Remineralizacija tvrdih zubnih tkiva - suvremene spoznaje

Jelovčić, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:127:783726

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

Iva Jelovčić

REMINERALIZACIJA TVRDIH ZUBNIH TKIVA – SUVREMENE SPOZNAJE

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2021.

Rad je ostvaren na Stomatološkom fakultetu, na Zavodu za dječju i preventivnu stomatologiju.

Mentorica rada: izv. prof. dr. sc. Kristina Goršeta, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: mag. educ. philol. croat et mag. educ. philol. orator. Tomislav Fuzul

Lektor engleskog jezika: mag. philol. angl et mag. philol. franc. Andrea Gardijan

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____

2. _____

3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadržava: 43 stranice

2 slike

CD

Rad je 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 izvorni su doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njegova podrijetla.

Zahvala

Zahvaljujem svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Kristini Goršeta na pomoći, strpljenju, ljubaznosti i stručnim savjetima tijekom izrade diplomskog rada, kao i za vrijeme studija.

Zahvaljujem svojim roditeljima, Jurici, Hrvoju, Roku, Anđeli i baki na beskrajnoj podršci i brizi tijekom studiranja.

Posebno hvala Roku na pruženoj ljubavi i strpljenju.

REMINERALIZACIJA TVRDIH ZUBNIH TKIVA – SUVREMENE SPOZNAJE

Sažetak

Karijes je najčešća kronična oralna bolest suvremenog svijeta. Etiologija je nastanka multifaktorska, a kao glavni čimbenici ističu se prehrambene navike pojedinca i demineralizirajuće djelovanje acidogenih bakterija. Karijesna lezija uzrokuje ionske promjene kristalne strukture, a daljnjim napredovanjem može u potpunosti razoriti krunu zuba. Veliki napori ulažu se u prevenciju i interceptivne metode. Prioritet je moderne stomatologije uhvatiti inicijalnu nekavitiranu karijesnu leziju i terapijskim postupcima remineralizacije zaustaviti nepovratni gubitak tvrdog zubnog tkiva.

Remineralizacija je proces obnove kristala hidroksiapatita oštećenih demineralizacijskim djelovanjem kiselina, prirodno novostvorenim mineralnim materijalom ili vanjskim djelovanjem različitim sredstvima. Remineralizacijska sredstva djeluju otpuštajući ione koji se mogu ugraditi u oštećenu kristalnu strukturu, pojačavaju salivaciju te smanjuju broj mikroorganizama. Kao najpoznatiji ističu se fluorni preparati kojima se radi poboljšanja njihova djelovanja dodaju arginin, ksilitol ili hitozan, zatim klorheksidin kao otopina za ispiranje, preparati s kalcijevim i fosfatnim ionima, hidroksiapatitne zubne paste te preparati s bioaktivnim staklom. Osim toga, ispituje se i učinak lasera zajedno s remineralizirajućim sredstvima na inicijalnu karijesnu leziju. Današnje novije spoznaje usmjerene su prema ostvarivanju biomimetičke remineralizacije.

Ključne riječi: remineralizacija, remineralizacijska sredstva, fluorni preparati, bioaktivno staklo, biomimetička remineralizacija

REMINERALIZATION OF HARD DENTAL TISSUE – CONTEMPORARY METHODS

Summary

Caries is the most common chronic oral disease of the contemporary world. The ethology of development is multifactorial and an individual's dietary habits and demineralization effects of acidogenic bacteria are proven to be the main factor. Caries lesion causes mineral loss and if continuous, it can destroy the crown of the teeth. Great efforts are being made in prevention and interceptive methods. Therefore, the aim of modern dental medicine is to catch the initial non-cavitated caries lesion and stop the permanent loss of hard teeth structure by using remineralization agents.

Remineralization implies renewal of hydroxyapatite crystals damaged by the demineralization process, either natural with new mineral material or by external impact with remineralization products. Those products release ions which can be embedded into the damaged crystal structure or increase salivation and decrease the number of bacteria. The most common remineralization agents are fluoride agents, to which arginine, xylitol or chitosan are added to amplify the remineralization effect, then products with calcium and phosphate ions, hydroxyapatite toothpaste, and agents with bioactive glass as well. In addition, the effect of laser together with remineralization products on initial caries lesion is being examined. Today's new research is focused on accomplishing biomimetic remineralization.

Keywords: remineralization, remineralizatin agents, flouride agents, bioactive glass, biomimetic remineralization

Sadržaj

1.UVOD 9

2. GRAĐA CAKLINE 3

3. HIDROKSIAPATIT 5

4. DEMINERALIZACIJA I REMINERALIZACIJA 7

5. REMINERALIZACIJSKA SREDSTVA 11

5.1. Fluor 12

5.2. Fluoridni lakovi 13

5.3. Kazein – fosfopeptid/amorfni kalcijev fosfat (CPP/ACP) 14

5.4 Trikalcijev fosfat (TCP) 15

5.5. Arginin 15

5.6. Bioaktivno staklo 17

5.7. Er,Cr:YSGG laesr 19

6. BIOMIMETIČKA REMINERALIZACIJSKA SREDSTVA 20

6.1. CS – QP5 hidrogel (Hitozan hidrogel s amelogeninskim peptidom) 21

6.2. Hidroksiapatitni nanokristali 22

7. OSTALA REMINERALIZIRAJUĆA SREDSTVA 24

7.1. Klorheksidin 25

7.2. Ksilitol 26

8. BIOMIMETIKA CAKLINE – FIKCIJA ILI BUDUĆNOST? 28

8.1. Fizikalna sinteza 30

8.2. Biomehaničko inženjerstvo 31

9. RASPRAVA 33

10. ZAKLJUČAK 36

11. LITERATURA 38

12. ŽIVOTOPIS 42

Popis korištenih kratica

pH – lat. *potentia hydrogenii*; mjera kiselosti odnosno lužnatosti vodenih otopina

HA – kalcijev hidroksiapatit

FA – fluoroapatit

CPP – kazein fosfopeptid

ACP – amofrni kalcij fosfat

CPP/ACP – kazein-fosfopeptid / amorfni kalcij fosfat

NaF – natrij fluorid

TCP - trikalcij fosfat

S. mutans – lat. *Streptococcus mutans*

S. sanguis – lat. *Streptococcus sanguis*

Arg-NaF – arginin – natrij fluorid

45S5 – bioaktivno staklo s 45 % težinskog udjela slilicijeva dioksida i 5:1 molarnim udjelom kalcija naspram fosfatu

CaP – kalcijev-fosfat

Er, Cr; YSGG – erbij, krom; jitrij – skandij – galij – granat laser

CS-QP5 – hitozan hidrogel s amelogeninskim peptidom

MTT, *eng.* – metabolička aktivnost biofilma

SDS – natrijev dodecil-sulfat

CAPB – kokamidopropil betain

CMC/ACP – karboksimetil hitozan / amorfni kalcijev fosfat

CMC/ALN – karboksimetil hitozan / alendronska kiselina

HAP/ACP – hidroksiapatit / amorfni kalcijev fosfat

LRAP – leucinom bogat amelogeninski peptid

ppm – *parts per milion*

MMP20 – matriksna metaloproteaza 20

1.UVOD

Karijes je najčešća kronična nezarazna bolest koja spontano napreduje. Opisuje se kao gubitak tvrdog zubnog tkiva uzrokovan djelovanjem kiselina (1).

Osnovni je preduvjet za nastanak karijesa postojanje dentobakterijskog plaka. Plak je mekana nakupina bakterija u matriksu koja čvrsto prijanjna zubnu površinu. Naseljavanje bakterija započinje već nekoliko minuta nakon mehaničkog čišćenja zuba i rezultira stvaranjem biofilma. Prvi je korak u stvaranju biofilma nastanak pelikule, tanke glikoproteinske naslage koja prekriva caklinu te svojim dendritičnim nastavcima zatvara caklinske pore. Tako mehanički štiti caklinu ograničavajući transport iona. U sljedećoj fazi bakterije naseljavaju pelikulu i započinje njihova proliferacija. Vrlo je bitan čimbenik vrijeme, a što ono više prolazi, biofilm biva stariji i kompleksniji, dok se otpornost mikroorganizama plaka na egzogena antimikrobna sredstva povećava (2).

Najraširenij su kariogeni mikroorganizmi *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Lactobacillus spp* (3).Svoj demineralizacijski učinak ostvaruju kiselim produktima koji su dobiveni postupkom fermentacije ugljikohidrata, a ponajviše saharoze (4).

Povećanoj otpornosti na kariogene procese doprinosi zaštitina funkcija sline. Slina ima značajnu ulogu u prevenciji, ali i remineralizaciji cakline. Sastoji se od kalcijevih i fosfatnih iona, imunoglobulina i pufera s kojima neutralizira kiselinu produciranu iz plaka, podiže vrijednost oralnog pH i održava ga u granicama normale od 7,0 do 7,2. Kalcijevi i fosfatni ioni iz sline mogu difundirati u subpovršinu lezije i potaknuti taloženje mineralne faze u djelomično demineraliziranim kristalima (3, 5).

Karijes cakline manifestira se najprije otapanjem površinskih kristala hidroksiapatita, a zatim se širi prema dubini. Kod rubnih prizmatskih i interprizmatskih kristala demineralizacijom nastaje samo vanjska najetkanost i zaobljenje rubova. Takvo stanje nazivamo početnom ili inicijalnom karijesnom lezijom. Ona se sastoji od površinske zone makroskopski netaknute cakline, središta lezije, tamne zone i translucentne zone koja označava smjer napredovanja karijesa u caklini. Cilj je što ranije uočiti inicijalnu karijesnu leziju, prije nepovratnog gubitka tvrdog zubnog tkiva. Takve je lezije moguće zaustaviti i izliječiti remineralizacijskim sredstvima (1).

