

THE ACUTE TOXICITY OF THE MOUTHWASH CONTAINING CHLORHEXIDINE AND CHLORINE DIOXIDE IN MICE

Tran Thi Phuong Thao¹, Le Nguyen Lam², Pham Anh Vu Thuy^{3*}

¹Hong Bang International University – 215 Dien Bien Phu, Ward 15, Binh Thanh Dist, Ho Chi Minh City, Vietnam

²Can Tho University of Medicine and Pharmacy - 179 Nguyen Van Cu, An Khanh Ward, Ninh Kieu Dist, Can Tho City, Vietnam

³University of Health Sciences, Vietnam National University at Ho Chi Minh City - Hai Thuong Lan Ong Street, Ho Chi Minh City National University Urban Area, Dong Hoa Ward, Di An City, Binh Duong Province, Vietnam

Received: 30/10/2024

Revised: 18/11/2024; Accepted: 27/11/2024

ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the acute of the mouthwash containing chlorhexidine and chlorine dioxide in mice.

Subject and method: Healthy Swiss albino white mice were randomized into test and physiological groups (n=10). The test solution (0,1% CHX, 0,5% ClO₂) was orally administered to the test groups and the distilled water was given to the normal group. The mortality, changes in body weight, and clinical signs were monitored 14 days after treatment with the tested mouthwash.

Results: Any mortalities or changes in body weight in mice were found. Within 30 minutes after being given the test material, 30% of mice displayed watery, red eyes and difficulties fully opening them but returned to normal afterward.

Conclusion: The combination of ,1% CHX, 0,5% ClO₂ does not cause any mortality in mice after a single dose for 14 days.

Keywords: Chlorhexidine, chlorine dioxide, mice, mouthwash, single oral dose toxicity.

*Corresponding author

Email: pavthuy@uhsvnu.edu.vn **Phone:** (+84) 916810874 **Https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD12.1847**

ĐỘC TÍNH CẤP CỦA NƯỚC SÚC MIỆNG CHỨA CHLORHEXIDINE VÀ CHLORINE DIOXIDE LÊN CHUỘT

Trần Thị Phương Thảo¹, Lê Nguyên Lâm², Phạm Anh Vũ Thụy^{3*}

¹Trường Đại học Quốc Tế Hồng Bàng – 215 Điện Biên Phủ, P. 15, Q. Bình Thạnh, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ - Số 179 Nguyễn Văn Cừ, P. An Khánh, Q. Ninh Kiều, Tp. Cần Thơ, Việt Nam

³Trường Đại học Khoa học Sức khỏe, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh - Đường Hải Thượng Lãn Ông, Khu đô thị Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, P. Đông Hòa, Tp. Dĩ An, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Ngày nhận bài: 30/10/2024

Chỉnh sửa ngày: 18/11/2024; Ngày duyệt đăng: 27/11/2024

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát độc tính cấp của dung dịch nước súc miệng chứa chlorhexidine và chlorine dioxide lên chuột.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Chuột nhắt trắng Swiss albino khỏe mạnh, cả 2 giống được chia ngẫu nhiên thành nhóm thử (n=10) được cho uống dung dịch nước súc miệng chứa chlorhexidine 0,1% và chlorine dioxide 0,5%; và nhóm sinh lý (n=10) được cho uống nước cất. Theo dõi sự thay đổi hành vi, thể trạng chuột và ghi nhận tỷ lệ chuột chết trong 72 giờ đầu và tiếp tục theo dõi đến 14 ngày.

Kết quả: Không có chuột chết trong vòng 14 ngày khảo sát. Trong 30 phút đầu sau khi uống, chuột giảm hoạt động, 30% chuột có tình trạng chảy nước mắt, đỏ mắt.

Kết luận: Dung dịch phối trộn chlorhexidine 0,1% và chlorine dioxide 0,5% không làm chuột tử vong trong vòng 14 ngày khảo sát.

