

The Effectiveness of Mouthwash Solutions in Preventing Ventilator-Associated Pneumonia (VAP): A Systematic Review

Pitchaya Panpar^{1,*}, Pornpimon Wong-intha²

¹Centre for Nosocomial Infection Control, Siriraj Hospital, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand, ²Faculty of Nursing, Huachiew Chalermprakiet University, Samut Prakan 10540, Thailand.

Siriraj Medical Bulletin 2025;18(2):103-113

ABSTRACT

Nurses' crucial responsibility is oral health care for critically ill patients with endotracheal intubation. This article presents a systematic review comparing the effectiveness of various mouthwashes in preventing Ventilator-Associated Pneumonia (VAP). Research studies and publications in English were selected from electronic databases, including PubMed, Scopus, ScienceDirect, and Google Scholar, covering the period from January 2014 to August 2024. The quality of the studies was evaluated using the Cochrane Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials (RoB). The findings from 9 studies revealed that certain agents, such as herbal products, ozonated water, and hydrogen peroxide, demonstrated good efficacy in preventing VAP with fewer side effects than chlorhexidine, which is commonly used. Therefore, when selecting oral care products, they should consider side effects and their suitability for individual patients to ensure effective care.

Keywords: Mouthwash solutions; ventilator-associated pneumonia; prevention; systematic review

*Correspondence to: Pitchaya Panpar

Email: pitchy.pang@gmail.com

Received: 12 September 2024

Revised: 15 November 2024

Accepted: 14 February 2025

<https://dx.doi.org/10.33192/smb.v18i2.271078>

ประสิทธิผลของน้ำยาทำความสะอาดช่องปากเพื่อป้องกันการเกิดปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

พิชญา ปั้นแพร^{1*}, พรพิมล วงศ์อินตา²

¹งานโรคติดเชื้อ โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร 10700 ประเทศไทย, ²คณะพยาบาลศาสตร์ สาขาการพยาบาลผู้ใหญ่และผู้สูงอายุ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ สมุทรปราการ 10540 ประเทศไทย.

บทคัดย่อ

การดูแลความสะอาดสุขภาพช่องปากของผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ เป็นบทบาทที่สำคัญอย่างยิ่งสำหรับพยาบาล บทความนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของน้ำยาบ้วนปากแต่ละชนิดในการป้องกันภาวะปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (Ventilator - Associated Pneumonia: VAP) โดยคัดเลือกงานวิจัยและการศึกษาที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ PubMed, Scopus, ScienceDirect และ Google Scholar ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2557 ถึง เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2567 และมีการประเมินคุณภาพของงานวิจัยโดยใช้หลัก Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB) จากงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกวิจัยทั้งหมด 9 เรื่อง ผลการศึกษาพบว่าสารบางชนิด เช่น สมุนไพร Ozonated Water และ Hydrogen peroxide มีผลในการป้องกัน VAP ได้ดี และมีผลข้างเคียงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับ Chlorhexidine ที่ใช้ในปัจจุบัน ดังนั้น การเลือกใช้น้ำยาทำความสะอาดช่องปากควรคำนึงถึงผลข้างเคียงและความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลที่มีประสิทธิภาพ

คำสำคัญ: น้ำยาทำความสะอาดช่องปาก; ภาวะปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ; การป้องกัน; การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

บทนำ

ภาวะปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (Ventilator - Associated Pneumonia: VAP) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต (ICU)¹ และมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตสูง² รวมถึงการยืดระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล และค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาที่เพิ่มขึ้น³ จากรายงานของ International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) สรุปรวมจาก 45 ประเทศ ระหว่างปีพ.ศ. 2558 - 2563 (ค.ศ. 2015 - 2020) พบว่าอัตราการเกิด VAP ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กที่เข้ารับการรักษาใน ICU อยู่ที่ 11.96 ครั้งต่อ 1,000 วันของการใช้เครื่องช่วยหายใจ (ventilator days)¹ สำหรับประเทศไทย จากการรายงานอัตราการความชุกของการติดเชื้อในโรงพยาบาลศิริราชในช่วงปี พ.ศ. 2566 พบว่าอัตราการเกิด VAP อยู่ที่ 5.9 ครั้งต่อ 1,000 Ventilator days⁴ อย่างไรก็ตาม การลดความเสี่ยงของ VAP ยังคงเป็นความท้าทายสำคัญของการพยาบาลผู้ป่วยวิกฤต

ภาวะปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (VAP) คือการอักเสบของปอดที่เกิดจากการติดเชื้อจุลินทรีย์หลังจากการใส่

ท่อช่วยหายใจเป็นเวลานานเกินกว่า 2 วันปฏิทินติดต่อกัน⁵ เกิดจากจุลินทรีย์ที่เคลื่อนย้ายจากช่องจมูก - คอ (nasopharynx) ลงสู่ทางเดินหายใจส่วนล่างโดย Toxin ของจุลินทรีย์จะไปทำลายการต้านทานภูมิคุ้มกัน (immune resistance) และความยืดหยุ่นของเนื้อเยื่อ (tissue resilience) ทำให้เกิดการอักเสบในปอด⁶ โดยทั่วไป การวินิจฉัย VAP ยังมีความซับซ้อนและไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะมีอาการทางคลินิกหลังจากใส่ท่อช่วยหายใจอย่างน้อย 48 ชั่วโมง พบได้จาก ลักษณะ Infiltration ของภาพรังสีทรวงอก (chest X-ray) หรือ ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography scan) ร่วมกับมีไข้ตั้งแต่ 38 องศาเซลเซียส ผลเลือดมีเม็ดเลือดขาวสูงกว่า 12,000 เซลล์/มม.³ หรือ ต่ำกว่า 4,000 เซลล์/มม.³ และมีสารคัดหลั่งเป็นหนอง รวมถึงภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ และอาการอื่น ๆ เช่น หายใจเร็ว เป็นต้น⁷

เพื่อป้องกันภาวะปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย ได้กำหนดแนวทางปฏิบัติสำหรับพยาบาล ฉบับปีพ.ศ. 2563 กำหนดให้ดูแลทำความสะอาดช่องปากผู้ป่วยด้วยการแปรงฟัน หรือทำความสะอาดช่องปากอย่างน้อยวัน