Svrha je ovog diplomskog rada prikazati remineralizacijska sredstva koja se upotrebljavaju u dentalnoj medicini te navesti najnovije spoznaje o njihovu mehanizmu djelovanja i kliničkoj primjeni.

2. GRAĐA CAKLINE

Osnovnu građu zuba čine unutarnje meko tkivo koje omogućuje prehranu i rast te vanjsko tvrdo tkivo odgovorno za strukturu i zaštitu. Tvrda su zubna tkiva caklina, dentin i cement, a sastoje se od triju dijelova: organskog, anorganskog dijela i vode. Prisutni su u svakoj vrsti tvrdog zubnog tkiva u različitim omjerima. Anorganski dio koji sudjeluje u procesu pregradnje tkiva najviše čine biološki kalcijevi fosfati odgovorni za fizikalno-kemijska svojstva. Najvažniji je predstavnik te skupine kalcijev hidroksiapatit. Organski dio čine glikoprotein kolagen i netopljivi proteini (5).

Caklina je vidljivi sloj zuba izložen oralnom okolišu i ujedno je najtvrđa i kalcijem najbogatija tvar u našem tijelu. Translucentna je, a boja joj može varirati od žućkaste prema sivkasto bijeloj, što ovisi o debljini, kvaliteti kristalne strukture i prisutnosti površinskih mrlja, odnosno obojenja od hrane i pića. Caklina prekriva anatomsku krunu zuba i zaštićuje dentin i pulpu. Građena je od približno 97 % anorganske tvari, 1,5 % organske tvari i 1,5 % vode. Osnovnu mineralnu komponentu čini kalcijev hidroksiapatit. Debljina cakline razlikuje se u pojedinim dijelovima zuba. Tako je najdeblja na incizalnom bridu sjekutića i očnjaka te vrhovima kvržica pretkutnjaka i kutnjaka. Klinički je glatke i sjajne površine. Strukturno je formirana od caklinskih prizmi, osnovne gradivne jedinice. Svaka prizma promjera je oko 5 μm kojih je u prosjeku 20 000 – 30 000/nm². Svaka prizma započinje na caklinsko-dentinskom spojištu, odakle se širi prema vanjskoj površini krune zuba. Caklina nastaje od epitelnih stanica ameloblasta, koji odlažu matriks, pri čemu se povlače prema površini. Kada je formirana, ameloblasti gube svoju funkciju i zato caklina nakon formiranja više nema moć daljnjeg obnavljanja, razvoja i popravka, već se gube minerali. Kristali svojim karakterističnim rasporedom tvore caklinske prizme. Unutar prizmi paralelni su sa samim smjerom prizme, dok su u interprizmatskom prostoru orijentirani drukčije. Osnovni je oblik prizme ključanica na kojoj razlikujemo glavu i rep. Prostor između prizama ispunjava međuprizmatska tvar bogata proteinima i vodom, a siromašna kristalima. Voda u zreloj caklini nalazi se u hidratacijskoj ovojnici u kojoj se mogu naći i ioni kalcija, fosfata, soli karbonata, bikarbonati, fluoridi i magnezijevi ioni. Kristali su dugi oko 1 mm, široki su 50 nm i 25 nm debeli (2, 5).

3. HIDROKSIAPATIT

Kristali hidroksiapatita sastoje se od kalcijevih, fosfatnih i hidroksidnih iona; kemijske formule $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Kristali promjera od 10 nm do 40 nm čine anorganski dio građe cakline i dentina. Unutar kristala prisutne su nečistoće i inkluzije drugih iona, što ga čini propusnijim nego čisti hidroksiapatit. Mjesto najmanjeg otpora smatra se inkulzija karbonatnih iona unutar kristalne rešetke na mjesto fosfatnog iona. Otprilike je 1 – 10 fosfatnih iona u caklini te 1 – 5 fosfatnih iona u dentinu zamijenjeno karbonatnim koji je manje acidorezistentan pa omogućuje ulazak kiselina u kristalnu strukturu i ubrzava njegovo otapanje. Hidroksilni ion može biti zamijenjen fluoridnim, kloridnim ili karbonatnim tvoreći fluoroapatit ili kloroapatit. Kristalizira u heksagonalni kristalni sustav (5, 10).

Prilikom kristalogeneze početni dio razvoja pri kojem se formiraju središta prizama odvija se brzo te u svoju unutrašnjost primaju molekule vode, ostatke organskog matriksa i elektrone u tragovima. Razvoj je ruba prizama i interprizmatskih prostora sporiji, uz polagano sazrijevanje kristala s onečišćenjem raspoređenim po površini. To je razlog zašto kiselinskoj razgradnji najprije podliježu središnji kristali prizama, manje kompaktni s više inkluzija drugih iona, što ih čini poroznima. Kasnije demineralizaciji podliježu kristali s ruba prizama i interprizmatskog prostora (6).

Pri neutralnom pH slina je zasićena kalcijevim i fosfatnim ionima. Ovi ioni daju slini puferski učinak. Pri nižem pH (5,2) započinje otapanje kristala apatita sve dok se vrijednost pH ne vrati u normalu (5).

4. DEMINERALIZACIJA I REMINERALIZACIJA

Jednostavni šećeri kao monosaharidi i disaharidi – saharoza – hrana su za bakterije u usnoj šupljini. Bakterije prianjaju na plak i ingestijom šećera za glikolizu proizvode slabe organske kiseline. Kiseline smanjuju pH usne šupljine i difundiraju kroz plak prema caklini zuba izbacujući kalcij i fosfat iz strukture cakline, a pH je tada oko 4,5. Tijekom duljeg perioda taj gubitak mineralnih iona vodi k nastanku kavitacije. Kada pH poprimi neutralnu vrijednost, ioni Ca^{2+} i PO_4^- iz sline ugrađuju se u iscrpljene slojeve cakline kao novi apatit (5).

Demineralizacija je kemijski proces gubitka minerala iz tvrdog zubnog tkiva. Posljedica je kompleksne interakcije između bakterija iz plaka, prehrane i sline. Padom pH započinje demineralizacija te slina i plak postaju hiposaturirani mineralnim ionima usporedno s mineralnim sastavom zuba (9).

Slina sadržava značajnu količinu kalcija, fosfata i fluorida. Kritični je pH sline – kada ona biva nezasićena mineralnim ionima, a caklina topljiva – oko 5,5. Padom pH oralna tekućina postaje nezasićena u odnosu na HA te prezasićena u odnosu na FA koji je manje topljiv. Tijekom samog procesa demineralizacije najprije ione gubi hidratacijska ovojnica, a nakon značajnijeg gubitka započet će otapanje čvrstih dijelova kristalne rešetke (7, 9).

Pad pH-vrijednosti posljedica je proizvodnje slabih organskih kiselina, kao što su mliječna, octena i piruvatska. Demineralizacija se odvija u dvjema fazama. U prvoj fazi bakterije metaboliziraju fermentirajuće ugljikohidrate stvarajući slabe organske kiseline koje difundiraju u zubnu strukturu kroz vodeni medij oko kristala. Neionizirani oblik kiseline izvor je iona H^+, glavnog agensa u razgradnji HA. Kada kiselina dođe u dodir s kristalnom površinom, započinje otapanje minerala u interprizmatskom prostoru. Iz kristala izlaze $CO_3^{2-,}$ Ca^{2+}, OH^-, PO_4^{3-} i F^- koji difundiraju prema koncentracijskom gradijentu. Proces napreduje dok se postojeća kiselina ne iscrpi ili joj se ne zaustavi dotok (6, 10).

Ako se demineralizacijska faza nastavi, pojavljuje se bijela točkasta lezija s kvantitativnim manjkom minerala, a zbog različitog loma svjetlosti prikazuje se neprozirnije nego intaktni zub. To je inicijalna ili početna karijesna lezija. Napredovanjem dostiže punu debljinu cakline, pa se lezija prikazuje i bez sušenja površine kao bijela ili smeđa mrlja. Na kraju, kad se otopi većina minerala, zaostaje kolagen paperjaste strukture s promjenom boje i nastupa kavitacija (8, 9). Rastom pH proces se okreće i dolazi do ugradnje minerala natrag u zubnu strukturu u obliku FA koji je rezistentniji na otapanje u? organskim kiselinama.

Novostvoreni kristali fluoroapatit rastu te se međusobno povezuju u veće heksagonalne kristale. Pravo je vrijeme za remineralizirajuće terapijsko djelovanje prekavitacijska faza u kojoj je još moguća ugradnja minerala (9).

Slina igra važnu ulogu u prevenciji i remineralizaciji cakline. Sadržava kalcij, fosfate, proteine, imunoglobuline i pufere kojima neutralizira kiselinu proizvedenu iz bakterijskog plaka, podiže pH-vrijednost, okreće difuzijski gradijent kalcija i fosfata i potiče remineralizaciju. Ioni difundiraju u kariozne lezije rezultirajući u precipitaciji mineralne faze na djelomično demineraliziranim hidroksiapatitnim kristalima cakline dovodeći do rasta kristala, stvaranja *de novo* i povećanja otpora demineralizaciji (3, 5).

Remineralizacija je proces obnove kristala hidroksiapatita oštećenih demineralizacijskim djelovanjem kiselina, prirodno novostvorenim mineralnim materijalom ili vanjskim djelovanjem različitim sredstvima. Remineralizacija se pri prirodnim lezijama izmjenjuje s demineralizacijom i aktivira više puta na dan, u kraćim ili dužim vremenskim intervalima. Zato karijes ima obilježje intermitentne bolesti (11).

