บทความปริทัศน์
Review Article

ผลของเคซีนฟอสโฟเปปไทด์-อะมอร์ฟัสแคลเซียมฟอสเฟต ในการป้องกันโรคฟันผุ

มุรธา พานิช
อาจารย์ ภาควิชาทันตกรรมหัตถการ
คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ถนนอังรีดูนังต์ ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์/โทรสาร: 02-2188795
อีเมล: mupanich@yahoo.com

บทคัดย่อ

โรคฟันผุเป็นปัญหาทันตสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทยซึ่งเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน การรักษาโรคฟันผุในปัจจุบันเน้นไปที่การป้องกันและควบคุมโรค สารที่นิยมใช้ป้องกันโรคฟันผุ ได้แก่ ฟลูออไรด์ แต่มีข้อจำกัดคือการใช้ฟลูออไรด์ปริมาณมากเกินไปจะทำให้เกิดฟลูออโรสิส หรือเกิดอาการเป็นพิษถึงกับเสียชีวิตได้ จึงมีการคิดค้นสารอื่นในการป้องกันและควบคุมโรคฟันผุ โดยซีพีพี-เอซีพีเป็นสารตัวหนึ่งที่ได้รับความสนใจ เนื่องจากซีพีพี-เอซีพีสามารถลดการสูญเสียแร่ธาตุกระตุ้นการสะสมแร่ธาตุกลับคืนสู่ตัวฟันและลดการยึดเกาะของแบคทีเรียที่ผิวฟัน นอกจากนี้ ซีพีพี-เอซีพียังสามารถทำงานร่วมกับฟลูออไรด์ในการป้องกันโรคฟันผุ บทความนี้รวบรวมการศึกษาถึงผลของซีพีพี-เอซีพีในการป้องกันโรคฟันผุ การเลือกใช้ซีพีพี-เอซีพีรูปแบบต่าง ๆ รวมถึงผลข้างเคียงของซีพีพี-เอซีพีต่อผู้ป่วย

บทนำ

โรคฟันผุเป็นปัญหาทันตสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทยในทุกกลุ่มอายุจากผลการสำรวจสภาวะทันตสุขภาพโดยกระทรวงสาธารณสุขในปี พ.ศ.2550 พบว่าในประชากรกลุ่มอายุ 15 ปี เป็นโรคฟันผุร้อยละ 66.33 กลุ่มอายุ 35-44 ปี เป็นโรคฟันผุร้อยละ 89.57 และกลุ่มอายุ 60-74 ปี เป็นโรคฟันผุร้อยละ 96.15[1]

ปัจจุบันทันตแพทย์พยายามเผยแพร่ความรู้ในการป้องกันโรคฟันผุและทำให้ฟันผุระยะเริ่มต้นที่ยังไม่เกิดโพรงฟันขึ้นมีโอกาสกลับเป็นปกติได้ โดยใช้ฟลูออไรด์ซึ่งมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคฟันผุ โดยสามารถส่งเสริมการสะสมแร่ธาตุกลับคืนสู่ตัวฟัน นอกจากนี้ฟลูออไรด์ยังสามารถต้านทานการสูญเสียแร่ธาตุของเคลือบฟัน มีผลยับยั้งการเจริญของแบคทีเรีย อย่างไรก็ตาม การใช้ฟลูออไรด์ในการต้านโรคฟันผุยังมีข้อจำกัดคือการที่ร่างกายได้รับฟลูออไรด์ในปริมาณมากกว่า 0.05-0.07 มิลลิกรัมฟลูออไรด์ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน อาจส่งผลให้เกิดฟลูออโรสิส[2] และการได้รับฟลูออไรด์มากกว่า 8 มิลลิกรัมฟลูออไรด์ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมในครั้งเดียวอาจทำให้เกิดอาการเป็นพิษ และอาจเสียชีวิตได้เมื่อได้รับฟลูออไรด์ 32-64 มิลลิกรัมฟลูออไรด์ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม[3] จากข้อจำกัดของฟลูออไรด์จึงมีความพยายามหาสารอื่น ๆ ในการป้องกันโรคฟันผุ ซึ่งเคซีนฟอสโฟเปปไทด์-อะมอร์ฟัสแคลเซียมฟอสเฟต (Casein phosphopeptide-amorphous calciumphosphate) หรือ ซีพีพี-เอซีพี (CPP-ACP) เป็นสารตัวหนึ่งที่ได้รับความสนใจเนื่องจากซีพีพี-เอซีพีเป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้จากธรรมชาติคือน้ำนมวัวซึ่งมีแคลเซียม ฟอสเฟต และเปปไทด์เป็นส่วนประกอบ ซึ่งแคลเซียมและฟอสเฟตมีความสำคัญใน

กระบวนการสะสมแร่ธาตุกลับคืนสู่ตัวฟันและลดการละลายของไฮดรอกซีอะพาไทต์และฟลูออโรอะพาไทต์[4-5] บทความนี้มีจุดประสงค์ให้ผู้อ่านเข้าใจโครงสร้างพื้นฐาน คุณสมบัติ และกลไกของซีพีพี-เอซีพีในการต้านฟันผุ รวมถึงสามารถเลือกใช้ซีพีพี-เอซีพีในรูปแบบต่าง ๆ ได้อย่างเหมาะสม

การเกิดโรคฟันผุและการสูญเสียแร่ธาตุและการสะสมแร่ธาตุกลับคืนสู่ตัวฟัน

โรคฟันผุเป็นโรคที่เกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ได้แก่ ฟัน เชื้อแบคทีเรีย อาหารประเภทคาร์โบไฮเดรต เมื่อมีปัจจัยทั้งสามนี้ร่วมกับมีช่วงเวลาที่เหมาะสมจะทำให้ค่าความเป็นกรด-ด่างในปากลดต่ำกว่าค่าความเป็นกรด-ด่างวิกฤตสำหรับเคลือบฟันมีค่าประมาณ 5.5 ทำให้เกิดโรคฟันผุ เกิดการเสียสมดุลระหว่างการสูญเสียแร่ธาตุและการสะสมแร่ธาตุกลับคืนสู่ตัวฟัน โดยจะมีการสูญเสียแร่ธาตุมากกว่าการสะสมแร่ธาตุกลับ[6] โดยการสูญเสียแร่ธาตุเกิดจากการแพร่ผ่านของกรดที่ผลิตจากแบคทีเรียเข้าไปในเคลือบฟันทำให้เกิดการละลายของแร่ธาตุออกจากเคลือบฟัน ในเคลือบฟัน เนื้อฟัน และเคลือบรากฟันมีส่วนประกอบแร่ธาตุ คือไฮดรอกซีอะพาไทต์ ในภาวะปกติของเหลวในคราบจุลินทรีย์ (plaque fluid) จะอิ่มตัวด้วยแคลเซียมและฟอสเฟตไอออน เมื่อความเป็นกรดด่างในคราบจุลินทรีย์ลดลงต่ำกว่า 5.5 ทำให้ไฮดรอกซีอะพาไทต์ละลาย เรียกว่าเกิดการสูญเสียแร่ธาตุของฟัน (demineralization)[7]

เมื่อในช่องปากมีภาวะความเป็นกรด-ด่างที่เป็นกลางและเป็นด่างเมื่อสิ่งแวดล้อมมีปริมาณของแคลเซียมและฟอสเฟตไอออนเพียงพอผลึกอะพาไทต์ที่ละลายบางส่วนจะถูกสร้างใหม่เรียกว่ามีการสะสมแร่ธาตุกลับคืน (remineralization) โดยฟลูออไรด์ไอออนจะช่วยส่งเสริมการคืนกลับของแคลเซียมและฟอสเฟตสู่ผลึกอะพาไทต์ทำให้เกิดฟลูออโรอะพาไทต์หรือฟลูออโรไฮดรอกซีอะพาไทต์ ซึ่งละลายยากกว่าไฮดรอกซีอะพาไทต์ ทำให้เคลือบฟันมีความต้านทานต่อกรดมากขึ้น[7]

ในภาวะปกติของเหลวในคราบจุลินทรีย์จะอิ่มตัวเกิน (supersaturate) ต่อทั้งไฮดรอกซีอะพาไทต์และฟลูออโรอะพาไทต์ เมื่อความเป็นกรด-ด่างต่ำลง ของเหลวในคราบจุลินทรีย์จะมีภาวะอิ่มตัวเกินลดลง ถ้าความเป็นกรด-ด่างต่ำกว่าค่าความเป็นกรด-ด่างวิกฤตคือ 5.5 ของเหลวในคราบจุลินทรีย์จะไม่อิ่มตัวด้วยไฮดรอกซีอะพาไทต์ เนื่องจากฟลูออโรอะพาไทต์ละลายได้น้อยกว่าไฮดรอกซีอะพาไทต์ของเหลวในคราบจุลินทรีย์จะยังคงอิ่มตัวเกินต่อฟลูออโรอะพาไทต์แต่ไม่อิ่มตัวต่อไฮดรอกซีอะพาไทต์ทำให้เกิดรอยโรคฟันผุ โดยมีการละลายของไฮดรอกซีอะพาไทต์ใต้ชั้นพื้นผิวเคลือบฟันในขณะที่มีการสร้างฟลูออโรอะพาไทต์ที่ชั้นพื้นผิวเคลือบฟันเมื่อความเป็นกรด-ด่างต่ำกว่า 4.5 ของเหลวในคราบจุลินทรีย์จะไม่อิ่มตัวด้วยไฮดรอกซีอะพาไทต์และฟลูออโรอะพาไทต์เกิดการละลายของด้วยไฮดรอกซีอะพาไทต์และฟลูออโรอะพาไทต์ทำให้เกิดการสึกกร่อนของฟัน (erosion)[7]