ละ 4 ครั้ง ด้วยวิธีที่เหมาะสม แนะนำให้ใช้ 0.12% Chlorhexidine oral rinse ถ้าไม่มีข้อห้าม เช่น แพ้ Chlorhexidine, oral ulcer, mucositis⁸ และจากการศึกษาของ Kes D และคณะ พบว่าแนวทางปฏิบัติสำหรับพยาบาลในการดูแลสุขอนามัยช่องปากผู้ป่วยด้วยการแปรงฟันและใช้น้ำยา 0.12% Chlorhexidine oral rinse มีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเกิด VAP ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = .043$)⁹

อย่างไรก็ตาม แนวปฏิบัติที่สรุปโดย the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) ไม่แนะนำให้ใช้ Chlorhexidine ในการทำความสะอาดช่องปาก¹⁰ เช่นเดียวกับข้อสรุปจากแนวปฏิบัติทางคลินิกสำหรับการจัดการโรคปอดอักเสบที่เกิดในโรงพยาบาลและโรคปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับการใช้เครื่องช่วยหายใจของยุโรป ให้เหตุผลว่า แม้ว่าการใช้ Chlorhexidine จะมีความเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงการเกิด VAP ที่ลดลง แต่มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่สูงกว่า ซึ่งอาจเกิดจากการสำลักและเกิดกลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (Acute respiratory distress syndrome; ARDS) ได้ เสี่ยงต่อการเพิ่มอัตราการเสียชีวิตได้ในบางกรณี^{11,12} ดังนั้น แนวปฏิบัติของยุโรปจึงไม่ได้แนะนำเกี่ยวกับการใช้ Chlorhexidine ในการทำความสะอาดช่องปาก อีกทั้งมีระดับการดื้อยาสูงอีกด้วย¹² นอกจากนี้ ยังคงพบปัญหาในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ Chlorhexidine, oral ulcer, mucositis ที่ไม่สามารถใช้น้ำยา 0.12% Chlorhexidine oral rinse ในการทำความสะอาดช่องปากได้¹¹ จากการศึกษาของ Vieira PC และคณะ พบว่าน้ำยา Chlorhexidine มีฤทธิ์เป็นกรดสามารถกัดกร่อนเยื่อต่างๆ ได้ โดยเฉพาะเนื้อเยื่อในช่องปากทำให้มีโอกาสเกิดแผลในช่องปาก ทำให้ผู้ป่วยไม่สบายและเกิดความเสียหายในการติดเชื้อในช่องปากมากขึ้น¹¹ ดังนั้น การศึกษาวรรณกรรมเกี่ยวกับน้ำยาทำความสะอาดช่องปากชนิดต่าง ๆ ที่อาจนำมาทดแทนได้ จึงเป็นสิ่งสำคัญเพื่อช่วยพัฒนาการดูแลผู้ป่วยแบบองค์รวม ลดและป้องกันการเกิด VAP และลดความเสี่ยงของผลข้างเคียง

บทความนี้จะนำเสนอการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของน้ำยาบ้วนปากแต่ละชนิดในการป้องกัน VAP เพื่อเป็นตัวเลือกในการใช้น้ำยาทำความสะอาดช่องปากชนิดอื่นทดแทน Chlorhexidine ได้ และเพื่อเสนอแนวทางการดูแลสุขอนามัยช่องปากที่มีประสิทธิภาพและเหมาะสมกับบริบทของผู้ป่วยวิกฤต

การทบทวนวรรณกรรม

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบครั้งนี้สืบค้นข้อมูลการศึกษาวิจัยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ PubMed, Scopus, ScienceDirect และ Google Scholar ตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึง เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2567 รวมถึงการสืบค้นจากเอกสารอ้างอิงและบรรณานุกรมของการศึกษาวิจัยที่เกี่ยวข้องกับน้ำยาทำความสะอาดช่องปากและการเกิด VAP

โดยกำหนดคำสำคัญในการสืบค้นข้อมูลตามหลัก PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

P	ICU Patients, Intubated patients
I	Oral care
C	Mouthwash
O	Prevention of Ventilator-associated pneumonia (VAP)

คำที่ใช้สืบค้นข้อมูลการศึกษาวิจัยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์คือ “Mouthwash prevention VAP in ICU”

เกณฑ์ในการคัดเลือกวิจัยเพื่อศึกษาประกอบด้วย การศึกษาในรูปแบบ Randomized Controlled Trials (RCTs) หรือการศึกษาที่มีการควบคุมเชิงทดลองที่มีคุณภาพสูง, Systematic Review and Meta - Analysis หรือบทความวิชาการ ช่วงเวลาเผยแพร่ไม่เกิน 10 ปีที่ผ่านมา และภาษาของการตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ

จากการสืบค้นข้อมูลการศึกษาวิจัยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ PubMed, Scopus, ScienceDirect และ Google Scholar ตั้งแต่ เดือนมกราคม พ.ศ. 2557 จนถึง เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2567 รวมถึงการสืบค้นจากเอกสารอ้างอิงและบรรณานุกรมของการศึกษาวิจัยที่เกี่ยวข้อง ทั้งหมด 564 เรื่อง โดยมีการศึกษาวิจัยที่ผ่านเข้าสู่กระบวนการคัดกรอง 27 เรื่อง การศึกษาที่ถูกคัดออกจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อจำนวน 4 เรื่อง การศึกษาที่ถูกคัดออกเพิ่มเติมที่ไม่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกวิจัยจำนวน 14 เรื่อง จึงเหลืองานวิจัยที่นำมาศึกษาต่อ ทั้งหมด 9 เรื่อง (ภาพที่ 1)

