivost površine cakline. Ako pelikula nedostaje, zubi postaju osjetljiviji na djelovanje kiseline i na demineralizaciju.

Pelikula se ne može ukloniti mehanički četkanjem zubi, ali deterdženti iz zubnih pasta i poliranje gumicama i prašcima, kao i jetkanje kiselinom te izbjeljivanje, uklanjaju pelikulu (5). No, ona će se ponovno stvoriti već za nekoliko minuta. Adsorpcija prvog molekulskog sloja na površinu zuba je trenutačna. Tijekom prvog sata stvaranje pelikule odvija se brzo, a potom se smanjuje. Stvaranje pelikule razlikuje se između pojedinaca, zbog razlika u protoku i sastavu sline.

Većina glikoproteina iz sline nalaze se i u pelikuli (5). Čini se da su mnogi salivarni sastojci pelikule u dinamičkom stanju adsorpcije i desorpcije, a svoje glavne biološke uloge vjerojatno ostvaruju na površinama zubi prije nego u slini.

### 4. 5. Utjecaj duhana

Iako se smatra da pušenje uzrokuje kvantitativne i kvalitativne promjene u slini, utjecaj pušenja na mineralni i proteinski sastav sline još uvijek nije u potpunosti razjašnjen, a rezultati istraživanja se razlikuju (14).

Mnoga istraživanja (70, 71, 72, 73, 74) su pokazala da pušenje nema značajan utjecaj na mineralni sastav sline, odnosno da pušenje ne utječe na koncentraciju natrija, kalija, kalcija, olova i magnezija u slini. U drugim istraživanjima (75, 76) ustanovljeno je da pušenje, osim što ne utječe značajno na mineralni sastav sline, ne utječe značajno ni na količinu ukupnih proteina.

Ni rezultati analize mineralnog sastava sline pušača i nepušača vlastitog istraživanja (77) nisu pokazali statistički značajne razlike u koncentracijama kalcija, magnezija i fosfata između sline pušača i nepušača.

Iako malobrojna, neka istraživanja (78, 79) dokazala su značajno veću količinu kalcija u slini kod pušača u odnosu na nepušače, no ona je vjerojatno povezana s parodontnom bolesti, a ne s pušenjem cigareta.

U istraživanju koje su proveli Poles i sur. (80) ustanovljeno je da koncentracija sumpora, fosfora, klora i kalija značajno raste u slini pušača ženskog spola. Autori su zaključili da bi pušenje moglo biti štetnije za žene nego za muškarce.

Iako je u istraživanjima (75, 76) utvrđeno da pušenje ne utječe značajno na količinu ukupnih proteina, u studiji Benneta i sur. (81) pronađene su niže razine imunoglobulina A u slini pušača, a pripisane su imunosupresivnom učinku duhana.

Osim na mineralni i proteinski sastav pušenje utječe i na protok sline. Tako je ustanovljeno da dugoročno pušenje značajno smanjuje protok sline (14).

# 5. RASPRAVA

Primjenom fluoridiranih zubnih pasti dolazi do odlaganja alkalno topljivih fluorida u obliku globula sličnih $CaF_2$ (10, 32, 82). Časlavska i sur. (83) navode da se $CaF_2$ stvoren na površini cakline unutar 24 sata može izvući s 1 mol/L kalijevog hidroksida (KOH), a pritom se ne utječe značajno na fluoride vezane za apatit. $CaF_2$ se smatra najvažnijim produktom koji nastaje na caklini nakon topikalno primijenjenih fluoridiranih preparata te je zbog toga važno znati čimbenike koji utječu na njegovo povećano stvaranje (84).

Zubne paste koje sadržavaju različite spojeve fluora sličnih koncentracija fluora imaju različitu sposobnost otpuštanja iona fluora u oralnom okruženju. Tako su Issa i sur. (85) otkrili kako aminofluoridi ostvaruju veću koncentraciju fluora u slini u odnosu na NaF, a Attin i Hellwig (86) su ustanovili da aminofluoridna pasta za zube postiže značajno veće razine fluorida u slini 90 minuta nakon četkanja, u usporedbi s NaF pastom.

