

คลอร์เฮกซิดีนในทางทันตกรรม ตอนที่ 2: ผลิตภัณฑ์ การใช้งาน และแนวทางการพัฒนา

สุพลเทพ ศีระกนก*

บทคัดย่อ

คลอร์เฮกซิดีนถูกนำมาใช้อย่างกว้างขวางในทางการแพทย์และทันตแพทย์ เนื่องจากเป็นสารต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์กว้างที่มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยสูง แม้ว่ากว่า 60 ปีที่มีการวิจัยและพัฒนาคลอร์เฮกซิดีนเป็นผลิตภัณฑ์รูปแบบต่าง ๆ ที่มีขายตามท้องตลาด ปัจจุบันนักวิจัยยังคงให้ความสนใจในการปรับปรุงการใช้งานของคลอร์เฮกซิดีนเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด บทความปริทัศน์นี้จะกล่าวถึง วัสดุทางทันตกรรมที่มีส่วนผสมของคลอร์เฮกซิดีน แนวทางการใช้คลอร์เฮกซิดีนให้เกิดประสิทธิภาพ รวมถึงแนวทางการพัฒนาการศึกษาวิจัยในการประยุกต์ใช้คลอร์เฮกซิดีนในทางทันตกรรมเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพทางคลินิกมากยิ่งขึ้น

คำไ้รหัส: คลอร์เฮกซิดีน/ น้ำยาบ้วนปาก/ การบริหารยา/ การใช้ร่วมกัน

Received: June 26, 2020

Revised: October 02, 2020

Accepted: October 02, 2020

บทนำ

คลอร์เฮกซิดีนเป็นสารต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์กว้าง สามารถลดการสะสมของแผ่นคราบจุลินทรีย์ สามารถป้องกันการเกิดฟันผุ และเหงือกอักเสบได้อย่างมีประสิทธิภาพทางคลินิก คลอร์เฮกซิดีนมีความปลอดภัยสูง เนื่องจากไม่มีการดูดซึมในระบบทางเดินอาหาร และกว่า 60 ปีที่คลอร์เฮกซิดีนถูกนำมาใช้ในทางทันตกรรมในผลิตภัณฑ์รูปแบบต่าง ๆ ที่มีขายตามท้องตลาด เช่น น้ำยาบ้วนปาก (Mouthwash) เจล (Gel) วาณิช (Varnish) แผ่นเจลาคิน (Gelatin Chip) และวัสดุเย็บแผล (Suture material) เป็นต้น เพื่อให้สามารถเลือกและประยุกต์ใช้คลอร์เฮกซิดีนได้อย่างเหมาะสม บทความปริทัศน์นี้จะกล่าวถึงผลิตภัณฑ์ทางทันตกรรมที่มีส่วนผสมของคลอร์เฮกซิดีนรูปแบบต่าง ๆ ที่มีวางขายในท้องตลาด แนวทางการใช้คลอร์เฮกซิดีนให้มีประสิทธิภาพ รวมถึงแนวทางการพัฒนาผลิตภัณฑ์และวัสดุทางทันตกรรมที่มีส่วนผสมของคลอร์เฮกซิดีนในอนาคต

ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของคลอร์เฮกซิดีน

น้ำยาบ้วนปาก จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ารูปแบบการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของน้ำยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีนมีความหลากหลาย เช่น การเปรียบเทียบชนิดตัวสำคัญ (Active ingredients) การเปรียบเทียบความเข้มข้นของตัวยา และการเปรียบเทียบการบริหารยา ร่วมกับการดูแล

อนามัยช่องปากอื่น ๆ การเข้าใจในองค์ความรู้เหล่านี้จะช่วยให้สามารถเลือกใช้น้ำยาบ้วนปากได้อย่างเหมาะสมกับบริบทของผู้ป่วยแต่ละราย

1. การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของน้ำยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีนกับน้ำยาบ้วนปากชนิดอื่น ๆ

การศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบน้ำยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีนกับสารต้านจุลชีพชนิดอื่น ๆ เช่น สารประกอบฟีนอลิก (Phenolic compounds) แซนควินารีน (Sanquinarine) เป็นเวลา 6 เดือน พบว่ากลุ่มตัวอย่างที่ใช้น้ำยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีนมีค่าดัชนีแผ่นคราบจุลินทรีย์ (Plaque index) และค่าดัชนีเหงือกอักเสบ (Gingival index) ลดลงมากกว่ายาด้านจุลชีพกลุ่มฟีนอลิกและแซนควินารีนอย่างมีนัยสำคัญ¹ นอกจากนี้การศึกษาทางคลินิกทดสอบประสิทธิภาพของน้ำยาบ้วนปากที่มีส่วนผสมคลอร์เฮกซิดีนกับฟลูออไรด์ (Fluoride) พบว่า การใช้น้ำยาบ้วนปากโซเดียมฟลูออไรด์ความเข้มข้นร้อยละ 0.05 ผสมคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 0.05 ร่วมกับการแปรงฟัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ สามารถลดดัชนีแผ่นคราบจุลินทรีย์และดัชนีเหงือกอักเสบมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก²

2. การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของน้ำยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีนที่มีความเข้มข้นแตกต่างกัน

* อนุสาขาวิชาปริทันตวิทยา สาขาวิชาทันตกรรมอนุรักษ์ คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา

โดยทั่วไปเมื่อความเข้มข้นของคลอร์เฮกซิดีนเพิ่มขึ้น การก่อตัวของแผ่นคราบจุลินทรีย์ก็จะน้อยลง³ แต่จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าการใช้ยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 0.1 0.12 และ 0.2 ไม่มีความแตกต่างในประสิทธิภาพการยับยั้งการเกิดแผ่นคราบจุลินทรีย์⁴⁻⁷ ในขณะที่ระดับความเข้มข้นร้อยละ 0.2 มีรายงานการปรับเปลี่ยนการรับรส⁷

จากการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม และปกปิดสองทางของ Quirynen และคณะ พบว่ายาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีนผสมแอลกอฮอล์ที่มีขายในท้องตลาดความเข้มข้นร้อยละ 0.12 และ 0.2 มีประสิทธิภาพในการยับยั้งแผ่นคราบจุลินทรีย์ดีกว่ายาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 0.12 ผสมกับโซเดียมฟลูออไรด์ความเข้มข้นร้อยละ 0.05⁸ ในขณะที่ยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 0.2 ผสมแอลกอฮอล์ มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 0.12 ผสมสารต้านจุลชีพเซทิลไพริเดียมคลอไรด์ (Cetylpyridinium chloride, CPC) ความเข้มข้นร้อยละ 0.05^{8,9} นอกจากนี้การผสมแอลกอฮอล์ในยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 2 พบว่ามีประสิทธิภาพการลดแผ่นคราบจุลินทรีย์ และดัชนีเหงือกอักเสบไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่มีแอลกอฮอล์ อย่างไรก็ตามกลุ่มตัวอย่างพึงพอใจรสชาติของยาบ้วนปากที่ปราศจากแอลกอฮอล์มากกว่า¹⁰

3. การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาบ้วนปากร่วมกับการแปรงฟัน

จากการทบทวนวรรณกรรมแบบเป็นระบบของ Van Strydonck และคณะพบว่า การแปรงฟันร่วมกับการใช้ยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีน สามารถลดปริมาณแผ่นคราบจุลินทรีย์ และดัชนีเหงือกอักเสบได้ดีกว่าการแปรงฟันร่วมกับการใช้ยาบ้วนปากชนิดน้ำมันหอมระเหย (Essential oil mouthrinse)¹¹ ในขณะที่การทบทวนวรรณกรรมแบบเป็นระบบของ Supranoto และคณะ พบว่าในกรณีที่ไม่มีกรแปรงฟัน ยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีนสามารถลดปริมาณแผ่นคราบจุลินทรีย์ และดัชนีเหงือกอักเสบได้ดีกว่ายาสีฟันคลอร์เฮกซิดีน (ใช้ในรูปแบบสารละลายน้ำ) และเจลคลอร์เฮกซิดีน แต่ในกรณีที่มีการแปรงฟันร่วมด้วยยาสีฟันคลอร์เฮกซิดีนและยาบ้วนปากสามารถลดปริมาณแผ่นคราบจุลินทรีย์ และดัชนีเหงือกอักเสบได้ไม่แตกต่างกัน¹²

