

การใช้ยาแบบเฉพาะที่ในทางปริทันต์ Local Drug Use in Periodontics

สาครรัตน์ คงขุนเทียน¹, ดาลิน ตั้งวิไลเสถียร²

¹ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

²แผนกทันตกรรม โรงพยาบาลชุมพรเขตอุดมศักดิ์ จังหวัดชุมพร

Sakornrat Khongkhunthian¹, Dalin Tungwilaisatean²

¹Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Chiang Mai University

²Department of Dentistry, Chumphonkhetudomsak Hospital, Chumphon Province

ชม.ทันตสาร 2551; 29(2) : 45-59

CM Dent J 2008; 29(2) : 45-59

บทคัดย่อ

โรคปริทันต์อักเสบเป็นโรคที่มีสาเหตุหลักจากแบคทีเรีย ทำให้เกิดการอักเสบและมีการทำลายอวัยวะปริทันต์ การรักษาโรคปริทันต์อักเสบมุ่งไปที่การกำจัดหรือลดปริมาณเชื้อก่อโรคปริทันต์ด้วยวิธีการรักษาเชิงกลร่วมกับการดูแลอนามัยช่องปาก การกลับมาสะสมใหม่ของเชื้อได้เห็อกอาจเกิดขึ้นอย่างช้าๆ ในเวลาหลายเดือนภายหลังวิธีการรักษาเชิงกล โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อรวมกับการควบคุมคราบจุลินทรีย์เหนือเหงือกเป็นอย่างดี มีการนำยาต้านจุลชีพในรูปแบบเฉพาะที่มาใช้ร่วมในการรักษาโรคปริทันต์ โดยพบว่ามีผลข้างเคียงน้อยทั้งต่อในและนอกช่องปาก อีกทั้งยังมีความเข้มข้นของยาในน้ำเหลืองเหงือกสูงกว่าการให้ทางระบบมาก การทบทวนวรรณกรรมนี้ได้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับหลักการทั่วไปในการใช้ยาแบบเฉพาะที่รูปแบบของยา ผลของสิ่งแวดล้อมในช่องปากที่มีต่อความคงอยู่ของยา ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาและระยะเวลาที่สัมผัสยา ผลของไบโอฟิล์มต่อความเข้มข้นของยา และการใช้ยาในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบในขั้นต้นและหลังการรักษาขั้นต้น ซึ่งจะ เป็นข้อมูลในการตัดสินใจสำหรับทันตแพทย์ในการนำ

Abstract

Bacteria are the major etiologic factor of periodontitis, which exhibits inflammation and destruction of periodontal tissue. Aim of the periodontal treatment is elimination or reduction of periodontopathogens by means of mechanical instrumentation and oral hygiene instruction. Subgingival recolonization of periodontal pathogens was slowly occurred in a few months after mechanical treatment although well plaque control was performed. Local antimicrobial agents were introduced for periodontal therapy as an adjunctive treatment. It has low side effects to oral and non-oral sites and shows higher drug concentration in gingival crevicular fluid than those by systemic route. This review article included general principles to be considered of local drug use, type of drug, effect of oral environment on drug stability, relationship between concentration and contact duration, effect of biofilm on drug concentration, and local

ยาแบบเฉพาะที่มาใช้ร่วมในการรักษาโรคปริทันต์
อักเสบต่อไป

คำไขห้ส: โรคปริทันต์อักเสบ ยาต้านจุลชีพ
ยาปฏิชีวนะ การใช้ยาแบบเฉพาะที่

drug use in an initial therapy and after active
phase of treatment. It will be information for
dentist to use the local drug as an adjunctive
treatment of periodontitis.

Key Words: Periodontitis, antimicrobial agents,
antibiotics, local drug use

บทนำ

โรคปริทันต์อักเสบเป็นโรคที่มีสาเหตุจากเชื้อ
แบคทีเรียที่มีบทบาทในการก่อโรคปริทันต์ (periodontal
pathogens) ร่วมกับการที่ร่างกายมีระดับภูมิคุ้มกันที่เอื้อ
ต่อการเกิดโรค (susceptible host) ดังนั้นการรักษาจึงมุ่ง
ไปที่การกำจัดหรือลดปริมาณเชื้อก่อโรคควบคู่ไปกับการ
สร้างสภาวะแวดล้อมให้เหมาะสมต่อการดำรงอยู่ของ
เชื้อประจำถิ่น โดยวิธีการที่ถูกนำมาใช้เพื่อให้บรรลุ
วัตถุประสงค์ดังกล่าว ได้แก่ การใช้วิธีการรักษาเชิงกล
(mechanical therapy) ซึ่งได้แก่ การขูดหินน้ำลายและ
เกลารากฟันอย่างเดี่ยว หรือร่วมกับการผ่าตัดยกรรม
ปริทันต์ (periodontal surgery) แต่ทั้งนี้ต้องร่วมไปกับการ
การสร้างพฤติกรรมดูแลสุขภาพช่องปากที่มีประสิทธิ
ภาพให้แก่ผู้ป่วยเสมอ วิธีการดังกล่าวนอกจากสามารถ
ลดเชื้อก่อโรคปริทันต์ลงได้แล้ว ยังสามารถเหนี่ยวนำให้
เกิดภูมิต้านทานต่อเชื้อในระบบกลไกการป้องกันตนเอง
ของร่างกายได้ด้วย⁽¹⁾

การกลับมาสะสมใหม่ของเชื้อใต้เหงือก (subgingival
microbial recolonization) อาจเกิดขึ้นอย่างช้าๆ ใน
เวลาหลายเดือนภายหลังวิธีการรักษาเชิงกล โดยเฉพาะ
อย่างยิ่งเมื่อร่วมกับการควบคุมคราบจุลินทรีย์เหนือ
เหงือกเป็นอย่างดี⁽²⁻³⁾ ในผู้ที่ควบคุมคราบจุลินทรีย์ได้ไม่ดี
จะมีการกลับมาสะสมใหม่ของเชื้อก่อโรคในร่องเหงือกขึ้น
ภายใน 42 ถึง 60 วัน หลังจากได้รับการขูดหินน้ำลาย
และเกลารากฟัน⁽⁴⁻⁵⁾ ในขณะที่ผู้ควบคุมคราบจุลินทรีย์ได้
ดีแต่มีร่องลึกปริทันต์ที่ลึกมาก จะมีการกลับมาสะสม
ใหม่ของเชื้อก่อโรคได้ภายใน 120 ถึง 240 วัน แม้ว่าจะได้
รับการรักษาโดยการกำจัดคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือกอย่าง
สม่ำเสมอก็ตาม⁽²⁾

การกลับมาสะสมใหม่ของเชื้อก่อโรคปริทันต์อาจ
เกิดจากการเจริญ (out growth) ของคราบจุลินทรีย์ใต้
เหงือกที่หลงเหลืออยู่จากการให้การรักษาเชิงกล เชื้อ
ก่อโรค เช่น เชื้อแอกกริเกตแบคทีเรีย แอคทีโนมัยซีเท็มโค-
มิแทนส์ (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*)
หรือเดิมชื่อ แอคทีโนบาซิลลัส แอคทีโนมัยซีเท็มโคมิ-
แทนส์ (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*) เชื้อ
พอร์ไฟโรโมนาส จิงจิวัลลิส (*Porphyromonas gingi-
valis*) เชื้อพรีโวเทลลา อินเทอร์มีเดีย (*Prevotella
intermedia*) เชื้อแทนเนอเรลลา ฟอร์ซียเรีย (*Tannerella
forsythia*) และเชื้อเพปโตสเตรปโตคอคคัส ไมโครส
(*Peptostreptococcus micros*) มีความสามารถในการ
ลุกลามเข้าสู่เยื่อเมือร่อนเหงือก (crevicular epithelial
cells) เนื้อเยื่อยึดต่อของเหงือก (subepithelial con-
nective tissues)⁽⁶⁻⁷⁾ รวมไปถึงในท่อเนื้อฟัน (dentinal
tubules)⁽⁸⁾ นอกจากนี้บริเวณช่องรากฟันกรามหรือบริเวณ
ที่มีความเว้าของผิวรากฟันก็เป็นบริเวณที่ยากต่อการ
กำจัดแบคทีเรียด้วยวิธีการรักษาเชิงกล นอกเหนือไปจาก
ที่ผิวฟันหรือภายในร่องเหงือกแล้วแบคทีเรียก่อโรค
ปริทันต์ยังพบได้ที่บริเวณเยื่อเมือกกระพุ้งแก้ม ทอนซิล
และลิ้นด้วย

จากข้อจำกัดของการกำจัดแบคทีเรียก่อโรคปริทันต์
ด้วยวิธีกลดังกล่าว ทำให้เกิดแนวคิดในการนำยาต้าน
จุลชีพมาช่วยในการรักษาโรคปริทันต์ แต่ถึงกระนั้นการ
นำยาต้านจุลชีพมาใช้ทางระบบยังมีข้อจำกัด เนื่องจาก
การใช้ยาทางระบบนั้นจะต้องผ่านระบบการไหลเวียน
โลหิตเพื่อไปยังตำแหน่งที่ต้องการ ทำให้ยามีความเข้มข้น
อยู่ในระดับต่ำเกินไปในตำแหน่งที่ต้องการจนไม่
สามารถกำจัดเชื้อได้ ขณะเดียวกันการผ่านไปตามระบบ

ไหลเวียนโลหิตทำให้ยาถูกส่งไปสู่ส่วนอื่นของร่างกาย ทำให้เกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์โดยเฉพาะอย่างยิ่ง คือทำให้โอกาสที่เชื้อจะดื้อยาเกิดขึ้นได้มาก นอกจากนี้ การใช้ยาทางระบบที่จะได้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจยิ่งขึ้นอยู่กับความร่วมมือของผู้ป่วยในการรับประทานยา ตามกำหนดอย่างถูกต้องด้วย⁽⁹⁾