Promjenom ili potpunim uklanjanjem kariogenih čimbenika kao što je plak, promjena plana prehrane, povećani unos fluorida remineralizacija se manifestira kao trajna reparacijska aktivnost. Reparacijska aktivnost obuhvaća rekristalizaciju i precipitaciju. Rekristalizacija je složeni fizikalnokemijski proces kada se na ispražnjenim mjestima iona odstranjenih demineralizacijom u kristalnu rešetku ugrađuju slobodni ioni kalcija, fosfata, fluorida i elementi u tragovima. Mineralni ioni potječu iz tekućine u interkristalnim prostorima u koju dospijevaju iz kristala oštećenih demineralizacijom ili iz sline. Tako se formiraju kristali fluoroapatita ili fluorohidroksiapatita. Precipitacija je fizikalni proces taloženja slobodnih mineralnih iona iz tekućine u interkristalnim prostorima u hidratacijsku ovojnicu ili na oštećenu površinu kristala. Najizraženiji je u površinskoj zoni karijesne lezije, stoga se imenuje kao površinsko otvrdnuće. Fluoridni ioni adsorbiraju na površinu kristala i privlače kalcijeve ione koji dalje vežu ione fosfata. Formira se fluoroapatit, a ako se fluoridi nađu u većoj koncentraciji, precipitiraju u obliku kalcijeva fluorida CaF_2 (11).

Formiranje FA: $10\ Ca_2^{+} + 6\ PO_4^{3-} + 2\ F^{-} = Ca_{10}(PO_4)_6F_2$

Formiranje CAF: $Ca^{2+} + 2\ F^{-} = CaF_2$

Fluoridi ugrađeni u caklinsku površinu čine je otpornom na demineralizaciju, a fluoridirana slina smanjuje kritičnu pH-vrijednost te inhibira demineralizaciju depozita CaF_2 na caklinskoj površini. Fluor u cakilnskoj površini privlači i veže kalcijeve ione, što povećava nukleaciju novog minerala na demineraliziranim dijelovima cakline. Fluoroapatit je otporniji na kisele uvjete zbog svoje manje topljivosti. Ioni fluora uglavnom se ugrađuju na mjesto izgubljenih karbonatnih iona (5, 12).

5. REMINERALIZACIJSKA SREDSTVA

Interceptivnim postupkom remineralizacije aktivno se ometa daljnji razvoj i progresija klinički vidljive faze bolesti. Djelovanjem sredstvima za remineralizaciju u vrijeme inicijalne lezije ili bijele mrlje inhibira se razvoj karijesa, ali se postiže i restitucija ponovnom ugradnjom iona u kiselinom oštećenu caklinu (1, 11).

Upotreba fluora kao antikariogenog sredstva dugi niz godina predstavlja zlatni standard među remineralizacijskim preparatima, no pokazao se nedostatnim u primjeni u pacijenata s visokim karijes rizikom. Također, treba uzeti u obzir da zbog primjene fluora u djece postoji opasnost od intoksikacije ili ingestije te nastanka dentalne fluoroze (13).

Remineralizacijska sredstva danas su dostupna u obliku pasti, lakova, vodica za ispiranje usta te profesionalnih proizvoda za održavanje oralne higijene (7).

5.1. Fluor

Fluor ima nekoliko zaštitinih mehanizama kojima djeluje protiv karijesa, a to su ponajprije remineralizacija, kojom povećava taloženje kalcij - fluorida na površini zuba, i promjena metabolizma bakterija. Prema načinu primjene i unosa u organizam razlikuju se topikalna i sistemska fluoridacija koja se danas sve više napušta (14).

Topikalnom fluoridacijom preparat fluora nanosi se izravno na površinu cakline. Tako nanesneni fluoridi mogu imati baktericidnu ili bakteriostatsku aktivnost, ali i antienzimatski učinak jer koče djelovanje enzima uključenih u proizvodnju, transport i skladištenje glukoze. Fluoridi također sprječavaju nastanak plaka i pojačavaju obrambeni mehanizam sline. Djelotvornost fluorida ovisi o njihovu sastavu, koncentraciji, pH-otopini fluorida, ekspoziciji, učestalosti primjene i osjetljivosti mikroorganizma (14, 19).

Ako je fluor dostupan tijekom remineralizacije, ugrađuje se u kristalnu strukturu HA i stvara FA, spoj koji je puno stabilniji i otporniji na kiselinsku demineralizaciju. Rezultat primjene preparata fluora na površinu cakline supstitucija je hidroksilnog iona ionom fluora u kristalnoj strukturi hidroksiapatita i stvaranje fluoroapatita, fluor – hidroksiapatita ili kalcijeva fluorida (15).

Sredstva za fluoridaciju dostupna su u obliku pasti za zube, tekućina za ispiranje, otopina, gelova, lakova, žvakaćih guma ili tableta za otapanje u ustima (19).

Svakodnevni i najčešći lokalno primijenjen preparat za održavanje oralne higijene pasta je za zube. Najčešći dodatak pastama u svrhu prevencije nastanka karijesa upravo je fluor. Fluorni preraparati izuzetnu učinkovitost ostvaruju pomoću veće koncentracije fluora. Tako zubne paste za svakodnevnu primjenu sadržavaju 500 – 1500 ppm F i pokazale su se iznimno učinkovitima. Za održavanje oralne higijene djece do šeste godine ipak se preporučuje korištenje zubnih pasti s nižom koncentracijom fluora 250 – 600 ppm F zbog opasnosti od fluoroze ili tokične reakcije ingestijom (13, 15).

Terapijski učinak u prevenciji karijesa i remineralizaciji početnih karijesnih lezija najbolje se postiže profesionalno u ordinaciji aplikacijom preparata s visokom koncentracijom fluora, kao što su gelovi ili lakovi (15).

5.2. Fluoridni lakovi

Fluoridni su lakovi ljepljivi materijali koji sadržavaju koncentrirane fluoride. Apliciraju se profesionalno u stomatološkoj ordinaciji te su učinkovito sredstvo u smanjenju dubine karijesne lezije. Glavna je zadaća lakova osigurati kontakt fluorida i cakline tijekom što duljeg perioda. Vežu se za površinu cakline u prisutnosti sline i tako prekrivaju površinu cakline duže od 12 h zahvaljujući adhezivnim svojstvima. Smolasta osnova lakova u kojoj je sadržan fluor hvata se za površinu zuba. Lakovi pojačavaju djelovanje između fluorida i cakline jer u tankom sloju ostaju dublje na površini zuba i tako sprječavaju trenutačni gubitak fluorida nakon primjene (8, 12).

Fluorni lakovi djeluju kao spremnici iz kojih se dugotrajno otpuštaju fluoridi te ih smatramo postupno opuštajućim sredstvima; inicijalno su aktivni – brzo otpuštaju aktivne tvari, a nakon toga slijedi faza sporog otpuštanja. Fluoridni ion može se ugraditi u hidroksiapatitnu strukturu zubne cakline zamjenom hidroksilne skupine ili manje otopljenog hidroksiapatita manje topljivim oblikom fluorida, npr. fluoroapatitom ili fluorohidroksilnim apatitom. Mehanizam za smanjenje demineralizacije i olakšavanje remineralizacije uključuje promjenu mineralne strukture cakline stvaranjem kalcijeva fluorida i fosfatnih minerala uz povećanje fluorida na površini cakline. Izloženost cakline visokoj dozi fluorida potiče stvaranje kalcijeva fluorida. Inhibicija demineralizacije i promocija remineralizacije zahtijeva dostatne količine kalcija, fosfata i fluorida. Ako se na površini zuba može održavati visoka razina tih minerala prije djelovanja kiseline, njihova povećana koncentracija spriječit će migraciju kalcija i fosfata iz

zuba. Prezasićenost kalcijem i fosfatom u ustima povećava otpornost na demineralizaciju i slina je tada zasićena ionima. Prilikom remineralizacije fluoridi se nalaze na površini demineralizirane cakline i privlače kalcij i fosfate, što uzrokuje mineralno obnavljanje kristala. Nakon primjene topikalnih sredstva kalcijevi se fluoridi oblikuju poput kuglica na površini zuba, također se formira i površinski pokrov fosfata da bi smanjio topljivost kalcij-fluoridnih depozita u slini. Kalcijevi fluoridi stvaraju spremnik fluorida s naknadnim oslobađanjem kalcija, fosfata i fluorida (12).

Zubnoj caklini tretiranoj lakovima smanjuje se dubina karijesne lezije, povećava otpornost na djelovanje kiselina. Ipak, za poboljšanje učinka preventivnih mjera vrlo je važno kontaktno vrijeme između fluoridnih produkata i površine cakline (12).

Fluoridni lakovi povećavaju tvrdoću cakline jer formiraju rezervoar ispod sloja kristala i potiču polagano otpuštanje fluoridnih iona u svrhu formiranja stabilnih kompleksa čija je zadaća zaustaviti otapanje kristala. Stupanj demineralizacije smanjuje se, nakupljanje kalcijeva fluorida raste, ali sve to ovisi o vrsti apliciranog laka i koncentraciji fluora koju on sadržava. Tako, primjerice, istraživanja za Fluor Protector ukazuju na povećanje mikrotvrdoće cakline jer u svom sastavu sadržavaju jedanpostotni difluorosilan, ima niski pH, a na površini cakline stvara tanki porozni sloj. Fluoridna komponenta ekvivalentna je 0,1 % ili 1100 ppm u otopini. Kako otopina isparava, tako koncentracija fluoridnih iona na površini zuba raste (8, 12).

