บทความปริทัศน์
Review Article

เคซีนฟอสโฟเปปไตด์ อะมอร์ฟัสแคลเซียมฟอสเฟต
Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate

พิริยะ เชิดสถิรกุล[1], สาวิตรี อนุพันธ์[2]
[1]ภาควิชาทันตกรรมบูรณะ [2]นักศึกษาประกาศนียบัตรบัณฑิต สาขาทันตกรรมบูรณะ คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Piriya Cherdsatirakul[1], Sawittri Anuphan[2]
[1]Department of Restorative Dentistry [2]Postgraduate student, Department of Restorative Dentistry, Faculty of Dentistry, Chiang Mai University

ชม.ทันตสาร 2549; 27(1) : 51-60
CM Dent J 2006; 27(1) : 51-60

บทคัดย่อ

เคซีนฟอสโฟเปปไตด์ อะมอร์ฟัสแคลเซียมฟอสเฟต หรือซีพีพี เอซีพีเป็นเปปไตด์ที่ทำให้มีปริมาณแคลเซียมและฟอสเฟตในแผ่นคราบจุลินทรีย์เพิ่มขึ้น และทำหน้าที่เป็นแหล่งสำรองของไอออน ทำให้ยับยั้งการขจัดแร่ธาตุที่เกิดในผิวเคลือบฟัน และสนับสนุนให้เกิดการคืนแร่ธาตุที่สามารถต้านทานต่อกรดได้ดีขึ้น อีกทั้งส่งผลโดยตรงให้เกิดการตายของเชื้อแบคทีเรีย และเกิดการเกาะกลุ่มของเชื้อโรคลดลง การนำซีพีพี เอซีพีมาใช้มีทั้งการผสมในอาหาร การใช้เป็นผลิตภัณฑ์ที่สัมผัสกับฟันเพื่อลดการเกิดฟันผุ การผสมเข้าในวัสดุบูรณะกลาสไอโอโนเมอร์ ซึ่งให้ผลเป็นที่น่าพอใจ

คำไขรหัส: เคซีนฟอสโฟเปปไตด์ การป้องกันฟันผุ การคืนแร่ธาตุ

Abstract

Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate or CPP-ACP is peptide that able to raise up level of calcium and phosphate in plaque fluid. High level of calcium and phosphate ions act as reservoir for inhibition of demineralization and encourage remineralization of subsurface enamel lesion. It also have bactericidal potential and decrease colonization of bacteria. CPP-ACP is now used in adding to food, dental products and restorative materials with satisfied results.

Key words: casein phosphopeptide, caries prevention, remineralization

บทนำ

ในปัจจุบันโรคฟันผุยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ และเป็นสาเหตุที่ทำให้ต้องสูญเสียเงินจำนวนมากในการรักษา ดังนั้นจึงมีความพยายามที่จะหาวิธีป้องกันโรคตั้งแต่เริ่มเกิดโรคขึ้น ไม่ให้ลุกลามต่อไปจนเกิดความยุ่งยากในการรักษาที่ทำให้เสียค่าใช้จ่ายและเวลาเพิ่มขึ้น

ฟลูออไรด์เป็นสารชนิดหนึ่งที่ใช้ในการป้องกันฟันผุกันอย่างแพร่หลายในทุกวันนี้ มีทั้งการผสมลงในผลิตภัณฑ์ทางทันตกรรมต่างๆ เช่น น้ำยาบ้วนปาก ยาสีฟัน รวมทั้งการให้เสริมในรูปแบบของฟลูออไรด์เม็ด ฟลูออไรด์เจลแบบสัมผัส (topical fluoride gel) หรือการผสม

ฟลูออไรด์ลงในน้ำดื่ม แต่การให้ฟลูออไรด์ในปริมาณที่สูงเกินไป จะส่งผลให้เกิดความเป็นพิษต่อร่างกาย และหากได้รับฟลูออไรด์มากเกินไปในขณะที่มีการสร้างฟัน ก็จะส่งผลให้เกิดปัญหาฟันตกกระ (fluorosis) ตามมา การใช้ฟลูออไรด์จึงมีข้อควรระวังและต้องพิจารณาการใช้ให้เหมาะสม จากปัญหาที่เกิดขึ้นจากการใช้ฟลูออไรด์ทำให้มีความพยายามค้นคว้าหาสารที่มีคุณสมบัติป้องกันการเกิดฟันผุ โดยไม่มีผลข้างเคียงต่อร่างกาย และสามารถใช้เติมลงในผลิตภัณฑ์ต่างๆ ได้ เช่น ยาสีฟัน อาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งในอาหารรสหวานซึ่งเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดฟันผุ จากการค้นคว้าพบว่านมและผลิตภัณฑ์จากนมมีโปรตีนชนิดหนึ่งชื่อ เคซีน (casein) ซึ่งมีคุณสมบัติในการป้องกันการเกิดฟันผุโดยไม่ส่งผลข้างเคียงต่อร่างกาย การใช้งานจะทำการสกัดให้อยู่ในรูปของเปปไตด์ (peptide) ที่เรียก เคซีนฟอสโฟเปปไตด์ (casein phosphopeptide) หรือเรียก ซีพีพี (CPP) ซึ่งจะช่วยในการจับกับแคลเซียม (calcium) และฟอสเฟต (phosphate) ในรูปเคซีนฟอสโฟเปปไตด์ อะมอร์ฟัสแคลเซียมฟอสเฟต (casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate) หรือเรียกโดยย่อว่า ซีพีพี เอซีพี (CPP-ACP) เพื่อนำมาเติมผสมกับผลิตภัณฑ์ต่างๆ ได้โดยไม่เสียคุณสมบัติดังกล่าว

การทบทวนวรรณกรรมฉบับนี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อค้นคว้าข้อมูลพื้นฐานที่เกี่ยวข้องกับซีพีพี เอซีพีในด้านกลไกการทำงาน และประโยชน์ในการนำไปใช้เพื่อป้องกันฟันผุ

การละลายและการอิ่มตัวของผลึก[1,2]

เคลือบฟัน (enamel) เป็นเนื้อเยื่อที่มีแร่ธาตุ (mineral) เป็นองค์ประกอบในรูปของผลึกแคลเซียมฟอสเฟต (calcium phosphate crystal) จำนวนมาก รูปแบบหนึ่งคือไฮดรอกซีอะพาไทต์ (hydroxyapatite หรือ HA) ซึ่งเกิดจากการที่ไอออน (ion) ของแคลเซียม ฟอสเฟต และไฮดรอกซิล (hydroxyl) มาจับและเรียงตัวกันซ้ำในรูปแบบที่คงที่แน่นอนเป็นโครงผลึกตาข่าย (lattice structure) ที่มีสูตรทางเคมี $Ca_5(PO_4)_3OH$ นอกจากนี้ภายในเคลือบฟันยังมีแร่ธาตุชนิดอื่น ๆ แทรกปะปนอยู่บ้าง เช่น คาร์บอเนต (carbonate) โซเดียม (sodium) ฟลูออไรด์ (fluoride) เป็นต้น นอกจากนี้แคลเซียมและฟอสเฟตอาจอยู่ในรูปแบบอื่นๆ เช่น บลูไซท์ (brushite) ไตรแคลเซียมฟอสเฟต (tricalcium phosphate) ออกตาแคลเซียมฟอสเฟต (octacalcium phosphate) เป็นต้น ซึ่งแต่ละรูปแบบจะมีคุณสมบัติเฉพาะตัวที่แตกต่างกันออกไป