เพื่อเป็นการแก้ปัญหาจากผลข้างเคียงของการใช้ยาทางระบบโดยเฉพาะกลุ่มยาปฏิชีวนะ (antibiotics) และเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของตัวยาในการเข้าถึงจุดลึกสุดของร่องลึกปริทันต์ (base of periodontal pockets) โดยพิจารณาจากความเข้มข้นในการยับยั้งเชื้อ (bacteriostatic concentration) หรือความเข้มข้นในการฆ่าเชื้อ (bactericidal concentration) ของยาในน้ำเหลืองเหงือก (gingival crevicular fluid) ตลอดจนระยะเวลาที่ยาสามารถคงอยู่ในบริเวณที่ต้องการ จึงมีการใช้ยาต้านจุลชีพในรูปแบบเฉพาะที่ (local delivery drug) ขึ้น โดยพบว่าการใช้ยาในระบบนี้สามารถแก้ไขปัญหาที่กล่าวมาแล้ว โดยมีผลข้างเคียงน้อยทั้งต่อในและนอกช่องปาก อีกทั้งพบว่าความเข้มข้นของยาในน้ำเหลืองเหงือกสูงกว่าการให้ทางระบบได้ถึง 100 เท่า⁽⁹⁾ โดยตารางที่ 1 แสดงให้เห็นถึงข้อดีและข้อด้อยของการใช้ยาทั้งสองระบบ ทั้งในแง่การกระจายของยา ความเข้มข้นของยา ขอบเขตของการรักษา รวมทั้งปัญหาและข้อจำกัดของการใช้ยา

ปัจจัยที่ควรพิจารณาในการใช้ยาแบบเฉพาะที่ในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ

แม้ว่าการใช้ยาแบบเฉพาะที่จะช่วยลดปัญหาต่างๆ ที่เกิดจากการใช้ยาทางระบบได้หลายประการดังที่กล่าวมาแล้ว แต่การนำยามาใช้เพื่อช่วยในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพดีที่สุด ยังคงต้องคำนึงถึงปัจจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้องอีกหลายประการ อันได้แก่ หลักทั่วไปในการเลือกใช้ยาด้านจุลชีพเพื่อช่วยในการรักษาโรคปริทันต์ การพัฒนารูปแบบของยาให้เหมาะสมกับลักษณะการนำไปใช้ สภาวะในร่องเหงือกที่อาจขัดขวางต่อการคงอยู่ของยาที่ใส่ไว้ในร่องเหงือก ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับระยะเวลาที่ยาสัมผัสเชื้อ และอิทธิพลของไบโอฟิล์ม (biofilm) ต่อการกำหนดความเข้มข้นของยา

ตารางที่ 1 การเปรียบเทียบระหว่างการใช้ยาทางระบบกับการใช้ยาแบบเฉพาะที่⁽⁹⁾

Table 1 Comparisons of systemic and local drug use⁽⁹⁾

คุณสมบัติเปรียบเทียบ	การใช้ยาทางระบบ	การใช้ยาแบบเฉพาะที่
การกระจายของยา	ทั่วร่างกาย	เฉพาะบริเวณที่ต้องการ
ความเข้มข้นของยา	แตกต่างกันในแต่ละตำแหน่งของร่างกาย และในแต่ละคน	เข้มข้นสูงเฉพาะตำแหน่งที่ใช้
ขอบเขตการรักษา	ออกฤทธิ์กับจุลชีพทั่วร่างกาย	อาจออกฤทธิ์ต่อไบโอฟิล์มในตำแหน่งที่เฉพาะเจาะจงได้ดีกว่า
ปัญหาที่พบ	ผลข้างเคียงของยาที่เกิดขึ้นกับร่างกาย	เชื้อที่อยู่นอกเหนือจากบริเวณที่ใส่ยาอาจก่อให้เกิดโรคขึ้นใหม่
ข้อจำกัดทางคลินิก	ประสิทธิภาพขึ้นกับความร่วมมือของผู้ป่วย	ยาออกฤทธิ์จำกัดเชื้อได้เฉพาะตำแหน่งที่ใส่ยา จึงอาจยากในกรณีที่ต้องใส่ยาหลายตำแหน่ง
ปัญหาในการเลือกใช้	ต้องระบุนิสัยของเชื้อให้ได้ก่อนเลือกใช้ยา	ต้องระบุให้ได้ถึงชนิดของเชื้อและตำแหน่งที่ต้องการใส่ยา

หลักทั่วไปที่ต้องคำนึงถึงในการเลือกใช้ยาแบบเฉพาะที่เพื่อช่วยในการรักษาโรคปริทันต์

Goodson (ค.ศ.1994)⁽¹⁰⁾ ได้กล่าวถึงหลักการทั่วไปที่ต้องคำนึงถึงเมื่อต้องการใช้ยาด้านจุลชีพเพื่อรักษาโรคปริทันต์ไว้ดังนี้

- ควรพิจารณาเชื้อที่เป็นสาเหตุและเลือกยาให้เหมาะสมกับเชื่อนั้น
- เลือกใช้ยาที่จำเพาะเจาะจงกับเชื้อโดยทำการทดสอบความไวต่อยา (sensitivity test)
- พิจารณาเลือกใช้ยาที่ออกฤทธิ์จำเพาะและมีการออกฤทธิ์แคบ
- ยาควรสามารถเกาะติดกับเนื้อเยื่อได้
- ต้องคำนึงถึงผลของเชื้ออื่นที่มีต่อการยึดจับของยา

เนื่องจากโรคปริทันต์อักเสบเป็นการติดเชื้อแบบผสมผสาน (mixed infection) เชื้อบางชนิดสามารถทำปฏิกิริยาแล้วทำให้ยาหมดฤทธิ์ในการรักษา เช่น เอ็นเทอโรคอคคัส เฟคาลิส (*Enterococcus faecalis*) สามารถ

ทำให้ยาเมโทรนิดาโซล (metronidazole) ไม่สามารถออกฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียดีส์ ฟราจีลิส (*Bacteroides fragilis*) ได้⁽¹¹⁾ หากปริมาณแบคทีเรียมีมากเกินไปในร่องลึกปริทันต์อาจจำเป็นต้องใช้ยาที่มีความเข้มข้นสูงขึ้นกว่าปกติเพื่อให้การกำจัดเชื้อมีประสิทธิภาพและเรียกกรณีนี้ว่า อินอคูลัม เอฟเฟกต์ (noculum effect) กล่าวคือ ค่าความเข้มข้นน้อยที่สุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ หรือค่าเอ็มไอซี (Minimum Inhibitory Concentration; MIC) ของยาตามปกติจะคำนวณจากประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อปริมาณ 10^5 เซลล์ต่อมิลลิลิตร เช่น ค่าเอ็มไอซีของยาเตตราซัยคลิน (tetracycline) ในการกำจัดเชื้อแอกริเกตแบคเตอร์ แอคทีโนมายซีเท็มโคมิเทนส์ มีค่าเท่ากับ 6 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร แต่มีรายงานว่าในร่องลึกปริทันต์ที่มีความลึกมากๆ จะมีโอกาสพบเชื้อมากกว่าได้ปริมาณสูงถึง 10^7 เซลล์ต่อมิลลิลิตร จึงเป็นไปได้ที่ยาเตตราซัยคลินในความเข้มข้นดังกล่าวจะมีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อต่ำกว่าที่ควร และการที่แบคทีเรียสามารถอาศัยในเนื้อเยื่อ ฝักรากฟัน เยื่อเมือกกระพุ้งแก้ม ทอนซิลและลิ้น รวมถึงลักษณะของแบคทีเรียซึ่งอาศัยอยู่ร่วมกันแบบไบโอฟิล์ม ทำให้การรักษาด้วยการใช้ยาเพียงอย่างเดียวอาจไม่ประสบผลสำเร็จเท่าที่ควร

การพัฒนา รูปแบบของยาแบบเฉพาะที่เหมาะสมกับลักษณะการนำไปใช้

การนำยาต้านจุลชีพแบบเฉพาะที่มาใช้ในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ มีทั้งแบบที่ผู้ป่วยนำกลับไปใช้เองที่บ้านและแบบที่ใช้โดยทันตแพทย์⁽¹⁾ โดยการใช้ยาแบบที่ผู้ป่วยนำกลับไปใช้เองที่บ้านตัวยาจะเป็นชนิดที่ไม่คงอยู่ในร่องเหงือก (nonsustained subgingival drug delivery) ได้แก่ การฉีดล้างในร่องลึกปริทันต์ (home oral irrigation) ซึ่งผู้ป่วยจะต้องมีความรู้ความเข้าใจอย่างพอเพียงเกี่ยวกับโรคปริทันต์ ลักษณะรูปร่างของช่องปากและฟันโดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณที่จะทำการฉีดล้าง รวมทั้งจะต้องมีทักษะการใช้มือที่ดีพอ ยิ่งถ้ามีบริเวณที่จะต้องทำการฉีดล้างหลายบริเวณในช่องปากก็จะยิ่งเพิ่มความลำบากและต้องใช้เวลาค่อนข้างมาก ทำให้ประสิทธิภาพของการฉีดล้างโดยผู้ป่วยเองมักต่ำ

กว่าที่ควร นอกจากนั้นการใช้ยาในรูปแบบที่ไม่คงอยู่ในร่องเหงือกนั้น ยาจะสัมผัสต่อเชื้อที่ต้องการออกฤทธิ์เป็นระยะเวลาสั้นจึงมักไม่มีผลต่อเชื้อที่แทรกอยู่ในเนื้อเยื่อ ยึดต่อ รวมทั้งเชื้อตามบริเวณเยื่อช่องปากนอกร่องลึกปริทันต์

