



การรักษาโรคปริทันต์อักเสบแบบเรื้อรังด้วยการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันร่วมกับการให้ยาเมโทรนิดาโซลเจล : การศึกษานำร่อง

พาคินทร์ วาทิน ท.บ.¹

นवलฉวี หงษ์ประสงค์ ท.บ., M.D.S., อ.ท. (ปริทันตวิทยา)²

กิตติ ต. รุ่งเรือง ท.บ., Ph.D.³

จินตกร คุ้มณนสุชาติ ท.บ., วท.ม. (จุลชีววิทยา)³

กาญจน์พิมล ฤทธิเดช ภ.บ., Ph.D.⁴

¹ นิสิตบัณฑิตศึกษา ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

² ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

³ ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

⁴ ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาผลของยาเมโทรนิดาโซลเจล ความเข้มข้นร้อยละ 2 ที่ผลิตขึ้นในประเทศไทย เมื่อให้ร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ในการรักษาผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบแบบเรื้อรัง

วัสดุและวิธีการ คัดเลือกผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบแบบเรื้อรังจากคลินิกปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จำนวน 26 คน ที่มีฟันที่มีร่องลึกปริทันต์ 6-8 มิลลิเมตร และไม่มีโรคทางระบบไม่ได้รับยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย และยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่กลุ่มสเตียรอยด์ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา และได้รับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบในขั้นแรกโดยการขูดหินน้ำลาย เกลารากฟันและสอนวิธีดูแลสุขภาพช่องปากมาแล้ว แบ่งกลุ่มฟันตัวอย่างด้วยการสุ่มแบบง่าย ได้แก่ กลุ่มทดลอง (ขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันร่วมกับการให้ยาเมโทรนิดาโซลเจล) และกลุ่มควบคุม (ขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันร่วมกับการให้ยาหลอก) ทั้งสองกลุ่มจะได้รับการใส่ยาวันเว้นวัน รวม 3 ครั้ง และวัดค่าทางคลินิก ได้แก่ ดัชนีอาการเลือดออก ความลึกของร่องลึกปริทันต์ ระยะเหงือกกร่น และระดับการยึดทางคลินิก ที่ระยะเวลาก่อนให้การรักษา และหลังการรักษาในเดือนที่ 3 และ 6 ที่ตำแหน่งลึกที่สุดของซี่ฟัน โดยใช้ขึ้นปิดบนด้านบดเคี้ยวเป็นตัวกำหนดตำแหน่งอ้างอิง วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ การทดสอบยูของแมนวิทนีย์ การทดสอบไคสแควร์ และการทดสอบของวิลคอกซัน ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95

ผลการศึกษา ลักษณะทางคลินิกของทั้งสองกลุ่มการรักษาดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ระยะเวลาหลังการรักษา 6 เดือน ความลึกของร่องลึกปริทันต์เฉลี่ยลดลง 1.30 มิลลิเมตร และระดับการยึดทางคลินิกเพิ่มขึ้นถึง 1.10 มิลลิเมตรในกลุ่มทดลอง ขณะที่ในกลุ่มควบคุมมีค่าเป็น 0.56 มิลลิเมตร และ 0.50 มิลลิเมตร ตามลำดับ และพบว่าในกลุ่มทดลอง ค่าความลึกของร่องลึกปริทันต์ที่ลดลงในระหว่าง 0 ถึง 6 เดือน และค่าดัชนีอาการเลือดออกที่ลดลงในระหว่าง 3 ถึง 6 เดือน มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป จากผลการศึกษาข้างต้นนี้ แสดงให้เห็นว่าการให้ยาเมโทรนิดาโซลเจล ความเข้มข้นร้อยละ 2 ร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ให้ผลดีในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบแบบเรื้อรัง แต่ก็ยังต้องมีการศึกษาและพัฒนาต่อยุทธวิธีให้มีประสิทธิภาพมากขึ้นต่อไป

(ว ทนต จุฬาฯ 2552;32:133-42)

คำสำคัญ เมโทรนิดาโซลเจล; ยาปฏิชีวนะเฉพาะที่; โรคปริทันต์อักเสบแบบเรื้อรัง

บทนำ

โรคปริทันต์อักเสบ (Periodontitis) เป็นโรคติดเชื้อที่มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ และการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ซึ่งทำให้เกิดการทำลายอวัยวะปริทันต์ โดยมีการแสดงลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างกันตามระดับความรุนแรงของโรค เช่น การเพิ่มขึ้นของร่องลึกปริทันต์ การสูญเสียการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ การละลายตัวของกระดูกเบ้าฟัน มีหลายสาเหตุที่มีผลต่อโรค แต่สาเหตุหลักที่สำคัญที่สุด คือ เชื้อแบคทีเรียบางชนิดที่อาศัยอยู่ในแผ่นคราบจุลินทรีย์ที่สะสมอยู่บนผิวฟัน ซึ่งในปัจจุบันยอมรับกันว่าเป็นเชื้อแบคทีเรียกลุ่มที่ไม่ต้องการอากาศแอมลอบ (gram negative anaerobic bacteria) และเชื้อแบคทีเรียกลุ่มที่ต้องการอากาศเล็กน้อย (facultative anaerobic bacteria) ได้แก่ เชื้อพอร์ไฟโรโมนาส จิงจิวัลิส (*Porphyromonas gingivalis*) เชื้อพรีโวเทลลา อินเตอร์มีเดีย (*Prevotella intermedia*) เชื้อแทนเนอร์เรลล่า ฟอริไซเทีย (*Tannerella forsythia*) เดิมชื่อ แบกทีเรียดีส ฟอริไซทัส (*Bacteriodes forsythus*) เชื้อแอกกริเกรติแบคเตอร์ แอกติโนมายซีเทมคอมมิแทนส์ (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) เดิมชื่อ แอกทิโนบาซิลลัส แอกติโนมายซีเทมคอมมิแทนส์ (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*) เชื้อฟิวโซแบคทีเรียม นิวคลีเอตัม (*Fusobacterium nucleatum*) เป็นต้น¹

