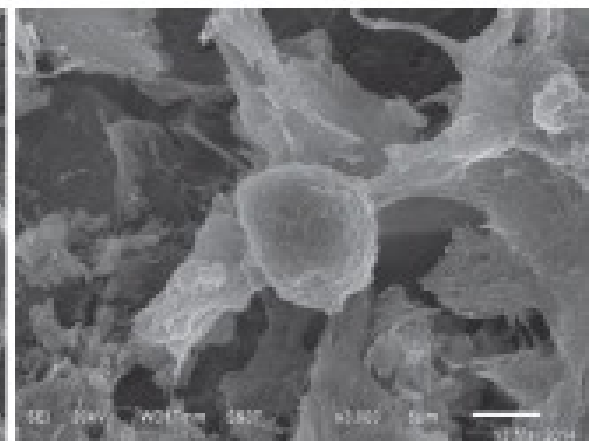
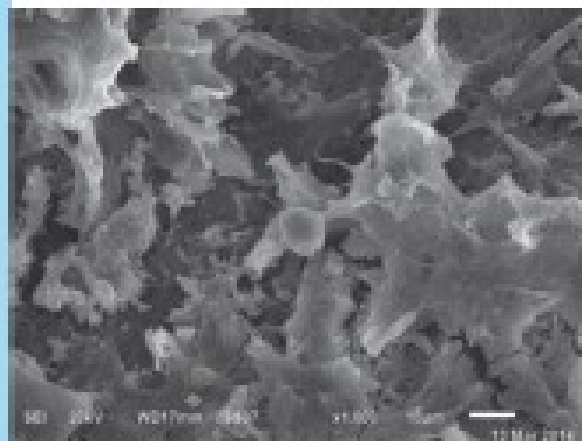




# Thai Endodontic Journal (ENDOSARN)

*The official journal of the Thai Endodontic Association*



## *Interesting articles*

- *มิติใหม่ในการใช้เทคนิคการถ่ายภาพขั้นสูงในงานเอนโดดอนติกส์*
- *ผลของน้ำยาอีทีทีเอสเจอร์ต่างๆ ต่อความมีชีวิตของเซลล์ต้นกำเนิดเนื้อเยื่อในโพรงประสาทฟัน*
- *Clinical considerations for non-vital tooth walking bleaching*

# กัญชาและแนวทางการนำมาใช้ในทางทันตกรรม

ชนันพร เตียวเจริญโสกา<sup>1</sup>, ธนิตา ศรีสุวรรณ<sup>1</sup> และ วรตม์ ลีลาพรพิสิฐ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ภาควิชาทันตกรรมบูรณะและปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

## บทคัดย่อ

กัญชาเป็นพืชจัดอยู่ในวงศ์ Cannabaceae spp. มีชื่อทางวิทยาศาสตร์คือ Cannabis sativa L. มีสารประกอบเฉพาะเรียกว่าแคนนาบินอยด์ (cannabinoid) สารแคนนาบินอยด์หลักที่พบจากพืชกัญชา ได้แก่ delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC หรือ THC) ที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท และ Cannabidiol (CBD) ที่ไม่มีฤทธิ์ต่อระบบประสาท นอกจากนั้นยังพบสารแคนนาบินอยด์ได้ในร่างกายมนุษย์ หรือได้จากการสังเคราะห์ สารแคนนาบินอยด์ออกฤทธิ์ในร่างกายมนุษย์ผ่านตัวรับแคนนาบินอยด์ (cannabinoid receptors) ส่งผลต่อระบบต่างๆ ในร่างกายในปัจจุบันแม้กัญชาจะถูกนำมาใช้ประโยชน์อย่างแพร่หลายทางการแพทย์ แต่ในทางทันตกรรมนั้น กัญชายังไม่เป็นที่กล่าวถึงมากนัก บทความทบทวนวรรณกรรมนี้ได้กล่าวถึงข้อมูลโดยรวมของกัญชาและสารแคนนาบินอยด์ การสกัดสารแคนนาบินอยด์ และนำเสนอได้เสนอแนวทางการนำกัญชาหรือสารประกอบแคนนาบินอยด์มาใช้ประโยชน์ทางทันตกรรมโดยอาศัยคุณสมบัติในด้านต่างๆ

**คำสำคัญ:** กัญชา, สารแคนนาบินอยด์, ทันตกรรม, การใช้ประโยชน์ทางทันตกรรม

**การอ้างอิง:** ชนันพร เตียวเจริญโสกา, ธนิตา ศรีสุวรรณ, วรตม์ ลีลาพรพิสิฐ. กัญชาและแนวทางการนำมาใช้ในทางทันตกรรม. วารสารเอ็นโดดอนติกส์ไทย 2565; 1: 43-58.

## Abstract

Cannabis (*Cannabis sativa* L.) belongs to family of Cannabaceae spp. and contains specific compounds called cannabinoids. Main cannabinoids derived from cannabis plants are delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC or THC) which is known to be psychoactive and Cannabidiol (CBD) which appears inactive psychotropically. Additionally, other cannabinoids can be found in human bodies or synthesized. By binding to cannabinoid receptors, cannabinoids active throughout the body causing some various effects. Nowadays, Cannabis has been widely employed in medical use but rarely mentioned in dentistry. Here this review article first provides an overview of cannabis and cannabinoids, cannabinoid extraction, and introduces a novel possible of applying cannabis or cannabinoid for dental benefits by approaching available possible properties in various aspects.

**keywords:** cannabis, cannabinoids, dentistry, dental use

ผู้รับผิดชอบบทความ: ธนิตา ศรีสุวรรณ และ วรตม์ ลีลาพรพิสิฐ

ภาควิชาทันตกรรมบูรณะและปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

เบอร์ติดต่อ (053) 944457

อีเมล: tanida.srisuwan@cmu.ac.th, warat.leelapornpisid@cmu.ac.th

Received: 23 February 2022

Revised: 2 May 2022

Accepted: 7 May 2022

## บทนำ

ในปัจจุบันประเทศไทยได้แก้ไขพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษเพิ่มเติมโดยปรับเปลี่ยนเป็นพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ ฉบับที่ 7 พ.ศ. 2562 และ ฉบับที่ 8 พ.ศ. 2564 กำหนดให้กัญชาซึ่งเป็นยาเสพติดให้โทษประเภทที่ 5 สามารถนำมาใช้ประโยชน์ได้ โดยมาตรา 26/2 กำหนดว่าห้ามมิให้ผู้ใดผลิต นำเข้า หรือส่งออกยาเสพติดให้โทษประเภทที่ 5 ยกเว้นในกรณีใช้จำเป็นเพื่อประโยชน์ทางราชการ การแพทย์ การรักษาผู้ป่วย หรือการศึกษาวิจัยและการพัฒนา รวมถึงการเกษตรกรรม พาณิชยกรรม วิทยาศาสตร์ หรืออุตสาหกรรม เพื่อประโยชน์ทางการแพทย์ ซึ่งจะต้องได้รับอนุญาตจากผู้อนุญาตโดยความเห็นชอบของคณะกรรมการยาเสพติดให้โทษ<sup>(1, 2)</sup>

กัญชาและยาที่เป็นสารแคนนาบินอยด์ (cannabinoid) ที่ถูกนำมาใช้ในทางการแพทย์อย่างหลากหลายเพื่อรักษาโรคและบรรเทาอาการเจ็บป่วยต่างๆ รูปแบบของยาที่ใช้อาจเป็นสารสกัดจากต้นกัญชา ยาที่มีส่วนผสมคล้ายสารจากกัญชา หรือสารสังเคราะห์จากบริษัทผู้ผลิตเอง การบริหารยาอาจเป็นการรับประทาน การอมใต้ลิ้น การทาเฉพาะที่ การสูบ การสูดดม ผสมกับอาหาร หรือชาก็ได้<sup>(3, 4)</sup> แต่ยังไม่พบการนำกัญชามาใช้ในทางทันตกรรม การทบทวนวรรณกรรมในครั้งนี้ จึงมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อรวบรวมการศึกษาถึงกัญชา และสารประกอบแคนนาบินอยด์ที่มีความเกี่ยวข้องกับทางทันตกรรม เพื่อสามารถเป็นแนวทางในการพัฒนาการนำกัญชาและสารประกอบแคนนาบินอยด์มาใช้ประโยชน์ทางทันตกรรมต่อไป

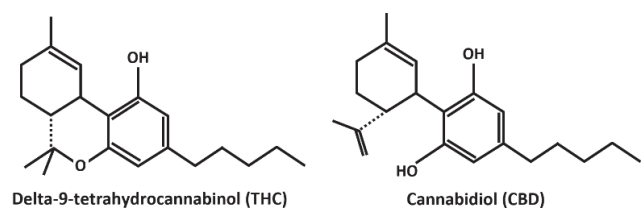
## กัญชาและสารประกอบแคนนาบินอยด์

กัญชาเป็นพืชจัดอยู่ในวงศ์ *Cannabaceae spp.* มีชื่อทางวิทยาศาสตร์คือ *Cannabis sativa L.*<sup>(5)</sup> ถูกนำมาใช้ทางการแพทย์อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน เช่น บรรเทาอาการคลื่นไส้หรืออาเจียนจากการรักษาเคมีบำบัด กระตุ้นความอยากอาหารของผู้ป่วยติดเชื้อ HIV หรือมะเร็ง รักษาอาการเจ็บปวดเรื้อรัง อาการกระตุกในโรค Multiple sclerosis หรือ Paraplegia โรคจิตเภท ความผิดปกติในการนอนหลับ โรคทางจิตเวช การเคลื่อนไหวผิดปกติจาก Tourette syndrome ความเจ็บปวดจากมะเร็ง ต้อหิน อาการปวดประสาท เป็นต้น<sup>(3, 4)</sup> ในพืชกัญชา

