

บทที่ 1

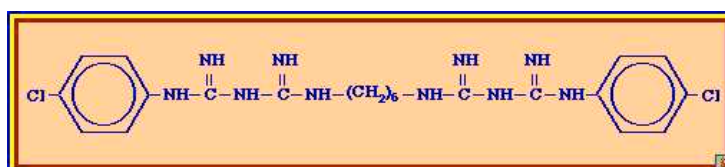
บทนำ

1.1 บทนำต้นเรื่อง

จากผลการสำรวจทันตสุขภาพแห่งชาติ ครั้งที่ 5 ของประเทศไทย (กองทันตสาธารณสุข กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข, พ.ศ. 2545) พบว่าร้อยละ 87.5 ของเด็กกลุ่มอายุ 5-6 ปี มีโรคฟันผุ เมื่อเปรียบเทียบกับเป้าหมายของชาติที่กำหนดไว้ว่าเด็กกลุ่มนี้ควรมีฟันผุไม่เกินร้อยละ 70 นับว่าเด็กกลุ่มนี้เกิดฟันผุสูงและเป็นการเกิดฟันผุที่มากกว่าเป้าหมาย ดังนั้นโรคฟันผุในเด็กเล็กจึงเป็นปัญหาที่มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องหาแนวทางในการป้องกัน สาเหตุการเกิดฟันผุมีหลายปัจจัย (Multifactorial) ได้แก่ แบคทีเรียที่ทำให้เกิดฟันผุ อาหาร และสภาพแวดล้อมในปาก เมื่อใดในช่องปากเสียสมดุลระหว่างการสูญเสียแร่ธาตุกับการคืนกลับของแร่ธาตุเป็นเวลานานจากปัจจัยดังกล่าว โรคฟันผุก็จะเกิดขึ้น ที่ผ่านมามีวิธีการป้องกันฟันผุในเด็กมีหลายวิธี เช่นการให้ทันตสุขศึกษาในเรื่องของอาหารและการเลี้ยงดู แต่มักจะไม่ประสบความสำเร็จ เนื่องจากยากที่จะเปลี่ยนแปลงพฤติกรรม (Benitez, O' Sullivan and Tinanoff, 1994; Nainar, 1999; Rozier, 2001) การใช้ฟลูออไรด์เพื่อส่งเสริมให้ฟันทนต่อกรดและเกิดภาวะการคืนกลับของแร่ธาตุ แต่มีข้อจำกัดในการใช้กับเด็กเล็กที่อาจจะได้รับปริมาณฟลูออไรด์มากเกินไป เนื่องจากไม่สามารถควบคุมการกลืนได้ดีและไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา ส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงคือเกิดฟันตกกระ อีกแนวทางหนึ่งคือการใช้สารต้านจุลชีพ (antimicrobial) เพื่อลดปริมาณเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของโรคฟันผุ แบคทีเรียที่มีบทบาทสำคัญในการเกิดฟันผุ คือ เชื้อสเตรปโตคอคคัส มิวแทนส์ (*Streptococcus mutans*: *S. mutans*) เป็นเชื้อที่พบในแผ่นคราบจุลินทรีย์และน้ำลายของเด็กที่มีฟันผุมากกว่าเด็กที่ไม่มีฟันผุ (Hunter *et al.*, 1988; Hausen, Karkkainen and Seppa, 2000) ปัจจุบันการใช้สารต้านจุลชีพได้รับความสนใจมาก เนื่องจากเป็นการลดปริมาณเชื้อที่เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดฟันผุโดยตรงจากหลายๆ ปัจจัย พบว่าหากลดปริมาณเชื้อ *S. mutans* ทำให้ลดอัตราการเกิดฟันผุได้ (Bratthall *et al.*, 1995; Caufield *et al.*, 1981; Joharji and Adennubi, 2001) สารต้านจุลชีพที่นำมาใช้เช่น คลอร์เฮกซิดีน (Chlorhexidine, CHX) (Bratthall *et al.*, 1995; Caufield *et al.*, 1981; Joharji and Adennubi, 2001) ไอโอดีน (Iodine) (Caufield *et al.*, 1981; Lopez *et al.*, 1999; Lopez and Berkowitz, 2002) กานามายซิน (Kanamycin) (Caufield *et al.*, 1981) แวนโคมายซิน (Vancomycin) (Caufield *et al.*, 1981) เป็นต้น โดยเฉพาะคลอร์เฮกซิดีนมีหลายการ

ศึกษาพบว่าคลออร์ไฮกซิดีนมีประสิทธิภาพสูงในการลดปริมาณของ *S. mutans* ในแผ่นคราบจุลินทรีย์ และน้ำลาย สามารถป้องกันการเกิดฟันผุ (Caufield *et al.*, 1981; Bratthall *et al.*, 1995; Joharji and Adennubi, 2001) และสามารถลดการเกิดแผ่นคราบจุลินทรีย์ (Jenkins, Addy and Wade, 1988)

คลออร์ไฮกซิดีนเป็นสารต้านจุลชีพ (antiseptic) และสารฆ่าเชื้อ (disinfectant) ที่ประกอบด้วยบีสกัวไนด์ (bis-biguanide) 2 กลุ่มที่สมมาตรกันต่ออยู่กับสายเฮกซะเมทิลีน (hexamethylene) และวงคลอโรฟีนิล (chlorophenyl) ที่สลายตัว ดังภาพประกอบ 1 ดังนั้นโมเลกุลของคลออร์ไฮกซิดีนประกอบด้วยส่วนที่ชอบน้ำ (hydrophilic) และไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) ที่ความเป็นกรดต่างเท่ากับ 7 คลออร์ไฮกซิดีนจะมีประจุบวก (cation) ซึ่งจะจับกับประจุลบ (anion) ของเยื่อหุ้มผนังเซลล์ของแบคทีเรียแกรมบวก (gram positive bacteria) ซึ่งมีส่วนเป็นประจุลบมากกว่าเยื่อหุ้มผนังเซลล์ของแกรมลบ (gram negative bacteria) ดังนั้นคลออร์ไฮกซิดีนจะมีประสิทธิภาพที่ดีต่อแบคทีเรียแกรมบวก ส่วนที่ไม่ชอบน้ำของโมเลกุลจะทำปฏิกิริยากับผนังเซลล์ และรบกวนการผ่านเข้าออกของสารทำให้ผนังเซลล์ทำงานผิดปกติ เมื่อใช้ในความเข้มข้นสูง จะมีความสามารถในการฆ่าเชื้อ (bacteriocidal) โดยจะเข้าไปในผนังเซลล์ของแบคทีเรียและเกิดการตกตะกอนในไซโตพลาสซึม (cytoplasm) ทำให้เซลล์ตายและเมื่อใช้ในความเข้มข้นต่ำจะมีความสามารถในการยับยั้งการเจริญเติบโต (bacteriostatic) โดยโมเลกุลที่มีประจุบวกของคลออร์ไฮกซิดีนจะจับประจุลบโดยเฉพาะกลุ่มฟอสเฟต (phosphate group) ของเยื่อหุ้มผนังเซลล์ของแบคทีเรียและ กลุ่มคาร์บอกซิล (carboxyl group) ของโปรตีน ส่งผลให้ไปรบกวนการผ่านเข้าออกที่เยื่อหุ้มเซลล์เกิดการรั่วของสารมีผลยับยั้งการเจริญเติบโต (Ellner and Neu, 1997; Matthijs and Adriaens, 2002) จากคุณสมบัติดังกล่าวจึงนำมาใช้ในการฆ่าเชื้อที่ผิวหนัง แผลไฟไหม้ ทำความสะอาดเครื่องมือและพื้นผิวที่แข็ง รักษาโรคเหงือกอักเสบและป้องกันการเกิดแผ่นคราบจุลินทรีย์ ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้คือ ระคายเคืองที่ผิวหนัง ตาเมื่อใช้ในความเข้มข้นที่สูง การใช้ในรูปแบบเจล หรือ น้ำยาบ้วนปาก อาจเกิดการเปลี่ยนสีของลิ้นหรือฟัน



ภาพประกอบ 1 สูตรโครงสร้างของคลออร์ไฮกซิดีน

ยาเตรียมของคลอร์เฮกซิดีนมีหลายรูปแบบที่ใช้ในทางทันตกรรมได้แก่ น้ำยาอมบ้วนปาก เจล และวานิช แต่ละรูปแบบมีผลต่อเชื้อแบคทีเรียแตกต่างกัน มีรายงานถึงการใช้อย่างมีประสิทธิภาพ 1 ครั้ง มีผลต่อการลดลงของ *S. mutans* อย่างมีประสิทธิภาพและยาวนานกว่าการใช้ยาอมบ้วนปากและเจล (Schaeken and Haan, 1989; Pienihakkinen *et al.*, 1995; Le and Schaeken, 1993; Schaeken *et al.*, 1989) เนื่องจากคลอร์เฮกซิดีนสามารถสัมผัสกับผิวฟันได้นานและสามารถปลดปล่อยคลอร์เฮกซิดีนในระดับความเข้มข้นที่สามารถฆ่าแบคทีเรียออกมาอย่างช้าๆ เป็นระยะเวลาหลายวัน (Sandham *et al.*, 1991) นอกจากนี้ผลข้างเคียงของการใช้คลอร์เฮกซิดีน เช่น ระคายเคืองต่อเหงือกและเนื้อเยื่อในช่องปาก รสขม และติดสีที่ฟัน ที่เกิดจากการใช้รูปแบบวานิชพบน้อยกว่าการใช้คลอร์เฮกซิดีนในรูปแบบน้ำยาอมบ้วนปาก เนื่องจากการใช้วานิชมีความถี่ในการใช้น้อยกว่า วานิชจะมีการปล่อยคลอร์เฮกซิดีนออกมาในปริมาณที่ต่ำ และวานิชจะเป็นชั้นที่ช่วยเคลือบบนผิวฟันป้องกันการติดสีของฟัน (Balanyk and Sandham, 1985)

ปัจจุบันมีการผลิตคลอร์เฮกซิดีนวานิชออกมาจำหน่าย 3 ชนิด ซึ่งมีความเข้มข้นของคลอร์เฮกซิดีนและชนิดของเบสที่แตกต่างกันคือ (Matthijs and Adriaens, 2002)

1. Chlorzoin[®] (Imperial industries, Macclesfield, England) นำมาใช้ในปี 1983
ประกอบด้วย 10%, 20% w/v chlorhexidine, sumatra benzoin polymer และ ethanol
2. EC 40[®] (Certichem, nijmegen, Netherlands) นำมาใช้ในปี 1989
ประกอบด้วย 40% chlorhexidine, sandarac และ ethanol
3. Cervitec[®] (Vivadent, Schaan, Liechtenstein) นำมาใช้ในปี 1990
ประกอบด้วย 1 wt% chlorhexidine, 1 wt% thymol, polyvinyl butyral และ ethanol / ethly acetate

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าคลอร์เฮกซิดีนวานิชสามารถลดจำนวนเชื้อ *S. mutans* ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดฟันผุทั้งในน้ำลายและแผ่นคราบจุลินทรีย์ได้อย่างมีนัยสำคัญ และคลอร์เฮกซิดีนวานิชมีผลต่อการลดลงของ *S. mutans* อย่างมีประสิทธิภาพ (Sandham *et al.*, 1991; Chidchuangchai *et al.*, 1999; Schaeken *et al.*, 1989; Schaeken *et al.*, 1991; Twetman and Petersson, 1997; Bratthall *et al.*, 1995, Joharji and Adenubi, 2001) โดยคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นสูงจะสามารถลดปริมาณของเชื้อ *S. mutans* ได้นานกว่าคลอร์เฮกซิดีน

ที่มีความเข้มข้นต่ำ (Schaecken *et al.*, 1989) ดังนั้นเมื่อใช้คลอริเอ็กซีดีนความเข้มข้นสูงในรูปแบบวานิชจึงไม่ต้องใช้ในความถี่ที่สูง ลดการเกิดผลข้างเคียง และใช้ได้ง่ายไม่จำเป็นต้องอาศัยความร่วมมือของผู้ป่วยเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาบ้วนปาก หรือเจล คลอริเอ็กซีดีนวานิชสามารถนำมาใช้ในการป้องกันฟันผุโดยการลดจำนวนเชื้อ *S. mutans* โดยตรง ทำให้เชื้ออยู่ในระดับที่ไม่สามารถทำให้เกิดโรค จากการศึกษาของ Fennis และคณะ (1998) พบว่าคลอริเอ็กซีดีนวานิชสามารถลดการเกิดฟันผุในกลุ่มที่เสี่ยงต่อการเกิดฟันผุสูงอย่างมีนัยสำคัญ และ EC 40[®] เป็นชนิดที่มีระยะเวลาในการทาซ้ำนานกว่าชนิดอื่นโดยแนะนำให้ทาซ้ำทุก 6 เดือน ในขณะที่ Chlorzoin[®] และ Cervitec[®] ควรทาซ้ำทุก 1 และ 3 เดือนตามลำดับ ซึ่ง EC 40[®] มีส่วนประกอบที่ออกฤทธิ์คือ คลอริเอ็กซีดีนไดอะเซตโมโนไฮเดรต (chlorhexidine diacetate monohydrate) มีสูตรโมเลกุลคือ $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2CH_3COOH \cdot H_2O$ มีมวลโมเลกุล 625.6 มีลักษณะเป็นผงสีขาว (microcrystalline powder) มีจุดหลอมเหลว (melting point) ที่ 154-156 องศาเซลเซียส ละลายได้ในน้ำในอัตราส่วน 1 ส่วนในน้ำ 55 ส่วน หรือ 1.5 กรัมในน้ำ 100 มิลลิลิตร และ ละลายได้ในแอลกอฮอล์ 1 ส่วนในแอลกอฮอล์ 15 ส่วน และส่วนที่เป็นเบสคือ แซนดาแรค ซึ่งเป็นเรซินที่ได้จากยางไม้ของต้น แซนดาแรค (*Tetraclinis articulata*) ซึ่งอยู่ในอเมริกาเหนือ ที่ประกอบด้วย น้ำมันหอมระเหย (volatile oil) ร้อยละ 1, กรดไพมาริก (pimaric acid) ร้อยละ 85, กรดแซนดาราซินิก (sandaracinic acid) ร้อยละ 2-3 และส่วนที่เหลือเป็น กรดคาลลิโทรลิก (callitrolic acid) มีลักษณะเป็นเม็ดยาวรี หรือ กลม ความยาว 5-15 มิลลิเมตร สีเหลืองอำพัน ผิวเรียบ แข็งใส แต่เปราะ ดังภาพประกอบ 4 เมื่อเคี้ยวจะแตกเป็นผงคล้ายทราย จะต้องบดให้ละเอียดก่อนนำไปเตรียมวานิช มีอุณหภูมิหลอมเหลว (melting point) 135-150 องศาเซลเซียส อุณหภูมิที่ทำให้นิ่ม (softening point) 100-130 องศาเซลเซียส ไม่ละลายในน้ำ แต่ละลายได้ในแอลกอฮอล์ นำมาใช้ในรูปแบบสารละลายแอลกอฮอล์ เป็นวัสดุอุดชั่วคราว และเคลือบผิวของยา (<http://shop.Store.yahoo.com/scent-of-earth/sandarac.html>, <http://www.Plthomas.com/esinsfram/sandarac.htm>. and British,pharmaceutical,codex1911,SANDARACA.htm) และสามารถให้คลอริเอ็กซีดีน ความเข้มข้นสูงอยู่ได้ในแซนดาแรคเรซินเพื่อมีผลต่อการลดลงของจำนวนเชื้อ *S. mutans* ได้เป็นระยะเวลานาน (Schaecken *et al.*, 1989)

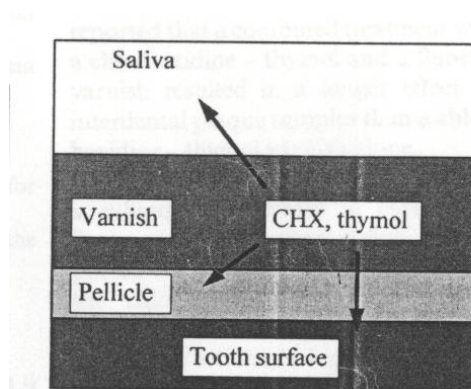
ดังนั้นหากมีคลอริเอ็กซีดีนวานิชที่สามารถนำมาใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดฟันผุสูง เช่น ผู้ป่วยที่ฉายรังสี กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดฟันผุสูงและไม่สามารถให้ความร่วมมือในการรักษา เช่น กลุ่มเด็กเล็ก เด็กพิเศษ กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถดูแลความสะอาดในช่องปากได้ดี เช่น พิการ กลุ่มผู้ป่วยที่มีสุขภาพช่องปากไม่ดี เพื่อลดระดับเชื้อให้อยู่ในระดับที่ไม่

สามารถทำให้เกิดโรคเป็นการป้องกันฟันผุ หรือลดระดับเชื้อให้อยู่ในระดับที่ไม่สามารถทำให้เกิดโรคก่อนการได้รับการรักษาที่เหมาะสมต่อไป แต่ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำหรือผลิตภัณฑ์เสริมในแซนดาแรควานิซขึ้นใช้ในประเทศไทย ดังนั้นโครงการวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเตรียมคลอรีนเอ็กซีดินในแซนดาแรควานิซขึ้นเองเพื่อใช้เป็นแนวทางหนึ่งในการป้องกันฟันผุอย่างมีประสิทธิภาพ และศึกษาถึงคุณสมบัติของสารที่เตรียมในความเข้มข้นต่างๆ เพื่อให้ได้คลอรีนเอ็กซีดินในแซนดาแรควานิซในความเข้มข้นที่เหมาะสมสามารถลดปริมาณเชื้อแบคทีเรียและนำไปใช้ได้อย่างปลอดภัย

1.2 การตรวจเอกสาร

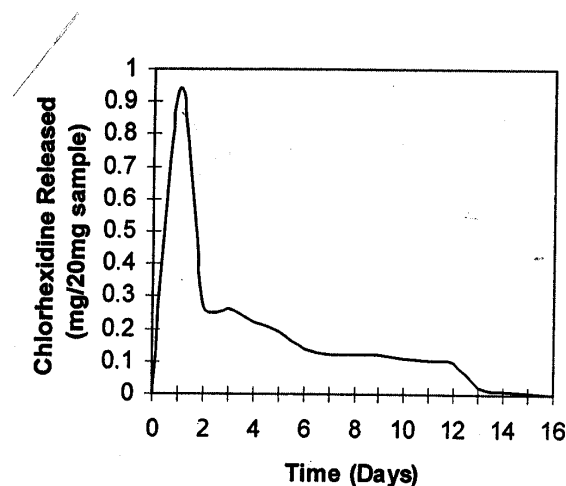
จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีการศึกษาถึง ความสามารถในการปลดปล่อยคลอรีนเอ็กซีดิน ความสามารถในการยับยั้ง *S. mutans* รวมถึงผลต่อการป้องกันฟันผุและผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น ของคลอรีนเอ็กซีดินวานิชชนิดต่างๆ ดังต่อไปนี้

Matthijs และ Adriaens (2002) พบว่า เมื่อมีการปลดปล่อยคลอรีนเอ็กซีดินจากคลอรีนเอ็กซีดินวานิชออกมาในช่องปาก คลอรีนเอ็กซีดินส่วนใหญ่จะอยู่ในน้ำลาย รองลงมาจะอยู่ในแผ่นโปรตีนที่อยู่บนผิวฟัน (pellicle) ซึ่งเป็นแหล่งสะสมของคลอรีนเอ็กซีดินที่สามารถปลดปล่อยออกมาอย่างช้าๆ และบริเวณที่สาม คืออยู่ในเนื้อฟันและเคลือบรากฟัน ดังภาพประกอบ 2 และจากการศึกษาในห้องปฏิบัติการของ Arends และ Ruben (1993) พบว่าตัวอย่างเนื้อฟันที่ได้รับวานิชเป็นเวลา 24 ชั่วโมง จะสามารถปลดปล่อยคลอรีนเอ็กซีดินออกมาได้ในอัตรา 1 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตรของเนื้อฟันต่อวัน ได้นานถึง 6 เดือน แต่ยังไม่มีการศึกษาเรื่องความสามารถของผิวเคลือบฟันในการเป็นแหล่งสะสมและปลดปล่อยคลอรีนเอ็กซีดินออกมา



ภาพประกอบ 2 การปลดปล่อยคลอรีนเอ็กซีดินจากคลอรีนเอ็กซีดินวานิชออกมาในช่องปาก

จากการทบทวนวรรณกรรมของ Balanyk และ Sandham (1985) คลอร์เฮกซิดีนวานิลนิกซ์จะมีการปลดปล่อยคลอร์เฮกซิดีนออกมาในช่วงแรกแบบ “burst” คือปล่อยออกมาทันทีทันใดและในปริมาณสูง และตามด้วยการปล่อยออกมาด้วยอัตราคงที่ “zero order” คือค่อย ๆ ปล่อยออกมาค่อนข้างคงที่ในระยะยาวเป็นเวลาหลายวัน (ภาพประกอบ 3) ซึ่งจะมีผลในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ โดยขึ้นกับปริมาณของคลอร์เฮกซิดีนที่แทรกซึมอยู่ในแผ่นโปรตีนที่อยู่บนผิวฟัน



ภาพประกอบ 3 รูปแบบการปลดปล่อยคลอร์เฮกซิดีนจากคลอร์เฮกซิดีนวานิลนิกซ์
(Balanyk and Sandham, 1985)

Balanyk และ Sandham (1985) ได้ศึกษาถึงความเข้มข้นของคลอร์เฮกซิดีนที่มีผลต่อ *S. mutans* พบว่าความเข้มข้นน้อยที่สุดที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของ *S. mutans* (minimal inhibitory concentration: MIC) มีค่า 0.39 ถึง 1.56 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ($\mu\text{g/ml}$) และความเข้มข้นน้อยที่สุดที่ฆ่า *S. mutans* (minimal bactericidal concentration: MBC) มีค่า 1.56 ถึง 3.12 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ($\mu\text{g/ml}$) ตามลำดับ นอกจากนี้ยังศึกษาการปล่อยคลอร์เฮกซิดีนออกมาจาก Chlorzoin[®] ที่มีความเข้มข้นของคลอร์เฮกซิดีนร้อยละ 10 จำนวน 20 มิลลิกรัม ดูผลในช่วง 15 วัน พบว่าในช่วง 24 ชั่วโมงแรกจะมีปริมาณคลอร์เฮกซิดีนออกมา 1.2 มิลลิกรัม และ 14 วันต่อมา จะมีการปล่อยคลอร์เฮกซิดีนในอัตราคงที่จนถึงวันที่ 15 วัดความเข้มข้นของคลอร์เฮกซิดีนพบว่ามีค่า 10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งมากกว่าค่า MBC ที่มีต่อ *S. mutans*

จากการรวบรวมการศึกษาเรื่องคลอร์เฮกซิดีนวานิลนิกซ์ของ Matthijs และคณะ (2002) ได้กล่าวถึงการศึกษาของ Huizinga และคณะ (1991) ถึงการปล่อยคลอร์เฮกซิดีนออกจาก Cervitec[®] ซึ่งประกอบด้วยคลอร์เฮกซิดีนร้อยละ 1 ร่วมกับ ไทมอลร้อยละ 1 ซึ่งเป็นสารต้านจุลชีพ

ในช่วงระยะเวลา 3 เดือน พบว่า Cervitec[®] จะปล่อยคลอริเฮ็กซีดีนและไทมอลออกมาร้อยละ 20 โดยมีความเข้มข้นของคลอริเฮ็กซีดีนที่ปลดปล่อยออกมาคงที่ 50 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งสูงกว่าค่า MIC และ MBC ต่อเชื้อ *S. mutans*

Schaeken และ Hann (1989) ศึกษารูปแบบการปล่อยคลอริเฮ็กซีดีนในระยะเวลา 7 วัน จากวานิชที่เตรียมจาก คลอริเฮ็กซีดีนร้อยละ 50 พบว่ามีการปลดปล่อยคลอริเฮ็กซีดีนออกมาอย่างรวดเร็วในวันแรก และลดลงในวันที่ 3 หลังจากนั้นค่อยๆ ปลดปล่อยออกมาทีละน้อยจนคงที่ โดยในระยะเวลา 3 วันแรก มีคลอริเฮ็กซีดีนถูกปลดปล่อยออกมาประมาณร้อยละ 75 หลังจากนั้นมีการปลดปล่อยออกมาน้อยมาก และเมื่อนำไปทำการศึกษาในอาสาสมัครจำนวน 26 คน เพื่อศึกษาผลการยับยั้งเชื้อเปรียบเทียบกับการใช้คลอริเฮ็กซีดีนวานิช ฟลูออไรด์วานิช (Duraphat[®]) และฟลูออไรด์วานิชผสมกับคลอริเฮ็กซีดีนวานิช ดูผลหลังจากทาไปแล้ว 1, 2, 3, 4 และ 6 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ใช้ฟลูออไรด์วานิชผสมกับคลอริเฮ็กซีดีนวานิช สามารถลด เชื้อ *S. mutans* ได้มากกว่ากลุ่มอื่นๆ นอกจากนั้นยังพบว่า การใช้คลอริเฮ็กซีดีนวานิช 2 ครั้ง สามารถลด *S. mutans* ได้มากกว่าการใช้เพียง 1 ครั้ง และลดเชื้อได้นานถึง 6 สัปดาห์ แต่อย่างไรก็ตามไม่สามารถลดเชื้อ *S. mutans* ได้ตลอดไป

Schaeken และคณะ (1991) ศึกษาอัตราการปล่อยคลอริเฮ็กซีดีนออกมาจาก EC 40[®] ที่ความเข้มข้นร้อยละ 25, 33 และ 40 ในช่วงระยะเวลา 24 ชั่วโมงพบว่า จะมีการปลดปล่อยคลอริเฮ็กซีดีนออกมารวดเร็วในช่วงแรก โดยปริมาณการปลดปล่อยคลอริเฮ็กซีดีนของวานิชแต่ละชนิดแตกต่างกัน คือ คลอริเฮ็กซีดีนวานิชร้อยละ 25, 33 และ 40 ปล่อยคลอริเฮ็กซีดีน 1.0 ± 0.1 , 2.2 ± 0.4 และ 4.8 ± 0.6 มิลลิกรัมต่อ 100 มิลลิลิตร ตามลำดับซึ่งแสดงให้เห็นว่าปริมาณคลอริเฮ็กซีดีนที่ปลดปล่อยออกมาเพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นของคลอริเฮ็กซีดีน แต่ปริมาณคลอริเฮ็กซีดีนที่ปลดปล่อยออกมาไม่แปรผันโดยตรงกับความเข้มข้นของคลอริเฮ็กซีดีนในวานิช

การศึกษาเกี่ยวกับความสามารถในการยับยั้ง *S. mutans* รวมถึงผลต่อการป้องกันฟันผุ เช่น การศึกษาผลของ Chlorzoin[®] ต่อปริมาณของ *S. mutans* โดย Sandham และคณะ (1991) ในอาสาสมัครจำนวน 20 คน พบว่าสามารถลดปริมาณของ *S. mutans* ในน้ำลายได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยทา Chlorzoin[®] ที่ผิวฟันสัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ สามารถลดปริมาณ *S. mutans* ได้ร้อยละ 99.9 (3 log unit) Chidchuangchai และคณะ (1999) ได้ทำการศึกษาผลของ Chlorzoin ที่ผลิตขึ้นเองในคณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เพื่อลดปริมาณ *S. mutans* ในน้ำลายและแผ่นคราบจุลินทรีย์ ซึ่ง Chlorzoin ที่ใช้มีคลอริเฮ็กซีดีนร้อยละ 20 น้ำหนักต่อปริมาตร ศึกษาในเด็กอายุ 11-18 ปี จำนวน 12 คน ที่มีปริมาณ *S. mutans* ในช่อง

ปากสูง โดยทาวานิชที่ฟันทุกซี่เพียง 1 ครั้ง ดูผลที่ 1, 2, 3 และ 4 สัปดาห์ หลังจากทาวานิชพบว่าจำนวนของ *S. mutans* ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนทาวานิช

การศึกษาของ Schaeken และคณะ (1989) ศึกษาผลของคลอร์เฮกซิดีนในแซนดาแรควานิชความเข้มข้นร้อยละ 0, 10, 20 และ 40 ในอาสาสมัคร 10 คน ดูผลหลังจากทาวานิช นาน 22 สัปดาห์ พบว่าคลอร์เฮกซิดีนในแซนดาแรควานิชร้อยละ 40 มีผลในการลด *S. mutans* ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม และมากกว่าคลอร์เฮกซิดีนในแซนดาแรควานิชความเข้มข้นร้อยละ 10 ถึง 10 เท่า นอกจากนี้พบว่าคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นสูงกว่าจะมีผลลดปริมาณเชื้อ *S. mutans* ได้นานกว่า เนื่องจากบริเวณผิวฟันจะสามารถเก็บสะสมคลอร์เฮกซิดีนไว้ได้มาก และค่อยๆปล่อยออกมาได้ในระยะเวลาที่ยาวนานกว่า Schaeken และคณะ (1991) ทำการศึกษา ผลของ EC40[®] ที่ความเข้มข้นร้อยละ 25, 33 และ 40 ที่มีต่อ *S. mutans* โดยหลังจากทาวานิชลงบนฟันแล้วไม่ให้ผู้ป่วยแปรงฟันเป็นเวลา 8 ชั่วโมง และอีกกลุ่มใช้ความเข้มข้นร้อยละ 40 แต่ทำสัมผัสฟันเพียง 15 นาที แล้วเอาออก พบว่าทุกกลุ่มมีผลต่อ *S. mutans* อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณเชื้อเริ่มต้น และคลอร์เฮกซิดีนวานิชความเข้มข้นร้อยละ 40 ที่ทำสัมผัสฟันเพียง 15 นาที จะมีผลต่อปริมาณเชื้อ *S. mutans* อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ดังนั้นระยะเวลาที่คลอร์เฮกซิดีนวานิชความเข้มข้นร้อยละ 40 สัมผัสฟันเพียง 15 นาที สามารถมีปริมาณคลอร์เฮกซิดีนที่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ *S. mutans* ได้ และในการศึกษานี้พบว่า คลอร์เฮกซิดีนวานิชมีผลในการลด *S. mutans* ได้นานถึง 4 เดือน

Twetman และ Petersson (1997) ศึกษาผลของ Cervitec[®] ต่อปริมาณของ *S. mutans* ในอาสาสมัครจำนวน 88 คน โดยทำการศึกษา 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ใช้ความถี่ 3 ครั้งใน 2 สัปดาห์ และกลุ่มที่ใช้เดือนละ 1 ครั้งเป็นเวลา 3 เดือน โดยติดตามผลหลังจากทาครั้งแรก 1, 3 และ 6 เดือน พบว่าที่ระยะติดตามผล 1 เดือน ทั้ง 2 กลุ่มสามารถลดปริมาณ *S. mutans* ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนใช้ ที่ระยะติดตามผล 3 เดือน กลุ่มที่ใช้ความถี่ 3 ครั้ง ใน 2 สัปดาห์สามารถลดปริมาณ *S. mutans* ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนใช้ แต่ไม่พบการลดปริมาณ *S. mutans* ในกลุ่มที่ใช้ทุกเดือนเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนใช้ และที่ระยะติดตามผล 6 เดือนพบว่าทั้ง 2 กลุ่มไม่พบการลดลงของเชื้อ ดังนั้นการใช้ที่ 3 ครั้งใน 2 สัปดาห์ สามารถลดปริมาณ *S. mutans* ได้อย่างมีประสิทธิภาพมากกว่าการใช้ เดือนละ 1 ครั้ง คลอร์เฮกซิดีนวานิชชนิดนี้ควรจะใช้ในความถี่สูงจึงได้ผลในการลดเชื้อ *S. mutans* ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และยาวนานขึ้น

Bratthall และคณะ (1995) ศึกษาผลของ Cervitec[®] ในการป้องกันฟันผุที่หลุมร่องฟันในเด็กไทย อายุ 7-8 ปี และ 12-13 ปี ใช้วิธี split mouth technique เปรียบเทียบผลก่อนการใช้และที่ 2 ปี จาก

DMFS DMFT และปริมาณ *S. mutans* ในแผ่นคราบจุลินทรีย์ โดยทา Cervitec[®] ที่ฟันกรามแท้ที่ไม่ผุ ที่วันเริ่มต้น 3-4 เดือน และ 8-9 เดือน ผลการศึกษาพบว่า สามารถลดฟันผุที่หลุมร่องฟันได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยการเกิดฟันผุจะสัมพันธ์กับระดับเชื้อในแผ่นคราบจุลินทรีย์ในบริเวณเดียวกัน และ 3 เดือนหลังจากทา Cervitec[®] ครั้งสุดท้ายพบว่ายังมีผลต่อการลดลงของจำนวน *S. mutans* ในแผ่นคราบจุลินทรีย์ Joharji และ Adenubi (2001) ศึกษาผลของ Cervitec[®] ในเด็กอายุ 7-8 ปี และ 12-14 ปี ใช้วิธี split mouth technique โดยศึกษาการเกิดฟันผุบริเวณหลุมร่องฟันเปรียบเทียบก่อนใช้และหลังจากใช้ 9 เดือน และดูปริมาณ *S. mutans* ในแผ่นคราบจุลินทรีย์ก่อนทา Cervitec[®] ที่ฟันกรามที่ไม่ผุ และหลังทาที่ 3-4 เดือน และ 6 เดือน ผลการศึกษาพบฟันผุในกลุ่มที่ไม่ใช้ Cervitec[®] มากกว่ากลุ่มที่ใช้ Cervitec[®] อย่างมีนัยสำคัญ และฟันผุที่เกิดขึ้นสัมพันธ์กับปริมาณ *S. mutans* ของแผ่นคราบจุลินทรีย์ในบริเวณเดียวกัน ดังนั้นคลออร์เฮกซิดีนวานิชสามารถลดการเกิดฟันผุในหลุมร่องฟันได้อย่างมีนัยสำคัญ

จากการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้น พบว่าคลออร์เฮกซิดีนแต่ละชนิดมีความสามารถในการลด *S. mutans* ในระยะเวลายาวนานต่างกัน ดังนั้นจึงมีคำแนะนำในการใช้คลออร์เฮกซิดีนวานิชแต่ละชนิดที่แตกต่างกัน (Matthijs and Adriaens, 2002) คือ

Chlorzoin[®] ใช้ทุก 4 สัปดาห์

- ทำความสะอาดฟัน กั้นน้ำลาย และทำให้แห้ง
- ทาวานิชบนผิวฟันโดยใช้สำลีหรือไหมขัดฟัน และเป่าให้แห้ง 15 วินาที
- ทาทับด้วย polyurethane วานิชและเป่าให้แห้งอีก 15 วินาที

EC 40[®] ใช้ทุก 6 เดือนหรือถี่กว่า

- ทำความสะอาดฟัน กั้นน้ำลาย และทำให้แห้ง
- ทาวานิชโดยใช้ syringe และทิ้งไว้ 10 - 15 นาที
- เอาวานิชออกหรือให้อยู่จนกระทั่งมีการแปรงฟันครั้งต่อไป

Cervitec[®] ใช้ 1-3 ครั้ง ใน 10-14 วัน ทำซ้ำทุก 3 เดือน

- ทำความสะอาดฟัน กั้น น้ำลาย และทำให้แห้ง
- ทาวานิชบนผิวฟันโดยใช้สำลีหรือไหมขัดฟัน และเป่าให้แห้ง 15 -30 วินาที

ปัญหาอย่างหนึ่งของการใช้คลออร์เฮกซิดีน คือ เกิดผลข้างเคียง เช่นระคายเคืองต่อเหงือก และเนื้อเยื่อในช่องปาก รสขม และติดสีที่ฟัน ซึ่งมีการศึกษาถึงผลข้างเคียงเหล่านั้นดังนี้

Schaeken และคณะ (1989) ทำการศึกษาโดยใช้คลอร์เฮกซิดีนวานิชความเข้มข้นร้อยละ 50 ในกลุ่มตัวอย่างจำนวน 26 คน พบว่าส่วนใหญ่จะไม่พอใจในรสชาติ แต่รสชาติดังกล่าวจะหายไปภายใน 2-3 ชั่วโมง และมี 1 รายที่มีการระคายเคืองต่อเหงือก แต่ไม่พบการติดเชื้อ Sandham และคณะ (1991) พบการติดเชื้อน้ำตาลจากการใช้คลอร์เฮกซิดีนวานิชความเข้มข้นร้อยละ 20 ซึ่งทาวานิชสัปดาห์ละ 1 ครั้ง จำนวน 4 ครั้ง และมีการปิดทับด้วยซีแลนที่มีประสิทธิภาพในการใช้และวิธีการใช้ที่แตกต่างจากการศึกษาอื่นๆ มี 1 รายที่มีอาการคลื่นไส้อาเจียน หลังจากทาวานิชเสร็จแล้ว 6 ชั่วโมง และในกลุ่มที่ใช้สารหล่อลื่นพบมีการปวดแสบเหงือก Chidchuangchai และคณะ (1999) ทำการศึกษาโดยใช้คลอร์เฮกซิดีนวานิชความเข้มข้นร้อยละ 20 ในกลุ่มตัวอย่างจำนวน 12 คน พบว่ามี 2 รายที่เกิดการระคายเคืองต่อเหงือกทันทีที่ทาวานิช แต่ไม่พบการติดเชื้อและผลข้างเคียงอื่นๆ Joharji และคณะ (2001) ทำการศึกษาโดยใช้คลอร์เฮกซิดีนวานิชความเข้มข้นร้อยละ 1 (Cervitec[®]) ไม่พบผลข้างเคียงเกี่ยวกับการรับรส การระคายเคือง และการติดเชื้อ เกิดขึ้นกับกลุ่มทดลอง

จากการศึกษาดังกล่าวข้างต้นพบปัญหาเรื่องรสชาติที่ขม และการระคายเคือง ซึ่งผู้ทำการศึกษาได้แนะนำให้ลดความเข้มข้นของคลอร์เฮกซิดีนลง และใช้วานิชเป็นจุดหรือใช้เฉพาะในตำแหน่งที่เสี่ยงต่อการเกิดฟันผุเท่านั้น รวมทั้งใช้อย่างระมัดระวังไม่ควรทำให้สัมผัสกับเนื้อเยื่อ

นอกจากนั้นยังมีการศึกษาถึงความปลอดภัยในการนำมาใช้โดย Chidchuangchai และคณะ (2001) ได้ศึกษาความเป็นพิษของคลอร์เฮกซิดีนวานิชที่ความเข้มข้นร้อยละ 0, 5, 10 และ 20 เปรียบเทียบกับ Cervitec[®] และ Fluor Protector[®] ด้วยวิธี agar overlay test พบว่า วานิชทุกชนิดมีความเป็นพิษระดับปานกลาง (moderately cytotoxicity) เหมือนกัน

มีการศึกษาที่เปรียบเทียบกับวานิชชนิดอื่น ๆ เช่น Schaeken และ Haan (1989) ศึกษาในกลุ่มตัวอย่าง ดูผลของวานิชที่มีต่อเชื้อแบคทีเรียในช่องปากของฟลูออไรด์วานิช และคลอร์เฮกซิดีนวานิช พบว่า ฟลูออไรด์วานิช (5% NaF: Duraphat[®]) ไม่มีผลต่อระดับของ *A. viscosus/naeslundii* หรือ *S. mutans* ในแผ่นคราบจุลินทรีย์ แต่คลอร์เฮกซิดีนวานิชสามารถลดปริมาณเชื้อแบคทีเรียดังกล่าว Chidchuangchai และคณะ (2000) ศึกษาผลของวานิชชนิดต่าง ๆ ที่มีผลต่อ *S. mutans* ด้วยวิธี agar diffusion พบว่า คลอร์เฮกซิดีนวานิชความเข้มข้นร้อยละ 5-40, คลอร์เฮกซิดีนร้อยละ 1/ไทมอลร้อยละ 1 วานิช (Cervitec[®]) และ ฟลูออไรด์วานิช ความเข้มข้นร้อยละ 2.26 (Duraphat[®]) มีผลต่อการยับยั้งการเจริญเติบโตของ *S. mutans* แต่ ฟลูออไรด์วานิชความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ไม่มีผลต่อการยับยั้งการเติบโตของ *S. mutans* การศึกษาให้ผลของฟลูออไรด์ต่อระดับของเชื้อที่แตกต่างกันอาจเนื่องมาจากวิธีการศึกษาที่ต่างกัน

1.3 วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาคุณลักษณะของคลอริเฮ็กซีดีนแซนดาแรควานิซที่เตรียมขึ้นในห้องปฏิบัติการ เพื่อให้ได้คลอริเฮ็กซีดีนแซนดาแรควานิซความเข้มข้นที่เหมาะสมในการนำไปใช้ป้องกันและรักษาฟันผุ โดยคุณสมบัติที่ศึกษาได้แก่

1.1 การปลดปล่อยคลอริเฮ็กซีดีน จากคลอริเฮ็กซีดีนในแซนดาแรควานิซความเข้มข้นต่างๆ

1.2 ความสามารถในการยับยั้งการเจริญเติบโตต่อ *S. mutans* ของ คลอริเฮ็กซีดีนแซนดาแรควานิซความเข้มข้นต่างๆ

1.3 ความเป็นพิษของคลอริเฮ็กซีดีนจากคลอริเฮ็กซีดีนแซนดาแรควานิซ ความเข้มข้นต่างๆ

2. เปรียบเทียบคุณลักษณะของคลอริเฮ็กซีดีนแซนดาแรควานิซที่เตรียมขึ้นในความเข้มข้นที่เหมาะสมจากข้อ 1 กับคลอริเฮ็กซีดีนที่มีจำหน่าย

เอกสารอ้างอิง

กองทันตสาธารณสุข กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข, รายงานผลการสำรวจสภาวะทันตสุขภาพแห่งชาติครั้งที่ 5, เมษายน 2545.

Attin R, Tuna A, Attin T, Brunner E and Noack MJ. Efficacy of differently concentrated chlorhexidine varnishes in decreasing *Mutans streptococci* and *lactobacilli* counts. Arch oral Bio 2003; 48: 503-6.

Areds J and Ruben J. Chlorhexidine releases by dentine after varnish treatment (abstract 88). Caries Res 1993; 27: 231-2.

Balanyk TE and Sandham HJ. Development of sustained-release antimicrobial dental varnishes effective against *streptococcus mutans* in vitro. J Dent Res 1985; 64: 1356-60.

Benitez C, O' Sullivan D and Tinanoff N. Effect of a preventive approach for the treatment of nursing bottle caries. J Dent Child 1994; 61: 46-9.

Bratthall D, et al. A study into the prevention of fissure caries using an antimicrobial varnish. Int Dent J 1995; 45: 245-54.

Caufield PW, et al. Effect of topical applied solutions of iodine, sodium fluoride or chlorhexidine on oral bacteria and caries in rats. J Dent Res 1981; 60: 927-32.

Chidchuangchai W, Thaweboon S and Thaweboon B. In vitro antimicrobial effect of dental varnish Abstract Book, The 4th Congress of Asian Academy of Preventive Dentistry, Beijing, China, 20th -22nd September 2000; p.70.

Chidchuangchai W, Suwannawong SK and Srichan R. Reduction of *streptococcus mutans* in the high caries risk children by a chlorhexidine varnish. J Dent Assoc Thai 1999; 49: 86-96.

Chidchuangchai W, Suwannawong SK and Srichan R. Cytotoxicity evaluation of dental varnish. J Dent Res 2001; 80(special Issue): 668.

- Ellner PD and Neu HC. Antiseptic and disinfectants. In Fathman E, editors. Human pharmacology, 2nd ed. St.Louis: Mosby; 1997. p.769.
- Fennis-Le YL, Verdonschot EK, Brugersdijk RCW, Koning KG and van't Hof MA. Effect of 6 monthly applications of chlorhexidine varnish on incidence of occlusal caries in permanent molars: a 3-year study. J Dent 1998; 26: 233-38.
- Hausen H, Karkkainen S and Seppa L. Application of the high risk strategy to control dental caries. Com Dent Oral Epi 2000; 28: 26-34.
- Helgeland K, Heylen G and Rolla G. Effect of chlorhexidine on animal cell in vitro. Scand J Dent Res 1971; 79: 209-15.
- Hunter P, et al. Review of methods of identification of high caries risk groups and individual. Int Dent J 1988; 38: 177-89.
- Jenkins S, Addy M and Wade W. The mechanism of action of chlorhexidine: A study of plaque growth of enamel inserts in vivo. J Clin Periodontal 1988; 15: 415-24.
- Joharji RM and Adennubi JO. Prevention of pit and fissure caries using an antimicrobial varnish 9 month clinical evaluation. J Dent 2001; 29: 247-54.
- Lam YWF, Chan DCN, Rodriguez SY, Lintakoon JH and Thu-Hong L. Sensitive high – performance liquid chromatographic assay for the determination of chlorhexidine in saliva. J Chromatogr 1993; 612: 166 -71.
- Le YL and Schaecken MJM. Effect of single and repeated application of chlorhexidine varnish on *mutans streptococci* in plaque from fissures of premolar and molar teeth. Caries Res 1993; 27: 303-6.
- Lindhe J, Heyden G, Svanberg G, Loe H and Schiott C. Effect of local application of chlorhexidine on oral mucosa of the hamster. J Periodont Res 1970; 5: 177-82.
- Lopez L, et al. Topical antimicrobial therapy in the prevention of early childhood caries. Pediatr Dent 1999; 21: 9-11.

- Lopez L and Berkowitz R. Topical antimicrobial therapy in the prevention of early childhood caries: a follow up report. *Pediatr Dent* 2002; 25: 204-6.
- Matthijs S and Adriaens PA. Chlorhexidine varnish: a review. *J Clin Periodontal* 2002; 29: 1-8.
- Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods* 1983; 65:55-63.
- Nainar SM. Topical antimicrobial therapy. *Pediatr Dent* 1999; 21: 158.
- Pienihakkinen K, Soderling E, Ostela I, Leskela I and Tenovuo J. Comparison of the efficacy of 40% chlorhexidine varnish and 1% chlorhexidine-fluoride gel in decreasing the level of salivary mutans streptococci. *Caries Res* 1995; 29: 62-7.
- Rozier RG. Effectiveness of methods used by dental professionals for the primary prevention of dental caries. *J Dent Educ* 2001; 65:1063-72.
- Samarayake LP. *Essential microbiology for dentistry*. 2th ed. London: Churchill Livingstone; 2002. p.207-23.
- Sandham HJ, Brown J, Chan KH, Phillip HI, Burgess RC and Stokl AJ. Clinical trial in adults of an antimicrobial varnish for reducing *mutans streptococci*. *J Dent Res* 1991; 70: 1401-8.
- Schaeken MJM and Haan PD. Effect of sustained – release chlorhexidine acetate on the human dental plaque flora. *J Dent Res* 1989; 68: 119-23.
- Schaeken MJM, et al. Effect of varnishes containing chlorhexidine on the human dental plaque flora. *J Dent Res* 1989; 68: 1786-9 .
- Schaeken MJM, et al. Influence of contact time and concentration of chlorhexidine varnish on *mutans streptococci* in interproximal dental plaque. *Caries Res* 1991; 25: 292-5.
- The International Organization for Standardization. *ISO 7405 Dentistry - preclinical evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry - test methods for dental materials*. Geneve: ISO; 1997.

Twetman S, Petersson LG. Effect of different chlorhexidine varnish regimens on *mutans Streptococci* levels in interdental plaque and saliva. *Caries Res* 1997; 31: 189-93.