นอกจากนี้การศึกษาคลินิกเปรียบเทียบระดับความเข้มข้นยาบ้วนปากพบว่า ในกรณีที่ไม่มีกรแปรงฟัน ดัชนี

แผ่นคราบจุลินทรีย์ภายหลังการใช้ยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 0.2 เป็นเวลา 21 วัน ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับความเข้มข้นร้อยละ 0.06 และ 0.12 แต่เมื่อศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยาบ้วนปากความเข้มข้นต่าง ๆ ร่วมกับการแปรงฟันพบว่า ดัชนีแผ่นคราบจุลินทรีย์ และดัชนีเหงือกอักเสบไม่มีความแตกต่างกันในทุกความเข้มข้น¹³

ทั้งนี้หลายการศึกษาแนะนำการใช้ยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีน ภายหลังการแปรงฟันอย่างน้อย 30 นาที เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการลดปริมาณแผ่นคราบจุลินทรีย์สูงสุด เนื่องจากหากบ้วนปากขณะที่มีองค์ประกอบของยาสีฟันหลงเหลืออยู่ คลอร์เฮกซิดีนจะไปทำปฏิกิริยากับสารประกอบประจุลบ (Anionic compounds) เช่น สารลดแรงตึงผิวที่มีประจุลบ (Anionic surfactants) ได้แก่ โซเดียมลอริลซัลเฟต (Sodium lauryl sulphate) และสารเพิ่มความหนืด (Anionic thickeners) เช่น คาร์โบเมอร์ (Carbomer) และสารทำอิมัลชัน (Anionic emulsifier) เกิดเป็นสารที่มีสมบัติเคลือบที่ไม่ละลายน้ำ และไม่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อจุลชีพในช่องปากได้^{14,15}

4. การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการฆ่าไวรัสที่มีเปลือกหุ้ม (Enveloped virus)

เนื่องจากปัจจุบันมีการระบาดของไวรัส SARS-CoV-2 ซึ่งเป็นไวรัสชนิดมีเปลือกหุ้ม Yoon และคณะพบว่า ปริมาณไวรัส SAR-CoV-2 ในระยะเริ่มต้นของการติดเชื้อจะพบในน้ำลายมากกว่าบริเวณช่องปากและลำคอ (Oropharynx)¹⁶ จึงเป็นเหตุให้การบริการทางทันตกรรมมีความเสี่ยงสูงที่จะทำให้เกิดการแพร่กระจายของเชื้อไวรัสไปยังทันตบุคลากร และบุคคลอื่น การบ้วนปากด้วยสารต้านจุลชีพก่อนการรับบริการทางทันตกรรมจึงเป็นอีกวิธีในการช่วยลดปริมาณเชื้อไวรัส SAR-CoV-2 ในช่องปากได้

จากการทบทวนวรรณกรรมของ Kampf และคณะ ในปี ค.ศ. 2020 รายงานว่า คลอร์เฮกซิดีนมีประสิทธิภาพต่ำในการกำจัดไวรัส แต่อย่างไรก็ตามการทบทวนวรรณกรรมดังกล่าวไม่ได้รวบรวมการศึกษาที่ทดสอบไวรัส SARS-CoV-2 โดยตรง นอกจากนี้ความเข้มข้นสูงสุดของคลอร์เฮกซิดีนที่ใช้ในการศึกษาคือ ความเข้มข้นร้อยละ 0.02 ซึ่งมีความเข้มข้นต่ำกว่าในยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีนทั่วไป^{17,18} ในขณะการศึกษาของ Chin และคณะได้ทดสอบเสถียรภาพของไวรัส SAR-CoV-2 ด้วยสารต้านจุลชีพชนิดต่าง ๆ พบว่าเมื่อใช้คลอร์เฮกซิดีนที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.05 ตั้งแต่ 5 นาทีขึ้นไป

สามารถลดปริมาณเชื้อจนไม่สามารถตรวจสอบได้ที่อุณหภูมิห้อง¹⁹ ให้ผลคล้ายคลึงกับการศึกษาทางคลินิกของ Yoon และคณะ พบว่าภายหลังการบ้วนด้วยคลอร์เฮกซิดีน ความเข้มข้น 0.12 ปริมาณ 15 มิลลิลิตร เป็นเวลา 30 วินาที สามารถลดปริมาณไวรัส SARS-CoV-2 ในน้ำลายได้อย่างมีประสิทธิภาพ¹⁶

สารละลายฉีดล้าง (Irrigant) จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าสารละลายคลอร์เฮกซิดีนที่ความเข้มข้นต่าง ๆ ถูกนำมาใช้เพื่อฉีดล้างในบริเวณร่องลึกปริทันต์ เช่น ที่ระดับความเข้มข้นร้อยละ 2 Southard และคณะเปรียบเทียบการเกลารากฟัน และ/หรือ การฉีดล้างด้วยคลอร์เฮกซิดีนพบว่า การฉีดล้างด้วยคลอร์เฮกซิดีน 1 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ สามารถลดปริมาณ *Porphyromonas gingivalis* ได้นานถึง 11 สัปดาห์²⁰ ในขณะที่ Pandya และคณะเปรียบเทียบการเกลารากฟันร่วมกับการฉีดล้างด้วยคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 0.2 หรือน้ำเกลือเป็นเวลา 1 เดือน พบว่าการเกลารากฟันร่วมกับการฉีดล้างด้วยคลอร์เฮกซิดีนมีประสิทธิภาพในการลดดัชนีเหงือกอักเสบ และความลึกของร่องลึกปริทันต์ (Periodontal pocket depth) มากกว่าการเกลารากฟันร่วมกับการฉีดล้างด้วยน้ำเกลือ และการเกลารากฟันอย่างเดียว²¹

จากการศึกษาเปรียบเทียบการฉีดล้างร่องลึกปริทันต์ โดยทันตแพทย์ด้วยคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 0.12 หรือน้ำกลั่น ตามด้วยการฉีดล้างร่องลึกปริทันต์ที่บ้านด้วยคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 0.04 หรือน้ำประปา พบว่าการฉีดล้างร่องลึกปริทันต์โดยทันตแพทย์ด้วยคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 0.12 ร่วมกับการฉีดล้างร่องลึกปริทันต์ที่บ้านด้วยคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 0.04 สามารถลดค่าดัชนีเหงือกอักเสบ ดัชนีแผ่นคราบจุลินทรีย์ และความลึกของร่องลึกปริทันต์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มอื่นๆ²² ในขณะที่ Brownstein และคณะเปรียบเทียบการบ้วนปากด้วยคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 0.12 จำนวน 2 ครั้งต่อวัน กับการฉีดล้างร่องลึกปริทันต์ที่บ้านด้วยคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 0.06 จำนวน 1 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 2 เดือน พบว่าการฉีดล้างด้วยคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 0.06 มีประสิทธิภาพในการลดค่าดัชนีเหงือกอักเสบและดัชนีแผ่นคราบจุลินทรีย์ไม่แตกต่างกับการใช้น้ำยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีน²³

เนื่องจากคุณสมบัติการคงอยู่ของตัวยาทำให้คลอร์เฮกซิดีนถูกนำไปใช้เป็นน้ำยาฉีดล้างคลองรากฟัน (Root canal irrigant) ร่วมกับการฉีดล้างคลองรากฟันด้วย

โซเดียมไฮโปคลอไรท์ (Sodium hypochlorite) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อจุลินทรีย์²⁴ แม้ว่าการศึกษาเกี่ยวกับการใช้คลอร์เฮกซิดีนฉีดล้างภายในคลองรากฟันยังคงมีข้อขัดแย้งในเรื่องของประสิทธิภาพ และลำดับขั้นตอนการฉีดล้าง Kuruvilla และ Kamath ศึกษาเปรียบเทียบการใช้โซเดียมไฮโปคลอไรท์ความเข้มข้นร้อยละ 2.5 กับคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 0.12 พบว่าการใช้น้ำยาฉีดล้างแบบผสมมีประสิทธิภาพในการลดปริมาณเชื้อจุลินทรีย์ได้มากกว่าการใช้น้ำยาฉีดล้างด้วยน้ำชนิดเดียว²⁵ อย่างไรก็ตามการผสมของโซเดียมไฮโปคลอไรท์และคลอร์เฮกซิดีนสามารถเกิดปฏิกิริยาก่อให้เกิดการอุดตันของคลองรากฟัน โดยเกิดขึ้นเสมียร์ (Smear layer) บนผิวฟันซึ่งส่งผลเสียต่อการยึดติดของวัสดุอุดคลองรากฟัน²⁶ Prado และคณะเปรียบเทียบชนิดสารฉีดล้างคลองรากฟัน และลำดับขั้นตอนการฉีดล้าง พบว่าการใช้น้ำกลั่นล้างคลองรากฟันภายหลังการฉีดล้างด้วยโซเดียมไฮโปคลอไรท์ความเข้มข้นร้อยละ 5.25 ไม่สามารถป้องกันการเกิดขึ้นเสมียร์ภายหลังการฉีดล้างด้วยคลอร์เฮกซิดีน ความเข้มข้นร้อยละ 2²⁶ แต่การฉีดล้างด้วยน้ำกลั่นอย่างน้อย 9 มิลลิลิตรพบว่า สามารถลดปริมาณการเกิดขึ้นเสมียร์บนผิวฟันอย่างมีนัยสำคัญ²⁷

ยาสีฟัน (Dentifrice) จากการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการลดปริมาณคราบจุลินทรีย์ทางคลินิกโดยการบ้วนปากด้วยน้ำยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 0.2 กับสารละลายน้ำของยาสีฟัน (Slurry) ที่มีส่วนผสมของไตรโคลซาน (Triclosan) หรือคลอร์เฮกซิดีนพบว่า น้ำยาบ้วนปากสามารถลดปริมาณคราบจุลินทรีย์ (Plaque score) ได้ดีกว่าสารละลายน้ำของยาสีฟันอย่างมีนัยสำคัญ คาดว่าอาจเกิดจากการที่คลอร์เฮกซิดีนสูญเสียประจุบวกจากการจับยึดกับสารอื่น ๆ ในยาสีฟัน²⁸

จากการศึกษาของ Yates และคณะเปรียบเทียบการแปรงฟันด้วยยาสีฟันสามชนิด ได้แก่ ยาสีฟันที่มีฟลูออไรด์และคลอร์เฮกซิดีน ยาสีฟันที่มีคลอร์เฮกซิดีน และยาสีฟันที่ไม่มีทั้งฟลูออไรด์และคลอร์เฮกซิดีน (กลุ่มควบคุม) เป็นระยะเวลา 6 เดือนพบว่า ดัชนีเหงือกอักเสบ ปริมาณคราบจุลินทรีย์ และการมีเลือดออกกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุกกลุ่ม ในขณะที่การติดตามสีบนผิวฟันและการเกิดหินน้ำลายพบมากขึ้นภายหลังการใช้ยาสีฟันที่มีคลอร์เฮกซิดีน²⁹ คล้ายคลึงกับการศึกษาของ Jenkins และคณะที่ทดสอบประสิทธิภาพของยาสีฟันที่ผสมฟลูออไรด์ความเข้มข้น 1000 พีพีเอ็ม กับคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 1 ด้วยการบ้วนปากด้วยสารละลายน้ำของยาสีฟันดังกล่าวเป็นเวลา 1 นาที

2 ครั้งต่อวัน เป็นระยะเวลา 19 วันพบว่า ดัชนีแผ่นคราบจุลินทรีย์ และดัชนีเหงือกอักเสบลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและทางคลินิก ในขณะที่การติดคราบสีบนผิวฟันเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน³⁰

ไหมขัดฟัน การศึกษาทางคลินิกของ Muniz และคณะเปรียบเทียบการลดแผ่นคราบจุลินทรีย์โดยใช้ไหมขัดฟันเคลือบขี้ผึ้งธรรมชาติ และไหมขัดฟันเคลือบขี้ผึ้งที่ฝังคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 2³¹ และ 5³² เป็นระยะเวลา 15 วัน พบว่าภายหลังการขัดฟันด้วยไหมขัดฟันเคลือบขี้ผึ้งที่ฝังคลอร์เฮกซิดีน คราบจุลินทรีย์บริเวณด้านประชิดของฟันลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับไหมขัดฟันเคลือบขี้ผึ้งธรรมชาติ

เจล จากการศึกษาทางคลินิกแบบสลับกัน ปกปิดข้อมูลทางเดียว (Single-blind, cross-over clinical trial) Francis และคณะเปรียบเทียบรูปแบบการบริหารยาระหว่าง 1) การใช้เจลคลอร์เฮกซิดีน ความเข้มข้นร้อยละ 1 ด้วยหลอดเป็นเวลา 1 นาที 2) น้ำยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 0.2 ปริมาณ 10 มิลลิตรเป็นเวลา 1 นาที และ 3) สเปรย์คลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 0.2 เป็นเวลา 4 สัปดาห์ โดยเว้นระยะ 3 สัปดาห์จากนั้นสลับรูปแบบการบริหารยาจนครบทั้ง 3 แบบ พบว่า แม้ว่าคลอร์เฮกซิดีนเจลมีประสิทธิภาพในการลดคราบจุลินทรีย์และดัชนีเหงือกอักเสบในผู้ป่วยเด็กพิการทางสมองมากกว่าการบริหารยาแบบอื่น แต่จากแบบสอบถามความพึงพอใจของผู้ปกครอง เพียงแค่ร้อยละ 16 ของผู้ตอบแบบสอบถามตั้งใจที่จะใช้เจลคลอร์เฮกซิดีนอย่างต่อเนื่อง ในขณะที่ร้อยละ 96 ของผู้ตอบแบบสอบถามตั้งใจที่จะใช้สเปรย์คลอร์เฮกซิดีน^{33,34}

สเปรย์ (Spray) จากการศึกษาทางคลินิกแบบสลับกัน ปกปิดข้อมูลทางเดียว พบว่าการใช้สเปรย์คลอร์เฮกซิดีน ความเข้มข้นร้อยละ 0.2 ฉีดบนผิวฟันโดยตรง ให้ผลควบคุมแผ่นคราบจุลินทรีย์ไม่แตกต่างจากการใช้น้ำยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 0.2³⁵ ในขณะที่จากการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มสลับกัน ปกปิดข้อมูลสองทางในผู้ป่วยพิการทางกายและทางสมอง พบว่าการใช้สเปรย์คลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 0.2 ภายหลังการแปรงฟันก่อนนอน สามารถลดดัชนีเหงือกอักเสบ ปริมาณคราบจุลินทรีย์ ความลึกของร่องลึกปริทันต์ และการมีเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก³⁶ นอกจากนี้การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการควบคุมแผ่นคราบจุลินทรีย์ภายหลังการทำศัลยกรรมปริทันต์ของน้ำยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีนและสเปรย์ พบว่าให้ผลไม่

แตกต่างกัน โดยพบการติดคราบสีบนผิวฟันในกลุ่มที่ใช้คลอร์เฮกซิดีนชนิดสเปรย์ที่น้อยกว่ากลุ่มที่ใช้น้ำยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีน³⁷

หมากฝรั่ง (Chewing gum) การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้หมากฝรั่งคลอร์เฮกซิดีนไดอะซีเตต (Chlorhexidine diacetate) 5 มิลลิกรัมต่อชิ้น น้ำยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีน ความเข้มข้นร้อยละ 0.2 และหมากฝรั่งหลอก ในกลุ่มตัวอย่าง 150 ราย เป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่าการเคี้ยวหมากฝรั่งคลอร์เฮกซิดีน 2 ชิ้นเป็นเวลา 10 นาที จำนวน 2 ครั้งต่อวัน หรือการใช้น้ำยาบ้วนปากเป็นเวลา 1 นาที จำนวน 2 ครั้งต่อวัน มีผลการด้านเชื้อจุลินทรีย์ไม่แตกต่างกัน³⁸ ให้ผลคล้ายคลึงกับการศึกษาคลินิกแบบสลับกัน ปกปิดข้อมูลสองทาง (Double-blind crossover clinical trial) เปรียบเทียบประสิทธิภาพของหมากฝรั่งที่มีส่วนผสมคลอร์เฮกซิดีน ซอร์บิทอล (Sorbitol) หรือไซลิทอล (Xylitol) พบว่าหมากฝรั่งที่มีส่วนผสมของคลอร์เฮกซิดีน สามารถลดปริมาณแผ่นคราบจุลินทรีย์ได้สูงที่สุด³⁹

นอกจากนี้ Simons และคณะติดตามการเคี้ยวหมากฝรั่งที่มีคลอร์เฮกซิดีนไดอะซีเตต 5.33 มิลลิกรัมต่อชิ้น จำนวน 2 ชิ้นต่อครั้ง ครั้งละ 15 นาที จำนวน 12-14 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นเวลา 1 ปี พบว่ากลุ่มตัวอย่างที่เคี้ยวหมากฝรั่งที่มีคลอร์เฮกซิดีนไดอะซีเตตมีปริมาณเชื้อ *Streptococci mutans* และ *Lactobacilli* น้อยกว่ากลุ่มที่เคี้ยวหมากฝรั่งปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁴⁰ ดังนั้นการใช้หมากฝรั่งคลอร์เฮกซิดีนเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการใช้คลอร์เฮกซิดีนในการรักษาผู้ป่วยความเสี่ยงต่อฟันผุสูง ปัจจุบันได้มีการแนะนำให้เคี้ยวหมากฝรั่งที่มีคลอร์เฮกซิดีนจำนวน 2-3 ครั้งต่อวัน เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการลดแผ่นคราบจุลินทรีย์สูงสุด⁴¹

วานิช คลอร์เฮกซิดีนวานิชถูกพัฒนาครั้งแรกโดย Balanyk และ Sandham ที่ความเข้มข้นร้อยละ 10⁴² ภายหลังได้มีการปรับเปลี่ยนความเข้มข้นและส่วนผสมอื่น ๆ เพิ่มเติมจากการทบทวนวรรณกรรมแบบเป็นระบบพบว่า ความเข้มข้นของคลอร์เฮกซิดีนวานิชที่ใช้ในคลินิกอยู่ในช่วงร้อยละ 1-40 โดยที่ความเข้มข้นร้อยละ 1-10 สามารถป้องกันฟันผุบริเวณรากฟันในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงเช่น ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำลายน้อยและปากแห้ง (Oligosialic and xerostomic patient)⁴³ ในขณะที่มีการศึกษาระยะยาวเปรียบเทียบประสิทธิภาพของฟลูออไรด์วานิชที่มีโซเดียมฟลูออไรด์ความเข้มข้นร้อยละ 2.26 และคลอร์เฮกซิดีนวานิชความเข้มข้นร้อยละ 1 และ 40 โดยทาวานิชบริเวณรากฟันภายหลังการรักษาปริทันต์ขั้นคงสภาพทุก ๆ 3 เดือน เป็นเวลา 3 ปี⁴⁴

นอกจากนี้การศึกษาแบบแบ่งส่วนช่องปาก (Split-mouth study) ของ Pretti และคณะทดสอบผลของคลอร์เฮกซิดีนวานิชต่อการบวมของเหงือกในผู้ป่วยที่มีเครื่องมือจัดฟันชนิดติดแน่นพบว่าที่ระยะเวลา 2 เดือน ภายหลังการทาคลอร์เฮกซิดีนวานิช ความเข้มข้นร้อยละ 40 เพียงหนึ่งครั้ง ส่งผลให้บริเวณดังกล่าวมีพื้นที่ผิวของตัวฟันทางคลินิกมากกว่า (Clinical crown area) บริเวณที่ทายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁴⁵

แผ่นเจลาคติน แผ่นเจลาคตินคลอร์เฮกซิดีน (PerioChip[®]) สามารถใช้กำจัดเชื้อร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน โดยภายในแผ่นเจลาคตินแต่ละแผ่นมีตัวยาคลอร์เฮกซิดีนประมาณ 2.5 มิลลิกรัม ประมาณร้อยละ 40 ของตัวยาในแผ่นเจลาคติน จะถูกปลดปล่อยภายใน 24 ชั่วโมงภายหลังการใส่ลงไปในห้องลิ้นปริทันต์ และตัวยาจะถูกปลดปล่อยอย่างต่อเนื่องนานถึง 7-10 วัน

จากการศึกษาทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม ปกปิด ข้อมูลทั้งสองทาง ควบคุมคู่ขนานในโรงพยาบาล 10 แห่ง เป็นระยะเวลา 9 เดือน ภายหลังการใช้แผ่นเจลาคตินพบว่า ความลึกของร่องลิ้นปริทันต์ลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับ การขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันอย่างเดียว หรือการใช้แผ่นเจลาคตินหลอก⁴⁶ ในขณะที่ Daneshmand และคณะพบว่า การใช้แผ่นเจลาคตินคลอร์เฮกซิดีนในห้องลิ้นปริทันต์ สามารถลดปริมาณของเชื้อจุลินทรีย์ *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* และ *Tannerella forsythia* แต่เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการลดปริมาณของเชื้อจุลินทรีย์ระหว่างการเกลารากฟันอย่างเดียว และการเกลารากฟันร่วมกับการใช้แผ่นเจลาคตินพบว่า ชนิดและสัดส่วนของแบคทีเรียในห้องลิ้นปริทันต์ไม่มีความแตกต่างกันที่ 2 และ 4 สัปดาห์ภายหลังการรักษา⁴⁷

วัสดุบูรณะและฟันเทียม (Restorative and prosthetic materials) เนื่องจากคลอร์เฮกซิดีนออกฤทธิ์กว้างในการต้านแบคทีเรียและยีสต์ คลอร์เฮกซิดีนจึงถูกนำมาใช้ในทางทันตกรรมบูรณะเพื่อลดปริมาณแบคทีเรียและเชื้อราในช่องปาก จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า คลอร์เฮกซิดีนถูกใช้ในขั้นตอนการเตรียมโพรงฟันก่อนการบูรณะ Hebling ศึกษาผลของ Cavity Cleanser[™] (สารละลายคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 2) ก่อนการบูรณะในกลุ่มตัวอย่าง 28 คนพบว่า การทา Cavity Cleanser[™] ก่อนการบูรณะสามารถยับยั้งการสลายของชั้นไฮบริดได้ (Hybrid layer)⁴⁸ ผลทางห้องปฏิบัติการและทางคลินิกพบว่า Cavity Cleanser[™] สามารถลดปริมาณ *S. mutans* ในเนื้อฟันอย่างมีนัยสำคัญ⁴⁹

นอกจากนี้คลอร์เฮกซิดีนยังถูกนำไปผสมกับวัสดุบูรณะ กาวยึด (Cements) และฐานฟันเทียม (Denture base) เพื่อให้สามารถปลดปล่อยคลอร์เฮกซิดีนได้ระหว่างการใช้งาน การพัฒนาวัสดุบูรณะในช่วงแรกเป็นการผสมคลอร์เฮกซิดีนโคอะซิเตกกับเรซินเมทริกซ์ (Resin matrix) โดยตรง โดยปัญหาที่พบในช่วงแรกคือ คลอร์เฮกซิดีนถูกปลดปล่อยออกมาในปริมาณมากเพียงช่วงเวลาสั้น ๆ รวมทั้งสูญเสียคุณสมบัติเชิงกลของวัสดุ ทั้งนี้การปลดปล่อยของคลอร์เฮกซิดีนแปรผันตามการดูดซับน้ำของเรซินเมทริกซ์^{50,51} ภายหลังได้มีการฝังคลอร์เฮกซิดีนลงในอนุภาคซิลิกา (Silica particles) ก่อนที่จะผสมกับเรซินเมทริกซ์พบว่า วัสดุสามารถปลดปล่อยคลอร์เฮกซิดีนได้คงที่นานหลายสัปดาห์ รวมทั้งสามารถรีชาร์จ (Recharge) และปลดปล่อยคลอร์เฮกซิดีนซ้ำได้อย่างต่อเนื่อง^{52,53} นอกจากนี้ Korkmaz และคณะได้ทดลองผสมคลอร์เฮกซิดีนโคอะซิเตกและเซทริมายด์ (Cetrimide) ในกาวยึดชนิดต่าง ๆ พบว่าการละลาย (Solubility) ของกาวยึดที่ผสมสารต้านจุลชีพจะสูงกว่ากาวยึดที่ไม่ได้ผสมสารต้านจุลชีพ แต่อย่างไรก็ตามกาวยึดที่ผสมสารต้านจุลชีพสามารถต้านเชื้อ *S. mutans* และ *Lactobacillus casei* ได้มากถึง 180 วัน⁵⁴

เมื่อพิจารณาการสะสมของแบคทีเรียและเชื้อรา โดยเฉพาะกลุ่ม *Candida albicans* บนฐานฟันเทียมอะคริลิก มีการศึกษาทดสอบประสิทธิภาพในการลดแผ่นคราบจุลินทรีย์ของสารฆ่าเชื้อชนิดต่าง ๆ โดยเปรียบเทียบคุณสมบัติของคลอร์เฮกซิดีนโคอะซิเตกความเข้มข้นร้อยละ 1 นิสแททีน (Nystatin) ความเข้มข้นร้อยละ 1 และแอมโฟเทอริซิน บี (Amphotericin B) ความเข้มข้นร้อยละ 1 พบว่าคลอร์เฮกซิดีนร้อยละ 1 สามารถลดแผ่นคราบ *C. albicans* ได้สูงถึงร้อยละ 98 ในขณะที่นิสแททีน และแอมโฟเทอริซิน บี สามารถลดแผ่นคราบ *C. albicans* ได้ร้อยละ 70-80 และ 50-60 ตามลำดับ⁵⁵ ในขณะที่การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยฟันเทียมทั้งปากของ Machado de Andrade และคณะพบว่า ภายหลังการแช่ฟันเทียมเรซินอะคริลิกในคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 2 เป็นเวลา 5 นาที สามารถลดปริมาณแผ่นคราบจุลินทรีย์เทียบเท่ากับการแช่ในคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 0.12 เป็นเวลา 20 นาที โดยการประเมินพื้นที่ที่แผ่นคราบจุลินทรีย์ครอบคลุม (Biofilm coverage area) จะประเมินจากการติดสีย้อมบริเวณพื้นผิวด้านในของฐานฟันเทียม⁵⁶

เพื่อลดการสะสมเชื้อจุลินทรีย์บนเรซินอะคริลิก Ryalt และคณะ ทดลองฝังคลอร์เฮกซิดีนความเข้มข้นร้อยละ 10 ในเรซินอะคริลิกสำหรับทำฐานฟันเทียมชนิดบ่มตัวเอง

พบว่า เรซินอะคริลิกสามารถปลดปล่อยคลอร์เฮกซิดีนอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 28 วันโดยไม่สูญเสียคุณสมบัติเชิงกล ซึ่งคลอร์เฮกซิดีนที่ถูกปลดปล่อยออกมาสามารถยับยั้งเชื้อ *C.albicans* ได้อย่างมีประสิทธิภาพ⁵⁷ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Maluf และคณะ ทดลองผสมเรซินอะคริลิกแบบบ่มตัวเองกับคลอร์เฮกซิดีนได้จะหาค่าความเข้มข้นร้อยละ 0.5-2 พบว่าคลอร์เฮกซิดีนถูกปลดปล่อยต่อเนื่องยาวนานถึง 28 วัน และภายหลังทดสอบการยับยั้งเชื้อ *C.albicans* พบบริเวณยับยั้งการเจริญของรา ที่ความเข้มข้นตั้งแต่ร้อยละ 1 ขึ้นไป⁵⁸

แนวทางการใช้คลอร์เฮกซิดีนให้มีประสิทธิภาพ
โดยทั่วไปหลักการทำงานของคลอร์เฮกซิดีนคือ การจับยึดของตัวยากับไกลโคโปรตีนจากน้ำลาย โปรตีนของแบคทีเรีย โปรตีนในคราบจุลินทรีย์ ผิวฟัน และเยื่อเมือก (Mucosa) ซึ่งจะต้านการสะสมใหม่ของแผ่นคราบจุลินทรีย์ แต่ไม่สามารถกำจัดแผ่นคราบจุลินทรีย์ที่ก่อตัวไปแล้วได้ ดังนั้นการกำจัดโปรตีนบางส่วนด้วยวิธีเชิงกล (Mechanical cleansing) ก่อนเริ่มใช้คลอร์เฮกซิดีนจะช่วยให้คลอร์เฮกซิดีนสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรียได้เต็มประสิทธิภาพ การขูดหินน้ำลายเป็นวิธีหนึ่งในการกำจัดโปรตีนส่วนเกินที่มีประสิทธิภาพ แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยจำเป็นต้องดูแลอนามัยช่องปากอย่างสม่ำเสมอภายหลังการขูดหินน้ำลายเพื่อลดปริมาณแผ่นคราบจุลินทรีย์ในระยะยาว

ทั้งนี้เนื่องจากการจับของสารประกอบประจุลบกับคลอร์เฮกซิดีนส่งผลลดประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ คำแนะนำในการดูแลอนามัยช่องปากในปัจจุบันคือการใช้ผลิตภัณฑ์คลอร์เฮกซิดีนภายหลังการแปรงฟันอย่างน้อย 30 นาที และการบ้วนปากด้วยน้ำสะอาดก่อนการใช้คลอร์เฮกซิดีน เพื่อลดปริมาณสารประกอบในยาสีฟันที่หลงเหลือ นอกจากนี้แนะนำให้หลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารและการดื่มเครื่องดื่มที่มีฟอสฟอรัสสูง เช่น ชา กาแฟ ช็อคโกแลต และไวน์อย่างน้อย 1 ชั่วโมงหลังจากการบ้วนด้วยคลอร์เฮกซิดีน เพื่อเป็นการหลีกเลี่ยงการติดคราบสีบนผิวฟันจากสารสีในอาหาร (Dietary chromogen)

นอกเหนือจากประสิทธิภาพที่เพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นแล้ว ผลข้างเคียงจากการใช้คลอร์เฮกซิดีนก็พบมากขึ้นตามความเข้มข้นอีกด้วย ดังนั้นหากต้องพิจารณาใช้คลอร์เฮกซิดีนทันตแพทย์ควรพิจารณาเลือกใช้ความเข้มข้นที่ต่ำสุด ให้เหมาะสมกับรูปแบบการรักษาโดยที่ยังสามารถออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อจุลินทรีย์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ทั้งนี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้คลอร์เฮกซิดีนระยะยาวในผู้ป่วยปริทันต์ทั่วไป เนื่องจาก

การใช้คลอร์เฮกซิดีนเป็นเวลานาน อาจก่อให้เกิดผลข้างเคียง เช่น การติดคราบสีบนผิวฟัน และการปรับเปลี่ยนการรับรส รวมทั้งอาจก่อให้เกิดการคืบคลานของเชื้อ *P.gingivalis* และ *S.mutans* ต่อคลอร์เฮกซิดีนได้⁵⁹ หากในกรณีผู้ป่วยไม่สามารถดูแลอนามัยช่องปากตนเองได้และจำเป็นต้องใช้คลอร์เฮกซิดีนในระยะยาว อาจพิจารณาเลือกใช้การใช้น้ำยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีนที่มีความเข้มข้นต่ำ (ร้อยละ 0.05-0.06)⁶⁰ หรือใช้คลอร์เฮกซิดีนในรูปแบบอื่นเช่น เจลคลอร์เฮกซิดีน หรือใช้ตัวยาอื่นทดแทน เช่น เซทิลไพริดีนียมคลอไรด์⁶¹

แนวทางการพัฒนาผลิตภัณฑ์ และวัสดุทางทันตกรรมที่มีส่วนผสมของคลอร์เฮกซิดีน ในปัจจุบันนักวิจัยพยายามพัฒนาวัสดุทางทันตกรรมหลายชนิด เพื่อให้สามารถปลดปล่อยคลอร์เฮกซิดีนได้เอง โดยทั่วไปสามารถแบ่งวัตถุประสงค์ของการพัฒนาผลิตภัณฑ์และวัสดุทางทันตกรรมที่มีส่วนผสมของคลอร์เฮกซิดีนได้เป็น 3 กลุ่มหลัก กล่าวคือการเพิ่มความสามารถในการปลดปล่อยตัวยาให้คงที่และต่อเนื่อง การเพิ่มประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อจุลินทรีย์ และการลดการติดคราบสี ทั้งนี้การผสมคลอร์เฮกซิดีนในวัสดุทางทันตกรรมนั้นถูกพัฒนาต่อมาเรื่อย ๆ โดยวัสดุทางทันตกรรมที่มีการศึกษาในปัจจุบัน ได้แก่ ไหมขัดฟัน^{31,32} วัสดุเย็บแผล⁶² แผ่นเยื่อทางศัลยกรรม (Surgical membrane)^{63,64} เรซินคอมโพสิต^{52,53} เรซินอะคริลิกสำหรับทำฐานฟันเทียม และครอบฟันชั่วคราว^{57,58} เป็นต้น

แม้ว่าการเข้าวัสดุในสารละลายคลอร์เฮกซิดีนเป็นวิธีที่นิยมที่สามารถกักเก็บตัวยาไว้ในเนื้อวัสดุได้ แต่พบว่าการปลดปล่อยของคลอร์เฮกซิดีนเป็นจำนวนมากอย่างรวดเร็วภายในไม่กี่ชั่วโมง และการปลดปล่อยลดลงอย่างมีนัยสำคัญภายในไม่กี่วัน ดังนั้นการฝังหรือห่อหุ้มวัสดุ (Impregnate/encapsulate) ด้วยคลอร์เฮกซิดีนจึงเป็นอีกวิธีในการเพิ่มประสิทธิภาพในการปลดปล่อยตัวยา เช่น การฝังคลอร์เฮกซิดีนในอนุภาคซิลิกาที่มีรูพรุนก่อนที่จะนำไปผสมกับเรซินเมทริกซ์ วิธีการดังกล่าวพบว่าจะทำให้สามารถปลดปล่อยคลอร์เฮกซิดีนได้คงที่และนานขึ้นโดยไม่สูญเสียคุณสมบัติเชิงกล

ทั้งนี้การใส่อนุภาคแก้ว (Glass particle) ในเรซินเมทริกซ์จะช่วยเพิ่มความแข็งแรงให้แก่เรซินเมทริกซ์ ดังนั้นการนำเอาวิธีการสร้างรูพรุนในเนื้อวัสดุเช่น การขึ้นรูปด้วยวิธีโฟมแคสติ้ง (Foam casting) การสร้างอนุภาคซิลิกาด้วยเทคนิคโซลเจล (Sol-gel technique) และการใส่สารสร้างรูพรุน (Porogens) ก็จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการฝังตัวยาภายในเนื้อวัสดุได้ นอกจากนี้การใช้ตัวนำ (Carrier) เช่น กรดไขมัน (Fatty acid) หรือพอลิเมอร์ (Polymer) จะช่วยให้สามารถปลดปล่อยคลอร์เฮกซิดีนจากวัสดุได้คงที่และระยะ

เวลานานขึ้น เช่น การผสมคลอรีนเฮกซิดีนในไหมเย็บ Obermeier และคณะได้ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้ กรดพาล์มิติก (Palmitic acid) และกรดลอริก (Lauric acid) เป็น ตัวนำพบว่าสามารถปลดปล่อยตัวยาได้คงที่ตลอดระยะเวลา ศึกษา 7 วัน แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานผลการศึกษา ในระยะยาว⁶²

การผสมสารด้านจุลชีพชนิดอื่นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อจุลชีพเช่น โซเดียมฟลูออไรด์⁶³ เซทิลไพรดิ เนียมคลอไรด์⁶⁴ ไทมอล (Thymol)⁶⁵ และไคโตซาน (Chitosan)⁶⁶ พบว่าบางตำรับยาสามารถยับยั้งแผ่นคราบจุลินทรีย์ได้ มากกว่าการใช้คลอรีนเฮกซิดีนเพียงชนิดเดียว ในขณะที่บาง ตำรับยาสามารถลดผลข้างเคียงของคลอรีนเฮกซิดีนได้เนื่องจาก สามารถใช้คลอรีนเฮกซิดีนในความเข้มข้นต่ำโดยไม่สูญเสีย คุณสมบัติการยับยั้งแผ่นคราบจุลินทรีย์ นอกจากนี้มีการศึกษา รายงานการผสมสารด้านการยึดติด (Antiadhesive agent-ICI 239144)⁶⁷ หรือ ระบบต้านการติดสี (Anti-discoloration system)^{68,69} ซึ่งจะมักใช้เกลือเมตาไบซัลไฟท์ (Metabisulfite salt) ที่ความ เข้มข้นร้อยละ 0.15-0.28 โดยมวลต่อปริมาตร⁷⁰ เพื่อการลด การติดคราบสีพบว่า การเติมสารเหล่านี้ในผลิตภัณฑ์คลอรีน เฮกซิดีนสามารถลดการติดคราบสีได้โดยไม่ส่งผลกระทบต่อ ประสิทธิภาพการยับยั้งแผ่นคราบจุลินทรีย์^{68,69} จะเห็นได้ว่า แนวทางการผสมสารสำคัญอื่น ๆ ลงในผลิตภัณฑ์ที่มี ส่วนผสมของคลอรีนเฮกซิดีน สามารถเพิ่มประสิทธิภาพและ ลดผลข้างเคียงซึ่งยังคงสามารถพัฒนาต่อไปได้อีกในอนาคต

บทสรุป

เนื่องจากคุณสมบัติออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อจุลชีพกว้าง ทำให้คลอรีนเฮกซิดีนเป็นยาที่มีบทบาทสำคัญในทางทันตกรรม แม้ว่าความเข้มข้นของคลอรีนเฮกซิดีนเป็นปัจจัยหลักที่ส่งผล ต่อประสิทธิภาพการลดแผ่นคราบจุลินทรีย์ แต่ผลข้างเคียง จากการใช้คลอรีนเฮกซิดีนก็พบมากขึ้นตามความเข้มข้นที่ สูงขึ้น ดังนั้นจึงควรพิจารณาเลือกใช้คลอรีนเฮกซิดีนความ เข้มข้นต่ำที่สุดที่สามารถต้านเชื้อจุลชีพได้

อนึ่ง การใช้คลอรีนเฮกซิดีนเป็นเพียงส่วนเสริมของ การดูแลอนามัยช่องปาก ซึ่งไม่สามารถทดแทนการดูแล อนามัยช่องปากแบบปกติ (การแปรงฟัน) และการรักษาโดย ทันตแพทย์ได้ ดังนั้นทันตแพทย์จึงควรพิจารณาเลือกใช้ ผลิตภัณฑ์คลอรีนเฮกซิดีนในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถดูแล อนามัยช่องปากของตนเองอย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ ควรพิจารณาเลือกใช้คลอรีนเฮกซิดีนตามบริบทและความ จำเป็นของผู้ป่วยแต่ละรายเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด

เอกสารอ้างอิง

1. Grossman E, Meckel AH, Isaacs RL, Ferretti GA, Sturzenberger OP, Bollmer BW, et al. A clinical comparison of antibacterial mouthrinses: Effects of chlorhexidine, phenolics, and sanguinarine on dental plaque and gingivitis. *J Periodontol* 1989;60(8):435-40.
2. Joyston- Bechal S, Hernaman N. The effect of a mouthrinse containing chlorhexidine and fluoride on plaque and gingival bleeding. *J Clin Periodontol* 1993;61(1):663-9.
3. Jenkins S, Addy M, Newcombe R. Comparison of two commercially available chlorhexidine mouthrinses: II. Effects on plaque reformation, gingivitis, and tooth staining. *Clin Prev Dent* 1989;11(6):12-6.
4. Segreto VA, Collins EM, Beiswanger BB, Rosa DL, Isaacs RL, Lang NP, et al. A comparison of mouthrinses containing two concentrations of chlorhexidine. *J Periodontal Res* 1986;21(1):23-32.
5. Ernst CP, Prockl K, Willershausen B. The effectiveness and side effects of 0.1% and 0.2% chlorhexidine mouthrinses: A clinical study. *Quintessence Int (Berl)* 1998;29(7):443-8.
6. Neto CAF, Parola CCF, Rösing CK, Maltz M. Comparative analysis of the effect of two chlorhexidine mouthrinses on plaque accumulation and gingival bleeding. *Braz Oral Res* 2008;22(2):139-44.
7. Berchier CE, Slot DE, Van Der Weijden GA. The efficacy of 0.12% chlorhexidine mouthrinse compared with 0.2% on plaque accumulation and periodontal parameters: A systematic review. *J Clin Periodontol* 2010;37(9):829-39.
8. Quirynen M, Avontroodt P, Peeters W, Pauwels M, Coucke W, Van Steenberghe D. Effect of different chlorhexidine formulations in mouthrinses on de novo plaque formation. *J Clin Periodontol* 2008;28(12):1127-36.
9. Van Strydonck DAC, Timmerman MF, Van Der Velden U, Van Der Weijden GA. Plaque inhibition of two commercially available chlorhexidine mouthrinses. *J Clin Periodontol* 2005;32(3):305-9.

10. Papaioannou W, Vassilopoulos S, Vrotsos I, Margaritis V, Panis V. A comparison of a new alcohol-free 0.2% chlorhexidine oral rinse to an established 0.2% chlorhexidine rinse with alcohol for the control of dental plaque accumulation. *Int J Dent Hyg* 2016;14(4):272-7.
11. Van Strydonck DAC, Slot DE, Van Der Velden U, Van Der Weijden F. Effect of a chlorhexidine mouthrinse on plaque, gingival inflammation and staining in gingivitis patients: A systematic review. *J Clin Periodontol* 2012; 39(11):1042-59.
12. Supranoto SC, Slot DE, Addy MA, Van der Weijden GA. The effect of chlorhexidine dentifrice or gel versus chlorhexidine mouthwash on plaque, gingivitis, bleeding and tooth discoloration: A systematic review. *Int J Dent Hyg* 2015;13(2):83-92.
13. Haydari M, Bardakci AG, Koldsland OC, Aass AM, Sandvik L, Preus HR. Comparing the effect of 0.06%-, 0.12% and 0.2% Chlorhexidine on plaque, bleeding and side effects in an experimental gingivitis model: A parallel group, double masked randomized clinical trial. *BMC Oral Health* 2017;17(1):118.
14. Elkerbout T, Slot D, Bakker E, Van der Weijden G. Chlorhexidine mouthwash and sodium lauryl sulphate dentifrice: Do they mix effectively or interfere? *Int J Dent Hyg* 2016;14(1):42-52.
15. Kolahi J, Soolari A. Rinsing with chlorhexidine gluconate solution after brushing and flossing teeth: a systematic review of effectiveness. *Quintessence Int* 2006;37(8):605-12.
16. Yoon JG, Yoon J, Song JY, Yoon SY, Lim CS, Seong H, et al. Clinical significance of a high SARS-CoV-2 viral load in the saliva. *J Korean Med Sci* 2020;35(20):e195.
17. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020; 104(3):246-51.
18. O'Donnell VB, Thomas D, Stanton R, Maillard JY, Murphy RC, Jones SA, et al. Potential role of oral rinses targeting the viral lipid envelope in SARS-CoV-2 infection. *Function (Oxf)* 2020;1(1):zqaa002.
19. Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, Hui KPY, Yen HL, Chan MCW, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe* 2020;1(1): e10.
20. 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* 1989; 60(6):302-9.
21. Pandya DJ, Manohar B, Mathur LK, Shankarapillai R. Comparative evaluation of two subgingival irrigating solutions in the management of periodontal disease: A clinicomicrobial study. *J Indian Soc Periodontol* 2016; 20(6):597-602.
22. Jolkovsky DL, Waki MY, Newman MG, Otomo-Corgel J, Madison M, Flemming TF, et al. Clinical and microbiological effects of subgingival and gingival marginal irrigation with chlorhexidine gluconate. *J Periodontol* 1990;61(11):663-9.
23. Brownstein CN, Briggs SD, Schweitzer KL, Briner WW, Kornman KS. Irrigation with chlorhexidine to resolve naturally occurring gingivitis A methodologic study. *J Clin Periodontol* 1990;17(8):588-93.
24. Gomes BPFA, Vianna ME, Zaia AA, Almeida JFA, Souza-Filho FJ, Ferraz CCR. Chlorhexidine in endodontics. *Braz Dent J* 2013;24(2):89-102.
25. Kuruvilla JR, Kamath MP. Antimicrobial activity of 2.5% sodium hypochlorite and 0.2% chlorhexidine gluconate separately and combined, as endodontic irrigants. *J Endod* 1998;24(7):472-6.
26. Prado M, Santos Júnior HM, Rezende CM, Pinto AC, Faria RB, Simão RA, et al. Interactions between irrigants commonly used in endodontic practice: A chemical analysis. *J Endod* 2013;39(4):505-10.
27. Dickson GQ, López IY, Muñoz AF, Nolf MR. Distilled water as an intermediate irrigant between 5% sodium hypochlorite and 2% chlorhexidine to prevents the formation of parachloroaniline. *EC Dent Sci* 2017:208-13.
28. Addy M, Jenkins S, Newcombe R. Studies on the effect of toothpaste rinses on plaque regrowth: (I). Influence of surfactants on chlorhexidine efficacy. *J Clin Periodontol* 1989;16(6):380-4.

29. Yates R, Jenkins S, Newcombe R, Wade W, Moran J, Addy M. A 6-month home usage trial of a 1% chlorhexidine toothpaste: (I). Effects on plaque, gingivitis, calculus and toothstaining. *J Clin Periodontol* 1993;20(2):130-8.
 30. Jenkins S, Addy M, Newcombe R. The effects of a chlorhexidine toothpaste on the development of plaque, gingivitis and tooth staining. *J Clin Periodontol* 1993; 20(1):59-62.
 31. Muniz FWMG, Sena KS, de Oliveira CC, Veríssimo DM, Carvalho RS, Martins RS. Efficacy of dental floss impregnated with chlorhexidine on reduction of supragingival biofilm: A randomized controlled trial. *Int J Dent Hyg* 2015;13(2):117-24.
 32. Muniz FWMG, da Silva Lima H, Rösing CK, Martins RS, Moreira MMSM, Carvalho R de S. Efficacy of an unwaxed dental floss impregnated with 2% chlorhexidine on control of supragingival biofilm: A randomized, clinical trial. *J Investig Clin Dent* 2018;9(1):e12280.
 33. Francis JR, Hunter B, Addy M. A Comparison of three delivery methods of chlorhexidine in handicapped children: I. Effects on plaque, gingivitis, and toothstaining. *J Periodontol* 1987;58(7):451-5.
 34. Francis JR, Addy M, Hunter B. A Comparison of three delivery methods of chlorhexidine in handicapped children: II. Parent and house-parent preferences. *J Periodontol* 1987;58(7):456-9.
 35. Kalaga A, Addy M, Hunter B. Comparison of chlorhexidine delivery by mouthwash and spray on plaque accumulation. *J Periodontol* 1989;60(3):127-30.
 36. Kalaga A, Addy M, Hunter B. The use of 0.2% chlorhexidine spray as an adjunct to oral hygiene and gingival health in physically and mentally handicapped adults. *J Periodontol* 1989;60(7):381-5.
 37. Francetti L, Del Fabbro M, Basso M, Testori T, Taschieri S, Weinstein R. Chlorhexidine spray versus mouthwash in the control of dental plaque after implant surgery. *J Clin Periodontol* 2004;31(10):857-62.
 38. Smith AJ, Moran J, Dangler LV, Leight RS, Addy M. The efficacy of an anti-gingivitis chewing gum. *J Clin Periodontol* 1996;23(1):19-23.
 39. Tellefsen G, Larsen G, Kaligithi R, Zimmerman GJ, Wikesjö UME. Use of chlorhexidine chewing gum significantly reduces dental plaque formation compared to use of similar xylitol and sorbitol products. *J Periodontol* 1996;67:181-3.
 40. Simons D, Brailsford SR, Kidd EAM, Beighton D. The effect of medicated chewing gums on oral health in frail older people: A 1-year clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(8):1348-53.
 41. Imfeld T. Chlorhexidine-containing chewing gum. Clinical documentation. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2006;116:476-83.
 42. Balanyk TE, Sandham HJ. Development of sustained-release antimicrobial dental varnishes effective against streptococcus mutans *in vitro*. *J Dent Res* 1985; 64(12):1356-60.
 43. Slot DE, Vaandrager NC, Van Loveren C, Van Palenstein Helderman WH, Van Der Weijden GA. The effect of chlorhexidine varnish on root caries: A systematic review. *Caries Res* 2011;45(2):162-73.
 44. Bizhang M, Chun Y-HP, Heisrath D, Purucker P, Singh P, Kersten T, et al. Microbiota of exposed root surfaces after fluoride, chlorhexidine, and periodontal maintenance therapy: a 3-year evaluation. *J Periodontol* 2007; 78(8):1580-9.
 45. Pretti H, de Rezende Barbosa GL, Lages EMB, Gala-García A, de Magalhães CS, Moreira AN. Effect of chlorhexidine varnish on gingival growth in orthodontic patients: A randomized prospective split-mouth study. *Dental Press J Orthod* 2015;20(5):66-71.
 46. Jeffcoat MK, Bray KS, Ciancio SG, Dentino AR, Fine DH, Gordon JM, et al. Adjunctive Use of a Subgingival Controlled-Release Chlorhexidine Chip Reduces Probing Depth and Improves Attachment Level Compared With Scaling and Root Planing Alone. *J Periodontol* 1998;69(9):989-97.
 47. Daneshmand N, Jorgensen MG, Nowzari H, Morrison JL, Slots J. Initial effect of controlled release chlorhexidine on subgingival microorganisms. *J Periodontal Res* 2002;37(5): 375-9.
-

48. Hebling J, Pashley DH, Tjäderhane L, Tay FR. Chlorhexidine arrests subclinical degradation of dentin hybrid layers *in vivo*. *J Dent Res* 2005;84(8):741-6.
49. Borges FM, De Melo MA, Lima JP, Zanin IC, Rodrigues LK. Antimicrobial effect of chlorhexidine digluconate in dentin: *In vitro* and *in situ* study. *J Conserv Dent* 2012; 15(1):22-6.
50. Chen L, Suh BI, Yang J. Antibacterial dental restorative materials: A review. *Am J Dent* 2018;31(Sp Is B):6B-12B.
51. Hiraishi N, Yiu CKY, King NM, Tay FR, Pashley DH. Chlorhexidine release and water sorption characteristics of chlorhexidine-incorporated hydrophobic/hydrophilic resins. *Dent Mater* 2008;24(10):1391-9.
52. Zhang JF, Wu R, Fan Y, Liao S, Wang Y, Wen. ZT, et al. Antibacterial dental composites with chlorhexidine and mesoporous silica. *J Dent Res* 2014;93(12):1283-9.
53. Seneviratne CJ, Leung KCF, Wong CH, Lee SF, Li X, Leung PC, et al. Nanoparticle-encapsulated chlorhexidine against oral bacterial biofilms. *PLoS One* 2014;9(8):e103234.
54. Korkmaz FM, Tüzüner T, Baygin O, Buruk CK, Durkan R, Bagis B. Antibacterial activity, surface roughness, flexural strength, and solubility of conventional luting cements containing chlorhexidine diacetate/ cetrimide mixtures. *J Prosthet Dent* 2013;110(2):107-15.
55. Redding S, Bhatt B, Rawls HR, Siegel G, Scott K, Lopez-Ribot J. Inhibition of *Candida albicans* biofilm formation on denture material. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 2009;107(5): 669-72.
56. Machado de Andrade I, Cruz PC, Silva-Lovato CH, de Souza RF, Cristina Monteiro Souza-Gugelmin M, de Freitas Oliveira Paranhos H. Effect of chlorhexidine on denture biofilm accumulation. *J Prosthodont* 2012;21(1): 2-6.
57. Ryalat S, Darwish R, Amin W. New form of administering chlorhexidine for treatment of denture-induced stomatitis. *Ther Clin Risk Manag* 2011;7:219-25.
58. Maluf CV, Peroni LV, Menezes LR, Coutinho W, Lourenço EJV, Telles D de M. Evaluation of the physical and antifungal effects of chlorhexidine diacetate incorporated into polymethyl methacrylate. *J Appl Oral Sci* 2020;28:e20190039.
59. Kulik EM, Waltimo T, Weiger R, Schweizer I, Lenkeit K, Filipuzzi-Jenny E, et al. Development of resistance of mutans streptococci and *Porphyromonas gingivalis* to chlorhexidine digluconate and amine fluoride/stannous fluoride-containing mouthrinses, *in vitro*. *Clin Oral Investig* 2015;19(6):1547-53.
60. Takenaka S, Ohsumi T, Noiri Y. Evidence-based strategy for dental biofilms: Current evidence of mouthwashes on dental biofilm and gingivitis. *Jpn Dent Sci Rev* 2019;55(1):33-40.
61. Haps S, Slot DE, Berchier CE, Van der Weijden GA. The effect of cetylpyridinium chloride-containing mouth rinses as adjuncts to toothbrushing on plaque and parameters of gingival inflammation: a systematic review. *Int J Dent Hyg* 2008;6(4):290-303.
62. Obermeier A, Schneider J, Wehner S, Matl FD, Schieker M, Eisenhart-Rothe RV, et al. Novel high efficient coatings for anti-microbial surgical sutures using chlorhexidine in fatty acid slow-release carrier systems. *PLoS One* 2014;9(7):e101426.
63. Inoue BS, Streit S, dos Santos Schneider AL, Meier MM. Bioactive bacterial cellulose membrane with prolonged release of chlorhexidine for dental medical application. *Int J Biol Macromol* 2020;148:1098-108.
64. Silva M dos S, Neto NL, da Costa SA, da Costa SM, Oliveira TM, de Oliveira RC, et al. Biophysical and biological characterization of intraoral multilayer membranes as potential carriers: A new drug delivery system for dentistry. *Mater Sci Eng C* 2017;71:498-503.
65. Jentsch HFR, Eckert FR, Eschrich K, Stratul SI, Kneist S. Antibacterial action of Chlorhexidine/ thymol containing varnishes *in vitro* and *in vivo*. *Int J Dent Hyg* 2014;12(3): 168-73.
66. Zorrilla SR, Carrión AB, García AG, Moreno PG, Mendiá XM, Prado RS, et al. Effect of antiseptic gels in the microbiologic colonization of the suture threads after oral surgery. *Sci Rep* 2020;10:8360.
67. Addy M, Moran J, Newcombe R, Warren P. The comparative tea staining potential of phenolic, chlorhexidine and anti-adhesive mouthrinses. *J Clin Periodontol* 1995;22(12):923-8.

68. Van Swaaij BWM, van der Weijden GA, Bakker EWP, Graziani F, Slot DE. Does chlorhexidine mouthwash, with an anti-discoloration system, reduce tooth surface discoloration without losing its efficacy? A systematic review and meta-analysis. *Int J Dent Hyg* 2020;18(1):27-3.
69. Bernardi F, Pincelli MR, Carloni S, Gatto MR, Montebugnoli L. Chlorhexidine with an anti discoloration system. A comparative study. *Int J Dent Hyg* 2004;2(3):122-6.
70. Boiocchi L. Improved Mouthwash Preparation. European Patent Office;EP3171854A1, 2020.

ผู้รับผิดชอบบทความ

สุพลเทพ ตีระกนก

สาขาวิชาทันตกรรมอนุรักษ์ คณะทันตแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา 90112

โทรศัพท์: 074 287 571, 088 910 0464

จดหมายอิเล็กทรอนิกส์: supontep.t@psu.ac.th

Chlorhexidine in Dentistry Part II: Products, Application, and Future Development

Teerakanok S*

Abstract

Chlorhexidine is commonly used in the medical and dental field because it is a board spectrum antimicrobial agent with high safety and efficacy. Although chlorhexidine was researched and developed as a commercial product for more than 60 years, the researchers still pay attention to the improvement of chlorhexidine application to yield the highest benefits. This review article aimed to elucidate chlorhexidine contained dental products, the approaches to optimize benefits, along with research and development of chlorhexidine application to improve the clinical efficacy.

Keywords: Chlorhexidine/ Mouthwashes/ Drug administration/ Drug combination

Corresponding Author

Supontep Teerakanok

Department of Conservative Dentistry,

Faculty of Dentistry, Prince of Songkla University,

Amphur Hat Yai, Songkhla 90112.

Tel.: +66 74 287 571, +66 88 910 0464

Email: supontep.t@psu.ac.th

** Periodontics Division, Department of Conservative Dentistry, Faculty of Dentistry, Prince of Songkla University, Amphur Hat Yai, Songkhla.*