NGRC01020207

วิธีการทาฟลูออไรด์เจลเฉพาะที่อย่างมีประสิทธิภาพเพื่อเป็นทางเลือกจากใช้ถาด : การศึกษาเบื้องต้น

EFFECTIVE DELIVERY OF TOPICAL FLUORIDE GEL AS AN ALTERNATIVE TO TRAY APPLICATION : A PRELIMINARY STUDY

กมลวรรณ ศรีวงษ์ชัย[1,*] วัชราภรณ์ ทัศจันทร์[1] ชุติมา ไตรรัตน์วรกุล[1] และ เกศกาญจน์ เกศวยุธ[2]

Kamonwan Sriwongchai[1,*] Watcharaporn Tasachan[1] Chutima Trairatvorakul[1] and Kasekarn Kasevayuth[2]

[1] ภาควิชาทันตกรรมสำหรับเด็ก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย 10330
[1] Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dentistry Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand 10330
[2] ภาควิชาชีวเคมี คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย 10330
[2] Department of Biochemistry, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand. 10330
*Corresponding author, e-mail: Namfon_BKW@hotmail.com

บทคัดย่อ

การวิจัยเบื้องต้นนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาทางเลือกสำหรับการเคลือบฟลูออไรด์เจลเฉพาะที่ ด้วยการเปรียบเทียบวิธีการทาบนตัวฟันด้วยพู่กัน (Paint on) กับวิธีถาดเคลือบ (tray) ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน โดยศึกษาประสิทธิภาพของปริมาณฟลูออไรด์ที่คงค้างอยู่ในน้ำลาย การวิจัยนี้เป็นการวิจัยทางคลินิกแบบไขว้ ใช้อาสาสมัครจำนวน 6 คนที่มีช่วงอายุ 12-15 ปี ปริมาณฟลูออไรด์เจลที่เหมาะสมสำหรับวิธีการทาหาได้จากการทาบนตัวฟันด้วยปริมาตร 0.3, 0.4 และ 0.5 มิลลิลิตร ผลที่ได้นำมาใช้ทดลองเปรียบเทียบการเคลือบฟลูออไรด์เจล 2 วิธี ทำการเก็บน้ำลายชนิดไม่กระตุ้นก่อนและหลังการเคลือบฟลูออไรด์เจล ที่ 0, 5, 10, 20, 30 และ 60 นาที ระยะพัก (washout) 7 วัน วัดความเข้มข้นฟลูออไรด์ในน้ำลายด้วยฟลูออไรด์อิเลคโทรด ผลการวิจัยพบว่า ปริมาณฟลูออไรด์เจลที่เหมาะสมในวิธีการทาบนตัวฟัน คือ ปริมาตร 0.4 มิลลิลิตรซึ่งน้อยกว่าวิธีถาดเคลือบถึง 12.5 เท่า ผลของฟลูออไรด์ในน้ำลายและฟลูออไรด์ในช่องปากจากวิธีการทาบนตัวฟันมีปริมาณมากกว่าวิธีถาดเคลือบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (F= 40.645, p= .001, t = 6.180, p= .002 ตามลำดับ) อัตราการไหลของน้ำลาย และค่าครึ่งชีวิต (t half-life) ของฟลูออไรด์ในน้ำลายของ 2 วิธี ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (F= .921, p=.381, t= 1.828, p= .127 ตามลำดับ) แม้ว่าวิธีการทาจะมีค่าครึ่งชีวิตสั้นกว่าแต่ความเข้มข้นของฟลูออไรด์ในน้ำลายมีค่าสูงกว่าวิธีถาดเคลือบทุกช่วงเวลาที่วัด สรุปได้ว่าการเคลือบฟลูออไรด์เจลด้วยวิธีการทาบนตัวฟันโดยใช้พู่กัน เป็นทางเลือกที่มีประสิทธิภาพสำหรับการเคลือบฟลูออไรด์เจลเฉพาะที่โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคฟันผุสูงและไม่สามารถควบคุมการกลืนได้ นอกจากนี้ยังประหยัดทรัพยากร สะดวกในการบริหารจัดการ และอุปกรณ์หาได้ง่าย

คำสำคัญ: การเคลือบฟลูออไรด์เจล น้ำลาย การศึกษาทางคลินิก

Abstract

The aim of this preliminary study was to determine the alternative application for professional topical fluoride (F) gel. The new Paint on technique was compared to a traditional tray technique in aspect of efficiency of salivary F retention. The 6 healthy children age 12-15 year-old participated in this clinical crossover study. The amount of F gel used in paint on technique was investigated by applying F gel on teeth with 0.3, 0.4 and 0.5 ml. The proper amount of F gel was then tested to compare the salivary F retention between the 2 techniques. The unstimulated saliva was collected before and after application immediately, 5, 10, 20, 30 and 60 minutes. The washout period was 7 days. Salivary F concentration was measured by an ion-specific electrode. The results showed the proper amount of F gel for

paint on was 0.4 ml which was 12.5 times less amount than tray. The F concentration and amount of soluble F in paint on was significantly higher than those of tray (F= 40.645, *p*= .001, t = 6.180, *p*= .002, respectively). The salivary flow rate and time half-life between 2 techniques were not significant difference (F= .921, *p*=.381, t= 1.828, *p*= .127, respectively). Although the time half-life of paint on was shorter than those of tray but the F concentration of paint on was higher than those of tray at all time points. These results suggested that the novel paint on technique was effective as an alternative application of professional topical F gel. It might be useful for high caries risk patients who cannot control swallowing. Moreover, this technique is economical, environmental friendly and easy to handle.