บทบาทของฟลูออไรด์ในการป้องกันโรคฟันผุ

ฟลูออไรด์เป็นสารที่มีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเกิดฟันผุ มีการนำฟลูออไรด์มาใช้ในการป้องกันโรคฟันผุในประชากรทุกกลุ่มอายุตั้งแต่ปี พ.ศ.2483 โดยเมื่อฟลูออไรด์อยู่ในรูปสารละลายในบริเวณที่มีกรดสัมผัสฟันจะช่วยลดอัตราการสูญเสียแร่ธาตุออกจากฟันและส่งเสริมการคืนกลับของแร่ธาตุสู่ฟัน กลไกในการต้านฟันผุโดยฟลูออไรด์มี 3 กลไกคือ (1) ส่งเสริมให้มีการตกตะกอนของฟลูออโรอะพาไทต์เข้าไปสู่ฟันโดยอาศัยแคลเซียมและฟอสเฟตจากน้ำลาย ทำให้เคลือบฟันมีความต้านทานต่อกรดได้ดีขึ้น (2) รอยโรคฟันผุระยะเริ่มแรก (incipient caries) สามารถเกิดการคืนกลับของแร่ธาตุ (3) ฟลูออไรด์ความเข้มข้นสูงจะเป็นพิษต่อแบคทีเรีย[8] อย่างไรก็ตาม การใช้ฟลูออไรด์ในการต้านโรคฟันผุยังมีข้อจำกัด คือการที่ร่างกายได้รับฟลูออไรด์ในปริมาณมากกว่า 0.05-0.07 มิลลิกรัมฟลูออไรด์ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน อาจส่งผลให้เกิดฟลูออโรสิสและการได้รับฟลูออไรด์มากกว่า 8 มิลลิกรัมฟลูออไรด์ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมในครั้งเดียวอาจทำให้เกิดอาการเป็นพิษและอาจเสียชีวิตได้เมื่อได้รับฟลูออไรด์ 32-64 มิลลิกรัมฟลูออไรด์ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม[3] จากข้อจำกัดของฟลูออไรด์จึงมีความพยายามหาสารอื่น ๆ ในการป้องกันโรคฟันผุ

ความสัมพันธ์ระหว่างแคลเซียม ฟอสเฟต และฟลูออไรด์

ฟลูออไรด์สามารถป้องกันการเกิดโรคฟันผุโดยจะเข้าไปรวมตัวกับผลึกของไฮดรอกซีะปาไทต์ ทำให้ฟันมีความต้านทานต่อการละลายในสิ่งแวดล้อมที่เป็นกรด[5] ในภาวะที่ของเหลวในคราบจุลินทรีย์ประกอบด้วยแคลเซียมและฟอสเฟตมีค่าความเป็นกรด-ด่างมากกว่า 4.5 และมีความเข้มข้นของฟลูออไรด์มากกว่า 10 ส่วนในล้านส่วน จะทำให้ของเหลวในคราบจุลินทรีย์อิ่มตัวด้วยแคลเซียมฟลูออไรด์และฟลูออโรอะปาไทต์[9] การตกตะกอนของแคลเซียมฟลูออไรด์ในระบบที่มีไฮดรอกซีอะปาไทต์จะทำให้เกิดการละลายของไฮดรอกซีอะปาไทต์ เนื่องจากการลดลงของแคลเซียมไอออนในสารละลาย การละลายของไฮดรอกซีอะปาไทต์จะทำให้เกิดภาวะอิ่มตัวเป็นผลให้เกิดการตกตะกอนของฟลูออโรอะปาไทต์ ซึ่งจะเกิดอย่างรวดเร็วในภาวะที่มีแคลเซียมและฟอสเฟต[5] ซึ่งจะช่วย

ส่งเสริมการคืนกลับของแร่ธาตุในฟันโดยการเกิดฟลูออโรอะปาไทต์เป็นขบวนการหลักของฟลูออไรด์ในการป้องกันการสูญเสียแร่ธาตุจากเคลือบฟัน[9] โดย 1 หน่วยของฟลูออโรอะปาไทต์ ($Ca_{10}(PO_4)_6F_2$) ต้องการ 10 แคลเซียมไอออนและ 6 ฟอสเฟตไอออน ดังนั้นเมื่อให้ฟลูออไรด์เฉพาะที่ผลการคืนกลับของแร่ธาตุจึงอาจถูกจำกัดโดยปริมาณของแคลเซียมและฟอสเฟตไอออน โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรณีผู้ป่วยที่มีน้ำลายน้อย (xerostomia) มักขาดแคลเซียมและฟอสเฟตไอออน[10]

ในอดีตการใช้แคลเซียมและฟอสเฟตไอออนเพื่อให้เกิดการคืนกลับของแร่ธาตุไม่ประสบความสำเร็จเนื่องจากแคลเซียมและฟอสเฟตมีการละลายต่ำ ใช้งานยาก ไม่จับที่ผิวฟัน และต้องการกรดเพื่อทำละลายให้เกิดไอออน เพื่อจะได้แพร่ไปยังรอยโรคใต้ชั้นเคลือบฟัน จึงมีความพยายามศึกษาวิธีการที่จะแก้ไขปัญหาดังกล่าว[10]

โครงสร้างของเคซีนฟอสโฟเปปไทด์-อะมอร์ฟัสแคลเซียมฟอสเฟต (Casein phosphopeptide-amorphous calcium-phosphate (ซีพีพี-เอซีพี))

เคซีนฟอสโฟเปปไทด์-อะมอร์ฟัสแคลเซียมฟอสเฟตประกอบด้วยโครงสร้าง 2 ส่วน ส่วนแรกคือเคซีนฟอสโฟเปปไทด์ (Casein phosphopeptide) หรือซีพีพี (CPP) เป็นฟอสโฟเปปไทด์ที่ได้จากการใช้ทริปซินย่อยเคซีนซึ่งเป็นโปรตีนในน้ำนมวัว ผลิตภัณฑ์จากนมและเนยแข็ง[11] โดยในน้ำนมวัวจะประกอบไปด้วยโปรตีนหลัก 2 ชนิด คือ เคซีนซึ่งเป็นโปรตีนที่ไม่ละลายน้ำมีอยู่ประมาณร้อยละ 80.0 ของโปรตีนทั้งหมดในน้ำนมวัว และส่วนที่เหลือเป็นเวย์โปรตีน (Whey protein) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ละลายน้ำได้ เคซีนมักอยู่ในรูปของสารประกอบที่ซับซ้อนกับแคลเซียมฟอสเฟต[11] ทำหน้าที่ช่วยให้แคลเซียมและฟอสเฟตเสถียร เคซีนมีหลายกลุ่ม ได้แก่ แอลฟา (α) เบต้า (β) และแคปป้า (κ) แต่ละกลุ่มจะมีความสามารถในการรวมกับแคลเซียมและฟอสเฟตแตกต่างกันเรียงลำดับจากมากไปหาน้อยดังนี้ แอลฟาเอสทูเคซีน (α_{s2} casein) > แอลฟาเอสวันเคซีน (α_{s1} casein) > เบตาเคซีน (β casein) > แคปปาเคซีน (κ casein)[12] ในปี พ.ศ.2530 Reynolds และ Black ได้ศึกษาปริมาณของเคซีเนท (caseinate) ซึ่งเป็นเกลือของเคซีนที่มีผลต้านฟันผุในหนูทดลอง พบว่าเคซีเนทมีผลลดการเกิดโรคฟันผุแต่มีผลให้อาหารลดความน่ารับประทานลง[13] Reynolds พบว่าเมื่อย่อยเคซีเนทด้วยทริปซินจะได้ซีพีพีซึ่งมีผลต้านฟันผุเช่นเดียวกับเคซีนและเคซีเนท โดยซีพีพีไม่มีผลลดความน่ารับประทานของอาหาร[14] โดยซีพีพีทุกกลุ่มจะมีลำดับกลุ่มฟอสโฟซีริล (Phosphoseryl cluster sequence) ซึ่งประกอบด้วยกลุ่มซีรีนฟอสเฟต (Serine phosphate cluster) และกลูตามิล (Glutamyl residues) โดยซีรีนซึ่งเป็นกรดอะมิโนจะเป็นตำแหน่งที่ให้แร่ธาตุมาเกาะโดยอาศัยความเป็นประจุลบที่สายด้านข้างของกรดอะมิโน[11] โดยลำดับกลุ่มฟอสโฟซีริลมีลักษณะดังนี้ -Ser (P) — Ser (P) — Ser (P) — Glu — Glu - ส่วนที่สองคืออะมอร์ฟัสแคลเซียมฟอสเฟต (Amorphous calciumphosphate) หรือเอซีพี (ACP) เป็นสารประกอบของแคลเซียมและฟอสเฟตที่มีลักษณะโครงสร้างคล้ายเจล ซึ่งสามารถละลายได้อย่างรวดเร็วในของเหลวของร่างกาย ในช่องปากเอซีพีสามารถเปลี่ยนไปเป็นผลึกของไฮดรอกซีอะปาไทต์ได้อย่างรวดเร็ว เมื่อเปรียบเทียบเอซีพีกับสารประกอบของแคลเซียมและฟอสเฟตวัฏภาคอื่นๆ พบว่าในสภาวะช่องปากเอซีพีมีอัตราการสร้างและการละลายมากที่สุด รวมทั้งสามารถเปลี่ยนไปเป็นผลึกของไฮดรอกซีอะพาไทต์ได้อย่างรวดเร็ว[15]

ปฏิกริยาของเคซีนฟอสโฟเปปไทด์กับแคลเซียมฟอสเฟต

Reynolds และคณะ[11] ได้ศึกษาโดยใช้ซีพีพีที่เตรียมได้จากเคซีนแอลฟาเอสวัน (casein α_{s1}) ทำปฏิกริยากับแคลเซียมฟอสเฟตไอออน พบว่าโมเลกุลของเคซีนแอลฟาเอสวันสามารถรวมตัวกับแคลเซียมได้สูงสุด 24 อะตอม และรวมกับฟอสเฟตได้สูงสุด 16 อะตอม ซึ่งจะทำให้ได้แคลเซียมฟอสเฟตในหลายวัฏภาค ได้แก่ ไฮดรอกซีอะพาไทต์ ออกตาแคลเซียมฟอสเฟต ไตรแคลเซียมฟอสเฟต อะมอร์ฟัสแคลเซียมฟอสเฟต และไดแคลเซียมฟอสเฟตไดไฮเดรต การจะได้แคลเซียมฟอสเฟตในวัฏภาคใดนั้นขึ้นกับความเข้มข้นของแคลเซียมและฟอสเฟตและสภาวะความเป็นกรด-ด่างของสารละลาย โดยแคลเซียมฟอสเฟตที่สามารถรวมกับเคซีนแอลฟาเอสวันได้อย่างอิสระโดยไม่ขึ้นกับสภาวะความเป็นกรด-ด่าง ได้แก่ เอซีพี