ประกอบด้วยสารเคมีที่หลากหลายและมีความซับซ้อน เช่น เทอปีน (terpenes) น้ำตาล ไฮโดรคาร์บอน (hydrocarbons) สเตียรอยด์ (steroids) ฟลาโวนอยด์ (flavonoids) สารประกอบไนโตรเจน กรดอะมิโน (amino acid) เป็นต้น และจะมีสารประกอบเฉพาะตัวที่ชื่อว่าแคนนาบินอยด์ (cannabinoid) ซึ่งเป็นกลุ่มของสารประกอบ C<sub>21</sub> Terpenophenolic compound เป็นส่วนประกอบหลัก มีคุณสมบัติไม่ชอบน้ำ (lipophilic compound) สามารถแบ่งประเภทได้ตามแหล่งที่มาได้ดังนี้<sup>(6-9)</sup>

### 1) แคนนาบินอยด์ในธรรมชาติ (phytocannabinoid)

คือ สารประกอบแคนนาบินอยด์ที่ถูกผลิตจากต้น *Cannabis sativa L.* โดยสารประกอบหลักที่พบ คือ delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC หรือ THC) ที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อระบบประสาทส่วนกลาง และ Cannabidiol (CBD) ที่ไม่มีฤทธิ์ต่อจิตประสาท (รูปที่ 1) และยังพบสารแคนนาบินอยด์ตัวอื่นๆ ได้อีก เช่น Cannabigerol (CBG), Cannabichromene (CBC),  $\Delta^8$ -THC, Cannabicyclol (CBL), Cannabielsoin (CBE), Cannabinol (CBN), Cannabinodiol (CBND), Cannabitol (CBT) เป็นต้น



รูปที่ 1 แสดงลักษณะโครงสร้างทางเคมีของแคนนาบินอยด์ในธรรมชาติ

### 2) แคนนาบินอยด์ในสิ่งมีชีวิต (endocannabinoid)

คือ สารประกอบแคนนาบินอยด์ในมนุษย์ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่ถูกสร้างและสลายภายในร่างกาย พบได้ในสมองและเนื้อเยื่อ โดยสารหลักที่ศึกษาเป็นส่วนใหญ่ คือ Anandamide หรือ Arachidonoyl ethanolamide (AEA) และ 2-Arachidonoyl-glycerol (2-AG) สารทั้งสองจะออกฤทธิ์ผ่านตัวรับแคนนาบินอยด์ (cannabinoid receptor) กำกับหน้าที่ทางสรีรวิทยาของระบบต่างๆ ในร่างกาย เช่น ระบบประสาทส่วนกลางและอัตโนมัติ ระบบภูมิคุ้มกัน ระบบต่อมไร้ท่อ ระบบทางเดินอาหาร ระบบสืบพันธุ์ เป็นต้น

### 3) แคนนาบินอยด์สังเคราะห์ (synthetic cannabinoid)

คือ เป็นสารที่ถูกผลิตขึ้นจากห้องปฏิบัติการให้มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับสารที่สกัดได้จากพืชกัญชาหรือที่ผลิตจากร่างกาย เช่น HU-210, Nabilone, CP-55,940, WIN-55,212-2 เป็นต้น

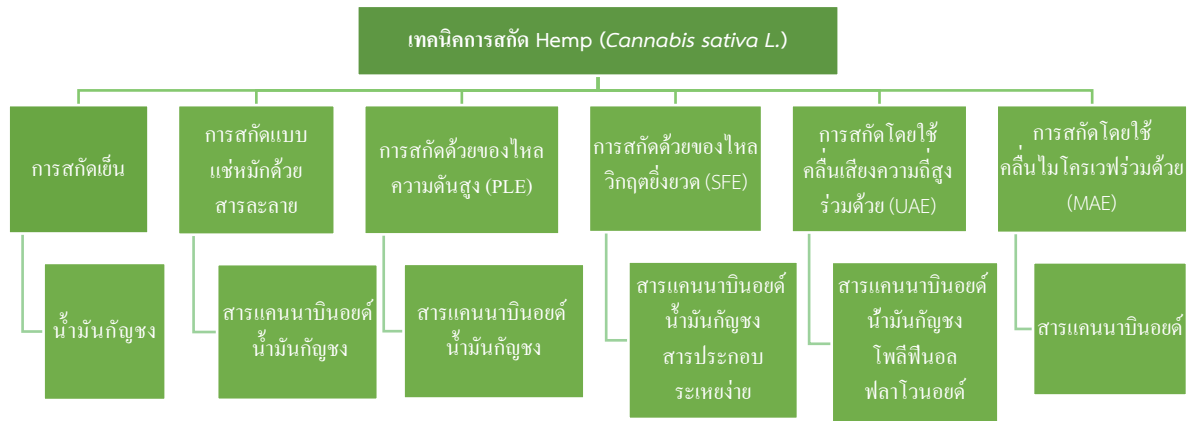
สารแคนนาบินอยด์จะทำงานในร่างกายมนุษย์โดยผ่านตัวรับแคนนาบินอยด์ (cannabinoid receptors) ได้แก่ CB<sub>1</sub> และ CB<sub>2</sub> receptor ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม G protein-coupled receptors (GPCRs) และมีเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องในการสร้างและการสลายสารประกอบเป็นระบบที่เรียกว่า Endocannabinoid system โดย CB<sub>1</sub> receptor พบได้มากในระบบประสาทส่วนกลาง โดยเฉพาะใน Cortex, Basal ganglia, Hippocampus และ Cerebellum ดังนั้นเมื่อถูกกระตุ้น มักจะส่งผลต่อความทรงจำ กระบวนการรู้คิด การเคลื่อนไหว และความเจ็บปวด และยังอาจพบ CB<sub>1</sub> receptor ได้ในระบบประสาทส่วนปลาย เช่น อวัยวะตา เยื่อบุเส้นเลือด ลำไส้ ตับ และม้าม ในขณะที่ CB<sub>2</sub> receptor พบมากในระบบภูมิคุ้มกันทั้งในเซลล์และในเนื้อเยื่อ เช่น T-cell, B-cell lymphocyte, Macrophage ม้าม ต่อมท่อน้ำนม และต่อมน้ำเหลือง<sup>(8, 10)</sup> เมื่อ CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub> receptor ถูกกระตุ้น ตัว G-protein จะถูกกระตุ้นตามมา ซึ่งจะไปยังยัง Adenylate cyclase (AC) ซึ่งส่งผลให้เกิดการกระตุ้น Protein kinase (PKA) phosphorylation pathway หรือกระตุ้น Mitogen-activated protein kinase (MAPK) เกิดกระบวนการควบคุมการแสดงออกของยีนภายในเซลล์ และยังสามารถยับยั้ง Voltage-activated Ca<sup>2+</sup> channel และกระตุ้น K<sup>+</sup> channel ในเซลล์ประสาทได้ ซึ่งทำให้เกิดการยับยั้งการปล่อยสารสื่อประสาทตามมา<sup>(8)</sup>

พืชอีกชนิดที่มีต้นกำเนิดเดียวกับกัญชาและมีลักษณะภายนอกที่คล้ายกันมาก คือ กัญชง (Hemp) โดยกัญชาที่นำมาใช้ทางการแพทย์มักเป็นสายพันธุ์ย่อย *Cannabis sativa L. subsp. indica* แต่กัญชงจะเป็นสายพันธุ์ย่อย *Cannabis sativa L. subsp. sativa* โดยมักนำมาใช้ประโยชน์ทางด้านอุตสาหกรรมเส้นใยเนื่องจากมีเส้นใยสูง และนำมาใช้ในอุตสาหกรรมอาหารเนื่องจากเมล็ดมีคุณค่าทางโภชนาการที่ดี สารเคมีที่พบคล้ายกับกัญชา แต่กัญชงจะมี THC น้อยกว่าร้อยละ 0.3 โดยน้ำหนัก จึงมีฤทธิ์ต่อประสาทส่วนกลางน้อยกว่า<sup>(11)</sup> ประเทศไทยได้ยกเว้นให้กัญชา (cannabis) และกัญชง (hemp) ที่ได้มาจากการอนุญาตปลูกในประเทศไม่จัดเป็นยาเสพติด โดยระบุว่าสามารถใช้ประโยชน์

จากส่วนต่างๆ ได้ดังนี้ ส่วนเปลือก ลำต้น เส้นใบ กิ่งก้าน ราก ใบ ซึ่งไม่มียอดหรือช่อดอกติดมาด้วย เมล็ดกัญชง (hemp seed) น้ำมันจากเมล็ดกัญชง (hemp seed oil) หรือสารสกัดจากเมล็ดกัญชง (hemp seed extract) กากหรือเศษที่เหลือจากการสกัดกัญชาหรือกัญชงที่ต้องมี THC ไม่เกินร้อยละ 0.2 โดยน้ำหนัก รวมถึงสารสกัดจากกัญชาหรือกัญชงที่มีสาร CBD เป็นส่วนประกอบซึ่งไม่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทและต้องมี THC ไม่เกินร้อยละ 0.2 โดยน้ำหนัก แต่ส่วนของช่อดอก ใบที่ติดกับช่อดอกของกัญชาและกัญชง และเมล็ดของกัญชา ยังคงจัดเป็นยาเสพติดตามประกาศ<sup>(12)</sup>

