

Remineralizacija tvrdih zubnih tkiva

Blanka Cigoj, dr. med. dent.¹
 izv. prof. dr. sc. Katica Prskalo²

[1] diplomirala u akademskoj godini 2016./2017.

[2] Zavod za endodonciju i restaurativnu stomatologiju, Stomatološki fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Uvod

Remineralizacija je proces obnove demineralizacijom oštećenih kristala hidrok-silapatita koji čine anorgansku osnovu građe tvrdih zubnih tkiva novim mineralnim materijalom prirodno (spontano) ili potaknuto vanjskim djelovanjem, različitim preparatima. Proces remineralizacije se prirodno ciklički izmjenjuje s procesom demineralizacije tijekom dana, ovisno o pH sline. Slina sadrži značajnu količinu kalcija i fosfata i gotovo uvijek je prezasićena u odnosu na minerale cakline, hidrok-silapatit i fluorapatit. Zato se u normalnim uvjetima caklinski mineral ne otapa u slini. Međutim, kritični pH sline kada ona postane nezasićena mineralnim ionima te započinje demineralizacija cakline je oko 5,5. Demineralizacija tvrdih zubnih tkiva zbog djelovanja kiselina događa se osim pri karijesnom procesu, pri erozivnom (nekarijesnom) oštećenju zuba djelovanjem egzogenih (iz hrane, pića i okoliša) ili endogenih kiselina (želučani sadržaj) (1).

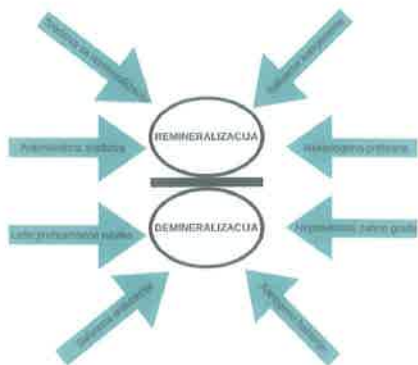
Na isti način se procesi demineralizacije i remineralizacije izmjenjuju tijekom karijesnog procesa. U kariogenim uvjetima, proces demineralizacije je dominantan u odnosu na proces remineralizacije te dolazi

do gubitka caklinske strukture. Kada kiselina dosegne kristalnu površinu, dolazi do otapanja minerala u interkristalni prostor. H⁺ ioni napadaju kristale na najosjetljivijim mjestima kristalne rešetke, dislokacijama. Iz kristala izlaze CO₃²⁻, Ca²⁺, OH⁻, PO₄³⁻, F⁻ i drugi ioni te prema koncentracijskom gradijentu difundiraju u interkristalnu tekućinu. Proces napreduje dok se ne iscrpi postojeća kiselina ili ne zaustavi dotok nove kiseline (2). Kao posljedica nastaje površinska djelomično demineralizirana lezija tzv. *white spot lesion* ili bijela mrlja. Riječ je o početnoj karijesnoj leziji, obično do polovine debljine cakline, kod koje postoji očiti kvantitativni manjak minerala. Dolazi do promjene u odnosu sadržaja minerala, organskih komponenata i vode te se, zbog različitog loma svjetlosti, pokazuje neprozirnijom nego zub intaktne strukture. Terapijom remineralizacijskim postupcima u fazi nekavitirane lezije moguće je postići restituciju karijesne lezije ponovnom ugradnjom minerala. U suprotnom napredovanjem lezije, ona doseže punu debljinu cakline, zatim i dentin te se prikazuje i bez sušenja površine bijelom ili smeđom mrljom jer postoji još veći gubitak mineralne strukture i promjena u lomu svjetlosti. Naposljetku, nakon što se otopi većina mineralne strukture zuba, zaostaje kolagen paperjaste strukture i promijenjene boje te konačno nastaje kavitacija (3, 4, 5). Međutim, klinički je često teško dijagnosticirati karijes u ranoj fazi, tzv. bijele mrlje, jer je obično slabo uočljiv pogotovo ukoliko je površina zuba vlažna. Također, veliku ulogu u vizualno-taktilnoj dijagnostici imaju subjektivna percepcija i interpretacija liječnika. Zato su od velike koristi kvantitativne dijagnostičke metode koje mogu biti temeljene na fizikalnom principu x zraka (digi-