ซีพีพีสามารถทำให้สารละลายแคลเซียมฟอสเฟตมีความคงทนในการทำปฏิกริยาของซีพีพีกับแคลเซียมฟอสเฟตจะเกิดปฏิกริยาที่บริเวณฟอสโฟซีริล โดยซีพีพีจะประกอบด้วยฟอสโฟซีริลจำนวนมากซึ่งกลุ่มฟอสโฟซีริลเป็นบริเวณที่มีประสิทธิภาพในการทำปฏิกริยากับเอซีพี ซึ่งซีพีพีจะทำหน้าที่ 2 ลักษณะ คือทำให้แคลเซียมฟอสเฟตมีความคงทนในสารละลายโดยป้องกันการตกผลึกตามธรรมชาติ (spontaneous precipitation) และอีกลักษณะคือซีพีพีจะทำหน้าที่เป็นตัวสะสมแร่ธาตุตามธรรมชาติ (biomineralization) โดยเป็นแกนกลางช่วยสนับสนุนการเพิ่มขนาดของผลึก ทั้งนี้ซีพีพีจะทำหน้าที่ลักษณะใดขึ้นอยู่กับความเข้มข้นและรูปร่างของซีพีพี รวมถึงส่วนประกอบและระดับความอิ่มตัวของแคลเซียมและฟอสเฟตในสารละลาย การเตรียม ซีพีพี-เอซีพี ทำได้โดยการย่อยเคซีนในน้ำนมวัวด้วยทริปซิน ตามด้วยการทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีอัลตราเซ็นตริฟิวเกชั่น (ultracentrifugation) หรืออัลตราฟิลเตรชั่น (ultrafiltration) โดยเอซีพีจะอยู่ในรูป $Ca_3(PO_4)_{1.87}(HPO_4)_{0.2}.xH_2O$[11]

คุณสมบัติของซีพีพี-เอซีพีในการป้องกันฟันผุ

ซีพีพี-เอซีพีมีคุณสมบัติต้านฟันผุเฉพาะที่เนื่องจากสามารถทำให้แคลเซียมและฟอสเฟตมีความคงทนในรูปอสัณฐาน ป้องกันการตกตะกอนของแคลเซียมและฟอสเฟต[16-19] ซีพีพีทำให้เอซีพีจำกัดอยู่ในคราบจุลินทรีย์ เนื่องจากซีพีพีสามารถจับกับเพลลิเคิลและแบคทีเรียในคราบจุลินทรีย์ได้ดี โดยพบว่าแบคทีเรียแกรมบวก เช่น สเตรปโตคอกคัสในคราบจุลินทรีย์เหนือเหงือกจะรวมกับแคลเซียมในรูปไอออนอิสระโดยอาศัยกลุ่มฟอสโฟริลเป็นหลัก[20,21] ซีพีพี-เอซีพีทำให้เกิดการรวมของนาโนคอมเพล็กซ์ (nanocomplex) ในคราบจุลินทรีย์และผิวของเซลล์แบคทีเรีย ทำหน้าที่เป็นแหล่งเก็บแคลเซียมและฟอสเฟต ทำให้ระดับของแคลเซียมและฟอสเฟตในคราบจุลินทรีย์เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ[20] ซึ่งปฏิกิริยาต่าง ๆ เหล่านี้ทำให้เกิดคราบจุลินทรีย์ที่มีผลให้เกิดฟันผุน้อยลง (less cariogenic plaque)[22] นอกจากนี้ การจับกันของซีพีพีกับเอซีพีจะขึ้นกับภาวะการเป็นกรด-ด่างโดยในภาวะกรดเอซีพีจะแยกตัวออกจากซีพีพีให้แคลเซียมไอออนและฟอสเฟตไอออน[11] และช่วยรักษาสภาพอิ่มตัวของแคลเซียมและฟอสเฟต ซึ่งมีการศึกษาพบว่าปริมาณแคลเซียมในคราบจุลินทรีย์มีความสัมพันธ์ในทางตรงข้ามกับอุบัติการณ์ของโรคฟันผุ[23] อีกกลไกที่สำคัญคือแคลเซียมความเข้มข้นสูงนอกเซลล์อาจมีผลยับยั้งหรือฆ่าแบคทีเรีย[22] จากคุณสมบัติทั้งหมดที่กล่าวมาข้างต้นโดยสรุปทำให้ซีพีพี-เอซีพีสามารถต้านทานการเกิดฟันผุโดยลดการสูญเสียแร่ธาตุ กระตุ้นการส่งเสริมแร่ธาตุกลับคืนสู่ตัวฟัน และลดการยึดเกาะของมิวแทนส์สเตรปโตคอกไคและสเตรปโตคอกคัสโซบรินัสกับโครงสร้างฟัน[24] ซีพีพี-เอซีพีสามารถป้องกันฟันผุโดย 3 กลไก ได้แก่

1. ผลของซีพีพี-เอซีพีต่อการยับยั้งการสูญเสียแร่ธาตุ

มีหลายการศึกษาในห้องปฏิบัติการ[25-30] ที่แสดงว่าซีพีพี-เอซีพีสามารถยับยั้งการสูญเสียแร่ธาตุออกจากฟัน Yamaguchi และคณะ[25] พบว่าเมื่อจุ่มชิ้นเนื้อฟันวัวลงในสารละลายกรดแลกติกเข้มข้น 0.1 โมลาร์ ที่ pH 4.75 วันละ 2 ครั้ง ๆ ละ 10 นาที เป็นเวลา 7, 14, 21 และ 28 วัน วัดการสูญเสียแร่ธาตุจากการเปลี่ยนแปลงคลื่นอัลตราโซนิก พบว่ามีการสูญเสียแร่ธาตุเกิดขึ้น ส่วนในกลุ่มที่จุ่มชิ้นเนื้อฟันวัวลงในสารละลายซีพีพี-เอซีพีความเข้มข้น 1:10 เป็นเวลา 10 นาที ก่อนนำไปจุ่มในสารละลายกรดแลกติก พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นอัลตราโซนิก ซึ่งแปลผลได้ว่าไม่มีการสูญเสียแร่ธาตุ Rees และคณะ[26] รายงานว่าเมื่อทาครีมซีพีพี-เอซีพีหนา 1 มิลลิเมตรที่ผิวเคลือบฟันจะช่วยลดการสูญเสียแร่ธาตุเมื่อนำไปแช่ในสารละลายกรดซิตริก ร้อยละ 0.2 เป็นเวลา 1 ชั่วโมง Oshiro และคณะใช้กล้องจุลทรรศน์ชนิดฟิลด์อีมิชชั่นสแกนนิ่ง (Field emission scanning microscope) รายงานว่าการทาครีมซีพีพี-เอซีพีช่วยยับยั้งการสูญเสียแร่ธาตุของผิวเคลือบฟันและเนื้อฟัน[27] Nasab และคณะ[28] รายงานการทาครีมซีพีพี-เอซีพี (Topacal C-5®, NSI Dental Pty Ltd, Hornsby, Australia) หลังการสัมผัสกรดทุกวันเป็นเวลา 31 วัน ช่วยลดความลึกของการสูญเสียแร่ธาตุจากเคลือบฟันในฟันที่มีเครื่องมือจัดฟันชนิดติดแน่นโดยวัดจากกล้องจุลทรรศน์โพลาไรซ์ (Polarized light microscope) Ramalingam และคณะ รายงานการเติมซีพีพี-เอซีพีความเข้มข้นร้อยละ 0.063, 0.09, 0.125 และ 0.25 ลงในเครื่องดื่มสำหรับนักกีฬา จากภาพถ่ายจุลทรรศน์อิเลกตรอนชนิดสแกนนิ่ง (Scanning electron microscope) ของผิวเคลือบฟันแสดงว่าซีพีพี-เอซีพีที่ความเข้มข้นมากกว่าร้อยละ 0.063 ช่วยลดการสูญเสียแร่ธาตุจากการที่เคลือบฟันสัมผัสกับเครื่องดื่มสำหรับนักกีฬา[29] Piekarz พบว่าการทาครีมซีพีพี-เอซีพีช่วยป้องกันการสึกกร่อนของฟันที่เกิดจากการดื่มไวน์[30] ส่วนการศึกษาของ Lennon และคณะให้ผลตรงข้ามคือพบว่าการทาครีมที่มีร้อยละ 5.0 เคซีน/แคลเซียมฟอสเฟต ที่ผิวเคลือบฟันวันละ 2 ครั้ง ๆ ละ 2 นาที ไม่ช่วยลดการสูญเสียแร่ธาตุ[31]

2. ผลของ ซีพีพี-เอซีพี ต่อการส่งเสริมการสะสมแร่ธาตุกลับคืนสู่ตัวฟัน

การศึกษาในห้องปฏิบัติการพบว่าซีพีพี-เอซีพีช่วยทำให้เกิดการสะสมแร่ธาตุกลับคืนสู่ตัวฟัน[29-32] Sukaseum และคณะ[32] Tantbirojn และคณะ[33] Panich และ Poolthong[34] รายงานว่าการทาครีมซีพีพี-เอซีพีทำให้ผิวเคลือบฟันที่ถูกสึกกร่อนโดยเครื่องดื่มโคลามีความแข็งผิวเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ Mathias รายงานการทาครีมซีพีพี-เอซีพีช่วยลดความหยาบผิวของเคลือบฟันภายหลังการทำไมโครอะเบรชั่น[35]

การศึกษาเฉพาะที่ (In situ) ในมนุษย์รายงานว่าซีพีพี-เอซีพีทำให้เกิดการคืนกลับของแร่ธาตุสู่รอยโรคจำลองของเคลือบฟัน[19,20,36-40] ซีพีพี-เอซีพี ในหมากฝรั่งปราศจากน้ำตาล ทำให้เกิดการคืนกลับของแร่ธาตุประมาณร้อยละ 18.0-20.0[19,20,36-38] ปริมาณการคืนกลับของแร่ธาตุเข้าสู่รอยโรคใต้ผิวเคลือบฟันจากการเคี้ยวหมากฝรั่งปราศจากน้ำตาลที่มีซีพีพี-เอซีพีขึ้นอยู่กับปริมาณของซีพีพี-เอซีพีในหมากฝรั่งปราศจากน้ำตาลนั้น Manton และคณะ[37] รายงานกลุ่มทดลองที่เคี้ยวหมากฝรั่งปราศจากน้ำตาลที่มี ซีพีพี-เอซีพี ชิ้นละ 5 มิลลิกรัม ครั้งละ 2 ชิ้น วันละ 4 ครั้ง ๆ ละ 20 นาที เป็นเวลา 14 วัน เมื่อวัดด้วยไมโครเรดิโอกราฟี (microradiography) ให้ผลการคืนกลับของแร่ธาตุสู่รอยโรคจำลองมากกว่ากลุ่มที่เคี้ยวหมากฝรั่งปราศจากน้ำตาลที่ไม่มี ซีพีพี-เอซีพี อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 18.4±0.5 เทียบกับร้อยละ 8.9±0.9 และร้อยละ 10.5±0.5)

ตารางที่ 1 *สรุปผลการศึกษาต่าง ๆ ในห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวกับผลของซีพีพี-เอซีพีต่อการป้องกันการสูญเสียแร่ธาตุจากฟัน*
Table 1 *In vitro studies of effect of CPP-ACP on prevention of tooth demineralization*

