



DİŞ HEKİMLİĞİNDE KAZEİN FOSFOPEPTİT AMORF KALSİYUM FOSFAT: BİR LİTERATÜR DERLEMESİ

CASEIN PHOSPHOPEPTIDE-AMORPHOUS CALCIUM PHOSPHATE IN DENTISTRY: A LITERATURE REVIEW

Arş. Gör. Dt. Gül KESKİN*

Yrd. Doç. Dr. Çiğdem GÜLER**

Makale Kodu/Article code: 862

Makale Gönderilme tarihi: 31.05.2012

Kabul Tarihi: 16.08.2012

ÖZET

Kazein, süt proteinlerinin yaklaşık %80'ini oluşturan bir fosfoproteindir. Kazein fosfopeptit ise (CPP), seçici çökelme yöntemi kullanarak kazeinin tripsin enzimi ile parçalanması sonucunda elde edilir. CPP, kalsiyum fosfatı CPP-amorf kalsiyum fosfat (ACP) kompleksi şeklinde stabilize edebilir. CPP-ACP, günümüzde topikal jeller, şekersiz sakızlar ve naneli drajeler içinde bulunmaktadır. Bu yazıda CPP-ACP'nin etkinliği ve diş hekimliğinde kullanım alanları geniş bir literatür derlemesi ile sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: CPP-ACP, diş hekimliği

ABSTRACT

Casein is a phosphoprotein in bovine milk and accounts for almost 80 percent of its total protein. Casein fosfopeptit (CPP) is produced as a result of decomposition of casein with trypsin enzyme using a selective deposition method. CPP can remarkably stabilize calcium phosphate in a state-forming CPP-amorphous calcium phosphate (ACP) complex. CPP-ACP is located in topical gels, sugar-free chewing gum and mint dragees at the present day. In this paper, the effectiveness of CPP-ACP and usage in dentistry are presented with a wide review of the literature.

Keywords: CPP-ACP, dentistry

GİRİŞ

Kazein, sütte 30-300 nm çapında partiküller halinde yüksek miktarda bulunan bir fosfoproteindir ve total proteininin yaklaşık %80' ini oluşturur.^{1,2,3} Doğal halinde kazein partikülleri yüksek oranda kalsiyum ve fosfor ihtiva ederken daha az oranda magnezyum ve sitrat içerirler ve sıklıkla kazeinatfosfat ve kalsiyumfosfokazeinat partikülleri olarak adlandırılırlar.^{3,4} Süt kazeinleri kalsiyum ve fosfat iyonlarını nötral ve alkalın şartlar altında stabilize eder ve onları yeni doğan için kullanılabilir hale getirir. Kazeinlerin triptik sindirimi fosforile seril kümeleri içeren N terminal kutup bölgelerinden fosfopeptitleri getirir. Bu fosforileril kümelerinin kazein ve kazein misilleri oluşumuna yol açan kalsiyum ve fosfat arasındaki etkileşimden sorumlu olduğu öne sürülmüştür.⁵

Süt ve süt sürünlerinin çürük önleyici etkiye sahip olduğu bilinmektedir.^{3,6,7} Ancak bu etkinliği gösterebilmeleri için çok büyük miktarlarda tüketilmeleri gerekmektedir. Bu nedenle araştırmacılar, çürüğü önlemek amacıyla süütün içerisindeki koruyucu faktörleri ayırarak kişisel ürünler içerisinde kullanmaya yönelik çalışmalara odaklanmışlardır.^{3,4} Sonuç olarak sütteki koruyucu faktör olan kazein fosfopeptid (CPP), seçici çökelme yöntemi kullanarak kazeinin tripsin enzimi ile parçalanması sonucunda elde edilmiştir.^{3,8}

Kazein fosfopeptid (CPP), kazeinin protein dizilimini (-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu) içerir.^{1,3,9-11} CPP, kalsiyum fosfatı CPP-amorf kalsiyum fosfat (ACP) kompleksi şeklinde stabilize edebilir.²

Laboratuar, hayvan ve insan çalışmaları ile CPP-ACP nanokomplekslerinin antikaryojenik potansiyele sahip olduğu ispat edilmiştir^{9,10,12-14} ve yüksek risk grubu hastalarda çürüğün önlenmesi için

*İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Malatya

**Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Ordu



kullanılabilir.¹ Gastrit, reflü veya diğer hastalıklardan kaynaklanan dental erozyonu azaltmak, ortodonti hastalarında dekalsifikasyonu azaltmak, beyaz lezyonlarda mineyi onarmak, bleaching (diş beyazlatma) öncesi veya sonrasında, florozisde ve hassas dişlerde de (örneğin, beyazlatma prosedüründen kaynaklanan hipersensitivitenin azaltılması, dental erozyonlu hastalarda hassas dentinin tedavisi ve profesyonel diş temizliğinden sonra açık kök yüzeyinden kaynaklanan hassasiyetin azaltılması) kullanılabilir.¹

Günümüzde Recaldent™(Recaldent Pty Ltd., Melbourne, Australia) ticari ismi altında CPP-ACP pazarlanmaktadır. Topikal kullanıma uygun topikal jeller (Tooth Mousse™; GC Corp., Japan), şekersiz cikletler (Recaldent™, GC Corp., Japan ve Trident White™; Cadbury Adams USA, Parsippany, New Jersey,USA) ve naneli drajeler (Recaldent Mints™;Cadbury Japan altd., USA) bulunmaktadır.⁶