Keyword: topical fluoride gel, saliva, clinical studies

บทนำ

โรคฟันผุเป็นปัญหาทางทันตสาธารณสุขที่สำคัญอย่างหนึ่งของไทยดังจะเห็นได้จากรายงานระบาดวิทยาของโรคฟันผุในประเทศไทย จากการสำรวจสภาวะสุขภาพช่องปากแห่งชาติ ครั้งที่ 7 พ .ศ.2555 พบว่าอัตราการเกิดฟันผุค่อนข้างสูง (กองทันตสาธารณสุข กรมอนามัย) ฟลูออไรด์ได้รับการยอมรับอย่างแพร่หลายว่าเป็นสารที่มีความสามารถในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดฟันผุ กลไกหลักของฟลูออไรด์ คือ การยับยั้งกระบวนการสูญเสีย แร่ธาตุ โดยเพิ่มความสามารถต่อต้านการละลายขององค์ประกอบของฟันในสภาวะที่เป็นกรด ส่งเสริมการคืนกลับ แร่ธาตุรวมถึงมีผลต่อเมตาบอลิซึมและการเจริญของแบคทีเรีย นอกจากนี้ยังพบว่าฟลูออไรด์ที่มีความเข้มข้นสูงจะมีประสิทธิภาพในการป้องกันฟันผุได้เพิ่มขึ้นโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดฟันผุ ซึ่งกลไกหลักในการป้องกันฟันผุจากการเคลือบฟลูออไรด์เฉพาะที่ คือ การเกิดสารประกอบแคลเซียมฟลูออไรด์ (Calcium fluoride) ที่ ผิวเคลือบฟัน โดยแคลเซียมฟลูออไรด์จะเป็นแหล่งสำรองในการปลดปล่อยฟลูออไรด์เมื่อเกิดภาวะความเป็นกรดด่างเกิดขึ้นในช่องปากทำให้เกิดการสะสมเป็นผลึกฟลูออร์อะปาไทต์ (Fluorapatite) ที่ผิวฟันตามมา (Øgaard, Seppä, & Rolla, 1994) และจากการที่แคลเซียมฟลูออไรด์ไม่ละลายในสภาวะช่องปากที่มีค่ากรดด่างเป็นกลาง จึงทำให้สามารถคงตัวอยู่ที่ผิวเคลือบฟันได้นานเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพของฟลูออไรด์เฉพาะที่ให้ยาวนานขึ้น แอซิดูเลตเตดฟอสเฟตฟลูออไรด์เจลความเข้มข้นร้อยละ 1.23 (1.23% Acidulated phosphate fluoride หรือ APF) มีส่วนผสมของฟลูออไรด์ประมาณ 12,300 ส่วนในล้านส่วน (ppm) (12.3 มิลลิกรัมฟลูออไรด์ต่อมิลลิลิตร) เป็นฟลูออไรด์เฉพาะที่ใช้โดย ทันตแพทย์ (Professional topical fluoride) อย่างแพร่หลาย เมื่อเปรียบเทียบในแง่ของประสิทธิภาพพบว่าฟลูออไรด์เจล มีการสะสมของปริมาณฟลูออไรด์ที่ผิวฟันค่อนข้างสูงและคงอยู่ที่บริเวณผิวเคลือบฟันได้นาน (Axelsson et al., 2004) วิธีการใช้ทางคลินิกไม่ยุ่งยากและไม่ใช้เวลานาน กลิ่นและรสชาติเป็นที่ยอมรับของเด็ก (L. Ripa, 1990) มีการรวบรวมผลการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการป้องกันฟันผุของแอซิดูเลตฟอสเฟตฟลูออไรด์เจล และสรุปว่าสามารถลดการเกิดฟันผุได้เฉลี่ย ร้อยละ 23-33 (L. W. Ripa, 1991) เช่นเดียวกับผลการศึกษาจาก Cochrane review ในปี 2015 (Marinho, Worthington, Walsh, & Chong, 2015) ซึ่งได้สนับสนุนประโยชน์ในการลดฟันผุทั้งในฟันน้ำนมและฟันแท้ โดยพบว่าสามารถลดดัชนีฟันผุอุดถอน (DMFS) โดยเฉลี่ยในฟันแท้และฟันน้ำนมได้ ร้อยละ 28 และร้อยละ 20 ตามลำดับ

แต่แอซิดูเลทเตดฟอสเฟตฟลูออไรด์เจลมีข้อด้อยที่ทันตแพทย์ต้องคำนึงถึง 2 ประการ คือ ประการแรกในแง่การกัดกร่อนผิวหน้าวัสดุบูรณะฟันประเภทพอร์ซเลน เรซิน คอมโพสิต และกลาสไอโอโนเมอร์ ทำให้เกิดความหยาบที่ผิว และเสียความสวยงามไป และอีกประการคือผลข้างเคียงจากการกลืนฟลูออไรด์ที่ใช้เคลือบ ซึ่งข้อด้อยประการแรกจากการศึกษาของ Kula K. และคณะในปี 1995 พบว่าการลดเวลาในการเคลือบฟันด้วยแอซิดูเลตเตดฟอสเฟสฟลูออไรด์เจลลงเหลือ 1 นาที จะไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของผิววัสดุเรซินคอมโพสิตอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับการเคลือบที่ใช้เวลานาน 4 นาที (Kula, Webb, & Kula, 1996) ส่วนข้อด้อยประการที่สองสามารถเกิดได้ในผู้ป่วยเด็กโดยเฉพาะกลุ่มอายุน้อยกว่า 6 ปี ซึ่งความสามารถในการควบคุมการกลืนยังทำได้ไม่ดี ร่วมกับการที่ แอซิดูเลตเตดฟอสเฟตฟลูออไรด์เจลมีความเป็นกรดและมีรส

เปรี้ยว จึงสามารถกระตุ้นให้มีการหลั่งน้ำลายและการกลืนเพิ่มขึ้น (Whitford, Allmann, & Shahed, 1987) ปริมาณฟลูออไรด์น้อยที่สุดที่ทำให้เกิดพิษ (Probably Toxic Dose, PTD) คือ 5 มิลลิกรัมฟลูออไรด์ต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม และปริมาณฟลูออไรด์ที่ทำให้เกิดอาการเป็นพิษจนถึงแก่ชีวิต (Certainly lethal dose) คือ 32-64 มิลลิกรัมฟลูออไรด์ต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม (Whitford et al., 1987) นอกจากนี้ฟลูออไรด์ที่กลืนในขณะเคลือบหรือภายหลังเคลือบ อาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนได้เนื่องจากฟลูออไรด์ที่กลืนจะอยู่ในรูปกรดไฮโดรฟลูออริก (hydrofluoric acid) ส่งผลให้มีความเป็นกรดในกระเพาะสูงขึ้น และทำให้เกิดการระคายเคืองต่อเยื่อบุทางเดินอาหาร (Spak et al., 1990)

ดังนั้น การวิจัยเบื้องต้นนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อหาทางเลือกสำหรับการเคลือบฟลูออไรด์เจลเฉพาะที่ ด้วยการเปรียบเทียบวิธีการทาบนตัวฟันด้วยพู่กัน (Paint on) กับวิธีถาดเคลือบ (tray) ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน โดยดูประสิทธิภาพของปริมาณฟลูออไรด์ที่คงค้างอยู่ในน้ำลาย ซึ่งจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการใช้ฟลูออไรด์เจลเพื่อป้องกันฟันผุ ทั้งในแง่ของการลดอันตรายจากการกลืนฟลูออไรด์เจลขณะเคลือบ และช่วยลดต้นทุนในการป้องกันฟันผุอีกด้วย

