# กลไกการดูดซึมฟลูออไรด์ในลำไส้เล็ก:กระบวนการไม่พึ่งพิงความเป็นกรดด่าง

*จีรศักดิ์ นพคุณ**

***บทคัดย่อ***

*กลไกการดูดซึมฟลูออไรด์ผ่านผิวเซลล์ได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวาง ซึ่งผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการดูดซึมในกระเพาะอาหาร ในกระพุ้งแก้ม และในกระเพาะปัสสาวะ เป็นกระบวนการที่พึ่งพิงสภาพความเป็นกรดด่าง จึงมีการเสนอสมมุติฐานว่าการขนส่งฟลูออไรด์ผ่านเซลล์เกิดขึ้นในรูปของไฮโดรเจนฟลูออไรด์มากกว่าในรูปของฟลูออไรด์ไอออน*

*การดูดซึมฟลูออไรด์เกิดขึ้นได้ในกระเพาะอาหารและเกิดขึ้นได้โดยส่วนมากตลอดลำไส้เล็ก ซึ่งแม้การขนส่งฟลูออไรด์ในเซลล์ของบางอวัยวะจะเกิดขึ้นในรูปแบบของไฮโดรเจนฟลูออไรด์เป็นหลักแต่เหตุการณ์เช่นนี้ไม่ได้เกิดขึ้นในลำไส้เล็ก*

*กลไกการดูดซึมฟลูออไรด์ผ่านเซลล์ผนังลำไส้เล็ก เป็นกระบวนการที่ไม่พึ่งพิงสภาพความเป็นกรดด่าง ทั้งนี้เนื่องจากการดูดซึมฟลูออไรด์ผ่านเซลล์ผนังลำไส้สามารถเกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็วถึงแม้ว่าในลำไส้เล็กจะมีสภาพความเป็นกรดด่างค่อนข้างสูง และเป็นการดูดซึมในรูปฟลูออไรด์ไอออนมากกว่าในรูปของไฮโดรเจนฟลูออไรด์ ซึ่งผลการศึกษานอกร่างกายในลำไส้ของหนูหรือสุนัขไม่พบอิทธิพลของการปรับสภาพความเป็นกรดด่างระหว่าง 6.5-8.2 ต่อการดูดซึมฟลูออไรด์ ทั้งๆที่มีความแตกต่างในปริมาณไฮโดรเจนฟลูออไรด์ประมาณ 500-1,000 เท่า*

*เซลล์ผนังลำไส้เล็กแต่ละเซลล์มีลักษณะการยึดติดกันไม่แน่นหนา ทำให้มีช่องด้านข้างเซลล์ ซึ่งเป็นช่องทางที่น้ำและสารขนาดเล็กรวมทั้งฟลูออไรด์สามารถขนส่งผ่านไปได้ ดังนั้นการดูดซึมฟลูออไรด์ผ่านเซลล์ผนังลำไส้เล็กจึงเกิดขึ้นในรูปของฟลูออไรด์ไอออนเป็นหลัก โดยการขนส่งร่วมไปกับน้ำผ่านทางช่องด้านข้างเซลล์*

***คำสำคัญ*** *การดูดซึม ; กระเพาะอาหาร; ช่องด้านข้างเซลล์; ฟลูออไรด์ ; ลำไส้เล็ก*

**อาจารย์ประจำ วิทยาลัยทันตแพทยศาสตร์นานาชาติ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์ แขวงสามเสนใน เขตพญาไท กรุงเทพมหานคร*

**บทนำ**

การดูดซึมและการเปลี่ยนแปลงทางเคมีของฟลูออไรด์ (fluoride absorption and metabolism) ในเซลล์แบคทีเรียและในร่างกายของสิ่งมีชีวิต ได้รับการศึกษาและวิจัยอย่างกว้างขวางเพิ่มมากขึ้นนับตั้งแต่มีการเติมฟลูออไรด์ลงในน้ำประปา ซึ่งจุดมุ่งหมายสำคัญของการเติมฟลูออไรด์ลงในน้ำประปา นั้น เพื่อการป้องกันการเกิดโรคฟันผุในประชากรที่ใช้น้ำประปาในชีวิตประจำวัน แต่ด้วยเหตุที่การได้รับฟลูออไรด์เข้าสู่ร่างกายมากเกินปริมาณที่เหมาะสม และได้รับติดต่อกันเป็นระยะเวลานานๆ ฟลูออไรด์อาจจะสามารถก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่ไม่เป็นประโยชน์ต่อสุขภาพของร่างกายได้ เช่น ภาวะ

ฟลูออไรด์มากเกินในกระดูกและฟัน เป็นต้น ดังนั้นจึงมีผู้ทำการศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับกลไกการดูดซึม การกระจาย การเก็บกัก การขับถ่าย ตลอดจนความเป็นพิษของฟลูออไรด์ที่เกิดขึ้นในสิ่งมีชีวิตอย่างกว้างขวาง

นักวิจัยได้ใช้กระบวนการวิจัยหลากหลายรูปแบบทั้งการทดลองนอกร่างกาย และการทดลองในร่างกายสิ่งมีชีวิต เพื่อการศึกษากลไกการดูดซึมฟลูออไรด์เข้าสู่เซลล์ และการดูดซึมฟลูออไรด์ในระบบกระเพาะอาหารและลำไส้เพื่อขนส่งเข้าสู่ระบบการไหลเวียนโลหิต และการขนส่งไปยังอวัยวะและเนื้อเยื่อในส่วนต่างๆของร่างกาย การดูดซึมฟลูออไรด์ผ่านชั้นเซลล์ของระบบกระเพาะอาหารและลำไส้เพื่อเข้าสู่หลอดเลือดนั้น เป็นที่ยอมรับโดยทั่วไปว่าเป็นการแพร่กระจายแบบไม่อาศัยพลังงาน (passive diffusion) [1-6] และมีรายงานวิจัยที่แสดงให้เห็นว่า ไม่มีการดูดซึมในรูปแบบที่ต้องใช้พลังงาน (active transport)[2-4,6] ในการขนส่งฟลูออไรด์ผ่านชั้นเซลล์ดูดซึมของระบบกระเพาะอาหารและลำไส้ หรือการดูดซึมฟลูออไรด์เข้าสู่เซลล์ของแบคทีเรีย

ฟลูออไรด์เมื่ออยู่ในสารละลายจะอยู่ในรูปแบบของฟลูออไรด์ไอออน (fluoride ion : $F^-$) และในรูปแบบของไฮโดรเจนฟลูออไรด์ (hydrogen fluoride : HF) โดยจะขึ้นอยู่กับสภาวะของระดับความเป็นกรดด่าง (pH) ของสารละลาย ซึ่งเมื่อสารละลายอยู่ในสภาวะที่เป็นกรดจะมีปริมาณความเข้มข้นของไฮโดรเจนฟลูออไรด์สูงกว่าปริมาณความเข้มข้นของฟลูออไรด์ไอออน มีรายงานผลการศึกษาที่แสดงข้อมูลให้เห็นว่า เมื่อฟลูออไรด์อยู่ในรูปแบบของไฮโดรเจนฟลูออไรด์จะสามารถขนส่งผ่านผิวเยื่อเซลล์ได้ดีกว่าเมื่ออยู่ในรูปแบบของฟลูออไรด์ไอออน [5,7-9] โดยมีข้อสันนิษฐานเบื้องต้นว่าเนื่องจากฟลูออไรด์ไอออนมีประจุลบ และเป็นไอออนที่มีโมเลกุลของน้ำล้อมรอบ (hydrated molecule) จึงทำให้มีขนาดโมเลกุลใหญ่กว่าโมเลกุลของไฮโดรเจนฟลูออไรด์ ทำให้ไม่สามารถแพร่กระจายผ่านผิวเยื่อเซลล์เข้าไปภายในเซลล์ได้ ซึ่งจากการทดลองโดยใช้ชั้นผิวเยื่อเซลล์สังเคราะห์ (synthetic lipid bilayer membranes) พบว่าสัดส่วนของความยินยอมของผิวเยื่อเซลล์ที่ให้สารแพร่กระจายผ่าน (membrane permeability)[10] ระหว่างไฮโดรเจนฟลูออไรด์และฟลูออไรด์ไอออนมีค่าเท่ากับ $10^6$ : 1

การขนส่งฟลูออไรด์ผ่านผิวเยื่อเซลล์ของแบคทีเรียและผ่านผิวเยื่อเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมได้รับการสันนิษฐานว่าเกิดขึ้นโดยการแพร่กระจายของไฮโดรเจนฟลูออไรด์ในกระบวนการที่พึ่งพิงและแปรผันตามสภาพความเป็นกรดด่าง (pH dependent process) ของสภาวะแวดล้อมในบริเวณที่เกิดการขนส่งฟลูออไรด์[5,7-9,11,12] Whitford และผู้ร่วมงาน[13-16] ได้ศึกษาการดูดซึมกลับ (reabsorption) ของฟลูออไรด์ผ่านเซลล์ของท่อไต (renal tubule) การดูดซึมของฟลูออไรด์ในกระเพาะปัสสาวะของหนู และการดูดซึมฟลูออไรด์ในกระเพาะอาหารของหนู ได้พบว่าการดูดซึมฟลูออไรด์เป็นกระบวนการที่

พึ่งพิงและแปรผันตามความเป็นกรดด่างด้วยเช่นกัน ดังนั้นจึงตั้งสมมุติฐานที่เรียกว่า “a pH-dependent event”[14,15] ที่เสนอว่าการดูดซึมฟลูออไรด์ผ่านผิวเยื่อเซลล์ในระบบต่างๆ ของร่างกาย เกิดขึ้นในรูปแบบของไฮโดรเจนฟลูออไรด์ในกระบวนการที่พึ่งพิงและแปรผันตามความเป็นกรดด่าง[14,15,17] อย่างไรก็ดีผลการทดลองเรื่องการดูดซึมฟลูออไรด์ในกระเพาะปัสสาวะหนูซึ่งเป็นรายงานเรื่องสำคัญที่ใช้เป็นข้อมูลในการตั้งสมมุติฐานในเรื่องนี้ได้พบว่าที่สภาวะความเป็นกรดด่างมากกว่า 5.5 นั้น การดูดซึมฟลูออไรด์เกิดขึ้นแบบไม่พึ่งพึงความเป็นกรดด่าง (pH-independent absorption)[15] แต่คณะผู้วิจัยไม่ได้มีการอธิบายเพิ่มเติมว่าการดูดซึมฟลูออไรด์ที่ไม่พึ่งพิงความเป็นกรดด่างนั้นเกิดจากฟลูออไรด์ในรูปแบบใด