CPP-ACP'NİN ETKİNLİĞİ

CPP-ACP'NİN ANTİKARYOJENİK ETKİSİ

Yapılan çalışmalarda kazeinin triptik peptidinin intraoral plağa dahil olduğu ve plaktaki kalsiyum ve fosfat miktarını arttırdığı bulunmuştur.⁹ Kazein fosfopeptitin önerilen antikaryojenite mekanizması, koloidal kalsiyum fosfat kompleksleridir ve bunlar plakta kalsiyum fosfat seviyesini arttırarak mine demineralizasyonunu baskılayıp remineralizasyonu arttırmaktadır.¹²

Rat çürük modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarda CPP-ACP nanokomplekslerinin antikaryojenitesi ispat edilmiştir.^{12,15} Reynolds EC ve arkadaşlarının¹² 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat kompleksinin (CPP-CP) çürük aktivitesini azaltma yeteneği *streptococcus sobrinus* aşılansmış spesifik patojen içermeyen ratlar kullanılarak araştırılmıştır. Hayvanlara süt ürünleri içermeyen sükröz ve glutenden oluşan bir diyet uygulanmıştır. Bir gruba CPP-CP (0.1, 0.2, 0.5, 1.0% w/v) solüsyonu uygulanırken (molar dişlere günde 2 kez), diğer gruba 500 ppm florid uygulanmıştır. CPP-CP çürük aktivitesini doz-yanıt ilişkisine göre belirgin bir şekilde azaltmıştır. %1'lik CPP-CP, 500 ppm florid solüsyonuna benzer şekilde düz yüzey çürüklerinde ve fissür çürük aktivitesinde sırasıyla %55 ve %46'lık azalma sağlamıştır.¹²

Başka bir çalışmada, içerisinde %1.0 CPP, 60mM CaCl₂, 36mM sodyum fosfat ve 500ppm Flor

bulunan bir çözelti hazırlanmış ve pH'ı 7 olarak ayarlanmıştır.⁹ Çözelti içindeki flor iyonlarının yarısının CPP tarafından stabilize edilen ACP ile etkileşim içine girdiği görülmüştür. Bu oluşan yeni bileşene amorf kalsiyum florid fosfat (ACFP) adı verilmiştir.⁹ CPP-ACP ve Flor bileşiminin (ACFP) çürüğü önlemesi bakımından sinerjik etki oluşturdukları belirtilmektedir. Araştırmacılar, florun antikaryojenik mekanizmasını, diş yüzeyinde birikebilmesi ile açıklamaktadırlar.^{6,9} Artan antikaryojenik etki, CPP-ACP'nin ve florun diş yüzeyinde ACFP formunda etkileşim içine girmesiyle oluşmaktadır.¹³

%3'lük CPP-ACP içeren gargaranın kullanıldığı bir çalışmada (pH=9 ve günde 3 kez) supragingival plakta kalsiyum ve inorganik fosfat miktarının arttığı görülmüştür. Bu mekanizma amorf kalsiyum fosfatın mine demineralizasyonunu azaltıp remineralizasyonu arttırdığını göstermektedir.⁹

Rose RK¹⁴ kazein fosfopeptitin antikaryojenitesini Streptokok model plak kullanarak araştırmıştır. Burada amaç plağa kalsiyum difüzyonunda CPP-ACP'nin etkinliğinin ölçülmesidir. %0.1'lik CPP-ACP'de kalsiyum difüzyonu pH 7'de %65, pH 5'de %35 civarında bulunmuştur.¹⁴

Morgan MV ve arkadaşları¹⁵ dijital bitewing radyografi kullanarak tespit ettikleri ara yüz çürüklerinde CCP-ACP nanokompleksleri içeren şekersiz sakızların antikaryojenik etkilerini araştırmışlardır. Çalışma için 29 okuldan 2720 kişi rastgele 2 gruba ayrılmıştır (çalışma grubu, 54 mg CCP-ACP içeren sakız; kontrol grubu, CCP-ACP içermeyen sakız). Araştırmaya katılanlara 24 ay süresince günde 3 kez 10 dakika sakız çiğnetilmiştir. Başlangıçta ve 24 ay sonra bitewing radyografiler alınarak değerlendirme yapılmıştır. Sonuç olarak CPP-ACP içeren sakız çiğneyen bireylerde diğer gruba göre lezyon oluşumunda %18 azalma tespit edilmiştir.¹⁵

CPP-ACP'NİN REMİNERALİZASYONA ETKİSİ

Çürük oluşumu diş mine yüzeyinin demineralizasyonu ile başlar. Mine yüzeyinden kalsiyum ve fosfat iyonları kaybolur. Bu da yüzey lezyonlarının oluşumu ile sonuçlanır. Erken evrede çürük lezyonları kalsiyum ve fosfat iyonlarının yüzey lezyonlarına difüzyonu ile remineralizasyonu sonucu geri dönüşümlüdür ve kaybedilen yapı yeniden kazandırılır.¹⁶ Yapılan çalışmalarda CCP-ACP'nin demineralizasyonu inhibe ederken, remineralizasyonu arttırdığını gösterilmiştir.^{10,13,16-22}



