นวัตกรรมการย้อมคราบจุลินทรีย์ทางทันตกรรม

Innovations of plaque disclosing in dental care

ชื่อผู้เขียนบทความ

นางสาวศิรดา ชูเดช

นางสาวศิรินทิพย์ สิงห์สามารถ

อาจารย์ ภก.กิตติโชติ วรโชติกำจร

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

1. บทคัดย่อ

การกำจัดคราบจุลินทรีย์บนผิวฟัน เป็นหนึ่งในวัตถุประสงค์ของการดูแลสุขภาพช่องปาก เนื่องจากคราบจุลินทรีย์เป็นแหล่งสะสมเชื้อแบคทีเรียซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคปริทันต์โดยคราบจุลินทรีย์มีลักษณะโปร่งใสทำให้ไม่สามารถมองเห็นด้วยตาเปล่าจึงเป็นการยากที่จะกำจัดคราบจุลินทรีย์ออกได้หมดแต่เนื่องจากคราบจุลินทรีย์มีคุณสมบัติในการติดสีได้จึงมีการนำเอาสารสีต่างๆที่สามารถย้อมติดสีคราบจุลินทรีย์ได้มาใช้และมีการพัฒนาเป็นนวัตกรรมย้อมสีคราบจุลินทรีย์ในช่องปากในต่างประเทศได้มีการศึกษาและคิดค้นนวัตกรรมมากมายในการย้อมสีคราบจุลินทรีย์รวมถึงมีการวางขายทั่วไปในท้องตลาดขณะที่ในประเทศไทยนวัตกรรมการย้อมสีคราบจุลินทรีย์บนผิวฟันยังไม่เป็นที่นิยมหากแต่มีการใช้แค่เพียงสารละลายเออริโทรซินในทางทันตกรรมโดยทันตแพทย์การศึกษานี้ได้รวมเอานวัตกรรมย้อมสีคราบจุลินทรีย์ในช่องปากที่มีการคิดค้นและพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ไม่ว่าจะเป็นในรูปแบบเม็ด สารละลาย แผ่นแปะ เจล ยาสีฟันรวมไปถึงการนำแสงอัลตราไวโอเลตมาใช้ร่วมกับสีเรืองแสงดังนั้นการรู้จักและศึกษานวัตกรรมเหล่านี้ก่อให้เกิดแนวความคิดใหม่ๆเพื่อนำไปสู่การพัฒนาและนำเอานวัตกรรมมาใช้เป็นทางเลือกในการดูแลอนามัยช่องปากต่อไป

Abstract

Dental plaque, the causes of caries and other dental diseases, is transparent and not easily visible. Staining technique has been used to disclose plaque accumulates on the teeth surfaces and being as a visible aid for plaque removal together with normal brushing and flossing. At present, innovations about plaque detection have been developed and several products are available in the global market. In Thailand, only erythrosine solution has been used for plaque detection. This paper has summarized innovations of plaque detection from

various sources and it is anticipated that dental plaque detection products will be developed and used as alternative approaches for self-dental care in the future.

2. คำสำคัญ: Dental plaque, Disclosing agent, Innovations

3. บทความทางวิชาการฉบับเต็ม

3.1 วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบถึงกลไกในการตรวจคราบจุลินทรีย์บนผิวฟัน นวัตกรรมต่างๆในการย้อมคราบจุลินทรีย์ และการนำนวัตกรรรมเหล่านี้มาเป็นทางเลือกในการตรวจหาคราบจุลินทรีย์บนผิวฟันด้วยตนเอง
2. เพื่อให้ทราบถึงประโยชน์ของการตรวจหาคราบจุลินทรีย์อันเป็นเครื่องมือสำคัญที่ช่วยให้การแปรงฟันและการใช้ไหมขัดฟันมีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้น
3. เพื่อให้เกิดความตระหนักในการหันมาดูแลสุขภาพช่องปากมากขึ้น

3.2 เนื้อหา

คราบจุลินทรีย์

คราบจุลินทรีย์ หรือ Dental plaque (Collins 2008) คือคราบขาวออกเหลืองหรือสีครีมที่เกาะที่ฟัน หรือที่เรียกว่า ขี้ฟัน ต่อมามีเชื้อแบคทีเรียมาอาศัยและสร้างกรดมาทำลายฟันหากทิ้งไว้นานคราบเหล่านั้นจะเกาะติดแน่น ไม่สามารถเอาออกโดยการแปรงฟันหรือการใช้ไหมขัดฟันตามปกติ

การสร้างคราบจุลินทรีย์เริ่มจากการที่คราบน้ำลายเกาะบนผิวฟันจากนั้นจะมีแบคทีเรียมาเกาะที่คราบน้ำลายและมีการสร้างพอลิแซ็คคาไรด์เป็นสารเหนียวเพื่อให้แบคทีเรียมายึดเกาะเพิ่มขึ้นเกิดเป็นคราบจุลินทรีย์ใหม่เหนือเหงือก ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นแบคทีเรียชนิดกลมและชนิดแท่งแกรมบวก และส่วนน้อยเป็นชนิดกลมและชนิดแท่งแกรมลบ หากไม่มีการทำความสะอาดฟัน 2 วัน จะมีการแบ่งตัวของแบคทีเรียเดิมมาเกาะที่ผิวฟัน ในช่วงนี้คราบจุลินทรีย์ที่เจริญเต็มที่เหนือเหงือกจะมีปริมาณแบคทีเรียแกรมลบที่ไม่ใช้ออกซิเจนเพิ่มขึ้น หากไม่มีการกำจัดคราบจุลินทรีย์ที่ผิวฟัน ต่อไปขอบเหงือกจะอักเสบและบวม ตามด้วยการเกิดร่องเหงือกที่ลึกลง คราบจุลินทรีย์จะขยายลงไปใต้เหงือกและเจริญเติบโตเพิ่มในสิ่งแวดล้อมที่ปกป้องแบคทีเรีย ปกติการอักเสบของเหงือกจะไม่เกิดขึ้นจนกว่าแบคทีเรียส่วนใหญ่ในคราบจุลินทรีย์เหนือเหงือกที่เป็นแกรมบวกเปลี่ยนไปเป็นแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจนแกรมลบ กลุ่มแบคทีเรียใต้เหงือกซึ่งส่วนใหญ่เป็นแบคทีเรียแกรมลบที่ไม่ใช้ออกซิเจนจะตั้งถิ่นฐานอยู่ในร่องเหงือกประมาณ 3-12 สัปดาห์หลังการเริ่มเกิดคราบจุลินทรีย์เหนือเหงือก แบคทีเรียแกรมลบที่ไม่ใช้ออกซิเจนนี้เชื่อว่าอาจจะเป็นเชื้อจุลินทรีย์ส่วนใหญ่ที่เป็นสาเหตุของโรคปริทันต์ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมีการควบคุมและกำจัดคราบจุลินทรีย์เหนือเหงือกเพื่อป้องกันการลุกลามไปยังใต้เหงือก