ส่วนการนำยาใส่ในร่องลึกปริทันต์โดยทันตแพทย์ มีทั้งแบบที่ตัวยายังคงอยู่ในร่องเหงือก ได้แก่ การที่ทันตแพทย์ฉีดล้างร่องลึกปริทันต์หรือร่องเหงือก โดยการใช้สารละลายต่างๆ (ตารางที่ 2) และแบบที่ใช้ระบบยาที่ควบคุมการปล่อยยาได้ในระยะเวลาหนึ่ง (controlled-release device) โดยการใช้ยาในวิธีนี้ยาที่ใช้จะคงอยู่ในบริเวณที่ต้องการให้ยาออกฤทธิ์ได้นานเพียงพอที่จะแสดงคุณสมบัติฆ่าเชื้อหรือยับยั้งเชื้อได้ นั่นคือต้องใช้ยาที่มีคุณสมบัติยึดติดได้ (high intrinsic substantivity) ต่อผิวรากฟัน หรือ ใช้การปล่อยตัวยาช้าๆ (slow-release)

จะเห็นได้ว่าข้อด้อยที่เห็นได้ชัดของการใช้ยาต้านจุลชีพแบบเฉพาะที่ คือ กรณีที่มีรอยโรคหลายๆ ตำแหน่งในช่องปากซึ่งจะต้องเสียเวลามากในการนำยาเข้าสู่ตำแหน่งที่ต้องการรักษา รวมทั้งข้อด้อยของรูปแบบที่ตัวยายังคงอยู่ในร่องลึกปริทันต์ซึ่งเชื้อจะมีเวลาสัมผัสกับยาน้อย ตลอดไปจนถึงการที่ยาไม่สามารถกำจัดเชื้อนอกร่องเหงือก เช่น บริเวณลิ้นและเยื่อกระพุ้งแก้ม จึงมีโอกาสที่จะพบการติดเชื้อซ้ำและเกิดโรคขึ้นใหม่ได้⁽¹⁾

มีข้อมูลที่น่าสนับสนุนว่าเชื้อในช่องปากที่สะสมอยู่ในแหล่งอื่นที่ไม่ถูกกำจัดออกไปเนื่องจากยาออกฤทธิ์แบบเฉพาะที่ดังกล่าว อาจก่อให้เกิดการติดเชื้อซ้ำโดยเชื้อที่มาจากแหล่งอื่นซึ่งอาศัยน้ำลายเป็นพาหะ มีการศึกษาที่พบว่าสามารถเพาะเชื้อก่อโรคทางปริทันต์จากน้ำลายได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบที่มีหนองในร่องเหงือกและไม่ได้รับการรักษา จะสามารถตรวจพบเชื้อพอร์ไฟโรโมแนส จิงจิวัลลิส และเชื้อพรีโวลลา อินเทอร์มีเดีย ในน้ำลายได้ถึง 10^6 เซลล์ต่อมิลลิลิตร⁽¹⁰⁾

ตารางที่ 2 การใช้ยาปฏิชีวนะและสารเคมีในการรักษาทางปริทันต์⁽¹⁾

Table 2 Antibiotics and chemical agents in periodontal therapy⁽¹⁾

สารต้านจุลชีพ	รูปแบบการใช้	
	เนื้อเยื่อ	ใต้ร่องเหงือก
สแตนเนส ฟลูออไรด์	-0.02% ใช้ฉีดล้างเนื้อเยื่อ	-1.64% ใช้ฉีดล้างใต้เหงือก -4% ใช้ฉีดล้างใต้เหงือก
โพวิโดน-ไอโอดีน	-	-0.05% ใช้ฉีดล้างใต้เหงือก
โซเดียม ไบคาร์บอเนต	-	-3% ใช้ฉีดล้างใต้เหงือก
คลอเฮกซิดีน	-0.2% ใช้ฉีดล้างเนื้อเยื่อ -คลอเฮกซิดีน อารจินีนวารีนิช	-0.1% ใช้ฉีดล้างใต้เหงือก -2% ใช้ฉีดล้างใต้เหงือก -คลอเฮกซิดีน 2.5 มก. ในคลอเฮกซิดีนชิป (Periochip [®]) -คลอเฮกซิดีนในเอธิล-เซลลูโลสฟิล์ม
เตตราซัยคลิน	-	-5% ใช้ฉีดล้างใต้เหงือก -10% ใช้ฉีดล้างใต้เหงือก -5% เตตราซัยคลินเจล -25% เตตราซัยคลินไฟเบอร์
เมโทรนิดาโซล	-	-เมโทรนิดาโซลในแผ่นดิสก์ -25% เมโทรนิดาโซล-เจล

สภาวะในร่องเหงือกที่ขัดขวางต่อการคงอยู่ของยา

สภาวะภายในร่องเหงือกเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ต้องคำนึงถึงในการใช้ยาต้านจุลชีพแบบเฉพาะที่ เนื่องจากมีความแตกต่างจากสภาวะเนื้อเยื่อเหงือกทั้งในแง่ขององค์ประกอบของก๊าซ ของเหลว และเชื้อที่อยู่ภายในร่องเหงือก โดยปกติแล้วน้ำลายจะไม่สามารถเข้าถึงบริเวณร่องเหงือกได้ เนื่องจากภายในร่องเหงือกมีน้ำเหลืองเหงือกซึ่งมีส่วนประกอบคล้ายซีรัม (serum) และมีบทบาทสำคัญต่อการป้องกันการตนเองของร่างกาย⁽¹⁰⁾ ไหลออกมา มีข้อมูลที่ระบุว่า การไหลของน้ำเหลืองเหงือก

ออกจากร่องเหงือก มีค่าเท่ากับ 20 ไมโครลิตรต่อชั่วโมง⁽¹²⁾ ในขณะที่ความจุของน้ำเหลืองเหงือกภายในร่องลึกปริทันต์มีปริมาณโดยประมาณเท่ากับ 0.5 ไมโครลิตร ซึ่งย่อมแสดงว่าภายในเวลา 1 ชั่วโมง จะมีการไหลเวียนเปลี่ยนแปลงของน้ำเหลืองเหงือกภายในร่องเหงือกถึง 40 ครั้ง จึงน่าจะมีผลอย่างยิ่งต่อการกำจัดยาที่ถูกใส่ไว้ในร่องเหงือก ซึ่งปรากฏการณ์ในการขับสารออกจากร่องเหงือกอย่างรวดเร็วนี้ นับเป็นข้อจำกัดที่สำคัญต่อประสิทธิภาพของการใส่ยาต้านจุลชีพแบบเฉพาะที่ลงในร่องเหงือก และชี้ให้เห็นความสำคัญของยาที่จะใช้ว่าควรมีคุณสมบัติในการยึดจับกับเนื้อเยื่อได้

นอกจากนี้ยังมีปัจจัยภายในร่องเหงือกที่มีผลต่อประสิทธิภาพของของยาต้านจุลชีพอีก ได้แก่ การยึดจับของยากับโปรตีนในซีรัม เช่น คลอเฮกซิดีน (chlorhexidine) จะไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ภายในร่องลึกปริทันต์ หากเกิดการยึดจับกับซีรัมโปรตีนในน้ำเหลืองเหงือกก่อน⁽¹⁰⁾

ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับระยะเวลาที่ยาสัมผัสเชื้อ

ประสิทธิภาพของยาในการยับยั้งหรือฆ่าเชื้อแบคทีเรีย นอกจากจะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยาที่ใช้แล้วยังขึ้นอยู่กับเวลาที่ปล่อยให้ตัวยาสัมผัสกับเชื้อด้วย Caulfield และคณะ (ค.ศ.1987) ได้ศึกษาโดยกำหนดให้ยามีระยะเวลาสัมผัสเชื่อนาน 5 นาที พบว่าจะใช้ความเข้มข้นของยาแตกต่างกันในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียก่อโรคแอคทีโนมัยซีเท็มโคมิแทนส์ เชื้อพอร์ไฟโรโมนัส จิงจิวัลิส เชื้อพรีโวลเทลลา อินเทอร์มีเดีย และเชื้อฟิวซิแบคทีเรีย นิวคลีเอตัม (*Fusobacterium nucleatum*) กล่าวคือ ไอโอดีน (iodine) ทั้งที่อยู่ในรูปของโพวิโดน-ไอโอดีนหรือในรูปของไฮโดรฟิลิกโพลิเมอร์โพลีไวนิล-ไพโรลิโดน (hydrophilic polymer polyvinylpyrrolidone) ต้องใช้ความเข้มข้นร้อยละ 0.25 ถึง 0.5 ในการฆ่าเชื้อกลุ่มดังกล่าว ขณะที่คลอเฮกซิดีนต้องใช้ยาที่มีความเข้มข้นร้อยละ 0.5 ถึง 2 และสแตนเนสฟลูออไรด์ต้องใช้ยาที่มีความเข้มข้นร้อยละ 0.5 ถึง 20 แต่ในกรณีที่ใช้ความเข้มข้นของยาเท่ากัน หากหวังผลในระดับฆ่าเชื้อควรให้ตัวยาทิ้งเมโทรนิดาโซลและอะม็อกซิซิลิน