วิธีดำเนินการวิจัย

อาสาสมัคร

งานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะทันตแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย HREC-DCU 2017-001 อาสาสมัครจำนวน 6 คนอายุระหว่าง 12-15 ปี มีฟันแท้ขึ้นครบ 28 ซี่ โดยที่ไม่มีรอยผุลุกลาม โรคปริทันต์อักเสบ หรือโรคในช่องปากอื่นๆ ไม่มีโรคประจำตัว ไม่อยู่ระหว่างการได้รับยาปฏิชีวนะหรือยารักษาโรคใดๆ และเป็นบุคคลที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดฟันผุในระดับสูง (มีความถี่ในการรับประทานอาหารประเภทแป้งหรือน้ำตาลระหว่างมื้อมากกว่า 3 ครั้งต่อวัน) ผู้ปกครองให้ความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยเป็นลายลักษณ์อักษร

1. การหาปริมาณฟลูออไรด์เจลที่ใช้ในวิธีการทาบนตัวฟัน

จากการศึกษาของ Whiteford และคณะ ในปี 1987 (Whitford et al., 1987) พบว่าปริมาณฟลูออไรด์น้อยที่สุดที่ทำให้เกิดพิษ (Probably Toxic Dose, PTD) คือ 5 มิลลิกรัมฟลูออไรด์ต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม และปริมาณฟลูออไรด์ที่ทำให้เกิดอาการเป็นพิษจนถึงแก่ชีวิต (Certainly lethal dose) คือ 32-64 มิลลิกรัมฟลูออไรด์ต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม (Whitford et al., 1987) จากการศึกษาของ LeCompte และ Doyle ในปี 1982 พบว่าปริมาณฟลูออไรด์ที่เหลือในช่องปาก (fluoride retention) ภายหลังการเคลือบฟลูออไรด์เฉพาะที่โดยทันตแพทย์ด้วยถาดสำหรับเคลือบฟลูออไรด์ชนิดต่างๆ ในเด็กอายุ 8-12 ปี พบว่ามีปริมาณ 10-25 มิลลิกรัม และปริมาณจะลดลงเหลือ 6-7 มิลลิกรัมเมื่อผู้ป่วยบ้วนฟลูออไรด์ที่เหลือภายหลังการเคลือบเป็นเวลา 1 นาที (LeCompte & Doyle, 1982) และการศึกษาของ LeCompte และคณะ ในปี 1987 พบว่าเมื่อทำการเคลือบฟลูออไรด์เจลเป็นเวลา 4 นาที ร่วมกับการใช้เครื่องดูดน้ำลายกำลังสูง และให้ผู้ป่วยบ้วนฟลูออไรด์ที่เหลือภายหลังการเคลือบเป็นเวลา 1 นาที จะมีปริมาณฟลูออไรด์คงค้างในช่องปากประมาณ ร้อยละ 9 (Lecompte, 1987) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของธัญญา สิทธิเสฏฐพงศ์ ที่พบว่าปริมาณฟลูออไรด์ที่ตกค้างทั้งหมดในเด็กอายุ 5-6 ปี ภายหลังการเคลือบฟันด้วยฟลูออไรด์เจลเฉพาะที่ชนิด 4 นาที มีค่าเฉลี่ยร้อยละ 8 (ธัญญา สิทธิเสฏฐพงศ์) โดยการศึกษาครั้งนี้ใช้อาสาสมัครที่มีอายุ 12-15 ปี ปริมาณฟลูอออไรด์เจลที่ใช้ในการเคลือบด้วยถาดเคลือบเท่ากับ 5 มิลลิลิตร

ดังนั้นปริมาณฟลูออไรด์เจลที่ใช้ในวิธีการทาบนตัวฟัน จะเท่ากับ

$$0.08 \times 5 = 0.4 \text{ มิลลิลิตร}$$

= 4.92 มิลลิกรัมฟลูออไรด์

โดยการศึกษาเบื้องต้นจะใช้ปริมาตรฟลูออไรด์เจลในวิธีทาบนตัวฟัน เริ่มต้นที่ 0.4 มิลลิลิตร บีบลงบนถาดหลุมโดยใช้กระบอกฉีดยาพลาสติกขนาด 1 มิลลิลิตร เป็นอุปกรณ์ในการตวง จากนั้นนำมาทาบนตัวฟันให้ทั่วทั้งปากในเวลา 1 นาที หากปริมาณ 0.4 มิลลิลิตรไม่เพียงพอจะทำการเพิ่มฟลูออไรด์เจลขึ้นครั้งละ 0.1 มิลลิลิตร แต่หากทาทั่วปากแล้วมีปริมาณฟลูออไรด์เจลเหลือในถาดหลุม จะลดลงปริมาตรลงครั้งละ 0.1 มิลลิลิตร จนได้ปริมาตรที่สามารถทาได้ทั่วทั้งปากภายในเวลา 1 นาที

2. **การจัดกลุ่มอาสาสมัครเพื่อเข้าร่วมการวิจัย**

อาสาสมัครทั้ง 6 คน จะได้รับการทาฟลูออไรด์เจลทั้ง 2 วิธี โดยการจับสลากแบบสุ่มอย่างง่าย (simple random) โดยในช่วงก่อนการทดลอง 7 วันและตลอดระยะเวลาการทดลอง อาสาสมัครแปรงฟันด้วยยาสีฟันผสมฟลูออไรด์ความเข้มข้น 1,000 ส่วนในล้านส่วน (Colgate Regular Flavor, Colgate-Palmolive, Chonburi,Thailand) วันละ 2 ครั้ง

กลุ่มที่ 1 ได้รับสาร A → B

กลุ่มที่ 2 ได้รับสาร B → A

โดยที่ สาร A คือ การเคลือบเจลชนิด APF ความเข้มข้นร้อยละ 1.23 ด้วยวิธีการใช้ถาด ปริมาตร 5 มิลลิลิตร เป็นเวลา 4 นาที

สาร B คือ การเคลือบเจลชนิด APF ความเข้มข้นร้อยละ 1.23 ด้วยวิธีทาบนตัวฟัน ปริมาตร 0.4 มิลลิลิตร เป็นเวลา 1 นาที

