

Diş Hekimliğinde Klorheksidin: Özellikleri ve Güncel Kullanım Alanları

Chlorhexidine Rinse in Dentistry: Characteristics and Actual Usage: Review

Alper AKTAŞ,^a
Bahadır GİRAY^a

^aAğız Diş Çene Hastalıkları ve
Cerrahisi AD,
Hacettepe Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 19.09.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 05.01.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Alper AKTAŞ
Hacettepe Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız Diş Çene Hastalıkları ve
Cerrahisi AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
alperaktas@gmail.com

ÖZET Klorheksidin, katyonik, bis-biguanid biyosit olup, birçok mikroorganizmaya karşı etkilidir. Düşük toksisiteye ve geniş spektrumlu antibakteriyel aktiviteye sahiptir. İlk olarak 1954 yılında tanımlanan klorheksidin günümüzde kliniklerimizde güvenle kullanılmaktadır. Oral kavitede plak oluşumunun engellenmesi, jinjivit ve periodontitin iyileştirilmesi, ağız cerrahisi sonrası gelişebilecek sekonder enfeksiyona karşı korunma amacıyla kullanımı sonrası elde edilmiş başarıların yer aldığı sayısız çalışma gerçekleştirilmiştir. Klorheksidin tuzları solüsyonlarda katyonik olmaları nedeni ile sabunlar ve diğer anyonik maddelerle geçimsizdir. Diş macunu kullanımı sonrası kullanılan klorheksidin solüsyonlarında etkinlikte azalma saptanmıştır. Gastrointestinal bölgeden çok az ya da hiç absorbe olmaması nedeni ile akut oral toksisitesinin düşük olduğu hayvan deneylerinde saptanmıştır. Klorheksidin ve tuzları parenteral ve nonparenteral ilaçlarda tüm dünyada lisanslı olarak kullanılmaktadır. Klorheksidin oral kavitede kullanımı sonrası dişlerde ve dilde renklenme şikâyetleri görülmektedir. Klorheksidini diğer antiseptiklerden ayıran en önemli özellik, oral kavitede uygulandığında dokulara tutunarak uzun süre salım profiline sahip olmasıdır. Bu özelliği sayesinde diğer antiseptik ajanlara kıyasla daha etkili bir antiseptik etki gösterir. Bu derlemede, klorheksidin etkinliğinin saptanması için yapılan araştırmalarla ilgili örnekler verilmiştir. Cerrahi dışı kullanım alanlarıyla ilgili örnekler sunulmuştur. Uzun yıllardır kliniklerde güvenle kullanılmakta olan klorheksidin etki mekanizması, kullanım alanları ve etkinliğine yer verilmiştir. Oral kavitedeki bakteriyel popülasyonu azalttığı ve en etkili antiplak ajan olduğu çeşitli çalışmalarla kanıtlanmış olan CHX'in operasyon öncesi ve izleyen günlerde kullanımı, daha iyi iyileşme şartlarının elde edilmesi ve postoperatif komplikasyonların azaltılması açısından önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Klorheksidin; antiseptik ajan, lokal; güvenilirlik

ABSTRACT Chlorhexidine which is a cationic bisbiguanide biosit, is effective against wide spectrum of microorganisms, has lower toxicity and wide spectrum of antibacterial effect. This antiseptic agent, first described in 1954. Since that day chlorhexidine is using in clinics safely. Lots of clinical study has been doing about the success of using chlorhexidine postsurgically and using as antiplaque agent and treatment in gingivitis and periodontitis. Chlorhexidine salts are incompatible with soaps and other anionic materials because of cationic nature. Effectiveness of chlorhexidine reduces if used after cleaning of teeth with toothpaste. Gastrointestinal absorption of chlorhexidine is very low or none therefore toxicity is low. Chlorhexidine and salts are using in parenteral and non-parenteral medication all over the world with licenses. Using of chlorhexidine causes staining of teeth and tongue. Special feature of chlorhexidine is retention in oral tissue and releasing in a period. Because of this specialty chlorhexidine has long lasting effect according to other antiseptic agents. Example researches about the effectiveness of chlorhexidine and alternative usage apart from surgical area are presented. Chlorhexidine, which is using in practice for long time confidently, is presented with mechanism of action, usage spectrum and effectiveness. Chlorhexidine's ability in reducing of the microbiological population and the most effective antiplaque agent is approved. Using chlorhexidine before and after oral surgery will cause better healing condition and less complication rate.

Key Words: Chlorhexidine; anti-infective agents, local; safety

Klorheksidin katyonik, bis-biguanid biyosit olup, birçok mikroorganizmaya karşı etkilidir. Düşük toksisiteye ve geniş spektrumlu antibakteriyel aktiviteye sahiptir (Şekil 1).¹

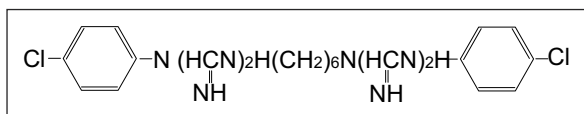
Bazı virüslere ve mantarlara karşı da etkili olan klorheksidin tadı acıdır, kokusuzdur ve beyaz kristalize toz halinde bulunmaktadır.² İlk kez 1954 yılında tanımlanmıştır.³ Bu biyositin primer etkisi hücre membranını parçalamak, konsantrasyona dayalı olarak büyümeyi durdurmak ve hücre ölümüne neden olmak şeklindedir. Sekonder olarak proteolitik ve glikolitik enzimlerin inhibe edilmesi yolu ile de etkili olmaktadır.⁴ Katyonik özelliğinden dolayı oral mukozaya ve diş yüzeylerine adezyon göstermektedir. Bu özelliği sayesinde pelikül oluşumunu azaltmakta ve yüzeyden kontrollü olarak salınarak ortamdaki varlığını uzun süre devam ettirebilmektedir.⁵