คราบจุลินทรีย์เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคปริทันต์และเกิดโรคฟันผุ (เกศสุดา เงินประเสริฐศิริ 2538) เนื่องจากคราบจุลินทรีย์ไปเกาะอยู่ที่บริเวณผิวเคลือบฟันและผิวเคลือบรากฟัน เริ่มจากการมีไกลโคโปรตีน

น้ำลายมาเคลือบที่ผิวฟันเกิดเป็นคราบฟันซึ่งจะถูกดูดซับไว้ในผลึกไฮดรอกซีอะพาไทท์ทำให้ฟันธรรมชาติมีคุณสมบัติทางเคมีและทางกายภาพเปลี่ยนแปลงไป รวมทั้งประจุไฟฟ้าที่ผิวฟันด้วย ในบริเวณที่ไม่มีคราบฟันจะไม่พบกลุ่มของแบคทีเรีย

โรคฟันผุมีกระบวนการที่ซับซ้อนและเกิดเฉพาะที่โดยมักพบบริเวณที่มีการสะสมของคราบจุลินทรีย์และไม่ถูกกำจัดออกไป เชื้อจุลินทรีย์บางชนิดที่พบในคราบจุลินทรีย์เป็นตัวสำคัญในกระบวนการเกิดโรคฟันผุ ได้แก่ กลุ่ม **mutans streptococci** เช่น สเตร็ปโตค็อกคัสซอบรินัส (***Streptococcus sobrinus*** หรือ ***S.sobrinus***) นอกจากนี้ยังมี แลกโตบาซิลลัส,แอคติโนมัยสีท, **non-mutans streptococci** และยีสต์ ความรุนแรงของเชื้อจุลินทรีย์จะสัมพันธ์กับความสามารถในการสร้างกรดต่อเนื่องที่ **pH** ต่ำๆ ทำให้ฟันสูญเสียแร่ธาตุโดยเมื่อมีการใช้คาร์โบไฮเดรตจากอาหารจนหมด เชื้อจุลินทรีย์จะสามารถสร้างและใช้พอลิแซ็กคาไรด์นอกเซลล์และในเซลล์มาสร้างกรด การสร้างกลูแคนซึ่งไม่ละลายน้ำจะช่วยในการเกาะของ **mutans streptococci** ที่คราบจุลินทรีย์และปรับเปลี่ยนการซึมผ่านของคราบจุลินทรีย์ทำให้ซับสเตรตอาหารซึมเข้าสู่ชั้นลึกลงไปของคราบจุลินทรีย์ที่ใกล้ผิวฟัน คุณสมบัติของ **mutans streptococci** ดังกล่าวนี้จึงมีบทบาทในการเกิดฟันผุมาก

สิ่งแวดล้อมของฟันแต่ละตำแหน่งจะมีอิทธิพลต่อส่วนประกอบของคราบจุลินทรีย์ การชะล้างของน้ำลายและความเข้มข้นของสารป้องกันฟันผุในน้ำลาย เช่น ความเข้มข้นฟลูออไรด์ จะแตกต่างกันไปในบริเวณต่างๆของช่องปากขึ้นกับอัตราการไหลของน้ำลาย ความใกล้กับรูเปิดท่อน้ำลาย และปัจจัยทางกายวิภาค หากฟันอยู่ใกล้รูเปิดท่อน้ำลาย จะมีการชะล้างมาก แต่จะมีความเข้มข้นของฟลูออไรด์ ในน้ำลายบริเวณนั้นต่ำ

การควบคุมคราบจุลินทรีย์ (ชุติมา ไตรรัตน์วรกุล และคณะ 2554)

1.การควบคุมคราบจุลินทรีย์โดยวิธีกล เป็นการกำจัดคราบจุลินทรีย์ออกจากผิวฟันโดยวิธีกลมี 3 รูปแบบได้แก่

1.1 การแปรงฟัน ประกอบด้วยการใช้แปรงสีฟันธรรมดาและการใช้แปรงสีฟันไฟฟ้า

1.2 การใช้เส้นใยขัดฟัน (floss)

1.3 เครื่องช่วยกำจัดคราบจุลินทรีย์อื่นๆ เช่น เครื่องชะล้างช่องปาก (Oral irrigations), เครื่องมือขูดลิ้น (Tongue scraper) หรือผ้าก๊อซหรือผ้าชนิดพิเศษที่ใช้ทำความสะอาดเหงือกและฟันขึ้นใหม่ในทารก

2. การควบคุมคราบจุลินทรีย์โดยใช้วิธีทางเคมี

2.1 สารเคมีที่ใช้ควบคุมคราบจุลินทรีย์ด้วยกลไกการยับยั้งการเจริญของเชื้อ แบ่งได้ดังนี้

<u>กลุ่มที่ 1</u> สารประจุบวก (Cationic) ได้แก่

(1) บิสไบกวาไนด์ (Bisbiguanide)

(1.1) คลอร์เฮ็กซิดีน (Chlorhexidine)

(1.2) อะเล็กซิดีน (Alexidine)

(1.3) ออกเทนิดีน (Octenidine)

(2) สารประกอบควอเตอร์นารีแอมโมเนียม (Quaternary ammonium compounds)

(2.1) เซ็ตทิลไพริดิเนียมคลอไรด์ (Cetylpyridinium Chloride หรือ CPC)

(2.2) เบ็นซีโทเนียม (Benzethonium)

(2.3) โดมิเฟนโบรไมด์ (Domiphen bromide)

(3) เกลือโลหะหนัก หรือ ไอออนโลหะหนัก (Heavy metal salts)

(3.1) ทองแดง

(3.2) ดีบุก

(3.3) สังกะสี

(4) ไพริมิดีนส์ (Pyrimidines)

(4.1) เฮ็กซีทิดีน (Hexetidine)

(5) สารสกัดสมุนไพร (Herbal extract)

(5.1) แซงกวีนารีน (Sanguinarine)

กลุ่มที่ 2 สารประจุลบ (Anionic)

(1) โซเดียมลอริลซัลเฟต (Sodium Lauryl Sulfate)

กลุ่มที่ 3 สารชนิดไม่มีประจุ (Nonionic)