3. **การเคลือบเจลชนิด APF โดยทันตแพทย์**

A. <u>วิธีการใช้ถาดเคลือบ (tray application)</u>

1. ขัดฟันก่อนเคลือบฟลูออไรด์และใช้เส้นใยขัดฟัน

2. นำเจลชนิด APF ความเข้มข้นร้อยละ 1.23 ใส่ถาดโฟมสำหรับเคลือบฟันทั้งบน และล่างประมาณ 1/3 ความลึกของถาด ปริมาตร 5 มิลลิลิตรต่อครั้ง หรือ 2.5 มิลลิลิตรต่อถาดบีบถาดเพื่อให้เจลไหลทั่วถาด คิดเป็นปริมาณฟลูออไรด์ต่อการเคลือบหนึ่งครั้งดังนี้ เจล APF ร้อยละ 1.23 ปริมาตร 1 มิลลิลิตร มีฟลูออไรด์ 12.3 มิลลิกรัม 5 มิลลิลิตร มีฟลูออไรด์ 12.3×5 = 61.5 มิลลิกรัม

3. ปรับเก้าอี้ให้เด็กนั่งตัวตรง ศีรษะก้มไปข้างหน้าเล็กน้อย เพื่อป้องกันไม่ให้ฟลูออไรด์ไหลเข้าคอ

4. เป่าฟันให้แห้งเท่าที่จะสามารถทำได้เพื่อให้ความเข้มข้นของเจลฟลูออไรด์คงที่

5. ใส่ถาดบนและล่างพร้อมกัน

6. ใช้เครื่องดูดกำลังสูงเพื่อดูดน้ำลายและเจลที่เกินตลอดเวลาที่เคลือบโดยใส่ไว้

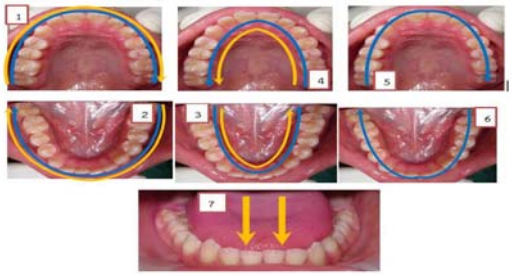
7. เคลือบฟลูออไรด์เจล APF นาน 4 นาที

8. เมื่อเคลือบฟลูออไรด์เสร็จแล้ว ใช้เครื่องดูดกำลังสูงดูดเจลฟลูออไรด์ที่เหลือออกไปให้มากที่สุด แล้วให้เด็กบ้วนออกให้มากที่สุดโดยไม่ใช้น้ำเป็นเวลา 1 นาที และมีทันตแพทย์ดูแลใกล้ชิด เพื่อป้องกันการกลืน

9. ห้ามบ้วนน้ำ ดื่มน้ำ และรับประทานอาหารใดๆ จนกว่าจะครบ 60 นาที ภายหลังการเคลือบ หากมีน้ำลายออกมาสามารถให้เด็กกลืนได้ Stookey และคณะ (Stookey, Schemehorn, Drook, & Cheetham, 1986) พบว่าหากให้บ้วนน้ำทันทีหลังเคลือบ การรับฟลูออไรด์ที่เคลือบฟันจะลดลงครึ่งหนึ่ง

B. **<u>วิธีการทาบนตัวฟัน (paint on)</u>**

1. ขัดฟันก่อนเคลือบฟลูออไรด์และใช้เส้นใยขัดฟัน
2. เป่าฟันให้แห้งเท่าที่จะสามารถทำได้เพื่อให้ความเข้มข้นของเจลฟลูออไรด์คงที่
3. นำเจลชนิด APF ความเข้มข้นร้อยละ 1.23 ชื่อการค้าพาสคาล (Pascal : Pascal Co.,USA) ทาที่ฟันทั้งบนและล่างและเนื้อเยื่ออ่อนในช่องปาก ด้วยพู่กันเบอร์ 8 ปริมาตร 0.4 มิลลิลิตร เป็นเวลา 1 นาที
4. เมื่อเคลือบฟลูออไรด์เสร็จแล้ว ไม่จำเป็นต้องให้อาสาสมัครบ้วนฟลูออไรด์เจลออก
5. ห้ามบ้วนน้ำ ดื่มน้ำ และรับประทานอาหารใดๆ จนกว่าจะครบ 60 นาที ภายหลังการเคลือบ หากมีน้ำลายออกมาสามารถให้เด็กกลืนได้



ภาพที่ 1 บริเวณที่ทาฟลูออไรด์เจลในช่องปาก โดยลูกศรสีน้ำเงินแสดงการทาที่ตัวฟัน และลูกศรสีเหลืองแสดงการทาที่บริเวณเนื้อเยื่ออ่อนในช่องปาก

ภาพที่ 2 ปริมาณฟลูออไรด์เจลที่ใช้ในวิธีการทา และอุปกรณ์ที่ใช้ในการทาเป็นพู่กันเบอร์ 8

4. การเก็บตัวอย่างน้ำลายภายหลังการเคลือบแอซิดูเลทเตดฟลูออไรด์เจล

ให้อาสาสมัครนั่งพัก หลังจากนั้นทำการเก็บตัวอย่างน้ำลายชนิดไม่กระตุ้น โดยให้ผู้ป่วยนั่งตรงในท่าที่ผ่อนคลายโดยให้ศีรษะก้มมาข้างหน้า ให้น้ำลายหยดออกมาเองลงในแก้วกระดาษ เป็นเวลา 5 นาที โดยจะทำการเก็บตัวอย่างน้ำลายที่ 0, 5, 10, 20, 30 และ 60 นาที ภายหลังการเคลือบฟลูออไรด์เจล

5. การวัดปริมาณฟลูออไรด์ในน้ำลาย

1. ก่อนทำการวัดปริมาณฟลูออไรด์ในน้ำลายนำน้ำลายที่ได้จากการเก็บตัวอย่างตั้งทิ้งไว้ให้มีอุณหภูมิของสารเท่ากับอุณภูมิห้อง
2. เติมสารละลาย TISAB III ลงในสารละลายตัวอย่างที่จะทำการวัดในอัตราส่วนสารละลายตัวอย่าง : TISAB III เท่ากับ 10 : 1 เพื่อปรับความเป็นกรดด่างของสารตัวอย่าง