Clarkson BH ve arkadaşları²³ 1991 yılında yaptıkları çalışmalarında dentinden çözülebilir fosfoproteinlerin varlığının kök çürüklerinin remineralizasyonunu inhibe ettiğini öngörmüşlerdir. Remineralizasyon solüsyonunda muhtemelen kompleks kalsiyum fosfat solüsyonunda çözülebilir fosfoprotein azalması kalsiyum ve fosfat iyonlarının aktivitesini azaltır ve bu da remineralizasyonu inhibe eder. CPP-stabilize kalsiyum fosfat iyonları mine demineralizasyonunu önlemek ve remineralizasyonu teşvik etmek için kullanılabilir.²³

Reynolds EC ve arkadaşları¹³ yaptıkları çalışmalarında CPP-stabilize kalsiyum fosfat solüsyonlarının üçüncü molar dişlerde yüzeyaltı lezyonlarını remineralize ettiğini rapor etmişlerdir.¹³

Shen P ve arkadaşları¹⁰ yaptıkları bir çalışmada CPP-ACP içeren sakızların mine yüzey altı lezyonlarının remineralizasyonuna etkisini araştırmışlardır. Kontrol grubu olarak CPP-ACP içermeyen (sorbitol ve xylitol içeren) sakızlar kullanılmıştır. Sonuç olarak sorbitol ve xylitol içeren sakızlarda tükürük akışını stimule etmede ve mine remineralizasyonunda önemli bir farklılık gözlenmezken, CPP-ACP içeren sakızlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, mine remineralizasyonunda önemli bir artış tespit edilmiştir (0.19 mg %9, 10.0 mg %63, 18.8 mg %102, 56.4 mg %152).¹⁰

Iijima Y ve arkadaşları¹⁷ yaptıkları bir çalışmada CPP-ACP içeren sakızların remineralize ettiği yüzey altı lezyonlarının asit direncini araştırmışlardır. Çalışmada 18.8 mg CPP-ACP içeren sakız ve CPP-ACP içermeyen sakızın kullanıldığı 2 grup oluşturulmuştur. Demineralize yüzey altı lezyonu içeren mine örnekleri hareketli palatal aperey ile ağız ortamına yerleştirilmiştir. Her iki gruba da 14 gün boyunca günde 4 kez 20 dk süreyle sakız çiğnetilmiştir. Mine örnekleri ikiye bölünmüş ve her bir yarısı 8 ya da 16 saat asit içerisinde bekletilmiştir. Bu işlem sonucunda kontrol grubunda mineral içeriğinde %65.4 ve %88.0 azalma görülürken, çalışma grubunda bu değer %30.5 ve %41.8 bulunmuştur. Sonuç olarak CPP-ACP içeren sakızları çiğneyen bireylerde remineralize mineralin, asit değişikliğine daha dirençli olduğu teapit edilmiştir.¹⁷

Rahiotis C ve arkadaşları¹⁸ CPP-ACP ajanının (Tooth Mousse) dentinin demineralizasyonu ve remineralizasyonu üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında sert doku mikrotomu ile 40 dentin örneği hazırlamışlar ve örnekleri 4 gruba bölmüşlerdir

(A,B,C,D). Örneklerin yüzey analizi mikro multiple reflektans infrared spectroscopy (micro MIR-FTIR) ile yapılmıştır. A grubuna Tooth Mousse uygulanırken B grubunda herhangi bir ajan kullanılmamış ve bu iki grup 7 gün demineralizasyon solüsyonunda bekletilmiştir. C grubuna Tooth Mousse uygulanırken D grubunda herhangi bir ajan kullanılmamış ve bu iki grup 7 gün yapay tükürük solüsyonunda bekletilmiştir. Sonuç olarak CPP-ACP içeren ajan uygulanan dişler diğerlerine göre daha düşük demineralizasyon, daha yüksek remineralizasyon göstermiştir.¹⁸

CPP-ACP'YE FLORİD İLAVESİNİN REMİNERALİZASYONA ETKİSİ

Floridlerin çürük prevalansını düşürmesine karşın çürüğü tam olarak önlemede yetersiz kaldığı da bir gerçektir. Ayrıca floridlerin yaygınlaşmasıyla florozis riski önemli bir sorun olarak gündeme gelmiştir. Bu nedenle floridlerin yanısıra diğer çürük önleyici yöntemlerle ilgili arayışlar devam etmekte olup, araştırmalar floridlerin diğer çürük önleyici ajanlarla kombine edilmesi yönünde yoğunlaşmıştır.²⁴

Florid ve CPP-ACP çürük önlemedeki etkilerinde birbirlerine katkıda bulunmaktadır. Floridin şu anda kabul edilen çürük önleyici mekanizması florid iyonlarının diş yüzeyine lokalizasyonu sonucu florapatit oluşumudur. Florapatit, kalsiyum ve fosfat diş yüzeyinde birlikte lokalize olmaktadır ve çürük önlemede birbirlerine olan katkısı diş yüzeyinde amorf kalsiyum florofosfat (ACFP) olarak bulunmalarından kaynaklanmaktadır.^{3,19}

Floride göre CPP-ACP'nin avantajlarından birisi minede florozise neden olmamasıdır. CPP-ACP'nin tek başına veya floridle birlikte kullanılması florid ihtiyacını azaltabilir ve bu da florozis görülme sıklığının düşmesini sağlayabilir.^{3,13}

Reynolds EC ve arkadaşları²⁵ yaptıkları bir çalışmada CPP-ACP'ye 450 ppm florid ilavesinin plaktaki florid iyonu miktarını önemli ölçüde arttırdığını bulmuşlardır.

Srinivasan N ve arkadaşları²⁶ bir çalışmada yıkılmış minede CPP-ACP ile CPP-ACP ve 900 ppm florid kullanımının remineralizasyon üzerine etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada üçüncü molar dişlerden elde edilen 45 mine örneği 8 dakika kolanın içerisinde bekletilmiş ve 3 gruba bölünmüştür. Birinci gruba CPP-ACP, ikinci gruba CPP-ACP ve 900 ppm florid, üçüncü gruba ise yapay tükürük (kontrol grubu) uygulanmıştır. Örnekler Vickers mikrosertlik ölçümü yapılmıştır.



Sonuç olarak erozyon sonrası artan sertlik değerleri; birinci grupta %46.24, ikinci grupta %64.25, üçüncü grupta ise %2.98 olarak belirlenmiştir. Elde edilen veriler eroziv minenin remineralizasyonunda florid ve CPP-ACP'nin sinerjik etkinliğini göstermektedir.²⁶

Jayarajan J ve arkadaşları²⁰ mine remineralizasyonunda CPP-ACP ve CPP-ACFP etkinliğini SEM (taramalı elektron mikroskobu) ve DİAGNODent kullanarak değerlendirmişlerdir. Çalışmada, A grubuna yapay tükürük, B grubuna CPP-ACP, C grubuna CPP-ACFP uygulanmıştır. Tüm örneklerin DİAGNODent kullanılarak demineralizasyon ve remineralizasyon değerleri ölçülmüş, sonuç olarak B ve C grubu, A grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek miktarda remineralizasyon göstermiştir. Gruplar arasında en yüksek remineralizasyon CPP-ACFP grubunda elde edilmiştir.²⁰

CPP-ACP'NİN İNTRAORAL PLAĞA ETKİSİ

Rahiotis C ve arkadaşları²⁷ yaptıkları bir çalışmada CPP-ACP varlığında oral filmin karakterini incelemişlerdir. Bu çalışmanın amacı piyasada mevcut CPP-ACP ajanların varlığı ya da yokluğunda, germenyum (Ge) kristallerinde intraoral moleküllerin kompozisyon ve morfolojik görünümünün karşılaştırılmasıdır. Çalışmaya katılan her hastadan maksiller arkın ölçüsü alınmış ve hareketli ortodontik aperey hazırlanmıştır. Germenyum (Ge) kristalleri 30 dakika, 8 saat, 24 saat ve 1 haftalık periotlarla intraoral olarak yerleştirilmiştir. Çalışma grubunda CPP-ACP ajan aynı dönem boyunca intraoral olarak yerleştirilmiştir. Sonuç olarak ışık mikroskobunda CPP-ACP ile tedavi edilen Ge yüzeylerinde biofilm formasyonunda gecikme gözlenmiştir. CPP-ACP'nin varlığında biofilm oluşumunda gecikme ve olgun biofilimde muhtemelen apatit formunda kalsiyum fosfat kristalizasyonu ve çekirdeklenmesinde artış görülmüştür.²⁷

Caruana PC ve arkadaşları²⁸ yaptıkları bir çalışmada CPP-ACP'nin plak içerisindeki pH değişikliklerini etkileyebileceğini göstermiştir.

CPP-ACP'NİN KULLANIM ALANLARI

CPP-ACP'NİN ERKEN ÇOCUKLUK ÇÜRÜKLERİNİN TEDAVİSİNDE KULLANIMI

Erken çocukluk çürükleri çocuklarda yaygın olarak görülen bir oral hastalıktır. Hızlı bir şekilde gelişir ve çocuklarda birçok sağlık problemine neden olabilir. Erken çocukluk çürükleri diş yapısının parçalanmasına neden olmasının yanı sıra çiğneme ve besin emilimini ve maksillofasial büyüme ve gelişimi

etkileyebilir. Ayrıca çürüğün neden olduğu diş ağrıları, enfeksiyon ve diğer morbiditeler çocukların konsantrasyonunu, okula katılımını ve akranları ile etkileşimini olumsuz etkileyebilir. Bu da çocukların psikolojik ve duygusal gelişiminde negatif etkiye ve aynı zamanda pahalı ve zor tedavilere mal olabilir.^{4,21}

Erken çocukluk çürüklerinden korunmak için demineralizasyon ile remineralizasyon arasındaki dengenin korunması gerekir.^{21,29,30} Remineralizasyonu arttırmanın en ideal yöntemi mine ile aynı inorganik komponent olan hidroksiapatit ile yıkılmış dokuların onarılmasıdır.^{21,31}

Florid erken çocukluk çürüklerinin tedavisinde etkili bir ajandır. Ancak topikal florid yutulduğunda flor miktarına göre risk teşkil edebilir.¹ Yeni bir remineralizasyon teknolojisi olarak son zamanlarda süt kazeininden elde edilen fosfopeptidler kullanılmaktadır.^{6,21} CPP-ACP'nin floride göre bir avantajı yüksek doza bağlı olarak florozis oluşturmamasıdır.⁶ Ancak herhangi bir klinik uygulama için Ig E alerjisi olan insanlarda kazein alımından kaynaklanabilecek olası yan etkiler düşünülmelidir.¹

Zhang Q ve arkadaşları²¹ 2011 yılında yaptıkları çalışmalarında süt dişlerinde görülen erken çocukluk çürüğü lezyonlarının remineralizasyonunda CPP-ACP'nin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Erken mine lezyonlarından elde edilen mine örnekleri rastgele gruplara ayrılmıştır. A grubuna distile ve deiyonize su, B grubuna CPP-ACP krem, C grubuna 500 ppm NaF uygulanmıştır. Mine yüzey sertliği demineralizasyondan önce ve sonra ve remineralizasyondan 30 gün sonra ölçülmüştür. Sonuç olarak CPP-ACP'nin süt dişlerinde erken çocukluk çürüklerinin remineralizasyonunda NaF'den daha etkili olduğu bulunmuştur.²¹

CPP-ACP'NİN BAŞLANGIÇ ÇÜRÜK LEZYONLARININ TEDAVİSİNDE KULLANIMI

Başlangıç çürüğü, diş çürüğü oluşumunun en erken safhasıdır ve bu aşamada çürük lezyonun durdurulması ve tedavi edilebilmesi mümkündür. Başlangıç çürük lezyonları mine ile sınırlıdır. Bu lezyonlar "düz yüzey çürüğü" ya da "beyaz nokta lezyonu" olarak da adlandırılmaktadır.^{2,32}

Sakızlara, diş macunlarına, pastillere, gargara- lara veya spreylere CPP-ACP ilave edilerek minede demineralizasyonun önlenmesine ve başlangıç çürük lezyonlarının remineralize edilmesine çalışılmıştır.^{2,33}



CPP-ACP'NİN DENTAL EROZYONUN TEDAVİSİNDE KULLANIMI

Dental erozyon bakterilerin neden olmadığı, kimyasal etkiler nedeniyle diş sert dokularının yüzeyel yapılarında meydana gelen mineral kaybıdır. Bu kimyasal etkenler içsel ve dışsal kaynaklı olabilmektedir. Dışsal etkenler; beslenme amaçlı sıklıkla tüketilen turuncgillere ait meyveler, asitli içecekler (spor içecekleri, meyve suları, gazlı içecekler, beyaz şarap, vb.) ve vitamin C tabletleri olabildiği gibi bazı fabrika çalışanlarının ağır asit buharına maruz kalmaları ve fazla klorlanmış havuz sularının asit pH'nın artması gibi nedenler olabilmektedir. İçsel etkenler, anoreksia, blumnea ya da üst gastrointestinal hastalıklarda (reflü gibi) görüldüğü şekliyle kronik ve tekrarlayan kusma refleksi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu gibi durumlarda, dişler mideden gelen hidroklorik asitin etkisine maruz kalmaktadır.⁶

Mathias J ve arkadaşları³⁴ yaptıkları çalışmada CPP-ACP kullanılmış ve kullanılmamış minenin mikroabrazyonundan sonra yüzey pürüzlülüğünü karşılaştırmışlardır. Çalışmada 3 grup oluşturulmuştur. Grup A'ya sadece mikroabrazyon yapılmış, grup B'ye mikroabrazyon yapıldıktan sonra 30 gün boyunca günde 1 kez 3 dakika CPP-ACP (Tooth Mousse) uygulanmış, grup C'ye herhangi bir preparasyon yapılmamış ve kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Örnekler yapay tükürükte saklanmış ve 30 gün sonra yüzey profilometresi kullanılarak değerlendirme yapılmıştır. Sonuç olarak mikroabrazyondan sonra Tooth Mousse uygulanan grupta yüzey pürüzlülüğünde önemli ölçüde azalma gözlenmiştir.³⁴

Ranjitkar S ve arkadaşları³⁵ fırça abrazyonunun neden olduğu mine ve dentin erozyonunda CPP-ACP'nin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında CPP-ACP içeren Tooth Mousse'un fırça abrazyonunun neden olduğu eroziv diş aşınmasını azalttığını tespit etmişlerdir.

Panich M ve arkadaşları³⁶ yaptıkları bir çalışmada kolanin mine sertliğine olan etkisi ve tedavisinde CPP-ACP'nin etkinliğini araştırmışlar ve sonuç olarak CPP-ACP ile CPP-ACP ve yapay tükürük gruplarında sadece yapay tükürük uygulamasına göre minenin sertliğinin önemli ölçüde arttığını tespit etmişlerdir.

Kallayathi U ve arkadaşları³⁷ yaptıkları bir çalışmada mine erozyonunda yapay tükürük ile kombine CPP-ACP'nin anlamlı bir şekilde daha az mine sertlik azalması gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Vongsawan K ve arkadaşları³⁸ klorlu suyun neden olduğu mine erozyonunda yüksek kalsiyum içeren süt ve CPP-ACP'nin mine erozyonunda remineralizasyonu arttırdığını rapor etmişlerdir.

CPP-ACP VE BLEACHİNG

Singh RD ve arkadaşları³⁹ yaptıkları bir çalışmada CPP-ACP ve topikal florid ile yüzey tedavisinin henüz ağartılmış mine yüzeyinde leke absorpsiyonunu önemli ölçüde azalttığını tespit etmişlerdir.

CPP-ACP VE ORTODONTİ

Brochner A ve arkadaşları⁴⁰ ortodontik tedavi sonrası görülen beyaz lezyonların CPP-ACP ile %58 ve flour grubunda ise %26 azaldığını tespit etmişlerdir.

Mayne RJ ve arkadaşları⁴¹ yaptıkları bir çalışmada ortodontik adezivlerin çıkarılması sırasında minede meydana gelen iyatrojenik zarar üzerine CPP-ACFP'nin etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre; demineralize olmuş minede sağlam mine ile karşılaştırıldığında, yavaş dönen tungsten karbid ile adezivler söküldüğünde önemli miktarda kayıp oluşur. Ortodontik braketler etrafındaki beyaz lezyonlarının %1'lik CPP-ACFP solüsyonu ile remineralizasyonu braketlemeden önce ve adezivler tungsten karbit ile sökülmeden önce uygulandığında mine hasarı görülen alanda ve derinliğinde azalma saptanmıştır. CPP-ACFP kullanımı beyaz lezyonlardaki mineral kaybını geri kazandırarak lezyonun sağlam mineye benzer translüsentlik kazanmasına ve yüzey lezyonlarında estetiğin artmasına yol açmıştır.⁴¹

CPP-ACP İÇEREN RESTORATİF MATERYALLERİN ETKİNLİĞİ

Al Zraikat H ve arkadaşları⁴² yaptıkları bir çalışmada kimyasal sertleşen cam iyonomer siman içerisine %3'lük CPP-ACP ilavesinin cam iyonomerin fiziksel ve mekanik özelliklerine, iyon salınımına ve mine demineralizasyonunu inhibe etme özelliğine etkisini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak CIS içerisine %3'lük CPP-ACP ilavesi onun mekanik özelliklerini olumsuz etkilemeden, antikaryojenik özelliğini arttırmıştır.⁴²

Wong RH ve arkadaşları⁴³ çinkooksit non-öjenol geçici simanlarına %8'lik CPP-ACP ilavesinin simanın film kalınlığı, basma dayanımı ve diametral çekme dayanımında herhangi bir olumsuz etkiye neden olmadığını rapor etmişlerdir.



CPP-ACP İÇEREN GARGARALARIN ETKİNLİĞİ

CPP-ACP içerikli gargaraların plak kalsiyum ve fosfat seviyesini anlamlı derecede arttırdığı ve CPP'nin bakteri hücrelerinin duvarında lokalize olduğu rapor edilmiştir.^{3,44}

Reynolds EC ve arkadaşları⁹ %3'lük CPP-ACP içerikli gargaranın kullanıldığı bir çalışmada (pH 9 ve günde 3 kez) supragingival plakta kalsiyum ve inorganik fosfat miktarının arttığını bulmuşlardır. Bu mekanizma amorf kalsiyum fosfatın mine demineralizasyonunu azaltıp remineralizasyonu arttırdığını göstermektedir.⁹

Reynolds EC ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında²⁵ CPP-ACP ve florid ve ikisinin kombinasyonunu içeren gargara ve diş macunlarının remineralizasyon üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Gargaralarla yapılan çalışma sonucunda, plak florid miktarının CPP-ACP/florid kombinasyonu kullanılan grupta anlamlı derecede artmış olduğu bildirilmiştir. Diş macunlarıyla yapılan remineralizasyon çalışmasında ise yine ikisinin kombine olarak kullanıldığı grubun en iyi grup olduğu belirtilmiştir.

CPP-ACP İÇEREN SAKIZLARIN ETKİNLİĞİ

Sakızların oral dokulara faydalı mı zararlı mı olduğu yıllarca birçok çalışma ile araştırılmıştır. Çoğu araştırmacı sükroz ile tatlandırılmış sakızların karyojenik potansiyele ve ilaveten diyet karbonhidratlarında artışa neden olabileceğini savunmuştur. Bugün ise yemeklerden sonra çiğnenen sakızların tükürük akışını stimule edip plak pH'sını güvenli bir seviyeye getirdiği bilinmektedir. Şekersiz sakız çiğnenmesi karyojenik yükü azaltır.⁴⁵

Klinik çalışmalar şekersiz sakızların, tükürük salgısını stimule ettiği için çürükten korunmada doğrudan etkili olduğunu göstermiştir.¹⁶ Bu nedenle sakızlar mine yüzey lezyonlarının remineralizasyonu için mükemmel bir aracı ajan olabilir.¹⁶

Shen P ve arkadaşları¹⁰ CPP-ACP içerikli sakızların kontrol grubu (sorbitol ve xylitol içerikli) ile karşılaştırıldığında, mine remineralizasyonunda önemli bir artışa sebep olduğunu rapor etmişlerdir.