Từ khóa: Chlorhexidine, chlorine dioxide, chuột nhắt, độc tính cấp, nước súc miệng.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hôi miệng, với thuật ngữ tiếng Anh là halitosis, ảnh hưởng đến một phần đáng kể dân số toàn cầu. Các nguyên nhân gây hôi miệng đa dạng, bao gồm từ vệ sinh răng miệng kém đến các tình trạng toàn thân tiềm ẩn. Hôi miệng có nguyên nhân trong miệng thường do vi khuẩn phân hủy các mảnh vụn thức ăn, protein nước bọt và các thành phần của tế bào biểu mô để tạo ra các hợp chất lưu huỳnh dễ bay hơi. Mục tiêu điều trị hôi miệng là giảm lượng vi khuẩn và ngăn ngừa sự hình thành mảng bám lưỡi bằng các phương pháp vệ sinh răng miệng tốt, làm sạch lưỡi thường xuyên và sử dụng bổ sung các hoạt chất hoá học có tác dụng kháng khuẩn, khử mùi [1].

Trong số các lựa chọn điều trị hoá học có sẵn, nước súc miệng có thành phần chlorhexidine từ lâu đã được coi là 'tiêu chuẩn vàng' trong việc chống lại hôi miệng. Chlorhexidine (CHX) là một loại nước súc miệng hiệu quả cao để kiểm soát mảng bám và viêm nướu, hoạt động như một bisbiguanide cation ức chế vi sinh vật Gram dương và Gram âm, nấm và một số vi rút. CHX có tính thấm và hấp phụ cao trên bề mặt răng và các mô

mềm trong miệng, khiến hoạt chất này thích hợp để súc miệng, bơm rửa, phẫu thuật nha chu hoặc hỗ trợ trong giai đoạn lành thương sau phẫu thuật. Tuy nhiên, sử dụng nước súc miệng chứa chlorhexidine kéo dài có thể dẫn đến các tác dụng phụ không mong muốn, như đổi màu răng và thay đổi vị giác. Ngoài ra, hiệu quả kháng khuẩn của chlorhexidine phụ thuộc vào nồng độ, nghĩa là nồng độ càng cao thì hiệu quả càng đáng kể. Bên cạnh đó, các nghiên cứu đã chỉ ra rằng chlorhexidine có thể gây độc ở một số nồng độ [2]. Các nghiên cứu hiện nay vẫn đang được tiến hành để tìm kiếm các tác nhân hóa học khác có ít tác dụng phụ trong khi vẫn duy trì kết quả lâm sàng tối ưu. Trong số đó, việc sử dụng nhiều hoạt chất để nâng cao hiệu quả và giảm tác dụng phụ trong điều trị hôi miệng như kết hợp chlorhexidine với các hoạt chất khác, chẳng hạn như hydro peroxide, muối kim loại hoặc cetylpyridinium chloride, v.v., được mong đợi đem lại kết quả tốt hơn so với chỉ sử dụng một chất duy nhất [1].

Chlorine dioxide (ClO₂) là một chất kháng khuẩn mới được sử dụng trong việc làm sạch nước, và gần đây

*Tác giả liên hệ

Email: pavthuy@uhsvnu.edu.vn Điện thoại: (+84) 916810874 <https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD12.1847>

được sử dụng để khử trùng dụng cụ phẫu thuật và kiểm soát nhiễm trùng tại các phòng khám nha khoa. Tác dụng kháng khuẩn của nó đã được chứng minh *in vitro* và *in vivo*. Ngoài ra, chlorine dioxide là một tác nhân oxy hóa chọn lọc giúp ngăn chặn hiệu quả sự phát triển của vi khuẩn có mùi hôi trong khoang miệng. Ảnh hưởng nhẹ của nó đối với các tế bào nhân chuẩn và độc tính chỉ được quan sát thấy ở nồng độ cao đối với nguyên bào sợi nướu của con người làm cho ClO₂ trở thành một chất kháng khuẩn mới được lựa chọn sử dụng trong điều trị nha khoa [3].

Sự kết hợp của CHX và ClO₂ có thể cung cấp một giải pháp đầy hứa hẹn, vì ClO₂ có thể làm giảm nồng độ cần thiết của CHX trong khi vẫn duy trì hiệu quả kháng khuẩn tổng thể. Theo Anna H (2019), sự thiếu tương tác giữa ClO₂ và CHX và không tạo thành bất kỳ kết tủa nào xác nhận tính an toàn của nó [4].

