

บทที่ 5

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

มีการศึกษาจำนวนมากที่รายงานว่า การขูดหินน้ำลาย และการเกลารากฟันไม่สามารถกำจัดเชื้อจุลินทรีย์ได้หมดในร่องลึกปริทันต์มากกว่า 5 มิลลิเมตร หรือในพื้นที่มีรอยโรคช่องรากฟันกราม เนื่องจากสภาพดังกล่าวเป็นสภาพที่เข้าทำการรักษาได้ลำบาก และมีขีดจำกัดของความยาวเครื่องมือ นอกจากนี้ยังมีรายงานการลดน้อยลงของเชื้อจุลินทรีย์ภายหลังการรักษาโดยการขูดหินน้ำลายและการเกลารากฟัน ส่วนใหญ่เป็นเชื้อจำพวกแบคทีเรียชนิด เช่น พอร์ไฟโรโมแนส จิงจิวัลิส พรีโวเทลลา อินเตอร์มีเดีย หรือ เชื้อสไปโรจิตส์ แต่จะพบว่าเชื้อบางชนิด เช่น เชื้อแอกติโนแบซิลลัส แอกติโนมัยซีเทม โคมิแทนส์ซึ่งสามารถแทรกเข้าไปในเนื้อเยื่อเหงือกได้ จึงทำให้ไม่สามารถถูกกำจัดได้โดยการขูดหินน้ำลายและการเกลารากฟันตามลำพังได้อย่างสมบูรณ์ (Renvert และคณะ, 1990)

เชื้อแอกติโนแบซิลลัส แอกติโนมัยซีเทม โคมิแทนส์นี้ปัจจุบันได้รับการยอมรับแล้วว่าเป็นเชื้อที่เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคปริทันต์อักเสบในผู้มีอายุน้อย (Kim และคณะ, 1992) โดยมีหลักฐานพบเชื่อนี้มีปริมาณสูงขึ้นในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบในผู้มีอายุน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มอื่นๆ และมีการตรวจพบระดับซีรัมแอนติบอดี (Serum Antibody) ต่อเชื้อแอกติโนแบ

ซิลัส แอกติโนมัยซีเทม โคมิแทนส์สูงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วย (Schenkein และ Van Dyke, 1994; Takahashi และคณะ, 1995) จากธรรมชาติของโรคกลุ่มดังกล่าวและข้อจำกัดของการรักษาโดยวิธีการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันดังกล่าวแล้วนี้ ทำให้ผู้วิจัยคิดว่าน่าจะมีวิธีการหรือการใช้วิธีเสริมอะไรบางอย่างที่มีประสิทธิภาพเพียงพอที่จะช่วยให้การรักษาผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบในผู้มีอายุน้อยนี้ให้ได้ผลสำเร็จมากยิ่งขึ้นกว่าการที่จะรักษาโดยการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียว ผู้วิจัยได้พิจารณาถึงการใส่สารต้านจุลชีพมาช่วยเสริมในการรักษาซึ่งน่าจะเป็นวิธีการที่มีความเหมาะสม หากแต่ต้องพิจารณาให้ถี่ถ้วนว่าควรจะใช้สารต้านจุลชีพประเภทใด หรือในรูปแบบใด จึงจะเกิดความปลอดภัยแก่ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยเหล่านั้น

สารต้านจุลชีพที่นิยมนำมาใช้รักษาโรคปริทันต์โดยใช้ทางระบบมักเป็นสารในกลุ่มยาปฏิชีวนะ ซึ่งในการรักษาจำเป็นต้องให้ผู้ป่วยได้รับยาติดต่อกันวันละ 3-4 ครั้งทุกวัน โดยทั่วไปมักจะใช้เป็นเวลานาน 1-2 สัปดาห์ และหากผู้ป่วยได้รับยาไม่สม่ำเสมอหรือไม่ต่อเนื่องก็จะทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาลดลง และเกิดการดื้อยาของเชื้อจุลินทรีย์ได้ นอกจากนี้อาจพบปัญหาอื่นๆที่เกิดจากการใช้ยาปฏิชีวนะได้ เช่น การแพ้ยา เกิดความผิดปกติในช่องปาก เช่น ฟันเปลี่ยนสี หรือเกิดอาการข้างเคียงของการใช้ยา อันได้แก่ ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน นอกจากนี้การใช้ยาปฏิชีวนะในเด็กอาจทำได้ไม่สะดวก เพราะขาดความร่วมมือทั้งจากตัวผู้ป่วยที่เป็นเด็กซึ่งมักพบว่าไม่ชอบรับประทานยา หรือจากผู้ปกครองซึ่งมักจะมีข้อสงสัย หรือความกังวลอันเนื่องมาจากการใช้ยาปฏิชีวนะต่างๆเหล่านั้น โดยกังวลว่าอาจเกิดการแพ้ยา หรือเกิดปัญหาจากพิษของยาได้ จึงมักไม่อยากจะให้บุตรหลานของตนเองต้องได้รับยาปฏิชีวนะในการรักษาโรคปริทันต์หากไม่จำเป็น

หากพิจารณาถึงการใส่สารต้านจุลชีพในการรักษาโรคปริทันต์โดยการใช้แบบเฉพาะที่แล้ว จะพบว่าสารต้านจุลชีพที่นิยมนำมาใช้จะเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ กลุ่มยาปฏิชีวนะ และกลุ่มยาระงับเชื้อ ยาปฏิชีวนะที่นิยมนำมาใช้ ได้แก่ เตตราซัยคลิน (Tetracycline) มิโนซัยคลิน (Minocycline) โอฟลอกซาซิน และเมโทรนิดาโซล (Metrolidazole) ส่วนกลุ่มยาระงับเชื้อ ได้แก่ คลอร์เฮกซิดิน และ เซทิลไพริดีเนียม คลอไรด์ (Cetylpyridinium Chloride) ถึงแม้ว่าการใช้ยาปฏิชีวนะแบบเฉพาะที่จะลดปัญหาการเกิดผลข้างเคียงอันเนื่องมาจากการใช้ยาทางระบบ เพราะใช้ในปริมาณที่น้อยกว่าการใช้ยาทางระบบมาก และยังสามารถทำให้ระดับยาในน้ำเหลืองเหนือสูงกว่าการใช้ยาทางระบบได้อีกด้วย แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยาปฏิชีวนะในรูปแบบเฉพาะที่ยังอาจทำให้เกิดการดื้อยาของเชื้อจุลินทรีย์ได้ ในขณะที่พบว่าหากใช้ในกุ่มยาระงับเชื้อ โดยเฉพาะการใช้คลอร์เฮกซิดินในรูปแบบที่เป็นน้ำยาบ้วนปาก จะไม่ทำให้เกิดการดื้อยาของเชื้อจุลินทรีย์ (Greenstein, Berman และ Jaffin, 1986)

ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความมั่นใจว่าการใช้คลอร์เฮกซิดินในรูปแบบของยาเฉพาะที่ ในการใช้ร่วมกับการรักษาผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบในผู้มีอายุน้อยจะเป็นแนวทางที่เหมาะสมและปลอดภัยกับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยเหล่านั้น อย่างไรก็ตามการใช้คลอร์เฮกซิดินในรูปแบบเฉพาะที่นี้ให้ได้ผลสูงสุดจะต้องมีรูปแบบของการนำยาที่ดี หรือการทำให้ยาออกฤทธิ์อยู่ได้นานที่สุดด้วย ซึ่งรูปแบบดังกล่าวจำเป็นต้องมีสารตัวนำที่เหมาะสมกับคลอร์เฮกซิดินด้วย สารตัวนำสำหรับการใช้แบบเฉพาะที่ที่ใช้ในปัจจุบันมีสองชนิด คือ ชนิดที่ไม่สามารถสลายตัวในร่างกายของผู้ป่วย (Non-resorbable) และชนิดที่สามารถสลายตัวได้เองในร่างกายของผู้ป่วย (Resorbable) ซึ่งในการใช้สารตัวนำที่ไม่สามารถสลายตัวได้ ผู้ป่วยจะต้องมาพบทันตแพทย์เพื่อทำการกำจัดสารตัวนำที่ตกค้างอยู่ออกจาก

ร่องลึกปริทันต์ ภายหลังจากที่ตัวยาถูกปลดปล่อยออกหมดแล้ว อีกทั้งสารตัวนำชนิดที่ไม่สามารถสลายตัวได้เองมักเป็นสารที่เป็นของแข็ง ทำให้เกิดการหลุดหายไปจากร่องเหงือกได้ขณะที่ยังอยู่ในระหว่างการปลดปล่อยยา นอกจากนี้สารตัวนำเหล่านั้นยังมีคุณสมบัติขัดขวางการหายของแผลด้วย ทำให้การใช้น้ำที่มีสารตัวนำแบบที่มีการสลายตัวได้เองจึงเป็นที่นิยมมากกว่า อาจกล่าวได้ว่าชนิดของสารตัวนำในการใช้น้ำแบบเฉพาะที่นี้จะมิบทบาทในการกำหนดการสลายตัวของยาและการออกฤทธิ์ของตัวยาที่มีความสำคัญไม่ยิ่งหย่อนไปกว่าชนิดของตัวยาที่ใช้ในการรักษาด้วย จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาเพื่อค้นหาสารตัวนำที่สามารถทำให้เกิดยาออกฤทธิ์นานที่ดี

ได้มีการศึกษาต่างๆมากมายในต่างประเทศเกี่ยวกับยารักษาโรคปริทันต์แบบยาออกฤทธิ์นานนี้ โดยมีการใช้สารตัวนำต่างๆกันไป เพื่อให้ได้รูปแบบของยาและสารตัวนำที่เหมาะสม ซึ่งในการวิจัยครั้งนี้ได้กำหนดวัตถุประสงค์ไว้ในทำนองเดียวกัน จึงได้พิจารณาเลือกสารตัวนำสำหรับการวิจัยครั้งนี้ด้วยกัน 2 ชนิด คือ เมธิลเซลลูโลส และทราคาแคนธ มาใช้เป็นสารตัวนำในการเตรียมคลอร์เฮกซิดีนเจล ซึ่งสารตัวนำทั้งสองชนิดนี้เป็นสารที่สามารถนำมาใช้ในช่องปากได้โดยไม่เป็นอันตราย อีกทั้งยังเป็นสารที่จัดหาได้สะดวกในประเทศไทย ในการวิจัยครั้งนี้จะศึกษาเปรียบเทียบคุณสมบัติของคลอร์เฮกซิดีนเจลที่ใช้สารตัวนำต่างกันทั้งสองชนิดดังกล่าว คือ เมธิลเซลลูโลส และ ทราคาแคนธ เพื่อหาดำรับยาคลอร์เฮกซิดีนเจลที่เหมาะสมในการนำไปใช้เป็นยารักษาโรคปริทันต์แบบเฉพาะที่ต่อไป อย่างไรก็ตามดำรับการปรุงคลอร์เฮกซิดีนเจลโดยใช้สารตัวนำทั้ง 2 ชนิดนี้ ได้ใช้สูตรดัดแปลงมาจาก Reynold (1982) สำหรับการปรุงคลอร์เฮกซิดีนเจลที่มีทราคาแคนธเป็นสารตัวนำ และจาก Oosterwaal และคณะ (1991) สำหรับการปรุงคลอร์เฮกซิดีนเจลที่มี

เมธิลเซลลูโลสเป็นสารตัวนำ จึงค่อนข้างมั่นใจได้ว่าเป็นสูตรที่สามารถนำมาใช้ในช่องปากได้โดยไม่เกิดอันตราย

การวิจัยครั้งนี้แบ่งเป็น 2 ส่วน คือ ส่วนที่เป็นการศึกษาความเข้มข้นที่เหมาะสมของสารตัวนำแต่ละชนิดในการเตรียมคลออร์เฮกซิดีนเจล และส่วนที่สองซึ่งจะเป็นการศึกษาความเข้มข้นที่เหมาะสมของตัวยาคลอร์เฮกซิดีน ไดกลูโคเนตที่ควรจะใช้ในคลออร์เฮกซิดีนเจลในทั้งสองสารตัวนำ โดยพิจารณาในเรื่องของการปลดปล่อยตัวยาคลอร์เฮกซิดีนออกจากเจล และประสิทธิภาพของตัวยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียในแบซิลลัส แอกติโนมัยซิเทียม โคมิแทนส์ โดยการใช้เจลที่มีความเข้มข้นของสารตัวนำของทั้งสองชนิดในความเข้มข้นที่เหมาะสมที่เป็นผลการทดสอบของการวิจัยส่วนที่ 1 โดยจะถือว่าคลออร์เฮกซิดีนเจลที่มีการปลดปล่อยยาได้ดี และมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อสูงสุด แต่ใช้ปริมาณความเข้มข้นต่ำจะเป็นเจลที่เหมาะสมที่สุดที่จะนำไปใช้เป็นยารักษาโรคปริทันต์ในผู้ป่วยต่อไป