(1) ฟีโนลิกรีเล็ตเต็ดเอสเซนเชียลออยส์ (Phenolic related essential oils) - Listerine®

(2) โพลีฟีนอล (Polyphenol) – ไตรโคลซาน (Triclosan)

(3) ไทมอล (Thymol) - Cervitec®

(4) 4-เฮ็กซิลรีซอรซินอล (4-Hexyl resorsinol)

(5) 2-ฟีนิลฟีนอล (2–Phenylphenol)

กลุ่มที่ 4 สารประกอบที่ใช้ร่วมกัน

(1) การรวมไอออนโลหะหนัก เช่น ไอออนสังกะสี และคลอร์เฮ็กซิดีน โซเดียมลอริลซัลเฟต

กลุ่มที่ 5 สารออกซิจีเนตติง (Oxygenating agent)

(1) เพอร์ออกไซด์ (peroxide)

กลุ่มที่ 6 สารอื่น ๆ

(1) โพวิโดนไอโอดีน (Povidone iodine)

(2) โซเดียมเบ็นโซเอต (sodium benzoate)

2.2 สารช่วยทำให้เห็นคราบจุลินทรีย์ (Plaque disclosing agent) มีกลไกในการช่วยให้เห็นคราบจุลินทรีย์ดังนี้

(1) Plaque Staining Groups

(2) Plaque Non-staining Groups หรือ Plaque Light Groups

1. Plaque Staining Groups

Plaque Staining Groups เป็นการตรวจคราบจุลินทรีย์โดยใช้สีย้อม กลไกการเปลี่ยนสีของคราบจุลินทรีย์เกิดจากอันตรกิริยาระหว่างคราบจุลินทรีย์และสารสี โดยจะเกิดจากความมีขั้วที่แตกต่างกันระหว่างส่วนประกอบของคราบจุลินทรีย์และสีย้อม โดยอนุภาคของสีจะจับกับคราบจุลินทรีย์โดยอาศัยแรง electrostatic interaction (proteins) และแรง hydrogen bonds (polysaccharides)

Plaque staining กลุ่ม 1: Monotone Staining

เป็นการใช้สีย้อมสีเดียวในการช่วยหาตำแหน่งคราบจุลินทรีย์ซึ่งเป็นการใช้โดยทั่วไปทางทันตกรรม โดยสีที่ใช้แรกเริ่มมีการนำสารละลายไอโอดีนมาใช้ย้อมติดสีคราบจุลินทรีย์เพื่อกระตุ้นให้ผู้ป่วยเห็นและสามารถกำจัดสิ่งสะสมบนผิวฟันได้ดี โดยสีของไอโอดีนมีข้อดีคือราคาถูกและมีการนำมาใช้ในการถ่ายภาพทางทันตกรรมในคลินิกหรือ clinical photography แต่ข้อเสียของไอโอดีนคือมีรายงานการแพ้และมีรสชาติที่ไม่ดี นอกจากนี้ยังมีการนำสีของเมอร์โบรมิน (merbromin) และนิวทรอลเรด (neutral red) มาใช้ แต่พบว่า merbromin มีรสชาติและการติดสีที่ไม่ดี นอกจากนี้ยังมีความยุ่งยากในการกำจัดออกจากช่องปาก ส่วนนิวทรอลเรด (neutral red) นั้นหลังจากการใช้พบว่าผู้ป่วยมีปัสสาวะสีแดง เนื่องจากมีการกลืนกินและมีการขับถ่ายออกทางไตจึงเลิกใช้สารทั้งสองไป ต่อมามีการแนะนำให้ใช้ FD&C Red No.3 หรือ erythrosine ซึ่งเป็นสีที่ได้รับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเพื่อใช้ในอาหาร ยาและเครื่องสำอางและเป็นสีที่นิยมในทางทันตกรรม (เกศสุดา เงินประเสริฐศิริ 2538) นอกจากนี้ยังมีสีผสมอาหารอื่นๆที่สามารถนำมาใช้ในการย้อมสีคราบจุลินทรีย์บนผิวฟัน เช่น D&C Red No.28, FD&C Blue No.1, FD&C Green No.3, FD&C Red No.40, FD&C Red No.22 แต่สีที่มีการพัฒนามาเป็นผลิตภัณฑ์ทางการค้าจะได้แก่สี FD&C Red No.3 หรือ erythrosine, D&C Red No.28 หรือ Phloxine B และ FD&C Blue No.1 หรือ Briliant blue (Datta et al, 2017)

1. สีสังเคราะห์ที่มีการใช้ทั่วไป

1.1 FD&C Red No.3 หรือ erythrosine เป็นสีที่มีการนิยมใช้อย่างแพร่หลายในการย้อมสีคราบจุลินทรีย์ โดยในประเทศไทยมีเพียงการใช้สีแดงจากเออริโทรซีน ในการย้อมสีคราบจุลินทรีย์โดยมีเพียงการใช้ในรูปแบบสารละลายเท่านั้นและส่วนมากเป็นการใช้ในคลินิกทันตกรรมไม่ได้มีใช้ทั่วไป แต่ในปัจจุบันในหลายๆประเทศได้มีการพัฒนานวัตกรรมสีย้อมคราบจุลินทรีย์จากเออริโทรซีน ออกมาหลายรูปแบบทั้งที่มีวางขายในท้องตลาดแล้วหรือกำลังอยู่ในระหว่างการศึกษา ดังนี้

1.1.1 นวัตกรรมสีย้อมคราบจุลินทรีย์จากเออริโทรซีนทางการค้า มีรูปแบบต่างๆดังนี้

(1) รูปแบบสารละลาย มีผลิตภัณฑ์ทางการค้าได้แก่ Garnet® Disclosing Solution

(2) รูปแบบเจล มีผลิตภัณฑ์ทางการค้าได้แก่ PLAQUE Disclose Gel®

(3) รูปแบบยาเม็ด มีผลิตภัณฑ์ทางการค้าได้แก่ Endekay®, เม็ดสีย้อมคราบฟันขององค์การเภสัชกรรมเป็นต้น

1.1.2 นวัตกรรมสีย้อมคราบจุลินทรีย์จากเออริโทรซีนที่มีการจดสิทธิบัตรแต่ยังไม่มีขายในท้องตลาด ได้แก่ erythrosine aerosols (Perlitsh 1971) ซึ่งตัวอย่างสูตรตำรับมีส่วนประกอบคือ Erythrosine B Dye 1.5%, Deionized Water 11.5%, SDA 38A Solvent 52% และ Freon12 35%