การประเมินคุณภาพการศึกษา

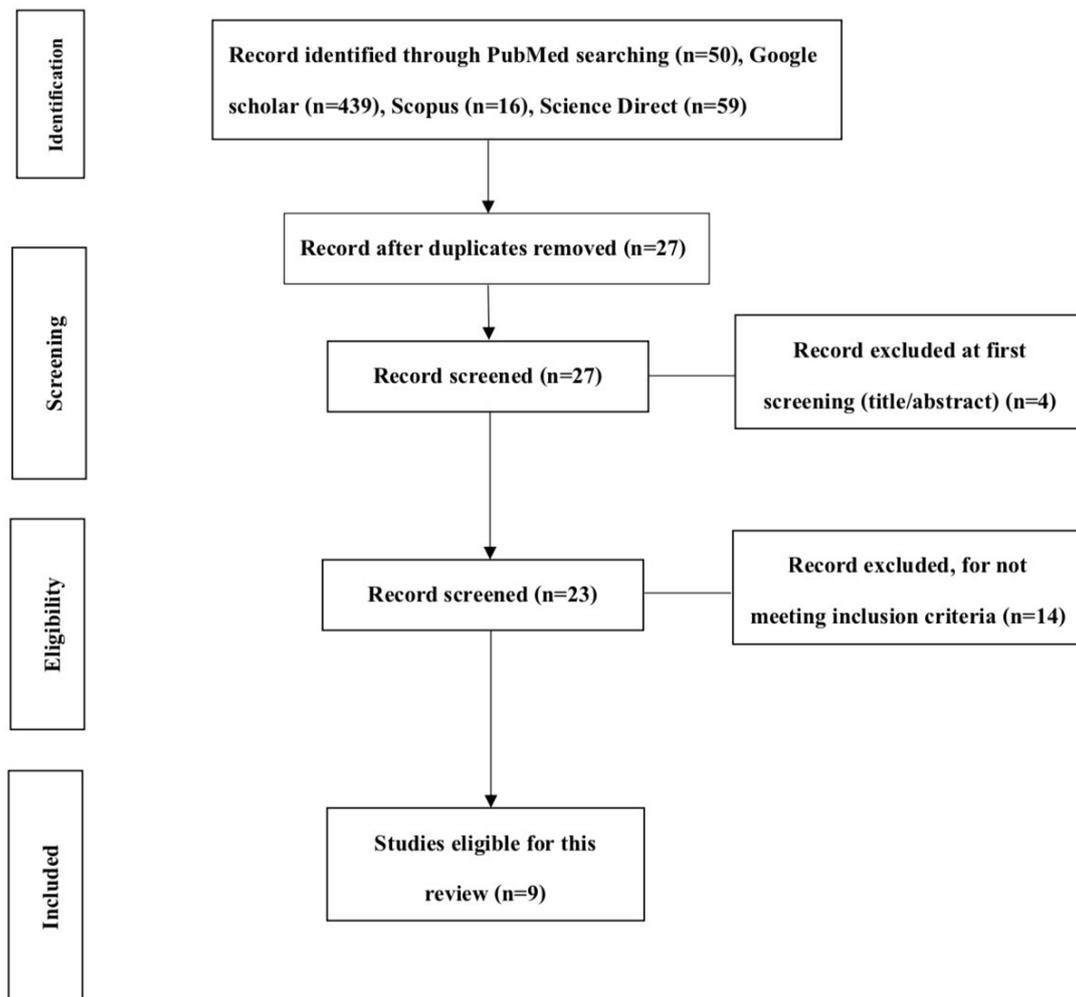
ผู้ศึกษานำงานวิจัยทั้ง 9 เรื่อง เข้าสู่การประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้หลัก Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB)¹³ ซึ่งประกอบไปด้วย 7 หัวข้อ ได้แก่

1. Random Sequence Generation
= การสุ่มลำดับ
2. Allocation Concealment
= การปกปิดการจัดสรร
3. Blinding of Participants and Personnel
= การปกปิดผู้เข้าร่วมและผู้ปฏิบัติงาน
4. Blinding of Outcome Assessment
= การปกปิดการประเมินผล
5. Incomplete Outcome Data
= ข้อมูลผลลัพธ์ที่ไม่สมบูรณ์
6. Selective Reporting
= การรายงานแบบเลือกสรร
7. Free of Source of Funding
= ไม่มีอคติจากแหล่งทุน

เอกสารงานวิจัยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดอคติจะไม่ถูกนำมาศึกษาต่อ (ภาพที่ 2)

ผลจากการทบทวนวรรณกรรมและคัดกรองคุณภาพของงานวิจัย พบวิจัยที่นำมาศึกษาต่อทั้งหมด 6 เรื่อง ที่แสดงให้เห็นถึงความสามารถของสารในน้ำยาทำความสะอาดช่องปาก ซึ่งสรุปได้ว่าน้ำยาทำความสะอาดช่องปากที่ลดอัตราการเกิด VAP ได้ดีกว่า CHG คือ Clove, Ozonated water, Propolis ส่วนน้ำยาทำความสะอาด

สะอาดช่องปากที่ให้ผลในการลดอัตราการเกิด VAP เท่ากับ CHG คือ Glutamine และน้ำยาทำความสะอาดช่องปากที่ลดอัตราการเกิด VAP ได้ดีกว่า 0.9% Normal saline คือ Hydrogen peroxide ในส่วนของสมุนไพร มีความหลากหลายในการเลือกใช้ แม้จะได้ผลดีในการลดอัตราการเกิด VAP แต่เลือกใช้ได้ยาก รายละเอียดการศึกษาวินิจฉัยน้ำยาทำความสะอาดช่องปาก ที่ผ่านการคัดกรองคุณภาพ (ตารางที่ 1)



ภาพที่ 1 แสดงวิธีการคัดเลือกการศึกษาวินิจฉัยที่สืบค้นเกี่ยวกับน้ำยาทำความสะอาดช่องปากและการเกิดภาวะปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ
ที่มา: พิชญ์ บันแพรง งานโรคติดเชื้อ โรงพยาบาลศิริราช และพรพิมล วงศ์อินธา คณะพยาบาลศาสตร์แมคคอร์มิค มหาวิทยาลัยพายัพ