Author / year	Demilneralizing agent	subject	Sample size	Remineralizing agent	results	tools
Ramalingam et al[29], 2005	Sport drink	Human third molars	5	CPP-ACP added to sport drink	CPP-ACP reduced enamel demineralization	profilometer
Yamaguchi et al[25], 2006	0.1 M lactic acid	Bovine teeth	6	CPP-ACP cream	CPP-ACP prevented enamel demineralization	ultrasonic
Lennon et al[31], 2006	1% citric acid	Bovine teeth	12	5% Casein / calcium phosphate cream	5% Casein / calcium phosphate cream did not reduce enamel demineralization	profilometer
Rees et al[26], 2007	0.2 % citric acid	Human third molars	10	Pronamel and CPP-ACP cream	CPP-ACP reduced enamel demineralization	profilometer
Oshiro et al[27], 2007	0.1 M lactic acid	Bovine teeth	N/A	CPP-ACP solution	CPP-ACP reduced enamel and dentin demineralization	Field-emission scanning microscope
Nasab et al[28], 2007	Acid medium	Human premolars	12	CPP-ACP cream	CPP-ACP reduced enamel demineralization	Polarize microscope

ตารางที่ *2 สรุปผลการศึกษาต่าง ๆ ในห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวกับผลของซีพีพี-เอซีพีต่อการคืนกลับของแร่ธาตุสู่ฟัน*

Table 2 *In vitro studies of effect of CPP-ACP on tooth remineralization*

Author / year	Demilneralizing agent	subject	Sample	Remineralizing agent size	result	tools
Sukasame et al[32], 2006	Cola drink	Human premolars	10	CPP-ACP cream	CPP-ACP cream increased microhardness of enamel eroded by a cola drink	Vickers microhardness
Tantbirojn et al[33], 2008	Cola drink	Bovine teeth	16	CPP-ACP cream	CPP-ACP cream increased microhardness of enamel eroded by a cola drink	Knoop microhardness
Panich and Poolthong[34], 2009	Cola drink	Human incisors	10	CPP-ACP cream	CPP-ACP cream increased microhardness of enamel eroded by a cola drink	Vickers microhardness

ตารางที่ 3 สรุปผลการศึกษาต่าง ๆ เฉพาะที่เกี่ยวกับผลของซีพีพี-เอซีพีต่อการคืนกลับของแร่ธาตุสู่ฟัน
Table 3 *In situ studies of effect of CPP-ACP on tooth remineralization*

Author / year	Sample	Sample size	Remineralizing agent	result	tools
Shen et al[19], 2001	Human enamel slabs	30	Sugar-free chewing gum with 0, 0.19, 10, 18.8, 56.4 mg CPP-ACP	Addition of CPP-ACP to sugar-free chewing gum results in a dose-related increase enamel remineralization, independent of gum weight or type	microradiograph and densitometric image analysis
Reynolds et al[20], 2003	human	30	Mouthrinse with 2%, 6% CPP-ACP Sugar-free chewing gum with 0.5 mg CPP-ACP	CPP-ACP mouthrinse increases calcium and phosphate level in supragingival plaque Sugar-free chewing gum with 0.5 mg CPP-ACP produces the highest level of enamel remineralization than other forms of calcium, independent of gem-chewing frequency and duration.	microradiograph
Iijima et al[36], 2004	Human enamel slabs	10	Sugar-free chewing gum with 18.8 mg CPP-ACP	Sugar-free chewing gum with CPP-ACP is superior to sugar-free chewing gum without CPP-ACP in remineralization of enamel subsurface lesions.	microradiograph
Walker et al[40], 2006	Human enamel slabs	10	Milk with 2,5 g/l CPP-ACP	Milk with 2,5 g/l CPP-ACP significantly increases remineralization of enamel subsurface lesions than milk without CPP-ACP.	microradiograph and microdensitometry

Author / year	Sample	Sample size	Remineralizing agent	result	tools
Pulido et al[41], 2008	Human molars	21	Artificial saliva, Sodium fluoride 1100, ppm, Sodium fluoride 5000 ppm, CPP-ACP, sodium fluoride 1100 ppm + CPP-ACP	CPP-ACP does not increase enamel remineralization	Polarized microscope, digital image analysis
Manton et al[37], 2008	Human enamel slabs	10	Sugar-free chewing gum with CPP-ACP	Sugar-free chewing gum with CPP-ACP increases remineralization of enamel subsurface lesions	Microradiograph
Cochrane et al[56], 2008	Human third molars	N/A	CPP-ACP and CPP-ACFP solutions solutions	CPP-ACFP produces enamel remineralization than CPP-ACP at pH $\leq$ 5.5	Transverse microradiograph and electron microprobe
Cai et al[38], 2009	Human enamel slabs	10	Sugar-free chewing gum with CPP-ACP	Sugar-free chewing gum with CPP-ACP increases enamel remineralization more than Sugar-free chewing gum with calcium carbonate, citric acid/ citrate	Microradiograph

ตารางที่ 4 *สรุปผลการศึกษาที่เกี่ยวกับผลของซีพีพี-เอซีพีในการลดอัตราการเกิดฟันผุทางคลินิก*
Table 4 *Clinical studies of effect of CPP-ACP on caries reduction*

Author / year	Study duration	Sample size	Remineralizing agent	result	tools
Morgan et al[42], 2008	24 months	1360	Sugar-free chewing gum with 54 mg CPP-ACP	Sugar-free chewing gum with 54 mg CPP-ACP significantly reduce progression of approximal caries 18% more than a control sugar-free gum.	Digital bitewing radiograph
Rao et al[43], 2009	12, 24 months	50	Toothpaste with 2% CPP-ACP	Toothpaste with 2% CPP-ACP have caries preventive effect similar to toothpaste with 0.76% sodium monofluorophosphate	Caries incidence

ตารางที่ 5 สรุปผลการศึกษาที่เกี่ยวกับผลของซีพีพี-เอซีพีในการลดขนาดของรอยโรคฝ้าขาวที่ผิวเคลือบฟัน
***Table 5** Clinical studies of effect of CPP-ACP on regression of white-spot enamel lesion*

Author / year	Study duration	n	Remineralizing agent	result	tool
Andersson et al[47], 2007	3 months	13 (152 white spot lesions)	CPP-ACP cream	CPP-ACP cream can significantly reduce the size of white spot lesions	Visual and laser fluorescence
Ardu et al[46], 2007	3 months	1	CPP-ACP cream	CPP-ACP can eliminate white spot lesions	visual
Bailey et al[45], 2009	3 months	23 (408 white spot lesions)	CPP-ACP cream	CPP-ACP cream can significantly reduce the size of white spot lesions	visual
Brochner et al[44], 2010	1 months	22 (intenvention group), 28 (control group)	CPP-ACP cream	CPP-ACP cream can significantly reduce the size of white spot lesions	Quantitative light-induced fluorescence
Kitasako et al[48], 2010	9-24 months	8	CPP-ACP cream applied in custom tray	CPP-ACP cream can significantly reduce the size of white spot lesions	Digital image

ตารางที่ 6 ผลิตภัณฑ์ซีพีพี-เอซีพีรูปแบบต่าง ๆ
***Table 6** CPP-ACP products*

Form	Product name
Chewing gum	Trident X tra care gum
Topical cream	GC Tooth Mousse, MI Paste, Topacal C-5
Moistening spray	Dentacal Mouth moistener
milk	Meiji milk de recaldent

Shen และคณะ[19] ทดลองในมนุษย์ 30 คน เคี้ยวหมากฝรั่งปราศจากน้ำตาลที่มีซีพีพี-เอซีพี 0.19, 10, 18.8 และ 56.4 มิลลิกรัมวันละ 4 ครั้ง ๆ ละ 20 นาที เป็นเวลา 14 วัน จากการวัดด้วยไมโครเรดิโอกราฟี (microradiography) และการวิเคราะห์ภาพแบบเดนสิโตเมทริก (densitometric image analysis) พบว่าเพิ่มการคืนกลับของแร่ธาตุร้อยละ 9.0, 63.0, 102.0 และ 152.0 ตามลำดับ เมื่อเทียบกับหมากฝรั่งปราศจากน้ำตาลที่ไม่มีซีพีพี-เอซีพีโดยไม่ขึ้นกับน้ำหนักหรือชนิดของหมากฝรั่ง (ไซลิทอลหรือซอร์บิทอล) Walker รายงานการเติมซีพีพี-เอซีพีลงในลูกอมที่มีน้ำตาลซูโครสร้อยละ 65.0 ร่วมกับกลูโคสร้อยละ 33.0 กลุ่มทดลองที่ใส่เครื่องมือจัดฟันชนิดถอดได้ที่มีชิ้นเคลือบฟันมนุษย์ที่มีรอยโรคฟันผุจำลองยึดติดอยู่ อมลูกอมที่มีซีพีพี-เอซีพีครั้งละ 1 เม็ด วันละ 6 ครั้ง เป็นเวลา 10 วัน การวัดทรานสเวอร์สไมโครเรดิโอกราฟี (transverse microradiography) ให้ผลว่าลูกอมที่มีซีพีพี-เอซีพีไม่ทำให้รอยโรคฟันผุจำลองมีขนาดใหญ่ขึ้นแต่จะเพิ่มการคืนกลับของแร่ธาตุตามปริมาณซีพีพี-เอซีพี ลูกอมที่มีน้ำตาลและซีพีพี-เอซีพี ร้อยละ 1.0 ให้การคืนกลับของแร่ธาตุมากกว่าลูกอมปราศจากน้ำตาลที่ไม่มี ซีพีพี-เอซีพี[39]

การดื่มน้ำนมวัวที่มีซีพีพี-เอซีพีช่วยเพิ่มการคืนกลับของแร่ธาตุเข้าสู่รอยโรคฟันผุจำลอง Walker และคณะ รายงานการเติมซีพีพี-เอซีพีลงในน้ำนมวัวความเข้มข้น 2 กรัมและ 5 กรัมต่อลิตร เมื่อผู้ทดลองดื่มนมครั้งละ 200 มิลลิลิตร วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 3 สัปดาห์ ให้ผลการคืนกลับของแร่ธาตุเพิ่มขึ้นร้อยละ 70.0 และ 148.0 ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม[40]

ในทางตรงข้าม Pulido และคณะ รายงานการใช้ครีมซีพีพี-เอซีพี ทาครั้งละ 2 นาทีให้ผลยับยั้งการดำเนินของรอยโรคฟันผุจำลองไม่ต่างจากยาสีฟันที่มีฟลูออไรด์ความเข้มข้น 1,100 ส่วนในล้านส่วน (ppm) หรือน้ำลายเทียมโดยวัดจากกล้องจุลทรรศน์ชนิดโพลาไรซ์[41]