Oral kavitede plak formasyonunun engellenmesi, jinjivitin iyileştirilmesi, ağız cerrahisi sonrası gelişebilecek sekonder enfeksiyona karşı korunma amacıyla kullanımı sonrası elde edilmiş başarıların yer aldığı sayısız çalışma gerçekleştirilmiştir.^{4,5}

ANTİSEPTİK ÖZELLİKLERİ

ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE

Gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı antimikrobiyal etkinliği vardır. Düşük oranlarda da hi klorheksidin tuzları bakterisid etki gösterebilmektedir. Ne var ki, *Proteus* ve *Pseudomonas* klorheksidine karşı daha az duyarlıdır. Klorheksidin aside dirençli boyanan basillere, bakteri sporlarına ve bazı mantar türlerine karşı da etkili değildir. Klorheksidin tuzları adenovirüs, herpes virüs ve influenza virüsü gibi lipofilik çoğu virüse karşı da etkilidir.² En yüksek antimikrobiyal etkisini pH= 5-7 arasında gösterir. pH= 8 ve üzerinde bileşenlerine ayrılarak etkinliğini kaybeder.



ŞEKİL 1: Klorheksidin yapışal formülü (1-1 Hexamethylenebis [5-(4-chlorophenyl) biguanide]).

GRAM-POZİTİF BAKTERİLER

Bu sınıftaki çoğu bakterilere karşı etkilidir. Etki gösterdiği ortalama minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri 1-10 mg/mL arasındadır.² Tipik MİK değerleri Tablo 1'de görülmektedir.

GRAM-NEGATİF BAKTERİLER

Gram-pozitif bakterilere nazaran gram-negatif bakterilere karşı daha az aktiftir. Yaklaşık MİK değeri 1-15 mg/mL arasındadır. Fakat *Pseudomonas* grubu, özellikle de *Pseudomonas aeruginosa* daha dirençlidir. Tipik MİK değerleri Tablo 2'de görülmektedir.

MANTARLAR

Klorheksidin tuzları küfe ve mantara karşı yavaş etkilidir. Bazı mantarlar için MİK değerleri Tablo 3'te görülmektedir.

SPORLAR

Normal oda sıcaklığında klorheksidin tuzları bakteri sporlarına karşı etkisizdir. 98-100°C sıcaklıkta mezofilik sporlara karşı hafif aktivitesi vardır.⁶

STABİLİZASYON VE SAKLAMA KOŞULLARI

Eriye sıcaklığı 132-134°C'dir. Klorheksidin ve tuzları normal oda sıcaklığında stabil olarak saklanabilmektedir. Ne var ki, klorheksidin hidroklorid higroskopiktir ve 37°C'de %80 kadar olan nemli ortamda bol miktarda sıvı absorbe eder.

150°C'ye kadar ısıtılmasıyla klorheksidin ve tuzları ayrışır. Klorheksidin hidroklorid, asetat tuzundan daha dayanıklıdır ve 115°C'de 1 saat süreyle ısıtılmayla fazlaca bozulmadan kalabilmektedir.

Klorheksidin solüsyonları 100°C'nin üzerinde otoklavlandığında ve pH= 5.6'nın üzerinde ya da altında olduğu ortamlarda daha fazla hidrolize uğrar. Bu pH'ta klorheksidin glukonat asetat formundan daha fazla 4-kloranilin üretir.

Klorheksidin solüsyonları ve sıvı tabanlı ürünleri ışık görmeyecek şekilde koyu renkli şişelerde saklanmalıdır. Işık altında bırakılırsa 4-kloranilin polimerizasyonu ile beraber bozulur. Klorheksidin saklandığı şişelerde mantar türü maddeler

TABLO 1: Klorheksidinin gram-pozitif bakteriler üzerine etkinliği.²

Mikroorganizma	MİK (µg/mL)
<i>Bacillus</i> spp.	1.0-3
<i>Clostridium</i> spp.	1.8-70
<i>Corynebacterium</i> spp.	5.0-10
<i>Staphylococcus</i> spp.	0.5-6
<i>Streptococcus</i> spp.	0.1-7

TABLO 2: Klorheksidinin gram-negatif bakteriler üzerine etkinliği.²

Mikroorganizma	MİK (µg/mL)
<i>Escherichia coli</i>	2.5-7.5
<i>Klebsiella</i> spp.	1.5-12.5
<i>Proteus</i> spp.	3-100
<i>Pseudomonas</i> spp.	3-60
<i>Serratia marcescens</i>	3-75
<i>Salmonella</i> spp.	1.6-15

TABLO 3: Klorheksidinin mantarlar üzerine etkinliği.²

Mikroorganizma	MİK (µg/mL)
<i>Aspergillus</i> spp.	75-500
<i>Candida albicans</i>	7-15
<i>Microsporum</i> spp.	12-18
<i>Penicillium</i> spp.	150-200
<i>Saccharomyces</i> spp.	50-125
<i>Trichophyton</i> spp.	2.5-14

kapak olarak kullanılmalıdır. Klorheksidinin bütün ürünleri nemden etkilenmeyecek şekilde ağzı sıkıca kapatılmıŐ kaplarda, ıŐıktan korunarak, kuru ve serin ortamlarda saklanmalıdır.

Hazırlanan solüsyonların klorheksidine dirençli *Pseudomonas* türleriyle kontamine olmasını engellemek amacıyla %7 weight/volume (w/v) etanol ve %4 w/v propan-2-ol eklenebilir.⁷⁻⁹

GEÇİMSİZLİK

Klorheksidin tuzları solüsyonlarda katyonik olmaları nedeni ile sabunlar ve diğer anyonik maddelerle geçimsizdir. Klorheksidin tuzları çoğu katyonik ve noniyonik yüzey aktif dezenfektanlara karşı geçimlidir, ancak yüksek konsantrasyonlarda aktivitesinde düşüş görülür.

Sert sularda kalsiyum ve magnezyum katyonlarıyla reaksiyona girerek çözünmeyen tuzları oluşturabilir. Çözünürlük setrimit gibi yüzey aktif dezenfektanların eklenmesiyle artırılabilir.

Birçok hidrofilik kontakt lenslerin birleŐeni olan hidrojel polinin (2-hidroksietil metakrilat) de klorheksidin glukonatla etkileŐime girdiĐi rapor edilmiŐtir.^{2,9,10}

GÜVENİLİRLİK

Klorheksidin ve tuzları, büyük oranda lokal dezenfektanlar olarak kullanılmaktadır. Oftalmik formülasyonlarda özellikle antimikrobiyal prezervatif olarak da kullanım alanı bulmuŐtur.^{2,9}

Gastrointestinal bölgeden çok az ya da hiç absorbe olmaması özelliğiyle akut oral toksisitesinin çok düşük olduğu hayvan deneylerinde saptanmıştır. Klorheksidinin, insanlarda bir hafta boyunca oral yolla günde 2 g alınması belirgin semptomlara neden olmasa da, genel olarak oral yolla alınan ilaçların formülasyonlarına katılan bir madde değildir. Yayınlanan raporlar, klorheksidinin oral alımından sonra birtakım yan etkilerinin olabileceğini bildirmektedir.¹¹ Benzer şekilde, klorheksidin ve tuzlarının perkütanöz olarak uygulanmasıyla klorheksidinin absorbe edildiği, ancak emilen miktarın sistemik etki yaratacak kadar büyük olmadığı bildirilmiŐtir.

Klorheksidinin topikal uygulanımı sonrası anafilaktoid Őoku da içerecek şekilde yüksek duyarlı reaksiyonlar bildirilmiŐtir.¹² Bu reaksiyonların görülme oranı geniş kullanım alanı bulan bu ürün için çok az düzeylerde kalmaktadır.

Oftalmik preparatlarda konjunktivanın irri-gasyonu %0.1 w/v konsantrasyondan daha güçlü solüsyonlarla oluŐmaktadır. %4 w/v konsantrasyonundaki klorheksidin ile kazara göz teması korneal hasara neden olmaktadır.¹³

Klorheksidinin orta kulaĐa direkt olarak yüklenmesi ototoksisiteye neden olur. Klorheksidinin beyin ya da meninklere direkt uygulanması çok tehlikelidir.

Klorheksidin ve tuzları parenteral ve nonparenteral medikamanlarda tüm dünyada lisanslı bir şekilde kullanılmaktadır. Japon ve Avrupa farmakopileri de dahil birçok farmakopi, klorheksidin

asetatı, klorheksidin glukonatı ve klorheksidin hidrokloridi içermektedir.²

Bu antiseptik ilacın, uygun oranda ve sürede kullanılması güvenliği açısından gereklidir. %0.2 konsantrasyonunda klorheksidin bir hafta boyunca çok uzun süre ağızda tutulması sonucu gelişen deskuamatif jinjivitin rapor edildiği olgu sunumunda gargara kullanımının kesilmesi sonrası iyileşmenin kısa sürede gerçekleştiği belirtilmiştir.¹⁴

KULLANIM ALANLARI

Klorheksidin tuzları antimikrobiyal etkinliklerinden dolayı tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Dezenfeksiyon etkinliklerinin yanı sıra antimikrobiyal prezervatif olarak da kullanılmaktadır.²

Özellikle glukonat ve asetat tuzları %0.01 oranında göz damlalarında antimikrobiyal prezervatif olarak ve %0.002-0.006 oranında kontakt lenslerin dezenfeksiyonunda kullanılmaktadır. Deri dezenfektanlarında, topikal antiseptik kremlerde, ağız gargalarında, diş jellerinde ve ürolojide kateter sterilizasyonunda ve mesane irrigasyonunda kullanılmaktadır. Ayrıca medikal yara bandajlarında, tozlarında, spreylerinde ve kremlerinde de kullanım alanı bulmaktadır.^{2,15}

Klorheksidin oral kavitede kullanımı sonrası dişlerde ve dilde renklenme şikâyetleri görülmektedir. Klorheksidin boyama etkisinin pelikül proteinlerinin denatürasyonu ile metalik sülfidlerin oluşmasına bağlı olduğunu savunan araştırmacılar vardır.¹⁶ Bunun yanında çoğu araştırmacıya göre renklenmenin asıl nedeni, diyetle alınan kromojenlerle absorbe edilmiş klorheksidin arasındaki reaksiyondur. İn vitro ortamda pelikül yokluğunda klorheksidin ve diyet kromojenleri ile renklenmenin oluşturulması bu düşünceleri desteklemektedir. Klorheksidin tek başına kullanımı sonrası renklenme görülmezken, en fazla renklenme klorheksidin çay ile beraber kullanımı sonrası saptanmıştır.^{17,18}

Klorheksidini diğer antiseptiklerden ayıran en önemli özelliği, oral kaviteye uygulandığında dokulara tutunarak uzun süreli salım profiline sahip olmasıdır. Bu şekilde antiseptik etkinliği artar. Bu

konu ile ilgili yapılmış çalışmalardan birinde Franco ve ark., hidroksipropil-beta-siklodekstrin ile kombine olarak oluşturdukları kontrollü salıma sahip klorheksidin etken maddeli sıvı içinde 8 x 4 x 1 mm büyüklüğünde bovin dentinini 37°C'de 5 dakika boyunca bekletmiş ve daha sonra 5 dakika boyunca fosfatla tamponlanmış sıvı ile yıkamışlardır. Bu işlemi %0.24, %0.12, %0.06, %0.03, %0.015 ve %0.008 oranlarında klorheksidin içeren solüsyon ile tekrarlamışlardır. Elde edilen dentin örnekleri fosfat tamponlanmış sıvı içerisinde beklenilerek 6 gün boyunca farklı aralıklarla alınan örnekleri UV-spektrofotometre ile incelemişlerdir. Dentin örneklerinin oluşturduğu inhibisyonu görmek için bakteri suşu bulunan besiyerlerine yerleştirmişlerdir. Dentin örneklerinin uzun süre antibakteriyel etki gösterdiğini saptamışlardır. Klorheksidin dokular tarafından absorbe edilip daha sonra dezorbe edilmesi nedeni ile oral sistemde uzun süre etkinliğini sürdürdüğünü bulmuşlardır.¹⁹ Tomas ve ark.'nın yaptığı klinik bir çalışmada %0.2 konsantrasyonundaki klorheksidin %0.12 oranındakine göre antibakteriyel aktivite açısından daha başarılı olduğu belirtilmiştir.²⁰ Oral dokulara retansiyon göstermesi klorheksidin diğer antiseptiklere karşı en önemli özelliğidir. Mikroorganizmaların daha uzun süre antiseptik madde ile temasta bulunmaları etken maddenin bakterisid etkinliğini arttıracaktır.²⁰

Bonesvoll ve ark., çalışmalarında oral kavitede klorheksidin hangi oranlarda retansiyon gösterdiğini araştırmışlardır. Deneklerin, 1 dakika süreyle %0.2'lik klorheksidin diglukonat solüsyonu ile ağızlarını çalkalattırılmışlar ve daha sonra 24 saat boyunca aralıklarla tükürük örnekleri olarak UV-spektrofotometrede bakmışlardır. Örneklerde yaklaşık 4 saat sonra klorheksidin oranında ani bir azalma saptamışlardır. Çalışmalarına göre 24 saat sonra bile *Streptococcus lactis*'i etkisiz hale getirecek oranda klorheksidin ağız kavitesinde tutulmuştur. Klorheksidin oral mukozaya değil, bakterilere, tükürük proteinlerine ve plak içeriğine tutunduğunu savunmuşlardır. Gargara yapılan klorheksidin bir miktarının ise yutulduğunu ve bunun sindirime uğramadan vücuttan atıldığını belirtmişlerdir. Klorheksidin oral dokulara retansiyon göstermesi nedeni ile uzun süreli antibakteriyel etkisinin var-

lığını savunmuşlardır.⁵ Klorheksidin gargaranın 24 saate kadar etkin kaldığını belirten bu çalışmanın sonuçları, Giunchedi ve ark.nın, gargaranın etkinliğinin ilk 5 dakikada maksimum olduğunu ve 2 saat sonunda etkisini kaybettiğini belirttikleri çalışma ile uyumlu değildir.²¹

Franco ve ark.nın bovin dentininden klorheksidin retansiyonu ve salımını in vitro olarak çeşitli bakteriler üzerinde yaptıkları çalışmaya göre klorheksidin, gram-pozitif bakterilere karşı gram-negatif bakterilerden daha etkilidir.¹⁹ Weller'in klorheksidinin özelliklerini derlediği çalışmasında da, diğer çalışmaya benzer şekilde klorheksidinin gram-pozitif bakterilere karşı daha etkin olduğu belirtilmiştir.²

Rindom Schiott ve ark., klorheksidinin oral flora üzerine etkisini inceledikleri 15 aylık çalışmalarında, klorheksidinin uzun süreli kullanımıyla duyarlı mikroorganizmalarda belirgin düşüşler saptamışlardır. Uzun süreli kullanımının toplam aerob bakteriler, anaerob bakteriler ve streptokok popülasyonunda belirgin düşüşlere neden olduğu, ancak klorheksidin uygulanmasının kesilmesi sonrası popülasyonun zamanla eski seviyelerine döndüğü gözlenmektedir.^{22,23} Çalışmamızda da bu çalışmaya paralel olarak toplam bakteri oranında düşüşler saptanmıştır. Değişen oral floranın klorheksidin kullanımının bırakılması sonrası eski haline döneceği düşünülmektedir. Ancak cerrahi tedavi sırasında patojen olabilecek bakteri popülasyonunun azaltılması, cerrahi tedavinin daha başarılı olmasını sağlayacaktır.

Klorheksidin kullanımının oral kavitedeki toplam bakteri popülasyonu üzerine etkisini inceleyen birçok çalışma vardır. Sekino ve ark. çalışmalarında, bir gruba, oral hijyeni sağlamak için sadece kendi uyguladıkları oral hijyen yöntemiyle devam etmelerini, diğer gruba da oral hijyen prosedürlerine aynı şekilde devam ederken günde 2 kez %0.2'lik klorheksidin solüsyonu ile 60 saniye ağızlarını çalkalamalarını ve 10 saniye gargara yapmalarını istemişlerdir. Bir başka gruba ise gargara kullanan grubun uygulamalarına ek olarak günde 2 kez 60 saniye boyunca dillerinin üst kısmını fırçalamalarını istemişlerdir. Elde ettikleri plak ve

toplam koloni miktarı değerlendirildiğinde en etkin grubun dilin de fırçalandığı grup olduğunu belirtmişlerdir. Klorheksidin ile gargara yapmanın tükürüğün içerdiği bakteri miktarını birkaç günde %95 oranında azalttığını belirtmişlerdir. Dilin fırçalandığı gruptan daha başarılı sonuç alınmasını, dilin tükürükte bulunan toplam bakteri miktarı üzerinde önemli etkisi olduğunun kanıtı olarak sunmuşlardır. Örnek aldıkları deneklerde başlangıç miktarının yüksek olduğu kişilerde daha sonra elde edilen değerlerin de diğerlerine göre daha yüksek seyrettiğini saptamışlardır.²⁴ Maruo ve ark. dış-doku destekli palatal ekspander kullanan hastalar üzerinde yaptıkları klinik çalışmada, klorheksidinin günde 3 kez kullanılmasının toplam streptokok miktarında belirgin düşüş sağladığını belirtmişlerdir.²⁵

Herrera ve ark. çalışmalarında, aldıkları tükürük örneklerini aerob ve anaerob ortamda etüve etmiş ve oluşan toplam koloniyi saymışlardır. Hem aerob hem de anaerob ortamda üreyen bakteri miktarında gargara kullanımı sonrası büyük düşüş saptamışlardır. %0.12 klorheksidin gargara kullanımından 5 dakika sonra bakteri popülasyonunda yaklaşık %75 azalma saptanmıştır. Bu düşük seviye 7 saat boyunca aynı kalmıştır.²⁶ Bu çalışmaya benzer şekilde Moran ve ark.nın yaptığı klorheksidin gargara çalışmasında 30 dakikadan başlayarak alınan örneklerde yaklaşık %90 oranında toplam bakteri koloni sayısında azalma saptanmış ve yaklaşık 7 saat boyunca etkinliğinin sürdüğü belirtilmiştir.²⁷ Herrera ve ark.nın çalışmasında ise örneğin 5 dakika sonra alınması etkinliğin başlama zamanının tespiti açısından önemlidir. Çalışmaların çoğunda görülen klorheksidin kullanımı sonrası ilk 30 dakika yaklaşık olarak %90 oranında toplam bakteri koloni sayısının azalması, kısa sürede etkinlik bakımından klorheksidinin başarısını göstermektedir.²⁶

Klorheksidinin fungal etkinliğinin yöntemi hakkında farklı görüşler vardır. En çok kabul edilen görüş, kandidal kolonilerin mukoza ve akrilik diş protezlerine yapışmasını önlediği yönünde olmasına rağmen, hücre çoğalmasını engellediğini veya fungal hücrelerin hücre duvarlarını parçalamadığını düşünen araştırmacılar da vardır. Tükürüğün

yıkayıcı etkisi ve ağız dokularının fonksiyonel hareketleri ile oral kaviteye uygulanan antifungal ilacın ortamdaki kısa sürede uzaklaşması tedavinin önündeki en önemli engeldir. Klorheksidinin ağız dokularına absorbe olarak retansiyon göstermesi tedavi açısından önemlidir.^{5,28} Patel ve ark., %12 ve %9 klorheksidin diasetat içeren kontrollü salımlı tabletin *Candida albicans* kolonileri üzerine olan inhibisyon etkilerini in vitro olarak inceledikleri çalışmada, doza bağımlı olarak toplam koloni formasyonu üzerine inhibisyon oluşturduğunu saptamışlardır. Kontrol gruplarında 5 saat boyunca *C. albicans* oranında artma görülürken, diğer gruplarda 5 saat boyunca doza bağımlı olarak azalma tespit etmişlerdir.²⁹ Weller hazırladığı derlemede klorheksidinin mantarlar üzerine yavaş bir etkiye sahip olduğunu ve *C. albicans* için gerekli MİK değerinin 7-15 mg/mL olduğunu belirtmiştir.²

Ellepola ve Samaranayake, klorheksidinin diğer antifungal ajanlarla kullanımının daha başarılı bir tedavi seçeneği sunduğunu, *C. albicans*'ın oral mukozaya adezyonunun daha uzun süreli engellendiğini belirtmişlerdir. Klorheksidinin sadece oral antifungal ajan olarak değil, aynı zamanda kandida ile enfekte olmuş kişilerin protezlerinin dezenfeksiyonunda da kullanılabilirliğini belirtmişlerdir.³⁰

Ekonomik bir koruyucu yöntem olması nedeniyle yapılan çalışmalara göre, klorheksidin etken maddesi kemoterapi gören onkoloji hastaları ve AIDS hastalarında muhtemel mantar hastalıklarından korunmak amacıyla kullanılabilir bir anti-septiktir.²⁹⁻³¹

Periodontal cerrahi sonrası yara iyileşmesi ile ilgili başka bir çalışmada ise, klorheksidin diglukonat içeren yara izolasyon patınının kullanılması periodontal yaranın iyileşmesinde belirgin başarı sağlamıştır. Bu koruyucu altında plak oluşumunun çok azaldığı belirtilmiştir. Yara enfeksiyon oranı azaltılarak yara iyileşmesi hızlandırılmış, iyileşme sırasındaki komplikasyon riski düşürülmüştür.³¹

Lambert ve ark., %0.12 klorheksidin diglukonat ağız gargarasının implant başarısı üzerine yaptıkları ve 2641 adet dental implantı kapsayan

çalışmalarına göre operasyon öncesinde ve sonrasında kullanılacak klorheksidin implant bölgesinde görülebilecek enfeksiyon komplikasyon oranını kontrol grubuna göre 6 kat azaltmaktadır. Enfeksiyon varlığında implant kaybı riskinin artması nedeniyle implant cerrahisinde klorheksidinden yararlanılmasını önermişlerdir.³²

Bartlett ve O'Keefe oral bölge enfeksiyonlarını inceledikleri çalışmada enfeksiyonların anaerobik ve aerobik olarak karışık bir yapısı olduğunu ve anaerobların iki kat daha fazla bulunduğunu saptamışlardır. En çok karşılaştıkları aeroblar olarak da alfa-hemolitik ve nonhemolitik streptokokları belirtmişlerdir.³³ Oral enfeksiyonlarda en fazla bulunan ve CHX'e hassas olan bu grubun azalmasının cerrahi işlem sonrası enfeksiyon komplikasyonunda azalmaya yol açacağı gerçektir.

Klorheksidinin, mandibüler üçüncü moların çekimi sonrası görülen alveolit insidansını azaltmak amacıyla kullanımının araştırıldığı birçok araştırma mevcuttur. Larsen'in %0.12'lik klorheksidin gargaranın alveolit insidansına etkisini incelediği 139 denekli çalışmasında, kontrol grubuna göre klorheksidin kullanan çalışma grubunda %60 gibi belirgin bir düşüş saptanmıştır.³⁴ Bu çalışmadaki sonucu destekler şekilde Hermes ve ark.'nın 279 denek üzerinde gerçekleştirdikleri alt üçüncü gömülü dişin çekimi sonrası %0.12 klorheksidin gargaranın operasyon öncesi ve sonrası bir hafta kullanımının alveolit insidansı üzerine etkisini inceledikleri araştırmalarında, kontrol grubuna göre görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.³⁵ Delilbaşı ve ark. gömülü 20 yaş dişlerin alveolit insidansı üzerine yaptıkları çalışmada, klorheksidin gargara ile amoksisilin potasyum klavulonat antibiyotik kullanıldığı grubun karşılaştırılması sonucu antibiyotik ile kombine kullanılan grupta alveolit insidansının daha düşük olduğunu belirtmişlerdir.³⁶

Klorheksidinin etkinliğinin araştırıldığı diğer bir alan da aftöz ülser oluşumu ve tedavisidir. Otuz sekiz hasta üzerinde klorheksidin gargaranın aftöz lezyonlar üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, 6 haftalık periyodlarla deneklere klorheksidin gargara kullanılmış ve sonuçta af-

töz ülserli geçirilen gün sayısında azalma kaydedilmiş, ancak ülserin etkilediği bölgede ve yaratıldığı rahatsızlıkta azalma saptanamamıştır. Aftöz ülser tedavisinde klorheksidinin etkisinin antimikrobiyal yönde olduğu belirtilmiş ve ülser varlığı sırasında oral hijyenini sağlayamayan hastalara başarılı bir antiplak ajanı olan klorheksidin önerilmiştir.³⁷

Aftöz ülserin tedavisi amacıyla klorheksidin jellerin kullanıldığı çalışmalar da vardır. Araştırmacılar amaçlarının etkeni bilinmeyen aftöz ülser oluşumunda oluş sıklığını ve yarattığı sıkıntıyı ve predispozan faktörleri azaltmak olarak tanımlamışlardır. Yara iyileşmesinde bakterilerce kontamine edilmiş yaranın daha geç iyileşeceğini ve iyileşmede granülasyon dokusu oluşumu gibi bozukluklar görülebileceğini belirten araştırmacılar klorheksidinin antibakteriyel etkisinin aftöz ülser tedavisinde önemli olduğunu belirtmişlerdir. Klorheksidinin aftöz ülserlerin oluşum sıklığını ve hissedilen ağrıyı azalttığını ve bu lezyonların tedavisinde başarıyla kullanılabileceği sonucuna varmışlardır.³⁸

Oral kaviteden kaynaklı ağız kokusunun dil, tükürük ve dental plaktaki mikrobiyal metabolizmadan kaynaklandığı kabul edilmektedir. Ağız kokusu bulunan insanlarda hidrojen sülfür üreten bakteriler ve dil üzerindeki toplam bakteri miktarı toplumdaki diğer insanlara göre daha fazla düzeyde saptanmaktadır. Uçucu sülfür bileşenleri kokunun etkeni olarak görülmektedir ve oral mikroorganizmaların, tükürükteki sülfür içeren peptidleri ve aminoasitleri, yemek artıklarını, diş eti cebi sıvısını, dental plağı, postnazal akıntıyı ve kanı proteolitik

olarak indirgemesi ile oluşur. Dilin sırtı bu bakterilerin barınacakları bir numaralı bölge olarak görülmektedir. Ağız kokusu ile mücadelede dilin mekanik olarak temizlenmesi önemli yer tutar. Çeşitli kimyasal yöntemlerle oral kavitedeki hidrojen sülfür üreten bakteriler başta olmak üzere mikroorganizma sayısının azaltılmasıyla uçucu sülfür bileşenlerinin %50-70 azaltıldığı çalışmalar vardır.^{39,40} Sreenivasan ve Gittins'in klorheksidin gargaranın oral kavitedeki mikroorganizmalar üzerine yaptıkları ve hidrojen sülfür üreten bakterilerde ve toplam bakteri miktarında anlamlı azalma saptadıkları çalışma da bu araştırmalardan biridir.¹⁰

Grp ve ark., mekanik olarak ventilatöre bağlı hastalar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarına 34 entübe denek dahil etmişlerdir. Klorheksidinin spre ve pamukla uygulanmasını kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Ventilatör uygulanmadan ve uygulandıktan 12 saat sonra başlayarak 72 saate kadar her 24 saatte bir örnek almışlardır. Sonuç olarak, mekanik ventilatöre bağlanmış hastalarda erken dönemde klorheksidin kullanılmasının ventilatör nedenli pnömonide azalmaya, hafiflemeye veya hastalığa daha geç yakalanmaya neden olduğunu belirtmişlerdir.⁴¹

SONUÇ

Oral kavitedeki bakteriyel popülasyonu azalttığı ve en etkili antiplak ajan olduğu çeşitli çalışmalarla kanıtlanmış olan CHX'in operasyon öncesi ve izleyen günlerde kullanılması, daha iyi iyileşme şartlarının elde edilmesi ve postoperatif komplikasyon oranlarının azaltılması açısından önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Denton GW. Chlorhexidine. In: Block SS, ed. Disinfection, Sterilization, and Preservation. 4th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1991. p.274-89.
2. Weller PJ. Chlorhexidine. In: Kibbe AH, ed. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 3rd ed. Washington DC: Pharmaceutical Press; 2000. p.121-5.
3. Davies GE, Francis J, Martin AR, Rose FL, Swain G. 1:6-Di-4'chlorophenyldiguanidohexane (hibitane); laboratory investigation of a new antibacterial agent of high potency. Br J Pharmacol Chemother 1954;9(2):192-6.
4. Hugo WB, Longworth AR. The effect of chlorhexidine on the electrophoretic mobility, cytoplasmic constituents, dehydrogenase activity and cell walls of Escherichia coli and Staphylococcus aureus. J Pharm Pharmacol 1966;18(9):569-78.
5. Bonesvoll P, Lökken P, Rölla G, Paus PN. Retention of chlorhexidine in the human oral cavity after mouth rinses. Arch Oral Biol 1974; 19(3):209-12.
6. Shaker LA, Furr JR, Russell AD. Mechanism of resistance of Bacillus subtilis spores to chlorhexidine. J Appl Bacteriol 1988;64(6): 531-9.
7. European Pharmacopoeia Commission, General Notices Monographs, European Pharmacopoeia, 4th ed. Germany: Council of Europe; 2001. p.884-5.
8. Goodall RR, Goldman J, Woods J. Stability of chlorhexidine in solutions. Pharm J 1968; 200(5437):33-4.
9. Parfitt K. Martindale the complete drug reference. 32th ed. Disinfectants and preservatives. London: Pharmaceutical Press; 1999. p.1116-7.

