

ผลของยาไอบูโพรเฟนที่มีต่อการเคลื่อนฟัน ทางทันตกรรมจัดฟัน

ชนกานต์ จินดาโรจนกุล*

บทคัดย่อ

เมื่อมีแรงทางทันตกรรมจัดฟันมากระทำกับฟัน ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพบริเวณเนื้อเยื่อปริทันต์โดยรอบ ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบของหลอดเลือดและเพิ่มการไหลเวียนโลหิตในช่องเอ็นยึดปริทันต์ เกิดการแสดงออกของสารตั้งต้นของการอักเสบที่ทำให้เกิดการเจ็บปวดตามมา การจ่ายยาจึงเป็นทางเลือกของการรักษาที่นิยมเพื่อใช้ในการบรรเทาอาการปวดให้แก่ผู้ป่วย โดยยาระงับอาการปวดในระดับปานกลางที่นิยมใช้ในทางทันตกรรมคือ ยาไอบูโพรเฟน ซึ่งเป็นยาในกลุ่มต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ยาในกลุ่มนี้มีผลต่อกระบวนการสลายกระดูกเก่าและการสร้างกระดูกใหม่ บทความปริทัศน์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอผลของยาไอบูโพรเฟนที่มีต่อการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน

คำสำคัญ: ยาไอบูโพรเฟน, ยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์, ยาระงับอาการปวด, การเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน

Effect of ibuprofen on orthodontic tooth movement

Chanakant Jindarojanakul*

Abstract

Orthodontic tooth movement is a consequence of mechanical forces that are induced by orthodontic appliances. In order to generate and propagate the signaling cascades through all parodontal tissue cells, the inflammatory processes are occurred by increasing the blood flow in the periodontal ligament space and local

Received: 06/07/2564 Revised: 25/09/2564 Accepted: 25/11/2564

Corresponding author: Chanakant Jindarojanakul, Department of Preventive Dentistry, Faculty of Dentistry, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand

E-mail: chanakant.cj@gmail.com

ผู้ติดต่อบทความ: ชนกานต์ จินดาโรจนกุล คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา 90110 ประเทศไทย

อีเมล: chanakant.cj@gmail.com

* นักศึกษาหลักสูตรปรัชญาดุษฎีบัณฑิต สาขาวิชาสาธารณสุขศาสตร์สุขภาพช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

* Ph.D. Candidate in Oral health Sciences, Orthodontic section, Department of Preventive Dentistry, Faculty of Dentistry, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla

vessels. The expression of proinflammatory cytokines mediator induces the inflammatory pain sensitization. Pharmacological administration of analgesics is a common method that is used for pain control. Ibuprofen is the commonly used drugs for moderate pain control in dentistry. Ibuprofen is a nonsteroidal anti-inflammatory drug that has an effect on bone remodeling. This review aims to explain the effect of ibuprofen on orthodontic tooth movement.

Keywords: Ibuprofen, NSAIDs, Analgesics, Orthodontic tooth movement

บทนำ

การเคลื่อนฟันทางการรักษาทางทันตกรรมจัดฟันเป็นผลมาจากการให้แรงกระทำผ่านทางเครื่องมือทันตกรรมจัดฟัน เครื่องมือที่ใช้ในการรักษาก่อให้เกิดแรงกระทำและแรงนั้นถูกส่งผ่านกระจายไปยังเซลล์ที่อยู่บริเวณเนื้อเยื่อรอบรากฟัน กระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเพื่อรักษาภาวะสมดุล (homeostasis) ของสภาพแวดล้อมทางปริทันต์และเกิดกระบวนการอักเสบ ซึ่งส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของการเกิดหลอดเลือดโดยรอบ (local vascularization) และเพิ่มการไหลเวียนของเลือดภายในช่องเอ็นยึดปริทันต์ (PDL space)¹⁻³ ในระหว่างที่มีกระบวนการดังกล่าว ไซโทไคน์ (cytokines), โกรดแฟกเตอร์ (growth factors) และสารสื่อประสาท (neurotransmitters) ได้ถูกหลั่งออกมาเพื่อสร้างสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการสร้างกระดูก⁴ การละลายกระดูกพบได้ในบริเวณที่ได้รับแรงกด (compression side) ที่เอ็นยึดปริทันต์ และการสร้างกระดูกพบได้ในบริเวณที่ได้รับแรงดึง (tension side)^{5, 6} เกิดการแสดงออกของสารตั้งต้นของการอักเสบ (proinflammatory cytokines) หนึ่งในนั้นคือ อินเทอร์ลิวคินส์-1 (interleukin-1; IL-1)^{7, 8} ไปกระตุ้นการแสดงออกของเอนไซม์ไซโคลออกซิจีเนส (cyclooxygenase; COX)⁹ โดยเอนไซม์ไซโคลออกซิจีเนสเป็นตัวกลางทำให้เกิดการเปลี่ยนของกรดอะราคิโดนิค (arachidonic acid; AA) ให้กลายเป็นพรอสตาแกลนดิน (prostaglandins; PGs) ในหลากหลายรูปแบบจากการเปลี่ยนแปลงที่จำเพาะ เช่น พรอสตาแกลนดิน อี 2 (prostaglandin E2; PGE₂)¹⁰

