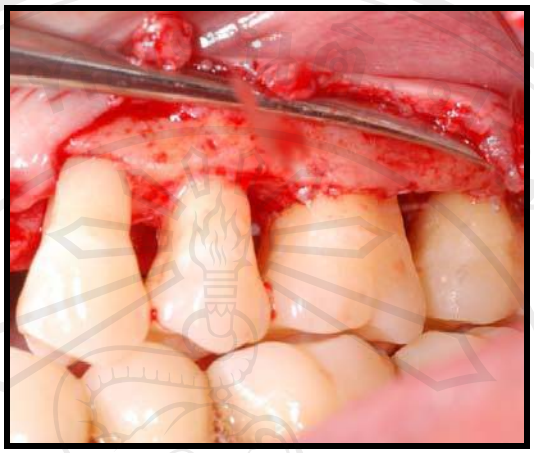
บทที่ 2

สรุปสาระสำคัญจากเอกสารที่เกี่ยวข้อง

โรคปริทันต์อักเสบเป็นโรคติดเชื้อที่พบบ่อยในช่องปาก ทำให้เกิดการอักเสบและมีการทำลายอวัยวะปริทันต์ หากไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้องอาจก่อให้เกิดการสูญเสียฟันได้ ซึ่งการรักษาโรคปริทันต์อักเสบนั้นมุ่งเน้นไปที่การกำจัดจุลชีพก่อโรคพร้อมกับควบคุมไม่ให้เกิดคราบจุลินทรีย์ใหม่ที่เป็นแหล่งสะสมจุลชีพก่อโรค อันจะเป็นการยับยั้งการดำเนินของโรคและทำให้ร่างกายสามารถสร้างเยื่อบุผิวเหงือก เส้นใยเหงือก เอ็นยึดปริทันต์ และกระดูกเบ้าฟันทดแทนเนื้อเยื่อปริทันต์ที่ถูกทำลายได้ (Lindhe *et al*., 2008) โดยวิธีการรักษาโรคปริทันต์ที่ใช้เป็นมาตรฐานการรักษาในปัจจุบัน ได้แก่ วิธีการรักษาเชิงกล เช่น การใช้อุปกรณ์ทำความสะอาดฟันและซอกฟัน การขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน (Hallmoon and Rees, 2003; Eberhard *et al*., 2008) หรือการใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษาโรคร่วมกับวิธีเชิงกลในกรณีที่เหมาะสม (Preshaw, 2004; Pantlin, 2008; Paquette *et al*., 2008; Paquette, 2009) รวมทั้งการใช้เลเซอร์ในทางทันตกรรมซึ่งยังเป็นข้อถกเถียงกันอยู่ (Cobb 2006; Slot *et al*., 2009; Ishikawa *et al*., 2009) ในขณะที่การทำศัลยกรรมปริทันต์นั้นเป็นอีกวิธีหนึ่งที่สามารถกำจัดจุลชีพได้โดยตรงและทำให้บริเวณที่มีรอยโรคมีลักษณะทางคลินิกที่เหมาะสมต่อการทำความสะอาดมากขึ้นอีกทั้งยังสามารถกำจัด ร่องลึกปริทันต์ที่ลึกมากกว่า 5 มิลลิเมตรได้ ซึ่งตำแหน่งที่มีร่องลึกปริทันต์เหล่านี้เป็นบริเวณที่มีความเสี่ยงต่อการกลับมามีอาการของโรคได้ โดยการทำศัลยกรรมปริทันต์นั้นสามารถแบ่งได้เป็น ศัลยกรรมเนื้อเยื่ออ่อนปริทันต์ (periodontal soft tissue) ศัลยกรรมเยื่อเมือกปริทันต์ (alveolar mucosa) และศัลยกรรมกระดูกปริทันต์ (alveolar bone) ซึ่งการทำศัลยกรรมกระดูกปริทันต์เพื่อกำจัดร่องลึกปริทันต์นั้นอาจจำแนกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ตามวิธีการรักษา ได้แก่ ศัลยกรรมตัดแต่งกระดูกและศัลยกรรมเสริมสร้างกระดูกหรือเหนี่ยวนำให้เกิดกระดูก (Newman *et al.,* 2006) ซึ่งวิธีการทำศัลยกรรมตัดแต่งกระดูกหมายถึงการตัดและ/หรือตกแต่งกระดูกเบ้าฟันที่มีลักษณะความวิการชนิดต่างๆ เช่น กระดูกผันกลับ (reverse architecture) ซึ่งยอดของกระดูกระหว่างฟันจะถูกทำลาย ทำให้ยอดกระดูกบริเวณซอกฟันอยู่ในระดับต่ำกว่าขอบของกระดูกปกคลุมรากฟัน หรือกระดูกที่มีลักษณะเป็นสัน (ledge) ซึ่งขอบของกระดูกจะมีลักษณะนูนสูง หรือในกรณีที่มีความวิการที่ช่องรากฟัน (furcation involvement) รวมทั้งลักษณะที่เป็นแอ่งกระดูก (bony crater) เป็นต้น (ภาพที่ 4) ซึ่งการตัดหรือตกแต่งกระดูกที่มีลักษณะดังกล่าวจะทำให้รูปร่างของกระดูก

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

เบ้าฟันมีลักษณะถูกต้องตามหลักสรีรวิทยา (ภาพที่ 5) อีกทั้งยังสามารถกำจัดร่องลึกปริทันต์อย่างได้ผลโดยมีการสูญเสียกระดูกร่วมกับมีการลดระดับของอวัยวะปริทันต์ลงมาทางปลายรากฟัน



ภาพที่ 4 กระดูกเบ้าฟันที่มีลักษณะกระดูกผันกลับและมีขอบเป็นสันก่อนการตัดแต่งกระดูก

ภาพที่ 5 ลักษณะของกระดูกเบ้าฟันภายหลังการตัดแต่งกระดูก

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ในขณะที่การทำศัลยกรรมเสริมสร้างกระดูกหรือเหนี่ยวนำให้เกิดกระดูก หมายถึงการทำให้กระดูกเบ้าฟันที่ถูกทำลายด้วยโรคปริทันต์กลับมีรูปร่างและขนาดใกล้เคียงกับลักษณะกระดูกเบ้าฟันเดิมให้ได้มากที่สุด เช่น ในกรณีที่เกิดความวิการใต้สันกระดูกที่เหลือผนังกระดูก 2 หรือ 3 ด้าน (2 or 3 wall infrabony defect) โดยใช้วิธีการไม่ปลูกกระดูกหรือวิธีการปลูกกระดูกก็ได้ (Newman *et al.*, 2006) ซึ่งวิธีการปลูกกระดูกเพื่อให้เกิดการยึดติดใหม่ของอวัยวะปริทันต์ที่นิยมใช้ในปัจจุบันนี้ ได้แก่ การใส่กระดูกปลูกถ่ายให้ตนเอง การใช้กระดูกปลูกถ่ายเอกพันธุ์ กระดูกปลูกถ่ายต่างสาย

พันธุ์ (xenograft) และการใช้สารปลูกถ่าย (alloplast) เป็นต้น (Wang and Cooke, 2005; Hallman and Thor, 2008)