การศึกษาในคลินิกที่แสดงผลของซีพีพี-เอซีพี ในการลดอัตราการเกิดโรคฟันผุโดยวัดจากการตรวจทางคลินิกและภาพถ่ายรังสี[42,43] Morgan และคณะ[42] รายงานการใช้ภาพถ่ายรังสีดิจิทัลด้านประชิดเพื่อดูการดำเนินของโรคและการคืนกลับของแร่ธาตุในรอยผุด้านประชิดของผู้ทดลอง 2,720 คน อายุ 11.5-13.5 ปี เมื่อเคี้ยวหมากฝรั่งปราศจากน้ำตาลที่มี ซีพีพี-เอซีพี 54 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ๆ ละ 10 นาที เป็นเวลา 24 เดือน พบว่าหมากฝรั่งปราศจากน้ำตาลที่มีซีพีพี-เอซีพี ทำให้การดำเนินโรคของรอยผุด้านประชิดลดลงกว่ากลุ่มควบคุมร้อยละ 18.0 นอกจากนี้ หมากฝรั่งปราศจากน้ำตาลที่มีซีพีพี-เอซีพียังมีการคืนกลับของแร่ธาตุสู่รอยโรคมากกว่ากลุ่มทดลองอย่างมีนัยสำคัญ Rao และคณะ[43] รายงานเด็กนักเรียนที่แปรงฟันด้วยยาสีฟันที่มีซีพีพี-เอซีพีความเข้มข้นร้อยละ 2.0 โดยน้ำหนักเป็นเวลา 24 เดือนมีประสิทธิภาพลดอัตราการเกิดฟันผุเท่ากับยาสีฟันที่มีโซเดียมโมโนฟลูออโรฟอสเฟตความเข้มข้นร้อยละ 0.76

ผลของซีพีพี-เอซีพี ในการลดขนาดของรอยโรคฝ้าขาวที่ผิวเคลือบฟัน

การทาครีมซีพีพี-เอซีพีความเข้มข้นร้อยละ 10.0 เป็นเวลา 4-12 สัปดาห์ สามารถลดขนาดของรอยโรคฝ้าขาวที่ผิวเคลือบฟันที่เกิดจากการใส่เครื่องมือจัดฟันชนิดติดแน่น เนื่องจากครีมซีพีพี-เอซีพีทำให้เกิดการคืนกลับของแร่ธาตุเข้าสู่รอยโรค[44-46] Andersson และคณะ รายงานการทาครีมซีพีพี-เอซีพีวันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 3 เดือน ทำให้ร้อยละ 55.0 ของผู้ป่วยมีรอยโรคฝ้าขาวหายไปหมด ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ใช้น้ำยาบ้วนปากฟลูออไรด์ ความเข้มข้นร้อยละ 0.05 อย่างมีนัยสำคัญ[47] Kitasako รายงานผู้ป่วยที่ใช้ครีมซีพีพี-เอซีพีความเข้มข้นร้อยละ 10.0 ใส่ในถาดพลาสติกเฉพาะบุคคล (custom tray) เป็นเวลา 9-24 เดือนทำให้รอยโรคฝ้าขาวลดขนาดลง[48] ซีพีพี-เอซีพีสามารถช่วยบัฟเฟอร์ให้ความเป็นกรดลดลง โดย Caruana[49] รายงานซีพีพี-เอซีพีครีมช่วยเพิ่มค่าความเป็นกรด-ด่างในคราบจุลินทรีย์หลังการบ้วนปากด้วยซูโครสความเข้มข้นร้อยละ 10.0

ผลของซีพีพี-เอซีพี ต่อการลดอาการเสียวฟัน

จากการศึกษาทางคลินิกของ Kowalczyk รายงานว่าการทาครีมซีพีพี-เอซีพีไม่สามารถลดอาการเสียวฟันได้[50] และการศึกษาของ Tang และ Milar กล่าวว่าหมากฝรั่งปราศจากน้ำตาลที่มีซีพีพี-เอซีพีให้ผลลดอาการเสียวฟันหลังการฟอกสีฟันในคลินิกไม่แตกต่างจากหมากฝรั่งปราศจากน้ำตาลที่ไม่มีซีพีพี-เอซีพีอย่างมีนัยสำคัญ[51] จึงอาจกล่าวได้ว่าซีพีพี-เอซีพีไม่สามารถลดอาการเสียวฟัน

ปฏิกิริยาระหว่างซีพีพี-เอซีพีและฟลูออไรด์

ฟลูออไรด์สามารถรวมเข้ากับเอซีพีเป็นแคลเซียมฟลูออไรด์-ฟอสเฟตอสัณฐาน (Amorphous calcium fluoride phosphate) หรือเอซีเอฟพี (ACFP, $Ca_8(PO_4)_5F.xH_2O$) ซึ่งแสดงให้เห็นว่านอกจากซีพีพีจะเป็นตัวกลางที่ดีในการให้แคลเซียมฟอสเฟตไปยังคราบจุลินทรีย์และผิวฟันแล้วซีพีพียังเป็นตัวกลางที่ดีในการให้ฟลูออไรด์ด้วยเช่นกัน[11,52]

การใช้ซีพีพี-เอซีพีร่วมกับโซเดียมฟลูออไรด์จะให้ผลป้องกันการเกิดโรคฟันผุได้ดีกว่าการได้รับซีพีพี-เอซีพีความเข้มข้นร้อยละ 0.5 หรือโซเดียมฟลูออไรด์เพียงชนิดเดียว การศึกษาของ Reynolds

และคณะ[52] ได้ศึกษาการเกิดฟันผุในหนูที่มีสเตรปโตคอกคัสโซบรินัส (*S. sobrinus*) เมื่อทาซีพีพี-เอซีพีที่ฟันกรามของหนูวันละ 2 ครั้ง พบว่าการเกิดฟันผุลดลงทั้งบริเวณหลุมร่องฟันและบริเวณผิวเรียบตามปริมาณซีพีพี-เอซีพี เมื่อทาซีพีพี-เอซีพีความเข้มข้นร้อยละ 0.5 ร่วมกับ โซเดียมฟลูออไรด์ความเข้มข้น 500 ส่วนในล้านส่วน สามารถต้านทานการเกิดโรคฟันผุที่หลุมร่องฟันและที่ผิวเรียบได้มากกว่าการได้รับซีพีพี-เอซีพีความเข้มข้นร้อยละ 0.5 หรือโซเดียมฟลูออไรด์เพียงชนิดเดียว

การนำซีพีพี-เอซีพีมาใช้ในรูปน้ำยาบ้วนปากซีพีพี-เอซีพีความเข้มข้นร้อยละ 2.0 ผสมกับโซเดียมฟลูออไรด์ความเข้มข้น 450 ส่วนในล้านส่วน เปรียบเทียบกับน้ำยาบ้วนปากโซเดียมฟลูออไรด์ 450 ส่วนในล้านส่วน แล้ววัดระดับฟลูออไรด์ในคราบจุลินทรีย์หลังการบ้วนปาก ผลการศึกษาพบว่าการเติมซีพีพี-เอซีพีความเข้มข้นร้อยละ 2.0 ลงในน้ำยาบ้วนปากโซเดียมฟลูออไรด์ช่วยเพิ่มฟลูออไรด์ในคราบจุลินทรีย์มากกว่า 2 เท่า[53] นอกจากนี้ การศึกษานี้ยังวัดระดับการคืนกลับของแร่ธาตุหลังการใช้ยาสีฟัน 5 ชนิด คือยาหลอก (placebo) โซเดียมฟลูออไรด์ความเข้มข้น 1,100 ส่วนในล้านส่วน 2,800 ส่วนในล้านส่วน ซีพีพี-เอซีพีความเข้มข้นร้อยละ 2.0 และซีพีพี-เอซีพีความเข้มข้นร้อยละ 2.0 ผสมกับโซเดียมฟลูออไรด์ 1,100 ส่วนในล้านส่วน ผลการศึกษา พบว่ายาสีฟันที่มีซีพีพี-เอซีพีความเข้มข้นร้อยละ 2.0 ให้ระดับการคืนกลับของแร่ธาตุเท่ากับยาสีฟันที่มีโซเดียมฟลูออไรด์ 2,800 ส่วนในล้านส่วน และยาสีฟันที่มีซีพีพี-เอซีพีความเข้มข้นร้อยละ 2.0 ผสมกับโซเดียมฟลูออไรด์ 1,100 ส่วนในล้านส่วน ให้ผลการคืนกลับของแร่ธาตุมากที่สุด เมื่อวัดด้วยวิธีการไมโครเรดิโอกราฟฟีการใช้ฟลูออไรด์ไอออนอย่างเดียวมีแนวโน้มส่งเสริมการคืนกลับของแร่ธาตุที่พื้นผิวในขณะที่ซีพีพี-เอซีพีส่งเสริมการคืนกลับของแร่ธาตุไปทั่วรอยโรค ซึ่งตรงกับการศึกษาของ Petersson[54] และการศึกษาของ Chu[55] พบว่าฟลูออไรด์จะให้การคืนกลับของแร่ธาตุบริเวณผิวนอกสุดของเคลือบฟันประมาณ 10 ไมโครเมตร ในขณะที่การศึกษาของ Cochrane รายงานว่าเคลือบฟันที่สัมผัสกับซีพีพี-เอซีเอฟพี (CPP-ACFP) ให้การคืนกลับของฟลูออไรด์ แคลเซียมและฟอสเฟตเข้าไปทั่วรอยโรค[56] การศึกษาของ Neto และคณะ รายงานการใช้ซีพีพี-เอซีพีร่วมกับฟลูออไรด์ 900 ส่วนในล้านส่วน ทำให้เกิดการคืนกลับของแร่ธาตุมากกว่าการใช้ซีพีพี-เอซีพี เพียงอย่างเดียว[57]

3. ผลของซีพีพี-เอซีพีต่อแบคทีเรีย

การที่ซีพีพี-เอซีพีรวมเข้าไปอยู่ในเพลลิเคิลในน้ำลายช่วยลดการยึดเกาะของมิวแทนส์สเตรปโตคอกไคในเพลลิเคิล เนื่องจากซีพีพีจะไปปิดตัวรับ (receptor) ของสเตรปโตคอกไคบนโมเลกุลของน้ำลาย เป็นผลให้การยึดเกาะของมิวแทนส์สเตรปโตคอกไคลดลง ทำให้กลายเป็นคราบจุลินทรีย์ชนิดที่ไม่ทำให้เกิดโรคฟันผุ[24] (non-cariogenic plaque)

การมีระดับแคลเซียมอิสระนอกเซลล์สูงอาจมีผลยับยั้งหรือฆ่าแบคทีเรีย Kobayashi และคณะ[58] ได้ศึกษาการขนส่งแคลเซียมผ่านเซลล์และเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรีย พบว่าระดับของแคลเซียมในเซลล์แบคทีเรียขึ้นอยู่กับ 2 กระบวนการคือ ในการนำแคลเซียมเข้าเซลล์จะอาศัยอิเลกโตรฟอรีสิส (electrophoresis) ซึ่งขึ้นกับศักยภาพของเยื่อหุ้มเซลล์ (membrane potential) โดยอาศัยโปรตอนปั๊ม (proton pump) และในการนำแคลเซียมออกจากเซลล์จะอาศัยแคลเซียมปั๊ม (calcium pump) ซึ่งต้องใช้พลังงานจากเอทีพี (ATP-linked pump) ซึ่งเป็นกลไกป้องกันการสะสมแคลเซียมในไซโตปลาสซึม แต่ในภาวะที่มีความเข้มข้นของแคลเซียมสูงและสิ่งแวดล้อมที่เป็นกรด เช่น ในภาวะที่จะทำให้เกิดฟันผุเอทีพีลิงค์ (ATP-link) จะถูกยับยั้ง ทำให้เกิดการสะสมของแคลเซียมในไซโตปลาสซึมและจะทำให้เซลล์แตกได้ Trombe[59] พบว่าแคลเซียมความเข้มข้นมากกว่า 1 มิลลิโมลต่อลิตรจะเพิ่มความสามารถในการยอมให้สารซึมผ่าน (permeability) เยื่อหุ้มเซลล์ของสเตรปโตคอกคัสและทำให้เซลล์แตก

Rose[22] รายงานว่าซีพีพี-เอซีพียึดกับแคลเซียมได้ดีกว่าแบคทีเรีย 2 เท่าจนถึง 0.16 กรัมต่อน้ำหนักเซลล์เปียก 1 กรัม การที่ซีพีพี-เอซีพีแพร่เข้าไปยังคราบจุลินทรีย์ทำให้ระดับแคลเซียมอิสระในส่วนเหลวของคราบจุลินทรีย์สูงขึ้นซึ่งอาจช่วยทำให้เกิดการคืนกลับของแร่ธาตุ

Rose[16] รายงานผลของซีพีพี-เอซีพีต่อการแพร่ของแคลเซียมในคราบจุลินทรีย์ที่มีสเตรปโตคอกไคซีพีพี-เอซีพีความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ลดสัมประสิทธิ์การแพร่ของแคลเซียมได้ร้อยละ 65.0 ที่ค่าความเป็นกรด-ด่าง 7.0 และร้อยละ 35.0 ที่ค่าความเป็นกรด-ด่าง 5.0 โดยซีพีพี-เอซีพีจะยึดอย่างดีกับคราบจุลินทรีย์เป็นแหล่งแคลเซียมในคราบจุลินทรีย์และทำให้การแพร่ของแคลเซียมอิสระช้าลง ยับยั้งการสูญเสียแร่ธาตุระหว่างการเกิดฟันผุและเป็นแหล่งแคลเซียมสำหรับใช้ในการคืนกลับของแร่ธาตุ

ผลข้างเคียงของ ซีพีพี-เอซีพี

เนื่องจากซีพีพี-เอซีพีผลิตมาจากน้ำนมวัว จึงอาจทำให้เกิดอาการแพ้ในผู้ที่แพ้น้ำนมวัว นอกจากนี้เคลือบฟันที่สัมผัสกับซีพีพี-เอซีพีจะมีความต้านทานต่อกรดมากกว่าเคลือบฟันปกติ[36] ซึ่งอาจมีผลต่อการใช้กรดกัดเคลือบฟันในขั้นตอนบอนดิง การศึกษาผลของซีพีพี-เอซีพีต่อการใช้กรดกัดเคลือบฟันในขั้นตอนบอนดิงได้ผลต่าง ๆ

กัน โดย Moule และคณะ[60] รายงานค่ากำลังแรงยึดเฉือนระดับจุลภาค (microshear bond strength) ของเคลือบฟันกับเรซินคอมโพสิตลดลงในเคลือบฟันที่สัมผัสซีพีพี-เอซีพีและใช้สารบอนดิงชนิดเซลฟ์เอตช์ 2 ขั้นตอน (2-step self etched adhesive)[60] ส่วน Adebayo และคณะ รายงานว่าซีพีพี-เอซีพีไม่มีผลต่อกำลังแรงยึดเฉือนระดับจุลภาคของเคลือบฟันเมื่อใช้สารบอนดิงชนิดโททอลเอตช์ (total etched adhesive) หรือเซลฟ์เอตช์[61] ซึ่งผลการศึกษาที่ขัดแย้งกันอาจเกิดจากระยะเวลาที่เคลือบฟันสัมผัสกับซีพีพี-เอซีพีและความเข้มข้นของซีพีพี-เอซีพีต่างกัน Adebayo และคณะ รายงานการทาครีมซีพีพี-เอซีพีที่เนื้อฟันไม่มีผลต่อคุณภาพของรอยต่อของการยึดติด (bond interface) เมื่อใช้สารบอนดิงชนิดเซลฟ์เอตช์ 2 ขั้นตอน (Clearfil SE bond®, Kuraray Medical, Okayama, Japan) แต่เมื่อใช้สารบอนดิงชนิดเซลฟ์เอตช์ขั้นตอนเดียว (G-bond, GC Corp, Tokyo, Japan) พบว่ามีช่องว่างในชั้นแอดฮีซีฟ[62]

การศึกษาผลของซีพีพี-เอซีพีต่อกำลังแรงยึดของเครื่องมือจัดฟันชนิดติดแน่น (brackets) ให้ผลต่าง ๆ กัน โดย Xiaojun และคณะ รายงานว่าการใช้ซีพีพี-เอซีพีไม่มีผลต่อกำลังแรงยึดเฉือนของเครื่องมือจัดฟันชนิดติดแน่นกับเคลือบฟัน[63] ในขณะที่ Kecik และคณะ พบว่าซีพีพี-เอซีพีเพิ่มค่ากำลังแรงยึดเฉือนของเครื่องมือจัดฟันชนิดติดแน่นกับเคลือบฟันอย่างมีนัยสำคัญ[64] Dunn และคณะ รายงานว่าการยึดเครื่องมือจัดฟันชนิดติดแน่นด้วยเรซินคอมโพสิตที่มีเอซีพีเป็นส่วนประกอบจะล้มเหลวที่แรงค่าต่ำกว่าเรซินซีเมนต์ที่ไม่มีซีพีพี-เอซีพีอย่างมีนัยสำคัญ[65]

ผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ ที่มี ซีพีพี-เอซีพี เป็นส่วนประกอบ

มีการเติมซีพีพี-เอซีพีลงในผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ เช่น ยาสีฟัน หมากฝรั่ง น้ำยาบ้วนปาก สเปรย์และครีมทาเฉพาะที่ ซีพีพี-เอซีพีมีชื่อทางการค้าคือ Recaldent™ (Cadbury Enterprises Pte Ltd, Mellbourne, Australia) และ Phoscal® (NSI Dental Pty Ltd, Hornsby, Australia) โดย Recaldent™ ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ.2542 ว่ามีความปลอดภัย ผลิตภัณฑ์ที่มี Recaldent™ เป็นส่วนประกอบ ได้แก่ หมากฝรั่งปราศจากน้ำตาล Trident Xtra Care gum® (Cadbury Adams, New Jersey, USA) นม Meiji Milk de Recaldent (Meiji Dairies Corporation, Tokyo, Japan) ครีมทาเฉพาะที่ GC Tooth Mousse (GC Asia Dental, Tokyo, Japan) และ MI Paste (GC America, USA) โดยบริษัทผู้ผลิตแนะนำให้ใช้เพื่อป้องกันฟันผุในผู้ป่วยจัดฟันป้องกันการเกิดฟันสึกกร่อน รักษาอาการเสียวฟันภายหลังการฟอกสีฟัน ขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน และใช้ร่วมกับฟลูออไรด์ในการป้องกันฟันผุ

Phoscal® เป็นซีพีพี-เอซีพีที่ได้จากนมเช่นเดียวกับ Recaldent® โดยผลิตภัณฑ์ที่มี Phoscal® เป็นส่วนประกอบ ได้แก่ Dentacal Mouth Moistener (NSI Dental Pty Ltd, Hornsby, Australia) ซึ่งเป็นสเปรย์ที่ให้ความชุ่มชื่นและหล่อลื่นในช่องปาก ใช้สำหรับผู้ป่วยที่ปากแห้ง (xerostomia) และ Topacal C-5 (NSI Dental Pty Ltd, Hornsby, Australia) ซึ่งเป็นครีมทาเฉพาะที่ใช้ในการป้องกันฟันผุและฟันสึกกร่อน โดยเฉพาะผู้ที่มีฟันผุทั้งปาก (rampant caries)

มีการศึกษาการนำเอซีพีเป็นส่วนประกอบสารอัดแทรกของเรซินคอมโพสิต โดยมีแนวคิดเลียนแบบการซ่อมแซมโครงสร้างของฟันโดยการปล่อยแคลเซียมและฟอสเฟต เมื่อเอซีพีสัมผัสกับของเหลวในช่องปากสามารถปล่อยแคลเซียมและฟอสเฟตไอออนอย่างต่อเนื่อง ตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงสภาวะแวดล้อมในช่องปาก โดยแบคทีเรียหรืออาหารที่เป็นกรดซึ่งแคลเซียมและฟอสเฟตจะเข้าไปสะสมในฟันในรูปแบบแร่ธาตุอะพาไทต์ ซึ่งเหมือนกับไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่พบตามธรรมชาติในฟันและกระดูก[66] ทำให้เกิดการคืนกลับของแร่ธาตุ ป้องกันการเกิดฟันผุซ้ำ เรซินคอมโพสิตที่มีเอซีพีจึงอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคฟันผุ เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาโรคมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ ผู้ป่วยที่มีน้ำลายน้อย เรซินคอมโพสิตที่มีเอซีพีสามารถใช้บูรณะรอยผุเล็ก ๆ เคลือบหลุมร่องฟันเป็นสารแอดฮีซีฟในการยึดเครื่องมือจัดฟันชนิดติดแน่น ป้องกันการสูญเสียแร่ธาตุรอบ ๆ เครื่องมือจัดฟันชนิดติดแน่นเป็นวัสดุรองพื้น และวัสดุบูรณะฟันชั่วคราว[67] อย่างไรก็ตาม เรซินคอมโพสิตที่มีเอซีพีเป็นส่วนประกอบมีข้อเสียคือสารอัดแทรกมีความแข็งแรงต่ำ และมีคุณสมบัติทางกายภาพต่ำกว่าเรซินคอมโพสิตปกติ