1.1.3 นวัตกรรมสีย้อมคราบจุลินทรีย์เออริโทรซีนที่มีการศึกษาและวิจัย ได้แก่การศึกษาการใช้สีย้อมคราบจุลินทรีย์ในรูปแบบแผ่นแปะในช่องปาก ในปี 2017 (Tonglairoum et al, 2017) ในไทยเริ่มมีการสนใจศึกษาพัฒนาผลิตภัณฑ์ย้อมคราบจุลินทรีย์บนผิวฟัน จึงเกิดเป็นนวัตกรรมใหม่เกี่ยวกับสีย้อมเออริโทรซีนคือมีการศึกษาเครื่องมือย้อมคราบในรูปแบบของแผ่นแปะและมีการผสมสีย้อมเออริโทรซีนเข้าไปซึ่งงานวิจัยชิ้นนี้เป็นการศึกษาร่วมกันระหว่างมหาวิทยาลัยศิลปากรและมหาวิทยาลัยนเรศวร ทำการศึกษาเรื่อง

Erythrosine Incorporated Fast-Dissolving Patches เพื่อเป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการตรวจหาคราบจุลินทรีย์ในช่องปาก โดยในการศึกษานี้ได้นำเอาสารสีเออริโทรซีนใส่ลงไปในแผ่นไฟเบอร์ซึ่งทำมาจาก polyvinyl pyrrolidone/hydroxypropyl-β-cyclodextrin (PVP/HPβCD) โดยอาศัยกระบวนการอิเล็กโตรสปินนิง (electrospinning) และตรวจสอบลักษณะของแผ่นแปะไฟเบอร์ได้โดยอาศัย scanning electron microscope (SEM), Fourier transform infrared spectrophotometry (FT-IR), differential scanning calorimeter (DSC) และ powder X-ray diffractometry (PXRD)

วิธีในการเตรียมแผ่นแปะคือ ละลาย PVP ใน 70:20:10 ของ EtOH : Water : Benzyl alcohol เตรียมให้ได้เป็น 8%w/w หลังจากนั้นเติม HPβCD ลงไปในสารละลายพอลิเมอร์เพื่อช่วยลดคุณสมบัติที่ทำให้เกิดความชื้นของ PVP ตามด้วยการเติมสีย้อมเออริโทรซีนลงไป แล้วคนจนเออริโทรซีนผสมเข้ากันกับสารละลายพอลิเมอร์โดยอาศัยกระบวนการอิเล็กโตรสปินนิง ซึ่งการให้ศักย์ไฟฟ้าแรงสูงแก่สารละลายพอลิเมอร์ ผ่านเข็มโลหะที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางขนาดเล็ก ซึ่งระหว่างกระบวนการอิเล็กโตรสปินนิง จะเกิดการระเหยของตัวทำละลาย ทำให้สีย้อมเออริโทรซีนตรึงแน่นไปกับแผ่นไฟเบอร์

หลังจากนั้นทำการศึกษาเวลาที่ทำให้แผ่นแปะเปียกและเวลาการแตกตัวของแผ่นแปะ (Disintegration Time) รวมไปถึงการปลดปล่อยสีย้อมเออริโทรซีนออกจากแผ่นแปะ โดยในการศึกษาเวลาที่ทำให้แผ่นแปะเปียกพบว่าแผ่นแปะที่ไม่มีสารสีบรรจุอยู่จะเปียกอย่างสมบูรณ์และสูญเสียสีขาวของแผ่นแปะภายในเวลา 2 วินาที ในขณะที่ระยะเวลาที่ทำให้ 1%, 3% และ 6% ของ erythrosine loaded fiber patches เปียกอย่างสมบูรณ์จะใช้เวลา 1.67, 2.33 และ 2.67 วินาทีตามลำดับ และสำหรับการศึกษาเวลาที่ใช้ในการแตกตัวทำได้โดยการวางแผ่นแปะในแก้วที่มีน้ำลายเทียมปริมาณ 20 mL พบว่าแผ่นแปะทุกตัวอย่างมีการแตกตัวที่เร็วคือสามารถแตกตัวได้ภายในเวลาน้อยกว่า 1 วินาที ทั้งนี้ความสามารถในการเปียกและการแตกตัวที่ดีของแผ่นแปะนี้อาจเนื่องมาจากแผ่นแปะมีลักษณะที่มีรูพรุนมากซึ่งจะทำให้เกิดการซึมผ่านของน้ำลายเข้าไปยังแผ่นแปะได้อย่างรวดเร็ว

และสุดท้ายคือการศึกษาการปลดปล่อยยาออกจากแผ่นแปะพบว่า erythrosine loaded fiber patches มีการปลดปล่อยยาออกมาอย่างรวดเร็วและมีการปลดปล่อยสีย้อมเออริโทรซีนจากแผ่นแปะออกมามากกว่า 85% ในเวลาเพียงแค่ 15 วินาที

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังเป็นเพียงการศึกษาใน in vitro เท่านั้น ดังนั้นจึงอาจต้องมีการศึกษาประสิทธิภาพในการศึกษาแบบ in vivo ต่อไป

2. สีสังเคราะห์อื่นๆ

เนื่องจากสีย้อมเออริโทรซีนเป็นสีที่เกิดการติดสีแบบไม่เฉพาะเจาะจงคือจะติดสีที่ริมฝีปาก เหงือกและลิ้นตลอดจนภาชนะและอุปกรณ์ต่างๆ ซึ่งค่อนข้างยุ่งยากในการทำความสะอาด จึงได้มีการคิดค้นพัฒนาสีอื่นๆ มาใช้เป็นทางเลือกแทนสีย้อมเออริโทรซีนเพื่อให้ย้อมติดสีแบบจำเพาะเจาะจงและทำความสะอาดออกจากผิวฟันและช่องปากได้ง่าย

2.1 D & C Red No. 28 หรือ Phloxine B เป็นอีกหนึ่งสีสังเคราะห์ที่มีการพัฒนามาเป็นผลิตภัณฑ์ย้อมคราบจุลินทรีย์ที่มีวางขายในท้องตลาดในรูปแบบต่างๆ ได้แก่

(1) รูปแบบสารละลาย มีผลิตภัณฑ์ทางการค้าได้แก่ Red Cote® Liquid, Trace® Disclosing Solution
(2) รูปแบบยาเม็ด มีผลิตภัณฑ์ทางการค้าได้แก่ Red Cote® Tablets ซึ่งนอกจากจะมีการใช้สี D&C Red No. 28 ยังมีการใช้สี FD&C Blue No.1 เป็นอีกหนึ่งส่วนประกอบด้วย