พรอสตาแกลนดิน อี 2 เป็นตัวหลักที่ส่งผลต่อกระบวนการละลายของกระดูก โดยเพิ่มเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) ผ่านทางการเพิ่มรีเซพเตอร์ แอคทีเวเตอร์ ออฟ นิวเคลียร์ แฟกเตอร์ แคปบา บี ไกลแคนด์ (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; RANKL) และต้านออสทีโอโปรเทจเริน (osteoprotegerin; OPG) เพื่อเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการสร้างเซลล์สลายกระดูก (osteoclastogenesis)¹¹ นอกจากนี้พรอสตาแกลนดิน อี 2 ยังเป็นสื่อกลางที่สำคัญที่ก่อให้เกิดความรู้สึกปวดในระหว่าง

ที่เกิดกระบวนการอักเสบ¹² เนื่องจากการเกิดความรู้สึกปวดขณะจัดฟันนั้น เป็นผลสืบเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงของการไหลเวียนเลือด ทั้งจากการกระทำของเครื่องมือจัดฟัน ร่วมกับการทำงานของสารสื่อประสาทอื่น ๆ เช่น ซับสแตนซ์ พี (substance P), ฮิสตามีน (histamine) และพรอสตาแกลนดิน¹³ การหลั่งพรอสตาแกลนดิน อี 2 ซึ่งเป็นสารสื่อกลางของกระบวนการอักเสบ เป็นต้นเหตุให้เกิดอาการปวดในระหว่างมีการเคลื่อนที่ของฟัน ดังนั้นอาการปวดจึงเป็นอาการที่ผู้ป่วยมักพบได้เป็นปกติ เมื่อเข้ารับการรักษาจัดฟัน¹⁴⁻¹⁶

การควบคุมอาการปวดมีหลากหลายวิธี ซึ่งวิธีการที่นิยมคือการใช้ยาเพื่อบรรเทาอาการปวด¹⁷ กลุ่มยาที่นิยมใช้เพื่อบรรเทาอาการปวดในระดับปานกลางนั้นคือ กลุ่มยาด้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) อาทิเช่น แอสไพริน (aspirin), เฟลอร์บิโพรเฟน (flurbiprofen) และไอบูโพรเฟน (ibuprofen) โดยยาที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาทางทันตกรรมเพื่อบรรเทาอาการเจ็บปวดในระดับปานกลางคือยาไอบูโพรเฟน เนื่องจากตัวยาสสามารถออกฤทธิ์ได้รวดเร็วและมีประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์บรรเทาอาการปวดในผู้ใหญ่ภายหลังจากการรับการรักษาทางทันตกรรม อีกทั้งยาไอบูโพรเฟนยังได้ผ่านการพิสูจน์ว่ามีความปลอดภัยและมีผลข้างเคียงที่สามารถป้องกันได้^{18, 19}

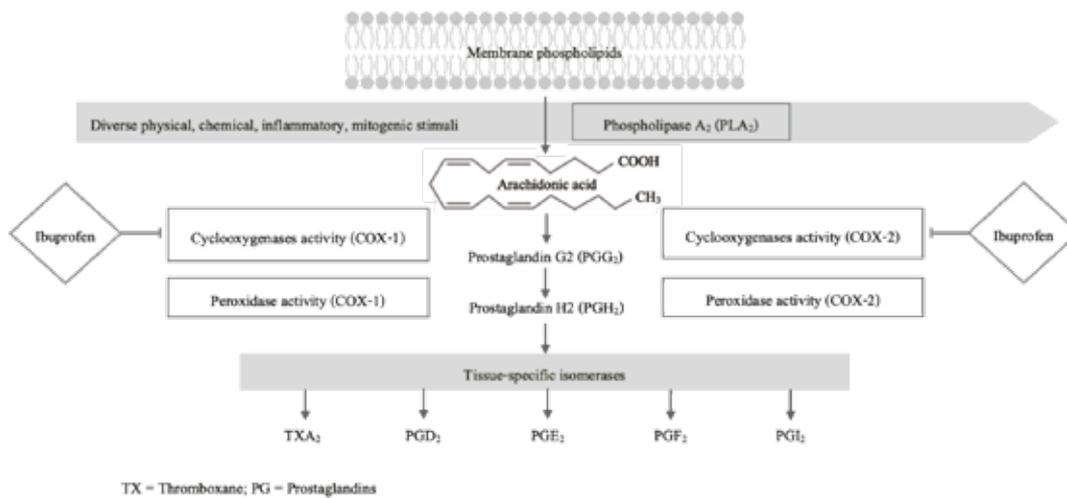
คุณสมบัติและกลไกการออกฤทธิ์ของยาไอบูโพรเฟน

เมื่อเนื้อเยื่อได้รับสิ่งกระตุ้นทางกายภาพ สารเคมี หรือ การบาดเจ็บ ส่งเสริมให้เกิดกระบวนการอักเสบ โดยกระตุ้นให้เกิดการไฮโดรไลซิส (hydrolysis) ของฟอสโฟไลเปส เอ 2 (phospholipase A2; PLA2) ซึ่งทำให้เยื่อผิวฟอสโฟลิพิด (phospholipids membrane) เกิดการสังเคราะห์กรดอะราคิโดนิคออกมา จากนั้นเกิดการดำเนินงานของเอนไซม์ไซโคลออกซิจีเนส 1 และเอนไซม์ไซโคลออกซิจีเนส 2 เพื่อเผาผลาญกรดอะราคิโดนิค

ไปเป็นพรอสตาแกลนดิน จี 2 (prostaglandin G₂; PGG₂) และพรอสตาแกลนดิน เฮช 2 (prostaglandin H₂; PGH₂) ตามลำดับ ให้กลายเป็นพรอสทานอยด์ (prostanoids) ซึ่งเป็นพรอสตาแกลนดินและ thromboxane ไปจับกับหน่วยรับพรอสทานอยด์ต่าง ๆ เพื่อให้เกิดผลทางชีวภาพกับส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย เนื่องจากพรอสตาแกลนดินมีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการเกิดการอักเสบ ก่อให้เกิดอาการปวดและอาการไข้ ดังนั้นกลไกการออกฤทธิ์ของกลุ่มยาบรรเทาอาการปวดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์นั้นคือ ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโคลออกซิเจเนสเพื่อลดการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดิน (รูปที่ 1) ซึ่งเป็นคุณสมบัติในการยับยั้งอักเสบ (anti-inflammation) ระวังปวด (analgesic) และลดไข้ (antipyretic)²⁰⁻²²

เปลี่ยนกลับและปรับสมดุลกลไกของเอนไซม์ไซโคลออกซิเจเนส²⁶ กระบวนการออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ไซโคลออกซิเจเนสบริเวณเนื้อเยื่อที่ได้รับการบาดเจ็บ ส่งผลให้ลดการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดินซึ่งทำให้อาการปวดบรรเทา^{27, 28} การหลั่งและการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดินที่ลดลง ส่งผลต่อระดับของรีเซพเตอร์ แอคทิเวเตอร์ ออฟ นิวเคลียร์ แฟกเตอร์ แคปปา ซี ไลแกนด์ ให้ลดลง และระดับของออสทีโอโปรเทจรีนที่สูงขึ้น ซึ่งส่งผลต่อกระบวนการการสร้างเซลล์สลายกระดูก

เภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) ระดับความเข้มข้นของยาไอบูโพรเฟนมีผลต่อฤทธิ์ของยา โดยยาที่ระดับความเข้มข้นต่ำ (200-400 มิลลิกรัม) มีผลลดปวดและลดไข้มากกว่าผลต้านการอักเสบ ซึ่งผลของการต้านการอักเสบนั้นปรากฏ



รูปที่ 1 กลไกของการออกฤทธิ์ของยาไอบูโพรเฟน

ยาไอบูโพรเฟนมีสูตรโครงสร้างคือ (2 อาร์เอส)-1-[4-(2-เมทิล โพรพิล) ฟีนีล] กรดโพรพิอิก ((2RS)-1-[4-(2-methyl propyl) phenyl] propionic acid) ซึ่งจัดอยู่ในประเภทยาบรรเทาอาการปวดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์²³ ถูกคิดค้นขึ้นในปี 1961 โดย Stewart Adams²⁴ ได้ศึกษาคุณสมบัติด้านการอักเสบของยาไอบูโพรเฟนในหนูตะเภา (Guinea pig) ทำให้ต่อมาได้นำมาใช้เป็นยาทางเลือกในการต้านการอักเสบแทนแอสไพรินที่มีผลข้างเคียงก่อให้เกิดอาการอาเจียนและเวียนศีรษะ

แม้ว่าคุณสมบัติในการยับยั้งการอักเสบดีกว่ายาตัวอื่น ๆ ในกลุ่มยาด้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ แต่มีจุดเด่นที่คุณสมบัติลดอาการปวดและลดไข้ โดยทำงานผ่านเอนไซม์ไซโคลออกซิเจเนส ที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดิน ซึ่งเป็นสารที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการเกิดการอักเสบ²⁵ ยาออกฤทธิ์แก้ปวดในลักษณะที่การทำงานส่วนนอก (peripherally action) ร่วมกับการออกฤทธิ์ต้านการอักเสบที่ทำงานผ่านการ

เมื่อปริมาณของยาอยู่ในระดับสูง ระยะเวลาการออกฤทธิ์สำหรับการบรรเทาอาการปวดคงอยู่ได้ถึง 6 ชั่วโมง และสำหรับการลดไข้คงอยู่ได้ถึง 8 ชั่วโมง²⁹⁻³²

เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) มีการดูดซึมอย่างรวดเร็วหลังจากได้รับยา ระดับยาขึ้นสู่ระดับสูงสุดภายใน 1-2 ชั่วโมง การดูดซึมยาที่ได้รับโดยการรับประทานดูดซึมได้ประมาณ 80% ของระดับยาที่รับ³³ จากการศึกษาเปรียบเทียบการรับประทานยาในขณะท้องว่างและรับประทานยาพร้อมอาหาร พบว่าอัตราเร็วของการดูดซึมและระดับยาสูงสุดในกระเพาะลดลงเมื่อรับประทานยาพร้อมอาหาร แต่พบว่ามีประสิทธิภาพในการดูดซึมและการออกฤทธิ์มีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยเท่านั้น³⁴

การกระจายของยา (distribution) มีการจับกับพลาสมาโปรตีน (plasma protein) ได้ในระดับสูง โดยปริมาณยามากกว่า 99% จับกับโปรตีนในพลาสมาความเข้มข้น 20 µg/mL จึงทำให้

ยาสามารถออกฤทธิ์ได้นาน กระบวนการเปลี่ยนแปลงของยาเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ผ่านปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidation) และกรดกลูคูโรนิก (glucuronic acid) และมีค่าครึ่งชีวิตของยา (half-life) ประมาณ 2 ชั่วโมง³⁵ ส่วนการขับออกของยา (excretion) โดยทั่วไปกระบวนการทั้งหมดเสร็จสิ้นภายในช่วงเวลา 24 ชั่วโมง ปริมาณยาน้อยกว่า 10% เป็นยาที่ไม่ได้รับการเปลี่ยนแปลง (inactive metabolite) และถูกขับออกมากับปัสสาวะ³³

การใช้ยาไอบูโพรเฟนเป็นระยะเวลาสั้นเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเป็นพิษต่อตับ (hepatotoxicity) และภาวะมีเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal hemorrhage) อีกทั้งมีโอกาสเพิ่มความรุนแรงในการเป็นหอบหืด (asthma)³⁶

ผลของยาไอบูโพรเฟนกับการเคลื่อนที่ของฟันทางทันตกรรมจัดฟัน

หลายการศึกษาได้กล่าวถึงกลุ่มยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ไม่เพียงแต่มีบทบาทสำคัญในการลดความเจ็บปวดจากการรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน^{14, 23, 24} แต่ยังมีส่วนเกี่ยวข้องกับการทำงานของเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) และมวลกระดูก (bone mass) ซึ่งส่งผลกระทบต่อกระดูกเคลื่อนฟัน โดยทำให้อัตราการเคลื่อนที่ของฟันในการรักษาทางทันตกรรมจัดฟันลดลง²⁴ ฤทธิ์ของยาส่งผลกระทบต่อกระบวนการสร้างเซลล์สลายกระดูก ดังนั้นหลายการศึกษาจึงได้มุ่งความสนใจในส่วนผลของการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟันร่วมกับการใช้กลุ่มยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

ในปีค.ศ.1984 Sandy และคณะ³⁷ ได้ศึกษาผลของเฟลอร์บิโพรเฟน ที่มีต่อการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดิน ปริมาณการเคลื่อนฟันและจำนวนเซลล์สลายกระดูก ในกระต่ายขาว นิวซีแลนด์ โดยใช้เครื่องมือจัดฟัน สปริงโลหะไร้สนิม (stainless steel spring) ใส่ไว้กับฟันกรามบนซี่ที่ 1 และฟันหน้าบน ร่วมกันให้แรง 100 กรัม กลุ่มทดลองได้รับยาผ่านทางท่ออาหาร โดยให้ยาเฟลอร์บิโพรเฟน 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน เป็นเวลา 14 วัน ผลการทดลองพบว่าเฟลอร์บิโพรเฟน มีฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดินและลดจำนวนเซลล์สลายกระดูก ซึ่งขัดขวางการเคลื่อนที่ของฟันผ่านทางกระบวนการลดการทำงานของเซลล์สลายกระดูก ส่งผลให้ฟันมีแนวโน้มเคลื่อนที่ได้น้อยลง

สำหรับผลของการเคลื่อนฟันในการรักษาทางทันตกรรมจัดฟันร่วมกับการใช้ยาไอบูโพรเฟน จากการศึกษาของ Kehoe และคณะ ในปีค.ศ.1996³⁸ ได้ศึกษาเปรียบเทียบผลของยาไอบูโพรเฟนและยาอะเซตามิโนเฟน (acetaminophen) ที่มีต่อการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดิน อี 2 และผลที่มีต่อ

การเคลื่อนที่ของฟันในการรักษาทางทันตกรรมจัดฟันในหนูตะเภา โดยให้แรงทางทันตกรรมจัดฟันด้วยเครื่องมือสปริงบิดเกลียวม้วน (helical torsion spring with coil) ใส่ระหว่างฟันหน้าบน 2 ซี่ ให้สารอาหารเสริมสำหรับสัตว์ 0.4% คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส (carboxymethylcellulose) ในทุกวัน ส่วนในกลุ่มทดลองนำยามาผสมกับสารอาหารเสริมสำหรับสัตว์ 0.4% คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส โดยกลุ่มทดลองกลุ่มแรกได้รับยาไอบูโพรเฟน 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และกลุ่มทดลองกลุ่มที่ 2 ได้รับยาอะเซตามิโนเฟน 200 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ในกลุ่มทดลองทั้ง 2 กลุ่มให้ยาทุก 12 ชั่วโมง ผลการทดลองพบว่าระดับความเข้มข้นของพรอสตาแกลนดิน อี 2 ในกลุ่มทดลองที่ได้รับยาไอบูโพรเฟนและกลุ่มทดลองที่ได้รับยาอะเซตามิโนเฟน มีค่าน้อยกว่า 21 เท่า และ 4 เท่า ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ซึ่งสอดคล้องกับอัตราการเคลื่อนที่ของฟันในกลุ่มที่ได้ยาไอบูโพรเฟนน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาด้วยเช่นกัน เนื่องมาจากคุณสมบัติต้านการอักเสบของยาไอบูโพรเฟน มีผลในยับยั้งการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดิน อี 2 ทำให้ยับยั้งกระบวนการสร้างและสลายกระดูก ส่งผลให้อัตราการเคลื่อนที่ของฟันในการรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน ส่วนอัตราการเคลื่อนที่ของฟันในกลุ่มทดลองที่ได้รับยาอะเซตามิโนเฟน และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากยาอะเซตามิโนเฟนนั้นมีคุณสมบัติในการยับยั้งการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดินในระดับของเส้นเอ็นปริทันต์เท่านั้น จึงทำให้ไม่ส่งผลต่อการเคลื่อนของฟัน

การศึกษาของ Vayda และคณะในปีค.ศ.2000³⁹ ได้ศึกษาอัตราการเคลื่อนที่ของฟันในการรักษาทางทันตกรรมจัดฟันร่วมกับการให้ยาไอบูโพรเฟน ในหนูขาวใหญ่พันธุ์สปรากดอเลย์ (Sprague-Dawley rat) โดยให้แรงทางทันตกรรมจัดฟัน 50 กรัม เพื่อให้ฟันกรามบนแท้ซี่ที่ 1 เคลื่อนที่ และทำการประเมินข้อมูลโดยใช้เครื่องมือวัดในภาพรังสี พบว่ายาไอบูโพรเฟนมีผลด้านการเคลื่อนที่ของฟัน หลังจากที่ได้รับยาเพียง 5 วัน

Arias และคณะในปีค.ศ.2006⁴⁰ ทำการศึกษาการใช้ยาไอบูโพรเฟน, ยาแอสไพริน และยาอะเซตามิโนเฟน ถึงผลการเคลื่อนที่ของฟันในหนูขาวใหญ่พันธุ์วิสตา (Wistar rat) ทำการศึกษาโดยให้แรง 35 กรัม ในการเคลื่อนฟันผ่านทางลวดดัดบิดเกลียว 3 ม้วน ที่ระหว่างฟันหน้าบน โดยแบ่งกลุ่มทดลองเป็น 4 กลุ่มคือ กลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยาใด ๆ กลุ่มที่ได้รับยาไอบูโพรเฟน 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม กลุ่มที่ได้รับยาแอสไพริน 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และกลุ่มที่ได้รับยาอะเซตามิโนเฟน 200 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยให้ยาผ่านทาง

สายสวนกระเพาะ ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 10 วัน เมื่อดูผลทางจุลกายวิภาคศาสตร์เนื้อเยื่อพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาไฮโปโพรเฟนและกลุ่มที่ได้รับยาแอสไพริน มีบริเวณที่เกิดการสลายกระดูกลดลง พบว่ามี การละลายของโพรงเล็ก ๆ ในเนื้อกระดูก (lacuna) ลดลง และมีอัตราการเจริญ (growth line) น้อย ร่วมกับมีเซลล์สร้างและสลายกระดูกเรียงตัวลดลง อีกทั้งค่าเฉลี่ยปริมาณการเคลื่อนที่ของฟันในกลุ่มไฮโปโพรเฟนและแอสไพรินพบว่ามีค่าน้อยกว่ากลุ่มควบคุม เนื่องมาจากเซลล์สลายกระดูกที่ลดลง มีผลทำให้ปริมาณการละลายตัวของกระดูกลดลง รวมถึงอาจมีผลต่อการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดิน ซึ่งส่งผลให้อัตราการเคลื่อนที่ของฟันลดลง ส่วนผลของยาอะเซตามิโนเฟนผลทางจุลกายวิภาคศาสตร์เนื้อเยื่อและค่าเฉลี่ยปริมาณการเคลื่อนที่ของฟันไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม อันเนื่องมาจากยาอะเซตามิโนเฟนมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางในการยับยั้งความเจ็บปวดโดยไม่มีผลต่อการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดินส่วนปลาย ทำให้พบว่าลักษณะจุลกายวิภาคศาสตร์เนื้อเยื่อและปริมาณการเคลื่อนที่ของฟันคล้ายคลึงกับกลุ่มควบคุม

ในปีค.ศ.2008 Brunson⁴¹ ได้ทำการศึกษาผลของการเคลื่อนฟันและการละลายของรากฟัน โดยศึกษาในหนูขาวใหญ่พันธุ์วีสตาร์ ซึ่งให้แรงทางทันตกรรมจัดฟันจากสปริงดิ่ง (closed coil spring) โดยให้แรง 80 กรัม ร่วมกับให้ยาไฮโปโพรเฟนขนาด 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และ 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และยาเซเลเบริกซ์ (celebrex) ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และ 80 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยให้ยาวันละครั้งเป็นเวลา 14 วัน จากการทดลองพบว่ากลุ่มทดลองที่ให้ยาไฮโปโพรเฟนทั้ง 2 ขนาด และยาเซเลเบริกซ์ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม มีการเคลื่อนที่ของฟันลดลงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างไม่มีนัยสำคัญ แต่พบว่ายาเซเลเบริกซ์ขนาด 80 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม มีผลในการยับยั้งการเคลื่อนฟัน อีกทั้งพบว่ากลุ่มที่ยาทั้งหมดมีการละลายของรากฟันลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาและในกลุ่มที่ให้ขนาดยาที่สูงกว่าก็มีปริมาณการละลายของรากฟันที่น้อยกว่า

ในปีค.ศ.2013 การศึกษาของ Shetty และคณะ⁴² ศึกษาถึงผลของยาไฮโปโพรเฟน และยาอะเซตามิโนเฟน ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทางทันตกรรมจัดฟันในระยะเคลื่อนฟันเขี้ยว แบ่งกลุ่มออกเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยาใด ๆ กลุ่มที่ให้ยาอะเซตามิโนเฟน 500 มิลลิกรัม 3 ครั้งต่อวัน และกลุ่มที่ให้ยาไฮโปโพรเฟน 400 มิลลิกรัม 3 ครั้งต่อวัน ซึ่งให้ยาเป็นเวลา 2 วัน และทำการประเมินระดับของพรอสตาแกลนดิน อี 2 ในช่วงเวลา 24, 48 และ 168 ชั่วโมง ผลปรากฏว่าระดับพรอส

ตาแกลนดิน อี 2 ในทุกกลุ่ม สูงสุดใน 24 ชั่วโมง และ ณ ชั่วโมงที่ 168 ระดับพรอสตาแกลนดิน อี 2 ลดลงจนใกล้เคียงระดับพรอสตาแกลนดิน อี 2 เริ่มต้น อีกทั้งพบว่า ณ ชั่วโมงที่ 24 กลุ่มที่ให้ยาไฮโปโพรเฟนมีระดับพรอสตาแกลนดิน อี 2 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มอื่น ๆ เนื่องมาจากยาไฮโปโพรเฟนมีผลในการยับยั้งเอนไซม์ไซโคลออกซิเจเนส 1 และ 2 มีผลต่อการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดิน อี 2 ซึ่งเป็นสารสื่อกลางความเจ็บปวด ส่วนในกลุ่มที่ให้ยาอะเซตามิโนเฟนพบว่าระดับพรอสตาแกลนดิน อี 2 ลดลงเล็กน้อยอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม อันเนื่องมาจากยาอะเซตามิโนเฟนมีผลในการยับยั้งเอนไซม์ไซโคลออกซิเจเนสที่มีผลในการลดความเจ็บปวดเฉพาะในส่วนจากระบบประสาทส่วนกลาง ดังนั้นจึงมีผลกระทบต่ออัตราการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดินน้อยกว่า

บทวิจารณ์

เมื่อให้แรงทางทันตกรรมจัดฟัน แรงจากเครื่องมือจัดฟันถูกส่งผ่านจากตัวฟันมายังเนื้อเยื่อรอบรากฟันและกระดูก จึงเป็นอาการที่สามารถพบได้ระหว่างการจัดฟัน ดังนั้นจึงมีหลากหลายวิธีที่นำมาใช้ในการบรรเทาอาการปวด การจ่ายยาบรรเทาปวดเป็นหนึ่งในวิธีที่นิยมใช้ในการบรรเทาอาการ ทั้งนี้จากการศึกษาในสัตว์ทดลองในหลายการศึกษาสอดคล้องไปในทางเดียวกัน โดยพบว่ายาไฮโปโพรเฟนส่งผลให้อัตราการเคลื่อนที่ของฟันทางทันตกรรมจัดฟันลดลง³⁸⁻⁴⁰ ซึ่งสามารถอธิบายได้จากกลไกการออกฤทธิ์ในการต้านการอักเสบ โดยยาไฮโปโพรเฟนมีผลในการยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์เอนไซม์ไซโคลออกซิเจเนส ส่งผลให้มีการลดลงของพรอสตาแกลนดิน อี 2^{38, 42} จึงส่งผลให้อาการปวดบรรเทาลง อีกทั้งยังส่งผลให้ระดับของริเซพเตอร์แอกทิเวเตอร์ ออฟ นิวเคลียร์ แฟกเตอร์ แคปปา บี ไกลแคนด์ ลดลง และระดับของออสทีโอโปรเทจเรซินสูงขึ้น การศึกษาของ Arias และคณะ⁴⁰ ได้ทดสอบทางจุลกายวิภาคศาสตร์เนื้อเยื่อ พบว่ากระดูกรอบรากฟันที่ทำการเคลื่อนฟันของกลุ่มที่ให้ยาไฮโปโพรเฟนมีจำนวนของเซลล์สลายกระดูกลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ซึ่งอธิบายได้จากระดับของริเซพเตอร์ แอกทิเวเตอร์ ออฟ นิวเคลียร์ แฟกเตอร์ แคปปา บี ไกลแคนด์ และระดับของออสทีโอโปรเทจเรซินที่เปลี่ยนแปลงไป มีผลในการขัดขวางกระบวนการสร้างเซลล์สลายกระดูก ซึ่งทำให้การสร้างเซลล์สลายกระดูกลดลง ทำให้อัตราการเคลื่อนฟันลดลง

ในทางกลับกันจากการศึกษาของ Brunson⁴¹ พบว่าการ

ให้ยาไอบูโพรเฟนในปริมาณ 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และ 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมในหนูขาวใหญ่พันธุ์วีสตาร์ กลับพบว่าการเคลื่อนไหวลดลงเพียงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างไม่มีนัยสำคัญ จากการพิจารณาพบว่าความเข้มข้นของยาและปริมาณการให้ยาแตกต่างจากการศึกษาอื่น ๆ เมื่อพิจารณาแต่ละการศึกษาพบว่าข้อจำกัดของแต่ละการศึกษาคือความเข้มข้นของยาและความถี่ของการให้ยาอาจส่งผลต่อผลลัพธ์ของงานวิจัยที่แตกต่างกันได้ การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในสัตว์ทดลองซึ่งขนาดของยาที่ใช้ในสัตว์ทดลองอาจไม่สัมพันธ์กับขนาดยาที่ใช้ในมนุษย์และทำให้ส่งผลที่แตกต่างออกไปได้อีกทั้งผลลัพธ์ของงานวิจัยในสัตว์ส่วนใหญ่สอดคล้องไปในทางเดียวกันคือยาไอบูโพรเฟนยับยั้งการเคลื่อนฟันในทางทันตกรรมจัดฟัน จึงไม่เหมาะสมที่นำยาไอบูโพรเฟนไปวิจัยการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟันต่อในมนุษย์ได้ หลักการจ่ายยาเพื่อบรรเทาอาการปวดส่วนใหญ่แล้วให้ทานเฉพาะเวลามีอาการ ดังนั้นจึงควรมีวิจัยในอนาคตเพิ่มเติมสำหรับการผลของการเคลื่อนฟันกับการทานยาไอบูโพรเฟนในระยะเวลาที่ต่างกัน

จากกลไกการออกฤทธิ์ของยาไอบูโพรเฟนที่มีผลต่อการลดระดับของพรอสตาแกลนดิน อี 2 ซึ่งส่งผลต่อการยับยั้งการเคลื่อนที่ของฟัน จึงไม่แนะนำการใช้ยาไอบูโพรเฟนในการบรรเทาอาการปวดขณะให้แรงทางทันตกรรมจัดฟัน ดังนั้นยาทางเลือกที่ใช้ในการบรรเทาอาการเจ็บปวดจากการรักษาทันตกรรมจัดฟันที่สามารถใช้ได้คือ ยาอะเซตามิโนเฟน เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของยาไปยับยั้งทำงานของเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนสมีผลในการยับยั้งการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดินในระบบประสาทส่วนกลางมากกว่าระบบประสาทส่วนปลาย โดยมีคุณสมบัติลดอาการปวดและลดไข้ได้ดี แต่มีคุณสมบัติในการต้านการอักเสบน้อย⁴³ จากการศึกษาที่ผ่านมากลุ่มที่ได้รับยาอะเซตามิโนเฟนมีระดับพรอสตาแกลนดิน อี 2 ลดลงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา^{38,42} เมื่อเปรียบเทียบโครงสร้างทางจุลชีววิทยาพบว่าบริเวณที่เกิดการสลายกระดูกและจำนวนของเซลล์สลายกระดูกในกลุ่มที่ได้รับยาอะเซตามิโนเฟนไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา⁴⁰ และอัตราเร็วในการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟันในกลุ่มที่ได้รับยาอะเซตามิโนเฟนไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเช่นกัน^{38, 40} จากการศึกษาที่ผ่านมามีพบว่ายาอะเซตามิโนเฟนไม่ส่งผลต่อการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน จึงสามารถใช้เป็นยาทางเลือกเพื่อใช้ในการบรรเทาอาการเจ็บปวดจากการรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน

บทสรุป

ความเจ็บปวดที่ได้รับภายหลังจากการได้รับแรงทางทันตกรรมจัดฟันและความเจ็บปวดที่ได้รับจากการผ่าตัดหรือการผ่าตัดฟันคุดในผู้ป่วยที่กำลังรักษาทันตกรรมจัดฟันเป็นสิ่งที่ทันตแพทย์ควรคำนึงถึง ซึ่งการจ่ายยาระงับปวดเพื่อบรรเทาอาการจึงเป็นทางเลือกหนึ่ง จากการศึกษาในห้องปฏิบัติการและในสัตว์ทดลองพบว่ายาไอบูโพรเฟนมีผลต่ออัตราการเคลื่อนที่ของฟันที่ได้รับแรงทางทันตกรรมจัดฟัน ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการจ่ายยาไอบูโพรเฟนเพื่อบรรเทาอาการปวดในกลุ่มผู้ป่วยที่กำลังรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน

เอกสารอ้างอิง

1. Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2006;129(4):469.e1-32.
2. Wise GE, King GJ. Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 2008;87(5):414-34.
3. Krishnan V, Davidovitch Z. On a path to unfolding the biological mechanisms of orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 2009;88(7):597-608.
4. Bollen AM, Cunha-Cruz J, Bakko DW, Huang GJ, Hujuel PP. The effects of orthodontic therapy on periodontal health: a systematic review of controlled evidence. *J Am Dent Assoc* 2008;139(4):413-22.
5. Kitaura H, Kimura K, Ishida M, Sugisawa H, Kohara H, Yoshimatsu M, et al. Effect of cytokines on osteoclast formation and bone resorption during mechanical force loading of the periodontal membrane. *Sci World J* 2014;2014:1-7.
6. Garlet TP, Coelho U, Repeke CE, Silva JS, Cunha FQ, Garlet GP. Differential expression of osteoblast and osteoclast chemotactic factors in compression and tension sides during orthodontic movement. *Cytokine* 2008;42(3):330-5.
7. Ren Y, Vissink A. Cytokines in crevicular fluid and orthodontic tooth movement. *Eur J Oral Sci* 2008;116(2):89-97.
8. Garlet G, Aranha A, Silveira E, Vieira A, M. Queiroz-Junior C, Madeira M, et al. The Role of Chemokines and Cytokines in the Pathogenesis of Periodontal and Periapical Lesions. In: Mahin K, editor. *Inflammation, Chronic Diseases and Cancer, Cell and Molecular Biology, Immunology and Clinical Bases*. Croatia: In Tech; 2012.p.219-364.
9. Serou MJ, DeCoster MA, Bazan NG. Interleukin-1 beta activates expression of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in primary hippocampal neuronal

- culture: platelet-activating factor as a preferential mediator of cyclooxygenase-2 expression. *J Neurosci Res* 1999;58(4):593-8.
10. Otto JC, Smith WL. Photolabeling of prostaglandin endoperoxide H synthase-1 with 3-trifluoro-3-(m-[125I]iodophenyl) diazirine as a probe of membrane association and the cyclooxygenase active site. *J Biol Chem* 1996;271(17):9906-10.
 11. Liu XH, Kirschenbaum A, Yao S, Levine AC. Interactive effect of interleukin-6 and prostaglandin E2 on osteoclastogenesis via the OPG/RANKL/RANK system. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1068:225-33.
 12. Zeilhofer HU. The glycinergic control of spinal pain processing. *Cell Mol Life Sci* 2005;62(18):2027-35.
 13. Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiet M. Orthodontic tooth movement and de novo synthesis of proinflammatory cytokines. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001;119(3):307-12.
 14. Krishnan V. Orthodontic pain: from causes to management-a review. *Eur J Orthod* 2007;29(2):170-9.
 15. Bergius M, Berggren U, Kiliaridis S. Experience of pain during an orthodontic procedure. *Eur J Oral Sci* 2002;110(2):92-8.
 16. Erdinc AM, Dincer B. Perception of pain during orthodontic treatment with fixed appliances. *Eur J Orthod* 2004;26(1):79-85.
 17. Berry PH, Covington EC, Dahl JL, Katz JA, Miaskowski C. Pain: Current Understanding of Assessment, Management, and Treatments. Virginia: National Pharmaceutical Council; 2001.p.31-58.
 18. Pozzi A, Gallelli L. Pain management for dentists: the role of ibuprofen. *Ann Stomatol* 2011;2(3-4 Suppl):3-24.
 19. Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;104(5):413-21.
 20. Daniels SE, Atkinson HC, Stanescu I, Frampton C. Analgesic Efficacy of an Acetaminophen/Ibuprofen Fixed-dose Combination in Moderate to Severe Postoperative Dental Pain: A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Trial. *Clin Ther* 2018;40(10):1765-76.
 21. Seymour RA, Walton JG. Pain control after third molar surgery. *Int J Oral Surg* 1984;13(6):457-85.
 22. Ferreira SH, Moncada S, Vane JR. Prostaglandins and the mechanism of analgesia produced by aspirin-like drugs. *Br J Pharmacol* 1997;49(4):86-97.
 23. Xiaoting L, Yin T, Yangxi C. Interventions for pain during fixed orthodontic appliance therapy. A systematic review. *Angle Orthod* 2010;80(5):925-32.
 24. Karthi M, Anbushevan GJ, Senthilkumar KP, Tamizharsi S, Raja S, Prabhakar K. NSAIDs in orthodontic tooth movement. *J Pharm Bioallied Sci* 2012;4(2 Suppl):S304-6.
 25. Bushra R, Aslam N. An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. *Oman Med J* 2010;25(3):155-61.
 26. Adams SS. The propionic acids: a personal perspective. *J Clin Pharmacol* 1992;32(4):317-23.
 27. Dubinsky B, Schupsky JJ. Mechanism of action of suprofen, a new peripheral analgesic, as demonstrated by its effects on several nociceptive mediators. *Prostaglandins* 1984;28(2):241-52.
 28. Ngan P, Wilson S, Shanfeld J, Amini H. The effect of ibuprofen on the level of discomfort in patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1994;106(1):88-95.
 29. Brooks CD, Schlagel CA, Sekhar NC, Sobota JT. Tolerance and pharmacology of ibuprofen. *Curr Ther Res Clin Exp* 1973;15(4):180-90.
 30. Gallardo F, Rossi E. Double-blind evaluation of naproxen and ibuprofen in periodontal surgery. *Pharmacol Ther Dent* 1980;5(3-4):69-72.
 31. Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Kuebel JO, Walters PJ, Noveck C. Analgesic efficacy of low-dose ibuprofen in dental extraction pain. *Pharmacotherapy* 1986;6(6):318-22.
 32. Simila S, Kouvalainen K, Keinanen S. Oral antipyretic therapy. *Scand J Rheumatol* 1976;5(2):81-3.
 33. Albert KS, Gernaat CM. Pharmacokinetics of ibuprofen. *Am J Med* 1984;77(1):40-6.
 34. Tanner T, Aspley S, Munn A, Thomas T. The pharmacokinetic profile of a novel fixed-dose combination tablet of ibuprofen and paracetamol. *BMC Clin Pharmacol*. 2010;10:1-12.
 35. Mills RF, Adams SS, Cliffe EE, Dickinson W, Nicholson JS. The metabolism of ibuprofen. *Xenobiotica* 1973;3(9):589-98.
 36. Palmer GM. A teenager with severe asthma exacerbation following ibuprofen. *Anaesth Intensive Care* 2005;33(2):261-5.
 37. Sandy JR, Harris M. Prostaglandins and tooth movement. *Eur J Orthod* 1984;6(3):175-82.
 38. Kehoe MJ, Cohen SM, Zarrinnia K, Cowan A. The effect of acetaminophen, ibuprofen, and misoprostol on prostaglandin E2 synthesis and the degree and rate of orthodontic tooth movement. *Angle Orthod* 1996;66(5):339-49.
 39. Vayda P, Loveless J, Miller R, Theroux K. The Effect of Short-Term Analgesic Usage on Rate of Orthodontic Tooth Movement. *J dent Res* 2000;79:614.
 40. Arias OR, Marquez-Orozco MC. Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: their effects on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006;130(3):364-70.
 41. Brunson TD. Effect of cyclooxygenase inhibitors on rat root resorption and tooth movement [dissertation]. California (CA): Univ. of Southern California, 2008.
 42. Shetty N, Patil AK, Ganeshkar SV, Hegde S. Comparison of the effects of ibuprofen and acetaminophen on PGE2 levels in the GCF during orthodontic tooth movement: a human study. *Prog Orthod* 2013;14(1):1-5.
 43. Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth*. 2008;18(10):915-21.