	Random Sequence Generation	Allocation Concealment	Blinding of Participants and Personnel	Blinding of Outcome Assessment	Incomplete Outcome Data	Selective Reporting	Free of Source of Funding
Lev A, 2015 ¹⁴	H	H	H	L	L	L	L
Nobahar M, 2016 ¹⁵	L	L	L	L	L	L	L
Kaya H, 2017 ¹⁶	L	L	L	L	L	L	L
Mohhtahedzadeh M, 2021 ¹⁷	L	L	U	L	L	L	L
Jahanshir M, 2023 ¹⁸	L	L	L	L	L	L	L
Xiang Y, 2023 ¹⁹	L	L	H	H	H	H	L
Izadi M, 2023 ²⁰	L	L	L	L	L	L	L
Darbanian N, 2024 ²¹	L	L	L	L	L	L	L
Li SW, 2024 ²²	U	U	H	H	L	U	U

ภาพที่ 2 ตารางแสดงการประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้ Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB)¹³

ที่มา: พิษณุ ปั่นแพร งานโรคติดเชื้อ โรงพยาบาลศิริราช และพรพิมล วงศ์อินถา คณะพยาบาลศาสตร์แมคคอร์มิค มหาวิทยาลัยพายัพ

ตารางที่ 1 รายละเอียดการศึกษาวิจัยที่ผ่านการคัดกรองคุณภาพ

Studies	Population	Design	Sample size (N)	Group Allocation	Treatment	Treatment description	Duration	Outcome measures
Effects of hydrogen peroxide mouthwash on preventing ventilator-associated pneumonia in patients admitted to the intensive care unit. ¹⁵	ICU patients requiring mechanical ventilation	Triple-blind, randomized, controlled clinical trial	110	- Randomized into 2 groups - Group A: Propolis mouthwash (n=55) (Intervention) - Group B: CHG mouthwash (n=55) (Control)	Propolis mouthwash vs. Chlorhexidine (CHG)	- Propolis mouthwash (0.06%) (Intervention) - Chlorhexidine mouthwash (0.2%) (Control)	7 Days	- Incidence of VAP on 3rd, 5th, and 7th days - 10.9%, 23.6%, 25.5% in the Propolis group vs. 30.9%, 43.6%, 47.3% in the CHG group. - Day 3: RR = 0.35 (95% CI: 0.53–0.83) Day 5: RR = 0.54 (95% CI: 0.31–0.95) Day 7: RR = 0.54 (95% CI: 0.32–0.92)

Studies	Population	Design	Sample size (N)	Group Allocation	Treatment	Treatment description	Duration	Outcome measures
Reduce the risk of ventilator - associated pneumonia in ICU patients by Ozonated water mouthwash: A double-blind randomized clinical trial. ²⁰	ICU patients requiring mechanical ventilation	Double-blind randomized clinical trial	73	- Randomized into 2 groups - Group A: OZW mouthwash (n=36) (Intervention) - Group B: CHG mouthwash (n=37) (Control)	Ozonated Water (OZW), Chlorhexidine (CHG)	- Ozonated water mouthwash (20 µg/ml) (Intervention) - Chlorhexidine 0.2% mouthwash (Control). Using CPIS scale for data collection.	5 Days	- Incidence of VAP 25% in the OZW group vs. 45.9% in the CHG group (Chi-square P-value = .061). CPIS score of OZW was more effective to reduce risk of VAP (Day 5 CI: 3.98-5.29)
Effect of propolis mouthwash on the incidence of ventilator - associated pneumonia in intensive care unit patients: a comparative randomized triple-blind clinical trial. ²¹	ICU patients requiring mechanical ventilation	Triple-blind, randomized, controlled clinical trial	110	- Randomized into 2 groups - Group A: Propolis mouthwash (n=55) (Intervention) - Group B: CHG mouthwash (n=55) (Control)	Propolis mouthwash vs. Chlorhexidine (CHG)	- Propolis mouthwash (0.06%) (Intervention) - Chlorhexidine mouthwash (0.2%) (Control)	7 Days	- Incidence of VAP on 3rd, 5th, and 7th days - 10.9%, 23.6%, 25.5% in the Propolis group vs. 30.9%, 43.6%, 47.3% in the CHG group. - Day 3: RR = 0.35 (95% CI: 0.53-0.83) Day 5: RR = 0.54 (95% CI: 0.31-0.95) Day 7: RR = 0.54 (95% CI: 0.32-0.92)
Systematic review: Effectiveness of herbal oral care products on ventilator - associated pneumonia. ¹⁷	ICU patients undergoing tracheal intubation	Systematic review	18 studies reviewed	- Studies grouped by treatment type - Comparisons between herbal products and Chlorhexidine	Various herbal oral care products, Chlorhexidine	A assessing various herbal products like Miswak, Persica, Matrica, etc., against chlorhexidine	Varied by studies	Herbal oral care products (Miswak, Persica, Matrica, Listerine, Veramin, Zufa, Echinacea, Boswellia serrata, Green tea, and Aloe vera extracts.) reduced microbial flora, and prevented VAP
Effect of clove mouthwash on the incidence of ventilator - associated pneumonia in intensive care unit patients. ¹⁸	ICU patients requiring mechanical ventilation	Randomized, triple-blind, clinical trial	168	- Randomized into 2 groups - Group A: Clove extract mouthwash (n=84) (Intervention) - Group B: Chlorhexidine mouthwash (n=84) (Control)	Clove extract mouthwash, Chlorhexidine mouthwash	- Clove extract mouthwash at 6.66% concentration, applied twice daily (Intervention) - Chlorhexidine 0.2% mouthwash, applied twice daily (Control)	5 Days	- Incidence of VAP (20.2% in the intervention group vs. 41.7% in the control group) RR = 2.06, 95% CI: 1.26-3.37, p=0.005

Studies	Population	Design	Sample size (N)	Group Allocation	Treatment	Treatment description	Duration	Outcome measures
Effects of oral care with glutamine in preventing ventilator-associated pneumonia in neurosurgical intensive care unit patients.16	Patients admitted to neurosurgical intensive care unit with mechanical ventilation	Randomized, controlled, experimental study	88	- Randomized into 2 groups - Group A: Glutamine mouthwash (n=44) - Group B: Chlorhexidine mouthwash (n=44)	Oral care with glutamine, Chlorhexidine	The study group received oral care with 5% glutamine, while the control group received oral care with 2% chlorhexidine gluconate solution. Using APACHE II, BOAS, MPS, and CPIS for data collection.	5 Days to Discharge	No statistically significant difference in CPIS, BOAS, MPS scores between the groups, but BOAS, MPS, CPIS, and APACHE II scores were significantly lower at discharge.

วิจารณ์

กลไกการทำลายจุลชีพและผลข้างเคียงของสารในน้ำยาทำความสะอาดช่องปาก

ผลจากการศึกษาวิจัยที่ผ่านการคัดกรองคุณภาพของงานวิจัยทั้งหมด นำมาสรุปประสิทธิภาพของสารในน้ำยาทำความสะอาดช่องปากในการลดอัตราการเกิด VAP และผลข้างเคียงของน้ำยาทำความสะอาดช่องปากแต่ละชนิด ดังนี้

1. Hydrogen peroxide

Hydrogen peroxide ตามการศึกษาของ Brookes Z และคณะ เป็นน้ำยาทำความสะอาดช่องปากที่นิยมใช้ในครัวเรือนและทางทันตกรรม เนื่องจากง่ายต่อการเข้าถึงผลิตภัณฑ์ มีความสามารถในการทำลายเชื้อจุลชีพ โดยการออกฤทธิ์ออกซิไดซ์ (Oxidizing Action) ทำลายไขมันที่เป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์ของจุลชีพ ทำให้เซลล์เกิดการรั่วของเซลล์จุลชีพและตายลง เมื่อใช้ Hydrogen peroxide ที่ความเข้มข้น 1% - 3% สามารถลดคราบจุลินทรีย์ได้โดยไม่มีผลข้างเคียง อย่างไรก็ตาม การศึกษาวิจัยยังรายงานว่าการใช้ความเข้มข้นที่มากกว่า 5% อาจทำให้เนื้อเยื่ออ่อนเสียหายได้²³ จากการศึกษาของ Muniz FWMG และคณะ ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ โดยศึกษาผลของการใช้ 1.5% Hydrogen peroxide ทำลายจุลชีพในช่องปาก พบว่าสามารถทำลายจุลชีพได้ เมื่อสัมผัสกับผิวหนังอาจทำให้เกิดการระคายเคืองแต่อาการไม่รุนแรง หากสัมผัสถูกตาอาจทำให้กระจกตาหรือเยื่อตาได้รับบาดเจ็บได้ หากกลืน Hydrogen peroxide ที่ความเข้มข้น

ไม่เกิน 3% อาจทำให้เกิดอาการระคายเคืองเล็กน้อยที่เยื่อทางเดินอาหาร แต่อาการไม่รุนแรงและเกิดเพียงระยะเวลาสั้น ๆ ไม่ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิต²⁴

2. Ozonated water

จากวิจัยระบุว่า Ozonated water (OZW) จะทำปฏิกิริยากับ Lipoprotein ในเยื่อหุ้มเซลล์ของจุลชีพ ทำให้โครงสร้างของเยื่อหุ้มเซลล์เกิดความเสียหาย รวมถึงกระตุ้นระบบต้านอนุมูลอิสระของไมโทคอนเดรีย โดยผ่านการกระตุ้น Nuclear factor erythroid 2 - related factor 2 (Nr-F2) ซึ่งจะเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระ เช่น Glutathione peroxidase, Superoxide dismutase (SOD) และ Catalase ซึ่งทำหน้าที่ปกป้องเซลล์ร่างกายจากการถูกทำลายของจุลชีพ นอกจากนี้ OZW ช่วยเพิ่มการนำออกซิเจนไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ทำให้ช่วยลดการอักเสบและส่งเสริมการฟื้นฟูเนื้อเยื่อที่เสียหาย ผลข้างเคียงที่อาจพบได้ตามที่วิจัยระบุคือ อาการระคายเคือง แสบร้อนในช่องปาก แต่จะหายไปเองโดยไม่ต้องรับการรักษา²⁰

3. Propolis

จากวิจัยระบุว่า Propolis เป็นสารเหนียวที่ผึ้งเก็บมาจากต้นไม้และพืชต่าง ๆ นำมาผสมกับน้ำลายของผึ้งเพื่อใช้เป็นวัสดุในการปิดรอยแตกหรือช่องว่างในรังของผึ้ง Propolis มี Flavonoids และ Phenolic acids สามารถแทรกซึมเข้าไปในเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรียและทำให้เกิดความไม่สมดุลของออสโมซิสในเซลล์ ส่งผล

ให้เซลล์ของจุลชีพแตกตัวและตาย รวมถึงมีสารประกอบ Phenolic compounds ทำลายโครงสร้างของกรดนิวคลีอิก เช่น DNA และ RNA ของแบคทีเรีย ทำให้การสังเคราะห์โปรตีนและการแบ่งตัวของเซลล์หยุดลง จากผลของวิจัย ไม่มีการรายงานเกี่ยวกับการเกิดอาการแพ้ หรือผลข้างเคียงจากการใช้ แต่ควรระมัดระวังสำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ผลิตภัณฑ์จากผึ้ง และควรใช้ความระมัดระวังเป็นพิเศษเมื่อใช้ในผู้ป่วยที่มีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือรังสีบำบัด เนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้อาจมีความไวต่อสารต่าง ๆ มากกว่าปกติ²¹

4. สมุนไพร

จากการศึกษาของ Mojtaba M และคณะ พบสมุนไพรที่ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิด VAP ได้ ประกอบไปด้วย Miswak Persica, Matrica, Echinacea, Zufa (*Hyssopus angustifolius*), และ Veramin

วิจัยนี้ระบุว่า Miswak (*Salvadora persica*) มี *Salvadorine* ที่มีคุณสมบัติในการต้านแบคทีเรีย ลดการสะสมของคราบจุลินทรีย์ และพบว่ามีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับการใช้ Chlorhexidine ในการลดจำนวนแบคทีเรียในช่องปากได้อย่างมีนัยสำคัญ

Persica และ Matrica เป็นผลิตภัณฑ์น้ำยาทำความสะอาดช่องปากสมุนไพรที่มีสารสกัดจากพืชหลายชนิด โดย Persica ประกอบด้วยสารสกัดจาก *Salvadora persica*, *Achillea millefolium* และ *Mentha spicata* รวมถึง Matrica ประกอบด้วยสารสกัดจากดอกคาโมไมล์ (*Matricaria chamomilla*) สมุนไพรทั้ง 2 ชนิดมีคุณสมบัติในการลดจำนวนแบคทีเรีย กลุ่ม *Staphylococcus aureus* และ *Streptococcus pneumoniae* ในช่องปากได้ใกล้เคียงกับการใช้ Chlorhexidine

Echinacea ถูกนำมาใช้ในรูปแบบของน้ำยาทำความสะอาดช่องปากเพื่อลดการสะสมของแบคทีเรียในช่องปาก สารสกัดจาก Echinacea มีคุณสมบัติต้านแบคทีเรีย และส่งเสริมการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในร่างกาย

Veramin เป็นเจลสมุนไพรที่มีส่วนผสมของ Aloe Vera และ Peppermint สมุนไพร Aloe Vera มีคุณสมบัติในการให้ความชุ่มชื้นและต้านการอักเสบ ในขณะที่ Peppermint มีคุณสมบัติในการต้านแบคทีเรียช่วยลดการสะสมของคราบจุลินทรีย์ และลดอาการปากแห้ง

Zufa (*Hyssopus angustifolius*) มีสารสกัดจาก *Hyssopus angustifolius* มีคุณสมบัติในการยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียในช่องปาก และลดการสะสมของจุลินทรีย์ที่เป็นสาเหตุของ VAP ได้อย่างมีนัยสำคัญ¹⁷

5. Clove (กานพลู)

จากวิจัยระบุว่า Clove (กานพลู) มีสารสำคัญคือ Eugenol ที่มีความสามารถแพร่ผ่านผนังเซลล์ของแบคทีเรีย ทำให้เยื่อ

หุ้มเซลล์เสียหาย เกิดการไหลออกของแร่ธาตุที่สำคัญของเซลล์ เช่น โพแทสเซียม และแคลเซียม ทำให้เซลล์สูญเสียการทำงานและความสามารถในการรักษาสมดุล (homeostasis) ทำให้เซลล์ตาย รวมถึง Eugenol จะไปขัดขวางการสังเคราะห์โปรตีนและกรดนิวคลีอิกของเซลล์แบคทีเรียและจุลชีพอื่นทำให้ไม่สามารถสร้างโปรตีนที่จำเป็นต่อการดำรงชีวิต และไม่สามารถเจริญเติบโตหรือขยายพันธุ์ได้¹⁸

Haro-González JN และคณะ ทำการศึกษาผลข้างเคียงของ Clove ต่อการเป็นพิษในเนื้อเยื่อเซลล์ผิวหนังของมนุษย์ พบว่า Clove มีความเป็นพิษสูงต่อเซลล์ผิวหนัง เป็นผลจาก Eugenol โดยมีฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์ที่ความเข้มข้นต่ำสุดที่ 0.03% มีผลทำให้เซลล์ตายร้อยละ 60 - 90 โดยออกฤทธิ์ทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้เซลล์เกิดการสลายหรือ Apoptosis ขึ้น นอกจากนี้ Eugenol ยังอาจทำให้เกิดการรั่วของโพแทสเซียม และแมกนีเซียม ออกจากเซลล์ ทำให้เกิดความเสียหายต่อเซลล์ ทำให้เมื่อใช้ Clove ที่ความเข้มข้นสูงขึ้น จะเกิดการระคายเคืองมากขึ้น โดยเฉพาะเยื่อบุต่าง ๆ ในร่างกาย²⁵

6. Glutamine

กลูตามีนสามารถกระตุ้นการสร้างโปรตีน Heat Shock (HSPs) โดยเฉพาะ HSP70 ซึ่งมีบทบาทในการป้องกันเซลล์จากการอักเสบ โดย HSP70 จะไปยับยั้งการทำงานของโปรตีน NF-κB ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นการสร้างไซโตไคน์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบ การเสริมกลูตามีนจึงมีผลในการเสริมสร้างการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันลดอัตราการติดเชื้อและการอักเสบในผู้ป่วย ตามการศึกษาของ Cruzat V และคณะ พบว่ากลูตามีนเป็นสารตั้งต้น Amino acid ที่อยู่ในร่างกายมีความสำคัญต่อระบบภูมิคุ้มกัน เช่น Lymphocytes, Neutrophils และ Macrophages กลูตามีนจะถูกเปลี่ยนเป็น Glutamate ซึ่งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการสร้างพลังงาน การสร้างโปรตีน และการสังเคราะห์สารชีวโมเลกุลที่จำเป็นต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะในภาวะที่ร่างกายมีการสลายโปรตีน (catabolic) เช่น การติดเชื้อรุนแรง ทำให้ร่างกายมีความต้องการกลูตามีนในระดับสูงเพื่อเพิ่มจำนวนของเซลล์ภูมิคุ้มกัน²⁶

7. Chlorhexidine

Chlorhexidine เป็นสารประกอบโพลีแคตไอออน ประกอบด้วยคลอรีนและฟีนอล คลอรีนมีฤทธิ์เป็นกรดทำลายผนังเซลล์ของแบคทีเรียและไวรัส เป็นสารประกอบประจุบวก (cationic) ซึ่งจับกับผิวเซลล์แบคทีเรียที่มีประจุลบ เช่น กลุ่มฟอสเฟตบนผนังเซลล์ Chlorhexidine จะแทรกผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้โครงสร้างเสียหายและเซลล์สูญเสียสมดุล เกิดโพแทสเซียมและไซโทพลาสซึมรั่วไหลออกมา ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์และการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย²⁷ ตามการศึกษาของ Kes D และคณะ พบว่า Chlorhexidine มีความสามารถทำลายได้ทั้งเซลล์แบคทีเรียและเซลล์เยื่อของมนุษย์มีความ