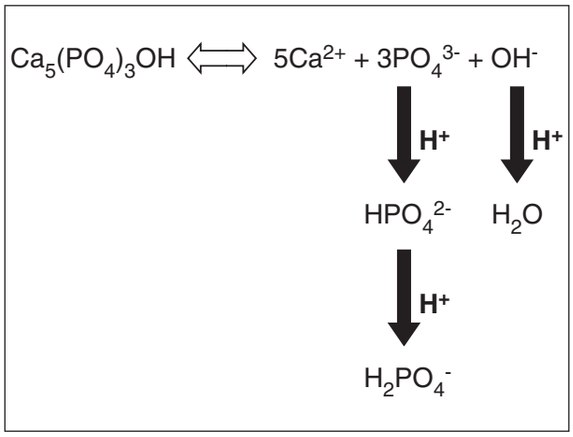
ผลึกอะพาไทต์เหล่านี้มีความสำคัญต่อคุณสมบัติของเคลือบฟัน เนื่องจากคุณสมบัติในการละลาย (dissolution) ของอะพาไทต์นี้จะส่งผลต่อการละลายโดยรวมของเคลือบฟันที่เกิดจากการขจัดแร่ธาตุ (demineralization) และการคืนแร่ธาตุ (remineralization) โดยปกติแร่ธาตุทุกชนิดจะมีคุณสมบัติในการละลายที่คงที่ ณ อุณหภูมิหนึ่งๆ คือเมื่อผลึกละลายตัวให้ไอออนออกมา จะเริ่มมีการสร้างผลึกขึ้นใหม่ในสารละลาย (solution) จนสารละลายอยู่ในภาวะสมดุล หรือเรียกว่าการอิ่มตัว (saturatation) ของแร่ธาตุในสารละลาย การละลายตัวของผลึกจึงหยุดลง ซึ่งกรณีของผลึกไฮดรอกซีอะพาไทต์ 1 หน่วย เมื่อมีการละลายตัวจนอยู่ในการอิ่มตัวแล้ว จะอยู่ในสมดุลกับแคลเซียม 5 ไอออน ฟอสเฟต 3 ไอออน และไฮดรอกซิล 1 ไอออน (แผนภูมิที่ 1)

$$Ca_5(PO_4)_3OH \Longleftrightarrow 5Ca^{2+} + 3PO_4^{3-} + OH^-$$

แผนภูมิที่ 1 *แสดงการละลายตัวของผลึกไฮดรอกซอะพาไทต์ 1 หน่วย ให้ไอออนของแคลเซียมฟอสเฟต และไฮดรอกซิล*

Figure 1 *Dissolution of hydroxyapatite 1 unit releases calcium, phosphate and hydroxyl ions.*

เมื่อความเป็นกรดเบสลดลง (low pH) ไฮโดรเจนไอออน (hydrogen ion) จะจับและทำให้สูญเสียฟอสเฟตและไฮดรอกซิลจากสารละลาย (แผนภูมิที่ 2) ภาวะที่เป็นกรดนี้จะทำให้สมดุลของสารละลายหายไป และอยู่ในภาวะอิ่มตัวน้อยเกิน (undersaturation) จึงเกิดการละลายของผลึกไฮดรอกซีอะพาไทต์เพื่อให้ภาวะสมดุลกลับมา



แผนภูมิที่ 2 *แสดงการสูญเสียไอออนของ ฟอสเฟต และไฮดรอกซิล เมื่อสภาวะความเป็นกรดเกิดขึ้นจนทำให้เกิดภาวะอิ่มตัวน้อยเกิน*

Figure 2 *In acid condition, phosphate and hydroxyl ions are removed, the solution is undersaturated.*

ในทำนองเดียวกันเมื่อสารละลายนั้นมีไอออนที่เป็นองค์ประกอบของผลึกไฮดรอกซีอะพาไทต์ ไม่ว่าจะเป็นแคลเซียมหรือฟอสเฟตอยู่มากจนอยู่ในภาวะอิ่มตัวเกิน (supersaturation) จะเกิดการคืนแร่ธาตุและสร้างผลึกไฮดรอกซีอะพาไทต์ขึ้นใหม่ เพื่อที่จะลดจำนวนของไอออนเหล่านั้นให้กลับมาอยู่ในการอิ่มตัวที่มีสมดุลตามปกติอีกครั้ง โดยผลึกที่เกิดขึ้นใหม่นี้อาจมีสารอนินทรีย์ (inorganic) อื่นปะปนทำให้สร้างผลึกในรูปแบบอื่น เช่น ฟลูออราพาไทต์ (fluorapatite) ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงการละลายตัวของผลึกที่เกิดขึ้น อาทิเช่น หากมีคาร์บอเนต (carbonate) เป็นองค์ประกอบของผลึก การละลายตัวจะเพิ่มขึ้น แต่หากมีฟลูออไรด์เป็นองค์ประกอบ จะทำให้การละลายตัวลดลง

ภาวะการอิ่มตัวของของเหลวของช่องปาก[1,2]

โดยปกติน้ำลายจะมีแคลเซียมและฟอสเฟตที่อยู่ในภาวะอิ่มตัวเกินสำหรับเคลือบฟันและอะพาไทต์ต่างๆ อยู่เกือบตลอดเวลา จึงไม่เกิดการละลายของเคลือบฟันในภาวะปกติ ขณะเดียวกันในน้ำลายมีโปรตีนที่ทำหน้าที่เป็นสารยับยั้ง (inhibitor) การสร้างผลึกไฮดรอกซีอะพาไทต์ปกคลุมผิวเคลือบฟัน จึงไม่เกิดการสร้างผลึกใหม่ที่ผิวฟันอยู่ตลอดเวลา ซึ่งโปรตีนเหล่านี้ยังสามารถป้องกันการตกตะกอนของแร่ธาตุในท่อน้ำลาย (salivary duct) ด้วย

ในช่องปากจะมีคราบจุลินทรีย์ (dental plaque) ปกคลุมที่ผิวเคลือบฟัน ทำให้น้ำลายไม่สามารถสัมผัสกับเคลือบฟันได้โดยตรง ดังนั้นของเหลวในคราบจุลินทรีย์ (plaque fluid) จึงมีความสำคัญต่อขบวนการต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับเคลือบฟัน ซึ่งองค์ประกอบของของเหลวในคราบจุลินทรีย์จะแตกต่างกับน้ำลาย เช่น ปริมาณแคลเซียมและฟอสเฟตในของเหลวในคราบจุลินทรีย์จะสูงกว่าในน้ำลาย