### การสกัดสารแคนนาบินอยด์

สารแคนนาบินอยด์ส่วนใหญ่มีอยู่ในส่วนต่างๆ ของพืช เช่น ใบ ดอก ลำต้น ราก เมล็ด เป็นต้น วิธีการสกัดสารแคนนาบินอยด์ในปัจจุบันมีได้หลายวิธี (รูปที่ 2) เช่น วิธีสกัดซอกซ์เลต (soxhlet extraction) วิธีการสกัดด้วยการใช้ตัวทำละลายในสถานะเร่ง (accelerated solvent extraction, ASE) วิธีการสกัดด้วยของไหลความดันสูง (pressurized liquid extraction, PLE) วิธีการสกัดโดยใช้คลื่นไมโครเวฟร่วมด้วยในการสกัด (microwave-assisted Extraction, MAE) วิธีการสกัดโดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูงร่วมด้วยในการสกัด (ultrasound-assisted Extraction, UAE) วิธีการสกัดโดยใช้ตัวทำละลายในสถานะเหนือวิกฤต (supercritical fluid extraction, SFE) วิธีการสกัดด้วยตัวดูดซับของแข็ง (solid-phase extraction, SPE) และวิธีการสกัดด้วยอนุภาคของแข็งแม่เหล็ก (magnetic solid-phase extraction, MSPE) เป็นต้น แต่วิธีดั้งเดิมที่สามารถทำได้ง่ายและใช้บ่อย คือ วิธีการสกัดแบบแช่หมัก (maceration) หรือการสกัดด้วยตัวทำละลาย (solvent extraction) ซึ่งในการสกัดสารจากส่วนต่างๆ ของพืชนั้น สิ่งสำคัญคือการเลือกตัวทำละลายที่เหมาะสมกับสารประกอบที่เป็นเป้าหมายในการสกัด สารแคนนาบินอยด์มีคุณสมบัติไม่ชอบน้ำ ตัวทำละลายที่มีประสิทธิภาพในการสกัดจึงเป็นตัวทำละลายอินทรีย์ (organic solvent) ที่มีคุณสมบัติมีขั้ว ได้แก่ methanol หรือ ethanol และตัวทำละลายที่มีขั้วต่ำลงมา ได้แก่ benzene, petroleum ether (ที่จุดเดือด 40–60°C), n-hexane, acetone, chloroform, methanol-chloroform 9:1 (v/v) เป็นต้น<sup>(13-16)</sup>



รูปที่ 2 แสดงเทคนิคต่างๆ ในการสกัดกัญชง (*Cannabis sativa L.*)<sup>(13)</sup>

## แคนนาบินอยด์และคุณสมบัติต่างๆ

### แคนนาบินอยด์และคุณสมบัติต้านจุลชีพ

แนวโน้มเกี่ยวกับการศึกษาและพัฒนาสารต้านจุลชีพที่เป็นผลิตภัณฑ์จากแหล่งอื่นๆ เป็นที่ได้รับความสนใจมากขึ้น ในปัจจุบัน สารสกัดในรูปแบบต่างๆ จากพืชที่มักพบว่ามีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อจุลชีพได้ (ตารางที่ 1) เนื่องจากพืชมีสารประกอบที่หลากหลายและซับซ้อนและเป็นอีกหนทางเลือกในการต้านเชื้อบางกลุ่มที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะที่มีอยู่ในปัจจุบัน เช่น Methicillin-resistant *Staphylococcus*

*aureus* เช่นเดียวกับกัญชาและสารประกอบแคนนาบินอยด์ที่ไม่ได้มีผลต่อระบบภายในร่างกายของมนุษย์เท่านั้น แต่ยังมีหลายการศึกษาที่ค้นพบว่าสารสกัดที่ได้จากกัญชาหรือสารแคนนาบินอยด์ มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อราได้อย่างกว้างขวาง (broad spectrum)<sup>(17-33)</sup> รวมถึงการศึกษาที่พบว่าสารแคนนาบินอยด์ ได้แก่ CBD, CBC, CBN, CBG, CBGA มีประสิทธิภาพในการลดจำนวนโคโลนีของแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดคราบจุลินทรีย์ เมื่อเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ทางการค้าที่ใช้ในการดูแลช่องปากอื่นๆ<sup>(34, 35)</sup>

ตารางที่ 1 แสดงสรุปผลการศึกษาต่างๆ เกี่ยวกับผลของการต้านจุลชีพของสารสกัดจาก *Cannabis sativa L.* และสารแคนนาบินอยด์

| Extract or Cannabinoid              | Effect                                                                                                                                                                  | Reference                         |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Methanol, ethanol, acetone, aqueous | Antibacterial; <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i>                                                                        | Kaur et al., 2015 <sup>(17)</sup> |
| Oil of seed                         | Antibacterial; <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                        | Ali et al., 2012 <sup>(18)</sup>  |
| Petroleum ether                     | Antibacterial; <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i>                                                                        |                                   |
| Methanol                            | Antibacterial; <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i> & <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i><br>Antifungal; <i>Candida albicans</i> |                                   |
| Methanol                            | Antibacterial; <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>               | Vu et al., 2016 <sup>(19)</sup>   |

**ตารางที่ 1** แสดงสรุปผลการศึกษาต่างๆ เกี่ยวกับผลของการต้านจุลชีพของสารสกัดจาก *Cannabis sativa* L. และสารแคนนาบินอยด์ (ต่อ)

| Extract or Cannabinoid                                                  | Effect                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Reference                                |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Aqueous & Acetone                                                       | Antibacterial; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Vibro cholera</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> Antifungal; <i>Candida albicans</i>                                                                                                                                                            | Lone & Lone, 2012 <sup>(20)</sup>        |
| Warm water                                                              | Antibacterial; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>                                                                                                                                                                | Naveed et al, 2014 <sup>(21)</sup>       |
| Aqueous-ethanol                                                         | Antibacterial; <i>Staphylococcus aureus</i>                                                                                                                                                                                                                                                         | Bonchardt et al., 2018 <sup>(22)</sup>   |
| Methanol & n-haxane                                                     | Antibacterial; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>                                                                                                                                                                                                                         | Mathur et al., 2013 <sup>(23)</sup>      |
| Hydro-alconolic                                                         | Antibacterial; Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA), <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>                                                                                                                                     | Sarmandyan et al., 2014 <sup>(24)</sup>  |
| Crude alkaloid extract                                                  | Antibacterial; Mouth microflora gram positive group ex. <i>Streptococci</i> & <i>Staphylococcus</i> groups                                                                                                                                                                                          | Das & Mishra, 2011 <sup>(25)</sup>       |
| Ethanol; Alkaloids, flavonoids, glycosides, resins, terpenes & steroids | Antibacterial; Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)                                                                                                                                                                                                                            | Chakraborty et al., 2018 <sup>(26)</sup> |
| Essential oil                                                           | Antibacterial; <i>Clostridium</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Pectobacterium</i> spp.                                                                                                                                                                               | Nissen et al., 2010 <sup>(27)</sup>      |
| Hemp seeds                                                              | Antibacterial; <i>Staphylococcus aureus</i> 's forming of Biofilm, probiotic <i>Lactobacillus</i> spp.                                                                                                                                                                                              | Frassinetti et al., 2020 <sup>(28)</sup> |
| Anandamine                                                              | Inhibit MRSA's forming of Biofilm                                                                                                                                                                                                                                                                   | Feldman et al., 2018 <sup>(29)</sup>     |
| New synthetic cannabinoids                                              | Antibacterial; Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA), <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> & <i>Mycobacterium intracellulare</i> Antifungal; <i>Candida albicans</i> , <i>Candida krusei</i> , <i>Aspergillus fumigates</i> , | Radwan et al., 2019 <sup>(30)</sup>      |
| CBD, CBC, CBG, $\Delta^9$ -THC & CBN                                    | Antibacterial; Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)                                                                                                                                                                                                                            | Appendio et al., 2008 <sup>(31)</sup>    |
| CBG                                                                     | Antibacterial; Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)                                                                                                                                                                                                                            | Farha et al., 2020 <sup>(32)</sup>       |
| CBD                                                                     | Antibacterial; <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Clostridioides difficile</i>                                                                                                                                                                                     | Blaskovich et al., 2021 <sup>(33)</sup>  |

ตารางที่ 2 แสดงสรุปผลการศึกษาเกี่ยวกับผลการต้านอักเสบของสารแคนนาบินอยด์ในอวัยวะปริทันต์หรือเนื้อเยื่อใน