5.3. Kazein – fosfopeptid / amorfni kalcijev fosfat (CPP/ACP)

CPP/ACP je kompleks koji unesen u usnu šupljinu adherira na meka tkiva, plak, pelikulu i hidroksiapatit cakline. Tijekom pada kiselosti sline iz kazein fosfopeptida (CPP) otpuštaju se amofrni kalcij i fosfat te ulaze u slinu i plak. Potiče remineralizaciju, djeluje puferski u slini i smanjuje djelovanje kiselina plaka na površinu zuba. Na samoj površini cakline reagira sa skupinama OH^- i stvara kalcijev hidrogenfosfat te oblikuje strukturu hidroksiapatita (15).

Kazein – fosfopeptid sadržava sekvenciju Ser-Ser-Ser-Glu-Glu koja stabilizira kalcijev fosfat u otopini vežući amorfni kalcijev fosfat (ACP) na svoj višestruki ostatak fosfoserina. Korištenje CPP-ACP-a s fluorom i njegov učinak na remineralizaciju cakline pripisuje se stvaranju CPP-stabiliziranog amorfnog kalcijeva fluoridnog fosfata, što rezultira povećanjem broja fluoridnih iona u plaku, te većoj koncentraciji dostupnih iona kalcija i fosfata. Njihov sinergijski učinak pojačava učinak remineralizacije (12, 15).

Prehrambeni mliječni proizvodi imaju kariostatički učinak upravo zbog kemijskog učinka kazein-fosfata (CPP) u kompleksu s kalcijem. CPP stabilizira kalcij i fosfat kao nanoklaster iona u otopini formirajući CPP-ACP, koji difundira u caklinu kako bi oporavio demineralizirana područja uz istodobno povećanje razine kalcija u caklini nakon njegove primjene. Kazein fosfopeptid veže fluoridne ione jednako kao i kalcij i fosfate te može stabilizirati kalcij-fluorid fosfate kao topljiv kompleks (16).

Fluoridni lakovi koji sadržavaju CPP-ACP imaju bolji remineralizacijski učinak. Takvi lakovi dostupni su kao MI-lakovi (5 % NaF i 2 % CPP-ACP) i u istraživanjima pokazuju veću učinkovitost nego 5 % natrij-fluoridni lak uzimajući u obzir parametre redukcija dubine lezije i otpuštanje veće količine kalcija, fosfata i fluora (16).

MI-lakovi omogućuju veći porast Ca i Ca/P omjera i i uzrokuju veće smanjenje dubine lezije nakon remineralizacije. Polariziranim svjetlosnim mikroskopom nakon upotrebe MI-lakova prikazuje se homogena površina remineralizirane cakline, dok se u demineraliziranoj caklini izmjenjuju translucentne zone i tamne zone te gubitak Retziusovih pruga (16).

5.4 Trikalcijev fosfat (TCP)

Trikalcijev fosfat mineral je koji osigurava ione kalcija i fosfata na površini zuba te djeluje sinergijski s ionima fluora. Njegova primjena rezultira visokom koncentracijom i dostupnošću iona fluora tvrdim zubnim tkivma, čak i uvjetima smanjene salivacije. Optimalna veličina čestica dobiva se mljevenjem trikalcijeva fosfata. Najbolje djelovanje ostvaruje u uvjetima lagane kiselosti. Dodaje se u zubne paste, lakove ili otopine za ispiranje (15).

Primjerice, preparat ClinPro Creme novi je hibridni materijal na tržištu dobiven tehnikom mljevenja koja spaja beta-trikalcij fosfat i natrij-lauril sulfat ili fumarnu kiselinu. U znanstvenim ispitivanjima taj je preparat pokazao najveći postotak oporavka površinske tvrdoće nakon remineralizacije, što ga čini uspješnim i obećavajućim sredstvom u prevenciji karijesa i liječenju inicijalnih karijesnih lezija (15, 17).

5.5. Arginin

Arginin je prebiotički organski spoj koji se predstavio kao dodatak fluoridnim zubnim pastama i ostalim proizvodima zbog antikariogenog učinka. Arginin je prirodna aminokiselina

prehrambenih bjelančevina. Visoka proteinska prehrana dovodi do prisutstva arginina u usnoj šupljini. Salivarni arginin koji je dostupan u mikrokoncentraciji doprinosi stvaranju manje kariogenog biofilma povećavajući oralni pH alkalnom produkcijom. Vanjski dodatni arginin pojačava proizvodnju oralnih alkala i tako umanjuje ograničenost fluorida u oralnom filmu. Sinergizam arginina i fluorida s kalcijem značajan je za remineralizaciju cakline. Arginin se dodaje zubnoj pasti zbog svog potencijala modifikacije biofilma. Proteini pojačavaju remineralizaciju kao rezultat njihova afiniteta prema fluoridima. Moguće je da arginin kao rezidualni protein može imati sličan učinak remineralizacije početne karijesne lezije. Pozitivno nabijena gvanidinska skupina arginina doprinosi privlačenju elektronegativnih fluorida (4).

Arginin u zubnoj pasti dostupan je kao 1,5 % i 8 % arginin s netopljivom kalcijevom bazom i 1450 ppm Na monofluorofosfata. 1,5 % arginin fluoridna pasta je karijesprotektivna, dok su paste s višim koncentracijama arginina, kao primjerice ona s 8-postotnom koncentracijom za terapiju dentinske preosjetljivosti. Arginin-NaF otopina uspješno inhibira aktivnost bakterije *S. mutans,* a povećava količinu *S. sanguis* u biofilmu (4).

Arginin koji se dodaje zubnim pastama je L-arginin monohidroklorid, dostupan kao kristal koji se potom melje u prašak. Njegovo dodavanje temelji se na težini. Što je dodana veća koncentracija, težina se NaF paste smanjuje do one granice koja još osigurava dostatno miješanje. Nakon toga smjesa se integrira s deioniziranom vodom u omjeru 1:3, gdje je jedan dio smjesa, a preostala tri dijela deionizirana su voda (4).

Učinak ove paste očituje se u poboljšanim remineralizacijskim svojstvima, porasti dobitka mineralne komponente i prihvatu fluorida u tvrdu zubnu strukturu. 2-postotna pasta pri neutralnom pH ima veću koncentraciju fluoridnih iona i dostupnost slobodnih aminokiselina, dok oni preparati s 4-postotna arginina i više ne pokazuju značajniji učinak na remineralizaciju (4).

Kako raste koncentracija arginina u proizvodu, tako se i njegov pH smanjuje. To je vjerojatno zbog monohidrokloridne forme arginina. Koncentracija fluoridnih iona takvih preparata veća je nego kod preparata koji imaju samo NaF. Reakcija između L-arginin monohidroklorida i natrijeva fluorida vodi do formiranja L-arginin fluorida u ionskom obliku, čineći tako fluoridni ion slobodnim. Ali ipak koncentracija fluorida argininskih preparata smanjila se porastom koncentracije arginina, što može biti i posljedica smanjenja količine NaF zubne paste pri samoj pripremi sredstva (4).

Poboljšani učinak remineralizacije 2-postotnim Arg-NaF-om nastaje zbog toga što je arginin rezidualni protein. Adsorpcija albumina i fluorida privlači kalcij i fosfat koji tvore alkalni i stabilni fluoroapatit. Topografski polarna površina L-arginin monohidroklorida manja je nego albumina, čime se potiče difuzija arginin-fluorida za remineralizaciju slojeva ispod same lezije, kao i za stvaranje rezervoara arginin-fluorida koji će se otpuštati nakon napada kiselinom (4).

5.6. Bioaktivno staklo

Bioaktivno staklo višekomponentni je anorganski spoj sastavljen od silicija, kalcija, natrija i fosfora koji se i prirodno nalaze u tijelu. Osim iznimne biokompatibilnosti, bitna je značajka bioaktivnog stakla sposobnost kemijskog vezanja. Praškasta forma osigurava jednostavnu disperziju i bržu resorpciju čestica. Bioaktivno staklo u vodenom okruženju započinje površinsku reakciju koja se odvija u trima fazama, a to su: ispiranje i izmjena iona, otapanje mreže SiO_2 i precipitacija kalcija i fosfata kako bi se stvorio apatitni sloj (5).

Tijekom prve faze odvija se rapidna izmjena iona Na^+ ili K^+ s H^+/H_3O^- i dealkalinizacija površinskog sloja stakla. Negativan naboj na površini i gubitak natrija uzrokuje lokalizirano pucanje silika mreže uz formiranje silanola, tj. Si(OH) skupina koje se potom repolimeriziraju u bogati silika površinski sloj. Ovaj stadij uključuje i ubrzanu hidrolizu Si-O-Si veza strukture stakla. Posljednje faze odgovorne su za nastanak sloja bogatog silika i amorfnim kalcijevim fosfatom. Kristalizacijom kalcij-fosfatnog sloja nastaje karbonatni hidroksiapatitni sloj koji je ujedno i vezujući sloj. Kemijski i strukturno taj apatitni sloj gotovo je istovjetan koštanom i zubnom mineralu (5).

Standardno bioaktivno staklo poznato je kao 45S5, a sadržava 45 % težinskog udjela SiO_2, 24,5 % težinskog udjela Na_2O i CaO i 6 % težinskog udjela P_2O_5. Visoko reaktivna površina postiže se održavanjem silike ispod 60 % težinskog udjela i visokog omjera između CaO i P_2O_5 (5).

Čestice bioaktivnog stakla manje su od 90 μm, a inkorporirane u sastav zubne paste mogu klinički reducirati zubnu preosjetljivost okludiranjem dentinskih tubulusa i formiranjem sloja CaP. Značajan je i antimikrobni učinak na kariogene patogene u usnoj šupljini (5).

Bioaktivno staklo obećava u stvaranju hidroksiapatitne ili fluoroapatitne strukture u kontaktu sa slinom ili fiziološkom tekućinom. Zajedno u kombinaciji s fluoridima poboljšavaju svoj učinak aktivirajući remineralizacijsku aktivnost pri niskom pH. Tako se osim boljih mehaničkih

svojstava cakline stvara i mineralni depozit kao zaštitini sloj. Zaštitini sloj bogat je kalcijem i fosfatima te prikazuje jednaki kristalni obrazac kao i prirodni caklinski hidroksiapatit (5).

U slini, natrijevi ioni iz čestica stakla reagiraju s vodikovim kationima iz sline te aktiviraju otpuštanje kalcijevih i fosfatnih iona iz stakla. Lokalizirani, prolazni porast pH pojavljuje se tijekom početnog izlaganja materijala slini zbog otpuštanja natrija. Porast pH olakšava precipitaciju dodatnog kalcija i fosfatnih iona iz stakla da bi se stvorio kalcij-fosfatni sloj. Taj se sloj potom kristalizira u hidroksiapatit (5).

Ispitivanjima je utvrđeno da bioaktivno staklo potiče remineralizaciju cakline učinkovitije nego drugi topikalni remineralizirajući materijali, uključujući i fluoride. Također, njihovom primjenom na površini se stvara sloj otporan na abraziju koji nakon 14 dana prelazi u hidroksiapatit i tako povećava tvrdoću cakline (5, 19).

Na tržištu su preparati s bioaktivnim staklom dostupni u obliku paste, kao, primjerice, BioMin F (slika 1.), koja polako oslobađa kalcijeve, fosfatne i fluoridne ione i stvara acidorezistentan fluoroapatit te pasta Regenerate Enamel science (slika 2.) koja okreće erozijske procese u svrhu jačanja strukture zuba spajanjem kalcijeva silikata i natrijeva fosfata u kristalnu strukturu identičnu hidroksiapatitu (26, 27).



Slika 1. BioMin F zubna pasta



Slika 2. Regenerate Enamel Science zubna pasta

5.7. Er,Cr:YSGG laesr

Ozračivanje cakline laserom predlaže se kao klinički postupak u prevenciji karijesa. Caklinski matriks djelomično je denaturiran nakon ozračivanja laserom, što povećava propusnost same cakline, inhibira difuziju kiseline i ujedno smanjuje demineralizaciju cakline (23).

Laseri koji se rabe u ove svrhe jesu erbium: yitrij-aluminij granat laser s valnom duljinom 2940 nm i erbium i krom: yitrij-skandij-galij granat s valnom duljinom 2780 nm. Za oba je dokazana učinkovitost i sigurnost u primjeni za tvrda i meka tkiva u dentalnoj medicini. Oni mogu uklanjati caklinu, dentin ali i meka tkiva (23).

Primjenom lasera u svrhu remineralizacije cakline zabilježen je unos fluorida u strukturu zuba na koju se djelovalo laserom. Također zabilježena je i rapidna pretvorba hidroksiapatita u fluoroapatit laserskom iradijacijom. Rezultat je djelovanja lasera i porast mikrotvrdoće cakline. Istraživanje koje je proučavalo učinak lasera i remineralizirajućih agensa ukazuje na povećanu mikrotvrdoću cakline. Laser preventivno djeluje zahvaljujući kemijskim, fizikalnim i strukturnim promjenama (23).

Ovaj laser primjenu pronalazi u minimalno invazivnim tretmanima zbog sposobnosti uklanjanja tankih slojeva zubnog tkiva, bez osjećaja neugode za pacijenta i najčešće bez upotrebe lokalne anestezije (24).

6. BIOMIMETIČKA REMINERALIZACIJSKA SREDSTVA

Biomimetičku remineralizaciju smatramo pokušajem prave regeneracije oštećenja cakline. Sredstva oponašaju prirodnu amelogenezu u kojoj ameloblasti, prisutni samo u periodu mineralizacije, otpuštaju protenski matriks koji će se mineralizirati pomoću kalcijfosfatnih kristala. No, zrela caklina je acelularna, što znači da njezina postmaturacijska reparacija nije moguća. Znanstvenike je to ponukalo da sintetiziraju spojeve koji bi kao i amelogenin ili slični proteini služili kao mreža za prihvat iona, što bi rezultiralo stvaranjem pravilnijih kristala otpornih na demineralizacijsko djelovanje kiselina. Nedostatak je biomimetičke remineralizacije oslanjanje na postojeću zalihu iona kalcija i fosfata, što je za visokorizične skupine ograničavajući faktor jer su zalihe navedenih iona male ili nikakve (20).

6.1. CS – QP5 hidrogel (Hitozan hidrogel s amelogeninskim peptidom)

Hitozan je biokompatibilan i netoksičan polimer dobiven deacetilacijom hitina. Pozitivan naboj hitozana nakuplja se na staničnom zidu bakterija rezultirajući baktericidnim i bakteriostatskim učinkom, uz formiranje filma i adheriranje na tvrdu zubnu površinu, a to ga čini idealnim kao osnovom za otpuštanje lijeka. Učinkovito inhibira prianjanje bakterije *S.mutans* i smanjuje nastanak dentobakterijskog plaka. Djeluje antiplakozno u sinergiji s propolisom, klorheksidinom i nanosrebrom. Dodaje se zubnim pastama, žvakaćim gumama te otopinama za ispiranje usne šupljine. U svim primijenjenjim oblicima pokazuje značajni antikariogeni učinak. Inhibira demineralizaciju te potiče salivaciju. Hitozan kao antibakterijski nosač veže na sebe amelogenin peptid QP5 te osigurava dvostruki antikariogeni učinak (21).

Poticanje remineralizacije i zaustavljanje daljnje demineralizacije karijesne lezije omogućeno je leucinom bogatim peptidima, multiplim-DDS peptidima dobivenim iz dentinskih fosfoproteina, peptidima s beta-strukturom i samosastavljajućim amfilnim peptidima. Unutar molekule amelogenina tri su ponavljanja Gln-Pro-X (QPYQPVQPHQPMQPQ) i sekvencija s visokim vezujućim kapacitetom. Da bi se prikazala topljivost peptida i stabilnost u vodi, sekvenciji od 5 Gln-Pro-X ponavljanja dodano je sedam rezidua hidrofilnih segmenata (TKREEVD) te je tako dobiven amelogenin izvedeni peptid, QP5. Značajno potiče remineralizaciju, ali je za potpuni učinak zaustavljanja napredovanja dentobakterijskog plaka, a samim time i zaustavljanja karijesne progresije, nužan antibakterijski nosač, hitozan. Istraživanja su pokazala da je primjenom CS-QP5 hidrogela došlo do značajnog porasta mineralnog sadržaja te su karijesne lezije postale sve pliće (21).

Vrlo je važno svojstvo koje doprinosi remineralizaciji inicijalne karijesne lezije vrijeme retencije samog antimikrobnog preparata na površini zuba. Antimikrobna učinkovitost ovog sredstva procijenjena je parametrima broja formiranih kolonija, proizvodnje mliječne kiseline i metaboličke aktivnosti biofilma (*eng.* MTT). Djelovanjem na biofilm *S.mutans* smanjen je broj bakterijskih kolonija i proizvodnja kiselina, što je zasigurno posljedica dugotrajnije retencije hidrogela na površinu zuba. Taj inhibicijski učinak nastaje zbog hitozana i njegova pozitivnog naboja nakon protonacije kada dođe u dodir s bakterijskim staničnim zidom uzrokujući bakterijsku agregaciju i smrt. Hitozan također može tvoriti vlastiti sloj koji se ponaša kao učinkovita antibakterijska barijera na površini zuba jer posjeduje široki antimikrobni spektar djelovanja. QP5 je bitan i za kontrolu orijentacije rasta kristala hidroksiapatita. Kada se pH smanji, pozitivno nabijeni vodikovi ioni iz kiseline vežu se za negativne fosfate i hidroksilne ione iz cakline rezultirajući gubitkom minerala. Aminoskupine hitozana na površini cakline mogu uhvatiti te vodikove ione iz kiseline i formirati tako pozitivno nabijeni zaštitini sloj. Na taj način prevenira se propuštanje vodikovih iona prema caklini. Istovremeno, pozitivan sloj osigurava elektrostatsku vezu s QP5. Kada pH poraste do normalne razine oko 6,3 – 7,0, hitozan više nije u interakciji s QP5 i oslobađa peptid koji potiče remineralizaciju cakline (21).

CS-QP5 hidrogel uz antibakterijski učinak osigurava remineralizaciju inicijalne karijesne lezije, i to uz dulji period djelotvornosti, što ga to čini obećavajućim sredstvom u borbi s karijesom (21).

6.2. Hidroksiapatitni nanokristali

Upotreba biomimetičke hidroksiapatitne zubne paste pokazuje veliki potencijal remineralizacije cakline mliječnih zubi te tako postaje vrijedno sredstvo prevencije kavitacija u predškolskoj dobi. Biomimetička zubna pasta s nanokristalima hidroksiapatita posjeduje vrlo visoki potencijal u prevenciji karijesa, pogotovo u male djece jer nedozvoljava nastanak dentalne fluoroze nenamjernim gutanjem fluoridnih zubnih pasti. Minimalna doza koja može uzrokovati znakove dentalne fluoroze je 5 mg/kg tjelesne mase djeteta, a limitirajuća dnevna doza fluora je 0,1 mg/kg tjelesne težine u djece do 8 godina starosti. Biomimetička HA pasta sintetizirana je iz nanostrukturnih mikročestica, prosječne veličine od 5 μm do 20 μm i fine nanostrukture od 50 nm do 100 nm. Učinak primjene ove remineralizirajuće zubne paste bez fluora u svom sastavu promatran je pod svjetlosnim elektronskim mikroskopom usporedno s učinkom fluoridnih zubnih pasti na mliječnim zubima. Biorepair HA pasta pokazuje homogenu

površinu gdje je grubost demineralizirane cakline popravljena i zaglađena. Također, ti preparati pokazali su se odličnima u terapiji smanjenja dentinske preosjetljivosti i poticanju remineralizacijskog mehanizma (13).