talna radiografija, digitalna subtraksijska radiografija, kompjutorizirana tomografija), vidljivom svjetlu (optički monitor karijesa, kvantitativna fiber-optička transiluminacija), laserskom svjetlu (fluorescencija inducirana laserskim svjetlom), električnoj struji (mjerenje provodljivosti i impedancije) i ultrazvuku (5). Značaj uređaja koji daje kvantitativnu vrijednost stupnja progresije karijesne lezije je u donošenju objektivne odluke kada primijeniti interseptivnu terapiju i remineralizacijskim postupcima tretirati leziju, a kada se odlučiti za restaurativni postupak, pri čemu je važno uvijek birati manje invazivan terapijski postupak. Uz to, kao neželjena posljedica učestale topikalne fluoridacije sve se češće mogu naći opsežne karijesne lezije u dentinu ispod hipermineralizirane cakline. Jasno je da takva prividno zdrava caklina otežava dijagnostiku podležeg karijesa klasičnim dijagnostičkim metodama, pa se i u takvim slučajevima ističe superiornost kvantitativnih metoda.

Pojam minimalne intervencije u sklopu današnje dentalne medicine odnosi se na poduzimanje minimalno invazivnog postupka u cilju očuvanja zubnog tkiva. Fokus je prvenstveno na prevenciji i ranoj terapiji nastalog karijesa. Kad god je to moguće, prednost se daje biološkom terapijskom pristupu u odnosu na klasični kirurški restaurativni pristup. Jasno da se u tu svrhu tada koriste sredstva za remineralizaciju koja, uz potrebnu promjenu mikrookoliša zuba, dovode do promjene demineralizacijsko-remineralizacijskog ciklusa u korist remineralizacije (3) (Slika 1).

Remineralizacija se tada odvija na dva načina, rekristalizacijom i precipitacijom. Rekristalizacija je složeni fizikalnokemijski



Slika 1. Prikaz protektivnih i patoloških faktora pri razvoju karijesne lezije

proces pri kojem se na ispražnjena mjesta iona odstranjenih demineralizacijom u kristalnu rešetku ugrađuju slobodni ioni kalcija, fosfata, fluorida i elemenata u tragovima. Pritom se formiraju kristali fluorapatita ili fluorhidroksilapatita. Precipitacija je jednostavan fizikalni proces taloženja (adsorpcije) slobodnih mineralnih iona iz tekućine u interkristalnim prostorima u hidratacijsku ovojnicu ili na površinu oštećenih kristala. Pri tome fluoridni ioni adsorbiraju na kristalnu površinu, privlače ione kalcija koji dalje vežu fosfatne ione. Formiraju fluorapatit, a ako se fluorida nađe u većoj koncentraciji, precipitiraju u obliku kalcijeva fluorida (CaF_2) (6). Mineral koji nastaje prilikom remineralizacije dokazano je otporniji na djelovanje kiselina od prirodne cakline ili dentina, pogotovo u prisutnosti fluorida koji pojačava remineralizacijski učinak ugradnjom u kristalnu rešetku ili precipitacijom zajedno s kalcijevim ionima (1).

Formiranje kalcijeva fluorapatita:
 $10\text{Ca}^{2+} + 6\text{PO}_4^{3-} + 2\text{F}^- = \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$.

Formiranje kalcijeva fluorida: $\text{Ca}^{2+} + 2\text{F}^- = \text{CaF}_2$.

Remineralizacijska sredstva

Velik značaj pri procesu remineralizacije imaju fluoridi i zato su usko vezani uz pojam remineralizacije. Brojni su preparati na bazi fluorida i drugih minerala koji se koriste pri remineralizacijskim postupcima. Bitna su i druga sredstva, primjerice antimikrobni preparati, umjetni zaslađivači i postupci koji stvaraju uvjete za odvijanje remineralizacije.