ภาวะปกติของของเหลวในคราบจุลินทรีย์จะอยู่ในภาวะอิ่มตัวเกินสำหรับแร่ธาตุในเคลือบฟัน ซึ่งส่งผลดีต่อการคืนแร่ธาตุของฟันผุที่เคลือบฟัน (carious enamel) ใต้คราบจุลินทรีย์นั้น แต่เมื่อคราบจุลินทรีย์มีการสัมผัสกับน้ำตาลซูโครส (sucrose) จะผลิตกรดแลคติก (lactic acid) ทำให้ความเป็นกรดเบสในคราบจุลินทรีย์ลดลง จนภาวะอิ่มตัวน้อยเกินเกิดขึ้น และพยายามเข้าสู่สมดุลโดยดึงแคลเซียมและฟอสเฟตจากแหล่งสำรองในคราบจุลินทรีย์ ได้แก่ อะมอร์ฟัสแคลเซียมฟอสเฟต (amorphous calcium phosphate) หรือไอออนนิก แคลเซียม (ionic calcium) ที่จับอยู่กับผนังเซลล์ของแบคทีเรียและของเหลวในเคลือบฟัน (enamel fluid) ซึ่งปกติจะอยู่ในสมดุลกับแร่ธาตุในผลึกเคลือบฟัน เมื่อมีการรบกวนสมดุลเกิดขึ้น ไอออนต่างๆ จึงเกิดการแพร่ (diffusion) และเกิดการขจัดแร่ธาตุจากผิวเคลือบฟันตามมา

เคซีน (casein)

เคซีนเป็นโปรตีนสำคัญชนิดหนึ่งที่พบในนมสำหรับเลี้ยงทารกและเด็กเล็ก ซึ่งสามารถแตกตัวให้เปปไทด์ต่างๆ ได้อีก[3] ซึ่งมีผู้ทำการศึกษาพบว่า “นม” ไม่ก่อให้เกิดฟันผุ[4,5] และเมื่อทำการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่านมวัวก่อให้เกิดฟันผุได้น้อย และเมื่อบริโภคนมวัวร่วมกับสารที่ก่อให้เกิดฟันผุ จะสามารถต้านทานการผุได้ดีขึ้น[6-8] จากการสำรวจและรวมรวมข้อมูลเกี่ยวกับการบริโภคนมในมนุษย์ ได้ข้อมูลว่า การบริโภคนมในปริมาณมากจะทำให้การเกิดฟันผุลดลง[9]

เมื่อทำการศึกษาค้นคว้าทั้งในห้องปฏิบัติการ ใน

สัตว์ทดลอง และในแบบจำลองฟันผุ (in situ caries model) เพื่อหาว่าสารใดในนมที่มีคุณสมบัติการต่อต้านฟันผุ พบว่าโปรตีนเคซีนมีคุณสมบัติดังกล่าว โดยโปรตีนนี้จะทำงานร่วมกับแคลเซียมและฟอสเฟตในการช่วยต่อต้านการเกิดฟันผุ[1,10-12]

อย่างไรก็ตาม นักวิจัยบางท่านคิดว่าน่าจะมีองค์ประกอบอื่นๆ ของนมนอกเหนือจากโปรตีนเคซีนที่มีคุณสมบัติในการป้องกันฟันผุได้ด้วย เช่น จากการศึกษาในห้องปฏิบัติการของ Grenby และคณะ[13] พบว่าเมื่อกำจัดส่วนของน้ำตาลแลคโตส (lactose) ไขมัน เคซีน และโปรตีนอื่นๆ แล้ว พบมีผลกระทบน้อยต่อคุณสมบัติการป้องกันฟันผุของสารสกัด กล่าวคือนมที่ถูกสกัดแล้วนั้นยังคงสามารถป้องกันฟันผุได้อยู่ จึงสันนิษฐานว่าน่าจะมีส่วนประกอบอื่นๆ นอกเหนือจากเคซีนในน้ำนมที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันฟันผุได้อีก เช่น โปรตีโอสเปปโตนส์ (proteose-peptones) ไกลโคโปรตีน (glycoprotein) โปรตีโอไกลแคน (proteoglycan) และแลคโตโฟริน (lactophorins) เป็นต้น

เคซีนฟอสโฟเปปไตด์ (Casein Phosphopeptide หรือ CPP)[3,10,14-17]

จากการศึกษาของ Reynolds ในปี 1987 พบว่าน้ำย่อยทริปซิน (trypsin) ไม่สามารถทำลายคุณสมบัติการต่อต้านฟันผุของโปรตีนเคซีนได้[14] และยังพบเปปไตด์ของเคซีนในคราบจุลินทรีย์ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของปริมาณแคลเซียมและฟอสเฟตในคราบจุลินทรีย์นั้น จึงสันนิษฐานว่าเปปไตด์ของเคซีนที่ย่อยโดยทริปซินนั้นน่าจะมีแคลเซียมและฟอสเฟตเป็นองค์ประกอบ จึงเรียกโปรตีนกลุ่มนี้ว่า เคซีนฟอสโฟเปปไตด์ หรือ ซีพีพี

ในการย่อยโปรตีนเคซีนด้วยน้ำย่อยทริปซินนั้น พบว่าสายเปปไตด์ของซีพีพีที่ได้มีอยู่ 4 รูปแบบซึ่งมีการเรียงลำดับของสายเปปไตด์ที่แตกต่างกัน (แผนภูมิที่ 3) คือ

1. *Bos α_{S1}- casein X-5P (f59-79)*
2. *Bos* β- *casein X-4P (f1-25)*
3. *Bos α_{S2}- casein X-5P (46-70)*
4. *Bos α_{S2}- casein X-5P (f1-21)*

1. Bos α_{s1}-casein X-5P (f59-79)

Gln-Met-Ala-Glu-Ser(P)-Ile-***Ser(P)-Ser(P)-Ser(p)-Glu-Glu***-Ile-Val-Pro-Asn-Ser(P)-Val-Glu-Gln-Lys-

2. Bos β *-casein X-4P (f1-25)*

Arg-Glu-Leu-Glu-Glu-Leu-Asn-Val-Pro-Gly-Glu-Ile-Val-Glu-Ser(P)-Leu-***Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu***-Ser(P)-Ile-Thr-Arg-

3. Bos α_{s2} -casein X-5P (46-70)

Asn-Ala-Asn-Glu-Glu-Glu-Tyr-Ser-Ile-Gly-***Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu***-Ser(P)-Ala-Glu-Val-Ala-Thr-Glu-Glu-Val-Lys-

4. Bos α_{s2} -casein X-5P (f1-21)

Lys-Asn-Thr-Met-Glu-His-Val-***Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu***-Ser-Ile-Ile-Ser(P)-Gln-Glu-Thr-Tyr-Lys-

แผนภูมิที่ 3 *แสดงสายเปปไตล์ 4 แบบที่เกิดขึ้นหลังการย่อยโปรตีนเคซีนด้วยทริปซิน โดยแต่ละสายซีพีพีจะมีลำดับเปปไตด์ -Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu- เป็นองค์ประกอบ ดังขีดเส้นใต้*

Figure 3 *Four different peptides are shown after digestion casein protein with trypsin. All CPP contain phospho-seryl cluster sequence of -Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu- as underline*

โดยชนิดที่ 1 และ 2 เป็นชนิดที่พบเป็นหลัก และพบในปริมาณมากกว่าชนิดที่ 3 และ 4 ซึ่งซีพีพีทุกชนิดจะมีลำดับเปปไตด์ -Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu- (ดังขีดเส้นใต้ในแผนภูมิ) เป็นองค์ประกอบ ซึ่งเป็นลำดับของกลุ่มฟอสโฟเซริล (phospho-seryl cluster) โดยซีพีพีเหล่านี้มีปริมาณร้อยละ 10 โดยน้ำหนักเมื่อเทียบกับโปรตีนเคซีน

Casein Phosphopeptide–Amorphous Calcium Phosphate (CPP-ACP)