คลออร์เฮกซิดีนเจลที่เตรียมขึ้นสำหรับการวิจัยนี้จัดเป็นเจลวัฏภาคเดียว (Single phase gel) หมายถึงเจลที่เกิดจากมหโมเลกุลของสารตัวนำแพร่กระจายในของเหลว โดยลักษณะการแพร่กระจายนั้นจะเป็นลักษณะที่ไม่สามารถเห็นขอบเขตที่แยกกันระหว่างอนุภาคที่แพร่กระจายกับของเหลวที่เป็นตัวกลางได้ (Ansel, 1981) นอกจากนี้เจลที่เตรียมยังจัดเป็นเจลชนิดน้ำ (Aqueous หรือ hydroalcoholic gels) เนื่องจากมีการใช้น้ำเป็นของเหลวตัวกลางในการเตรียม เจลที่เป็นเจln้ำนี้จัดเป็นเจลที่นิยมใช้กันมาก เพราะสามารถปลดปล่อยตัวยาได้เป็นอย่างดี สารตัวนำที่ใช้ในการก่อเจลในการศึกษานี้มี 2 ชนิด คือ เมธิลเซลลูโลส และ ทรากาแคนธ์ ซึ่งทั้งสองชนิดจะมีคุณสมบัติ

สามารถพองตัวในน้ำก่อให้เกิดเจลได้ แต่เนื่องจากเมธิลเซลลูโลสเป็นสารกึ่งสังเคราะห์ (Semisynthetic gelling agent) จึงทำให้เกิดการบดเสียดของเจลได้ยากกว่าเจลที่มีทราคาแคนธซึ่งเป็น ยางธรรมชาติ (นันทนา พุทธิคุ้มวงศ์, 2533) และความหนืดของเจลที่มีเมธิลเซลลูโลสเป็นสารตัว นำจะมีเสถียรภาพดีกว่าเจลที่มีทราคาแคนธเป็นส่วนประกอบด้วย (Reynolds, 1982)

ในการศึกษาตอนที่ 1 ซึ่งเป็นการศึกษาการเปลี่ยนแปลงสภาพของคลอรัเฮกซิดีนเจล 1% ที่ เตรียมโดยมีความแตกต่างของความเข้มข้นของสารตัวนำที่ใช้ระหว่าง 4-6% นั้น โดยหลักความ เป็นจริงแล้ว น่าจะทำการทดสอบกับเจลซึ่งเตรียมโดยปรับเปลี่ยนความเข้มข้นของสารตัวนำเท่านั้น แต่เนื่องจากผู้วิจัยไม่สามารถมั่นใจได้ว่า อนุภาคของคลอรัเฮกซิดีนที่จะต้องผสมในเจลจะมีผลต่อ คุณสมบัติของสารตัวนำ เมื่ออยู่ในน้ำหรือไม่ จึงจำเป็นต้องทำการทดสอบกับเจลซึ่งผสมคลอรั เฮกซิดีนลงไปด้วย 1% ตลอดทั้งการทดสอบ และในการทดสอบดังกล่าวมีวัตถุประสงค์ในการ ศึกษาคุณสมบัติของสารตัวนำ 2 ประการ คือ

1. การพองตัวของเจลในน้ำ
2. การเปลี่ยนแปลงสภาพของเจล จากสถานะที่เป็นสารกึ่งแข็งกึ่งเหลวกลายเป็นของเหลว ของเจลเมื่อตั้งทิ้งไว้ในน้ำนิ่ง

เพื่อให้การทดสอบดังกล่าว สามารถสังเกตได้ชัดเจนยิ่งขึ้น จึงใช้สารละลายสีเหลือง (สี ผสมอาหารเบอร์หนึ่ง) ใส่ลงในหลอดทดลองที่ทำการทดสอบแทนการใช้น้ำกลั่นด้วย เนื่องจากเจล

ที่เตรียมขึ้นในการวิจัยครั้งนี้ ไม่ว่าจะเป็นสารตัวนำชนิดใดก็ตาม จะมีสีขาวขุ่นเพียงเล็กน้อย ทำให้มองเห็นยากมากเมื่ออยู่ในน้ำกลั่น

พบว่าคลอโรเฮกซิดีนเจลที่มีทรากาแคนซ์เป็นสารตัวนำจะมีการฟองตัวของเจลมากกว่าคลอโรเฮกซิดีนเจลที่มีเมธิลเซลลูโลสเป็นสารตัวนำที่ระดับความเข้มข้นของสารตัวนำเดียวกัน และเมื่อความเข้มข้นสารตัวนำเพิ่มขึ้นจะพบว่าความหนืดของเจลจะเพิ่มขึ้นด้วยในขณะที่การฟองตัวของเจลในน้ำพบว่าลดลง เนื่องจากโครงสร้างของเจลเกิดจากโครงสร้างคล้ายร่างแหที่เกี่ยวพันกัน (Interlaced network) โดยตัวทำละลายถูกจับอยู่ภายในโครงสร้างดังกล่าว ลักษณะโครงสร้างและความแข็งแรงของเจลขึ้นกับชนิด และความเข้มข้นของสารตัวนำ พบว่าเมื่อความเข้มข้นของสารตัวนำเพิ่มขึ้น ขนาดช่องตาข่ายจะเล็กลง (นันทนา พุทธิศุภมวงค์, 2533)

เมื่อครบกำหนดเวลาในการทดสอบแล้วพบว่าหลอดทดลองที่บรรจุคลอโรเฮกซิดีนเจล เพื่อสังเกตการเปลี่ยนแปลงสภาพของเจลที่เกิดขึ้นเทียบกับหลอดทดลองควบคุมที่คว่ำหลอดทดลองทันทีหลังจากเติมสารละลายสีเหลือง ซึ่งเป็นการศึกษาคุณสมบัติการเปลี่ยนแปลงสภาพของเจลอย่างหนึ่ง คือคุณสมบัติในการคงสภาพทางกายภาพของคลอโรเฮกซิดีนเจล ณัฐนันท์ สิ้นชัยพานิช และ พจวรรณ ประยูรพรหม (2538) ได้จำแนกความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ที่เป็นยาเป็นประเภทต่างๆ ดังนี้