Fluoridi

Dugo se smatralo da je osnova kariostatskog učinka fluorida njegova ugradnja u narušenu kristalnu rešetku kalcijeva hidroksilapatita, pritom stvarajući fluorapatitne kristale. Međutim, danas je jasno da je inhibicija demineralizacije znatno efektivnija kada fluoridni ioni u obliku kalcijeva fluorida, precipitiraju uokolo HA kristala, nego da se u nj inkorporiraju. Upravo taj sloj CaF_2 , osim što je deset puta acidorezistentniji, djeluje kao rezervoar fluoridnih

iona pri padu pH, pritom sprječavajući demineralizaciju i propagirajući remineralizaciju (7). Fluorhidroksilapatit se stvara kada je koncentracija fluorida niska, manja od 50 ppm i prevladavaju kiselinski uvjeti, dok kalcijev fluorid nastaje ako je koncentracija fluorida oko cakline veća, oko 100 ppm (3, 8). Topikalna se fluoridacija upravo zato pokazala optimalnim načinom prevencije karijesa jer se postiže maksimalan zaštitan učinak uz minimalan rizik od dentalne fluoroze. Topikalno primijenjeni fluoridi smanjuju topljivost tvrdih zubnih tkiva u kiselom mediju plaka, povećavaju remineralizaciju rane karijesne lezije, reduciraju stvaranje kiselina enzimskom inhibicijom unutar plaka tijekom glikolize, smanjuju sintezu intracelularnih i ekstracelularnih polisaharida, ostvaruju bakteriostatski i uvjetno baktericidni učinak te smanjuju viskoznost sline. Sredstva za topikalnu fluoridaciju možemo podijeliti na organske i anorganske preparate. Organski je aminfluorid, koji ima manji remineralizacijski učinak, ali je superioran spram anorganskih u povećanju salivacije, čime se osigurava novi puferski kapacitet, bolje fiziološko čišćenje, opskrba novim mineralima te naposljetku učinkovitija remineralizacija. Njegova aminska skupina, osim toga, reducira enzim streptokoknu glukoziltransferazu, važnu za metabolizam plaka, pri čemu se očituje i njegov antimikrobni učinak. Anorganski preparati su: natrijev fluorid (NaF), kositreni fluorid (SnF_2), zakiseljeni preparat fluora (APF) te monofluorofosfat (NaMFP). Ovisno o pH otopine, ostvaruju svoj remineralizacijski učinak u vidu rekristalizacije i nastanka fluorapatita (npr. APF zbog nižeg pH prodire dublje u caklinu) i/ili precipitacije CaF_2 na površini cakline. Paste za zube s fluorom zasigurno su osnovno sredstvo u smanjenju incidencije karijesa jer se koriste svakodnevno. Osim toga, fluoridi se mogu administrirati i u obliku vodica za ispiranje usne šupljine, konca za zube impregniranim SnF_2 , tekućina, gelova, lakova, žvakaćih guma, nosača fluorida (organske smole hidroksi-etil-metakrilat (HEMA), metil-metakrilat (MMA) ili struktura staklenog ionomera) (9).