Arnold i sur. (87) smatraju da bi razlike u topljivosti između NaF, NaMFP i aminofluorida mogle utjecati na količinu $CaF_2$ stvorenih na površini cakline, što bi posljedično imalo utjecaj na biodostupnost fluorida u oralnim tekućinama za vrijeme karijesnih izazova. Ustanovili su da je aminofluoridna zubna pasta najučinkovitija u remineralizaciji karijesne lezije, a najveću učinkovitost poslije aminofluorida pokazao je NaMFP, dok je najmanju pokazao NaF, iako su sva tri spoja fluorida značajno poboljšala remineralizaciju. Ustanovljeno je i da aminofluoridi, osim što pospješuju remineralizaciju, stvaraju stabilniji, manje topljiv površinski sloj cakline u usporedbi s ostalim spojevima fluorida. U istraživanju koje su proveli Patil i Anegundi (88) najveći unos fluorida u demineraliziranu površinu zubne cakline pronađen je u uzorcima koji su tretirani aminofluoridnom zubnom pastom. Slijede ih uzorci tretirani $SnF_2$, zatim uzorci tretirani NaMFP te uzorci tretirani NaF zubnom pastom.

Navedena istraživanja (87, 88) uočila su veću učinkovitost aminofluorida u usporedbi sa spojevima s monofluorofosfatom i anorganskim spojevima fluora. Slični su rezultati pronađeni i u studiji koju su proveli Chan i sur. (89). Patil i Anegundi (88) smatraju da je za takav učinak aminofluorida zaslužan njegov organski nosač. Organski nosač omogućuje veću rasprostranjenost i dostupnost fluorida u demineraliziranoj caklini, što objašnjava povećani unos fluorida u caklinu. Taj fluorid je dostupan za stvaranje $CaF_2$ ili za remineralizaciju. Dodatni učinak organskog nosača očituje se u stabilizaciji površinskog sloja $CaF_2$, što usporava njegovo vlaženje i otapanje oralnim tekućinama.

Larsen i Richards (13) navode da je slina, čak i u malim količinama, važna za uspjeh topikalne fluoridacije s NaF, vjerojatno jer sadržava kalcij. I nekoliko drugih studija (90, 91, 92), koje su koristile aminofluoridne topikalne preparate, demonstriralo je da slina poboljšava stvaranje alkalno topljivih fluorida, no samo ako fluoridirani topikalni preparati nisu jako zakiseljeni. To se objašnjava povećanim otpuštanjem kalcijevih iona iz cakline kada na njenu površinu djeluju zakiseljeni fluoridirani topikalni preparati. Koncentracija kalcijevih iona, koja je tada veća nego u slini, dovodi do većeg stvaranja $CaF_2$, koje tada ne ovisi o prisutnosti sline. Stvaranje $CaF_2$ smanjeno je uz najniže koncentracije fluorida i najviše pH vrijednosti. Čini se da koncentracija fluorida i pH topikalnih fluoridnih preparata ima veći utjecaj na stvaranje $CaF_2$ od sline. No, iako se snižavanjem pH vrijednosti topikalnih sredstava može povećati stvaranje $CaF_2$, to bi bilo na štetu cakline. Autori zaključuju kako postoji prednost udruženog djelovanja sline i povećane koncentracije fluorida u topikalnim preparatima na stvaranje $CaF_2$.

U vlastitom *in vitro* istraživanju (77), u kojem se promatrao utjecaj sline pušača i nepušača s aminofluoridnom i NaF zubnom pastom na stvaranje $CaF_2$, ustanovljeno je da slina ne utječe na stvaranje alkalno topljivih fluorida na površini cakline, osim u slučaju kada se u tretmanu koristila slina pušača i aminofluoridna pasta. Rošin-Grget i sur. (90) također su ustvrdili poboljšani učinak sline pušača i aminofluoridne paste na odlaganje alkalno topljivih fluorida.