4. นำไปวัดปริมาณฟลูออไรด์ด้วยฟลูออไรด์อิเลคโทรด และรายงานผลความเข้มข้นของฟลูออไรด์ในสารตัวอย่างเป็นส่วนในล้านส่วน ppm โดยในแต่ละสารตัวอย่างจะทำการวัดซ้ำ 3 ครั้ง

6. การคำนวณค่าครึ่งชีวิต

ค่าครึ่งชีวิต (time half-life, $t_{1/2}$) แสดงถึงเวลาที่ปริมาณของฟลูออไรด์ในน้ำลายลดลงเหลือครึ่งหนึ่งจากปริมาณฟลูออไรด์ในน้ำลายเริ่มต้น ซึ่งค่าครึ่งชีวิตจะบ่งบอกถึงช่วงเวลาที่ฟลูออไรด์ในน้ำลายจะเหลืออยู่ในช่องปากนานเท่าใด สามารถคำนวณได้จากกราฟความเข้มข้นของฟลูออไรด์ในน้ำลายกับเวลา โดยความชันของเส้นกราฟ ซึ่งค่านี้จะเป็นค่าอัตราการลดลงของฟลูออไรด์ (elimination rate, K_e) แล้วนำมาคำนวณจากสมการข้างล่างนี้

$$t_{1/2} = 0.693/K_e$$

7. การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษาครั้งนี้ใช้โปรแกรมเอสพีเอสเอส เวอร์ชัน 22 ในการประมวลผลข้อมูลที่ได้ ดังนี้

การวิเคราะห์เปรียบเทียบการทดลอง ด้วยสถิติชนิดทีเทสต์แบบไม่เป็นอิสระต่อกัน (dependent T-test) ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05

การวิเคราะห์เปรียบเทียบปริมาณฟลูออไรด์คงค้างในน้ำลายและอัตราการไหลของน้ำลายระหว่างกลุ่มการทดลองโดยใช้สถิติการวิเคราะห์ความแปรปรวนทางเดียว (Repeated ANOVA) ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05

ผลการวิจัย

ผลการวิจัยพบว่า ปริมาณฟลูออไรด์เจลที่เหมาะสมในวิธีการทาบนตัวฟัน คือ ปริมาตร 0.4 มิลลิลิตร

Salivary Fluoride Concentration

ผลของฟลูออไรด์ในน้ำลายและฟลูออไรด์ในช่องปาก เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มทดลองด้วยสถิติชนิดทีเทสต์แบบไม่เป็นอิสระต่อกัน (dependent T-test) พบว่าวิธีการทาบนตัวฟันมีปริมาณมากกว่าวิธีถาดเคลือบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($F= 40.645$, $p= .001$, $t = 6.180$, $p= .002$ ตามลำดับ) ดังแสดงในตารางที่ 1 จะเห็นว่าการเคลือบฟลูออไรด์ทั้งสองวิธีมีลักษณะการเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นฟลูออไรด์ในน้ำลายเมื่อเวลาเปลี่ยนไปคล้ายคลึงกัน กล่าวคือ ความเข้มข้นของฟลูออไรด์จะสูงขึ้นทันทีหลังจากเคลือบฟลูออไรด์ทันที (baseline) จากนั้นความเข้มข้นฟลูออไรด์จะลดลงอย่างรวดเร็วภายใน 10 นาที และจะค่อยๆ ลดลงจนเท่ากับความเข้มข้นของฟลูออไรด์ก่อนทำการเคลือบฟลูออไรด์ (ภาพที่ 3)

ตารางที่ 1 ความเข้มข้นของฟลูออไรด์ในน้ำลาย (Salivary Fluoride Concentration (ppm)) จากการเคลือบฟลูออไรด์เจลแต่ละวิธี

		เวลา (นาที)						
วิธีเคลือบฟลูออไรด์เจล	**Statistic**	**Baseline**	**0**	**5**	**10**	**20**	**30**	**60**
วิธีถาด	M	0.048	58.22	11.70	4.69	2.55	1.70	0.99
	(SD)	0.02	42.83	7.54	2.79	1.66	1.23	0.49
วิธีทาบนตัวฟัน	M	0.053	209.14	22.71	9.04	4.62	2.64	1.68
	(SD)	0.02	59.03	9.37	3.16	1.69	0.93	0.55

ผลของฟลูออไรด์ในน้ำลายและฟลูออไรด์ในช่องปาก เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มทดลองด้วยสถิติชนิดทีเทสต์แบบไม่เป็นอิสระต่อกัน (dependent T-test) พบว่าวิธีการทาบนตัวฟันมีปริมาณมากกว่าวิธีถาดเคลือบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (F= 40.645, p= .001, t = 6.180, p= .002 ตามลำดับ)

อัตราการไหลของน้ำลาย (Salivary Flow Rate)

อัตราการไหลของน้ำลายจากการเคลือบฟลูออไดร์จากทั้งสองวิธี มีลักษณะการเปลี่ยนแปลงคล้ายคลึงกัน โดยอัตราการไหลของน้ำลายจะเพิ่มสูงขึ้นหลังจากเคลือบฟลูออไรด์เจลทันที (baseline) จากนั้นอัตราการไหลก็ลดลง (ภาพที่ 4) เมื่อเปรียบเทียบอัตราการไหลของน้ำลายระหว่าง 2 กลุ่มทดลองด้วยสถิติวิเคราะห์ความแปรปรวนทางเดียว (Repeated ANOVA) พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (F= .921, p=.381, t= 1.828, p= .127 ตามลำดับ)

ค่าครึ่งชีวิต (t half-life of Salivary Fluoride)

ค่าครึ่งชีวิตของการเคลือบฟลูออไรด์เจลด้วยวิธีใช้ถาด (M=3.06, SD =1.16) วิธีทาบนตัวฟัน (M =2.20 , SD =0.18) (ตารางที่ 3 และกราฟแทรกในภาพที่ 3) จากการทดสอบทางสถิติชนิดทีเทสต์แบบไม่เป็นอิสระต่อกัน (dependent T-test) ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 พบว่าของฟลูออไรด์ในน้ำลายของ 2 วิธี ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (t= 1.828, p= .127 ตามลำดับ)