(amoxicillin) สัมผัสเชื้อไม่น้อยกว่า 60 นาที⁽¹³⁾

อิทธิพลของไบโอฟิล์มต่อการกำหนดความเข้มข้นของยา

เนื่องจากการอาศัยของแบคทีเรียภายในช่องปากมีลักษณะเป็นการอยู่ร่วมกันเป็นระบบนิเวศน์แบบไบโอฟิล์ม ซึ่งแตกต่างอย่างมากกับเชื้อแบคทีเรียที่อยู่ในลักษณะแพลงตอนิก (planktonic) ที่เป็นแบบเซลล์เดี่ยว โดยจะพบว่าเชื้อที่อาศัยอยู่ในรูปของไบโอฟิล์มจะมีความต้านทานทั้งต่อการป้องกันตนเองของร่างกาย และต่อยาที่ใช้ในการกำจัดเชื้อมากกว่าแพลงตอนิก 2 ถึง 1000 เท่า⁽¹⁴⁾ กล่าวอีกนัยหนึ่งคือ ค่าเอ็มไอซีและความเข้มข้นน้อยที่สุดที่สามารถฆ่าเชื้อได้หรือเอ็มบีซี (Minimum Bactericidal Concentration; MBC) อาจไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในการตัดสินใจกำหนดความเข้มข้นของยาแต่ละชนิด แต่ควรพิจารณาจากค่าความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งไบโอฟิล์มหรือบีไอซี (Biofilm Inhibitory Concentration; BIC) ความเข้มข้นที่สามารถกำจัดไบโอฟิล์มหรือบีอีซี (Biofilm Eradicating Concentration; BEC) หรือความเข้มข้นที่สามารถฆ่าเชื้อในไบโอฟิล์มหรือบีเคซี (Biofilm Killing Concentration; BKC) จะเหมาะสมกว่า ยกตัวอย่างเช่น ค่าบีไอซีของคลอเฮกซิดีนและฟลูออไรด์มีค่าสูงกว่าเอ็มบีซีของแพลงตอนิกแบคทีเรียในการยับยั้งเชื้อสเตรปโตคอคคัสซอร์บิโนส (*Streptococcus sorbrinus*) ถึง 300 และ 75 เท่าตามลำดับ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

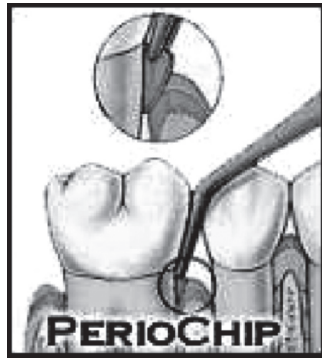
ยาและสารเคมีที่ถูกนำมาใช้ร่วมกับการรักษาโรคปริทันต์ในรูปแบบเฉพาะที่

การนำยาด้านจุลชีพและสารเคมีบางชนิดมาใช้ในการบำบัดเฉพาะที่มีได้ในหลายรูปแบบ โดยควรคำนึงถึงลักษณะและคุณสมบัติในด้านเภสัชวิทยาของตัวยา (pharmacologic agents) และรูปแบบของระบบการนำส่งยา (type of delivery system) ซึ่งคุณสมบัติด้านเภสัชวิทยาที่ควรคำนึงถึง ได้แก่ ความเป็นพิษ ระดับความสามารถในการกำจัดเชื้อ ความสามารถในการซึมผ่านเข้าสู่เนื้อเยื่อ ประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ และความคงอยู่ของยา เช่น เตตราซัยคลินและยาปฏิชีวนะ

อื่นๆ ี่มีความเป็นพิษต่ำ ในขณะที่ฟลูออไรด์มีความเป็นพิษสูง เป็นต้น สำหรับระดับความสามารถในการกำจัดเชื้อจะมีผลทั้งต่อขนาดการให้ยา (dose) ผลต่อความถี่ในการให้ยาตลอดจนเส้นทางการนำยาเข้าสู่ร่างกาย โดยประสิทธิภาพการออกฤทธิ์จะพิจารณาในแง่ความสามารถของยาที่ยับยั้งการเติบโตของเชื้อได้อย่างสมบูรณ์

ในปัจจุบันมีการพัฒนารูปแบบและชนิดของยาเพื่อนำมาใช้ในรูปแบบเฉพาะที่มากขึ้น ทั้งแบบที่นำมาใช้เหนือเหงือกเพื่อวัตถุประสงค์ในการควบคุมคราบจุลินทรีย์เหนือเหงือกและรักษาเหงือกอักเสบ เช่น ยาด้านจุลชีพชนิดแอดฮีซีฟที่ออกฤทธิ์ได้กว้าง (broad spectrum adhesive antibiotic) คลอเฮกซิดีนร่วมกับอาร์จินีนในรูปแบบวาร์นิช (chlorhexidine arginine varnish) คลอเฮกซิดีนคลอไรด์เมธาคริลิกแอซิดโคโพลีเมอร์ (chlorhexidine chloride methacrylic acid copolymer) ส่วนแบบที่นำมาใช้ในร่องเหงือก มีทั้งในรูปแบบเจล เช่น คลอเฮกซิดีนเจล (chlorhexidine gel) เฟลอร์บูโพรเฟนเจล (flurbuprofen gel) หรือใช้ในรูปแบบอคริลิกสตริป (acrylic strips) เช่น คลอเฮกซิดีนเมโทรนิดาโซล หรือเตตราซัยคลิน นอกจากนี้ยังมียาที่นำมาใช้ในรูปแบบขี้ผึ้ง เช่น เตตราซัยคลินออยต์เมนต์ (tetracycline ointment) รวมไปถึงการใช้ในรูปแบบของคอลลาเจนฟิล์ม (collagen film) ที่สามารถสลายตัวไปได้เองในระยะเวลาหนึ่ง เช่น อทีโลคอลลาเจนฟิล์มวิทอิมโมบิไลซ์เตตราซัยคลิน (atelocollagen film with immobilized tetracycline) และคลอเฮกซิดีนชิป (chlorhexidine chip) (รูปที่ 1) เป็นต้น

สารที่นิยมใช้ในการกำจัดเชื้อเหนือเหงือกนั้นมักมีการนำมาใช้ในรูปแบบยาสีฟันและน้ำยาบ้วนปาก เช่น คลอเฮกซิดีน น้ำมันระเหยได้ (essential oil) และไตรโคลซาน (triclosan) เป็นต้น โดยจะเป็นการใช้เพื่อป้องกันการเกิดโรคปริทันต์และป้องกันการกลับเป็นซ้ำอันเนื่องมาจากเชื้อที่อาศัยอยู่ในบริเวณเหนือเหงือก โดยคลอเฮกซิดีนเป็นยาด้านจุลชีพที่นิยมใช้เนื่องจากมีความสามารถในการคงอยู่สูงและมีประสิทธิภาพดีเมื่อเปรียบเทียบกับน้ำยาบ้วนปากอื่นๆ โดยสามารถลดดัชนีเหงือกอักเสบ (gingival index score) และร้อยละของตำแหน่งที่มี



รูปที่ 1 คลอเฮกซิดีนชิพ

Figure 1 Chlorhexidine chip

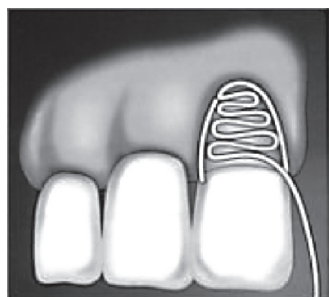
(www.aspenperio.com/periodontaldisease/antibiotic.htm)

เลือดออก (site of bleeding) ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹⁶⁾ โดย Franco Neto และคณะ (ค.ศ. 2008) พบว่า คลอเฮกซิดีนที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.12 และ 0.2 มีประสิทธิภาพในการลดคราบจุลินทรีย์ไม่แตกต่างกัน⁽¹⁷⁾ นอกจากนี้ Pizzo และคณะ (ค.ศ. 2006) ทดสอบประสิทธิภาพของคลอเฮกซิดีนที่ใช้ในรูปของสเปรย์ พบว่าให้ผลในการลดคราบจุลินทรีย์ได้ดีและลดผลข้างเคียงของคลอเฮกซิดีนที่ใช้ในรูปของน้ำยาบ้วนปากได้⁽¹⁸⁾ แต่หากใช้คลอเฮกซิดีนในรูปแบบยาสีฟันจะให้ผลต่างไปจากน้ำยาบ้วนปาก⁽¹⁹⁾ น้ำมันระเหยได้มีกลไกในการกำจัดจุลชีพในคราบจุลินทรีย์โดยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์และรบกวนการทำงานของบริเวณผนังเซลล์ของจุลชีพ ทำให้จุลชีพสูญเสียความสามารถในการซึมผ่านเข้าและออกของสารต่างๆ ที่ผนังเซลล์ จากหลายการศึกษาพบว่า ประสิทธิภาพของน้ำยาบ้วนปากชนิดที่มีน้ำมันระเหยได้เป็นส่วนประกอบนั้น สามารถลดการเกิดคราบจุลินทรีย์และโรคเหงือกอักเสบได้โดยยับยั้งการเกิดคราบจุลินทรีย์ได้ร้อยละ 13.8-56.3 และยับยั้งการเกิดโรคเหงือกอักเสบได้ ร้อยละ 14.0-35.9⁽²⁰⁻²⁵⁾ ไม่นานมานี้ Pizzo และคณะ (ค.ศ. 2008) รายงานว่าน้ำยาบ้วนปากชนิดที่มีน้ำมันระเหยได้เป็นส่วนประกอบสามารถป้องกันการเจริญกลับมาใหม่ (regrowth) ของคราบจุลินทรีย์เหนือเหงือกได้ดี⁽²⁶⁾ ส่วนไตรโคลซานซึ่งเป็นฟีนอลที่ไม่มีประจุ (nonionic phenol) มีสมบัติในการทำลายผนังเซลล์ของแบคทีเรียเมื่อใช้ที่ความเข้มข้นในระดับที่ฆ่าเชื้อ