2.2 FD & C Blue No. 1 หรือ Brilliant Blue FCF
(1) รูปแบบน้ำยาบ้วนปาก มีผลิตภัณฑ์ทางการค้าได้แก่ Listerine®
(2) รูปแบบยาสีฟัน มีผลิตภัณฑ์ทางการค้าได้แก่ Plaque HD® ซึ่งมีสีย้อม 2 สีได้แก่สีจาก Annatto seed extract dye และ FD&C Blue No. 1

2.3 D&C Red No. 33 หรือ Acid Red 33 เป็นสีที่มีการศึกษาและจดสิทธิบัตร (Selwyn 1981) เพื่อเป็นอีกหนึ่งทางเลือกแทนสีแดงจากเออริโทรซีน เนื่องจาก D&C Red No. 33 เป็นสีที่มีรสชาติที่ดีกว่าและติดสีคราบจุลินทรีย์แบบจำเพาะมากกว่าเออริโทรซีนโดยมีการพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ในรูปแบบเม็ด มีส่วนประกอบในตำรับดังนี้ D&C Red33 37.5 mg, Peppermint oil 1.0 mg, Syloid244 1.0 mg, Sodium saccharin 0.6 mg, Sodium bicarbonate 28.0 mg, Mannitol USP granular 327.9 mg และ Calcium stearate 4.0 mg

2.4 FD&C Red No. 40 หรือ Allura red เป็นอีกหนึ่งสีที่มีการศึกษาและจดสิทธิบัตรโดยบริษัท Colgate-Palmolive Company (Skaggs et al, 1991) เพื่อเป็นอีกหนึ่งทางเลือกแทนสีแดงจากเออริโทรซีน โดยมีการศึกษาผลิตภัณฑ์ในหลายๆรูปแบบคือ น้ำยาบ้วนปาก, ยาสีฟัน, หมากฝรั่ง, ยาอมเม็ดแข็งและ แอโรซอล

ยกตัวอย่างสูตรตำรับยาสีฟัน มีส่วนประกอบในตำรับคือ Deionized water 37.158%, Glycerine 25.000%, Silicon dioxide 21.500%, Tetrasodium pyrophosphate 6.000%, Synthetic silica 3.000%, Sodium lauryl sulfate 1.200%, Flavor 1.000%, Gantrez 1.000%, Sodium hydroxide 1.000%, Xanthan gum 1.000%, Sodium benzoate 0.500%, Titanium dioxide 0.500%, Sodium saccharin 0.242%, NaF 0.600% และ FD&C Red No.40 0.600%

2.5 Vitamin B12 หรือ Cyanobalamin มีการศึกษาและจดสิทธิบัตรการนำเอาสีแดงจาก vitamin B12 มาเป็นทางเลือกแทนสีแดงจากเออริโทรซีน โดยบริษัท Colgate-Palmolive Company (Simone et al, 1993) โดยมีประโยชน์ที่เหนือกว่าคือ ไม่มีกลิ่นและไม่มีรสชาติ, มีความปลอดภัยในการใช้ในช่องปาก ย้อมเฉพาะคราบจุลินทรีย์และสามารถกำจัดสีตกค้างบนผิวฟันหลังจากการย้อมสีได้โดยง่าย โดยรูปแบบที่มีการศึกษาและจดสิทธิบัตรได้แก่รูปแบบเจลและน้ำยาบ้วนปาก

ยกตัวอย่างสูตรตำรับน้ำยาบ้วนปาก มีส่วนประกอบในตำรับคือ Water 92.87%, Gantrez S-97 5.95%, Vitamin B12 1.00% และ Flavor 0.18%

3. สีย้อมคราบจุลินทรีย์จากธรรมชาติ

นอกจากนี้บริษัท Colgate-Palmolive Company ได้ศึกษาและจดสิทธิบัตรการใช้สีแดงจาก sugar beets root (Gaffar 1984) เพื่อนำมาใช้เป็นสีย้อมคราบจุลินทรีย์บนผิวฟันและพัฒนาให้อยู่ในรูปแบบต่างๆไม่

ว่าจะเป็น tablets, solutions เป็นต้น ซึ่งสารสีของ sugar beets จะอยู่ในกลุ่มที่ชื่อว่า betalaines มีโครงสร้างเป็น quaternary ammonium amino acids โดยสีที่สกัดออกมาจาก beet juice จะมีชื่อว่า Color-Treme R-111 และ R-333 ที่จะให้สารสีสีชมพูเข้มถึงแดง โดยข้อดีของสีดังกล่าวนี้คือจะไม่ย้อมสีบริเวณเหงือกและสามารถล้างออกได้ง่าย นอกจากนี้ยังมีรสชาติที่ดีกว่าการใช้สีสังเคราะห์ซึ่งมีการพัฒนาออกมาในหลายรูปแบบคือรูปแบบยาเม็ดและรูปแบบสารละลาย

ตัวอย่างสูตรตำรับยาเม็ดมีส่วนประกอบคือ Mannitol U.S.P. 110.00 mg, Sorbitol U.S.P. 235.73 mg , Polyvinylpyrrolidone 12.00 mg , Magnesium stearate 4.50 mg, Red vegetable dye powder (Color-Treme R-333) 7.40 mg, Strawberry Flavor 0.37 mg

Plaque staining กลุ่ม 2: Two-tone Staining

Block, Lobene และ Derdivanis (1977) ได้มีการทดลองใช้สีสองสีในการตรวจสอบคราบจุลินทรีย์ โดยใช้ FD&C Red No. 3 และ FD&C Blue No. 1, FD&C Red No. 3 และ FD&C Green No. 3, FD&C Red No. 3 และ Hercules Green Shade 3 พบว่ามีการติดสีคราบตรงกลางเป็นสีน้ำเงิน ส่วนบริเวณขอบรอบนอกเป็นสีแดง ซึ่งสีน้ำเงินจะติดสีคราบจุลินทรีย์ที่มีอายุนานกว่าสีแดง และการติดสีทั้งสองขึ้นกับความหนาคราบจุลินทรีย์ สีสองสีนี้ใช้หลักการของการแพร่ โดยสีเขียวที่ละลายน้ำได้ง่ายกว่าสีแดงทำให้บริเวณขอบรอบนอกซึ่งมีความบางของคราบจุลินทรีย์มากกว่าส่วนตรงกลางคงเหลือแต่สีแดง ส่วนคราบที่หนากว่าจะติดสีเขียวหรือน้ำเงิน