| Study                                               | Study in        | Studied Site/<br>Sample                                                             | Studied<br>Cannabinoid<br>or receptor         | Effect                                                                                                                          | Involved inflammatory mediators /<br>chemokines / growth factors |      |      |       |      |       |                  |       |       |       |
|-----------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------|------|-------|------|-------|------------------|-------|-------|-------|
|                                                     |                 |                                                                                     |                                               |                                                                                                                                 | IL-1β                                                            | IL-6 | IL-8 | MCP-1 | iNOS | TNF-α | PGE <sub>2</sub> | TGF-β | MMP-1 | MMP-2 |
| Nakajima<br><i>et al.</i> ,<br>2005 <sup>(39)</sup> | <i>In vitro</i> | GCF sampling &<br>HGF from<br>patients                                              | CB <sub>1</sub> , CB <sub>2</sub><br>receptor | Expression of CB <sub>1</sub> ,<br>CB <sub>2</sub> receptor<br>on fibroblast cell                                               |                                                                  |      |      |       |      |       |                  |       |       |       |
|                                                     |                 |                                                                                     | AEA                                           | Decreased<br>inflammatory<br>mediator                                                                                           |                                                                  | ↓    | ↓    | ↓     |      |       |                  |       |       |       |
|                                                     |                 |                                                                                     |                                               | Block NF- κB                                                                                                                    |                                                                  |      |      |       |      |       |                  |       |       |       |
| Ossola<br><i>et al.</i> ,<br>2016 <sup>(40)</sup>   | <i>In vivo</i>  | Gingival tissue<br>from Rat<br>with <i>E. coli</i><br>LPS- induced<br>periodontitis | HU-308                                        | Decreased<br>alveolar bone loss                                                                                                 |                                                                  |      |      |       |      |       |                  |       |       |       |
|                                                     |                 |                                                                                     |                                               | Decreased gingival<br>production of<br>inflammatory<br>mediators                                                                |                                                                  |      |      |       | ↓    | ↓     | ↓                |       |       |       |
| Qian<br><i>et al.</i> ,<br>2013 <sup>(41)</sup>     | <i>In vitro</i> | hPDLc induced<br>with <i>E. coli</i> LPS                                            | HU- 308                                       | Decreased<br>production of<br>inflammatory<br>mediators                                                                         | ↓                                                                | ↓    |      |       |      | ↓     |                  |       |       |       |
|                                                     |                 |                                                                                     |                                               | Decreased<br>osteoclastogenic<br>expression;<br>OPG & RANKL<br>gene expression                                                  |                                                                  |      |      |       |      |       |                  |       |       |       |
| Kozono<br><i>et al.</i> ,<br>2010 <sup>(42)</sup>   | <i>In vitro</i> | GCF of surgical<br>wound of<br>patients                                             | AEA                                           | Increased level<br>of AEA                                                                                                       |                                                                  |      |      |       |      |       |                  |       |       |       |
|                                                     | <i>In vivo</i>  | Experimental<br>wounds<br>in rats                                                   | CB <sub>1</sub> , CB <sub>2</sub><br>receptor | Expression of CB <sub>1</sub> ,<br>CB <sub>2</sub> receptor<br>on fibroblast &<br>macrophage-like<br>cell in granular<br>tissue |                                                                  |      |      |       |      |       |                  |       |       |       |

ตารางที่ 2 แสดงสรุปผลการศึกษาเกี่ยวกับผลการต้านอักเสบของสารแคนนาบินอยด์ในอวัยวะปริทันต์หรือเนื้อเยื่อใน (ต่อ)

| Study                                               | Study in        | Studied Site/<br>Sample                           | Studied<br>Cannabinoid<br>or receptor | Effect                                                                  | Involved inflammatory mediators /<br>chemokines / growth factors |      |      |       |      |       |                  |       |       |       |
|-----------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------|------|-------|------|-------|------------------|-------|-------|-------|
|                                                     |                 |                                                   |                                       |                                                                         | IL-1β                                                            | IL-6 | IL-8 | MCP-1 | iNOS | TNF-α | PGE <sub>2</sub> | TGF-β | MMP-1 | MMP-2 |
| Rawal<br><i>et al.</i> ,<br>201 <sup>1(43)</sup>    | <i>In vitro</i> | Normal HGF                                        | CBD                                   | Increased<br>fibronectin and<br>gingival fibroblast<br>production       |                                                                  |      |      |       |      |       |                  | ↑     |       |       |
|                                                     |                 |                                                   |                                       | Decreased MMP<br>production and<br>activity                             |                                                                  |      |      |       |      |       |                  | ↓     | ↓     |       |
| Napimoga<br><i>et al.</i> ,<br>2009 <sup>(44)</sup> | <i>In vivo</i>  | Rat with<br>ligature-<br>induced<br>periodontitis | CBD                                   | Decreased bone<br>loss in the<br>furcation region                       |                                                                  |      |      |       |      |       |                  |       |       |       |
|                                                     |                 |                                                   |                                       | Decreased<br>expression of<br>nuclear factor-κB<br>ligand RANK/RANKL    |                                                                  |      |      |       |      |       |                  |       |       |       |
|                                                     |                 |                                                   |                                       | Decreased<br>neutrophil migration                                       |                                                                  |      |      |       |      |       |                  |       |       |       |
|                                                     |                 |                                                   |                                       | Decreased<br>inflammatory<br>mediator                                   | ↓                                                                |      |      |       | ↓    |       |                  |       |       |       |
| Ozdemir<br><i>et al.</i> ,<br>2014 <sup>(45)</sup>  | <i>In vitro</i> | hPDLc induced<br>with <i>Pg.</i> LPS              | AEA (20 μM)                           | Increased hPDLc<br>proliferation/<br>viability                          |                                                                  |      |      |       |      |       |                  |       |       |       |
|                                                     |                 |                                                   | AEA (10 μM)                           | Decreased<br>gene-expression &<br>level of<br>inflammatory<br>mediators |                                                                  | ↓    | ↓    | ↓     |      |       |                  |       |       |       |
|                                                     |                 |                                                   | 2-AG (10 μM)                          | Increased<br>gene-expression &<br>level of<br>inflammatory<br>mediators |                                                                  | ↑    | ↑    | ↑     |      |       |                  |       |       |       |

ตารางที่ 2 แสดงสรุปผลการศึกษาเกี่ยวกับผลการต้านอักเสบของสารแคนนาบินอยด์ในอวัยวะปริทันต์หรือเนื้อเยื่อใน (ต่อ)

| Study                                                | Study in        | Studied Site/<br>Sample                                                                                                  | Studied<br>Cannabinoid<br>or receptor | Effect                                                                          | Involved inflammatory mediators /<br>chemokines / growth factors |      |      |       |      |               |                  |              |       |       |
|------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------|------|-------|------|---------------|------------------|--------------|-------|-------|
|                                                      |                 |                                                                                                                          |                                       |                                                                                 | IL-1 $\beta$                                                     | IL-6 | IL-8 | MCP-1 | iNOS | TNF- $\alpha$ | PGE <sub>2</sub> | TGF- $\beta$ | MMP-1 | MMP-2 |
| Miyashita<br><i>et al.</i> ,<br>2012 <sup>(46)</sup> | <i>In vitro</i> | Human dental<br>pulp cell                                                                                                | Anadamide                             | Increased MMP-2                                                                 |                                                                  |      |      |       |      |               |                  |              |       | ↑     |
| Nikolaeva<br><i>et al.</i> ,<br>2015 <sup>(48)</sup> | <i>In vivo</i>  | Rat with<br>absence of CB <sub>2</sub><br>receptor &<br>induced<br>periapical<br>lesion formation<br>by pulp<br>exposure | CB <sub>2</sub> receptor              | Reduced<br>periapical lesion<br>size Reduced loss<br>of bone mineral<br>density |                                                                  |      |      |       |      |               |                  |              |       |       |

Note: GCF=Gingival Crevicular Fluid, HGF=Human gingival fibroblast, LPS=Lipopolysaccharide, Pg.= *Porphyromonas gingivalis*, E. coli=*Escherichia coli*, hPDLc=Human Periodontal Ligament Cell

### แคนนาบินอยด์และคุณสมบัติด้านการอักเสบ

สารแคนนาบินอยด์มีความสามารถในการควบคุมการผลิต pro-inflammatory cytokine และ chemokines ในหลายระบบของร่างกายที่พบในการอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อไปจนถึงการที่เนื้อเยื่อได้รับบาดเจ็บ โดยมีความสามารถในการไปยับยั้งหรือกระตุ้นการผลิตไซโตไคน์ (cytokine) ต่างๆ เช่น TNF, IL-1, IL-6 และ IL-10 เป็นต้น ขึ้นอยู่กับลักษณะของสิ่งที่มากระตุ้นให้เกิดการอักเสบ หรือขึ้นอยู่กับชนิดของสารแคนนาบินอยด์ที่ใช้<sup>(36)</sup>

รอยโรครอบปลายรากฟันจากสาเหตุทางเอ็นโดดอนต์ และโรคปริทันต์นั้นมีกระบวนการการเกิดพยาธิสภาพที่คล้ายกัน โดยจะมีความเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาระหว่างเซลล์ภูมิคุ้มกัน และอวัยวะปริทันต์ รอยโรครอบปลายรากฟันจะเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อแบคทีเรียและการตายของเนื้อเยื่อในฟันซึ่งนำไปสู่กระบวนการอักเสบและเกิดการทำลายของกระดูกที่ปลายรากฟัน หรือมีการสร้างถุงน้ำ เช่นเดียวกับโรคปริทันต์อักเสบที่เกิดจากแบคทีเรียที่รุกรานเข้ามาในบริเวณเนื้อเยื่อเหงือกและเกิด

การกระตุ้นการอักเสบและระบบภูมิคุ้มกัน สุดท้ายนำไปสู่การทำลายของอวัยวะปริทันต์<sup>(37)</sup> Nakajima และคณะ ได้ค้นพบเป็นครั้งแรกว่า Anandamine (N-arachidonylethanolamine ; AEA) ซึ่งเป็น endocannabinoid นั้นสามารถพบได้ในน้ำเหลืองเหงือกที่เก็บมาจากผู้มีโรคปริทันต์อักเสบ อีกทั้งยังพบว่า fibroblast cell ของเนื้อเยื่อเหงือกที่มีการอักเสบมีการแสดงออกของ CB<sub>1</sub> และ CB<sub>2</sub> receptor<sup>(38, 39)</sup> นอกจากนั้นยังมีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าสารแคนนาบินอยด์ และ Endocannabinoid system มีความเกี่ยวข้องกับโรคปริทันต์อักเสบ โดยมีฤทธิ์ลดปริมาณสารชักนำการอักเสบที่ถูกเหนี่ยวนำจากปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคของเชื้อแบคทีเรียก่อโรคปริทันต์ เช่น IL-1 IL-6 IL-8 MCP-1 Inducible nitric oxide synthase (iNOS), TNF- $\alpha$ , prostaglandin เป็นต้น เซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ chemokine หรือ growth factor ตัวอื่นๆ ช่วยลดการละลายของกระดูกเบ้าฟันและการทำลายของอวัยวะปริทันต์ ช่วยส่งเสริมกระบวนการหายของแผลอวัยวะปริทันต์ (Periodontal healing) โดยการทำงานผ่าน CB<sub>1</sub>

