การรักษาโรคปริทันต์อักเสบแบบเรื้อรัง ด้วยยาเมโทรนิดาโซลเจล: การศึกษานำร่อง

เรืออากาศโท พาคินทร์ วาทิน

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาทันตแพทยศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาปริทันตศาสตร์ ภาควิชาปริทันตวิทยา
คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2551
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

TREATMENT OF CHRONIC PERIODONTITIS WITH METRONIDAZOLE GEL : PILOT STUDY

Flying Officer Parkin Watin

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science Program in Periodontics

Department of Periodontology

Faculty of Dentistry

Chulalongkorn University

Academic Year 2008

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การรักษาโรคปริทันต์อักเสบแบบเรื้อรัง ด้วยยาเมโทรนิดาโซลเจล : การศึกษานำร่อง
โดย	เรืออากาศโท พาคินทร์ วาทิน
สาขาวิชา	ปริทันตวิทยา
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ ทันตแพทย์หญิง นวลฉวี หงษ์ประสงค์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ทันตแพทย์ ดร. กิตติ ต. รุ่งเรือง

คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะทันตแพทยศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ ทันตแพทย์หญิง วัชราภรณ์ ทัศจันทร์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ทันตแพทย์หญิง ดร.รังสินี มหานนท์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(รองศาสตราจารย์ ทันตแพทย์หญิง นวลฉวี หงษ์ประสงค์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ทันตแพทย์ ดร. กิตติ ต. รุ่งเรือง)

.....กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ทันตแพทย์ จินตกร ดูวัฒนสุชาติ)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ทันตแพทย์ สิทธิพร เทพบรรเทิง)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เรืออากาศโท พาคินทร์ วาทิน : การรักษาโรคปริทันต์อักเสบแบบเรื้อรัง ด้วยยาเมโทรนิดาโซลเจล : การศึกษานำร่อง (TREATMENT OF CHRONIC PERIODONTITIS WITH METRONIDAZOLE GEL : PILOT STUDY) อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : รศ.ทพญ. นวลฉวี หงษ์ประสงค์, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : ผศ.ทพ.ดร. กิตติ ค. รุ่งเรือง, 83 หน้า.

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของยาเมโทรนิดาโซลเจล ความเข้มข้นร้อยละ 2 ที่ผลิตขึ้นในประเทศไทย เมื่อให้ร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ในการรักษาผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบแบบเรื้อรัง โดยคัดเลือกผู้ป่วยจากคลินิกปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จำนวน 26 คน ซึ่งไม่มีโรคทางระบบ ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย และยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่กลุ่มสเตียรอยด์ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา และได้รับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบในเบื้องต้นโดยการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันและสอนวิธีดูแลอนามัยช่องปากมาแล้ว โดยเลือกฟันที่มีร่องลึกปริทันต์ 6 – 8 มิลลิเมตร อย่างน้อย 1 ซี่ในผู้ป่วยแต่ละคน แบ่งกลุ่มฟันตัวอย่างด้วยการสุ่มแบบง่าย ได้แก่ กลุ่มทดลอง (กลุ่มที่ขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันร่วมกับการให้ยาเมโทรนิดาโซลเจล) และกลุ่มควบคุม (กลุ่มที่ขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันร่วมกับการให้ยาหลอก) ทั้งสองกลุ่มจะได้รับการใส่ยาวันเว้นวัน รวม 3 ครั้ง และวัดค่าทางคลินิก ได้แก่ ดัชนีคราบจุลินทรีย์ ดัชนีอาการเลือดออก ระดับร่องลึกปริทันต์ ระยะเหงือกร่น และระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ ในเดือนที่ 0, 3 และ 6 ที่ตำแหน่งลึกที่สุดของซี่ฟัน โดยใช้ชิ้นปิดบนด้านบดเคี้ยวเป็นตัวกำหนดตำแหน่งอ้างอิง วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ Mann-Whitney U-test, Chi-Square test และ Wilcoxon Signed Ranks test ที่ระดับความเชื่อมั่น α=0.05

ผลการวิจัยพบว่าทั้งสองกลุ่มการรักษา สามารถทำให้ลักษณะทางคลินิกของทั้งสองกลุ่มการรักษาดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ระยะเวลาหลังการรักษา 6 เดือน ความลึกของร่องลึกปริทันต์เฉลี่ยลดลง 1.30 มม. และระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์เพิ่มขึ้นถึง 1.10 มม.ในกลุ่มทดลอง ขณะที่ในกลุ่มควบคุมจะเป็น 0.56 มม. และ 0.50 มม. ตามลำดับ และพบว่าในกลุ่มทดลองมีค่าความลึกของร่องลึกปริทันต์ที่ลดลงในระหว่าง 0 ถึง 6 เดือน และค่าดัชนีอาการเลือดออกที่ลดลงในระหว่าง 3 ถึง 6 เดือน มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากผลการวิจัยนำร่องนี้แสดงให้เห็นว่า การให้ยาเมโทรนิดาโซลเจล ความเข้มข้นร้อยละ 2 ร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ให้ผลดีในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบแบบเรื้อรัง แต่ก็ยังต้องมีการศึกษาและพัฒนาตัวยาให้มีประสิทธิภาพมากขึ้นต่อไป

ภาควิชา ปริทันตวิทยา..... ลายมือชื่อนิสิต.....

สาขาวิชา ปริทันตศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา 2551..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

497 61150 32 : MAJOR PERIODONTICS

KEY WORD: CHRONIC PERIODONTITIS / CLINICAL PARAMETERS / LOCAL DELIVERY / METRONIDAZOLE

FLG.OFF. PARKIN WATIN : TREATMENT OF CHRONIC PERIODONTITIS WITH METRONIDAZOLE GEL : PILOT STUDY. ADVISOR : ASSOC. PROF. NAULCHAVEE HONGPRASONG. COADVISOR : ASST. PROF. KITTI TORRUNGRUANG Ph.D., 83 pp.

The objective of this research was to study the results of the local delivery of 2% local-made metronidazole gel as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. Twenty-six chronic periodontitis patients with 6-8 mm periodontal pockets who had no systemic diseases and had not received any antimicrobial drugs or non-steroidal anti-inflammatory drugs within the past 3 months were selected from the periodontal clinic, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University. All patients were obtained the initial periodontal therapy by scaling, root planing and oral hygiene instruction. The subjects were randomly assigned to a test group (scaling and root planing with metronidazole gel) or a control group (scaling and root planing with placebo). Three doses of metronidazole gel or placebo were applied every other day for each patient. Clinical parameters including plaque index, bleeding on probing, probing pocket depth, gingival recession and clinical attachment level were measured on the deepest site before treatment and 3 and 6 months after treatment using occlusal stents for the reference point of each tooth. The changes of clinical parameters were compared by Mann-Whitney U-test, Chi-Square test and Wilcoxon Signed Ranks test with a level of confidence at 0.05 (α=0.05).

The results of the study showed statistically significant improvement in clinical parameters for both treatment methods at 6th month after treatment. The mean reduction in probing pocket depth was 1.30 mm and the mean clinical attachment gain was 1.10 mm in test group whereas those of control group were 0.56 mm and 0.50 mm, respectively. Significant differences between groups were found in reduction of probing pocket depth at 6 months and in reduction of bleeding on probing at 3rd to 6th month period. These results suggested that the use of 2% metronidazole gel as an adjunct to scaling and root planing could improve periodontal outcomes in chronic periodontitis patients, however, further research and development of the local metronidazole gel is required.

Department : Periodontology Student's signature.....

Field of study : Periodontics Advisor's signature.....

Academic year : 2008 Co-advisor's signature.....

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ทันตแพทย์หญิงนวลฉวี หงษ์ประสงค์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ทันตแพทย์ ดร. กิตติ ต.รุ่งเรือง ซึ่งเป็นที่ปรึกษาและให้คำแนะนำตลอดการทำวิจัย ศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.กาญจน์พิมล ฤทธิเดช และเภสัชกร อลงกต แสงจันทร์ฉาย ที่เตรียมยาสำหรับใช้ในการวิจัย รองศาสตราจารย์ ทันตแพทย์จินตกร คูวัฒนสุชาติ ที่ให้คำแนะนำในการทำการวิจัยในส่วนจุลชีววิทยา ขอขอบคุณบุคลากรแผนกปริทันตวิทยา และแผนกจุลชีววิทยาที่อำนวยความสะดวกในการทำวิจัย และขอขอบคุณผู้ป่วยอาสาสมัครทุกท่านที่เข้าร่วมโครงการวิจัยในครั้งนี้ การวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากทุนอุดหนุนการวิจัยของคณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย..... ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... จ
กิตติกรรมประกาศ..... ฉ
สารบัญตาราง..... ฌ
สารบัญภาพ..... ญ
สารบัญแผนภูมิ..... ฎ
บทที่ 1 บทนำ..... 1
ความรู้พื้นฐานและแนวเหตุผล..... 1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย..... 9
ประโยชน์ของการวิจัย..... 9
สมมุติฐานการวิจัย..... 10
ขอบเขตของการวิจัย..... 10
ข้อตกลงเบื้องต้น..... 11
ข้อจำกัดของการวิจัย..... 13
บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง..... 14
โรคปริทันต์ และการรักษา..... 14
การรักษาโรคปริทันต์อักเสบแบบไม่ใช้วิธีการทางศัลยกรรมปริทันต์..... 16
การใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ..... 17
การรักษาโรคปริทันต์อักเสบ ด้วยยาเมโทรนิดาโซล..... 20
เจลตัวพื้น..... 24
บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย..... 28
ข้อกำหนดของผู้วิจัย..... 28
ประชากร..... 28
เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย..... 30
ค่าที่ใช้วัดทางคลินิก..... 31
วิธีดำเนินการวิจัย..... 32
การเก็บรวบรวมข้อมูล..... 34
การวิเคราะห์ข้อมูล..... 34
บทที่ 4 ผลการวิจัย..... 35
ผลการวิจัย..... 35

หน้า

บทที่ 4 (ต่อ)
ค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์.....38
ดัชนีอาการเลือดออก.....40
ความลึกของร่องลึกปริทันต์.....43
ระยะเหงือกร่น.....46
ระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์.....49
บทที่ 5 การวิจารณ์และสรุปผลการวิจัย.....52
สรุปผลการวิจัย.....58
รายการอ้างอิง.....59
ภาคผนวก.....70
ภาคผนวก ก : แสดงค่าที่ใช้วัดทางคลินิกของผู้ป่วยโรคปริทันต์.....71
ภาคผนวก ข : แสดงผลการทดสอบทางสถิติ.....75
ภาคผนวก ค : ความลึกของร่องลึกปริทันต์ ในการปรับมาตรฐานการตรวจวัดค่าทางคลินิก.....80
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....83

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่ หน้า

ตารางที่ 1 : แสดงค่าที่ใช้วัดทางคลินิกของผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ ก่อนการรักษา (เดือน 0).....37

ตารางที่ 2 : แสดงค่าเฉลี่ย ± ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ทั่วทั้งปาก และค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์เฉลี่ยของฟันตัวอย่าง ในแต่ละช่วงเวลา จำแนกตามกลุ่มการรักษา.....39

ตารางที่ 3 : แสดงค่าร้อยละของจำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่มการรักษาที่มีค่าดัชนีอาการเลือดออก ในแต่ละช่วงเวลา จำแนกตามกลุ่มการรักษา.....41

ตารางที่ 4 : แสดงค่าเฉลี่ย ± ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐานของความลึกของร่องลึกปริทันต์ (มิลลิเมตร) ในแต่ละช่วงเวลา จำแนกตามกลุ่มการรักษา.....44

ตารางที่ 5 : แสดงค่าเฉลี่ย ± ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐานของระยะเหงือกร่น (มิลลิเมตร) ในแต่ละช่วงเวลา จำแนกตามกลุ่มการรักษา.....47

ตารางที่ 6 : แสดงค่าเฉลี่ย ± ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐานของระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ที่ได้จากการวัด (มิลลิเมตร) ในแต่ละช่วงเวลา จำแนกตามกลุ่มการรักษา.....50

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

รูปที่ หน้า

รูปที่ 1 : โครงสร้างของยาเมโทรนิดาโซล และกลไกการออกฤทธิ์ของยา.....21
รูปที่ 2 : ยาในรูปแบบเฉพาะที่ บรรจุภายในหลอดฉีดยาที่มีเข็มปลายตัดขนาด 20G…….... 30
รูปที่ 3 : ชิ้นปิดบนด้านบดเคี้ยวของฟัน.....31
รูปที่ 4 : ยาในรูปแบบเฉพาะที่ในร่องลึกปริทันต์ โดยรอบซี่ฟันเต็มถึงระดับของขอบเหงือก..... 33

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ หน้า

แผนภูมิที่ 1 : แสดงค่าร้อยละที่เปลี่ยนแปลง ของจำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่มการรักษาที่มีค่าดัชนีอาการเลือดออก เมื่อเปรียบเทียบกันในเวลาแต่ละช่วง จำแนกตามกลุ่มการรักษา……..... 42
แผนภูมิที่ 2 : แสดงค่าเฉลี่ยความลึกของร่องลึกปริทันต์ที่เปลี่ยนแปลง เมื่อเปรียบเทียบกันในเวลาแต่ละช่วง จำแนกตามกลุ่มการรักษา……45
แผนภูมิที่ 3 : แสดงค่าเฉลี่ยระยะเหงือกร่นที่เปลี่ยนแปลง เมื่อเปรียบเทียบกันในเวลาแต่ละช่วง จำแนกตามกลุ่มการรักษา……..…….48
แผนภูมิที่ 4 : แสดงค่าเฉลี่ยระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ที่เปลี่ยนแปลง เมื่อเปรียบเทียบกันในเวลาแต่ละช่วง จำแนกตามกลุ่มการรักษา.....51

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1
บทนำ

ความรู้พื้นฐานและแนวเหตุผล

โรคปริทันต์อักเสบ (Periodontitis) เป็นโรคติดเชื้อที่มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ และการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ซึ่งทำให้เกิดการทำลายอวัยวะปริทันต์ โดยมีการแสดงลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างกันตามระดับความรุนแรงของโรค เช่น การเพิ่มขึ้นของร่องลึกปริทันต์ การสูญเสียการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ การละลายตัวของกระดูกเบ้าฟัน มีหลายสาเหตุที่มีผลต่อโรค แต่สาเหตุหลักที่สำคัญที่สุด คือ เชื้อแบคทีเรียบางชนิดที่อาศัยอยู่ในแผ่นคราบจุลินทรีย์ที่สะสมอยู่บนผิวฟัน ซึ่งในปัจจุบันยอมรับกันว่า เป็นเชื้อแบคทีเรียกลุ่มที่ไม่ต้องการอากาศแกรมลบ (gram negative anaerobic bacteria) และเชื้อแบคทีเรียกลุ่มที่ต้องการอากาศเล็กน้อย (facultative anaerobic bacteria) ได้แก่ เชื้อพอร์ไฟโรโมแนส จิงจิวาลิส (*Porphyromonas gingivalis*), เชื้อพรีโวเทลลา อินเตอร์มีเดีย (*Prevotella intermedia*), เชื้อแทนเนอร์เรลล่า ฟอร์ไซเทีย (*Tannerella forsythia* เดิมชื่อ แบคทีรอยดีส ฟอร์ไซทัส *Bacteriodes forsythus*), เชื้อแอกกริเกติแบคเตอร์ แอกติโนมัยซีเทมคอมีแทนส์ (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* เดิมชื่อ แอกทิโนบาซิลลัส แอกติโนมัยซีเทมคอมีแทนส์ *Actinobacillus actinomycetemcomitans*), เชื้อฟิวโซแบคทีเรียม นิวคลีเอตัม (*Fusobacterium nucleatum*) เป็นต้น (Zambon, 1990; Slots และ Chen, 1999)

การทำลายอวัยวะปริทันต์ที่มีสาเหตุจากเชื้อแบคทีเรียนั้น เกิดได้ 2 ทาง ทางตรง คือ ผลผลิตของเชื้อ เช่น เอนไซม์ (enzyme), ท็อกซิน (toxin) และ เมตาโบไลต์ (metabolite) เป็นต้น (Fives-Taylor et al., 1999; Holt et al., 1999) และทางอ้อม คือ จากการที่เชื้อแบคทีเรียไปเหนี่ยวนำให้เกิดปฏิกิริยาของร่างกายในการทำลายอวัยวะปริทันต์ เช่น การหลั่งสารอักเสบต่างๆ ซึ่งจะไปทำให้เกิดการละลายตัวของกระดูก เป็นต้น (Zadeh et al, 1999) นอกจากนี้ ยังพบว่าเชื้อบางชนิดสามารถแทรกตัวเข้าไปในเซลล์ของเยื่อบุผิวร่องเหงือก (sulcular epithelial cells) และเนื้อเยื่อยึดต่อของเหงือก (gingival connective tissue) ได้อีกด้วย เช่น เชื้อพอร์ไฟโรโมแนส จิงจิวาลิส (Holt et al., 1999) และเชื้อแอกกริเกติแบคเตอร์ แอกติโนมัยซีเทมคอมีแทนส์ (Fives-Taylor et al., 1999)

การวินิจฉัยโรคปริทันต์อักเสบอาศัยค่าวัดทางคลินิก (clinical parameters) ที่เชื่อถือได้ เช่น ความลึกของร่องลึกปริทันต์ (periodontal pocket depth) ระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ (clinical attachment level) โดยการติดตามผลการรักษาเป็นระยะๆ ในขั้นประคับประคอง

(Maintenance phase) เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น พบว่า การมีร่องลึกปริทันต์ที่ลึกมากขึ้นร่วมกับการมีดัชนีอาการเลือดออก (bleeding on probing) เพิ่มมากขึ้น จะทำนายได้ว่า จะเกิดการสูญเสียระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์เพิ่มขึ้นได้ด้วย (Claffey et al., 1990) ซึ่งการสูญเสียระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ที่เพิ่มขึ้นนี้ จัดเป็นการบ่งชี้ว่าโรคปริทันต์อักเสบมีความรุนแรงเพิ่มมากขึ้น (Haffajee, Socransky และ Goodson, 1983)

เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบในขั้นแรก (initial phase) ที่มีวัตถุประสงค์ในการกำจัดเชื้อแบคทีเรียก่อโรคออกให้ได้มากที่สุด และเป็นการชะลอการกลับมาสะสมใหม่ของเชื้อแบคทีเรีย โดยการป้องกันการเกิดใหม่ของแผ่นคราบจุลินทรีย์ ด้วยวิธีขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ร่วมกับการดูแลอนามัยช่องปากของผู้ป่วยจนเสร็จสิ้นแล้ว ยังมีร่องลึกปริทันต์เหลืออยู่ ก็จะเข้าสู่การรักษาในขั้นแก้ไข (corrective phase) ต่อไป เพื่อแก้ไขลักษณะรอยโรคของอวัยวะปริทันต์ที่ถูกทำลายไป โดยใช้วิธีทางศัลยกรรมปริทันต์ (surgical approach) ซึ่งวิธีนี้สามารถกำจัดเชื้อแบคทีเรียที่อยู่ในร่องลึกปริทันต์เท่านั้น แต่แบคทีเรียบางชนิดที่แทรกตัวเข้าไปในเนื้อเยื่อปริทันต์จะไม่สามารถถูกกำจัดออกไปได้ ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้มีการกลับมาสะสมใหม่ของเชื้อแบคทีเรีย เพราะฉะนั้น ในบางกรณี จึงมีความจำเป็นที่จะต้องนำยาปฏิชีวนะ (antibiotics) มาใช้ร่วมกับการทำศัลยกรรมปริทันต์ด้วย

นอกจากนี้ ยังพบว่า ร่องลึกปริทันต์ที่ลึกมากกว่า 3 มิลลิเมตร จะมีสภาพแวดล้อมที่เหมาะสมต่อการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียกลุ่มที่ไม่ต้องการอากาศ ซึ่งเป็นแบคทีเรียกลุ่มที่ก่อให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบ (Van Winkelhoff et al., 2002) และยังพบว่าผู้ป่วยจะสามารถควบคุมการเกิดแผ่นคราบจุลินทรีย์ได้ด้วยตัวเอง เมื่อร่องเหงือก (gingival crevice) มีความลึกไม่เกิน 3 มิลลิเมตรเท่านั้น (Berkey et al., 1995; Kaldahl et al., 1996) และถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะสามารถควบคุมแผ่นคราบจุลินทรีย์ได้ดีก็ตาม ก็อาจมีการสะสมใหม่ได้อีกเช่นกัน โดยอาจใช้เวลานานหลายเดือน (Magnusson et al.,1984) หรืออาจจะใช้เวลาเพียง 42-60 วัน ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมแผ่นคราบจุลินทรีย์ได้ (Mousques, Listgarten และ Philips, 1980) ดังนั้น ในกรณีที่ร่องลึกปริทันต์มีความลึกเท่ากับหรือมากกว่า 4 มิลลิเมตร จะทำการรักษาโรคปริทันต์อักเสบด้วยการทำศัลยกรรมปริทันต์เพื่อทำให้ร่องลึกปริทันต์ตื้นขึ้น แต่บางกรณี ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดในการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัด เช่น ผู้ป่วยมีโรคทางระบบที่ไม่สามารถเข้ารับการผ่าตัดได้ เช่น โรคหัวใจ โรคความดันโลหิตสูง หรือผู้ป่วยที่ไม่พร้อมที่จะเข้ารับการผ่าตัด ผู้ป่วยสูงอายุ หรือผู้ป่วยที่มีปัญหาทางจิตใจ ก็อาจเลือกใช้วิธีการรักษาโดยไม่ใช้วิธีทางศัลยกรรมปริทันต์ (non-surgical approach) ซึ่งหนึ่งในวิธีที่สามารถทำได้ คือ การรักษาโดยการใช้ยาปฏิชีวนะเสริมการรักษาด้วยวิธีขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน

การนำยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ต่อต้านเชื้อแบคทีเรียที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคปริทันต์อักเสบมาใช้เสริมการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันนั้น มีรูปแบบของการให้ยาอยู่ 2 รูปแบบ คือ การให้ยาทางระบบ (systemic administration) และการให้ยาแบบเฉพาะที่ (local administration) (Slots และ Rams, 1990) ข้อดีของการให้ยาทางระบบ คือ ยาสามารถออกฤทธิ์ต่อต้านเชื้อแบคทีเรียที่แทรกตัวเข้าไปในเนื้อเยื่อยึดต่อได้ดี แต่จำเป็นต้องให้ยาในปริมาณมากและในระยะเวลาที่นานพอ เพื่อให้ยามีระดับความเข้มข้นในร่องลึกปริทันต์สูงพอที่จะมีฤทธิ์ทำลายเชื้อแบคทีเรียในร่องลึกปริทันต์ได้ (Loesche, Grossman และ Giordano, 1993) อย่างไรก็ตาม ยาปฏิชีวนะกลุ่มที่ออกฤทธิ์กว้าง (broad spectrum antibiotics) อาจจะมีความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์ของยา (Genco, 1981) เนื่องจากต้องให้ยาติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน เช่น เกิดภาวะดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียได้ (Fiehn และ WesterGaard, 1990) รวมทั้งเกิดการเปลี่ยนแปลงของเชื้อแบคทีเรียปกติที่พบเป็นประจำในช่องปากด้วย (Rams, Babalola และ Slots, 1990) ในขณะที่การให้ยาแบบเฉพาะที่ สามารถรักษาระดับความเข้มข้นของยาในร่องลึกปริทันต์ให้สูงพอที่จะสามารถออกฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียได้ โดยที่ไม่จำเป็นต้องให้ยาในปริมาณมากเหมือนการให้ยาทางระบบ จึงลดโอกาสเสี่ยงต่อการดื้อยาของเชื้อ และลดอาการไม่พึงประสงค์ของยาที่อาจเกิดขึ้นได้อีกด้วย (Addy et al., 1988) และจากข้อดีของการให้ยาแบบเฉพาะที่นี้ จึงมีการนำยาปฏิชีวนะมาใช้ในรูปแบบต่างๆ เช่น การฉีดล้างเหนือเหงือก การฉีดล้างภายในร่องลึกปริทันต์ (intra-pocket irrigation) การใช้ยาปฏิชีวนะผสมกับพอลีเมอร์สลายตัวตามธรรมชาติในร่องลึกปริทันต์ เป็นต้น

การฉีดล้างด้วยสารละลายของยาปฏิชีวนะในบริเวณที่มีการอักเสบหรือบริเวณที่มีการติดเชื้อ สามารถใช้สารละลายของยาปฏิชีวนะที่เตรียมขึ้นเอง ฉีดล้างเสริมการรักษาโรคเหงือกอักเสบและโรคปริทันต์อักเสบ และทำได้ 2 วิธี คือ การฉีดล้างเหนือเหงือก และการฉีดล้างภายในร่องลึกปริทันต์ อย่างไรก็ตาม การใช้ยาฉีดล้างเหนือเหงือกนั้น ตัวยาจะไม่สามารถเข้าถึงแผ่นคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือกได้ เนื่องจากมีเยื่อบุผิวร่องลึกปริทันต์รัดแน่นรอบรากฟัน (Hardy, Newman และ Strahan, 1982)

ส่วนการฉีดล้างด้วยสารละลายของยาปฏิชีวนะภายในร่องลึกปริทันต์ มีรายงานว่าเมื่อนำมาใช้ในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ สามารถลดการอักเสบของอวัยวะปริทันต์ และควบคุมการเกิดคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือกได้ (Rosling et al., 1983) ยาปฏิชีวนะที่นำมาใช้ฉีดล้างใต้เหงือก เช่น สารผสมระหว่างโซเดียมไบคาร์บอเนต (sodium bicarbonate), หรือโซเดียมคลอไรด์ (sodium chloride) หรือไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (hydrogen peroxide) ร่วมกับสารละลายพอวิโดนไอโอดีน (povidone-iodine) (Zanatta et al., 2006), น้ำยาคลอเฮกซิดีน (chlorhexidine) (Southard et al., 1989) และน้ำยาบ้วนปากลิสเตอริน (Listerine antiseptic) (Fine et al., 1994) เป็นต้น การฉีดล้างภายใน

ร่องลึกปริทันต์ทำได้โดย การสอดเข็มลงไปจากขอบเหงือก 3 มิลลิเมตร จะสามารถทำให้น้ำยาลงไปถึงจุดลึกสุดของร่องลึกปริทันต์ได้ (Hardy, Newman และ Strahan, 1982)

การใช้สารละลายเตตราซัยคลินไฮโดรคลอไรด์ (tetracycline hydrochloride) ที่มีความเข้มข้น 50 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ฉีดล้างภายในร่องลึกปริทันต์ทุก 2 สัปดาห์ เป็นเวลา 6 เดือน หลังจากการเกลารากฟัน จะมีผลเท่ากับการเกลารากฟันเพียงอย่างเดียว (MacAlpine et al., 1985) แต่ถ้าใช้ความเข้มข้นเพิ่มขึ้น คือ 100 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ฉีดล้างภายในร่องลึกปริทันต์เพียงครั้งเดียว หลังการเกลารากฟัน จะสามารถเพิ่มระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมที่ฉีดล้างด้วยน้ำเกลือร่วมกับการเกลารากฟันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Puchalsky et al., 1988)

อย่างไรก็ตาม การใช้ยาปฏิชีวนะเฉพาะที่ในลักษณะของการฉีดล้าง อาจมีข้อบกพร่องที่ไม่สามารถเข้าถึงจุดลึกสุดของรอยโรคได้ หรือไม่สามารถรักษาระดับปริมาณความเข้มข้นของยาในร่องลึกปริทันต์ให้เพียงพอ และอยู่ได้นานพอที่จะออกฤทธิ์ต่อเชื้อในร่องลึกปริทันต์ได้ จึงมีการพัฒนาเกี่ยวกับการให้ยาปฏิชีวนะเฉพาะที่ เพื่อนำมาใช้รักษาโรคปริทันต์อักเสบในรูปแบบอื่นแทนการฉีดล้าง โดยใช้เป็นการให้ยาเฉพาะที่ระบบควบคุมการปล่อยตัวยาช้าๆ (controlled - release delivery system) โดยในปัจจุบันการให้ยาปฏิชีวนะเฉพาะที่ในลักษณะนี้ สามารถใช้วิธีการขนส่งยาเข้าสู่อวัยวะเป้าหมายได้หลายรูปแบบ โดยรูปแบบที่มีจำหน่ายอยู่ในท้องตลาด ได้แก่ เตตราซัยคลิน ไฟเบอร์ (tetracycline fiber), คลอเฮกซิดีน ชิพ (chlorhexidine chip), ด็อกซีซัยคลิน พอลีเมอร์ (doxycycline polymer), เมโทรนิดาโซล เจล (metronidazole gel), มิโนซัยคลิน ออยท์เมนท์ (minocycline ointment) เป็นต้น (Killoy และ Polson, 1998)

การให้ยาปฏิชีวนะในรูปแบบเฉพาะที่เป็นการให้ยาโดยตรงในร่องลึกปริทันต์ โดยอาศัยสารตัวนำ (carrier) และค่อยๆให้ยาละลายออกมา โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อให้ยาเข้าไปถึงตำแหน่งเป้าหมาย คือ จุดลึกสุดของร่องลึกปริทันต์ และสามารถออกฤทธิ์ได้ในระยะเวลาที่นานพอ ยาในระบบนี้ แบ่งออกเป็น 2 รูปแบบ คือ สารตัวนำที่สามารถย่อยสลายได้ (biodegradable) และสารตัวนำที่ไม่สามารถย่อยสลายได้ (non-biodegradable) ซึ่งสารตัวนำรูปแบบที่สองนี้ จะต้องเอาตัวนำออกหลังจากตัวยาละลายออกมาหมดแล้ว นอกจากนี้สารตัวนำที่ไม่สามารถย่อยสลายได้นี้ ยังมีคุณสมบัติในการยึดหยุ่นอยู่ในร่องลึกปริทันต์ไม่ค่อยดี อาจทำให้เกิดการระคายเคืองต่ออวัยวะปริทันต์ และขัดขวางการหายของเนื้อเยื่อปริทันต์ได้อีกด้วย ในปัจจุบันจึงมีการพัฒนาสารตัวนำที่สามารถย่อยสลายได้ออกมาในรูปแบบต่างๆมากมาย

