

การควบคุมแบคทีเรียก่อโรคฟันผุ (Control of cariogenic bacteria)

สร้อยศิริ ทวีบุรณ์* ท.บ., วท.ม., ป.ร.ค. (ชีววิทยาช่องปาก)
ศิริรักษ์ นครชัย* ท.บ., M.Sc., ป.ร.ค. (ชีววิทยาช่องปาก)

เป็นที่ยอมรับว่าโรคฟันผุเป็นโรคติดเชื้อที่สามารถติดต่อแพร่กระจายได้ พบว่าสาเหตุสำคัญประการหนึ่งของการเกิดโรคฟันผุคือ มิวแทนส์ สเตรปโตค็อกไค (mutans streptococci) ซึ่งพบได้ในช่องปากของเด็กตั้งแต่เริ่มมีฟันขึ้น เนื่องจากเชื้อ มิวแทนส์ สเตรปโตค็อกไค มีคุณสมบัติที่แตกต่างจากเชื้อชนิดอื่นในช่องปาก เช่นสามารถสร้างโพลีแซคคาไรด์ชนิดที่ไม่ละลายน้ำ ซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญของคราบจุลินทรีย์สร้างกรดและทนกรดได้ดี เป็นต้น อัตราการติดเชื้อ มิวแทนส์ สเตรปโตค็อกไค จะเพิ่มขึ้นตามอายุและจำนวนฟันที่ขึ้นมาในช่องปาก โดยช่วงอายุที่เริ่มตรวจพบ มิวแทนส์ สเตรปโตค็อกไคในช่องปากสามารถใช้ทำนายโอกาสของการเกิดรอยโรคฟันผุในเวลาต่อมา ยิ่งพบว่ามีมิวแทนส์ สเตรปโตค็อกไค เข้ามาอยู่ในช่องปาก ได้เร็วเท่าใด จะยิ่งมีโอกาสเกิดโรคฟันผุสูงขึ้นเท่านั้น การแพร่กระจายเชื้อส่วนใหญ่เกิดขึ้นโดยทางน้ำลายแม่ที่ได้รับเชื้อในปริมาณไม่มาก และเกิดขึ้นได้ง่ายหากได้รับเชื้อซ้ำๆ บ่อยครั้ง การควบคุมปริมาณของ มิวแทนส์ สเตรปโตค็อกไค ในช่องปากจึงจัดว่าเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคฟันผุ นับตั้งแต่การ

ลดการส่งผ่านเชื้อที่จะแพร่กระจายไปสู่เด็ก โดยมุ่งเน้นที่แม่ซึ่งเชื่อว่าเป็นแหล่งแพร่กระจายเชื้อที่สำคัญที่สุด นอกจากนี้ยังมีการพัฒนาวัคซีนเพื่อนำมาใช้กระตุ้นให้สร้างภูมิคุ้มกันโรค การให้แอนติบอดีซึ่งเป็นภูมิคุ้มกันโรคโดยตรง การให้การรักษาแทนที่โดย การใช้เชื้ออ่อนฤทธิ์เข้าไปแทนที่เชื้อก่อโรคในช่องปาก และการยับยั้งการก่อตัวของคราบจุลินทรีย์ รวมทั้งการเสริมความต้านทานโดยการสังเคราะห์โปรตีนในน้ำลายชนิดต่างๆ ที่มีฤทธิ์ต้านจุลินทรีย์ เพื่อนำมาเติมลงในน้ำยาบ้วนปาก หรือยาสีฟัน เพื่อป้องกันโรคฟันผุ

การลดการส่งผ่านเชื้อ

ด้วยเหตุที่ว่าโรคฟันผุเป็นโรคติดเชื้อซึ่งมีการแพร่กระจายส่งผ่านเชื้อโดยทางน้ำลาย และแม่ถือว่าเป็นแหล่งแพร่กระจายเชื้อที่สำคัญมาสู่ลูก พบว่าแม่ที่มีปริมาณเชื้อ มิวแทนส์ สเตรปโตค็อกไคในน้ำลายสูงจะมีโอกาสส่งผ่านเชื้อมาสู่ลูกได้มากกว่าแม่ที่มีปริมาณเชื้อต่ำ ดังนั้นการลดปริมาณเชื้อในน้ำลายของแม่ เพื่อลดการส่งผ่านเชื้อจากแม่สู่ลูก จึงเป็นวิธีการป้องกันโรคฟันผุในเด็กที่มีประสิทธิภาพวิธีหนึ่ง จากการศึกษาที่ผ่านมา ได้มีการนำ

* คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

โซเดียมฟลูออไรด์ (sodium fluoride) และคลอเฮกซิดีน (chlorhexidine) มาใช้ทั้งในรูปของน้ำยาบ้วนปาก⁽¹⁾ หรือวันใส่ในถาดเคลือบฟันบนและล่าง⁽²⁾ ในกลุ่มแม่ที่ตั้งครรภ์ พบว่าสามารถลดปริมาณเชื้อในน้ำลายแม่และส่งผลไปยังลูกทำให้มีปริมาณเชื้อและฟันผุน้อยกว่ากลุ่มควบคุมซึ่งไม่ได้มีการใช้สารดังกล่าว นอกจากนี้การให้ความรู้เกี่ยวกับทันตสุขภาพ การรักษาทางทันตกรรม การใช้โซเดียมฟลูออไรด์และฟลูออไรด์วานิช หรือคลอเฮกซิดีนไดกลูโคเนทชนิดวุ้น (Chlorhexidine digluconate gel)⁽³⁾ ก็พบว่ามีประสิทธิภาพในการลดการส่งผ่านเชื้อและการเกิดฟันผุในลูกได้ แต่มีรายงานว่า การทาสารละลายไอโอดีน โซเดียมฟลูออไรด์ (Iodine-sodium fluoride solution) ให้แก่แม่ในช่วงเวลาที่ลูกกำลังมีฟันขึ้นไม่สามารถลดปริมาณเชื้อหรือการเกิดฟันผุ ในระยะเวลาไม่กี่ปีที่ผ่านมา ได้มีการนำไซลิทอล (xylitol) ซึ่งเป็นน้ำตาลแอลกอฮอล์มาใช้เป็นสารให้ความหวานทดแทนการใช้ น้ำตาลซูโครสในรูปหมากฝรั่งเพื่อลดปริมาณเชื้อในแม่ที่ตั้งครรภ์ ซึ่งพบว่าสามารถลดปริมาณเชื้อในลูกได้ อีกทั้งเมื่อติดตามผลในระยะยาวจนกระทั่งเมื่อลูก อายุ 5 ปี พบว่ามีอัตราการเกิดโรคฟันผุต่ำกว่ากลุ่มควบคุมซึ่งใช้คลอเฮกซิดีน และฟลูออไรด์ชนิดเจลได้ถึงร้อยละ 70^(4,5)

ในส่วนที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับตัวเด็กพบว่า การใช้คลอเฮกซิดีนวานิช (Chlorhexidine varnish) ซึ่งประกอบด้วยคลอเฮกซิดีนและไทมอล (thymol) เป็นอีกวิธีที่สามารถลดการเกิดฟันผุที่ตำแหน่งหลุมและร่องฟัน และสามารถลดการเกิดฟันผุได้ร้อยละ 50 วิธีนี้มีข้อดีคือไม่จำเป็นต้องควบคุมการแปรงฟันของน้ำลายในขณะที่ทำเช่นเดียวกับการเคลือบหลุมและร่องฟัน⁽⁶⁾ และ การใช้โพวิโดนไอโอดีน (Povidone-iodine) ทาฟันทุก 2 เดือน ในเด็กพบว่าสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดฟันผุได้⁽⁷⁾

การใช้วัคซีนเพื่อกระตุ้นให้สร้างภูมิคุ้มกันโรคฟันผุ

เนื่องจากโรคฟันผุเป็นโรคติดเชื้อที่มีมิวแทนส์ สเตรปโตค็อกไค เป็นปัจจัยหลัก ดังนั้นการป้องกันในแง่ของการใช้สารต้านแบคทีเรีย หรือการหาวิธียับยั้งแบคทีเรียจึงเป็นเรื่องสำคัญนอกเหนือไปจากการควบคุมอาหารหรือการสร้างเสริมความแข็งแรงของฟัน โดยมีการศึกษามากมายเพื่อกระตุ้นให้มีการสร้างภูมิคุ้มกันต่อโรคฟันผุทั้งการให้โดยวิธีการกิน หยอดจมูก และการฉีด เพื่อให้เกิดการก่อภูมิคุ้มกันโดยตนเองเช่น