Iz navedenih istraživanja (77, 90) jasno je da stvaranje alkalno topljivih fluorida, osim o slini, ovisi i o tipu fluorida. Stvaranje alkalno topljivih fluorida korištenjem aminofluoridne zubne paste izraženije je uz slinu pušača dok djelovanje NaF paste nije vezano za sastav sline. S obzirom na to da se o utjecaju pušenja na sastav sline ne zna mnogo, točan mehanizam djelovanja sline pušača s aminofluoridima, koji je značajno poboljšao odlaganje alkalno topljivih fluorida na površinu cakline, još nije poznat. U svojoj studiji (16) Petzold je pokazao da se korištenjem kiselih aminofluoridnih otopina prvi globuli $CaF_2$ stvaraju već nakon 20 sekundi dok se korištenjem kiselih NaF preparata stvaraju nešto kasnije. Tako se može pretpostaviti da je NaF pasti bilo potrebno više vremena da reagira sa slinom pušača i stvori veću količinu alkalno topljivih fluorida na uzorcima cakline.

U *in vitro* studiji (93) koja je ispitivala učinak pelikule s aminofluoridom i NaF ustanovljeno je da nema razlike u stvaranju alkalno topljivih fluorida između korištenih prepatrata te da pelikula nije utjecala na stvaranje alkalno topljivih fluorida. Ni u drugim studijama (94, 95), koje su

koristile NaF kao topikalni fluoridni preparat, ni pelikula ni plak nisu uspjeli poboljšati stvaranje $CaF_2$.

# 6. ZAKLJUČAK

Kalcijev fluorid smatra se najvažnijim produktom koji nastaje primjenom topikalnih fluoridiranih preparata te je važno znati čimbenike koji utječu na njegovo povećano stvaranje. Tijekom karijesnih aktivnosti iz tih se rezervoara otpuštaju slobodni fluoridni ioni dok se fluoridima iz zubne paste redovito dopunjuju, zbog čega se rijetko iscrpe.

Zahvaljujući organskom nosaču fluora, aminofluoridne zubne paste pokazale su se učinkovitijima u usporedbi s pastama koje sadržavaju spojeve s monofluorofosfatom i anorganske spojeve fluora.

Pokazalo se i da je stvaranje alkalno topljivih fluorida primjenom aminofluoridne zubne paste izraženije uz slinu pušača dok djelovanje natrij fluoridne paste nije vezano za slinu.

# 7. LITERATURA

1. Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA, editors. Fluoride in dentistry. 2nd ed. Copenhagen: Munksgaard; 1996.
2. Bratthall D, Hänsel-Petersson G, Sundberg H. Reasons for the caries decline: what do the experts believe? Eur J Oral Sci. 1996;104(4):416–22.
3. World Health Oganization. Oral health [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2004 [cited 2020 Aug 12]. Available from: http://www.who.int/oral_health/media/en/index1.html.
4. Cate JM. In vitro studies on the effects of fluoride on de- and remineralization. J Dent Res. 1990;69:614–9.
5. Fejerskov O, Edwina Kidd E. Zubni karijes: bolest i klinički postupci. 2nd ed. Anić I, urednik hrvatskog izdanja. Zagreb: Naklada Slap; 2011.
6. Cate JM. Review on fluoride, with special emphasis on calcium fluoride mechanisms in caries prevention. Eur J Oral Sci. 1997;105(5):461–5.
7. Featherstone JDB. The science and practice of caries prevention. J Am Dent Assoc. 2000;131(7):887–99.
8. Buzalaf MAR, Pessan JP, Honório HM, Cate JM. Mechanisms of action of fluoride for caries control. Monog Oral Sci. 2011;22:97–114.
9. Arends J, Christoffersen J. Nature and role of loosely bound fluoride in dental caries. J Dent Res. 1990;69(S2):601–5.
10. Rølla G, Saxegaard E. Critical evaluation of the composition and use of topical fluorides, with emphasis on the role of calcium fluoride in caries inhibition. J Dent Res. 1990;69(S2):820-3.
11. Dawes C. The effects of flow rate and duration of stimulation on the concentrations of protein and the mail electrolytes in human parotid saliva. Arch Oral Biol. 1969;14:277-94.
12. Dawes C. The effects of flow rate and duration of stimulation on the concentrations of protein and the mail electrolytes in human parotid saliva. Arch Oral Biol. 1974;19:887-95.
13. Larsen MJ, Richards A. The influence of saliva on the formation of calcium fluoride-like material on human dental enamel. Caries Res. 2001;35(1):57–60.
14. Rad M, Kakoie S, Niliye Brojeni F, Pourdamghan N. Effect of long-term smoking on whole-mouth salivary flow rate and oral health. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2010;4(4):110-4.