การใช้ยาเตตราซัยคลินไฮโดรคลอไรด์ ในรูปของระบบควบคุมการปล่อยตัวยาช้าๆในท้องตลาดใช้ตัวนำคือ พอลีเมอร์, เอทิลิน ไวนิล อะซีเทท (ethylene vinyl acetate) ที่อิ่มตัวด้วย

25% เตตราซัยคลินไฮโดรคลอไรด์ หรือเรียกว่า เตตราซัยคลิน ไฟเบอร์ มีชื่อทางการค้าว่า Actisite® มีลักษณะเป็นเส้นสีเหลือง ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 0.5 มิลลิเมตร ในเส้นใยแต่ละเส้นมีตัวยาอยู่ 12.7 มิลลิกรัม เส้นใยมีลักษณะยืดหยุ่นได้ (flexible) จึงใส่เข้าไปในร่องลึกปริทันต์ได้โดยพับทบไปทบมาให้ทั่วและแน่น เส้นใยจะค่อยๆปลดปล่อยยาออกมาด้วยอัตราคงที่ถึงวันที่ 14 จากการศึกษาของ Tonetti และคณะ ในปี 1998 พบว่า การใช้ เตตราซัยคลิน ไฟเบอร์ ร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันในฟันกรามล่างที่มีช่องรากฟัน ระดับ 2 (class II furcation involvement) สามารถลดอาการเลือดออกและความลึกของร่องลึกปริทันต์ได้ ในระยะเวลา 3 และ 6 เดือน และให้ผลดีกว่ากลุ่มที่ขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะในระยะ 3 เดือนเท่านั้น โดยลดอาการเลือดออกได้ถึงร้อยละ 70 และลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่ใช้ยา 0.5 มิลลิเมตร ที่ระยะ 3 เดือน แต่ที่ระยะ 6 เดือน พบว่าผลของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Tonetti et al., 1998)

ยามิโนซัยคลินออยท์เมนท์ มีชื่อทางการค้าคือ Periocline® มีลักษณะเป็นขี้ผึ้งที่มีตัวยามิโนซัยคลินอยู่ 2% บรรจุในกระบอกฉีดยา และฉีดเข้าสู่ร่องลึกปริทันต์ด้วยเข็มปลายตัด เพื่อเป็นการนำยาเข้าสู่ก้นของร่องลึกปริทันต์ โดยใช้สัปดาห์ละครั้ง หรือ 2 สัปดาห์ครั้ง เป็นเวลา 1 เดือน (Ishikawa et al., 1988; Ueda et al., 1988) นอกจากนี้ ยังมีในรูปแบบเจล ประกอบด้วยตัวยามิโนซัยคลิน 2% เช่นกัน มีชื่อทางการค้า คือ Dentomycin Dental Gel® รูปแบบอนุขนาดเล็ก (microsphere) บรรจุตัวยา 1 มิลลิกรัมในกระบอกฉีดยาที่มีสารตัวนำขนาด 4 มิลลิกรัม และรูปแบบแผ่นฟิล์ม (film) หรือเอทิลเซลลูโลส (ethylcellulose) ซึ่งประกอบด้วยตัวยามิโนซัยคลิน 30% (Vandekerckhove et al.,1998) ทั้งนี้ จากการศึกษาเปรียบเทียบการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันร่วมกับการให้ยามิโนซัยคลินออยท์เมนท์ กับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียว พบว่า การให้ยามิโนซัยคลินร่วมด้วย จะสามารถลดปริมาณเชื้อแบคทีเรียได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Murayama et al., 1988; van Steenberghe et al., 1993)

ยาด็อกซีซัยคลิน พอลีเมอร์ มีชื่อทางการค้า คือ Atridox® ประกอบด้วยตัวยาด็อกซีซัยคลินไฮเคลท (doxycycline hyclate) 10% ในตัวนำพอลีเมอร์ บรรจุในกระบอกฉีดยาที่มีเข็มปลายตัดขนาดเท่าๆกับเครื่องมือตรวจปริทันต์ (periodontal probe) เพื่อฉีดเข้าไปยังก้นของร่องลึกปริทันต์ จากนั้นพอลีเมอร์จะค่อยๆแข็งตัวภายใน 1-2 นาที จากการศึกษาของ Garrett และคณะ ถึงการรักษาผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ ด้วยวิธีต่างๆกัน 4 วิธี คือ การให้ยาด็อกซีซัยคลินแต่เพียงอย่างเดียว, การให้ยาหลอกแต่เพียงอย่างเดียว, การแนะนำการดูแลอนามัยช่องปากแต่เพียงอย่างเดียว และการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันแต่เพียงอย่างเดียว พบว่า การให้ยาด็อกซีซัยคลินในรูปพอลีเมอร์

มีประสิทธิภาพเทียบเท่าการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน คือสามารถลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ และเพิ่มระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ได้ดีกว่าอีก 2 วิธีที่เหลือ (Garrett et al., 1999)

ยาคลอเฮกซิดีน ชิพ มีชื่อทางการค้าว่า Perio Chip® เป็นแผ่นฟิล์มของไฮโดรไลซ์เจลาติน ที่ละลายได้ด้วยตัวเอง (biodegradable film of hydrolyzed gelatin) ซึ่งมีตัวยาคลอเฮกซิดีน กลูโคเนท (chlorhexidine gluconate) 2.5 มิลลิกรัม รูปร่างคล้ายเล็บมือของเด็ก ขนาดประมาณ 4 x 5 มิลลิเมตร หนา 0.35 มิลลิเมตร ใช้สอดเข้าไปในร่องลึกปริทันต์ สามารถปลดปล่อยตัวยาออกมาในน้ำเหลืองเหงือก (gingival crevicular fluid) ได้ความเข้มข้น 125 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร เป็นเวลาอย่างน้อย 7 วัน (Soskolne et al., 1998)

เมโทรนิดาโซล เป็นยาปฏิชีวนะตัวหนึ่งที่ถูกนำมาใช้ร่วมกับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ โดยเป็นสารประกอบอนุพันธ์ของ ไนโตรอิมิดาโซล (Nitroimidazole) ด้วยการเอากลุ่มไนโตร (Nitro) ออกจากโครงสร้างโมเลกุล โดยยาเมโทรนิดาโซล จะมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal) ด้วยวิธีการรบกวนการสังเคราะห์ดีเอ็นเอ (DNA) ของเชื้อแบคทีเรียกลุ่มที่ไม่ต้องการอากาศ เช่น เชื้อพอร์ไฟโรโมแนส จิงจิวาลิส, เชื้อพรีโวเทลลา อินเตอร์มีเดีย (Walker, 1992) ส่วนเชื้อที่ดื้อต่อยานี้ ได้แก่ เชื้อแอกกริเกติแบคเตอร์ แอกติโนมัยซีเทมคอมีแทนส์ และเชื้อกลุ่มที่ต้องการอากาศ (aerobic bacterias) (Greenstein, 1993) ยาจะถูกดูดซึมได้ดีทางระบบทางเดินอาหาร และกระจายตัวได้ดีในเนื้อเยื่อและของเหลวทุกชนิดของร่างกาย เช่น น้ำลาย น้ำเหลืองเหงือก ยาส่วนใหญ่จะถูกขับออกทางไตในรูปเดิม

ในช่วงแรก ยาเมโทรนิดาโซล ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อที่ช่องคลอด (vaginal trichomoniasis) (Gulmezoglu และ Garner, 1998) และโรคเหงือกอักเสบเนื้อตายเฉียบพลัน (acute necrotizing ulcerative gingivitis) (Adriaens, 1989) ต่อมาจึงมีการนำมาใช้ร่วมกับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ เนื่องจากยาสามารถออกฤทธิ์ได้ดีกับเชื้อแบคทีเรียกลุ่มที่ไม่ต้องการอากาศ ซึ่งยาเมโทรนิดาโซลนี้ สามารถนำมาใช้ได้ทั้งในรูปแบบการให้ยาทางระบบ และรูปแบบการใช้เฉพาะที่ แต่เนื่องจากการให้ยาเมโทรนิดาโซลทางระบบ อาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงได้ เช่น ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย ดังนั้น เมื่อจะให้ยาเมโทรนิดาโซล เพื่อรักษาโรคปริทันต์อักเสบ จึงมักให้ยาในรูปแบบเฉพาะที่

ยาเมโทรนิดาโซลในรูปแบบเฉพาะที่ มีการเตรียมออกมาในสารตัวนำหลายรูปแบบ เช่น เจล, คอลลาเจน (collagen), ไดอะลัยซีส ทิวบิง (dialysis tubing), ซิงค์ ออกไซด์ ยูจินอล เพสท (Zinc oxide-eugenol paste), แผ่นฟิล์มเอทิลเซลลูโลส, อะคริลิค สตริป (acrylic strip) โดยรูปแบบที่นิยมใช้ คือ แบบที่เป็นลักษณะเจล ที่มีอยู่ในท้องตลาด คือ 25% เมโทรนิดาโซลในเจล มีชื่อทาง

การค้าว่า Elyzol® บรรจุอยู่ในกระบอกฉีดยาที่มีเข็มปลายตัด เพื่อใช้ฉีดเข้าไปในร่องลึกปริทันต์ได้โดยตรง

Klinge และคณะ (1992) ได้นำ 25% เมโทรนิดาโซลเจล (Elyzol®) มารักษาโรคปริทันต์อักเสบ โดยฉีดยาลงไปในร่องลึกปริทันต์ ยาตัวนี้แนะนำให้ใช้ 1 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 2 สัปดาห์ โดยยาจะสามารถรักษาระดับความเข้มข้นได้ 24-36 ชั่วโมงในร่องลึกปริทันต์ หลังจากใส่ยา (Stoltze, 1995) ซึ่งมีการศึกษาเปรียบเทียบผลของการใช้ยานี้ร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน กับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียว พบว่า กลุ่มที่ใช้ยาร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ให้ผลในการลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ และอาการเลือดออกได้ดีกว่ากลุ่มที่ขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Stelzel และ Flores-de-Jacoby, 1996)

อย่างไรก็ดี การนำยาปฏิชีวนะผสมกับพอลีเมอร์สลายตัวตามธรรมชาติ ก็มีการนำมาใช้อยู่หลายรูปแบบ โดยมีการพัฒนาคุณภาพและประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ออกมาอย่างต่อเนื่อง ในปัจจุบันได้นำเทคโนโลยีการผลิตหลายชนิดมาใช้เพื่อเพิ่มความคงตัว และประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะ โดยพัฒนาตัวนำ มาใช้สารที่เป็นโมเลกุลขนาดเล็ก ขนาด 1 - 1000 นาโนเมตร ซึ่งจะเป็นอนุภาคของแข็งที่เรียกว่า นาโนพาร์ติเคิล (nanoparticles) ต่อมาได้พัฒนาต่อจนได้เป็นวิธีเก็บกักสารสำคัญโดยใช้ไขมันชนิดแข็ง หรือ โซลิดลิปิดนาโนพาร์ติเคิล (solid lipid nanoparticles) (Lucks, Muller และ Konig, 1992) มีคุณสมบัติเป็นของเหลวในอุณหภูมิห้อง และแข็งตัวเพื่อคงรูปอยู่ได้ในอวัยวะเป้าหมาย จึงมีประโยชน์ในการปล่อยสารที่เป็นองค์ประกอบออกมาทีละน้อยในระยะเวลาที่นานพอ (Hou et al., 2003) โดยโซลิดลิปิดนาโนพาร์ติเคิลนี้สามารถเตรียมได้โดยใช้สารห่อหุ้มประเภทไขมัน เช่น ไตรกลีเซอไรด์ และขี้ผึ้ง เป็นต้น เมื่อเตรียมเสร็จและปล่อยให้เย็นตัวลง สารห่อหุ้มที่เป็นไขมันแข็งนี้จะเปลี่ยนสถานะมาเป็นของกึ่งแข็งกึ่งเหลว (semi-solid) และหุ้มสารสำคัญเอาไว้ข้างใน ลักษณะโครงสร้างของอนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็งนี้ จะมีชั้นที่ห่อหุ้มเรียงตัวกันชั้นเดียว (monolayer) ซึ่งสารตัวนำขณะที่อยู่ ณ อุณหภูมิห้อง จะมีลักษณะเป็นเจล ทำให้สามารถฉีดเข้าสู่อวัยวะเป้าหมายได้ แต่เมื่อฉีดเข้าไปในอวัยวะเป้าหมายแล้ว ณ อุณหภูมิร่างกาย สารตัวนำจะเปลี่ยนไปอยู่ในสถานะของแข็งและคงตัวอยู่ได้ในอวัยวะเป้าหมาย จึงสามารถควบคุมการปลดปล่อยสารสำคัญได้ดี โดยสารสำคัญจะค่อยๆถูกปลดปล่อยออกมาอย่างช้าๆ จากนั้นสารตัวนำจะค่อยๆสลายตัวไป จึงช่วยยืดระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของสารสำคัญภายในได้ (Jores et al., 2004) โซลิดลิปิดนาโนพาร์ติเคิล ถูกนำมาใช้เป็นสารสำหรับนำส่งยารูปแบบหนึ่ง ซึ่งกำลังได้รับความสนใจ เนื่องจากเชื่อว่าอนุภาคขนาดเล็กของนาโนพาร์ติเคิล จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการนำยาไปสู่เป้าหมายได้ดีขึ้น มีผลทำให้ช่วยเพิ่ม

ประสิทธิภาพในการรักษา และลดอาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ของยา ซึ่งการเลือกใช้ไขมันแข็งเป็นองค์ประกอบหลักนี้ มีข้อดีคือ เป็นสารที่สามารถย่อยสลายได้ดี และเข้ากันได้ดีกับร่างกาย มีวิธีการเตรียมที่ทำได้ง่าย และมีราคาเหมาะสม ตัวอย่างยาที่ใช้ทางการแพทย์ในปัจจุบัน เช่น ยา Sirolimus เพื่อใช้กดระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Immunosuppressant) (Sousa et al., 2001), ยา Diazepam (Viriyaroj, 2001), ยา Megestrol acetate ใช้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งเต้านม (Shekunov et al., 2006), ยา Aprepitant เพื่อใช้ป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียน (Antiemetic) (Olver et al., 2007), ยา Fenofibrate เพื่อใช้รักษาอาการคอเลสเตอรอลในเส้นเลือดสูง (hypercholesterolemia) (Hanafy et al., 2007) เป็นต้น

นาโนพาร์ติเคิลสามารถเตรียมได้หลายวิธีโดยอาศัยหลักการที่แตกต่างกัน เช่น โซลเวนท์อีแวบพัวเรชั่น (solvent evaporation) (Desgouilles et al., 2003), อีมัลชั่น พอลีเมอไรเซชั่น (emulsion polymerization) (Abeylath และ Turos, 2007) และ อินเตอร์เฟเชียล พอลีเมอไรเซชั่น (interfacial polymerization) (Jeong et al., 2007) เป็นต้น แต่วิธีเหล่านี้มีขั้นตอนที่ซับซ้อน และต้องใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ ความร้อน รังสี และแรงตัดสูง (high shear force) ในกระบวนการผลิต ซึ่งจะมีผลต่อความคงตัวของสารสำคัญในตำรับ แต่มีวิธีการเตรียมที่เรียกว่า วิธีโคอะเซอเวชั่นเชิงซ้อน (complex coacervation) (Jin และ Kim, 2008) เป็นวิธีการเตรียมที่ไม่ยุ่งยากซับซ้อน ใช้เพียงวิธีการคนที่อุณหภูมิห้อง โดยจะใช้พอลีเมอร์ที่ละลายตัวได้ดีในน้ำ และมีประจุตรงกันข้ามกับสารสำคัญในตำรับ (oppositely charge aqueous based polymer) เพื่อให้สารสำคัญและพอลีเมอร์ละลายเข้ากันได้ง่ายขึ้น โดยนาโนพาร์ติเคิลเกิดจากปฏิกิริยาระหว่างประจุ (ionic interaction) ดังนั้นการเตรียมด้วยวิธีนี้นอกจากจะไม่เป็นผลเสียต่อความคงตัวของตัวยาสำคัญแล้ว จึงเป็นวิธีการเตรียมที่ง่าย ไม่ซับซ้อน และเหมาะสำหรับการพัฒนาจากห้องทดลองไปสู่ระดับอุตสาหกรรมด้วย

ในทางทันตกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้ศึกษาและพัฒนายาเมโทรนิดาโซลเจลที่ใช้เฉพาะที่สำหรับทันตกรรม โดยนำตัวยาเมโทรนิดาโซลผสมในโซลิดลิปิดนาโนพาร์ติเคิลที่ผลิตขึ้นเอง และได้ทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาในห้องปฏิบัติการ พบว่าสามารถออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อพอร์ไฟโรโมแนส จิงจิวาลิส ซึ่งเป็นเชื้อสำคัญในการทำให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบได้ (Sriprasert, 2003) ต่อมาได้พัฒนาสารตัวนำ โดยใช้พอลีเมอร์สองชนิดมาผสมกัน พอลีเมอร์ชนิดแรก มีคุณสมบัติไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic) ทำหน้าที่ในการป้องกันน้ำไม่ให้เข้าไปสัมผัสตัวยา ยาจึงไม่ละลายตัวออกมาในอวัยวะเป้าหมายทันที แต่ยาจะถูกปลดปล่อยออกมาภายหลัง เมื่อสารตัวนำเริ่มสลายตัวไป ส่วนพอลีเมอร์อีกชนิดหนึ่ง เป็นเทอร์โมรีเวอร์สิเบิลเจล (Thermoreversible gel) มีคุณสมบัติ Thermosetting ทำให้สารตัวนำสามารถแข็งตัวได้เมื่อสัมผัสอุณหภูมิสูงขึ้น หลังฉีดเข้าไปในอวัยวะเป้าหมาย โดยเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโมเลกุลจากของเหลว (liquid) ไปเป็น

ทรงลูกบาศก์ (cubic) ทำให้เจลคงอยู่ในอวัยวะเป้าหมายได้โดยไม่ไหลออกมา (Escobar-Chavez et al., 2006) เป็นการเพิ่มประสิทธิภาพของยา ให้ยามีความเข้มข้นที่มากพอ และคงอยู่ในอวัยวะเป้าหมายนานพอที่ยาจะออกฤทธิ์ได้ ทางคณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จึงได้นำยาเมโทรนิดาโซลเจลที่ถูกพัฒนาขึ้นนี้มาศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ

ดังนั้น การวิจัยนี้ จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางคลินิก ของอวัยวะปริทันต์ของผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบหลังจากการใช้ยาเมโทรนิดาโซลเจล ที่ผลิตขึ้นโดยคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยการฉีดลงในร่องลึกปริทันต์ ด้วยเข็มปลายตัดขนาด 20G รอบซี่ฟันให้เต็มร่องลึกปริทันต์ของกลุ่มทดลอง ภายหลังการขูดหินปูนและเกลารากฟัน เปรียบเทียบกับผลการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางคลินิกที่เกิดจากการใช้สารตัวนำที่ไม่มียาในกลุ่มควบคุม

ทั้งนี้ การวิจัยนี้จึงเป็นการศึกษาทางคลินิก โดยนำยาเมโทรนิดาโซลเจล ซึ่งผลิตขึ้นภายในประเทศ มาใช้รักษาแบบเฉพาะที่ในร่องลึกปริทันต์ในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ และจากผลการศึกษานี้ จะเป็นแนวทางในการพัฒนายาเมโทรนิดาโซลเจล เพื่อนำมาใช้ร่วมกับการรักษาผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบในขั้นแรก ซึ่งถือได้ว่าเป็นนวัตกรรมในการผลิตยาสำหรับทางทันตกรรมในประเทศไทย

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. ศึกษาผลของยาเมโทรนิดาโซลเจล ที่ผลิตขึ้นในประเทศไทย เมื่อนำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบแบบเรื้อรังกลุ่มหนึ่ง

2. ดูผลการเปลี่ยนแปลงของค่าที่ใช้วัดทางคลินิก ได้แก่ ค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ ดัชนีอาการเลือดออก ความลึกของร่องลึกปริทันต์ ระยะเหงือกร่น และระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ เมื่อใช้ยาเมโทรนิดาโซลเจล ความเข้มข้นร้อยละ 2 เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งใช้ยาหลอกเป็นสารตัวนำที่ไม่มีตัวยาเมโทรนิดาโซล

ประโยชน์ของการวิจัย

เพื่อพัฒนายาเมโทรนิดาโซลเจลที่ผลิตขึ้นในประเทศไทย สำหรับใช้รักษาผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ ร่วมกับการรักษาในขั้นแรก ซึ่งถือได้ว่าเป็นนวัตกรรมในการทำยาสำหรับทางทันตกรรม ซึ่งมีต้นทุนต่ำกว่ายานำเข้า ทำให้การเข้าถึงยาหรือการนำไปรักษาดีขึ้น ใช้ง่าย สะดวก และสามารถทำได้โดยทันตแพทย์ทั่วไป สามารถนำไปใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ต้องการรักษาโดยการผ่าตัด

หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถรักษาโดยการผ่าตัดได้ ลดค่าใช้จ่ายในการรักษาโรค จึงเกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบแบบเรื้อรัง

สมมุติฐานการวิจัย

1. ผลทางคลินิกหลังจากการใช้ยาเมโทรนิดาโซลเจล ฉีดลงในร่องลึกปริทันต์ เสริมการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน จะเพิ่มระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ และลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ ลดค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ ลดอาการเลือดออก เมื่อเปรียบเทียบกับค่าทางคลินิกก่อนการรักษา

2. หลังจากการใช้ยาเมโทรนิดาโซลเจล ฉีดลงในร่องลึกปริทันต์ เสริมการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ในกลุ่มทดลองจะมีค่าทางคลินิกที่ดีขึ้นกว่ากลุ่มควบคุม ได้แก่ ลดค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ ลดอาการเลือดออก ลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ ได้มากกว่ากลุ่มควบคุม และสามารถเพิ่มระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ ได้มากกว่ากลุ่มควบคุม

ขอบเขตของการวิจัย

เป็นการวิจัยทางคลินิก ดูผลการรักษา 6 เดือน

1. ฟันตัวอย่าง (กลุ่มทดลองหรือกลุ่มควบคุม) ต้องมีความลึกสุดของร่องลึกปริทันต์เท่ากับ 6 มิลลิเมตรขึ้นไป แต่ไม่เกิน 8 มิลลิเมตร หลังจากได้รับการรักษาเบื้องต้นด้วยการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ร่วมกับการควบคุมการเกิดแผ่นคราบจุลินทรีย์
2. ประชากรที่เลือกมา จะถูกแบ่งด้วยวิธีการสุ่มแบบง่าย (จับสลากโดยเจ้าหน้าที่) ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม จำนวนกลุ่มละอย่างน้อย 15 ซี่
3. ยาที่ใช้ทดลอง รวมทั้งยาที่ใช้ในกลุ่มควบคุม เป็นยาในรูปเจลตัวพื้น ที่บรรจุภายในหลอดฉีดยาขนาด 3 มิลลิลิตร ที่มีเข็มปลายตัดขนาด 20G ดังนี้
   3.1 ยาที่ใช้ทดลอง คือ ยาเมโทรนิดาโซลเจล ซึ่งประกอบด้วยตัวยาเมโทรนิดาโซล 20 มิลลิกรัม ต่อเจลตัวพื้น 1000 มิลลิกรัม (ยาเมโทรนิดาโซล ร้อยละ 2 ในเจลตัวพื้น)
   3.2 ยาควบคุม คือ เจลตัวพื้นที่ไม่มีตัวยา

ข้อตกลงเบื้องต้น

1. ประชากรเป้าหมายเป็นผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบแบบเรื้อรัง ที่มาเข้ารับการรักษาที่คลินิกปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และอยู่ในการรักษาขั้นประคับประคอง โดยมีข้อกำหนดของประชากรตัวอย่าง ดังนี้
   1.1 เป็นโรคปริทันต์อักเสบแบบเรื้อรัง
   1.2 ได้รับการรักษาโรคปริทันต์ในขั้นแรก โดยการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน รวมทั้งสอนการดูแลรักษาอนามัยช่องปากมาแล้ว และมีร่องลึกปริทันต์เหลือหลังจากการรักษาในขั้นแรก เท่ากับ 6 ถึง 8 มิลลิเมตร และต้องไม่ได้รับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบเพิ่มเติมจากที่อื่น ในระหว่างการวิจัย
   1.3 ต้องเป็นฟันที่มีชีวิต ไม่มีการติดเชื้อในคลองรากฟัน และไม่มีพยาธิสภาพที่ปลายราก
   1.4 ไม่มีโรคทางระบบที่อาจส่งผลต่อสภาวะโรคปริทันต์อักเสบ หรือทำให้โรคปริทันต์รุนแรงมากขึ้น เช่น โรคเบาหวาน, โรคหัวใจ, โรคเอดส์, โรคตับ, โรคไต, โรคมะเร็ง
   1.5 ไม่อยู่ในภาวะขาดอาหาร, ภาวะติดแอลกอฮอล์และติดยา, ไม่อยู่ในระหว่างตั้งครรภ์, ระยะให้นมบุตร หรือรับประทานยาคุมกำเนิด, ไม่มีประวัติติดเชื้อราในช่องปาก
   1.6 ไม่สูบบุหรี่ในขณะที่ร่วมโครงการวิจัย แต่ถ้าเคยสูบบุหรี่ จะต้องหยุดสูบบุหรี่มาเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 6 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัย
   1.7 ไม่ได้รับประทานยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่กลุ่มสเตียรอยด์ (NSAID) ยาต้านมะเร็ง หรือใช้น้ำยาบ้วนปากชนิดผสมยาระงับเชื้อในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา และในระหว่างการวิจัย
   1.8 ไม่มีประวัติแพ้ยาเมโทรนิดาโซล
2. ผู้ป่วยได้รับการสอนการดูแลอนามัยช่องปาก รวมทั้งการขัดฟันให้ผู้ป่วยทุกครั้งที่มาใส่ยา และติดตามผล ตลอดระยะเวลาในการทำการวิจัย เพื่อเป็นการควบคุมระดับอนามัยในช่องปากของผู้ป่วยที่มีความแตกต่างกันให้อยู่ในระดับใกล้เคียงกัน
3. ผู้ป่วยต้องรายงานชื่อยา และปริมาณยาที่ได้รับให้ผู้วิจัยทราบทันที หากผู้ป่วยได้รับยาใดๆ ในระหว่างการวิจัย
4. ถ้าผู้ป่วยไม่พร้อมที่จะร่วมในการวิจัย ไม่ว่าด้วยเหตุผลใดก็ตาม ผู้ป่วยสามารถออกจากการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยต้องแจ้งกับผู้วิจัยทันที
5. ผู้ป่วยต้องมาพบทันตแพทย์ผู้วิจัยตามการนัดหมายทุกครั้ง หากมาไม่ได้ตามเวลานัดหมาย สามารถเลื่อนระยะเวลาออกไป หรือเลื่อนเข้ามาได้ไม่เกิน 3 วัน ในช่วงที่นัดมาใส่ยา และไม่เกิน 1 สัปดาห์ในช่วงที่นัดมาติดตามผล ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถมาได้ในช่วงเวลา

ดังกล่าว หรือขาดการใส่ยา หรือขาดการติดตามผลไป 1 ครั้ง ถือว่าผู้ป่วยยกเลิกการเข้าร่วมวิจัย และไม่นำข้อมูลมาวิเคราะห์ด้วย

6. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความรุนแรงของโรคปริทันต์เพิ่มขึ้น หรือตรวจพบว่ามีร่องลึกปริทันต์เพิ่มขึ้นจากเดิมมากกว่า 2 มิลลิเมตร หรือมีตุ่มหนองเกิดขึ้น ผู้ป่วยต้องออกจากการวิจัย และได้รับการรักษาโรคปริทันต์อย่างเร่งด่วน หรือรับการรักษาที่เหมาะสมโดยทันที
7. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการแสดง หรือเกิดเป็นโรคอื่นๆขึ้นในขณะที่อยู่ในการวิจัย โดยมีความเกี่ยวข้องกับโรคปริทันต์ที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ หรือพิสูจน์ได้ว่ามีความเกี่ยวข้องกับยาในรูปแบบเฉพาะที่ที่ใช้ในการวิจัย ผู้ป่วยต้องออกจากการวิจัย และได้รับการรักษาที่เหมาะสมโดยทันทีต่อไป
8. ทำการคัดเลือกกลุ่มอาสาสมัครจำนวน 34 คน และนัดกลุ่มอาสาสมัครดังกล่าวอีกครั้งเพื่อทำการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันทั้งปาก รวมทั้งสอนวิธีดูแลอนามัยช่องปาก และพิมพ์ปากเพื่อเทแบบจำลองฟัน และเตรียมชิ้นปิดบนด้านบดเคี้ยวของฟัน (occlusal stent) สำหรับผู้ป่วยแต่ละราย และนัดกลุ่มอาสาสมัครเข้าสู่การวิจัยในอีก 2 สัปดาห์ถัดไป โดยถือเป็นเดือนที่ 0
9. ทำการแบ่งกลุ่มตัวอย่างที่ใช้เป็นกลุ่มควบคุม หรือกลุ่มทดลอง โดยวิธีการสุ่มแบบง่าย ด้วยวิธีจับฉลากโดยเจ้าหน้าที่ก่อนเริ่มต้นให้การรักษาดังนี้
    9.1 กลุ่มทดลอง คือ กลุ่มที่ได้รับยาเมโทรนิดาโซลเจล
    9.2 กลุ่มควบคุม คือ กลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่มีเฉพาะเจล แต่ไม่มีตัวยา
10. ทำการตรวจลักษณะทางคลินิกโดยผู้วิจัยเพียงผู้เดียวตลอดการวิจัย โดยตรวจก่อนการรักษาในเดือนที่ 0 และหลังการใส่ยาในเดือนที่ 3 และ 6 ซึ่งมีลำดับการตรวจ ดังนี้ คือ ดัชนีคราบจุลินทรีย์ ความลึกของร่องลึกปริทันต์ ระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ และอาการเลือดออก
11. หลังทำการตรวจและบันทึกค่าในเดือนที่ 0 แล้ว ให้การรักษาตามที่ได้กำหนดไว้
12. ยาที่ใช้ในการวิจัย จ่ายโดยเจ้าหน้าที่ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการวิจัย
13. ผู้วิจัย ใส่ยารอบซี่ฟัน ด้วยวิธีฉีดยาในรูปแบบเฉพาะที่ที่ได้รับจากผู้จ่ายยา ลงในร่องลึกปริทันต์ โดยสอดปลายเข็มลงไปให้ถึงตำแหน่งที่ลึกที่สุดของร่องลึกปริทันต์ก่อน แล้วจึงเริ่มฉีดสาร โดยรอบซี่ฟันที่ใช้ในการวิจัยให้เต็ม และพอดีระดับของขอบเหงือก หากล้นเกินขอบเหงือก จะใช้เครื่องมือตรวจปลายแหลมเขี่ยออก จนได้ระดับที่พอดีกับขอบเหงือก ตามที่กำหนด
14. ผู้ป่วยต้องไม่บ้วนน้ำ ไม่รับประทานอาหาร และไม่ดื่มน้ำ ภายในเวลา 1 ชั่วโมง รวมทั้งต้องไม่ใช้แปรงสีฟัน แปรงซอกฟัน ไหมขัดฟัน และไม้จิ้มฟัน ในบริเวณฟันที่ใช้ใน

การศึกษา ภายในเวลา 8 ชั่วโมงหลังจากการใส่ยาในแต่ละครั้ง เพื่อรักษายาให้คงอยู่ในร่องลึกปริทันต์นานขึ้น

ข้อจำกัดของการวิจัย

งานวิจัยนี้ทำในผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างที่ถูกแบ่งเป็นกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม โดยที่การทดลองไม่ได้เป็นแบบแบ่งส่วนช่องปาก (split mouth technique) ทั้งหมด จึงมีโอกาสที่จะมีสิ่งรบกวนเกิดขึ้นได้ ซึ่งเป็นปัจจัยจากตัวผู้ป่วยแต่ละคน เช่น ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย พฤติกรรมและความสามารถในการควบคุมแผ่นคราบจุลินทรีย์ และการดูแลอนามัยช่องปากของผู้ป่วยที่แตกต่างกัน โดยอาจจะมีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษา และค่าการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2
วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรคปริทันต์ และการรักษา

โรคปริทันต์ (periodontal disease) คือโรคที่เกิดกับเนื้อเยื่อปริทันต์ หรืออวัยวะปริทันต์ (periodontium) แบ่งออกเป็น โรคเหงือก (gingival disease) ซึ่งมีรอยโรคเฉพาะที่เหงือกเท่านั้น และโรคปริทันต์อักเสบ ที่เป็นรอยโรคเกิดการอักเสบบริเวณเหงือก แล้วลุกลามทำลายเอ็นยึดปริทันต์ (periodontal ligament) เคลือบรากฟัน (cementum) และกระดูกเบ้าฟัน (alveolar bone) (Armitage, 1999) โรคปริทันต์อักเสบมีสาเหตุหลักจากเชื้อแบคทีเรีย ได้แก่ เชื้อแอกกริเกติแบคเตอร์ แอกติโนมัยซีเทมคอมีแทนส์, เชื้อพอร์ไฟโรโมแนส จิงจิวาลิส, เชื้อพรีโวเทลลา อินเตอร์มีเดีย, เชื้อฟิวโซแบคทีเรียม นิวคลีเอตัม, เชื้อเพปโทสเตร็ปโทค็อกคัส ไมโครส์ (*Peptostreptococcus micros*), เชื้อแคมไพโลแบคเตอร์ เรกตัส (*Campylobacter rectus*), เชื้อยูแบคทีเรียม (*Eubacterium*), เชื้อไอคีเนลลา คอรอเดนส์ (*Eikenella corrodens*) และเชื้อสไปโรคีตส์ (*Spirochetes*) เป็นต้น (Zambon, 1990; Slots และ Chen, 1999) โดยมีหลายการศึกษาพบว่าแบคทีเรียที่ทำให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบ เช่น เชื้อพอร์ไฟโรโมแนส จิงจิวาลิส, เชื้อแทนเนอร์เรลล่าฟอร์ไซเทีย และเชื้อแอกกริเกติแบคเตอร์ แอกติโนมัยซีเทมคอมีแทนส์ มีความเกี่ยวข้องกับการทำลายอวัยวะปริทันต์ (Carlos et al., 1988; Dzink et al., 1985) ซึ่งสารไลโพพอลิแซ็กคาไรด์ (lipopolysaccharide) ของแบคทีเรียชนิดไม่ใช้ออกซิเจน จะกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ (complement) ทำให้เกิดการอักเสบและเป็นพิษต่อเซลล์ของเนื้อเยื่อด้วย นอกจากนี้ แบคทีเรียบางชนิด เช่น เชื้อแอกกริเกติแบคเตอร์ แอกติโนมัยซีเทมคอมีแทนส์ (Fives-Taylor et al., 1999) และเชื้อพอร์ไฟโรโมแนส จิงจิวาลิส (Holt et al., 1999) ยังสามารถผลิตเอนไซม์สลายคอลลาเจน (collagenase) และเอนไซม์สลายโปรตีน (protease) ซึ่งจะต่อต้านกับระบบกลไกการป้องกันด้วยเซลล์เกี่ยวกับการอักเสบ และภูมิคุ้มกันจำเพาะในการทำลายแบคทีเรีย (Zadeh et al., 1999) นิวโทรฟิลและลิมโฟไซต์ในเนื้อเยื่อยึดต่อจะถูกทำลาย และหลั่งสารบางชนิด เช่น ไลโซไซม์ (lysozyme), ลิมโฟไคนิน (lymphokinin), พรอสทาแกลนดิน (prostaglandin) และออสทีโอคลาสต์แอกทิเวติงแฟกเตอร์ (osteoclast activating factor) หรืออินเตอร์ลิวคิน (interleukin) โดยที่สารเหล่านี้ มีความเกี่ยวข้องกับการละลายตัวของกระดูก (Genco และ Slots, 1984) นอกจากนี้ ยังพบว่าเชื้อแบคทีเรียก่อโรคบางชนิดสามารถแทรกผ่านลงไปในเนื้อเยื่อได้ด้วย โดยในการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องกราด (scanning electron microscope) และกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องผ่าน (transmission electron microscope) ในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบในผู้เยาว์ (Localized

Juvenile Periodontitis) พบว่ามีการแทรกผ่านลงไปในเนื้อเยื่อบุผิวร่องลึกปริทันต์ (pocket epithelium) และเนื้อเยื่อยึดต่อข้างใต้ (connective tissue) (Carranza et al., 1983) ซึ่งการแทรกผ่านของเชื้อแบคทีเรียในโรคปริทันต์อักเสบ มีความเกี่ยวข้องกับการที่เชื้อมีฟิมเบรีย (fimbriae) เป็นส่วนประกอบหนึ่งด้วย โดยเชื้อแบคทีเรียจะใช้กลไกฟิมเบรียอินดิวซ์ซิปเปอร์ (fimbriae-induced zipper) ทำให้เชื้อสามารถแทรกผ่านเนื้อเยื่อเข้าไปในอวัยวะปริทันต์ได้ (Vitkov et al., 2005) และจากการศึกษาเนื้อเยื่อปริทันต์ที่ได้จากผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องผ่าน พบว่ามีแบคทีเรียกลุ่ม คอกโคแบซิลไล *(coccobacilli)*, แบคทีเรียรูปกระสวย *(fusiforms)*, สไปโรคีตส์ และ ไมโคพลาสมา *(mycoplasma)* อยู่ในเนื้อเยื่อปริทันต์ (Saglie et al., 1985) และจากการศึกษาเนื้อเยื่อปริทันต์ของผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบชนิดรุกรานด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องกราด ก็ตรวจพบแบคทีเรียพวก สไปโรคีตส์, แบคทีเรียรูปกลม *(cocci)* และแบคทีเรียรูปแท่งสั้นๆ *(short rods)* อยู่บนเยื่อบุผิวร่องลึกปริทันต์, ช่องว่างระหว่างเซลล์ของเยื่อบุผิวที่ติดกับรากฟัน (intercellular spaces of the junctional epithelium) รวมถึงบริเวณที่ใกล้กับเนื้อเยื่อยึดต่อด้วย (Hongprasong และ Hongprasong, 1989) ซึ่งบริเวณเหล่านี้ไม่สามารถทำการรักษาด้วยวิธีขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพื่อกำจัดเชื้อแบคทีเรียให้หมดไปได้ จึงจำเป็นต้องใช้ยาปฏิชีวนะร่วมด้วยในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ

ในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ มีขั้นตอนที่สำคัญในขั้นแรก คือ การทำให้หายโดยการกำจัดสาเหตุในการเกิดโรค และป้องกันการเกิดใหม่ของโรค ดังนั้นจึงต้องกำจัดเชื้อแบคทีเรียก่อโรค และป้องกันการกลับมาใหม่ของเชื้อแบคทีเรีย โดยการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ร่วมกับการดูแลอนามัยช่องปาก ซึ่งการขูดหินน้ำลายจะกำจัดสิ่งสะสมบนผิวฟัน (dental deposite) เชื้อแบคทีเรีย และผลิตผลของเชื้อบนผิวฟัน ซึ่งขัดขวางการยึดตัวของเยื่อบุผิวเชื่อมต่อ (junctional epithelium) กับผิวรากฟัน (cementum) (Aleo et al.,1974) ส่วนการเกลารากฟันนั้น เป็นการกำจัดผิวรากฟันและเนื้อฟันที่ขรุขระ ซึ่งมีคราบจุลินทรีย์ปกคลุม และยังกำจัดเอ็นโดท็อกซิน (endotoxin) จากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (gram negative bacteria) ที่แทรกตัวอยู่ที่ผิวของเคลือบรากฟัน (Adriaens, De Boever และ Loesche, 1988) ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เหงือกและอวัยวะปริทันต์อักเสบ (Moore, Wilson และ Kieser, 1986)

หลังจากการรักษาในขั้นแรกเสร็จสิ้นแล้ว หากยังมีร่องลึกปริทันต์หลงเหลืออยู่ ผู้ป่วยก็จะเข้าสู่การรักษาในขั้นแก้ไข ซึ่งสามารถกระทำโดยวิธีการทางศัลยกรรมปริทันต์ เนื่องจากในร่องลึกปริทันต์ที่ลึกตั้งแต่ 6 มิลลิเมตรขึ้นไป การขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันในขั้นแรก อาจทำได้ไม่สมบูรณ์ เพราะการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันจะกำจัดได้เฉพาะเชื้อแบคทีเรียที่อยู่ในร่องลึกปริทันต์เท่านั้น แต่ไม่สามารถกำจัดเชื้อแบคทีเรียบางชนิดที่สามารถแทรกตัวเข้าไปอยู่ในเนื้อเยื่อบุ

ผิวของเหงือกและเนื้อเยื่อยึดต่อข้างใต้ เช่น เชื้อแอกกริเกติแบคเตอร์ แอกติโนมัยซีเทมคอมีแทนส์, เชื้อพอร์ไฟโรโมแนส จิงจิวาลิส, เชื้อพรีโวเทลลา อินเตอร์มีเดีย และเชื้อแทนเนอร์เรลล่า ฟอร์ไซเทีย ได้ (Shiloah และ Patters, 1994) นอกจากนี้เชื้อยังสามารถจับยึดแน่นกับเยื่อบุผิวร่องเหงือก (crevicular epithelium) (Dzink et al., 1989) และเข้าไปอยู่ในท่อเนื้อฟัน (dentinal tubule) (Adriaens et al., 1988) ดังนั้น ในบางกรณี จึงต้องนำยาปฏิชีวนะบางชนิดมาใช้ช่วยเสริมการรักษาด้วย โดยหวังผลในการกำจัดเชื้อออกจากรอยโรคได้หมด และป้องกันการกลับมาใหม่ของเชื้อด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังภาวะดื้อ (Refractory Periodontitis) ที่เกิดจากการมีเชื้อแบคทีเรียหลายชนิดสะสมอยู่ในร่องลึกปริทันต์นั้น การใช้ยาปฏิชีวนะควรเลือกยาร่วมกันสองชนิด ซึ่งสามารถทำลายเชื้อได้หลายชนิด โดยที่เชื้อไม่เกิดการดื้อยา เช่น การใช้ยาสองชนิดร่วมกันระหว่างเมโทรนิดาโซลกับอะมอกซีซิลลิน เพื่อกำจัดเชื้อแบคทีเรีย (Adams, 1992)

อย่างไรก็ดี หลังจากการกำจัดคราบจุลินทรีย์ที่ผิวฟันหมดไปแล้ว แบคทีเรียจะเริ่มเข้ามาสร้างโคโลนีขึ้นใหม่บนผิวฟัน ซึ่งประกอบไปด้วยแบคทีเรียหลายชนิดรวมตัวกันอยู่ โดยมีการเกาะติดกันไปทีละชั้นด้วยแบคทีเรียต่างชนิดกัน ในช่วงเวลาที่ต่างกัน ซึ่งแต่ละชั้นที่เกาะต่อๆกันนั้นจะมีการช่วยเหลือเกื้อกูลกัน โดยบางชนิดเป็นอาหารซึ่งกันและกัน หรือบางชนิดช่วยปกป้องซึ่งกันและกันจากฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะ หรือกลวิธีในการกำจัดเชื้ออื่นๆ เช่น ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ด้วย โดยเรียกการเกาะกลุ่มของแบคทีเรียเหล่านี้ว่า ไบโอฟิล์ม (Biofilm) จากการศึกษาพบว่าในขณะที่มีการสร้างไบโอฟิล์มอยู่นั้น เชื้อแอกกริเกติแบคเตอร์ แอกติโนมัยซีเทมคอมีแทนส์จะตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะที่ให้ไปได้น้อยลง จึงเป็นปัญหาสำคัญในการวางแผนการรักษาโรคปริทันต์อักเสบโดยการใช้ยา (Takahashi et al., 2007) ดังนั้นจึงควรกำจัดไบโอฟิล์มให้หมดไปก่อนที่จะให้ยาปฏิชีวนะ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของยา แต่จากการศึกษาเปรียบเทียบผลจากการให้ยาเมโทรนิดาโซลร่วมกับยาอะมอกซีซิลลิน โดยขูดหินปูนและเกลารากฟันเพื่อกำจัดไบโอฟิล์มให้หมดไปก่อนให้ยานั้น ให้ผลทางคลินิกไม่แตกต่างไปจากการให้ยาโดยไม่กำจัดไบโอฟิล์มก่อน (Lopez และ Gamonal, 1998)

<u>การรักษาโรคปริทันต์อักเสบแบบไม่ใช้วิธีการทางศัลยกรรมปริทันต์</u>

การรักษาโรคปริทันต์อักเสบแบบไม่ใช้วิธีการทางศัลยกรรมปริทันต์ เนื่องจากผู้ป่วยอาจมีข้อจำกัดบางประการ ที่ทำให้ไม่สามารถรับการรักษาด้วยวิธีการทางศัลยกรรมปริทันต์ได้ เช่น ผู้ป่วยมีโรคทางระบบ ที่ทำให้ไม่สามารถเข้ารับการผ่าตัดได้ เช่น โรคหัวใจ โรคความดันโลหิตสูง หรือเป็นผู้ป่วยที่ไม่พร้อมจะเข้ารับการผ่าตัด ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีปัญหาทางจิตใจ เป็นต้น จึงอาจต้องพิจารณาใช้การรักษาแบบไม่ใช้วิธีการทางศัลยกรรมปริทันต์แทน ซึ่งในปัจจุบันสามารถทำได้

7 วิธี คือ การใช้เครื่องมือปริทันต์ขูดทำความสะอาดฟันและรากฟัน (mechanical instrumentation), การทำความสะอาดด้วยเครื่องอัลตราโซนิค (ultrasonic debridement), การฉีดล้างเหนือเหงือก (supragingival irrigation), การฉีดล้างใต้เหงือก (subgingival irrigation), การให้ยาปฏิชีวนะทางระบบ (systemic antibiotics), การกระตุ้นการตอบสนองของร่างกาย (host-response modulation) และการให้ยาปฏิชีวนะแบบเฉพาะที่ (local drug delivery) (Greenstein, 2000)

โดยการให้ยาปฏิชีวนะที่ได้กล่าวมานั้น ไม่ว่าจะเป็นการให้ยาโดยทางระบบ หรือในรูปแบบเฉพาะที่ จะช่วยกำจัดแบคทีเรียที่ยังหลงเหลืออยู่ ช่วยให้การรักษาได้ผลดียิ่งขึ้น จึงพิจารณานำมาเลือกใช้เป็นวิธีหนึ่งในการรักษาโรคปริทันต์ เพราะขั้นตอนในการให้การรักษาไม่ยุ่งยาก ใช้ระยะเวลาในการรักษาแต่ละครั้งไม่นาน

ยาปฏิชีวนะที่ได้รับการยอมรับว่าสามารถต่อต้านเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบ คือ ยาเตตราซัยคลินไฮโดรคลอไรด์ เป็นสารกึ่งสังเคราะห์ (semi-synthetic) ของกลุ่มเตตราซัยคลิน สกัดได้จาก คลอเตตราซัยคลิน ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร มีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย (bacteriostatic) ส่วนใหญ่ที่เป็นสาเหตุของโรคปริทันต์ชนิดต่างๆ โดยออกฤทธิ์ในการยับยั้งการสร้างโปรตีนของเชื้อแบคทีเรีย (Grenier et al., 2002) ยามิโนซัยคลิน มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal) กลุ่มรูปแท่งแกรมบวกที่เจริญเติบโตโดยใช้อากาศ (aerobic gram-positive cocci) และกลุ่มที่เจริญเติบโตโดยไม่ใช้อากาศ (anaerobic species) ส่วนใหญ่ โดยมีฤทธิ์ในการยับยั้งการสร้างโปรตีนของแบคทีเรีย (Takahashi et al., 2006) และยาเมโทรนิดาโซล ออกฤทธิ์ในการยับยั้งการสร้างและการทำงานของกรดนิวคลิอิก (nucleic acid) ทำให้เซลล์แบคทีเรียไม่สามารถสร้างดีเอ็นเอ ซึ่งมีผลต่อการเจริญเติบโตและแบ่งตัวของแบคทีเรีย (Walker, 1992)

ส่วนยาอื่นๆ เช่น เพนิซิลลินวี (penicillin V), คลินดามัยซิน (clindamycin), ออกเมนทิน (augmentin) และยากลุ่มควิโนโลน (quinolone) มักจะถูกใช้ในลักษณะเป็นยาร่วม (combination) เพื่อรักษาโรคปริทันต์บางชนิด (Gordon และ Walker, 1993)

<u>การใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ</u>

การให้ยาปฏิชีวนะร่วมกับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบนั้น สามารถทำได้ใน 2 รูปแบบ คือ การให้ยาทางระบบ และการให้ยาเฉพาะที่

เนื่องจากการให้ยาปฏิชีวนะทางระบบ ที่ใช้ในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบนั้น ใช้ได้หลายกลุ่ม ดังนั้นการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะให้เหมาะสมกับโรค อาจจำเป็นต้องทำการทดสอบความไวต่อ

ยาปฏิชีวนะของเชื้อ (sensitivity test) อย่างไรก็ตาม การให้ยาปฏิชีวนะทางระบบ มีข้อจำกัดคือ อาจเกิดอาการข้างเคียง เช่น ระคายเคืองระบบทางเดินอาหาร, ตัวยาไม่สามารถไปถึงตำแหน่งที่ต้องการได้ ด้วยความเข้มข้นที่เพียงพอ และไม่สามารถรักษาระดับยาที่เหมาะสมอยู่ได้ในระยะเวลาที่นานพอ ซึ่งการที่จะทำให้ระดับความเข้มข้นของยาในร่องลึกปริทันต์สูงพอที่จะมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อได้นั้น จำเป็นต้องให้ยาเป็นปริมาณมากและใช้ระยะเวลาให้ยานาน (Loesche et al., 1993) แม้ว่ายาจะสามารถออกฤทธิ์ทั่วไปในเนื้อเยื่อรอบๆฟันทุกบริเวณ แต่มักจะทำให้เกิดการดื้อต่อยาของเชื้อแบคทีเรีย (Walker, 1996) โดยเฉพาะเมื่อให้ยาปฏิชีวนะในกลุ่มที่ออกฤทธิ์กว้าง (broad spectrum antibiotics) ก็มักจะก่อให้เกิดภาวะดื้อต่อยาของเชื้อแบคทีเรียได้ด้วย (Fiehn และ Westergaard, 1990) รวมทั้งเกิดการเปลี่ยนแปลงของเชื้อแบคทีเรียปกติที่พบเป็นประจำในช่องปาก (Rams et al., 1990) ดังนั้น ในบางกรณี จึงเปลี่ยนไปใช้ยาปฏิชีวนะในรูปแบบเฉพาะที่แทน

การใช้ยาปฏิชีวนะรูปแบบเฉพาะที่นั้น เนื่องจากยาจะถูกปลดปล่อยออกมาจากสารตัวนำมาอยู่ในน้ำเหลืองเหงือก ซึ่งจะต้องมีความเข้มข้นมากพอที่จะทำลายเชื้อแบคทีเรียในร่องลึกปริทันต์ได้ ดังนั้นการใช้ยาปฏิชีวนะเฉพาะที่ร่วมกับการให้การรักษาโรคปริทันต์ จึงจำเป็นต้องทราบถึงความสามารถในการคงฤทธิ์อยู่ได้ (substantivity) ของยาปฏิชีวนะที่ใช้ เพื่อควบคุมความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะในร่องลึกปริทันต์ให้เพียงพอต่อการทำลายเชื้อแบคทีเรีย ที่จะทำให้จำนวนเชื้อลดลง และมีผลทำให้ มีการลดลงของอาการอักเสบของเหงือก และความลึกของร่องลึกปริทันต์ (Addy et al., 1988) ดังนั้น ยาปฏิชีวนะเฉพาะที่ที่ดีต้องมีคุณสมบัติ คือ ตัวยาจะต้องมีความเข้มข้นมาก และอยู่ในร่องลึกปริทันต์ได้นานพอ ที่จะยับยั้งการแบ่งตัว หรือฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ (Ciancio, 2000) ยาปฏิชีวนะในรูปแบบเฉพาะที่จึงมีข้อดี คือ มีระดับของยาในร่องลึกปริทันต์มากพอที่จะฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้โดยไม่จำเป็นต้องใช้ยาในปริมาณมาก ลดโอกาสเสี่ยงต่อการดื้อยาของเชื้อ ลดอาการแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น และลดโอกาสที่จะเกิดอาการที่ไม่พึงประสงค์ของยา (side effects) และปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interactions) ได้ดีกว่าการใช้ยาปฏิชีวนะทางระบบ รวมทั้งได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยในการใช้ยามากกว่า (Addy et al., 1988)

ยาปฏิชีวนะแบบเฉพาะที่ ที่มีใช้ในปัจจุบันมีอยู่ 5 ชนิด ได้แก่ เส้นใยมีอณูของยาปฏิชีวนะ (impregnated fibers), แผ่นมีอณูของยาปฏิชีวนะ (chip) และในรูปยาปฏิชีวนะผสมกับสารที่สามารถสลายตัวได้ตามธรรมชาติ ได้แก่ พอลีเมอร์ เจล และขี้ผึ้ง (Killoy และ Polson, 1998) ซึ่งการใช้ยาปฏิชีวนะผสมกับสารที่สามารถสลายตัวได้ตามธรรมชาตินั้น มีการเตรียมออกมาในหลายรูปแบบ เช่น มิโนซัยคลิน ออยท์เมนท์, คลอเฮกซิดีน ชิพ, ด็อกซีซัยคลิน พอลีเมอร์, เมโทรนิดาโซล เจล เป็นต้น

ยามิโนซัยคลินไฮโดรคลอไรด์ ร้อยละ 2 ในเจล เมื่อใช้ร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ให้ผลลดร่องลึกปริทันต์ และลดเชื้อพอร์ไฟโรโมแนส จิงจิวาลิส, เชื้อพรีโวเทลลา อินเตอร์มีเดีย และเชื้อแอกกริเกติแบคเตอร์ แอกติโนมัยซีเทมคอมีแทนส์ได้ดีกว่าการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียวในร่องลึกปริทันต์ที่มีความลึกมากกว่า 7 มิลลิเมตร (Van Steenberghe et al., 1993)

คลอเฮกซิดีนกลูโคเนต 2.5 มิลลิกรัม ในแผ่นเจลาทินแมทริกซ์ พบว่า มีตัวยาในน้ำเหลืองเหงือกมากกว่า 125 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งเป็นค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่คงฤทธิ์ฆ่าเชื้อ (MIC) มากกว่า 99% นานกว่า 8 วัน สามารถสลายตัวได้เองใน 7-10 วัน (Soskolne et al., 1998) แต่ในบางการศึกษา พบว่า เมื่อใช้ร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ไม่มีผลในทางคลินิก และไม่มีผลในการลดเชื้อแตกต่างจากการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียว (Grisi et al., 2002)

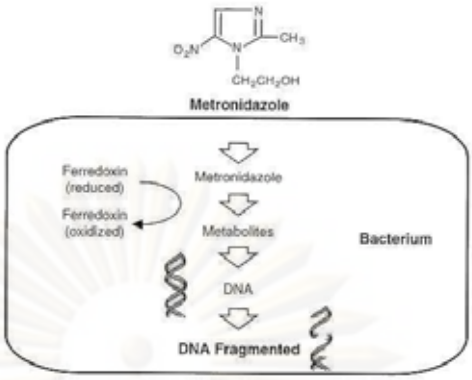
ยาด็อกซีซัยคลินในพอลีเมอร์ปริมาณร้อยละ 10 บรรจุในหลอดพลาสติกที่มีเข็มฉีด และจะแข็งตัวเมื่อถูกความชื้น โดยเมื่อใช้เป็นเวลา 10 สัปดาห์ จะให้ผลการรักษาในทางคลินิกและทางจุลชีววิทยาไม่แตกต่างกับการรักษาด้วยวิธีการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน โดยสามารถลดร่องลึกปริทันต์ ลดอาการเลือดออก และเพิ่มระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ ได้เท่าๆกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน (Polson et al., 1997a, b) นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่าสามารถนำยาด็อกซีซัยคลินมาใช้ในรูปเป็นแผ่นที่สลายตัวเองได้ (resorbable membrane strips) เพื่อรักษาโรคปริทันต์อักเสบ โดยให้ยาสัปดาห์ละสองครั้ง เป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่า หลังการรักษา กลุ่มทดลองสามารถทำให้ค่าทางคลินิกดีขึ้นได้ และลดปริมาณเชื้อแบคทีเรียลงได้ด้วย (Taner et al., 1994)

Radvar และคณะ (1996) ได้ศึกษาเปรียบเทียบการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ร่วมกับการให้ยาแบบเฉพาะที่ 3 ชนิด ได้แก่ ยามิโนซัยคลิน ร้อยละ 2 ในเจล (Dentomycin®), เส้นใยของยาเตตราซัยคลิน ร้อยละ 5 (Actisite®) และยาเมโทรนิดาโซล ร้อยละ 25 ในเจล (Elyzol®) ตามวิธีแนะนำของแต่ละบริษัท พบว่า การรักษาโดยใช้ยาร่วมด้วยทั้ง 3 ชนิด ทำให้ความลึกของร่องลึกปริทันต์ลดลง, คะแนนอาการเลือดออกจากการตรวจร่องลึกปริทันต์ลดลง, และระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์เพิ่มขึ้น แต่เมื่อเปรียบเทียบการรักษาโดยการขูดหินน้ำลายเกลารากฟันร่วมกับการให้ยาทั้ง 3 ชนิด กับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียว พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 3 ค่าทางคลินิก ยกเว้นความลึกของร่องลึกปริทันต์ที่ลดลงจากการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันร่วมกับยาเตตราซัยคลิน ที่มีความแตกต่างจากการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Radvar et al., 1996)

การรักษาโรคปริทันต์อักเสบ ด้วยยาเมโทรนิดาโซล

ในทางการแพทย์ มีการให้ยาเมโทรนิดาโซล เพื่อใช้รักษาโรคติดเชื้อที่ช่องคลอด (Gulmezoglu และ Garner, 1998) ส่วนทางทันตกรรม ก็มีการนำมาเพื่อรักษาโรคเหงือกอักเสบเนื้อตายเฉียบพลัน และโรคปริทันต์อักเสบ เนื่องจากยาสามารถออกฤทธิ์ได้ดีกับเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดโรคหลายชนิด และสามารถรักษาระดับความเข้มข้นของยาในน้ำเหลืองเหงือกได้ดี