กระดูกที่นิยมนำมาใช้ในการปลูกกระดูก ได้แก่ กระดูกจากตัวผู้ป่วยเองซึ่งหมายถึงกระดูกที่ได้จากตัวผู้ป่วยทั้งที่ได้จากภายในช่องปาก เช่น บริเวณปุ่มขากรรไกรบน (maxillary tuberosity) บริเวณปุ่มกระดูกงอก (exostoses, torus) สันกระดูกขากรรไกร (alveolar ridge) หรือบริเวณที่มีการถอนฟันไปนานแล้ว เป็นต้น และกระดูกที่ได้จากภายนอกช่องปาก เช่น กระดูกเชิงกราน (iliac) เป็นต้น กระดูกที่ได้จากตัวผู้ป่วยเองถือว่าเป็นกระดูกที่มีคุณภาพดีที่สุดเนื่องจากมีคุณสมบัติทั้งในแง่ ของการเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างกระดูกและคุณสมบัติในการสร้างกระดูกแทนที่กระดูกปลูกโดยไม่ทำให้ เกิดปฏิกิริยาต่อต้านจากภูมิคุ้มกันของร่างกาย แต่มีข้อด้อยหลายประการ ได้แก่ การที่ผู้ป่วยต้องถูกผ่าตัดเพิ่มอีกตำแหน่งหนึ่งเพื่อนำเอา กระดูกจากบริเวณดังกล่าวของร่างกายออกมาและนำไปใช้ในการปลูกกระดูก ซึ่งการผ่าตัดในบางตำแหน่ง อาจมีผลไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นตามมาได้ เช่น มีการติดเชื้อ มีเลือดออกมากหลังการผ่าตัด มีการกระทบกระเทือนต่อเส้นประสาทอินฟีเรียอัลวีโอลา (inferior alveolar nerve) หรือบริเวณปลายรากฟันที่อยู่ใกล้เคียงได้รับภยันตราย อีกทั้งมีข้อจำกัดในแง่ของปริมาณกระดูกที่จะสามารถนำออกมาให้ได้มากเพียงพอกับความต้องการ

ดังนั้นเพื่อที่จะลดความเสี่ยงจากการผ่าตัดลง จึงได้มีการผลิตและพัฒนากระดูกปลูกถ่ายชนิดต่างๆ ได้แก่ กระดูกปลูกถ่ายเอกพันธุ์และกระดูกปลูกถ่ายต่างสายพันธุ์ รวมทั้งสารปลูกถ่ายชนิดต่างๆ ขึ้นเพื่อนำมาใช้ในทางทันตกรรม เช่น ใช้ร่วมกับการฝังรากฟันเทียมและใช้ในการรักษาโรคปริทันต์ เป็นต้น (Wang and Cooke, 2005) โดยกระดูกปลูกถ่ายเอกพันธุ์หมายถึงการนำกระดูกจากสิ่งมีชีวิตสายพันธุ์เดียวกันกับผู้รับมาใช้ปลูกในบริเวณที่มีความวิการของกระดูก ส่วนกระดูกปลูกถ่ายต่างสายพันธุ์หมายถึงกระดูกที่ได้จากสิ่งมีชีวิตต่างสายพันธุ์กับผู้รับ เช่น กระดูกจากวัว เป็นต้น (AAP, 2001) รวมทั้งกระดูกที่ได้จากการสังเคราะห์จากปะการังหรือนำวัสดุหลายชนิดมาผ่านกระบวนการสังเคราะห์ทางเคมีและกายภาพ โดยสกัดเอาสารอินทรีย์ (organic matrix) ออกจนหมดเหลือแต่โครงร่าง (scaffold) ของกระดูกไว้เพื่อให้กระดูกใหม่เจริญเข้าไปภายในได้ภายหลังจากนำไปปลูกแล้ว ซึ่งมีคุณสมบัติเช่นเดียวกับการใช้สารปลูกถ่ายที่มีส่วนประกอบต่างๆ ได้แก่ โพลิเมอร์ (polymer) เช่น Bioplant® หรือไตรแคลเซียมฟอสเฟต (tricalcium phosphate) ซึ่งออกวางจำหน่ายทางการค้าในชื่อของ Synthograft® หรือมีไฮดรอกซีอะพาไทท์ (hydroxyapatite) เป็นองค์ประกอบ เช่น Periograft® Osteogen® และ ProOsteone® เป็นต้น (Kao, 2009) ปัจจุบันนี้แม้จะมีการศึกษาเกี่ยวกับสารปลูกถ่ายและกระดูกปลูกถ่ายต่างสายพันธุ์มากมายแต่ยังคงต้องมีการพัฒนาต่อไปเพื่อทำให้สามารถนำมาใช้ในมนุษย์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ เนื่องจากกระดูกดังกล่าวไม่มีคุณสมบัติในการเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างกระดูกได้และเมื่อนำมาใช้ในการรักษาจะพบว่าการหายของแผลภายหลังการ

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ปลูกกระดูกนั้นเป็นการหายในลักษณะที่มีเนื้อเยื่อเกี่ยวพันล้อมรอบบริเวณกระดูกปลูกถ่ายหรือสารปลูกถ่ายนั้น (Froum *et al*., 1982; Baldock *et al*., 1985; Stahl and Froum, 1986; Froum and Stahl, 1987) อีกทั้งต้องผ่านกระบวนการต่างๆ เพื่อลดความสามารถในการก่อให้เกิดการอักเสบหรือการแพ้ในบริเวณที่ปลูกกระดูกรวมทั้งยังมีค่าใช้จ่ายที่สูง

จากข้อเสียของสารปลูกถ่ายและกระดูกปลูกถ่ายต่างสายพันธุ์ดังกล่าว ปัจจุบันจึงได้นิยมใช้กระดูกปลูกถ่ายเอกพันธุ์ซึ่งเป็นกระดูกที่นำมาจากสิ่งมีชีวิตสายพันธุ์เดียวกัน เช่น มนุษย์ที่ตายแล้วหรือที่ยังมีชีวิตอยู่ โดย American Association of Tissue Banks (AATB) ได้กำหนดให้มีการนำกระดูกปลูกถ่ายเอกพันธุ์มาผ่านกระบวนการทางเคมี และกายภาพก่อนที่จะนำมาใช้กับมนุษย์เพื่อลดปฏิกิริยาต่อต้านจากภูมิคุ้มกันและทำให้ปราศจากเชื้อ(AAP, 2001) แล้วจึงนำไปเก็บไว้ในธนาคารกระดูก (bone banks) หรือธนาคารเนื้อเยื่อ (tissue banks) ซึ่งมีระบบการตรวจเช็คประวัติผู้ให้กระดูกแล้วว่าไม่มีโรคทางระบบที่ถ่ายทอดมายังผู้ได้รับกระดูก รวมทั้งมีกระบวนการตรวจกระดูกที่ได้มาว่าไม่มีเชื้อโรคที่จะถ่ายทอดไปยังผู้ได้รับ (Hisham *et al*., 1999; AAP, 2001) ส่วนใหญ่กระดูกปลูกถ่ายเอกพันธุ์ที่มีจำหน่ายมักได้มาจากกระดูกหน้าแข้ง กระดูกโคนขา กระดูกเชิงกรานและส่วนกระดูกฟองน้ำ (cancellous bone) ของไขกระดูก โดยมีลักษณะเป็น freeze dried bone หรือ decalcified freeze dried bone และมีคุณสมบัติในการสร้างกระดูกใหม่ได้ดี โดย decalcified freeze dried bone หมายถึงกระดูกที่ผ่านกระบวนการกำจัดแคลเซียมออกก่อนแล้วจึงนำไปทำเป็นกระดูกปลูกถ่ายเอกพันธุ์ ซึ่งจะทำให้เกิดการแสดงออกของบีเอ็มพีออกมาสู่บริเวณตำแหน่งรับสิ่งปลูกถ่ายจึงทำให้เกิดการสร้างกระดูกได้ ตามปกติแล้วการปลูกถ่ายกระดูกโดยใช้กระดูกจากบุคคลอื่นมักทำให้เกิดปฏิกิริยาต่อต้านจากภูมิคุ้มกันของผู้ที่ได้รับกระดูกโดยเฉพาะกรณีที่ใช้กระดูกสดๆ ซึ่งหากนำมาใช้ภายในช่องปากเพื่อแก้ไขลักษณะรอยโรคของกระดูกในผู้ป่วยโรคปริทันต์นั้นอาจทำให้เกิดการละลายตัวของรากฟันได้ อาจเนื่องมาจากเซลล์ที่มีชีวิตภายในไขกระดูกนั้นเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดการละลายตัวของรากฟันโดยไม่ทราบกลไกการเกิดที่แน่ชัด โดยการศึกษาของ Hiatt และคณะในปี 1978 นั้นพบเซลล์การอักเสบ (inflammatory cells) จำนวนมากฝังตัวอยู่ในเนื้อเยื่ออ่อน (connective tissue) รอบบริเวณที่มีการละลายตัวของรากฟัน ซึ่งจะพบการอักเสบของเนื้อเยื่อโดยรอบที่รับการปลูกถ่ายกระดูกชนิดดังกล่าวแต่กลับไม่พบปรากฏการณ์ดังกล่าวในกระดูกที่ผ่านกระบวนการแช่แข็ง ดังนั้นจึงควรนำกระดูกที่จะนำมาปลูกถ่ายนั้นมาผ่านกระบวนการแช่แข็ง (freezing) หรือแช่แข็งแล้วสกัดน้ำออกให้หมดก่อน ซึ่งจะอยู่ในรูปของกระดูกปลูกถ่ายเอกพันธุ์ที่มีการผลิตออกเป็น 2 รูปแบบ คือ กระดูกปลูกถ่ายเอกพันธุ์ที่ผ่านการแช่แข็งแล้วสกัดน้ำออกหมดชนิดที่ยังมีแร่ธาตุอยู่ (freeze dried bone allograft หรือ FDBA) และกระดูกปลูกถ่าย เอกพันธุ์ที่ผ่านการแช่แข็งแล้วสกัดน้ำและแร่ธาตุ ต่างๆ ออกหมดแล้ว (demineralized freeze dried bone allograft หรือ