Kazeinfosopeptid - amorfni kalcijev fosfat

Za proces remineralizacije su uz fluoridne ione potrebni i ioni kalcija i fosfata. Iz tog razloga, uz fluoridaciju se koristi i kazeinfosopeptid (CPP), bioaktivni peptid koji ima sposobnost stabilizacije kalcijevog fosfata u otopini kao amorfni kalcijev fosfat (ACP). CPP nastaje cijepanjem kazeina iz mlijeka pomoću enzima tripsina. Kao izolirano sredstvo prevencije, koristi se kazeinfosopeptid s amornim kalcijevim fluorid fosfatom (CPP-ACFP), primjerice MI Plus Paste (GC). Prednost je CPP-ACFP-a dostupnost fluoridnih, kalcijevih i fosfatnih iona u jednom proizvodu (3, 10). Osnovna je funkcija CPP-ACP-a modulirati biodostupnost kalcijevog fosfata održavajući hipersaturaciju ionskim fosfatom i kalcijem potrebnim za remineralizaciju. Svaka molekula CPP-a može vezati 25 kalcijevih, 15 fosfatnih te 5 fluoridnih iona. Kompleks CPP-ACP-a stvara depo iona kalcija i fosfata vezivanjem za površinu zuba, zubni plak i sluznicu usne šupljine. Pri padu pH u usnoj šupljini i plaku, oslobađaju se ioni kalcija i fosfata i uključuju se u proces remineralizacije (10, 11, 12). Kao vehikulum za primjenu CPP-ACP/ACFP nanokompleksa koriste se topikalne kreme, žvakaće gume te otopine za ispiranje. Jedina kontraindikacija za primjenu ovih preparata je preosjetljivost na derivate mlijeka jer sadrže mliječni protein kazein. Topikalne kreme dolaze na tržište pod tvorničkim nazivom Tooth Mousse (GC) i MI Plus Paste (GC) koja uz nanokompleks CPP-ACP sadržava i fluoridne ione (CPP-ACFP) (Slika 2.). Zbog sadržaja fluorida, a radi slabe kontrole ingestije ne primjenjuje se kod djece mlađe od šest godina, te prije izbjeljivanja. Osobito je indicirana kod sindroma suhih usta, refluksa želučanog sadržaja, bulimije te pacijenata u tijeku ortodontske terapije. Vrlo dobar klinički uspjeh postiže se i primjenom CPP-ACFP preparata za remineralizaciju rane karijesne lezije (10). U kojem god obliku primijenjen, CPP-ACP se zadržava u supragingivnom plaku i do nekoliko sati, vežući se za površinu bakterijskih stanica i komponente intercelular-



Slika 2. Tooth mousse (GC) i MI Plus Paste (GC)

nog matriksa plaka, a služi kao izvor kalcija i anorganskog fosfata za remineralizaciju koji se otpuštaju samo u kiselom mediju (11, 12). CPP dokazano djeluje i antibakterijski sprječavajući rast i adherenciju kariogenih bakterija *Streptococcus mutans* i *Streptococcus sobrinus* (3).

Kalcijev natrijev fosfosilikat

Materijal je po vrsti bioaktivno staklo sastavljeno od minerala natrija, fosfora, kalcija i silikata. Originalno je bio namijenjen koštanoj regeneraciji šezdesetih godina prošlog stoljeća. Ovaj se materijal koristi pod nazivom *NovaMin* tehnologija (GSK) kod terapije preosjetljivosti dentina, u sklopu terapijskih pasti za zube, primjerice *Sensodyne Repair & Protect* (GSK). U kontaktu s vodom, slinom ili bilo kojom tjelesnom tekućinom minerali se oslobađaju i formiraju nove kristale hidroksilapatita. Negativno nabijene *NovaMin* čestice pokazuju velik afinitet za pozitivno nabijena kolagena vlakna tipa I eksponiranog dentina te na taj način dovode do okluzije eksponiranih dentinskih tubulusa. U oralnom mediju trenutno se oslobađaju Na^+ ioni i dovode do podizanja pH vrijednosti. Alkalna sredina omogućava precipitaciju iona kalcija i fosfata te formiranje sloja kalcijevog fosfata na površini dentina. Ugradnjom hidroksilnih i karbonatnih iona te kristalizacijom kalcijevog fosfata stvara se karbonatni hidroksilapatit kao zaštitni sloj na dentinskoj površini (3, 13).