วิจารณ์ผลการวิจัย

การวิจัยเบื้องต้นนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาทางเลือกสำหรับการเคลือบฟลูออไรด์เจลเฉพาะที่ ด้วยการเปรียบเทียบวิธีการทาบนตัวฟันด้วยพู่กัน (Paint on) กับวิธีถาดเคลือบ (tray) ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน โดยพิจารณาประสิทธิภาพความเข้มข้นของปริมาณฟลูออไรด์ที่คงค้างอยู่ในน้ำลายซึ่งจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการใช้ฟลูออไรด์เจล ผลการวิจัยพบว่าปริมาณฟลูออไรด์เจลที่เหมาะสมในวิธีการทาบนตัวฟัน คือ ปริมาตร 0.4 มิลลิลิตร ซึ่งน้อยกว่าวิธีถาดถึง 12.5 เท่า จากการศึกษาของ Heath และคณะ ในปี 1994 พบว่า ปริมาณฟลูออไรด์เจลที่เด็กกลืนขณะเคลือบฟลูออไรด์ด้วยถาดปริมาตร 5 มิลลิลิตร เป็นเวลา 4 นาที จะเท่ากับ 6.1 มิลลิกรัมฟลูออไรด์ ดังนั้นปริมาตรของฟลูออไรด์เจลที่ใช้ในเทคนิคการทาบนตัวฟัน (4.92 มิลลิกรัมฟลูออไรด์) เป็นปริมาตรซึ่งไม่ก่อให้เกิดอันตราต่อเด็ก เนื่องจากงานวิจัยครั้งนี้จะทำการศึกษาในเด็กอายุ 12-15 ปี ซึ่งมีน้ำหนักตัวเฉลี่ย 45-50 กิโลกรัม ซึ่งปริมาณฟลูออไรด์น้อยที่สุดที่ทำให้เกิดพิษ เท่ากับ 225-250 มิลลิกรัมฟลูออไรด์ (PTD = 5 mgF/kg) ในเด็กก่อนวัยเรียนความสามารถในการควบคุมการกลืนยังไม่ดีพอและความร่วมมือในการเคลือบฟลูออไรด์มีน้อยตลอดจนมีน้ำหนักตัวน้อย (เด็กไทยอายุ 3-6 ปี มีน้ำหนักเฉลี่ย 13.5-20 กิโลกรัม) การกลืนฟลูออไรด์ที่เคลือบทำให้ปริมาณฟลูออไรด์ต่อน้ำหนักตัวมีค่ามาก อาจเกิดอาการเป็นพิษข้างเคียงได้ง่าย ดังนั้น การลดเวลาและปริมาณของฟลูออไรด์ที่ใช้เคลือบจะช่วยลดผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้ จากผลของอัตราการไหลของน้ำลายหลังเคลือบทันทีจะพบว่าอัตราการไหลของน้ำลายสูงขึ้นเกือบสองเท่าของอัตราการไหลปกติ (ตารางที่ 2 และภาพที่ 4) เนื่องจากการที่ฟลูออไรด์เจลที่ใช้เคลือบมี รสเปรี้ยว สามารถกระตุ้นการไหลของน้ำลายได้ และในกรณีที่มีอัตราการไหลของน้ำลายมาก ส่งผลให้มีแนวโน้มที่จะกลืนฟลูออไรด์ขณะเคลือบได้เช่นกัน(Whitford et al., 1987) จากตารางที่ 2 อัตราการไหลของน้ำลายหลังเคลือบของทั้งสองวิธี มีอัตราการไหลของน้ำลายที่ถูกกระตุ้นจากรสเปรี้ยวของเจลทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) ดังนั้น แนวโน้มการกลืนฟลูออไรด์และอัตราการชะล้างของการเคลือบทั้งสองวิธีก็ไม่น่าจะแตกต่างกัน

นอกจากนี้ยังพบว่าวิธีการทาบนตัวฟันมีปริมาณความเข้มข้นของฟลูออไรด์ในน้ำลายมากกว่าวิธีถาดเคลือบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) (ตารางที่ 1 และภาพที่ 3) ในงานวิจัยนี้พบว่าภายหลังการเคลือบฟลูออไรด์จากทั้งสองวิธีมีปริมาณความเข้มข้นของฟลูออไรด์ในน้ำลายไม่ต่ำกว่า 0.1 ppm ทุกช่วงเวลา ยาวนานถึง 60 นาที โดยจะพบว่าในช่วง 10 นาที

แรกภายหลังการเคลือบ ระดับฟลูออไรด์ในน้ำลายจากวิธี paint on สูงมากกว่า 100 ppm ส่งผลให้เกิดการสร้างแคลเซียมฟลูออไรด์ (CaF_2) บนผิวเคลือบฟัน ซึ่งจะเป็นแหล่งสะสมในการสร้างฟลูออราพาไทต์ เมื่อเกิดสภาพเป็นกรดในช่องปาก และช่วยลดอัตราการละลายของแร่ธาตุจากผิวเคลือบฟันด้วย (Amaechi, Higham, & Edgar, 1999; Attin, Wegehaupt, Gries, & Wiegand, 2007; Featherstone & Mellberg, 1981; Lagerweij & Ten Cate, 2005) ซึ่งปริมาณฟลูออไรด์ในน้ำลายที่เพิ่มสูงขึ้นจะมีการลดลงอย่างรวดเร็วในช่วงแรก เนื่องมาจากการกลืนและการบ้วนทิ้ง ต่อมาการลดลงจะเกิดขึ้นอย่างช้าๆ เนื่องจากมีการปล่อยฟลูออไรด์ที่สะสมในแหล่งกักเก็บในช่องปากออกมา (Castioni, Baehni, & Gurny, 1998) เป็นที่ยอมรับในปัจจุบันว่าบทบาทของฟลูออไรด์ในการป้องกันฟันผุส่วนใหญ่เกิดภายหลังการขึ้นของฟัน (post eruption teeth)(Hellwig & Lennon, 2004) ดังนั้นการทำให้มีฟลูออไรด์สะสมในของเหลวรอบผลึกเคลือบฟัน เช่น น้ำลาย ของเหลวในคราบจุลินทรีย์ จึงมีความสำคัญในกระบวนการป้องกันฟันผุ จากการศึกษาของ Toumba และคณะในปี 2005 พบว่า ปริมาณความเข้มข้นของฟลูออไรด์ในน้ำลาย 0.1 ppm สามารถช่วยให้เกิดการคืนกลับแร่ธาตุ (remineralization) แก่ผิวฟันได้ (Toumba & Curzon, 2005)

และการเคลือบฟลูออไรด์โดยการทาบนตัวฟันมีแนวโน้มที่จะรักษาความเข้มข้นของฟลูออไรด์ในน้ำลายสูงกว่า 0.1 ppm ได้ยาวนานกว่า 60 นาที (ตารางที่ 1) แต่คงต้องทำการวิจัยขยายผลเพื่อยืนยันข้อสันนิษฐานนี้ แหล่ง กักเก็บฟลูออไรด์ในช่องปาก (oral reservoirs) ได้แก่ เนื้อเยื่ออ่อนในช่องปาก ผิวฟัน และคราบจุลินทรีย์ ซึ่งปริมาณฟลูออไรด์ในน้ำลายที่เพิ่มสูงขึ้นจะมีการลดลงอย่างรวดเร็วในช่วงแรกหลังจากได้รับฟลูออไรด์เฉพาะที่ เนื่องมาจากการกลืนและการบ้วนทิ้ง ต่อมาการลดลงของฟลูออไรด์จะเกิดขึ้นอย่างช้าๆ เนื่องจากมีการปล่อยฟลูออไรด์ที่สะสมในแหล่งกักเก็บในช่องปากออกมา

ในการศึกษานี้พบว่าวิธีการเคลือบฟลูออไรด์ด้วยการทาบนตัวฟันมีประสิทธิภาพมากกว่าวิธีการเคลือบด้วยถาด โดยมีปริมาณฟลูออไรด์คงค้างในช่องปากมากกว่า ปริมาณฟลูออไรด์เจลที่น้อยกว่า เวลาที่ใช้ในการเคลือบที่น้อยกว่า ไม่ต้องทำบนเก้าอี้ทำฟันที่ต้องมีเครื่องดูดน้ำลายพลังสูง ประหยัดทรัพยากร โดยฟลูออไรด์เจลหนึ่งขวดสามารถใช้กับผู้ป่วยได้หลายคน ทำให้สามารถลดต้นทุนในการเคลือบฟลูออไรด์ลงซึ่งจะทำให้ราคาในการเคลือบฟลูออไรด์ลดลงได้เยอะ ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการส่งเสริมป้องกันฟันผุได้มากขึ้น ลดปริมาณขยะโฟมที่ใช้ทำถาดเคลือบทำให้รักษาสิ่งแวดล้อมให้ปลอดภัยต่อสิ่งมีชีวิตบนโลก จากข้อได้เปรียบดังกล่าวของการเคลือบฟลูออไรด์ด้วยวิธีทาบนตัวฟันที่ค้นพบใหม่ในงานวิจัยนี้สามารถประยุกต์ใช้ในงานทันตกรรมชุมชนได้เป็นอย่างดีและเพิ่มประสิทธิภาพในการส่งเสริมและป้องกันโรคฟันผุ

อย่างไรก็ตามจากการศึกษาที่กล่าวมายังไม่สามารถสรุปผลในการป้องกันฟันผุของฟลูออไรด์เจลในแง่ของการสร้างสารประกอบแคลเซียมฟลูออไรด์ CaF_2 ที่ผิวฟันได้ ในจึงต้องมีการทำการวิจัยต่อไป

ตารางที่ 2 อัตราการไหลของน้ำลาย จากการเคลือบฟลูออไรด์เจลแต่ละวิธี

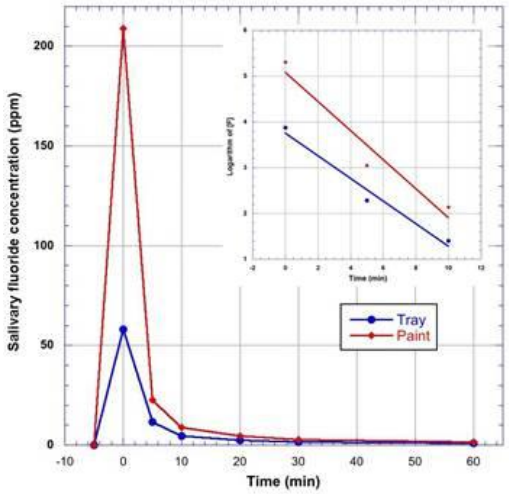
		เวลา (นาที)						
วิธีเคลือบฟลูออไรด์เจล	Statistic	Baseline	0	5	10	20	30	60
วิธีถาด	M	0.63	1.29	0.81	0.71	0.76	0.83	0.73
	(SD)	0.26	0.49	0.44	0.36	0.40	0.47	0.40
วิธีทาบนตัวฟัน	M	0.75	1.39	0.80	0.80	0.76	0.77	0.83
	(SD)	0.34	0.35	0.41	0.34	0.31	0.37	0.31

เมื่อเปรียบเทียบอัตราการไหลของน้ำลายระหว่าง 2 กลุ่มทดลองด้วยสถิติวิเคราะห์ความแปรปรวนทางเดียว (Repeated ANOVA) พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($F= .921$, $p=.381$, $t= 1.828$, $p= .127$ ตามลำดับ)

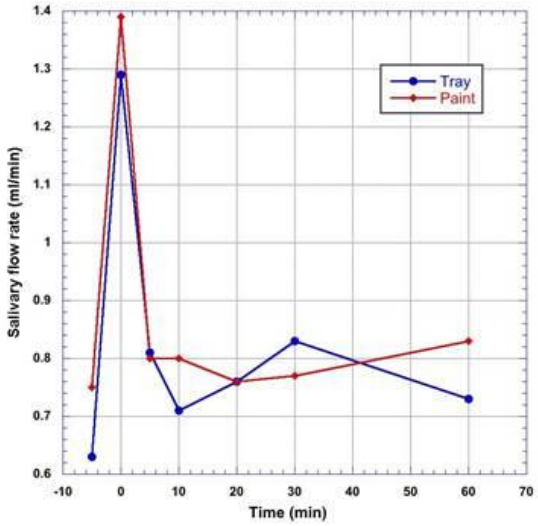
ตารางที่ 3 ค่าครึ่งชีวิตจากการเคลือบฟลูออไรด์เจลแต่ละวิธี

วิธีเคลือบฟลูออไรด์เจล	Subject					
	1	2	3	4	5	6
วิธีถาด	5.33	2.85	2.79	2.66	1.99	2.75
วิธีทาบนตัวฟัน	2.20	2.23	1.94	2.42	2.05	2.36

ค่าครึ่งชีวิตของการเคลือบฟลูออไรด์เจลด้วยวิธีใช้ถาดและวิธีทาบนตัวฟัน จากการทดสอบทางสถิติชนิดทีเทสต์แบบไม่เป็นอิสระต่อกัน (dependent T-test) ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 พบว่าของฟลูออไรด์ในน้ำลายของ 2 วิธี ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (t= 1.828, *p*= .127 ตามลำดับ)