10. Sreenivasan PK, Gittins E. The effects of a chlorhexidine mouthrinse on culturable microorganisms of the tongue and saliva. *Microbiol Res* 2004;159(4):365-70.
11. Massano G, Ciocatto E, Rosabianca C, VerCELLI D, Actis GC, Verme G. Striking aminotransferase rise after chlorhexidine self-poisoning. *Lancet* 1982;1(8266):289.
12. Evans RJ. Acute anaphylaxis due to topical chlorhexidine acetate. *BMJ* 1992;304(6828):686.
13. Tabor E, Bostwick DC, Evans CC. Corneal damage due to eye contact with chlorhexidine gluconate. *JAMA* 1989;261(4):557-8.
14. Hatipoğlu H, Güncü GN, Şengün D. [Desquamative lesions due to misuse of chlorhexidine: a case report]. *Journal of Hacettepe Faculty of Dentistry* 2007;31(1)42-5.
15. Stabholz A, Sela MN, Friedman M, Golomb G, Soskolne A. Clinical and microbiological effects of sustained release chlorhexidine in periodontal pockets. *J Clin Periodontol* 1986;13(8):783-8.
16. Nordbø H, Eriksen HM, Rølla G, Attramadal A, Solheim H. Iron staining of the acquired enamel pellicle after exposure to tannic acid or chlorhexidine: preliminary report. *Scand J Dent Res* 1982;90(2):117-23.
17. Addy M, Moran J. Extrinsic tooth discoloration by metals and chlorhexidine. II. Clinical staining produced by chlorhexidine, iron and tea. *Br Dent J* 1985;159(10):331-4.
18. Addy M, Moran J, Griffiths AA, Wills-Wood NJ. Extrinsic tooth discoloration by metals and chlorhexidine. I. Surface protein denaturation or dietary precipitation? *Br Dent J* 1985;159(9):281-5.
19. Franco CF, Pataro AL, E Souza LC, Santos VR, Cortés ME, Sinisterra RD. In vitro effects of a chlorhexidine controlled delivery system. *Artif Organs* 2003;27(5):486-91.
20. Tomás I, Cousido MC, Tomás M, Limeres J, García-Caballero L, Diz P. In vivo bactericidal effect of 0.2% chlorhexidine but not 0.12% on salivary obligate anaerobes. *Arch Oral Biol* 2008;53(12):1186-91.
21. Giunchedi P, Juliano C, Gavini E, Cossu M, Sorrenti M. Formulation and in vivo evaluation of chlorhexidine buccal tablets prepared using drug-loaded chitosan microspheres. *Eur J Pharm Biopharm* 2002;53(2):233-9.
22. Schiott CR, Briner WW, Kirkland JJ, Löe H. Two years oral use of chlorhexidine in man. III. Changes in sensitivity of the salivary flora. *J Periodontol Res* 1976;11(3):153-7.
23. RindomSchjöst C, Briner WW, Löe H. Two year oral use of chlorhexidine in man : II. The effect on the salivary bacterial flora. *J Periodontol Res* 1976;11(3):145-52.
24. Sekino S, Ramberg P, Uzel NG, Socransky S, Lindhe J. Effect of various chlorhexidine regimens on salivary bacteria and de novo plaque formation. *J Clin Periodontol* 2003;30(10):919-25.
25. Maruo IT, Rosa EA, Maruo H, Tanaka O, Guariza Filho O, Ignácio SA, et al. Effect of chlorhexidine mouth rinse on Streptococci counts of tooth-tissue-borne palatal expander biofilm. *Orthod Craniofac Res* 2008;11(3):136-42.
26. Herrera D, Roldán S, Santacruz I, Santos S, Masdevall M, Sanz M. Differences in antimicrobial activity of four commercial 0.12% chlorhexidine mouthrinse formulations: an in vitro contact test and salivary bacterial counts study. *J Clin Periodontol* 2003;30(4):307-14.
27. Moran J, Addy M, Wade W, Milson S, McAndrew R, Newcombe RG. The effect of oxidising mouthrinses compared with chlorhexidine on salivary bacterial counts and plaque regrowth. *J Clin Periodontol* 1995;22(10):750-5.
28. Bonesvöll P, Lökken P, Rølla G. Influence of concentration, time, temperature and pH on the retention of chlorhexidine in the human oral cavity after mouth rinses. *Arch Oral Biol* 1974;19(11):1025-9.
29. Patel MP, Cruchley AT, Coleman DC, Swai H, Braden M, Williams DM. A polymeric system for the intra-oral delivery of an anti-fungal agent. *Biomaterials* 2001;22(17):2319-24.
30. Ellepola AN, Samaranyake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. *Oral Dis* 2001;7(1):11-7.
31. Asboe-Jørgensen V, Attström R, Lang NP, Löe H. Effect of a chlorhexidine dressing on the healing after periodontal surgery. *J Periodontol* 1974;45(1):13-7.
32. Lambert PM, Morris HF, Ochi S. The influence of 0.12% chlorhexidine digluconate rinses on the incidence of infectious complications and implant success. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55(12 Suppl 5):25-30.
33. Bartlett JG, O'Keefe P. The bacteriology of perimandibular space infections. *J Oral Surg* 1979;37(6):407-9.
34. Larsen PE. The effect of a chlorhexidine rinse on the incidence of alveolar osteitis following the surgical removal of impacted mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 1991;49(9):932-7.
35. Hermes CB, Hilton TJ, Biesbrock AR, Baker RA, Cain-Hamlin J, McClanahan SF, et al. Perioperative use of 0.12% chlorhexidine gluconate for the prevention of alveolar osteitis: efficacy and risk factor analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85(4):381-7.
36. Delilbaşı Ç, Saraçoğlu U, Keskin A. [Evaluation of effectiveness of 0.2% chlorhexidine gluconate and amoxicillin+clavulanate potassium on the prevention of alveolar osteitis following mandibular third molar extractions]. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci* 2001;7(1):29-34.
37. Hunter L, Addy M. Chlorhexidine gluconate mouthwash in the management of minor aphthous ulceration. A double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *Br Dent J* 1987;162(3):106-10.
38. Addy M, Carpenter R, Roberts WR. Management of recurrent aphthous ulceration. A trial of chlorhexidine gluconate gel. *Br Dent J* 1976;141(4):118-20.
39. Quirynen M, Zhao H, van Steenberghe D. Review of the treatment strategies for oral malodour. *Clin Oral Investig* 2002;6(1):1-10.
40. Quirynen M. Management of oral malodour. *J Clin Periodontol* 2003;30(Suppl 5):17-8.
41. Grap MJ, Munro CL, Elswick RK Jr, Sessler CN, Ward KR. Duration of action of a single, early oral application of chlorhexidine on oral microbial flora in mechanically ventilated patients: a pilot study. *Heart Lung* 2004;33(2):83-91.