มีการเติมซีพีพี-เอซีพีลงในกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์เพื่อให้ได้ผลของซีพีพี-เอซีพีร่วมกับผลของฟลูออไรด์ในการป้องกันฟันผุ Mazzaoui และคณะ รายงานว่าเมื่อเติมซีพีพี-เอซีพี ร้อยละ 1.56 โดยน้ำหนักลงในกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์จะช่วยลดการสูญเสียแร่ธาตุในภาวะที่เป็นกรด นอกจากนี้ กลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์ที่มีซีพีพี-เอซีพีเป็นส่วนประกอบจะสามารถปล่อยฟลูออไรด์และแคลเซียมฟอสเฟตได้มากกว่ากลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์ที่ไม่มีซีพีพี-เอซีพีเป็นส่วนประกอบ โดยการเติมซีพีพี-เอซีพีลงในกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์ไม่ได้ทำให้คุณสมบัติทางกายภาพของกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์ลดลง[68]

บทวิจารณ์

ในปัจจุบันแนวทางการรักษาโรคฟันผุเน้นการป้องกันและควบคุมโรคโดยการลดจำนวนแบคทีเรียและการส่งเสริมการสะสมกลับคืนของแร่ธาตุในช่วงแรกของการเกิดฟันผุฟลูออไรด์เป็นสารที่ใช้ป้องกันการเกิดโรคฟันผุอย่างมีประสิทธิภาพ แต่มีข้อจำกัดคือการใช้ฟลูออไรด์ปริมาณมาก อาจทำให้เกิดฟลูออโรสิสหรือเกิดอาการเป็นพิษ[2,3] จึงมีการศึกษาสารอื่น ๆ ในการป้องกันโรคฟันผุ เช่น การใช้ซีพีพี-เอซีพี เนื่องจากซีพีพี-เอซีพี เป็นสารที่ได้จากธรรมชาติคือน้ำนมวัว ร่วมกับการมีแคลเซียมและฟอสเฟตเป็นส่วนประกอบซีพีพี-เอซีพี จึงมีประสิทธิภาพและปลอดภัยในการนำมาใช้ป้องกันฟันผุการได้รับซีพีพี-เอซีพีปริมาณมากไม่ทำให้เกิดอาการเป็นพิษซีพีพี-เอซีพีสามารถส่งเสริมการสะสมแร่ธาตุกลับคืนสู่ตัวฟันได้[19,20,29-40] และยับยั้งการละลายของแร่ธาตุจากฟันภายใต้สภาวะที่เป็นกรด[25-30] ทำให้ผิวเคลือบฟันมีความคงทนต่อการละลายของกรด และสามารถลดการเกาะติดของเชื้อแบคทีเรีย[24] แต่ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าซีพีพี-เอซีพีสามารถลดอาการเสียวฟันได้[50-51] การสะสมแร่ธาตุกลับคืนสู่ตัวฟันจะเกิดได้ดีในภาวะที่มีแคลเซียม ฟอสเฟตและฟลูออไรด์ไอออน ทำให้เกิดการสร้างแคลเซียมฟลูออไรด์และฟลูออโรอะปาไทต์ มีการศึกษาแสดงว่าซีพีพี-เอซีพีมีการทำงานเสริมกับฟลูออไรด์ สามารถป้องกันโรคฟันผุได้ดีกว่าการใช้ซีพีพี-เอซีพีหรือฟลูออไรด์เพียงอย่างเดียว[52]

จากการที่ซีพีพี-เอซีพี มีความสามารถในการป้องกันโรคฟันผุเช่นเดียวกับฟลูออไรด์ ผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ ที่มีซีพีพี-เอซีพี เช่น หมากฝรั่งปราศจากน้ำตาล เม็ดอมปราศจากน้ำตาล น้ำยาบ้วนปาก นม ยาสีฟัน ครีมทาเฉพาะที่ วัสดุบูรณะฟันกลาสไอโอโนเมอร์และเรซินคอมโพสิต จะเป็นแหล่งให้แคลเซียมและฟอสเฟตซึ่งช่วยลดอัตราการเกิดโรคฟันผุได้ จึงเป็นประโยชน์กับผู้ป่วยที่มีน้ำลายน้อย (xerostomia) เนื่องจากในน้ำลายคนปกติจะมีแคลเซียมและฟอสเฟตเป็นส่วนประกอบ ผู้ป่วยที่มีน้ำลายน้อยจึงขาดแคลเซียมและฟอสเฟต ทำให้เกิดโรคฟันผุได้ง่าย อย่างไรก็ตาม มีข้อควรระวังคือไม่ควรใช้ซีพีพี-เอซีพีในผู้ที่แพ้น้ำนมวัว และการบูรณะฟันด้วยเรซินคอมโพสิตในผู้ป่วยที่ได้รับซีพีพี-เอซีพีเฉพาะที่ในช่องปาก ซีพีพี-เอซีพีมีผลให้เคลือบฟันและเนื้อฟันมีความต้านทานต่อกรดมากขึ้นจึงอาจทำให้คุณภาพของการบอนดิงลดลง[60,62] การเติมเอซีพีลงในวัสดุบูรณะฟันกลาสไอโอโนเมอร์และเรซินคอมโพสิตยังต้องอาศัยการวิจัยเพื่อพัฒนาคุณสมบัติเชิงกลของวัสดุต่อไป

การใช้ซีพีพี-เอซีพีในประเทศไทยยังไม่เป็นที่แพร่หลายมากนัก เนื่องจากต้องนำเข้าซีพีพี-เอซีพีจากต่างประเทศมีราคาแพง จึงควรมีการพัฒนาผลิตภัณฑ์ชนิดนี้ขึ้นใช้เองในประเทศและให้มีราคาถูกลงเพื่อให้ประชาชนสามารถใช้ได้อย่างกว้างขวาง นอกจากนี้ การศึกษาทางคลินิกถึงประสิทธิภาพของซีพีพี-เอซีพีในการป้องกันโรคฟันผุยังมีน้อยและส่วนใหญ่เป็นการศึกษาระยะสั้น จึงควรมีการศึกษาผลของซีพีพี-เอซีพีในการป้องกันโรคฟันผุและผลต่อร่างกายผู้ป่วยระยะยาวต่อไป

บทสรุป

การศึกษาในห้องปฏิบัติการแสดงให้เห็นว่าซีพีพี-เอซีพีมีประสิทธิภาพในการนำมาใช้ป้องกันฟันผุ แต่ในปัจจุบันยังมีผลการศึกษาทางคลินิกถึงการใช้ซีพีพี-เอซีพีในผู้ป่วยน้อย จึงควรมีการศึกษาผลของซีพีพี-เอซีพีในการป้องกันโรคฟันผุและผลต่อร่างกายผู้ป่วยในระยะยาวต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผศ.ทญ.ดร.ศิริวิมล ศรีสวัสดิ์ ที่กรุณาให้คำแนะนำและแก้ไขต้นฉบับ และขอขอบคุณ ทญ.หทัยชนก สุขเกษม ที่ให้ข้อมูลประกอบอันเป็นประโยชน์ต่อบทความนี้

เอกสารอ้างอิง

1. กองทันตสาธารณสุข กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข. รายงานผลการสำรวจสภาวะสุขภาพช่องปากระดับประเทศ ครั้งที่ 6 พ.ศ.2549-2550. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์สำนักกิจการองค์การทหารผ่านศึก; 2551.
2. Burt BA. The changing patterns of systemic fluoride intake. ***J Dent Res*** 1992;71:1228-37.
3. Heifetz SB, Horowitz HS. The amounts of fluoride in current fluoride therapies: safety considerations for children. ***ASDC J Dent Child*** 1984;51:257-69.
4. Mount GJ, Ngo H. Minimal intervention: a new concept for operative dentistry. ***Quintessence Int*** 2000;31:527-33.
5. ten Cate JM. Current concepts on the theories of the mechanism of action of fluoride. ***Acta Odontol Scand*** 1999;57: 325-9.

6. Fejorskov O NB, Kidd EAM. Dental Caries. 2 nd ed. Oxford: Blackwell Munksgaad; 2008.
7. Mount GJ, Hume W. R., editor. Preservation and restoration of tooth structure. Queensland, Australia; 2005.
8. Roberson, editor. Sturdevant's art and science of Operative Dentistry. 5 th ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2006.
9. Christoffersen J, Christoffersen MR, Arends J, Leonardsen ES. Formation of phosphate-containing calcium fluoride at the expense of enamel, hydroxyapatite and fluorapatite. ***Caries Res*** 1995;29:223-30.
10. Reynolds EC. Calcium phosphate-based remineralization systems: scientific evidence? ***Aust Dent J*** 2008;53:268-73.
11. Reynolds EC. Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides: a review. ***Spec Care Dentist*** 1998;18:8-16.
12. Aimutis WR. Bioactive properties of milk proteins with particular focus on anticariogenesis. ***J Nutr*** 2004;134:989S-95S.
13. Reynolds EC, Black CL. Cariogenicity of a confection supplemented with sodium caseinate at a palatable level. ***Caries Res*** 1989;23:368-70.
14. Reynolds EC. The prevention of sub-surface demineralization of bovine enamel and change in plaque composition by casein in an intra-oral model. ***J Dent Res*** 1987;66:1120-7.
15. Boskey AL. Amorphous calcium phosphate: the contention of bone. ***J Dent Res*** 1997;76:1433-6.
16. Rose RK. Effects of an anticariogenic casein phosphopeptide on calcium diffusion in streptococcal model dental plaques. ***Arch Oral Biol*** 2000;45:569-75.
17. Reynolds EC, Johnson IH. Effect of milk on caries incidence and bacterial composition of dental plaque in the rat. ***Arch Oral Biol*** 1981;26:445-51.
18. Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions by casein phosphopeptide-stabilized calcium phosphate solutions. ***J Dent Res*** 1997;76:1587-95.
19. Shen P, Cai F, Nowicki A, Vincent J, Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. ***J Dent Res*** 2001;80:2066-70.
20. Reynolds EC, Cai F, Shen P, Walker GD. Retention in plaque and remineralization of enamel lesions by various forms of calcium in a mouthrinse or sugar-free chewing gum. ***J Dent Res*** 2003;82:206-11.
21. Cross KJ, Huq NL, Stanton DP, Sum M, Reynolds EC. NMR studies of a novel calcium, phosphate and fluoride delivery vehicle-alpha(S1)-casein(59-79) by stabilized amorphous calcium fluoride phosphate nanocomplexes. ***Biomaterials*** 2004;25:5061-9.
22. Rose RK. Binding characteristics of Streptococcus mutans for calcium and casein phosphopeptide. ***Caries Res*** 2000;34:427-31.
23. Shaw L, Murray JJ, Burchell CK, Best JS. Calcium and phosphorus content of plaque and saliva in relation to dental caries. ***Caries Res*** 1983;17:543-8.
24. Schupbach P, Neeser JR, Golliard M, Rouvet M, Guggenheim B. Incorporation of caseinoglycomacropeptide and caseinophosphopeptide into the salivary pellicle inhibits adherence of mutans streptococci. ***J Dent Res*** 1996;75:1779-88.
25. Yamaguchi K, Miyazaki M, Takamizawa T, Inage H, Moore BK. Effect of CPP-ACP paste on mechanical properties of bovine enamel as determined by an ultrasonic device. ***J Dent*** 2006; 34:230-6.
26. Rees J, Loyn T, Chadwick B. Pronamel and tooth mousse: an initial assessment of erosion prevention in vitro. ***J Dent*** 2007; 35:355-7.
27. Oshiro M, Yamaguchi K, Takamizawa T, Inage H, Watanabe T, Irokawa A, et al. Effect of CPP-ACP paste on tooth mineralization: an FE-SEM study. ***J Oral Sci*** 2007;49:115-20.
28. Nasab NK, Kajan ZD, Balalaie A. Effect of Topacal C-5 on enamel adjacent to orthodontic brackets. An in vitro study. ***Aust Orthod J*** 2007;23:46-9.
29. Ramalingam L, Messer LB, Reynolds EC. Adding casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate to sports drinks to eliminate in vitro erosion. ***Pediatr Dent*** 2005;27:61-7.
30. Piekarz C, Ranjitkar S, Hunt D, McIntyre J. An in vitro assessment of the role of Tooth Mousse in preventing wine erosion. ***Aust Dent J*** 2008;53:22-5.
31. Lennon AM, Pfeffer M, Buchalla W, Becker K, Lennon S, Attin T. Effect of a casein/calcium phosphate-containing tooth cream and fluoride on enamel erosion in vitro. ***Caries Res*** 2006; 40:154-7.
32. Sukasame H PM, Poolthong S. Effect of caesein phosphopeptide - amorphous calcium phosphate on hardness of enamel eroded by a cola drink. ***CU Dent J*** 2006;29:183-94.