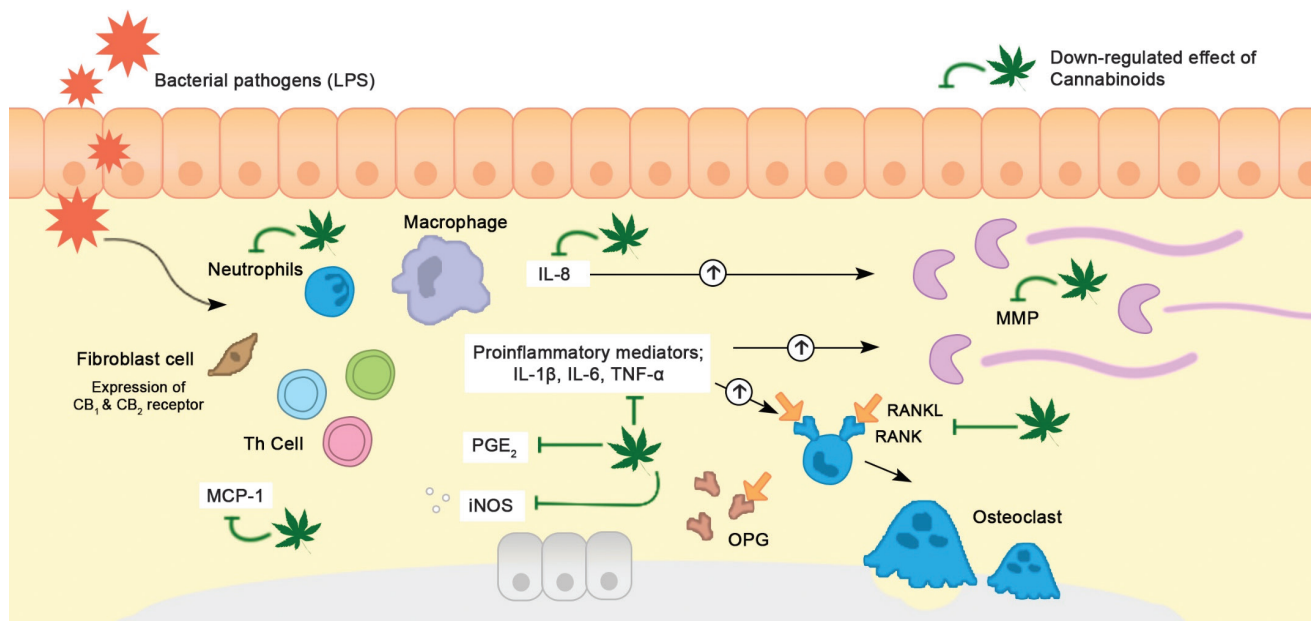
และ CB<sub>2</sub> receptors<sup>(38, 40-44)</sup> (รูปที่ 3) Ozdemir และคณะสรุปว่า AEA และ 2-AG น่าจะมีบทบาทสำคัญในการควบคุมกระบวนการอักเสบของปริทันต์ โดย AEA มีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบและกดภูมิคุ้มกัน แต่ 2-AG กลับมีฤทธิ์ในการสนับสนุนกระบวนการอักเสบ แต่อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับสมดุลการทำงานของสารสองตัวนี้ต่อไป<sup>(45)</sup>

ส่วนในการอักเสบในเนื้อเยื่อในและเนื้อเยื่อรอบปลายรากฟัน Miyashita และคณะ<sup>(46)</sup> ค้นพบว่า AEA สามารถเหนี่ยวนำให้มีการเพิ่มขึ้นของ matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) ในเซลล์เนื้อเยื่อในฟันผ่าน CB<sub>1</sub> receptor และ TRPV<sub>1</sub> receptor ซึ่ง MMP-2 เป็นเอนไซม์ที่สามารถย่อยทำลายเมทริกซ์นอกเซลล์ (extracellular matrix) หลายชนิด และสามารถพบได้ในรอยโรครอบปลายรากฟัน<sup>(47)</sup> จึงน่าจะมีความเกี่ยวข้องกับภาวะอักเสบในเนื้อเยื่อในและเนื้อเยื่อรอบปลายรากฟัน

### แคนนาบินอยด์และคุณสมบัติลดการเจ็บปวด

กัญชาถูกนำมาใช้ในการจัดการความเจ็บปวดทางการแพทย์มาอย่างยาวนาน ฤทธิ์การลดปวดของสารแคนนาบินอยด์ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน สันนิษฐานว่าอาจมีความเกี่ยวข้องกับ CB receptor ที่สามารถพบได้ทั่วร่างกาย CB<sub>1</sub> receptor ส่วนใหญ่พบในบริเวณระบบประสาทส่วนกลางที่เกี่ยวข้องกับ

ความเจ็บปวด เช่น dorsal root ganglia (DRG) ที่ไขสันหลัง periaqueductal gray (PAG) และ rostral ventral medulla (RVM) ที่ก้านสมอง และบริเวณที่อยู่เหนือ cortical brain ขึ้นไป CB<sub>1</sub> receptor ควบคุมความเจ็บปวดผ่านระบบยับยั้งกระแสประสาทความรู้สึกเจ็บปวดที่ส่งลงมาจากสมอง (descending pain inhibitory system) และการควบคุมซึ่งอาจเป็นทั้งการกระตุ้นหรือยับยั้ง GABAergic inhibitory neurons และ Glutamatergic excitatory neurons เช่น เมื่อ CB<sub>1</sub> receptor ถูกกระตุ้น หากส่งผลให้มีการหลั่ง glutamate ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทชนิดกระตุ้น ไปกระตุ้นเส้นใยประสาทยับยั้งความเจ็บปวด ก็สามารถไปยับยั้งความรู้สึกเจ็บปวดให้เกิดขึ้นน้อยลง ในทางกลับกัน หาก Gamma-Aminobutyric acid (GABA) ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทชนิดยับยั้งหลั่งมากขึ้น ก็สามารถไปยับยั้งการส่งสัญญาณความเจ็บปวดลดลงได้ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถสรุปออกมาได้แน่ชัดว่า CB<sub>1</sub> receptor ทำงานผ่านกลไกใดเป็นหลัก เช่นเดียวกับ CB<sub>2</sub> receptor แต่เนื่องจากเป็นตัวรับที่พบมากในเซลล์ประสาทส่วนปลายและระบบภูมิคุ้มกัน กลไกการลดความเจ็บปวดจึงอาศัยจากกลไกการลดความอักเสบเป็นหลัก<sup>(49-51)</sup> อย่างไรก็ตาม การใช้กัญชาและสารแคนนาบินอยด์ทางการแพทย์ยังต้องเป็นไปอย่างระมัดระวัง เนื่องจากฤทธิ์ของสาร THC ในกัญชา



รูปที่ 3 แสดงสรุปผลการต้านการอักเสบของสารแคนนาบินอยด์ในอวัยวะปริทันต์

ที่มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) เช่น ภาวะเคลิ้มสุข (euphoria) ภาวะหวาดระแวง (paranoia) เป็นต้น และเมื่อใช้ไปเป็นระยะเวลานานก็ก่อให้เกิดการติดยา อาการติดยา หรือไปมีปฏิกิริยาต่อยารักษาตัวอื่น เช่น opioid ดังนั้นแนวทางการนำสารแคนนาบินอยด์มาใช้ จึงมุ่งเน้นไปที่การออกฤทธิ์ต่อ CB<sub>2</sub> receptors (selectively targeting CB<sub>2</sub> receptors) หรือระบบประสาทรอบนอกของ CB<sub>1</sub> receptors (peripherally restricted CB<sub>1</sub> receptors) หรือระบบ endocannabinoid ส่วนที่ออกฤทธิ์เฉพาะเพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว<sup>(52)</sup>

แม้การใช้กัญชาหรือสารแคนนาบินอยด์ถูกนำเสนอให้เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาการจัดการความปวดที่บริเวณช่องปากและใบหน้า แต่หลักฐานเชิงประจักษ์ยังมีอยู่น้อยมาก<sup>(53, 54)</sup> เช่นเดียวกับการจัดการความเจ็บปวดที่มีสาเหตุมาจากฟัน การอักเสบที่เกิดขึ้นในเนื้อเยื่อในมักชักนำให้เกิดอาการเจ็บปวดตามมาจากผลของสารอักเสบต่างๆ ซึ่งจากคุณสมบัติต้านการอักเสบของสารแคนนาบินอยด์ที่กล่าวไปข้างต้น สารแคนนาบินอยด์จึงจะสามารถช่วยลดความเจ็บปวดผ่านทางกลไกนี้ได้ มีการค้นพบถึงการแสดงออกของ CB<sub>1</sub> receptor ในเส้นใยประสาทในเนื้อเยื่อโพรงในฟันสัตว์และในฟันมนุษย์ที่มีอาการปวด<sup>(55, 56)</sup> หรือพฤติกรรมเกี่ยวกับความกังวลหรือความเจ็บปวดที่มีมากขึ้นในหนูที่ถูกทำลาย CB<sub>2</sub> receptor<sup>(57)</sup> ดังนั้นการศึกษาพัฒนายาหรือสารประกอบแคนนาบินอยด์ที่มีความสามารถในการควบคุม CB receptors อย่างเฉพาะเจาะจงอาจเป็นประโยชน์ต่อการส่งยาของทันตแพทย์ในอนาคตที่จะช่วยลดความเจ็บปวดที่มีสาเหตุจากฟันลงได้