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

DFDBA) โดยกระดูกปลูกถ่ายเอกพันธุ์ที่ถูกสกัดเอาแร่ธาตุออกนอกเหนือจากการคงเหลือไว้ซึ่งส่วนของคอลลาเจน (collagen) แล้วยังทำให้เกิดการแสดงออกของโกรว์ธแฟคเตอร์โดยเฉพาะบีเอ็มพีซึ่งสามารถกระตุ้นเซลล์บริเวณที่รับการปลูกกระดูกให้สร้างกระดูกเพิ่มขึ้นได้ Kao และคณะ (2005) ได้กล่าวว่าการใช้กระดูกปลูกถ่ายหรือสารปลูกถ่ายชนิดต่างๆ เพื่อก่อให้เกิดการซ่อมสร้างอวัยวะปริทันต์ไม่ว่าจะเป็นกระดูกจากตัวผู้ป่วยเองหรือจากแหล่งอื่นล้วนแต่ยังมีข้อจำกัดในด้านความสำเร็จของการรักษา ดังนั้นการพัฒนาวิธีการทางวิศวกรรมเนื้อเยื่อ (tissue engineering) โดยเฉพาะการใช้กระดูกปลูกถ่ายที่มีโกรว์ธแฟคเตอร์จึงเป็นอีกหนทางหนึ่งในการเพิ่มความสำเร็จ ของการรักษา โดยเฉพาะบีเอ็มพีที่นิยมนำมาใช้ในการรักษาโรคปริทันต์และใช้กับงานทางทันตกรรม รากเทียม (Danesh-Myer, 2000) ส่วนกระดูกที่ผ่านการแช่เย็งแล้วสกัดน้ำออกที่ยังคงมีแร่ธาตุเป็นส่วนของสารอนินทรีย์ (inorganic matrix) อยู่และมีคุณสมบัติเป็นเพียงโครงร่างให้เซลล์กระดูกโดยรอบเจริญเข้าไปแทนที่เท่านั้น

กระดูกปลูกถ่ายเอกพันธุ์มีให้เลือกใช้หลายรูปแบบที่แตกต่างกันทั้งรูปร่าง ขนาด ความหยาบละเอียดและขนาดของรูพรุน ซึ่งกระดูกดังกล่าวอาจอยู่ในรูปของผลึก (crystal) ขนาดเล็กที่มีรูปร่างไม่แน่นอนอาจเป็นเม็ดเล็กๆ (granular) หรือเป็นแท่งก็ได้ จากลักษณะที่แตกต่างกันของกระดูกเหล่านี้ทำให้ผู้ใช้สามารถเลือกใช้กระดูกปลูกถ่ายเอกพันธุ์ให้เหมาะสมกับงานที่เฉพาะเจาะจงได้ ซึ่งกระดูกชนิดดังกล่าวนี้ สามารถผลิตได้จากศูนย์เนื้อเยื่อทั้งจากภายในและภายนอกประเทศ โดยภายในประเทศไทยนั้นศูนย์เนื้อเยื่อชีวภาพกรุงเทพฯ ในพระอุปถัมภ์สมเด็จพระเจ้าพี่นางเธอเจ้าฟ้ากัลยาณิวัฒนา กรมหลวงนราธิวาสราชนครินทร์เป็นแหล่งในการผลิตกระดูกปลูกถ่ายเอกพันธุ์ที่สำคัญแห่งหนึ่งในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ศูนย์นี้ได้เริ่มก่อตั้งขึ้นเมื่อวันที่ 6 ธันวาคม พ.ศ. 2527 มีสำนักงานอยู่ที่คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล โดยมี ศ.นพ.สารเนตร ไวคกุล เป็นผู้อำนวยการศูนย์ฯ และมี ศ.เกียรติคุณ นพ.ยงยุทธ วัชรดุลย์ เป็นนายกสมาคมธนาคารกระดูกและเนื้อเยื่อแห่งประเทศไทย

ในระยะแรกของการผลิตกระดูกภายในศูนย์เนื้อเยื่อชีวภาพกรุงเทพฯ นั้น กระดูกโดยส่วนใหญ่เป็นกระดูกที่ได้มาจากชิ้นส่วนกระดูกของผู้ป่วยที่ต้องผ่าตัดกระดูกบางส่วนทิ้งและจากผู้เสียชีวิตใหม่ๆ จากอุบัติเหตุหรือถูกทำร้าย แต่ต้องผ่านการตรวจเลือดแล้วไม่พบโรคไวรัสตับอักเสบ โรคภูมิคุ้มกันเสื่อม โรคพิษสุนัขบ้าและไม่พบแบคทีเรียชนิดอื่นๆ จากการเพาะเชื้อในเลือดที่เจาะจากศพ นอกจากนี้ศพจะต้องเสียชีวิตมาไม่เกิน 24 ชั่วโมง ไม่เคยมีประวัติรับการรักษาโดยใช้สารกัมมันตภาพรังสี ไม่เคยเป็นโรคมะเร็ง โรคติดต่อ โรคเลือด หรือโรคติดเชื้อใดๆ มาก่อน รวมทั้งมีอายุไม่เกิน 50 ปี ต่อมาได้เริ่มเก็บกระดูกสดชิ้นใหญ่ขึ้น เช่น กระดูกต้นขาและกระดูกหน้าแข้งจากผู้เสียชีวิตแล้วนำมาเก็บไว้ในตู้เย็นที่มีอุณหภูมิต่ำประมาณ -70 องศาเซลเซียส เพื่อลด