33. Tantbirojn D, Huang A, Ericson MD, Poolthong S. Change in surface hardness of enamel by a cola drink and a CPP-ACP paste. ***J Dent*** 2008;36:74-9.
34. Panich M, Poolthong S. The effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and a cola soft drink on in vitro enamel hardness. ***J Am Dent Assoc*** 2009;140:455-60.
35. Mathias J, Kavitha S, Mahalaxmi S. A comparison of surface roughness after micro abrasion of enamel with and without using CPP-ACP: An in vitro study. ***J Conserv Dent*** 2009;12:22-5.
36. Iijima Y, Cai F, Shen P, Walker G, Reynolds C, Reynolds EC. Acid resistance of enamel subsurface lesions remineralized by a sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. ***Caries Res*** 2004;38:551-6.
37. Manton DJ, Walker GD, Cai F, Cochrane NJ, Shen P, Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions in situ by the use of three commercially available sugar-free gums. ***Int J Paediatr Dent*** 2008;18:284-90.
38. Cai F, Shen P, Walker GD, Reynolds C, Yuan Y, Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions by chewing gum with added calcium. ***J Dent*** 2009;37:763-8.
39. Walker GD, Cai F, Shen P, Adams GG, Reynolds C, Reynolds EC. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate incorporated into sugar confections inhibits the progression of enamel subsurface lesions in situ. ***Caries Res*** 2010;44:33-40.
40. Walker G, Cai F, Shen P, Reynolds C, Ward B, Fone C, et al. Increased remineralization of tooth enamel by milk containing added casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. ***J Dairy Res*** 2006;73:74-8.
41. Pulido MT, Wefel JS, Hernandez MM, Denehy GE, Guzman-Armstrong S, Chalmers JM, et al. The inhibitory effect of MI paste, fluoride and a combination of both on the progression of artificial caries-like lesions in enamel. ***Oper Dent*** 2008;33:550-5.
42. Morgan MV, Adams GG, Bailey DL, Tsao CE, Fischman SL, Reynolds EC. The anticariogenic effect of sugar-free gum containing CPP-ACP nanocomplexes on approximal caries determined using digital bitewing radiography. ***Caries Res*** 2008;42:171-84.
43. Rao SK, Bhat GS, Aradhya S, Devi A, Bhat M. Study of the efficacy of toothpaste containing casein phosphopeptide in the prevention of dental caries: a randomized controlled trial in 12- to 15-year-old high caries risk children in Bangalore, India. ***Caries Res*** 2009;43:430-5.
44. Brochner A, Christensen C, Kristensen B, Tranaeus S, Karlsson L, Sonnesen L, et al. Treatment of post-orthodontic white spot lesions with casein phosphopeptide-stabilised amorphous calcium phosphate. Clin Oral Investig 2010 Apr (Epub ahead of print).
45. Bailey DL, Adams GG, Tsao CE, Hyslop A, Escobar K, Manton DJ, et al. Regression of post-orthodontic lesions by a remineralizing cream. ***J Dent Res*** 2009;88:1148-53.
46. Ardu S, Castioni NV, Benbachir N, Krejci I. Minimally invasive treatment of white spot enamel lesions. ***Quintessence Int*** 2007;38:633-6.
47. Andersson A, Skold-Larsson K, Hallgren A, Petersson LG, Twetman S. Effect of a dental cream containing amorphous cream phosphate complexes on white spot lesion regression assessed by laser fluorescence. ***Oral Health Prev Dent*** 2007;5:229-33.
48. Kitasako Y, Cochrane NJ, Khairul M, Shida K, Adams GG, Burrow MF, et al. The clinical application of surface pH measurements to longitudinally assess white spot enamel lesions. ***J Dent*** 2010;38:584-90.
49. Caruana PC, Mulaify SA, Moazzez R, Bartlett D. The effect of casein and calcium containing paste on plaque pH following a subsequent carbohydrate challenge. ***J Dent*** 2009;37:522-6.
50. Kowalczyk A, Botulinski B, Jaworska M, Kierklo A, Pawinska M, Dabrowska E. Evaluation of the product based on Recaldent technology in the treatment of dentin hypersensitivity. ***Adv Med Sci*** 2006;51 Suppl 1:40-2.
51. Tang B, Millar BJ. Effect of chewing gum on tooth sensitivity following whitening. ***Br Dent J*** 2010;208:571-7.
52. Reynolds EC, Cain CJ, Webber FL, Black CL, Riley PF, Johnson IH, et al. Anticariogenicity of calcium phosphate complexes of tryptic casein phosphopeptides in the rat. ***J Dent Res*** 1995;74:1272-9.
53. Reynolds EC, Cai F, Cochrane NJ, Shen P, Walker GD, Morgan MV, et al. Fluoride and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. ***J Dent Res*** 2008;87:344-8.
54. Petersson LG, Odelius H, Lodding A, Larsson SJ, Frostell G. Ion probe study of fluorine gradients in outermost layers of human enamel. ***J Dent Res*** 1976;55:980-90.

55. Chu JS, Fox JL, Higuchi WI, Nash WP. Electron probe micro-analysis for subsurface demineralization and remineralization of dental enamel. ***J Dent Res*** 1989;68:26-31.
56. Cochrane NJ, Saranathan S, Cai F, Cross KJ, Reynolds EC. Enamel subsurface lesion remineralisation with casein phosphopeptide stabilised solutions of calcium, phosphate and fluoride. ***Caries Res*** 2008;42:88-97.
57. Rehder Neto FC, Maeda FA, Turssi CP, Serra MC. Potential agents to control enamel caries-like lesions. ***J Dent*** 2009;37:786-90.
58. Kobayashi H, Van Brunt J, Harold FM. ATP-linked calcium transport in cells and membrane vesicles of Streptococcus faecalis. ***J Biol Chem*** 1978;253:2085-92.
59. Trombe MC, Clave C, Manias JM. Calcium regulation of growth and differentiation in Streptococcus pneumoniae. ***J Gen Microbiol*** 1992;138:77-84.
60. Moule CA, Angelis F, Kim GH, Le S, Malipatil S, Foo MS, et al. Resin bonding using an all-etch or self-etch adhesive to enamel after carbamide peroxide and/or CPP-ACP treatment. ***Aust Dent J*** 2007;52:133-7.
61. Adebayo OA, Burrow MF, Tyas MJ. An SEM evaluation of conditioned and bonded enamel following carbamide peroxide bleaching and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (CPP-ACP) treatment. ***J Dent*** 2009;37:297-306.
62. Adebayo OA, Burrow MF, Tyas MJ. Resin-dentine interfacial morphology following CPP-ACP treatment. ***J Dent*** 2010;38:96-105.
63. Xiaojun D, Jing L, Xuehua G, Hong R, Youcheng Y, Zhangyu G, et al. Effects of CPP-ACP paste on the shear bond strength of orthodontic brackets. ***Angle Orthod*** 2009;79:945-50.
64. Kecik D, Cehreli SB, Sar C, Unver B. Effect of acidulated phosphate fluoride and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate application on shear bond strength of orthodontic brackets. ***Angle Orthod*** 2008;78:129-33.
65. Dunn WJ. Shear bond strength of an amorphous calcium-phosphate-containing orthodontic resin cement. ***Am J Orthod Dentofacial Orthop*** 2007;131:243-7.
66. Skrtic D, Hailer AW, Takagi S, Antonucci JM, Eanes ED. Quantitative assessment of the efficacy of amorphous calcium phosphate/methacrylate composites in remineralizing caries-like lesions artificially produced in bovine enamel. ***J Dent Res*** 1996;75:1679-86.
67. Skrtic D, Antonucci JM, Eanes ED, Eidelman N. Dental composites based on hybrid and surface-modified amorphous calcium phosphates. ***Biomaterials*** 2004;25:1141-50.
68. Mazzaoui SA, Burrow MF, Tyas MJ, Dashper SG, Eakins D, Reynolds EC. Incorporation of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate into a glass-ionomer cement. ***J Dent Res*** 2003;82:914-8.

Review Article

Effect of Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate on Dental Caries Prevention

Muratha Panich
Lecturer
Department of Operative Dentistry
Faculty of Dentistry,
Chulalongkorn University,
Henri Dunant Rd., Bangkok 10330
Tel: 02-2188795
E-mail: mupanich@yahoo.com

Abstract

Dental caries is a major dental health problem in Thailand, occurring from many factors. At present, the treatment of dental caries focuses on prevention and control of the disease. Fluoride has been widely used for caries prevention, but it has side effects. Overuse of fluoride causes fluorosis or toxicity, leading to researches which focused on developing other substances for caries prevention. CPP-ACP has been developed for caries prevention because it can reduce demineralization, enhance remineralization and reduce adhesion of dental bacteria to tooth structure. It also can work well with fluoride in caries prevention. This article reported many studies related to effects of CPP-ACP on caries prevention, the selection of many forms of CPP-ACP and its side effects to the patients.

Key words: Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate; dental caries; remineralization