- การใช้ส่วนเปปไทด์ที่สังเคราะห์ขึ้นจากการตัดต่อยีนส์ซึ่งมีความเหมือนกับส่วนต่างๆ ของเชื้อแบคทีเรีย ที่เป็นส่วนสำคัญในการเกาะติดของเชื้อกับผิวฟัน

- การนำเอาแอนติเจนของเชื้อมารวมเข้ากับสารพิษจากเชื้อโคเล็ลเราเพื่อช่วยให้มีการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้ดีขึ้น

- การหลอมรวม ของยีนส์ของเชื้อมิวแทนส์ สเตรปโตค็อกไค กับเชื้อไทฟอยด์สายพันธุ์ที่ไม่ก่อโรค เพื่อช่วยให้มีการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้ดีขึ้น

- การใช้ตัวช่วยในการดูดซึมวัคซีน เช่น โลโปโซม ไมโครสเฟียร์ หรือพาหะที่มีชีวิตอื่นๆ เพื่อช่วยให้มีการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้ดีขึ้นเช่นกัน

เริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับการพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคฟันผุมาเป็นเวลานานกว่า 50 ปี มาแล้ว โดยการนำส่วนของผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียมาผลิตเป็นวัคซีนซึ่งให้โดยการกินในสัตว์ทดลอง เช่น ลิง⁽⁸⁾ หรือสัตว์ทะเล⁽⁹⁾ พบว่าสามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันได้ดี สำหรับในมนุษย์ ได้มีการศึกษาโดยให้อาสาสมัครกินวัคซีนที่ผลิตจากส่วนประกอบของผนังเซลล์ของเชื้อที่เป็นเอ็นไซม์ กลูโคซิลทรานเฟอเรส ซึ่งเป็นเอ็นไซม์สำคัญในการ

สร้างสารสำหรับการเกาะติดของเชื้อกับผิวฟันพบว่าสามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันหรือแอนติบอดีขึ้นในน้ำลาย และลดการสะสมของเชื้อในช่องปากได้ดี⁽¹⁰⁾ การให้วัคซีนโดยวิธีการกินเพื่อกระตุ้นให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันถูกพิจารณาว่าปลอดภัยกว่าการให้วัคซีนโดยวิธีการฉีดซึ่งเป็นการกระตุ้นทั้งระบบ เนื่องจาก พบว่า มีปฏิกริยาข้ามกันระหว่างเนื้อเยื่อหัวใจและไตกับแอนติเจนของเชื้อสเตรปโตค็อกไค ดังนั้นจึงได้มีความพยายามที่จะแยกสกัดเอาเฉพาะส่วนประกอบผนังเซลล์แบคทีเรียที่จำเพาะซึ่งไม่มีปฏิกริยาข้ามกับเนื้อเยื่อของร่างกายมาผลิตเป็นวัคซีนแทน⁽⁸⁾

การให้แอนติบอดีซึ่งเป็นภูมิคุ้มกันโรคฟันผุโดยตรง

การให้แอนติบอดีโดยวิธีการกิน หรือการทาเฉพาะที่เพื่อลดผลข้างเคียงของการใช้วัคซีน^(11,12) ซึ่งการให้แอนติบอดีวิธีนี้มีข้อเสียคือจะต้องให้ซ้ำ และบ่อยครั้ง เนื่องจากไม่มีการกระตุ้นให้ผู้รับสร้างภูมิคุ้มกันขึ้นมาเองเช่นในกรณีของการให้วัคซีน ดังนั้นการให้แอนติบอดี วิธีนี้อาจพิจารณาผลออกมาในรูปของยาสีฟัน หรือน้ำยาบ้วนปาก ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่จะต้องใช้เป็นประจำ นอกจากนี้ยังมีการกระตุ้นให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันในวัวก่อน โดยใช้วัคซีนที่ทำจากผนังเซลล์ของเชื้อทำให้เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันหรือแอนติบอดีในวัวซึ่งพบได้ในน้ำนมวัวเช่นเดียวกับในน้ำเหลือง เมื่อนำนมมาใช้เป็นอาหารให้หนูทดลองพบว่าสามารถป้องกันการเกิดฟันผุได้⁽¹³⁾ สำหรับการทดลองในมนุษย์ในระยะแรกพบว่าเมื่อให้อาสาสมัครบ้วนปากด้วยนมวัวเป็นเวลาติดต่อกัน 14 วัน จะสามารถลดปริมาณเชื้อในคราบจุลินทรีย์ได้มากกว่าก่อนทำการทดลองและกลุ่มควบคุม⁽¹⁴⁾

การพัฒนาวัคซีนหรือการให้ภูมิคุ้มกันเพื่อ

ป้องกันโรคฟันผุ อาจไม่ได้กระทำกันอย่างกว้างขวางเหมือนกับการพัฒนาวัคซีนหรือการให้ภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันโรคอื่นๆ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะโรคฟันผุเป็นโรคที่ไม่ร้ายแรงถึงแก่ชีวิต เมื่อการพัฒนาวัคซีนประสบผลสำเร็จ กลุ่มประชากรเป้าหมายที่จะนำวัคซีนไปใช้น่าจะเป็นกลุ่มเสี่ยงต่างๆ เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีบริเวณศีรษะและลำคอ ผู้ที่ได้รับยาต้านมะเร็งซึ่งจะมีอาการปากแห้ง น้ำลายน้อย ผู้ที่มีความพิการทางด้านร่างกายหรือจิตใจซึ่งไม่สามารถดูแลรักษาสุขภาพช่องปากได้เพียงพอ นอกจากนี้กลุ่มที่ควรพิจารณาใช้วัคซีนน่าจะเป็นเด็กเล็กและมารดา ซึ่งเด็กควรได้รับวัคซีนตั้งแต่เริ่มมีฟันขึ้นมาในช่องปาก เพื่อยับยั้งหรือลดการแพร่กระจายเชื้อ มีวแทนส์ สเตรปโตค็อกไคที่จะเริ่มเข้ามาเมื่อมีฟันขึ้นในช่องปาก หรือในระยะยาวในภูมิภาคที่ประชากรมีอัตราการเกิดโรคฟันผุสูง ไม่มีการใช้ฟลูออไรด์ในระบบน้ำบริโภคหรือมีการใช้ฟลูออไรด์เฉพาะที่ไม่เพียงพอ กลุ่มดังกล่าวนี้ น่าจะเป็นกลุ่มที่ควรพิจารณารับวัคซีนหรือการให้ภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันโรคฟันผุด้วย

การศึกษารักษาแทนที่ (replacement therapy)

เป็นการรักษาโดยใช้แบคทีเรียที่อ่อนฤทธิ์เข้าไปแทนที่แบคทีเรียก่อโรค เช่น เชื้อ มีวแทนส์ สเตรปโตค็อกไค จะสร้างกรดแลคติกย่อยสลายผิวเคลือบฟัน ดังนั้นหากใช้แบคทีเรียที่ไม่มียีนส์สำหรับการสร้างกรด (lactate dehydrogenase gene) เข้าไปแทนที่แบคทีเรียที่มีอยู่เดิม⁽¹⁵⁾ หรือการใช้เชื้อที่มีการตัดต่อเอายีนส์ซึ่งควบคุมการสร้างสารที่มีฤทธิ์เป็นด่าง (arginine deaminase gene) จากแบคทีเรียชนิดอื่น เข้าไปใส่ใน เชื้อ มีวแทนส์ สเตรปโตค็อกไค เพื่อลดความสามารถในการสร้างกรด⁽¹⁶⁾ การศึกษาเหล่านี้กำลังอยู่ในระหว่างการวิจัยและพัฒนาเพื่อมุ่งหวังให้เกิดการยับยั้งหรือ

ลดการก่อตัวของคราบจุลินทรีย์ในช่องปาก นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับตัดต่อเอายีนส์จากแบคทีเรียชนิดอื่น ๆ ที่สร้างเอ็นไซม์ชนิดต่าง ๆ เช่น มิวแทนเนส (mutanase) หรือ เด็กซ์แทรเนส (dex-tranase) ซึ่งย่อยสลายสารโพลีเมอร์ที่เชื่อมิวแทนส์ สเตริฟโตค็อกไซ สร้างขึ้นสำหรับการเกาะติดกับผิวฟันและสร้างคราบจุลินทรีย์เข้าไปใส่ในแบคทีเรียที่อ่อนฤทธิ์เหล่านี้⁽¹⁷⁾ การเปลี่ยนแปลงโดยการใส่แบคทีเรียที่ทำการตัดต่อยีนส์แล้วเข้าไปแทนที่แบคทีเรียที่มีอยู่เดิมจะมีผลทำให้สามารถยับยั้งหรือลดการก่อตัวของคราบจุลินทรีย์ได้ แต่ในทางปฏิบัติการใส่จุลินทรีย์ที่ตัดต่อยีนส์แล้วเข้าไปแทนที่จุลินทรีย์ที่มีอยู่เดิมในช่องปากอาจทำได้ไม่ง่ายนักเนื่องจากจะต้องทำให้แบคทีเรียเหล่านี้เข้าไปอาศัยอยู่ในช่องปากได้อย่างถาวร เข้ากันได้และไม่รบกวนจุลินทรีย์ประจำถิ่นชนิดอื่นๆ ของระบบนิเวศน์ในช่องปาก รวมทั้งความปลอดภัย ซึ่งยังคงต้องมีการศึกษาต่อไปในอนาคต นอกจากนี้การยับยั้งการก่อตัวของคราบจุลินทรีย์ มีหลายวิธี เช่น การยับยั้งเอ็นไซม์ซึ่งเป็นส่วนสำคัญในการสร้างสารสำหรับการยึดเกาะของแบคทีเรีย การรบกวนโมเลกุลจำเพาะที่เกี่ยวข้องกับการเกาะติดและจับกลุ่มของแบคทีเรีย และ การใช้ระบบการต้านแบคทีเรียที่มีประสิทธิภาพ

การเสริมความต้านทาน

ปัจจุบันกลยุทธ์เกี่ยวกับการเสริมสร้างความต้านทานต่อโรคฟันผุมีมุมมองเน้นที่ตัวฟันเป็นหลัก ข้อมูลที่ได้รับมักเป็นข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับโครงสร้างและหน้าที่ของโปรตีนในน้ำลายที่เกี่ยวข้องกับการป้องกันเนื้อเยื่อในช่องปาก เช่น น้ำลายประกอบด้วยโปรตีนที่มีฤทธิ์ต้านจุลินทรีย์ เช่น ไลโซไซม์ (lysozyme) แลคโตเฟอริน (lactoferin), เปอร์ออกซิเดส (peroxidase),

ฮีสเตติน (histatin) หรือสารที่ทำให้เกิดการจับกลุ่มของแบคทีเรียซึ่งรบกวนความสามารถในการเกาะติดผิวฟัน เช่น อิมมูโนโกลบูลินเอจากสารคัดหลั่ง (slgA) ไฟโบรเนคติน (fibronectin) ไกลโคโปรตีน สารเมือก หรือโปรตีนกลุ่มอื่นๆ ที่มีผลต่อการเกิดโรคฟันผุโดยจะเปลี่ยนแปลงค่าความเป็นกรด-ด่างของคราบจุลินทรีย์ และเพิ่มระดับของแคลเซียมและฟอสเฟตในคราบจุลินทรีย์ ได้มีการใช้เทคนิคการตัดต่อยีนส์เพื่อสังเคราะห์เปปไทด์ที่เป็นส่วนหนึ่งของโมเลกุลที่มีคุณสมบัติที่ต้องการหรือมีโครงสร้างและหน้าที่ใกล้เคียงกับ โปรตีนในน้ำลาย เพื่อนำมาใช้ป้องกันฟันผุ⁽¹⁸⁾ นอกจากนี้ยังมีการวิจัยที่นำสารเหล่านี้เติมลงในน้ำยาบ้วนปาก ยาสีฟัน หรือหัวนมหลอกสำหรับเด็กเล็กเพื่อป้องกันฟันผุ ในขณะที่ฟันกำลังขึ้นมาในช่องปาก⁽¹⁹⁾

สรุป

จากข้อมูลของการศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับการลดปริมาณแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคฟันผุทำให้ทันตแพทย์สามารถนำไปพิจารณาเลือกใช้เป็นแนวทางในการวางมาตรการสำหรับการป้องกันโรคฟันผุแก่เด็กในอนาคต ร่วมกับการให้การรักษาทางทันตกรรม การปรับพฤติกรรมดูแลสุขภาพช่องปาก หรือการควบคุมอาหารที่บริโภค ซึ่งในปัจจุบันได้มีการศึกษาวิจัยทั้งในแนวกว้างและแนวลึกจากคณะนักวิจัยทั่วโลก เพื่อให้ได้มาซึ่งกลวิธีที่เหมาะสมสามารถนำมาใช้ในการป้องกันโรคได้อย่างมีประสิทธิภาพและยั่งยืน

เอกสารอ้างอิง

1. Brambilla E, Felloni A, Gagliani M, Malerba A, Garcia-godoy F, Strohmenger L. Caries prevention during pregnancy: Results of a 30-month study. *JADA* 1998; 129:871-877.
2. Tenovuo J, Hakkinen P, Paunio P, Emilson CG. Effects of chlorhexidine-fluoride gel treatments in mothers on the establishment of mutans streptococci in primary teeth and the development of dental caries in children. *Caries Res* 1992;26:275-80.
3. Kohler B, Andreen I. Influence of caries-preventive measures in mothers on cariogenic bacteria and caries experience in their children. *Arch Oral Biol* 1994;39:907-11.
4. Soderling E, Isokangas P, Pienihakkinen K Tenovuo J. Influence of maternal xylitol consumption on acquisition of mutans streptococci by infants. *J Dent Res* 2000;79:882-7.
5. Soderling E, Isokangas P, Pienihakkinen K, Tenovuo J, Alanen P. Influence of maternal xylitol consumption on mother-child transmission of mutans streptococci :6-year follow-up. *Caries Res* 2001 ;35:173-177.
6. Bratthall D, Serinirach R, Rapisuwon S, Kuratana M, Luangjarmekorn V, Laksila K, et al. A study into the prevention of fissure caries using and antimicrobial varnish. *Int Dent J* 1995,45:245-54.
7. Lopez L, Berkowitz R, Zlotnik H, Moss M, Weinstein P. Topical antimicrobial therapy in the prevention of early childhood caries. *Pediatr Dent* 1999;21:9-11.
8. Lehner T, Russell MW, Caldwell J, Smith R. Immunization with purified protein antigens from *Streptococcus mutans* against dental caries in rhesus monkeys. *Infect Immun* 1981; 34: 407-15.
9. Talbman MA, Smith DJ. Effects of local immunization with *Streptococcus mutans* on induction of salivary immunoglobulin A antibody and experimental dental caries in rats. *Infect Immun* 1974; 9: 1079-91.
10. Taubman MA. Vaccination: a cariostatic option? In: Bowen WH, Tabak LA, eds. *Cariology for the nineties*. Rochester, New York : University of Rochester Press; 1993. p. 441-57.
11. Ma JK, Lehner T. Prevention of colonization of *Streptococcus mutans* by topical application of monoclonal antibodies in human subjects. *Arch Oral Biol* 1990; 35: 115s-122s.
12. Ma JK, Smith JK, Lehner T. Use of monoclonal antibodies in local passive immunization to prevent colonization of human teeth by *Streptococcus mutans*. *Infect Immun* 1987; 55: 1274-8.
13. Michalek SM, Gregory RL, Harmon CC, et al. Protection of gnotobiotic rats against dental caries by passive immunization with bovine milk antibodies to *Streptococcus mutans*. *Infect Immun* 1987; 55: 2341-7.

14. Filler SJ, Gregory RL, Michalek SM, Katz J, McGhee JR. Effect of immune bovine milk on *Streptococcus mutans* in human dental plaque. *Arch Oral Biol* 1991;36: 41-7.
15. Hillman JD, Duncan MJ, Stashenko KP. Cloning and expression of the gene encoding the fructose-1,6-diphosphate-dependent L-(+)-lactate dehydrogenase of *Streptococcus mutans*. *Infect Immun* 1990; 58:1290-5.
16. Marquis R. Arginine deaminase and alkali generation in plaque. In: bowen WH, Tabak LA, eds. *Cariology for the nineties*. Rochester, New York: University of Rochester Press 1993. p. 309-17.
17. Kubo S, Kubota H, Ohnishi Y, Morita T, Matsuya T, Mutsushiro A. Expression and secretion of an *Arthrobacter* dextranase in the oral bacterium *Streptococcus gordonii*. *Infect Immun* 1993; 61: 4375-81.
18. Tabak LA. In defense of the oral cavity: structure, biosynthesis and function of salivary mucins. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 547-64.
19. Suhonen J, Sener B, Bucher W, Lutz F. Release of preventive agents from pacifiers in vitro. An introduction to a novel preventive measure. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 1994;104:946-51.