Với mục tiêu thử nghiệm tính an toàn của nước súc miệng kết hợp hai chất kháng khuẩn CHX và ClO₂ chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu đánh giá độc tính cấp ở chuột. Sau khi được cho uống nước súc miệng, tỷ lệ tử vong, thay đổi trọng lượng cơ thể, triệu chứng lâm sàng và quan sát tổng thể chuột thí nghiệm được theo dõi trong vòng 14 ngày.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu thử nghiệm *in vivo*

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Trung tâm Khoa học Công nghệ Dược Sài Gòn, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, thời gian 7/2024 tới 9/2024

2.3. Đối tượng nghiên cứu: Nước súc miệng phối trộn chlorhexidine và chlorine dioxide

2.4. Nội dung nghiên cứu

Chuẩn bị nước súc miệng thử nghiệm: Chlorhexidine 20% (Bajaj Healthcare, Ấn Độ) và clo dioxide 5% (Shinwang, Hàn Quốc) ở dạng lỏng, được bảo quản trong chai nhựa trắng và ở nhiệt độ phòng. Cả hai hóa chất đều vô trùng, được lọc và pha loãng theo nồng độ nghiên cứu. Dung dịch kết hợp CHX-ClO₂ được trộn ngay trước khi thử nghiệm với nồng độ CHX 0,5% và ClO₂ 2,5%.

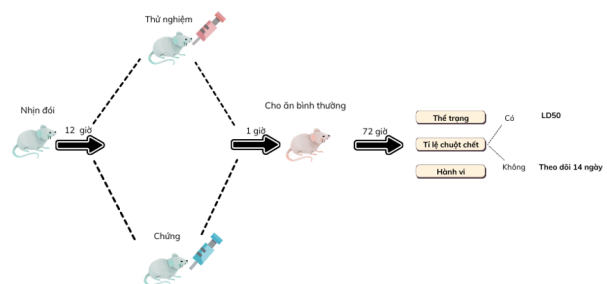
Thử nghiệm độc tính cấp tính trên chuột: Chuột nhắt trắng Swiss albino khỏe mạnh ba tuần tuổi, cả hai giống, nặng khoảng 23-26 g do Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh cung cấp, được nuôi ổn định theo nhóm 6-10 con trong một lồng có kích thước dài 35 cm, rộng 25 cm và cao 15 cm. Đáy lồng được lót trấu để hút ẩm, khử mùi hôi thối và bảo đảm vệ sinh môi trường xung quanh khu vực nuôi. Chuột được cung cấp các viên thức ăn tiêu chuẩn và tự do uống nước hàng ngày. Tất cả chuột được nuôi giữ trong ít nhất ba ngày trước khi tiến hành thử nghiệm để ổn định và thích nghi với điều kiện

môi trường xung quanh. Bỏ đói chuột qua đêm (ít nhất 12 giờ) vào ngày trước khi thực hiện xét nghiệm đánh giá độc tính cấp.

Chuột thí nghiệm được chia ngẫu nhiên thành hai lô: Nhóm thử nghiệm (n = 10) được cho uống dung dịch CHX-ClO₂, 10 ml / kg trọng lượng cơ thể chuột; Nhóm sinh lý (n = 10) được cho uống nước cất, 10 ml / kg trọng lượng cơ thể chuột, với kim định lượng thẳng 20-25 gauge chiều dài 1,5 inch trong 1 giờ, những con chuột được cho ăn bình thường.

2.5 Thu thập số liệu và phương pháp đánh giá

Phẫu thuật số lượng chuột chết trong thời gian này để quan sát và tiến hành xét nghiệm để xác định liều gây tử vong ở 50% động vật thử nghiệm (LD50). Nếu chuột còn sống sau 72 giờ, tiếp tục theo dõi chúng trong 14 ngày để quan sát tỷ lệ tử vong, sự thay đổi trọng lượng cơ thể và các triệu chứng lâm sàng (Hình 1).