Iijima Y ve arkadaşları¹⁷ yaptıkları bir çalışmada CPP-ACP içerikli sakızların kullanıldığı çalışma grubunun asit değişikliğine daha dirençli olduğunu bulmuşlardır.

Schirmeister JF ve arkadaşları⁴⁶ kalsiyumun farklı formlarının eklendiği sakızların başlangıç mine lezyonları üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında lezyon derinliği ve mineral kaybı ile ilgili olarak kalsiyum içerikli ve içerikli olmayan sakızlar arasında önemli

bir farklılık bulunmadığını rapor etmişlerdir.

Cai F ve arkadaşları⁴⁷ sitrik asit ve CPP-ACP içerikli sakız grubunda, sadece sitrik asit içerikli ya da ikisini de içermeyen gruba göre daha yüksek remineralizasyon görüldüğünü rapor etmişlerdir.

Morgan MV ve arkadaşları¹⁵ ara yüz çürüklerinde CPP-ACP nanokompleksleri içerikli şekersiz sakızların kullanıldığı grupta diğer gruplara göre lezyon oluşumunda %18 azalma tespit etmişlerdir.

SONUÇ

Sütten elde edilen CPP, kalsiyum fosfatı CPP-ACP kompleksi şeklinde stabilize edebilir ve bu kompleks antikaryojenik potansiyele sahiptir. CPP-ACP erken çocukluk çürüklerinin tedavisinde, beyaz lezyonların remineralizasyonunda, erozyonun ve hassasiyetin giderilmesinde ve ortodonti alanlarında diş hekimliğinde kullanılmaktadır.

Koruyucu hekimlik uygulamaları kapsamında CPP-ACP içerikli topikal jeller, şekersiz cikletler, pastiller, naneli drajeler, gargara veya spreylemin kullanımı ile ilgili çocuklar ve ebeveynler daha fazla bilgilendirilmelidir. Böylece erken çocukluk çürüklerinin, beyaz lezyonların ve ara yüz çürüklerinin oluşumu ve ilerlemesi azaltılabilir.

KAYNAKLAR

1. Azarpazhooh A, Limeback H. Clinical efficacy of casein derivatives: a systematic review of the literature. J Am Dent Assoc 2008; 139: 915-24.
2. Çelik EU, Yazkan B, Katırcı G. Başlangıç çürük lezyonlarının tedavisi. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2011; 21: 48-56.
3. Çetin B, Avşar A, Ulusoy AT. Kazein içerikli besinler ve dental ürünler. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2011; 4: 24-31.
4. Aimutis WR. Bioactive properties of milk proteins with particular focus on anticariogenesis. J Nutr 2004; 134: 989-95.
5. Cross K J, Huq NL, Palamara JE, Perich JW, Reynolds EC. Physicochemical characterization of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplexes. J Biol Chem 2005; 280: 15362-9.
6. Keleş K. Mine yüzeyindeki beyaz lezyonların "CPP-ACP" ile remineralizasyonu sonrası braket bağlanma dayanımlarının incelenmesi: in vitro çalışma. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri



- Enstitüsü Ortodonti Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Adana 2010.
7. Shaw JH. Effects of dietary composition on tooth decay in the albino rat. *J Nutr* 1950; 41: 13-24.
 8. Reynolds EC, Riley PF, Adamson NA. Selective precipitation purification procedure for multiple phosphoseryl-containing peptides and methods for their identification. *Analytic Biochem* 1994; 217: 277-84.
 9. Reynolds EC. Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides: a review. *Spec Care Dentist* 1998; 18: 8-16.
 10. 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: 2066-70.
 11. Reynolds EC. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: the scientific evidence. *Adv Dent Res* 2009; 21: 25-9.
 12. Reynolds EC, Cain CJ, Webber EL, Black CL, Riley PF, Johnson IH, Perich JW. Anticariogenicity of calcium phosphate complexes of tryptic casein phosphopeptides in the rat. *J Dent Res* 1995; 74: 1272-9.
 13. Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions by casein phosphopeptide-stabilized calcium. *J Dent Res* 1997; 76: 1587-95.
 14. Rose RK. Effects of an anticariogenic casein phosphopeptide on calcium diffusion in streptococcal model dental plaques. *Arch Oral Biol* 2000; 45: 569-75.
 15. 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.
 16. Reynolds EC. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and the remineralization of enamel. *Us Dentistry* 2006; 51-4.
 17. 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.
 18. Rahiotis C, Vougiouklakis G. Effect of a CPP-ACP agent on the demineralization and remineralization of dentine in vitro. *J Dent* 2007; 35: 695-8.
 19. 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.
 20. Jayarajan J, Janardhanam P, Jayakumar P, Deepika. Efficacy of CPP-ACP and CPP-ACPF on enamel remineralization - an in vitro study using scanning electron microscope and DIAGNOdent®. *Indian J Dent Res* 2011; 22: 77-82.
 21. Zhang Q, Zou J, Yang R, Zhou X. Remineralization effects of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate crème on artificial early enamel lesions of primary teeth. *Int J Paediatr Dent* 2011; 21: 374-81.
 22. Hamba H, Nikaido T, Inoue G, Sadr A, Tagami J. Effects of CPP-ACP with sodium fluoride on inhibition of bovine enamel demineralization: a quantitative assessment using micro-computed tomography. *J Dent* 2011; 39: 405-13.
 23. Clarkson BH, Feagin FF, McCurdy SP, Sheetz JH, Speirs R. Effects of phosphoprotein moieties on the remineralization of human root caries. *Caries Res* 1991; 25: 166-73.
 24. Şahin ES. Başlangıç mine lezyonlarının tedavisinde florid ilave edilmiş kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACPF) ile floridli süt ve suyun etkinliğinin araştırılması. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Pedodonti Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Ankara 2011.
 25. Reynolds EC, Cai F, Cochrane NJ. Fluoride and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *J Dent Res* 2008; 87: 344-8.
 26. Srinivasan N, Kavitha M, Loganathan SC. Comparison of the remineralization potential of CPP-ACP and CPP-ACP with 900 ppm fluoride on eroded human enamel: an in situ study. *Arch Oral Biol* 2010; 55: 541-4.
 27. Rahiotis C, Vougiouklakis G, Eliades G. Characterization of oral films formed in the presence of a CPP-ACP agent: An in situ study. *J Dent* 2008; 36: 272-80.



28. 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.
29. Ehrlich H, Petros G, Konstantinos D. Principles of demineralization: modern strategies for the isolation of organic frameworks: Part I. Common definitions and history. *Micron* 2008; 39: 1062-91.
30. Hermann E, Petros G, Konstantinos D. Principles of demineralization: modern strategies for the isolation of organic frameworks: Part II. Decalcification. *Micron* 2009; 40: 169-93.
31. Kazuo Onumaa KY, Ayako O. Nucleation and growth of hydroxyapatite nanocrystals for nondestructive repair of early caries lesions. *J Cryst Growth* 2005; 282: 199-207.
32. Arends J, Christoffersen J. The nature of early caries lesions in enamel. *J Dent Res* 1986;65:2-11.
33. Elsayad I, Sakr A, Badr Y. Combining casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate with fluoride: synergistic remineralization potential of artificially demineralized enamel or not? *J Biomed Opt* 2009; 14: 4439-56.
34. 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 2008.
35. Ranjitkar S, Rodriguez JM, Kaidonis JA, Richards LC, Townsend GC, Bartlett DW. The effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on erosive enamel and dentine wear by toothbrush abrasion. *J Dent* 2009; 37: 250-4.
36. Panich M, Poolthong S. The effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and a cola soft drink on in vitro enamel hardness. *JADA* 2009; 140: 455-60.
37. Kallayathi U, Panich M, Poolthong S. Preventive effect of CPP-ACP paste on enamel erosion in vitro. *J Dental* 2009; 11: 101-3.
38. Vongsawan K, Surarit R, Rirattanapong P. The effect of high calcium milk and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on enamel erosion caused by cholinated water. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2010; 41: 1494-9.
39. Singh RD, Ram SM, Shetty O, Chand P, Yadav R. Efficacy of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate to prevent stain absorption on freshly bleached enamel: an in vitro study. *J Conserv Dent* 2010; 13: 76-9.
40. Bröchner A, Christensen C, Kristensen B, Tranæus S, Karlsson L, Sonnesen L, Twetman S. Treatment of post-orthodontic white spot lesions with casein phosphopeptide-stabilised amorphous calcium phosphate. *Clin Oral Invest* 2011; 15: 369-73.
41. Mayne RJ, Cochrane NJ, Cai F, Woods MG, Reynolds EC. In-vitro study of the effect of casein phosphopeptide amorphous calcium fluoride phosphate on iatrogenic damage to enamel during orthodontic adhesive removal. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011; 139: e543-51
42. Al Zraikata H, Palamara JEA, Messer HH, Burrow MF, Reynolds EC. The incorporation of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate into a glass ionomer cement. *Dent Mater* 2011; 27: 235-43.
43. Wong RH, Palamara JE, Wilson PR, Reynolds EC, Burrow MF. Effect of CPP-ACP addition on physical properties of zinc oxide non-eugenol temporary cements. *Dent Mater* 2011; 27: 329-38.
44. 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.
45. Manikandan P, Ventatachalam M, Kumar RRR. Oral health: Role of chewing gum. *Brunei Int Med J* 2011; 7: 130-8.
46. Schirrmeister JF, Seger RK, Altenburger MJ, Lussi A, Hellwig E. Effects of Various Forms of Calcium Added to Chewing Gum on Initial Enamel Carious Lesions in situ. *Caries Res* 2007; 41: 108-114.
47. Cai F, Manton DJ, Shen P, Walker GD, Cross KJ, Yuan Y, Reynolds C, Reynolds EC. Effect of Addition of Citric Acid and Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate to a Sugar-Free Chewing Gum on Enamel Remineralization in situ. *Caries Res* 2007; 41: 377-83

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Çiğdem GÜLER
Ordu Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi
Pedodonti Anabilim Dalı
52200 Ordu
Telefon: 452 2121283
e-mail: cigdem_zehir@yahoo.com