Hidroksilapatit

Karbonatni hidroksilapatitni nanokristali dokazano imaju sposobnost remineralizacije rane karijesne lezije cakline. Uz

to, preparati s dodatkom nanohidroksilapatita pokazuju svoju terapijsku vrijednost i kod dentinske preosjetljivosti dovodeći do okluzije eksponiranih dentinskih tubulusa. Optimalna koncentracija za remineralizaciju rane caklinske lezije je 10 % nanohidroksilapatita. Koriste se u pastama za zube i materijalima za pečaćenje jamica i fisura (3).

Ostali materijali i postupci

Značaj oralnih antiseptika i umjetnih zaslađivača, kao i ozona, možda ne leži u izravnom poticanju remineralizacije, međutim, oni stvaraju takve uvjete u usnoj šupljini da inhibiraju djelovanje bakterija i demineralizaciju pa neizravno utječu i na remineralizaciju. Od antiseptika vrijedi istaknuti klorheksidin (CHX). Molekule CHX-a su pozitivno nabijene te kationskom privlačnošću iskazuju snažan afinitet prema negativno nabijenim membranama stanica (od najveće važnosti streptokoka i laktobacila). Velik broj molekula sredstva adherira na površinu bakterije i ometa njezin metabolizam te na taj način djeluje kao snažno baktericidno sredstvo. Pokazuju redukciju broja kariogenih bakterija 20-50 %. CHX pokazuje afinitet i prema oralnim strukturama (caklina, gingiva, sluznica usne šupljine) i ostvaruje depo učinak. Oko 30 % upotrijebljene količine veže se i postupno oslobađa (i do 12 sati nakon upotrebe) produljujući antimikrobni učinak.

Od umjetnih zaslađivača po svojoj djelotvornosti ističe se ksilitol. Njegova važnost u prevenciji karijesa leži u činjenici da je gotovo neprobavljiv za glavne kariogene bakterije *Streptococcus mutans* i *Lactobacillus spp.* Bakterije ga uvode u svoj metabolizam, ali ga ne mogu probaviti ili ga vrlo malo metaboliziraju, stoga plak dugo ostaje aeroban, tj. ne mogu se stvoriti anaerobni uvjeti koji dovode do stvaranja kiselina i demineralizacije. Pri takvim uvjetima produkti bakterijskog metabolizma su alkohol i slabe kiseline. Ključni je utjecaj na metabolizam mikroorganizama usne šupljine negativni učinak na adheziju mikroorganizama, redukcija količine kariogenih bakterija, utjecaj na cjelokupan metabolizam plaka, smanjenje količine i adhezije te po-

višenje pH plaka. Sve zajedno uz povećanje količine sline i njezinog puferskog kapaciteta, čemu pridonosi vehikulum administracije ksilitola u obliku žvakaćih guma, dovodi do promocije remineralizacijskog procesa (14).

Ozon je alotropska modifikacija kisika građena kao ciklička visokoreaktivna molekula sastavljena od tri atoma kisika. Pokazuje odličan baktericidni, virucidni i fungicidni učinak. Baktericidni učinak se ostvaruje u trenutku dodira visokoreaktivne molekule ozona s bakterijskom stanicom. Molekule ozona se raspadaju uz oslobađanje aktivnog kisika stvarajući kinetičku energiju i oksidativni potencijal koji razara staničnu stijenku bakterije i dovodi do lize stanice. Osnovni kriterij za primjenu ozona je rana dijagnostika karijesne lezije. Terapija početnih karijesnih lezija ozonom izostavlja fizičko uklanjanje inficiranog tkiva što ovaj terapijski postupak čini atraumatskim. Inicijalne nekavitirane lezije fisurnog sustava ne zahtijevaju kiruršku terapiju otvaranjem fisurnog sustava, već samo površinsko tretiranje ozonom uz primjenu sredstava za remineralizaciju i periodično praćenje statusa lezije (regresiju ili progresiju inicijalne lezije) (15, 16). Na slici 3. prikazan je tretman inicijalne karijesne lezije Healozone (Kavo) uređajem. Specifičnost je ovog uređaja zatvoreni sustav primjene ozona što onemogućuje rasap ozona u okolinu pri radu.

Restaurativni materijali s mogućnošću otpuštanja fluorida

Uz sve metode fluoridacije, uporaba restaurativnih materijala koji otpuštaju fluoridne ione za trajne restauracije način je da se omogući potrebna izloženost fluoridima. Fluoridi otpušteni iz restaurativnih materijala djeluju na karijesnu leziju tako da smanjuju i sprječavaju demineralizaciju i potiču remineralizaciju tvrdih zubnih tkiva. Omogućuju remineralizaciju podležeg dentina i sprječavaju nastanak sekundarnog karijesa. Tendencija je današnje industrije dentalnih materijala stvoriti materijal koji je bioaktivan, tj. ima sposobnost otpuštanja iona potrebnih za remineralizaciju, a da

istovremeno zadovoljava visoke estetske i fizikalno-mehaničke kriterije (17).

Danas je na tržištu nekoliko vrsta materijala koji otpuštaju fluoride, a primjenjuju se u restaurativnoj dentalnoj medicini za trajne ispune. Sklonost otpuštanju fluorida ovisi o građi samog materijala, tj. njegovoj matrici, načinu stvrdnjavanja i udjelu fluorida, ali i o okolišnim čimbenicima oralnog miljea kao što su sastav i pH sline, plaka i pelikule. Veća količina iona otpušta se pri kiselim uvjetima zbog činjenice da pad pH dovodi do jačeg otapanja površine materijala. Utjecaj imaju i salivarni enzimi, primjerice salivarne hidrolaze (7).

Materijali s mogućnošću otpuštanja fluoridnih iona su stakleno ionomerni cementi (SIC), kompomeri, giomeri, te dentalni adhezivi, kompozitne smole i amalgami s dodatkom fluora (17).

Prema količini otpuštenih fluoridnih iona možemo ih podijeliti:

- materijali s visokom mogućnošću otpuštanja fluorida - konvencionalni i smolom modificirani SIC,
- materijali s umjerenom mogućnošću otpuštanja fluorida - kompomeri, giomeri,
- materijali s niskom mogućnošću otpuštanja fluorida - kompoziti i amalgami s dodatkom fluorida,
- materijali bez mogućnosti otpuštanja fluorida - kompoziti i amalgami bez dodatka fluorida (7).


Većina materijala na bazi SIC-a na krivulji dinamike otpuštanja fluorida pokazuje tzv. *burst* ili intenzivni učinak, tj. najveća količina iona otpusti se unutar prvih 24 sata, a nadalje se otpuštanje znatno smanjuje.



Slika 3. Tooth mousse (GC) i MI Plus Paste (GC)
Preuzeto: izv. prof. dr. sc. Katice Prskalo

Takvo početno veliko otpuštanje poželjno je jer će smanjiti djelovanje bakterija koje su eventualno zaostale u demineraliziranom dentinu, te potaknuti caklinu/dentin na remineralizaciju. Daljnje sniženje otpuštanja događa se jer se većina iona fluora upravo i otpusti pri otapanju stakla u poliakrilnoj kiselini. Naime, sa stvrdnjavanjem SIC-a, odnosno stvaranjem Ca i Al polikarboksilnih soli prestaje otapanje čestica stakla, a time i otpuštanje fluoridnih iona iz čestica stakla. Kasnije se kontinuirano otpuštanje nižih koncentracija objašnjava mogućnošću fluoridnih iona da difundiraju kroz pore i napukline cementa (17).