ยาเมโทรนิดาโซล มีชื่อทางเคมี คือ 2-Methyl-5-nitroimidazole-1-ethanol มีสูตรเคมี คือ $C_6H_9N_3O_3$ มีลักษณะเป็นผงสีขาวเหลือง รสขม ไม่มีกลิ่น มีจุดหลอมเหลวที่ 159 องศาเซลเซียส (McDonald et al., 1972) เป็นสารประกอบที่เป็นอนุพันธ์ของไนโตรอิมิดาโซล ด้วยการเอากลุ่มไนโตรออกจากโครงสร้างโมเลกุล ยานี้จึงมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย ด้วยวิธีการยับยั้งการสังเคราะห์ดีเอ็นเอ (DNA) โดยเมื่อยาผ่านเข้าไปในเซลล์ของแบคทีเรีย ก็จะเกิดการแตกตัว และเมตาโบไลต์ของยา จะเข้าไปจับกับสายดีเอ็นเอของเชื้อ และทำลายสายดีเอ็นเอของเชื้อให้ขาดออกจากกัน (DNA breakage) (รูปที่ 1) แบคทีเรียจึงไม่สามารถสร้างดีเอ็นเอ ซึ่งจำเป็นต่อการเจริญเติบโตและแบ่งตัวของแบคทีเรีย (Harold และ Thomas, 1996) โดยยาจะออกฤทธิ์ต่อเชื้อกลุ่มที่ไม่ต้องการอากาศแกรมลบ (gram negative anaerobic bacterias) เช่น เชื้อพอร์ไฟโรโมแนส จิงจิวาลิส, เชื้อพรีโวเทลลา อินเตอร์มีเดีย, เชื้อฟิวโซแบคทีเรียม นิวคลีเอตัม เป็นต้น ซึ่งเชื้อเหล่านี้เป็นสาเหตุหลักของโรคปริทันต์อักเสบ แต่ยาเมโทรนิดาโซลจะให้ผลดีในการกำจัดเชื้อกลุ่มที่ไม่ต้องการอากาศเท่านั้น โดยไม่ได้ผลกับเชื้อแบคทีเรียกลุ่มที่ต้องการอากาศเล็กน้อย เนื่องจากเชื้อจะดื้อต่อยา เช่น เชื้อแอกกริเกติแบคเตอร์ แอกติโนมัยซีเทมคอมีแทนส์ และเชื้อกลุ่มแคปโนไซโทฟากา (Ciancio และ Genco, 1983) ดังนั้น ในบางกรณี จึงจำเป็นต้องให้ยากลุ่มที่ออกฤทธิ์กว้าง เพื่อให้มีผลในการยับยั้งเชื้อให้ได้มากที่สุด แต่การให้ยากลุ่มนี้ ก็อาจเกิดการดื้อต่อยาของเชื้อได้ และเป็นการให้ยาที่ไม่เฉพาะเจาะจงต่อเชื้อ จึงอาจเลือกให้ยาปฏิชีวนะสองชนิดร่วมกันแทน เพื่อให้ยาออกฤทธิ์อย่างเฉพาะเจาะจง และในขณะเดียวกัน ก็สามารถออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคได้เกือบทั้งหมด



รูปที่ 1 โครงสร้างของยาเมโทรนิดาโซล และกลไกการออกฤทธิ์ของยา

Figure 1 Structure of metronidazole and its mechanism of action

(ที่มา : Medical Microbiology, 1996)

การให้ยาเมโทรนิดาโซลทางระบบเพื่อรักษาโรคปริทันต์อักเสบนั้น Loesche และคณะ ในปี 1987 ได้แนะนำว่า เพื่อการรักษาโรคปริทันต์อักเสบรุกราน โรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังภาวะดื้อ และโรคปริทันต์อักเสบกำเริบใหม่ (exacerbation of periodontal disease) ควรให้ยาโดยการรับประทานครั้งละ 400 มิลลิกรัม ทุกๆ 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 1-2 สัปดาห์ หลังจากการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ซึ่งจากการศึกษาของ Gusberti และคณะ ในปี 1988 พบว่า หลังจากให้ยาเมโทรนิดาโซลทางระบบกับผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ จะสามารถลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ เพิ่มระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ และลดเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดโรคได้

ยาเมโทรนิดาโซล ถูกดูดซึมได้ดีโดยการรับประทาน สามารถกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกายได้ดี รวมทั้งกระจายเข้าสู่น้ำเหลืองเหงือก ซึ่งระดับความเข้มข้นของยาในน้ำเหลืองเหงือกจะสูงกว่าในซีรัม (serum) เล็กน้อย (Britt และ Pohlod, 1986) ยาจะถูกขับออกจากร่างกายทางไต ยาสามารถเกิดปฏิกิริยากับแอลกอฮอล์ ทำให้เกิดอาการเหมือนอยากยา (antabuse reaction) และการให้ยาทางระบบ อาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงได้ เช่น ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย มึนงง ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ ปากแห้ง และการรับรสผิดปกติ เป็นต้น (Greenstein, 1993)

ส่วนการให้ยาเมโทรนิดาโซลในรูปแบบเฉพาะที่นั้น มีใช้กันในหลายรูปแบบ เช่น สตริป คอลลาเจน ทิวบิ้ง เพสท ฟิล์ม แต่ที่นิยมและมีขายอยู่ในท้องตลาดในปัจจุบัน คือ ยาเมโทรนิดาโซลในรูปแบบเจล โดย Stoltze ในปี 1995 ได้แนะนำวิธีการให้ยาเมโทรนิดาโซลในรูปแบบ

เจล เพื่อรักษาโรคปริทันต์อักเสบ ไว้ว่า ให้ยาสัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ โดยยาจะสามารถรักษาระดับความเข้มข้นของยาในร่องลึกปริทันต์ไว้ได้ถึง 24 - 36 ชั่วโมง

มีหลายการศึกษาที่ต้องการทราบถึงผลของการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ ด้วยการให้ยาเมโทรนิดาโซล โดยบางการศึกษาใช้วิธีการให้ยาทางระบบในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ (Noyan et al., 1997; Palmer et al., 1998) บางการศึกษาใช้วิธีการให้ยาในรูปแบบเฉพาะที่ โดยการใส่ยาลงไปในร่องลึกปริทันต์ที่มีการติดเชื้อโดยตรง โดยไม่มีการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันร่วมด้วย (Pedrazzoli et al., 1992; Stelzel และ Flores-de-Jacoby, 1997) และบางการศึกษาก็ใช้วิธีการให้ยาในรูปแบบเฉพาะที่เสริมการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน (Awartani และ Zulqarnain, 1998; Kinane และ Radvar, 1999; Riep et al., 1999)

การให้ยาเมโทรนิดาโซลกับผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ สามารถลดจำนวนซี่ฟันที่เป็นโรคที่จำเป็นต้องรับการรักษาด้วยวิธีศัลยกรรมปริทันต์ลงได้ถึง 7.1 ซี่ ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับยาจะลดจำนวนได้เพียง 2.4 ซี่ ต่อคน หลังการรักษาในขั้นแรก ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้เนื่องจากฟันในกลุ่มที่ได้รับยา จะลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ที่มีความลึกเริ่มต้นมากกว่า 6 มิลลิเมตร และเพิ่มระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ในทุกตำแหน่งได้ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา (Loesche และ Giordano, 1994)

Stelzel และ Flores-de-Jacoby ได้ศึกษาผลของการให้ยาเมโทรนิดาโซลเจลเพียงอย่างเดียวเพื่อรักษาโรคปริทันต์อักเสบ ในปี 1996 พบว่า ยาเมโทรนิดาโซลเจล สามารถลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ได้ถึง 1.32 มิลลิเมตร ที่ระยะเวลา 6 เดือน และจากการศึกษาต่อเนื่อง ในปี 1997 ก็พบว่า ที่ระยะเวลา 2 ปี ก็ยังสามารถลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ได้อยู่ เพียงแต่การเปลี่ยนแปลงนั้นลดลงเหลือเพียง 0.6 มิลลิเมตร (Stelzel และ Flores-de-Jacoby, 1997) โดยที่ทั้งสองการศึกษานี้ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม

ต่อมาในปี 1996 Radvar และคณะ ได้ศึกษาเปรียบเทียบผลของการให้ยาเมโทรนิดาโซลเจล ร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน กับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียว ในระยะเวลา 6 สัปดาห์ พบว่า สามารถลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ และเพิ่มระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ได้ดี ซึ่งหลังจากนั้น ในปี 1999 Kinane และ Radvar ก็ได้ทำการศึกษาในลักษณะเดียวกัน แต่ติดตามผลที่ระยะเวลา 6 เดือน ก็ยังพบว่า การขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันร่วมกับการให้ยาเมโทรนิดาโซลเจล ความเข้มข้นร้อยละ 25 จะสามารถลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ และเพิ่มระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ได้เช่นเดียวกัน ซึ่งทั้งสองการศึกษานี้ ก็ยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มการรักษาเช่นกัน

แต่จากการศึกษาของ Griffiths และคณะในปี 2000 ซึ่งทำการศึกษาเปรียบเทียบผลของการให้ยาเมโทรนิดาโซลเจล ร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน กับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียว โดยใช้ระยะเวลาในการติดตามการรักษาถึง 9 เดือน พบว่า ในกลุ่มทดลองสามารถลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ ได้ถึง 1.5 มิลลิเมตร และเพิ่มระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ได้ 0.8 มิลลิเมตร ซึ่งมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในการศึกษาของ Stelzel และ Flores-de-Jacoby ในปี 2000 ที่ทำการศึกษาในลักษณะเดียวกัน ก็พบว่า กลุ่มทดลองสามารถลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ และเพิ่มระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ได้ถึง 1.55 มิลลิเมตร และ 1.42 มิลลิเมตร ตามลำดับ

และจากการศึกษาของ Suwannarong และคณะ ในปี 2008 ซึ่งเป็นการศึกษาในประเทศไทย และทำการวิจัยในคลินิกปริทันต์ คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้ทำการเปรียบเทียบผลของการให้ยาเมโทรนิดาโซลเจลร่วมกับการขูดเหงือกช่วงล่าง กับการขูดเหงือกช่วงล่างเพียงอย่างเดียว โดยใช้ระยะเวลาในการติดตามการรักษา 3 เดือน พบว่า ในกลุ่มทดลองสามารถลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ และลดค่าดัชนีคราบจุลินทรย์ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ระยะเวลา 3 เดือน แต่การเพิ่มระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ และการลดอาการเลือดออก ที่ระยะเวลา 3 เดือน ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการศึกษาที่ได้กล่าวมาข้างต้นนี้ แสดงให้เห็นว่า การรักษาผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบโดยการให้ยาเมโทรนิดาโซลเจล ร้อยละ 25 ร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันนั้น สามารถลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ และเพิ่มระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ได้

Zucchelli และคณะ (1999) ยังได้ศึกษาผลของการให้ยาเมโทรนิดาโซลในรูปแบบเจลร่วมกับการให้การรักษาทางศัลยกรรมปริทันต์ วิธี Guided Tissue Regeneration เปรียบเทียบกับการให้ยาทางระบบ พบว่า การให้ยาในรูปแบบเฉพาะที่ ให้ผลในการป้องกันการติดเชื้อที่แผ่นกั้น (barrier membrane) ได้ดีกว่าการให้ยาทางระบบ แต่ผลในทางคลินิกพบว่า ค่าทางคลินิกไม่แตกต่างจากการให้ยาทางระบบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อย่างไรก็ดี สิ่งที่ต้องพิจารณาร่วมด้วยในการพัฒนายาในรูปแบบเฉพาะที่เพื่อใช้ในร่องลึกปริทันต์ ก็คือ อัตราการไหลของน้ำเหลืองเหงือกในร่องลึกปริทันต์ที่มีการอักเสบ ซึ่งจะมีอัตราการไหลเพิ่มขึ้น (Golub และ Kleinberg, 1976) โดย Goodson กล่าวไว้ในปี 2003 ว่า ในร่องลึกปริทันต์ที่ลึก จะมีปริมาตรของน้ำเหลืองเหงือกประมาณ 1.5 ไมโครลิตร และมีอัตราการไหลของน้ำเหลืองเหงือกเข้าสู่บริเวณนี้ 44 ไมโครลิตรต่อชั่วโมง ซึ่งทำให้การถูกชะออกของตัวยาในร่องลึกปริทันต์มีปริมาณสูงตามไปด้วย ถ้าหากว่ายาไม่มีคุณสมบัติในการยึดกับเนื้อเยื่อของอวัยวะปริทันต์

ก็จะถูกกำจัดออกจากร่องลึกปริทันต์ได้อย่างรวดเร็ว ดังนั้น ในการให้ยาในรูปแบบเฉพาะที่ จึงต้องคำนึงถึงความสามารถของยาในการคงฤทธิ์อยู่ได้ในร่องลึกปริทันต์ ซึ่งถือเป็นคุณสมบัติสำคัญของยารูปแบบเฉพาะที่ ที่มีผลโดยตรงต่อประสิทธิภาพในการรักษา

จากการศึกษาการใช้ยาเมโทรนิดาโซลเจล ความเข้มข้นร้อยละ 25 ใส่ในร่องลึกปริทันต์ พบว่า หลังจากการใส่ยาเป็นเวลา 8 ชั่วโมง จะมีความเข้มข้นของยาในน้ำเหลืองเหงือกเท่ากับ 128 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (Stoltze และ Stellfeld, 1992) และหลังจากการใส่ยาในร่องลึกปริทันต์ไปแล้ว 24 ชั่วโมง ยังคงพบความเข้มข้นของตัวยาในร่องลึกปริทันต์สูงกว่า 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (Stoltze, 1992) ซึ่งเป็นค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งเชื้อได้ร้อยละ 50 (minimum inhibitory concentration, MIC_{50}) สำหรับเชื้อกลุ่มที่ไม่ต้องการอากาศ (Baker et al., 1985) แต่จะลดระดับเหลือความเข้มข้นน้อยกว่า 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร หลังจากใส่ยาไปแล้วเป็นเวลา 36 ชั่วโมง (Stoltze และ Stellfeld, 1992) ดังนั้น ยาเมโทรนิดาโซลเจลความเข้มข้นร้อยละ 25 นี้ จึงมีความสามารถในการปลดปล่อยยาได้ดี และมีประสิทธิภาพในการรักษาได้ ในช่วง 24 ชั่วโมงแรกเท่านั้น

<u>เจลตัวพื้น (gel base)</u>

ในวงการแพทย์ มีการใช้วิธีการขนส่งยาเข้าสู่อวัยวะเป้าหมาย โดยการนำยาปฏิชีวนะผสมกับพอลีเมอร์สลายตัวตามธรรมชาติ ซึ่งมีการเตรียมออกมาในหลายรูปแบบ ดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น โดยที่คุณสมบัติของพอลีเมอร์ในการให้ยายึดเกาะและปล่อยออกมา จะมีผลต่อการนำยาเข้าไปสู่บริเวณที่ต้องการรักษา ในปริมาณที่จะได้ทั้งความเข้มข้นที่มากพอ และระยะเวลาที่นานพอที่ยาจะออกฤทธิ์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่งปัจจุบันมีการพัฒนารูปแบบของการให้ยาแบบเฉพาะที่ไปสู่วิธีการใหม่ๆ เพื่อให้ยามีประสิทธิภาพมากขึ้น ทั้งในด้านความเข้มข้นของยา และการคงอยู่ของยา เช่น การนำนาโนเทคโนโลยีมาใช้ในการผลิตสารตัวนำ ซึ่งเป็นการพัฒนาสารตัวนำไปเป็นนาโนพาร์ติเคิล ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นโมเลกุลขนาดเล็ก ที่สามารถปลดปล่อยยาออกมาได้ ทีละน้อยๆ ในระยะเวลานานๆ ซึ่งน่าจะดีกว่าสารตัวนำแบบเดิมๆที่ใช้กันอยู่ นาโนพาร์ติเคิลที่กำลังเป็นที่สนใจในขณะนี้ก็คือ โซลิดลิปิดนาโนพาร์ติเคิล หรืออนุภาคนาโนที่เป็นไขมันแข็ง

โซลิดลิปิดนาโนพาร์ติเคิล ประกอบด้วยกลีเซอริลบีฮีเนท (glyceryl behenate) และไตรกลีเซอไรด์สายขนาดกลาง (medium chain triglycerides) (Jores et al., 2004) มีคุณสมบัติเป็นของกึ่งแข็งกึ่งเหลวที่อุณหภูมิห้อง และจะมีสถานะเป็นของแข็งเมื่อสัมผัสกับอุณหภูมิร่างกาย ทำให้คงรูปอยู่ได้ในอวัยวะเป้าหมาย จึงมีประโยชน์ในการปล่อยสารที่เป็นองค์ประกอบออกมาทีละน้อยใน

ระยะเวลาที่นานพอ (Hou et al., 2003) ดังนั้นโซลิดลิปิดนาโนพาร์ติเคิล จึงทำหน้าที่เป็นสารตัวนำในการนำส่งยาไปในอวัยวะเป้าหมายได้ดี และเชื่อว่าดีกว่าสารตัวนำแบบดั้งเดิมที่ใช้กันอยู่ เพราะเจลตัวพื้นเป็นสารประกอบไขมัน ซึ่งยึดติดกับอวัยวะเป้าหมายได้ไม่ดี และหลุดออกง่าย ทำให้ปลดปล่อยยาออกมาได้ในระยะเวลาไม่นาน

โซลิดลิปิดนาโนพาร์ติเคิลที่ดี จะต้องมีคุณสมบัติดังนี้ อนุภาคมีขนาดเล็กในระดับนาโนเมตรถึงไมโครเมตร, ไม่มีพิษของวัตถุดิบที่ใช้ในกระบวนการผลิตหลงเหลืออยู่, สามารถบรรจุตัวยาลงไปในอนุภาคได้, ค่อยๆปลดปล่อยตัวยาได้นานหลายวันหรือเป็นสัปดาห์, ปลดปล่อยตัวยาในระดับที่เหมาะสมในตำแหน่งที่ต้องการ, สามารถนำไปผ่านกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อได้โดยไม่เสียคุณสมบัติ, เก็บรักษาได้นาน, มีคุณสมบัติที่เหมาะสมกับพื้นผิวของอวัยวะเป้าหมาย, สามารถผลิตในปริมาณมากๆในระบบอุตสาหกรรมได้ และมีราคาที่เหมาะสมกับการใช้ในระบบสาธารณสุขของประเทศ (Muller et al., 1995)

ดังนั้นข้อดีของการนำโซลิดลิปิดนาโนพาร์ติเคิลมาใช้ในระบบขนส่งยาเข้าสู่อวัยวะเป้าหมาย ก็คือ เกิดพิษต่อร่างกายทางระบบน้อย, เกิดพิษต่อเซลล์น้อย, สามารถผลิตได้ครั้งละเป็นจำนวนมาก, สามารถป้องกันการเกิดสารตกค้างในขบวนการผลิตได้, สามารถนำไปผ่านกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อได้, สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาให้เป็นไปตามต้องการได้, สามารถขนส่งยาสู่อวัยวะหรือเซลล์เป้าหมายที่เฉพาะเจาะจงได้, เพิ่มความทนทานต่อกระบวนการไฮโดรไลสิส (hydrolysis) และกระบวนการออกซิเดชั่น (oxidation) ได้ และสามารถเก็บไว้ได้นาน (Schwarz et al., 1994)

โดยส่วนประกอบหลักของโซลิดลิปิดนาโนพาร์ติเคิล ได้แก่ แกนไขมัน (lipid matrix) เป็นสารประกอบไขมันที่ทำหน้าที่เป็นสารตัวนำ มีคุณสมบัติเป็นของเหลวที่อุณหภูมิห้อง และแข็งตัวได้ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียสขึ้นไป, สารตัวทำละลาย (dispersion medium) ใช้ในการเตรียมโดยสารนี้ต้องไม่ทำลายสารสำคัญหรือส่วนประกอบอื่นๆ, สารปรับสมดุล (stabilizers) เป็นสารที่ทำให้สามารถผสมองค์ประกอบต่างๆเข้าด้วยกันได้ (emulsifying agents), ตัวยาสำคัญ ที่ต้องการให้นำพาเข้าสู่อวัยวะเป้าหมาย และสารประกอบอื่นๆ เช่น บัฟเฟอร์ (buffer), วัตถุกันเสีย เป็นต้น

ในต่างประเทศมีการนำโซลิดลิปิดนาโนพาร์ติเคิลมาใช้ในหลายรูปแบบ ทั้งในทางการแพทย์ ได้แก่ เครื่องสำอางค์ ผลิตภัณฑ์กันแดด ยารักษาวัณโรค ยาต้านมะเร็งทรวงอก ยารักษาโรคผิวหนัง เป็นต้น (Wissing และ Muller, 2001; Gelperina et al., 2005; Wong et al., 2005; Cengiz et al., 2006; Castro et al., 2007) และในทางทันตกรรม คือ การนำมาใช้เป็นเจลตัวพื้นสำหรับยาไตรโคลซาน (Triclosan) เพื่อให้ยาแบบเฉพาะที่ในการรักษาผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ (Pinon-

Segundo et al., 2005) ต่อมา Sato และคณะ (2008) ได้ทำการศึกษายาเมโทรนิดาโซลเจล ความเข้มข้นร้อยละ 15 ในสารตัวนำโซลิดลิปิดนาโนพาร์ติเคิล ที่มีส่วนประกอบหลักเป็นโพลอกซาเมอร์ 407 (Poloxamer 407) ในสัตว์ทดลอง พบว่า ยาเมโทรนิดาโซลเจล ความเข้มข้นร้อยละ 15 สามารถปลดปล่อยยาออกมาในน้ำเหลืองเหงือกได้นานถึง 48 ชั่วโมง โดยยังมีความเข้มข้นเฉลี่ย 3.34 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

ทั้งนี้ ยาส่วนใหญ่ที่นำมาใช้ จะเป็นผลิตภัณฑ์จากต่างประเทศ ที่ต้องมีการนำเข้า และมีราคาแพง ดังนั้น จึงมีการศึกษาเพื่อผลิตสารพอลีเมอร์ขึ้นภายในประเทศ ซึ่งจะมีต้นทุนที่ถูกกว่าการนำเข้าสารสำเร็จรูปจากต่างประเทศ

ซึ่งขณะนี้ในประเทศไทย ก็มีการพัฒนาสารตัวนำที่เป็นโซลิดลิปิดนาโนพาร์ติเคิลได้เองแล้ว โดยคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้ริเริ่มพัฒนาสูตรยาขึ้นมาในปี 1999 (Pichayakorn, 1999) และได้ทดลองนำไปใช้ในทางการแพทย์ โดยสามารถใช้เป็นสารตัวนำในการนำส่งยาไดอะซีแพม (Diazepam) ได้แล้ว ในปี 2001 (Viriyaroj, 2001) แต่ยังไม่มีการนำโซลิดลิปิดนาโนพาร์ติเคิลมาใช้ในทางทันตกรรม

ยาปฏิชีวนะผสมกับพอลีเมอร์สลายตัวตามธรรมชาติ ที่ใช้ในการรักษาทางทันตกรรมที่มีขายและใช้กันอยู่ในต่างประเทศ ก็คือ ยาเมโทรนิดาโซลเจล เพื่อใช้รักษาโรคปริทันต์อักเสบ ซึ่งให้ผลในการรักษาที่ดี ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น แต่เนื่องจากมีราคาแพง ไม่มีจำหน่ายและไม่สามารถผลิตขึ้นได้ในประเทศ เมื่อคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้พัฒนาโซลิดลิปิดนาโนพาร์ติเคิลขึ้นมา และได้นำไปใช้เป็นยาในทางการแพทย์ ซึ่งได้ผลดีแล้ว แต่ในทางทันตกรรมของไทยยังไม่มีการนำโซลิดลิปิดนาโนพาร์ติเคิลมาใช้ จึงมีความคิดว่า ถ้าสามารถผลิตยาในรูปแบบเฉพาะที่สำหรับใช้ในทางทันตกรรม เพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบได้นั้น ก็น่าจะเป็นผลดี เพราะจะทำให้ผู้ป่วยกลุ่มที่จำเป็นต้องใช้ยาในรูปแบบเฉพาะที่ สามารถเข้าถึงการรักษาด้วยวิธีนี้ได้มากขึ้น คณะเภสัชศาสตร์จึงได้นำโซลิดลิปิดนาโนพาร์ติเคิลที่พัฒนามาเองนี้ไปเป็นสารตัวนำสำหรับยาเมโทรนิดาโซล ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่า ยาตัวนี้สามารถฆ่าเชื้อพอร์ไฟโรโมแนส จิงจิวาลิส ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของโรคปริทันต์อักเสบได้ โดยคณะเภสัชศาสตร์ได้พัฒนาสูตรยาต่อ และได้ทดสอบประสิทธิภาพของยาในห้องปฏิบัติการ ได้ผลเป็นที่น่าพอใจ คือสามารถฆ่าเชื้อพอร์ไฟโรโมแนส จิงจิวาลิสได้ และสามารถปลดปล่อยยาออกมาได้ดีใน 24 ชั่วโมง (Sriprasert, 2003) ซึ่งถือว่าเทียบเท่ายาเมโทรนิดาโซลเจลที่มีขายอยู่ในท้องตลาดในต่างประเทศ แต่เนื่องจากสารตัวนำสามารถบรรจุตัวยาสำคัญได้ความเข้มข้นเพียงแค่ร้อยละ 1.5 และยังมีความหนืดไม่เพียงพอ จึงได้มีการพัฒนาตัวยาต่อมาเรื่อยๆ จนขณะนี้ ได้ปรับปรุงสูตรของสารตัวนำ ให้

สามารถเพิ่มความเข้มข้นของตัวยาสำคัญในสารตัวนำเป็นร้อยละ 2 และสามารถทำให้สารตัวนำมีการยึดติดได้ดีขึ้นแล้ว นอกจากนี้ ยังเพิ่มความสามารถในการปลดปล่อยยาให้นานขึ้น โดยอาศัยองค์ประกอบสองชนิด ที่มีคุณสมบัติเป็นสารที่ละลายตัวได้ในน้ำ และสารที่ไม่ละลายตัวในน้ำ ซึ่งส่วนประกอบดังกล่าวนี้ จะทำให้สารตัวนำค่อยๆปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกมาทีละชั้น จากอนุภาคนาโนภายใน ออกมาสู่ชั้นไขมัน แล้วจึงละลายตัวออกมาสู่น้ำเหลืองเหงือกภายหลัง เมื่อสารตัวนำมีการละลายตัวได้ในน้ำ

เนื่องจากในกระบวนการพัฒนายาเมโทรนิดาโซลเจล ในสารตัวนำโซลิดลิปิดนาโนพาร์ติเคิลในประเทศไทย มีเพียงการศึกษาในห้องปฏิบัติการเท่านั้น ยังไม่เคยทำการศึกษาในทางคลินิก ดังนั้นหลังจากที่ได้พัฒนา และเตรียมยามาจนได้ผลเป็นที่ยอมรับได้ในห้องปฏิบัติการแล้ว จึงได้นำยาตัวนี้มาทดสอบประสิทธิภาพในทางคลินิกต่อ

การศึกษานี้จึงเป็นนวัตกรรมในทางทันตกรรม โดยนำยาเมโทรนิดาโซลในรูปแบบเจล ที่สามารถผลิตขึ้นในประเทศไทย มาใช้รักษาแบบเฉพาะที่ในร่องลึกปริทันต์ ในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3
ระเบียบวิธีวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการทำวิจัยในมนุษย์ทางคลินิก ซึ่งได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมในการทำวิจัยในมนุษย์ของคณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามคำสั่ง ลงวันที่ 28 สิงหาคม 2550

ข้อกำหนดของผู้วิจัย

ผู้วิจัยได้ทำการปรับมาตรฐานการตรวจวัดค่าทางคลินิก (calibrate) โดยวัดค่าความลึกของร่องลึกปริทันต์ ด้วยเครื่องมือตรวจปริทันต์ ชนิด UNC 15 ในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ ที่ได้รับการรักษาโรคปริทันต์ในขั้นแรกมาเรียบร้อยแล้ว และมารับการตรวจรักษาในขั้นประคับประคอง ซึ่งไม่ใช่ผู้ที่จะเป็นกลุ่มตัวอย่าง จำนวน 5 คน คนละ 2 ครั้ง โดยวัดค่าความลึกของร่องลึกปริทันต์ในฟันทุกซี่ในช่องปากของผู้ป่วย วัดห่างกันวันเว้นวัน โดยใช้ชิ้นปิดบนด้านบดเคี้ยวของฟันเป็นตัวกำหนดตำแหน่งอ้างอิง ในจุดที่ลึกที่สุดของฟันแต่ละซี่ เพื่อเปรียบเทียบค่าที่ได้จากการวัดทั้งสองครั้ง และผลการปรับมาตรฐานนี้ ความแตกต่างระหว่างการวัดทั้งสองครั้ง ได้ค่า Kappa coefficient เท่ากับ 0.78 แสดงว่าความน่าเชื่อถืออยู่ในเกณฑ์ดี ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95

ประชากร

ประชากรเป้าหมายเป็นผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบแบบเรื้อรัง ที่เข้ารับการรักษาที่คลินิกของภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จำนวน 34 คน ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในการรักษาขั้นประคับประคอง (Maintenance phase) ที่ได้รับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบในขั้นแรกมาแล้ว ไม่ต่ำกว่า 3 เดือน โดยมีข้อกำหนดของประชากรตัวอย่างดังนี้

<u>ข้อกำหนดในการเข้าร่วมการศึกษา</u>

1. เป็นผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบแบบเรื้อรัง ที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก ซึ่งได้รับการรักษาโรคปริทันต์ในขั้นแรกโดยการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน รวมทั้งสอนการดูแลรักษาอนามัยช่องปากมาเรียบร้อยแล้ว และมีสุขภาพร่างกายแข็งแรง
2. การคัดเลือกประชากรตัวอย่าง และกำหนดตำแหน่งของฟันที่ใช้ในการศึกษา จากบัตรปริทันต์ (Periodontal Chart) โดยจะต้องมีร่องลึกปริทันต์เหลือจากการรักษาในขั้นแรกเท่ากับ 6 มิลลิเมตรขึ้นไป แต่ไม่เกิน 8 มิลลิเมตร อย่างน้อย 1 ซี่ในผู้ป่วยแต่ละคน ไม่นับฟันกรามซี่ที่สาม

3. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีฟันที่มีร่องลึกปริทันต์เท่ากับ 6 ถึง 8 มิลลิเมตร เป็นจำนวนมากกว่า 1 ซี่ในช่องปาก เลือกฟันที่ใช้ในการศึกษาโดย ฟันแต่ละซี่ที่เลือกมาต้องอยู่ต่างเสี้ยว (quadrant) ในช่องปาก โดยกรณีที่ในเสี้ยวนั้นมีมากกว่า 1 ซี่ เลือกซี่ฟันในเสี้ยวนั้นโดยกำหนดลำดับความสำคัญของซี่ฟันในแต่ละเสี้ยว ดังนี้ ฟันกรามซี่ที่หนึ่ง ฟันกรามซี่ที่สอง ฟันกรามน้อยซี่ที่สอง ฟันกรามน้อยซี่ที่หนึ่ง ฟันเขี้ยว ฟันตัดข้าง และฟันตัดกลาง ดังนั้น ผู้ป่วย 1 คน อาจมีฟันที่ใช้ในการศึกษาได้ตั้งแต่ 1 ถึง 4 ซี่
4. ในกรณีที่ฟันตัวอย่าง มีความลึกของร่องลึกปริทันต์ที่ลึกที่สุดเท่ากันมากกว่า 1 ตำแหน่ง เลือกตำแหน่งที่ศึกษาโดยกำหนดลำดับความสำคัญ ดังนี้ กลางฟันด้านแก้ม กลางฟันด้านลิ้น ใกล้กลางด้านแก้ม ใกล้กลางด้านลิ้น ไกลกลางด้านแก้ม ไกลกลางด้านลิ้น
5. ฟันที่ใช้ในการศึกษา ต้องมีค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ (Silness และ Loe, 1964) เท่ากับ 0 หรือ 1 ในทุกด้านของซี่ฟัน และค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์เฉลี่ยทั่วทั้งปาก จะต้องมีค่าต่ำกว่า 2
6. ผู้ป่วยมีความเข้าใจและเต็มใจเข้าร่วมโครงการวิจัย ตลอดจนสามารถมาตามนัดได้ตลอดตั้งแต่เริ่มต้นจนสิ้นสุดการวิจัย และยินดีลงชื่อในแบบฟอร์มยินยอมรับการรักษา

<u>ข้อกำหนดในการไม่ให้เข้าร่วมการศึกษา</u>

1. ฟันที่ใช้ในการศึกษา มีการติดเชื้อในคลองรากฟัน มีพยาธิสภาพที่ปลายราก เป็นฟันตาย หรือเป็นฟันที่ได้รับการรักษาคลองรากฟัน หรือเป็นฟันที่วางแผนที่จะต้องถอนในอนาคต
2. ผู้ป่วยมีโรคทางระบบที่อาจส่งผลต่อสภาวะโรคปริทันต์อักเสบ หรือทำให้โรคปริทันต์รุนแรงมากขึ้น เช่น โรคเบาหวาน, โรคเอดส์, โรคไต, โรคตับ, โรคมะเร็ง
3. ผู้ป่วยอยู่ในภาวะขาดอาหาร, ภาวะติดแอลกอฮอล์ หรือติดยา, อยู่ในระหว่างตั้งครรภ์, ระยะให้นมบุตร หรือรับประทานยาคุมกำเนิด, มีประวัติติดเชื้อราในช่องปาก
4. สูบบุหรี่ หรือหยุดสูบบุหรี่มาเป็นเวลาน้อยกว่า 6 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัย
5. รับประทานยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย, ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่กลุ่มสเตียรอยด์, ยาต้านมะเร็ง ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา
6. มีประวัติแพ้ยาเมโทรนิดาโซล

<u>ข้อกำหนดในการคัดออกจากการศึกษา</u>

1. ฟันที่ใช้ในการศึกษา มีค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ เท่ากับ 2 ขึ้นไป ในด้านใดด้านหนึ่ง และค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์เฉลี่ยทั่วทั้งปาก เท่ากับ 2 ขึ้นไป
2. ฟันที่ใช้ในการศึกษา มีการติดเชื้อในคลองรากฟัน มีพยาธิสภาพที่ปลายรากเกิดขึ้นในขณะทำการศึกษา
3. ได้รับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบจากที่อื่น ในขณะทำการศึกษา

4. เป็นโรคทางระบบที่อาจส่งผลต่อสภาวะโรคปริทันต์อักเสบ หรือทำให้โรคปริทันต์รุนแรงมากขึ้น เช่น โรคเบาหวาน, โรคเอดส์, โรคไต, โรคตับ, โรคมะเร็ง ในขณะทำการศึกษา
5. เกิดภาวะขาดอาหาร, ภาวะติดแอลกอฮอล์ และติดยา รวมทั้งมีการตั้งครรภ์, ให้นมบุตร หรือรับประทานยาคุมกำเนิด ในขณะทำการศึกษา
6. สูบบุหรี่ในขณะทำการศึกษา
7. รับประทานยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่กลุ่มสเตียรอยด์ ยาต้านมะเร็ง ในขณะทำการศึกษา
8. ผู้ป่วยไม่เต็มใจที่จะร่วมโครงการวิจัยต่อ หรือไม่สะดวกในการมาเข้าร่วมการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. ยาในรูปแบบเฉพาะที่บรรจุภายในหลอดฉีดยาที่มีเข็มปลายตัดขนาด 20G (รูปที่ 2) จัดทำโดย ศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.กาญจน์พิมล ฤทธิเดช และเภสัชกร อลงกต แสงจันทร์ฉาย คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้แก่
   1.1 ยาเมโทรนิดาโซลเจล ความเข้มข้นร้อยละ 2 ในกลุ่มทดลอง
   1.2 เจลเบสที่ไม่มียา ใช้เป็นยาหลอกในกลุ่มควบคุม
2. เครื่องมือตรวจปริทันต์ ชนิด UNC 15
3. ชิ้นปิดบนด้านบดเคี้ยวของฟัน ที่ทำจากอะคริลิกชนิดแข็งตัวได้เอง พร้อมกำหนดตำแหน่งลึกสุดของร่องลึกปริทันต์ ที่ใช้วัดค่าทางคลินิก (รูปที่ 3)
4. แบบฟอร์มในการบันทึกค่าทางคลินิก

รูปที่ 2 ยาในรูปแบบเฉพาะที่บรรจุภายในหลอดฉีดยาที่มีเข็มปลายตัดขนาด 20G

Figure 2 Local delivery drug in 20G blunted needle syringe

รูปที่ 3 ชิ้นปิดบนด้านบดเคี้ยวของฟัน

Figure 3 Occlusal stent

ค่าที่ใช้วัดทางคลินิก

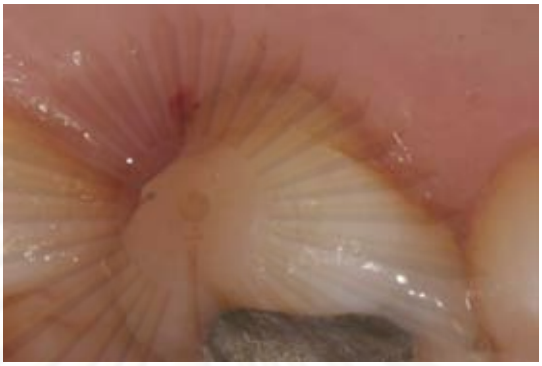
1. ดัชนีคราบจุลินทรีย์ (Silness และ Loe, 1964) โดยการสังเกตด้วยตาเปล่า และใช้เครื่องมือตรวจปลายแหลม ตรวจคราบจุลินทรีย์บนผิวฟันทุกซี่ที่นำมาใช้เป็นกลุ่มตัวอย่าง โดยตรวจบริเวณชิดขอบเหงือก 4 บริเวณในฟันแต่ละซี่ คือ ด้านใกล้แก้ม/ริมฝีปาก(buccal/labial) ใกล้ลิ้น/เพดาน(lingual/palatal) ใกล้กลาง(mesial) และไกลกลาง(distal) แล้วให้คะแนน ดังนี้
   0 คือ ไม่มีคราบจุลินทรีย์บริเวณขอบเหงือก
   1 คือ มีคราบจุลินทรีย์เป็นฟิล์มบางๆบริเวณชิดขอบเหงือก มองไม่เห็นด้วยตาเปล่า อาจจะสังเกตพบต่อเมื่อลากเครื่องมือตรวจปลายแหลมผ่าน
   2 คือ มีคราบจุลินทรีย์ติดอยู่ปานกลางบริเวณชิดขอบเหงือก ซึ่งสามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า
   3 คือ มีกลุ่มก้อนของคราบจุลินทรีย์เหนือขอบเหงือก
2. ความลึกของร่องลึกปริทันต์ ระยะเหงือกร่น และระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ที่ได้จากการวัด โดยใช้เครื่องมือตรวจปริทันต์ชนิด UNC 15 วัดความลึกของร่องลึกปริทันต์ ที่ตำแหน่งอ้างอิงบนชิ้นปิดบนด้านบดเคี้ยวของฟัน โดยการสอดปลายเครื่องมือลงไปในร่องลึกปริทันต์จนถึงตำแหน่งที่ลึกที่สุด แล้วอ่านค่าระดับความลึกเป็นเลขจำนวนเต็มมิลลิเมตรที่ระดับที่ใกล้กว่าโดย ร่องลึกปริทันต์ คือ ระยะทางจากก้นร่องลึกปริทันต์ถึงขอบเหงือก ระยะเหงือกร่น คือ ระยะทางจากขอบเหงือกถึงระดับซีเมนโตอีนาเมลจังค์ชั่น (cementoenamel junction : CEJ) และระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ที่ได้จากการวัด คือ ระยะจากก้นร่องลึกปริทันต์ถึงระดับซีเมนโตอีนาเมลจังค์ชั่น

3. อาการเลือดออกจากการตรวจร่องลึกปริทันต์ (Ainamo และ Bay, 1975) หลังจากใช้เครื่องมือตรวจปริทันต์ชนิด UNC 15 สอดเข้าในร่องลึกปริทันต์ในตำแหน่งลึกที่สุดเพียง 1 ตำแหน่ง ในข้อ 2 แล้ว ให้คะแนน ดังนี้
   0 คือ ไม่มีเลือดออกหลังจากยกเครื่องมือออกไปแล้วเป็นเวลา 10 วินาที
   1 คือ มีเลือดออกหลังจากยกเครื่องมือออกไปแล้ว ในช่วงเวลา 10 วินาที

วิธีดำเนินการวิจัย

1. การศึกษานี้เป็นลักษณะการศึกษาแบบปิดทั้งสองฝ่าย (Double blind) ผู้ทำการวิจัยเป็นผู้ทำการตรวจค่าทางคลินิกและใส่ยาในร่องลึกปริทันต์ โดยมีเจ้าหน้าที่เป็นผู้จัดเตรียมและจ่ายยาให้ตามการสุ่มอย่างง่าย
2. นัดครั้งที่ 1 นัดผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย มาเซ็นชื่อยินยอมร่วมโครงการวิจัย ตรวจสภาพช่องปาก และเตรียมสภาพช่องปาก โดยขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันทั้งปากให้เรียบร้อยอีกครั้ง หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาในขั้นแรกมาแล้ว เพื่อให้สภาพแวดล้อมของฟันทุกซี่ที่ใช้ในการวิจัยมีสภาพเริ่มต้นเหมือนกัน สอนการดูแลอนามัยช่องปาก และทำการพิมพ์ปากเพื่อนำไปเทแบบจำลอง และเตรียมชิ้นปิดบนด้านบดเคี้ยวของฟันสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย
3. นัดครั้งที่ 2 เว้นระยะห่างจากครั้งแรก 2 สัปดาห์ ซึ่งได้ชิ้นปิดบนด้านบดเคี้ยวของฟันสำหรับใช้กำหนดตำแหน่งอ้างอิงมาเรียบร้อยแล้ว ทำการตรวจวัดค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์และวัดค่าทางคลินิก คือ ความลึกของร่องลึกปริทันต์, ระยะเหงือกร่น, ระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ และคะแนนอาการเลือดออกจากการตรวจร่องลึกปริทันต์ ตามลำดับ ด้วยเครื่องมือตรวจปริทันต์ชนิด UNC 15 โดยวัดในตำแหน่งที่ลึกที่สุดของฟันเพียงตำแหน่งเดียวทั้งสามค่า โดยมีชิ้นปิดบนด้านบดเคี้ยวของฟันที่ได้เตรียมไว้เป็นตัวกำหนดตำแหน่งอ้างอิง ในจุดที่ลึกที่สุดของฟันแต่ละซี่ บันทึกในแบบฟอร์มเป็นข้อมูลก่อนการรักษา โดยถือเป็นเดือน 0 ขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันในตำแหน่งที่ใช้ในการศึกษาให้เรียบร้อย เพื่อไม่ให้มีคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือกอยู่ในร่องลึกปริทันต์ในขณะที่มีการใส่ยา สอนการดูแลอนามัยช่องปาก และทำการฉีดยาในรูปแบบเฉพาะที่ที่ได้รับจากผู้จ่ายยา เป็นครั้งที่ 1 ลงในร่องลึกปริทันต์ โดยสอดปลายเข็มลงไปให้ถึงตำแหน่งที่ลึกที่สุดของร่องลึกปริทันต์ก่อน แล้วเริ่มฉีดสารโดยรอบซี่ฟันที่ใช้ในการวิจัยให้เต็ม ถึงระดับของขอบเหงือก หากล้นเกิน ให้ใช้เครื่องมือตรวจปลายแหลมเขี่ยออก จนได้ระดับพอดีขอบเหงือก ตามที่กำหนด (รูปที่ 4) หลังจากใส่ยาแล้ว ผู้ป่วยจะต้องไม่บ้วนน้ำ ไม่รับประทานอาหาร และไม่ดื่มน้ำ ภายในเวลา 1 ชั่วโมง รวมทั้งต้องไม่ใช้แปรงสีฟัน แปรงซอกฟัน ไหมขัดฟัน และ

ไม้จิ้มฟัน ในบริเวณฟันที่ใช้ในการศึกษา ภายในเวลา 8 ชั่วโมงหลังจากการใส่ยาในแต่ละครั้ง เพื่อรักษายาให้คงอยู่ในร่องลึกปริทันต์นานขึ้น



รูปที่ 4 ยาในรูปแบบเฉพาะที่ในร่องลึกปริทันต์โดยรอบซี่ฟันเต็มถึงระดับของขอบเหงือก

Figure 4 Local delivery drug filled in periodontal pocket to gingival margin level

4. นัดครั้งที่ 3 ห่างจากครั้งที่สอง 2 วัน เพื่อฉีดยาในรูปแบบเฉพาะที่เป็นครั้งที่ 2 โดยใช้วิธีดังที่กล่าวไว้ในข้อ 3.
5. นัดครั้งที่ 4 ห่างจากครั้งที่สาม 2 วัน เพื่อฉีดยาในรูปแบบเฉพาะที่เป็นครั้งที่ 3
6. นัดครั้งที่ 5 เพื่อประเมินผลการรักษาครบ 3 เดือน หลังจากฉีดยาในรูปแบบเฉพาะที่ครั้งสุดท้าย โดยวัดค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ และวัดค่าทางคลินิก คือ ความลึกของร่องลึกปริทันต์, ระยะเหงือกร่น, ระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ และคะแนนอาการเลือดออกจากการตรวจร่องลึกปริทันต์ ตามลำดับ ด้วยวิธีการเดิมในข้อ 3. โดยใช้ชิ้นปิดบนด้านบดเคี้ยวที่ใช้ในข้อ 3. เป็นตัวกำหนดตำแหน่งอ้างอิงเพื่อให้ได้ตำแหน่งเดิม บันทึกในแบบฟอร์มเป็นผลการรักษาในเวลา 3 เดือน จากนั้นขัดฟันด้วยหัวยางรูปถ้วยกับผงขัดฟันเพื่อกำจัดแผ่นคราบจุลินทรีย์เหนือเหงือก และสอนการดูแลอนามัยช่องปาก
7. นัดครั้งที่ 6 เพื่อประเมินผลการรักษาครบ 6 เดือน หลังจากฉีดยาในรูปแบบเฉพาะที่ครั้งสุดท้าย โดยวัดค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ และวัดค่าทางคลินิก คือ ความลึกของร่องลึกปริทันต์, ระยะเหงือกร่น, ระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ และคะแนนอาการเลือดออกจากการตรวจร่องลึกปริทันต์ ตามลำดับ ด้วยวิธีการเดิมในข้อ 3. และ 6. บันทึกในแบบฟอร์มเป็นผลการรักษาในเวลา 6 เดือน จากนั้นขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันทั้งปาก และสอนการดูแลอนามัยช่องปากให้ผู้ป่วยอีกครั้ง
8. นำค่าทางคลินิกที่ได้มาทำการวิเคราะห์ และประเมินผลการวิจัย

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ในการนัดกลุ่มตัวอย่างครั้งที่ 2, 5 และ 6 ได้ทำการตรวจและบันทึกค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์และค่าทางคลินิก คือ ความลึกของร่องลึกปริทันต์ (PD), ระยะเหงือกร่น (RE), ระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ (CAL) และคะแนนอาการเลือดออกจากการตรวจร่องลึกปริทันต์ (BOP) ตามลำดับ ด้วยเครื่องมือตรวจปริทันต์ชนิด UNC 15 โดยวัดในตำแหน่งที่ลึกที่สุดของฟันเพียงตำแหน่งเดียวทั้งสามค่า โดยมีชิ้นปิดบนด้านบดเคี้ยวของฟันที่ได้เตรียมไว้เป็นตัวกำหนดตำแหน่งอ้างอิง ในจุดที่ลึกที่สุดของฟันแต่ละซี่

การวิเคราะห์ข้อมูล

นำผลที่ได้มาวิเคราะห์ทางสถิติ ใช้โปรแกรม SPSS (version 11.5 for Windows) โดยใช้สถิติ Non-parametric แบบ Wilcoxon Signed Ranks test ทดสอบความแตกต่างระหว่างก่อนและหลังการรักษา ภายในกลุ่มเดียวกัน สำหรับทุกค่าทางคลินิก และใช้สถิติ Mann-Whitney U-test ในการทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มการรักษาทั้ง 2 กลุ่ม ในแต่ละช่วงเวลา สำหรับค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ ค่าความลึกของร่องลึกปริทันต์ และระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ และใช้สถิติ Chi-Square test ในการทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มการรักษาทั้ง 2 กลุ่ม ในแต่ละช่วงเวลา สำหรับคะแนนอาการเลือดออกจากการตรวจร่องลึกปริทันต์

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4
ผลการวิจัย

ผลการวิจัย

งานวิจัยนี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบแบบเรื้อรัง จำนวน 34 คน เป็นฟันตัวอย่างทั้งหมด 52 ซี่ โดยกรณีที่ผู้ป่วยมีฟันที่ใช้ในการศึกษามากกว่าหนึ่งซี่ และอยู่ต่างเสี้ยวกัน จะสุ่มแบ่งกลุ่มเพื่อให้การรักษาที่ต่างกัน หลังจากการติดตามผลการรักษาเป็นเวลา 6 เดือน พบว่า มีผู้ป่วยที่ต้องออกจากการวิจัยจำนวน 8 คน มีสาเหตุจาก ไม่สะดวกในการเดินทางมาติดตามผล 2 คน มีค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ทั่วทั้งปากเท่ากับ 2 ขึ้นไป 5 คน และมีการติดเชื้อในคลองรากฟัน 1 คน ดังนั้นจึงเหลือผู้ป่วยที่สามารถนำผลมาวิเคราะห์ได้จำนวน 26 คน เป็นชาย 11 คน และหญิง 15 คน ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 53.06 ปี (ช่วงอายุ 32 ถึง 68 ปี) โดยมีฟันที่เป็นกลุ่มตัวอย่างที่เหลืออยู่ทั้งหมด 36 ซี่

ทั้งนี้ มีผู้ป่วยจำนวน 10 คน ที่มีฟันที่ใช้ในการศึกษาได้สองซี่ และอยู่ต่างเสี้ยวกันในช่องปาก จึงแบ่งกลุ่มการรักษาโดยฟันซี่หนึ่งเป็นกลุ่มทดลอง และอีกซี่หนึ่งเป็นกลุ่มควบคุม ถือว่าเป็นวิธีการศึกษาแบบแบ่งส่วนช่องปาก แต่ผู้ป่วยอีก 16 คนที่เหลือ จะถูกแบ่งออกเป็นสองกลุ่ม เพื่อรับการรักษาที่ต่างกัน ถือเป็นการศึกษาแบบขนาน (parallel) ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้ จึงจัดเป็นการศึกษาแบบผสม ที่มีวิธีการศึกษาทั้งสองแบบรวมกัน

ฟันตัวอย่างทั้ง 36 ซี่ ถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม โดยการสุ่มแบบง่าย เพื่อรับการรักษาที่แตกต่างกัน ดังนี้

กลุ่มที่ 1 กลุ่มทดลอง โดยขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันร่วมกับให้ยาเมโทรนิดาโซลเจล จำนวน 20 ซี่ เป็นฟันหน้า 3 ซี่ ฟันหลัง 17 ซี่ มีด้านที่ใช้ศึกษา เป็นด้านแก้ม 6 ซี่ ด้านลิ้นหรือเพดาน 14 ซี่ เป็นชาย 7 คน หญิง 13 คน มีอายุเฉลี่ย 52.05 ปี (ช่วงอายุ 32 ถึง 65 ปี) เป็นวิธีการศึกษาแบบแบ่งส่วนช่องปาก 10 ซี่ และแบบขนาน 10 ซี่

กลุ่มที่ 2 กลุ่มควบคุม โดยขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันร่วมกับให้ยาหลอก จำนวน 16 ซี่ เป็นฟันหน้า 2 ซี่ ฟันหลัง 14 ซี่ มีด้านที่ใช้ศึกษา เป็นด้านแก้ม 8 ซี่ ด้านลิ้นหรือเพดาน 8 ซี่ เป็นชาย 11 คน หญิง 5 คน มีอายุเฉลี่ย 54.31 ปี (ช่วงอายุ 37 ถึง 68 ปี) เป็นวิธีการศึกษาแบบแบ่งส่วนช่องปาก 10 ซี่ และแบบขนาน 6 ซี่

ก่อนให้การรักษา ได้ตรวจสภาพช่องปากของผู้ป่วย และวัดค่าที่ใช้วัดทางคลินิก พบว่าทั้งสองกลุ่มมีค่าที่ใช้วัดทางคลินิก ได้แก่ คะแนนอาการเลือดออก ความลึกของร่องลึกปริทันต์ ระยะเหงือกร่น และระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) แต่พบว่า ค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ทั่วทั้งปาก และค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์เฉลี่ยของฟันตัวอย่างที่ศึกษา แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) (ตารางที่ 1)

เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถดูแลอนามัยช่องปากของตนเองได้ดีขึ้นเป็นมาตรฐานเดียวกันทั้งสองกลุ่มการรักษา และให้ค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์เริ่มต้นของฟันตัวอย่างมีค่าเท่ากับ 0 จึงได้ทำการสอนวิธีการดูแลอนามัยช่องปากให้ผู้ป่วย รวมทั้งขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันทั้งปากให้กับผู้ป่วยทั้งหมดก่อนทำการใส่ยา

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1 : แสดงค่าที่ใช้วัดทางคลินิกของผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ ก่อนการรักษา(เดือน 0)

Table 1 : The clinical parameters of periodontitis patients before treatment (Month 0)

Clinical Parameters	M (n = 20) Mean ± SE	P (n = 16) Mean ± SE
Overall PI	0.40 ± 0.11 *	0.80 ± 0.10
Individual PI	0.35 ± 0.11 *	0.75 ± 0.11
PD	7.15 ± 0.20	6.81 ± 0.21
RE	1.35 ± 0.22	1.19 ± 0.23
CAL	8.50 ± 0.32	8.00 ± 0.30
Clinical Parameters	**M (n = 20)** **%**	**P (n = 16)** **%**
BOP	100	100

M = Scaling and root planing + Metronidazole gel

P = Scaling and root planing + Placebo

Overall PI = Mean Overall plaque index

Individual PI = Mean Individual plaque index

PD = Periodontal pocket depth

RE = Gingival recession

CAL = Clinical attachment level

BOP = Bleeding on probing

Mean ± SE = Mean ± Standard error

% = Percentage of samples with bleeding on probing in each group

* = Statistically significant difference between groups ($p < 0.05$) by Mann-Whitney U-test

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หลังจากให้การรักษา ได้ทำการติดตามและศึกษาผลการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางคลินิกของอวัยวะปริทันต์ในการรักษาทั้งสองกลุ่ม โดยรายงานผลการวิจัย แบ่งออกตามค่าที่ใช้วัดทางคลินิก ได้ดังต่อไปนี้

ค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์

เนื่องจากข้อตกลงเบื้องต้น ต้องทำการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันผู้ป่วยก่อนการรักษา ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการให้การรักษา และเพื่อให้ฟันตัวอย่างมีค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ไม่แตกต่างกันในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมในขณะที่ให้การรักษา โดยค่าเฉลี่ยและค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ในเดือนที่ 0, เดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 แสดงในตารางที่ 2 พบว่า กลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ยของค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ทั่วทั้งปากในเดือนที่ 3 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนให้การรักษา ($p < 0.05$) และเพิ่มขึ้นในเดือนที่ 6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับเดือนที่ 3 ($p < 0.05$) ส่วนกลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยของค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ทั่วทั้งปากลดลงในเดือนที่ 3 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนให้การรักษา แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) และเพิ่มขึ้นในเดือนที่ 6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับเดือนที่ 3 ($p < 0.05$) แต่เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ทั่วทั้งปากในเดือนที่ 6 กับก่อนให้การรักษา พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ทั้งสองกลุ่มการรักษา

เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์เฉลี่ยของฟันตัวอย่างภายในกลุ่มเดียวกัน พบว่า ทั้งสองกลุ่มการรักษา มีค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์เฉลี่ยของฟันตัวอย่างในเดือนที่ 3 และในเดือนที่ 6 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนให้การรักษา ($p < 0.05$) แต่ค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์เฉลี่ยของฟันตัวอย่างที่เพิ่มขึ้นในเดือนที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับเดือนที่ 3 ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ทั้งสองกลุ่ม

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการรักษา ทั้งค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ทั่วทั้งปาก และค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์เฉลี่ยของฟันตัวอย่าง พบว่า กลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ยของค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์มากกว่ากลุ่มทดลองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในทุกช่วงเวลา

ตารางที่ 2 : แสดงค่าเฉลี่ย ± ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ทั่วทั้งปาก และค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์เฉลี่ยของฟันตัวอย่าง ในแต่ละช่วงเวลา จำแนกตามกลุ่มการรักษา

Table 2 : Mean ± standard error of plaque index at various intervals, classified by groups of treatment

	Overall PI		Individual PI	
	M (n = 20)	P (n = 16)	M (n = 20)	P (n = 16)
	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE
Month 0	0.40 ± 0.11 *	0.80 ± 0.10	0.35 ± 0.11 *	0.75 ± 0.11
Month 3	0.15 ± 0.06 *	0.45 ± 0.11 ♠	0.01 ± 0.01 * ♠	0.16 ± 0.06 ♠
Month 6	0.47 ± 0.11 * ♥	0.81 ±0.11 ♥	0.05 ± 0.03 * ♠	0.31 ± 0.10 ♠

M = Scaling and root planing + Metronidazole gel

P = Scaling and root planing + Placebo

Overall PI = Mean Overall plaque index

Individual PI = Mean Individual plaque index

Mean ± SE = Mean ± Standard error

* = Statistically significant difference between groups ($p < 0.05$) by Mann-Whitney U-test

♠ = Statistically significant difference from month 0 ($p < 0.05$) by Wilcoxon Signed Ranks test

♥ = Statistically significant difference from month 3 ($p < 0.05$) by Wilcoxon Signed Ranks test

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ดัชนีอาการเลือดออก

ค่าร้อยละของจำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่มการรักษาที่มีค่าดัชนีอาการเลือดออก ในเดือนที่ 0, เดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 แสดงในตารางที่ 3 เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าร้อยละระหว่างก่อนและหลังการรักษาภายในกลุ่มเดียวกัน พบว่า ค่าร้อยละที่เดือนที่ 3 ของกลุ่มควบคุมลดลงจากก่อนการรักษา แต่ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ส่วนค่าร้อยละของกลุ่มทดลองในเดือนที่ 3 ไม่มีการเปลี่ยนแปลงจากก่อนการรักษา เมื่อติดตามผลถึงเดือนที่ 6 พบว่า ค่าร้อยละของทั้งสองกลุ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา ($p < 0.05$)

และเมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่ม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ในทุกช่วงเวลา (ตารางที่ 3)

ค่าร้อยละที่เปลี่ยนแปลงของจำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่มการรักษาที่มีค่าดัชนีอาการเลือดออก ในช่วง 3 เดือนแรก ของทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) แต่ค่าร้อยละที่ลดลงในกลุ่มทดลอง ช่วงเวลา 3 ถึง 6 เดือน ลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) (แผนภูมิที่ 1)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3 : แสดงค่าร้อยละของจำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่มการรักษาที่มีค่าดัชนีอาการเลือดออกในแต่ละช่วงเวลา จำแนกตามกลุ่มการรักษา

Table 3 : Percentage of samples with bleeding on probing in each group at various intervals, classified by groups of treatment

	M (n = 20)	P (n = 16)
	%	%
Month 0	100	100
Month 3	100	87.5
Month 6	25 ♠ ♥	50 ♠ ♥

M = Scaling and root planing + Metronidazole gel

P = Scaling and root planing + Placebo

% = Percentage of samples with bleeding on probing in each group

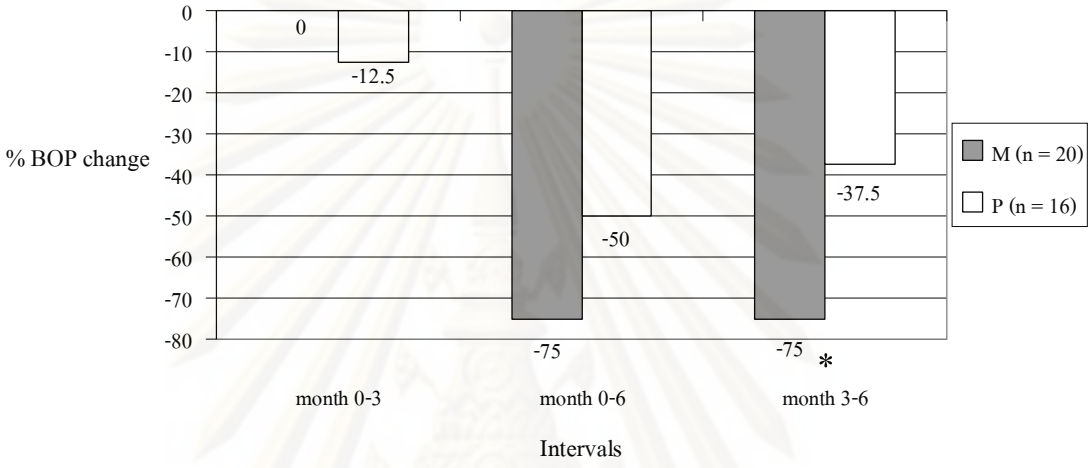
♠ = Statistically significant difference from month 0 ($p < 0.05$) by Wilcoxon Signed Ranks test

♥ = Statistically significant difference from month 3 ($p < 0.05$) by Wilcoxon Signed Ranks test

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิที่ 1 : แสดงค่าร้อยละที่เปลี่ยนแปลง ของจำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่มการรักษาที่มีค่าดัชนีอาการเลือดออก เมื่อเปรียบเทียบกันในเวลาแต่ละช่วง จำแนกตามกลุ่มการรักษา

Figure 1 : The change of percentage of samples with bleeding on probing in each group at various intervals, classified by groups of treatment



M = Scaling and root planing + Metronidazole gel

P = Scaling and root planing + Placebo

* = Statistically significant difference between groups ($p < 0.05$) by Chi-Square test

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ความลึกของร่องลึกปริทันต์

ค่าเฉลี่ยและค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐานของความลึกของร่องลึกปริทันต์ ในเดือนที่ 0, เดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 แสดงในตารางที่ 4 เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของความลึกของร่องลึกปริทันต์ภายในกลุ่มเดียวกัน พบว่า ความลึกของร่องลึกปริทันต์ทั้งสองกลุ่มการรักษา ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเดือนที่ 3 และ เดือนที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับเดือนที่ 0 ($p < 0.05$) และเมื่อเปรียบเทียบจากเดือนที่ 3 กับเดือนที่ 6 การเปลี่ยนแปลงของความลึกของร่องลึกปริทันต์ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) โดยลดลงเล็กน้อยในกลุ่มทดลอง และเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในกลุ่มควบคุม (ตารางที่ 4)

จากการทดสอบค่าเฉลี่ยความลึกของร่องลึกปริทันต์ในแต่ละช่วงเวลา ระหว่างกลุ่มการรักษา พบว่า ความลึกของร่องลึกปริทันต์ของกลุ่มทดลองไม่แตกต่างกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ในทุกช่วงเวลา

และพบว่าค่าเฉลี่ยความลึกของร่องลึกปริทันต์ที่ลดลงระหว่าง 6 เดือนของการรักษาในกลุ่มทดลอง (1.30 ± 0.23 มิลลิเมตร) ลดลงมากกว่าค่าเฉลี่ยความลึกของร่องลึกปริทันต์ที่ลดลงของกลุ่มควบคุม (0.56 ± 0.16 มิลลิเมตร) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) (แผนภูมิที่ 2)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4 : แสดงค่าเฉลี่ย ± ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐานของความลึกของร่องลึกปริทันต์ (มิลลิเมตร) ในแต่ละช่วงเวลา จำแนกตามกลุ่มการรักษา

Table 4 : Mean ± standard error of probing pocket depth (millimeters) at various intervals, classified by groups of treatment

	M (n = 20)	**P (n = 16)**
	Mean ± SE	**Mean ± SE**
Month 0	7.15 ± 0.20	6.81 ± 0.21
Month 3	6.10 ± 0.25 ♠	6.19 ± 0.28 ♠
Month 6	5.85 ± 0.24 ♠	6.25 ± 0.30 ♠

M = Scaling and root planing + Metronidazole gel

P = Scaling and root planing + Placebo

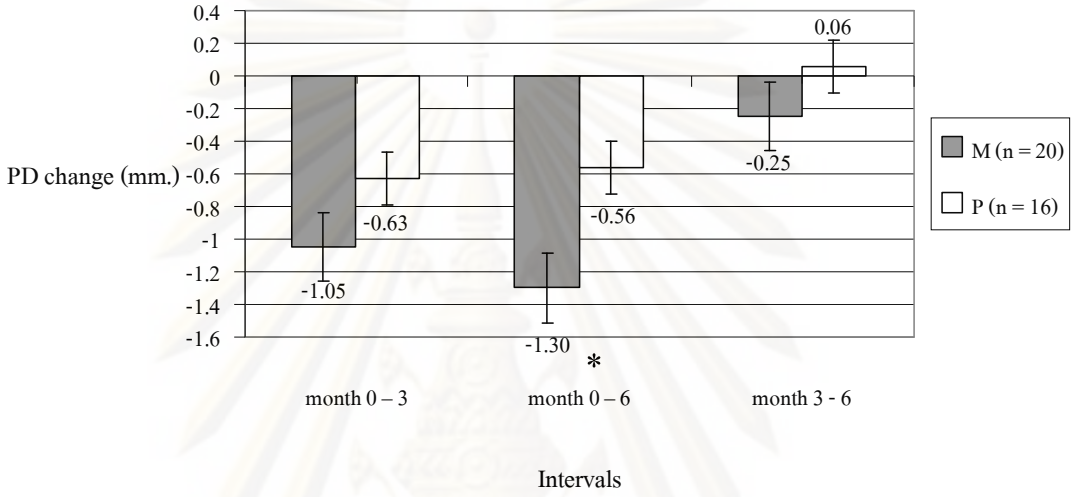
Mean ± SE = Mean ± Standard error

♠ = Statistically significant difference from month 0 ($p < 0.05$) by Wilcoxon Signed Ranks test

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิที่ 2 : แสดงค่าเฉลี่ยความลึกของร่องลึกปริทันต์ที่เปลี่ยนแปลง เมื่อเปรียบเทียบกันในเวลาแต่ละช่วง จำแนกตามกลุ่มการรักษา

Figure 2 : The change of mean of probing pocket depth at various intervals, classified by groups of treatment



M = Scaling and root planing + Metronidazole gel

P = Scaling and root planing + Placebo

I = Standard error

* = Statistically significant difference between groups ($p < 0.05$) by Mann-Whitney U-test

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ระยะเหงือกร่น

ค่าเฉลี่ยและค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐานของระยะเหงือกร่นในเดือนที่ 0, เดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 แสดงในตารางที่ 5 พบว่า ค่าเฉลี่ยของระยะเหงือกร่นในเดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 ของทั้งสองกลุ่มการรักษา เพิ่มขึ้นจากเดือนที่ 0 แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ค่าเฉลี่ยของระยะเหงือกร่นของกลุ่มทดลองในเดือนที่ 6 เพิ่มขึ้นจากเดือนที่ 3 แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ส่วนในกลุ่มควบคุม พบว่า ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระยะเหงือกร่นในเดือนที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับเดือนที่ 3

จากการทดสอบค่าเฉลี่ยระยะเหงือกร่นระหว่างกลุ่มการรักษาในแต่ละช่วงเวลา พบว่า ค่าเฉลี่ยของระยะเหงือกร่นของกลุ่มทดลองมีค่ามากกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ในทุกช่วงเวลา

เมื่อพิจารณาค่าเฉลี่ยระยะเหงือกร่นที่เปลี่ยนแปลงระหว่างการรักษา ดังแสดงในแผนภูมิที่ 3 พบว่า ผลการรักษาที่เดือนที่ 3 ทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ระยะเหงือกร่นเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.15 ± 0.20 และ 0.06 ± 0.17 มิลลิเมตร ตามลำดับ และผลการรักษาที่เดือนที่ 6 กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมมีระยะเหงือกร่นเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.20 ± 0.17 และ 0.06 ± 0.14 มิลลิเมตร ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าระยะเหงือกร่นที่เปลี่ยนแปลงไปในระยะ 3 และ 6 เดือน ของกลุ่มทดลองมีการเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 5 : แสดงค่าเฉลี่ย ± ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐานของระยะเหงือกร่น (มิลลิเมตร) ในแต่ละช่วงเวลา จำแนกตามกลุ่มการรักษา

Table 5 : Mean ± standard error of gingival recession (millimeters) at various intervals, classified by groups of treatment

	M (n = 20)	P (n = 16)
	Mean ± SE	Mean ± SE
Month 0	1.35 ± 0.22	1.19 ± 0.23
Month 3	1.50 ± 0.22	1.25 ± 0.23
Month 6	1.55 ± 0.19	1.25 ± 0.17

M = Scaling and root planing + Metronidazole gel

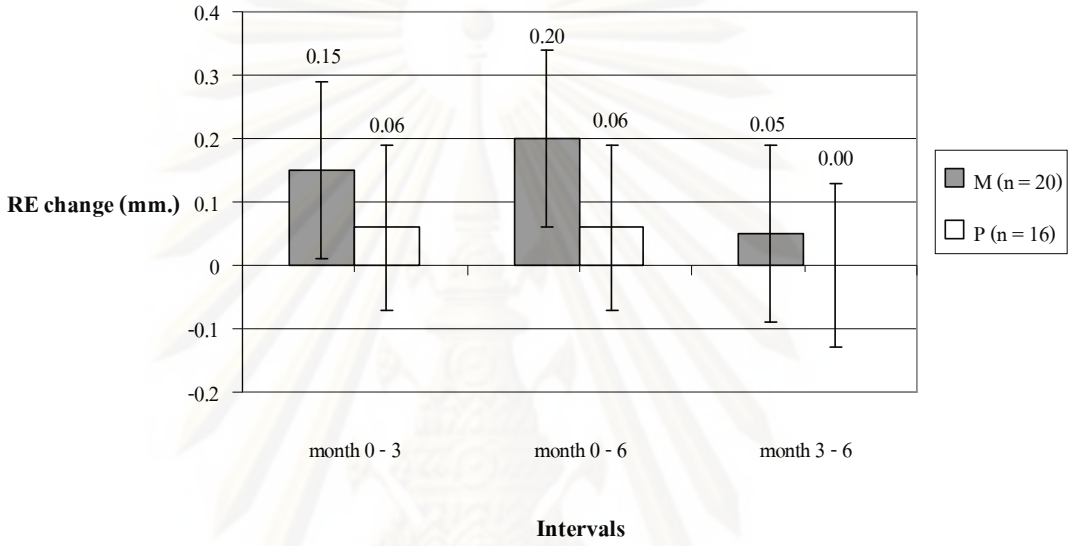
P = Scaling and root planing + Placebo

Mean ± SE = Mean ± Standard error

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิที่ 3 : แสดงค่าเฉลี่ยระยะเหงือกร่นที่เปลี่ยนแปลง เมื่อเปรียบเทียบกันในเวลาแต่ละช่วง จำแนกตามกลุ่มการรักษา

Figure 3 : The change of mean of gingival recession at various intervals, classified by groups of treatment



M = Scaling and root planing + Metronidazole gel

P = Scaling and root planing + Placebo

I = Standard error

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์

ค่าเฉลี่ยและค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐานของระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ในเดือนที่ 0, เดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 แสดงในตารางที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบค่าระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ภายในกลุ่มเดียวกัน พบว่า ค่าระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ในเดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 ของทั้งสองกลุ่มการรักษา เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับเดือนที่ 0 ($p < 0.05$) แต่ค่าระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ระหว่างเดือนที่ 3 และ 6 ของกลุ่มทดลองมีระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์เพิ่มขึ้น ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ลดลง โดยการเปลี่ยนแปลงของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

จากการทดสอบค่าเฉลี่ยระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ระหว่างกลุ่มการรักษาในแต่ละช่วงเวลา พบว่า ทั้งสองกลุ่มการรักษามีค่าเฉลี่ยระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ในทุกช่วงเวลา

เมื่อพิจารณาค่าเฉลี่ยระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ที่เปลี่ยนแปลงระหว่างการรักษา ดังแสดงในแผนภูมิที่ 4 พบว่า ผลการรักษาที่เดือนที่ 3 ทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม สามารถเพิ่มระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ได้เฉลี่ย 0.90 ± 0.31 และ 0.56 ± 0.18 มิลลิเมตร ตามลำดับ แต่ระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ที่เปลี่ยนแปลงไปในระยะ 3 เดือน ของกลุ่มทดลองมีการเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ในขณะที่ผลการรักษาที่เดือนที่ 6 กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมสามารถเพิ่มระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ได้เฉลี่ย 1.10 ± 0.28 และ 0.50 ± 0.20 มิลลิเมตร ตามลำดับ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงในระยะ 6 เดือนนี้ กลุ่มทดลองมีการเปลี่ยนแปลงมากกว่ากลุ่มควบคุม ในระดับที่เกือบจะมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.09$)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 6 : แสดงค่าเฉลี่ย ± ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐานของระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ที่ได้จากการวัด (มิลลิเมตร) ในแต่ละช่วงเวลา จำแนกตามกลุ่มการรักษา

Table 6 : Mean ± standard error of clinical attachment level (millimeters) at various intervals, classified by groups of treatment

	M (n = 20)	P (n = 16)
	Mean ± SE	Mean ± SE
Month 0	8.50 ± 0.32	8.00 ± 0.30
Month 3	7.60 ± 0.34 ♠	7.44 ± 0.27 ♠
Month 6	7.40 ± 0.30 ♠	7.50 ± 0.26 ♠

M = Scaling and root planing + Metronidazole gel

P = Scaling and root planing + Placebo

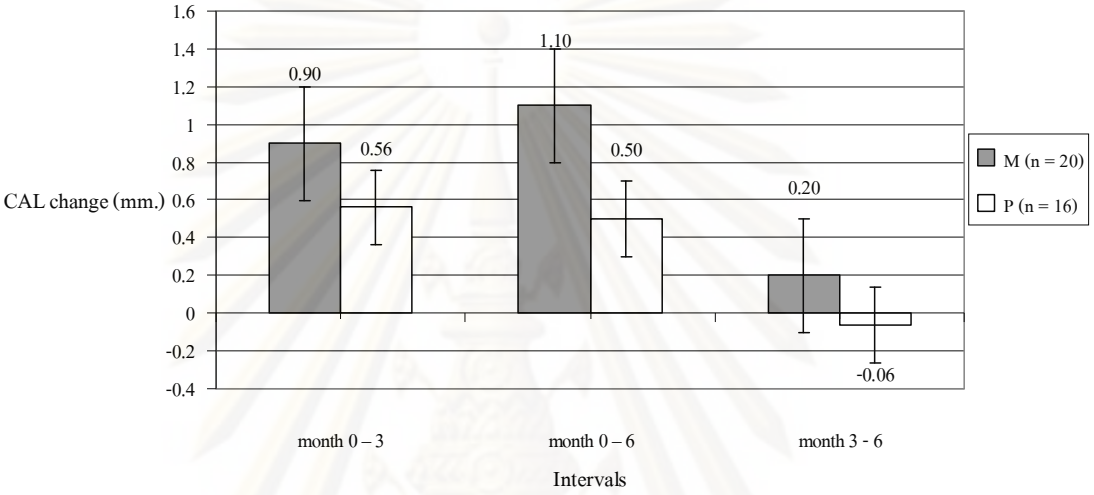
Mean ± SE = Mean ± Standard error

♠ = Statistically significant difference from month 0 ($p < 0.05$) by Wilcoxon Signed Ranks test

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิที่ 4 : แสดงค่าเฉลี่ยระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ที่เปลี่ยนแปลง เมื่อเปรียบเทียบกันในเวลาแต่ละช่วง จำแนกตามกลุ่มการรักษา

Figure 4 : The change of mean of clinical attachment level at various intervals, classified by groups of treatment



M = Scaling and root planing + Metronidazole gel

P = Scaling and root planing + Placebo

I = Standard error

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5
การวิจารณ์และสรุปผลการวิจัย

วัตถุประสงค์ของการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ คือ การกำจัดปัจจัยเฉพาะที่ ได้แก่ หินน้ำลายและแผ่นคราบจุลินทรีย์ ด้วยการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ร่วมกับการควบคุมอนามัยช่องปากของผู้ป่วย โดยการควบคุมและป้องกันการเกิดคราบจุลินทรีย์ แม้ว่าการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันจะสามารถกำจัดสิ่งสะสมต่างๆบนผิวฟันและเคลือบรากฟัน (O'Leary และ Kafrawy, 1983) จนทำให้เคลือบรากฟันมีลักษณะแข็งและเรียบ เพื่อให้เกิดการยึดติดของเยื่อบุผิวเชื่อมต่อ รวมทั้งเนื้อเยื่อยึดต่อของเหงือก แต่อย่างไรก็ตาม พบข้อจำกัดของการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน เช่น ในบริเวณที่มีร่องลึกปริทันต์ที่มีความลึกมาก นอกจากนี้ยังไม่สามารถกำจัดเชื้อแบคทีเรียบางชนิดที่แทรกตัวเข้าไปอยู่ในเนื้อเยื่อของอวัยวะปริทันต์ (Christersson, 1993) จึงมีการนำยาปฏิชีวนะมาใช้ร่วมในการรักษา โดยยาเมโทรนิดาโซลก็เป็นหนึ่งในยาปฏิชีวนะที่มีการนำมาใช้ในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ

งานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาผลของการให้ยาเมโทรนิดาโซลเจล ความเข้มข้นร้อยละ 2 ในสารตัวนำโซลิดลิปิดนาโนพาร์ติเคิล ที่ผลิตขึ้นภายในประเทศไทย โดยคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เสริมการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน โดยหวังว่าการให้ยาเมโทรนิดาโซลเจลนี้ จะส่งเสริมผลของการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ ที่ได้จากการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน

จากผลการศึกษาในครั้งนี้ ค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ทั่วทั้งปากก่อนให้การรักษาของทั้งสองกลุ่มมีค่าแตกต่างกัน โดยกลุ่มทดลองมีค่าต่ำกว่ากลุ่มควบคุม จึงได้ทำการขัดฟันเพื่อให้ค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์เริ่มต้นมีค่าเท่ากัน คือ เท่ากับ 0 เพื่อดูพฤติกรรมในการดูแลอนามัยช่องปากของผู้ป่วย ซึ่งในเดือนที่ 3 ก็พบว่า มีค่าน้อยกว่าก่อนให้การรักษาทั้งสองกลุ่มการรักษา แต่กลุ่มทดลองก็ยังคงมีค่าต่ำกว่ากลุ่มควบคุม ทั้งนี้เชื่อว่าการที่ผู้ป่วยมีค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ทั่วทั้งปากในเดือนที่ 3 น้อยลงนี้ น่าจะเป็นผลจากการกระตุ้นและการสอนการดูแลอนามัยช่องปากให้กับผู้ป่วยในช่วงที่ให้การรักษา จึงทำให้มีแผ่นคราบจุลินทรีย์เกิดขึ้นมาใหม่ โดยมีปริมาณไม่มากเท่ากับก่อนให้การรักษา แต่ในเดือนที่ 6 พบว่า ค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ทั่วทั้งปากของทั้งสองกลุ่ม กลับมีค่าเพิ่มขึ้นมาอยู่ในปริมาณที่ใกล้เคียงกับก่อนให้การรักษา ซึ่งเป็นไปได้ว่า เกิดจากระยะเวลาในการศึกษาที่นานถึง 6 เดือน อาจทำให้ผู้ป่วยเริ่มละเลยการดูแลอนามัยช่องปากให้ดี จึงมีแผ่นคราบจุลินทรีย์เกิดขึ้นใหม่ ในปริมาณที่ใกล้เคียงกับก่อนให้การรักษา ส่วนค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ของฟัน

ตัวอย่าง มีค่าน้อยกว่าค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ทั่วทั้งปาก เนื่องจากผู้ป่วยอาจเน้นการทำความสะอาดในฟันตัวอย่างมากเป็นพิเศษ ทั้งนี้ การลดลงของค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ในเดือนที่ 3 และเพิ่มขึ้นในเดือนที่ 6 ของทั้งสองกลุ่มการรักษา เป็นไปในทิศทางเดียวกัน

จากค่าดัชนีอาการเลือดออก พบว่า ในเดือนที่ 3 กลุ่มทดลองไม่มีการเปลี่ยนแปลงร้อยละของจำนวนตัวอย่างที่มีค่าดัชนีอาการเลือดออก ในขณะที่กลุ่มควบคุมสามารถลดจำนวนตัวอย่างลงไปได้ร้อยละ 12.5 ซึ่งน่าจะเป็นผลของการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ซึ่งสามารถลดอาการอักเสบของอวัยวะปริทันต์ได้ โดยสาเหตุที่กลุ่มทดลองไม่สามารถลดได้เลยในเดือนที่ 3 นั้น น่าจะเป็นเพราะกลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยความลึกของร่องลึกปริทันต์ก่อนการรักษามากกว่ากลุ่มควบคุมถึง 0.34 มิลลิเมตร จึงทำให้ยังคงพบการอักเสบ และอาการเลือดออกอยู่ แต่ต่อมาในเดือนที่ 6 พบว่าร้อยละของจำนวนตัวอย่างที่มีอาการเลือดออกที่เปลี่ยนแปลงระหว่างเดือนที่ 3 ถึงเดือนที่ 6 ของกลุ่มทดลองลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งน่าจะเกิดจากผลของยาเมโทรนิดาโซลเจลที่ให้ไปในกลุ่มทดลอง ที่สามารถลดการอักเสบของอวัยวะปริทันต์ และส่งเสริมให้เกิดการหายของแผลได้ จึงทำให้ในเดือนที่ 6 กลุ่มทดลองสามารถลดอาการเลือดออกได้มากกว่ากลุ่มควบคุม

เมื่อพิจารณาความลึกของร่องลึกปริทันต์ พบว่า ความลึกของร่องลึกปริทันต์ของทั้งสองกลุ่มการรักษาในเดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 ลดลงจากก่อนให้การรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยในเดือนที่ 3 กลุ่มทดลองลดลง 1.05 ± 0.22 มิลลิเมตร กลุ่มควบคุมลดลง 0.63 ± 0.16 มิลลิเมตร และในเดือนที่ 6 กลุ่มทดลองลดลง 1.30 ± 0.23 มิลลิเมตร กลุ่มควบคุมลดลง 0.56 ± 0.16 มิลลิเมตร ซึ่งในเดือนที่ 6 นี้ กลุ่มทดลองสามารถลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย ทั้งนี้ การลดลงของร่องลึกปริทันต์เกิดได้ทั้งจากผลของการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน และการยึดติดใหม่ของอวัยวะปริทันต์ โดยพบว่าเกิดขึ้นทั้งสองกลุ่มการรักษา แต่เนื่องจากกลุ่มทดลอง ได้รับยาเมโทรนิดาโซลเจลร่วมด้วย ซึ่งยาจะช่วยส่งเสริมการหายของแผลได้ดีกว่า จึงทำให้ความลึกของร่องลึกปริทันต์ในกลุ่มทดลองลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมในทุกๆช่วงเวลา

การเปลี่ยนแปลงของระยะเหงือกร่นในการศึกษาครั้งนี้ พบว่าไม่ค่อยมีการเปลี่ยนแปลง เนื่องจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้ เป็นผู้ป่วยที่ผ่านการรักษาในขั้นแรกเสร็จสิ้นมาแล้ว จึงทำให้เห็นการหายของแผลที่เกิดจากการหดตัวของเหงือกได้ไม่ชัดเจน เพราะการหดตัวของเหงือกนั้นจะเกิดขึ้นมากในระยะของการรักษาในขั้นแรกที่ผ่านมาแล้ว ซึ่งมีการหายของการอักเสบในเนื้อเยื่อเหงือกไปแล้ว แต่การหายของการอักเสบในร่องลึกปริทันต์ที่เกิดขึ้นจากการรักษาระหว่าง

การศึกษานี้ จะไม่เห็นการหดตัวของเหงือกอย่างชัดเจน เนื่องจากเป็นผลของการให้ยา ไม่ใช่เกิดจากการกำจัดเยื่อบุร่องลึกปริทันต์ด้วยวิธีการใช้เครื่องมือทางกล (mechanical instrumentation) ที่จะพบการหดตัวของเหงือกได้มากกว่า ซึ่งเห็นได้ว่า การศึกษาส่วนใหญ่จึงไม่ค่อยมีการรายงานเกี่ยวกับการหดตัวของเหงือกและระยะเหงือกร่น เพราะเห็นความแตกต่างได้น้อยนั่นเอง

ส่วนระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ในเดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 เพิ่มขึ้นจากก่อนให้การรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม กลุ่มทดลองมีการเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุม ทั้งในเดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ กลุ่มทดลองเพิ่มขึ้น 0.90 ± 0.31 มิลลิเมตร กลุ่มควบคุมเพิ่มขึ้น 0.56 ± 0.18 มิลลิเมตร และในเดือนที่ 6 กลุ่มทดลองเพิ่มขึ้น 1.10 ± 0.28 มิลลิเมตร กลุ่มควบคุมเพิ่มขึ้น 0.50 ± 0.20 มิลลิเมตร ทั้งนี้การเพิ่มขึ้นในเดือนที่ 6 นั้น อยู่ในระดับที่เกือบจะมีนัยสำคัญทางสถิติ

แม้ว่าการศึกษาที่ผ่านมา ยังไม่มีการนำยา เมโทรนิดาโซลเจล ร้อยละ 2 มาใช้ร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน แต่มีการศึกษาที่นำยาเมโทรนิดาโซลเจล ร้อยละ 25 ที่มีขายอยู่ในท้องตลาดมาใช้ร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ซึ่งน่าจะสามารถนำมาเปรียบเทียบกับการศึกษาในครั้งนี้ได้ เนื่องจากเป็นการใช้ยาเมโทรนิดาโซลเจล เพื่อหวังผลในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบเหมือนกัน

จากการศึกษาของ Kinane และ Radvar ในปี 1999 สามารถลดร่องลึกปริทันต์ได้ 0.93 มิลลิเมตร และเพิ่มระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ได้ 0.54 มิลลิเมตร ที่ระยะเวลา 6 เดือน แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มการรักษา เนื่องจากเป็นการศึกษาแบบขนานทั้งหมด ที่มีความลึกของร่องลึกปริทันต์เริ่มต้นเพียง 5 มิลลิเมตร และมีจำนวนกลุ่มตัวอย่างไม่มาก ซึ่งการศึกษาในครั้งนี้ มีความลึกเริ่มต้นมากกว่า คือ 6-8 มิลลิเมตร หรือเฉลี่ยที่ 7.15 มิลลิเมตร และยังเป็นการศึกษาที่ใช้เทคนิคแบบแบ่งส่วนช่องปากร่วมกับแบบขนาน ดังนั้นแม้ว่าจะเป็นการศึกษาที่มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อยเหมือนกัน แต่การศึกษาครั้งนี้ ก็สามารถลดร่องลึกปริทันต์ และเพิ่มระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ได้มากกว่า และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งๆที่ยาเมโทรนิดาโซลเจลที่ใช้ในครั้งนี้ มีความเข้มข้นเพียงร้อยละ 2

ส่วนในการศึกษาของ Griffiths และคณะ ในปี 2000 กลุ่มทดลองสามารถลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ได้ถึง 1.5 มิลลิเมตร และเพิ่มระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ได้ 0.8 มิลลิเมตร ที่ระยะเวลา 9 เดือน และมีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาในครั้งนี้ ที่ลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ได้ 1.30 มิลลิเมตร มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ แม้การศึกษาในครั้งนี้จะเพิ่มขึ้นมากกว่า

ของ Griffiths และคณะ คือ เพิ่มขึ้นถึง 1.10 มิลลิเมตร แต่ยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะในการศึกษาครั้งนี้ เป็นการศึกษาแบบแบ่งส่วนช่องปากรวมกับแบบขนาน ที่มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อยกว่า คือ มีเพียงแค่ 1 ใน 4 ของการศึกษาของ Griffiths และคณะ ที่เป็นแบบแบ่งส่วนช่องปากทั้งหมด จึงทำให้ยังไม่เห็นความแตกต่างที่ชัดเจน

ในการศึกษาของ Stelzel และ Flores-de-Jacoby ในปี 2000 นั้น ทำการศึกษาที่ระยะเวลา 9 เดือนเช่นกัน กลุ่มทดลองสามารถลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ได้ 1.55 มิลลิเมตร และเพิ่มระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ได้ 1.42 มิลลิเมตร ซึ่งมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองค่า และมีค่ามากกว่าผลที่ได้จากการศึกษาในครั้งนี้ทั้งสองค่า ทั้งนี้ เนื่องจากการศึกษาของ Stelzel และ Flores-de-Jacoby มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างมากกว่า และยังใช้เทคนิคแบบแบ่งส่วนช่องปากทั้งหมด ซึ่งสามารถตัดสิ่งรบกวนในเรื่องความแตกต่างระหว่างบุคคลได้ เช่น ความสามารถในการดูแลอนามัยช่องปากที่ต่างกัน จึงให้ผลการรักษาที่ดีกว่าการศึกษาในครั้งนี้ ที่มีการใช้ทั้งเทคนิคแบบแบ่งส่วนช่องปาก และแบบขนานผสมกัน

และเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ทำในคลินิกปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยเหมือนกับการศึกษาในครั้งนี้ พบว่า ผลการศึกษาของ Suwannarong และคณะ ในปี 2008 สามารถลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ได้มากกว่า แม้จะใช้เวลาในการรักษาเพียงแค่ 3 เดือน แต่การเพิ่มระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์มีค่าใกล้เคียงกัน และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มการรักษาเช่นกัน ทั้งนี้ เนื่องจากการศึกษาของ Suwannarong และคณะ มีความแตกต่างจากการศึกษาในครั้งนี้ คือ เป็นการศึกษาโดยใช้เทคนิคแบบแบ่งส่วนช่องปากทั้งหมด โดยมีความลึกของร่องลึกปริทันต์เริ่มต้นเท่ากับ 5 มิลลิเมตร ใช้วิธีการขูดเหงือกช่วงล่าง ซึ่งสามารถกำจัดเนื้อเยื่อแกรนูเลชั่น (granulation tissue) และเชื้อแบคทีเรียในร่องลึกปริทันต์ได้มากกว่า และยังทำการขัดฟันให้ผู้ป่วยทุก 2 สัปดาห์ระหว่างการวิจัยด้วย อย่างไรก็ดี พบว่าค่าการเปลี่ยนแปลงของอาการเลือดออกที่พบในการศึกษาครั้งนี้ กลุ่มทดลองสามารถลดได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่การศึกษาของ Suwannarong และคณะ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มการรักษา ซึ่งอาจจะเป็นผลของยาที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ ที่สามารถลดอาการอักเสบของเหงือกได้ดีกว่า และการศึกษาในครั้งนี้ ยังสามารถลดค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ได้มากกว่าด้วย แม้ว่าจะไม่ได้ขัดฟันให้ผู้ป่วยทุก 2 สัปดาห์ก็ตาม จึงน่าจะเป็นผลจากการกระตุ้นผู้ป่วยในเรื่องการดูแลอนามัยช่องปาก จึงทำให้ค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์ที่ระยะเวลา 3 เดือนหลังจากให้การรักษามีค่าต่ำกว่าค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์จากการศึกษาของ Suwannarong และคณะ

อย่างไรก็ตาม แม้ว่าความเข้มข้นของยาที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ จะมีเพียงร้อยละ 2 ซึ่งต่ำกว่ายาในท้องตลาดที่มีความเข้มข้นถึงร้อยละ 25 แต่เนื่องจากสารตัวนำเป็นโซลิดลิปิดนาโนพาร์ติเคิล ที่มีคุณสมบัติแข็งตัวได้เมื่อถูกความร้อน จึงเปลี่ยนสภาพของเจลกลายเป็นของแข็ง ทำให้มีการคงสภาพของยาอยู่ในร่องเหงือกได้นาน ยาจึงน่าจะมีโอกาสที่จะฆ่าเชื้อแบคทีเรียในบริเวณนั้นๆได้ดีกว่า จึงให้ผลในการรักษาที่ดีได้ใกล้เคียงกับยาในท้องตลาด ทั้งการลดลงของความลึกของร่องลึกปริทันต์ อาการเลือดออก ดัชนีคราบจุลินทรีย์ และการเพิ่มขึ้นของระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ นอกจากนั้น ถ้ามีกลุ่มตัวอย่างมากขึ้น หรือมีการกำจัดสิ่งรบกวนในเรื่องความแตกต่างระหว่างบุคคล โดยใช้เทคนิคแบบแบ่งส่วนช่องปากกับกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดแล้ว อาจจะเห็นความแตกต่างระหว่างกลุ่มได้ชัดเจนมากขึ้น

การลดลงของความลึกของร่องลึกปริทันต์ในกลุ่มทดลองที่มากถึง 1.30 $\pm$ 0.23 มิลลิเมตร ในการศึกษาครั้งนี้ เกิดขึ้นจากการเพิ่มขึ้นของระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ที่มากถึง 1.10 $\pm$ 0.28 มิลลิเมตร โดยเป็นผลจากฤทธิ์ของยาเมโทรนิดาโซลที่สามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียที่ยังตกค้างอยู่ในบริเวณร่องลึกปริทันต์ ที่เป็นสาเหตุของโรคปริทันต์อักเสบได้ ทำให้การอักเสบของอวัยวะปริทันต์ลดลง และเกิดการหายของแผล จึงมีการยึดติดใหม่ของอวัยวะปริทันต์ ดังที่ Proye, Caton และ Polson ได้กล่าวไว้ในปี 1982 ว่า การลดลงของร่องลึกปริทันต์ จะเกิดขึ้นขณะที่มีการหายของแผล และมีการเพิ่มของระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์

จากการศึกษาแบบ Meta-analysis ของ Hung และ Douglass ในปี 2002 พบว่า หลังการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันในร่องลึกปริทันต์ที่มีความลึก 4-6 มิลลิเมตร จะมีการลดลงของความลึกของร่องลึกปริทันต์เฉลี่ย 1 มิลลิเมตร และมีระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์เพิ่มขึ้น 0.5 มิลลิเมตร ในขณะที่การขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันในร่องลึกปริทันต์ที่มีความลึก 7 มิลลิเมตรขึ้นไป จะลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ได้ถึง 2 มิลลิเมตร และเพิ่มระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ได้ประมาณ 1 มิลลิเมตร โดยในการศึกษาครั้งนี้ มีความลึกของร่องลึกปริทันต์เริ่มต้น 6-8 มิลลิเมตร ซึ่งหลังการรักษา สามารถลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ และเพิ่มระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ ในกลุ่มทดลองได้ 1.30 มิลลิเมตร และ 1.10 มิลลิเมตร ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาแบบ Meta-analysis ของ Hung และ Douglass โดยกลุ่มทดลองในการศึกษาครั้งนี้ให้ผลทางคลินิกที่ดีกว่า ซึ่งน่าจะเป็นผลจากการนำยาเมโทรนิดาโซลเจลมาใช้ร่วมด้วย

นอกจากนี้ ในการศึกษาแบบ Meta-analysis ของ Bonito และคณะ ในปี 2005 พบว่า การขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันร่วมกับการให้ยาเมโทรนิดาโซลแบบเฉพาะที่ สามารถทำให้ความลึกของร่องลึกปริทันต์ลดลง และสามารถเพิ่มระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ได้ โดยมีประสิทธิผล

โดยรวม (over all effect size) เป็น 0.32 มิลลิเมตร และ 0.12 มิลลิเมตร ตามลำดับ ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้ การรักษาทั้งในกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุมให้ผลการรักษาที่ดีกว่า ทั้งการลดลงของความลึกของร่องลึกปริทันต์ และการเพิ่มขึ้นของระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์

เมื่อศึกษาผลทางด้านจุลชีววิทยา จากการศึกษาของ Rudhart และคณะ (1998) ได้เปรียบเทียบผลของการรักษาผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบด้วยการให้ยาเมโทรนิดาโซลเจล ความเข้มข้นร้อยละ 25 เพียงอย่างเดียว กับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียว พบว่า หลังการรักษา ปริมาณเชื้อพอร์ไฟโรโมแนส จิงจิวาลิส และเชื้อพรีโวเทลลา อินเตอร์มีเดีย ลดลงจากก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการรักษา ก็ไม่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยในผู้ป่วยที่พบเชื้อแอกกริเกติแบคเตอร์ แอกติโนมัยซีเทมคอมีแทนส์ก่อนการรักษาก็จะยังคงพบเชื้อนี้ได้หลังการรักษาด้วย ซึ่งต่อมา Riep และคณะ (1999) ก็ได้ศึกษาเปรียบเทียบผลของการรักษาผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบด้วยวิธีการให้ยาเมโทรนิดาโซลเจล ความเข้มข้นร้อยละ 25 ร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน กับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียว พบว่า ในระยะเวลา 3 เดือน สามารถลดปริมาณเชื้อพอร์ไฟโรโมแนส จิงจิวาลิส ได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษาทั้งสองกลุ่ม แต่ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มการรักษา และไม่สามารถลดปริมาณเชื้อแอกกริเกติแบคเตอร์ แอกติโนมัยซีเทมคอมีแทนส์ ลงได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติภายหลังการรักษา ทั้งนี้จากการศึกษาผลของยาเมโทรนิดาโซลเจล ความเข้มข้นร้อยละ 2 ในห้องปฏิบัติการ พบว่า ยาเมโทรนิดาโซลเจล ความเข้มข้นร้อยละ 2 นี้สามารถฆ่าเชื้อพอร์ไฟโรโมแนส จิงจิวาลิส ได้ (Sriprasert, 2003) แต่ยังไม่มีผลการศึกษาทางจุลชีววิทยาจากการศึกษาในทางคลินิก ซึ่งจะต้องทำการศึกษาทดลองต่อไป

อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาส่วนใหญ่ที่ใช้ยาเมโทรนิดาโซลเจล ความเข้มข้นร้อยละ 25 นั้น สารตัวนำเป็นเจลที่มีส่วนประกอบหลักเป็นกลีเซอรีล โมโนโอลีเอท (glyceryl mono-oleate) กับน้ำมันงา (sesame oil) ซึ่งสามารถปลดปล่อยยาออกมาได้เกือบทั้งหมดในระยะเวลา 24 ชั่วโมง โดยมีค่าการสลายตัว (dissolution) ในห้องปฏิบัติการอยู่ที่ 319 นาโนเมตร (Norling et al., 1992) ส่วนการศึกษาครั้งนี้ สารตัวนำที่ใช้เป็นโซลิดลิปิดนาโนพาร์ติเคิล ที่มีส่วนประกอบหลักเป็นโพลอกซาเมอร์ 407 (Escobar-Chavez et al., 2006) ซึ่งสามารถปลดปล่อยยาออกมาได้ร้อยละ 50 ในระยะเวลา 24 ชั่วโมง โดยมีค่าการสลายตัว (dissolution) ในห้องปฏิบัติการอยู่ที่ 353 นาโนเมตร (Maheshwari et al., 2006) แสดงให้เห็นว่า สารตัวนำที่ใช้ในการศึกษานี้ มีความสามารถในการคงอยู่ของยา และประสิทธิภาพในการปลดปล่อยยาดีกว่า ในขณะที่ใช้ความเข้มข้นของยาเพียงร้อยละ 2 ซึ่งต่ำกว่ายาเมโทรนิดาโซลเจลจากการศึกษาอื่นๆ ที่มีขายอยู่ในท้องตลาดถึง 12.5 เท่า แต่ให้ผลในการรักษาได้ดีพอกัน ดังนั้นสารตัวนำโซลิดลิปิดนาโนพาร์ติเคิลนี้ น่าจะเป็นตัวนำยาที่

สามารถปล่อยยาออกมาได้อย่างมีประสิทธิภาพใกล้เคียงหรืออาจจะดีกว่าสารตัวนำของยาเมโทรนิดาโซลเจลในท้องตลาด โดยถ้าสามารถเพิ่มความเข้มข้นของตัวยาให้มากขึ้นได้ ก็น่าจะให้ผลในการรักษาที่ดียิ่งขึ้นไปกว่านี้ได้อีก

ในการศึกษาครั้งนี้ ไม่ได้ทำการวัดปริมาณยาในน้ำเหลืองเหงือกหลังการใส่ยาในผู้ป่วยแต่ละคน จึงไม่อาจบอกได้ว่า มีปริมาณความเข้มข้นของยาที่อยู่ในน้ำเหลืองเหงือกมากน้อยเพียงใด ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับปริมาณความเข้มข้นของยาในน้ำเหลืองเหงือกหลังการใส่ยาด้วย เพื่อใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาคุณสมบัติของสารตัวนำต่อไป

สรุปผลการวิจัย

จากการวิจัยนี้สามารถสรุปได้ว่า การขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันร่วมกับการให้ยาเมโทรนิดาโซลเจล ในสารตัวนำโซลิดลิปิดนาโนพาร์ติเคิล ที่มีความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนัก วันเว้นวัน เป็นเวลา 3 ครั้ง ในการรักษาผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบแบบเรื้อรัง จะสามารถ ลดอาการเลือดออก ลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ และเพิ่มระดับการยึดติดของอวัยวะปริทันต์ ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา และสามารถลดความลึกของร่องลึกปริทันต์และลดอาการเลือดออกได้มากกว่ากลุ่มที่ขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันร่วมกับการให้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในเดือนที่ 6 ซึ่งผลทางคลินิกโดยรวมใกล้เคียงกับยาเมโทรนิดาโซลเจลที่มีขายในต่างประเทศ แต่เนื่องจากปัจจุบัน ความเข้มข้นของตัวยาในสารตัวนำอาจจะยังน้อยอยู่ และเทคโนโลยีอนุภาคนาโนนี้ ก็ยังสามารถพัฒนาต่อไปได้อีก ดังนั้น ในการพัฒนายาอาจเพิ่มศักยภาพในการบรรจุตัวยาเข้าไปในสารตัวนำให้มากขึ้น ให้ตัวยามีความเข้มข้นมากขึ้น ก็อาจจะทำให้ยาตัวนี้มีประสิทธิภาพดีมากขึ้นก็ได้ และควรมีการทำการศึกษาต่อเนื่อง ถึงความสามารถในการคงอยู่ของยาในร่องลึกปริทันต์ เพื่อให้มีการพัฒนาวิธีการใช้ยาให้ถูกต้อง และให้ได้ประสิทธิภาพมากกว่านี้ ดังนั้นผลการศึกษาในครั้งนี้เป็นประโยชน์และเป็นส่วนหนึ่งในการพัฒนายาเมโทรนิดาโซลเจลที่ผลิตขึ้นในประเทศไทย

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

Abeylath SC, Turos E. Glycosylated polyacrylate nanoparticles by emulsion polymerization. Carbohydr Polym. 70 (2007): 32–37.

Adams DF. Diagnosis and treatment of refractory periodontitis. In Yukna RA, Newman MG, Williams RC (eds.), Current Opinion in Periodontology, pp. 33-38. Philadelphia: Current Science, 1992.

Addy M, Hassan H, Moran J, Wade W, Newcombe R. Use of antimicrobial containing acrylic strips in the treatment of chronic periodontal disease. A three month follow-up study. J Periodontol. 59 (1988): 557-564.

Adriaens PA. Bacterial invasion in periodontitis, is it important in periodontal treatment? Rev Belge Med Dent. 44 (1989): 9-30.

Adriaens PA, De Boever JA, Loesche WJ. Bacterial invasion in the root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans. A reservoir of periodontopathic bacteria. J Periodontal. 59 (1988): 222-230.

Adriaens PA, Edwards CA, De Boever JA, Loesche WJ. Ultrastructural observation on bacterial invasion in cementum and radicular dentin of periodontally diseased human teeth. J Periodontol. 59 (1988): 493-503.

Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. Int Dent J. 25 (1975): 229-235.

Aleo JJ, De Renzis FA, Farber PA, Varboncoeur AP. The presence and biologic activity of cementum-bound endotoxin. J Periodontol. 45 (1974): 672-675.

Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol. 4 (1999): 1-6.

Awartani FA, Zulqarnain BJ. Comparison of the clinical effects of subgingival application of metronidazole 25% gel and scaling in the treatment of adult periodontitis. Quintessence International 29 (1998): 41-48.

Baker PJ, Evans RT, Slots J, Genco RJ. Antibiotic susceptibility of anaerobic bacteria from the human oral cavity. J Dent Res. 64 (1985): 1233-1244.

Berkey CS, Antczak-Bouckoms A, Hoaglin DC, Mosteller F, Pihlstrom BL. Multiple outcomes meta-analysis of treatments for periodontal disease. J Dent Res. 74 (1995): 1030-1039.

Bonito AJ, Lux L. Lohr KN. Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. J Periodontol. 76 (2005): 1227-1236.

Britt MR, Pohlod DJ. Serum and crevicular fluid concentrations after a single oral dose of metronidazole. J Periodontol. 57 (1986): 104-107.

Carlos JP, Wolfe MD, Zambon JJ, Kingman A. Periodontol disease in adolescents: some clinical and microbiologic correlates of attachment loss. J Dent Res. 67 (1988): 1510-1514.

Carranza FA, Saglie R, Newman MG, Valentin PL. Scanning and transmission electron microscopic study of tissue invading microorganisms in localized juvenile periodontitis. J Periodontol. 54 (1983): 598-617.

Castro GA, Orefice RL, Vilela JM, Andrade MS, Ferreira LA. Development of a new solid lipid nanoparticle formulation containing retinoic acid for topical treatment of acne. J Microencapsul. 24 (2007): 395-407.

Cengiz E, Wissing SA, Müller RH, Yazan Y. Sunblocking efficiency of various TiO_2-loaded solid lipid nanoparticle formulations. Int J Cosme Scien. 28 (2006): 371-378.

Christersson LA. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and localized juvenile periodontitis. Clinical, microbiologic and histologic studies. Swed Dent J Suppl. 90 (1993): 1-46.

Ciancio SG. Antiseptics and antibiotics as chemotherapeutic agents for periodontitis management. Compend Contin Educ Dent. 21 (2000): 59-62.

Ciancio SG and Genco RJ. The use of antibiotics in periodontal diseases. Int J Periodontics Restorative Dent. 3 (1983): 55-69.

Claffey N, Nylund K, Kiger R, Garrett S, Egelberg J. Diagnostic predictability of scores of plaque, bleeding, suppuration and probing depth for probing attachment loss. 3 ½ years of observation following initial periodontal therapy. J Clin Periodontol. 17 (1990): 108-114.

Desgouilles S, Vauthier C, Bazile D, Vacus J, Grossiord JL, Veillard M, et al. The Design of Nanoparticles Obtained by Solvent Evaporation: A Comprehensive Study. Langmuir. 19 (2003): 9504–9510

Dzink JL, Gibbons RJ, Childs WC III, Socransky SS. The predominant cultivable microbiota of crevicular epithelial cells. Oral Microbiol Immunol. 4 (1989): 1-5.

Dzink JL, Tanner AC, Haffajee AD, Socransky SS. Gram negative species associated with active destructive periodontal lesions. J Clin Periodontol. 12 (1985): 648-659.

Escobar-Chavez JJ, Lopez-Cervantes M, Naik A, Kalia YN, Quintanar-Guerrero D, Ganem-Quintanar A. Applications of thermoreversible Pluronic F-127 gels in pharmaceutical formulations. J Pharm Pharmaceut Sci. 9 (2006): 339-358.

Fiehn NE, Westergaard J. Doxycycline-resistant bacteria in periodontally diseased individuals after systemic doxycycline therapy and in healthy individuals. Oral Microbiol Immunol. 5 (1990): 219-222.

Fine DH, Korick I, Furgang D, Vincent J, Olshan A, Barnett M. Bacteremia reduction by subgingival irrigation/rinsing with antiseptic mouthrinse. J Dent Res. 73 (1994): 155, Abstr. No. 427.

Fives-Taylor PM, Meyer DH, Mintz KP, Brissette C. Virulence factors of *Antinobacillus actinomycetemcomitans*. Periodontol 2000. 20 (1999): 136-167.

Garrett S, Johnson L, Drisko CH, Adams DF, Bandt C, Beiswanger B, et al. Two multi-center studies evaluating locally delivered doxycycline hyclate, placebo control, oral hygiene, and scaling and root planing in the treatment of periodontitis. J Periodontol. 70 (1999): 490-503.

Gelperina S, Kisich K, Iseman MD, Heifets L. The Potential Advantages of Nanoparticle Drug Delivery Systems in Chemotherapy of Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 172 (2005): 1487-1490.

Genco RJ. Antibioics in the treatment of human periodontal diseases. J Periodontol. 52 (1981): 545-558.

Genco RJ, Slots J. Host responses in periodontal diseases. J Dent Res. 63 (1984): 441-451.

Golub LM, Kleinberg I. Gingival crevicular fluid: a new diagnostic aid in managing the periodontal patient. Oral Sci Rev. 8 (1976): 49-61.

Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. Periodontol 2000. 31 (2003): 43-54.

Gordon JM, Walker CB. Current status of systemic antibiotic usage in destructive periodontal disease. J Periodontol. 64 (1993): 760-771.

Greenstein G. The role of metronidazole in treatment of periodontal diseases. J Clin Periodontol. 64 (1993): 1-15.

Greenstein G. Nonsurgical periodontal therapy in 2000 : A literature review. J Am Dent Assoc. 131 (2000): 1580-1592.

Grenier D, Plamondon P, Sorsa T, Lee HM, McNamara T, Ramamurthy NS, et al. Inhibition of proteolytic, serpinolytic, and progelatinase-b activation activities of periodontopathogens by doxycycline and the non-antimicrobial chemically modified tetracycline derivatives. J Periodontol. 73 (2002): 79-85.

Griffiths GS, Smart GJ, Bulman JS, Weiss G, Shrowder J, Newman HN. Comparison of clinical outcomes following treatment of chronic adult periodontitis with subgingival scaling or subgingival scaling plus metronidazole gel. J Clin Periodontol. 27 (2000): 910-7.

Grisi DC, Salvador SL, Figueiredo LC, Souza SLS, Novaes AB Jr, Grisi MFM. Effect of a controlled-release chlorhexidine chip on clinical and microbiological parameters of periodontal syndrome. J Clin Periodontol. 29 (2002): 875-881.

Gulmezoglu AM, Garner P. Trichomoniasis treatment in women: a systematic review. Trop Med Int Health. 3 (1998): 553-558.

Gusberti FA, Syed SA, Lang NP. Combined antibiotic (metronidazole) and mechanical treatment effects on the subgingival bacterial flora of sites with recurrent periodontal disease. J Clin Periodontol. 15 (1988): 353-359.

Haffajee AD, Socransky SS, Goodson JM. Clinical parameters as predictors of destructive periodontal disease activity. J Clin Periodontol. 10 (1983): 257-265.

Hanafy A, Spahn-Langguth H, Vergnault G, Grenier P, Grozdanis MT, Lenhardt T. Pharmacokinetic evaluation of oral fenofibrate nanosuspension and SLN in comparison to conventional suspensions of micronized drug. Adv Drug Del Rev. 59 (2007): 419-26.

Hardy JH, Newman HN, Strahan JD. Direct irrigation and subgingival plaque. J Clin Periodontol. 9 (1982): 57-65.

Harold CN, Thomas DG. Antimicrobial Chemotherapy. In Baron S (ed.), Medical Microbiology I, pp. 1-1928. Texas: The University of Texas, 1996.

Holt SC, Kesavalu L, Walker S, Genco CA. Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*. Periodontol 2000. 20 (1999): 168-238.

Hongprasong N, Hongprasong N. Bacterial invasion of the gingiva in a case of rapidly progressive periodontitis with early onset of diabetes mellitus: a scanning electron microscopic observation. J Elec Micro Soc Thai. 3 (1989): 17-23.

Hou DZ, Xie CS, Huang KJ, Zhu CH. The production and characteristics of solid lipid nanoparticles (SLNs). Biomaterials 24 (2003): 1781-1785.

Hung HC, Douglass CW. Meta-analysis of the effect of scaling and root planing, surgical treatment and antibiotic therapies on periodontal probing depth and attachment loss. J Clin Periodontal. 29 (2002): 975-986.

Ishikawa I, Uraguchi R, Sueda X, Kuro-ki K, Hara K, Yoshie H, et al. Periodontal therapy by local delivery of minocycline. Clinical open study of LS-007. Japan J Conservati Dent. 31 (1988): 635-648.

Jeong BH, Hoek EMV, Yan Y, Subramani A, Huang X, Hurwitz G, et al. Interfacial polymerization of thin film nanocomposites: A new concept for reverse osmosis membranes. J Memb Sci. 294 (2007): 1-7.

Jin KM, Kim YH. Injectable, thermo-reversible and complex coacervate combination gels for protein drug delivery. J Control Release. 127 (2008): 249-256.

Jores K, Mehnert W, Drechsler M, Bunjes H, Johann C, Mader K. Investigations on the structure of solid lipid nanoparticles (SLN) and oil-loaded solid lipid nanoparticles by photon correlation spectroscopy, field-flow fractionation and transmission electron microscopy. J Control Release. 95 (2004): 217-227.

Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Molvar MP, Dyer JK. Long-term evaluation of periodontal therapy. I. Response to 4 therapeutic modalities. J Periodontol. 67 (1996): 93-102.

Killoy WJ, Polson AM. Controlled local delivery of antimicrobials in the treatment of periodontitis. Dent Clin North Am. 42 (1998): 263-283.

Kinane DF, Radvar M. A six-month comparison of three periodontal local antimicrobial therapies in persistent periodontal pockets. J Periodontol. 70 (1999): 1-7.

Klinge B, Attstrom R, Karring T, Kisch J, Lewin B, Stoltze K. 3 regimens of topical metronidazole. Compared with subgingival scaling on periodontal pathology in adults. J Clin Periodontol. 19 (1992): 708-714.

Loesche WI, Giordano IR. Metronidazole in periodontitis V : debridement should precede medication. Compend Cont Educ Dent. 15 (1994): 1198-1218.

Loesche WJ, Grossman N, Giordano J. Metronidazole in periodontitis (IV). The effect of protein compliance on treatment parameter. J Clin Periodontol. 20 (1993): 96-104.

Loesche WJ, Schmidt I, Smith BA, Caffesse R, Stoll J. Metronidazole therapy for periodontitis. J Periodontal Res. 22 (1987): 224-226.

Lopez NJ, Gamonal JA. Effects of metronidazole plus amoxicillin in progressive untreated adult periodontitis: results of a single one-week course after 2 and 4 months. J Periodontol. 69 (1998): 1291-1298.

Lucks JS, Muller RH, Konig B. Solid lipid nanoparticles (SLN) – An alternative parenteral drug delivery system. Europ J Pharm Bio. 38 (1992): 33S.

MacAlpine R, Magnusson I, Kiger R, Crigger M, Garrett S, Egelberg J. Antimicrobial irrigation of deep pockets to supplement oral hygiene instruction and root debridement: I. Bi-weekly irrigation. J Clin Periodontol. 12 (1985): 568-577.

Magnusson I, Lindhe J, Yoneyama T, Liljenberg B. Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. J Clin Periodontol. 11 (1984): 193-207.

Maheshwari M, Miglani G, Mali A, Paradkar A, Yamamura S, Kadam S. Development of Tetracycline-Serratiopeptidase-Containing Periodontal Gel: Formulation and Preliminary Clinical Study. AAPS Pharm Sci Tech. 7 (2006): Article 76.

McDonald A, Michaelis AF, Senkowski BZ. Metronidazole. In K. Florey (ed.), Analytical Profiles of Drug Substances, Vol. 12, pp. 79-99. New York: Academic Press, 1972.

Moore J, Wilson M, Kieser JB. The distribution of lipopolysaccharide (endotoxin) in relation to periodontally involved root surfaces. J Clin Periodontol. 13 (1986): 748-751.

Mousques T, Listgarten MA, Philips RW. Effect of scaling and root planing on the composition of human subgingival microbial flora. J Periodontal Res. 15 (1980): 144-151.

Muller RH, Mehnert W, Lucks J, Schwarz C, Muhlen A, Weyhers H, et al. Solid lipid nanoparticles (SLN) – An alternative colloidal carrier system for controlled drug delivery. Europe J Phar Biophar. 41 (1995): 62-69.

Murayama Y, Nomura Y, Yamaoka A, Ueda M, Hori T, Minabe M, et al. Local administration of minocycline for periodontitis. Double-blind comparative study of LS-007. J Japan Assoc Periodontol. 30 (1988): 206-222.

Norling T, Lading P, Engstrom S, Larsson K, Krog N, Nissen SS. Formulation of a drug delivery system based on a mixture of monoglycerides and triglycerides for use in the treatment of periodontal disease. J Clin Periodontol. 19 (1992): 687-692.

Noyan U, Yilmaz S, Kuru B, Kadir T, Acar O, Buget E. A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in adult periodontitis patients. J Clin Periodontol. 24 (1997): 158-165.

O'Leary TJ, Kafrawy AH. Total cementum removal. A realistic objective? J Periodontol. 54 (1983): 221-226.

Olver I, Shelukar S, Thompson KC. Nanomedicines in the treatment of emesis during chemotherapy: focus on aprepitant. Int J Nanomedicine. 2 (2007): 13-8.