15. Petrušić N, Posavec M, Sabol I, Mravak Stipetić M. The effect of tobacco smoking on salivation. Acta Stomatol Croat. 2015;49(4):309–15.
16. Petzold M. The influence of different fluoride compounds and treatment conditions on dental enamel: A descriptive in vitro study of the CaF(2) precipitation and microstructure. Caries Res. 2001;35(1):45–51.
17. Murray JJ, Rugg-Gunn AJ, Jenkins GN. Fluorides in caries prevention. 3rd ed. Oxford: Wright; 1991.
18. Fejerskov O, Thylstrup A, Larsen MJ. Rational use of fluorides in caries prevention. A concept based on possible cariostatic mechanism. Acta Odontol Scand. 1981;39:241-9.
19. Weatherell JA, Deutsch D, Robinson C, Hallsworth AS. Assimilation of fluoride by enamel throughout the life of the tooth. Caries Res. 1997;11(1):85-115.
20. Cury JA, Rebelo MA, Del Bel Curry AA, Derbyshire MT, Tabchoury CP. Biochemical composition and cariogenicity of dental plaque formed in the presence of sucrose or glucose and fructose. Caries Res. 2000;34:491-7.
21. Extrand J, Spak CJ, Vogel G. Pharmacokinetics of fluoride in man and its clinical relevance. J Dent Res. 1990;69:550-5.
22. Dawes C, Jenkins N, Hardwick J, Leach S. The relation between the fluoride concentrations in the dental plaque and in drinking water. Br Dent J. 1965;119:164-7.
23. Tatevossian A. Fluoride in dental plaque. J Dent Res. 1990;69:645-52.
24. Gaugler RW, Briton WF. Fluoride concentration in dental plaque of naval recruits with and without caries. Arch Oral Biol. 1982;275:269-72.
25. Bruun C, Giskov H, Thylstrup A. Whole saliva fluoride after toothbrushing with NaF and MFP dentifrice with different fluoride concentration. Caries Res. 1984;18:282-8.
26. Bruun C, Lambrou D, Larsen MJ, Fejerskov O, Thylstrup A. Fluoride in mixed human saliva after different topical teatments and possible relation to caries inhibition. Community Dent Oral Epidemiol. 1982;10:124-9.
27. Ophaug RH, Jenkins GN, Singer L, Krebsbach PH. Acid diffusion analysis of different forms of fluoride in human dental plaque. Arch Oral Biol. 1987;32:459-61.
28. Jenkins GN, Edgar WM, Ferguson DB. The distribution and metabolic effects of human plaque fluorine. Arch Oral Biol. 1969;14:105-19.

29. Singer L, Javrey BA, Venkateswarlu P, Armstrong WD. Fluoride in plaque. J Dent Res. 1970;49:455.
30. Lagerlöf F, Ekstrand J, Rølla G. Effect of fluoride addition on ionized calcium in salivary sediment and in saliva. Scand J Dent Res. 1988;96:399-404.
31. Matuso S, Rølla G, Lagerlöf F. Effects of fluoride addition on ionized calcium in salivary sediment and in saliva containing various amounts of solid calcium fluoride. Scand J Dent Res. 1990;98:482-5.
32. Rølla G, Saxegaard E. Critical evaluation of composition and use of topical fluorides with special emphasis on the role of calcium fluoride in caries inhibition. J Dent Res. 1990;69:780-5.
33. Vogel GL, Ekstrand J. Fluoride in saliva and plaque fluid after a 0.2 % NaF rinse: Short term kinetics and distribution. J Dent Res. 1992;71:1553-7.
34. Øgaard B, Seppa L, Rølla G. The relations between oral hygiene and approximal caries in 15 year olds. Caries Res. 1994;4:297-300.
35. Cury JA, Tenuta LMA, Ribeiro CCC, Paes Leme AF, Cury AA, The importance of fluoride dentifrices to the current dental caries prevention in Brasil. Bras Dent J. 2004;15:167-74.
36. Axelsson P. Preventive materials, methods and program. 1st ed. Chicago: Quintessence Pub; 2004.
37. Muhleman HR, Schmid H, Konig K. Enamel solubility reduction studies with inorganic and organic fluorides. Helv Odontol Acta. 1957;1:23-33.
38. Perace EI, Dibdin GH. The diffusion and enzyme hydrolysis of monofluorophosphate in dental plaque. J Dent Res. 1995;74:691-7.
39. Ericsson Y. The mechanism of monofluorophosphate action on hydroxyapatite and dental enamel. Acta Odont Scand. 1963;21:341-58.
40. Ingram GS. Some factors affecting the interaction of hydroxyapatite with sodium monofluorophosphate. Caries Res. 1973;7:315-23.
41. Bowen WH. The role of fluoride toothpastes in the prevention of dental caries. J R Soc Med. 1995; 88:505-7.
42. Volpe AR, Petrone ME, Davies R, Proskin HM. Clinical anticaries efficacy of NaF and SMFP dentifrices: overview and resolution of the scientific controversy. J Clin Dent. 1995;6:1-28.

43. Wei SHY, Forbes WC. Electron microprobe investigation of stannous fluoride reactions with enamel surfaces. J Dent Res. 1974;53:51-6.
44. Andres C, Shaeffer J, Winderer Jr A. Comparison of antibacterial properties of stannous fluoride and sodium fluoride mouthwashes. J Dent Res. 1974;53:457-60.
45. Mercer V, Muhler J. Comparison of a single application of stannous fluoride with a single application of sodium fluoride or two applications of stannous fluoride. J Dent Child. 1961;28:84-6.
46. Luscher B, Regolati B, Mühlemann HR. Effect of amine fluorides on plaque and caries (in vitro and animal investigations). Helv Odont Acta. 1974;18:71-8.
47. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti predmeta široke potrošnje. Uredničkи pročišćeni tekst, „Narodne novine“, broj 125/09, 23/13, i 90/13. preuzeto s http://www.propisi.hr/print.php?id=9686.
48. Stephen KW, Creanor SL, Russell JI, Burchell CK, Huntington E, Downie DF. A 3-year oral health dose-response study of sodium monofluorophosphate dentifrices with and withouth zinc citrate: anti caries results. Community Dent Oral Epidemiol. 1988;16:321-5.
49. Santos AP, Oliveira BH, Nadanovsky P. Effects of low and standard fluoride toothpastes on caries and fluorosis: systematic review and meta-analysis. Caries Res. 2013;47(5):382-90.
50. Duckworth RM, Morgan SN, Burchell CK. Fluoride in plaque following use of dentifrices containing sodium monofluorophosphate. J Dent Res. 1989;68:130-3.
51. Chesters RK, Huntington E, Burchell CK, Stephen KW. Effect of oral care habits on caries in adolescents. Caries Res. 1992;26:299-304.
52. Bernardi G, Kawasaki T. Chromatography of polypeptides and proteins on hydroksiapatite columns. Biochim Biophys Acta. 1968;160(3):301-10.
53. Sønju T, Rølla G. Chemical analysis of the acquired pelicle formed in two hours on cleaned human teeth in vivo. Rate on formation and amino acid analysis. Caries Res. 1973;7:30-8.
54. Nelson DGA. The influence of carbonate on the atomic structure and reactivity of hydroxyapatite. J Dent Res. 1981;60:1621-9.
55. Dawes C, Dong C. The flow rate and electrolyte composition of whole saliva elicited by the use of sucrose-containing and sugar-free chewing-gums. Arch Oral Biol. 1995;40:699-705.
56. Baud CA, Bang S. Electron probe and x-ray diffraction microanalysis of human enamel treated in vitro by fluoride solution. Caries Res. 1970;4:1-13.

57. Gerould CH. Electron microscope study of mechanism of fluoride deposition on teeth. J Dent Res. 1945;24:223-33.
58. Featherstone JBD, Cowles E. Fluoride diffusion trough artificial lipid/protein/apatite membranes. Caries Res. 1985;19:154.
59. Amjad Z, Nancollas GH. Effect of fluoride on the growth of hydroxyapatite and human dental enamel. Caries Res. 1979;13:250-8.
60. Cate JM ten, Duijsters PPE. Influence of fluoride in solution on tooth demineralization. I. Chemical data. Caries Res. 1983;17:193-9.
61. Kalter PGE, Flissebaalje TD, Groeneveld A. Fluoride retention in human enamel after a single phosphoric acid and mixed phosphoric acid/SnF2 application in vitro. Arch Oral Biol. 1980;25:15-8.
62. Øgaard B, Cruz R, Rølla G. Fluoride dentifrices: a possible cariostatic mechanism. In: Embery G, Rølla G, editors. Clinical and biological aspects of dentifrices. Oxford: Medical Publications; 1992. p. 305-12.
63. Øgaard B, Rølla G, Helgeland K. Uptake and retention of alkali-soluble and alkali-insoluble fluoride in sound enamel in vivo after mouthrinses with 0.05% or 0.2% NaF. Caries Res. 1983;17:520-4.
64. Øgaard B, Rølla G, Helgeland K. Alkali-soluble and alkali-insoluble fluoride retention in demineralized enamel in vivo. Scand J Dent Res. 1983;91:200-4.
65. Nauntofte B. Regulation of electrolyte and fluid secretion in salivary acinar cells. Am J Physiol. 1992;263:823-37.
66. Schmid-Nielsen B. The solubility of tooth substance in relation to the composition of saliva. Acta Odontol Scand. 1946;7(2):1-88.
67. Dawes C. What is the critical pH and why does a tooth dissolve in acid? J Can Dent Assoc. 2003;69:722-4.
68. Carpenter GH. The secretion, components, and properties of saliva. Annu Rev Food Sci Technol. 2013;4(1):267–76.
69. Lendenmann U, Grogan J, Oppenheim FG. Saliva and dental pellicle – a review. Adv Dent Res. 2000;14:22-8.

70. Laine MA, Sewón LA, Karjalainen SM, Helenius H, Doroguinskaia A, Lehtonen-Veromaa M. Salivary variables in relation to tobacco smoking and female sex steroid hormone-use in 30 to 59-year-old women. Acta Odontol.Scand. 2002;60(4):237–40.
71. Erdemir EO, Erdemir A. The detection of salivary minerals in smokers and non-smokers with chronic periodontitis by the inductively coupled plasma-atomic emission spectrophotometry technique. J Periodontol. 2006;7(6):990–5.
72. Manea A, Nechifor M. Research on plasma and saliva levels of some bivalent cations in patients with chronic periodontitis (salivary cations in chronic periodontitis). Rev Med Chir Soc Me Nat Iasi. 2014;118(2):439–49.
73. Šutej I, Peroš K, Benutić A, Capak K, Bašić K, Rošin-Grget K. Salivary calcium concentration and periodontal health of young adults in relation to tobacco smoking. Oral Health Prev Dent. 2012;10(4):397–403.
74. Bašić K, Peroš K, Šutej I, Rošin-Grget K. The Effect of salivary calcium and fluoride toothpaste on the formation of KOH-soluble fluoride: in vitro study. Acta Stomatol Croat. 2015;49(3):221-7.
75. Fattahi Bafghi A, Goljanian Tabrizi A, Bakhshayi P. The Effect of Smoking on Mineral and Protein Compositionof Saliva. Iran J Otorhinolaryngol. 2015 Jul;27(81):301-5.
76. Kolte AP, Kolte RA, Laddha RK. Effect of smoking on salivary composition and periodontal status. J Indian Soc Periodontol. 2012;16(3):350-3.
77. Ognjanović M, Zlendić M. The effect of different fluoride dentifrices with smokers' and non-smokers' saliva on formation of KOH-soluble fluorides on enamel surface. 2019. preuzeto s: https://apps.unizg.hr/rektorova-nagrada/javno/akademske-godine/2018/nagradeni-radovi.
78. Kiss E, Sewon L, Gorzó I, Nagy K. Salivary calcium concentration in relation to periodontal health of female tobacco smokers: a pilot study. Quintessence Int. 2010;41(9):779–85.
79. Varghese M, Hegde S, Kashyap R, Maiya AK.Quantitative Assessment of Calcium Profile in Whole Saliva From Smokers and Non-Smokers with Chronic Generalized Periodontitis. J Clin Diagn Res. 2015;9(5):54-7.
80. Poles AA Jr, Balcão VM, Chaud MV, Vila MMDC, Aranha N, Yoshida VMH, Oliviera JM Jr. Study of the elemental composition of saliva of smokers and nonsmokers by X-ray fluorescence. Appl Radiat Isot. 2016;118:221-7.

81. Bennet KR, Reade PC. Salivary immunoglobulin A levels in normal subjects, tobacco smokers and patients with minor apthous ulceration. Oral Surg Oral Med Pathol. 1982;53:461-5.
82. Cruz R, Rølla G, Øgaard B. Alkali-soluble fluoride deposition on human enamel exposed to monofluorophosphate-containing toothpastes in vitro. Acta Odontol Scand. 1994;52:72-6.
83. Caslavska V, Moreno EC, Brudevold F. Determination of the calcium fluoride formed from in vitro exposure of human enamel to fluoride solutions. Arch Oral Biol. 1975;20(5-6):333-9.
84. Rølla G, Øgaard B, Cruz R. Topical application of fluorides on teeth. New concepts of mechanisms of interaction. J Clin Periodontol. 1993;20:105–8.
85. Issa AI, Toumba KJ. Oral fluoride retention in saliva following toothbrushing with child and adult dentifrices with and without water rinsing. Caries Res. 2003;38(1):15-9.
86. Attin T, Hellwig E. Salivary fluoride content after toothbrushing with a sodium fluoride and an amine fluoride dentifrice followed by different mouthrinsing procedures. J Clin Dent. 1996;7(1):6-8.
87. Arnold WH, Dorrow A, Langenhorst S, Gintner Z, Bánóczy J, Gaengler P. Effect of fluoride toothpastes on enamel demineralization. BMC Oral Health. 2006;6:8.
88. Patil VH, Anegundi RT. An in vitro assessment of fluoride uptake by tooth enamel from four different fluoride dentifrices. Eur Arch Paediatr Dent. 2014;15:347–51.
89. Chan JCY, Hill FJ, Newman HN. Uptake of fluoride by sound and artificially carious enamel in vitro following application of topical sodium and amine fluorides. J Dent. 1991;19(2):110–5.
90. Rošin-Grget K, Šutej I, Linčir I. The effect of saliva on the formation of KOH-soluble fluoride after topical application of amine fluoride solutions of varying fluoride concentration and pH. Caries Res. 2007;41:235-8.
91. Rošin-Grget K, Linčir I, Andrijanić L. In vitro fluoride uptake by enamel from different amine fluoride concentrations. Caries Res. 2002;36:266–9.
92. Rošin-Grget K, Linčir I, Šutej I. Effect of amine fluoride solution with different fluoride concentrations and different pH on tooth-bound fluoride. Period Biol. 2005;107:271–4.
93. Wegehaupt FJ, Schneiders V, Wiegand A, Schmidlin PR, Attin T. Influence of two different fluoride compounds and an in vitro pellicle on the amount of KOH-soluble fluoride and its retention after toothbrushing. Acta Odontol Scand. 2009;67(6):355-9.

94. Cruz R, Rølla G. Deposition of alkali-soluble fluoride on enamel surface with or without pellicle. Scand J Dent Res. 1991;99:96–9.
95. Hellwig E, Klimek J, Schmidt HFM, Egerer R. Fluoride uptake in plaque-covered enamel after treatment with fluoride laquer Duraphat. J Dent Res. 1985;64:1080–3.

## 8. ŽIVOTOPIS

Margareta Ognjanović rođena je 30. rujna 1993. godine u Virovitici. Nakon osnovne škole upisuje jezični smjer Gimnazije Petra Preradovića u Virovitici. Studij dentalne medicine na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisuje 2013. godine. U 2017. godini sudjelovala je s poster-prezentacijom na mini simpoziju *Europski certificirani farmakolog – EuCP* s panel-diskusijom u organizaciji Hrvatskog društva farmakologa. Na 2. *Međunarodnom simpoziju studenata dentalne medicine* 2017. godine u Zagrebu nagrađena je za najbolju poster-prezentaciju. U akademskoj godini 2018./2019. dobitnica je Rektorove nagrade za individualni znanstveni i umjetnički rad pod naslovom *Učinak različitih preparata fluora sa slinom pušača i nepušača na stvaranje alkalno topljivih fluorida na površini cakline.* Aktivno se služi engleskim jezikom.