Upravo zbog činjenice da se kod svih materijala s vremenom smanjuje sposobnost otpuštanja fluorida, proizašla je i tzv. značajka *recharge*, ponovnog punjenja materijala fluoridima primijenjenim izvana, primjerice profesionalnom topikalnom fluoridacijom, ali i svakodnevnim četkanjem pastama s dodatkom fluorida. Time materijal postaje rezervoar fluoridnih iona u kvaliteti, ovisno o vrsti samog materijala, njegovoj propusnosti, učestalosti provođenja topikalne fluoridacije, te vrsti, koncentraciji i pH fluoridnog sredstva. Treba imati na umu da APF i druge zakiseljene otopine fluorida zbog niskog pH mogu uzrokovati degradaciju restauracije pa ih se iz tog razloga treba izbjegavati. Sposobnost ponovnog punjenja materijala može smanjiti pojačana viskoznost sline i postojanje pelikule, plaka na površini materijala. Razina otpuštanja iona mora se održavati između 2 - 3 µg/ml/dan kako bi remineralizacija bila učinkovita, a to se postiže upravo ponovnim punjenjem materijala fluoridima (3,

17). Značaj je otpuštanih fluorida inhibitorni utjecaj na rast i metabolizam kariogenih bakterija eventualno zaostalih u podležućem djelomično demineraliziranom dentinu. Samim time inhibirana je demineralizacija, a osiguran remineralizacijski učinak. 

LITERATURA

1. Featherstone JDB. Remineralization, the natural caries repair process - The need for new approaches. *Adv Dent Res.* 2009 Aug;21(1):4-7.
2. Featherstone JDB. Dental caries: a dynamic disease process. *Aus Dent J.* 2008 Sep; 53(3):286-91.
3. Rao A, Malhotra N. The role of remineralizing agents in dentistry: A review. *Compend Contin Educ Dent.* 2011 Jul/Aug;32(6):26-33.
4. Nicholson JW. Fluoride-releasing dental restorative materials: An update. *Balk J Dent Med.* 2014;18:60-9.
5. Šegović S, Miletić IK. Dijagnostika karijesnih lezija. *Hrvatski stomatološki vjesnik.* 2006;13(2):17-9.
6. Staničić T. Fizikalnokemijski procesi tijekom karijesne lezije: Remineralizacijski proces. In: Šutalo J, urednik. *Patologija i terapija tvrdih zubnih tkiva.* Zagreb: Naklada Zadro; 1994.171-5.
7. Wiegand A, Buchalla W, Attin T. Review on fluoride-releasing restorative materials-Fluoride release and uptake characteristics, antibacterial activity and influence on caries formation. *Dent Mater.* 2007 Mar;23(3):343-62.
8. Ellwood R, Fejerskov O, Cury JA, Clarkson B. Fluoridi u kontroli karijesa. In: Fejerskov O, Kidd E, editors. *Zubni karijes: bolest i klinički postupci.* 2. izdanje. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2011. 287-328.
9. Orešković I. Remineralizacija- da ili ne?. *Sonda.* 2004;6(10):61-3.
10. Miletić I, Baraba A, Anić I. Minimalna intervencija. *Sonda.* 2009;10(19):38-41.
11. Reynolds EC, Cai F, Shen P, Walker GD. Retention in plaque and remineralization of enamel lesions by various forms of calcium in mouthrinse or sugar-free chewing gum. *J Dent Res.* 2003;82(3):206-11.
12. Shen P, Cai F, Nowicki A, Vincent J, Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *J Dent Res.* 2001;80(12):2066-70.
13. Haghgoo R, Ahmadvand M, Moshaverinia S. Remineralizing effect of topical Novamin and nano-hydroxyapatite on caries-like lesions in primary teeth. *J Contemp Dent Pract.* 2016 Aug 1;17(8):645-9.
14. Jurić H. Karijes preventivna sredstva (II dio). *Hrvatski stomatološki vjesnik.* 2003;3:11-4.
15. Jurmanović D, Prebeg D, Pavelić B. Primjena ozona u stomatologiji (I.dio). *Sonda.* 2009;10(19):88-91.
16. Jurmanović D, Prebeg D, Pavelić B. Primjena ozona u stomatologiji (II.dio). *Sonda.* 2010;11(20):87-90.
17. Vrček D, Mehičić GP, Verzak Ž, Vrček J, Matijević J, Grget KR. Otpuštanje fluorida iz materijala za nadoknadu tvrdih zubnih tkiva. *Acta Stomatol Croat.* 2013;47(2):111-9.