1. ความคงสภาพทางเคมี
2. ความคงสภาพทางกายภาพ
3. ความคงสภาพทางจุลชีววิทยา

4. ความคงสภาพของประสิทธิภาพในการรักษา

5. ความคงสภาพทางพิษวิทยา

ซึ่งในการตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของผลิตภัณฑ์ยาในรูปกึ่งแข็ง ได้แก่ ลักษณะเนื้อยา (Consistency) หรือ ความหนืด (Viscosity) ของยา ดังนั้นในการศึกษาตอนที่ 1 จึงเป็นการศึกษาการเปลี่ยนแปลงสภาพของคลออร์เฮกซิดีนเจลในเรื่องการคงความหนืดนั่นเอง

เมื่อคว่ำหลอดทดลองแล้วพบว่าคลออร์เฮกซิดีนเจลบางหลอดที่มีการพองตัวของเจลนั้น มีการสลายตัวของเจลไปหมดแล้ว คงเหลือแค่สารละลายที่ยังคงตกตะกอนที่ก้นหลอดแต่สามารถทำให้เข้าใจคิดว่ายังคงมีสภาพเป็นเจลอยู่ หรือเจลมีการเปลี่ยนแปลงสภาพโดยความหนืดลดลงเมื่อเทียบกับหลอดทดลองควบคุม เมื่อทำการคว่ำหลอดจึงจะสังเกตการเปลี่ยนแปลงนี้ได้ จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าคลออร์เฮกซิดีนเจลที่มีเมธิลเซลลูโลสเป็นสารตัวนำ มีการคงสภาพของเจลได้นานที่สุดถึง 6 วัน โดยความเข้มข้นของเมธิลเซลลูโลสที่ใช้จะอยู่ในช่วง 5%-6% ซึ่งผลการทดสอบดังกล่าวนำไปสู่การพิจารณาเลือกความเข้มข้นของเมธิลเซลลูโลสในการศึกษาตอนที่ 2 ด้วย จากการพิจารณาทำให้เลือกใช้เมธิลเซลลูโลส 5% ในการเตรียมคลออร์เฮกซิดีนเจล เนื่องจากเป็นค่าความเข้มข้นที่น้อยที่สุดในช่วงความเข้มข้นที่มีระยะเวลาในการสลายตัวของเจลนานที่สุด ส่วนคลออร์เฮกซิดีนเจลที่มีทราคาแคนธเป็นสารตัวนำพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงสภาพของคลออร์เฮกซิดีนเจลเกิดขึ้นช้าที่สุดในวันที่ 6 จากทราคาแคนธความเข้มข้น 6% ในขณะที่คลออร์เฮกซิดีนเจลที่มีทราคาแคนธความเข้มข้น 4-5% พบการสลายตัวของเจลในวันที่ 4 ความเข้มข้นของทราคาแคนธในการ

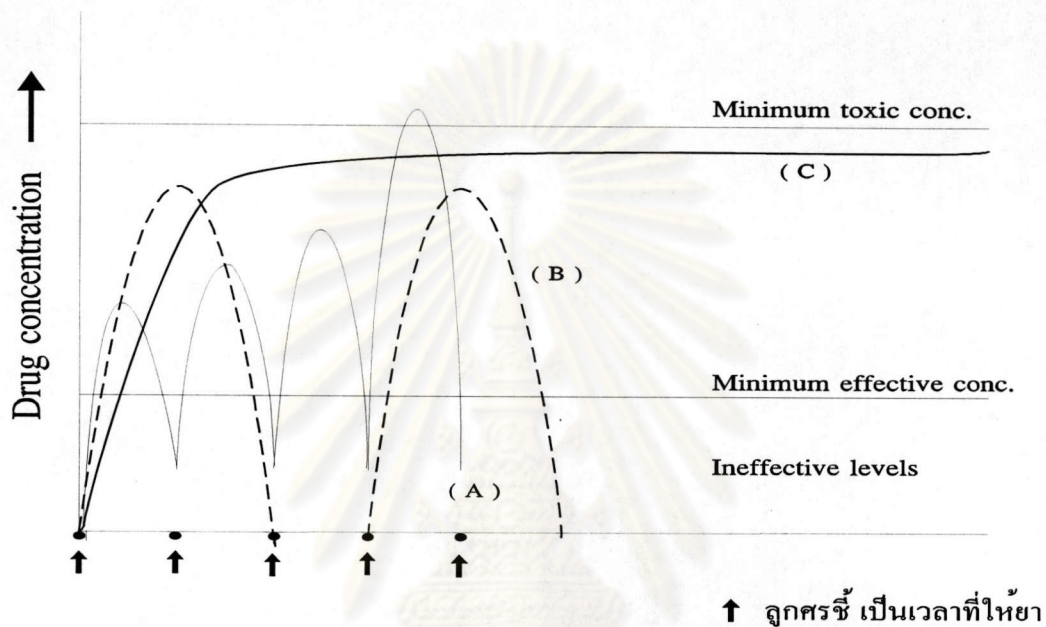
เตรียมคลอโรเฮกซิดีนเจลในการศึกษาที่ 2 พิจารณาเลือกใช้ทราคาแคนท์ความเข้มข้น 4% เนื่องจากเหตุผลดังต่อไปนี้

1. ระยะเวลาที่ใช้ในการสลายตัวของคลอโรเฮกซิดีนเจล 1% ที่มีทราคาแคนท์เป็นสารตัวนำ อยู่ในช่วง 4-6 วันซึ่งไม่ได้แตกต่างกันมากนัก และพบว่าคลอโรเฮกซิดีนเจลที่ทราคาแคนท์ระดับความเข้มข้น 4%-5% ใช้เวลาในการสลายตัวในวันที่ 4 เท่าๆกัน
2. ความหนืดของเจลเพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นของทราคาแคนท์ (Reynolds, 1982) อย่างชัดเจน
3. การผลิตคลอโรเฮกซิดีนเจลนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำไปใช้ใส่ในร่องลึกปริทันต์โดยอาศัยกระบอกฉีดยาพร้อมเข็มฉีดยาปลายทื่อเป็นเครื่องมือ ดังนั้นคลอโรเฮกซิดีนเจลที่มีความหนืดมาก ๆ จะทำให้การฉีดคลอโรเฮกซิดีนเจลออกจากกระบอกฉีดยาทำได้ไม่สะดวก เพราะต้องใช้แรงมากในการดันยาให้ออกจากปลายเข็มฉีดยาได้ รวมทั้งอาจเกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อเหงือกได้ ทำให้คลอโรเฮกซิดีนเจลที่มีทราคาแคนท์ความเข้มข้นสูงๆถูกพิจารณาว่าไม่เหมาะสม