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ปฏิกิริยาต่อต้านจากร่างกายผู้ป่วย ซึ่งมีวิธีการเตรียมกระดูกหรือเนื้อเยื่อโดยการนำมาทำให้แห้งภายใต้อุณหภูมิต่ำ แล้วนำมาล้างเอาเม็ดเลือดและไขมันออกจากกระดูกให้มากที่สุด จากนั้นนำไปทำให้แห้งภายใต้อุณหภูมิต่ำโดยใส่ในเครื่องไลโอฟิไลเซอร์ (lyophilizer) แล้วนำไปบรรจุในบรรยากาศที่ไม่มีฝุ่นในขวดสีชาและผนึกด้วยซองพลาสติกอีกชั้นหนึ่ง ต่อจากนั้นจึงนำไปอาบรังสีแกมมาเพื่อฆ่าเชื้อแบคทีเรียที่อาจปนเปื้อนอยู่ ซึ่งกระดูกที่บรรจุอยู่ในภาชนะดังกล่าวนั้นสามารถเก็บไว้ใช้ได้เป็นเวลา 1 ปีในบรรยากาศธรรมดา

กระดูกที่นำมาศึกษาในงานวิจัยนี้เป็นกระดูกที่ผ่านกระบวนการแช่เย็นแล้วทำให้แห้งโดยวิธีเคมี (chemical dried preserved หรือ autolysed antigen-extracted allogeneic bone; AAA bone หรือเรียกว่า กระดูกทริปเปิลเอ) ซึ่งเตรียมจากกระดูกส่วนปลายของกระดูกหน้าแข้งและส่วนหัวของกระดูกหน้าแข้งที่ผ่านการแช่แข็งภายใต้อุณหภูมิ -70 องศาเซลเซียส เมื่อจะนำไปผลิตเป็นกระดูกทริปเปิลเอจึงค่อยนำกระดูกมาตัดเป็นชิ้นๆ ตามที่ต้องการด้วยเลื่อยไฟฟ้าแล้วนำไปล้างด้วยน้ำกรองจากนั้นล้างเลือดและไขกระดูกออกจากกระดูกที่ตัดออกมาด้วยน้ำกลั่นที่มีส่วนผสมของโซเดียมเอไซด์ (sodium azide) ปริมาตร 10 มิลลิโมลต่อลิตร ทำการล้างทั้งหมด 3 ครั้ง จากนั้นนำกระดูกไปแช่ในคลอโรฟอร์ม เมทานอล (chloroform methanol) ในอัตราส่วน 1:1 เป็นเวลา 24 ชั่วโมงเพื่อสกัดไขมัน เซลล์เยื่อบุผิวและโปรตีนที่ก่อให้เกิดปฏิกิริยาต่อต้านจากร่างกายออก แล้วล้างด้วยน้ำกรองอีกครั้ง จากนั้นนำกระดูกแช่ใน 0.6 นอร์มัล กรดไฮโดรคลอริก ที่อุณหภูมิ 20 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 24 ชั่วโมงเพื่อสกัดสารโปรตีนที่ละลายได้ในกรดและละลายแคลเซียมบนพื้นผิวออกแล้วนำกระดูกไปล้างด้วยน้ำกรอง จากนั้นนำกระดูกไปแช่ในฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (phosphate buffer) ที่ค่าความเป็นกรด-ด่าง 7.4 เป็นเวลา 72 ชั่วโมงเพื่อย่อยสลายเซลล์และโปรตีนที่ต่อต้านการปลูกเนื้อเยื่อและยับยั้งการสลายตัวของบีเอ็มพี กระดูกที่เตรียมมาถึงขั้นตอนนี้มีลักษณะนุ่มและขาวสะอาด จากนั้นนำกระดูกไปล้างในน้ำกรองอีกครั้งก่อนนำไปแช่แข็งและทำให้แห้งเป็นเวลา 72 ชั่วโมง ในกรณีที่เป็นกระดูกผงนั้นจะนำกระดูกก้อนดังกล่าวมาบดให้เป็นผงด้วยเครื่องบดกระดูก แล้วจึงนำกระดูกแห้งทั้งแบบก้อนและแบบผงบรรจุใส่ลงในขวดสีชาที่มีฝาปิดและมีพลาสติกหุ้ม 2 ชั้น (แบบสูญญากาศ) จากนั้นจึงนำไปทำลายเชื้อด้วยรังสีแกมมา 2.5 เมกกะแรด (megarad) และทดสอบด้วยการเพาะเชื้อ (culture test) และเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องระหว่างรอใช้

จากกรรมวิธีในการผลิตกระดูกทริปเปิลเอดังกล่าวจะเห็นได้ว่ากระดูกชนิดนี้เป็นกระดูกที่ได้มีการละลายส่วนที่เป็นแคลเซียมออก แต่ยังคงไว้ซึ่งส่วนของโบนมอร์โฟเจเนติกโปรตีน จึงทำให้มีคุณสมบัติในการเหนี่ยวนำการสร้างกระดูกที่เหนือกว่ากระดูกที่ผ่านการแช่แข็งแล้วทำให้แห้งเพียงอย่างเดียว ปัจจุบันได้มีการนำกระดูกปลูกถ่ายเอกพันธุ์ชนิดทริปเปิลเอจากศูนย์เนื้อเยื่อชีวภาพกรุงเทพฯ ไปใช้งานทางศัลยกรรมช่องปาก โดยสุภาและยงยุทธ (พ.ศ. 2535) ได้รายงานถึง

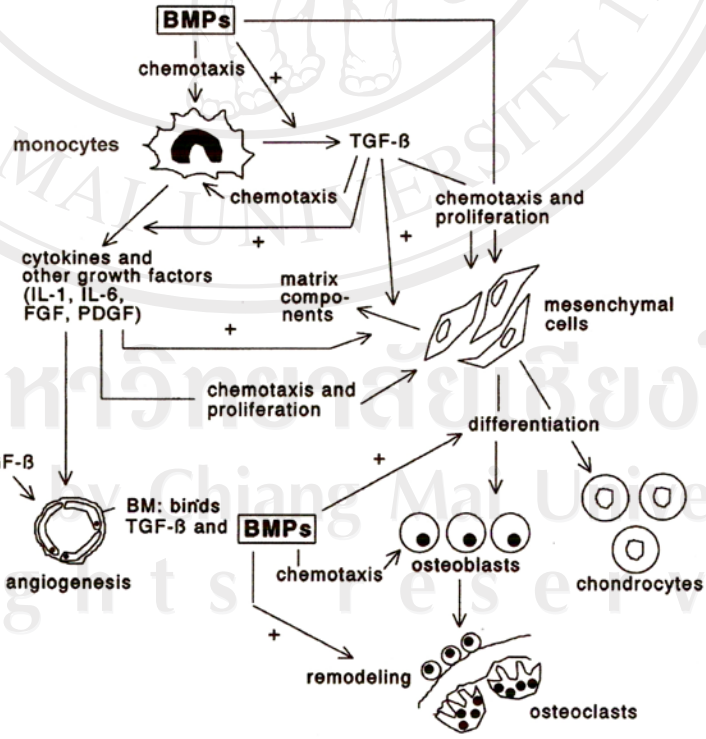
ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

อัตราความสำเร็จของการปลูกกระดูกเพื่อทดแทนส่วนของกระดูกขากรรไกรบนและล่างที่มีการสูญเสียเนื้อกระดูกจากพยาธิสภาพต่างๆ และพบว่าประสบความสำเร็จอยู่ในระดับดีถึงดีเยี่ยม โดยอาจเนื่องมาจากกระดูกปลูกถ่ายเอกพันธุ์ชนิดทริปเปิลเอสามารถเก็บรักษาบีเอ็มพีซึ่งเป็นสารที่เหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างกระดูกได้ (Urist *et al*., 1975; Urist, 1980; Urist, 1983) อีกทั้งพบสารที่ต้านต่อการปลูกเนื้อเยื่อในปริมาณที่น้อยมากเนื่องจากสารเหล่านั้นถูกสกัดออกด้วยสารเคมีในขั้นตอนการเตรียมกระดูก ทำให้เกิดการย่อยสลายสารที่ต้านต่อการปลูกเนื้อเยื่อรวมทั้งโปรตีนของเนื้อเยื่อภายในกระดูกออกไป จึงไม่ทำให้เกิดปฏิกิริยาต่อต้านจากผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายกระดูก (Oikarinen and Korhonen, 1979)

การเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างกระดูก (osteoinduction) เป็นการทำให้เกิดกระบวนการสร้างกระดูกโดยกระดูกปลูกถ่ายที่ใส่เข้าไปมีความสามารถในการกระตุ้นให้เกิดการหลั่งโกรว์ธแฟคเตอร์ที่จะชักนำเซลล์ต้นกำเนิดภายในบริเวณรอยโรคให้มีการเปลี่ยนแปลงตัวเองไปเป็นเซลล์สร้างกระดูกเพื่อทำหน้าที่สร้างกระดูกใหม่ต่อไป ซึ่งสัมพันธ์กับโปรตีนที่ปรากฏในกระดูกที่สกัดเอาแร่ธาตุต่างๆ ออกหมดแล้ว(Zhang, 1997) ในปัจจุบันวัสดุที่สามารถทำให้เกิดกระบวนการนี้ได้แก่ กระดูก DFDBA และกระดูกทริปเปิลเอ เนื่องจากมีบีเอ็มพีที่เป็นโกรว์ธแฟคเตอร์ที่สำคัญในการสร้างอวัยวะปริทันต์ แต่กระดูกที่นำมาใช้ในการปลูกถ่ายโดยส่วนใหญ่นั้นมักมีคุณสมบัติในการสร้างกระดูกแทนที่กระดูกปลูก โดยจะทำหน้าที่เป็นโครงร่างเพื่อให้เซลล์สร้างกระดูกจากบริเวณข้างเคียงเข้ามาทำการสร้างกระดูกและสะสมแร่ธาตุอันจะนำไปสู่การสร้างกระดูกใหม่ต่อไป Urist (1965) และ Li และคณะ (2000) ได้กล่าวว่ากระดูกที่สกัดน้ำและแร่ธาตุ ต่างๆ ออกหมดแล้วสามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้างกระดูกได้ เนื่องมาจากการมีคุณสมบัติในการเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างกระดูกใหม่ แต่ลักษณะทางกายภาพนั้นแยกได้ยากจากการเกิดการสร้างกระดูกแทนที่กระดูกปลูก จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างกระดูกใหม่จำเป็นที่จะต้องเกิดการเหนี่ยวนำเซลล์มีเซนไคม์ (mesenchymal cells) ที่อยู่รอบๆ บริเวณที่มีการทำลายกระดูกให้ผ่านเข้าไปในเส้นทางของการพัฒนาเอ็นโดคอนดรอล (endochondral developmental pathway) หรือเส้นทางของการพัฒนาเซลล์สร้างกระดูก (osteoblastic lineage) ในขณะที่ขบวนการการสร้างกระดูกแทนที่กระดูกปลูกนี้ไม่สามารถเหนี่ยวนำเซลล์มีเซนไคม์ได้หากแต่เพียงแค่ทำให้เกิดการเจริญของกระดูกบนพื้นผิวได้เท่านั้น (Vandersteenhoven and Spector, 1983; Urist, 1989; Boyan *et al*., 2006) Wilson-Hench (1987) ได้รายงานว่าขบวนการการสร้างกระดูกแทนที่กระดูกปลูกนี้เป็นขบวนการที่กระดูกโดยรอบรอยโรคเกิดการเปลี่ยนแปลงแล้วกลมกลืนไปกับกระดูกที่นำไปปลูกบนพื้นผิวของรอยโรค

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

Termaat และคณะ (2005) ได้สรุปบทบาทของบีเอ็มพีต่อการเหนี่ยวนำการสร้างกระดูก โดยกล่าวว่าอาจเนื่องมาจากบีเอ็มพีไปกระตุ้นทำให้เกิดคีโมแทกซิส (chemotaxis) ของโมโนไซต์ (monocyte) ซึ่งจะทำให้โมโนไซต์เกิดการหลั่งไซโตไคน์ (cytokines) และโกรว์ธแฟคเตอร์ชนิดต่างๆ เช่น ไฟโบรบลาสโกรว์ธแฟคเตอร์ (fibroblast growth factor หรือ FGF) เพลตเลทดีไรว์ฟโกรว์ธแฟคเตอร์ (platelet derived growth factor หรือ PDGF) ทำให้เกิดกระบวนการสร้างหลอดเลือด (angiogenesis) ซึ่งกระบวนการดังกล่าวเป็นสิ่งจำเป็นต่อการสร้างกระดูกหรือในอีกกระบวนการหนึ่งนั้นบีเอ็มพีทำหน้าที่ร่วมกับ ทรานส์ฟอร์มิงโกรว์ธแฟคเตอร์ -บีตา (transforming growth factor beta หรือ TGF-β) ซึ่งจะเป็นการเสริมฤทธิ์กันแล้วไปกระตุ้นให้เกิดคีโมแทกซิสของโมโนไซต์ ทำให้โมโนไซต์เกิดการหลั่งไซโตไคน์และโกรว์ธแฟคเตอร์ชนิดต่างๆ โดยสารดังกล่าวที่ถูกปลดปล่อยออกมานั้นจะไปกระตุ้นให้เกิดคีโมแทกซิสและการเพิ่มจำนวนของเซลล์มีเซนไคม์ ซึ่งเซลล์ดังกล่าวจะเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์สร้างกระดูก (osteoblasts) และเซลล์สร้างกระดูกอ่อน (chondrocyte) นอกเหนือไปจากนั้นแล้วบีเอ็มพียังส่งผลโดยตรงต่อเซลล์มีเซนไคม์ ทำให้เกิดคีโมแทกซิสและการเพิ่มจำนวนของเซลล์มีเซนไคม์ซึ่งจะเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์สร้างกระดูกและเซลล์สร้างกระดูกในที่สุดดังแสดงตามภาพที่ 6



ภาพที่ 6 กลไกของบีเอ็มพีต่อการเหนี่ยวนำการสร้างกระดูก (Termaat, 2005)

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ปัจจุบันมีการใช้กระดูกปลูกถ่ายเอกพันธุ์และกระดูกเทียมสังเคราะห์ในทางทันตกรรมมากขึ้น เช่น ใช้ป้องกันไม่ให้กระดูกสันเหงือกมีการยุบตัวภายหลังการถอนฟันหรือใช้ในการเสริมสร้างสันเหงือกที่ยุบตัวภายหลังจากถอนฟันไปนานๆ แล้ว เป็นต้น ซึ่งกระดูกปลูกถ่ายเอกพันธุ์และกระดูกเทียมสังเคราะห์ที่ใส่ลงไปในเบ้าฟันจะช่วยป้องกันการยุบตัวของกระดูกสันเหงือกทั้งในแนวราบและแนวดิ่ง อีกทั้งใช้ในการทำศัลยกรรมปริทันต์ที่ต้องการให้มีการสร้างกระดูกขึ้นมาใหม่หรือใช้เติมลงไปในรอยโรคของกระดูกร่วมกับการฝังรากเทียม (Quintero *et al*., 1982; Mellonig, 1984; Vassos and Petrik, 1992; Francis *et al*., 1995; Precheur, 2007)

บีเอ็มพีเป็นโกรว์ธแฟคเตอร์ตัวหนึ่งซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มของทรานส์ฟอร์มิงโกรว์ธแฟคเตอร์ - บีตา ซุปเปอร์แฟมิลี (transforming growth factor beta superfamily หรือ TGF-β superfamily) ซึ่งโปรตีนในกลุ่มนี้ทำหน้าที่ควบคุมกระบวนการทางชีวภาพของร่างกาย ได้แก่ การเจริญเติบโตของเซลล์ การแบ่งตัวของเซลล์ และการควบคุมรูปแบบการสร้างตัวอ่อน เป็นต้น ปัจจุบันมีการรายงานการค้นพบบีเอ็มพีได้ตั้งแต่บีเอ็มพี 1 ถึงบีเอ็มพี 18 (Bessa, 2008) โดยมีเพียงบีเอ็มพี 1 เท่านั้นที่ไม่ได้อยู่ในตระกูลของ TGF-β superfamily เนื่องจากมีความแตกต่างในการเรียงลำดับของกรดอะมิโน (Wozney and Rosen, 1998) ในขณะที่บีเอ็มพี 2, 4, 6 และ 7 นั้นเป็นบีเอ็มพีที่มีส่วนสำคัญในการควบคุมการสร้างกระดูกที่เป็นโครงสร้างของร่างกายและควบคุมการซ่อมแซมของร่างกาย (Wozney *et al*., 1990; Cook *et al*., 1994; Riley *et al*., 1996; Wozney and Rosen, 1998; Cook, 1999) โดยจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าบีเอ็มพีที่แตกต่างกันจะมีคุณสมบัติในการเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างกระดูกได้แตกต่างกัน (Bessa, 2008)

บีเอ็มพีเป็นโปรตีนที่มีน้ำหนักโมเลกุล 17,500 ดัลตัน (Dalton) และมีกรดอะมิโนเป็นองค์ประกอบ สามารถทนต่อกรดได้ดีโดยเฉพาะกรดไฮโดรคลอริค ดังนั้นในการศึกษาต่างๆ จึงนิยมใช้กรดไฮโดรคลอริคในการสกัดเอาแร่ธาตุและโปรตีนชนิดต่างๆ ออกจากกระดูกที่อุณหภูมิต่ำแต่ยังคงบีเอ็มพีไว้ ซึ่งโดยปกติแล้วบีเอ็มพีไม่ละลายในสารละลายอินทรีย์ที่นำมาละลายไขมันและไลโปโปรตีน (lipoprotein) ที่อยู่ในกระดูก นอกจากนั้นยังพบอีกว่าเมื่อบีเอ็มพีอยู่ในสภาวะที่เป็นด่างหรือ ถูกความร้อน คลื่นสั่นสะเทือน เอนไซม์ที่ย่อยสลายบีเอ็มพีได้ จะทำให้บีเอ็มพีเสื่อมหน้าที่ลงได้ (Urist and Strates, 1971)

มีการศึกษาพบว่าบีเอ็มพีเป็นส่วนสำคัญในการสร้างตัวอ่อนในครรภ์มารดา (embryogenesis) และการสร้างอวัยวะ (organogenesis) โดยเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างกระดูกกระดูกอ่อน และเนื้อเยื่อเกี่ยวพันในสัตว์ที่มีกระดูกสันหลังรวมทั้งการสร้างโครงสร้างของร่างกาย ศีรษะ ใบหน้า และเนื้อเยื่อในช่องปาก (Urist, 1994) ที่สำคัญยังพบว่าบีเอ็มพีสามารถกระตุ้นเซลล์มีเซนไคม์ให้เปลี่ยนรูปร่างไปเป็นเซลล์พิเศษ (specialized cells) ที่เหนี่ยวนำให้เกิดการสร้าง กระดูก

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright © by Chiang Mai University
All rights reserved

ใหม่ได้ (bone neoformation) และทำให้เกิดการซ่อมสร้างของกระดูก จึงสามารถนำบีเอ็มพีมาใช้ในกรณีที่เกิดการทำลายกระดูกที่มีสาเหตุจากการบาดเจ็บ การติดเชื้อ และการอักเสบได้ จากการที่บีเอ็มพี เป็น โกรว์ธแฟคเตอร์ เพียงตัวเดียวที่มีความสามารถในการเปลี่ยนเซลล์เนื้อเยื่อเกี่ยวพันให้เป็นเซลล์ตั้งต้น ในการสร้างกระดูกได้จึงเรียกบีเอ็มพีได้อีกอย่างหนึ่งว่าเป็นมอร์โฟเจน (morphogen) (Wozney, 1995) บีเอ็มพีที่พบในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมมีหลายชนิดตั้งแต่บีเอ็มพี 1 ถึงบีเอ็มพี 18 ซึ่งมีคุณสมบัติที่แตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ชนิดและคุณสมบัติของบีเอ็มพี (Bessa, 2008)

บีเอ็มพี	คุณสมบัติ
บีเอ็มพี 1	- เป็นโปรตีนในกลุ่มเอนไซม์เมทัลโลโปรตีเนส (metalloproteinase enzyme) ที่ทำหน้าที่ในการกำจัดคาร์บอกซิลโปรเปพไทด์ (carboxy propeptides) จากโปรคอลลาเจน I, II และ III - มีความสำคัญในการพัฒนาไปเป็นกระดูกอ่อนและเสริมฤทธิ์ของบีเอ็มพีตัวอื่นๆ
บีเอ็มพี 2 หรือ บีเอ็มพี 2a Subfamily บีเอ็มพี 2/4	- เหนี่ยวนำการสร้างกระดูกและกระดูกอ่อน - มีบทบาทสำคัญในการสร้างกระดูกรวมทั้งบทบาทในการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast and chondrocyte differentiation) การซ่อมสร้างกระดูกและการดำเนินการงอกใหม่ หรือเกิดการสร้างใหม่ของกระดูกรวมทั้งการเชื่อมกันของกระดูกไขสันหลัง (spinal fusion) - พบได้ที่ กระดูก ม้าม รก สมอง หัวใจ ไต ตับ
บีเอ็มพี 3 หรือ osteogenin Subfamily บีเอ็มพี 3/3b	- ยับยั้งการสร้างกระดูก - พบได้มากในกระดูกที่ละลายแร่ธาตุออกและพบได้ที่ปอด ไต สมอง ลำไส้
บีเอ็มพี 3b หรือ GDF-10 Subfamily บีเอ็มพี 3/3b	- ยับยั้งการสร้างกระดูก

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ตารางที่ 1 (ต่อ) ชนิดและคุณสมบัติของบีเอ็มพี (Bessa, 2008)