ด้วยความเป็นเอกลักษณ์เฉพาะของฟลูออไรด์ที่เมื่ออยู่ในสารละลายจะสามารถเกิดได้เป็น 2 รูปแบบที่ผสมกันอยู่ในสารละลาย คือ ฟลูออไรด์ไอออนและ ไฮโดรเจนฟลูออไรด์ และที่สำคัญคือทั้ง 2 รูปแบบจะมีปริมาณความเข้มข้นที่แตกต่างกันเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงสภาพของค่าความเป็นกรดด่างของสารละลาย ประกอบกับทางเดินอาหารมีลักษณะทางกายวิภาคศาสตร์และสภาพแวดล้อมภายในที่มีความแตกต่างกันในแต่ละส่วน โดยเฉพาะอย่างยิ่งจะมีสภาพความเป็นกรดด่างที่แตกต่างกันเป็นอย่างมาก โดยกระเพาะอาหารจะมีสภาพแวดล้อมเป็นกรดแก่ และลำไส้เล็กจะมีสภาพแวดล้อมที่เป็นกลางค่อนไปทางเป็นด่างอ่อนๆ ดังนั้นสมมุติฐานการแพร่กระจายของไฮโดรเจนฟลูออไรด์ในกระบวนการที่พึ่งพิงและแปรผันตามความเป็นกรดด่าง จึงไม่สามารถใช้อธิบายกลไกการดูดซึมฟลูออไรด์ในลำไส้เล็กซึ่งมีสภาพแวดล้อมที่เป็นกลางค่อนไปทางเป็นด่างอ่อนๆ แต่มีอัตราการดูดซึมของฟลูออไรด์ที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว และมีการดูดซึมที่เกือบจะสมบูรณ์ ยกเว้นในกรณีที่ในสารละลายมีแคลเซียม อลูมิเนียม หรือแมกนีเซียมผสมอยู่ด้วย ซึ่งธาตุเหล่านี้สามารถรวมกับฟลูออไรด์เกิดเป็นสารประกอบที่ทำให้ไม่สามารถถูกดูดซึมผ่านชั้นเซลล์ดูดซึมของลำไส้เล็กได้[18,19]

จากการศึกษาการดูดซึมของฟลูออไรด์ผ่านเซลล์ผนังกระเพาะอาหารและลำไส้ของหนูขาว Nopakun และผู้ร่วมงาน[20-22] ได้พบว่าการดูดซึมฟลูออไรด์ในลำไส้เล็กเป็นการดูดซึมในรูปแบบของฟลูออไรด์ไอออนโดยการแพร่กระจายที่ไม่ได้พึ่งพิงและไม่แปรผันตามสภาวะความเป็นกรดด่างของสารละลายที่อยู่ในลำไส้ ซึ่ง Messer และ ผู้ร่วมงาน[23-25] ได้รายงานยืนยันด้วยผลการทดลองที่สอดคล้องกัน นอกจากนี้ Villa และผู้ร่วมงาน[26] ได้ข้อสรุปจากการทดลองที่ออกแบบการทดลองใกล้เคียงกัน และได้พบว่าลำไส้เล็กเป็นส่วนหลักของทางเดินอาหารที่มีการดูดซึมฟลูออไรด์มากที่สุด และเป็นการดูดซึมโดยการแพร่กระจาย โดยเฉพาะในสภาวะที่สัตว์ทดลองถูกอดอาหารก่อนการทดลองจะพบว่าการดูดซึมฟลูออไรด์จะเกิดขึ้นในกระเพาะอาหารน้อยมาก

การรายงานผลการศึกษาจำนวนมาก ที่เกี่ยวกับการดูดซึมของฟลูออไรด์ผ่านระบบกระเพาะอาหารและลำไส้ได้เริ่มต้นตั้งแต่กลางคริสต์ศตวรรษที่ 20[2] ต่อมาได้มีรายงานการวิจัยหลายเรื่องที่เสนอแนวความคิดว่ากลไกการดูดซึมกลับของฟลูออไรด์ผ่านเซลล์ของท่อไต กลไกการดูดซึมของฟลูออไรด์ในกระเพาะปัสสาวะของหนู และการดูดซึมฟลูออไรด์ในกระเพาะอาหารของหนูนั้น เป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นโดยการแพร่กระจายของไฮโดรเจนฟลูออไรด์ที่พึ่งพิงและแปรผันตามความเป็นกรดด่าง (pH-dependent event)[13-17] อย่างไรก็ดีได้มีการรายงานข้อมูลค่อนข้างชัดเจนที่เกี่ยวข้องกับกลไกพื้นฐานของการดูดซึมฟลูออไรด์ผ่านเซลล์ดูดซึมของผนังลำไส้เล็กในปลายคริสต์ศตวรรษที่ 20 ว่าเป็นการดูดซึมในรูปแบบการแพร่กระจายของฟลูออไรด์ไอออนที่ไม่พึ่งพิงและไม่แปรผันตามความเป็นกรดด่าง (pH-independent absorption) [20-27] ซึ่งรายงานผลการวิจัยที่เกี่ยวเรื่องนี้[20,24,25] ได้รับการอ้างถึงโดยไม่ได้มีการกล่าวถึงข้อมูลรายละเอียดของผลการวิจัยที่ชัดเจนในหนังสือในปี 1996[28] อย่างไรก็ดีในบทความปริทัศน์และหนังสือที่เกี่ยวข้องกับการเมแทบโบลิซึมของฟลูออไรด์ในปี 2011[29] และ 2015[30] ได้มีการอ้างอิงอย่างชัดเจนว่า กลไกพื้นฐานของการดูดซึมฟลูออไรด์ผ่านเซลล์บุผนังลำไส้เล็กเป็นการดูดซึมในรูปแบบการแพร่กระจายของฟลูออไรด์ไอออนที่ไม่พึ่งพิงและไม่แปรผันตามความเป็นกรดด่าง (pH-independent absorption)

บทความปริทัศน์ฉบับนี้ได้นำเสนอข้อมูลจากรายงานการวิจัยที่เกี่ยวกับการขนส่งฟลูออไรด์ผ่านผิวเยื่อเซลล์แบคทีเรีย การดูดซึมฟลูออไรด์ผ่านเซลล์ในกระเพาะอาหารและรายละเอียดของรายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับกลไกการดูดซึมฟลูออไรด์ผ่านเซลล์ในลำไส้เล็ก โดยการขนส่งฟลูออไรด์ผ่านผิวเยื่อเซลล์แบคทีเรียและการดูดซึมฟลูออไรด์ในกระเพาะอาหารจะเกิดขึ้นในรูปแบบของไฮโดรเจนฟลูออไรด์ ซึ่งจะเกี่ยวข้องกับกระบวนการพึ่งพิงและแปรผันตามความเป็นกรดด่าง ในขณะที่การดูดซึมฟลูออไรด์ผ่านเซลล์ของลำไส้เล็กจะเกิดขึ้นในรูปแบบของฟลูออไรด์ไอออน โดยกระบวนการที่ไม่พึ่งพิงและไม่แปรผันตามความเป็นกรดด่างของสารละลายในลำไส้

**กระบวนการทดลองในสัตว์ทดลอง**

การศึกษากลไกการดูดซึมฟลูออไรด์ผ่านเซลล์ของกระเพาะอาหารและลำไส้ส่วนใหญ่จะใช้หนูเป็นสัตว์ทดลอง[2,16,20,21,24-26] เนื่องจากสามารถทำการทดลองได้ทั้งภายนอกร่างกาย[2,21,26] และสามารถทำการทดลองได้ในขณะที่สัตว์ทดลองยังมีชีวิตอยู่[16,20,24,25]

Messer และ Ophaug[25] ศึกษาเกี่ยวกับอิทธิพลของความเป็นกรดในกระเพาะอาหารต่อการดูดซึมของฟลูออไรด์ในหนู โดยการศึกษาเปรียบเทียบการดูดซึมฟลูออไรด์ในสภาวะที่มีการยับยั้งการสร้างกรดของกระเพาะอาหาร กับในสภาวะที่มีการกระตุ้นการสร้างกรด หนูทดลองที่อยู่ในกลุ่มที่มีการยับยั้งการ

สร้างกรดจะได้รับการฉีดไซเมทิดีน (cimetidine) ขนาด100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว ผ่านเข้าไปในช่องท้อง 4 ชั่วโมงก่อนการทดลอง ไซเมทิดีนจะออกฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับฮิสตามีนชนิดที่ 2 (histamine H2 receptor antagonist) ซึ่งจะออกฤทธิ์ยับยั้งสารฮีสตามีนที่ช่วยกระตุ้นการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร สำหรับหนูทดลองในกลุ่มที่มีการกระตุ้นการสร้างกรดในกระเพาะอาหาร จะได้รับการฉีดเพนตาแกสตริน (pentagastrin) ขนาด 0.25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว โดยจะฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 1 ชั่วโมงก่อนเริ่มการทดลองและฉีดอีกครั้งหนึ่งเมื่อเริ่มต้นการทดลอง เพื่อกระตุ้นให้เกิดการสร้างกรดในกระเพาะอาหาร ซึ่งวิธีการทดลองดังกล่าวข้างต้นเป็นวิธีเดียวกันกับที่ Whitford และ Pashley[16] ใช้ในการทดลองในหนูเพื่อศึกษาเรื่องอิทธิพลของความเป็นกรดในกระเพาะอาหารต่อการดูดซึมของฟลูออไรด์ ซึ่งในการทดลองนั้น หนูกลุ่มหนึ่งจะได้รับการฉีดเพนตาแกสตรินขนาด 0.25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว โดยจะฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 1 ชั่วโมงก่อนเริ่มการทดลองและฉีดอีกครั้งหนึ่งเมื่อเริ่มต้นการทดลอง ส่วนหนูอีกกลุ่มหนึ่งจะได้รับการฉีดไซเมทิดีน (cimetidine) ขนาด 97 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว ผ่านเข้าไปในช่องท้อง 4 ชั่วโมงก่อนการทดลอง ผลการทดลองของ Whitford และ Pashley แสดงให้เห็นว่าระดับปริมาณความเข้มข้นของฟลูออไรด์ในพลาสมาในกลุ่มที่ได้รับเพนตาแกสตรินที่กระตุ้นให้เกิดการสร้างกรดในกระเพาะอาหาร จะมีค่าสูงมากกว่าอย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับไซเมทิดีนที่มีการยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร ดังนั้นจึงแสดงให้เห็นว่าการดูดซึมฟลูออไรด์ในกระเพาะอาหารจะเกิดขึ้นได้ดีในสภาวะที่สารละลายในกระเพาะอาหารมีความเป็นกรดสูง ซึ่ง Messer และ Ophaug[25] ได้รายงานผลการทดลองที่สอดคล้องกัน โดยได้พบว่าหนูในกลุ่มที่ได้รับไซเมทิดีนและสภาวะของสารละลายในกระเพาะอาหารมีค่าความเป็นกรดด่าง 8.5 จะมีปริมาณความเข้มข้นของฟลูออไรด์ในพลาสมาต่ำที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับหนูในกลุ่มควบคุมหรือหนูในกลุ่มที่ได้รับเพนตาแกสตรินซึ่งมีสภาวะของสารละลายในกระเพาะอาหารมีค่าความเป็นกรดด่าง 5.5