ได้ แต่จะมีความคงตัวต่ำและสลายตัวได้อย่างรวดเร็ว จึงมีการปรับปรุงประสิทธิภาพโดยการเพิ่มส่วนผสมอื่นลงไป เช่น ผสมโพลีไวนิลเมธิลอีเทอร์มาเลอิกแอซิดโคโพลิเมอร์ (polyvinylmethyl ether maleic acid copolymer) ลงไปในรูปแบบสีฟันจึงสามารถลดการเกิดคราบจุลินทรีย์ ลดการอักเสบของเหงือก ลดการก่อตัวของหินน้ำลาย และสามารถยึดจับได้ดีกับเยื่อเมือกช่องปากและผิวฟัน⁽²⁷⁻²⁸⁾

ส่วนยาปฏิชีวนะที่นิยมใช้ในทางปริทันต์ ได้แก่ ยาเตตราซัยคลิน มีการนำมาใช้ในหลายรูปแบบ มีรายงานการใช้เตตราซัยคลินในรูปแบบของสารละลายในน้ำที่มีความเข้มข้นร้อยละ 10 และใช้ในปริมาตร 5-10 มิลลิลิตร ฉีดชะล้างภายในร่องลึกปริทันต์เป็นเวลา 5 นาที พบว่าการใช้วิธีนี้ร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน สามารถลดร่องลึกปริทันต์และเพิ่มระดับการยึดเกาะได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับการชะล้างร่องลึกปริทันต์ด้วยน้ำเกลือร่วมกับการขูดหินน้ำลายเกลารากฟัน⁽²⁹⁾

ต่อมามีการพัฒนาให้อยู่ในรูปแบบที่มีความคงตัวมากขึ้น โดยมีการนำเตตราซัยคลินมาบรรจุในท่อกลวงหรือเส้นใยโมโนลิทิก (hollow or monolithic fiber) และมีการปรับปรุงจนมีรูปแบบที่หลากหลายมากขึ้น เช่น รูปของคอลลาเจนฟิล์ม แต่ยังคงมีปัญหายากที่ค้างอยู่ในร่องลึกปริทันต์ได้ไม่ยาวนานพอ คืออยู่ไม่เกิน 24 ชั่วโมง ทำให้มีการพัฒนารูปแบบการนำยาลงในร่องลึกปริทันต์ให้อยู่ได้นานเกินกว่า 24 ชั่วโมง โดยเรียกรูปแบบนี้ว่า ระบบยาที่ควบคุมการปล่อยยาได้ในระยะเวลาหนึ่งซึ่งอาจอยู่ในรูปของฟิล์ม แผ่นเยื่อ (membrane) หรือเส้นใย เช่น เตตราซัยคลินในเส้นใยเอทิลีนไวนิลอะซิเตท หรือมีชื่อการค้าว่าแอคติไซต์ (Tetracycline in ethylene vinyl acetate fiber; Actisite[®]) (รูปที่ 2) วิธี การใช้ ให้ใส่โดยวนรอบรากฟันลงไปร่องลึกปริทันต์จนเต็ม จากนั้นให้ปิดทับด้วยสารยึดชื่อยาโนครีเลต (cyanoacrylate adhesive) เป็นเวลา 10 วัน จากนั้นนัดผู้ป่วยกลับมาฉีกเส้นใยออก จากการศึกษาพบว่ายาจะถูกปลดปล่อยออกมาอย่างต่อเนื่องในความเข้มข้นคงที่ตลอดระยะเวลา 10 วัน และให้ผลการรักษาทางคลินิกที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีเชิงกล

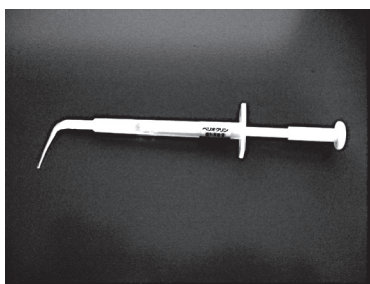


รูปที่ 2 เตตราซัยคลินไฟเบอร์

Figure 2 Tetracycline fiber

(www.aspenperio.com/periodontaldisease/antibiotic.htm)

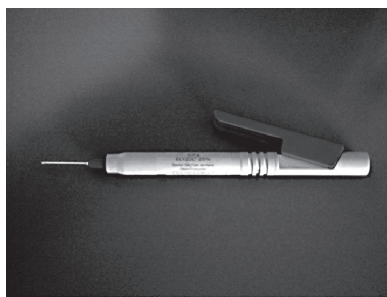
เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ยังพบว่าสามารถลดเชื้อก่อโรคปริทันต์บางชนิด คือ เชื้อพอร์ไฟโรโมนัส จิงจิวัลิส เชื้อพรีโวเทลลา อินเทอร์มีเดีย และเชื้อฟิวโซแบคทีเรียมนิวคลีเอตัม ลงได้ แต่ผลต่อเชื้อแอกริกเกติแบคเตอร์แอคทีโนมัยซีเท็มโคมิแทนส์ พบว่าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ^(10,30) อย่างไรก็ตามรูปแบบของเส้นใยนี้ยังมีข้อจำกัดอันเนื่องมาจากจะต้องนัดผู้ป่วยกลับมาเพื่อเอาเส้นใยออก จึงมีการพัฒนาให้มีรูปแบบที่สามารถสลายตัวไปตัวเอง เช่น มิโนซัยคลินไฮโดรคลอไรด์ในแคปซูลขนาดเล็กในโพลีเมอร์ที่สลายตัวได้ (minocycline HCl microencapsulated in biodegradable polymer) (รูปที่ 3) ซึ่งสามารถลดเชื้อสไปโรเช็ต (spirochete) และ



รูปที่ 3 มิโนซัยคลินเจล

Figure 3 Minocycline gel

แบคทีเรียรูปร่างแบบแท่งที่เคลื่อนที่ได้ (motile rod) รวมทั้งลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ได้ใน 3 เดือนแรกในบริเวณที่มีการกลับมาเป็นใหม่ของโรค เมื่อใช้ร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน⁽³¹⁾



รูปที่ 4 เมโทรนิดาโซลเจล

Figure 4 Metronidazole gel

นอกจากนั้นยังมีการนำยาเมโทรนิดาโซลมาใช้ในการรักษาโรคปริทันต์ โดยมีรายงานว่าเมโทรนิดาโซลเจลหรือมีชื่อทางการค้าว่าอีไลซอล (Elyzol®) (รูปที่ 4) สามารถลดแบคทีเรียภายในร่องเหงือกและทำให้ลักษณะทางคลินิกของอวัยวะปริทันต์ดีขึ้น โดยประสิทธิภาพการรักษาไม่ต่างจากการรักษาด้วยการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน แต่ยาจะถูกปลดปล่อยออกมาเพียงแค่ 24 ชั่วโมง⁽³²⁾ แต่มีบางการศึกษาพบว่าการใช้ ยาเมโทรนิดาโซลในรูปแบบอครีลิกสตริป สามารถลดเชื้อกลุ่มสไปโรเช็ตลงได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับ การใช้เตตราซัยคลินหรือคลอเฮกซิดีนในรูปแบบอครีลิกสตริป⁽³³⁾

การเลือกใช้ยาต้านจุลชีพแบบเฉพาะที่นั้น นอกจากจะคำนึงถึงรูปแบบการนำยาแล้ว ยังมีสิ่งที่ต้องคำนึงถึงอีกประการหนึ่งคือ ชนิดของยาที่เลือกใช้ เนื่องจากยาแต่ละชนิดก็จะให้ผลต่อเชื้อชนิดต่างๆ แตกต่างกัน ซึ่งการเกิดโรคปริทันต์อีกเสบนั้นเป็นที่ทราบกันดีว่าเกิดจากเชื้อก่อโรคเพียงบางกลุ่ม⁽³⁴⁾ ซึ่งเชื้อที่เด่นในโรคปริทันต์แต่ละชนิดก็ยังแตกต่างกัน⁽³⁵⁾ ดังแสดงในตารางที่ 3 ซึ่งเป็นการจำแนกชนิดของเชื้อที่พบในโรคปริทันต์ตามการจำแนกโรคของบัณฑิตยสภาสาขาปริทันตวิทยาแห่งประเทศไทยสหรัฐอเมริกา (American Academy of Periodontology; AAP) ในปี ค.ศ. 1989 แต่เมื่อนำมาเทียบกับการจำแนกโรคโดย AAP ในปี ค.ศ. 1999 จะพบว่ามีความใกล้เคียงกันโดยจัดโรคปริทันต์อีกเสบในผู้เยาว์แบบเฉพาะที่ (localized juvenile periodontitis; LJP) และโรคปริทันต์อีกเสบชนิดเริ่มเร็ว (early-onset periodontitis; EOP) อยู่ในกลุ่มของโรคปริทันต์อีกเสบ

ตารางที่ 3 ชนิดของเชื้อที่พบเป็นส่วนใหญ่ในโรคปริทันต์ประเภทต่างๆ⁽³⁵⁾

Table 3 Predominant species in different types of periodontal diseases⁽³⁵⁾

จุลชีพ	LJP	EOP	AP	RP
<i>A.actinomycetemcomitans</i>	+++	++	++	++
<i>Pgingivalis</i>	±	+++	+++	++
<i>P.intermedia/nigrescens</i>	++	+++	+++	+++
<i>B.forsythia</i>	±	++	+++	++
<i>Fusobacterium</i> species	+	++	+++	++
<i>P.micros</i>	±	++	+++	++
<i>Eubacterium</i> species	-	+	++	+
<i>C.rectus</i>	+	++	++	+
<i>Treponema</i> species	++	+++	+++	++
Enteric rods and pseudomonads	-	-	±	+
Beta-hemolytic streptococci	?	++	++	++
<i>Candida</i> species	-	-	-	±

- = ไม่เพิ่มจำนวนเมื่อเทียบกับบริเวณที่ไม่เป็นโรค; ± = พบได้เป็นครั้ง; + = พบได้น้อยกว่าร้อยละ 10 ของผู้ที่มีเชื้อ; ++ = พบได้น้อยกว่าร้อยละ 50 ของผู้ที่มีเชื้อ; +++ = พบได้มากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ที่มีเชื้อ; ? = ไม่มีข้อมูลจากการศึกษา

LJP = localized juvenile periodontitis; EOP = early onset periodontitis; AP = adult periodontitis; RP = refractory periodontitis

ชนิดก้าวร้าว (aggressive periodontitis) และจัดโรคปริทันต์อักเสบในผู้ใหญ่ (adult periodontitis; AP) อยู่ในกลุ่มโรคปริทันต์อักเสบชนิดเรื้อรัง (chronic periodontitis) ซึ่งจะมีชนิดของเชื้อที่เด่นเหมือนกัน โดยสามารถตรวจพบเชื้อแอกกริเกติบัคเตอร์ แอคทีโนมายซีเท็มโคมิแทนส์ ได้เป็นจำนวนมากในโรคปริทันต์อักเสบชนิดก้าวร้าว ในขณะที่เชื้อพอร์ไฟโรโมนัส จิงจีวาลิส เป็นสาเหตุสำคัญของโรคปริทันต์อักเสบชนิดเรื้อรัง

ดังนั้นในการเลือกชนิดของยาที่นำมาใช้ควรเลือกชนิดที่จำเพาะเจาะจงในการกำจัดเชื้อที่ก่อโรคนั้นๆ โดยพบว่ายาในกลุ่มเพนิซิลลิน (penicillin) สามารถออกฤทธิ์ต่อเชื้อก่อโรคทางปริทันต์ได้ แต่ประสิทธิภาพของยาจะลดลงในกรณีที่มีแบคทีเรียชนิดที่ผลิตเอนไซม์เบต้าแลคแทมเมส (Beta-lactamase enzyme) ได้ แต่หากมีการผสมกรดคลาวูลานิก (clavulanic acid) ลงไปในยานี้โดยมีชื่อเรียกว่าออกเมนติน (Augmentin®) จะพบว่าสามารถกำจัดเชื้อก่อโรคทางปริทันต์ได้ผลเป็นที่น่าพอใจ

สำหรับยาในกลุ่มเตตราซัยคลิน สามารถออกฤทธิ์ต่อเชื้อก่อโรคทางปริทันต์ได้หลายชนิด ทั้งเชื้อพอร์ไฟ-

โรโมนัส จิงจีวาลิส เชื้อพรีโวเทลลา อินเทอร์มิเดีย เชื้อฟิวโซแบคทีเรียม นิวคลีเอตัม และเชื้อแอกกริเกติบัคเตอร์ แอคทีโนมายซีเท็มโคมิแทนส์ นอกจากนี้ยาในกลุ่มนี้ยังสามารถยับยั้งกับผิวรากฟันทำให้ฤทธิ์ของยาคงอยู่เป็นเวลานานและยังมีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบ ยับยั้งการเคลื่อนเหตุสารเคมีของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophil chemotaxis) และยับยั้งเอนไซม์คอลลาจีเนส (collagenase enzyme) ซึ่งเป็นสาเหตุของการทำลายอวัยวะปริทันต์ด้วย

ยาเมโทรนิดาโซลเป็นยาอีกชนิดหนึ่งที่นิยมนำมาใช้ร่วมกับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบเนื่องจากสามารถทำลายจุลชีพที่เจริญแบบไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic bacteria) ได้ อย่างไรก็ตามยาในกลุ่มนี้ไม่สามารถยับยั้งเชื้อบางสายพันธุ์ เช่น เชื้อเพปโตสเตรปโตคอคคัส ไมโครส เชื้อไคเนลลา คอโรเดนส์ (*Eikenella corrodens*) เชื้อแอกกริเกติบัคเตอร์ แอคทีโนมายซีเท็มโคมิแทนส์ และสายพันธุ์แคปโนไซโตฟากา (*Capnocytophaga* sp.) ซึ่งเป็นแบคทีเรียที่เจริญเติบโตโดยอาศัยหรือไม่อาศัยออกซิเจนได้ (facultative anaerobic bacteria) นอกจากนี้ยังพบว่าเชื้อฟิวโซแบคทีเรียม นิวคลีเอตัม ยังสามารถยับยั้งฤทธิ์ของยาเมโทรนิดาโซลได้อีกด้วย⁽³⁵⁾

การใช้ยาแบบเฉพาะที่ในการรักษาผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบในขั้นต้น

มีการศึกษาการใช้ยาด้านจุลชีพแบบเฉพาะที่ในผู้ป่วยซึ่งอยู่ในการรักษาขั้นต้น (active phase) พบว่าการใช้ยาด้านจุลชีพแบบเฉพาะที่ร่วมกับการขูดหินน้ำลายเกลารากฟันในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบชนิดก้าวร้าวที่มีการทำลายของอวัยวะปริทันต์อย่างรุนแรงและรวดเร็ว ให้ผลการรักษาในทางคลินิกไม่แตกต่างจากการรักษาด้วยการขูดหินน้ำลายเกลารากฟันเพียงอย่างเดียว⁽³⁶⁾ และเมื่อศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้ยาด้านจุลชีพแบบเฉพาะที่และการใช้ยาด้านจุลชีพทางระบบในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบชนิดก้าวร้าวโดยใช้ยาหลังได้รับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน พบว่าการใช้ยาด้านจุลชีพทางระบบให้ผลในการลดร่องลึกปริทันต์และการมีเลือดออกหลังการหยั่งด้วยเครื่องมือตรวจปริทันต์ รวมทั้งเพิ่มระดับการยึดเกาะทางคลินิกไม่ต่างไปจากการใช้ยาด้านจุลชีพ

แบบเฉพาะที่⁽³⁷⁾ ถึงแม้ว่าจะมีการศึกษาถึงผลของการใช้ยาต้านจุลชีพแบบเฉพาะที่ในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบชนิดก้าวร้าวในการรักษาขั้นต้นค่อนข้างจำกัด แต่ก็พบว่าในกรณีที่ผู้ป่วยมีตำแหน่งของฟันที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเชิงกลในหลายตำแหน่ง การตรวจจำแนกชนิดของเชื้อก่อโรคและการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาเพื่อเลือกใช้ยาต้านจุลชีพทางระบบน่าจะเป็นทางเลือกในการรักษาที่เหมาะสมกว่า⁽³⁸⁾

ส่วนการใช้ยาต้านจุลชีพแบบเฉพาะที่ในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบชนิดเรื้อรังมีหลายการศึกษา⁽³⁹⁻⁴²⁾ (ตารางที่ 4) โดยมีวิธีการศึกษาและการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่แตกต่างกัน โดยการศึกษาของ Drisko และคณะ (ค.ศ. 1995) ใช้เส้นใยเตตราซัยคลิน พบว่าให้ผลในการลดร่องลึกปริทันต์และการมีเลือดออกหลังการหยั่งด้วยเครื่องมือตรวจปริทันต์ลงได้ไม่แตกต่างกัน เมื่อเทียบกับการรักษาโดยการขูดหินน้ำลายเกลารากฟันตลอดระยะเวลา 12 เดือน นอกจากนี้ยังพิจารณาในแง่ของความรู้สึกของผู้ป่วยโดยพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 68.6) ชอบที่จะได้รับการรักษาโดยใช้เส้นใยเตตราซัยคลินมากกว่าการขูดหินน้ำลายเกลารากฟันและมีผู้ป่วยบางส่วน (ร้อยละ 26.7) ที่รู้สึกไม่สบายขณะได้รับการใส่เส้นใยเตตราซัยคลิน⁽⁴¹⁾ ส่วนผลการรักษาในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบชนิดเรื้อรังที่ได้รับการขูดหินน้ำลายเหนือเหงือกพร้อมกับใช้มิโนซัยคลิน พบว่าภายหลังใส่ยาเป็นเวลา 7 วัน ยาจะคงความเข้มข้นภายในร่องเหงือกได้สูงกว่าค่าเอ็มไอซี 90 (MIC₉₀) และสามารถลดความลึกของร่องลึกปริทันต์และลดปริมาณเชื้อก่อโรคบางชนิดได้ดีกว่าการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียว⁽⁴⁰⁾ และจากการศึกษาโดยติดตามผลเป็นระยะเวลานานขึ้นในการใช้ยา มิโนซัยคลินออกฤทธิ์ร่วมกับขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน พบว่าให้ผลในทางคลินิกที่ดีกว่าการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียว โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงของสีฟัน เหงือก และเนื้อเยื่อโดยรอบตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา^(39, 43)

ตารางที่ 4 การลดร่องลึกปริทันต์ของยาแบบเฉพาะที่ในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรัง

Table 4 Pocket depth reduction of local drug in patients with chronic periodontitis