Hình 1. Sơ đồ tóm tắt thí nghiệm độc tính cấp trên chuột

Các dấu hiệu lâm sàng được theo dõi bằng cách ghi nhận những thay đổi bất thường hai lần mỗi ngày trước và sau khi điều trị. Trọng lượng cơ thể được ghi nhận vào ngày 0 trước khi điều trị và vào các ngày 1, 3, 7, 11 và 14 sau khi dùng thuốc. Nghiên cứu độc tính cấp của thuốc thử trên chuột nhắt trắng bằng đường uống trong thí nghiệm này dựa theo phương pháp Litchfield-Wilcoxon, hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới và thông tư hướng dẫn về thử thuốc trên lâm sàng của Bộ Y tế [5].

2.6. Xử lý và phân tích số liệu: Các kết quả về trọng lượng chuột ở hai nhóm được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn.

2.7. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu này đã được thông qua bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh, Đại học Y Dược Cần Thơ, Việt Nam (số 22.001. NCS / PCT-HĐĐĐ).

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong vòng 30 phút sau khi được cho uống dung dịch CHX – ClO₂, chuột nhóm thử ít di chuyển, có biểu hiện khó chịu, 30% chuột (1 chuột cái, 2 chuột đực) bị chảy nước mắt, đỏ mắt, không mở mắt to được (Hình 2). Sau đó, chuột ăn uống, vận động lại bình thường, chuột tiêu tiểu bình thường, nước tiểu không đổi màu và không có hiện tượng tiêu chảy.



Hình 2. Chuột có dấu hiệu đỏ mắt và chảy nước mắt sau khi uống dung dịch thử nghiệm.

Trong vòng 3 ngày theo dõi, không có chuột nào thuộc nhóm thử tử vong. Trong khi đó, chuột nhóm sinh lý vẫn khỏe mạnh, vận động linh hoạt trong suốt 3 ngày theo dõi.

Bảng 1. Trọng lượng trung bình của 2 nhóm chuột thử nghiệm

Nhóm chuột	Ngày 1	Ngày 3	Ngày 7	Ngày 11	Ngày 14
Nhóm thử	23,5±0,5	24,9±0,4	25,7±0,5	28,1±0,8	29,1±0,9
Nhóm sinh lý	23,8±0,4	25,9±0,3	27,4±0,5	28,3±0,5	28,6±0,4

Bảng 1 cho thấy khi tiếp tục theo dõi cả 2 nhóm chuột trong 14 ngày cho thấy tất cả chuột thử nghiệm khỏe mạnh, tăng cân đều trong suốt quá trình thử nghiệm và không có sự khác biệt về trọng lượng trung bình giữa hai nhóm.

4. BÀN LUẬN

Mặc dù là chất kháng khuẩn tiêu chuẩn vàng được sử dụng rộng rãi trong nha khoa, CHX vẫn là một thành phần độc hại hoạt động đối với các tế bào của cơ thể. Trên thị trường, CHX thường được sử dụng ở nồng độ 0,06%, 0,12%, 0,2% và 2% trong nước súc miệng, kem đánh răng, gel điều trị và chất kích thích nội nha. Trong khi đó, nồng độ CHX 4% được áp dụng trong nước rửa tay để phẫu thuật nha khoa. Tác dụng phụ của CHX khi sử dụng lâu dài, chẳng hạn như gây ra vết bẩn màu vàng nâu trên răng, chân giả và mô mềm, thay đổi vị giác, khô miệng và kích ứng mô, đã được báo cáo trong các tài liệu y khoa. Do đó, nhiều nghiên cứu đã cố gắng tìm ra phương pháp đảm bảo đặc tính kháng khuẩn của CHX đồng thời giảm thiểu độc tính và tác dụng phụ [2].

Sự kết hợp của các chất khác với CHX đã được đề xuất và áp dụng lâm sàng, chẳng hạn như cetylpyridium chloride, hydrogen peroxide, muối kim loại v.v... Các

công thức nước súc miệng CHX nồng độ thấp hơn có thể ức chế mảng bám và giảm tác dụng phụ khó chịu [1]. ClO₂ có tác động oxy hóa và đã được chứng minh là trung hòa các hợp chất lưu huỳnh dễ bay hơi gây hôi miệng. Nó cũng cho thấy sự an toàn để sử dụng lâu dài. Các đặc tính kháng khuẩn của ClO₂ tinh khiết và ứng dụng của nó có thể là một sự thay thế hấp dẫn cho độc tính có trong CHX. Chúng thường được sử dụng trong nước súc miệng với nồng độ từ 0,03% đến 0,1% [3]. Tuy nhiên, vẫn chưa có nghiên cứu nào về việc kết hợp nước súc miệng CHX và ClO₂ trong điều trị nha khoa nói chung.