สำหรับการใช้สุนัขเป็นสัตว์ทดลอง[22,23,31] ซึ่งส่วนใหญ่จะสามารถทำได้เฉพาะการทดลองนอกร่างกายนั้น จะเป็นการทดลองที่นำเนื้อเยื่อส่วนผนังเซลล์ดูดซึมของลำไส้เล็กมาติดตั้งในเครื่องมือศึกษาการดูดซึม (diffusion chamber) ซึ่งถึงแม้การศึกษาโดยวิธีนี้จะมีข้อเสียที่ชั้นเซลล์ดูดซึมที่ตัดออกมาจากร่างกายของสัตว์ทดลอง ซึ่งจะทำให้ขาดคุณสมบัติตามธรรมชาติบางประการ เช่น การขาดการไหลเวียนของเลือดเพื่อนำสารอาหารมาหล่อเลี้ยงเซลล์และนำพาของเสียหลายชนิดที่เกิดจากการทำงานของเซลล์ออกไปทิ้ง เป็นต้น แต่การทดลองโดยวิธีการนี้มีข้อดีที่สามารถทำการควบคุมการทดลองได้หลายประการ เช่น การควบคุมอุณหภูมิของสารละลายให้อยู่ที่ 37 องศาเซลเซียส สามารถให้ก๊าซออกซิเจนบริสุทธิ์

ตลอดเวลาที่ดำเนินการทดลอง จึงทำให้เซลล์ของผนังลำไส้ยังคงความสามารถในการทำงานด้านการดูดซึมสารต่างๆ ได้เสมือนยังคงอยู่ภายในร่างกาย สามารถปรับระดับความเป็นกรดด่างของสารละลายที่อยู่ในแต่ละด้านของเซลล์ดูดซึมได้ หรือสามารถเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารละลายในด้านเซลล์ดูดซึมหรือด้านหลอดเลือดได้ตามแผนการทดลอง เป็นต้น ดังนั้นการทดลองในรูปแบบนี้จึงเป็นระบบที่ได้รับการยอมรับและมีการใช้อย่างกว้างขวางในการศึกษาสารที่ละลายน้ำแล้วแตกตัวได้บางส่วน (weak electrolyte)[31-33]

ผนังลำไส้เล็กของสุนัขที่ประกอบด้วยชั้นเซลล์ดูดซึม (mucosal cell) ชั้นเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (lamina propria) ที่อยู่ใต้ชั้นเซลล์ดูดซึม และชั้นกล้ามเนื้อเรียบบางๆ (muscularis mucosae) ที่ทำหน้าที่ค้ำจุนชั้นเซลล์ดูดซึมและชั้นเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ซึ่งทั้งสามชั้นนี้สามารถผ่าตัดแยกออกมาจากส่วนที่เป็นกล้ามเนื้อวงแหวนและกล้ามเนื้อตามแนวขวางของลำไส้เล็กได้[31] โดยไม่มีความเสียหายต่อเซลล์ดูดซึมและจะยังคงสภาพที่สมบูรณ์ตามธรรมชาติ สามารถในการทำงานด้านการดูดซึมสารต่างๆ ได้เสมือนยังคงอยู่ภายในร่างกาย การทดลองจะเริ่มจากลำไส้เล็กส่วนเจจูนัม (jejunum) โดยจะตัดลำไส้ออกมาครั้งละประมาณ 5 เซ็นติเมตร เมื่อทำการล้างด้วยน้ำเกลืออุ่นแล้วจะนำไปผูกที่ปลายท่อพลาสติกที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 1.5 เซ็นติเมตรโดยให้ด้านเซลล์ดูดซึมอยู่ทางด้านนอก ซึ่งจะได้พื้นที่การดูดซึมประมาณ 2 ตารางเซ็นติเมตร ที่ด้านในท่อพลาสติกที่เปรียบเสมือนด้านหลอดเลือดจะใส่สารละลายมาตรฐานที่มีสภาพความเป็นกรดด่างคงที่ที่ 7.5 และนำไปจัดเตรียมในเครื่องมือศึกษาการดูดซึมเพื่อดำเนินการทดลองต่อไป สำหรับในกรณีที่ใช้ชั้นเซลล์ผนังลำไส้เล็กของหนูจะไม่มีการผ่าตัดแยกชั้นเซลล์เหมือนในลำไส้ของสุนัข แต่จะใช้ลำไส้หนูเป็นส่วนๆ นำไปจัดเตรียมในเครื่องมือศึกษาการดูดซึมที่มีหลักการทำงานคล้ายกันแต่มีขนาดที่เล็กกว่า[20,21,34,35] ซึ่งรายละเอียดของผลการศึกษาได้แสดงไว้ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับกลไกการดูดซึมฟลูออไรด์ในลำไส้เล็ก

**การขนส่งฟลูออไรด์ผ่านผิวเยื่อเซลล์แบคทีเรีย**

เป็นที่ทราบกันเป็นอย่างดีว่าในสภาวะแวดล้อมที่เป็นกรด แบคทีเรียหลายชนิด เช่น *Streptococcus mutans* จะมีความยินยอมให้ฟลูออไรด์ถูกขนส่งผ่านเข้าสู่ภายในเซลล์ได้ง่ายขึ้น Borie[7] ได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงสภาวะความเป็นกรดด่างต่อการเกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ของฟลูออไรด์ ได้พบว่าการลดลงของค่าความเป็นกรดด่างจะทำให้ความเป็นพิษต่อเซลล์ของฟลูออไรด์เพิ่มมากขึ้น ซึ่งได้นำเสนอแนวความคิดเบื้องต้นเป็นครั้งแรกเกี่ยวกับการขนส่งฟลูออไรด์ผ่านผิวเยื่อเซลล์ของแบคทีเรียว่าเกิดขึ้นโดยรูปแบบของไฮโดรเจนฟลูออไรด์และไม่ได้เกิดขึ้นในรูปแบบของฟลูออไรด์ไอออน

รายงานผลการศึกษาทั้งในเซลล์แบคทีเรียและเซลล์สัตว์ที่เลี้ยงลูกด้วยนมในเวลาต่อมา ได้ให้การสนับสนุนแนวความคิดดังกล่าวข้างต้น[5,8,9,11,12,16] Roberts และ Rahn[12] รายงานว่าในสภาวะแวดล้อมที่ค่าความเป็นกรดด่างเท่ากัน 7 สารละลายโซเดียมฟลูออไรด์ที่มีความเข้มข้นสูงถึง 2% จะไม่มีผลในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย แต่ในทางตรงกันข้ามเมื่อปรับค่าความเป็นกรดด่างให้เท่ากับ 2 สารละลายโซเดียมฟลูออไรด์ที่มีความเข้มข้นน้อยกว่า 0.1% จะสามารถทำการยับยั้งการเจริญเติบโตและกระบวนการสร้างพลังงานภายในเซลล์ได้ ซึ่งจากการคำนวณโดยใช้สมการ Henderson-Hasselbalch[36] ที่ค่าความเป็นกรดด่างเท่ากับ 2 นั้น จะมีปริมาณความเข้มข้นของไฮโดรเจนฟลูออไรด์สูงมากกว่าปริมาณฟลูออไรด์ไอออน ดังนั้นจึงสามารถสรุปได้ว่า การต่อต้านการทำงานของแบคทีเรีย (antibacterial effect) ของโซเดียมฟลูออไรด์นั้น จะมีการแปรผันตามค่าความเป็นกรดด่างของสารละลายในสภาวะแวดล้อมรอบๆ เซลล์และปริมาณความเข้มข้นของไฮโดรเจนฟลูออไรด์ ซึ่งเมื่อทำการทดลองปรับค่าความเป็นกรดด่างในระดับต่างๆ จะพบว่าความสามารถในการยับยั้งการทำงานของแบคทีเรียจะมีความสัมพันธ์กับปริมาณความเข้มข้นของไฮโดรเจนฟลูออไรด์ มากกว่าปริมาณความเข้มข้นของฟลูออไรด์ทั้งหมดที่อยู่ในสารละลาย[37]