Nanočestice kao dio sastava biomimetičke zubne paste stvaraju omotač na površini oštećene cakline i promoviraju reparaciju i/ili obnovu. Sintetski omotač reintegrira se u strukturu cakline i tako strukturno i morfološki oponaša biološki hidroksiapatit. Tako novostvoreni sloj pokazuje otpornost pri mehaničkom četkanju zbog kemijskih veza između sintetskih i prirodnih kristala cakline. Istovremeno, taj preparat inhibira rast dentobakterijskog plaka uništavajući bakterijske stanice (13).

7. OSTALA REMINERALIZIRAJUĆA SREDSTVA

Otopine za ispiranje usne šupljine, žvakaće gume ili dražeje potpomažu remineralizaciju tako što mijenjaju oralne uvjete smanjujući broj mikroorganizama i poticanjem salivarne funkcije (15).

7.1. Klorheksidin

Klorheksidin je zlatni standard u održavanju svakodnevne oralne higijene zbog svog širokog antimikrobnog djelovanja i reduciranja incidencije gingivitisa uzrokovanog plakom. Širokog je spektra djelovanja na lipofilne viruse, gljivice, gram+ i gram- bakterije i dermatofite. Svakodnevna ustaljena rutina oralne higijene podrazumijeva upotrebu paste za zube s fluorom kao karijesprotektivno sredstvo, a potom ispiranje usne šupljine otopinama koje sadržavaju klorheksidin kao sredstvo prevencije periodontalnih bolesti. Dostupni su kao otopine različite koncentracije, od 0,02 % do 0,3 % ili 3,5 % kao otopina za razrjeđivanje (15, 23).

Naglasak je na tome kako pojedini sastojci iz paste mogu umanjiti učinak klorheksidina. SDS ili natrijev dodecil-sulfat anionski je surfaktant koji je najčešće dodan u sastav zubne paste zbog dobre interakcije s drugim komponentama i velike sposobnosti pjenjenja. Surfaktant je najvažniji sastojak zubne paste odgovoran za pjenjenje i intraoralnu disperziju paste te za micelarnost sredstava koja nisu topljiva u vodi, kao što su arome i antiplak/gingivitis sastojci. Surfaktanti mogu promijeniti površinski naboj hidroksiapatita i blokirati vezujuća mjesta za fluor, a mogu i utjecati na remineralizaciju (22).

Upravo su istraživanja pokazala kako SDS može smanjiti antimikrobni učinak klorheksidina ili cetilpiridin-klorida, kationskih antimikrobnih sredstava. Druga istraživanja prikazala su važnost vremena čekanja između primjene SDS-a i klorheksidinskog preparata jer ako je to vrijeme manje od 30 minuta, značajno će se umanjiti antiplak učinak otopine za ispiranje. Ističe se da je optimalni period čekanja u kojem sigurno neće doći do interakcije između tih dvaju primijenjenih sredstva 2 sata, a preporučeno je čekati barem 30 minuta (22).

Osim SDS-a kao sufraktant u zubne paste može biti dodan i CAPB ili koakamidopropil betain. Zubne paste s CAPB-om uzrokuju značajniju remineralizaciju karijesom oštećene cakline usporedno s pastama koje sadržavaju SDS kao sufraktantno sredstvo (22).

SDS je anionska molekula, dok je CAPB *zwitterion*, odnosno sadržava i pozitivan i negativan naboj. CAPB paste imaju manju elektrostatsku privlačnost za vezna mjesta kalcija na površini cakline nego SDS zubne paste, što rezultira povećavanjem broja veznih mjesta za fluor i većim

remineralizacijskim potencijalom. Na površini kristala hidroksiapatita, više je eksponiranih fosfatnih skupina nego kalcijevih atoma i zato caklina ima negativan naboj. Veći afinitet SDS-a za površinu lezije u usporedbi sa CAPB-om može ometati transport iona u samu leziju. SDS također može blokirati aktivna mjesta kristalnog rasta pretvarajući se kao otrov zbog visokog afiniteta kristala prema kalciju (22).

Klorheksidin kao velika dikationska molekula može se vezati za negativno nabijenu površinu, caklinu. Također ima visoki afinitet prema negativno nabijenom SDS-u, što dovodi do desorpcije iz cakline i inaktivacije klorheksidina, čime se reducira dostupnost na površini zuba. Za obje paste manji je remineralizacijski učinak nakon pH izmjene s trenutačnim ispiranjem klorheksidinom nego nakon ispiranja za 30 minuta. Klorheksidin polagano desorbira oslabljene veze fluorida iz cakline i tako minimalizira remineralizacijski učinak. Povećavajući period čekanja, više fluora će se inkorporirati u caklinu (22).

7.2. Ksilitol

Ksilitol je nefermentirani alkoholni šećer s inhibirajućim učinkom na glikolitičke enzime oralnih bakterija. Neki sojevi bakterija *S. mutans* pretvaraju ksilitol u ksilitol-5-fosfat koji se nakuplja unutar samih bakterija i dovodi do unutarstanične vakuolarne degeneracije, čime utječe na bakterijsku sposobnost za život (3, 15).

Učinak je ksilitola zaustavljanje rasta i metabolizma *S. mutans*, smanjenje kiselih bakterijskih produkata te redukcija razine kariogenih bakterija u plaku i slini. Povećava pH dentobakterijskog plaka iznad 5,2 (pri kojem započinje otapanje), čak i onda kada bakterije imaju pristup ugljikohidratima (3,15).

Ksilitol posjeduje H-C-OH ligand koji pristupa interakciji s polivalentnim kationima kalcija. Kao „nosač kalcijevih iona“ pojačava remineralizacijski učinak olakšavanjem prolaska kalcijevih iona u dublje slojeve demineralizirane cakline (15).

Ksilitol u međudjelovanju s fluoridnim sredstvima uzrokuje značajno manju retenciju glukoze u usnoj šupljini u usporedbi s fluoridnim sredstvima bez ksilitola. Njihovom zajedničkom primjenom pojačano se otpušta fluor iz preparata uz porast kalcijevih i fosfatnih iona u slini koji onda potiču remineralizaciju kiselinama oštećene cakline. Površina cakline tretirana samo ksilitolom pod svjetlosnim elektronskim mikroskopom imat će granularnu strukturu bez značajnijeg poroziteta, dok površina cakline tretitana fluoridima uz dodatak ksilitola dobiva

gusti i homogeni površinski omotač uz globularne depozite. Ksilitol kao alkoholni šećer najčešće se dodaje u sastav žvakaćih guma ili draženja (3, 15).

8. BIOMIMETIKA CAKLINE – FIKCIJA ILI BUDUĆNOST?

Caklina kao biomaterijal velike tvrdoće i fizikalne otpornosti model je za stvaranje biomaterijala za buduće biomedicinske inženjerske programe, a koji podrazumijevaju reparaciju prirodne cakline. Veliko je zanimanje za stvaranje ili regeneraciju ovog visoko bioaktivnog materijala velike mehaničke snage, relativne rezilijencije i tkivne biokompatibilnosti. Tako je danas zvučna regeneracija ili proizvodnja cakline *de novo*, ali ipak se smatra izrazito zahtjevnim pothvatom (25).

U biološkom organizmu caklina nastaje samo jednom prije erupcije zuba, a kapacitet stvaranja nove zauvijek se gubi jednom kad zub eruptira do kraja. Visoka koncentracija iona i dramatične pH-promjene u početnoj amelogenezi čine zapreku u regeneraciji cakline osnovanoj na stanicama. Iako, iz perspektive same proizvodnje, moguća je sinteza hidroksiapatita, ali vjerna izrada prave cakline s paralelno formiranim apatitnim kristalima i ukriženim prizmama dosada još nije ostvarena (25).

Ameloblasti kao visoko specijalizirane epitelne stanice podrijetolm iz caklinskog organa posjeduju prirodnu sposobnost izgradnje. Nakon diferencijacije iz unutarnjeg sloja stanica caklinskog organa i nakon preameloblasta ameloblasti prelaze u visoko polarizirane stanice i produljene prizmatske stanice s izraženim endoplazmatskim retikulom i Golgijevim aparatom za sintezu i sekreciju amelogenina i ostalih caklinskih proteina te transport kalcijevih i fosfatnih iona u matriks cakline. Jednom kada je sintetizirana dovoljna količina caklinskog matriksa, razvija se ameloblastična funkcija resorpcije velikih količina vode i razgradnje proteina matriksa tijekom resorptivne faze formiranja cakline. I dok se čini logičnim kultivirati ameloblaste u *in vitro* proizvodnji cakline, postoje ipak poteškoće moguće zbog visoke diferencijacije tih sekretornih stanica ili zbog nedostatka odgovarajućeg tkivnog konteksta ili fizičkih signala. Za usporedbu, ameloblastne prekursorske stanice i *stratum intermedium* progenitornih stanica lakše su za čuvanje *in vitro*, ali zasada ne postoji dokaz o sekreciji caklinskog matriksa. Suprotno tome, očuvanje postsekretornih ameloblasta *in vitro* postaje izazov zbog njihove smanjene proliferativne sposobnosti. Na kraju, stanice iz papilarnog sloja i sloja epitela zahtijevaju opsežno reprogramiranje za tkivno inženjerstvo zbog njihove fiziolške nemogućnosti sekrecije amelogenina i/ili transporta minerala (25).