### แคนนาบินอยด์และคุณสมบัติต้านมะเร็ง

นอกจากที่สารแคนนาบินอยด์จะใช้ในการรักษามะเร็งในแง่ของการประคับประคองอาการ (palliative effect) ได้แก่ ฤทธิ์ลดอาการคลื่นไส้อาเจียน กระตุ้นความอยากอาหาร ยับยั้งอาการปวด ฤทธิ์ต่อประสาท คลายความซึมเศร้าหรือวิตกกังวล ช่วยให้นอนหลับแล้ว ยังมีความสามารถในการต้านมะเร็งด้วย โดยเริ่มต้นจากการค้นพบของ Munson และคณะ ในปีค.ศ. 1975 ที่ค้นพบว่า  $\Delta^9$ -THC,  $\Delta^8$ -THC, Cannabinol สามารถยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็งปอด และยับยั้งการเพิ่ม

จำนวนของเนื้องอกมะเร็งชนิด Lewis lung adenocarcinoma ในหนูทดลองได้ หลังจากนั้นจึงมีหลายการศึกษาที่ค้นพบว่า สารสกัดแคนนาบินอยด์ที่ได้จากพืช จากการสังเคราะห์ หรือในสิ่งมีชีวิต ก็มีความสามารถในการยับยั้งการเติบโตในหลายเซลล์มะเร็งเช่นกัน เช่น lung adenocarcinoma, glioma, thyroid epithelioma, leukemia lymphoma, neuroblastoma เป็นต้น โดยผลการต้านมะเร็งจะอาศัยการทำงานร่วมกันกับ CB<sub>1</sub> และ/หรือ CB<sub>2</sub> receptor และกลไกอื่นๆ ได้แก่ การยับยั้งการเพิ่มจำนวนที่มากเกินไปของเซลล์มะเร็ง การยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่ (angiogenesis) และการยับยั้งการก่อตัว การแพร่กระจาย หรือการรุกรานของเซลล์มะเร็ง<sup>(58-60)</sup>

มะเร็งศีรษะและลำคอเป็นมะเร็งที่พบเป็นอยู่ในหนึ่งใน 5 ลำดับแรกของมะเร็งที่พบในประเทศไทย โดยมีอัตราการอุบัติการณ์ของมะเร็งช่องปากที่ปรับตามโครงสร้างมาตรฐานอายุ (Age-Standardized incidence Rate; ASR) คิดเป็น 4.6 และ 3.2 ราย ต่อประชากรชายและหญิง 100,000 ราย ตามลำดับ และพบว่ามียอัตราการตายจากมะเร็งช่องปากค่อนข้างสูง ถึงแม้ว่าการตรวจพบมะเร็งตั้งแต่เริ่มต้นจะมีการพัฒนามากขึ้น แต่ก็ได้ส่งผลให้อัตราการรอดชีวิตสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(61)</sup> ตั้งแต่อดีตได้มีการพัฒนาวิธีการหรือสารที่จะนำมาใช้ในการรักษามะเร็งอย่างหลากหลายเช่นเดียวกับการศึกษาในสารแคนนาบินอยด์ ในปี ค.ศ.1988 Baek และคณะ พบว่า Cannabigerol มีความสามารถในการยับยั้งการเจริญเติบโตของ Human oral epitheloid carcinoma cell lines ได้ดีที่สุด<sup>(61)</sup> ส่วน Saghati และคณะ พบการแสดงออกของ CB<sub>1</sub> และ CB<sub>2</sub> receptor ในเซลล์มะเร็งช่องปากของหนูทดลองเป็นครั้งแรก และเมื่อให้สารแคนนาบินอยด์สังเคราะห์ คือ WIN55, 212-2 ที่เป็น Non-selective cannabinoid receptor agonist, ACEA ที่เป็น CB<sub>1</sub> agonist และ AM1241 ที่เป็น CB<sub>2</sub> agonist ทางระบบไป พบว่าจะช่วยลดความมีชีวิตของเซลล์มะเร็งช่องปากลงอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(62)</sup> และ Whyte และคณะ ได้ทำการทดลองในเซลล์มะเร็ง Tu183 cells ที่เก็บจาก squamous cell carcinoma ในต่อมทอนซิล พบว่า  $\Delta^9$ -THC,  $\Delta^8$ -THC สามารถต้านมะเร็งได้ โดยการรบกวนการทำงานของไมโทคอนเดรีย ทำให้สูญเสียการหายใจระดับเซลล์ไป แต่ Anandamine ที่เป็น

สารแคนนาบินอยด์ในร่างกายมนุษย์กลับไม่มีความสามารถในการต้านมะเร็ง เนื่องจากแคนนาบินอยด์ทั้งสามชนิดปกติแล้วทำงานผ่านการจับกับตัวรับ แคนนาบินอยด์ จึงอาจแสดงให้เห็นว่า ผลของ  $\Delta^9$ -THC,  $\Delta^8$ -THC ในการต้านมะเร็งนั้น อาจไม่ได้ทำโดยผ่าน CB receptor ซึ่งเป็นที่น่าสนใจว่า หากหวังผลคุณสมบัติของสารแคนนาบินอยด์ในการต้านมะเร็ง ที่อาศัยการทำงานที่ผ่านเฉพาะ CB<sub>2</sub> receptor หรือผ่านกลไกอื่น เช่นการรบกวนการทำงานของเซลล์ไมโทคอนเดรีย อาจช่วยลดผลข้างเคียงจากการทำงานผ่าน CB<sub>1</sub> receptor ที่จะมีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางได้<sup>(63)</sup>

### แคนนาบินอยด์และการศึกษาในเซลล์ต้นกำเนิดที่เกี่ยวข้องกับฟัน

เซลล์ต้นกำเนิด (stem cell) มีคุณสมบัติที่สามารถแบ่งตัวได้ต่อเนื่อง และหากอยู่ในสภาวะที่เหมาะสมก็สามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์ชนิดอื่นๆที่สามารถทำหน้าที่จำเพาะได้ ดังนั้นเซลล์ต้นกำเนิดจึงถูกนำมาใช้ประโยชน์อย่างแพร่หลายในทางการแพทย์ เช่นเดียวกับในทางทันตกรรม มีหลายการศึกษาที่พยายามศึกษาถึงคุณสมบัติต่างๆ ของเซลล์ต้นกำเนิดจากฟัน และผลของสารต่างๆ ที่จะช่วยพัฒนาคุณสมบัติของเซลล์เพื่อสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิกได้ต่อไป

ในเซลล์ odontoblast ของมนุษย์ พบว่ามีการแสดงออกของ CB<sub>1</sub> receptor<sup>(64)</sup> และเมื่อกระตุ้น CB<sub>1</sub> receptor ในเซลล์ odontoblast ของหนูทดลอง จะพบการสะสมแร่ธาตุแคลเซียมในและนอกเซลล์มากขึ้น ซึ่งเป็นส่วนในการสนับสนุนให้เกิดการสร้างเนื้อฟันตติยภูมิชนิดรีแอคชั่นนารี (reactionary dentin) ได้<sup>(65)</sup> ในเซลล์ต้นกำเนิดเนื้อเยื่อในโพรงฟัน (dental pulp stem cells, DPSCs) CBD ที่ความเข้มข้น 0.75  $\mu$ M และ 1  $\mu$ M และ THC ที่ความเข้มข้น 1  $\mu$ mol/L ช่วยส่งเสริมความสามารถของเซลล์ในการเปลี่ยนแปลงไปทำหน้าที่จำเพาะในการสร้างเนื้อฟันและกระดูก (odonto/osteogenic differentiation) รวมถึงความสามารถในการเคลื่อนที่ของเซลล์ (cell migration) ความสามารถในการสร้างคอลลาเจน (collagen synthesis) ด้วย โดยสันนิษฐานว่ากระตุ้นผ่าน CB<sub>1</sub> และ CB<sub>2</sub> receptor และ MAPK pathway<sup>(66-68)</sup> จากการศึกษาทั้งหมดดังกล่าว จึงมีความเป็นไปได้ถึงการพัฒนานำเอา CBD และ THC มาใช้เป็นวัสดุปิดทับเนื้อเยื่อใน (pulp capping

materials) สำหรับการรักษาเนื้อเยื่อในแบบคงความมีชีวิต (vital pulp therapy) ในอนาคตต่อไป และยังพบว่า CBD ยังช่วยส่งเสริมความสามารถของเซลล์ในการเปลี่ยนแปลงไปทำหน้าที่จำเพาะในการสร้างกระดูก (osteogenic differentiation) ในเซลล์ต้นกำเนิดจากถุงหุ้มฟัน (dental follicle stem cells, DFSCs) และเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อรอบปลายรากฟัน (stem cells of the apical papilla, SCAPs) อีกด้วย<sup>(66, 67)</sup> ส่วน THC ช่วยส่งเสริมการเคลื่อนที่และการเกาะติดที่เกี่ยวข้องกับการหายของแผล (wound healing) ของเซลล์เส้นใยเอ็นยึดปริทันต์ (periodontal ligament fibroblasts) ผ่านทาง focal adhesion kinase (FAK) signaling pathway ที่ถูกควบคุมด้วย CB<sub>2</sub> receptor ซึ่งอาจเป็นหลักฐานสนับสนุนว่าสารประกอบแคนนาบินอยด์มีบทบาทในการสร้างใหม่และการหายของแผลในอวัยวะปริทันต์ได้<sup>(69)</sup>