มีข้อที่น่าสังเกตว่าการศึกษาทดลองที่กล่าวมาแล้วนั้น มีการปรับระดับค่าความเป็นกรดด่างที่ไม่ได้อยู่ในขอบเขตของค่าความเป็นกรดด่างในสภาวะที่เซลล์อาศัยอยู่ตามธรรมชาติ Helgeland และ Leirskar [8] ได้ทำการศึกษาเซลล์เพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ พบว่าความเป็นพิษต่อเซลล์จะเพิ่มขึ้นเมื่อทำการลดค่าความเป็นกรดด่างของสารละลายที่ใช้เพาะเลี้ยง เมื่อทดลองเติมฟลูออไรด์ที่ความเข้มข้น $5x10^{-4}$ โมลาร์ (10 ส่วนในล้านส่วน) และปรับค่าความเป็นกรดด่างให้เท่ากับ 7.3 พบว่าเซลล์ที่เพาะเลี้ยงมีการเจริญเติบโตได้อย่างปกติ แต่เมื่อปรับค่าความเป็นกรดด่างให้เท่ากับ 7.0 จะเกิดการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์อย่างชัดเจน และเมื่อปรับค่าความเป็นกรดด่างให้เท่ากับ 6.8 หรือลดลงมากกว่านี้ การเจริญเติบโตของเซลล์จะมีการลดลงสอดคล้องกับการลดลงของค่าความเป็นกรดด่างอย่างมีนัยสำคัญ และเชื้อจุลินทรีย์สามารถเก็บกักฟลูออไรด์ไว้ภายในเซลล์ได้ โดยเฉพาะในสภาวะแวดล้อมที่มีความเป็นกรดสูง[5,9,38] การกักเก็บฟลูออไรด์ภายในเซลล์ของ *Streptococcus mutans* 6751 มีความสัมพันธ์โดยตรงกับความแตกต่างของค่าความเป็นกรดด่างที่อยู่ภายในและภายนอกเซลล์[9] การนำฟลูออไรด์เข้าสู่ภายในเซลล์จะมีปริมาณเพิ่มสูงมากขึ้นเมื่อค่าความเป็นกรดด่างภายนอกเซลล์มีค่าต่ำลง ซึ่งที่ค่าความเป็นกรดด่างภายนอกเซลล์เท่ากับ 2 จะมีปริมาณความเข้มข้นของไฮโดรเจนฟลูออไรด์อยู่ภายนอกเซลล์สูงมากถึงร้อยละ 96 ซึ่งจะผลักดันให้เกิดการขนส่งเข้าสู่ภายในเซลล์ ดังนั้น จึงเป็นการสนับสนุนข้อสันนิษฐานว่าการขนส่งฟลูออไรด์ผ่านผิวเยื่อเซลล์ของแบคทีเรียเกิดขึ้นในรูปแบบของไฮโดรเจนฟลูออไรด์

ไฮโดรเจนฟลูออไรด์มีสภาวะเป็นกรดอ่อน โดยมี $pK_a$ เท่ากับ 3.4 ซึ่งในทางชีวเคมี $pK_a$ คือการแปลงค่า (เป็นค่า $-\log_{10} K_a$) ของค่าคงที่การแตกตัวของกรด (acid dissociation constant : $K_a$) ดังนั้นในสภาวะที่ค่าความเป็นกรดด่างของสารละลายเท่ากับ 3.4 จะสามารถกล่าวได้ว่าในสารละลายนั้นๆ จะมีปริมาณไฮโดรเจนฟลูออไรด์อยู่ร้อยละ 50 และมีปริมาณฟลูออไรด์ไอออนอยู่ร้อยละ 50 เช่นเดียวกัน ซึ่งหากมีการลดลงของสภาพความเป็นกรดด่าง จะทำให้ปริมาณความเข้มข้นของไฮโดรเจนฟลูออไรด์เพิ่มมากขึ้น แต่ในทางตรงกันข้าม หากมีการเพิ่มขึ้นของสภาพความเป็นกรดด่าง จะทำให้ปริมาณความเข้มข้นของฟลูออไรด์ไอออนเพิ่มมากขึ้น[30,39] ซึ่งในสภาพความเป็นกรดด่างเท่ากับ 8.2 ในสภาวะนี้ฟลูออไรด์เกือบทั้งหมดจะอยู่ในรูปแบบของฟลูออไรด์ไอออน แต่จากการศึกษาในเซลล์แบคทีเรียกลับพบว่าเมื่อสภาพความเป็นกรดด่างในสารละลายที่เซลล์อาศัยอยู่เพิ่มขึ้นเป็น 8.2 การขนส่งของฟลูออไรด์จะมีค่าลดลงอย่างมาก[9] ดังนั้นในกรณีของเซลล์แบคทีเรียจึงสามารถสรุปได้ชัดเจนว่าฟลูออไรด์ไอออนไม่ใช่รูปแบบที่สามารถกระจายผ่านเข้าสู่เซลล์แบคทีเรียได้โดยง่าย

ต่อมาได้มีข้อสันนิษฐานเพิ่มเติมว่าไฮโดรเจนฟลูออไรด์สามารถทำตัวเหมือนเป็นตัวพาโปรตอน (transmembrane proton conductor)[5] หรือเป็นการขนส่งร่วมกัน (cotransport)[40] ซึ่งจะสามารถเคลื่อนที่ผ่านผิวเยื่อเซลล์ได้อย่างง่ายดายในรูปแบบของไฮโดรเจนฟลูออไรด์ อันเป็นการขนส่งโปรตอนและฟลูออไรด์เข้าสู่ภายในเซลล์ในขณะเดียวกัน ซึ่งเมื่อไฮโดรเจนฟลูออไรด์เคลื่อนเข้ามาอยู่ภายในเซลล์แล้ว จะเกิดการแตกตัวให้โปรตอน ($H^+$) และฟลูออไรด์ไอออน ซึ่งสารทั้งสองชนิดนี้จะก่อให้เกิดอันตรายต่อการทำงานของเซลล์ ทั้งนี้เพราะฟลูออไรด์ไอออนจะสามารถยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์อีโนเลส รวมทั้งเอ็นไซม์อื่นๆ อีกหลายชนิด [41-44] และโปรตอนจะทำให้สภาวะภายในเซลล์เปลี่ยนไปในทิศทางที่มีความเป็นกรดเพิ่มมากขึ้น ซึ่งในสภาวะเช่นนี้จะยับยั้งการทำงานของกระบวนการไกลโคไลซิส ที่จะมีสภาวะการทำงานที่เหมาะสมของเอ็นไซม์ในสภาวะที่ค่อนข้างเกือบเป็นกลาง ดังนั้นผลลัพธ์สุดท้ายของการที่แบ็คทีเรียขนส่งฟลูออไรด์ในรูปแบบของไฮโดรเจนฟลูออไรด์เข้าสู่ภายในเซลล์คือเกิดการลดลงของขบวนการสร้างพลังงานภายในเซลล์ และเกิดการลดลงของการสร้างกรดจากกระบวนการไกลโคไลซิสภายในเซลล์ ดังนั้นการลดลงของการสร้างกรดที่เกิดขึ้นในเชื้อจุลินทรีย์ที่อยู่ภายในช่องปาก จะเกิดผลดีต่อผิวเคลือบฟันที่จะไม่มีการสลายแร่ธาตุในผิวเคลือบฟันหรือเนื้อฟัน อันเป็นที่มาของคุณสมบัติของฟลูออไรด์ในการต่อต้านการเกิดโรคฟันผุ

**กลไกการดูดซึมฟลูออไรด์ในกระเพาะอาหาร**

การรายงานผลการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการดูดซึมฟลูออไรด์ในกระเพาะอาหารค่อนข้างสอดคล้องกันอย่างชัดเจนว่า เป็นการดูดซึมในรูปแบบ

ไฮโดรเจนฟลูออไรด์ในกระบวนการที่พึ่งพิงและแปรผันตามความเป็นกรดด่างของกระเพาะอาหาร ตามสมมุติฐานที่เรียกว่า “a pH-dependent event” ซึ่ง Whitfordและผู้ร่วมงาน[14,15] ได้เสนอไว้ตั้งแต่ปี 1976 และได้มีการรายงานซ้ำที่ชัดเจนในปี 1984 ว่าการดูดซึมฟลูออไรด์ในกระเพาะอาหารหนูเกิดขึ้นในรูปแบบของไฮโดรเจนฟลูออไรด์เป็นหลัก[16] ซึ่งข้อสันนิษฐานเกี่ยวกับการดูดซึมฟลูออไรด์ในกระเพาะอาหารได้รับการสนับสนุนจากการรายงานผลการวิจัยของ Messer และ Ophaug[25] ที่ทำการทดลองเกี่ยวกับอิทธิพลของความเป็นกรดในกระเพาะอาหารต่อการดูดซึมฟลูออไรด์

Whitford และผู้ร่วมงาน[15] ได้ทำการศึกษาการดูดซึมฟลูออไรด์ผ่านผนังเซลล์กระเพาะปัสสาวะของหนูโดยใช้สารรังสีฟลูออไรด์ ($^{18}F$) ซึ่งจากการศึกษาการเปลี่ยนแปลงสภาพความเป็นกรดด่างของสารละลายระหว่าง 1.89 ถึง 5.5 ได้พบว่าการดูดซึมสารรังสีฟลูออไรด์ผ่านชั้นเซลล์ผนังเซลล์กระเพาะปัสสาวะ มีปริมาณการดูดซึมแปรผันอย่างตรงกันข้ามกับการเปลี่ยนแปลงสภาพความเป็นกรดด่างของสารละลาย กล่าวคือที่สภาพความเป็นกรดด่างเท่ากับ 1.89 ซึ่งฟลูออไรด์จะอยู่ในรูปแบบของไฮโดรเจนฟลูออไรด์ในปริมาณที่สูงนั้น การดูดซึมของฟลูออไรด์จะเกิดขึ้นมากกว่าร้อยละ 68 ในขณะที่เมื่อสภาพความเป็นกรดด่างอยู่ที่ระหว่าง 5.5 – 8.0 นั้น การดูดซึมฟลูออไรด์จะเกิดขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 10 ซึ่งเมื่อใช้การคำนวณด้วยสมการ Henderson-Haselbalch equation[36] ซึ่งจะสามารถคำนวณการไล่ระดับความเข้มข้น (concentration gradients) ของฟลูออไรด์ไอออนและไฮโดรเจนฟลูออไรด์ที่ปรากฏอยู่ในสารละลาย ซึ่งที่สภาพความเป็นกรดด่างของสารละลายระหว่าง 1.89 – 5.5 จะมีระดับความเข้มข้นของไฮโดรเจนฟลูออไรด์ที่มีการเปลี่ยนแปลงที่แตกต่างกันค่อนข้างมาก กล่าวคือที่สภาพความเป็นกรดมากขึ้น ในสารละลายจะมีปริมาณความเข้มข้นของไฮโดรเจนฟลูออไรด์สูงมาก

ดังนั้น Whitford และผู้ร่วมงาน[15] จึงสรุปผลจากการทดลองชุดนี้กับการทดลองหลายๆ ชุดในเวลาต่อมา[14,16] ว่า การดูดซึมของฟลูออไรด์จากเซลล์ดูดซึมของอวัยวะต่างๆ และจะขึ้นอยู่กับสภาพความเป็นกรดด่างของสารละลาย และปริมาณความเข้มข้นของไฮโดรเจนฟลูออไรด์ จึงนำไปสู่การเสนอสมมุติฐานเกี่ยวกับการดูดซึมฟลูออไรด์ ว่าเกิดขึ้นโดยการแพร่กระจายของไฮโดรเจนฟลูออไรด์ ที่พึ่งพิงและแปรผันตามความเป็นกรดด่างของสารละลาย