ภาพที่ 3 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของฟลูออไรด์ในน้ำลายระหว่างการเคลือบฟันด้วยวิธีถาด (●) และวิธีทาบนตัวฟัน (◆) กราฟแทรกแสดงค่าเฉลี่ยอัตราการลดลงของความเข้มข้นของฟลูออไรด์เจลในช่วง 10 นาทีแรก จากกราฟทั้งสองพบว่าปริมาณของฟลูออไรด์ในน้ำลายจากวิธีทาบนตัวฟันมีค่ามากกว่าวิธีถาดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p*< .01)



ภาพที่ 4 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยอัตราการไหลของน้ำลายของการเคลือบฟลูออไรด์ด้วยวิธีถาด (●) และวิธีทาบนตัวฟัน (◆) อัตราการไหลของน้ำลายของการเคลือบฟลูออไรด์ทั้งสองวิธีไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p*> .05)

สรุปผลการวิจัย

การเคลือบฟลูออไรด์เจลด้วยวิธีการทาบนตัวฟันโดยใช้พู่กันเป็นทางเลือกใหม่ที่มีประสิทธิภาพสำหรับการเคลือบฟลูออไรด์เจลเฉพาะที่ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคฟันผุสูง ผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมการกลืนได้ และผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือเพราะเป็นวิธีที่ทาที่ฟันโดยตรงเป็นเวลา 1 นาที นอกจากนี้ยังประหยัดทรัพยากร ปลอดภัยเพราะลดเวลาและปริมาณในการใช้ฟลูออไรด์ สะดวกในการบริหารจัดการ และอุปกรณ์หาได้ง่าย เหมาะในการประยุกต์ใช้ในงานทันตกรรมชุมชนเพื่อส่งเสริมและป้องกันโรคฟันผุ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณนักวิทยาศาสตร์ประจำภาควิชาชีวเคมี และผู้ช่วยทันตแพทย์คลินิกทันตกรรมสำหรับเด็ก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ช่วยอำนวยความสะดวกในระหว่างทำวิจัย การศึกษานี้ได้รับการสนับสนุนทุนวิจัยจากคณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารอ้างอิง

Amaechi, B., Higham, S., & Edgar, W. (1999). Factors influencing the development of dental erosion in vitro: enamel type, temperature and exposure time. *Journal of oral rehabilitation, 26*(8), 624-630.

Attin, T., Wegehaupt, F., Gries, D., & Wiegand, A. (2007). The potential of deciduous and permanent bovine enamel as substitute for deciduous and permanent human enamel: erosion–abrasion experiments. *Journal of dentistry, 35*(10), 773-777.

Axelsson, S., Söder, B., Nordenram, G., Petersson, L., Dahlgren, H., Norlund, A., . . . Lagerlöf, F. (2004). Effect of combined caries-preventive methods: a systematic review of controlled clinical trials. *Acta odontologica Scandinavica, 62*(3), 163-169.

Castioni, N. V., Baehni, P. C., & Gurny, R. (1998). Current status in oral fluoride pharmacokinetics and implications for the prophylaxis against dental caries. *Eur J Pharm Biopharm, 45*(2), 101-111.

Featherstone, J., & Mellberg, J. (1981). Relative rates of progress of artificial carious lesions in bovine, ovine and human enamel. *Caries research, 15*(1), 109-114.

Hellwig, E., & Lennon, A. (2004). Systemic versus topical fluoride. *Caries research, 38*(3), 258-262.

Kula, K., Webb, E., & Kula, T. (1996). Effect of 1-and 4-minute treatments of topical fluorides on a composite resin. *Pediatric dentistry, 18*(1), 24-28.

Lagerweij, M., & Ten Cate, J. (2005). Acid susceptibility at various depths of pH-cycled enamel and dentine specimens. *Caries research, 40*(1), 33-37.

Lecompte, E. (1987). Clinical application of topical fluoride products-risks, benefits, and recommendations. *Journal of dental research, 66*(5), 1066-1071.

LeCompte, E., & Doyle, T. (1982). Oral fluoride retention following various topical application techniques in children. *Journal of Dental Research, 61*(12), 1397-1400.

Marinho, V. C., Worthington, H. V., Walsh, T., & Chong, L. Y. (2015). Fluoride gels for preventing dental caries in children and adolescents. *The Cochrane Library*.

Øgaard, B., Seppä, L., & Rolla, G. (1994). Professional topical fluoride applications—clinical efficacy and mechanism of action. *Advances in Dental Research, 8*(2), 190-201.

Ripa, L. (1990). An evaluation of the use of professional (operator-applied) topical fluorides. *Journal of Dental Research, 69*(2 suppl), 786-796.

Ripa, L. W. (1991). A Critique of Topical Fluoride Methods (Dentifrices, Mouthrinses, Operator-, and Self-applied Gels) in an Era of Decreased Caries and Increased Fluorosis Prevalence. *Journal of public health dentistry, 51*(1), 23-41.

Spak, C.-J., Sjöstedt, S., Eleborg, L., Veress, B., Perbeck, L., & Ekstrand, J. (1990). Studies of human gastric mucosa after application of 0.42% fluoride gel. *Journal of Dental Research, 69*(2), 426-429.

Stookey, G. K., Schemehorn, B. R., Drook, C., & Cheetham, B. (1986). The effect of rinsing with water immediately after a professional fluoride gel application on fluoride uptake in demineralized enamel: an in vivo study. *Pediatr Dent, 8*(3), 153-157.

Toumba, K., & Curzon, M. (2005). A clinical trial of a slow-releasing fluoride device in children. *Caries research, 39*(3), 195-200.

Whitford, G. M., Allmann, D., & Shahed, A. (1987). Topical fluorides: effects on physiologic and biochemical processes. *Journal of dental research, 66*(5), 1072-1078.

กองทันตสาธารณสุข กรมอนามัย. รายงายผลการสำรวจสภาวะสุขภาพช่องปากระดับประเทศครั้งที่ 7 ประเทศไทย พ.ศ. 2551-2555.

ธัญญา สิทธิเสฏฐพงศ์. การเปรียบเทียบปริมาณฟลูออไรด์ในผิวเคลือบฟันน้ำนม และปริมาณฟลูออไรด์ที่ตกค้างในเด็กอายุ 5-6ปี ภายหลังการเคลือบฟันด้วยฟลูออไรด์เจลเฉพาะที่ ชนิด1และ4นาที.