บีเอ็มพี	คุณสมบัติ
บีเอ็มพี 4 หรือ บีเอ็มพี 2b Subfamily บีเอ็มพี 2/4	- เหนี่ยวนำการสร้างกระดูกและกระดูกอ่อน - มีบทบาทสำคัญในการพัฒนาเป็นปอด ตา ควบคุมการสร้างฟัน กระดูกแขนขา และกระดูกในชั้นมีโซเดิร์ม (mesoderm) และกระบวนการซ่อมสร้างกระดูก - มีบทบาทสำคัญในการสร้างไต - พบได้ที่กล้ามเนื้อ เยื่อหุ้มสมอง ปอด ไต ตับ
บีเอ็มพี 5 Subfamily OP1/บีเอ็มพี 7	- มีบทบาทสำคัญในช่วงการพัฒนาการสร้างกระดูกอ่อนและการสร้างตัวอ่อน - พบได้ที่ปอด ไต ตับ
บีเอ็มพี 6 หรือ Vgr1 Subfamily OP1/บีเอ็มพี 7	- มีบทบาทสำคัญในการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ตั้งต้นเป็นเซลล์สร้างกระดูก - มีบทบาทในการสร้างตัวอ่อน การเชื่อมของข้อต่อในผู้ใหญ่ การพัฒนาระบบประสาท (neural maturation) - ควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์สร้างกระดูกอ่อนและการสร้างกระดูกอ่อน - พบได้ในระบบการรับกลิ่น ปอด สมอง
บีเอ็มพี 7 หรือ OP-1 Subfamily OP1/บีเอ็มพี 7	- เหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างกระดูก - มีบทบาทสำคัญในการพัฒนาและการซ่อมสร้างของไตและตา - มีบทบาทสำคัญในกระบวนการสร้างตัวอ่อน การซ่อมสร้างกระดูก การเชื่อมกันของกระดูกสันหลัง การแบ่งตัวของเซลล์สร้างกระดูก เซลล์สร้างกระดูกอ่อนและเซลล์สร้างไขมัน (adipocytes) - พบได้ที่ต่อมอะดรีนอล (adrenal glands) ต่อมแลคไครมอล (lachrymal gland) กระเพาะปัสสาวะ สมอง ตา หัวใจ ไต ปอด รก ม้ามและกล้ามเนื้อ

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ตารางที่ 1 (ต่อ) ชนิดและคุณสมบัติของบีเอ็มพี (Bessa, 2008)

บีเอ็มพี	คุณสมบัติ
บีเอ็มพี 8 หรือ OP-2 Subfamily OP1/บีเอ็มพี 7	- เหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างกระดูก - มีบทบาทสำคัญขณะมีพัฒนาการการสร้างกระดูก กระดูกอ่อน การสร้างตัวอ่อน และการสร้างอสุจิในหนูทดลอง
บีเอ็มพี 8b หรือ OP-3 Subfamily OP1/บีเอ็มพี 7	- มีบทบาทสำคัญในกระบวนการสร้างอสุจิในหนูทดลอง - พบได้ในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส (hippocampus)
บีเอ็มพี 9 หรือ GDF2 Subfamily บีเอ็มพี 9/10	- มีบทบาทสำคัญในการสร้างระบบประสาท ระบบหลอดเลือดภายในตับ (hepatic reticuloendothelial system) และการสร้างตับ (hepatogenesis) - กระตุ้นให้เกิดการงอกของเซลล์ตับ (hepatocyte proliferation) ตลอดจนควบคุมการเจริญและการทำงานของเซลล์ตับ
บีเอ็มพี 10 Subfamily บีเอ็มพี 9/10	- มีบทบาทสำคัญขณะมีพัฒนาการในการสร้างหัวใจ
บีเอ็มพี 11 หรือ GDF-11, myostatin Subfamily บีเอ็มพี 11/ GDF-8	- มีบทบาทสำคัญในการสร้างรูปแบบของมีโซเดิร์มและเนื้อเยื่อระบบประสาท
บีเอ็มพี 12 หรือ CDMP3/ GDF7 Subfamily CDMP	- เหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างเอ็นที่ยึดกล้ามเนื้อและกระดูกเชิงกราน (iliac)
บีเอ็มพี 13 หรือ CDMP2/ GDF6 Subfamily CDMP	- เหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างเอ็นที่ยึดกล้ามเนื้อและกระดูก
บีเอ็มพี 14 หรือ CDMP-1, GDF-5 Subfamily CDMP	- มีบทบาทสำคัญในการสร้างกระดูกอ่อน - มีบทบาทสำคัญต่อการเชื่อมกันของเอ็นและการสร้างกระดูก

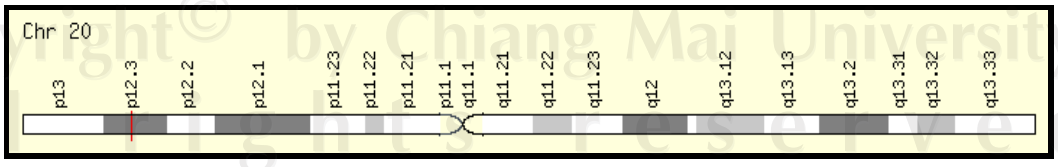
ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ตารางที่ 1 (ต่อ) ชนิดและคุณสมบัติของบีเอ็มพี (Bessa, 2008)

บีเอ็มพี	คุณสมบัติ
บีเอ็มพี 15 หรือ GDF-9b Subfamily บีเอ็มพี15/ GDF-9	- มีบทบาทสำคัญในการกระตุ้น follicle-stimulating hormone - มีบทบาทสำคัญในการพัฒนาของรังไข่ (oocyte and follicular) ในกระบวนการฟอลลิคูโลเจเนซิส (folliculogenesis) ส่งผลต่อการคุมกำเนิดและช่วยรักษาสภาพของรังไข่ให้ทำงานได้ตามปกติ
บีเอ็มพี 16 หรือ Nodal Subfamily others	- มีบทบาทสำคัญในการพัฒนาการของตัวอ่อน
บีเอ็มพี 17 Subfamily others	- มีบทบาทสำคัญในการพัฒนาการของตัวอ่อน
บีเอ็มพี 18 Subfamily others	- มีบทบาทสำคัญในการพัฒนาการของตัวอ่อน

หมายเหตุ GDF = growth and differentiation factor, OP = osteogenic protein, Vgr = vegetal related, CDMP = cartilage-derived morphogenetic protein

จากการศึกษาเกี่ยวกับบีเอ็มพีพบว่าบีเอ็มพีที่มีบทบาทสำคัญในการสร้างกระดูกได้แก่ บีเอ็มพี 2 โดยยีนที่ควบคุมบีเอ็มพี2 นั้นอยู่บนโครโมโซมคู่ที่20 ในตำแหน่ง 20p 12.3 (ดังภาพที่7) จึงสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างกระดูกและกระดูกอ่อนได้ มีการศึกษาพบว่าหากเกิดความเปลี่ยนแปลงภายในยีนที่ควบคุมบีเอ็มพี 2 อาจมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนได้มากกว่าคนปกติถึง 3 เท่า (Turgeman *et al*., 2002)



ภาพที่ 7 ตำแหน่งยีนที่ควบคุม บีเอ็มพี 2 บนโครโมโซมคู่ที่ 20 (www.genecards.org)

บีเอ็มพี 2 เป็นโปรตีนที่อยู่ในตระกูลของ TGF-β superfamily เหมือนกับบีเอ็มพีอื่นๆ และมีการเรียงลำดับของกรดอะมิโนคล้ายคลึงกับบีเอ็มพี4 จึงมีการจัดกลุ่มให้บีเอ็มพี 2 และบีเอ็มพี 4

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

อยู่ในกลุ่มย่อยของบีเอ็มพีกลุ่มเดียวกัน (Celeste *et al*., 1990) โดยบีเอ็มพี 2 มีบทบาทสำคัญในการเจริญเติบโตของกระดูกและกระดูกอ่อน รวมทั้งการเปลี่ยนเซลล์ตั้งต้นไปเป็นเซลล์สร้างกระดูก (Wozney, 1998) นอกเหนือไปจากนั้นบีเอ็มพี 2 ยังมีหน้าที่สร้างกระดูกที่เป็นโครงสร้างของร่างกายและมีบทบาทในการสร้างอวัยวะภายในร่วมกับกระบวนการการดำเนินการงอกใหม่ (regeneration) (Riley *et al*., 1996) นอกจากนั้นบีเอ็มพี 2 ยังจัดได้ว่าเป็นไซโตไคน์ชนิดหนึ่งที่สามารถกระตุ้นการเคลื่อนที่และเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง(differentiation) ของเซลล์ได้หลายชนิด(Lawson *et al*., 1999; Abe *et al*., 2000) Kishimoto และคณะ (1997) รายงานว่าบีเอ็มพี2 มีส่วนสำคัญในระยะเริ่มต้นของช่วงการพัฒนาตัวอ่อน โดยพบว่าเมื่อมีการน็อคเอาต์ (knockout) ยีนบีเอ็มพี 2 ออกในสัตว์ทดลองจะทำให้ตัวอ่อนตายภายใน 6.5 ถึง 9.5 วันโดยไม่พบการแบ่งตัวในชั้นมีโซเดิร์ม (mesoderm)

ในทางปริทันต์มีการศึกษาพบการแสดงออกของบีเอ็มพี 2 ขณะมีการสร้างรากฟัน ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าบีเอ็มพี 2 มีบทบาทในการเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างเคลือบรากฟันใหม่นอกเหนือไปจากการสร้างกระดูก (Tenorio *et al*., 1993, Ripamonti *et al*., 1997) และช่วยส่งเสริมการหายของรอยโรคในทางปริทันต์กรณีเกิดกระดูกโหว่ (fenestration) ในหนู (King *et al*., 1997) ไม่นานมานี้ Ripamonti และคณะ (2006) ได้รายงานว่านอกเหนือไปจากบทบาทในการสร้างกระดูกใหม่แล้ว บีเอ็มพี 2 ยังสามารถทำให้เกิดการสร้างเคลือบรากฟันและเอ็นยึดปริทันต์ใหม่ได้ ต่อมาจึงได้มีการสังเคราะห์บีเอ็มพี 2 ด้วยขบวนการทางพันธุวิศวกรรมทำให้เกิดเป็นรีคอมบิแนนท์ฮิวแมนบีเอ็มพี 2 หรืออาร์เอชบีเอ็มพี 2 (recombinant human BMP หรือ rhBMP-2) ซึ่งอาร์เอชบีเอ็มพี 2 นั้นสามารถละลายน้ำได้ ดังนั้นจึงต้องมีตัวพาเพื่อให้สามารถนำบีเอ็มพีไปยังตำแหน่งที่ต้องการและออกฤทธิ์ในตำแหน่งนั้นๆ ได้ ซึ่งตัวพาบีเอ็มพีนั้นมีหลายชนิด ได้แก่ ไฮดรอกซีอะพาไทต์ (hydroxyapatite) เบต้า-ไตรแคลเซียมฟอสเฟต (β-tricalcium phosphate) หรือฟองน้ำดูดซึมคอลลาเจน (absorbable collagen sponge; ACS) เป็นต้น โดยปกติแล้วอาร์เอชบีเอ็มพี 2 สามารถกระตุ้นให้เซลล์ของมนุษย์ให้สามารถสร้างกระดูกขึ้นมาใหม่ได้ และสามารถนำไปใช้ในการรักษากรณีที่เกิดการแตกหักของกระดูกและความผิดปกติของกระดูก ใช้ในการแก้ไขรอยโรคของกระดูกที่เกิดจากการทำลายกระดูกแบบต่างๆ ใช้ในขบวนการเชื่อมต่อกันของกระดูกสันหลัง (Carlisle and Fischgrund, 2005) รวมทั้งใช้ในทางทันตกรรมเพื่อเสริมสร้างอวัยวะปริทันต์ที่ถูกทำลายและใช้ในทางทันตกรรมรากเทียมได้ (Wozney, 1995; Kinoshita *et al*., 1997; Saito *et al*., 2009) เช่น การนำอาร์เอชบีเอ็มพี 2 นำมาใช้ในการรักษาการอักเสบของเนื้อเยื่อรอบรากเทียม (peri-implantitis) โดยนำอาร์เอชบีเอ็มพี 2 ชนิดที่มีฟองน้ำดูดซึมคอลลาเจนเป็นตัวพาหรือที่เรียกว่า อาร์เอชบีเอ็มพี 2/เอซีเอส (rhBMP-2/ACS) ใส่ลงในบริเวณกระดูกรอบๆ รากเทียมที่ถูกทำลาย เมื่อติดตามผลการรักษาภายใน 16 สัปดาห์พบว่าเกิดการสร้าง

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

กระดูกใหม่ในตำแหน่งกระดูกที่ใส่ อาร์เอชบีเอ็มพี 2/เอซีเอสได้มากกว่าการใช้เอซีเอสเพียงอย่างเดียว ถึง 3 เท่า อีกทั้งยังสามารถทำให้เกิดการเชื่อมกันระหว่างผิวรากเทียมและกระดูก (osseointegration) รวมทั้งเกิดการเชื่อมยึดติดกันระหว่างกระดูกที่สร้างขึ้นใหม่กับผิวรากเทียม (re-osseointegration) ได้อีกด้วย (Hanisch *et al*., 1997) นอกจากนั้นยังมีการนำอาร์เอชบีเอ็มพี 2/เอซีเอส มาใช้ร่วมกับการเสริมสันกระดูกก่อนการฝังรากเทียม โดยพบว่าเมื่อติดตามผลการรักษาเป็นระยะเวลา 12 เดือน รากเทียมนั้นสามารถรับแรงได้ภายใต้การใช้งานตามปกติ (functional loading) โดยไม่พบระดับของการละลายตัวของสันกระดูกที่มีความแตกต่างไปจากรากเทียมที่ฝังอยู่ในกระดูกปกติที่ไม่ได้ใส่อาร์เอชบีเอ็มพี 2/เอซีเอส (Jovanovic *et al*., 2003) รวมทั้งมีการนำอาร์เอชบีเอ็มพี 2/เอซีเอสมาใส่ลงในเบ้ากระดูกภายหลังการถอนฟัน ซึ่งจะให้ผลสำเร็จในการสร้างกระดูกด้วยวิธีดังกล่าว ในขณะที่การเสริมสันกระดูกชนิดออนเลย์ (onlay alveolar ridge augmentation) ควรใช้อาร์เอชบีเอ็มพี 2/เอซีเอสร่วมกับวิธีการชักนำให้กระดูกคืนสภาพ (guided bone regeneration; GBR) เพื่อสร้างและคงพื้นที่ในการสร้างกระดูกจึงจะประสบผลสำเร็จในการทำให้เกิดการสร้างกระดูกใหม่ (Jovanovic, 2007) จากการนำอาร์เอชบีเอ็มพี2 มาใช้ในทางทันตกรรมดังที่ได้กล่าวมาแล้วนั้น Boyne และคณะในปี 2005 ได้สรุปว่าความเข้มข้นของอาร์เอชบีเอ็มพี2 ที่เหมาะสมที่จะสามารถนำมาใช้ในทางคลินิกได้โดยสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างกระดูกและไม่พบผลข้างเคียงหรือมีอันตรายต่อร่างกายแต่อย่างใดนั้นควรมีความเข้มข้นของอาร์เอชบีเอ็มพี2 อยู่ที่ระดับ 1.5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ในปัจจุบันอาร์เอชบีเอ็มพี 2 ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยา (Food and Drug Administration หรือ FDA) แห่งสหรัฐอเมริกาในการทำมาใช้ในกรณีต่าง ๆ ภายใต้คำแนะนำของศัลยแพทย์และรวมทั้งในการรักษาทางปริทันต์ร่วมด้วย เช่น InFUSE™ (Medtronic Sofamor Danek, Memphis, TN) เป็นต้น

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved