

ความเข้มข้นของยาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ ในน้ำเหลืองเหงือกหลังการฉีดล้างยาในพ็อกเก็ต*

ศรีสุตา ถิ่นพั่งา**, เอมอร เบญจวงศ์กุลชัย***, ชรินทร์ เตชะประเสริฐวิทยา****

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อเปรียบเทียบความเข้มข้นของยาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ในน้ำเหลืองเหงือกที่สูงพอจะยับยั้งการเจริญของจุลชีพ หลังจากฉีดล้างในพ็อกเก็ตเพียงครั้งเดียว ด้วยสารละลายที่มีความเข้มข้นร้อยละ ๕ และความเข้มข้นร้อยละ ๑๐ ตามเวลาที่กำหนด ผู้รับการทดลองเป็นผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรัง ๔๕ คน ซึ่งไม่มีโรคทางระบบ ได้รับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันทั้งปาก และไม่ได้รับประทานยาเทระไซคลินในระยะเวลา ๖ เดือนที่ผ่านมา ตำแหน่งด้านฟันที่ใช้ศึกษา คือ ด้านฟันที่มีพ็อกเก็ต ๕-๗ มิลลิเมตร (ความลึกเฉลี่ย ๕.๑๑ มิลลิเมตร) จำนวน ๒๐๐ ตำแหน่ง แล้วแบ่งกลุ่มๆ ละ ๑๐๐ ตำแหน่ง เพื่อที่จะฉีดล้างในพ็อกเก็ตด้วยสารละลายยาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ ที่มีความเข้มข้นร้อยละ ๕ และความเข้มข้นร้อยละ ๑๐ ในปริมาตร ๑๕ มิลลิลิตร ใช้เวลา ๕ นาทีต่อตำแหน่ง หลังจากนั้น ใช้กระดาษกรองเก็บน้ำเหลืองเหงือกในแต่ละพ็อกเก็ตตามเวลาที่กำหนด คือ ๑ ชั่วโมงหลังการฉีดล้าง ๑ วันหลังการฉีดล้าง ๓ วันหลังการฉีดล้าง ๕ วันหลังการฉีดล้าง และ ๗ วันหลังการฉีดล้าง แล้ววัดความเข้มข้นของยาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ที่คงอยู่ ด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวแบบสมรรถนะสูง

ผลการวิจัยเกี่ยวกับความเข้มข้นของยาที่เหลืออยู่ในช่วงเวลา ๑ ชั่วโมงหลังการฉีดล้าง ๑ วันหลังการฉีดล้าง ๓ วันหลังการฉีดล้าง และ ๕ วันหลังการฉีดล้าง ปรากฏว่าความเข้มข้นของยาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ในน้ำเหลืองเหงือกทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) และยาที่มีความเข้มข้นสูงพอที่จะยับยั้งการเจริญของจุลชีพ (≥ 8 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) สำหรับในช่วงเวลา ๗ วันหลังการฉีดล้าง ความเข้มข้นของยาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ในน้ำเหลืองเหงือกทั้งสองกลุ่มแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยพบว่ากลุ่มสารละลายที่มีความเข้มข้นร้อยละ ๑๐ มียาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ในน้ำเหลืองเหงือก 10.13 ± 1.77 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร สูงกว่ากลุ่มสารละลายที่มีความเข้มข้นร้อยละ ๕ มียาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ในน้ำเหลืองเหงือก 5.41 ± 0.84 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

บทนำ

ยาเทระไซคลินเป็นยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้าง (broad spectrum) โดยยับยั้งการเจริญของจุลชีพทั้งชนิดแกรมบวกและ

แกรมลบ โดยเฉพาะจุลชีพที่เป็นสาเหตุก่อโรคปริทันต์อักเสบ ได้แก่ แอกทิโนบาซิลลัสแอกทิโนไมซีเทมคอมมิแทนส์ (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*) พอร์ไฟโรโมนัสจิงจิวัลลิส

* สนับสนุนโดยทุนอุดหนุนและส่งเสริมวิทยานิพนธ์ระดับปริญญาโท-เอก ในสถาบันอุดมศึกษาของรัฐและเงินทุนบัณฑิตวิทยาลัย

** สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดภูเก็ต ถนนศรีนคร อำเภอมือเก็ด ภูเก็ต ๘๓๐๐๐

*** ภาควิชาชีวเคมี คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนอังรีดูนังต์ กรุงเทพมหานคร ๑๐๓๓๐

**** ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนอังรีดูนังต์ กรุงเทพมหานคร ๑๐๓๓๐

(*Porphyromonas gingivalis*) แบคทีเรียดีสฟอริซัทัส (*Bacteroides forsythus*) พริวเทลลาอินเตอร์มีเดีย (*Prevotella intermedia*) สไปโรคีตัส (*Spirochetes spp.*) เป็นต้น โดยยาเทระไซคลินซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ของจุลชีพ และจับกับหน่วยย่อย ๓๐S ไรโบโซม (ribosome) ของจุลชีพ ทำให้อาร์เอ็นเอที่ขนส่งกรดอะมิโน (aminoacyl-tRNA) ไม่สามารถจับกับอาร์เอ็นเอสชาว (mRNA) บนหน่วยย่อย ๓๐S ไรโบโซม ดังนั้นจุลชีพไม่สามารถสังเคราะห์พอลิเพปไทด์ (polypeptide) หรือโปรตีนได้ ซึ่งจะกระทบต่อการเจริญของจุลชีพ^(๑) และยังสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์สลายคอลลาเจน (collagenase) ที่สร้างจากเม็ดเลือดขาวจึงเพิ่มความต้านทานของร่างกาย และยับยั้งการละลายของกระดูก^(๒) ยาเทระไซคลินเป็นผงสีเหลืองอ่อน มีรสขมเล็กน้อย ไม่มีกลิ่น ละลายน้ำได้น้อย ยกเว้นรูปเกลือไฮโดรคลอไรด์ซึ่งจะละลายน้ำได้ดีขึ้น และยาจะสลายตัวง่าย โดยเฉพาะในสารละลายที่มีพีเอชต่ำกว่า ๒

การใช้ยาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ในลักษณะเฉพาะที่ (local delivery) เพื่อเสริมกับการขูดหินน้ำลายและการเกลารากฟัน จะช่วยลดปริมาณเชื้อสไปโรคีตัส และเชื้อทรงแท่งเคลื่อนที่ (motile rod) ลดการอักเสบของเหงือก ลดความลึกของพ็อกเก็ต (pocket) และเพิ่มระดับการยึดเกาะ (attachment level) ยาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ในน้ำเหลืองเหงือก (gingival fluid) ที่มีความเข้มข้น ๒-๘ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จะยับยั้งการเจริญของจุลชีพดิสฟอริซัทัสแกรมบวกและแบคทีเรียไม่ใช้ออกซิเจนยั้งชีพ (anaerobes) ที่ติดสปีแกรมลบ ซึ่งพบมากในคราบจุลินทรีย์^(๓) คุณสมบัติที่สำคัญอีกข้อหนึ่งของยาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์คือความคงทนของยา ซึ่งหมายถึงยาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์และอนุพันธ์ของยาถูกดูดซับบนผิวฟันหรือเนื้อฟันได้ดีแล้วค่อยๆ สลายตัวในรูปของโมเลกุลอิสระได้นาน พอที่จะรักษาคุณสมบัติของยาด้านจุลชีพได้อย่างมีประสิทธิภาพ^(๑) โดยโมเลกุลของยาเทระไซคลินจะเกาะจับกับไฮดรอกซีอะพาไทต์ (hydroxyapatite) เกิดเป็นสารเชิงซ้อนเทระไซคลิน-แคลเซียม-ออร์โทฟอสเฟต (tetracycline-calcium-orthophosphate complex)^(๔) โดยเห็นเป็นแถบสีเหลืองผ่านแสงฟลูออเรสเซนซ์ (fluorescence) ซึ่งลักษณะแถบสีเหลืองนี้พบได้ที่เคลือบฟัน เนื้อฟัน และเคลือบรากฟัน^(๕) ส่วนอีกรายงานหนึ่งที่ใช้เครื่องวิเคราะห์แยกธาตุ (Energy Dispersive Spectroscopy) ตรวจยาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ที่เกาะอยู่บนผิวรากฟัน และท่อนเนื้อฟัน หลังจากการเกลารากฟันร่วมกับการใช้เส้นใยเทระไซคลิน

(tetracycline fibers)^(๖) สำหรับ Puchalsky และคณะ^(๗) ได้รายงานว่า การฉีดล้างในพ็อกเก็ต (intrapocket-irrigation) ครั้งเดียว ด้วยสารละลายเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ ที่มีความเข้มข้น ๑๐๐ มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ภายหลังการเกลารากฟัน จะเพิ่มระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ได้มากกว่า กลุ่มควบคุมที่ฉีดล้างในพ็อกเก็ตด้วยน้ำเกลือร่วมกับการเกลารากฟัน โดยวิเคราะห์ทางสถิติที่ระดับนัยสำคัญ .๐๕ และอีกรายงานที่กล่าวถึง การใช้ยาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ ที่มีความเข้มข้นร้อยละ ๑๐ ฉีดล้างในพ็อกเก็ตนาน ๕ นาที ร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ภายหลังการฉีดล้าง ๑๕ นาทีวัดความเข้มข้นของยาในน้ำเหลืองเหงือกได้ 3400 ± 670 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ชั่วโมงที่สองหลังการฉีดล้างวัดความเข้มข้นของยาได้ 1500 ± 270 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ชั่วโมงที่ ๖ ภายหลังการฉีดล้างวัดความเข้มข้นของยาได้ 880 ± 350 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และ ๑ สัปดาห์หลังการฉีดล้างวัดความเข้มข้นของยาได้ 19 ± 5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร สำหรับ ๓ สัปดาห์หลังการฉีดล้างวัดความเข้มข้นของยาได้ประมาณ ๘ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร^(๘)

การศึกษาของชนินทร์และคณะ^(๙-๑๒) ได้เปรียบเทียบผลการรักษาทางคลินิกและทางจุลชีววิทยา โดยวัดความลึกของพ็อกเก็ต ระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ อาการเลือดออก และจำนวนของจุลชีพได้เหงือกชนิดต่างๆ ภายหลังใช้สารละลายเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ ที่มีความเข้มข้นร้อยละ ๕ และความเข้มข้นร้อยละ ๑๐ ฉีดล้างในพ็อกเก็ต สัปดาห์ละครั้งรวม ๔ ครั้ง นาน ๔ สัปดาห์ แล้วติดตามบันทึกผลทุก ๑๐ สัปดาห์ ซึ่งใช้เวลาศึกษาทั้งหมด ๕๖ สัปดาห์ และได้สรุปผลว่า สารละลายเทระไซคลินที่มีความเข้มข้นร้อยละ ๕ และความเข้มข้นร้อยละ ๑๐ ให้ผลทางคลินิกเกี่ยวกับการเพิ่มระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ ลดความลึกของพ็อกเก็ต และลดอาการเลือดออก มากกว่าการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันได้เหงือก หรือการใช้สารละลายสืผสมอาหารร่วมกับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันได้เหงือก โดยความลึกของพ็อกเก็ตที่ลดลงจะมีความแตกต่างทางสถิติที่ระดับนัยสำคัญ .๐๕ เฉพาะในสัปดาห์ที่ ๒๘ ส่วนผลการทดสอบอื่นๆ ไม่พบความแตกต่างทางสถิติที่ระดับนัยสำคัญ .๐๕ ในช่วงเวลาต่างๆ กัน ส่วนผลของการวิเคราะห์จำนวนของจุลชีพได้เหงือกแสดงถึง อัตราร้อยละของเชื้อทรงกลมของแต่ละกลุ่มเพิ่มจำนวน และอัตราร้อยละของเชื้อสไปโรคีตัสของแต่ละกลุ่มลดจำนวน ในทุกช่วง

เวลาเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ ๐ จะพบความแตกต่างทางสถิติที่ระดับนัยสำคัญ .๐๕ ส่วนความสัมพันธ์ระหว่างค่าร้อยละที่เพิ่มของเชื้อทรงกลม กับความลึกของพ็อกเก็ตที่ลดของแต่ละช่วงเวลา เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ ๐ จะพบความสัมพันธ์ทางสถิติที่ระดับนัยสำคัญ .๐๕ ในกลุ่มสารละลายเทระไซคลินที่มีความเข้มข้นร้อยละ ๕ เพียงกลุ่มเดียว ส่วนค่าร้อยละที่ลดของเชื้อสไปโรคิดส์กับความลึกของพ็อกเก็ตที่ลดในสัปดาห์ที่ ๑๔ เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ ๐ จะพบความสัมพันธ์ทางสถิติที่ระดับนัยสำคัญ .๐๕ เพียงช่วงเวลาเดียว แต่งานวิจัยดังกล่าวไม่อาจสรุปว่า สารละลายเทระไซคลินความเข้มข้นร้อยละ ๑๐ หรือความเข้มข้นร้อยละ ๕ จะให้ผลการรักษาทางคลินิกและทางจุลชีววิทยาดีกว่ากัน ไม่ว่าจะเป็นความลึกของพ็อกเก็ต ระดับการยึดเกาะของอวัยวะปริทันต์ อาการเลือดออก และจำนวนของจุลชีพได้เหงือกชนิดต่างๆ หลังการใช้สารละลาย ด้วยวิธีการทดสอบทางสถิติ เพราะงานวิจัยดังกล่าวไม่ได้ศึกษาความเข้มข้นของยาที่เหลือยังสูงพอ ที่จะยับยั้งการเจริญของจุลชีพในน้ำเหลืองเหงือก ในช่วงเวลาต่างๆ หลังจากการฉีดล้าง

การศึกษาทางจุลชีววิทยาถึงระดับความเข้มข้นของยาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ในน้ำเหลืองเหงือกที่จะยับยั้งการเจริญของจุลชีพ จะเป็นวิธีที่มีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) แต่ต้องเพาะเลี้ยงเชื้อ ซึ่งเสียค่าใช้จ่ายมาก และใช้เวลาศึกษาที่นาน^(๑๓) ส่วนวิธีโครมาโทกราฟีของเหลวแบบสมรรถนะสูง หรือเอชพีแอลซี (High performance liquid chromatography; HPLC) เป็นวิธีที่ใช้วิเคราะห์สารประกอบทางอินทรีย์หลายชนิดได้อย่างกว้างขวาง มีความถูกต้องและแม่นยำสูง ซึ่งสามารถนำไปประยุกต์ใช้งานได้หลายอย่าง รวมถึงงานทางเภสัชวิทยา แต่มีเพียงรายงานเดียวที่ใช้เครื่องเอชพีแอลซี ศึกษาเกี่ยวกับความเข้มข้นของยาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ในเนื้อเหงือก ซึ่งพบว่าหลังจากสอดใส่เส้นใยเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ในพ็อกเก็ตเป็นเวลา ๘ วัน วัดความเข้มข้นของยาในเนื้อเหงือกได้ ๔๓ ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม^(๑๔) และยังไม่เคยมีรายงานเกี่ยวกับการใช้เครื่องเอชพีแอลซี ในการวิเคราะห์ความเข้มข้นของยาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ในน้ำเหลืองเหงือก ดังนั้น การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษาความเข้มข้นของยาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ในน้ำเหลืองเหงือกด้วยเครื่องเอชพีแอลซี หลังจากฉีดล้างในพ็อกเก็ตเพียงครั้งเดียว ด้วยสารละลายเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ปริมาตร ๑๕ มิลลิกรัม ที่มี ความเข้มข้นร้อยละ ๕ เปรียบเทียบกับความเข้มข้นร้อยละ ๑๐

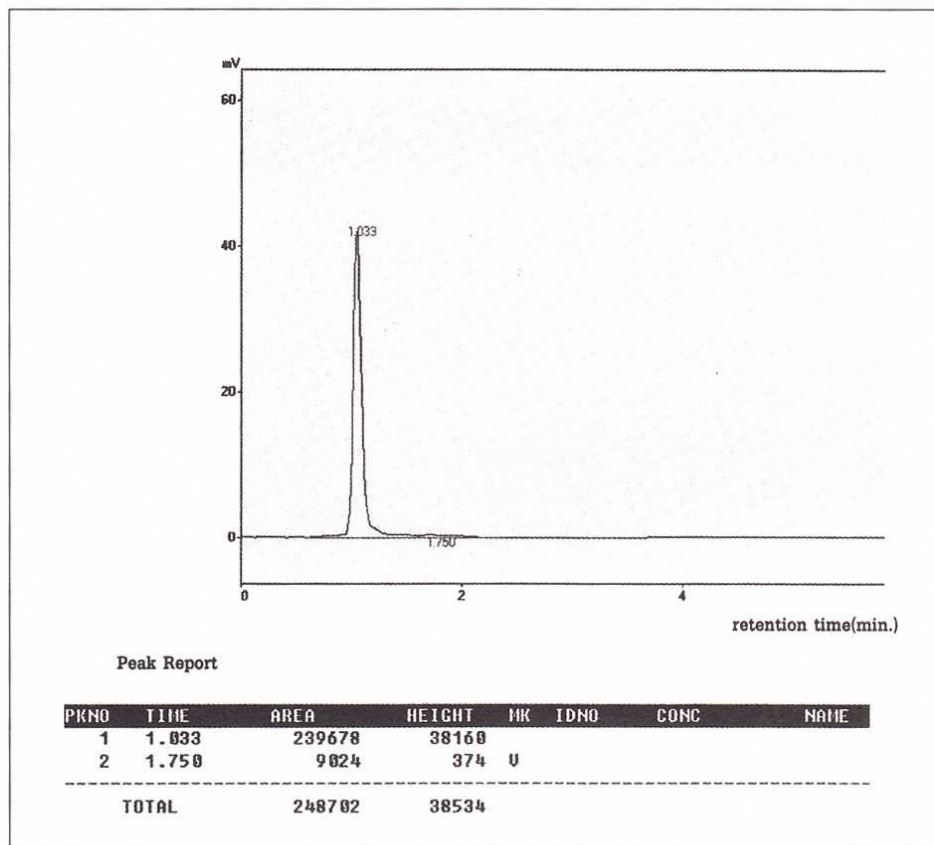
ในปริมาตรเดียวกัน ที่ช่วงเวลาต่างๆ หลังจากการฉีดล้าง

วัสดุ อุปกรณ์ และวิธีการ

ผู้เข้าร่วมโครงการจะคัดเลือกจากผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรัง (chronic periodontitis) ที่มารักษาในคลินิกของภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เป็นผู้รับการทดลอง (subject) จำนวน ๔๕ คน แบ่งเป็นเพศชาย ๒๒ คน และเพศหญิง ๒๓ คน อายุเฉลี่ย ๕๖.๔ ปี โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกเพิ่มเติม คือทุกคนจะผ่านการรักษาขั้นต้นแล้ว (complete hygienic phase) แต่ด้านพื้นบางซี่ยังมีพ็อกเก็ตลึก ๕-๗ มิลลิเมตร (ความลึกเฉลี่ย ๕.๑๑ มิลลิเมตร) ไม่มีประวัติแพ้ยาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ ไม่มีโรคทางระบบใดๆ ไม่รับประทานยาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ในช่วง ๖ เดือนที่ผ่านมา และไม่ใช้ยี่ห้อยาสีฟันหรือยี่ห้อไหมขัดฟัน หรือยี่ห้อไหมเย็บฟัน

หลังจากคัดเลือกผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรัง ผู้วิจัยจะขูดหินน้ำลายและเกลารากฟัน ร่วมกับสอนวิธีการดูแลสุขภาพช่องปากให้กับผู้เข้าร่วมโครงการทุกคน โครงการวิจัยใช้เวลาตั้งแต่เดือนตุลาคม ๒๕๔๓ ถึงเดือนพฤษภาคม ๒๕๔๔ ก่อนการฉีดสารละลายเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ทุกครั้ง ให้ขัดฟันในบริเวณทดลองด้วยผงขัดฟันมิซ (pumice) แล้วให้ผู้รับการทดลองบ้วนน้ำ สำหรับการเตรียมสารละลายเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ความเข้มข้นร้อยละ ๑๐ และความเข้มข้นร้อยละ ๕ โดยใช้ผงเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์บริสุทธิ์ (Tetracycline HCl BP 1993, Batch No. 708412) ๑๕๐๐ มิลลิกรัม และ ๗๕๐ มิลลิกรัมตามลำดับด้วยเครื่องชั่งไฟฟ้าชนิดละเอียด พิกัด ๑๑๐ กรัม (Satorius[®], Goettingen, Germany) นำผงใส่ในแก้ว แล้วตวงน้ำปราศจากอิมมูโนปริมาตร ๑๕ มิลลิกรัมเท่ากับด้วยกระบอกตวง เติมน้ำลงไปให้พอดี จากนั้น นำไปเข้าเครื่องเขย่า (Minishaker, IKA[®]; IKA-Works Inc., Wilmington, USA) ผสมจนละลายหมด ใช้กระบอกฉีดยาเทอร์โมโม (Terumo[®]; Terumo Corporation, Tokyo, Japan) ขนาด ๒๐ มิลลิกรัมดูดสารละลายดังกล่าว แล้วใส่เข็มที่หักมุมและปลายเข็มมน โดยใช้เข็มขนาด ๒๓^(๑๕)

การศึกษานี้ใช้ด้านฟัน (site) ที่มีพ็อกเก็ต ๕-๗ มิลลิเมตร จำนวน ๒๐๐ ตำแหน่ง เป็นกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ทดสอบ โดยไม่จำกัดว่าเป็นพ็อกเก็ตในพื้นหน้าหรือพื้นหลัง แล้วแบ่งด้วยวิธีการสุ่มแบบง่าย (simple random) เป็นตำแหน่งที่ฉีดล้างใน



รูปที่ ๑ รูปกราฟโครมาโทแกรมของสารละลายเทตระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ ในสารตัวอย่าง มีค่าเวลาในการหน่วงเหนี่ยวที่ ๑.๐๓ นาที และค่าพื้นที่ใต้พีค ๒๓๙,๖๗๘

Fig. 1 Chromatogram graph of Tetracycline solution of the sample had the retention time 1.03 minutes and the peak area 239,678

พ็อกเก็ตด้วยสารละลายเทตระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ ความเข้มข้นร้อยละ ๕ จำนวน ๑๐๐ ตำแหน่ง และความเข้มข้นร้อยละ ๑๐ จำนวน ๑๐๐ ตำแหน่ง ในปริมาตร ๑๕ มิลลิตร ใช้เวลา ๕ นาทีต่อพ็อกเก็ต และไม่ให้ผู้รับการทดลองบ้วนน้ำรับประทานอาหาร หรือดื่มน้ำ หลังจากฉีดสารละลายเสร็จอย่างน้อย ๓๐ นาที จึงใช้กระดาษกรอง (Perio paper[®]; Pro Flow[™] Inc., Amityville, New York, USA) เก็บน้ำเหลืองเหงือกในแต่ละพ็อกเก็ตตามเวลาที่กำหนด คือ ๑ ชั่วโมงหลังการฉีดล้าง ๑ วันหลังการฉีดล้าง ๓ วันหลังการฉีดล้าง ๕ วันหลังการฉีดล้าง และ ๗ วันหลังการฉีดล้าง โดยแต่ละช่วงเวลาจะเก็บน้ำเหลืองเหงือกจำนวน ๒๐ พ็อกเก็ตในแต่ละความเข้มข้น จึงเกิดเป็นกลุ่มย่อยรวม ๑๐ กลุ่ม

การเก็บน้ำเหลืองเหงือก ให้นั่งน้ำลายที่ตำแหน่งด้านพัน ทดลอง แล้วสอดกระดาษกรองในพ็อกเก็ตจนมีแรงต้านเบาๆ

ตามเวลาที่กำหนด ดังต่อไปนี้ ๑ ชั่วโมงหลังการฉีดล้าง ๑ วันหลังการฉีดล้าง ๓ วันหลังการฉีดล้าง ๕ วันหลังการฉีดล้าง และ ๗ วันหลังการฉีดล้าง แต่ละช่วงเวลา ให้กระดาษกรองอยู่ในพ็อกเก็ตนาน ๓๐ วินาที แล้วนำกระดาษกรองไปวัดปริมาตรของน้ำเหลืองเหงือกด้วยเครื่องเพริโอทรอน (Periotron 8000; Pro Flow[™] Inc., Amityville, New York, USA) โดยใช้ซีรัมเป็นสารมาตรฐาน^(๑๕) เพื่อประเมินปริมาตรของน้ำเหลืองเหงือกที่เก็บได้ในกระดาษกรองแต่ละแผ่น จากนั้นนำกระดาษกรองของแต่ละพ็อกเก็ตไปแยกแช่ในสารละลายผสมระหว่างอะซิโตนไนไทรล์ (acetonitrile) เมทานอล (methanol) และกรดออกซาลิก (oxalic acid) ปริมาตร ๖๐ ไมโครลิตร ที่อุณหภูมิห้องนาน ๒ ชั่วโมง เพื่อจะสกัดเอายาเทตระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ออกจากกระดาษกรอง แล้วเก็บสารละลายที่ได้ไว้ที่อุณหภูมิ -๒๐ องศาเซลเซียส จนกว่าจะนำไปหาความเข้มข้นของยาเทตระไซคลินไฮโดร

คลอไรด์ด้วยเครื่องเอชพีแอลซี^(๑๕) (Shimadzu LC-10AD, Kyoto, Japan) โดยใช้คอลัมน์ชนิด C18 (Symmetry®, Waters Corp. Massachusetts, USA) ขนาด ๓.๙×๑๕๐ มิลลิเมตร ขนาดอนุภาค ๕ ไมโครเมตร และใช้สารละลายผสมอะซีโทไนโตรล์ เมทานอล และกรดออกซาลิก เป็นตัวชะด้วยอัตราเร็ว ๑ มิลลิเมตรต่อนาที ความดัน ๑๐๘ Kgf/cm² และวัดผลด้วยเครื่องสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ที่ความยาวคลื่น ๓๖๐ นาโนเมตร ผลการวิเคราะห์จะแสดงในรูปกราฟโครมาโทแกรม (chromatogram) ซึ่งใช้วิเคราะห์เชิงคุณภาพให้ใช้ค่าเวลาในการหน่วงเหนี่ยว (retention time) ส่วนการวิเคราะห์เชิงปริมาณให้ใช้ค่าพื้นที่ใต้พีก (peak area) ดังตัวอย่างโครมาโทแกรมของสารละลายเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ในสารตัวอย่าง (รูปที่ ๑) เปรียบเทียบกับสารละลายมาตรฐาน สำหรับสารละลายแต่ละตัวอย่างจะทำการฉีดซ้ำ ๒ ครั้ง ส่วนสารละลายมาตรฐานจะเตรียมซ้ำ ๓ ครั้งด้วยวิธีมาตรฐาน

การวิเคราะห์ผลทางสถิติ

การวิเคราะห์ด้วยเครื่องเอชพีแอลซี ถึงความเข้มข้นของยาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ที่คงเหลืออยู่ในน้ำเหลืองเหงือกจากตัวอย่าง ๑ ชั่วโมงหลังการฉีดล้าง ๑ วันหลังการฉีดล้าง ๓ วันหลังการฉีดล้าง ๕ วันหลังการฉีดล้าง และ ๗ วันหลังการฉีดล้าง โดยการคำนวณค่าเฉลี่ย (mean) ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (standard deviation : SD) ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (standard error of mean : SE mean) ของกลุ่มสารละลายเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ ที่มีความเข้มข้นร้อยละ ๑๐ และความเข้มข้นร้อยละ ๕ แล้วทดสอบการกระจายของข้อมูลปรากฏว่า ข้อมูลของทุกกลุ่มกระจายแบบปกติ ดังนั้น การเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มทั้งสอง ให้ใช้สถิติ Unpaired t-test ในแต่ละช่วงเวลาในระดับนัยสำคัญ .๐๕

ผลการทดลอง

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเปรียบเทียบความเข้มข้นของยาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ ในน้ำเหลืองเหงือกมีความเข้มข้นสูงพอที่จะยับยั้งการเจริญของจุลชีพ หรือค่าเอ็มไอซี (minimal inhibitory concentration; MIC) หลังจากฉีดล้างในพ็อกเก็ตเพียงครั้งเดียว ด้วยสารละลายที่มีความเข้มข้นร้อยละ ๕ และความเข้มข้นร้อยละ ๑๐ ในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ ๔๕ คน ซึ่งไม่มีโรคทางระบบ ได้รับการขูดหินน้ำลายและเกลารากฟันทั้งปาก และไม่ได้รับประทานยาเทระไซคลินในช่วง ๖ เดือนที่ผ่านมา

ตำแหน่งด้านฟันที่ใช้ศึกษา คือ ตำแหน่งด้านฟันที่มีพ็อกเก็ต ๕-๗ มิลลิเมตร จำนวน ๒๐๐ ตำแหน่ง เพื่อใช้ทดลองด้วยการฉีดล้างในพ็อกเก็ต ด้วยสารละลายเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ ที่มีความเข้มข้นร้อยละ ๕ จำนวน ๑๐๐ ตำแหน่ง และความเข้มข้นร้อยละ ๑๐ จำนวน ๑๐๐ ตำแหน่ง ในปริมาตร ๑๕ มิลลิตร และใช้เวลา ๕ นาทีต่อตำแหน่ง เท่ากันทั้ง ๒๐๐ พ็อกเก็ต หลังจากนั้น ให้ใช้กระดาษกรองเก็บน้ำเหลืองเหงือกในแต่ละพ็อกเก็ต ตามเวลาที่กำหนด คือ ๑ ชั่วโมงหลังการฉีดล้าง ๑ วันหลังการฉีดล้าง ๓ วันหลังการฉีดล้าง ๕ วันหลังการฉีดล้าง และ ๗ วันหลังการฉีดล้าง นำกระดาษกรองที่มีน้ำเหลืองเหงือกวัดปริมาตรของน้ำเหลืองเหงือกด้วยเครื่องเพรีโอทรอน ๘๐๐๐ โดยปริมาตรของน้ำเหลืองเหงือก ที่เก็บได้ในกระดาษกรองแต่ละแผ่นมีปริมาตรระหว่าง ๐.๒๐-๐.๗๐ ไมโครลิตร ซึ่งแสดงว่ากระดาษกรองสามารถเก็บน้ำเหลืองเหงือก และความเข้มข้นของยาเทระไซคลินได้หมดด้วยกระดาษกรองเพียงแผ่นเดียวในแต่ละพ็อกเก็ต หลังจากนั้น ให้นำกระดาษกรองไปสกัดด้วยยาเทระไซคลินด้วยสารละลาย แล้ววัดความเข้มข้นของยาเทระไซคลินที่คงอยู่ด้วยเครื่องเอชพีแอลซี โดยการนำค่าพื้นที่ใต้พีกเฉลี่ยของแต่ละปริมาตรที่กำหนดไว้ มาเขียนกราฟมาตรฐานของยาเทระไซคลิน ให้แกนนอน (X) แทนค่าความเข้มข้นของยา แกนตั้ง (Y) แทนค่าพื้นที่ใต้พีก ค่าความเข้มข้นของยาในปริมาตรน้ำเหลืองเหงือกที่เก็บได้ ให้คำนวณกลับจากค่าความเข้มข้นของยาในสารละลายเพลเคลื่อนที่ปริมาตร ๖๐ ไมโครลิตร ซึ่งได้จากค่าเฉลี่ยของพื้นที่ใต้พีกของสารละลายตัวอย่าง เทียบกับค่าพื้นที่ใต้พีกของสารละลายเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์มาตรฐานที่ความเข้มข้นต่างๆ

จากการทดสอบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มข้นของยาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ในน้ำเหลืองเหงือก ระหว่างการฉีดล้างด้วยน้ำยาที่มีความเข้มข้นร้อยละ ๑๐ และความเข้มข้นร้อยละ ๕ ด้วยสถิติ Unpaired t-test พบว่าความเข้มข้นของยาที่เหลืออยู่ในน้ำเหลืองเหงือกไม่แตกต่างทางสถิติที่ระดับนัยสำคัญ .๐๕ ไม่ว่าในกรณี ๑ ชั่วโมงหลังการฉีดล้าง ๑ วันหลังการฉีดล้าง ๓ วันหลังการฉีดล้าง ๕ วันหลังการฉีดล้าง โดยค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นในทุกช่วงเวลาดังกล่าว จะมากกว่า ๘ ไมโครกรัมต่อมิลลิตร ยกเว้นในวันที่ ๗ หลังการฉีดล้าง พบค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นของยาที่เหลืออยู่ระหว่างน้ำยาทั้งสองความเข้มข้นจะแตกต่างกันทางสถิติที่ระดับ

ตารางที่ ๑ ผลการทดสอบทางสถิติระหว่างกลุ่มทดลองทั้ง ๒ กลุ่ม

Table 1 Statistical test between two tested groups

Time	The concentration of tetracycline hydrochloride (microgram/milliliter)		Significant level
	TC5 $\bar{X} \pm S.E.$	TC10 $\bar{X} \pm S.E.$	
1 hour	4822.48±627.68	5195.33±756.46	.707
1 day	364.22±66.02	545.15±101.73	.144
3 days	151.68±19.92	229.73±37.11	.074
5 days	37.33±6.25	45.27±6.63	.715
7 days	5.41±0.84	10.13±1.77	.023*

TC5 = Tetracycline hydrochloride at 5% concentration

TC10 = Tetracycline hydrochloride at 10% concentration

* = Significance at $p < 0.05$

นัยสำคัญ .๐๕ และค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นของยาในกลุ่มที่ใช้ฉีดล้างด้วยความเข้มข้นร้อยละ ๑๐ มีค่า ๑๐.๑๓ ± ๑.๗๗ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร แต่ในกลุ่มที่ใช้ฉีดล้างด้วยความเข้มข้นร้อยละ ๕ จะพบค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นของยาเหลือเพียง ๕.๔๑ ± ๐.๘๔ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (ตารางที่ ๑)

บทวิจารณ์

การศึกษานี้อาจเทียบเคียงได้กับความเข้มข้นของยาในซีรัมที่พอจะยับยั้งการเจริญของจุลชีพ หรือค่าเอ็มไอซีของยาต่อเชื้อแบคทีเรียในปาล์มซิลิโคนแบคทีเรียไมซีเทมคอมมิแทนส์ ซึ่งมีค่า ๘ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และเชื้อฟอร์โฟโรโมนเนสจิจิวาลิส ซึ่งมีค่า ๒ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จากผลการศึกษาครั้งนี้พบว่า ค่าเอ็มไอซีของยาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ในน้ำเหลืองเหือกในวันที่ ๗ หลังการฉีดล้าง มีค่าความเข้มข้น ๑๐.๑๓ ± ๑.๗๗ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จากการฉีดล้างด้วยสารละลายเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ ที่มีความเข้มข้นร้อยละ ๑๐ เมื่อเปรียบเทียบกับผลการทดลองของ Christersson และคณะ^(๔) ซึ่งวัดความเข้มข้นของยามีค่า ๑๔ ± ๕ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งค่าสูงกว่าผลการศึกษาครั้งนี้ที่ใช้การวิเคราะห์ทางชีวเคมีด้วยเครื่องเอชพีแอลซี สำหรับการศึกษาของ Goodson และคณะ^(๑๗) ได้คำนวณจำนวนวันที่ยาเหลือความเข้มข้น ๑ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรในพ็อกเก็ต หลังจากการฉีดล้างด้วยสารละลายเทระ

ไซคลินไฮโดรคลอไรด์ที่มีความเข้มข้นร้อยละ ๑๐ พบว่า ความเข้มข้น ๑ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรจะคงอยู่ได้นาน ๘.๖ วัน แต่การศึกษาครั้งนี้ได้ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของยาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ในวันที่ ๗ หลังการฉีดล้างสารละลายที่มีความเข้มข้นร้อยละ ๑๐ มีค่า ๑๐.๑๓ ± ๑.๗๗ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร การที่ความเบี่ยงเบนมาตรฐานมีค่ามากอาจเนื่องจากขนาดของกลุ่มตัวอย่างในการวิจัยมีจำนวนน้อย ควรแก้ไขด้วยการเพิ่มขนาดของกลุ่มตัวอย่างในตำแหน่งที่ฉีดล้างด้วยสารละลายเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ ที่มีความเข้มข้นร้อยละ ๕ พบความเข้มข้นในน้ำเหลืองเหือกสูงกว่าค่าเอ็มไอซี (๘ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) อย่างน้อย ๕ วัน แต่ในวันที่ ๗ พบว่า ค่าความเข้มข้นของยาเหลือเพียง ๕.๔๑ ± ๐.๘๔ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งความเข้มข้นในระดับนี้ไม่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรียในปาล์มซิลิโคนแบคทีเรียไมซีเทมคอมมิแทนส์ได้ แต่ก็ยังคงสามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อฟอร์โฟโรโมนเนสจิจิวาลิส และแบคทีเรียดีสฟอริซัทส์ได^(๑๘) สำหรับค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐานของความเข้มข้นของยาที่วัดได้ ในกลุ่มทดลองทั้งสองจะค่อนข้างสูงในทุกช่วงเวลา และมีค่าความคลาดเคลื่อนใกล้เคียงกันทั้งสองกลุ่ม ซึ่งอาจเกิดจากการใช้ตำแหน่งของพ็อกเก็ตเป็นกลุ่มตัวอย่างการศึกษา โดยไม่ได้เก็บน้ำเหลืองเหือกซ้ำที่ตำแหน่งเดิมในช่วงเวลาต่างๆ ของการทดลอง ส่วนตัวแปรอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ความแตกต่างของผู้รับการทดลองแต่ละคน ตำแหน่งของฟันที่ใช้ทดลอง อัตราการไหลของน้ำเหลืองเหือกที่แตกต่างกัน การรับประทานอาหาร และการดูแลสุขภาพช่องปาก ซึ่งตัวแปรเหล่านี้ไม่อาจควบคุมได้^(๑๗,๑๙) แต่จะมีวิธีการแก้ไขสำหรับการศึกษาค้างต่อไป โดยใช้ผู้รับการทดลองเป็นกลุ่มตัวอย่างในการวิเคราะห์ข้อมูล แทนที่จะใช้ตำแหน่งด้านฟันเพื่อจะควบคุมตัวแปรอื่นๆ ข้างต้น ส่วนจำนวนของกลุ่มตัวอย่างจะต้องมีมาก เพียงพอที่จะทดสอบความเข้มข้นของยาในทุกช่วงเวลาของการทดลอง เวลาที่ใช้ทดลองจะต้องนานกว่าครั้งนี้ โดยต้องเว้นช่วงการเก็บน้ำเหลืองเหือกซ้ำในตำแหน่งเดิมประมาณ ๓ เดือน หลังจากการฉีดสารละลายเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ ในด้านฟันที่มีพ็อกเก็ตในแต่ละช่วงเวลา