### แนวทางการนำกัญชาและสารประกอบแคนนาบินอยด์มาใช้ในทางทันตกรรม

อย่างไรก็ตาม การนำกัญชาและสารแคนนาบินอยด์มาใช้ในทางทันตกรรมนั้นยังมีน้อยมาก ส่วนใหญ่เป็นการทดลองในห้องปฏิบัติการหรือในสัตว์ทดลอง นอกเหนือจากฤทธิ์ในการรักษาอาการปวดเรื้อรัง ในปัจจุบันก็ยังไม่มียารูปแบบของยา วัสดุ หรือสารที่มีแคนนาบินอยด์ที่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในคลินิกได้ การทบทวนวรรณกรรมฉบับนี้จึงอาจเป็นแนวทางในการนำกัญชาและสารแคนนาบินอยด์มาใช้ประโยชน์ทางทันตกรรม โดยอาศัยประโยชน์จากคุณสมบัติต่างๆ ของสารแคนนาบินอยด์ดังที่กล่าวมา ดังเช่น สารสกัดจากวัชดุธรรมชาติหลายชนิดที่ได้ถูกนำมาใช้ในทางทันตกรรม เช่น สารสกัดจากเปลือกมังคุด<sup>(70, 71)</sup> หรือพรอพอลิส<sup>(72)</sup> ซึ่งก่อนที่จะนำกัญชาและสารแคนนาบินอยด์มาใช้ในคลินิกจริงนั้น ควรทำความเข้าใจถึงกระบวนการทำงานของสารแคนนาบินอยด์อย่างลึกซึ้งผ่านการวิจัยพื้นฐาน การศึกษาทั้งในห้องปฏิบัติการ ในสัตว์ทดลอง และการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติม เพื่อพัฒนาทางเลือกใหม่ที่มีประสิทธิภาพและลดผลข้างเคียงในการรักษาทางทันตกรรมในอนาคตต่อไป

## สรุป

กัญชา (*Cannabis sativa* L.) เป็นพืชที่ถูกนำมาใช้ในทางการแพทย์มาเป็นระยะเวลานาน มีสารประกอบหลักคือสารแคนนาบินอยด์ ที่มีคุณสมบัติไม่ชอบน้ำจึงสามารถละลายได้ดีในสารละลายอินทรีย์ ซึ่งตัวทำละลายที่ดีที่สุดในการสกัดคือ Ethanol หรือ Methanol สารแคนนาบินอยด์พบได้ในธรรมชาติ ในสิ่งมีชีวิต และอาจได้มาจากการสังเคราะห์สามารถทำงานในร่างกายมนุษย์โดยผ่าน CB<sub>1</sub> และ CB<sub>2</sub> receptor ประกอบกับเอนไซม์ที่ใช้ในการสร้างและสลายเป็นระบบที่เรียกว่า Endocannabinoid system คุณสมบัติสำคัญของสารแคนนาบินอยด์ ได้แก่ คุณสมบัติด้านจุลชีพ คุณสมบัติด้านการอักเสบ คุณสมบัติลดความเจ็บปวด และคุณสมบัติต้านมะเร็ง แนวทางการนำกัญชาและสารแคนนาบินอยด์มาใช้ประโยชน์ทางทันตกรรมในอนาคตนั้นอาจอาศัยประโยชน์จากคุณสมบัติต่างๆ ของสารแคนนาบินอยด์ดังที่กล่าวมา แต่อย่างไรก็ตามก่อนการนำมาใช้ในคลินิกจริงนั้นจำเป็นต้องมีการวิจัยศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

## การรับรองจริยธรรมวิจัย (ethic approval)

ไม่มี

## กิตติกรรมประกาศ (acknowledgement)

ไม่มี

## แหล่งทุนสนับสนุน (funding source)

ไม่มี

## ผลประโยชน์ขัดกัน (conflict of interest)

ไม่มี

## เอกสารอ้างอิง

1. กระทรวงสาธารณสุข. พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 7) พ.ศ. 2562: ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 136 ตอนที่ 19 ก; 2563 [Available from: [http://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2562/A/019/T\\_0001.PDF](http://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2562/A/019/T_0001.PDF)].
2. กระทรวงสาธารณสุข. พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 8) พ.ศ. 2564: ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 138 ตอนที่ 35 ก; 2564 [Available from: [http://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2564/A/035/T\\_0001.PDF](http://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2564/A/035/T_0001.PDF)].
3. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2015;313(24):2456-73.
4. Kowal MA, Hazekamp A, Grotenhermen F. Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2010-2014. Mult Scler. 2016;6:1515.
5. ITIS. ITIS Standard Report Page: Cannabis sativa [Available from: [https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search\\_topic=TSN&search\\_value=19109#null](https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=19109#null)].
6. Hall W. Health and Social Effects of Nonmedical Cannabis Use (The): World Health Organization; 2016.
7. Sarfaraz S, Adhami VM, Syed DN, Afaq F, Mukhtar H. Cannabinoids for cancer treatment: progress and promise. Cancer Res. 2008;68(2):339-42.
8. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. Nat Rev Drug Discov. 2004;3(9):771-84.
9. ElSohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. Life Sci. 2005;78(5):539-48.

10. Fonseca B, Costa M, Almada M, Correia-da-Silva G, Teixeira N. Endogenous cannabinoids revisited: a biochemistry perspective. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2013;102:13-30.
11. Valizadehderakhshan M, Shahbazi A, Kazem-Rostami M, Todd MS, Bhowmik A, Wang L. Extraction of Cannabinoids from Cannabis sativa L. (Hemp). *Agriculture.* 2021;11(5):384.
12. กระทรวงสาธารณสุข. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุชื่อยาเสพติดให้โทษในประเภท 5 พ.ศ. 2563: ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 136 ตอนพิเศษ 290 ง พ.ศ. 2563; 2563 [Available from: [https://cannabis.fda.moph.go.th/wp-content/uploads/PDF/law/December\\_2020/T\\_0033.pdf](https://cannabis.fda.moph.go.th/wp-content/uploads/PDF/law/December_2020/T_0033.pdf)].
13. Fathordoobady F, Singh A, Kitts DD, Pratap Singh A. Hemp (Cannabis Sativa L.) extract: Anti-Microbial properties, methods of extraction, and potential oral delivery. *Food Rev Int.* 2019; 35(7):664-84.
14. Nahar L, Uddin SJ, Alam MA, Sarker SD. Extraction of naturally occurring cannabinoids: an update. *Phytochem Anal.* 2021;32(3): 228-41.
15. Raharjo TJ, Verpoorte R. Methods for the analysis of cannabinoids in biological materials: a review. *Phytochem Anal.* 2004;15(2):79-94.
16. Ramirez CL, Fanovich MA, Churio MS. Cannabinoids: extraction methods, analysis, and physicochemical characterization. *Stud Nat Prod Chem.* 2019;61: 143-73.
17. Kaur S, Sharma C, Chaudhry S, Aman R. Antimicrobial potential of three common weeds of kurukshetra: an in vitro study. *Res J Microbiol.* 2015;10(6):280.
18. Ali EM, Almagboul AZ, Khogali SM, Gergeir UM. Antimicrobial activity of Cannabis sativa L. *Chin Med.* 2012;3(1):61-4.
19. Vu TT, Kim H, Tran VK, Le Dang Q, Nguyen HT, Kim H, et al. In vitro antibacterial activity of selected medicinal plants traditionally used in Vietnam against human pathogenic bacteria. *BMC Complement Altern Med.* 2015;16(1):1-6.
20. Lone TA, Lone RA. Extraction of cannabinoids from Cannabis sativa L. plant and its potential antimicrobial activity. *Univers J Med Dent.* 2012; 1:51-5.
21. Naveed M, Khan TA, Ali I, Hassan A, Ali H, Ud Z, et al. In vitro antibacterial activity of Cannabis sativa leaf extracts to some selective pathogenicbacterial strains. *Int J Biosci.* 2014;4:65-70.
22. Borchardt JR, Wyse DL, Sheaffer CC, Kauppi KL, Ehlike RGFNJ, Biesboer DD, et al. Antimicrobial activity of native and naturalized plants of Minnesota and Wisconsin. *J Med Plant Res.* 2008;2(5):098-110.
23. Mathur P, Singh A, Srivastava VR, Singh D, Mishra Y. Antimicrobial activity of indigenous wildy growing plants: Potential source of green antibiotics. *Afr J Microbiol Res.* 2013;7(29):3807-15.
24. Sarmadyan H, Solhi H, Najarian-Araghi N, Ghaznavi-Rad E. Determination of the Antimicrobial Effects of Hydro-Alcoholic Extract of Cannabis Sativa on Multiple Drug Resistant Bacteria Isolated from Nosocomial Infections. *Iran J Toxicol.* 2014; 7(23):967-72.
25. Das B, Mishra P. Antibacterial analysis of crude extracts from the leaves of Tagetes erecta and Cannabis sativa. *Int J Environ Sci.* 2012;2(3):1605-8.
26. Chakraborty S, Afaq N, Singh N, Majumdar S. Antimicrobial activity of Cannabis sativa, Thuja orientalis and Psidium guajava leaf extracts against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *J Integr Med.* 2018;16(5):350-7.

27. Nissen L, Zatta A, Stefanini I, Grandi S, Sgorbati B, Biavati B, et al. Characterization and antimicrobial activity of essential oils of industrial hemp varieties (*Cannabis sativa* L.). *Fitoterapia*. 2010;81(5):413-9.
28. Frassinetti S, Gabriele M, Moccia E, Longo V, Di Gioia D. Antimicrobial and antibiofilm activity of *Cannabis sativa* L. seeds extract against *Staphylococcus aureus* and growth effects on probiotic *Lactobacillus* spp. *LWT*. 2020;124: 109149.
29. Feldman M, Smoum R, Mechoulam R, Steinberg D. Antimicrobial potential of endocannabinoid and endocannabinoid-like compounds against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Sci Rep*. 2018;8(1):1-10.
30. Radwan MM, ElSohly MA, Slade D, Ahmed SA, Khan IA, Ross SA. Biologically active cannabinoids from high-potency *Cannabis sativa*. *J Nat Prod*. 2009;72(5):906-11.
31. Appendino G, Gibbons S, Giana A, Pagani A, Grassi G, Stavri M, et al. Antibacterial cannabinoids from *Cannabis sativa*: a structure– activity study. *J Nat Prod*. 2008;71(8):1427-30.
32. Farha MA, El-Halfawy OM, Gale RT, MacNair CR, Carfrae LA, Zhang X, et al. Uncovering the hidden antibiotic potential of cannabis. *ACS Infect Dis*. 2020;6(3):338-46.
33. Blaskovich MA, Kavanagh AM, Elliott AG, Zhang B, Ramu S, Amado M, et al. The antimicrobial potential of cannabidiol. *Commun Biol*. 2021;4(1):1-18.
34. Manikrao D, Nilima L, Bhalchim D, Tiwari D, Pendyala D, Kumar S, et al. EFFICACY IN REDUCING BACTERIAL CONTENT IN ORAL CAVITY BY CANNABINOIDS IN ORAL CARE PRODUCTS-A COMPARATIVE STUDY. *Eur J Mol Clin Med*. 2021; 7(9):3028-34.
35. Stahl V, Vasudevan K. Comparison of efficacy of cannabinoids versus commercial oral care products in reducing bacterial content from dental plaque: A preliminary observation. *Cureus*. 2020;12(1).
36. Klein TW. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(5):400-11.
37. Graves DT, Oates T, Garlet GP. Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions. *J Oral Microbiol*. 2011;3(1):5304.
38. Nakajima Y, Furuichi Y, Biswas KK, Hashiguchi T, Kawahara K-i, Yamaji K, et al. Endocannabinoid, anandamide in gingival tissue regulates the periodontal inflammation through NF- $\kappa$ B pathway inhibition. *FEBS Lett*. 2006;580(2): 613-9.
39. Nakajima Y, Furuichi Y, Biswas KK, Hashiguchi T, Kawahara K-i, Yamaji K, et al. Endocannabinoid, anandamide in gingival tissue regulates the periodontal inflammation through NF- $\kappa$ B pathway inhibition. *FEBS letters*. 2006;580(2): 613-9.
40. Ossola CA, Surkin PN, Mohn CE, Elverdin JC, Fernández-Solari J. Anti-inflammatory and osteoprotective effects of cannabinoid-2 receptor agonist HU-308 in a rat model of lipopolysaccharide-induced periodontitis. *J Periodontol*. 2016;87(6):725-34.
41. Qian H, Yi J, Zhou J, Zhao Y, Li Y, Jin Z, et al. Activation of cannabinoid receptor CB2 regulates LPS-induced pro-inflammatory cytokine production and osteoclastogenic gene expression in human periodontal ligament cells. *Open J Stomatol*. 2013;3(1):44-51.

42. Kozono S, Matsuyama T, Biwasa KK, Kawahara K-i, Nakajima Y, Yoshimoto T, et al. Involvement of the endocannabinoid system in periodontal healing. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 394(4):928-33.
43. Rawal S, Dabbous MK, Tipton D. Effect of cannabidiol on human gingival fibroblast extracellular matrix metabolism: MMP production and activity, and production of fibronectin and transforming growth factor  $\beta$ . *J Periodontal Res*. 2012;47(3):320-9.
44. Napimoga MH, Benatti BB, Lima FO, Alves PM, Campos AC, Pena-dos-Santos DR, et al. Cannabidiol decreases bone resorption by inhibiting RANK/RANKL expression and pro-inflammatory cytokines during experimental periodontitis in rats. *Int Immunopharmacol*. 2009;9(2):216-22.
45. Özdemir B, Shi B, Bantleon HP, Moritz A, Rausch-Fan X, Andrukhov O. Endocannabinoids and inflammatory response in periodontal ligament cells. *PloS one*. 2014;9(9):e107407.
46. Miyashita K, Oyama T, Sakuta T, Tokuda M, Torii M. Anandamide induces matrix metalloproteinase-2 production through cannabinoid-1 receptor and transient receptor potential vanilloid-1 in human dental pulp cells in culture. *J Endod*. 2012;38(6):786-90.
47. Paula-Silva FWG, Da Silva LAB, Kapila YL. Matrix metalloproteinase expression in teeth with apical periodontitis is differentially modulated by the modality of root canal treatment. *J Endod*. 2010;36(2):231-7.
48. Nikolaeva EP, Cox TC, Flake NM. Osseous characteristics of mice lacking cannabinoid receptor 2 after pulp exposure. *J Endod*. 2015; 41(6):853-7.
49. Palazzo E, Luongo L, Novellis Vd, Rossi F, Maione S. The role of cannabinoid receptors in the descending modulation of pain. *Pharmaceuticals*. 2010;3(8):2661-73.
50. Rea K, Roche M, Finn DP. Supraspinal modulation of pain by cannabinoids: the role of GABA and glutamate. *Br J Pharmacol*. 2007;152(5):633-48.
51. Milligan AL, Szabo-Pardi TA, Burton MD. Cannabinoid receptor type 1 and its role as an analgesic: an opioid alternative?. *J Dual Diagn*. 2020;16(1):106-19.
52. Hossain MZ, Ando H, Unno S, Kitagawa J. Targeting peripherally restricted cannabinoid receptor 1, cannabinoid receptor 2, and endocannabinoid-degrading enzymes for the treatment of neuropathic pain including neuropathic orofacial pain. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1423.
53. Grossman S, Tan H, Gadiwalla Y. Cannabis & Orofacial Pain: A Systematic Review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2021.
54. McDonough P, McKenna JP, McCreary C, Downer EJ. Neuropathic orofacial pain: cannabinoids as a therapeutic avenue. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014;55:72-8.
55. Mitirattanakul S, Poomsawat S, Fuangtharnthip P. Cannabinoid receptor 1 (CB1R) expression in rat dental pulp. *Oral Sci Int*. 2012;9(1):17-20.
56. Beneng K, Renton T, Yilmaz Z, Yiangou Y, Anand P. Cannabinoid receptor CB1-immunoreactive nerve fibres in painful and non-painful human tooth pulp. *J Clin Neurosci*. 2010;17(11):1476-9.
57. Flake NM, Zweifel LS. Behavioral effects of pulp exposure in mice lacking cannabinoid receptor 2. *J Endod*. 2012;38(1):86-90.

58. Guzman M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(10):745-55.
59. Abrams DI, Guzman M. Cannabis in cancer care. *Clin Pharm Therap*. 2015;97(6):575-86.
60. Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(6):436-44.
61. Tangjaturonrasme N, Vatanasapt P, Bychkov A. Epidemiology of head and neck cancer in Thailand. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018;14(1):16-22.
62. Saghafi N, Lam DK, Schmidt BL. Cannabinoids attenuate cancer pain and proliferation in a mouse model. *Neurosci Lett*. 2011;488(3):247-51.
63. Whyte DA, Al-Hammadi S, Balhaj G, Brown OM, Penefsky HS, Souid A-K. Cannabinoids inhibit cellular respiration of human oral cancer cells. *Pharmacology*. 2010;85(6):328-35.
64. Que K, He D, Jin Y, Wu L, Wang F, Zhao Z, et al. Expression of cannabinoid type 1 receptors in human odontoblast cells. *J Endod*. 2017;43(2):283-8.
65. Tsumura M, Sobhan U, Muramatsu T, Sato M, Ichikawa H, Sahara Y, et al. TRPV1-mediated calcium signal couples with cannabinoid receptors and sodium-calcium exchangers in rat odontoblasts. *Cell Calcium*. 2012;52(2):124-36.
66. Qi X, Liu C, Li G, Luan H, Li S, Yang D, et al. Investigation of in vitro odonto/osteogenic capacity of cannabidiol on human dental pulp cell. *J Dent*. 2021;109:103673.
67. Petrescu NB, Jurj A, Sorițău O, Lucaciu OP, Dirzu N, Raduly L, et al. Cannabidiol and vitamin D3 impact on osteogenic differentiation of human dental mesenchymal stem cells. *Medicina*. 2020;56(11):607.
68. Qi X, Liu C, Li G, Al-Alfe D, Paurazas S, Askar M, et al. Evaluation of cannabinoids on the odonto/osteogenesis in human dental pulp cells in vitro. *J Endod*. 2021;47(3):444-50.
69. Liu C, Qi X, Alhabeil J, Lu H, Zhou Z. Activation of cannabinoid receptors promote periodontal cell adhesion and migration. *J Clin Periodontol*. 2019;46(12):1264-72.
70. Torrungruang K, Vichienroj P, S C. Antibacterial activity of mangosteen pericarp extract against cariogenic *Streptococcus mutans*. *CU Dent J*. 2007;30:1-10.
71. Phankongsap A, Chailertvanitkul P, Juntavee A, Peerapattana J, S P. Effectiveness of Root Canal Irrigants from Mangosteen Pericarp Extracts with Papain and Propolis with Papain on Mixture of *Streptococcus Gordonii* and *Enterococcus Faecalis*. *J Dent Assoc Thai*. 2014;64(4):234-42.
72. Pengchum S, Chailertvanitkul P, Laopaiboon M, Abbott P, S K. Thai Propolis Extract as a Root Canal Medication against *Enterococcus faecalis* Infection. *Khon Kaen Dent J*. 2018;21(1):30-8.