การทำลายอวัยวะปริทันต์ที่มีสาเหตุจากเชื้อแบคทีเรียเหล่านี้เกิดได้ 2 ทาง ทางตรง คือ ผลผลิตของเชื้อ เช่น เอนไซม์ (enzyme) ท็อกซิน (toxin) และ เมตาโบไลต์ (metabolite) เป็นต้น และทางอ้อม คือ จากการที่เชื้อแบคทีเรียไปเหนี่ยวนำให้เกิดปฏิกิริยาของร่างกายในการทำลายอวัยวะปริทันต์

เช่น การหลั่งสารอักเสบต่างๆ ซึ่งจะไปทำให้เกิดการละลายตัวของกระดูก เป็นต้น นอกจากนี้ ยังพบว่าเชื้อบางชนิดสามารถแทรกตัวเข้าไปในเซลล์ของเยื่อบุผิวร่องเหงือก (epithelial cells) และเนื้อเยื่อยึดต่อของเหงือก (gingival connective tissue) ได้อีกด้วย เช่น เชื้อพอร์ไฟโรโมนาส จิงจิวัลิส² และเชื้อแอกกริเกรติแบคเตอร์ แอกติโนมายซีเทมคอมมิแทนส์³ ดังนั้นในบางครั้ง การรักษาโรคปริทันต์อักเสบโดยการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน อาจไม่สามารถกำจัดเชื้อบางส่วนออกไปได้หมด จึงมีการนำยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ต่อต้านเชื้อแบคทีเรียที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคปริทันต์อักเสบมาใช้เสริมการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน หรือในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อจำกัดในการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัด เช่น ผู้ป่วยมีโรคทางระบบที่ไม่สามารถเข้ารับการผ่าตัดได้ เช่น โรคหัวใจ โรคความดันโลหิตสูง หรือผู้ป่วยที่ไม่พร้อมที่จะเข้ารับการผ่าตัด ผู้ป่วยสูงอายุ หรือผู้ป่วยที่มีปัญหาทางจิตใจ ก็อาจเลือกใช้วิธีการรักษาโดยไม่ใช้วิธีทางศัลยกรรมปริทันต์ (non-surgical approach) ร่วมกับการใช้ยาปฏิชีวนะเสริมการรักษาด้วยวิธีขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ปัจจุบันรูปแบบของการให้ยามีอยู่ 2 รูปแบบ คือ การให้ยาทางระบบ (systemic administration) และการให้ยาแบบเฉพาะที่ (local administration) ข้อดีของการให้ยาทางระบบ คือ ยาสามารถออกฤทธิ์ต่อต้านเชื้อแบคทีเรียที่แทรกตัวเข้าไปในเนื้อเยื่อยึดต่อได้ดี แต่จำเป็นต้องให้ยาในปริมาณมากและในระยะเวลาที่นานพอ เพื่อให้ยามีระดับความเข้มข้นในร่องลึกปริทันต์สูงพอที่จะมีฤทธิ์ทำลายเชื้อแบคทีเรียในร่องลึกปริทันต์ได้⁴ อย่างไรก็ตาม ยาปฏิชีวนะกลุ่มที่ออกฤทธิ์กว้าง (broad spectrum antibiotics) อาจจะมีความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์ของยา⁵ เนื่องจากต้องให้ยาติดต่อกัน

เป็นระยะเวลาสั้น เช่น เกิดภาวะดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียได้⁶ รวมทั้งเกิดการเปลี่ยนแปลงของเชื้อแบคทีเรียปกติที่พบเป็นประจำในช่องปากด้วย⁷ ในขณะที่การให้ยาแบบเฉพาะที่สามารถรักษาระดับความเข้มข้นของยาในร่องลึกปริทันต์ให้สูงพอที่จะสามารถออกฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียได้ โดยที่ไม่จำเป็นต้องให้ยาในปริมาณมากเหมือนการให้ยาทางระบบ จึงลดโอกาสเสี่ยงต่อการดื้อยาของเชื้อ และลดอาการไม่พึงประสงค์ของยาที่อาจเกิดขึ้นได้อีกด้วย⁸ การให้ยาในรูปแบบเฉพาะที่ โดยใส่ยาในร่องลึกปริทันต์ ซึ่งองค์ประกอบของยาอาศัยสารตัวนำ (carrier) และค่อยๆ ปล่อยยาออกมาตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่มีอยู่ในท้องตลาด ได้แก่ เตตราไซคลิน ไฟเบอร์ (tetracycline fiber) คลอเฮกซิดีน ชิพ (chlorhexidine chip) ด็อกซีไซคลิน พอลิเมอร์ (doxycycline polymer) มีน็อกซีคลิน ออยท์เมนต์ (minocycline ointment) และ เมโทรนิดาโซล เจล (metronidazole gel) เป็นต้น⁹