Trong nghiên cứu hiện tại, chúng tôi đã điều tra độc tính cấp tính của một liều uống duy nhất với nước súc miệng có chứa CHX 0,1% và ClO₂ 0,5% đối với chuột cái và chuột đực như một phần của thử nghiệm an toàn. Kết quả cho thấy không có triệu chứng độc tính cấp tính ở nồng độ CHX là 0,1% và ClO₂ ở mức 0,5%.

Trọng lượng cơ thể được phát hiện trong nghiên cứu này tương đồng với phạm vi tăng trọng lượng cơ thể của chuột bình thường cùng tuổi trong tất cả các nhóm được thử nghiệm ở các nghiên cứu khác [6]. Điều này có nghĩa là nước súc miệng được thử nghiệm không gây ra bất kỳ thay đổi có hại nào về trọng lượng cơ thể. Chúng tôi không có bất kỳ trường hợp tử vong nào và ít dấu hiệu lâm sàng trong 14 ngày theo dõi, tương đồng với các nghiên cứu về độc tính khác của riêng chlorhexidine hoặc chlorine dioxide.

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng chlorhexidine có tác dụng gây độc ở nhiều nồng độ, với một số nghiên cứu cho thấy hoạt chất này không có tác dụng có hại. Trong nghiên cứu của Butler (1980), LD₅₀ của chlorhexidine digluconate trên chuột nhắt vào cuối thời gian quan sát 14 ngày là 2,5 g / kg (đường uống), 0,02 g / kg (tiêm tĩnh mạch) và 0,63 g / kg (tiêm dưới da). Đối với chuột cống, LD₅₀ sau 14 ngày là >3,0 g / kg (uống), 0,02 g / kg (tiêm tĩnh mạch), và >1,0 g/kg (tiêm dưới da) [7]. Trong một nghiên cứu độc tính mạn khác, bốn nhóm chuột cống thử nghiệm được cho uống nước có chứa nồng độ chlorhexidine digluconate khác nhau và 0,125 mg / kg p-chloroaniline trong 24 tháng. Đánh giá huyết học và hóa học cho thấy không có thay đổi về sự giảm tỷ lệ trọng lượng cơ quan/trọng lượng cơ thể, hoặc bất thường nào. Sự bất thường đáng kể duy nhất là xuất hiện các tế bào không lồ trong các hạch bạch huyết mạc treo, không có bằng chứng về tân sinh hoặc các tác dụng độc hại khác [8].

Liên quan đến độc tính của chlorine dioxide, nghiên cứu trên chuột nhắt, chuột cống và gà đã chỉ ra rằng việc tiếp xúc với chlorite, ClO₂, ClO₂⁻ và ClO₃⁻ trong nước uống có thể dẫn đến giảm số lượng hồng cầu, nồng độ hemoglobin và dung tích hồng cầu. Những tác động này thường được đảo ngược sau 90 ngày tiếp xúc mặc dù tiếp tục điều trị bằng sodium chloride [9]. Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng các dấu hiệu thiếu máu biến mất trong thời gian phơi nhiễm ngắn hơn với ClO₂ và ClO₂, nhưng sự phá hủy hồng cầu tăng lên được quan sát thấy