คุณสมบัติความคงทนของยาเทระไซคลินที่สามารถจับกับแคลเซียมที่ผิวรากฟัน แล้วเกิดเป็นผลึก (crystal) และทำให้ยาสามารถถูกปล่อยออกมาอย่างช้าๆ เกิดเป็นอนุภาคของยาเทระไซคลิน โดยยังคงมีฤทธิ์ที่จะยับยั้งจุลชีพได้นานถึง ๑๔ วัน ดังรายงานการทดลองในห้องปฏิบัติการ^(๑,๖,๒๐,๒๑) นอกจากยา

สามารถจับกับไฮดรอกซีอะพาไทต์แล้ว ยายังสามารถจับกับส่วนที่เป็นอินทรีย์สาร เช่นยาจับกับเส้นใยโปรตีนในเนื้อฟัน^(๒๒) โดยมีรายงานพบความเข้มข้นของยาในน้ำเหลืองเหงือก ๒๑ ชั่วโมง และ ๖๖ ชั่วโมง ตามลำดับ หลังการฉีดล้างในพ็อกเก็ต ด้วยสารละลายเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ที่มีความเข้มข้นร้อยละ ๑ และความเข้มข้นร้อยละ ๑๐^(๒๓) เช่นเดียวกับการศึกษาครั้งนี้ก็ได้ผลสรุปว่า ในกลุ่มสารละลายเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ที่มีความเข้มข้นร้อยละ ๑๐ พบความเข้มข้นของยาในน้ำเหลืองเหงือกเท่ากับ 10.13 ± 1.77 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม ในวันที่ ๗ หลังการฉีดล้างเพียงครั้งเดียว จึงมีแนวคิดที่ว่า ผู้ป่วยควรรับการฉีดล้างซ้ำไม่ว่าสัปดาห์ละครั้ง นาน ๓-๔ สัปดาห์ หรือสัปดาห์ละ ๒ ครั้ง นาน ๒ สัปดาห์ เพื่อยาจะสะสมบนผิวรากฟันมากขึ้น และคงความเข้มข้นของยาในน้ำเหลืองเหงือกให้สูงกว่าค่าเอ็มไอซีของยา ในการยับยั้งการเจริญของจุลชีพในพ็อกเก็ต^(๒๔,๔-๑๒) ชดเชยอัตราการไหลของน้ำเหลืองเหงือกที่จะชะล้างยาออกจากพ็อกเก็ต^(๑๗)

จากงานวิจัยนี้สรุปได้ว่า การฉีดล้างในพ็อกเก็ตด้วยสารละลายเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ที่มีความเข้มข้นร้อยละ ๕ และความเข้มข้นร้อยละ ๑๐ ระดับยาในน้ำเหลืองเหงือกจะแตกต่างกันทางสถิติที่ระดับนัยสำคัญ .๐๕ ในช่วงเวลาตั้งแต่เริ่มฉีดล้างไปอย่างน้อย ๕ วัน แต่ในวันที่ ๗ หลังการฉีดล้างสารละลายที่มีความเข้มข้นร้อยละ ๑๐ ซึ่งค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของยาเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ในวันที่ ๗ มีค่า 10.13 ± 1.77 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม ซึ่งสูงกว่าค่าเอ็มไอซี (๘ ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม) ส่วนค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของยาเทระไซคลิน หลังการฉีดล้างด้วยสารละลายที่มีความเข้มข้นร้อยละ ๕ ในวันที่ ๗ มีค่า 5.44 ± 0.84 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม ทั้งสองความเข้มข้นมีความแตกต่างกันทางสถิติที่ระดับนัยสำคัญ .๐๕ ดังนั้น สารละลายเทระไซคลินไฮโดรคลอไรด์ที่มีความเข้มข้นร้อยละ ๑๐ หรือความเข้มข้นร้อยละ ๕ ช่วยเสริมการรักษาโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังที่มีอาการรุนแรง และโรคปริทันต์อักเสบยังดำเนินต่อเนื่องในพ็อกเก็ตที่ลึก ≥ 6 มิลลิเมตร และผู้ป่วยโรคปริทันต์ในปริทันต์บำบัดขั้นประคับประคอง (supportive periodontal therapy) เฉพาะในตำแหน่งที่โรคยังดำเนินต่อ หรือต้องการรักษาขั้นพื้นฐาน ด้วยการฉีดล้างซ้ำ อาทิสัน สัปดาห์ละครั้ง นาน ๓-๔ สัปดาห์ หรือสัปดาห์ละ ๒ ครั้ง นาน ๒ สัปดาห์ เพื่อให้ความเข้มข้นของยาในน้ำเหลืองเหงือกสูงพอที่จะยับยั้งการเจริญของจุลชีพได้อย่างมีประสิทธิภาพ พร้อมทั้งควบคุมการเกิด

คราบจุลินทรีย์ เนื่องจากวิธีฉีดล้างภายในพ็อกเก็ตเป็นวิธีที่ง่าย ใช้สะดวก และราคาถูก คือ ไม่เกิน ๑๐ บาทต่อพ็อกเก็ตต่อครั้ง เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้สารต้านจุลชีพในลักษณะคล้ายเส้นใย แยกเหงือก หรือผสมกับพอลิเมอร์ (polymer) ซึ่งควบคุมการปล่อยสารต้านจุลชีพอย่างช้าๆ (controlled drug delivery) ผลิตภัณฑ์เหล่านี้ถูกนำเข้าจากต่างประเทศ ผู้ป่วยต้องเสียค่าใช้จ่ายประมาณ ๑๕๐-๖๐๐ บาท ต่อพ็อกเก็ตต่อครั้ง^(๑๑)

เอกสารอ้างอิง

1. Baker PJ, Evans RT, Coburn RA, Genco RJ. Tetracycline and its derivatives strongly bind to and are released from the tooth surface in active form. *J Periodontol* 1983; 54 : 580-5.
2. Golub LM, McNamara TF, D' Angelo G, Greenwald RA, Ramamurthy NS. A non-antibacterial chemically modified tetracycline inhibits mammalian collagenase activity. *J Dent Res* 1987; 66 : 1310-4.
3. Goodson JM. Controlled drug delivery : A new mean of treatment of dental disease. *Compend Cont Educ Dent* 1985; 6 : 27-36.
4. Weinstein L. Antimicrobial agents : Tetracyclines and chloramphenicol. In, Goodson JM, Gilman A. (ed.), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 5th ed. New York: MacMillan. 1975 : 1183-94.
5. Owen LN. The effect of administering tetracycline to young dogs with particular reference to localization of the drug in the teeth. *Arch Oral Biol* 1963; 8 : 715-27.
6. Morrison SL, Cobb CM, Kazakos GM, Killoy WJ. Root surface characteristics associated with subgingival placement of monolithic tetracycline-impregnated fibers. *J Periodontol* 1992; 63 : 137-43.
7. Puchalsky CS, Christersson LA, Noris LA, Dunford RG, Genco RJ. Release of active tetracycline HCl from in vivo irrigated human teeth. *J Dent Res* 1987; 66 (Spec Issue) : 356, Abstr. No. 1992.
8. Christersson LA, Norderyd OM, Puchalsky CS. Topical application of tetracycline HCl in human periodontitis. *J Clin Periodontol* 1993; 20 : 88-95.
9. ชนินทร์ เตชะประเสริฐวิทยา, บุญธิดา โชติธนาภิบาล และ

- ศรมิษฐ์ พิสุทธิธรรมาภรณ์. การฉีดล้างภายในพ็อกเก็ตด้วยสารละลายเตตราซัยคลินไฮโดรคลอไรด์ ตอนที่ ๑ : ผลทางคลินิก ว *ทันต* ๒๕๔๒ ; ๔๙ : ๓๕๑-๖๐.
10. ชนินทร์ เตชะประเสริฐวิทยา, ศรมิษฐ์ พิสุทธิธรรมาภรณ์ และบุญธิดา โชติธนาภิบาล. การฉีดล้างภายในพ็อกเก็ตด้วยสารละลายเตตราซัยคลินไฮโดรคลอไรด์ ตอนที่ ๒ : ผลทางจุลชีววิทยา ว *ทันต* ๒๕๔๒ ; ๔๙ : ๓๖๑-๘
 11. ชนินทร์ เตชะประเสริฐวิทยา, ศรมิษฐ์ พิสุทธิธรรมาภรณ์ และบุญธิดา โชติธนาภิบาล. ความสัมพันธ์ระหว่างความลึกของพ็อกเก็ตและปริมาณของเชื้อจุลินทรีย์หลังจากใช้เตตราซัยคลินไฮโดรคลอไรด์ฉีดล้างในพ็อกเก็ตในช่วงเวลา ๕๖ สัปดาห์. ว *ทันต* ๒๕๔๓ ; ๕๐ : ๑๖๘-๗๙.
 12. Taechaprasertvittaya C, Pisuthanakan S, Chotichanapibal B. Clinical effectiveness of subgingival irrigations with tetracycline HCl. *J Dent Assoc Thai* 2000 ; 50 : 180-5.
 13. Kazemifard AG, Moore DE. Evaluation of amperometric detection for the liquid chromatography determination of tetracycline antibiotics and their common in pharmaceutical formulations. *J Pharm Biomed Anal* 1997 ; 16 : 689-96.
 14. Ciancio GS, Cobb MC, Leung M. Tissue concentration and localization of tetracycline following site-specific tetracycline fiber therapy. *J Periodontol* 1992 ; 63 : 849-53.
 15. Ciantar M, Caruana DJ. Periotron 8000 : Calibration characteristics and reliability. *J Periodont Res* 1998 ; 33 : 259-64.
 16. ธวัชชัย ศรีวิบูลย์. *เคมีวิเคราะห์ ๒*. กรุงเทพมหานคร : ห้างหุ้นส่วนจำกัดโรงพิมพ์ชวนพิมพ์. ๒๕๓๑ : ๖๓๘-๔๘.
 17. Goodson JM. Antimicrobial strategies for treatment of periodontal disease. *Periodontol* 2000 1994 ; 5 : 142-68.
 18. Seymour RA, Heasman PA. Tetracyclines in the management of periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol* 1995 ; 22 : 22-35.
 19. Needleman IG, Grahn MF, Pandya NV. A rapid spectrophotometric assay for tetracycline in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 2001 ; 28 : 52-6.
 20. Bjorvatn K, Skaug N, Selvig KN. Inhibition of bacterial growth by tetracycline-impregnated enamel and dentin : Duration of antibacterial activity. *Scan J Dent Res* 1984 ; 92 : 508-16.
 21. Stabholz A, Kettering J, Aprecio R, Zimmerman G, Baker PJ, Wikesjo UME. Antimicrobial properties of human dentine impregnated with tetracyclines HCl or chlorhexidine. An in vitro study. *J Periodontol* 1993 ; 64 : 557-62.
 22. Harcourt JK, Johnson NW, Storey E. In vivo incorporation of tetracycline in the teeth of man. *Arch Oral Biol* 1962 ; 7 : 431-7.
 23. Tonetti M, Cugini MA, Goodson JM. Zero-order delivery with periodontal placement of tetracycline-loaded ethylene vinyl acetate fibers. *J Periodont Res* 1990 ; 25 : 243-9.
 24. Killoy WJ. Controlled local drug delivery of antimicrobial in the treatment of periodontitis. In, **Periodontal Disease Management Conference**. Chicago : American Academy of Periodontology. 1994 : 221-36.

Original Article

Concentration of Tetracycline Hydrochloride in Gingival Crevicular Fluid after Pocket Irrigation*

*Srisuda Thinpangnga***, *Em-on Benjavongkulchai****
*Chanin Taechaprasertvittaya*****

Abstract

The aims of this study were to compare the minimum inhibitory concentration level of tetracycline hydrochloride (TC) in gingival crevicular fluid (GCF) after single pocket irrigation with the 5% and 10% concentrations at different time intervals. The subjects were selected from 45 moderate-advanced periodontitis patients, who had no systemic diseases and had not received any systemic tetracycline within the past 6 months. The studied sites were the tooth surfaces having pockets 5-7 millimeters (the mean pocket depth is 5.11 millimeters). Two hundreds sites were divided into two groups: one group using 5% and another 10% TC (w/v, 15 ml, 5 min/site). The GCF samples were collected on paper strips at the time intervals, 1 hour, 1, 3, 5 and 7 days after pocket irrigation. The TC in each strip was eluted and analysed by high performance liquid chromatography.

The results showed that the retained TC concentrations in GCF from both groups were not statistically different at 1 hour, 1, 3 and 5 days after pocket irrigation ($p > 0.05$). The TC concentrations in both groups were found to be higher than the MIC level (MIC = 8 $\mu\text{g/ml}$) up to 5 days ($p < 0.05$). At 7 days after pocket irrigation, the TC concentrations in GCF was significantly higher ($p < 0.05$) in the 10% TC group ($10.13 \pm 1.77 \mu\text{g/ml}$) than in the 5% TC group ($5.41 \pm 0.84 \mu\text{g/ml}$).

Key Word : Gingival Crevicular fluid; Pocket Irrigation; Tetracycline Hydrochloride

* Sponsored by the Ministry of University Affairs Thesis grants for graduate students in Public Universities and Thesis grants.

** Phuket Public Health Center, Narisorn Road, Phuket 83000.

*** Department of Biochemistry, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University, Henri-Dunant Road, Bangkok 10330.

**** Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University, Henri-Dunant Road, Bangkok 10330.