จากเหตุผลดังกล่าวข้างต้นนี้ทำให้ในการศึกษาตอนที่ 2 จึงพิจารณาเลือก ทราคาแคนท์ความเข้มข้น 4% เป็นสารตัวนำในการเตรียมคลอโรเฮกซิดีนเจล

Goodson Haffajee และ Socransky ในปีค.ศ. 1979 ได้กล่าวถึงการใส่ยาออกฤทธิ์นานในร่องลึกปริทันต์ว่าเป็นการใส่ยาด้านจุลชีพในการรักษาโรคปริทันต์อย่างมีประสิทธิภาพสูง เนื่องจากสามารถทำให้ยาเข้าถึงตำแหน่งที่ต้องการออกฤทธิ์ได้โดยตรง โดยมีระดับความเข้มข้นของยาใน

ร่องลึกปริทันต์สูงพอที่จะมีประสิทธิภาพในการรักษา และสามารถคงระดับความเข้มข้นที่มีประสิทธิภาพนั้น ได้เป็นระยะเวลานานพอที่จะทำให้ยาออกฤทธิ์ได้ ซึ่งจะแตกต่างกับผลที่ได้จากการได้รักษาทางระบบ หรือยาแบบเฉพาะที่รูปแบบอื่นๆ เช่น ยาฉีดล้างใต้เหงือก โดยในผู้ป่วยที่ได้รับยารับประทานหรือยาทางระบบพบว่า ความเข้มข้นของยาที่ร่องลึกปริทันต์จะต่ำ ถ้าต้องการควบคุมให้ระดับความเข้มข้นของยาที่ร่องลึกปริทันต์อยู่ในช่วงการรักษา จำเป็นต้องให้ยาหลายๆครั้งติดต่อกัน เพราะตัวยาคงจะถูกปลดปล่อยออกมาสูงสุดในตอนต้นๆ และลดปริมาณลงเรื่อยๆจนหมด การให้ยาซ้ำในขนาดต่อมาจะทำให้ระดับยาขึ้นๆลงๆเป็นฟันเลื่อย (ภาพที่ 16) ลักษณะเช่นนี้ทำให้เสี่ยงต่อการที่ระดับยาอาจต่ำมากจนไม่สามารถแสดงฤทธิ์ หรืออาจสูงมากจนเกิดอาการข้างเคียง หรือเป็นพิษได้ เพราะว่าบางครั้งผู้ป่วยอาจไม่ได้ยาตามสั่ง เนื่องจากลืมรับประทานยา หรือใช้ยาไม่ครบขนาด รับประทานยาผิดเวลา เป็นต้น (ณัฐนันท์ สิ้นชัยพานิช และพจวรรณ ประยูรพรหม, 2538) ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบเฉพาะที่ เช่น น้ำยาฉีดล้างใต้เหงือก จะพบความเข้มข้นของยาที่ร่องลึกปริทันต์ได้สูง แต่ไม่สามารถคงระดับความเข้มข้นที่มีประสิทธิภาพในการรักษาได้นาน จำเป็นต้องได้รับยาซ้ำ (Komman, 1990a) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาออกฤทธิ์นานจะพบว่าระดับยาที่ร่องลึกปริทันต์มีความเข้มข้นของยาสูงขึ้นอย่างรวดเร็วหลังจากที่ได้รับยา พบว่าความเข้มข้นของยาที่วัดได้ในร่องลึกปริทันต์นี้มีค่าสูงกว่าความเข้มข้นที่ได้จากการได้ยาทางระบบ และสามารถปลดปล่อยตัวยาระดับความเข้มข้นที่มีประสิทธิภาพในการรักษานั้นออกมาเป็นระยะเวลานาน โดยทั่วไปมากกว่า 24 ชั่วโมง (Needleman, 1991) ทำให้ไม่จำเป็นต้องได้รับยาซ้ำบ่อยครั้งเหมือนยาแบบเฉพาะที่ประเภทอื่นๆ

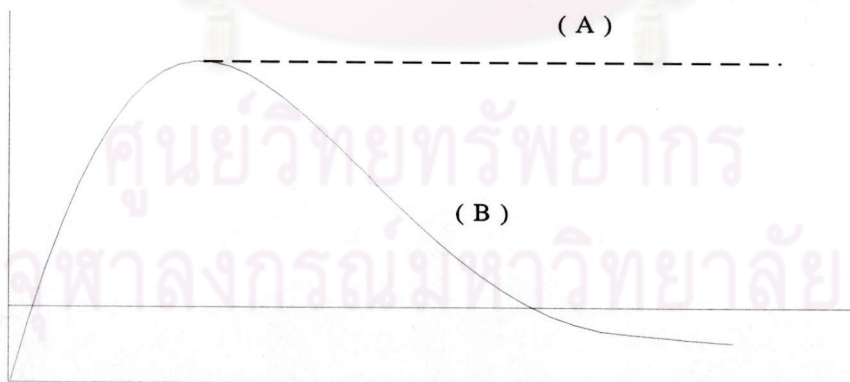


ภาพที่ 16 แสดงการเปรียบเทียบ ระดับความเข้มข้นของยาในร่องลึกปริทันต์ ที่ได้จากการได้รับยาทางระบบ
 หลายๆ ครั้ง (A1, A2,...) เปรียบเทียบกับการได้รับยาจากการฉีดล้างได้เหงือกหลายครั้ง (B1, B2,
 ...) และการได้รับยาออกฤทธิ์นานที่ต้องการในอุดมคติ (C)

สำหรับในการวิจัยนี้ ผู้วิจัยไม่สามารถทำการวิจัยการปลดปล่อยตัวยาภายในร่องเหงือกได้
 เนื่องจากข้อจำกัดในเรื่องเครื่องมือและอุปกรณ์ที่มีอยู่ อีกทั้งคลอร์เฮกซิดีนเจลที่เตรียมในการ
 ทดสอบนี้ยังไม่อยู่ในสภาพที่ควรจะไปใช้ทดสอบในร่างกายผู้ป่วย จนกว่าจะได้มีการทดสอบ
 คุณสมบัติต่างๆ ในห้องปฏิบัติการเสียก่อนว่าปราศจากอันตราย และมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ
 แอคติโนแบซิลัส แอคติโนมัยซิเทม โคมิแทนส์ของตัวยาคลอร์เฮกซิดีนที่ปลดปล่อยออกมา ส่วน
 แล้วแต่เป็นการทำการทดสอบในห้องปฏิบัติการทั้งสิ้น โดยเฉพาะในเรื่องการปลดปล่อยตัวยานี้จำ

เป็นต้องทดสอบโดยการใช้เครื่องมือจำลองสภาพร่องเหงือกด้วย แม้ว่าเครื่องมือดังกล่าวจะมีความแตกต่างชัดเจนในเรื่องของขนาดเมื่อเทียบกับร่องเหงือกที่แท้จริง แต่เนื่องจากปริมาณสารตัวอย่างที่ต้องใช้ในการทดสอบแต่ละครั้งต้องใช้ปริมาณมาก จึงจำเป็นต้องมีการจำลองในขนาดใหญ่เกินความเป็นจริงมาก แต่ผู้วิจัยได้พยายามควบคุมในเรื่องอัตราการไหลของน้ำ ซึ่งแทนการหลั่งของน้ำเหลืองเหงือก และใช้ปริมาณที่เป็นสัดส่วนกันระหว่างปริมาณน้ำที่ไหล และปริมาณเจลที่ใช้ในการทดสอบ ซึ่งเป็นปริมาณที่ใช้มากกว่าการใช้จริงในช่องปากมาก

ในสภาพความเป็นจริงพบว่าความเข้มข้นของตัวยาที่ถูกปลดปล่อยออกจากยาออกฤทธิ์นานไม่สามารถคงอยู่ที่ระดับความเข้มข้นสูงเท่ากับความเข้มข้นที่ปลดปล่อยออกมาในระยะแรกได้ตลอดเวลา แต่จะปลดปล่อยตัวยาออกมาในระดับความเข้มข้นต่ำๆ อย่างค่อนข้างคงที่ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน โดยระดับความเข้มข้นนั้นยังทำให้ยาออกฤทธิ์นานยังคงมีประสิทธิภาพอยู่ได้ (ภาพที่ 17)



ภาพที่ 17 แสดงระดับความเข้มข้นของยาออกฤทธิ์นานในร่องลึกปริทันต์ ที่ต้องการในอุดมคติ (A) กับที่พบได้ทั่วไป (B)

เมื่อพิจารณาผลการทดสอบตอนที่ 2 เกี่ยวกับค่าความเข้มข้นของตัวยาคลอร์เฮกซิดีนที่ถูกปลดปล่อยออกมา (ภาพที่ 12 และ 13) พบว่าคลอร์เฮกซิดีนเจลที่เตรียมขึ้นนั้นสามารถปลดปล่อยตัวยาคลอร์เฮกซิดีนในลักษณะที่เหมือนกัน และเป็นลักษณะเดียวกับรูป B ในภาพที่ 17 โดยพบว่าคลอร์เฮกซิดีนเจลที่มีเมทิลเซลลูโลสเป็นสารตัวนำจะปลดปล่อยตัวยาคลอร์เฮกซิดีนออกจากเจลอย่างรวดเร็ว สามารถวัดปริมาณคลอร์เฮกซิดีนที่ปลดปล่อยออกมาที่ความเข้มข้นสูงสุดได้ในชั่วโมงที่ 1 ในขณะที่คลอร์เฮกซิดีนเจลที่มีทราคาเคนซ์เป็นสารตัวนำ จะปลดปล่อยตัวยาออกจากเจลได้ช้ากว่า นอกจากนี้ยังพบว่าตัวยาที่ปลดปล่อยออกจากเจลที่มีเมทิลเซลลูโลสเป็นสารตัวนำจะมีความเข้มข้นสูงกว่าที่วัดได้จากเจลที่มีทราคาเคนซ์เป็นสารตัวนำ และยังพบอีกว่าการปลดปล่อยตัวยามีค่าสูงที่สุดจากคลอร์เฮกซิดีนเจล 2% ในทั้งสองสารตัวนำ ที่เป็นเช่นนี้จะเห็นว่าสอดคล้องกับ Noguchi และคณะ (1984) ซึ่งรายงานถึงการเปลี่ยนความเข้มข้นของยาที่ผสมในอะคริลิกสไตรป จะมีผลต่อระดับความเข้มข้นของตัวยาที่ถูกปลดปล่อยออกมา

นอกจากนี้ผลการทดสอบพบว่าแม้เวลาจะผ่านไปนาน 72 ชั่วโมงแล้วก็ตาม ยังสามารถตรวจพบว่ามีคลอร์เฮกซิดีนถูกปลดปล่อยออกมาแต่เป็นปริมาณที่ต่ำๆ คือประมาณ 5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ในเจลส่วนใหญ่ที่ใช้ในการทดสอบของทั้งสองประเภทของสารตัวนำ นั้นหมายถึงคลอร์เฮกซิดีนเจลที่เตรียมขึ้นเพื่อใช้ในการวิจัยครั้งนี้จะสามารถนำไปใช้จริง และคงอยู่ในสภาพที่มีการหลังของน้ำเหลืองแห้งอกได้ไม่ต่ำกว่า 3 วัน ซึ่งถือว่าเป็นระยะเวลาที่นานกว่าการใช้ยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีน ซึ่งจะมีประสิทธิผลภายในช่องปากได้นานเพียง 24 ชั่วโมง (Loe และ Schiott, 1970) และหากเปรียบเทียบผลการวิจัยครั้งนี้กับการใช้คลอร์เฮกซิดีนแบบเฉพาะที่ในรูปแบบอื่นที่แตกต่างออกไป เช่นแบบทอไฟเบอร์กลวง ซึ่งรายงานโดย Addy และคณะ ในปี ค.ศ.1982 พบว่า

จะปลดปล่อยตัวยาคลอโรเฮกซิดีนออกมาได้น้อยกว่า 1 ไมโครกรัม/ มิลลิลิตรภายหลังจากวันที่ 3 แต่หากเทียบกับการศึกษาคลอโรเฮกซิดีนในรูปแบบอะคริลิกสตริป (Addy และคณะ, 1982) และในเอธิลเซลลูโลสฟิล์ม (Ethyl cellulose film) (Friedman และคณะ, 1985) ซึ่งสามารถปลดปล่อยตัวยาได้นานกว่าถึง 14 และ 27 วันตามลำดับ ซึ่งรูปแบบเหล่านี้เป็นรูปแบบที่อยู่ในรูปของแข็ง จึงสามารถปลดปล่อยยาได้เป็นระยะเวลานานกว่ารูปแบบที่เป็นเจล จนกว่าสารตัวนำเหล่านี้จะสลายตัวไป อย่างไรก็ตาม หากพิจารณาถึงวิธีการใช้งาน หรือการนำยาเข้าสู่ร่องเหงือก จะพบว่ารูปแบบที่เป็นของแข็ง เช่น สตริป จะกระทำไต่ยากกว่า เพราะจะต้องทำการวัดร่องเหงือกแต่ละตำแหน่งก่อนการใส่ยาทุกครั้ง จากนั้นตัดสตริปหรือเลือกสตริปให้ได้ขนาดตามความลึกของร่องเหงือกเพื่อใส่ลงในร่องเหงือก นอกจากนี้ยังพบว่ารูปแบบที่เป็นสตริปจะสร้างความรำคาญให้กับผู้ป่วยเมื่อสตริปไหลออกจากร่องเหงือก หรือเกิดการขัดขวางการหายของรอยโรคภายหลังการรักษา หรือเกิดการหลุดหายไปจากร่องเหงือกก่อนระยะเวลาอันสมควร ซึ่งจะมีผลให้การรักษาด้วยยาที่เป็นรูปแบบของแข็งนี้ขาดประสิทธิภาพได้ ดังนั้นแม้ว่ายาที่เป็นรูปแบบเจลจะดูเหมือนว่าจะคงอยู่ในร่องเหงือกได้ไม่นานนัก หากการปลดปล่อยยาในช่วงแรกๆของการใช้งานสามารถมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อจุลินทรีย์ได้เกือบหมดแล้ว การปลดปล่อยยาในช่วงหลังถึงแม้ว่าจะเป็นระยะเวลาไม่นาน ก็น่าจะมีผลเพื่อควบคุมไม่ให้เชื้อที่หลงเหลือเพียงเล็กน้อยขยายและเพิ่มจำนวนในร่องเหงือกได้ทำนองเอง อีกทั้งเมื่อพิจารณาถึงวิธีการนำยาที่เป็นรูปแบบเจลเข้าสู่ร่องเหงือกโดยการใช้เข็มฉีดยา ฉีดเจลเข้าในร่องเหงือกจนกระทั่งตัวยาสันออกมาจากร่องเหงือกโดยไม่ต้องคำนึงถึงความลึกของร่องเหงือกแล้ว จะทำให้ทันตแพทย์ผู้ให้เกิดความสะดวกในการใช้มากขึ้น และในส่วนตัวผู้ป่วยแล้วจะไม่เกิดความรำคาญหรือการระคายเคืองจากการใส่ยาเลย

มีการตั้งข้อสังเกตว่าตัวยาคลอร์เฮกซิดีนที่ปลดปล่อยออกมาจะยังคงมีประสิทธิผลในการฆ่าเชื้อจุลินทรีย์ได้เหมือนเดิม หรือมีการเสื่อมประสิทธิภาพอันเนื่องมาจากสารต่างๆที่เป็นส่วนประกอบของเจลหรือไม่ ในการศึกษาครั้งนี้จึงได้ทำการทดสอบประสิทธิภาพของตัวยาคลอร์เฮกซิดีนที่ปลดปล่อยออกมาภายใน 36 ชั่วโมงในการฆ่าเชื้อแอกติโนแบซิลลัส แอกติโนมัยซีเทม โคมิแทนส์ ซึ่งเป็นเชื้อจุลินทรีย์ที่พบว่าเป็นสาเหตุสำคัญในการเกิดโรคปริทันต์อักเสบในผู้เยาว์ พบว่าเปอร์เซ็นต์ในการฆ่าเชื้อแอกติโนแบซิลลัส แอกติโนมัยซีเทม โคมิแทนส์ของตัวยาที่ปลดปล่อยจากเจลที่ใช้เมธิลเซลลูโลสเป็นสารตัวนำ (จากภาพที่ 14) มีแนวโน้มลดลงตามเวลาที่ผ่านไป เมื่อพิจารณาจากค่าเปอร์เซ็นต์การยับยั้งเชื้อ พบว่าตัวยาจากคลอร์เฮกซิดีนเจล 2% มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อได้ดีที่สุด คือ 98.41%-24.74% รองลงมาคือตัวยาจากคลอร์เฮกซิดีนเจล 1% ซึ่งสามารถยับยั้งเชื้อได้ 97.96%-14.0% ในขณะที่ตัวยาจากคลอร์เฮกซิดีนเจล 0.2% และ 0.12% มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อได้น้อยกว่า 90% แสดงให้เห็นว่าความเข้มข้นของคลอร์เฮกซิดีนที่ 0.12% และ 0.2% อาจจะเป็นการเพียงพอที่จะใช้เป็นความเข้มข้นของน้ำยาบ้วนปาก แต่อาจถือว่าไม่เพียงพอสำหรับการที่จะใช้เป็นความเข้มข้นของยาในรูปแบบของเจล

จากผลการศึกษาเปอร์เซ็นต์การยับยั้งเชื้อแอกติโนแบซิลลัส แอกติโนมัยซีเทม โคมิแทนส์ของตัวยาจากเจลที่มีทราคาแคนธเป็นสารตัวนำ พบว่าเปอร์เซ็นต์การยับยั้งเชื้อค่อนข้างต่ำ ยกเว้นจากคลอร์เฮกซิดีนเจล 2% ที่มีเปอร์เซ็นต์การยับยั้งเชื้อสูงสุด ประมาณ 80% ซึ่งอาจเป็นเพราะสารตัวนำทราคาแคนธ มีผลต่อการลดประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อจุลินทรีย์ของคลอร์เฮกซิดีน (McCarthy และ Myburgh, 1974 อ้างถึงใน Reynolds, 1982) โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ระดับความเข้มข้นของคลอร์เฮกซิดีนเจลต่ำๆ ส่วนในกรณีคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้น 2% พบว่าประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแอกติ

โนแบซิลลัส แอกติโนมัยซีเทม โคมิแทนส์ดีขึ้น อาจเป็นเพราะในคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นสูงๆ มีปริมาณคลอร์เฮกซิดีนมากเกินไปกว่าปริมาณทราคาแคนซ์ ทำให้มีปริมาณคลอร์เฮกซิดีนที่ไม่ถูกทราคาแคนซ์ลดประสิทธิผลในการฆ่าเชื้อมากพอที่จะสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแอกติโนแบซิลลัส แอกติโนมัยซีเทม โคมิแทนส์ได้

แต่เมื่อพิจารณาถึงผลการยับยั้งเชื้อแอกติโนแบซิลลัส แอกติโนมัยซีเทม โคมิแทนส์ของสารละลายตัวอย่าง จากคลอร์เฮกซิดีนเจล พบว่าถึงจะไม่สามารถกำจัดเชื้อแอกติโนแบซิลลัส แอกติโนมัยซีเทม โคมิแทนส์ ได้อย่างสมบูรณ์ (100%) ทุกช่วงเวลา แต่เนื่องจากผลการฆ่าเชื้อเป็นผล ณ จุดหนึ่งๆ ของเวลา เมื่อนำผลการฆ่าเชื้อมาพิจารณาในลักษณะต่อเนื่องกัน จะพบว่าปริมาณเชื้อจุลินทรีย์จะลดลงไปเรื่อยๆ ดังเช่น กรณีคลอร์เฮกซิดีนเจล 2% ที่มีเมธิลเซลลูโลสเป็นสารตัวนำ พบว่าที่ชั่วโมงที่ 1 สามารถกำจัดเชื้อได้ 98.41% ถ้าสมมติให้มีเชื้ออยู่เดิม 100 ตัว พบว่าหลังชั่วโมงที่ 1 จะเหลือเชื้ออยู่ = $100 - 98.41$ คือ 1.59 ตัว ต่อมาจะถูกกำจัดได้อีก 74.28% ของ 1.59 ตัว คิดเป็น 1.18 ตัว ดังนั้นหลังจากชั่วโมงที่ 6 จะพบเชื้อเหลือเพียง 0.41 ตัว ดังนั้นถึงแม้ว่าประสิทธิผลของสารละลายตัวอย่างในการฆ่าเชื้อจะมีค่าไม่มากแต่ปริมาณเชื้อแอกติโนแบซิลลัส แอกติโนมัยซีเทม โคมิแทนส์ที่เหลืออยู่ก็มีปริมาณไม่มากเช่นกัน

สรุปจากผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าคลอร์เฮกซิดีนเจลที่มีเมธิลเซลลูโลสเป็นสารตัวนำสามารถปลดปล่อยตัวยาคลอร์เฮกซิดีนได้รวดเร็ว และมีปริมาณมากกว่าจากเจลที่มีทราคาแคนซ์เป็นสารตัวนำ โดยคลอร์เฮกซิดีนเจล 2% ที่มีเมธิลเซลลูโลสเป็นสารตัวนำสามารถปลดปล่อยตัวยาได้ในระดับสูงสุด และเมื่อพิจารณาผลการยับยั้งเชื้อแอกติโนแบซิลลัส แอกติโนมัยซีเทม โคมิ

แทนส์ พบว่ามีประสิทธิผลในการยับยั้งเชื้อแอกติโนแบซิลลัส แอกติโนมัยซีเทม โคมิแทนส์ได้สูงสุดด้วย ทำให้พิจารณาว่าตำรับยาคลอร์เฮกซิดีนเจล 2% ที่มีเมธิลเซลลูโลส 5% เป็นสารตัวนำเป็นตำรับยาที่เหมาะสมในการนำไปใช้เป็นยารักษาโรคปริทันต์แบบเฉพาะที่ต่อไป

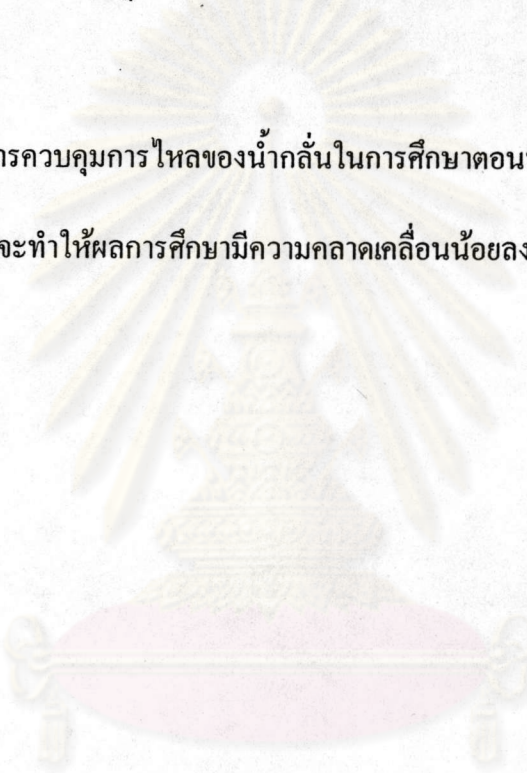
สรุปผลการวิจัย

1. ในการศึกษาคลอร์เฮกซิดีนเจลที่มี เมธิลเซลลูโลส หรือ ทรากาแกนซ์ เป็นสารตัวนำ ที่ระดับความเข้มข้นของสารตัวนำต่างกัน พบว่าคลอร์เฮกซิดีนเจลที่เตรียมขึ้นสามารถมีการสลายตัวของเจลได้เอง และความเข้มข้นของเมธิลเซลลูโลส และทรากาแกนซ์ที่เหมาะสมในการเตรียมคลอร์เฮกซิดีนเจล คือ 5% และ 4% ตามลำดับ
2. เมื่อเปรียบเทียบคุณสมบัติการปลดปล่อยตัวยาคลอร์เฮกซิดีน ออกจากคลอร์เฮกซิดีนเจลที่ระดับความเข้มข้นของคลอร์เฮกซิดีน 0.12% 0.2% 1% และ 2% ทั้งสองสารตัวนำ และประสิทธิผลในการยับยั้งเชื้อแอกติโนแบซิลลัส แอกติโนมัยซีเทม โคมิแทนส์ของตัวยาที่ถูกปลดปล่อยออกมา พบว่าคลอร์เฮกซิดีนเจล 2% ที่มีเมธิลเซลลูโลสเป็นสารตัวนำมีคุณสมบัติเหมาะสมที่สุดใน การนำไปใช้เป็นยารักษาโรคปริทันต์แบบเฉพาะที่
3. จากการศึกษาชี้ให้เห็นว่าคลอร์เฮกซิดีนเจล 2% ที่มีเมธิลเซลลูโลส 5% เป็นสารตัวนำ เป็นตำรับยาที่เหมาะสมที่สุดที่จะนำไปใช้เป็นยารักษาโรคปริทันต์แบบเฉพาะที่

ข้อเสนอแนะ

1. ในการศึกษาครั้งต่อไป ควรมีการเสนอผลการใช้คลอโรเฮกซิดีนเจลในผู้ป่วยโรคปริทันต์ร่วมด้วย เนื่องจากผลทางห้องปฏิบัติการและทางคลินิกอาจไม่สอดคล้องกันได้

2. ในการควบคุมการไหลของน้ำกลั่นในการศึกษาตอนที่ 2 ถ้าหากใช้ Peristaltic pump แทน Soluset® จะทำให้ผลการศึกษามีความคลาดเคลื่อนน้อยลงได้



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย