

ACADEMIC ARTICLE

ยาสีฟันที่มีส่วนผสมของสารประกอบแคลเซียมและฟอสเฟต อีกทางเลือกในการดูแลสุขภาพฟัน**Biomimetic Calcium-Phosphate-Based Toothpaste, an Alternative in Modern Oral Care****ชญานุช อ่างแก้ว, ท.บ., วท.ม., จอมนาง อยู่หุ้น, ท.บ., วท.ม., ธิราดา ยิ่งประเสริฐ, ท.บ., วท.ม.****Chayanuch Angkaew, D.D.S, M.Sc., Jomnang Yoohun, D.D.S, M.Sc., Tirada Yingprasert, D.D.S, M.Sc.**

ภาควิชาทันตกรรมอนุรักษ์ คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเวสเทิร์น

Conservative Department, Faculty of Dentistry, Western University

Received: June 24, 2024 Revised: October 24, 2024 Accepted: November 5, 2024**บทคัดย่อ**

ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันโรคฟันผุเป็นโรคในช่องปากที่พบได้บ่อยที่สุดในทุกพื้นที่แพร่หลายทั่วโลก สารประกอบแคลเซียมและฟอสเฟตที่มีกลไกการลอกเลียนแบบทางชีวภาพ (biomimetic) ถูกพัฒนามาใช้เพื่อเป็นอีกทางเลือกในการป้องกันโรคฟันผุ ได้แก่ ไฮดรอกซีอะพาไทต์ (HAP) เคซีนฟอสโฟเปปทิเดส อะมอร์ฟัสแคลเซียมฟอสเฟส (CPP-ACP) และแคลเซียมไฮดรอกซีอะพาไทต์ (CHAP) เป็นต้น ปัจจุบันมีการนำสารประกอบแคลเซียมและฟอสเฟตมาเป็นส่วนประกอบในยาสีฟัน เนื่องจากมีส่วนประกอบในการส่งเสริมการคืนกลับของแร่ธาตุ (remineralization) ของเคลือบฟัน (enamel) กระตุ้นการตกตะกอนของแร่ธาตุอุดตันท่อเนื้อฟัน (dentinal tubule) ช่วยลดอาการเสียวฟัน และยังช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดฟันตกรกระ บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับยาสีฟันที่มีส่วนผสมของสารประกอบแคลเซียมและฟอสเฟต ในแง่ของการคืนกลับของแร่ธาตุ การรักษารอยโรคขาวขุ่นในผู้ป่วยจัดฟันแบบติดแน่น การต้านจุลชีพและการต้านไบโอฟิล์ม และการลดการเสียวฟัน โดยรายงานวิจัยทางคลินิกรองรับความสำเร็จในการคืนกลับของแร่ธาตุด้วยยาสีฟันแคลเซียมฟอสเฟตไม่ด้อยไปกว่ายาสีฟันฟลูออไรด์ อีกทั้งพบความสามารถในการรักษารอยโรคขาวขุ่น และการตกตะกอนแร่ธาตุอุดตันท่อเนื้อฟันลดเสียวฟันที่เหนือกว่ายาสีฟันฟลูออไรด์ ในขณะที่ยาสีฟันที่มีส่วนผสมของซิงค์คาร์บอเนตไฮดรอกซีอะพาไทต์ (Zn-CHA) มีความโดดเด่นในการต้านเชื้อจุลชีพและต้านไบโอฟิล์ม

คำสำคัญ: ยาสีฟัน, สารประกอบแคลเซียมและฟอสเฟต, ไฮดรอกซีอะพาไทต์, เคซีนฟอสโฟเปปทิเดส, อะมอร์ฟัสแคลเซียมฟอสเฟส, การคืนกลับของแร่ธาตุ

ABSTRACT

For several decades, dental caries has been one of the most common infectious diseases worldwide, and the use of fluoride toothpaste is widely known as the gold standard for dental caries prevention among both adults and children. Recently, biomimetic calcium-phosphate-based toothpastes, such as hydroxyapatite (HAP), casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate (CPP-ACP), and calcium sodium phosphosilicate (CSPS) as an active ingredient in fluoride-free toothpastes, have been developed and become options for dental caries prevention. Since calcium and phosphate are the main components of tooth structure, calcium-phosphate-based molecules enhance remineralization of dental hard tissue, improve enamel surface hardness in early caries lesions, decrease surface roughness of white spot lesions, and reduce dentin hypersensitivity by occluding exposed dentinal tubules. This article aims to review the benefits of calcium-phosphate-based toothpastes in terms of remineralization, treating white spot lesions, antimicrobial effect, and desensitizing hypersensitive dentine. Clinical studies have shown that calcium-phosphate-based toothpaste's performances in enhancing remineralization were comparable to fluoride-containing toothpaste; for reducing white spot lesions, occluding dentinal tubule and desensitizing sensitive dentine, calcium-phosphate-based toothpaste was superior to fluoride-containing toothpaste, while zinc-carbonate hydroxyapatite (Zn-CHA)-containing toothpaste performed notably in antimicrobial and antibiofilm formation.

KEYWORDS: toothpaste, calcium-phosphate-based, hydroxyapatite, CPP-ACP, remineralization

บทนำ

ปัจจุบันโรคฟันผุยังเป็นโรคในช่องปากที่พบได้อย่างสามัญในกลุ่มประชากรของประเทศไทย จากรายงานผลการสำรวจสุขภาพช่องปากแห่งชาติ ครั้งที่ 9 ประเทศไทย พ.ศ. 2566 พบว่าโดยเฉลี่ยพบรอยโรคฟันผุที่ยังไม่ได้รับการรักษาในกลุ่มประชากรเด็ก (3-15 ปี) อยู่ระหว่างร้อยละ 36.6 ถึง 70.4 และในกลุ่มประชากรผู้ใหญ่โดยเฉลี่ย อยู่ระหว่างร้อยละ 52.8 ถึง 60.0¹ จากแนวทางการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดฟันผุ และการจัดการ โดยทันตแพทย์สมาคมแห่งประเทศไทยในปี พ.ศ. 2566 การใช้ฟลูออไรด์ยังเป็นกลยุทธ์หลักชั้นพื้นฐานในการป้องกันฟันผุ² ในการดูแลสุขภาพช่องปากที่บ้าน ผู้ป่วยควรแปรงฟันอย่างน้อยวันละ 2 ครั้ง ด้วยยาสีฟันผสมฟลูออไรด์ ปริมาณฟลูออไรด์ที่แนะนำในผู้ป่วยอายุ 6 ปีขึ้นไป คือ 1400-1500 ส่วนต่อล้าน (parts per million, ppm) องค์ประกอบหลักของโครงสร้างฟันประกอบด้วยไฮดรอกซีอะพาไทต์ (hydroxyapatite, HAP; $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$) HAP เป็นผลึกแร่ธาตุที่มีความแข็งแรงเรียงตัวอย่างเป็นระเบียบในชั้นเคลือบฟัน (enamel) มีบทบาทในการรับแรงต้านทานต่อการโจมตีของจุลินทรีย์จากสภาพแวดล้อมในช่องปาก อย่างไรก็ตามโครงสร้างนี้สามารถเกิดการละลายออกของแร่ธาตุ (demineralization) ในสภาวะช่องปากที่เป็นกรดสูง เช่น จากการบริโภคอาหารและเครื่องดื่มที่มีฤทธิ์เป็นกรด หรือจากการผลิตกรดโดยแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดโรคฟันผุในสภาวะช่องปากที่สุขอนามัยต่ำ เป็นต้น³ ฟลูออไรด์สามารถออกฤทธิ์แบบเฉพาะที่ในการยับยั้งการละลายของแร่ธาตุในชั้นเคลือบฟันโดยการเข้าแทนที่หมู่ไฮดรอกซี (-OH) ใน HAP เกิดเป็นฟลูออโรอะพาไทต์ (fluoroapatite, FAP; $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$) ซึ่งเป็นจุดเด่นประการสำคัญในการลดการเกิดฟันผุ FAP เป็นโครงสร้างที่ต้านทานการละลายในกรดได้มากกว่า HAP โดย HAP จะเริ่มละลายตัวในระดับค่าความเป็นกรดต่าง (pH) ที่ 5.5 ในขณะที่ FAP ยังสามารถต้านทานการละลายได้ในระดับ pH ดังกล่าว⁴ อย่างไรก็ตามมีรายงานถึงความเสี่ยงต่อการเกิดฟันตกรกระ (fluorosis) ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับฟลูออไรด์เข้าร่างกายในปริมาณสูงกว่าระดับที่เหมาะสม โดยจากการสำรวจในประชากรเด็กอายุ 12 ปี ในประเทศไทย พบการเกิด

สภาวะฟันตกรกระอยู่ที่ร้อยละ 5.3¹ การตกรกระของฟันเป็นลักษณะอันไม่พึงประสงค์ของเคลือบฟัน มีลักษณะเป็นรอยโรคขาวขุ่นบนผิวฟันในระดับเริ่มต้นไปจนถึงพบลักษณะสีน้ำตาลไหม้บนผิวฟันอย่างถาวรในกรณีที่รุนแรง นอกจากนี้ยังมีรายงานทางวิชาการกล่าวถึงความเสียหายและผลกระทบอื่น ๆ จากการได้รับฟลูออไรด์เข้าสู่ระบบร่างกายเกินขนาดอีกด้วย⁵ จากผลในเชิงลบดังกล่าวของฟลูออไรด์ ทั่วโลกจึงตระหนักถึงความสำคัญในการควบคุมระดับฟลูออไรด์ในยาสีฟันรวมถึงปริมาณของยาสีฟันที่ใช้สำหรับเด็กต่ำกว่า 6 ปี ทันตแพทย์สมาคมแห่งประเทศไทยฯ แนะนำให้ใช้ยาสีฟันผสมฟลูออไรด์ 1000 ppm ในปริมาณเท่ากับความกว้างของแปรงหรือ 0.25 กรัม ในเด็ก 3-6 ปี ซึ่งเป็นปริมาณที่น้อยกว่าผู้ใหญ่ 4 เท่า และ 0.1 กรัมในเด็กต่ำกว่า 3 ปี ซึ่งเป็นปริมาณที่น้อยกว่าผู้ใหญ่ 10 เท่า²

ปัจจุบันมีการนำสารประกอบแคลเซียมและฟอสเฟตที่มีกลไกการลอกเลียนแบบทางชีวภาพ (biomimetic) กับโครงสร้างของฟันมาเป็นส่วนประกอบในยาสีฟัน เพื่อมุ่งหวังการกระตุ้นการคืนกลับของแร่ธาตุเข้าสู่ผิวฟัน เป็นทางเลือกใหม่ในการดูแลสุขภาพช่องปากที่มีขายตามท้องตลาดในหลายประเทศทั่วโลก เช่น ญี่ปุ่น เยอรมัน อิตาลี⁶ สารที่ประกอบด้วยโมเลกุลแคลเซียมและฟอสเฟตในยาสีฟันเหล่านี้ ได้แก่ เคซีนฟอสโฟเปปไทด์เอส อะเมอร์ฟัสแคลเซียมฟอสเฟส (CPP-ACP), ไฮดรอกซีอะพาไทต์ (HAP), แคลเซียมโซเดียมฟอสโฟซิลิเกต (CSPS) และเบต้าไตรแคลเซียมฟอสเฟต (β -TCP) โมเลกุลอินทรีย์นี้ส่งเสริมให้เกิดการอิมตัวของอนุภาคแคลเซียมและฟอสเฟตในช่องปากซึ่งเป็นแร่ธาตุที่เป็นองค์ประกอบหลักของโครงสร้างฟัน เอื้อให้เกิดการตกตะกอนของแร่ธาตุคืนกลับสู่ผิวของชั้นเคลือบฟัน^{6,7} และสามารถเกิดการตกตะกอนของฟลูออโรอะพาไทต์ในกรณีที่มีฟลูออไรด์ในสภาวะแวดล้อม⁸ ยาสีฟันที่มีส่วนผสมของสารประกอบแคลเซียมและฟอสเฟตเป็นอีกทางเลือกเสริมที่มุ่งหวังเพื่อลดอุบัติการณ์ของโรคฟันผุ กระตุ้นการคืนกลับของแร่ธาตุเข้าสู่ผิวฟัน ผันกลับรอยโรคขาวขุ่น เสริมสร้างโครงสร้างที่แข็งแรงให้กับฟันธรรมชาติ เป็นสารที่มีความปลอดภัย ลดความเสี่ยงในการเกิดฟันตกรกระจากฟลูออไรด์ในปริมาณที่มากเกินไปโดยเฉพาะในเด็กเล็กหรือเด็กก่อน

วัยเรียน มีความปลอดภัยในผู้ป่วยที่แพ้สารฟลูออไรด์

บทความนี้มีจุดประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับยาสีฟันที่มีส่วนผสมของสารประกอบแคลเซียมและฟอสเฟตที่มีคุณสมบัติในการลอกเลียนแบบทางชีวภาพ ในแง่ของการคืนกลับของแร่ธาตุ การรักษารอยโรคขาวขุ่นในผู้ป่วยจัดฟันแบบติดแน่น การต้านจุลชีพและการต้านไบโอฟิล์ม และการลดการเสียวฟัน **การคืนกลับของแร่ธาตุ (remineralization)**

มีรายงานความสามารถในการคืนกลับของแร่ธาตุของยาสีฟัน HAP ไม่ด้อยไปกว่าการใช้ยาสีฟันผสมฟลูออไรด์ การทดลองแบบสุ่มชนิดปกปิดสองทางในปี พ.ศ. 2565 วัดความสามารถในการคืนกลับของแร่ธาตุในยาสีฟัน 20% HAP และยาสีฟันฟลูออไรด์ 1450 ppm หลังการใช้งาน 2 สัปดาห์ พบว่ายาสีฟัน HAP มีความสามารถในการคืนกลับของแร่ธาตุมากกว่ายาสีฟันฟลูออไรด์อย่างมีนัยสำคัญ⁹ การวัดค่าความแข็งผิวเป็นหนึ่งในวิธีวิเคราะห์การคืนกลับของแร่ธาตุในผิวฟันที่มีการรายงานอย่างแพร่หลาย^{3,10} งานวิจัยในปี พ.ศ. 2557¹¹ ทำการเปรียบเทียบยาสีฟันที่มีส่วนผสมของโนวามิน (Novamin® calcium-sodium-phosphosilicate, CSPA) และสารประกอบ CPP-ACP โดยทำการตรวจวัดค่าความแข็งผิววิกเกอร์ (Vickers Hardness Number, VHN) พบว่าทั้ง CSPA และ CPP-ACP มีประสิทธิภาพในการคืนกลับของแร่ธาตุในรอยผุระยะเริ่มต้น โดยที่ CSPA มีคุณสมบัติในการคืนกลับของแร่ธาตุที่ดีกว่า CPP-ACP ในการศึกษาด้วยภาพถ่ายกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องกราด (scanning electron microscopy, SEM) พบว่าโนวามินสามารถสร้างพื้นผิวที่อุดมไปด้วยแคลเซียมและฟอสเฟต (calcium phosphate-rich layer) ภายใน 24 ชั่วโมง ชั้นของผิวฟันดังกล่าวยังมีความต้านทานต่อการขัดถู (abrasion) และเปลี่ยนโครงสร้างเป็นไฮดรอกซีอะพาไทต์ในสารละลายหลังจาก 14 วัน¹² มีการศึกษาเปรียบเทียบความสามารถในการคืนกลับของแร่ธาตุของยาสีฟัน 4 ชนิด ประกอบไปด้วยยาสีฟันที่มีส่วนผสมของ HAP ยาสีฟันที่มีส่วนผสมของโนวามิน ยาสีฟันที่มีส่วนผสมของ 8% สตรอนเทียม อะซิเตด (strontium acetate) และยาสีฟันที่มีส่วนผสมของฟลูออไรด์ 1040 ppm¹³ พบประสิทธิภาพในการกระตุ้นการ

คืนกลับของแร่ธาตุในชั้นเคลือบฟันในระดับสูงในยาสีฟันที่มีส่วนผสมของ HAP และยาสีฟันที่มีส่วนผสมของโนวามิน ในขณะที่ยาสีฟันที่มีส่วนผสมของ 8% สตรอนเทียม อะซิเตดและยาสีฟันที่มีส่วนผสมของฟลูออไรด์ 1040 ppm ไม่พบการคืนกลับของแร่ธาตุอย่างมีนัยสำคัญ แสดงให้เห็นว่าปริมาณความเข้มข้นของฟลูออไรด์ที่ 1040 ppm ด้อยกว่ายาสีฟันที่มีส่วนผสมของสารแคลเซียมและฟอสเฟตในแง่ของการกระตุ้นการคืนกลับของแร่ธาตุ อย่างไรก็ตามปริมาณฟลูออไรด์ในยาสีฟันที่แนะนำให้ใช้ในผู้ใหญ่ในปัจจุบันคือ 1400-1500 ppm ซึ่งเป็นปริมาณที่มากกว่าที่ใช้ในงานวิจัยดังกล่าว

ผลข้างเคียงจากการกลืนยาสีฟันฟลูออไรด์โดยไม่ตั้งใจของผู้ป่วยเด็กเป็นประเด็นที่ต้องกังวลดังที่กล่าวข้างต้น หลายประเทศทั่วโลกสนับสนุนการใช้สารทดแทนฟลูออไรด์ในการกระตุ้นการคืนกลับของแร่ธาตุของเคลือบฟันในผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 6 ขวบ เนื่องด้วย HAP เป็นสารอินทรีย์ที่เป็นส่วนประกอบทางธรรมชาติของกระดูกและฟัน จึงไม่มีผลกระทบต่อสุขภาพทางระบบทางเดินอาหารได้รับเข้าสู่ร่างกายในปริมาณมาก การศึกษาในฟันน้ำนม ทำการเปรียบเทียบยาสีฟันฟลูออไรด์ 1400 ppm และยาสีฟันไม่มีฟลูออไรด์ที่มีสารประกอบซิงก์คาร์บอเนตไฮดรอกซีอะพาไทต์ (zinc-carbonate hydroxyapatite, Zn-CHA) ซึ่งประกอบด้วยซิงก์คาร์บอเนต (zinc-carbonate, ZnCO₃) และ HAP (Biorepair® Coswell S.p.A., Funo, Bologna, Italy) พบความสามารถในการคืนกลับของแร่ธาตุจากภาพถ่าย SEM จากทั้งสองกลุ่มการทดลอง¹⁴ รอยโรคฟันผุระยะเริ่มต้นจะตรวจพบความขรุขระผิว (surface roughness) มากขึ้นเนื่องจากการสูญเสียแร่ธาตุจากเคลือบฟัน ผลการทดลองพบว่ายาสีฟัน Zn-CHA สามารถลดความขรุขระบนพื้นผิวรอยผุระยะเริ่มต้นของฟันน้ำนม แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงความขรุขระบนพื้นผิวในกลุ่มยาสีฟันผสมฟลูออไรด์ 1400 ppm ในทางกลับกันงานวิจัยในปี พ.ศ. 2563¹⁵ ที่ทำการศึกษาในยาสีฟันฟลูออไรด์ 1400 ppm เปรียบเทียบกับ ยาสีฟันไม่มีฟลูออไรด์ที่มีส่วนผสมของ 10% HAP (Karax®, Dr Kurt Wolff GmbH; Bielefeld, Germany) และยาสีฟันฟลูออไรด์ 1400 ppm ร่วมกับการใช้สารละลายชั้นของแก้วชีวภาพ (bioactive glass, BAG)

ในรอยโรคฟันผุระยะแรกของชั้นเคลือบฟัน พบความสามารถในการคืนกลับของแร่ธาตุของยาสีฟันฟลูออไรด์ 1400 ppm มากกว่ากลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญ

ในปี พ.ศ. 2564 การทดลองทางคลินิกแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมศึกษาความสามารถในการยับยั้งการดำเนินไปของรอยโรคฟันผุในประชากรเด็ก⁶ ในระหว่างการทดลอง 1 ปี พบว่าผลิตภัณฑ์ยาสีฟันไม่มีฟลูออไรด์ที่มีส่วนประกอบของ 10% HAP (Kinder karex® Germany) ให้ผลการยับยั้งฟันผุไม่ด้อยไปกว่ายาสีฟันฟลูออไรด์ 500 ppm สำหรับเด็ก อีกการทดลองในกลุ่มประชากรผู้ใหญ่ที่มีระยะทดลอง 18 เดือน รายงานผลในทางเดียวกัน¹⁶ จากการเปรียบเทียบยาสีฟันฟลูออไรด์ 1450 ppm และยาสีฟัน 10% HAP (Karex®, Germany) โดยวัดดัชนี DMFS (Decayed Missing Filled Surfaces) ที่ประเมินจำนวนด้านที่พบรอยผุ จำนวนฟันที่ถูกถอน และจำนวนด้านที่มีวัสดุบูรณะ พบค่า DMFS ที่ไม่เพิ่มมากขึ้นร้อยละ 87.4 และ 89.3 ของกลุ่มทดลองตามลำดับ อย่างไรก็ตามเพื่อให้ได้ข้อสรุปที่แน่ชัด ยังต้องการการศึกษาทางคลินิกในระยะยาวเพื่อสนับสนุนงานวิจัยดังกล่าวเพิ่มเติม

จากการทดลองทางห้องทดลองสารประกอบแคลเซียมฟอสเฟต มีความสามารถในการคืนกลับของแร่ธาตุในชั้นเคลือบฟันจากการตรวจค่าความแข็งผิว^{3,11} การตรวจด้วยภาพถ่ายชนิด SEM และสามารถลดความขรุขระพื้นผิวเคลือบฟัน¹²⁻¹⁵ โดยมีประสิทธิภาพมากกว่าหรือเท่าเทียมกับการใช้ยาสีฟันฟลูออไรด์ นอกจากนี้ผลการทดลองทางคลินิกไม่พบความแตกต่างของการดำเนินไปของรอยโรคฟันผุระหว่างการใช้ยาสีฟัน HAP และยาสีฟันฟลูออไรด์^{6,16} แสดงให้เห็นถึงความสามารถในการป้องกันฟันผุเทียบเคียงกับยาสีฟันฟลูออไรด์

การรักษาโรคฟันผุในผู้ป่วยจัดฟันติดแน่น

รอยโรคฟันผุ (WSLs) บนเคลือบฟันพบได้ทั่วไปในผู้ป่วยจัดฟันแบบติดแน่น เครื่องมือจัดฟันที่ติดอยู่อย่างถาวรลดโอกาสการรักษาที่อาจยาวนานหลายปีเพิ่มโอกาสการเกาะติดของแผ่นคราบจุลินทรีย์รอบอุปกรณ์ เป็นแหล่งสะสมจุลินทรีย์ที่ก่อให้เกิดกรด ลดระดับ pH ในช่องปาก เพิ่มโอกาสการละลายของแร่ธาตุออกจากโครงสร้าง HAP เกิดรอยโรคฟันผุในบริเวณที่มีการละลายตัวของแร่ธาตุ¹⁷ ในปัจจุบันหนึ่งในวิธีในการจัดการกับรอยโรค

ฟันบนผิวฟันหลังการจัดฟันติดแน่นที่เป็นที่นิยมอย่างแพร่หลายคือการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของสาร CPP-ACP โดยผลิตภัณฑ์ที่ถูกกล่าวถึงมากที่สุดคือทูมมูซ (Tooth mousse, GC) ซึ่งมาในรูปแบบของครีมทาเฉพาะที่แนะนำให้ใช้รายวัน มีหลักฐานทางคลินิกที่แสดงถึงความสามารถในการลดความรุนแรงของรอยโรคฟันผุที่มองเห็นได้ด้วยตาเหนือกว่าหรืออย่างน้อยเท่ากับผลที่ได้จากการใช้ยาสีฟันฟลูออไรด์เป็นประจำทุกวัน¹⁸ ทว่าในประเทศไทยการใช้ยาสีฟันที่มีส่วนประกอบของสารประกอบแคลเซียมและฟอสเฟตเพื่อแก้โรคฟันผุดังกล่าวยังไม่ได้ถูกกล่าวถึงมากนัก

มีการศึกษาในผู้ป่วยแบบแบ่งส่วนช่องปากในปี พ.ศ. 2564 ที่ศึกษาผลของยาสีฟันนาโนไฮดรอกซีอะพาไทต์ (n-HAP, Apagard premio toothpaste®, Japan) เปรียบเทียบกับการใช้ยาสีฟันฟลูออไรด์ในผู้ป่วยจัดฟัน 30 ราย พบว่ายาสีฟัน 10% HAP มีความสามารถในการคืนกลับแร่ธาตุ ลดความขรุขระผิวในชั้นเคลือบฟัน (enamel surface roughness) ได้เหนือกว่ายาสีฟันฟลูออไรด์ 1000 ppm อย่างมีนัยสำคัญ โดยขนาดที่แนะนำให้ใช้คือสัปดาห์ละสองวัน วันละสองครั้ง¹⁹

งานวิจัยทางคลินิกในปี พ.ศ. 2563 เปรียบเทียบระดับค่าฟลูออเรสเซนซ์ที่บนผิวรอยโรคฟันผุด้วยเครื่องมือตรวจรอยโรคระยะเริ่มต้น (Kavo pen DIAGNOdent 2190, Germany) และขนาดของรอยโรค (pixel) บนผิวฟันหลังถอดเครื่องมือจัดฟัน²⁰ ภายหลัง 6 เดือน พบว่าทั้งกลุ่มที่แปรงฟันด้วยยาสีฟันที่มีส่วนประกอบของ 6.7% n-HAP และ ยาสีฟันฟลูออไรด์ สามารถลดขนาดของรอยโรคฟันผุได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยที่กลุ่มของ n-HAP ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า แสดงความสามารถในการคืนกลับของแร่ธาตุ ลดรอยโรคฟันผุหลังการจัดฟันแบบติดแน่นได้เหนือกว่ายาสีฟันฟลูออไรด์

การต้านจุลชีพและการต้านไบโอฟิล์ม (antimicrobial and antibiofilm)

แผ่นคราบจุลินทรีย์เป็นองค์ประกอบหนึ่งที่มีบทบาทในโรคฟันผุ การรวมกลุ่มของเชื้อแบคทีเรียก่อให้เกิดสภาวะที่เป็นกรด นำไปสู่การละลายของแร่ธาตุออกจากผิวฟัน มีรายงานถึงความสามารถของ HAP ในการลดการเกาะติดของแบคทีเรียบนผิวเคลือบฟันเทียบเคียง

กับสารคลอเฮกซิดีน (Chlohexidine, CHX) ที่ใช้เป็นสารต้านจุลชีพมาตรฐานในปัจจุบัน พบว่า HAP ยับยั้งขบวนการเริ่มการรวมกลุ่มของแบคทีเรีย ไม่ให้เกิดการสร้างแผ่นไบโอฟิล์ม (biofilm) บนผิวฟัน โดยไม่ได้มีฤทธิ์ในการฆ่าแบคทีเรียโดยตรง²¹ มีการกล่าวถึงความสามารถในการต้านแผ่นคราบจุลินทรีย์และต้านจุลชีพในยาสีฟันที่มีส่วนประกอบของสารประกอบแคลเซียมและฟอสเฟต ไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่มีคุณสมบัติในการต้านแผ่นคราบจุลินทรีย์ เมื่อรวมกับสารประกอบสังกะสี (Zinc, Zn) จึงเป็นการเพิ่มคุณสมบัติต้านจุลชีพเข้าไปในยาสีฟันประเภทนี้ ไบโอรีเพอร์เป็นยาสีฟันที่มีส่วนผสมของ Zn-CHA มีงานวิจัยมากมายที่สนับสนุนคุณสมบัติการต้านจุลชีพของยาสีฟันชนิดนี้ Bossu และคณะในปี พ.ศ. 2562 พบว่ายาสีฟัน Zn-CHA มีความสามารถในการต้านเชื้อ *Streptococcus mutans* และมีความสามารถในการยับยั้งไบโอฟิล์ม¹⁴ นอกจากนี้งานวิจัยในปี พ.ศ. 2556 ยังพบว่า ความเข้มข้นของ Zn-CHA ที่สามารถยับยั้งเชื้อ *S. mutans* ได้มีค่าน้อยกว่าค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อจุลินทรีย์ (Minimum Inhibitory Concentrations, MICs) ชนิดนี้ถึง 60 เท่า²² ย้ำถึงความสามารถในการต้านโรคฟันผุของยาสีฟันประเภทนี้

การลดการเสียวฟัน (dentin desensitization)

เป็นที่ทราบกันโดยพื้นฐานว่าอุบัติการณ์การเสียวฟันเกิดจากการเผยผิวดั้งของท่อเนื้อฟัน (dental tubule) การเปิดออกของท่อเนื้อฟันนี้เกิดจากหลายปัจจัย เช่น การสึกกร่อนของฟัน หรือภาวะเหงือกกรัน เป็นต้น ก่อให้เกิดการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นจากภายนอกผ่านการเคลื่อนที่ของของเหลวในท่อเนื้อฟัน (dental fluid) สู่อุปสรรคประสาทฟันหนึ่งในกลวิธีหลักในการจัดการกับการเสียวฟันคือการตกตะกอนแร่ธาตุอุดกั้นปิดท่อเนื้อฟันที่ถูกเปิดออก ในปี พ.ศ. 2563 มีรายงานความสามารถในการอุดกั้นปิดท่อเนื้อฟันของยาสีฟันที่มีส่วนผสมของ HAP ในภาพถ่าย SEM และพบการคืนกลับของแร่ธาตุซิลิกา (Si) แคลเซียม (Ca) และฟอสเฟต (P) ด้วยการวิเคราะห์ด้วยรังสีเอกซ์แบบกระจายพลังงาน (Energy Dispersive X-ray Spectroscopy, EDX) ภายหลังการเปิดท่อเนื้อฟันด้วยกรดฟอสฟอริก (phosphoric acid) ให้ส่วนประกอบที่เป็นแร่ธาตุของโครงสร้างเนื้อฟันละลายออกไปหมด แล้วใช้ยาสีฟันเพื่อ

ซ่อมแซมโครงสร้างฟันที่สูญเสียแร่ธาตุนั้น แสดงถึงความสามารถในการทบทรมสร้างใหม่ของแร่ธาตุนั้นขึ้นเนื้อฟันภายหลังการใช้ยาสีฟันที่มีส่วนผสมของ HAP²³

เมื่อเปรียบเทียบการใช้ยาสีฟันฟลูออไรด์กับยาสีฟันสารประกอบแคลเซียมและฟอสเฟตในแง่ของการลดเสียวฟัน หลายงานวิจัยรายงานความสามารถที่เหนือกว่าของยาสีฟันที่มีกลไกการลอกเลียนแบบทางชีวภาพ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ยาสีฟัน HAP และยาสีฟันที่มีส่วนผสมของโนวามิน²⁴ นอกจากนี้ Orsini และคณะพบว่ายาสีฟันที่มีส่วนผสมของซิงก์คาร์บอเนตไฮดรอกซีอะพาไทต์สามารถลดการเสียวฟันในสามวันหลังจากเริ่มใช้งาน²⁵ สารประกอบ Zn-CHA มีความสามารถในการอุดกั้นปิดท่อเนื้อฟันในเวลาไม่กี่นาทีและสามารถก่อโครงสร้างเกิดขึ้นของแร่ธาตุภายใน 2-3 ชั่วโมง²⁶ โดยพบว่ายาสีฟันที่มีส่วนผสมของ 20% คาร์บอเนตอะพาไทต์สามารถอุดกั้นปิดท่อเนื้อฟันได้ในการปิดปรองสีฟันไปมา 50 ครั้ง

ยาสีฟันที่มีส่วนผสมของสารประกอบแคลเซียมฟอสเฟตในประเทศไทย

ยาสีฟันที่มีสารประกอบแคลเซียมฟอสเฟตที่มีวางขายในประเทศไทยสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มหลักๆ คือ กลุ่มที่ไม่มีฟลูออไรด์ และกลุ่มที่มีฟลูออไรด์ร่วมด้วย (ตารางที่ 1) ยาสีฟัน Dent HAAB (ซีเอ็มเอส เชียงใหม่ โฮลดีงจำกัด, ประเทศไทย) เป็นยาสีฟันในกลุ่มที่ไม่มีฟลูออไรด์ โดยมี 8% HAP เป็นส่วนประกอบหลักในการช่วยป้องกันฟันผุส่งเสริมการคืนกลับของแร่ธาตุในโครงสร้างฟัน ทั้งนี้มียาสีฟันสูตรฟันขาวที่ผลิตโดยบริษัท สปราร์คเคิล ไทยแลนด์จำกัด นำ n-HAP มาเป็นส่วนประกอบของยาสีฟันเพื่อมุ่งหวังการลดอาการเสียวฟันในยาสีฟันรุ่น Sparkle triple white และ Sparkle extra fresh and white โดยที่ทั้ง 2 รุ่น ดังกล่าวไม่มีฟลูออไรด์เป็นส่วนผสม และปริมาณ HAP ในยาสีฟันทั้งสองรุ่นมีความเข้มข้นค่อนข้างต่ำเมื่อเทียบกับยาสีฟัน HAP ยี่ห้ออื่นๆ อย่างไรก็ตามมีงานวิจัยที่รองรับว่ายาสีฟัน 1% HAP สามารถลดอาการเสียวฟันอย่างได้ผล²⁴ โดยล่าสุดทางบริษัทได้ผลิตยาสีฟัน Sparkle instant white ที่มีปริมาณความเข้มข้นของ HAP เพิ่มมากขึ้น และมีฟลูออไรด์ 1500 ppm เป็นส่วนประกอบ เพื่อส่งเสริมการป้องกันฟันผุเพิ่มเติมในยาสีฟันสูตรฟันขาวรุ่นใหม่

ตารางที่ 1 ยาสีฟันที่มีส่วนผสมของสารประกอบแคลเซียมฟอสเฟตที่มีวางขายในประเทศไทย

ลำดับที่	ชื่อ	ส่วนผสมสำคัญ	บริษัทผู้ผลิต
1	Dent HAAB	8% HAP	ซีเอ็มเอช เชียงใหม่ โฮลดีง จำกัด
2	Sparkle triple white	0.3% HAP, 1% n-HAP	สปาร์คเคิล ไทยแลนด์ จำกัด
3	Sparkle extra fresh & white	2% HAP	สปาร์คเคิล ไทยแลนด์ จำกัด
4	Sparkle instant white	ฟลูออไรด์ 1500 ppm, 1.5% HAP, 2.5% n-HAP	สปาร์คเคิล ไทยแลนด์ จำกัด
5	CUdent cooling peppermint	ฟลูออไรด์ 1498 ppm, n-HAP	คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาย
6	CUdent hydroxyapatite	ฟลูออไรด์ 1498 ppm, n-HAP	คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาย
7	Sensodyne repair and protect	ฟลูออไรด์ 1450 ppm, 5% CSPS	จีเอสเค ไทยแลนด์ จำกัด

ทางคณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยเองก็มีการผลิตยาสีฟันที่เป็นผลิตภัณฑ์นวัตกรรมออกมาวางขายในท้องตลาด ได้แก่ ยาสีฟันรุ่น CUdent cooling peppermint และรุ่น CUdent hydroxyapatite (คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, ประเทศไทย) ยาสีฟันทั้งสองรุ่นมีส่วนประกอบของ n-HAP และฟลูออไรด์ 1498 ppm เน้นการกระตุ้นการคืนกลับของแร่ธาตุในชั้นเคลือบฟัน ป้องกันการเกิดรอยโรคขาวขุ่นในคนไข้จัดฟัน ยาสีฟัน Sensodyne repair & protect (จีเอสเค ไทยแลนด์ จำกัด, ประเทศไทย) เป็นยาสีฟันสูตรลดเสียวฟันที่ประกอบด้วยฟลูออไรด์ 1450 ppm และมี CSPS เป็นส่วนผสมสำคัญ ซึ่งมีงานวิจัยรองรับมาอย่างยาวนานว่าโนวาโมินสามารถส่งเสริมการตกตะกอนแร่ธาตุอุดตันต่อเนื้อฟันสามารถลดอาการเสียวฟันเหนือกว่ายาสีฟันฟลูออไรด์และยาสีฟันลดเสียวฟันประเภทอื่นๆ เช่น ยาสีฟันที่มีส่วนผสมของโพแทสเซียมไนเตรด (potassium nitrate) อย่างมีนัยสำคัญ²⁴

แคลเซียมและฟอสเฟตเป็นส่วนประกอบหลักของโครงสร้างแข็งของร่างกายมนุษย์ทั้งกระดูกและฟัน สารประกอบแคลเซียมฟอสเฟตจึงมีความปลอดภัยด้านการเข้ากันได้ทางชีวภาพสูง (biocompatibility) เมื่อโครงสร้างของฟันถูกละลายจากสภาวะความเป็นกรดในช่องปาก สารเสริมประเภทนี้สามารถเร่งการคืนกลับของแร่ธาตุโดยไม่มีผลกระทบข้างเคียงทางระบบต่อร่างกาย^{3,10,24} จึงมีความปลอดภัยสูงกว่าเมื่อเทียบกับการกระตุ้นการคืนกลับของแร่ธาตุด้วยฟลูออไรด์ โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับความกังวลถึงการได้รับ

ปริมาณฟลูออไรด์เกินขนาด ยาสีฟันแคลเซียมฟอสเฟตเสริมสร้างโครงสร้างฟันให้แข็งแรง^{9, 10} ลดการเกาะติดของแบคทีเรียบนเคลือบฟัน²¹ จึงมีประสิทธิภาพในการลดโอกาสการเกิดฟันผุเทียบเคียงกับยาสีฟันฟลูออไรด์ ทั้งยังแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคขาวขุ่นจากการจัดฟันแบบติดแน่นเร่งการคืนกลับของแร่ธาตุเข้าสู่ผิวเคลือบฟันที่มีรอยโรคไม่พึงประสงค์^{19, 20} นอกจากความสามารถในการคืนกลับของแร่ธาตุในชั้นเคลือบฟันแล้ว สารประกอบแคลเซียมฟอสเฟตยังสามารถกระตุ้นการตกตะกอนแร่ธาตุในส่วนของเนื้อฟันที่ผุพังจากการสึกกร่อนรวมถึงผิวรากฟันโผล่ในกรณีผู้ป่วยมีภาวะเหงือกกร่น^{23, 26} การอุดตันต่อเนื้อฟันของผลึกแร่ธาตุเป็นเหมือนกำแพงปิดกั้นทางเชื่อมสู่โพรงประสาทฟันจากสิ่งแวดล้อมภายนอกลดการเสียวฟันจากอุบัติเหตุดังกล่าวอย่างได้ผล

สรุป

การใช้ยาสีฟันที่มีฤทธิ์กระตุ้นการคืนกลับของแร่ธาตุด้วยสารประกอบแคลเซียมและฟอสเฟตที่มีกลไกการลอกเลียนแบบทางชีวภาพถูกพัฒนาและนำมาใช้เพื่อเล็งผลในเชิงลบของฟลูออไรด์ มีงานวิจัยและหลักฐานทางห้องทดลองและคลินิกที่พิสูจน์ให้เห็นประสิทธิภาพของยาสีฟันที่มีส่วนผสมของ HAP CPP-ACP และ CPSP ในการป้องกันฟันผุ ส่งเสริมการคืนกลับของแร่ธาตุ แก้อาการรอยโรคขาวขุ่น รวมถึงความสามารถในการลดอาการเสียวฟัน ทั้งนี้แนวทางดูแลโรคฟันผุของทันตแพทย์สมาคมแห่งประเทศไทยในปี พ.ศ. 2566 ยังรับรองการใช้ยาสีฟันที่มีส่วนผสมของฟลูออไรด์เป็นพื้นฐาน อย่างไรก็ตาม ในอนาคตอันใกล้การใช้ยาสีฟันที่

มีส่วนประกอบของสารประกอบแคลเซียมและฟอสเฟตที่มีกลไกลอกเลียนแบบทางชีวภาพอาจมีบทบาทมากขึ้นในประเทศไทย และอาจเป็นทางเลือกหนึ่งในการป้องกันฟันผุ สร้างเสริมโครงสร้างฟันทั้งในประชากรเด็กและผู้ใหญ่

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ไม่มี

แหล่งเงินทุนสนับสนุน: ไม่มี

เอกสารอ้างอิง

- Niyomsilp K, Hasdisawi P, Rojanaskunphanit C, editors. The 9th Thailand national oral health survey report. Nonthaburi: Bureau of Dental Health; 2024.
- The Dental Association of Thailand; Nakornchai S, Leelataweewud P, Saikaew P, Urwannachotima N, Korwanich K, et al. Guideline on caries risk assessment and management. *Journal of the Dental Association of Thailand* 2023;73:232-49
- O'Hagan-Wong K, Enax J, Meyer F, Ganss B. The use of hydroxyapatite toothpaste to prevent dental caries. *Odontology* 2022;110:223-30.
- Buzalaf MAR, Pessan JP, Honório HM, Ten Cate JM. Mechanisms of action of fluoride for caries control. *Monogr Oral Sci* 2011;22:97-114.
- Lubojanski A, Piesiak-Panczyszyn D, Zakrzewski W, Dobrzynski W, Szymonowicz M, Rybak Z, et al. The safety of fluoride compounds and their effect on the human body-a narrative review. *Materials (Basel)* [Internet]. 2023 [cited 2024 Aug 14];16(3):1242. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9920376/pdf/materials-16-01242.pdf>
- Paszynska E, Pawinska M, Gawriolek M, Kaminska I, Otulakowska-Skrzynska J, Marczyk-Kolada G, et al. Impact of a toothpaste with microcrystalline hydroxyapatite on the occurrence of early childhood caries: a 1-year randomized clinical trial. *Sci Rep* [Internet] 2021 [cited 2024 Apr 22];11(1):2650. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7846568/pdf/41598_2021_Article_81112.pdf
- Schlagenhauf U, Kunzelmann KH, Hannig C, May TW, Hösl H, Gratz M, et al. Impact of a non-fluoridated microcrystalline hydroxyapatite dentifrice on enamel caries progression in highly caries-susceptible orthodontic patients: a randomized, controlled 6-month trial. *J Investig Clin Dent* [Internet]. 2019 [cited 2023 Dec 4];10(2):e12399. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6590169/pdf/JICD-10-na.pdf>
- Brauer DS, Karpukhina N, O'Donnell MD, Law RV, Hill RG. Fluoride-containing bioactive glasses: effect of glass design and structure on degradation, pH and apatite formation in simulated body fluid. *Acta Biomater* 2010;6:3275-82.
- Amaechi BT, Farah R, Liu JA, Phillips TS, Perozo BI, Kataoka Y, et al. Remineralization of molar incisor hypomineralization (MIH) with a hydroxyapatite toothpaste: an in-situ study. *BDJ Open* [Internet] 2022 [cited 2024 Aug 15];8(1):33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9741585/pdf/41405_2022_Article_126.pdf
- Imran E, Cooper PR, Ratnayake J, Ekambaram M, Mei ML. Potential beneficial effects of hydroxyapatite nanoparticles on caries lesions in vitro-a review of the literature. *Dent J (Basel)* [Internet]. 2023 [cited 2024 Aug 16];11(2):40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9955150/pdf/dentistry-11-00040.pdf>
- Mehta AB, Kumari V, Jose R, Izadikhah V. Remineralization potential of bioactive glass and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on initial carious lesion: an in-vitro pH-cycling study. *J Conserv Dent* 2014;17:3-7.
- Bakry AS, Takahashi H, Otsuki M, Tagami J. Evaluation of new treatment for incipient enamel demineralization using 45S5 bioglass. *Dent Mater* 2014;30:314-20.
- Gjorgievska ES, Nicholson JW, Slipper IJ, Stevanovic MM. Remineralization of demineralized enamel by toothpastes: a scanning electron microscopy, energy dispersive X-ray analysis, and three-dimensional stereo-micrographic study. *Microsc Microanal* 2013;19:587-95.
- Bossù M, Saccucci M, Salucci A, Di Giorgio G, Bruni E, Uccelletti D, et al. Enamel remineralization and repair results of biomimetic hydroxyapatite toothpaste on deciduous teeth: an effective option to fluoride toothpaste. *J Nanobiotechnology* [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 9];17(1):17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6346538/pdf/12951_2019_Article_454.pdf
- Körner P, Schleich JA, Wiedemeier DB, Attin T, Wegehaupt FJ. Effects of additional use of bioactive glasses or a hydroxyapatite toothpaste on remineralization of artificial lesions in vitro. *Caries Res* 2020;54:336-42.

16. Paszynska E, Pawinska M, Enax J, Meyer F, Schulze Zur Wiesche E, May TW, et al. Caries-preventing effect of a hydroxyapatite-toothpaste in adults: a 18-month double-blinded randomized clinical trial. *Front Public Health* [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 22];11:1199728. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10393266/pdf/fpubh-11-1199728.pdf>
17. Srivastava K, Tikku T, Khanna R, Sachan K. Risk factors and management of white spot lesions in orthodontics. *J Orthod Sci* 2013;2:43-9.
18. Bergstrand F, Twetman S. A review on prevention and treatment of post-orthodontic white spot lesions - evidence-based methods and emerging technologies. *Open Dent J* 2011;5:158-62.
19. Verma P, Muthuswamy Pandian S. Bionic effects of nano hydroxyapatite dentifrice on demineralised surface of enamel post orthodontic debonding: in-vivo split mouth study. *Prog Orthod* [Internet]. 2021 [cited 2024 Apr 22];22(1):39. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8558117/pdf/40510_2021_Article_381.pdf
20. Badiie M, Jafari N, Fatemi S, Ameli N, Kasraei S, Ebadi-far A. Comparison of the effects of toothpastes containing nanohydroxyapatite and fluoride on white spot lesions in orthodontic patients: A randomized clinical trial. *Dent Res J (Isfahan)* 2020;17:354-9.
21. Meyer F, Enax J. Hydroxyapatite in oral biofilm management. *Eur J Dent* 2019;13:287-90.
22. Palmieri C, Magi G, Orsini G, Putignano A, Facinelli B. Antibiofilm activity of zinc-carbonate hydroxyapatite nanocrystals against streptococcus mutans and mitis group streptococci. *Curr Microbiol* 2013;67:679-81.
23. Degli Esposti L, Ionescu AC, Brambilla E, Tampieri A, Iafisco M. Characterization of a toothpaste containing bioactive hydroxyapatites and in vitro evaluation of its efficacy to remineralize enamel and to occlude dentinal tubules. *Materials (Basel)* [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 4];13(13):2928. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7372420/pdf/materials-13-02928.pdf>
24. Limeback H, Enax J, Meyer F. Improving oral health with fluoride-free calcium-phosphate-based biomimetic toothpastes: an update of the clinical evidence. *Biomimetics (Basel)* [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 22];8(4):331. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10452078/pdf/biomimetics-08-00331.pdf>
25. Orsini G, Procaccini M, Manzoli L, Sparabombe S, Tiriduzzi P, Bambini F, et al. A 3-day randomized clinical trial to investigate the desensitizing properties of three dentifrices. *J Periodontol* [Internet]. 2013 [cited 2023 Dec 4];84(11):e65-73. Available from: <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1902/jop.2013.120697>
26. Lee SY, Kwon HK, Kim BI. Effect of dentinal tubule occlusion by dentifrice containing nano-carbonate apatite. *J Oral Rehabil* 2008;35:847-53.