1. นวัตกรรมสีย้อมคราบจุลินทรีย์แบบ two-tone ทางการค้ามีรูปแบบต่างๆดังนี้

(1) รูปแบบสารละลาย มีผลิตภัณฑ์ทางการค้าได้แก่ Plaque2Tone® และ PlaqSearch®

(2) รูปแบบยาเม็ด มีผลิตภัณฑ์ทางการค้าได้แก่ 2TONE® และ PlaqSearch®

(3) รูปแบบ Swab มีผลิตภัณฑ์ทางการค้าได้แก่ HurriView II® Plaque Disclosing Snap-n-Go™ Swabs

(4) รูปแบบเพลเล็ท มีผลิตภัณฑ์ทางการค้าได้แก่ Rondell® Disclosing Pellets

2. นวัตกรรมสีย้อมคราบจุลินทรีย์แบบ two-tone ที่มีการจดสิทธิบัตรแต่ยังไม่วางขายในท้องตลาดมีการศึกษาในรูปแบบต่างๆ (Block et al, 1977) ได้แก่ Lozenges, Fluid Preparations และ Chewable Tablets หรือ Wafers

ยกตัวอย่างสูตรตำรับ Lozenges มีส่วนประกอบต่างๆคือ Corn syrup solids spray dried 0.880g, Flavoring oils spray dried with modified starch 0.050 g , Calcium stearate 0.010 g, FD&C Red No.3 0.020 g, Hercules Green Shade 3 0.040 g

Plaque staining กลุ่ม 3: Three-tone Staining

มีกลไกเกี่ยวข้องกับหลักการของ pH selective response ทำให้ได้สีย้อมบนผิวฟัน 3 สีที่แตกต่างกัน (Datta et al, 2017) ได้แก่ สีแดง สีน้ำเงินและสีฟ้าสว่าง โดยใช้สีย้อมแค่ 2 สีคือสีแดงและสีน้ำเงินเช่นเดียวกับ Two-tone Staining โดยสีย้อมดังกล่าวจะรวมเข้ากับน้ำตาลกลูโคสเพื่อใช้ในการตรวจสอบอายุของคราบจุลินทรีย์และเพื่อให้แบคทีเรียสร้างกรด ซึ่งหากเป็นคราบจุลินทรีย์ที่เป็นคราบใหม่จะทำให้สารสีสีน้ำเงินถูกล้างออกไปโดยง่าย ดังนั้นในส่วนที่เป็นคราบจุลินทรีย์ที่ใหม่จะย้อมเห็นเป็นสีชมพู/แดง แต่ในกรณีที่เป็นคราบ

จุลินทรีย์เก่าหรือเป็นคราบที่เกิดมานานกว่า 48 ชั่วโมง แผ่น biofilm จะเกิดการหนาตัวมากยิ่งขึ้นจะทำให้ทั้งสีน้ำเงินและสีแดงเข้าไปอยู่ในโครงสร้างคราบจุลินทรีย์จึงทำให้มองเห็นคราบจุลินทรีย์เก่านี้เป็นสีน้ำเงิน/ม่วง แต่ในคราบจุลินทรีย์ที่มีความเสี่ยงสูง (extra high risk plaque) น้ำตาลซูโครส ซึ่งเป็นส่วนประกอบใน three tone plaque disclosing gel จะถูก metabolized กลายเป็นกรดน้ำตาลและทำให้ pH ของคราบจุลินทรีย์ต่ำกว่า 4.5 เป็นเหตุให้สารสีสีแดงหายไปและให้เรามองเห็นคราบจุลินทรีย์แบบ extra high risk นี้เป็นสีฟ้าสว่าง โดยมีผลิตภัณฑ์ทางการค้าแค่ตัวเดียวได้แก่ Tri plaque ID Gel®

นอกจากนวัตกรรมต่างๆที่กล่าวมา ยังมีอีกหนึ่งนวัตกรรมซึ่งเป็นการพัฒนาสูตรตำรับที่สามารถย้อมและลบคราบจุลินทรีย์ได้ในเวลาเดียวกัน เพื่อลดปัญหาของสีย้อมที่ทำความสะอาดได้ยากจึงเกิดความไม่สะดวกในการใช้งาน เนื่องจากสีย้อมคราบจุลินทรีย์ในปัจจุบันแม้จะทำให้ย้อมเห็นคราบได้โดยง่ายหากแต่ยากที่จะใช้และทำความสะอาดเอาสีออก ดังนั้นจึงมีแนวคิดในการทำยาสีฟันที่จะทำให้คราบจุลินทรีย์ติดสีเพียงชั่วคราว (Wilkens 2006) ซึ่งทำยาสีฟันแยกเป็น 2 ส่วนโดยส่วนแรกจะเป็นยาสีฟันที่มีสีย้อมคราบจุลินทรีย์เป็นองค์ประกอบและอีกส่วนจะเป็นยาสีฟันที่มีตัวชะล้างสี (decolorizing agent) เป็นองค์ประกอบ โดยทั้งสองส่วนจะถูกนำมาใช้ร่วมกันเมื่อต้องการตรวจหาตำแหน่งคราบจุลินทรีย์และทำความสะอาดฟันโดยใช้หลักการ pH-dependent color กล่าวคือสีย้อมคราบจุลินทรีย์จะแสดงสีในสารละลายที่เป็นด่างแต่จะไม่มีสีในสารละลายที่เป็นกลางหรือกรด นั่นคือกระบวนการหายไปของสีจะขึ้นกับค่า pH โดยไม่จำเป็นต้องเติมสารออกซิไดเซอร์ (oxidizing agents) ลงไปในยาสีฟัน ซึ่งยาสีฟันจะประกอบด้วย 2 ส่วนโดยส่วนแรกจะมี phenolphthalein ที่ให้สารสีแดงทำหน้าที่เป็นสีย้อมคราบจุลินทรีย์ซึ่งจะมีการปรับ pH ให้เป็น 8.5 โดยใช้สารละลาย NaOH ในขณะที่อีกส่วนจะมีการปรับ pH เป็น 5 โดยใช้สารละลาย conc. H_3PO_4

2. Plaque Non-staining Groups หรือ Plaque Light Groups

ในต่างประเทศมีการพัฒนาโดยใช้กลไก Plaque Light ซึ่งเป็นการใช้สีเรืองแสง (Fluorescent Dyes) ร่วมกับการให้แหล่งกำเนิดแสงที่เหมาะสมในการตรวจสอบคราบจุลินทรีย์บนผิวฟันเพื่อลดปัญหาสีย้อมติดสีริมฝีปาก เหงือกและลิ้นค่อนข้างมากและทำความสะอาดได้ลำบาก จึงไม่เป็นที่พึงพอใจแก่ผู้ใช้ สีที่นิยมนำมาใช้ได้แก่ สีเรืองแสง (Fluorescent Dyes)

1. สีเรืองแสง (Fluorescent Dyes)

<u>คุณสมบัติของสี</u>

- ปริมาณของ Fluorescent Dyes ที่แนะนำคือ 0.01 - 2.0% โดยหากใช้มากกว่า 5% จะทำให้สูญเสียคุณสมบัติในการเรืองแสง
- เมื่อย้อมสีเรืองแสงบนผิวฟันแล้วกลั้วปากด้วยน้ำจะมองไม่เห็นสีในภาวะที่ไม่ถูกกระตุ้น
- จะมองเห็นการติดสีบริเวณคราบจุลินทรีย์เมื่อถูกกระตุ้นด้วยแหล่งกำเนิดแสงเหมาะสม

1.1 นวัตกรรมการย้อมคราบจุลินทรีย์โดยใช้สีเรืองแสง (Fluorescent Dyes) ทางการค้า ซึ่งสีที่ใช้ได้แก่ Sodium fluorescein โดย Fluorescein เป็นสารสีที่เมื่อถูกกระตุ้นด้วยแสงสีน้ำเงินจะเรืองแสงสีเหลือง-เขียวออกมาในช่วงความยาวคลื่น 500 nm โดยวิธีการย้อมจะเริ่มจากการกลั้ว สารละลายสีเรืองแสงให้ทั่วช่องปาก แล้วล้างออกด้วยน้ำ ต่อมาทดสอบบริเวณติดสีคราบจุลินทรีย์โดยการส่องแสงยูวี โดย

แสงยูวีจะทำให้เห็นคราบจุลินทรีย์เป็นสีเหลืองเรืองแสง โดยนวัตกรรมสีย้อมคราบจุลินทรีย์แบบ โดยใช้สีเรืองแสงในทางการค้ามีรูปแบบต่างๆดังนี้

(1) รูปแบบสารละลาย มีผลิตภัณฑ์ทางการค้าได้แก่ Plaque Spotta® และ Plaque Test®
(2) รูปแบบเพลเล็ท มีผลิตภัณฑ์ทางการค้าได้แก่ Plac-O-Tech™
(3) รูปแบบ Swabs มีผลิตภัณฑ์ทางการค้าได้แก่ GUM Plak-Check®

1.2 นวัตกรรมการย้อมคราบจุลินทรีย์โดยใช้สีเรืองแสง (Fluorescent Dyes) ที่มีการจดสิทธิบัตรแต่ยังไม่มีวางขายในท้องตลาด (Brilliant 1967) มีการพัฒนาสีเรืองแสงอื่นๆเพื่อนำมาใช้ย้อมคราบจุลินทรีย์บนผิวฟันนอกเหนือจาก Sodium fluorescein ได้แก่ Fluorescent FD&C Red #3, Fluorescent D&C Red #19 dye, Fluorescent D&C Red #22 และ Fluorescent D&C Green #8 เป็นต้น

ตัวอย่างสูตรตำรับยาสีฟันที่ใช้สีเรืองแสง มีส่วนประกอบต่างๆคือ Insoluble sodium metaphosphate 26.60%, Dicalcium phosphate 26.60%, Gum 1.40%, Flavoring matter 1.60%, Purified sodium lauryl sulfate 1.10%, Glycerol (40.7%) & water (1.0%) 41.70%, Fluorescent D&C Green #8 1.00%

2. Plaque Disclosing Tools

โดยปกติแล้วการแปรงฟันเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพในการดูแลช่องปากโดยการกำจัดคราบจุลินทรีย์ แต่เป็นเรื่องยากสำหรับผู้ใช้ที่จะรู้ว่าได้กำจัดคราบจุลินทรีย์ในช่องปากให้หมดไปจริงหรือไม่ บางครั้งจึงจำเป็นต้องอาศัยผลิตภัณฑ์ที่ดูแลช่องปากเป็นพิเศษหรือตรวจสอบโดยทันตแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

จากการศึกษาของมหาวิทยาลัย Keio ประเทศญี่ปุ่นได้มีการพัฒนานวัตกรรมที่เรียกว่า LumiO (Yoshitani 2016) ซึ่งเป็นแปรงสีฟันที่ช่วยตรวจหาคราบจุลินทรีย์หรือเรียกว่า A Plaque-aware Toothbrush โดย LumiO เป็นแปรงสีฟันที่มีการฝัง blue-violet light intraoral camera ในส่วนหัวของแปรงสีฟัน โดย LumiO จะ หาตำแหน่งคราบจุลินทรีย์โดยใช้วิธีที่เรียกว่า Quantitative Light-induced Fluorescence (QLF) ซึ่งจะให้แสงสีน้ำเงินปล่อยไปยังผิวฟันและเกิดการกระเจิงของแสง โดย QLF จะตรวจจับแสงฟลูออเรสเซนส์ แล้วแปลงผลโดยไมโครคอมพิวเตอร์ทำให้เห็นบริเวณที่มีคราบจุลินทรีย์เป็นสีชมพู กล่าวคือคราบจุลินทรีย์จะเรืองแสงเป็นสีแดงชมพูออกมาโดยอาศัยคุณสมบัติทางกายภาพของคราบจุลินทรีย์ที่จะมีการเมทาบอลิซึม ของแบคทีเรียได้ผลิตผลพลอยได้เป็น porphyrins ซึ่งเป็นตัวที่เรืองแสงสีแดงชมพูออกมา

วิธีในการใช้นวัตกรรมสีย้อมคราบจุลินทรีย์ในรูปแบบต่างๆ (Datta et al,2017)

1. สีย้อมคราบจุลินทรีย์ในรูปแบบสารละลาย การใช้สีย้อมคราบจุลินทรีย์ในรูปแบบสารละลายทำได้โดยการใช้สำลีก้อนเล็กๆ หรือไม้พันสำลี ชุบน้ำยาย้อมสีฟัน กะปริมาณพอสมควรแตะเบา ๆบริเวณคอฟัน ทุกซี่ ทุกด้าน โดยเริ่มจากฟันบนด้านนอกก่อนด้านในและตามด้วยด้านบดเคี้ยว ต่อจากนั้นจึงย้อมสีในฟันล่างซึ่งการย้อมสีในฟันล่าง ทำโดยเริ่มจากฟันล่างด้านนอกก่อนด้านในและตามด้วยด้านบดเคี้ยว เช่นเดียวกับฟันบน หลังจากนั้น

บ้วนน้ำออก 1 ครั้ง น้ำยาย้อมสีฟันจะแทรกซึมเข้ารวมกับคราบจุลินทรีย์ และหินน้ำลาย มองเห็นเป็นสีติดอยู่ รวมทั้งบริเวณฟันผุจะเห็นเป็นสีชมพูเข้ม ต่างจากบริเวณผิวฟันที่เรียบสะอาดชัดเจน ซึ่งเราสามารถตรวจดูการติดสีในตำแหน่งต่าง ๆ ด้วยตัวเอง

2. สีย้อมคราบจุลินทรีย์ในรูปแบบน้ำยาบ้วนปาก หยดสีย้อมคราบจุลินทรีย์ในปริมาณ 2-3 หยดลงในแก้ว หลังจากนั้นเติมน้ำเปล่าลงไปเจือจางในปริมาณที่เหมาะสม กลั้วให้ทั่วในช่องปาก

3. สีย้อมคราบจุลินทรีย์ในรูปแบบเม็ด เคี้ยวเม็ดสีในช่องปากเป็นเวลาประมาณ 30 – 60 วินาที และบ้วนปากด้วยน้ำสังเกตการติดสีคราบจุลินทรีย์

3.3 บทสรุป

การตรวจหาคราบจุลินทรีย์เป็นวิธีที่มีความสำคัญในการช่วยเสริมประสิทธิภาพของผู้ป่วยในการดูแลสุขภาพช่องปากให้ดีขึ้น ซึ่งในปัจจุบันการใช้นวัตกรรมเพื่อตรวจหาคราบจุลินทรีย์ของประเทศไทยยังไม่เป็นนิยมมากนัก โดยมีการใช้เพียงสารละลายเออริโทรซีนโดยทันตแพทย์เท่านั้น ขณะที่ในต่างประเทศมีการศึกษาและพัฒนานวัตกรรมช่วยตรวจหาคราบจุลินทรีย์บนผิวฟันและมีการใช้อย่างแพร่หลายผ่าน 2 กลไกคือ plaque staining method และ plaque non-staining method โดยมีการพัฒนาให้อยู่ในหลายรูปแบบไม่ว่าจะเป็นในรูปแบบเม็ด, สารละลาย, เพลเล็ท, แผ่นแปะ, เจลและยาสีฟัน

สำหรับการใช้วิธี plaque staining method ในการตรวจหาคราบจุลินทรีย์มีข้อดีเนื่องจากเป็นวิธีที่ราคาถูก หาง่าย รสชาติค่อนข้างเป็นที่ยอมรับแก่ผู้ใช้และสังเกตเห็นการติดสีคราบได้ง่ายหากแต่จะมีการติดสีไม่จำเพาะทำให้มีการติดสีบริเวณริมฝีปาก เหงือก ลิ้นค่อนข้างมากและทำความสะอาดออกได้ลำบาก ส่วน plaque light method จะมีข้อดีที่ไม่ทำให้เกิดการติดสีในช่องปากจึงลดสารเคมีตกค้าง นอกจากนี้ยังกำจัดสีออกได้ง่าย แต่วิธีนี้มีข้อเสียคือราคาแพงและแสง UV ที่ใช้อาจทำให้ระคายเคืองตาได้

การรู้จักและศึกษานวัตกรรมเหล่านี้จะก่อให้เกิดแนวความคิดใหม่เพื่อนำไปสู่การพัฒนาและนำเอานวัตกรรมมาใช้เป็นทางเลือกในการดูแลอนามัยช่องปากต่อไป

3.4 เอกสารอ้างอิง

ภาษาไทย

(1) เกศสุดา เงินประเสริฐศิริ. 2538. การใช้ปองโซ 4 อาร์เป็นสารย้อมติดสีคราบจุลินทรีย์. วิทยานิพนธ์วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต ภาควิชาปริทันตวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

(2) ชุติมา ไตรรัตน์วรกุล, วัชราภรณ์ ทัศจันทร์, ทิพวรรณ ธราภิวัฒนานนท์, ธนนันท์ เพ็ชรวิจิตร. 2554. ทันตกรรมป้องกันในเด็กและวัยรุ่น. พิมพ์ครั้งที่ 4, กรุงเทพมหานคร: เบสท์ บุ๊คส์ ออนไลน์ จำกัด.

ภาษาอังกฤษ

Block PL, Derdivanis JP, inventor. Dental plaque disclosing agent. US patent 4,064,229. Dec. 20, 1977

Brilliant H, inventor; Brilliant Herbert assignee. Use of fluorescent dyes in dental diagnostic methods. US patent 3309274A. Mar 14, 1967.

Collins FM. Biofilm Formation, Identifcation and Removal. ADTS[Internet]; 2008 [cited 2018 Feb 10]. Available from: https://www.dentalacademyofce.com/courses/1419/pdf/biofilmformation.pdf

Datta D, Kumar R, Narayanan A. Disclosing solutions used in dentistry. WJPR. 2017;6(6): 1648-56.

Gaffar M. Natural dye indicator for dental plaque. US patent 4,431,628. Feb. 14, 1984.

Jayanthi M, Shilpapriya M, Reddy VN, Elangovan A, Sakthivel R, Vijayakumar P. Efficacy of three-tone disclosing agent as an adjunct in caries risk assessment. Contemp Clin Dent. 2015;6(3):358-63.

Perlitsh MJ, inventor. Plaque-disclosing composition and package system. US patent 3,624,219. Nov 30, 1971.

Selwyn SL, inventor. Method of disclosing dental Plague with D and C red 33. US patent 4,302,439. Nov 24, 1981.

Simone AJ, Polefka TG, inventor. Composition for disclosing dental plaque. US patent 5,190,743. Mar 2, 1993.

Skaggs JM, Dickson RE, Bowers JH, Tavss EA. Plaque disclosing compositions. US patent 4,992,256. Feb 12, 1991.

Tonglairoum P, Rojanarata T, Ngawhirunpat T, Akkaramongkolporn P, Kaomongkolgit R, Opanasopit P. Erythrosine incorporated fast-dissolving patches for dental plaque disclosing. HRPUB. 2017;5(1):12-9.

Volgenant CMC, Fernandez Y, Mostajo M, Rosema NAM, van der Weijden FA, Ten Cate JM, van der Veen MH. Comparison of red autofluorescing plaque and disclosed plaque-a cross-sectional study. Clin Oral Investig. 2016;20(9):2551-8.

Wilkens H, inventor. Dental toothpaste, solution, tablet and system with plaque color indicator and integrated decolorizing compound. US patent 20060115435A1. Jun 1, 2006.

Yoshitani T, Ogata M, Yatani K. LumiO: A Plaque-aware toothbrush. UbiComp [Internet]; 2016 [cited 2018 Feb 9]. Available from: http://iis-lab.org/paper/ubicomp2016.pdf.