เป็นพิษต่อเซลล์สูง ทำให้เกิดการระคายเคืองได้ และเป็นอันตรายต่อปอดหากเกิดการสำลักน้ำยาเข้าปอด⁹ สอดคล้องกับแนวปฏิบัติของยุโรปและจาก the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) ที่ไม่แนะนำให้ใช้ Chlorhexidine ในการทำความสะอาดช่องปาก เนื่องจากอาจเพิ่มอัตราการเสียชีวิต^{10, 12}

สรุป

จากกลไกการทำลายเชื้อและผลข้างเคียงสรุปเป็นตารางเปรียบเทียบประสิทธิภาพของสารในน้ำยาทำความสะอาดช่องปากแต่ละชนิดจากการทบทวนวรรณกรรม (ตารางที่ 2)

จากตารางเปรียบเทียบประสิทธิภาพของสารในน้ำยาทำความสะอาดช่องปากแต่ละชนิดจากการทบทวนวรรณกรรม จะเห็นได้ว่าน้ำยาทำความสะอาดช่องปากแต่ละชนิดมีประสิทธิภาพ ผลข้างเคียงและราคาที่แตกต่างกัน ควรทำการประเมินประสิทธิภาพของแต่ละผลิตภัณฑ์รวมถึงการคำนวณความคุ้มค่า คุ่มทุน ก่อนนำไปใช้

ไปใช้กับผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อเป็นแนวทางในการดูแลสุขอนามัยช่องปากที่มีประสิทธิภาพและเหมาะสมกับบริบทของผู้ป่วยวิกฤต

ข้อเสนอแนะ

ควรมีศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับประสิทธิภาพของน้ำยาทำความสะอาดช่องปากชนิดต่าง ๆ ในประเทศไทย และพัฒนาแนวปฏิบัติทางคลินิกในการป้องกันภาวะปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์เกียรติคุณ นพ.สมหวัง ด่านชัยวิจิตร อาจารย์ที่ปรึกษาประจำสาขางานโรคติดเชื้อ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลที่เสียสละเวลาในการให้ข้อเสนอแนะ คำปรึกษา และตรวจสอบเนื้อหาให้มีความถูกต้อง รวมถึงงานโรคติดเชื้อ โรงพยาบาลศิริราชที่เอื้อเพื่อข้อมูลที่สำคัญในการเขียนบทความนี้

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบประสิทธิภาพของสารในน้ำยาทำความสะอาดช่องปากแต่ละชนิด

ชนิดน้ำยา	ความสามารถในการลด VAP	ผลข้างเคียง	ราคา (100 มล.)*	ข้อเสนอแนะ
Hydrogen Peroxide	ลดการเกิด VAP ¹⁵	ระคายเคืองต่อเยื่อช่องปากเล็กน้อย หากกลืนอาจระคายเคืองทางเดินอาหารเล็กน้อย ²⁴	6 - 100 บาท	เข้าถึงง่าย ราคาถูก งดการสัมผัสผิวดวงตา อาจเกิดการบาดเจ็บได้
Ozonated Water	ลดการเกิด VAP ²⁰	ระคายเคืองเยื่อช่องปากได้เล็กน้อย ²⁰	ไม่ระบุ	ใช้เฉพาะโรงพยาบาลที่มีเครื่องผลิต Ozonated Water
Propolis	ลดการเกิด VAP ²¹	ไม่พบผลข้างเคียง ²¹	150 - 300 บาท	ไม่แนะนำในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องและแพ้ผลิตภัณฑ์จากผึ้ง
สมุนไพรมะขาม	ลดการเกิด VAP ¹⁷	ระคายเคืองเยื่อช่องปากได้เล็กน้อย ¹⁷	70 - 200 บาท	สมุนไพรมะขามบางชนิดไม่มีขายภายในประเทศไทย ยากต่อการระบุชนิดในการใช้
Clove	ลดการเกิด VAP ¹⁸	ระคายเคืองเยื่อช่องปากอย่างรุนแรงเมื่อใช้ความเข้มข้นสูงกว่า 0.03% ²⁵	60 - 200 บาท	อันตรายเมื่อใช้ในความเข้มข้นสูง
Glutamine	ลดการเกิด VAP ¹⁶	ไม่พบผลข้างเคียง ²⁶	2,500 บาท	ไม่มีฤทธิ์ในการทำลายเชื้อ เน้นฟื้นฟูและปกป้องเยื่อช่องปาก เหมาะกับผู้ป่วยเด็ก และผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด ไม่มีขายภายในประเทศไทย
Chlorhexidine	ลดการเกิด VAP ⁹	ระคายเคืองมาก เป็นพิษต่อเซลล์เยื่อ และอันตรายมากเมื่อสำลักลงปอด ¹¹	100 - 200 บาท	ไม่แนะนำเนื่องจากมีความเสี่ยงที่อันตรายถึงชีวิต

*ราคาผลิตภัณฑ์อาจมีการเปลี่ยนแปลงได้ขึ้นอยู่กับผู้ขายและแหล่งผลิต

เอกสารอ้างอิง

- Rosenthal VD, Yin R, Nercelles P, Rivera-Molina SE, Jyoti S, Dongol R, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report of health care associated infections, data summary of 45 countries for 2015 to 2020, adult and pediatric units, device-associated module. *Am J Infect Control*. 2024;52(9):1002-11. doi:10.1016/j.ajic.2023.12.019
- Ding X, Ma X, Gao S, Su L, Shan G, Hu Y, et al. Effect of ICU quality control indicators on VAP incidence rate and mortality: a retrospective study of 1267 hospitals in China. *Crit Care*. 2022;26(1):1–15. doi:10.1186/s13054-022-04285-6.
- Ladbrook E, Khaw D, Bouchoucha S, Hutchinson A. A systematic scoping review of the cost-impact of ventilator-associated pneumonia (VAP) intervention bundles in intensive care. *Am J Infect Control*. 2020;49(4):528-34. doi:10.1016/j.ajic.2020.11.027
- โรงพยาบาลศิริราช. รายงานอัตราความชุกของการติดเชื้อในโรงพยาบาลศิริราช อัตราการเกิด VAP ปี พ.ศ. 2566.(รายงานไม่เผยแพร่)
- Centers for Disease Control and Prevention. Pneumonia (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated pneumonia [PNEU]) event. [Internet]. January 2024. [cited 2024 Jun 10] Available from:https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/6pscvapcurrent.pdf
- Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Menéndez R, Chalmers JD, Wunderink RG, van der Poll T. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(25):1-28. doi:10.1038/s41572-021-00259-0
- Miron M, Blaj M, Ristescu AI, Iosep G, Avadanei AN, Iosep DG, et al. Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia: A Literature Review. *Microorganisms*. 2024;12(1):213. doi:10.3390/microorganisms12010213
- สถาบันบำราศนราดูร, กรมควบคุมโรค. แนวปฏิบัติเพื่อป้องกันและควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล. พิมพ์ครั้งที่ 1. นนทบุรี: สำนักพิมพ์อักษรกราฟิกแอนด์ดีไซน์; 2563. น 41.
- Kes D, Yildirim TA, Kuru C, Pazarlioglu F, Ciftci T, Ozdemir M. Effect of 0.12% Chlorhexidine use for oral care on ventilator-associated respiratory infections: A randomized controlled trial. *J Trauma Nurs*. 2021;28(4):228-34. doi:10.1097/JTN.0000000000000590
- Klompas M, Branson R, Cawcutt K, Crist M, Eichenwald EC, Greene LR, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated events, and nonventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43(6):687-713. doi:10.1017/ice.2022.88
- Vieira PC, de Oliveira RB, da Silva Mendonça TM. Should oral chlorhexidine remain in ventilator-associated pneumonia prevention bundles? *Med Intensiva*. 2022;46(5):259-68. doi:10.1016/j.medine.2020.09.010
- Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hamburger H, et al. Summary of the international clinical guidelines for the management of hospital-acquired and ventilator-acquired pneumonia. *ERJ Open Res*. 2018;4(2):00028-2018. doi:10.1183/23120541.00028-2018
- Cochrane Methods. Risk of Bias 2 Cochrane Review Starter Pack. [Internet]. May 2022. [cited 2024 Jun 3] Available from: https://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org/files/uploads/inline-files/RoB%20_Cochrane%20 Starter%20 Pack_May2022_modified_080323.pdf
- Lev A, Sebeih AA, Arshed S. The effect of different oral hygiene treatments on the occurrence of ventilator-associated pneumonia (VAP) in ventilated patients. *J Infect Prev*. 2015;16(2):76-81. doi:10.1177/1757177414560252
- Nobahar M, Razavi MR, Malek F, Ghorbani R. Effects of hydrogen peroxide mouthwash on preventing ventilator-associated pneumonia in patients admitted to the intensive care unit. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(5):444-50. doi:10.1016/j.bjid.2016.06.005
- Kaya H, Turan Y, Tunalı Y, Özdemir Aydın G, Yüce N, Gürbüz Ş, Tosun K. Effects of oral care with glutamine in preventing ventilator-associated pneumonia in neurosurgical intensive care unit patients. *Appl Nurs Res*. 2017;33:10-14. doi:10.1016/j.apnr.2016.10.006
- Mojtahedzadeh M, Boojar MMA, Habtemariam S, Nabavi SM, Najafi A, Ghahremanian A, et al. Systematic review: Effectiveness of herbal oral care products on ventilator-associated pneumonia. *Phytother Res*. 2021;35(7):3665-72. doi:10.1002/ptr.7060
- Jahanshir M, Nobahar M, Ghorbani R, Malek F. Effect of clove mouthwash on the incidence of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients: a comparative randomized triple-blind clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2023;27:3589-600. doi:10.1007/s00784-023-04972-w
- Xiang Y, Ren X, Xu Y, Cheng L, Cai H, Hu T. Anti-inflammatory and anti-bacterial effects of mouthwashes in intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 ;20(1):1-17. doi:10.3390/ijerph20010733
- Izadi M, Bagheri M, Bahrami Far A, Bagheri-baghdasht MS, Ghasemzadeh G, Sureda A, Soodmand M. Reduce the risk of ventilator-associated pneumonia in ICU patients by ozonated water mouthwash: A double-blind randomized clinical trial. *Am J Infect Control*. 2023;51(7):779-85. doi:10.1016/j.ajic.2022.10.015
- Darbanian N, Nobahar M, Ghorbani R. Effect of propolis mouthwash on the incidence of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients: a comparative randomized triple-blind clinical trial. *BMC Oral Health*.2024;24:1-12. doi:10.1186/s12903-024-04412-5
- Li S, Huang Y, Xie H. Herbal oral care products for the prevention of ventilator-associated pneumonia: A systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *PLoS One*. 2024;19(6):1-17. doi:10.1371/journal.pone.0304583
- Brookes Z, McGrath C, McCullough M. Antimicrobial mouthwashes: an overview of mechanisms — What do we still

need to know? *Int Dent J.* 2023;73(Suppl 2):64–8. doi:10.1016/j.identj.2023.08.009

24. Muniz FWMG, Cavagni J, Langa GPJ, Stewart B, Malheiros Z, Rösing CK. A Systematic review of the effect of oral rinsing with H₂O₂ on clinical and microbiological parameters related to plaque, gingivitis and microbes. *Int J Dent.* 2020;24:1-18. doi:10.1155/2020/8841722

25. Haro-González JN, Castillo-Herrera GA, Martínez-Velázquez M, Espinosa-Andrews H. Clove Essential Oil (*Syzygium aromaticum* L. Myrtaceae): Extraction, Chemical Composition, Food

Applications, and Essential Bioactivity for Human Health. *Molecules.* 2021;26(22):7046. doi:10.3390/molecules26227046

26. Cruzat V, Rogero MM, Keane KN, Curi R, Newsholme P. Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. *Nutrients.* 2018;10(11):1-31. doi:10.3390/nu10111564

27. Deus FP, Ouanounou A. Chlorhexidine in Dentistry: Pharmacology, Uses, and Adverse Effects. *Int Dent J.* 2022;72(3):269–77. PMID: PMC9275362. PMID: 35287956. doi:10.1016/j.identj.2022.01.005