**กลไกการดูดซึมฟลูออไรด์ในลำไส้เล็ก**

การดูดซึมฟลูออไรด์ในลำไส้เล็กสามารถเกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็ว ถึงแม้ภายในลำไส้เล็กจะมีสภาพความเป็นกรดด่างที่เป็นกลางค่อนไปทางเป็นด่างอ่อน[6,18,19,20-22,45] จากการศึกษาวัดค่าความเป็นกรดด่างในกระเพาะอาหารและลำไส้ในคนโดยใช้แค็ปซูลส่งสัญญาณ (pH sensitive radiotelemetry capsule)[46] พบว่ากระเพาะอาหารมีค่าความเป็นกรดด่างระหว่าง

1.0-2.5 ลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัมมีค่าความเป็นกรดด่างเท่ากับ 6.6 ส่วนค่าเฉลี่ยของความเป็นกรดด่างที่ลำไส้เล็กส่วนปลายเท่ากับ 7.5 ดังนั้นเมื่อพิจารณาถึงคุณสมบัติของไฮโดรเจนฟลูออไรด์ที่มีค่า $pK_a$ เท่ากับ 3.4 เมื่ออยู่ในสภาพแวดล้อมที่เป็นกลาง อัตราส่วนระหว่างไฮโดรเจนฟลูออไรด์ต่อฟลูออไรด์ไอออนจะมีค่าประมาณ $1:10^4$ ดังนั้นหากการดูดซึมฟลูออไรด์จะต้องเกิดขึ้นในรูปแบบของไฮโดรเจนฟลูออไรด์ ค่าความยินยอมให้เกิดการกระจายผ่านผิวเยื่อเซลล์ (permeability) ของไฮโดรเจนฟลูออไรด์จะต้องมีมากกว่าฟลูออไรด์ไอออนในสัดส่วน $10^4 : 1$ หรือมากกว่า[21]

ชั้นเซลล์ผนังลำไส้เล็กจัดอยู่ในประเภทชั้นเซลล์ที่รวมอยู่กันแบบหลวมๆ (leaky epithelium)[47,48] ซึ่งมีลักษณะเฉพาะที่สำคัญเช่น ความต่างศักย์ระหว่างชั้นเซลล์มีค่าต่ำ เป็นชั้นเซลล์ที่มีช่องด้านข้างเซลล์ (paracellular channels) ซึ่งสามารถใช้เป็นเส้นทางการขนส่งน้ำหรือสารบางชนิดเข้าสู่ด้านหลอดเลือดได้ ซึ่งช่องด้านข้างเซลล์เหล่านี้ในปัจจุบันมีกลุ่มผู้วิจัยหลายกลุ่มสันนิษฐานว่า อาจจะเป็นช่องทางสำหรับขนส่งสารบางอย่างโดยการแพร่กระจายผ่านเข้าไปในรูปแบบของไอออน[49,50] เช่นการแพร่กระจายของโซเดียมไอออน[50] เป็นต้น ได้มีผู้คำนวณขนาดของช่องด้านข้างเซลล์พบว่าอาจจะมีเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 4-5 แองสตรอม (angstrom) ซึ่งเป็นขนาดที่ใหญ่พอที่จะยินยอมให้ไอออนที่อิ่มตัวด้วยน้ำ (hydrated ions) กระจายผ่านได้[49] ซึ่งในสภาวะที่ละลายอยู่ในสารละลายนั้นฟลูออไรด์ไอออนจะมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 3.5 แองสตรอม[45] ซึ่งเป็นขนาดที่เล็กพอที่จะสามารถแพร่กระจายผ่านช่องด้านข้างเซลล์ได้

เซลล์แต่ละเซลล์ในชั้นเซลล์ดูดซึมของผนังลำไส้เล็ก จะถูกยึดติดกันกับเซลล์ข้างเคียงที่บริเวณรอยต่อชนิดยึดติดแน่นที่เรียกว่าไทท์จังชัน (tight junction) ซึ่งรอยต่อชนิดนี้จะทำหน้าที่คัดกรอง หรือสกัดกั้น การขนส่งสารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ในการเคลื่อนที่ผ่านเข้าช่องทางด้านข้างเซลล์ เพื่อแพร่กระจายผ่านเข้าไปภายในช่องว่างระหว่างเซลล์และถูกขนส่งเข้าสู่หลอดเลือดฝอยของลำไส้ต่อไป ซึ่งในบริเวณไทท์จังชันจะมีช่องทางที่ยินยอมให้มีการขนส่งโมเลกุลผ่านเข้าไปอย่างน้อย 2 ช่องทาง[51] ได้แก่ ช่องรูพรุน (pore pathway) และช่องรูรั่ว (leak pathway) ซึ่งช่องรูพรุนจะสามารถขนส่งสารได้ในปริมาณที่มากกว่าแต่จะจำกัดเฉพาะไอออนหรือโมเลกุลที่มีขนาดเล็ก ส่วนช่องรูรั่วจะสามารถขนส่งสารได้น้อยกว่าและทำการขนส่งเฉพาะสารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่บางชนิด ซึ่งมีผู้รายงานว่าประมาณร้อยละ 80 ของการขนส่งไอออนผ่านชั้นเซลล์ดูดซึมไปสู่หลอดเลือดฝอยจะผ่านช่องทางด้านข้างเซลล์[50] และขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของช่องด้านข้างเซลล์จะมีขนาดกว้างพอให้เกิดการขนส่งไอออนที่มีโมเลกุลของน้ำล้อมรอบ (hydrated ions)[47] ผ่านเข้าไปได้ ซึ่งรวมถึงฟลูออไรด์ไอออนด้วย ซึ่งจะสนับสนุนแนวความคิดว่าการดูดซึมฟลูออไรด์เกิดขึ้นใน

รูปแบบของฟลูออไรด์ไอออน โดยผ่านช่องทางด้านข้างเซลล์มากกว่าจะเป็นการขนส่งในรูปแบบของไฮโดรเจนฟลูออไรด์ที่ใช้ช่องทางการขนส่งผ่านผิวเยื่อเซลล์เข้าไปภายในเซลล์ (transcellular pathway)

ในการศึกษาอิทธิพลของความเป็นกรดด่างต่อการดูดซึมฟลูออไรด์ในลำไส้เล็กของสุนัข[23] ซึ่งเป็น รายงานผลการทดลองที่สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Nopakun และผู้ร่วมงาน[21,22] กล่าวคือ ได้พบว่าสภาวะของความเป็นกรดด่างของสารละลายที่อยู่ในด้านผิวดูดซึมของชั้นเซลล์ผนังลำไส้เล็ก ไม่มีอิทธิพลต่อการขนส่งฟลูออไรด์ผ่านชั้นเซลล์ผนังลำไส้แม้การทดลองจะมีความแตกต่างในปริมาณความเข้มข้นของไฮโดรเจนฟลูออไรด์ถึง 50 เท่า (ตารางที่ 1) โดยเมื่อทำการปรับสภาวะของความเป็นกรดด่างของสารละลายด้านผิวดูดซึมชั้นเซลล์ผนังลำไส้เล็กให้อยู่ระหว่าง 6.5 ถึง 8.2 ปริมาณฟลูออไรด์ที่แพร่กระจายเข้าไปสะสมอยู่ในสารละลายด้านหลอดเลือดของชั้นเซลล์ผนังลำไส้เล็กของสุนัขจะมีค่าใกล้เคียงกัน ซึ่งเป็นที่น่าสังเกตว่าในสภาวะที่สภาวะความเป็นกรดด่างเท่ากับ 6.5 นั้น ในสารละลายด้านผิวดูดซึมจะมีปริมาณความเข้มข้นของไฮโดรเจนฟลูออไรด์สูงนั้น การดูดซึมของฟลูออไรด์ไม่เพิ่มขึ้น ซึ่งหากการดูดซึมของฟลูออไรด์เกิดขึ้นในรูปแบบของไฮโดรเจนฟลูออไรด์ได้ดีกว่าฟลูออไรด์ไอออน ก็ควรจะพบว่าที่ระดับของสภาวะความเป็นกรดด่างเท่ากับ 6.5 จะต้องมีการดูดซึมฟลูออไรด์ได้ดีกว่าที่ระดับของสภาวะความเป็นกรดด่างเท่ากับ 8.2 แต่ผลการทดลองแสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่า ปริมาณฟลูออไรด์ที่แพร่กระจายเข้าไปสะสมอยู่ในสารละลายด้านหลอดเลือดของชั้นเซลล์ผนังลำไส้เล็กของสุนัขจะมีค่าไม่แตกต่างกัน

**ตารางที่ 1 ผลการเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มข้นของฟลูออไรด์และสภาวะความเป็นกรดด่างในสารละลายด้านเซลล์ดูดซึมต่ออัตราการดูดซึมของฟลูออไรด์ และการขนส่งน้ำผ่านชั้นเซลล์ดูดซึมของผนังลำไส้เล็กของสุนัข*** [23]

**Table 1 Effect of mucosal fluoride concentration and pH on fluoride and water transport across the small intestine.*** [23]

| **Mucosal fluoride conc.(mM)** | **0.11** | **0.35** | **0.70** | **1.1** |
|---|---|---|---|---|
| **pH = 6.5** | | | | |
| HF concentration (nM) | 100 | 320 | 640 | 1000 |
| µg F transported | 0.067±0.016 | 0.138±0.030 | 0.296±0.102 | 0.363±0.128 |
| ml water transported | 0.10 ±0.11 | 0.09 ±0.07 | 0.12 ±0.14 | 0.06 ±0.07 |
| **pH = 7.0** | | | | |
| HF concentration (nM) | 32 | 100 | 200 | 320 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| µg F transported<br>ml water transport | 0.109±0.040<br>0.17 ±0.16 | 0.160±0.043<br>0.08 ±0.07 | 0.295±0.061<br>0.10 ±0.06 | 0.445±0.130<br>0.13 ±0.09 |
| **pH = 7.5** | | | | |
| HF concentration (nM) | 10 | 32 | 64 | 100 |
| µg F transported<br>ml water transport | 0.068±0.019<br>0.16 ±0.13 | 0.145±0.042<br>0.15 ±0.11 | 0.311±0.076<br>0.15 ±0.11 | 0.385±0.09<br>0.14 ±0.11 |
| **pH = 8.2** | | | | |
| HF concentration (nM) | 2 | 6.4 | 12.8 | 20 |
| µg F transported<br>ml water transport | 0.052±0.005<br>0.18 ±o.12 | 0.126±0.034<br>0.13 ±o.13 | 0.190±0.023<br>0.12 ±o.09 | 0.301±0.084<br>0.15 ±o.14 |

* All values represent the mean ± S.D. for 4 separate incubations using segments from 4 dogs.