เมโทรนิดาโซล เป็นยาปฏิชีวนะตัวหนึ่งที่ถูกนำมาใช้ร่วมกับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ โดยเป็นสารประกอบอนุพันธ์ของ ไนโตรอิมิดาโซล (Nitroimidazole) ด้วยการเอากลุ่มไนโตร (Nitro) ออกจากโครงสร้างโมเลกุล โดยยาเมโทรนิดาโซล จะมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal) ด้วยวิธีการรบกวนการสังเคราะห์ดีเอ็นเอ (DNA) ของเชื้อแบคทีเรียกลุ่มที่ไม่ต้องการอากาศ เช่น เชื้อพอร์ไฟโรโมนัส จิงจิวัลิส เชื้อพรีโวเทลลา อินเตอร์มีเดีย¹⁰ ส่วนเชื้อที่ดื้อต่อยานี้ ได้แก่ เชื้อแอโรบิกแบคทีเรีย แอคติโนมัยซีเทม คอมีแทนส์ และเชื้อกลุ่มที่ต้องการอากาศ (aerobic bacterias)¹¹ ยาจะถูกดูดซึมได้ดีทางระบบทางเดินอาหาร และกระจายตัวได้ดีในเนื้อเยื่อและของเหลวทุกชนิดของร่างกาย เช่น น้ำลาย น้ำเหลืองเหงือก (gingival crevicular fluid) ยาส่วนใหญ่จะถูกขับออกทางไตในรูปแบบเดิม ในช่วงแรก ยาเมโทรนิดาโซล ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อที่ช่องคลอด (vaginal trichomoniasis) และโรคเหงือกอักเสบเนื้อตายเฉียบพลัน (acute necrotizing ulcerative gingivitis) ต่อมาจึงมีการนำมาใช้ร่วมกับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ เนื่องจากยาสามารถออกฤทธิ์ได้ดีกับเชื้อแบคทีเรียกลุ่มที่ไม่ต้องการอากาศ ซึ่งยาเมโทรนิดาโซลนี้ สามารถนำมาใช้ได้ทั้งในรูปแบบการให้ยาทางระบบ และรูปแบบการใช้เฉพาะที่ แต่เนื่องจากการให้ยาเมโทรนิดาโซลทางระบบ อาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงได้ เช่น ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย ดังนั้น เมื่อจะให้ยาเมโทรนิดาโซล เพื่อรักษาโรคปริทันต์อักเสบ จึงมักให้ยาในรูปแบบเฉพาะที่

ยาเมโทรนิดาโซลในรูปแบบเฉพาะที่ มีการเตรียมออกมาในสารตัวนำหลายรูปแบบ เช่น เจล คอลลาเจน (collagen) ไดอะลิสซิสทิวบิง (dialysis tubing) ซิงค์ออกไซด์ยูจีนอลเพสต์ (Zinc oxide-eugenol paste) แผ่นฟิล์มเอทิลเซลลูโลสอะคริลิก สตรีป (acrylic strip) โดยรูปแบบที่นิยมใช้ คือ แบบที่เป็นลักษณะเจล ที่มีอยู่ในท้องตลาด คือ ยาเมโทรนิดาโซลในเจล ความเข้มข้นร้อยละ 25 มีชื่อทางการค้าว่า อีไลซอล (Elyzol[®]) บรรจุอยู่ในกระบอกฉีดยาที่มีเข็มปลายตัด เพื่อใช้ฉีดเข้าไปในร่องลึกปริทันต์ได้โดยตรง¹² Klinge และคณะ (1992) ได้นำยาดังกล่าวมารักษาโรคปริทันต์อักเสบ โดยฉีดยาลงไปร่องลึกปริทันต์ ยาตัวนี้แนะนำให้ใช้ 1 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 2 สัปดาห์¹³ โดยยาจะสามารถรักษาระดับความเข้มข้นได้ 24-36 ชั่วโมงในร่องลึกปริทันต์หลังจากใส่ยา¹² ซึ่งมีการศึกษาเปรียบเทียบผลของการใช้ยานี้ร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน กับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียว พบว่า กลุ่มที่ใช้ยาร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ให้ผลในการลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ และอาการเลือดออกได้ดีกว่ากลุ่มที่ขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁴ ถึงแม้อีไลซอลจะให้ผลทางคลินิกได้ดีเมื่อใช้เสริมกับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบโดยการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน แต่อีไลซอลหรือยาที่เทียบเท่าไม่มีขายในประเทศไทย

ทางคณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จึงร่วมกับคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในการที่จะพัฒนายาเมโทรนิดาโซลเจล มาใช้ในคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ออกแบบและพัฒนาสารตัวนำ ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของยา ให้อยู่ในรูปแบบโซลิดลิพิดนาโนพาร์ติเคิล (solid lipid nanoparticles)^{15,16} ซึ่งเป็นอนุภาคของแข็งโมเลกุลขนาดเล็ก ขนาด 1-1000 นาโนเมตร ใช้ไขมันแข็งเป็นตัวเก็บกักสาร และที่สำคัญโซลิดลิพิดนาโนพาร์ติเคิลยังเป็นเทอร์โมรีเวอร์ซิเบิลเจล (thermoreversible gel) ที่มีคุณสมบัติแข็งตัวได้เมื่อถูกความร้อน (thermosetting) ดังนั้นจึงมีสถานะเป็นของเหลวที่อุณหภูมิ 25-35 องศาเซลเซียส (อุณหภูมิห้อง) และแข็งตัวที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส (อุณหภูมิร่างกาย) เพื่อให้คงรูปอยู่ในอวัยวะเป้าหมาย จึงมีประโยชน์ในการปล่อยสารที่เป็นองค์ประกอบออกมาที่ละน้อยในระยะเวลาที่นานพอ^{17,18}

ทางคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สามารถพัฒนายาเมโทรนิดาโซลเจล และผ่านการทดสอบประสิทธิภาพของยาในห้องปฏิบัติการ พบว่า ยาที่มีความเข้มข้นร้อยละ 1.5 สามารถฆ่าเชื้อพอรีโฟโรโมแนส จึงจิวาลิสได้ และสามารถปลดปล่อยยาออกมาได้ดีถึงระดับค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่คงฤทธิ์ฆ่าเชื้อ (MIC) ใน 24 ชั่วโมง¹⁹ ต่อมาได้พัฒนาสารตัวนำให้มีการปลดปล่อยยาด้านขึ้น และมีความเข้มข้นของตัวยาเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 2 ซึ่งยาเมโทรนิดาโซลเจลความเข้มข้นร้อยละ 2 นี้ ได้ผ่านการทดสอบและได้ผลเป็นที่ยอมรับในห้องปฏิบัติการแล้ว ดังนั้นจึงได้นำยาตัวนี้มาทดสอบประสิทธิภาพในทางคลินิกต่อ

การศึกษานี้ จึงมีวัตถุประสงค์ศึกษาผลของยาเมโทรนิดาโซลเจล ความเข้มข้นร้อยละ 2 ในสารตัวนำโซลิดลิปดนาโนพาร์ติเคิล ที่ผลิตขึ้นในประเทศไทย เมื่อนำมาใช้เสริมการซูดหินน้ำลายและเกลารากฟันในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบแบบเรื้อรังกลุ่มหนึ่ง โดยดูผลการเปลี่ยนแปลงของค่าที่ใช้วัดทางคลินิก ได้แก่ ดัชนีอาการเลือดออก (bleeding on probing) ความลึกของร่องลึกปริทันต์ (probing pocket depth) ระยะเหงือกกร่น (gingival recession) และระดับการยึดทางคลินิก (clinical attachment level) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งใช้ยาหลอกเป็นสารตัวนำที่ไม่มีตัวยาเมโทรนิดาโซล และจากผลการศึกษานี้ จะเป็นแนวทางในการพัฒนายาเมโทรนิดาโซลเจล เพื่อนำมาใช้ร่วมกับการรักษาผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ ซึ่งถือได้ว่าเป็นนวัตกรรมในการผลิตยาสำหรับทางทันตกรรมในประเทศไทย

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการทำวิจัยในมนุษย์ทางคลินิก ซึ่งได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมในการทำวิจัยในมนุษย์ของคณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยเป็นการวิจัยทางคลินิก ในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบแบบเรื้อรังที่มาเข้ารับการรักษาที่คลินิกปริทันต์ คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จำนวน 34 คน ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในการรักษาขั้นประคับประคอง (Maintenance phase) ที่ได้รับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบในขั้นแรกมาแล้ว ไม่ต่ำกว่า 3 เดือน

เกณฑ์การเลือกอาสาสมัคร

ผู้ป่วยต้องมีฟันที่มีร่องลึกปริทันต์เหลือหลังจากการรักษาในขั้นแรก เท่ากับ 6 ถึง 8 มิลลิเมตร และฟันตัวอย่างต้องเป็นฟันที่มีชีวิต ไม่มีการติดเชื้อในคลองรากฟัน ไม่มีพยาธิสภาพที่ปลายราก และมีค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์²⁰ เท่ากับ 0 หรือ 1 ในทุกด้านของซี่ฟัน และค่าดัชนีคราบจุลินทรีย์เฉลี่ยทั่วทั้งปาก จะต้องมีความต่ำกว่า 2 ผู้ป่วยต้องไม่มีโรคทางระบบที่อาจส่งผลต่อสภาวะโรคปริทันต์อักเสบ หรือทำให้โรคปริทันต์รุนแรงขึ้น ไม่อยู่ในภาวะขาดอาหาร ภาวะติดแอลกอฮอล์ ภาวะติดยาเสพติด ไม่สูบบุหรี่ ไม่อยู่ในระหว่างตั้งครรภ์ ไม่อยู่ในระยะให้นมบุตรหรือรับประทานยาคุมกำเนิด ไม่มีประวัติติดเชื้อราในช่องปาก ไม่ได้รับประทานยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย ไม่รับประทานยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่กลุ่มสเตียรอยด์ (Non-steroidal Anti-inflammatory Drug: NSAID) ไม่รับประทานยาต้านมะเร็งในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา และไม่มีประวัติแพ้ยาเมโทรนิดาโซล โดยถ้าผู้ป่วยคนใดมีคุณสมบัติไม่ตรงกับข้อกำหนด ในระหว่างการศึกษาก็จะถูกคัดออกจากการศึกษา

วิธีการวิจัย

ฟันตัวอย่างถูกแบ่งด้วยวิธีการสุ่มแบบง่าย โดยเจ้าหน้าที่ที่ไม่ใช่ผู้วิจัย ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มทดลอง (ได้รับการซูดหินน้ำลายและเกลารากฟันร่วมกับยาเมโทรนิดาโซล ร้อยละ 2 ในเจลเบส) จำนวน 28 ซี่ และกลุ่มควบคุม (ได้รับการซูดหินน้ำลายและเกลารากฟันร่วมกับเจลเบสที่ไม่มีตัวยา) จำนวน 24 ซี่ ทำการวัดค่าทางคลินิกที่ตำแหน่งอ้างอิงบนชิ้นปิดบนด้านบดเคี้ยวของฟัน (occlusal stent) ก่อนให้การรักษาโดยถือเป็นเดือนที่ 0 แล้วจึงใส่ยาในร่องลึกปริทันต์ ซึ่งถูกจ่ายโดยเจ้าหน้าที่ที่ไม่ใช่ผู้วิจัย ผู้วิจัยจะใส่ยาโดยสอดปลายเข็มลงไปให้ถึงตำแหน่งที่ลึกที่สุดของร่องลึกปริทันต์ แล้วฉีดยาโดยรอบซี่ฟันให้เต็ม และพอดัชนีของขอบเหงือก ใส่ยาวันเว้นวัน รวม 3 ครั้ง โดยห้ามผู้ป่วยบ้วนน้ำ ดื่มน้ำและรับประทานอาหารภายในเวลา 1 ชั่วโมง รวมทั้งห้ามแปรงฟัน แปรงซอกฟัน ใช้ไหมขัดฟันหรือไม้จิ้มฟัน ในพื้นที่ใช้ในการศึกษา ภายในเวลา 8 ชั่วโมงหลังจากการใส่ยาทุกครั้ง

3 เดือน หลังจากใส่ยาครั้งสุดท้าย นัดผู้ป่วยมาเพื่อวัดค่าทางคลินิก บันทึกเป็นผลการรักษาที่ 3 เดือน และขัดฟันให้กับผู้ป่วย รวมทั้งสอนการดูแลอนามัยช่องปากให้กับผู้ป่วย จากนั้นอีก 3 เดือน นัดผู้ป่วยมาอีกครั้ง เพื่อวัดค่าทางคลินิก และบันทึกเป็นผลการรักษาที่ 6 เดือน แล้วขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันให้กับผู้ป่วย ถือเป็นการสิ้นสุดการศึกษา

ค่าวัดทางคลินิกที่ใช้ คือ ดัชนีอาการเลือดออกจากการตรวจร่องลึกปริทันต์²¹ ความลึกของร่องลึกปริทันต์ ระยะเหงือกกร่น และระดับการยึดทางคลินิก นำค่าทางคลินิกที่ได้มาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปเอสพีเอสเอส เวอร์ชัน 11.5 (SPSS, Chicago, IL, USA) โดยใช้สถิตินอนพาราเมตริก (Non-parametric) แบบการทดสอบของวิลคอกซัน (Wilcoxon Signed Ranks test) ทดสอบความแตกต่างระหว่างก่อนและหลังการรักษา ภายในในกลุ่มเดียวกัน ใช้การทดสอบยูของแมนวิทนี (Mann-Whitney U-test) และการทดสอบไคสแควร์ (Chi-Square test) ในการทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มการรักษาทั้ง 2 กลุ่ม ในแต่ละช่วงเวลา

ผลการศึกษา

งานวิจัยนี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบแบบเรื้อรัง จำนวน 34 คน เป็นฟันตัวอย่างทั้งหมด 52 ซี่ หลังจากการติดตามผลการรักษาเป็นเวลา 6 เดือน พบว่า มีผู้ป่วยที่ต้องออกจากการศึกษาจำนวน 8 คน มีสาเหตุจาก 'ไม่สะดวก' ในการเดินทางมาติดตามผล 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 - 68 ปี) โดยมีฟันที่เป็นกลุ่มตัวอย่างที่เหลืออยู่ทั้งหมด 36 ซี่ ซึ่งถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

กลุ่มที่ 1 กลุ่มทดลอง 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 - 65 ปี)

ตารางที่ 1 แสดงค่าทางคลินิกของฟันตัวอย่าง ก่อนให้การรักษา และหลังให้การรักษา 3 และ 6 เดือน

Table 1 The clinical parameters of samples before treatment and after treatment 3 and 6 months.

Clinical Parameters	Test (n = 20)			Control (n = 16)		
	%			%		
	Month 0	Month 3	Month 6	Month 0	Month 3	Month 6
Bleeding on probing	100	100	25 ^{αβ}	100	87.5	50 ^{αβ}
	Mean (mm.) ± SE			Mean (mm.) ± SE		
	Month 0	Month 3	Month 6	Month 0	Month 3	Month 6
Periodontal pocket depth	7.15 ± 0.20	6.10 ± 0.25 ^α	5.85 ± 0.24 ^α	6.81 ± 0.21	6.19 ± 0.28 ^α	6.25 ± 0.30 ^α
Gingival recession	1.35 ± 0.22	1.50 ± 0.22	1.55 ± 0.19	1.19 ± 0.23	1.25 ± 0.23	1.25 ± 0.17
Clinical attachment level	8.50 ± 0.32	7.60 ± 0.34 ^α	7.40 ± 0.30 ^α	8.00 ± 0.30	7.44 ± 0.27 ^α	7.50 ± 0.26 ^α

Mean ± SE = Mean ± standard error

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

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

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

กลุ่มที่ 2 กลุ่มควบคุม จำนวน 16 ซึ่งเป็นพื้นหน้า 2 ที่พื้นหลัง 14 ซึ่งมีด้านที่ใช้ศึกษา เป็นด้านแก้ม 8 ซึ่ง ด้านลิ้นหรือเพดาน 8 ซึ่งเป็นชาย 11 คน หญิง 5 คน มีอายุเฉลี่ย 54.31 ปี (ช่วงอายุ 37 - 68 ปี)

ค่าทางคลินิก ได้แก่ ดัชนีอาการเลือดออก ความลึกของร่องลึกปริทันต์ ระยะเหงือกกร่น และระดับการยึดทางคลินิก ก่อนให้การรักษา และหลังการรักษาในเดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 ของทั้งสองกลุ่ม แสดงในตารางที่ 1 โดยพบว่า ที่ก่อนให้การรักษา ค่าทางคลินิกทั้งสี่ค่า ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างกลุ่มการรักษา ($p>0.05$) และที่หลังการรักษา 6 เดือน พบว่ามีผลการรักษาดีขึ้นทั้งสองกลุ่ม โดยมี ดัชนีอาการเลือดออก และความลึกของร่องลึกปริทันต์ลดลง และระดับการยึดทางคลินิกเพิ่มขึ้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนให้การรักษ ส่วนระยะเหงือกกร่นเพิ่มขึ้นแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนให้การ

รักษา และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มพบว่า ค่าที่ใช้วัดทางคลินิกในเดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 ของทั้งสองกลุ่มการรักษา ทุกๆ ค่า ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$)

ดัชนีอาการเลือดออก

จากค่าดัชนีอาการเลือดออก พบว่า ในเดือนที่ 3 กลุ่มทดลองไม่มีการเปลี่ยนแปลงร้อยละของจำนวนตัวอย่างที่มีอาการเลือดออก ในขณะที่กลุ่มควบคุมสามารถลดจำนวนตัวอย่างลงไปได้ร้อยละ 12.5 และในเดือนที่ 6 มีจำนวนลดลงจากเดือนที่ 3 เท่ากับร้อยละ 75 ในกลุ่มทดลอง และลดลงร้อยละ 37.5 ในกลุ่มควบคุม ซึ่งร้อยละของจำนวนตัวอย่างที่มีอาการเลือดออกที่เปลี่ยนแปลงระหว่างเดือนที่ 3 ถึงเดือนที่ 6 นี้ กลุ่มทดลองลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 แสดงความแตกต่างของค่าที่ใช้วัดทางคลินิกของฟันตัวอย่าง ในแต่ละช่วงเวลา

Table 2 The change of clinical parameters of samples at various intervals.

Clinical Parameters	Test (n = 20)			Control (n = 16)		
	Δ %					
	Month 0-3	Month 3-6	Month 0-6	Month 0-3	Month 3-6	Month 0-6
Bleeding on probing	0	-75 #	-75	-12.5	-37.5	-50
	Δ Mean (mm.) \pm SE			Δ Mean (mm.) \pm SE		
	Month 0-3	Month 3-6	Month 0-6	Month 0-3	Month 3-6	Month 0-6
Periodontal pocket depth	-1.05 \pm 0.22	-0.25 \pm 0.20	-1.30 \pm 0.23 *	-0.63 \pm 0.16	+0.06 \pm 0.17	-0.56 \pm 0.16
Gingival recession	+0.15 \pm 0.20	+0.05 \pm 0.11	+0.20 \pm 0.17	+0.06 \pm 0.17	0.00 \pm 0.13	+0.06 \pm 0.14
Clinical attachment level	-0.90 \pm 0.31	-0.20 \pm 0.17	-1.10 \pm 0.28	-0.56 \pm 0.18	+0.06 \pm 0.23	-0.50 \pm 0.20

Δ Mean \pm SE = Difference of mean \pm standard error

Δ % = Difference of percentage of samples with bleeding on probing in each group

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

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

ความลึกของร่องลึกปริทันต์

ค่าความลึกของร่องลึกปริทันต์ของทั้งสองกลุ่มการรักษาในเดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 ลดลงจากก่อนให้การรักษาย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) 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 กลุ่มทดลองสามารถลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

ระยะเหงือกกร่น

ค่าเฉลี่ยระยะเหงือกกร่นของทั้งสองกลุ่มรักษาในเดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 เพิ่มขึ้นจากก่อนให้การรักษา แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) โดยในเดือนที่ 3 กลุ่มทดลองเพิ่มขึ้น 0.15 ± 0.20 มิลลิเมตร กลุ่มควบคุมเพิ่มขึ้น 0.06 ± 0.17 มิลลิเมตร และในเดือนที่ 6 กลุ่มทดลองเพิ่มขึ้น 0.20 ± 0.17 มิลลิเมตร กลุ่มควบคุมเพิ่มขึ้น 0.06 ± 0.14 มิลลิเมตร ซึ่งทั้งในเดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

ระดับการยึดทางคลินิก

ระดับการยึดทางคลินิกในเดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 เพิ่มขึ้นจากก่อนให้การรักษาย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) 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 ทั้งนี้ การเพิ่มขึ้นในเดือนที่ 6 นั้น อยู่ในระดับที่เกือบจะมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

วิจารณ์

วัตถุประสงค์ของการรักษาโรคปริทันต์อักเสบแบบเรื้อรังคือการกำจัดและป้องกันการเกิดคราบจุลินทรีย์ ด้วยการใช้ขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ร่วมกับการควบคุมอนามัยช่องปากของผู้ป่วย แม้ว่าการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันจะกำจัดสิ่งสะสมต่างๆ บนผิวฟันและเคลือบรากฟัน²² เพื่อให้เกิด

การยึดติดของเยื่อเมือกเชื่อมต่อและเนื้อเยื่อยึดต่อของเหงือก แต่มีข้อจำกัดของการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน เช่น ในบริเวณที่มีร่องลึกปริทันต์ที่ลึกมาก ๆ ทำให้มีแบคทีเรียตกค้างอยู่และไม่สามารถกำจัดเชื้อแบคทีเรียบางชนิดที่แทรกตัวเข้าไปอยู่ในเนื้อเยื่อของอวัยวะปริทันต์ได้²³ จึงมีการนำยาปฏิชีวนะมาใช้ร่วมในการรักษา เช่น ยาเมโทรนิดาโซล เป็นต้น ซึ่งจากการศึกษาของ Riep และคณะ (1999) พบปริมาณเชื้อพอร์ไฟโรโมแนส จิงจิวัลิสในร่องลึกปริทันต์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ หลังจากการรักษาโดยการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะ²⁴

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาผลของการใช้ยาเมโทรนิดาโซลเจล ความเข้มข้นร้อยละ 2 ในสารตัวนำโซลิดลิปิดนาโนพาร์ติเคิลที่ผลิตขึ้นภายในประเทศไทย โดยคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เสริมการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ผลการศึกษาพบว่า ทั้งสองกลุ่มการรักษา มีลักษณะทางคลินิกดีขึ้น และมีความลึกของร่องลึกปริทันต์ลดลงในเดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 แตกต่างจากก่อนให้การรักษาย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) และมีระดับการยึดทางคลินิกเพิ่มขึ้นในเดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 แตกต่างจากก่อนให้การรักษาย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน แต่เมื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของอวัยวะปริทันต์ดังกล่าวระหว่างกลุ่มพบว่า มีเพียงความลึกของร่องลึกปริทันต์ที่ลดลงในเดือนที่ 6 เท่านั้น ที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยระดับการยึดทางคลินิกที่เพิ่มขึ้นนั้น ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.09$) เนื่องจากค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐานของความลึกของร่องลึกปริทันต์ที่ลดลงมีค่าน้อยกว่าค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐานของระดับการยึดทางคลินิกที่เพิ่มขึ้น จึงทำให้ความแตกต่างของการลดความลึกของร่องลึกปริทันต์มีความชัดเจนมากกว่าความแตกต่างของการเพิ่มระดับการยึดทางคลินิกในทางสถิติ รวมถึงในการศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษานำร่อง มีจำนวนตัวอย่างของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมเพียงแค่ 20 และ 16 ตัวอย่าง ตามลำดับ ซึ่งอาจไม่เพียงพอที่จะทำให้เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้ และควรต้องมีการศึกษาเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่างให้มากขึ้น