Palmer RM, Matthews JP, Wilson RF. Adjunctive systemic and locally delivered metronidazole in the treatment of periodontitis: a controlled clinical study. Brazil Dent J. 184 (1998): 544.

Pedrazzoli Y, Kilian M, Karring T. Comparative clinical and microbiological effects of topical subgingival application of metronidazole 25% dental gel and scaling in the treatment of adult periodontitis. J Clin Periodontol. 19 (1992): 715-722.

Pichayakorn W. Solid lipid nanopaticles as colloidal drug carries for parenteral administration : study on preparation parameters and their physiocochemical characteristics. Master's Thesis. Faculty of Pharmacology, Chulalongkorn University, 1999.

Pinon-Segundo E, Ganem-Quintanar A, Alonso-Perez V, Quintanar-Guerrero D. Preparation and characterization of triclosan nanoparticles for periodontal treatment. Int J Pharm. 294 (2005): 217-232.

Polson AM, Garrett S, Stoller NH, Bandt CL, Hanes PH, Killoy W J, et al. Multi-center comparative evaluation of subgingivally delivered sanguinarine and doxycycline in the treatment of periodontitis. I. Study design, procedures, and management. J Periodontol. 68 (1997 a.): 110-118.

Polson AM, Garrett S, Stoller NH, Bandt CL, Hanes PJ, Killoy WJ, et al. Multi-center comparative evaluation of subgingivally delivered sanguinarine and doxycycline in the treatment of periodontitis. II. Clinical results. J Periodontol. 68 (1997 b.): 119-126.

Proye M, Caton JG, Polson AM. Initial healing of periodontal pockets after a single episode of root planing monitored by controlled probing forces. J Periodontol. 53 (1982): 296-301.

Puchalsky CS, Greenway D, Grossi S, Lyon-Bottonfield E, Huber L, Christersson LA. Topical application of tetracycline-HCl in human periodontitis. J Dent Res. 67 (1988): 208, Abstr. No. 766.

Radvar M, Pourtaghi N, Kinane DF. Comparison of 3 periodontal local antibiotic therapies in persistent periodontal pockets. J Periodontol. 67 (1996): 860-865.

Rams T, Babalola O, Slots J. Subgingival occurrence of enteric rods, yeasts and staphylococci after systemic doxycycline therapy. Oral Microbiol Immunol. 5 (1990): 166-168.

Riep B, Purucker P, Bernimoulin JP. Repeated local metronidazole-therapy as adjunct to scaling and root planing in maintenance patients. J Clin Periodontol. 26 (1999): 710-715.

Rosling BG, Slots J, Webber RL, Christersson LA, Genco RJ. Microbiological and clinical effects of topical subgingival antimicrobial treatment on human periodontal disease. J Clin Periodontol. 10 (1983): 487-514.

Rudhart A, Purucker P, Kage A, Hopfenmüller W, Bernimoulin JP. Local metronidazole application in maintenance patients. Clinical and microbiological evaluation. J Periodontol. 69 (1998): 1148-1154.

Saglie FR, Carranza FA, Newman MG. The presence of bacteria within the oral epithelium in periodontal disease-I. A scanning and transmission electron microscopic study. J Periodontal. 56 (1985): 618-624.

Sato S, Fonseca MJV, Ciampo JOD, Jabor JR, Pedrazzi V. Metronidazole-containing gel for the treatment of periodontitis: an *in vivo* evaluation. Braz Oral Res. 22 (2008): 145-150.

Schwarz C, Mehnert W, Lucks JS, Muller RH. Solid lipid nanoparticle (SLN) for controlled drug delivery. I. Production, characterization and sterilization. J Control Release. 30 (1994): 83-96.

Shekunov BY, Chattopadhyay P, Seitzinger J, Huff R. Nanoparticles of poorly water-soluble drugs prepared by supercritical fluid extraction of emulsions. Pharmaceutical research. 23 (2006): 196-204.

Shiloah J, Patters MR. DNA probe analysis of the surface of selected periodontal pathogens following scaling and root planing, and intra-pocket irrigation. J Periodontol. 65 (1994): 568-757.

Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. Acta Odontol Scand. 22 (1964): 121-135.

Slots J, Chen C. The oral microbiota and human periodontal disease. In: Tannock GW, ed. Medical importance of the normal microflora, pp. 101-127. London: Kluwer Academic Publishers, 1999.

Slots J, Rams TE. Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. J Clin Periodontol. 17 (1990): 479-493.

Soskolne WA, Chajek T, Flashner M, Landau I, Stabholtz A, Kolatch B, et al. An in vivo study of the chlorhexidine release profile of the PerioChip in the gingival crevicular fluid, plasma and urine. J Clin Periodontol. 25 (1998): 1017-1021.

Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, et al. Sustained Suppression of Neointimal Proliferation by Sirolimus-Eluting Stents : One-Year Angiographic and Intravascular Ultrasound Follow-Up. Circulation. 104 (2001): 2007-2011.

Southard SR, Drisko CL, Killoy WJ, Cobb CM, Tira DE. The effect of 2% chlorhexidine digluconate irrigation on clinical parameters and the level of *Bacteroides gingivalis* in periodontal pockets. J Periodontol. 60 (1989): 302-309.

Sriprasert V. Development of Metronidazole Microemulsion gel for periodontal use. Master's Thesis. Faculty of Pharmacology, Chulalongkorn University, 2003.

Stelzel M, Flores-de-Jacoby L. Topical metronidazole application compared with subgingival scaling. A. clinical and microbiological study on recall patients. J Clin Periodontol. 23 (1996): 24-29.

Stelzel M, Flores-de-Jacoby L. Topical metronidazole application in recall patients. Long term results. J Clin Periodontol. 24 (1997): 914-919.

Stelzel M, Flores-de-Jacoby L. Topical metronidazole application as an adjunct to scaling and root planing. J Clin Periodontol. 27 (2000): 447-452.

Stoltze K. Concentration of metronidazole in periodontal pockets after application of a metronidazole 25% dental gel. J Clin Periodontol. 19 (1992): 698-701.

Stoltze K. Elimination of Elyzol® 25% Dental gel matrix from periodontal pockets. J Clin Periodontol. 22 (1995): 185-187.

Stoltze K, Stellfeld M. Systemic absorption of metronidazole after application of a metronidazole 25% gel. J Clin Periodontol. 19 (1992): 693-697.

Suwannarong W, Thepbanterng S, Hongprasong N. The clinical effects of the application of 25% metronidazole gel as an adjunct to subgingival curettage in chronic periodontitis patients. Thai J Periodont. 1 (2008): 20-30.

Takahashi N, Ishihara K, Kato T, Okuda K. Susceptibility of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to six antibiotics decrease as biofilm matures. J Antimicrob Chemother. 59 (2007): 59-65.

Takahashi N, Ishihara K, Kimizuka R, Okuda K, Kato T. The effects of tetracycline, minocycline, doxycycline and ofloxacin on *Prevotella intermedia* biofilm. Oral Microbiol Immunol. 21 (2006): 366-371.

Taner IL, Ozean G, Doganay T, Iscanolu M, Taplamacioglu, B, Gultekin SE, et al. Comparison of the antibaeterial effects on subgingival microflora of two different resorbable base materials containing doxycycline. J Nihon University School Dent. 36 (1994): 183-190.

Tonetti MS, Cortellini P, Carnevaie G, Cattahriga M, de Sanctis M, Pini Prato GP. A controlled multicenter study of adjuntive use of tetracycline periodontal fibers in mandibular class II furcations with persistent bleeding. J Clin Periodontol. 25 (1998): 728-736.

Ueda M, Yamaoka A, Maeda K, Aono M, Suzuki M, Hasegawa K, et al. Chnical and microbiological study on effectiveness and usefulness of LS-007 for periodontitis. J Japan Assoc Periodontol. 30 (1988): 223-235.

Vandekerckhove BNA, Quirynen M, van Steenberghe D: The use of locally-delivered minocycline in the treatment of chronic periodontitis. A review of the literature. J Clin Periodontol. 25 (1998): 964-968.

Van Steenberghe D, Bercy P, Kohl J, De Boever J, Adriaens P, Vanderfaeillie A, et al. Subgingival minocycline hydrochloride ointment in moderate to severe chronic adult periodontitis; a randomized, double-blind, vehicle-controlled, multi-center study. J Periodontol. 64 (1993): 637-644.

Van Winkelhoff AJ, Loos BG, Van der Reijden WA, Van der Velden U. *Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus* and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. J Clin Periodontol. 29 (2002): 1023-1028.

Viriyaroj A. Diazepam solid lipid nanoparticles using glycerol behenate produced by hot homogenization process. Master's Thesis. Faculty of Pharmacology, Chulalongkorn University, 2001.

Vitkov L, Krautgartner WD, Hannig M. Bacterial internalization in periodontitis. Oral Microbiol Immunol. 20 (2005): 317-321.

Walker CB. Antimicrobial agents and chemotherapy (ed.), Contemporary oral microbiology and immunology, pp. 242-346. Mosby, 1992.

Walker CB. The acquisition of antibiotic resistance in the periodontal flora. Periodontol 2000. 10 (1996): 78-88.

Wissing SA and Müller RH. A novel sunscreen system based on tocopherol acetate incorporated into solid lipid nanoparticles. Int J Cosme Scien. 23 (2001): 233-243.

Wong HL, Rauth AM, Bendayan R, Wu XY. Novel solid lipid nanoparticles formulations increase the cytotoxicity and prolong the cellular accumulation of doxorubicin in human multidrug-resistant breast cancer cells. AACR Meeting Abstracts. 2005 (2005): 336.

Zadeh HH, Nichols FC, Miyasaki KT. The role of the cell-mediated immune response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis. Periodontol 2000. 20 (1999): 239-288.

Zambon JJ. Microbiology of periodontal disease. In: Genco RJ, Goldman HM, Cohen DW (eds.), Contemporary periodontics, pp. 147-160. St. Louis: Mosby, 1990.

Zanatta GM, Bittencourt S, Nociti FH Jr, Sallum EA, Sallum AW, Casati MZ. Periodontal debridement with povidone-iodine in periodontal treatment: short-term clinical and biochemical observations. J Periodontol. 77 (2006): 498-505.

Zucchelli G, Sforza NM, Clauser C, Cesari C, De Sanctis M. Topical and Systemic Antimicrobial Therapy in Guided Tissue Regeneration. J Periodontol. 70 (1999): 239-247.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก : แสดงค่าที่ใช้วัดทางคลินิกของผู้ป่วยโรคปริทันต์ กลุ่มทดลอง ในแต่ละช่วงเวลา

Appendix A : The clinical parameters of periodontal patients in test group at various intervals

ตัวอย่างที่	อายุ	เพศ	ฟัน	ด้าน	Overall PI 0	PI 0	Overall PI 3	PI 3	Overall PI 6	PI 6	PD 0	BOP 0	RE 0	CAL 0	PD 3	BOP 3	RE 3	CAL 3	PD 6	BOP 6	RE 6	CAL 6
1	48	ญ	13	D Li	0	0	0	0	0	0	7	1	1	8	7	1	1	8	7	0	1	8
2	32	ญ	26	M Li	0	0	0	0	0	0	8	1	1	9	6	1	2	8	7	1	1	8
11	54	ช	27	Mid B	1	1	0	0	0	0	7	1	3	10	6	1	3	9	5	0	3	8
13	53	ญ	26	M Li	1	1	0	0	0	0	8	1	2	10	7	1	2	9	7	1	2	9
14	58	ช	26	M Li	0	0	0	0	0	0	8	1	2	10	5	1	1	6	5	0	2	7
15	62	ญ	17	M Li	0	0	0	0	0	0	8	1	1	9	8	1	1	9	7	1	1	8
18	37	ญ	35	D B	1	1	0	0	0	0	7	1	0	7	7	1	3	10	6	0	3	9
21	40	ญ	16	M B	0	0	0	0	0	0	6	1	0	6	4	1	1	5	4	0	1	5
23	65	ช	26	M Li	0	0	0	0	0.25	1	8	1	2	10	7	1	2	9	8	0	2	10
24	52	ญ	27	M Li	1	1	0.25	0	0	0	7	1	1	8	8	1	0	8	6	1	1	7

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก : แสดงค่าที่ใช้วัดทางคลินิกของผู้ป่วยโรคปริทันต์ กลุ่มทดลอง ในแต่ละช่วงเวลา (ต่อ)

Appendix A : The clinical parameters of periodontal patients in test group at various intervals (cont.)

ตัวอย่างที่	อายุ	เพศ	ฟัน	ด้าน	Overall PI 0	PI 0	Overall PI 3	PI 3	Overall PI 6	PI 6	PD 0	BOP 0	RE 0	CAL 0	PD 3	BOP 3	RE 3	CAL 3	PD 6	BOP 6	RE 6	CAL 6
26	60	ช	47	Mid Li	1	1	0	0	0	0	6	1	2	8	6	1	2	8	6	0	2	8
27	53	ญ	16	M Li	0	0	0	0	0	0	8	1	1	9	6	1	1	7	6	0	1	7
29	56	ญ	14	M B	0	0	0	0	0	0	8	1	1	9	6	1	0	6	5	0	1	6
31	56	ญ	27	D Li	0	0	0	0	0	0	6	1	1	7	5	1	1	6	4	0	1	5
37	49	ช	46	Mid Li	1	1	0	0	0	0	7	1	3	10	6	1	3	9	7	1	2	9
38	45	ญ	24	D Li	0	0	0	0	0.25	1	6	1	0	6	6	1	0	6	6	0	0	6
40	54	ช	22	M B	0	0	0	0	0	0	6	1	3	9	5	1	3	8	5	0	3	8
41	54	ช	34	M Li	1	1	0	0	0.5	1	8	1	1	9	6	1	1	7	6	0	1	7
46	57	ญ	13	D B	0	0	0	0	0	0	6	1	0	6	4	1	1	5	5	0	1	6
52	56	ญ	16	D Li	0	0	0	0	0	0	8	1	2	10	7	1	2	9	5	0	2	7

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก : แสดงค่าที่ใช้วัดทางคลินิกของผู้ป่วยโรคปริทันต์ กลุ่มควบคุม ในแต่ละช่วงเวลา

Appendix A : The clinical parameters of periodontal patients in control group at various intervals

ตัวอย่างที่	อายุ	เพศ	ฟัน	ด้าน	Overall PI 0	PI 0	Overall PI 3	PI 3	Overall PI 6	PI 6	PD 0	BOP 0	RE 0	CAL 0	PD 3	BOP 3	RE 3	CAL 3	PD 6	BOP 6	RE 6	CAL 6
7	68	ช	14	M Li	0	0	0.5	1	0	0	7	1	1	8	6	1	0	6	6	0	1	7
8	68	ช	16	M Li	0	0	0.5	1	0	0	7	1	2	9	6	1	3	9	6	1	2	8
10	54	ช	17	D Li	1	1	0	0	0	0	7	1	2	9	7	1	2	9	6	1	1	7
17	37	ญ	23	D B	1	1	0	0	0	0	6	1	1	7	6	0	1	7	5	0	1	6
20	43	ญ	36	D B	1	1	0.5	1	1	1	6	1	1	7	6	1	1	7	6	1	1	7
25	60	ช	27	D Li	1	1	0	0	0.75	1	6	1	0	6	5	1	1	6	6	1	1	7
30	56	ญ	17	D Li	0	0	0	0	0.5	1	8	1	0	8	8	1	0	8	9	1	0	9
32	43	ญ	27	M Li	1	1	0.5	1	0	0	6	1	2	8	5	1	2	7	5	0	2	7
34	59	ญ	36	D B	1	1	0	0	0	0	7	1	1	8	6	1	1	7	7	0	1	8
36	49	ช	36	Mid B	1	1	0	0	0.25	1	8	1	2	10	7	1	2	9	7	0	2	9
39	54	ช	16	D B	1	1	0	0	1	1	7	1	3	10	7	1	2	9	7	1	2	9

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก : แสดงค่าที่ใช้วัดทางคลินิกของผู้ป่วยโรคปริทันต์ กลุ่มควบคุม ในแต่ละช่วงเวลา (ต่อ)

Appendix A : The clinical parameters of periodontal patients in control group at various intervals (cont.)

ตัวอย่างที่	อายุ	เพศ	ฟัน	ด้าน	Overall PI 0	PI 0	Overall PI 3	PI 3	Overall PI 6	PI 6	PD 0	BOP 0	RE 0	CAL 0	PD 3	BOP 3	RE 3	CAL 3	PD 6	BOP 6	RE 6	CAL 6
42	68	ช	12	D B	1	1	0	0	0.25	0	6	1	1	7	4	0	2	6	5	0	2	7
44	68	ช	47	M B	1	1	0	0	0.25	0	6	1	2	8	5	1	2	7	5	1	2	7
45	58	ช	37	M B	1	1	0	0	0	0	8	1	0	8	7	1	0	7	7	0	0	7
48	47	ช	26	M Li	0	0	0	0	0	0	6	1	0	6	6	1	1	7	5	0	1	6
50	37	ช	16	M Li	1	1	0.5	0	1	1	8	1	1	9	8	1	0	8	8	1	1	9

ช = ชาย, ญ = หญิง

M = Mesial, D = Distal, B = Buccal, Li = Lingual, Mid = Middle of

Overall PI 0 = Mean Overall plaque index at Month 0, Overall PI 3 = Mean Overall plaque index at Month 3, Overall PI 6 = Mean Overall plaque index at Month 6

PI 0 = Mean Individual plaque index at Month 0, PI 3 = Mean Individual plaque index at Month 3, PI 6 = Mean Individual plaque index at Month 6

PD 0 = Periodontal pocket depth at Month 0, PD 3 = Periodontal pocket depth at Month 3, PD 6 = Periodontal pocket depth at Month 6

BOP 0 = Bleeding on probing at Month 0, BOP 3 = Bleeding on probing at Month 3, BOP 6 = Bleeding on probing at Month 6

RE 0 = Gingival recession at Month 0, RE 3 = Gingival recession at Month 3, RE 6 = Gingival recession at Month 6

CAL 0 = Clinical attachment level at Month 0, CAL 3 = Clinical attachment level at Month 3, CAL 6 = Clinical attachment level at Month 6

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข : แสดงผลการทดสอบทางสถิติ ด้วยวิธี Mann-Whitney U-test เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มการรักษาทั้ง 2 กลุ่ม

Appendix B : The Statistical output by Mann-Whitney U-test when compared between groups

Clinical Parameters	P-value	Significant
Overall PI (Month 0)	0.01	Sig.
Individual PI (Month 0)	0.02	Sig.
PD (Month 0)	0.24	NS
RE (Month 0)	0.66	NS
CAL (Month 0)	0.20	NS
Overall PI (Month 3)	0.02	Sig.
Individual PI (Month 3)	0.02	Sig.
PD (Month 3)	0.86	NS
RE (Month 3)	0.51	NS
CAL (Month 3)	0.65	NS
Overall PI (Month 6)	0.04	Sig.
Individual PI (Month 6)	0.13	NS
PD (Month 6)	0.40	NS
RE (Month 6)	0.35	NS
CAL (Month 6)	0.92	NS

ภาคผนวก ข : แสดงผลการทดสอบทางสถิติ ด้วยวิธี Mann-Whitney U-test เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มการรักษาทั้ง 2 กลุ่ม (ต่อ)

Appendix B : The Statistical output by Mann-Whitney U-test when compared between groups (cont.)

Clinical Parameters	P-value	Significant
Δ PD Month 0-3	0.14	NS
Δ PD Month 0-6	0.03	Sig.
Δ PD Month 3-6	0.32	NS
Δ RE Month 0-3	1.00	NS
Δ RE Month 0-6	0.80	NS
Δ RE Month 3-6	0.77	NS
Δ CAL Month 0-3	0.25	NS
Δ CAL Month 0-6	0.09	NS
Δ CAL Month 3-6	0.29	NS

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข : แสดงผลการทดสอบทางสถิติ ด้วยวิธี Chi-Square test เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มการรักษาทั้ง 2 กลุ่ม

Appendix B : The Statistical output by Chi-Square test when compared between groups

Clinical Parameters	Asymp. Sig.	Significant
BOP (Month 0)	-	NS
BOP (Month 3)	0.10	NS
BOP (Month 6)	0.12	NS
Δ BOP Month 0-3	0.10	NS
Δ BOP Month 0-6	0.12	NS
Δ BOP Month 3-6	0.02	Sig.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข : แสดงผลการทดสอบทางสถิติ ด้วยวิธี Wilcoxon Signed Ranks test เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างก่อนและหลังการรักษา ภายในกลุ่มเดียวกัน

Appendix B : The Statistical output by Wilcoxon Signed Ranks test when compared between before and after treatment in each group

Clinical Parameters	M		P	
	P-value	Significant	P-value	Significant
Overall PI (Month 0 vs 3)	0.05	NS	0.23	NS
Individual PI (Month 0 vs 3)	0.01	Sig.	0.02	Sig.
BOP (Month 0 vs 3)	1.00	NS	0.16	NS
PD (Month 0 vs 3)	0.001	Sig.	0.004	Sig.
RE (Month 0 vs 3)	0.53	NS	0.71	NS
CAL (Month 0 vs 3)	0.01	Sig.	0.01	Sig.
Overall PI (Month 0 vs 6)	0.72	NS	0.96	NS
Individual PI (Month 0 vs 6)	0.16	NS	0.03	Sig.
BOP (Month 0 vs 6)	0.00	Sig.	0.01	Sig.
PD (Month 0 vs 6)	0.001	Sig.	0.01	Sig.
RE (Month 0 vs 6)	0.26	NS	0.66	NS
CAL (Month 0 vs 6)	0.004	Sig.	0.03	Sig.

ภาคผนวก ข : แสดงผลการทดสอบทางสถิติ ด้วยวิธี Wilcoxon Signed Ranks test เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างก่อนและหลังการรักษา ภายในกลุ่มเดียวกัน (ต่อ)

Appendix B : The Statistical output by Wilcoxon Signed Ranks test when compared between before and after treatment in each group (cont.)

Clinical Parameters	M		P	
	P-value	Significant	P-value	Significant
Overall PI (Month 3 vs 6)	0.01	Sig.	0.01	Sig.
Individual PI (Month 3 vs 6)	0.08	NS	0.48	NS
BOP (Month 3 vs 6)	0.00	Sig.	0.01	Sig.
PD (Month 3 vs 6)	0.22	NS	0.71	NS
RE (Month 3 vs 6)	0.66	NS	1.00	NS
CAL (Month 3 vs 6)	0.25	NS	0.78	NS

Sig. = Significant

NS = not significant

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ค : ความลึกของร่องลึกปริทันต์ ในการปรับมาตรฐานการตรวจวัดค่าทางคลินิก

Appendix C : Probing pocket depth of calibration

Patient	A		B		C		D		E	
Probing	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2
1	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2
2	4	4	2	2	2	2	1	2	2	2
3	5	4	3	3	3	3	3	3	2	2
4	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2
5	3	2	2	2	2	2	1	2	2	2
6	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2
7	3	3	3	3	3	2	3	3	12	12
8	2	2	2	2	1	1	2	4	9	9
9	3	3	2	3	2	2	3	3	3	3
10	3	3	5	5	3	3	3	3	3	2
11	2	2	5	5	3	2	1	1	1	1
12	3	3	3	3	4	4	3	3	2	2
13	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2
14	2	2	6	5	4	4	2	2	2	2
15	3	3	4	4	4	4	3	3	2	2
16	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2
17	2	2	6	5	3	3	3	3	2	2
18	3	3	3	3	4	4	4	4	3	3
19	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
20	2	3	2	2	3	3	3	3	2	2
21	3	3	3	3	3	3	5	5	2	2
22	3	3	3	3	9	9	4	4	2	2
23	2	2	3	2	5	4	3	3	2	2
24	3	3	3	3	3	3	6	5	3	3
25	3	3	2	3	3	3	3	3	2	2
26	2	2	2	2	2	2	3	2	3	3
27	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
28	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
29	2	2	2	2	3	3	2	2	3	3
30	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3
31	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
32	2	2	2	2	2	3	2	2	2	2
33	2	2	3	3	3	3	3	3	2	3
34	3	3	4	4	3	3	3	3	2	2
35	3	3	2	2	3	3	2	2	1	1
36	3	3	5	5	4	5	3	3	2	2
37	3	3	3	3	5	5	3	3	2	2
38	3	2	2	2	3	3	2	2	1	1
39	3	3	4	4	4	5	3	3	2	2
40	3	3	4	4	4	3	3	3	2	2
41	3	2	4	4	2	3	1	1	1	1
42	3	3	4	4	3	3	2	2	2	2
43	2	2	4	4	3	3	3	3	2	2
44	2	2	4	4	3	3	3	3	2	2
45	2	2	4	4	3	3	4	3	2	2
46	2	2	4	5	4	4	3	3	2	2

ภาคผนวก ค : ความลึกของร่องลึกปริทันต์ ในการปรับมาตรฐานการตรวจวัดค่าทางคลินิก (ต่อ)

Appendix C : Probing pocket depth of calibration (cont.)

Patient	A		B		C		D		E	
Probing	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2
47	2	2	2	2	3	3	4	3	2	2
48	2	2	3	3	3	3	4	4	2	2
49	2	2	3	3	3	3	3	3	3	2
50	2	2	2	3	1	2	3	3	2	2
51	2	2	4	4	3	3	4	3	2	2
52	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3
53	3	3	3	2	1	2	3	3	2	2
54	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3
55	2	3	2	3	3	3	9	9	3	3
56	2	3	1	2	2	2	5	5	2	2
57	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
58	2	3	3	3	3	3	3	3	2	2
59	3	3	2	2	1	2	2	2	2	2
60	3	3	2	2	3	3	3	3	2	2
61	3	3	2	2	3	3	3	3	2	2
62	3	3	2	2	2	2	3	3	2	2
63	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
64	2	3	12	12	4	4	3	3	2	2
65	2	2	9	9	4	4	2	2	1	1
66	3	3	3	3	4	4	3	3	3	3
67	2	3	2	3	5	4	3	3	2	2
68	2	2	2	2	4	4	3	3	1	1
69	3	3	3	3	3	3	4	4	2	2
70	2	2	2	2	4	3	5	5	2	2
71	2	2	1	2	3	3	3	3	1	1
72	3	3	2	2	5	6	4	4	2	2
73	3	3	2	2	3	3	4	3	2	2
74	2	2	2	2	4	4	2	2	2	1
75	3	3	4	3	3	3	3	3	2	2
76	3	3	3	3	4	3	3	3	3	3
77	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2
78	3	3	2	3	4	3	3	3	3	3
79	4	4	3	3	3	3	4	3	3	3
80	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3
81	4	4	3	3	3	3	3	3	4	4
82	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
83	2	2	3	3	1	2	1	2	3	3
84	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4
85	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
86	3	2	2	2	1	2	1	2	3	3
87	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3
88	3	3	3	3	3	3	3	3	12	12
89	2	2	3	2	1	1	2	2	2	2
90	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
91	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3
92	2	2	1	1	3	2	1	1	3	3

ภาคผนวก ค : ความลึกของร่องลึกปริทันต์ ในการปรับมาตรฐานการตรวจวัดค่าทางคลินิก (ต่อ)

Appendix C : Probing pocket depth of calibration (cont.)

Patient	A		B		C		D		E	
Probing	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2
93	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
94	4	3	3	3	2	3	3	3	3	3
95	3	3	1	1	1	2	2	3	2	2
96	4	4	3	3	2	3	3	3	3	3
97	3	3	3	3	3	3	4	4	3	3
98	3	3	2	2	2	2	4	4	3	3
99	4	4	3	3	2	2	4	4	3	3
100	3	3	3	3	2	2	5	5	4	4
101	2	2	1	2	2	2	4	4	3	3
102	3	3	3	3	3	3	3	3	5	5
103	2	3	3	3	12	12	4	4	3	3
104	2	2	2	2	9	9	3	3	3	3
105	3	3	3	3	3	4	5	5	5	5
106	3	3	3	3	2	2	3	3	3	4
107	2	2	3	2	2	2	4	5	3	3
108	3	3	4	3	3	3	3	3	4	3
109	2	2	3	3	2	2	4	4	3	3
110	1	1	3	3	1	2	3	3	3	3
111	1	1	5	5	2	2	4	4	3	3
112	3	3	4	3	2	2	3	3	4	4
113	2	2	3	3	2	2	2	2	3	3
114	3	2	6	5	4	4	3	3	3	3
115	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2
116	2	2	3	2	2	2	1	2	2	2
117	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3
118	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
119	2	2	2	2	2	2	1	1	2	2
120	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2
121					3	3	3	3	2	2
122					3	3	2	2	2	2
123					3	3	3	3	2	2
124					3	3	2	2	2	2
125					2	3	2	2	2	2
126					3	3	3	3	2	2
127					3	3	3	3	3	3
128					3	3	2	2	2	2
129					3	3	3	3	3	3
130					2	2	2	2	3	3
131					2	2	2	2	3	4
132					2	2	2	2	3	3
133									3	3
134									3	3
135									3	3
136									3	3
137									4	4
138									3	3

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

เรืออากาศโท พาคินทร์ วาทิน เกิดเมื่อวันที่ 17 ตุลาคม พ.ศ. 2522 ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาทันตแพทยศาสตรบัณฑิต จากคณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2545 และรับราชการเป็นทันตแพทย์ประจำโรงพยาบาลกองบิน 41 จังหวัดเชียงใหม่ ได้เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาปริทันตศาสตร์ ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2549 ปัจจุบันรับราชการในตำแหน่งทันตแพทย์ประจำ กรมแพทย์ทหารอากาศ กองบัญชาการสนุบสนุนทหารอากาศ กองทัพอากาศ

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย