



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

**FACTORES SALIVALES DE DEFENSA
NO INMUNOGLOBULINICOS**
Artículo de Revisión Bibliográfica

Luis José Battellino V. *

Resumen

Este trabajo describe y analiza los principales factores antimicrobianos no inmunoglobulínicos de la saliva, su función biológica, interacciones y relación con diversas situaciones fisiológicas y patológicas que pueden presentarse en la cavidad bucal. Finalmente, se reseñan algunas aplicaciones clínicoterapéuticas de estos factores, destacando la necesidad de nuevas investigaciones destinadas a probar otros tratamientos que contribuyan a incrementar la efectividad de los sistemas innatos de defensa.

Palabras clave: salud bucodental, saliva, sistemas de defensa, factores antimicrobianos.

Summary

These paper describes and analyzes the main non-immunoglobulinic antimicrobial factors in human saliva, their biological function, interactions and relations with the different physiological and pathological situations that may occur in the oral cavity. Finally, it mentions some of these systems clinic-therapeutic applications, putting emphasis on the need of new investigations, whose aim should be to try other forms of treatments that contribute to improve the innate defense system effectiveness.

Key Words: oral health, saliva, defense systems, antimicrobial factors.

* Bioquímico, Doctor en Bioquímica, Cátedra de Química y Física Biológicas de la Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba. (Córdoba, Argentina).

INTRODUCCION

Como ocurre con muchas otras afecciones humanas, las enfermedades bucodentales son de etiología multifactorial o multicausal, resultantes de la interacción de tres grupos de factores, cada uno de ellos necesario pero no suficiente: factores dependientes del huésped (estado funcional de los tejidos bucales, velocidad de flujo y composición de la saliva), factores patógenos de agresión al huésped (agentes mecánicos, físicos, químicos y biológicos) y factores del ambiente local y general (sustratos bacterianos). La enfermedad se presentará como resultado de la existencia de tejidos susceptibles en el huésped, agentes patógenos suficientemente agresivos y condiciones del medio aptas para que actúen tales factores nocivos.

En razón de la multiplicidad de factores intervinientes, el proceso salud-enfermedad bucodental es dinámico, por lo que en una misma persona pueden alternar períodos de agresión al huésped con otros de detención o regresión del daño. Debido a ello es que existen etapas de la vida en las que hay mayor predisposición para el desarrollo de caries (alrededor de los 6, 15 y 60 años), mientras que en otros períodos la enfermedad es menos frecuente y/o de avance lento.

Si bien la mayoría de las personas presentan una tendencia media a padecer enfermedad bucodental, existen dos comportamientos extremos y opuestos que ocurren en una baja proporción de individuos. Por un lado, existen personas en las que, por encontrarse fuertemente alterado el equilibrio entre los factores de ataque y los de defensa, presentan una excepcional susceptibilidad ante los agentes perniciosos, de modo que la probabilidad de enfermar es mayor que en el resto de la población; estas personas constituyen el grupo de alto riesgo. Respecto a la caries dental, son especialmente vulnerables aquellos individuos en los que ha ocurrido una marcada reducción del flujo salival, que poseen una microflora bucal con alta proporción de gérmenes cariogénos y/o que realizan una elevada y frecuente ingesta de azúcares. Por el contrario, existen individuos con inmunidad para enfermar, a pesar de que poseen los hábitos alimentarios e higiénicos comunes al resto de la población. En el caso particular de la caries dental, tal estado puede deberse a la morfología dentaria, a la calidad de la microflora bucal, a la actividad de factores salivales de defensa, o a una combinación de éstos y otros factores dependientes del huésped (1-5).

De lo expresado anteriormente puede inferirse que, para lograr que las políticas sanitarias se apliquen con criterios de eficiencia y equidad, es preciso conocer el grado de susceptibilidad que tienen las personas y los grupos poblacionales a los que ellas pertenecen (6-10). Por lo tanto, la puesta en práctica de programas preventivos indiscriminados, donde se trata de proveer atención a sectores completos de la población, son ineficientes y antieconómicos, por cuanto dedican una cantidad sustancial de tiempo y recursos para proteger personas que no lo necesitan, mientras que los grupos que tienen las

necesidades mayores, y consecuentemente se beneficiarían más de un programa intensivo y selectivo, no pueden recibirlo por ser insuficientes los recursos disponibles.

Como la ocurrencia de enfermedades bucodentales exige de la participación simultánea de los tres grupos de factores (agentes patógenos suficientemente agresores, susceptibilidad del huésped y condiciones adecuadas del ambiente), resulta sumamente útil el conocimiento de las características primordiales de cada uno de ellos. Es propósito de este artículo la descripción de las principales propiedades, funciones e interacciones de algunos factores no inmunoglobulínicos de defensa de la saliva humana y su relación con situaciones fisiológicas y patológicas.

SISTEMAS SALIVALES DE DEFENSA

La saliva completa, total o mixta, es una compleja mezcla de líquidos, cuya composición depende de la velocidad de flujo, contribución que realiza cada tipo de glándula, dieta, naturaleza y duración de los estímulos, etc., y a la que le competen funciones tales como limpieza físico-mecánica de la cavidad bucal, recubrimiento de los tejidos blandos y duros de la boca, regulación del equilibrio calcio-fosfato, humectación gustativa, formación del bolo alimenticio, iniciación de la hidrólisis del almidón, control del equilibrio ácido-base y defensa contra la microflora patógena y diversos agentes químicos nocivos para el huésped (11).

La saliva total contiene un importante número de factores antimicrobianos, provenientes de la sangre o elaborados por las glándulas salivales. Todos ellos son de naturaleza proteica, y comúnmente se clasifican en dos categorías principales: factores no inmunoglobulínicos (o innatos) y factores inmunoglobulínicos (o adquiridos), cuyos componentes fundamentales se alistan en la Tabla 1 (12-14).

Algunos factores antimicrobianos tienen un origen único (Ig A \dagger , sialoperoxidasa y polipéptidos ricos en histidina), mientras que otros (lisozima, lactoferrina e Ig M) provienen de diferentes fuentes (15, 16). La concentración de estos factores de defensa varía de persona a persona, de acuerdo a la velocidad de flujo salival y el estado funcional de la gíngiva (17-19).

- **Factores no inmunoglobulínicos (innatos)** Pertenecen a esta categoría un grupo de proteínas antibacterianas inespecíficas, tales como Lisozima, Lactoferrina, Sialoperoxidasa y Mieloperoxidasa, las cuales también forman parte de muchas otras secreciones externas.
- **Lisozima (Lz).** Proviene de las glándulas mucosas y de los leucocitos polimorfonucleares. Tiene a su cargo catalizar la degradación de los peptidoglucanos de las paredes celulares de ciertas especies bacterianas, y del ácido lipoteicoico, un compuesto por medio del cual los microorganismos pueden unirse a las células mucosas y a la hidroxiapatita.

Tabla 1 PRINCIPALES FACTORES ANTIMICROBIANOS DE LA SALIVA HUMANA.