8.1. Fizikalna sinteza

U prirodi pretvorba anorganskog kalcijeva fosfata u kristalni apatit zahtijeva ekstremne uvjete: visoku temperaturu, visoki tlak ili neobičan pH. Pri sintezi hidroksiapatita kao glavne sastavnice u biosintezi cakline moraju se oponašati biološki uvjeti nužni za apatitnu biomineralizaciju. Fizikalni pristup sinteze cakline oslanja se na ekstremne uvjete, kao što su temperatura, tlak, izoelektrična točka ili njihove kombinacije. Prva generacija sinteze nanošipki apatita zasniva se na vodenoj otopini hidroksiapatita titriranoj do pH 2 u spoju sa surfaktantom dokusat natrijeve soli kao koloidno raspršena otopina. Prilagođavanje te otopine prema blago kiselim uvjetima (pH 5,8) rezultiralo je precipitacijom 200 – 400 nm dugih apatitnih kristala s Ca/P omjerom 1,6, što je vrlo blizu atomskom Ca/P omjeru HA 1,67. To je bio prvi uspješni pristup u sintezi paralelno poredanih i produljenih caklini nalik apatitnih kristala. HA otopina zamijenjena je fluoroapatitinom, a atmosferski uvjeti stvoreni su pomoću invazivanog hidrotermalnog pritiska autoklaviranjem kristalinizirane otopine tijekom 10 sati. Fluoroapatitni kristali stvoreni ovim postupkom promjera su 5 – 10 μm u križnom presjeku, što je slično veličini ljudskih caklinskih kristala (25).

Sljedeći sintetski pristup osmišljen jeda bi izbjegao ekstremne uvjete, visoki tlak, visoku kiselost i korištenje toksičnih nukleacija ili emulgirajućih uvjeta. Stoga se oslanjao na visoku temperaturu (150 – 200°C, 72 h) uz natrij-bikarbonatne pufere koji reguliraju pH tijekom kristalne formacije, a kristalinična otopina sastojala se od kalcijeva nitrat-tetrahidrata, dinatrijev hidrogen fosfata, natrijev bikarbonat i oktakalcijev fosfat pH 6,6. Apatitna šipka koja je nastala ovim eksperimentom bila je znatno manja od ljudskih kristala, promjera 200 nm i 500 nm u duljini, 100 nm i 20 nm u širini, a omjer Ca/P 1,67 (25).

Nedavno sintetski proces u tri koraka oponašao je aspekte početne formacije cakline, uključujući konjugaciju karboksimetil-kitozan s densronatom kako bi se stabilizirao amorfni kalcijev fosfat i tvori CMC/ACP nanočestice. Aplikacijom natrijeva hipoklorita degradira se CMC- ALN matriks u korake i koristeći 10 nmol x L^{-1} da prati HAP/ACP nanodijelove koji se organiziraju u dobro posložene ćeliji nalik apatitne kristale. Taj se proces zasniva na polisaharidima/bisfosfonatnom matriksu i oponaša ključne korake početne amelogeneze, uključujući formaciju Ca/P bogati amelogenin protein matriksa, enzimatska degradacija i napredni rast kristala te kristalna elongacija potaknuta produljenim amelogenin fragmentima. Razvoj sintetskih analoga amelogenina i imitiranje preostale biomineralizacije obećavajuće je kada je riječ o olakšavanju popravaka defekta cakline u budućnosti. Općenito govoreći dosadašnji pristupi i dalje se oslanjaju samo na sintetske uvjete ili kemijske tvari (25).

Jednostavnim pothvatom sintetiziranja apatitnih minerala nalik caklini u bloku koristit će se buduće generacije uz pomoć visoko bioaktivnim materijalima (25).

8.2. Biomehaničko inženjerstvo

Tkivno inženjerstvo opisuje načine kopiranja u razvojnoj biologiji u svrhu regeneracije. Oponašanje svojstava prirodne cakline zuba u svrhu tkivnog inženjerstva uključuje proizvodnju amelogeninom bogatih proteinskih matriksa i obogaćivanje matriksa s kalcij-fosfatnim ionama. Prateći inicijalno stvaranje apatitnih kristala, taj bi koktel tada bio podvrgnut enzimatskom procesu koristeći caklinske matriksne proteaze, kao što su matriksna metaloproteaza 20 MMP20 i kalikrein 4, vjerojatno rezultirajući elongacijom i kasnije lateralnim rastom kristala. Razvoj cakline puno je kompleksniji u prirodi, a pojednostavljen gore spomenut pristup nije dosad bio uspješan u laboratoriju (25).

Početni caklinski matriks sastoji se 60 – 70 % vode, 20 – 30 % proteina i 15 – 20 % mineralnih iona. Tri jedinstvena proteina uključena su u razvoj matriksa cakline: amelogenin, ameloblast i enamelin. Amelogenin je u sastavu obilan protein u razvoju caklinskog sloja, čineći više od 90 % ukupnog volumena. Ostali su proteini koji imaju važnu ulogu tijekom amelogeneze metaloproteaze 20 i kalikrein 4 koji olakšavaju posttranslacijske procese caklinskih matriksnih proteina. Smatra se da caklinske proteaze zajedno doprinose trima velikim funkcijama u razvoju matriksa i caklinskoj nukleaciji hidrokisapatita, kristalnom rastu i razdvajanju između pojedinačnih apatitnih kristala tijekom nukleacije i rasta (25).

Uporabom proteina caklinskog matriksa uspješno su stvoreni produljeni i paralelni apatitni kristali. Ranija istraživanja koristila su se metastabilnim oktakalcijevim fosfatom u otopini za rast u kombinaciji s 10-postotnim amelogenin gelom, što je rezuliralo produljenim kristalima oktakalcijeva fosfata nakon dodatka fluora. Suradnja između amelogenina i drugog caklinskog proteina, enamelina, vodi do stabilizacije amorfnog kalcijeva fosfata prekursorne faze i porasta dužine i kristala oktakalcijeva fosfata. Ovaj pristup ipak nije rezultirao stvaranjem kristala nalik caklini u smislu veličine, tvrdoće i strukture. Ali ipak ta su istraživanja potvrdila osnovni princip da caklinski proteini potiču rast apatitnih kristala nalik caklini *in vitro*. Brojna istraživanja temeljena su na spajanju i enzimatskim procesima cijepanja. Do sada studije su fokusirane na hidrofilni amelogenin C terminalni kraj, LRAP (leucinom bogat amelogenin peptid) i korištenje MMP20 za poticanje amelogeneze (25).

Nedavna istraživanja naglašavaju važnost blizine hidrofilnog C-kraja amelogenina u ulozi poticanja rasta kristala. Funkcijska važnost C-kraja amelogenina ponukala je ponukala je grupu istraživača da sintetiziraju kombinaciju amelogenin hidorfilni C terminalni kraj s derivatom stearinskih kiselina kao hidrofobni kraj (25).

9. RASPRAVA

Inicijalna karijesna lezija ili „bijela mrlja“ klinički se manifestira kao neprozirna caklina mliječne boje bez površinskog sjaja. Nastaje demineralizacijskim djelovanjem kiselih bakterijskih metabolita koji difundiraju u zubnu strukturu kroz vodeni medij oko kristala. Neionizirani oblik kiseline izvor je iona H^+, glavnog agensa u razgradnji HA. Dodirom kiseline s kristalnom površinom započinje otapanje minerala u interprizmatskom prostoru. Glavna je zadaća zaustaviti proces otapanja kristala i obrnuti ga u korist remineralizacije.

Remineralizacija je proces obnove oštećenih kristala i pripada interceptivnim terapijskim postupcima kojima se ometa aktivnost karijesa i sprječava njegovo širenje. Postupci remineralizacije brzi su, jednostavni i potpuno su atraumatsko rješenje u terapiji inicijalnih lezija, zahtijevaju suradnju pacijenata, a ponekad i njihovih roditelja. Velika je odgovornost upravo na stomatolozima hoće li leziju uhvatiti u reverzibilnom stadiju bijele mrlje. Važna je rana i točna dijagnostika, a potom i primjena remineralizacijskih sredstava. Također, zadatak je stomatologa educirati pacijente o pravilnu načinu održavanja oralne higijene te dati uvid u postojeća remineralizacijska sredstva i dobrobit njihove primjene.

Iako fluorni preparati predstavljaju zlatni standard interceptivnih postupaka, želja je pronaći što učinkovitije remieneralizacijsko sredstvo. Pa tako pojedina sredstva djeluju neovisno o fluoru, dok druga zajedničkim djelovanjem pojačavaju učinak samog fluora. Tako se sinergizam s fluorom ostvaruje dodatkom kazein fosfopeptid / amorfnog kalcijeva fosfata (CPP/ACP), trikalcijeva fosfata (TCP), arginina i bioaktivnog stakla.

Osim fluora, u svrhu prevencije demineralizacije dostupni su i preparati s nanohidroksiapatitom i CS-QP5 hidrogel (hitozan hidrogel s amelogeninskim peptidom), kojima se ostvaruje biomimetička remineralizacija. Sredstva oponašaju prirodnu amelogenezu u kojoj ameloblasti, prisutni samo u periodu mineralizacije, otpuštaju protenski matriks koji će se mineralizirati pomoću kalcij-fosfatnih kristala.