ở nồng độ 100 mg / l. Sự thay đổi hình thái hồng cầu, từ mảnh răng cưa đến hồng cầu gai, cũng được quan sát thấy. Hồng cầu hình bia (codocytes) cũng được quan sát thấy ở chuột điều trị với ClO₃⁻. Ở gà, sự bất thường đặc trưng là hồng cầu hình giọt nước (dacrocyte), điều này thể hiện chủ yếu với các phương pháp điều trị ClO₂ nồng độ 100 và 1000 mg / l. Các nghiên cứu ban đầu chỉ ra rằng ClO₂, ClO₂⁻ và ClO₃⁻ làm giảm độ thấm thấu của hồng cầu được phân lập từ động vật được điều trị. Tuy nhiên, các thí nghiệm sau đó chỉ ra rằng hiệu ứng này chủ yếu là do quá trình oxy hóa các nhóm thiol, dẫn đến kết tủa hemoglobin và mang lại kết quả tan máu thấp không chính xác [9]. Một nghiên cứu của Uneno (2000) chỉ ra rằng ClO₂ gây độc máu ở chuột bằng cách tạo ra các loại oxy phản ứng và làm suy yếu hệ thống bảo vệ chống lại stress oxy hóa trong hồng cầu. Mặc dù tiếp xúc lâu dài có thể gây ra tình trạng thứ hai, con người dường như có khả năng chống tình trạng nhiễm độc huyết này cao hơn [10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ ClO₂ lên tới 5000 mg / l, nhưng không có chuột chết sau 14 ngày. Chuột chỉ có một số khó chịu, như mắt đỏ và chảy nước mắt trong vòng 30 phút sau khi uống nước súc miệng có chứa CHX và ClO₂. Nồng độ nước súc miệng được cho là an toàn với các tế bào người hiện tại đang là CHX 0,01%-0,05% [2] và ClO₂ 0,03-0,1% [3], thấp hơn khoảng 50 lần so với hỗn hợp sử dụng trên chuột trong nghiên cứu này, điều này hứa hẹn hỗn hợp an toàn hơn khi sử dụng. Hạn chế của nghiên cứu này là chỉ thử nghiệm một nồng độ phối trộn của CHX và ClO₂, các nồng độ khác của hỗn hợp này cần được nghiên cứu sâu hơn trong các nghiên cứu tiếp theo.

5. KẾT LUẬN

Nước súc miệng phối trộn chlorhexidine 0,5% và chlorine dioxide 2,5% không gây chết chuột trong vòng 14 ngày theo dõi. Chưa xác định được LD50 trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon. Cần nhiều nghiên cứu hơn về độc tính của nước súc miệng này để có thể sử dụng rộng rãi trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] C. Izidoro, J. Botelho, V. Machado, A.M. Reis, L. Proença, R.C. Alves, J.J. Mendes, Revisiting standard and novel therapeutic approaches in halitosis: a review, *Int. J. Environ. Res. Public Health.*, 2022, 19, 11303.
- [2] Z.L. Brookes, R. Bescos, L.A. Belfield, K. Ali, A. Roberts, Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: A narrative review, *J Dent*, 2020, 103, 103497.
- [3] E. Szalai, P. Tajti, B. Szabó, P. Hegyi, L.M. Czumbel, S. Shojazadeh, G. Varga, O. Németh, B. Kerémi, Daily use of chlorine dioxide effectively treats halitosis: A meta-analysis of randomized controlled trials, *PLOS*, 2023, 18, e0280377-e0280377.
- [4] H. Anna, P. Barnabás, L. Zsolt, Z. Romána, Tracking of the degradation process of chlorhexidine digluconate and ethylenediaminetetraacetic acid in the presence of hyper-pure chlorine dioxide in endodontic disinfection, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2019, 164, 360-364.
- [5] Bộ Y tế - Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27/10/2015 về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu”.
- [6] W.H. Lee, C.O. Gam, S.K. Ku, S.H. Choi, Single oral dose toxicity test of platycodin d, a saponin from platycodin radix in mice, *Toxicol. Res.*, 2011, 27, 217-224.
- [7] W.H. Butler, T.I. Iswaran, Chlorhexidine safety evaluation, *Int. Congr. Symp. Ser. R. SOC. Med.*, 1980, 23, 45-48.
- [8] D.E. Case, Safety of Hibitane. I. Laboratory experiments. *J. Clin. Periodontol.*, 1977, 4, 66-72.
- [9] W.P. Heffernan, C. Guion, R.J. Bull, Oxidative damage to the erythrocyte induced by sodium chlorite, in vivo. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2 (1979) 1501-1510.
- [10] H. Ueno, Y. Sayato, K. Nakamuro, Hematological effects of chlorine dioxide on in vitro exposure in mouse, rat and human blood and on subchronic exposure in mice, *J. Health Sci.* 46 (2000) 110-116, <https://doi.org/10.1248/jhs.46.110>.