- **Factores no inmunoglobulínicos (innatos)**
 - a) Lisozima (Lz)
 - b) Lactoferrina (Lf)
 - c) Proteínas con función aglutinante y detergente (PAD)
 - d) Sistema peroxidasa salival (SPS)
 - e) Sistema mieloperoxidasa (SMP)
- **Factores inmunoglobulínicos (adquiridos)**
 - f) Ig A secretoria (Ig A \dagger)
 - g) Ig G
 - h) Ig M

• **Lactoferrina (Lf).** Es una glucoproteína con capacidad para asociarse a los iones férricos, esenciales para la sobrevivencia y el crecimiento bacteriano. Se encuentra en las secreciones de todas las glándulas exocrinas (20), y también en glándulas parótidas y submandibulares (21). Como se vierte a la saliva en un estado de insaturación por su contenido de hierro (menos de dos átomos por molécula), en la cavidad bucal actúa sustrayendo iones de dicho metal, con el consiguiente menoscabo para la actividad metabólica y desarrollo de la población bacteriana que depende de este nutriente. La actividad antimicrobiana de Lf ha sido demostrada ante numerosas especies, entre ellas *S. mutans* (22, 23).

Como puede ligarse a inmunoglobulinas que se ubican adyacentes a las superficies celulares, produce un efecto antibacteriano localizado. Este mecanismo adicional de defensa constituye una forma de evolución del sistema secretor, y mediante él los factores no inmunoglobulínicos contribuyen a mantener la población microbiana confinada en las superficies mucosas en niveles compatibles con la salud bucal. Existen gérmenes que, por un mecanismo de adaptación, pueden resistir la acción de estas proteínas antimicrobianas. La renovación del epitelio bucal (vida media de 1-3 días) contribuye a la eliminación de la microflora adherida a las mucosas.

• **Proteínas con función aglutinante y detergente (PAD).** Algunas proteínas catiónicas provocan la agregación de bacterias intrabucales y bloquean su adhesión a la película adquirida, al unirse a la superficie celular de dichos microorganismos. La degradación de estas proteínas por la acción hidrolítica de proteasas bacterianas, posibilita la colonización de la película dental.

Otras proteínas, particularmente del tipo de las fosfoproteínas, contienen moléculas

anfipáticas, con un extremo muy polar y otro hidrofóbico. Por ello poseen gran afinidad por hidroxiapatita y actúan como detergentes débiles, provocando la remoción de gérmenes localizados de la superficie de los dientes y mucosas. Tienen una vida muy corta, ya que las proteasas bacterianas producen su rápida degradación.

• **Sistema de peroxidasa salival (SPS).** Protege al huésped produciendo compuestos que regulan el metabolismo y crecimiento bacteriano, a la vez que previene la acumulación tóxica de peróxido de hidrógeno e inactiva sustancias con actividad mutagénica y carcinógena. Está constituido por la enzima sialoperoxidasa (SP), peróxido de hidrógeno (PH) e iones tiocianato (TC), todos constituyentes habituales de la saliva (24, 25-28). El componente que limita la actividad del SPS es PH (29-31), aunque la velocidad de reacción se hace dependiente de la concentración de TC cuando la cantidad de PH es saturante para la enzima (31).

La SP es secretada por las glándulas salivales (32, 33), y por su semejanza química e inmunológica con la peroxidasa de la leche bovina ha sido denominada impropriamente "lactoperoxidasa". El PH se origina a partir del oxígeno molecular por acción reductora de leucocitos (34, 35) o de bacterias nativas que se encuentran en saliva (36, 37) y mediante la descomposición enzimática del piruvato por microorganismos que colonizan las membranas mucosas, especialmente lactobacilos y estreptococos (entre otros *S. mutans*, *S. mitis* y *S. sanguis*) (38-42), en tanto el ion TC proviene de la sangre, después de ser concentrado por las glándulas salivales, debido a lo cual sus niveles en saliva son generalmente altos, sobre todo en varones que tienen el hábito de fumar (43, 44). Además de constituir el sustrato de SP, el TC estabiliza a la enzima y se actúa como inhibidor competitivo, acción que comparte el PH (45).

La SP cataliza la oxidación del TC por el PH, de acuerdo a la reacción:



con lo cual desempeña una doble función: a) promover la formación de **hipotiocianito [HTC]** y **ácido hipotiocianoso [AHTC]**, dos principios que resultan inocuos para los tejidos bucales pero que poseen actividad microbiana frente a diferentes microorganismos Gram+ y Gram- (46, 47), y b) acelerar la eliminación del PH, una especie fuertemente citotóxica. A pH neutro, HTC representa alrededor del 90% del producto resultante de la oxidación del TC (48), correspondiendo el resto al AHTC y a otros principios formados a partir del HTC por acción de SP (49-51). La SP puede catalizar la oxidación de otros aniones cuando el TC está ausente o en muy bajas concentraciones en el sistema de reacción, y actuar como una catalasa descomponiendo el PH.

La máxima actividad de SP se alcanza en un rango de pH de 5 a 7. A pH neutro, el principal producto es HTC, en tanto que a pH más bajo está favorecida la formación de AHTC. Debido a su escasa ionización, AHTC se encuentra mayoritariamente como moléculas sin carga eléctrica, y por ello resulta de más fácil ingreso a la célula bacteriana, de modo que la actividad antimicrobiana de SPS es mayor en medio ácido. Por consi-

guiente, cuando la fermentación de azúcares origina ácidos a nivel de la placa dental, la acumulación de AHTC tiende a prevenir el efecto desmineralizante de los microorganismos cariogénos (52).

La acción antibacteriana de HTC-AHTC resulta de la inactivación de enzimas claves de la glucólisis (53-55), inhabilitando a los microorganismos sensibles para producir ácidos. Además, deprimen el sistema de transporte de azúcares (56) y aminoácidos (57), y lesionan la membrana de la célula bacteriana con la consiguiente pérdida de iones potasio (58) y ruptura del gradiente electroquímico (59).

El HTC es un componente habitual de la saliva (48, 60, 61), pero no lo forman las bacterias ni los leucocitos bucales (60). Su concentración en saliva usualmente oscila entre 20 y 40 mmoles/L. Los niveles de HTC en saliva estimulada son de 4 a 10 veces más bajos que en condiciones de reposo. Además del efecto de dilución provocado por el aumento del volumen minuto, la estimulación ocasiona una caída en la concentración de PH e incrementa la cantidad de compuestos reductores secretados en la saliva, los cuales consumen HTC a medida que éste se va formando. Por ello, aunque la concentración de TC y la actividad de SP aumentan (31, 62, 63), el SPS pierde capacidad antibacteriana en la saliva estimulada (19).

El HTC localizado en placa bacteriana resulta tanto de la acción de la SP que se encuentra unida a la superficie del esmalte en forma catalíticamente activa (64-66), como de la mieloperoxidasa (ver más adelante) liberada por los leucocitos polimorfonucleares. Debido a ello, las placas dentales envejecidas poseen mayor actividad peroxidásica que las placas jóvenes, ya que la inflamación gingival que se produce provoca la acumulación de leucocitos neutrófilos (67).

La incubación anaeróbica de la saliva incrementa su contenido de HTC, en correlación con la producción de PH (28), alcanzándose concentraciones que son suficientes para inhibir parcialmente la producción de ácido láctico por las bacterias de la saliva y de la placa dental (27, 68). La producción in vitro de HTC disminuye al incorporar al sistema especies químicas que compiten con TC (por ejemplo I-), o que interfieren la producción de PH (por ejemplo F-). El mismo efecto producen diversos azúcares (sacarosa, glucosa, fructosa, manosa); en cambio, los polialcoholes derivados de pentosas y hexosas, como manitol, sorbitol y xilitol, no poseen actividad inhibitoria (48).

La sensibilidad de los microorganismos a la acción antibacteriana de HTC-AHTC, y por ende la concentración inhibitoria mínima, difiere de una especie a otra (24). Las bacterias que poseen catalasa son comúnmente resistentes a la acción inhibitoria del SPS (28), debido a que dicha enzima produce la descomposición del PH, y en consecuencia no pueden formarse HTC-AHTC a partir del TC. Cuando las bacterias crecen en un medio enriquecido en aminoácidos y péptidos azufrados, acumulan importantes cantidades de compuestos sulfhidrilados (69), de modo que desciende el potencial redox intracelular y con ello aumenta su resistencia a la inhibición por HTC-AHTC (24, 70, 71).

El grado de susceptibilidad a HTC-AHTC se correlaciona negativamente con la ca-

pacidad de los microorganismos de producir PH. Paradójicamente, aquellos gérmenes formadores de PH poseen mayor tolerancia que los no productores (55, 72), de modo que la generación de HTC-AHTC puede representar una ventaja para estreptococos y lactobacilos, ya que estos gérmenes son más resistentes que otros (48). A bajas concentraciones de HTC-AHTC, las bacterias más sensibles detienen su actividad metabólica, dejan de crecer y pueden resultar destruidas, en tanto que las formas resistentes continúan metabolizando normalmente nutrientes y con ello mantienen la producción de PH. Cuando la concentración de dichos factores antimicrobianos alcanza niveles críticos, las especies resistentes resultan inhibidas, con lo cual cesa la formación de PH, y con ello pueden recuperarse los microorganismos que resultaron precozmente afectados. A partir de allí se inicia un nuevo ciclo de reacciones (55).

Entre los microorganismos que resultan afectados por HTC-AHTC figuran estreptococos (28, 55, 73-77), lactobacilos y actinomicetes (72), algunas de cuyas especies están asociadas a diversas afecciones bucodentales (caries dental, enfermedades periodontales). Cuando este efecto se produce sobre estreptococos, la inhibición de la glucólisis bacteriana previene la acumulación de piruvato, el principal precursor del PH. El *S. mutans* es sumamente sensible al efecto antibacteriano de HTC-AHTC, e incubado en medio ácido resulta totalmente reprimido a una concentración tan baja como 20 mM (78), la cual representa el nivel límite inferior que corrientemente existe en la saliva (79). Por acción de HTC-AHTC, el *S. mutans* reduce drásticamente el crecimiento, captación de glucosa y producción de ácidos (24, 28, 55, 75), si bien estos efectos inhibitorios son reversibles, puesto que cuando la concentración de HTC disminuye a consecuencia de la dilución del medio y del aumento de pH (como ocurriría fisiológicamente en la cavidad bucal por acción de la saliva), dicho microorganismo se recupera rápidamente. Esta capacidad de reactivación es dependiente del pH, alcanzando su máxima velocidad en condiciones de neutralidad, para descender luego a medida que el medio se acidifica. En consecuencia, en las situaciones de acidez que son necesarias para que se produzca la disolución del esmalte dentario, la recuperación del *S. mutans* es muy lenta.

In vitro, la exposición de *S. mutans* a altas concentraciones de azúcares produce un aumento significativo en la concentración de HTC necesaria para inhibir su crecimiento (24). Por otro lado, diversos estudios clínicos controlados han revelado que distintos glúcidos neutros, entre ellos la sacarosa, interfieren la producción de HTC, mientras que polialcoholes y aminoazúcares actúan como inductores de la síntesis de dicho oxidante (30, 79, 80). Por su parte, los enjuagatorios con xilitol, y en menor grado con ciclamato, producen un incremento en la generación de HTC, probablemente como resultado de la activación de SP (67). De lo anterior puede inferirse que la acción odontopática de monosacáridos y disacáridos no sólo es consecuencia de que promueven la colonización de las superficies bucales y la formación de ácidos (81, 82), sino también por la interferencia con la actividad antimicrobiana dependiente del SPS (48).

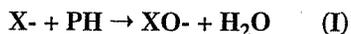
El efecto antibacteriano del SPS tiene una fuerte influencia sobre la ecología bucal.

En *S. mutans*, la glucólisis resulta inhibida por concentraciones de HTC mucho más bajas que las indispensables para afectar la actividad fermentativa de *S. mitis* y *S. sanguis*, dado que estas dos últimas especies poseen sistemas enzimáticos capaces de reducir al HTC. Por esta razón, *S. mitis* y *S. sanguis* colonizan las zonas superficiales de las mucosas y la capa externa de la placa dental, donde el contenido de HTC es alto, en tanto que *S. mutans* se localiza en las capas profundas de la placa, próximas al esmalte.

Aún a concentraciones muy altas, el HTC no produce alteraciones del ADN nuclear, y por lo tanto carece de actividad mutagénica sobre las células microbianas, de mamíferos y humanos. Estudios realizados en cultivos de fibroblastos gingivales revelaron que la incorporación de TC y SP no ocasiona cambios en la velocidad de síntesis del ADN; contrariamente a ello, el PH resultó sumamente tóxico para este tipo de células, incluso a muy bajas concentraciones. Dicho efecto puede suprimirse incorporando TC y SP al medio, lo que probaría que, además de su actividad antimicrobiana, el SPS protege a las células humanas de la intoxicación por PH. Sin embargo, en presencia de catecoles, el SPS produce quinonas activas que inducen el agregado de proteínas salivales, ocasionando reacción inflamatoria a nivel gingival (67).

El SPS desarrolla otras acciones beneficiosas para el sistema estomatognático. Protege proteínas biológicamente activas, en particular glucoproteínas, de la acción lesiva del PH y de los radicales derivados del O₂, previniendo que por un efecto oxidativo pierdan el ácido siálico y con ello quede anulada la capacidad aglutinante que posee la saliva (83). Además, puede bloquear la formación de nitrosaminas, o de degradar los productos originados por la descomposición térmica de diversas proteínas y aminoácidos, todos ellos dotados de actividad mutagénica (84-86). Finalmente, la oxidación de TC, un potente catalizador en los reacciones de formación de nitrosaminas (83), evita que la mucosa bucal quede expuesta a esos compuestos cancerígenos.

• **Sistema de mieloperoxidasa (SMP).** La SP no es la única peroxidasa presente en saliva. La citólisis de los leucocitos polimorfonucleares provenientes del líquido crevicular gingival deja en libertad a la mieloperoxidasa (MP), una enzima capaz de catalizar las siguientes reacciones (87):



La reacción (I) consiste en la oxidación de iones haluro (X = cloruro, bromuro, yoduro, pero no fluoruro), mientras que la reacción (II) es similar a la que cataliza SP. Si X⁻ es el ion cloruro, el hipoclorito que se forma es aún más tóxico que el PH, tanto para las células bacterianas como las del huésped (88, 89). En saliva, las concentraciones de X⁻ son mucho menores que las de TC, de manera que MP utiliza preferentemente a este ion como sustrato (90), y de tal modo no sólo previene la formación de hipoclorito sino que contribuye con SP en la formación de HTC. En cambio, en la placa dental la actividad de MP se desarrolla principalmente frente a iones cloruro, por lo que pueden originarse importantes cantidades de hipoclorito (91).

VARIACIONES FISIOLÓGICAS Y PATOLÓGICAS EN LOS NIVELES SALIVALES DE FACTORES NO INMUNOGLOBULÍNICOS DE DEFENSA

Como consecuencia de interacciones que se establecen entre distintos factores salivales de defensa y por la diversidad de diseños y métodos utilizados, la información disponible acerca de cambios cuali-cuantitativos tanto fisiológicos como patológicos presenta cierto grado de controversia. Según Mandel et al (92), los niveles salivales de Lz y SP en lactantes de 1-4 meses son 2-3 veces más altos que en adultos. Por su parte, Tenovuo et al (93) comunicaron que, con las excepciones de Lf y MP, los factores salivales de defensa no inmunoglobulínicos alcanzan las concentraciones correspondientes al adulto durante la primera infancia, cuando aún el sistema productor de anticuerpos es inmaduro. No existen importantes diferencias intersexo en ninguno de dichos parámetros salivales. Como la erupción de los dientes temporarios provoca la inflamación de las encías, lo cual facilita el acceso a la cavidad bucal de materiales de procedencia sanguínea, el contenido de algunos factores antimicrobianos difiere entre niños predestados y dentados. Las concentraciones de Lz, Lf, SP y MP aumentan durante el llanto, probablemente por contaminación de la saliva con secreciones nasales y lacrimales, ambas muy ricas en dichos componentes (94-96), pero no se modifican TC, HTC y amilasa.

En los ancianos dentados, el contenido salival de factores inmunoglobulínicos y no inmunoglobulínicos se mantiene en los mismos niveles que en las personas jóvenes (97, 98). El desdentamiento es causa de un significativo descenso de Lf, MP e IgG (98), mientras que el uso de prótesis dentales completas, en tanto no afecte la velocidad de flujo salival, carece de efecto sobre el contenido de factores de defensa (99). El hecho de que exista una correlación negativa entre la velocidad de flujo salival y la concentración de factores antimicrobianos (98, 100, 101), implican que la reducción del volumen minuto provoca una caída en la capacidad de defensa de la saliva. Esta asociación es importante en las personas de edad avanzada, en las cuales las diversas afecciones que padecen y la medicación múltiple que reciben puede inducir hiposalivación (102).

Por cuanto los factores antimicrobianos pueden limitar el crecimiento de *S. mutans* y de otros gérmenes patógenos, potencialmente poseen la capacidad de conferir resistencia contra la caries dental y diversas afecciones bucales. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones no han podido detectar diferencias cuali o cuantitativas en el contenido de agentes de defensa entre personas sanas y con enfermedades bucodentales. Esta aparente paradoja podría explicarse de varias maneras. En primer lugar, la mayoría de las afecciones del sistema estomatognático se inician mucho antes que sean detectadas, de modo que la concentración de los factores antimicrobianos una vez instalada la enfermedad no necesariamente es equivalente a las de aquel momento. En segundo lugar, el contenido de cualquier agente de defensa no constituye una fiel expresión de la capacidad de formación que posee la saliva o las células que la originaron, sino más bien el estado

del balance entre los fenómenos de síntesis y degradación o consumo, a causa de reacciones con sustancias del medio bucal, incluyendo componentes propios de la saliva, restos alimenticios, bacterias y células descamadas provenientes del huésped. Finalmente, las interacciones que se establecen entre los factores antimicrobianos hacen que la capacidad de defensa para una determinada enfermedad no dependa de ningún factor en particular, sino del conjunto de ellos. Ejemplo de tales interacciones han sido descritas entre Lz, Lf o SP y anticuerpos del tipo de IgA (103-106), Lz y Lf (107) o SP (108). A su vez, HTC puede potenciar la actividad antimicrobiana de Lz. Aún cuando no han sido esclarecidos totalmente los mecanismos de tales fenómenos, existen indicios de que los factores que interaccionan con SP actúan estabilizando a la enzima (105, 109), con lo cual aumentan su actividad antimicrobiana. La existencia de tales interacciones pueden explicar porqué, en los individuos con caries, no ha podido demostrarse correlación entre ningún factor de defensa en particular y la cantidad de *S. mutans* recontados en saliva. La Tabla 2 resume la información más relevante acerca de los niveles salivales de los factores antimicrobianos innatos en diversas afecciones bucodentales.

Tabla 2 RELACION ENTRE FACTORES ANTIMICROBIANOS NO INMUNOGLOBULINICOS DE SALIVA HUMANA Y LA PREVALENCIA DE ENFERMEDADES BUCODENTALES

Enfermedad	Factor	Relación con la enfermedad	Referencia
• Caries	* Lz	Ninguna correlación	110-113
		Correlación negativa	114
	* Lf	Ninguna correlación	115
	* SPS	Ninguna correlación	115-117
		Correlación negativa	118, 119
		Correlación positiva	120
• Gingivitis	* Lz	Correlación negativa	121
		Correlación positiva	115
	* Lf	Correlación positiva	122
	* SPS	Correlación negativa	122
		Correlación positiva	119
• Enfermedad periodontal	* Lz	Correlación negativa	123
• Parotiditis	* Lf	Correlación positiva	124
• Estomatitis	* Lz	Correlación positiva	125

APLICACIONES CLINICO-TERAPEUTICAS

Por cuanto el estado salud-enfermedad del sistema estomatognático depende de la interacción entre los factores de agresión al huésped, los que confieren a éste capacidad defensiva y los dependientes del ambiente, los procesos odontopáticos pueden prevenirse o atenuarse aplicando procedimientos que sean aptos para modificar favorablemente uno o varios de dichos grupos de factores: reduciendo la actividad del agente patógeno, aumentando la resistencia del huésped y/o creando condiciones del medio que resulten inadecuadas para el agresor o propicias a los sistemas de defensa. De ello se infiere que el aumento en su concentración, ya sea adicionando el producto preformado o los precursores, incrementaría la actividad antimicrobiana y, en consecuencia, mejoraría la resistencia para enfermedades bucodentales de origen infeccioso.

Conociendo que el PH es el factor limitante en la producción de HTC-AHTC, se ha intentado mejorar la actividad antimicrobiana del SPS mediante la aplicación de pastas y enjuagatorios bucales generadoras de aquél, con resultados no siempre satisfactorios. En tanto algunos estudios han demostrado que el empleo de estas preparaciones peroxidogénicas provoca un significativo descenso en la incidencia de caries y de inflamación gingival, (126-128), otras investigaciones no pudieron establecer diferencias significativas entre los grupos experimentales y de control (129, 130). Quizás los resultados más alentadores fueron logrados en el tratamiento de las aftas, donde se comprobó que la aplicación de pastas peroxidogénicas elaboradas a base de amiloglucosidasa y glucosa-oxidasa produce importante mejoría en los síntomas clínicos (131). Algunas personas, a consecuencia de resistencia microbiana, presentan lesiones de aftas recidivantes y resultan refractarias a ese tratamiento. La complementación de la pasta peroxidogénica con 8-hidroxiquinolina y sulfato de cinc resulta efectiva para lograr la remisión de tales afecciones recidivantes (131). Pese a que el sistema de sialoperoxidasa ha demostrado actividad antimicrobiana frente a *Cándida albicans* (131), no se ha comunicado aún la aplicación clínica de este hallazgo.

Recientes investigaciones desarrolladas por nuestro equipo sobre una muestra de estudiantes de nuevo ingreso a la Facultad de Odontología (UNC) destinada a evaluar los efectos con enjuagatorios bucales a base de sustitutos del azúcar, fluoruro y removedores de placa, revelan que:

1. El tratamiento con xilitol, sorbitol, manitol, sacarina, ciclamato, aspartamo o agua de canilla no modifica significativamente los niveles de peroxidasa, HTC e IgA secretoria.
2. La aplicación de soluciones fluoruradas en dosis terapéuticas incrementa significativamente las concentraciones de HTC y la actividad peroxidásica, independientemente de la velocidad de flujo.
3. El tratamiento con NaF 0,1% aumenta la capacidad de la saliva para generar HTC in vitro.

Los resultados muestran que, además de los efectos ya conocidos, el fluoruro posee actividad anticaries activando al sistema de peroxidasa salival y promoviendo la formación de HTC.

Bibliografía

1. LEVERETT D.H., FEATHERSTONE J.D.B., PROSKIN H.M. et al. Caries risk assessment by a cross-sectional discrimination model. *J Dent Res* 1993; 72: 529-537 y 538-543.
2. GRAVES R.C., DISNEY J.A., BECK J.D. et al. The University of North Carolina risk assessment study: caries increment of misclassified children. *Community Dent Oral Epidemiol* 1992; 20: 169-174.
3. YANKILEVICH E.R.L.M. DE, CATTONI S.T.D. DE, CORNEJO L.S., BATELLINO L.J. Distribución de la caries dental en niños preescolares en una región urbana, Argentina, 1992. *Rev Saúde Públ* 1993; 27: 436-444.
4. CATTONI S.T.D. DE, YANKILEVICH E.R.L.M. DE, CORNEJO L.S. et al. Diferenciales socioeconómicos en la prevalencia de caries dental en escolares adolescentes de nivel secundario (13-17 años) de la Ciudad de Córdoba, Argentina. *Cuad Med Soc (Rosario)* 1992; 62: 25-34.
5. VERRIPS G.H., FRENCKEN J.E., HALSBEEK H. et al. Risk indicators and potential risk factors for caries in 5-year-olds of different ethnic groups in Amsterdam. *Community Dent Oral Epidemiol* 1992; 20: 256-260.
6. ROSE G. Individuos enfermos y poblaciones enfermas. *Bol Epidemiol (OPS)* 1985; 6: 1-3.
7. SARUÉ E., BERTONI N., DÍAZ A.G., SERRANO C.V. El concepto de riesgo y el cuidado de la salud. CLAP, Publicación científica N° 1007, Montevideo, Uruguay, 1984.
8. PLAUT R. Análisis de riesgo. Alcance y limitaciones para el administrador de salud. *Bol of Sanit Panam* 1984; 96: 296-306.
9. BACKETT M., DEVIES M., PETROS-BARVAZLAN A. El concepto de riesgo en la asistencia sanitaria. Cuadernos de Salud Pública N° 76, OMS, Washington, 1985.
10. BATELLINO L.J. La estrategia de enfoque de riesgo en las actividades de investigación y en la planificación en salud pública. *Acta Bioquim Clin Latinoamer* 1993; 27: 471-485.
11. EDGAR W.M. Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J* 1992; 172: 305-312.
12. MANDEL I.D., ELLISON S.A. The biological significance of the non-immunoglobulin defense factors. In: *The lactoperoxidase system: chemistry and biological significance* (Pruitt K.M., Tenovuo J eds). New York, Marcel Dekker, 1985, pp. 1-14.
13. BRANDTZAEG P. The oral secretory immune system with special emphasis on its relation to dental caries. *Proc Finn Dent Soc* 1983; 79: 71-84.
14. TENOVUO J., GRAHM E., LEHTONEN O.O. et al. Antimicrobial factors in saliva: ontogeny an relation to oral health. *J Dent Res* 1987; 66: 475-479.
15. CHALLACOMBE S.J., RUSSELL M.W., HAWKES J.E. et al. Passage of immunoglobulins from plasma to the oral cavity in rhesus monkeys. *Immunology* 1978; 35: 923-931.
16. KOWOLIK M.J., GRANT M. Myeloperoxidase activity in human gingival crevicular neutrophils. *Arch Oral Biol* 1983; 29: 293-295.
17. DIPAOLA C., MANDEL I.D. Lactoferrin concentration in human parotid saliva as measured by an enzyme linked immuno-sorbent assay (ELISA). *J Dent Res* 1980; 59: 1463-1465.
18. LAMBERTS B.L., PRUITT K.M., PEDERSON E.D., GOLDING M.P. Comparison of salivary peroxidase system components in caries-free and caries-active recruits. *Caries Res* 1984; 18: 488-494.
19. TENOVUO J., PRUITT K.M., THOMAS E.L. Peroxidase antimicrobial system of human saliva: hypothiocyanite levels in resting and stimulated saliva. *J Dent Res* 1982; 61: 982-985.
20. MASSON P., HEREMANS J.F., DIVE C. An iron binding protein common to many external secretions. *Clin Chim Acta* 1966; 14: 735-739.
21. TOURVILLE D.R., ALDER R.H., BIENENSTOCK J., TOMASI T.B. The human secretory immunoglobulin system: immunohistochemical localization of gamma A secretory piece and lactoferrin in normal tissues. *J Exp Med* 1969; 129: 411-429.
22. COLE M.F., ARNOLD R.R., MESTECKY J et al. Studies with human lactoferrin and S. mutans. In: *Microbial aspects of dental caries* (Stiles H.M., Loesche W.J., O'Brien T.C. eds), Washington: Information Retrieval, 1976, pp. 359-373.
23. BRANDTZARG P. Human secretory immunoglobulins concentrations of parotid Ig A and other secretory proteins in relation to the rate of flow and duration of secretory stimulus. *Arch Oral Biol* 1971; 16: 1295-1310.
24. GERMAINE R.R., TELLEFSON L.M. Effect of hu-