ดังนั้นการไม่พบอิทธิพลของความเป็นกรดด่างต่อการดูดซึมฟลูออไรด์นั้น อาจจะอธิบายได้ 2 ประการ ประการแรกคือผิวเยื่อเซลล์ของชั้นผนังลำไส้เล็กของสุนัข อาจจะมีความยินยอมให้ไฮโดรเจนฟลูออไรด์แพร่กระจายผ่านได้ต่ำ ดังนั้นการขนส่งไฮโดรเจนฟลูออไรด์ในช่องทางผ่านผิวเยื่อเซลล์เข้าไปภายในเซลล์ จึงเกิดขึ้นในปริมาณที่น้อยมาก ซึ่งค่าสัดส่วนของความยินยอมให้สารแพร่กระจายผ่านผิวเยื่อเซลล์ระหว่างไฮโดรเจนฟลูออไรด์ต่อฟลูออไรด์ไอออนอาจจะมีค่าน้อยกว่า $10^4$ : 1 มากๆ ประการที่สองในสารละลายที่มีสภาวะความเป็นกรดด่าง 6.5 ปริมาณความเข้มข้นของฟลูออไรด์ไอออนมีมากกว่าปริมาณความเข้มข้นของไฮโดรเจนฟลูออไรด์ ซึ่งด้วยปริมาณความเข้มข้นที่มากกว่านี้ อาจจะเป็นตัวผลักดันให้เกิดการดูดซึมในรูปแบบของฟลูออไรด์ไอออนได้ดี โดยเป็นการขนส่งผ่านช่องทางระหว่างเซลล์ ดังนั้นการดูดซึมของฟลูออไรด์ผ่านชั้นเซลล์ผนังลำไส้เล็กจึงควรจะเกิดขึ้นในรูปแบบของฟลูออไรด์ไอออนมากกว่าการเกิดขึ้นในรูปแบบของไฮโดรเจนฟลูออไรด์ ซึ่ง Whitford และผู้ร่วมงานได้ทำการศึกษาการดูดซึมฟลูออไรด์ผ่านกระเพาะปัสสาวะของหนู[15] ได้รายงานว่าเมื่อสภาวะความเป็นกรดด่างของสารละลายที่อยู่ในกระเพาะปัสสาวะของหนูขาวมีค่าความเป็นกรดด่างระหว่าง 5.5 ถึง 8.0 ปริมาณการขนส่งฟลูออไรด์ผ่านชั้นเซลล์ผนังกระเพาะปัสสาวะจะมีค่าคงที่ซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองในลำไส้เล็กของสุนัข[22,23] ซึ่งWhitford และผู้ร่วมงานได้เรียกปรากฏการนี้ว่าเป็นการดูดซึมแบบไม่พึ่งพิงความเป็นกรดด่าง (pH-independent absorption) แต่ผู้วิจัยไม่ได้อธิบายให้ชัดเจนว่าการดูดซึมในสภาวะนี้ เป็นการดูดซึมในรูปแบบไฮโดรเจนฟลูออไรด์หรือฟลูออไรด์ไอออน ซึ่งถ้าหากสภาวะความเป็นกรดด่างมีอิทธิพลต่อการดูดซึมของฟลูออไรด์อย่างยิ่งยวดแล้ว จึงควรจะพบว่าที่สภาวะความเป็นกรดด่างของสารละลายเท่ากับ 5.5 นั้น ปริมาณการดูดซึมของฟลูออไรด์จะต้องมีค่าสูงกว่าที่สภาวะความเป็นกรดด่างของสารละลายเท่ากับ 8.0 อย่างเห็นได้ชัด นอกจากนี้ยังมีผู้พบว่าในเซลล์

เม็ดเลือดแดงของคนและวัวนั้น ค่าความยินยอมให้สารแพร่กระจายของไฮโดรเจนฟลูออไรด์สูงกว่าฟลูออไรด์ไอออนเพียง 1 เท่า เท่านั้น[52] ซึ่งข้อสันนิษฐานข้างต้นนี้สอดคล้องกับ Jackson และผู้ร่วมงาน[53] ซึ่งได้ทำการศึกษาการขนส่ง salicylic acid และ benzoic acid ผ่านชั้นเซลล์ผนังลำไส้เล็กของหนูภายนอกร่างกายและได้เสนอแนะว่ารูปแบบของไอออนในสารละลายกรดอ่อนหรือด่างอ่อนเป็นรูปแบบหลักที่ถูกขนส่งผ่านชั้นเซลล์ดูดซึมของลำไส้เล็ก

จากผลการศึกษาของ He และผู้ร่วมงาน[40] ซึ่งเป็นการศึกษาในหลอดทดลองโดยการขูดแยกชั้นเซลล์ดูดซึมจากลำไส้เล็กส่วนต้นของกระต่ายมาทำให้เป็นเนื้อเดียวกัน (homogenized) ซึ่งหลังจากผ่านกระบวนการมาตรฐานทางห้องปฏิบัติการแล้วจะสามารถสร้างเป็นถุงขนาดเล็กที่มีเนื้อเยื่อบุผนังลำไส้เล็กห่อหุ้มอยู่ (brush border membrane vesicle) ที่สามารถนำมาใช้ในการทดลองเกี่ยวกับการดูดซึมฟลูออไรด์ ซึ่งผลการทดลองในถุงขนาดเล็กที่มีเนื้อเยื่อบุผนังลำไส้เล็กห่อหุ้มอยู่นี้ ได้ข้อมูลส่วนหนึ่งว่าการดูดซึมฟลูออไรด์ผ่านชั้นเซลล์ดูดซึมในลำไส้เล็กของกระต่ายจะเกิดจากการขนส่งร่วมกับพาหะโปรตีน (carrier-mediated transport) ซึ่งอาจจะเกี่ยวข้องกับการขนส่งร่วม (cotransport) ระหว่างฟลูออไรด์กับโปรตอน (proton gradient-dependent fluoride transport) หรือการขนส่งร่วมแบบแลกเปลี่ยนระหว่างฟลูออไรด์กับไฮดรอกซิลไอออน และมีข้อแนะนำว่าการดูดซึมฟลูออไรด์ในลำไส้เล็กของกระต่ายควรจะเกี่ยวข้องกับความแตกต่างของความเป็นกรดด่างระหว่างชั้นเซลล์ดูดซึม (transmucosal pH gradient) นอกจากนี้ยังได้มีข้อสันนิษฐานต่อไปว่า การที่ Messer และ Nopakun[20,21,25] รายงานว่าการดูดซึมฟลูออไรด์ในลำไส้เล็กของหนูไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับความแตกต่างของความเป็นกรดด่างระหว่างชั้นเซลล์ดูดซึมนั้น แม้ข้อแตกต่างในผลของการทดลองในเรื่องนี้จะยังไม่สามารถแสดงสาเหตุที่ชัดเจนได้แต่มีความเป็นไปได้ที่อาจจะเกี่ยวข้องกับความจำเพาะของกลไกการขนส่งของแต่ละสายพันธุ์ (species-specific transport mechanism)[40]

โดยเหตุที่การทดลองในสุนัขเพื่อศึกษาอิทธิพลของสภาพกรดด่างต่อการดูดซึมฟลูออไรด์ในลำไส้เล็ก[22,23] ไม่พบอิทธิพลของสภาวะความเป็นกรดด่างในช่วงของความเป็นกรดด่างระหว่าง 6.5-8.2 ต่อการขนส่งฟลูออไรด์ จึงมีการทดสอบความเป็นไปได้ที่ฟลูออไรด์จะถูกดูดซึมผ่านช่องทางด้านข้างเซลล์ในรูปแบบของฟลูออไรด์ไอออน Nopakun และ Messer[21] ได้ทำการศึกษากลไกการดูดซึมฟลูออไรด์ในลำไส้เล็กของหนู โดยการศึกษาผลของการเปลี่ยนแปลงปริมาณความเข้มข้นของโซเดียมไอออนและคลอไรด์ไอออนต่อการดูดซึมฟลูออไรด์ และการศึกษาผลของ ouabain ต่อการขนส่งฟลูออไรด์

ในการทดลองลดปริมาณความเข้มข้นของโซเดียมไอออนในสารละลายด้านผิวดูดซึมลงจากระดับปกติที่ 130มิลลิโมล ให้มีความเข้มข้น 80, 20

มิลลิโมลตามลำดับ โดยการแทนที่โซเดียมด้วยโคลีน (non-diffusible monovalent cation choline) พบว่าทำให้ปริมาณฟลูออไรด์ที่สะสมอยู่ในสารละลายด้านหลอดเลือดลดลงด้วย (ตารางที่ 2 )[21] ซึ่งแสดงว่าการขนส่งฟลูออไรด์ผ่านชั้นเซลล์ดูดซึมของผนังลำไส้เล็กลดลง การที่ทำให้ปริมาณโซเดียมไอออนในสารละลายด้านผิวดูดซึมลดลงโดยการแทนที่โซเดียมด้วยโคลีนซึ่งเป็นสารที่จะไม่ถูกดูดซึม จะทำให้เกิดการลดลงอย่างมากของค่าความต่างศักย์ระหว่างชั้นเซลล์ดูดซึมของผนังลำไส้ จึงทำให้การขนส่งโซเดียมไอออนซึ่งเป็นประจุบวกลดลง ฟลูออไรด์ไอออนซึ่งมีประจุลบและจะเคลื่อนที่ตามการขนส่งของโซเดียมไอออนนั้น จึงถูกดูดซึมลดลงถึงร้อยละ 52 ซึ่งสอดคล้องกับรายงานที่ทำการทดลองด้วยวิธีการเดียวกันในชั้นเซลล์ดูดซึมของลำไส้เล็กของสุนัข[22] ซึ่งในกรณีนั้น ได้พบว่าการดูดซึมของฟลูออไรด์ลดลงประมาณร้อยละ 47 ดังนั้นการแพร่กระจายของฟลูออไรด์ไอออนผ่านชั้นเซลล์ดูดซึมของผนังลำไส้เล็ก อาจจะเกิดขึ้นร่วมไปกับการแพร่กระจายของโซเดียมไอออน กล่าวคือเมื่อเกิดการขนส่งโดยอาศัยพลังงานของโซเดียมโพแทสเซียมปั๊ม (sodium potassium pump; $Na^+/K^+$-ATPase) จะเกิดการนำโซเดียมไอออนเข้าไปสะสมจนมีปริมาณความเข้มข้นสูงขึ้นในช่องด้านข้างเซลล์ จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของค่าความต่างศักย์ที่จะมีค่าสูงขึ้น จึงทำให้เกิดการแพร่กระจายของน้ำเข้าไปในบริเวณช่องด้านข้างเซลล์ ในขณะเดียวกันไอออนที่มีประจุตรงกันข้าม เช่นฟลูออไรด์ไอออน จะเคลื่อนที่เข้าไปพร้อมๆ กันกับการเคลื่อนที่ของน้ำ (bulk flow) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Messer และผู้ร่วมงาน [23] ซึ่งทำการศึกษาผลของความเป็นกรดด่างระหว่าง 6.5 ถึง 8.2 ต่ออัตราการดูดซึมของฟลูออไรด์และอัตราการดูดซึมน้ำในลำไส้เล็กของสุนัข ซึ่งได้พบว่าปริมาณการดูดซึมของฟลูออไรด์จะเกิดขึ้นคู่ขนานไปกับปริมาณการดูดซึมของน้ำ นอกจากนี้ยังพบว่าที่ค่าความเป็นกรดด่างเท่ากับ 6.5 การดูดซึมฟลูออไรด์และน้ำจะมีปริมาณที่ต่ำกว่าปริมาณการดูดซึมที่ค่าความเป็นกรดด่างเท่ากับ 8.2[23] ซึ่งอาจจะเป็นสัญญาณแสดงความเป็นพิษของฟลูออไรด์ต่อเซลล์ดูดซึม

สำหรับ ouabain ซึ่งเป็นสารที่พบตามธรรมชาติในเมล็ดของพืชตระกูลแย้มปีนัง ( Strophanthus gratus) และพืชตระกูลโมก (Apocynaceae) โดย ouabain จะออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของโซเดียมโพแทสเซียมปั๊ม ที่ปรากฏอยู่ที่บริเวณด้านหลอดเลือดของเซลล์ดูดซึมและบริเวณด้านข้างของเซลล์ดูดซึม ซึ่งจะทำหน้าที่ในการขนส่งโซเดียมไอออนผ่านออกไปจากเซลล์โดยอาศัยพลังงาน เมื่อโซเดียมโพแทสเซียมปั๊มถูกยับยั้งการทำงานจะส่งผลให้การขนส่งโซเดียมไม่เกิดขึ้น ซึ่งจะทำให้การขนส่งฟลูออไรด์ถูกยับยั้งโดยทางอ้อมตามไปด้วย ซึ่งผลการทดลองพบว่าการดูดซึมฟลูออไรด์จะลดลงถึงร้อยละ 60 เมื่อมี ouabain 1 มิลลิโมลอยู่ในสารละลายด้านหลอดเลือดของผิวเซลล์ดูดซึม[21] ซึ่งได้มีผู้รายงานว่าการปรับระดับความเข้มข้นของโซเดียมไอออนด้านผิวเซลล์ดูดซึมด้านในลำไส้เล็กให้ต่ำลง

หรือการเติม ouabain ลงในสารละลายด้านหลอดเลือด จะออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของโซเดียมโพแทสเซียมปั๊ม ทำให้โซเดียมไอออนไม่เกิดการแพร่กระจายผ่านชั้นผิวเซลล์ดูดซึมเพื่อเข้าสู่ด้านหลอดเลือดของผิวเซลล์ดูดซึม[54]

สำหรับการปรับปริมาณความเข้มข้นของคลอไรด์ในสารละลายด้านผิวเซลล์ดูดซึมให้มีปริมาณลดลง โดยการทดแทนด้วยสารที่ไม่มีประจุ เช่น isethionate ( non- diffusible monovalent anion isethionate) อาจจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในค่าความต่างศักย์ระหว่างชั้นของเซลล์ให้มีค่าเพิ่มมากขึ้น ซึ่งจะเป็นผลให้เกิดการส่งเสริมการขนส่งฟลูออไรด์ผ่านชั้นเซลล์ดูดซึมของผนังลำไส้เล็ก ซึ่งในการทดลองพบว่าเมื่อปริมาณความเข้มข้นของคลอไรด์ไอออน ที่ผสมอยู่ในสารละลายด้านชั้นเซลล์ดูดซึมถูกปรับให้มีปริมาณความเข้มข้น ให้ลดลงมาอยู่ที่ 12 มิลลิโมล จะมีผลทำให้การขนส่งฟลูออไรด์จากสารละลายด้านเซลล์ผิวดูดซึมเข้าสู่สารละลายด้านหลอดเลือดเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 40 (ตารางที่ 2)

**ตารางที่ 2 ผลของการทดแทนระดับความเข้มข้นไอออน และการเติมวาเบน ต่อศักย์ไฟฟ้าผิวเยื่อเซลล์และอัตราการดูดซึมของฟลูออไรด์**[21]

**Table 2 Effects of ionic replacement and ouabain on transmural potential difference and fluoride transfer.**[21]

| Condition | Final PD* (mV) | F transfer (μg/cm²/30min) | Significance level |
|---|---|---|---|
| **Na substitution** | | | |
| Na 130 mM (control) | 9.3 ± 0.6 | 0.266 ± 0.002 | |
| Na 80 mM | 6.3 ± 0.7 | 0.180 ± 0.003 | P<0.01 |
| Na 20 mM | 4.2 ± 0.5 | 0.128 ± 0.022 | P<0.005 |
| **Cl substitution** | | | |
| Cl 123 mM (control) | 8.5 ± 0.6 | 0.248 ± 0.004 | |
| Cl 83 mM | 9.7 ± 0.5 | 0.284 ± 0.026 | n.s. |
| Cl 39 mM | 10.0 ± 0.7 | 0.342 ± 0.022 | P<0.005 |
| Cl 12 mM | 10.5 ± 0.5 | 0.344±0.22 | P<0.005 |
| **Ouabain addition** | | | |
| 0 (control) | 7.4 ± 0.4 | 0.222 ± 0.026 | |
| 0.2 mM | 5.2 ± 0.4 | 0.116 ± 0.016 | P<0.02 |
| 0.5 mM | 4.9 ± 0.4 | 0.094 ± 0.004 | P<0.005 |
| 1.0 mM | 4.4 ± 0.3 | 0.086 ± 0.006 | P<0.005 |

Initial mucosal fluoride concentration 0.5 mm; Fluoride transfer measured after 30 minutes.
*Transmural potential difference following 30 minutes (Na and Cl substitution) or 60 minutes (ouabain addition) incubation

**สรุป**

จากรายงานผลการทดลองแสดงให้เห็นว่ากลไกการดูดซึมฟลูออไรด์ผ่านชั้นเซลล์ผนังลำไส้เล็กไม่ได้อยู่ภายใต้อิทธิพลของสภาวะความเป็นกรดด่างของสารละลายด้านผิวดูดซึม ดังนั้นฟลูออไรด์โดยส่วนมากจึงจะถูกขนส่งผ่านชั้นเซลล์ดูดซึมของผนังลำไส้เล็กด้วยการแพร่กระจายของฟลูออไรด์ไอออนโดยกระบวนที่ไม่พึ่งพิง และไม่แปรผันตามสภาพความเป็นกรดด่าง (pH-independent event) ซึ่งจะเกิดการขนส่งผ่านทางช่องด้านข้างเซลล์ โดยการแพร่กระจายของฟลูออไรด์ไอออนอาจจะเกิดขึ้นร่วมไปกับการขนส่งของโซเดียมไอออน กล่าวคือเมื่อเกิดการขนส่งที่อาศัยพลังงานนำโซเดียมไอออนที่สะสมอยู่ภายในเซลล์ออกไปสะสมอยู่ในช่องด้านข้างเซลล์ ทำให้ในบริเวณช่องด้านข้างเซลล์เกิดสภาวะที่มีค่าความต่างศักย์สูงขึ้น และเป็นบริเวณที่มีปริมาณความเข้มข้นของโซเดียมไอออนสะสมอยู่มากด้วย จึงทำให้เกิดการแพร่กระจายของน้ำเข้าไปในบริเวณช่องด้านข้างเซลล์ ทำให้ฟลูออไรด์ไอออน ถูกดึงดูดให้เคลื่อนที่เข้าไปสะสมในช่องด้านข้างเซลล์ และถูกดูดซึมเข้าสู่หลอดเลือดฝอยในบริเวณใกล้เคียงในที่สุด

**กิตติกรรมประกาศ**

การเรียบเรียงบทความปริทัศน์เรื่องนี้ ได้รับการช่วยเหลืออย่างดียิ่งจากศาสตราจารย์ทันตแพทย์ ดร. สิทธิชัย ขุนทองแก้ว ในด้านการทบทวนการเขียนเนื้อหาในเรื่องและการจัดทำตารางประกอบ และอาจารย์ ทันตแพทย์ ดร.พนมวัฒน์ อมรพิมลธรรม ในด้านการสืบค้นวารสาร และหนังสือด้านการวิจัยที่มีความสำคัญในการเรียบเรียงข้อมูล

***เอกสารอ้างอิง***

*1.Carlson CH, Armstrong WD, Singer L. Distribution and excretion of radiofluoride in the human. Proc Soc Exp Biol Med. 1960;104:235-239.*

*2.Stookey GK, Dellinger EL, Muhler JC. In vitro studies concerning fluoride absorption. Proc Soc Exp Biol Med. 1964;115:298-301.*

*3.Cremer HD, Butter W. Absorption of fluoride, In fluoride and human health. WHO Monograph, series no. 59, Geneva, 1970:75-91.*

*4.Fluorides and Fluorides. WHO, Geneva, 1984:37-42.*

*5.Eisenberg AD, Marquis RE. Enhanced transmembrane proton conductance in Streptococcus mutans GS-5 due to ionophores and fluoride. Antimicrob Agents Chemother. 1981;19:807-12.*

*6.Stookey GK, Crane DB, Muhler JC. Furtherstudies on fluoride absorption. Proc Soc Exp Biol Med. 1964;115:295-98.*

*7.Borie H. Inhibition of cellular Oxidation of fluoride. Ark Kem Mineral Geol 1945;20A:1-125.*

*8. Helgel K, Leirskar J. pH and the Cytotoxicity of fluoride in an animal cell culture system. Scand J Dent Res. 1976;84:37-45.*

*9.Whitford GM, Schuster GS, Pashley DH, Venkateswarlu P. Fluoride uptake by Streptococcus mutans 6715. Infect Immun. 1977;18:680-87.*

*10.Gutknecht J. Walter A. Hydrofluoric acid nitric acid transport through lipid bilayer membranes. Biochim Biophys Acta. 1981;644:153-56.*

*11. Shiota T. Effect of sodium fluoride on oral Lactobacilli isolated from the rat. J Dent Res. 195635:939-946.*

*12.Roberts MH, Rahn O. Antisepsis and ionization of sodium fluoride. J Bacteriol. 1946;52:612-13.*

*13.Whitford GM, Pashley DH. The effect of body fluid pH on fluoride distribution, toxicity and renal clearance. In continuing evaluation of the use of fluorides. Johnasen,E. et.al., editors. A.A.A.S. selected symposium # 11. Boulder: Westview Press, 1979:187-221.*

*14.Whitford GM, Pashley DH, Stringer GI. Fluoride and renal clearance: a pH-dependent event. Am J Physiol. 1976;230:527-32.*

*15.Whitford GM, Pashley DH, Reynolds KE. Fluoride absorption from the rat urinary bladder: a pH-dependent event. Am J Physiol. 1977;232:F10-F15.*

*16.Whitford GH, Pashley DH. Fluoride absorption: The influence of gastric acidity. Calcif Tissue Int. 1984;36:302-07.*

*17.Whitford GM. Intake and metabolism of fluoride. Adv Dent Res. 1994;8:5-14.*

*18.Smith SA. Metabolism of inorganic fluoride: in Smith, Handbook of experiment pharmacology, vol. XX, part 1, New York :Springer, 1966: 53-140.*

*19.Cremer H.-D., Butter W. Absorption of fluorides. Fluoride and human health, WHO, Genava 1970: 75-91,*

*20.Nopakun J, Messer HH, Voller V. Fluoride absorption from the gastrointestinal tract of rats. J Nutr. 1989;119:1411-17.*

*21.Nopakun J, Messer HH. Mechanism of fluoride absorption from the rat small intestine. Nutr Res. 1990;10:771-79.*

*22.Nopakun J, Taycharpipranai S, Chotipaibulpun S. Mechanism of fluoride transfer across intestinal epithelium of dogs in vitro. CU Dent J. 1991;14:1-10.*

*23.Messer HH, Nopakun J, Rudney J. Influence of pH on intestinal fluoride transport in vitro. J Dent Assoc Thai. 1989;39:226-33.*

*24.Messer HH, Ophaug RH. Effect of delayed gastric emptying on fluoride absorption in the rat (abstract). Biol Trace Elem Res. 1991;31:305-15.*

*25.Messer HH, Ophaug RH. Influence of gastric acidity on fluoride absorption in rats. J Dent Res. 1993;72:619-22.*

*26.Villa A, Rosenkranz C, Garrido A. Fluoride absorption from disodium and calcium monofluorophosphates from the gastrointestinal tract of rats (abstract). Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1993;81:53-67.*

*27.Martinez-Mier EA. Fluoride: Its metabolism, Toxicity, and role in dental health. J Evid Based Comp. 2011;17:28-32.*

*28.Whitford GM. The metabolism and toxicity of fluoride. 2nd ed. Basel, Switzerland: Karger, 1996.*

*29.Buzalaf MA, Whitford GM. Fluoride metabolism. Monogr Oral Sci 2011;22:20-36.*

*30.Buzalaf CP, Leite AL, Buzalaf MA. Fluoride metabolism. In book: Fluorine: Chemistry, Analysis, Function and Effects, Chepter 4, Preedy VR editor. Sao Paulo: Royal Society of Chemistry, 2015:54-74..*

*31.Hakim A, Lester RG, Lifson N. Absorption by an in vitro preparation of dog intestinal mucosa. J Appl Physiol. 1963;18: 409-13.*

*32.Parsons DS. Methods for investigation of intestinal absorption. In Handbook of physiology, Section G :Alimentary canal. American Physiological Society, Washington D.C., 1968:1177-1216.*

*33.Jackson MJ. Epithelial transport of weak electrolytes. Properties of a model of the three compartment system. J Theor Biol. 1977; 64:771-78.*

*34.Jackson MJ, Airall AA. Transport of heterocyclic acids across rat small intestine in vitro. J Membr Biol. 1978; 38: 255-69.*

*35.Lewis SA, Diamond JM. Na+ transport by rat urinary bladder, a tight epithelium. J Membr Biol. 1976; 28: 1-40.*

*36.Lehninger AL. Principles of Biochemistry. New York:Worth Publishers. 1982:78-84.*

*37.Sim SW. The effects of sodium fluoride on the rate of acid production of surface Aggregates of streptococci and Lactobacilli. J Dent Res. 1966;45:915-20.*

*38.Eisenberg AD, Marquis RE. Uptake of fluoride by cells of Streptococcus mutans in dense suspensions. J Dent Res. 1980;59:1187-91.*

*40..Whitford GM. The metabolism and toxicity of fluoride. Monogr Oral Sci. Basel:Karger, 1996;16:1-153.*

*41.He H, Ganapathy V, Isales CM, Whitford GM. pH-dependent fluoride transport in intestinal brush border membrane vesicles. Biochim Biophys Acta. 1998;1372:244-54.*

*42.Repaske MG, Suttie JW. Fluoride Resistance in cell cultures. In Continuing Evaluation of the use of fluoride. Johnasen,E. et al., editors. A.A.A.S. selected symposium # 11, Boulder: Westview Press, 1979:223-39.*

*43.Hamilton I R. Effect of fluoride on enzymatic regulation of bacterial carbohydrate metabolism. Caries Res. 1977;11:262-291.*

*44.Cimassoni G. The inhibition of enolase by fluoride in vitro. Caries Res. 1972;6:93-102.*

*45.Haugen DA, Suttie JW. Fluoride inhibition of rat liver microsomal esterases. J Biol Chem. 1974;249:2723-31.*

*46.Messer HH. Fluorine. In: Frieden E, editor. Biochemistry of the essential ultratrace elements. New York: Plenum Press, 1984:55-87.*

*47.Evans DF, Pye G, Bramley R, Clark AG, Dyson TJ, Hardcastle JD. Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects. Gut 1988;29:1035-41.*

*48.Schultz SG. The role of paracellular pathways in isotonic fluid transport. Yale J Biol Med. 1977; 50:99-112.*

*49.Diamonds JM. Channels in epithelial cell membranes and junctions. Fed Proc. 1978; 37:2639-44.*

*50.Fizzell RA, Schultz SG. Ionic conductance of extracellular shunt pathway in rabbit ileum. Influence shunt on transmural sodium transport and electrical potential difference. J Gen Physiol. 1972; 59:318-46.*

*51.Munck BG, Schultz SG. Properties of the passive conductance pathway across in vitro rat jejunum. J Membr Biol. 1974; 16:163-74.*

*52.Liang GH, Weber CR. Molecular aspects of tight junction barrier function. Curr Opin Pharmacol. 2014, 19:84-89.*

*53.Tosteson DC. Halide transport in red blood cell. Acta Physiol Scand. 1959;46:19-41.*

*54.Jackson MJ, Tai C-Y, Steane JE. Weak electrolyte permeation in alimentary epithelia. Am J Physiol. 1981; 240:G191-G198.*

*55.Simmons NL, Naftalin RJ. Bidirectional sodium ion movement via the paracellular and transcellular routes across short-circuited rabbit ileum. Biochim Biophys Acta 1976; 488:426-50.*

***ผู้รับผิดชอบบทความ***

*ศาสตราจารย์พิเศษทันตแพทย์ ดร. จีรศักดิ์ นพคุณ*
*วิทยาลัยทันตแพทยศาสตร์นานาชาติ*
*มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์*
*อาคารเอสเอ็ม ทาวเวอร์ ชั้น 19*
*เลขที่ 979/44-45 ถนนพหลโยธิน แขวงสามเสนใน*
*เขตพญาไท กรุงเทพมหานคร 10400*
*โทร: 089-7689-431*
*E-mail : jeerasak.nopakun@gmail.com*

# Mechanism of fluoride absorption from small intestine ; a pH-independent event

*Jeerasak Nopakun* *

***Abstract***

*The mechanism of fluoride absorption across the individual cell membranes has been studied extensively. Many studies demonstrated a pH-dependent of fluoride transport across epithelium associated with an absorption in stomach, cheek mucosa and urinary bladder. It was proposed that movement of fluoride across individual cell membrane appears to occur predominantly as the hydrogen fluoride rather than as fluoride ion. Fluoride absorption occurs from both the stomach and mainly throughout the small intestine. Although fluoride transport as hydrogen fluoride may be significant factor in some epithelia, it does not appear to be a major contributor to the absorption of fluoride from the small intestine. The mechanism of fluoride absorption across intestinal mucosa was pH-independent process. Since absorption of fluoride occurs readily across intestinal mucosa despite the high pH of the intestinal lumen. Many in vitro studies using rat and dog small intestine did not encounter any effect of pH, pH 6.5-8.2, on intestinal fluoride absorption, despite a 500-1000 fold range in hydrogen fluoride concentration. The epithelium of the small intestine is considered to be "leaky" with paracellular channels capable of allowing the passage of water and small molecule across the epithelial layer. The diameter of the channels is sufficiently large to permit the movement of hydrated ions including the hydrated fluoride ion. Therefore fluoride absorption in the small intestine should occur primarily as fluoride ion transport in association with water transport through the paracellular channels.*

***Key words :*** *absorption; fluoride; paracellular channels; small intestine; stomach*

** International College of Dentistry, Walailak University Khwaeng Phaya Thai, Khet Phaya Thai Bangkok, Thailand.*