การลดลงของความลึกของร่องลึกปริทันต์ในกลุ่มทดลองที่มากถึง 1.30 ± 0.23 มิลลิเมตร ในการศึกษารุ่นนี้ เกิดขึ้นจากการเพิ่มขึ้นของระดับการยึดทางคลินิกที่มากถึง 1.10 ± 0.28 มิลลิเมตร ซึ่งเป็นการหายของแผลที่เกิดจากการลดลงของการอักเสบของอวัยวะปริทันต์ และเป็นผลมาจากการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันร่วมกับการให้ยาด้วย ยาจะส่งผล

ทางตรงกับแบคทีเรียที่ยังตกค้างอยู่ในบริเวณร่องลึกปริทันต์ และมีผลทำให้มีการลดอาการอักเสบของเหงือกได้ จึงส่งผลให้อวัยวะปริทันต์มีระดับการยึดทางคลินิกเพิ่มขึ้นได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ยาเมโทรนิดาโซลเจลที่ใช้ในการศึกษานี้มีความเข้มข้นของยาเพียงร้อยละ 2 เมื่อเปรียบเทียบกับผลการรักษาของ Stelzel และ Flores-de-Jacoby ในปี 2000 ที่ศึกษาผลของการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันร่วมกับการให้ยาอีไลซอล เปรียบเทียบกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันในเพียงอย่างเดียว พบว่ากลุ่มที่ให้ยาร่วมด้วย มีค่าเฉลี่ยของระดับการยึดทางคลินิกที่เพิ่มขึ้นที่สัปดาห์ที่ 37 เท่ากับ 1.42 มิลลิเมตร และมีค่าเฉลี่ยของความลึกของร่องลึกปริทันต์ที่ลดลงที่สัปดาห์ที่ 37 เท่ากับ 1.55 มิลลิเมตร โดยพบว่ากลุ่มที่ให้ยาร่วมด้วยให้ผลในการลดระดับร่องลึกปริทันต์และอาการเลือดออกได้ดีกว่ากลุ่มที่ขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁴ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในครั้งนี้ นอกจากระดับความเข้มข้นของตัวยาในเมโทรนิดาโซลเจล ที่แตกต่างกันระหว่างอีไลซอลกับยาที่ใช้ในการศึกษานี้ (ร้อยละ 25 กับร้อยละ 2) ยาที่มีลักษณะเป็นเจลทั้งสองชนิดนี้ ยังมีองค์ประกอบหลักของสารตัวนำที่แตกต่างกันคืออีไลซอลมีกลีเซอรอล โมโนโอเลต (glyceryl mono-oleate) กับน้ำมันงา (sesame oil) ส่วนยาที่ใช้ในการศึกษานี้มีโพลอกซาเมอร์ 407 (Poloxamer 407)²⁵ ที่เกี่ยวข้องกับทำให้เกิดคุณสมบัติแข็งตัวได้เมื่อถูกความร้อนเปลี่ยนแปลงสภาพของเจลกลายเป็นสารกึ่งของแข็ง (semisolid) ทำให้มีการคงสภาพของยาอยู่ในร่องเหงือกได้นาน และยามีโอกาสที่จะซึมเข้าแบคทีเรียในบริเวณนั้น ๆ แต่ยังคงขาดข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับการคงสภาพของยาในร่องเหงือกที่ลึก เช่น ร่องลึกปริทันต์ และจำเป็นต้องทำการศึกษาต่อไป

ไม่นานมานี้ Sato และคณะ (2008) สามารถพัฒนา ยาเมโทรนิดาโซลเจลให้มีความเข้มข้นถึงร้อยละ 15 รวมทั้งสารตัวนำเป็นโซลิคอลลิดนาโนพาร์ติเคิล ซึ่งเมื่อทดสอบในสัตว์ทดลอง พบว่า สามารถปลดปล่อยยาออกมาในน้ำเหลืองเหงือกได้นานถึง 48 ชั่วโมง และมีความเข้มข้นของตัวยาในน้ำเหลืองเหงือกเท่ากับ 3.34 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร²⁶ ซึ่งน่าจะเป็นแนวทางในการพัฒนา ยาเมโทรนิดาโซลเจลให้มีประสิทธิภาพมากขึ้นสำหรับการนำมาใช้ในทางคลินิก

สรุป

จากการศึกษานี้สามารถสรุปได้ว่า การให้ยาเมโทรนิดาโซลเจล ในสารตัวนำโซลิคอลลิดนาโนพาร์ติเคิล ที่มีความเข้มข้นร้อยละ 2 โดยน้ำหนัก วันเว้นวัน เป็นเวลา 3 ครั้ง เสริมการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ในการรักษาผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบแบบเรื้อรังจะสามารถลดอาการเลือดออกลดความลึกของร่องลึกปริทันต์ และเพิ่มระดับการยึดทางคลินิก ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา และสามารถลดความลึกของร่องลึกปริทันต์และลดอาการเลือดออกได้มากกว่ากลุ่มที่ขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันร่วมกับการให้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในเดือนที่ 6 ซึ่งผลทางคลินิกโดยรวมใกล้เคียงกับยาเมโทรนิดาโซลเจลที่มีขายในต่างประเทศ แต่ถึงกระนั้นยังคงต้องมีการศึกษาทดลองในการพัฒนายาต่อไป ทั้งในแง่การเพิ่มความเข้มข้น และการคงสภาพของเจลในร่องลึกปริทันต์ ดังนั้นผลการศึกษานี้เป็นประโยชน์และเป็นส่วนหนึ่งในการพัฒนายาที่ใช้ในประเทศไทย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ เกษัชกร อลงกต แสงจันทร์ฉาย ที่เตรียมยาสำหรับใช้ในการวิจัย ขอขอบคุณบุคลากรภาควิชาปริทันต์วิทยา และภาควิชาจุลชีววิทยาที่อำนวยความสะดวกในการทำวิจัย และขอขอบคุณผู้ป่วยอาสาสมัครทุกท่านที่เข้าร่วมโครงการวิจัยในครั้งนี้ การวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากทุนอุดหนุนการวิจัยของคณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารอ้างอิง

1. Slots J, Chen C. The oral microbiota and human periodontal disease. In: Tannock GW, ed. Medical importance of the normal microflora. London: Kluwer Academic Publishers, 1999:101-27.
2. Sandros J, Madianos PN, Papapanou PN. Cellular events concurrent with *Porphyromonas gingivalis* invasion of oral epithelium *in vitro*. Eur J Oral Sci. 1996;104:363-71.
3. Meyer DH, Sreenivasan PK, Fives-Taylor PM. Evidence for invasion of a human oral cell line by

- Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Infect Immun. 1991;59:2719-26.
4. Loesche WJ, Grossman N, Giordano J. Metronidazole in periodontitis (IV). The effect of patient compliance on treatment parameters. J Clin Periodontol. 1993;20:96-104.
 5. Genco RJ. Antibiotics in the treatment of human periodontal diseases. J Periodontol. 1981;52:545-58.
 6. Fiehn NE, Westergaard J. Doxycycline-resistant bacteria in periodontally diseased individuals after systemic doxycycline therapy and in healthy individuals. Oral Microbiol Immunol. 1990;5:219-22.
 7. Rams TE, Babalola OO, Slots J. Subgingival occurrence of enteric rods, yeasts and staphylococci after systemic doxycycline therapy. Oral Microbiol Immunol. 1990;5:166-8.
 8. 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. 1988;59:557-64.
 9. Killoy WJ, Polson AM. Controlled local delivery of antimicrobials in the treatment of periodontitis. Dent Clin North Am. 1998;42:263-83.
 10. Walker CB. Antimicrobial agents and chemotherapy in Slots J, Taubman MA, eds. Contemporary oral microbiology and immunology. St.Louis; Mosby. 1992:242-346.
 11. Greenstein G. The role of metronidazole in the treatment of periodontal diseases. J Periodontol. 1993;64:1-15.
 12. Stoltze K. Elimination of Elyzol® 25% Dentalgel matrix from periodontal pockets. J Clin Periodontol. 1995;22:185-7.
 13. 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. 1992;19:708-14.
 14. Stelzel M, Flores-de-Jacoby L. Topical metronidazole application as an adjunct to scaling and root planing. J Clin Periodontol. 2000;27:447-52.
 15. Lucks JS, Muller RH, Konig B. Solid lipid nanoparticles (SLN)-An alternative parenteral drug delivery system. Europ J Pharm Bio. 1992;38:33S.
 16. Pichayakorn W. Solid lipid nanoparticles as colloidal drug carries for parenteral administration : study on preparation parameters and their physicochemical characteristics. [Master Thesis]. Chulalongkorn University, 1999.
 17. Hou DZ, Xie CS, Huang KJ, Zhu CH. The production and characteristics of solid lipid nanoparticles (SLNs). Biomaterials. 2003;24:1781-5.
 18. 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. 2004;95:217-27.
 19. Sriprasert V. Development of Metronidazole Microemulsion gel for periodontal use. [Master Thesis]. Chulalongkorn University, 2003.
 20. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. Acta Odontol Scand. 1964;22:121-35.
 21. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. Int Dent J 1975;25:229-35.
 22. O'Leary TJ, Kafrawy AH. Total cementum removal. A realistic objective? J Periodontol. 1983;54:221-6.
 23. Christersson LA. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and localized juvenile periodontitis. Clinical, microbiologic and histologic studies. Swed Dent J. Suppl. 1993;90:1-46.
 24. Riep B, Purucker P, Bernimoulin JP. Repeated local metronidazole-therapy as adjunct to scaling and root planing in maintenance patients. J Clin Periodontol. 1999;26:710-5.
 25. Escobar-Chavez JJ, Lopez-Cervantes M, Naik A, Kalia YN, Quintanar-Guerrero D, Ganem-Quintanar A. Applications of thermo-reversible Pluronic F-127 gels in pharmaceutical formulations. J Pharm Pharma Sci. 2006;9:339-58.
 26. 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. 2008;22:145-50.

Treatment of chronic periodontitis with metronidazole gel as an adjunct to scaling and root planing : a pilot study

Parkin Watin D.D.S.¹

Naulchavee Hongprasong D.D.S., M.D.S., Diplomate, Thai Board of Periodontology²

Kitti Torrungruang D.D.S., Ph.D³

Jintakorn Kuvatanasuchati D.D.S., M.S.³

Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D⁴

¹Graduate Student, Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University

²Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University

³Department of Microbiology, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University

⁴Department of Industrial Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

Abstracts

Objectives 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.

Materials and methods 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 simple 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 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 confidence level at 95%.

Result There was 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.

Conclusion 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.

(CU Dent J. 2009;32:133-42)

Key words: chronic periodontitis; local delivery antibiotic; metronidazole gel