การศึกษา	ชนิดและรูปแบบยา (ระยะเวลาการศึกษา)	รักษาโดยขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน		รักษาโดยใช้ยา ร่วมกับขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน	
		≥ 5 มม.	≥ 7 มม.	≥ 5 มม.	≥ 7 มม.
van Steenberghe et al. 1999 ⁽³⁹⁾ RCT*, parallel	2% มิโนซัยคลิน ออกฤทธิ์เม้นต์ (15 เดือน)	1.2	1.5	1.9	2.5
Yoem et al. 1997 ⁽⁴⁰⁾ RCT, split-mouth	10% มิโนซัยคลิน ในแคปซูลขนาดเล็ก ในโฟลิมอร์ (6 สัปดาห์)	1.48		1.58	
Drisko et al. 1995 ⁽⁴¹⁾ RCT, split-mouth	เตตราซัยคลิน ไฟเบอร์ (12 เดือน)	1.15	2.39	1.15	2.39
Mombelli et al. 1996 ⁽⁴²⁾ Case-study	เตตราซัยคลิน ไฟเบอร์ (12 เดือน)	-		1.6	

*RCT=การศึกษาแบบ randomized controlled trial

- = ไม่มีข้อมูลจากการศึกษา

ตารางที่ 5 การลดลงของร่องลึกปริทันต์จากการใช้เตตราซัยคลินไฟเบอร์ในร่องลึกปริทันต์ที่เหลืออยู่หลังการรักษาขั้นต้น

Table 5 Pocket depth reduction of tetracycline fiber use in persistent periodontal pockets after active periodontal treatment

การศึกษา	ระยะเวลาในการศึกษา	รักษาโดยขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน (มม.)	รักษาโดยใช้ยา ร่วมกับขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน (มม.)
Radvar et al. 1996 ⁽⁴⁴⁾ RCT*, parallel	6 สัปดาห์	0.6	1.35
Kinane & Radvar 1999 ⁽⁴⁵⁾ RCT, parallel	6 เดือน	0.71	1.38
Aimetti et al. 2004 ⁽⁴⁶⁾ RCT, split-mouth	12 เดือน	1.21	2.05

*RCT=การศึกษาแบบ randomized controlled trial

การใช้ยาแบบเฉพาะที่ภายหลังการรักษาผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบขั้นต้น

นอกจากการใช้ยาต้านจุลชีพแบบเฉพาะที่ในผู้ป่วยซึ่งอยู่ในการรักษาขั้นต้นดังที่ได้กล่าวไปแล้วนั้น ยังพบว่าการนำยาต้านจุลชีพแบบเฉพาะที่มาใช้ในผู้ป่วยหลังการรักษาขั้นต้น⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ (ตารางที่ 5) ซึ่งผ่านการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันไปแล้วและพบว่ายังคงมีบางตำแหน่งซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษา นั่นคือ ยังคงมีร่องลึกปริทันต์มากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิเมตร ร่วมกับมีการมีเลือดออกหลังการหยั่งด้วยเครื่องมือตรวจปริทันต์ โดยมีการศึกษาพบว่าการใช้ยาต้านจุลชีพแบบเฉพาะที่ในผู้ป่วยที่ได้รับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันอย่างน้อย 6 เดือนและมีการดูแลสุขภาพช่องปากเป็นอย่างดีแต่ยังคงมีร่องลึกปริทันต์ร่วมกับการมีเลือดออกหลังการหยั่งด้วยเครื่องมือตรวจปริทันต์หรือพบหนองปริทันต์สามารถให้ผลในการลดร่องลึกปริทันต์ลงได้และพบเชื้อก่อโรคลดลงมากกว่าการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียว⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ โดยพบว่าชนิดของยาที่ให้ผลการรักษาที่ดีที่สุดคือ เส้นใยเตตราซัยคลิน รองลงมาคือ มิโนซัยคลินเจล และ เมโทรนิดาโซลเจล ตามลำดับ⁽⁴⁴⁾

สำหรับผู้ป่วยซึ่งอยู่ในระยะคงสภาพ (maintenance phase) พบว่าแม้จะได้รับการดูแลสุขภาพช่องปากเป็นระยะอย่างสม่ำเสมอ แต่ก็ยังพบว่ามีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 20 ถึง 25 ยังคงมีการทำลายของอวัยวะปริทันต์อย่างต่อเนื่อง⁽⁴⁷⁾ ซึ่งการศึกษาถึงการให้ยาต้านจุลชีพแบบเฉพาะที่ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบว่าให้ผลดีในทางคลินิกทั้งการลดความลึกของร่องลึกปริทันต์และภาวะเลือดออกได้ไม่แตกต่างกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันและการใช้ยาต้านจุลชีพแบบเฉพาะที่ยังสามารถลดเชื้อกลุ่มสไปโรชีตลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตลอดระยะเวลาที่ศึกษา 6 สัปดาห์⁽⁴⁸⁾ และในการศึกษาโดยติดตามผลเป็นเวลา 6 เดือนและ 9 เดือนก็ให้ผลไม่แตกต่างกัน⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾

การใช้ยาแบบเฉพาะที่และการขูดหินน้ำลายเกลารากฟัน

ในการเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างการใช้ยาต้านจุลชีพแบบเฉพาะที่เพียงอย่างเดียวและการขูดหิน

น้ำลาย พบว่าให้ผลการรักษาในทางคลินิกที่ไม่แตกต่างกัน⁽⁵²⁾ ในขณะที่การใช้ยาต้านจุลชีพแบบเฉพาะที่ร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันจะให้ผลการรักษาในทางคลินิกที่ดีกว่าการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียว⁽⁵³⁻⁵⁵⁾ ผลที่ได้จากการใช้ยาร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันนี้เนื่องมาจากได้มีการกำจัดจุลชีพส่วนใหญ่ออกด้วยวิธีเชิงกลก่อนและใช้ยาเข้าไปฆ่าหรือยับยั้งเชื้อที่ยังคงหลงเหลืออยู่ในปริมาณน้อยตามผิวรากฟัน จึงส่งผลให้มีลักษณะทางคลินิกที่ดีกว่าการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียวโดย Morrison และคณะ (ค.ศ. 1992) ทำการศึกษาการคงอยู่ของยาแบบเฉพาะที่ในบริเวณผิวรากฟัน พบว่ายาสามารถเกาะอยู่บริเวณผิวรากฟันและแทรกซึมเข้าสู่ท่อเนื้อฟันได้ประมาณ 10 ไมครอน นอกจากนี้ยังพบว่าลักษณะของเชื้อที่ยังคงเหลืออยู่บริเวณผิวรากฟันนั้นมีลักษณะที่ไม่มีชีวิต⁽⁵⁶⁾

สรุป

แม้ว่าจะมีการศึกษาเกี่ยวกับการนำยาแบบเฉพาะที่มาร่วมในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบเป็นเวลานานกว่า 30 ปี แต่การนำยาแบบเฉพาะที่มาใช้ในทางคลินิกนั้นยังนับว่าเป็นเรื่องค่อนข้างใหม่ ปัจจุบันมีการพัฒนาคุณสมบัติของยาแบบเฉพาะที่ให้เหมาะสมและมีประสิทธิภาพต่อการใช้งานยิ่งขึ้นเพื่อให้ผลการรักษาเป็นที่น่าพึงพอใจ แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยาต้านจุลชีพแบบเฉพาะที่นั้นไม่สามารถใช้แทนที่วิธีการรักษาด้วยการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันซึ่งเป็นวิธีการรักษาโรคปริทันต์ที่เป็นมาตรฐานได้⁽⁵⁷⁾ ในการตัดสินใจเลือกใช้ยาแบบเฉพาะที่มาร่วมในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบนั้น ควรเลือกใช้ในกรณีที่พบว่าการรักษาด้วยวิธีเชิงกลไม่สามารถให้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ โดยหากพบว่าภายหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันแล้วแต่ไม่สามารถรับการรักษาโดยวิธีศัลยกรรมปริทันต์ต่อได้หรือผู้ป่วยที่มีบริเวณที่ยังคงมีร่องลึกปริทันต์ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือกรณีที่มีตำแหน่งที่กลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะคงสภาพ การใช้ยาต้านจุลชีพแบบเฉพาะที่ก็อาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ช่วยให้การรักษาประสบผลสำเร็จมากขึ้น โดยแนวทางในการเลือกชนิด

ของยาจะขึ้นอยู่กับประสิทธิภาพของยา ความสะอาดในการใช้งาน หามาใช้ได้ง่าย และราคาไม่แพง

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ทันตแพทย์หญิง รัตนา อัมไพวรรณ และอาจารย์ ทันตแพทย์หญิง นิตยา โชติกเสถียร ที่กรุณาให้คำปรึกษา แนะนำ และแก้ไขการทบทวนวรรณกรรมนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Thomas E, Slots J. Local delivery of antimicrobial agents in the periodontal pocket. *Periodontol 2000* 1996; 10: 139-159.
2. Magnusson I, Linhe J, Yoneyama T, Liljenberg B. Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 193-207.
3. Slots J, Mashimo P, Levine MJ, Genco RJ. Periodontal therapy in humans. I. Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing, and of adjunctive tetracycline therapy. *J Periodontol* 1979; 50: 494-509.
4. Mousques P, Listgarten MA, Phillips RW. Effect of scaling and root planing on the composition of the human subgingival microbial flora. *J Periodont Res* 1980; 15: 144-151.
5. Sbordone L, Ramaglia L, Gulletta E, Iacono V. Recolonization of the subgingival microflora after scaling and root planing in human periodontitis. *J Periodontol* 1990; 61: 579-584.
6. Dibart S, Socransky SS, Haffajee AD, Lai C-H, Eftimiadi C. Detection of *Bacteroides forsythus* in epithelial periodontal pockets. *J Dent Res* 1995; 74: 226 Abstr 1713.
7. Naito Y, Gibbons RJ. Attachment of *Bacteroides gingivalis* to collagenous substrata. *J Dent Res* 1988; 67:1075-1080.
8. Adriaens PA, DeBoever JA, Loesche WJ. Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans. A reservoir of periodontopathic bacteria. *J Periodontol* 1988; 59: 222-230.
9. Mombelli A, Samaranayake LP. Topical and systemic antibiotics in the management of periodontal diseases. *Int Dent J* 2004; 54: 3-14.
10. Goodson JM. Antimicrobial strategies for treatment of periodontal diseases. *Periodontol 2000* 1994; 5: 142-168.
11. Nagy E, Folders J, Inactivation of metronidazole by *Enterococcus faecalis*. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27: 63-70.
12. Goodson JM. Pharmacokinetic Principles controlling Efficacy of Oral Therapy. *J Dent Res* 1989; 68(spec Iss): 1625-1632.
13. Caufield PW, Allen DN, Childers NK. In vitro susceptibilities of suspected periodontopathic anaerobes as determined by membrane transfer assay. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 58: 529-539.
14. Marsh PD. Plaque as a biofilm: pharmacological principles of drug delivery and action in the sub- and supragingival environment. *Oral Diseases* 2003; 9 (Supp.I): 16-22.
15. Shani S, Friedman M, Steiberg D. The anticariogenic effect of amine fluorides on *Streptococcus sorbinus* and glucosyl transferase in biofilm. *Caries Res* 2000; 34: 260-264.
16. Van Strydonck DA, Demoor P, Timmerman MF, van der Velden U, van der Weijden GA. The anti-plaque efficacy of a chlorhexidine mouthrinse used in combination with toothbrushing with dentifrice. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 691-695.
17. Franco Neto CA, Parolo CC, Rosing CK, Maltz M. Comparative analysis of the two chlorhexidine mouthrinses on plaque accumu-

- lation and gingival bleeding. *Braz Oral Res* 2008; 22: 139-144.
18. Pizzo G, Guiglia R, Imbrugia M, Pizzo I, D' Angelo M, Giuliana G. The effects of antimicrobial sprays and mouthrinse on supragingival plaque regrowth: a comparative study. *J Periodontol* 2006; 77: 248-256.
19. Gjermo P, Saxton CA. Antimicrobial dentifrices. Clinical data and relevance with emphasis on zinc/triclosan. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 468-473.
20. Gordon JM, Lamster IB, Seiger MC. Efficacy of Listerine antiseptic in inhibiting the development of plaque and gingivitis. *J Clin Periodontol* 1985; 12: 697-704.
21. DePaola LG, Overholser CD, Meiller TF, Minah GE, Niehaus C. Chemotherapeutic inhibition of supragingival dental plaque and gingivitis development. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 311-315.
22. Overholser CD, Meiller TF, Minah GE, Niehaus C. Comparative effects of 2 chemotherapeutic mouthrinses on the development of supragingival dental plaque and gingivitis. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 575-579.
23. Charles CH, Sharma NC, Galustians HJ, Qaqish J, McGuire JA, Vincent JW. Comparative efficacy of an antiseptic mouthrinse and an antiplaque/antigingivitis dentifrice: a six-month clinical trial. *J Am Dent Assoc* 2001; 132: 670-675.
24. Charles CH, Mostler KM, Bartels LL, Mankodi SM. Comparative antiplaque and antigingivitis effectiveness of a chlorhexidine and an essential oil mouthrinse: 6-month clinical trial. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 878-884.
25. Sharma N, Charles CH, Lynch MC, et al. Adjunctive benefit of an essential oil-containing mouthrinse in reducing plaque and gingivitis in patients who brush and floss regularly: a six-month study. *J Am Dent Assoc* 2004; 135: 496-504.
26. Pizzo G, La Cara M, Licata ME, Pizzo I, D' Angelo M. The effects of an essential oil and an amine fluoride/stannous fluoride mouthrinse on supragingival plaque. *J Periodontol* 2008; 79: 1177-1183.
27. Marsh PD. Dentifrices containing new agents for the control of plaque and gingivitis: microbiological aspects. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 462-467.
28. Volpe AR, Petrone ME, DeVizio W, Davies RM. A review of plaque, gingivitis, calculus and caries clinical efficacy studies with a dentifrice containing triclosan and PVM/MA copolymer. *J Clin Dent* 1993; 4(spec issue): 31-41.
29. Christersson LA, Norderyd OM, Puchalsky CS. Topical application of tetracycline HCl in human periodontitis. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 88-95.
30. Goodson JM, Cugini MA, Kent RL et al. Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy. *J Periodont Res* 1991; 26: 361-379.
31. Drisko CH. Review: Non-surgical pocket therapy: pharmacotherapeutics. *Annals of Periodontology* 1996; 1: 491-566.
32. Pedrazzoli V, Kilian M, Karring T. Comparable clinical and microbiological effects of topical subgingival application of a 25% metronidazole gel and scaling in the treatment of adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 715-722.
33. Addy M, Langeroudi M. Comparison of the immediate effects on the sub-gingival microflora of acrylic strips containing 40% chlorhexidine, metronidazole or tetracycline. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 379-386.
34. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000* 1994; 5: 78-111.

35. van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slots J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontol 2000* 1996; 10: 45-78.
36. Unsal E, Walsh TF, Akkaya M. The effect of a single application of subgingival antimicrobial or mechanical therapy on the clinical parameters of juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1995; 66: 47-51.
37. Purucker P, Mertes H, Goodson JM, Bernimoulin JP. Local versus systemic adjunctive antibiotic therapy in 28 patients with generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72: 1241-1245.
38. Greenstein G, Polson A. The role of local drug delivery in the management of periodontal diseases: a comprehensive review. *J Periodontol* 1998; 69: 507-520.
39. van Steenberghe D, Rosling B, Soder PO et al. 15-month evaluation of the effects of repeated subgingival minocycline in chronic adult periodontitis. *J Periodontol* 1999; 70: 657-667.
40. Yeom HR, Park YJ, Lee SJ, Rhyu IC, Chung CP, Nisengard RJ. Clinical and microbiological effects of minocycline-loaded microcapsules in adult periodontitis. *J Periodontol* 1997; 68: 1102-1109.
41. Drisko CL, Cobb CM, Killoy WJ et al. Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: clinical response. *J periodontol* 1995; 66: 692-699.
42. Mombelli A, Tonetti M, Lehamann B, Lang NP. Topographic distribution of black-pigmenting anaerobes before and after periodontal treatment by local delivery of tetracycline. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 906-913.
43. van Steenberghe D, Bercy P, Kohl J et al. Subgingival minocycline hydrochloride ointment in moderate to severe chronic adult periodontitis: A randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter study. *J Periodontol* 1993; 64: 637-644.
44. Radvar M, Pourtaghi N, Kinane DF. Comparison of 3 periodontal local antibiotic therapies in persistent periodontal pockets. *J periodontol* 1996; 67: 860-865.
45. Kinane DF, Radvar M. A six-month comparison of three periodontal local antimicrobial therapies in persistent periodontal pockets. *J Periodontol* 1999; 70: 1-7.
46. Aimetti M, Romano F, Torta I, Cirilo D, Caposio P, Romagnoli R. Debridement and local application of tetracycline-loaded fibres in the management of persistent periodontitis: results after 12 months. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 166-172.
47. Goldman HM. Periodontal disease, part II: Histologic changes seen in periodontium. *Compend Contin Educ Dent* 1986; 7: 136-137, 140-144.
48. Maze GI, Reinhardt RA, Agawal RK, Dyer JK, Robinson DH, DuBois LM, Tussing GJ, Maze CR. Response to intracrevicular controlled delivery of 25% tetracycline from poly (lactide/glycolide) film strips in SPT patients. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 860-867.
49. Tonetti MS, Cortellini P, Carnavale G, Cattabriga M, de Sanctis M, Pini Prato GP. A controlled multicenter study of adjunctive use of tetracycline periodontal fibers in mandibular class II furcations with persistent bleeding. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 728-736.
50. Newman MG, Kornman KS, Doherty FM. A 6-month multicenter evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planing in maintenance patients: clinical results. *J Periodontol* 1994; 65: 685-691.

51. Garrett S, Adams DF, Bogle G et al. The effect of locally delivered controlled-release doxycycline or scaling and root planing on periodontal maintenance patients over 9 months. *J Periodontol* 2000; 71: 22-30.
52. Heijl L, Dahlen G, Sundin Y, Wenander A, Goodson GM. A 4-quadrant comparative study of periodontal treatment using tetracycline-containing drug delivery fibers and scaling. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 111-116.
53. Minabe M, Takeuchi K, Nishimura T, Hori T, Umemoto T. Therapeutic effects of combined treatment using tetracycline-immobilized collagen film and root planning in periodontal furcation pockets. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 287-290.
54. Jones AA, Kornman KS, Newbold DA, Manwell MA. Clinical and microbiological effects of controlled-release locally delivered minocycline in periodontitis. *J Periodontol* 1994; 65: 1058-1066.
55. Mombelli A, Lehmann B, Tonetti M, Lang NP. Clinical response to local delivery of tetracycline in relation to overall and local periodontal conditions. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 470-477.
56. Morrison SL, Cobb CM, Kazakos M, Killoy W. Root surface characteristics associated with subgingival placement of monolithic tetracycline-impregnated fibers. *J Periodontol* 1992; 63: 137-143.
57. Killoy WJ, Polson AM. Controlled local delivery of antimicrobials in the treatment of periodontitis. *Dent Clin of North America* 1998; 42: 263-283.

ขอสำเนาบทความที่:

ผศ.ดร.สาครรัตน์ คงขุนเทียน ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะ
ทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จ.เชียงใหม่
50202

Reprint request:

Assist. Prof. Dr.Sakornrat Khongkhunthian,
Department of Periodontology, Faculty of
Dentistry, Chiang Mai University, Chiang Mai
50202