เมื่อทำการสกัดเปปไตด์ α_{s1} (59-79) พบว่าเปปไตด์นี้สามารถจับกับแคลเซียมได้สูงสุด 24 ตัว และฟอสเฟตสูงสุด 16 ตัวต่อโมเลกุล[16] ซึ่งในน้ำลายหรือของเหลวในช่องปากจะมีองค์ประกอบอนินทรีย์ที่สำคัญคือ แคลเซียม ฟอสเฟต และไฮโดรเจน[1] ที่อยู่ในรูปไฮดรอกซีอะพาไทด์ (HA) ออกตาแคลเซียมฟอสเฟต (OCP) ไตรแคลเซียมฟอสเฟต (TCP) และอะมอร์ฟัสแคลเซียมฟอสเฟต (ACP)[16] จึงเกิดการทำงานร่วมกันระหว่างซีพีพีกับแคลเซียมและฟอสเฟต เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงค่า

ความเป็นกรดเบสเป็นระดับต่างๆ จะมีสารประกอบอนินทรีย์ข้างต้นในรูปแบบเอซีพีเพียงชนิดเดียวเท่านั้นที่ยังจับกับเปปไตด์อยู่โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติ แสดงให้เห็นว่าซีพีพีมีความสามารถในการยึดแคลเซียมและฟอส-เฟตที่อยู่ในรูปแบบของเอซีพีในสารละลายได้

โดยปกติแล้วในภาวะอิ่มตัวเกินของสารละลายของแคลเซียมและฟอสเฟตที่สภาวะเป็นกลางหรือเป็นเบสจะมีการจับตัวเป็นเอซีพีอยู่แล้ว แต่เปปไตด์ α_{s1} (59-79) จะใช้ส่วนที่มีลำดับของกลุ่มฟอสโฟเซริลจับกับแคลเซียมและฟอสเฟตเป็นกลุ่มเอซีพีในระดับนาโนเมตร (ACP nanocluster) ป้องกันไม่ให้เกิดการจับตัวกันเองจนมีขนาดโมเลกุลใหญ่ที่ทำให้เกิดการตกตะกอนได้ จึงเรียกกลุ่มโปรตีนเคซีนที่ทำงานร่วมกับแคลเซียมและฟอสเฟตในการต่อต้านการเกิดฟันผุว่า เคซีนฟอสโฟเปปไตด์ อะมอร์ฟัสแคลเซียมฟอสเฟต หรือ ซีพีพี เอซีพี[16] ซึ่งเอซีพีและผลึกในรูปแบบอื่นๆ เช่น ออกตาแคลเซียมฟอสเฟต จะเป็นสารตัวกลาง (intermediate) ในการสร้างไฮดรอกซีอะพาไทต์[18]

และจากการทดลองนำซีพีพี เอซีพีมาทดสอบในคราบจุลินทรีย์ พบว่าปริมาณแคลเซียมและฟอสเฟต ในคราบจุลินทรีย์เพิ่มขึ้นร้อยละ 144 และร้อยละ 160 ตามลำดับ[16] ส่งผลให้มีไอออนของแคลเซียม ฟอสเฟต และแคลเซียมไฮโดรเจนฟอสเฟต ($CaHPO_4$) เกิดขึ้นด้วย ซึ่งไอออนเหล่านี้สามารถแพร่กระจายลงสู่รอยโรคในชั้นเคลือบฟันที่อยู่ข้างใต้ได้ แสดงให้เห็นว่าซีพีพีจะคงปริมาณไอออนอิสระของแคลเซียมและฟอสเฟตไว้ในระดับสูงตลอดเวลา การที่เอซีพีจับอยู่กับซีพีพีจึงเกิดเป็นแหล่งสำรองสำหรับแคลเซียมและฟอสเฟต โดยภาวะเป็นกรดที่ทำให้สมดุลเปลี่ยนไป จะเกิดการแตกตัวของไอออนจากซีพีพี เอซีพีได้ตลอดเวลา ทำให้เกิดการคืนแร่ธาตุตามมา[18]

กลไกของ CPP-ACP ต่อการป้องกันฟันผุ

จากหลายการศึกษา[2,15,18-21] สรุปได้ว่าซีพีพี เอซีพี ช่วยต่อต้านการเกิดฟันผุได้โดยผ่านกลไกที่สำคัญดังนี้

1. ยับยั้งการขจัดแร่ธาตุของเคลือบฟัน

ดังที่ทราบกันอยู่แล้วว่า เมื่อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของฟันผุสร้างกรดขึ้นมา จะส่งผลทำให้ของเหลวในช่องปากมีความเป็นกรดเพิ่มขึ้นด้วย จึงเกิดภาวะอิ่มตัวน้อยเกินในของเหลวนั้น และเพื่อให้ภาวะที่สมดุลกลับมาอีกครั้ง จึงเกิดการละลายไอออนของแคลเซียมและฟอสเฟตออกมาจากแหล่งต่างๆ รวมทั้งจากเคลือบฟัน ด้วย

แต่เมื่อมีซีพีพี เอซีพีอยู่ในคราบจุลินทรีย์ ซีพีพี เอซีพี จะทำการปรับสภาพความเป็นกรดในแผ่นคราบจุลินทรีย์นั้น ในขณะเดียวกันก็ทำหน้าที่เป็นแหล่งแร่ธาตุสำรองสำหรับแตกตัวให้แคลเซียม ฟอสเฟตและแคลเซียม ไฮโดร-เจนฟอสเฟต แทนที่จะละลายผลึกในเคลือบฟันเพื่อเพิ่มจำนวนไอออนในการปรับสภาพดังกล่าว เมื่อไอออนต่างๆ มีปริมาณเพิ่มขึ้นจะทำให้ค่าความเป็นกรดเบสเพิ่มขึ้น ทำให้สมดุลกลับมาอีกครั้งโดยที่ไม่มีการละลายของผิวเคลือบฟัน ซีพีพี เอซีพีจึงมีบทบาทในการป้องกันไม่ให้เกิดการขจัดแร่ธาตุได้[18,21]

2. ส่งเสริมให้เกิดการคืนแร่ธาตุสู่เคลือบฟัน

การคืนแร่ธาตุสู่เคลือบฟันหรือการสร้างผลึกขึ้นใหม่นั้น จำเป็นจะต้องอาศัยสารละลายที่มีภาวะอิ่มตัวเกินนั่นคือจะต้องมีไอออนต่างๆ ที่เป็นองค์ประกอบอยู่ในสารละลายในปริมาณที่สูงมากพอที่จะสร้างผลึกขึ้นใหม่ได้

พบว่าซีพีพี เอซีพีสามารถทำให้สารละลายของเหลวในคราบจุลินทรีย์เกิดภาวะอิ่มตัวเกินได้ โดยซีพีพีซึ่งจับกับเอซีพีนั้นทำหน้าที่เป็นแหล่งผลิตแคลเซียม ฟอส-เฟตรวมไปถึงไอออนของแคลเซียมไฮโดรเจนฟอสเฟตในสภาวะที่เป็นกลางออกมาสู่แผ่นคราบจุลินทรีย์ ทำให้ของเหลวในคราบจุลินทรีย์มีระดับแคลเซียมสูงขึ้นและกลับสู่ภาวะอิ่มตัวเกิน จนเกิดการคืนแร่ธาตุ ได้อย่างรวดเร็วและเข้าสู่สภาวะปกติในที่สุด[18,21]

ดังการศึกษา[15] ที่นำตัวอย่างที่มีรอยโรคใต้ผิวเคลือบฟัน (enamel subsurface lesion) แช่ลงในสารละลายของซีพีพีที่มีไอออนของแคลเซียมและฟอสเฟตอยู่ พบว่าเกิดการคืนแร่ธาตุของรอยโรคใต้ผิวเคลือบฟัน โดยที่ผลึกส่วนใหญ่ที่เกิดจากการคืนแร่ธาตุนั้นเป็นไฮดรอกซีอะพา-ไทต์ และค่าเฉลี่ยความเร็วในการคืนแร่ธาตุนี้ประมาณ $3.9\pm 0.8\times10^{-8}$ โมล/ม.^{2}/วินาที

3. ยับยั้งการเกาะกันของแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดโรคฟันผุ

การเกิดคราบจุลินทรีย์นั้นเริ่มต้นจากการจับกันระหว่างเยื่อผิวน้ำลาย (saliva pellicle) ที่คลุมอยู่บนผิวฟันกับเชื้อแบคทีเรีย จากนั้นเชื้อแบคทีเรียจะจับกันเองและมีการเจริญเติบโตจนมีจำนวนมากขึ้น กลายเป็นคราบจุลินทรีย์ที่สมบูรณ์ในที่สุด

จากการศึกษาพบว่าซีพีพี เอซีพี สามารถจับกับแบคทีเรียชนิดสเตรพโตคอคคัส (*streptococcus*) ได้ โดยมีความสามารถในการจับกับเชื้อแต่ละชนิดแตกต่างกัน[22] และการศึกษาของ Reynolds และคณะ[19] พบว่าเมื่อใช้น้ำยาบ้วนปากที่ผสมซีพีพี เอซีพี จะตรวจพบซีพีพีบริเวณผิวและในเมทริกซ์ระหว่างเซลล์ (intercellular matrix) ของแบคทีเรียด้วย ทำให้ปริมาณของแคลเซียมและฟอสเฟตในคราบจุลินทรีย์เพิ่มขึ้น เมื่อไอออนของแคลเซียมที่ของเหลวนอกเซลล์ (extracellular fluid) มีความเข้มข้นมากกว่า 1 มิลลิโมล/ลิตร จะทำให้ผนังเซลล์ของเชื้อสเตรพโตคอคคัสมีสภาพให้ซึมผ่านได้ (permeability) ลดลง และเกิดการสลาย (lysis) ของเซลล์ ส่งผลให้เกิดการฆ่าแบคทีเรีย (bacteriocidal) หรือการหยุดยั้งแบคทีเรีย (bacteriostatic) ขึ้น[23] ซึ่ง Kobayashi และคณะ[24] ได้ทำการศึกษาพบว่าสาเหตุที่เซลล์เกิดการสลายดังกล่าว เกิดจากระบบการส่งแคลเซียมออกจากเซลล์โดยใช้พลังงาน (ATP-dependent calcium export) ไม่สามารถที่จะจัดการกับแคลเซียมที่มีความเข้มข้นสูงได้

เมื่อมีการเกิดฟันผุทำให้เกิดกรดตลอดเวลา ก็ยิ่งทำให้แคลเซียมมีการละลายและเพิ่มปริมาณในสารละลายมากขึ้น จึงทำให้เซลล์ของแบคทีเรียมีการสลายมากยิ่งขึ้นในที่สุด ดังนั้นการเพิ่มปริมาณแคลเซียมเข้าไปที่ของเหลวในคราบจุลินทรีย์ จึงทำให้เกิดการตายของเชื้อแบคทีเรียตามมาได้มาก

นอกจากนี้ Schupbach และคณะ[25] พบว่าเมื่อมีซีพีพีในเยื่อผิวน้ำลาย เชื้อสเตรพโตคอคคัส มิวแทนส์ (*Streptococcus mutans*) จะจับกับเยื่อผิวน้ำลายได้น้อยลง ทำให้คราบจุลินทรีย์นั้นกลายเป็นคราบจุลินทรีย์ที่ไม่ทำให้เกิดฟันผุ (non-cariogenic plaque) จึงลดการผุของฟันได้ และจากการศึกษาของ Rose[20] ได้ให้เหตุผลเพื่ออธิบายผลการศึกษาข้างต้นว่า ซีพีพี เอซีพีจะแย่งจับกับตำแหน่งยึดเหนี่ยวแคลเซียม (calcium binding site) ของแบคทีเรีย ทำให้การเชื่อมต่อแคลเซียม (calcium bridge) ระหว่างเยื่อผิวน้ำลายกับเซลล์ของแบคทีเรียลดลง รวมทั้งลดการเชื่อมต่อระหว่างเซลล์แบคทีเรียด้วยกันเอง

จากการศึกษาต่างๆ[20,23-25] สามารถสรุปได้ว่า ซีพีพี เอซีพีที่อยู่ภายในของเหลวในคราบจุลินทรีย์จะทำให้แคลเซียมมีปริมาณสูงอยู่ตลอดเวลา โดยแคลเซียมเหล่านี้จะไปจับกับแบคทีเรีย และแคลเซียมในปริมาณที่สูงมากจะส่งผลให้แบคทีเรียเกิดการตาย นอกจากนี้ซีพีพี เอซีพีจะแย่งกับแคลเซียมในการจับกับตำแหน่งยึดเหนี่ยวแคลเซียมของแบคทีเรีย ทำให้แบคทีเรียไม่สามารถ จับกับเยื่อผิวน้ำลายรวมทั้งไม่สามารถจับกันเองได้ ส่งผลให้การเกิดเกาะกลุ่ม (colonization) ของเชื้อโรคที่ทำให้เกิดฟันผุลดลง ทำให้ไม่สามารถเกิดการลุกลามของฟันผุ และเกิดการคืนแร่ธาตุได้อีกด้วย

การนำ CPP-ACP ไปใช้

1. เติมลงในอาหาร

จากข้อดีของซีพีพี เอซีพี ที่ช่วยยับยั้งการขจัดแร่ธาตุจากเคลือบฟัน และสนับสนุนการคืนแร่ธาตุสู่เคลือบฟัน จึงทำให้มีการเติมซีพีพี เอซีพีลงในอาหารบางชนิดเพื่อหวังผลดังกล่าว ซึ่งในการศึกษา[26] ที่เติมซีพีพี เอซีพี ลงในลูกอมชนิดปราศจากน้ำตาล (sugar-free) เพื่อเปรียบเทียบการคืนแร่ธาตุกับกลุ่มที่ไม่มีการเติมซีพีพี เอซีพี พบว่าลูกอมที่มีการเติมซีพีพี เอซีพีมีการคืนแร่ธาตุของรอยโรคใต้ผิวเคลือบฟันมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีการเติมอย่างมีนัยสำคัญ โดยกลุ่มที่ผสมซีพีพี เอซีพี 18.8 ม.ก. หรือร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก สามารถเกิดการคืนแร่ธาตุได้ร้อยละ 78 และกลุ่มที่ผสมซีพีพี เอซีพี 56.4 ม.ก. หรือร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก สามารถเกิดการคืนแร่ธาตุได้ร้อยละ 176 นอกจากนี้ตัวลูกอมเองยังสามารถกระตุ้นการไหลของน้ำลายได้ภายใน 2 นาทีหลังจากบริโภค ซึ่งเป็นปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดการคืนแร่ธาตุได้อีกทางหนึ่ง

สำหรับการศึกษาของ Shen และคณะ[27] ซึ่งเติมซีพีพี เอซีพี ลงในหมากฝรั่งที่มีส่วนผสมของ ซอร์บิทอล (sorbital) หรือไซลิทอล (xylitol) พบว่าปริมาณซีพีพี เอซีพีที่ 0.19, 10.0, 18.8, 56.4 ม.ก. ทำให้เกิดการคืนแร่ธาตุได้ร้อยละ 9 ร้อยละ 63 ร้อยละ 102 และร้อยละ 152 ตาม

ลำดับ โดยผลการคืนแร่ธาตุนี้ไม่ขึ้นกับน้ำหนักและชนิดของหมากฝรั่ง กลุ่มที่ใช้ซีพีพี เอซีพีนอกจากจะเกิดการคืนแร่ธาตุมากกว่ากลุ่มที่ไม่ใช้ซีพีพี เอซีพีแล้ว ยังสามารถต้านทานต่อกรดได้มากกว่าอีกด้วย[28] ซึ่งอาจเกิดเนื่องจากโดยปกติแล้วเคลือบฟันจะมีคาร์บอเนต อะพาไทด์ (carbonate apatite) ที่สามารถละลายง่ายกว่าไฮดรอกซีอะพาไทด์ปะปนอยู่ แต่เมื่อมีการคืนแร่ธาตุเพื่อสร้างผลึกขึ้นใหม่ บริเวณใต้รอยโรค (subsurface lesion) โดยรอบจะมีปริมาณคาร์บอเนตอยู่น้อย ทำให้ผลึกที่สร้างใหม่นี้มีคาร์บอเนตอะพาไทด์น้อยลง การต้านทานต่อกรดจึงดีขึ้น

จากการศึกษาซึ่งเติมซีพีพี เอซีพีลงในเครื่องดื่มสำหรับนักกีฬา (sports drinks)[29] เพื่อดูความสามารถในการรักษาการกร่อน (erosion) โดยทำการผสมซีพีพี เอซีพีที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.063 ร้อยละ 0.09 ร้อยละ 0.125 และร้อยละ 0.25 โดยน้ำหนักต่อปริมาตรของเครื่องดื่ม ซึ่งเครื่องดื่มนี้มีส่วนผสมของกรดซิตริก (citric acid) ที่เป็นปัญหาทำให้เกิดการกร่อนของฟันตามมา พบว่าเครื่องดื่มที่ผสมซีพีพี เอซีพี สามารถกำจัดการเกิดการกร่อนได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นเพียงที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.063 เท่านั้น โดยพบว่าแม้ที่ความเข้มข้นสูงขึ้นเป็นร้อยละ 0.125 ก็ยังไม่พบปัญหาต่อรสชาติ ซึ่งเป็นปัญหาหนึ่งของการเติมเคซีนปริมาณสูงลงในอาหารที่อาจทำให้รสชาติเสียไปและผู้บริโภคไม่ยอมรับได้[15]

2. เติมลงในน้ำยาหรือสารที่ใช้ในช่องปากเพื่อป้องกันฟันผุ

จากการศึกษาของ Reynolds และคณะ[18] ซึ่งทำการศึกษาโดยเติมซีพีพี เอซีพีลงในน้ำยาบ้วนปาก พบว่าสามารถทำให้เกิดการคืนแร่ธาตุได้ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Hay และคณะ[30] ซึ่งเติมซีพีพี เอซีพีลงในน้ำยาบ้วนปากเพื่อป้องกันฟันผุ แล้วนำมาใช้กับผู้ป่วยอาสาสมัครที่มีปัญหาการทำหน้าที่ผิดปรกติของต่อมน้ำลาย (salivary gland dysfunction) จำนวน 63 ราย พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้น้ำยาบ้วนปากที่ผสม ซีพีพี เอซีพีมีอุบัติการณ์การเกิดฟันผุร้อยละ 27 ในขณะที่กลุ่มควบคุมที่ใช้น้ำยาบ้วนปากผสมโซเดียมฟลูออไรด์ (NaF) ร้อยละ 0.05 พบอุบัติการณ์การเกิดฟันผุร้อยละ 34.4

จึงสามารถสรุปได้ว่าการนำซีพีพี เอซีพีไปใช้ในรูปแบบของน้ำยาบ้วนปากนั้นมีประสิทธิภาพในการป้องกันการขจัดแร่ธาตุ และส่งเสริมให้เกิดการคืนแร่ธาตุสู่เคลือบฟันได้

3. เติมลงในวัสดุที่ใช้ในการบูรณะฟัน

เนื่องจากซีพีพี เอซีพีมีคุณสมบัติในการยับยั้งการขจัดแร่ธาตุและส่งเสริมการคืนแร่ธาตุ จึงมีผู้คิดที่จะนำซีพีพี เอซีพี ไปประยุกต์ใช้กับวัสดุบูรณะฟันกลาสไอโอโนเมอร์ (glass ionomer) โดยเติมซีพีพี เอซีพีร้อยละ 1.56 โดยปริมาตรลงในกลาสไอโอโนเมอร์ จากนั้นตรวจดูคุณสมบัติด้านต่างๆ พบว่า ซีพีพี เอซีพีทำให้มีแรงยึดติดแบบแรงดึงจุลภาค (microtensile bond strength) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญถึงร้อยละ 33 และมีกำลังแรงอัด (compressive strength) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญถึงร้อยละ 23 และในภาวะที่เป็นกลางหรือเป็นเบส จะทำให้เพิ่มการปลดปล่อยแคลเซียม ฟอสเฟต และฟลูออไรด์ เมื่อตรวจดูด้วย MALDI mass spectrometry พบว่าบริเวณรอบๆ รอยต่อของวัสดุบูรณะกลาสไอโอโนเมอร์ที่เติมซีพีพี เอซีพี จะมีบริเวณที่มีการขจัดแร่ธาตุน้อยกว่าวัสดุบูรณะที่ไม่มีการเติมซีพีพี เอซีพี นอกจากนี้ยังคงมีการปลดปล่อยฟลูออไรด์จากกลาสไอโอโนเมอร์ที่มีซีพีพี เอซีพีอีกด้วย จึงสามารถป้องกันฟันบริเวณนั้นจากภาวะที่เป็นกรดได้[31]

CPP-ACP กับ ฟลูออไรด์

การเกิดฟันผุจะมีการขจัดแร่ธาตุใต้ผิวเคลือบฟันอย่างช้าๆ ภายใต้ภาวะความเป็นกรดที่อ่อนกว่าการกร่อนของฟัน ซึ่งการกร่อนนั้นเกิดจากการสัมผัสของผิวเคลือบฟันกับกรดที่มีความเข้มข้นสูง จนทำให้เกิดการขจัดแร่ธาตุอย่างสมบูรณ์ (complete demineralization) ผิวเคลือบฟันภายนอกที่สัมผัสกรดนั้นจึงหลุดออกไปเป็นชั้นๆ ทำให้เกิดลักษณะฟันกร่อนเป็นผิวที่เรียบมัน ไม่ขรุขระ[2] จากการศึกษาของ Reynolds และคณะ[15] ที่เปรียบเทียบผลในฟันผุระหว่างการใช้ซีพีพี เอซีพี ที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ร้อยละ 0.2 ร้อยละ 0.5 และร้อยละ 1.0 โดยน้ำหนักต่อปริมาตรกับฟลูออไรด์ที่ความเข้มข้น 500 ppm พบว่าสารละลายซีพีพีที่ความเข้มข้นร้อยละ

1.0 ให้ผลในการลดการเกิดฟันผุได้เท่าๆ กับการใช้ฟลูออไรด์ความเข้มข้น 500 ppm และเมื่อสัตว์ทดลองได้รับสารละลายซีพีพีที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.5 ร่วมกับฟลูออไรด์ความเข้มข้น 500 ppm จะสามารถลดการเกิดฟันผุลงได้มากกว่าการใช้สารละลายซีพีพีหรือฟลูออไรด์อย่างใดอย่างหนึ่งเพียงอย่างเดียว จะเห็นได้ว่าการใช้ซีพีพี เอซีพีเพื่อหวังผลการต้านทานการเกิดฟันผุนั้น สามารถใช้ได้ทั้งซีพีพี เอซีพีเพียงอย่างเดียว หรืออาจใช้ร่วมกับฟลูออไรด์ซึ่งจะให้ผลดียิ่งขึ้น

บทวิจารณ์

โปรตีนเคซีนเป็นโปรตีนที่พบในน้ำนมซึ่งมีคุณสมบัติในการป้องกันการเกิดฟันผุ การพัฒนาโปรตีนเคซีนเพื่อใช้งานนั้นจะทำการสกัดเป็น เคซีนฟอสโฟเปปไทด์ ซึ่งจะช่วยในการจับกับแคลเซียมและฟอสเฟต และอยู่ในรูปเคซีนฟอสโฟเปปไทด์ อะมอร์ฟัสแคลเซียมฟอสเฟต หรือเรียกโดยย่อว่า ซีพีพี เอซีพี โดยซีพีพี เอซีพีทำให้มีปริมาณแคลเซียมและฟอสเฟตในคราบจุลินทรีย์เพิ่มขึ้น[19] โดยปกติเมื่อคราบจุลินทรีย์สัมผัสกับน้ำตาลและสร้างกรดขึ้น จะเกิดการรบกวนต่อสมดุลในคราบจุลินทรีย์นั้น จนเกิดภาวะอิ่มตัวน้อยเกินขึ้น และพยายามเข้าสู่สมดุลโดยดึงแคลเซียมและฟอสเฟตจากของเหลวในเคลือบฟัน ทำให้เกิดการแพร่ของไอออนจากเคลือบฟัน เกิดการขจัดแร่ธาตุและส่งผลให้เกิดฟันผุในที่สุด[1] แต่เมื่อใช้ซีพีพี เอซีพีร่วมด้วย จะส่งผลให้มีไอออนของแคลเซียม ฟอสเฟต และแคลเซียมไฮโดรเจนฟอสเฟตเกิดขึ้น ซึ่งไอออนเหล่านี้จะทำหน้าที่เป็นแหล่งสำรอง ทำให้การขจัดแร่ธาตุในผิวเคลือบฟันไม่เกิดขึ้น ในขณะเดียวกันไอออนเหล่านี้ยังสามารถแพร่กระจายลงสู่รอยโรคในชั้นเคลือบฟันที่อยู่ข้างใต้ ทำให้เกิดการคืนแร่ธาตุกลับมาได้[18,21,27] ผลึกส่วนใหญ่ที่เกิดจากการคืนแร่ธาตุนั้นเป็นไฮดรอกซีอะพาไทด์ ในขณะที่โดยปกติเคลือบฟันจะมีคาร์บอเนตอะพาไทด์เป็นองค์ประกอบปะปนอยู่ ซึ่งมีการละลายตัวสูงกว่าไฮดรอกซีอะพาไทด์ แต่เมื่อเกิดการคืนแร่ธาตุเพื่อสร้างผลึกขึ้นใหม่จากการใช้ซีพีพี เอซีพี คาร์บอเนตอะพาไทด์ในบริเวณรอยโรคจะมีปริมาณน้อยลง และไฮดรอกซีอะพาไทด์มากขึ้น จึงต้านทานต่อกรดได้ดีขึ้น[28]

นอกจากนี้ซีพีพี เอซีพียังมีบทบาทที่ส่งผลโดยตรงต่อเชื้อแบคทีเรีย โดยซีพีพี เอซีพีจะทำให้ของเหลวในคราบจุลินทรีย์มีปริมาณแคลเซียมสูงขึ้นอยู่ตลอดเวลา ซึ่งแคลเซียมเหล่านี้จะไปจับกับแบคทีเรีย เมื่อแคลเซียมมีปริมาณที่สูงมากๆ จะส่งผลให้เซลล์แบคทีเรียเกิดการตาย[20,21] นอกจากนี้ซีพีพี เอซีพีจะแย่งกับแคลเซียมในการจับกับตำแหน่งยึดเหนี่ยวแคลเซียมของแบคทีเรีย ทำให้แบคทีเรียไม่สามารถจับกับเยื่อผิวน้ำลายรวมทั้งไม่สามารถจับกันเองได้ ส่งผลให้การเกิดเกาะกลุ่มของเชื้อโรคที่ผิวฟันลดลง ทำให้เกิดฟันผุลดลง[20]

ปัจจุบันการนำซีพีพี เอซีพีมาใช้ มีทั้งการผสมในอาหาร การใช้เป็นผลิตภัณฑ์ที่สัมผัสกับฟันเพื่อลดการเกิดฟันผุเช่น น้ำยาบ้วนปาก หรือครีม เป็นต้น รวมทั้งการผสมเข้าในวัสดุบูรณะกลาสไอโอโนเมอร์ ซึ่งให้ผลเป็นที่น่าพอใจไม่ว่าจะใช้ซีพีพี เอซีพีในวิธีการใดก็ตาม ดังการศึกษาของ Cai และคณะ[26] ซึ่งเติม ซีพีพี เอซีพีลงในลูกอมชนิดปราศจากน้ำตาล พบว่าสามารถเกิดการคืนแร่ธาตุได้ถึงร้อยละ 176 เช่นเดียวกับการเติมซีพีพี เอซีพี ลงในหมากฝรั่งที่ไม่มีส่วนผสมของน้ำตาลซูโครส[27] สามารถทำให้เกิดการคืนแร่ธาตุได้ถึงร้อยละ 152 นอกเหนือจากการที่ซีพีพี เอซีพีมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดการคืนแร่ธาตุแล้ว สิ่งที่ละเลยไม่ได้คือความสำคัญจากตัวอาหาร ไม่ว่าจะเป็นรูปแบบลูกอมหรือหมากฝรั่งก็ล้วนแต่มีผลกระตุ้นการไหลของน้ำลายได้ จึงทำให้แคลเซียมและฟอสเฟตในน้ำลายได้มีโอกาสสัมผัสและเกิดการคืนแร่ธาตุได้มากยิ่งขึ้น

แม้ว่าซีพีพี เอซีพีจะให้ผลจากหลายการศึกษา[26-29] ที่น่าพอใจ และสามารถคาดหวังผลการป้องกันฟันผุหรือการคืนแร่ธาตุได้ แต่ปัญหาหนึ่งที่พบคือรสชาติที่เปลี่ยนแปลงไปของอาหารหากมีการเติมซีพีพี เอซีพีในปริมาณสูง[15] และในเรื่องค่าใช้จ่ายที่สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับฟลูออไรด์ยังคงเป็นสิ่งที่ทำให้การใช้งานซีพีพี เอซีพียังไม่แพร่หลาย แต่หากตัดปัจจัยในเรื่องค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นไปแล้ว การนำเอาซีพีพี เอซีพีมาใช้งานร่วมกับฟลูออไรด์จะสามารถให้ผลที่น่าพึงพอใจ และให้ผลที่ดีกว่าการใช้ซีพีพี เอซีพีหรือฟลูออไรด์แต่เพียงอย่างหนึ่งอย่างเดียว[15]

บทสรุป

เคซีนฟอสโฟเปปไตด์ซึ่งเป็นเปปไตด์ที่ค้นพบได้ในน้ำนม เมื่อทำงานร่วมกับแคลเซียม และฟอสเฟตในรูปเคซีนฟอสโฟเปปไตด์ อะมอร์ฟัสแคลเซียมฟอสเฟต หรือเรียกโดยย่อว่า ซีพีพี เอซีพี จะสามารถต่อต้านและป้องกันการเกิดฟันผุได้ โดยผ่านกลไกการยับยั้งการขจัดแร่ธาตุ การเพิ่มการคืนแร่ธาตุ และยับยั้งการเกาะของเชื้อแบคทีเรียกับผิวฟัน

การนำซีพีพี เอซีพีมาใช้ อาจทำได้โดยเติมลงในอาหารและผลิตภัณฑ์ทางทันตกรรมต่างๆ เช่น น้ำยาบ้วนปาก หรือ วัสดุบูรณะฟันนั้น พบว่าให้ผลเป็นที่น่าพอใจในการต่อต้านการเกิดฟันผุ

เอกสารอ้างอิง

1. Thylstrup A, Fejerskov O. *Textbook of Cariology.* 1st ed. Copenhagen: Munksgaard; 1986: 181-192
2. Fejerskov O, Kidd EAM. *Dental Caries The disease and its clinical management*. 1st ed. Copenhagen: Blackwell Munksgaard; 2003: 49-59
3. Cross KJ, Huq NL, Stanton DP, Sum M, Reynolds EC. NMR studies of a novel calcium, phosphate and fluoride delivery vehicle-α_{s1}-casein(59-79) by stabililized amorphous calcium fluoride phosphate nanocomplexes. *Biomaterials* 2004; 25: 5061-5069.
4. Jenkins GN, Furguson DB. Milk and dental caries. *Br Dent J* 1966; 17: 472-477.
5. Weiss ME, Bibby BG. Some protein effects on enamel solubility. *Arch Oral Biol* 1996; 11: 59-63.
6. Bowen WH, Pearson SK, Van Wuyckhuyse BC, Tabak LA. Influence of milk, lactose-reduced milk, and lactose on caries in desalivated rats. *Caries Res* 1991; 25: 283-286.
7. Bowen WH, Pearson SK. Effect of milk on cariogenesis. *Caries Res* 1993; 27: 461-466.
8. Bowen WH, Pearson SK, Rosalen PL, Miguel JC, Shih AY. Assessing the cariogenic potential of some infant formulas, milk and sugar solutions. *J Am Dent Assoc* 1997; 128: 865-871.
9. Rugg-Gunn AJ, Hackett AF, Appleton DR, Jenkins GN, Eastoe JE. Relationship between dietary habits and caries increment assessed over two years in 405 English adolescent schoolchildren. *Arch Oral Biol* 1984; 29: 983-992.
10. Smyth E, Clegg RA, Holt C. A biological perspective on the structure and function of caseins and casein micelles. *Inter J Dairy Tech* 2004; 57: 121-126.
11. Moynihan P. Food and factors that protect against dental caries. *Nutrition Bulletin* 2000; 25: 281-286.
12. Roberts AJ. Role of models in assessing new agents for caries prevention-non fluoride systems. *Adv Dent Res* 1995; 9: 304-311.
13. Grenby TH, Andrews AT, Mistry M, Williams RJH. Dental caries-protective agents in milk and milk products: investigations in vitro. *J Dent* 2001; 29: 83-92.
14. Reynolds EC. The prevention of subsurface demineralization of bovine enamel and change in plaque composition by casein in an intra-oral model. *J Dent Res* 1987; 66: 1120-1127
15. Reynolds EC, Cain CJ, Webber FL, et al. Anticariogenicity of Calcium Phosphate Complexs of Tryptic Casein Phosphopeptides in the Rat. *J Dent Res* 1995; 74(6):1272-1279.
16. Reynolds EC. Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides: A review. *Spec Care Dentist* 1998;18(1): 8-16.
17. Steijns JM. Milk ingredients as nutraceuticals. *Int J Dairy Tech* 2001;54: 81-85.
18. Reynolds EC. Remineralization of enamel

subsurface lesions by casein phosphopeptide-stabilized calcium phosphate solutions. *J Dent Res* 1997; 76(9):1587-1595.

19. 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(3): 206-211.
20. Rose RK. Binding characteristics of Streptococcus mutans for calcium and Casein Phosphopeptide. *Caries Res* 2000; 34: 427-431.
21. Rose RK. Effects of an anticariogenic casein phosphopeptide on calcium diffusion in streptococcal model dental plaque. *Arch Oral Biol* 2000; 45: 569-575.
22. Rose RK, Matthews SP, Hall RC. Investigation of calcium-binding sites on the surface of selected gram-positive oral organisms. *Arch Oral Biol* 1997; 42: 595-599
23. Trombe MC, Calve C, Manias JM. Calcium regulation of growth and differentiation in *Streptococcus pneumoniae*. *J Gen Microbiol* 1992; 138: 77-84.
24. Kobayashi H, Van Brunt J, Harold FM. ATP-linked calcium transport in cells and membrane vesicle of *streptococcus faecalis*. *J Biol Chem* 1978; 253: 2085-2092.
25. 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: 1779-1788.
26. Cai F, Shen P, Morgan MV, Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions in situ by sugar-free lozenges containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Aust Dent J* 2003; 48(4): 240-243.
27. Shen P, Cai F, Nowicki A, Vincent J, Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide- amorphous calcium phosphate. *J Dent Res* 2001; 80(12): 2066-2070.
28. Iijima Y, Cai F, Shen P, Walker G, Reynolds C, Reynolds EC. Acid Resistance of Enamel Subsurface Lesions Remineralization by a Sugar-Free Chewing Gum Containing Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate. *Caries Res* 2004; 38: 551-556.
29. Ramalingam L, Messer LB, Reynolds EC. Adding Casein Phosphopeptide- amorphous Calcium Phosphate to Sport Drinks to Eliminate In Vitro Erosion. *Pediatr Dent* 2005; 27: 61-67.
30. Hay KD, Thomson WM. A clinical trial of the anticaries efficacy of casein derivatives complexed with calcium phosphate in patients with salivary gland dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 271-275.
31. 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(11): 914-918.

ขอสำเนาบทความที่:

อ.ทพ. พิริยะ เชิดสถิรกุล ภาควิชาทันตกรรมบูรณะ คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50202

Reprint request:

Dr.Piriya Cherdsatirakul, Department of Restorative Dentistry, Faculty of Dentistry, Chiang Mai University, Muang, Chiang Mai 50202