- man saliva on glucose uptake by *Streptococcus mutans* and other oral microorganisms. *Infect Immun* 1981; 31: 598-607.
25. HAMON C.B., KLEBANOFF S.J. A peroxidase-mediated *Streptococcus mitis* dependent antimicrobial system in saliva. *J Exp Med* 1973; 137: 438-450.
 26. TENOVUO J., VALTAKOSKI J., KNUUTTILA M.L.E. Antibacterial activity of lactoperoxidase absorbed by human salivary sediment and hydroxyapatite. *Caries Res* 1977; 11: 257-262.
 27. TENOVUO J., ANTONEN T. Peroxidase-catalyzed hypothiocyanite production in human salivary sediment in relation to oral health. *Caries Res* 1980; 14: 269-275.
 28. TENOVUO J., MANSSON-RAHEMTULLA R., PRUITT K.M., ARNOLD R. Inhibition of dental plaque acid production by the salivary lactoperoxidase antimicrobial system. *Infect Immun* 1981; 34: 208-214.
 29. HOOGENDOORN H. The effect of lactoperoxidase-thiocyanatehydrogen peroxide on the metabolism of cariogenic microorganism in vitro and in oral cavity. Mouton, Den Haag, The Netherlands, 1974.
 30. THOMAS F.L., BATES K.P., JEFFERSON M.M. Peroxidase antimicrobial system of human saliva: requirements for accumulation of hypothiocyanite. *J Dent Res* 1981; 60: 780-796.
 31. PRUITT K.M., TENOVUO J., FLEMING W., ADAMSON M. Limiting factors for the generation of hypothiocyanite ion, an antimicrobial agent, in human saliva. *Caries Res* 1982; 16: 315-323.
 32. MORRISON M., ALLEN P.Z., BRIGHT J., JAYASINGHE W. Lactoperoxidase. V. Identification and isolation of lactoperoxidase from salivary gland. *Arch Biochem Biophys* 1965; 111: 126-133.
 33. REVIS G.T. Immunoelectrophoretic identification of peroxidase in human parotida saliva. *Arch Oral Biol* 1977; 22: 155-158.
 34. CALONIUS, P.E.B. The leukocyte count in saliva. *Oral Surg, Oral Path, Oral Med* 1958; 11: 43-46.
 35. ROOT R.K., METCALF J., OSHINO N., Chance B. H₂O₂ release from human granulocytes during phagocytosis. I. Documentation, quantitation and some regulating factors. *J Clin Invest* 1975; 55: 945-955.
 36. KRAUS F.W., NICKERSON J.F., PERRY W.I., WALKER A.P. Peroxide and peroxidogenic bacteria in saliva. *J Bacteriol* 1957; 73: 727-735.
 37. MANDEL G.L., HOOK E.W. Leukocyte bactericidal activity in chronic granuloma disease: correlation of bacterial hydrogen peroxide production and susceptibility to intracellular killing. *J Bacteriol* 1969; 100: 531-532.
 38. THOMAS E.L., PERA K.A., SMITH K.W., CHWANG A.K. Inhibition of *Streptococcus mutans* by the lactoperoxidase antimicrobial system. *Infect Immun* 1983; 39: 767-778.
 39. CARLSSON J., EDLUND M-K.B. Pyruvate oxidase in *Streptococcus sanguis* under various growth conditions. *Oral Microbiol Immunol* 1987; 2: 10-17.
 40. CARLSSON J. Pyruvate oxidase activity dependent of thiamine pyrophosphate, flavin adenine dinucleotide and ortho-phosphate in *Streptococcus sanguis*. *FEMS Microbiol Lett* 1985; 25, 53.
 41. CARLSSON J., EDLUND M-B.K., LUNDMARK S.K.E. Characteristics of a hydrogen peroxide-forming pyruvate oxidase from *Streptococcus sanguis*. *Oral Microbiol Immunol* 1987; 2: 15-21.
 42. CARLSSON J. Salivary peroxidase: an important part of our defense against oxygen toxicity. *J Oral Pathol* 1987; 16: 412-416.
 43. WOOD J.L. Biochemistry. In: Chemistry and biochemistry of thiocyanic acid and its derivatives (Newman A.A. ed). New York, Academic Press, 1975, pp. 156-221.
 44. TENOVUO J., MAKINEN K.K. Concentration of thiocyanate and ionizable iodine in saliva of smokers and non-smokers. *J Dent Res* 1976; 55: 661-663.
 45. WEVER R., KAST W.M., KASINOEDIN J.H., BOELEN R. The peroxidation of thiocyanate by myeloperoxidase and lactoperoxidase. *Biochim Biophys Acta* 1982; 709: 212-219.
 46. AUNE T.M., THOMAS E.L. Accumulation of hypothiocyanite ion during peroxidase-catalyzed oxidation of thiocyanate ion. *Eur J Biochem* 1977; 80: 209-216.
 47. HOOGENDOORN H., PIESSENS J.P., SCHOLTES W., STODDARD L.A. Hypothiocyanite ion, the inhibitor formed by the system lactoperoxidase-thiocyanate-hydrogen peroxide. I. Identification of the inhibiting compound. *Caries Res* 1977; 11: 77-85.
 48. THOMAS E.L., BATES K.P., JEFFERSON M.M. Hy-

- pothiocyanite ion: detection of the antimicrobial agent in human saliva. *J Dent Res* 1980; 59: 1466-1472.
49. HOGG D., MCC.R., JAGO G.R. The antibacterial action of lactoperoxidase: the nature of the bacterial inhibitor. *Biochem J* 1970; 117: 779-790.
 50. PRUITT K.M., TENOVUO J. Kinetics of hypothiocyanite production during peroxidase-catalyzed oxidation of thiocyanate. *Biochim Biophys Acta* 1982; 704: 204-214.
 51. PRUITT K.M., TENOVUO J., ANDREWS R.W., MCKANE J. Lactoperoxidase-catalyzed oxidation of thiocyanate: polarographic study of the oxidation products. *Biochemistry* 1982; 21: 562-567.
 52. THOMAS E.L. Lactoperoxidase-catalyzed oxidation of thiocyanate: the equilibria between oxidized forms of thiocyanate. *Biochemistry* 1981; 20: 3273-3280.
 53. ORAM J.D., REITER B. The inhibition of streptococci by lactoperoxidase, thiocyanate and hydrogen peroxide. *Biochem J* 1966; 100: 373-381; 382-388.
 54. ADAMSON M., PRUITT K.M. Lactoperoxidase-catalyzed inactivation of hexokinase. *Biochim Biophys Acta* 1981; 658: 238-247.
 55. CARLSSON J., IWAMI Y., YAMADA T. Hydrogen peroxide excretion by oral streptococci: a defect of lactoperoxidase-thiocyanate-hydrogen peroxide. *Infect Immun* 1983; 40: 70-80.
 56. MICKELSON M.N. Glucose transport in *Streptococcus agalactiae* and its inhibition by lactoperoxidase-thiocyanate-hydrogen peroxide. *J Bacteriol* 1977; 132: 541-548.
 57. CLEM W.H., KLEBANOFF S.J. Inhibitory effect of saliva on glutamic acid accumulation by *Lactobacillus acidophilus* and the role of lactoperoxidase-thiocyanate system. *J Bacteriol* 1966; 91: 1848-1853.
 58. MARSHALL V.M., REITER B. Comparison of the antibacterial activity of the hypothiocyanite anion towards *Streptococcus lactic* and *Escherichia coli*. *J Gen Microbiol* 1980; 120: 513-516.
 59. LAW B.A., JOHN P. Effect of the lactoperoxidase bactericidal system on the formation of the electrochemical proton gradient in *E. coli*. *FEMS Microbiol Lett* 1981; 10: 67-70.
 60. PRUITT K.M., MANSSON-RAHEMTULLA B., TENOVUO J. Detection of the hypothiocyanite (OSCN) ion in human parotid saliva and the effect of pH on OSCN- generation in the salivary peroxidase antimicrobial system. *Arch Oral Biol* 1983; 28: 517-523.
 61. LUEPKER R.V., PERCHACEK T.F., MURRAY D.M. et al. Saliva thiocyanate: a chemical indicator of cigarette smoking in adolescent. *Am J Public Health* 1981; 71: 1320-1324.
 62. AZEN E.A. Salivary peroxidase activity and thiocyanate concentration in human subjects with generic variants of salivary peroxidase. *Arch Oral Biol* 1978; 23: 801-805.
 63. TENOVUO J., VALTAKOSKI J. The correlation between salivary peroxidase activity, salivary flow rate, and the oxidation-reduction potentials of human saliva and dental plaque suspension. *Acta Odont Scand* 1976; 34: 169-176.
 64. TENOVUO J. Formation of the bacterial inhibitor by cell-bound lactoperoxidase. *Caries Res* 1979; 13: 137-143.
 65. PRUITT, K.M. AND ADAMSON, M. Enzyme activity of salivary lactoperoxidase adsorbed to human enamel. *Infect Immun* 1977; 17: 112-116.
 66. PRUITT K.M., ADAMSON M., ARNOLD R.R. Lactoperoxidase binding to streptococci. *Infect Immun* 1979; 25: 304-309.
 67. TENOVUO J., PRUITT K.M. Relationship of the human salivary peroxidase system to oral health. *J Oral Pathol* 1984; 13: 573-584.
 68. SMITH W., CHWANG A.K., THOMAS E.L. Lactoperoxidase antimicrobial action in human saliva. *IADR Progr & Abst* 60 N° 509, 1981.
 69. THOMAS E.L. Disulfide reduction and sulfhydryl uptake by *Streptococcus mutans*. *J Bacteriol* 1984; 157: 240-245.
 70. HOOGENDOORN H. Interaction of sulphur in proteins with lactoperoxidase in the oral cavity. *Protides Biol Fluids Proc Colloq* 1985; 32: 133-138.
 71. HOOGENDOORN H., SCHOLTES W., JANSEN L. Effect of sulphur compounds on the inhibition of *Streptococcus mutans* by the lactoperoxidase system. *Caries Res* 1985; 19: 180-187.
 72. GERMAINE G.R., TELLEFSON L.M. Glucose uptake by *Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis* and *Actinomyces viscosus* in the presence of human saliva. *Infect Immun* 1983; 38: 1060-1067.
 73. HAMON C.B., KLEBANOFF S.J. A peroxidase-mediated *Streptococcus mitis* dependent antimicro-

- bial system in saliva. *J Exp Med* 1973; 137: 438-450.
74. TENOVUO J., KNUUTTILA M.L.E. Antibacterial effect of salivary peroxidases on a cariogenic strain of *Streptococcus mutans*. *J Dent Res* 1977; 56: 1608-1613.
 75. MANSSON-RAHEMTULLA B., PRUITT K.M., TENOVUO J., ADAMSON M. Interaction of oral streptococci with the salivary peroxidase. In: Basic concepts of streptococci and streptococcal disease (Holm S.E., Christensen P eds.), Reedbooks Ltd., England, 1982, pp. 118-119.
 76. LUMIKARI M., SOUKKA T., NURMIO S., TENOVUO J. Inhibition of the growth of *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* and *Lactobacillus casei* by oral peroxidase systems in human saliva. *Arch Oral Biol* 1991; 36: 155-160.
 77. LUMIKARI M., TENOVUO J. Effects of lysozyme-thiocyanate combinations on the viability and lactic production by *Streptococcus mutans* and *Streptococcus rattus*. *Acta Odont Scand* 1991; 49: 175-181.
 78. MÅNSSON-RAHEMTULLA B., BALDONE D.C., PRUITT K.M., RAHEMTULLA F. The effects of variation in pH and hypothiocyanite concentration on *S. mutans* glucose metabolism. *J Dent Res* 1987; 66: 486-492.
 79. TENOVUO J., MAKINEN K.K., PAUNIO K. Effects on oral health of xylitol, sodium cyclamate and sucrose-sweetened mouthrinses in the absence of oral hygiene. III. Analysis of whole saliva. *Proc Finn Dent Soc* 1983; 79: 118-129.
 80. MAKINEN K.K., TENOVUO J., SCHEININ A., Xylitol-induced increase of lactoperoxidase activity. *J Dent Res* 1976, 55: 652-660.
 81. GIBBONS R.J., VAN HOUTE J. Bacterial adherence in oral microbial ecology. *Ann Rev Microbiol* 1975; 29: 19-44.
 82. COLE J.A. Biochemical approach to the control of dental caries. *Biochem Soc Trans* 1977; 5: 1232-1239.
 83. ERICSON T., BRATT P. Interactions between peroxide and salivary glycoprotein: protection by peroxidase. *J Oral Pathol* 1987; 16: 421-424.
 84. NISHIOKA H., NISHI K., KYOKANE K. Human saliva inactivates mutagenicity of carcinogens. *Mutation Res* 1981; 85: 323-333.
 85. SOCH J.F., ROSIN M.P., BRYSON L. The inhibitory effect of whole and deproteinized saliva on mutagenicity and clastogenicity resulting from a model nitrosation reaction. *Mutation Res* 1982; 97: 283-292.
 86. YAMADA M., TSUDA M., NAGAO M. et al. Degradation of mutagens from pyrolysates of tryptophan, glutamic acid and globulin by peroxidase. *Biochem Biophys Res Commun* 1979; 90: 769-776.
 87. THOMAS E.L., FISHMAN M. Oxidation of chloride and thiocyanate by isolated leukocytes. *J Biol Chem* 1986; 261: 9694-9699.
 88. THOMAS E.L. Myeloperoxidase, hydrogen peroxide, chloride antimicrobial system: nitrogen-chlorine derivatives of bacterial components in bactericidal action against *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1979; 23: 522-529.
 89. LOFGREEN S., TÄRNVIK A., THORE M., CARLSSON J. A wild and an attenuated strain of *Francisella tularensis* differ in susceptibility to hypochlorous acid: a possible explanation of their different handling by polymorphonuclear leukocytes. *Infect Immun* 1984; 43: 730-735.
 90. TENOVUO J. Lactoperoxidase-catalyzed iodine metabolism in human saliva. *Arch Oral Biol* 1978; 23: 253-258; 899-903.
 91. COLE M.F., HSU S.D., BAUM B.J. et al. Specific and non-specific immune factors in dental plaque fluid and saliva from young and old populations. *Infect Immun* 1981; 31: 998-1002.
 92. MANDEL I.D., TURETT H., ALVAREZ J. Quantitation of salivary defense factors in human infants. *J Dent Res* 1983; 62: p217.
 93. TENOVUO J., AALTONEN A.S., PRUITT K.M. Antimicrobial factors in whole saliva of human infants. *Infect Immun* 1986; 51: 49-53.
 94. BRANDTZAEG P. Cells producing immunoglobulins and other immune factors in human nasal mucosa. *Protides Biol Fluids Proc Colloq* 1985; 32: 363-366.
 95. KILSTRA A., JEURISSEN S.H.M., KONIGG K.M. Lactoferrin levels in normal human tears. *Br J Ophthalmol* 1983; 67: 199-202.
 96. TENOVUO J., SÖDERLING E., SIEVERS G. The peroxidase system in human tears. *Protides Biol Fluids Proc Colloq* 1985; 32: 107-110.
 97. FOX P.C., HEFT M.W., HERRERA M. et al. Secretion of antimicrobial proteins from the parotid glands of different aged healthy persons. *J Ge-*

- rontol 1987; 42: 466-469.
98. NÄRHI T.O., TENOVUO J., AINAMO A., VILJA P. Antimicrobial factors, sialic acid, and proteins concentration in whole saliva of the elderly. *Scand J Dent Res* 1994; 102: 120-125.
 99. THORSELIUS I., EMILSON C.G., ÖSTERBERG T. Salivary conditions and drug consumption in older age groups of elderly Swedish individual. *Gerodontology* 1988; 4: 66-70.
 100. GRÄHN E., TENOVUO J., LEHTONEN O.P. ET AL. Antimicrobial systems of human whole saliva in relation to dental caries, cariogenic bacteria, and gingival inflammation in young adults. *Acta Odontol Scand* 1988; 46: 67-74.
 101. RUDNEY J.D., KRIG M.A., NEUVAR E.K. ET AL. Antimicrobial proteins in human unstimulated whole saliva in relation to each other, and to measures of health status, dental plaque accumulation and composition. *Arch Oral Biol* 1991; 36: 497-506.
 102. NÄRHI T.O., AINAMO O., MEURMAN J.H. et al. Association between salivary flow rate and the use of systemic medication among 76-, 81- and 86-years-old inhabitants in Helsinki, Finland. *J Dent Res* 1992; 71: 1875-1880.
 103. ADINOLFI M., GLYNN A.A., LINDSAY M., MILNE C.N. Serological properties of IgA antibodies to *Escherichia coli* present in human calostrum. *Immunology* 1966; 10: 517-526.
 104. ROGERS H.J., SYNGE C. Bacteriostatic effect of human milk on *Escherichia coli*: the role of IgA. *Immunology* 1978; 34: 19-28.
 105. TENOVUO J., MOLDOVEANU Z., MESTECKY J. et al. Interaction of specific and innate factors of immunity: IgA enhances the antimicrobial effect of the lactoperoxidase system against *Streptococcus mutans*. *J Immunol* 1982; 126: 726-731.
 106. RUDNEY J.D., KAJANDER K.C., SMITH Q.T. Correlation between human salivary levels of lysozyme, lactoferrin, salivary peroxidase and secretory immunoglobulin A with different stimulatory states and over time. *Arch Oral Biol* 1985, 42: 466-469.
 107. SOUKKA T., LUMIKARI M., TENOVUO J. Combined bactericidal effect of human lactoferrin and lysozyme against *Streptococcus mutans* serotype c. *Microbiol Ecol Health Dis* 1991; 4: 259-264.
 108. LENANDER-LUMIKARI M., MÅNSSON-RAHEMTULLA B., RAHEMTULLA E. Lysozyme enhances the inhibitory effects of the peroxidase on glucose metabolism of *Streptococcus mutans*. *J Dent Res* 1992; 71: 484-490.
 109. MOLDOVEANU Z., TENOVUO J., PRUITT K.M. et al. Antibacterial properties of milk: IgA-peroxidase-lactoferrin interactions. *Ann NY Acad Sci* 1983; 409: 848-850.
 110. BOWEN W.H., VÉLEZ H., Aguirre M. et al. The microbiology and biochemistry of plaque, saliva and drinking water from two communities with contrasting levels of caries in Colombia, S.A. *J Dent Res* 1977; 56: C32-C39.
 111. COLE M.F., BOWDEN G.H., SIERRA L. et al. Immunoglobulins and antibodies in plaque fluid and saliva of two populations with contrasting levels of caries. *Adv Exp Med Biol* 1978; 107: 383-392.
 112. STUCHELL R.N., MANDEL I.D. A comparative study of salivary lysozyme in caries-resistant and caries-susceptible adults. *J Dent Res* 1983; 62: 552-554.
 113. MACKAY B.J., GOODMAN H., COX D. et al. Development of an enzymelinked immunosorbent assay for determination of lysozyme in human parotid and submandibular-sublingual salivas. *J Clin Microbiol* 1984; 19: 844-848.
 114. TWETMAN S., LINDNER A., MODEER T. Lysozyme and salivary immunoglobulin A in caries-free and caries-susceptible preschool children. *Swed Dent J* 1981; 5: 9-14.
 115. GRAHM E., TENOVUO J., LEHTONEN O.P. et al. Antimicrobial systems of human whole saliva in relation to dental caries, cariogenic bacteria, and gingival inflammation in young adults. *Acta Odont Scand* 1988; 46: 67-74.
 116. MANDEL I.D., BEHRMAN J., LEVY R., WEINSTEIN D. The salivary lactoperoxidase system in caries-resistant and -susceptible adults. *J Dent Res* 1983; 62: 922-925.
 117. LAMBERTS B.L., PRUITT K.M., PEDERSON E.D., GOLDING M.P. Comparison of salivary peroxidase system components in caries-free and caries active naval recruits. *Caries Res* 1984; 18: 488-494.
 118. KERTÉSZ P., PIENIHÄKKINEN K.L., PADOS R. et al. Salivary peroxidase in relation to caries prevalence. *Caries Res* 1985; 19: 166-167.

119. TENOVUO J., ANTONEN T. Peroxidase-catalyzed hypothiocyanite production in human salivary sediment in relation to oral health. *Caries Res* 1980; 14: 269-275.
120. WOLFE A.D., TURNER N.C. Salivary peroxidase activity. *J Dent Res* 1957; 36: 843-851.
121. MODEER T., TWETMAN S. Lysozyme activity in saliva from children with various degrees of gingivitis. *Swed Dent J* 1979; 3: 63-67.
122. JALIL R.A., ASHLEY R.P., WILSON R.F., WAGALY V. Concentration of thiocyanate, hypothiocyanite, "free" and "total" lysozyme, lactoferrin and secretory IgA in resting and stimulated whole of children aged 12-14 years and the relationship with plaque accumulation and gingivitis. *J Periodont* 1993; 28: 130-136.
123. MARKKANEN H., SYRJÄNEN S.M., ALAKUIJALA P. Salivary IgA, lysozyme and beta-2-microglobulin in periodontal disease. *Scand J Dent Res* 1985; 94: 115-120.
124. TABAK L., MANDEL I.D., KARLAN D., BAURMASH H. Alterations in lactoferrin in salivary gland disease. *J Dent Res* 1978; 57: 43-47.
125. ASHKENAZI M., DENNISON D.K. A new method for isolation of salivary neutrophils and determination of their functional activity. *J Dent Res* 1989; 68: 1256-1261.
126. KOCH G., STRAND G. Effect of an enzyme dentifrice on caries. A two-year clinical pilot study. *Swed Dent J* 1979; 3: 9-13.
127. KOCH G., EDLUND K., HOOGENDOORN H. Lactoperoxidase in the prevention of plaque accumulation, gingivitis and dental caries. *Odont Revy* 1973; 24: 367-372.
128. ROTGANS J., HOOGENDOORN H. The effect of toothbrushing with a toothpaste containing amyloglucosidase and glucose oxidase on plaque accumulation and gingivitis. *Caries Res* 1979; 13: 144-149.
129. HUGOSON A., KOCH G., THILANDER H., HOOGENDOORN H. Lactoperoxidase in the prevention of plaque accumulation, gingivitis and dental caries (III). *Odont Revy* 1974; 25: 69-80.
130. AFSETH J., ROLLA G. Clinical experiments with a toothpaste containing amyloglucosidase and glucose oxidase. *Caries Res* 1983; 17: 472-475.
131. HOOGENDOORN H., PIESSENS J.P. Treatment of aphthous patients by enhancement of the salivary peroxidase system. *J Oral Pathol* 1987; 16: 425-427.
132. LENANDER-LUMIKARI M. Inhibition of *Candida albicans* by the peroxidase system. *Oral Microbiol Immunol* 1992; 7: 315-320.