Ostala sredstva za remineralizaciju dostupna su u obliku otopina za ispiranje šupljine s klorheksidinom kao aktivni sastojak ili žvakaće gume s ksilitolom, a kojima je prednost dostupnost aktivne tvari u svim dijelovima usne šupljine.

Zahvaljujući brzom napretku tehnologije i širokoj dostupnosti novih spoznaja, jedinstven biotehnološki izazov predstavlja regeneracija cakline. Već znamo da caklina nastaje samo jednom prije erupcije zuba, a kapacitet stvaranja nove zauvijek se gubi kada zub eruptira do kraja. Visoka koncentracija iona i dramatične pH-promjene u početnoj amelogenezi čine

zapreku u regeneraciji cakline osnovanoj na stanicama. Iako, iz perspektive same proizvodnje, moguća je sinteza hidroksiapatita, ali vjerna izrada prave cakline s paralelno formiranim apatitnim kristalima i ukriženim prizmama dosada još nije ostvarena. Upravo zbog visoke specifičnosti i međusobne povezanosti stanica koje sudjeluju u procesu depozicije cakline napredak bioinženjeringa cakline ograničen je.

Ipak, ova istraživanja doprinose napretku tehnoloških metoda korisnih za proizvodnju novih biomatreijala, a sve u svrhu očuvanja što većeg dijela prirodnog tvrdog zubnog tkiva.

10. ZAKLJUČAK

Prevencija i interceptivni postupci trebali bi biti imperativ u svakodenvnom profesionalnom radu. Prepoznavanjem inicijalne lezije zaustavlja se nastanak kavitacije i nepovratni gubitak tvrdog zubnog tkiva. Karijesna lezija deaktivira se primjenom remineralizacijskih sredstava i stvara se caklina rezistentnija na djelovanje kiselina. Osim preparata na bazi fluora za svakodnevno održavanje oralne higijene postoje i remineralizacijska sredstva koja mogu ili pojačati učinak fluora ili djelovati nezavisno. Tako, primjerice, apliciranjem preparata fluora i CPP/ACP-a postiže se ponovna ugradnja kalcija, fosfata i fluora u otopljenu mineralnu strukturu cakline. Sredstva s nanohidroksiapatitom i hitozan hidrogel s amelogeninskim peptidom postižu biomimetičku remineralizaciju oponašanjem prirodne amelogeneze. Da bi se ostvario maksimalni remineralizacijski učinak, važno je stvoriti uvjete svakodnevnog održavanja oralne higijene, a osobito je važna i zdrava i uravnotežena prehrana, bez slatkiša i zašećerenih napitaka, uz upotrebu potpornih antimikrobnih sredstava za redukciju kariogenih bakterija i nakupljanja plaka.

Zbog velike mehaničke snage, relativne rezilijencije i tkivne biokompatibilnosti cakline njezino stvaranje ili regeneracija *de novo* područje je interesa tkivnog inženjeringa. Oponašanje svojstava prirodne cakline uključuje proizvodnju proteinskih matriksa bogatih amelogeninom i obogaćivanje matriksa ionima kalcijeva fosfata. Iako su klinički podatci o uspješnosti limitirani, traganje za takvim materijalom doprinosi napretku tehnoloških metoda u proizvodnji novih biomaterijala, a sve u svrhu očuvanja što veće površine tvrdog zubnog tkiva i smanjenja potrebe za restaurativnim postupcima.

11. LITERATURA

1. Negovetić – Vranić D., Majstorović M. Terapija karijesa mliječnih zuba: Karijesna lezija. Jurić H. urednik. Dječja dentalna medicina. Zagreb: Naklada Slap; 2015. 168-169.

2. Staničić T. Histologija tvrdih zubnih tkiva: Caklina. Šutalo J. urednik. Patologija i terapija tvrdih zubnih tkiva. Zageb: Naklada Zadro; 1994. 27-42.

3. Hicks J., Wu J., Flaitz M C. (2016) Effect of Xylitol and Fluoride Dentifrices on human enamel surfaces following acid-etching: Scanning Electron Microscopic study. Pediatr Dent Care 1: 127. doi: 10.4172/2573-444X.1000127

4. Bijle M. N. A., Manikandan E., Edward L., Kar Yung Y. C. (2018) The combined enamel remineralization potential of arginine and fluoride toothpaste. Journal of dentistry, 76:75-82

5. Alauddin S. S., 2004. In vitro remineralization of human enamel with bioactive glass containing dentifrice using confocal microscopy and nanoindentation analysis for early caries defense. Magistarski rad. Florida: The University of Florida

6. Featherstone JDB, 2008. Dental caries: a dynamic disease process. Austarlian Dental Journal, 53:286-291.

7. Featherstone JDB. Remineralization, the natural caries repair process - The need for new approaches. Adv Dent Res. 2009 Aug; 21(1):4-7.

8. Punathil S., Pulayath V C., Ismail P S., Bavabeedu S S., Moyin S., Uthappa R.,2018. Assessment of enamel surface microhardness with different fluoride varnishes - an in vitro study. The journal of Contemporary Dental Practice, 19(11):1317-1321.

9. Featherstone JDB, Domejean S. The role of remineralizing and anticaries agents in caries management. Adv Dent Res. 2012 Sep; 24(2):28-31.

10. Staničić T., Anić I., Patohistološka slika karijesne lezije: Karijes cakline. Šutalo J. urednik. Patologija i terapija tvrdih zubnih tkiva. Zagreb: Naklada Zadro. 1994. 181 -191.

11. Staničić T., Fizikalno kemijski procesi tijekom karijesne lezije: Demineralizacijski proces, Remineralizacijski proces. Šutalo J. urednik. Patologija i terapija tvrdih zubnih tkiva. Zagreb: Naklada Zadro. 1994. 159 -175.

12. Ambarkova V., Goršeta K., Jankolovska K., Glavina D., Škrinjarić I., 2013. Učinak fluoridnih gelova i lakova na demineralizaciju/remineralizaciju cakline u usporedbi s kompleksom CPP/ACP. Acta stomatologica Croatica. 47(2):99-110.

13. Bossù M., Saccucci M., Saluci A., Di Giorgio G., Bruni E., Uccelletti D., Sarto. S., Familiari G., Relucenti M., Polimeni A. 2019. Enamel remineralization and repair results of Biomimetic Hydrixyapatite toothpaste on deciduous teeth:an effective option to fluoride toothpaste. Journal of Nanobiotechnology 17:17, https//doi.org/10.1186/s12951-019-0454-6

14. Ciglar I., Škaljac G., Šutalo J., Sprečavanje nastanka zubnog kvara: Prevencija zubnog kvara fluoridima. Šutalo J. urednik. Patologija i terapija tvrdih zubnih tkiva. Zgareb: Naklada Zadro. 1994. 231-233.

15. Glavina D., Materijali u preventivnoj dentalnoj medicini: Sredstva za prevenciju karijesa, Mehulić K., urednik. Dentalni materijali.Zagreb: Medicinska naklada. 2017. 80-97.

16. Salman R.N., El Tekeya M., Bakry N., Soliman Omar S., El Tantawi M., 2019. Comparison of remineralization by fluoride varnishes with and without casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate in primary teeth. Acta Odontologica Scandinavica. 77(1):9- 14.

17. Rao R., Jain A., Verma M., Langade D., Patil A. 2018. Comparative evaluation of remineralizing potential of Fluoride using three different remineralizing protocols:An in vitro study. Journal of conservative dentistry. 20(6):463-466.

18. Bakarčić D. Terapija karijesa trajnih zuba: Interceptivni postupci. Jurić H. urednik. Dječja dentalna medicina. Zgreb: Naklada Slap. 2015. 187-191.

19. Taha A. A., Patel P. M., Hill G.Robert, Fleming S. P. 2017. The effect of bioactive glass on enamel remineralization: A systematic review. Journal of dentistry http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2017.09.007

20. Nebu P. 2019. State of the art enamel remineralization systems: The next frontier in caries management. Cries research 53(39):284-295

21. Ren Q., Li Z., Ding L., Wang X., Niu Y., Qin X., Zhou X., Zhang L. 2018. Anti-biofilm and remineralization effects of chitosan hxdrogel containing amelogenin-derived peptide on initial caries lesion.Regenerative Biomaterials, 69-76

22. Almohefer A.S., Levon A.J., Gregory L.R., Eckert J.G., Lippert F. 2018. Caries lesion remineralization with fluoride toothpastes and chlorhexidine-effects of application timing and toothpaste surfactant. Journal of applied oral science http://dx.doi.org/10.1590/1678-7757-2017-0499Pandya

23. Serdar-Eymirli P., Turgut M.D., Dolgun A., Yazici A.R. 2018. The effect of Er,Cr:YSGG laser, fluoride and CPP-ACP on caries resistance of primary enamel https://doi.org/10.1007/s10103-018-2667-6

24. Vulićević R.Z., Juloski J., Specifične terapije u dječjoj dobi: Minimalno invazivni postupci: Laser. Jurić H. urednik. Dječja dentalna medicina. Zagreb: Naklada Slap. 2015. 276-277.

25. Pandy M., Diekwisch G.H.T., 2019. Enamel biomimetics - fiction or future of dentistry. Internatiuonal Journal of Oral Science. 11:8

26. https://www.biomin.co.uk/products/biominr-f-toothpaste Pristupljeno 6. lipnja 2021.

27.https://www.regeneratenr5.co.uk/products/advanced-toothpaste Pristupljeno 6. lipnja 2021.

12. ŽIVOTOPIS

Iva Jelovčić rođena je 3. Prosinca 1993. godine u Zadru. Pohađala je OŠ Šime Budinića i Klasičnu gimnaziju Ivana Pavla II. s pravom javnosti u Zadru. Godine 2014. upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu.