

ÖZET**KSEROSTOMİ VEYA KURU AĞIZ TEDAVİSİNE YÖNELİK BİLEŞİM**

Mevcut buluş, etkilenen kişilerin hayat kalitesini arttırılmanın yanısıra uyarılmamış tükürük akışını arttırılmasında, kserostomi ile ilişkili ağrı dahil kserostomi semptomları hafifletilmesinde oldukça iyi sonuçlar ile kserostomi ve bunun ile ilişkili rahatsızlıkların tedavi edilmesine yönelik zeytinyağı, trimetilglisin ve ksilitol içeren bir bileşim sağlar. Buluş bileşiminin ayrıca asit koşullarında demineralizasyona karşı dentini koruduğu kanıtlanmıştır.

İSTEMLER

1. Kserostominin tedavi edilmesine yönelik bir bileşim olup, özelliği bunun zeytinyağı, trimetilglisin ve ksilitol içermesi **ile karakterize edilmesidir**, burada
5 söz konusu bileşim ağırlıkça %0.1-4 zeytinyağı içerir.
2. İstem 1'e göre bir bileşim olup, özelliği bunun ağırlıkça %0.2-3 zeytinyağı içermesi **ile karakterize edilmesidir**.
- 10 3. İstem 2'ye göre bir bileşim olup, özelliği bunun ağırlıkça %2 zeytinyağı içermesi **ile karakterize edilmesidir**.
4. İstem 1'e göre bir bileşim olup, özelliği bunun ağırlıkça %0.1-6 trimetilglisin içermesi **ile karakterize edilmesidir**.
- 15 5. İstem 4'e göre bir bileşim olup, özelliği bunun ağırlıkça %4 trimetilglisin içermesi **ile karakterize edilmesidir**.
6. İstem 1'e göre bir bileşim olup, özelliği bunun ağırlıkça %1-50 ksilitol içermesi **ile karakterize edilmesidir**.
- 20 7. İstem 6'ya göre bir bileşim olup, özelliği bunun ağırlıkça %5-30 ksilitol içermesi **ile karakterize edilmesidir**.
- 25 8. İstem 7'ye göre bir bileşim olup, özelliği bunun ağırlıkça %10 ksilitol içermesi **ile karakterize edilmesidir**.
9. İstem 1'e göre bir bileşim olup, özelliği bunun ağırlıkça %2 zeytinyağı, ağırlıkça %4 trimetilglisin ve ağırlıkça %10 ksilitol içermesi **ile karakterize edilmesidir**.
- 30 10. İstem 1'e göre bir bileşim olup, özelliği bunun ağırlıkça %2 zeytinyağı, ağırlıkça %4 trimetilglisin ve ağırlıkça %10 ksilitol içermesi **ile karakterize edilmesidir**.
- 35 11. İstem 1'e göre bir bileşim olup, özelliği bunun yeniden mineralleştirici ajanlar, viskozite-kontrol ajanları, nemlendirme ajanları, koruyucular, renklendiriciler,

tampon ajanları, tatlandırıcılar, proteolitik enzimler, emülgatörler, aşındırıcılar, temel yağlar, kabuk bağlama ajanları, aromalar, antioksidanlar, bitki ve hayvan jelatinleri, ekspiyanlar ve bunların bir karışımından oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla bileşen içermesi **ile karakterize edilmesidir**.

5

12. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşim olup, özelliği bunun bir diş macunu, ağız suyu, tükürük süstitüesi, sprey, jel, sakız, emilebilir kapsüller, emilebilir pastiller, damak plakaları, tabletler, şekerler, emprenye ağız bakım süngerleri, emprenye oral gazlı bezler, donmuş solüsyonun emilebilir tek-dozlu sunum şekilleri olarak formüle edilmesi **ile karakterize edilmesidir**.

10

13. Kserostomi tedavisinde kullanıma yönelik istemler 1-12'den herhangi birine göre bir bileşimdir.

15

TARİFNAME

KSEROSTOMİ VEYA KURU AĞIZ TEDAVİSİNE YÖNELİK BİLEŞİM

BULUŞ SAHASI

5

Buluş, ağız boşluğu rahatsızlıklarının tedavi alanına refere eder. Spesifik olarak buluş, kserostomi ve ilişkili sorunların tedavi edilmesine yönelik bir bileşime refere eder.

BULUŞUN ALTYAPISI

10

Tükürük orofaringeal, sindirim ve genel sağlığa yönelik fonksiyonu gerekli olan bir doğal sıvıdır. Tükürük fonksiyonu görünüşe göre basittir; ancak, bunun bileşiminin karmaşıklığı çok sayıdaki özelliğini yansıtır. Tükürük miktarı veya niteliğinin azalması durumunda, kserostomi veya "kuru ağız" veya "ağız yanması" olarak adlandırılan birçok sorun meydana gelir.

15

WDF (Dünya Diş Hekimliği Federasyonu) bunu yüksek görülme sıklığı nedeniyle "modern insan hastalığı" olarak tanımlar. Saptandığı yüzdeler 20 yaş civarındaki kişilerde %20 ve 60 yaşındaki kişilerde %40 aralığındadır, daha yaşlı gruplarda daha yüksektir.

20

Kserostomi veya kuru ağız, cinsiyet, ırk, yaş veya diğer koşullardan bağımsız olarak herhangi birini etkileyebilen evrensel bir sorundur. Ancak, vajina ve gözler gibi diğer mukozada meydana gelen kuruluk ile aynı şekilde başlıca perimenopazda östrojen hormonlarının azalması nedeniyle kadınlarda erkeklerden daha yaygındır. Her dört yetişkinden biri kuru ağızdan muzdariptir. Ayrıca, birçok sistemik ve psikiyatrik hastalık ile ilişkilidir ve daha önemlisi, daha yaygın hale gelen, hatta epidemik karakteristiklere ulaşan bu ve diğer hastalıkların birçok tedavisine ikincil bir etki olarak meydana gelmesidir. Bunların arasında, örneğin diyabet, kanser, anksiyete, depresyon, alerji, otoimmün hastalıklar, stres veya alkolizm vardır.

25

30

Öncekiler göz önüne alındığında, kserostomi veya "kuru ağız sendromu" günümüzde oldukça belirgindir. Ayrıca, birçok durumda sessiz olabilen ve oldukça ileri derecede olana kadar semptomlar göstermeyebilen bir sendromdur. Kserostomi hastalarının %50'si herhangi bir semptom göstermez ve bilimsel olarak daha belirgin olanı, tükürük

35

akışının en fazla %50'si ağızda kuruluk algılanmadan veya kserostomi belirtiler veya semptomlar ile kendini göstermeden önce kaybolabilir.

5 Kserostomi veya kuru ağız sendromu dişlenmeye (dişleri olan hastalar) sahip kişiler ve dişleri olmayan hastaların her ikisini etkiler. Birinci grupta söz konusu kserostominin sonuçları, ağızdaki sert dokuların (dişler) kısa süreli yapısal bozulmasına yol açarak, tükürük akışındaki eksiklik nedeniyle tükürüğün doğal tamponlama kapasitesinin bir değişikliğinin sendrom yenilemesinden birkaç ay sonra meydana gelmesi nedeniyle oldukça belirgindir.

10

Kserostomiye sahip dişleri olan hastalarda, normal fizyolojik koşullar altında bir savunma, bariyer ve takviye olarak işlev gösteren tükürük, günlük aşındırmalar (kariyojenik bakteriler, asitler, pH'taki düşmeler, dental bruksizm veya diş sıkma) tarafından neden olunan diş minesini ve dentin demineralizasyonunu yavaşlatmak üzere daha fazla etkili veya yeterli değildir. Dolayısıyla, örneğin, hızla gelişen diş çürükleri ve atipik diş çürükleri örneğin boyun çürükleri oral pH'taki postprandial (yemek sonrası) azalmanın bir sonucu olarak meydana gelir, bu birkaç ay içinde dişi tamamen tahrip eder. Ayrıca, bir dizi semptom ve belirti, diş olup olmamasından bağımsız olarak meydana gelebilir, bu hastanın hayat kalitesini değiştirebilir.

20

Dişleri olmayan hastalarda kserostomi, hastanın halihazırda tüm dişlerini kaybetmesi nedeniyle dental tahribata neden olmaz. Ancak, belirtiler ve semptomların görülmesi birinci gruba yönelik olandan daha fazla olabilir.

25 Farklı salgı bezi türleri söz konusu salgılardan sorumludur: müsilajinöz tükürük minör tükürük bezleri labiyal, paletin, lingual) tarafından salgılanırken, aköz tükürük daha fazla miktarlarda parotid ve submaksiler salgı bezleri tarafından salgılanır.

30 Kuru ağız semptomları çoğunlukla, uyarılmış ve uyarılmamış tükürük salgısının normal olduğu hastalarda mevcuttur. Aksine, bukkal kuruluğa şikayet etmeyen gerçek hiposalivasyona sahip hastalar vardır. Hasta tarafından algılama büyük ölçüde eksik olan tükürük bileşenine bağlıdır: bukkal kuruluk, tükürük akışı miktarının (aköz veya uyarılmış tükürük akışı) aynı olabilmesine rağmen, kaygan hale getiren ve rahatlık sağlayan müsilajinöz bileşenlerin eksik olması (bilimsel olarak normal veya 35 uyarılmamış tükürük olarak adlandırılır) durumunda hissedilir. Aksine, tükürük akışında

bir azalmaya sahip hastalar müsilajinöz tükürüğü korumaları halinde kuruluk algılamayabilir.

5 Günümüzde, semptomları önleyen ve yumuşak dokular (dil ve mukoza) ve sert dokuların (dişler) her ikisini koruyan normal veya uyarılmamış tükürük olduğu bilinir. Normal görmeyi koruyarak, oküler yapıları kaygan hale getiren ve dış ortamdan koruyan lakrimal salgıdan oldukça farklı olarak, üzgünken, yüzden aşağıya inmeleri nedeniyle gözü koruma fonksiyonunu gerçekleştirilmeyen gözyaşları (ağlama) ile bir karşılaştırma yapılabilir.

10

Her iki tükürük çeşidi, uyarılmış ve uyarılmamış veya normal, hacim, salgı bezi kökeni ve bileşim bakımından oldukça farklıdır. Normal tükürük, kaygan hale getiren ve rahatlama hissini sağlayandır. Tercih edilen teorilerden biri, bunların tampon sistemindeki bilimsel olarak hassasiyet azaltıcı diş macunları ve jellerde en fazla kullanılan katyon olan potasyum iyonlarının yüksek konsantrasyonu nedeniyle bunun olabileceğini gösterir. Aksine, uyarılmış tükürük büyük miktarlarda sodyuma sahiptir.

15

Tükürük akışına ilişkin büyük oranda kişisel değişiklik mevcuttur. Bu %50'ye kadar değişebilir.

20

Kserostomi konuşma, çiğneme ve yutkunmayı ve ayrıca tükürük akışının bakteriyi daha fazla temizlememesi nedeniyle dental plak birikmesini kolaylaştırması nedeniyle ağız hijyenini zor hale getirir. Ayrıca bu, pH'ı asidik hale getirerek ve dişleri tahrip ederek tükürüğün tampon etkisini azaltır. Bu birçok kronik faranjit, mukozit ve sindirim rahatsızlıkları ile ilişkilidir. Bir yerel seviyede bu, yumuşak dokularda ve dilde bir yanma hissi ve/veya ağrı, kısa süreli aralıklarda ağız nemlendirmeye yönelik bir ihtiyaca neden olur, dişlerin yüzeylerini pürüzlü bırakır, dişler veya dil ve damak arasındaki bir miktar tükürüğe, bir diş grubunda bir basınç veya sıkılık hissine veya ağrıya neden olur. Bu, diş çürümesinin hızlı bir ilerlemesine neden olur, periodontal hastalıkları (diş eti iltihabı) kolaylaştırır ve dental yüzeyler arasında kayganlaştırma olmadan daha fazla aşınma ve sürtünme nedeniyle dişleri yıpratır. Bu ayrıca dudaklarda çatlaklar ve bakteriyel enfeksiyonlar (kandidiyaz, sialodentit), ağız kokusuna neden olur ve yeme bozuklukları, uykusuzluk, iritabilite ve depresyon oluşturabilir. Benzer şekilde kserostomi, muzdarip kişinin hayat kalitesini sosyallik bakımından etkiler: birlikte yemek yeme, grup halinde dışarı çıkma veya konuşmaya yönelik bir isteksizlik vardır.

25

30

35

Kserostominin etiolojisi birçok faktörü kapsar ve oldukça karmaşıktır:

5 **1. Ağız-kurutan ilaçların tüketimi:** 500'den fazla ilaç ailesi bir yan etki olarak kserostomiye sahiptir, bu hastalar tarafından ilaç tedavisinin kesilmesine yönelik ana nedenlerden biridir. Bunlar birçok kserostomi vakasından sorumludur. Tükürük eksikliği, ilacın kesilmesine rağmen uzatılmış bir tedavi akabinde genellikle uzun bir süre devam eder.

10 Bu etkiyi en sık yaratan ilaçlar, diüretikler (hidroklorotiazid, amilorid), sakinleştiriciler, antidepresanlar (serotonin geri alım inhibitörleri ve özellikle trisiklik antidepresanlar), antihipertensifler, antiinflammatuar ilaçlar, dekonjestanlar (fenilpropanolamin, psödoefedrin), anksiyolitik ilaçlar (diazepam), antikolinergik-türü antispazm ilaçları (atropin, oksibütinin), antidiyareik (loperamid, difenoksilat), antihistaminler (klorfenamin, loratadin), steroid olmayan antiinflammatuar ilaçlar (piroksikam, ibuprofen), opioid analjezikler (morfin), kas gevşeticiler (baklofen), bronkodilatörler (ipratropium, salbutamol), antiparkinson ilaçları (levodopa, biperiden), antiakne ilaçları (isotretinoin) ve antipsikotikler örneğin fenotiazinler ve bütirofenonlardır.

20

2. Onkolojik tedaviler örneğin baş ve boyun radyoterapisi (en yaygın olarak tanınan nedenlerden biridir). Ayrıca ve daha sık olarak, onkolojik kemoterapi. Ve ayrıca tiroit karsinomunda radyoaktif iyodin terapisi.

25

3. Otoimmün hastalıklar: bunlar kalıcı bir şekilde tükürük akışını azaltır. Sjögren Sendromu, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, polimiyozit/dermatomiyozit ve skleroderma belirtilebilir.

30

4. Bulaşıcı hastalıklar: HIV, hepatit.

35

5. İmmunosupresif terapiye sahip nakil hastaları: tükürük bezi hipofonksiyonu.

35

6. Diyaliz hastaları.

7. Sistemik hastalıklar örneğin diyabet, artrit, Alzheimer ve yaşlılık bunaması.

8. Psikiyatrik hastalıklar örneğin anksiyete, depresyon ve anoreksiya nervoza.

5 9. Alkol, tütün ve uyuşturucular gibi **bağımlılık yapan maddelerin** tüketimi. Bu zamanlarda yaygın bir faktördür.

Herhangi bir durumda, hastaya yönelik hayat kalitesi kaybının yanısıra ayrıca ciddi ölçüde hastanın sağlığını etkilemesi nedeniyle kserostominin teşhis ve tedavi edilmesi 10 önemlidir.

Bu kserostominin oldukça kompleks bir sendrom olduğunu gösterir. Bugüne dek tedaviye ilişkin, mevcut olmayan doğal tükürüğü sübstitüe etmeye çalışan yapay ürünler ile doğal tükürüğün taklit edilmesine odaklanan yalnızca başarısız olmuş 15 girişimler olmuştur.

Dolayısıyla, genelde, reolojik ve organoleptik özellikleri nedeniyle, akabinde bunun kuru ağız hastasına neden olma riski ile bunların genellikle asitli, hatta oldukça asitli pH seviyelerine sahip jeller olması nedeniyle söz konusu ürünlerin eleştirilerden hariç 20 tutulmamasına rağmen bugüne kadar girişimler yapay tükürüklerin oluşturulması bakımından gerçekleştirilmiştir. ("Dental Management and Treatment of Xerostomic Patients", by Dr. Carl W. Haveman, D.D.S., M.S., Director, Advanced General Dentistry Clinic, The University of Texas Health Science Center at San Antonio - Texas Dental Journal, June 1998, pp. 43 to 56); "The effect of commercially available saliva 25 substitutes on predemineralised bovine dentin in vitro", by Department of Operative Dentistry and Periodontology, University School of Dental Medicine, Freie Unversitaet, Berlin, Almanya - Oral Diseases # 8, pp. 192-198).

Dolayısıyla, kserostominin tedavi edilmesine yönelik normal veya uyarılmamış tükürük 30 akışını arttıran alternatif bileşimler sağlanmasına yönelik teknikte bir ihtiyaç mevcuttur.

Mevcut buluşçular, bunun şaşırtıcı bir şekilde normal veya uyarılmamış tükürük akışında neredeyse %200 artma, ağrı dahil kuru ağız sendromunun semptomlarını hafifletebilme ve hastaların hayat kalitesini geliştirmeyi sağlaması nedeniyle zeytinyağı, 35 trimetilglisin ve ksilitol kombinasyonunun sinerjik bir etkiye sahip olduğunu keşfetmiştir.

- Kelly et al. tarafından bir çalışma ("Bioadhesive, rheological, lubricant and other aspects of an oral gel formulation intended for the treatment of Xerostomia", H.M. Kelly, P.B. Deasy, M. Busquet, A.A. Torrance. School of Pharmacy, Trinity College, University of Dublin, İrlanda - International Journal of Pharmaceutics 2004 # 278, pp. 391-406), yazarların tükürüğün yapışkan veya viskoz olup olmadığı sorusunu göstermesine rağmen, uyarılmış tükürük akışını artıran ve ayrıca bunun biyoyapışkanlığı veya viskozitesini geliştirmek amacıyla ayçiçeği yağı veya zeytinyağı içerebilen ayrıca bunlar olan, potasyum klorür, sodyum klorür, kalsiyum klorür ve magnezyum klorüre dayalı siyalogoglar veya uyarıcılar ile yapay bir tükürüğü açıklar. Zeytinyağı kullanımı ayrıca kuru mukoza ile ilgili dermatolojik rahatsızlıkların tedavi edilmesine yönelik bileşimlerde yağlı bir araç olarak tanımlanmıştır (patentler US 200528174 ve AT 414095).
- 15 Ksilitol, kuru ağza yönelik çeşitli ürünlerde karsinojenik olmayan bir tatlandırıcı ajan olarak kanıtlanmış bir faydaya sahip bir içerik maddesi olarak dahil edilmiştir (bakınız, örneğin, patent ES 2186569). Ancak, tükürük akışını uyarmaya yönelik kapasitesini tek başına kanıtlamak mümkün olmamıştır (Caries Res. 1993; 27(1):55-9; Caries Res. 1999; 33(1):23-31). Aslında, örneğin, patent ES 2057412 içinde açıklanan sakız ve şekerleme ürünlerinde bir tükürük uyarıcı olarak bunun fonksiyonu, ağızdaki herhangi bir sakız, sert veya yumuşak plastiğin herhangi bir aktif içerik maddesi olmadan uyarılmış tükürük akışını arttırabilmesi nedeniyle daha çok araçtan kaynaklanır gibi görünür. (J. Dent. Res. 1989; 68(5):786-90).
- 25 Diğer yandan, patent US 5,156,845 molekülün bileşime katkıda bulunduğu asiditeye bağlı olarak uyarılmış tükürük akışını uyarmak üzere betain hidroklorür kullanımı açıklar. Benzer şekilde, Jutila'ya it US patenti 6,156,293 kuru mukoza semptomlarını hafifletmek üzere trimetilglisin ve herhangi bir hayati fizyolojik fonksiyonu arttırmamaları nedeniyle terapötik olmayan hazırlanışlarda vücut membranlarının kullanımını açıklar.
- 30 Yazar trimetilglisini, mukozal membranların yüzeyine yapışabilen ve suyu bağlayarak ve böylece bunları nemlendirerek bir süre burada kalan bir bipolar bileşik olarak açıklar.

Ayrıca, kuru ağız veya kserostomiye sahip kişilere yönelik kullanılan, ksilitol, betain ve zeytinyağı içeren bir sakız (Xerostom®) halihazırda bilinir.

Ancak, zeytinyağı, ksilitol ve trimetilglisin kombine edilmiş kullanımı tekniğinin durumunda kserostominin tedavi edilmesinde tükürüğün fizyolojik fonksiyonunun geliştirilmesine yönelik bir terapötik bileşim olarak açıklanmamıştır. Buluş bileşimi yalnızca bu ciddi sorunun en önemli semptomlarını hafifletmeyi gerçekleştirmez, ayrıca, uyarılmamış tükürük akışındaki şaşırtıcı artma sayesinde, doğal tükürük tarafından sağlanan tüm faydaları gerçekleştirir.

Üstelik, ayrıca şaşırtıcı bir şekilde, içerik maddelerinin herhangi biri ayrı olarak bunu başaramazken, söz konusu sinerjik kombinasyon dentin demineralizasyona karşı koruma sağlayabilir, böylece, örneğin diş çürüğü gibi kserostomi ile ilgili sorunları önler veya azaltır.

Buchalla et al. ("Influence of Olive Oil Emulsions on Dentin Demineralization in vitro", W. Buchalla, T. Attin, P. Roth, E. Hellwig. Freiburg University, Almanya - Caries Research 2003 # 37, pp. 100 to 107), belirgin farklılıklar olmadan, ikincinin birinciden daha fazla koruma sağladığı sonucuna vararak %5 ve %50 zeytinyağı ile yağlı emülsiyonların dentin demineralizasyonuna karşı koruyucu etkisini açıklamıştır. Benzer şekilde, Featherstone ve Rosenberg (Caries Res 18 (1984) 52-55) tarafından çalışmalar çürük meydana gelmesini engelleyerek, lipidlerin diş minesinin organik akuo-lipo-proteik matrisinde bir difüzyon film sağladığını göstermiştir.

Diğer yandan, açıklanan aşınma koruması çalışmalarından elde edilen sonuçlar, üç içerik maddesinin diş minesini ve dentinde bunu gösterdiği koşullar altında zeytinyağının demineralizasyona karşı korumaya yönelik herhangi bir kapasitesini göstermez.

Ayrıca, buluş bileşiminin üç bileşeninin kombinasyonunun, dentin kaybını önlemeye ilişkin içerik maddeleri tarafından bağımsız olarak sağlanandan daha fazla bir şaşırtıcı etkiye sahip olduğu öne sürülmemiştir veya açıklanmamıştır. Sakız dehidrasyonunun özellikle demineralizasyona duyarlı olan dentinin bir açıktaki bırakılmasını oluşturması nedeniyle bu özellik kserostomi hastalarında özellikle önemlidir.

Dolayısıyla, bahsedilen aktif içerik maddelerini kombine eden mevcut buluş bileşimi etkilenen kişilerin hayat kalitesini artırmanın yanısıra normal tükürük akışının artırılması, kserostomi ile ilişkili semptomlar ve ağrının azaltılmasında oldukça iyi

sonuçlar ile kserostomi ve bunun ile ilişkili rahatsızlıkların tedavisine imkan sağlar. Ayrıca, buluş bileşiminin tükürük olmadan ağızda mevcut olanlara benzer aşırı pH koşullarına maruz kalan dentin demineralizasyonuna karşı koruma sağlandığı kanıtlanmıştır.

5

BULUŞUN AMACI

Mevcut buluşun amacı, dolayısıyla, kserostominin tedavi edilmesine yönelik, zeytinyağı, trimetilglisin ve ksilitolün sinerjik bir kombinasyonunu içeren bir bileşim sağlamaktır, burada söz konusu bileşim zeytinyağının ağırlıkça %0.1-4'ünü içerir.

10

ŞEKİLLERİN AÇIKLAMASI

Şekil 1 başlangıçta ve kuru ağıza yönelik olağan ürünlerin (kontrol) ve buluş bileşiminin (test) topikal uygulamasından bir hafta sonra uyarılmamış tükürük akışı değerlerini temsil eder.

15

Şekil 2 kuru ağıza yönelik olağan ürünlerin (kontrol) ve buluş bileşiminin (test) topikal uygulamasından bir hafta sonra Kserostomi VAS anketi sonuçlarına göre semptomların değişimini temsil eder.

20

Şekil 3 kuru ağıza yönelik olağan ürünlerin (kontrol) ve buluş bileşiminin (test edilen ürünler) kullanımdan sonra kserostomi ile ilgili hayat kalitesinde saptanan değişiklikleri temsil eder.

25

Şekil 4 damıtılmış su, zeytinyağı ve buluş bileşimi (test edilen solüsyonu) kullanılarak aşırı aşınma koşulları altında dentin kaybını temsil eder.

Şekil 5 damıtılmış su, zeytinyağı ve buluş bileşimi (test edilen solüsyonu) kullanılarak aşırı aşınma koşulları altında diş minesini kaybını temsil eder.

30

Şekil 6 damıtılmış su, buluş bileşimi ve bunun üç bileşeninden her birinin solüsyonları (%2 zeytinyağı, %2 trimetilglisin ve %1 ksilitol) kullanılarak aşırı aşınma koşulları altında dentin kaybını temsil eder.

35

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

Mevcut buluş kserostominin tedavi edilmesine yönelik, zeytinyağı, trimetilglisin ve ksilitol içeren bir bileşim sağlar, burada söz konusu bileşim zeytinyağının ağırlıkça %0.1-4'ünü içerir, bundan sonra "buluş bileşimi" olarak adlandırılır.

Buluş bağlamında, "kserostominin tedavi edilmesine yönelik bileşim" fizyolojik fonksiyonu geliştiren, diğer bir deyişle fizyolojik bir şekilde uyarılmamış tükürük akışını arttıran bir bileşime refere eder. Bu nedenle, bu bir terapötik bileşimdir ve yalnızca bir ağız hijyeni ürünü değildir. Ayrıca, söz konusu bileşim, kserostomi-ilişkili ağrı dahil bunun semptomlarını hafifletir ve etkilenen kişinin hayat kalitesini geliştirir. Bileşimin ayrıca asitler tarafından neden olunan demineralizasyonu önlenmede etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Daha önce belirtildiği üzere buluş yeni ve yenilikçi bir topikal terapötik bileşimin kullanımı aracılığıyla "normal tükürüğe" yönelik doğal tükürük akışının korunması ve artırılmasını amaçlar. Bu, pilokarpin durumunda olduğu gibi bugüne kadar bilinen uyarıcı ilaçların yan etkileri olmadan, "ad libitum", diğer bir deyişle, gerekli olması durumunda (hasta tüm gün boyunca, gece dahi kuru ağızdan muzdariptir) uygulanabilme avantajına sahiptir.

Buluş bileşimi, tükürük akışını uyarma aracılığıyla, proteinler, immünooglobulinler, peroksidaz, vb. gibi doğal insan tükürüğünün içerdiği faydalı bileşenlerin geri kalanının yanısıra kalsiyum, potasyum, fosfat ve bikarbonat iyonlarını miktarını arttırabilir.

Belirli bir düzenlemede, buluş bileşimi ağırlıkça %0.2-3 zeytinyağı içerir. Daha çok tercih edilen bir düzenlemede, buluş bileşimi ağırlıkça %2 zeytinyağı içerir.

Belirli bir düzenlemede, buluş bileşimi ağırlıkça %0.1-6 trimetilglisin içerir. Tercih edilen bir düzenlemede, buluş bileşimi ağırlıkça %4 trimetilglisin içerir.

Belirli bir düzenlemede, buluş bileşimi ağırlıkça %1-50 ksilitol içerir. Tercih edilen bir düzenlemede, buluş bileşimi ağırlıkça %5-30 ksilitol içerir. Daha çok tercih edilen bir düzenlemede, buluş bileşimi ağırlıkça %10 ksilitol içerir.

Tercih edilen bir düzenlemede, buluş bileşimi ağırlıkça %2 zeytinyağı, ağırlıkça %4 trimetilglisin ve ağırlıkça %10 ksilitol içerir. Tercih edilen diğer bir düzenlemede, buluş bileşimi ağırlıkça %2 zeytinyağı, ağırlıkça %2 trimetilglisin ve ağırlıkça %1 ksilitol içerir.

5

Diğer bir belirli düzenlemede, buluş bileşimi yeniden mineralleştirici ajanlar, viskozite-kontrol ajanları, nemlendirme ajanları, koruyucular, renklendiriciler, tampon ajanları, tatlandırıcılar, proteolitik enzimler, emülgatörler, aşındırıcılar, temel yağlar, kabuk bağlama ajanları, aromalar, antioksidanlar, hayvan ve bitki jelatinleri, eksipyanlar ve bunların bir karışımı gibi bir veya daha fazla bileşen içerebilir.

10

Bu tamamlayıcı içerik maddeleri arasında yeniden mineralleştirmeye imkan sağlayan iyonlara katkı sağlamaları nedeniyle yeniden mineralleştirici kapasiteyi geliştiren ajanlar, yeniden mineralleştirme kapasitesine sahip ve dışları kuvvetlendirebilen fosfatlar veya diğer iyonların yanısıra spesifik olarak uygun herhangi bir kaynaktan florin, uygun herhangi bir kaynaktan kalsiyum belirtilebilir.

15

Dolayısıyla, tercih edilen bir düzenlemede, buluş bileşimi florür anyonları, fosfat anyonları, sodyum katyonları ve potasyum katyonları arasından seçilen bir yeniden mineralleştirici ajan içerir.

20

Yukarıda sözü geçenler arasında örnekler olarak aşağıdaki unsurlardan bahsedilebilir: potasyum florür, sodyum florür, sodyum monoflorofosfat, kalay florür, amin florürler (hekzadesilamin hidroflore, bis-(hidroksietil)aminopropil-N-hidroksietil-oktadesilamin dihidroflore, N-N',N'-tri(polioksietilen)-N-hekzadesil-propilendiamin dihidroflore veya oktadesilamin hidroflore), potasyum fosfat, potasyum pirofosfat, tripotasyum sitrat, kalsiyum laktat, kalsiyum pantotenat ve kalsiyum karbonat.

25

Benzer şekilde, tekniğin durumunda bilinen herhangi bir reolojik ajan, örneğin akasya sakızı, ağaç sakızı, ksantan sakızı, karboksimetil selüloz (CMC), karbopol-türü polimerler, pektinler veya musinler viskozite-kontrol ajanları olarak kullanılabilir.

30

Benzer şekilde, örneğin gliserin, propilen glikol veya sorbitol gibi tekniğin durumunun herhangi bir nemlendirme ajanı buluş bileşiminde kullanılabilir.

35

Buluş bileşiminde kullanılabilen koruyucular arasında, tekniğin durumunun diğer koruyucuları arasında sodyum benzoat, benzoik asit, diazolinil üre, imidazolil üre, sodyum metilparaben, sodyum propilparabenden bahsedilebilir.

- 5 Diğer yandan, örneğin C.I. 75810 veya titanyum dioksit gibi tekniğin durumunun herhangi bir renklendiricisi buluş bileşiminde kullanılabilir.

- Benzer şekilde, buluş bileşiminde tekniğin durumunda bilinen herhangi bir tampon ajanı veya pH-düzenleyici ajan kullanılabilir, bunlar arasında aşağıda unsurlardan bahsedilebilir: laktik asit ve laktatlar, sitrik asit ve sitratlar, malik asit ve bunun tuzları, 10 sodyum hidroksit, potasyum fosfat ve potasyum pirofosfat.

- Buluş bileşiminde kullanılabilen tatlandırıcılar arasında, bilinen diğer tatlandırıcılar arasında maltitol, izomaltitol, manitol, laktitol, sodyum sakkarin, asesülfam potasyum, 15 aspartam, siklamat, taumatin veya neohesperidin DC.

Örneğin, papain gibi proteolitik enzimler ayrıca buluş bileşimine eklenebilir.

- Benzer şekilde, örneğin PEG-40 hidrojenize kastor yağı veya lesitin gibi tekniğin 20 durumunun herhangi bir emülgatörü buluş bileşiminde kullanılabilir.

- Diğer yandan, hidratlaştırılmış silikalar (örneğin, Syloid 244, Zeodent 163 veya Zeodent 623) gibi tekniğin bu alanında kullanılan herhangi bir aşındırıcı buluş bileşiminde kullanılabilir. 25

Benzer şekilde, buluş bileşimi birkaçını saymak gerekirse maydanoz tohumu yapı veya citrus medica ekstraktı gibi temel yağları içerebilir.

- Buluş bileşiminin diğer bir isteğe bağlı bileşeni örneğin, allantoin, D-pantenol, kalsiyum 30 pantotenat gibi tekniğin herhangi bir kabuk bağlayıcı ajanıdır.

Benzer şekilde, buluş bileşimi tokoferol asetat veya C vitamini gibi tekniğin durumunun uygun bir antioksidanını içerebilir.

Diğer yandan, buluş bileşimi örneğin, sığır jelatini, balık jelatini veya alg jelatini gibi hayvan veya bitki jelatinlerini içerebilir.

5 Buluş bileşimi ayrıca örneğin, citrus medica veya nane ekstraktlar gibi aromaları içerebilir.

10 Son olarak, uygun ekspiyanlar amaçlandıkları formülasyona göre buluş bileşimine eklenecektir. Dolayısıyla, balmumu, sakız mayası, karnauba mumu veya şellak, vb kullanılabilir.

Sıvı veya hamurumsu hazırlanışlar durumunda, su bir solvent olarak kullanılabilir.

15 Zeytinyağı, trimetilglisin ve ksilitol içeren buluş bileşimi, kuru ağız hastalarının diş minesini ve dentin korumasını garanti altına almak amacıyla nötr bir pH'a sahiptir. Ayrıca, buluş sodyum lauril sülfat, sodyum lauril sarkosinat, kokamidopropil betain (betain ile karıştırmayınız) ve yaygın olarak ağız hijyeni ürünlerinde kullanılan ve tekrarlayan yaralar ve ülserasyonların meydana gelmesi ile ilişkili deterjanların kullanımını tasarlama (Herlofson B). Benzer şekilde bu, ikincisi ile ağız kanseri arasındaki ilişkiyi önlemek ve başlıca, bunun bilinen dehidratlaştırıcı etkisini önlemek amacıyla alkol 20 içermez.

Belirtildiği üzere, istenen sunum şekline göre bu, her seferde gerekli organoleptik ve reolojik forma sahip olması için gerekli olan her şeyi içerebilir.

25 Belirli bir düzenlemede, buluş bileşimi bir diş macunu, ağız suyu, tükürük süstitüsü, sprej, jel, sakız, emilebilir kapsüller, emilebilir pastiller, damak plakaları, tabletler, şekerler, emprenye ağız bakım süngerleri, emprenye oral gazlı bezler, donmuş solüsyonun emilebilir tez-doşlu sunum şekilleri olarak formüle edilir.

30 Genelde, bakım süngerleri ve gazlı bezlerin yanısıra, buluşun bir solüsyonu ile emprenye uygun herhangi bir destek ağızda topikal uygulamaya yönelik kullanılabilir. Benzer şekilde, kullanımdan önce dondurulmuş olan buluş solüsyonunun tek-doşlu bir sunum şekli (örneğin, uygun bir saşe veya blister) kullanılabilir. Dolayısıyla, buluşun yeni bileşiminin etkisine kserostomi ile ilişkili ağrının daha hızlı ve daha etkili 35 hafiflemesini elde etmek amacıyla soğuk etkisi eklenir.

Herhangi bir durumda, teknikte uzman kişi ağrıyı yatıştırmak ve tükürük akışını uyarmak amacıyla kserostomi hastasına yönelik bunun kolay bir kullanımını sağlayan uygun herhangi bir sunum şeklinde buluş bileşimini formüle edecektir.

5

Buluş bileşiminin, bunun neredeyse %200'e arttırarak normal tükürüğe yönelik tükürük akışını üçe katladığı kanıtlanmıştır. Söz konusu bileşimin ayrıca kuru ağız sendromu ile ilişkili semptomları, ağrıyı veya hayat kalitesini geliştirdiği kanıtlanmıştır.

10 Ayrıca ve şaşırtıcı bir şekilde, söz konusu birleşme dentin demineralizasyonuna karşı koruma sağlayabilir.

Bileşim, bunun yeni kombinasyonunun kuru ağıza yönelik oldukça faydalı etkilere sahip olduğunun kanıtlandığı ancak ayrı olarak bileşime yönelik kanıtlanan etkinliği temsil etmeyen içerik maddelerini içerir.

15

Aşağıdaki örnekler buluşu açıklar ve bunun kapsamını sınırlandırır olarak düşünülmemelidir.

20 **ÖRNEK 1**

Diş macunu formülasyonu

Bileşen	Yüzde (w/w)
Zeytinyağı	2.000
Trimetilglisin	4.000
Ksilitol	10.000
Gliserin	31.400
Su	27.950
Zeodent 163	10.000
Zeodent 623	6.000
Tetrapotasyum pirofosfat	2.300
Syloid 244	2.000

Bileşen	Yüzde (w/w)
D-Pantenol	0.050
Tokoferol asetat	0.050
Titanyum dioksit	1.000
Papain	0.100
Potasyum fosfat	0.900
Citrus medica	0.500
Ksantan sakızı	1.000
Sodyum florür	0.220
Sodyum sakkarin	0.130
Diazolinil üre	0.100
Maydanoz yağı	0.300
TOPLAM	100

ÖRNEK 2

Ağız suyu formülasyonu

Bileşen	Yüzde (w/w)
Zeytinyağı	0.200
Trimetilglisin	2.000
Ksilitol	1.000
Su	90.095
PEG-40 hidrojenize kastor yağı	2.000
Gliserin	2.000
Propilen glikol	1.000
Citrus medica	0.400
Diazolinil üre	0.300

Bileşen	Yüzde (w/w)
Laktik asit	0.200
Allantoin	0.200
Sodyum metilparaben	0.200
Sodyum propilparaben	0.150
Potasyum florür	0.070
C.I. 75810	0.050
D-Pantenol	0.050
Tokoferol asetat	0.050
Aroma	0.005
Maydanoz yağı	0.030
TOPLAM	100

ÖRNEK 3

Ağız suyu formülasyonu

Bileşen	Yüzde (w/w)
Zeytinyağı	2.000
Trimetilglisin	2.000
Ksilitol	1.000
Su	81.859
PEG-40 hidrojenize kastor yağı	10.300
Citrus medica	0.400
Sodyum metilparaben	0.200
Sodyum propilparaben	0.100
Sodyum benzoat	0.130
Benzoik asit	0.200

Bileşen	Yüzde (w/w)
Allantoin	0.200
Potasyum florür	0.070
C.I. 75810	0.050
D-Pantenol	0.500
Tokoferol asetat	0.500
Aroma	0.205
Maydanoz yağı	0.286
TOPLAM	100

ÖRNEK 4

Tükürük süstitüesi formülasyonu

Bileşen	Yüzde (w/w)
Zeytinyağı	1.000
Trimetilglisin	4.000
Ksilitol	10.000
Gliserin	42.602
Su	30.000
Tripotasyum sitrat	6.050
Carbopol 980	1.500
Potasyum pirofosfat	1.150
Ksantan sakızı	1.000
Kalsiyum laktat	1.000
Citrus medica	0.500
Potasyum fosfat	0.450
Sodyum benzoat	0.400

Bileşen	Yüzde (w/w)
Sodyum sakkarin	0.100
Tokoferol asetat	0.050
D-Pantenol	0.050
Maydanoz yağı	0.148
TOPLAM	100

ÖRNEK 5

Sprey formülasyonu

Bileşen	Yüzde (w/w)
Zeytinyağı	1.000
Trimetilglisin	2.000
Ksilitol	10.000
Su	75.002
PEG-40 hidrojenize kastor yağı	5.750
Gliserin	2.000
Propilen glikol	1.000
D-Pantenol	0.500
Tokoferol asetat	0.500
Kalsiyum laktat	0.500
Diazolinil üre	0.450
Citrus medica	0.400
Allantoin	0.200
Sodyum metilparaben	0.200
Laktik asit	0.200
Sodyum propilparaben	0.150

Bileşen	Yüzde (w/w)
Maydanoz yağı	0.143
Aroma	0.005
TOPLAM	100

ÖRNEK 6

Hiposalivasyon ve kserostominin semptomlarından muzdarip bir yetişkin popülasyonunda buluş bileşiminin etkinliği

Materyaller ve Yöntemler

Özneler

10

Toplamda 40 katılımcı 50-67 yaşlarındaki genel bir popülasyondan alınmıştır ve kayıt edilmiştir.

15

Tüm özneler polifarmasi nedeniyle bir kuru ağız semptomları geçmişi bildirmiştir. Tüm özneler aşağıdaki gerekliliklere uymuştur:

- No. 1 Kuru ağız VAS anketinin sekiz sorusundan en az birinde 30 mm üzerinde değerlendirilen kuru ağız semptomlarından muzdarip özneler.
- No. 2 0.2 ml/dakikaya eşit veya bunun altında uyarılmamış bir tükürük akışına sahip özneler.
- No. 3 50 ile 90 yaş arasındaki özneler.
- No. 4 Tükürük bezlerinin hipofonksiyonu veya kserostomi ile ilişkili en az üç ilaç alan özneler (örneğin, anksiyolitikler, anoreksiyanlar, anti-astmatikler, anti-kolinergikler, anti-depresanlar, anti-emetikler, anti-histaminler, anti-hipertansifler, anti-parkinsonlar, anti-psikotikler, dekonjestanlar, diüretikler veya sakinleştiriciler)
- No. 5 Çalışmanın başlangıcından en az bir hafta önce boyunca önceki

noktaya göre ilaçlar alan özneler

No. 6 Çalışmanın her aşaması sırasında yalnızca koordinatör tarafından belirtilen ürünleri kullanmaya gönüllü özneler.

No. 7 Çalışma için gerekli tüm vizitlere yardımcı olmaya gönüllü özneler.

Özneler rastgele bir şekilde iki gruba ayrılmıştır. 20 kişiden oluşan her bir grup, sonuçların hastaların kişisel özelliklerine tabi olmadığını sağlamak amacıyla her iki ürünü kullanmıştır (çapraz çalışma).

5

Uyarılmamış tüm tükürük standart hale getirilmiş bir ağız dokusu muayenesi gerçekleştirilmesi ile aynı zamanda önceden açıklanan bir protokole (Navazesh M. "Methods for collecting saliva", Annals of the New York Academy of Sciences, 1993;694:72-7) göre toplanmıştır. Çalışmadan sorumlu koordinatör her biri kserostomi ile ilgili hayat kalitesinin ölçülmesini amaçlayan bir anket ile birlikte 100 mm'lik sekiz değerlendirilmeye sahip bir kserostomi VAS anketi sağlamıştır.

10

Çalışma ürünleri

15

Nötr pH'ta formüle edilen üç aktif içerik maddesi (zeytinyağı, trimetilglisin ve ksilitol) içeren topikal kuru ağız ürünleri kullanılmıştır.

Spesifik olarak test edilen ürünler dört farklı sunumda formüle edilmiştir: Diş macunu, ağız suyu, sprey ve jel.

20

Test edilen ürünlere yönelik standart rejim aşağıdaki adımlardan oluşmuştur: (1) Ana yemeklerden sonra günde üç kez diş macunu/ağız suyunun kullanılması ve (2) en az günde sekiz kere yemekler arasında sprey ve jelin kullanılması.

25

Bir referans veya kontrol olarak öznelerden kuru ağıza yönelik kendi olağan tedavi rejimini izlemesi istenmiştir.

Çalışma tasarımı

Tüm hastalar standart hale getirilmiş bir ağız dokusu muayenesinin gerçekleştirilmesi ile aynı zamanda önceden açıklanan bir protokole (Navazesh, *yukarıda*) göre uyarılmamış tükürük akışı ölçümünden oluşan bir dizi taban hattı ölçümlerine tabi tutulmuştur.

5

Çalışmadan sorumlu koordinatör her biri kserostomi ile ilgili hayat kalitesinin ölçülmesini amaçlayan bir anket ile birlikte 100 mm'lik sekiz değerlendirmeye sahip bir kserostomi VAS anketi sağlamıştır.

10 Özneler rastgele bir şekilde ayrılmıştır ve protokol 1 veya protokol 2'ye seçilmiştir.

Protokol 1. Hastalar, herhangi bir farmakolojik tükürük uyarıcısı kullanımını hariç tutarak kuru ağız tedavisine yönelik kendi olağan rejimine devam etmiştir. Sekizinci günde, tüm özneler taban hattı ölçümlerinin tekrarlandığı ve olası yan etkilerin kaydedildiği araştırma merkezine geri dönmüştür.

15

Akabinde bir çaprazlama gerçekleştirilmiştir bu şekilde hastalar akabinde test edilecek ürünleri kullanmıştır. Çalışmanın başlangıcından on beş gün sonra, tüm özneler araştırma merkezine geri dönmüştür. Taban hattı testleri tekrarlanmıştır ve olası yan etkiler kaydedilmiştir. Bu grubun özneleri akabinde çalışmayı tamamlanmıştır.

20

Protokol 2. Hastalar test edilen ürünleri standart kullanma rejimine göre kullanmıştır. Sekizinci günde, tüm özneler taban hattı ölçümlerinin tekrarlandığı ve olası yan etkilerin kaydedildiği araştırma merkezine geri dönmüştür.

25

Akabinde bir çaprazlama gerçekleştirilmiştir bu şekilde hastalar kuru ağız tedavisine yönelik herhangi türde bir ürün kullanamadıkları bir arınma sürecine devam etmiştir.

Çalışmanın başlangıcından on beş gün sonra, özneler araştırma merkezine geri dönmüştür. Taban hattı testleri tekrarlanmıştır ve olası yan etkiler kaydedilmiştir. Bunlar akabinde bir kez daha kendi olağan kuru ağız tedavi rejimini kullanmaya devam etmiştir. Çalışmanın başlangıcından 22 gün sonra, bu grup araştırma merkezine geri dönmüştür. Taban hattı testleri tekrarlanmıştır ve olası yan etkiler kaydedilmiştir. Bunun akabinde, çalışma tamamlanmıştır.

35

Uyarılmamış tükürük akışı ölçümleri

Uyarılmamış tüm tükürük, standart hale getirilmiş bir ağız dokusu muayenesi gerçekleştirilmesi ile aynı zamanda önceden açıklanan bir protokole (Navazesh, *yukarıda*) göre toplanmıştır.

Kserostomi VAS anketi

Kuru ağzın sekiz açısına odaklanan, valide edilmiş bir kserostomi VAS (Görsel Analog Ölçek) anketi kullanılmıştır (Pai S, et al. "Development of a Visual Analogue Scale questionnaire for subjective assessment of salivary dysfunction", Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, & Endodontics, 2001; 91(3):311-6). Öznelerden maruz oldukları kuruluk seviyesini göstermeleri için 100 mm'lik bir yatay çizgi üzerine bir işaret bırakmaları istenmiştir. Ankette kapsanan açılar ikisi (No. 2 ve 3) tükürük bezi hipofonksiyonu ile ilişkilidir (Fox et al. "Subjective reports of xerostomia and objective measures of salivary gland performance", Journal of the American Dental Association, 1987; 115(4):581-4). Açılardan üçü (No. 6, 7 ve 8) kuru ağız araştırmasında daha önce kullanılmıştır (Fox et al., *yukarıda*; Närhi TO. "Prevalence of subjective feelings of dry mouth in the elderly", Journal of Dental Research, 1994;73(1):20-5) ve dudakların kuruluğu (No. 6) başarılı bir şekilde tükürük bezi hipofonksiyonunu öngörmüştür (Navazesh M, et al., "Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction", Journal of Dental Research, 1992;71 (7):1363-9). Bahsedilen açılar:

- No. 1 Kuruluk nedeniyle konuşurken karşılaşılan zorluğu değerlendirir
- No. 2 Kuruluk nedeniyle yutkunurken karşılaşılan zorluğu değerlendirir
- No. 3 Ağızda ne kadar tükürüğe sahip olduğunu değerlendirir
- No. 4 Ağız kuruluğunu değerlendirir
- No. 5 Boğaz kuruluğunu değerlendirir
- No. 6 Dudakların kuruluğunu değerlendirir
- No. 7 Dilin kuruluğunu değerlendirir
- No. 8 Susuzluk seviyesini değerlendirir

Kserostomi ile ilgili hayat kalitesi üzerine anket

Bu çalışma kullanılan kserostomi ile ilgili hayat kalitesi üzerine anket valide edilmiş bir formdan alınan 12 soruyu içerir (Henson BS et al., "Preserved salivary output and xerostomia-related quality of life in head and neck cancer patients receiving parotid-sparing radiotherapy", Oral Oncology, 2001;37(1):84-93). Bu anket, kuru ağzın bir kişinin hayat kalitesini ne kadar etkilediğinin analiz edilmesini amaçlar. Sorular üç grupta sınıflandırılır: fiziksel fonksiyon, kişisel fonksiyon ve ağrı. Kapsanan sorular:

FİZİKSEL FONKSİYON

- No. 1 Ağzımın/boğazımın kuruluğu beslenmemdeki yiyecek türünü veya yiyecek miktarını sınırlandırır
- No. 2 Ağzımın/boğazımın kuruluğu bir kişi önünde konuştuğumda beni rahatsız eder
- No. 3 Ağzımın/boğazımın kuruluğu günlük aktivitemi engeller
- No. 4 Ağzımın/boğazımın kuruluğu yediğim yiyeceğin tadını tatsız hale getirir

AĞRI

- No. 5 Ağzımın/boğazımın kuruluğu rahatsız edicidir
- No. 6 Ağzımın/boğazımın kuruluğu beni endişelendirmeye ve sorunun bilincinde olmamı sağlamaya devam eder
- No. 7 Ağzımın/boğazımın kuruluğu gergin hissettirir.
- No. 8 Ağzımın/boğazımın kuruluğu hayattan zevk almamı engeller

KİŞİSEL FONKSİYON

- No. 9 Ağzımın/boğazımın kuruluğu ağzımın ve dişlerimin görünüşü hakkında beni endişelendirir
- No. 10 Ağzımın/boğazımın kuruluğu mutluluğumu azaltır
- No. 11 Ağzımın/boğazımın kuruluğu hayatımın tüm yönlerini etkiler

KİŞİSEL FONKSİYON

No. Hayatınızın geri kalanını şu an yaşadığınız ağız/boğaz kuruluğu ile
12 geçirmek zorunda olsaydınız, nasıl hissederdiniz?

İlk 11 soru için olası cevaplar: (1) hiç, (2) çok az, (3) oldukça az, (4) çok ve (5) çok fazla. Soru 12 için, olası cevaplar: (1) memnun, (2) tatmin olmuş, (3) ne tatmin olmuş ne tatmin olmamış, (4) kesinlikle tatmin olmuş ve (5) berbat.

5

Sonuçlar

39'u tüm vizitleri tamamlayan kırk (40) özne çalışmasının kısmını oluşturmak üzere seçilmiştir.

10

Varyans analizi, protokol 1'in (0.046 ml/dakika) kısmını oluşturan hastalar ile protokol 2'nin (0.047 ml/dakika) kısmını oluşturan hastalar arasındaki başlangıçtaki uyarılmamış tükürük akışı arasında büyük oranda herhangi bir farklılık olmadığını göstermiştir. Bu, çalışma sonunda bulunan farklılıkların farklı tedaviler nedeniyle olduğu ve gruplar arasındaki başlangıç farklılıkları nedeniyle olmadığını sağlar.

15

Uyarılmamış tükürük akışı ölçümleri

Şekil 1 başlangıçta ve kuru ağıza yönelik olağan ürünlerin (kontrol) ve buluş bileşiminin (test) topikal uygulamasından bir hafta sonra uyarılmamış tükürük akışı değerlerini temsil eder. Gruplar arasındaki farklılık, yaklaşık olarak %180, $p = 0.033$ 'te istatistiksel olarak belirgindir.

20

Sonuçlar, bir hafta boyunca zeytinyağı, trimetilglisin ve ksilitol içeren test edilmiş ürünlerin kullanımının kuru ağıza yönelik normal tedavi rutinini kullanan gruba göre uyarılmamış tükürük akışında bir artma ile sonuçlandığını gösterir ($p = 0.033$). Test edilen ürünü (zeytinyağı, trimetilglisin ve ksilitol) kullanan gruptaki ortalama tükürük akışı 0.05 ml/dakika \pm 0.05 ml/dakikaya (ortalama \pm standart sapma) 0.140 ml/dakika \pm 0.26 ml/dakikaya (ortalama \pm standart sapma) geçerken, kendi günlük rutinini takip eden öznelerdeki tükürük akışları 7 günlük bir süreç akabinde sabit ilerlemiştir (0.047 ml/dakika \pm 0.05'e karşı 0.05 ml/dakika \pm ml/dakika; ortalama \pm standart sapma).

25
30

Kserostomi VAS anketi

Şekil 2 kuru ağıza yönelik olağan ürünlerin (kontrol) ve buluş bileşiminin (test) topikal uygulamasından bir hafta sonra kserostomi VAS anketi sonuçlarına göre semptomların değişimini temsil eder. Pozitif değişimler semptomlarda bir azalmayı belirtir, negatif değişiklikler semptomlarda bir artmayı belirtir ve nötr değişiklikler herhangi bir değişiklik olmadığını belirtir. Sekiz soruluk gruba yönelik gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak belirgindir ($p = 0.011$).

10 Kserostomi VAS anketi sonuçları, test edilen ürünlerin kullanımının ayrıca, aynı zaman süreci boyunca kuru ağızın (kontrol) ($p=0.011$) tedavi edilmesine yönelik kendi olağan rejimlerinin ürünleri aracılığıyla oluşturulandan genellikle daha fazla bir semptomların iyileşmesini oluşturduğunu göstermiştir.

15 **Kserostomi ile ilgili hayat kalitesi üzerine anket**

Şekil 3 kuru ağıza yönelik olağan ürünlerin (kontrol) ve buluş bileşiminin (test edilen ürünler) kullanımdan sonra kserostomi ile ilgili hayat kalitesinde saptanan değişiklikleri temsil eder. Değer ne kadar küçük olursa, öznel hayat kalitesi o kadar fazla olur.

20 Gruplar arasında büyük oranda farklılıklar bulunmuştur: fiziksel fonksiyon ($p=0.03$), kişisel fonksiyon ($p=0.03$) ve ağrı ($p=0.01$).

Olağan kuru ağız tedavi rutini (kontrol ürünleri) ile karşılaştırılan test edilmiş ürünlerin kullanımı akabinde kaydadeğer bir iyileşme saptanmıştır: fiziksel fonksiyon ($p=0.03$) ağrı ($p=0.03$) ve fiziksel fonksiyon ($p=0.01$).

ÖRNEK 7

30 **Diş demineralizasyonuna karşı zeytinyağınıniki ile karşılaştırıldığında buluş bileşiminin koruyucu kapasitesi**

Zeytinyağınıniki ile karşılaştırıldığında aşırı aşınma koşullarında tabi tutulan diş minesini ve dentin üzerinde zeytinyağı, trimetilglisin ve ksilitol ile formüle edilen bir ağız suyunun koruyucu kapasitesi analiz edilmiştir. Etkilerin değerlendirilmesine yönelik olarak, damıtılmış sudan oluşan bir kontrol dahil edilmiştir.

Materyaller ve Yöntemler

Numune hazırlanışı

5

Oda sıcaklığında %0.5'lik bir timol solüsyonuna daldırılan bir ineğin çenesinden alınan kesici dişler kullanılmıştır. Dişler, su-soğutmalı bir eşkenar dörtgen neşter (Exakt, Norderstedt, Almanya) aracılığıyla sementum-diş minesinin birleşme yerinde kesilmiştir ve taşlar ve kökler akrilik reçine silindirlere (Paladur, Heraeus Kulzer, Wehrheim, 10 Almanya) yerleştirilmiştir. Radiküler sementum tamamen çıkartılmıştır. Diş minesi ve dentin yüzeyleri akabinde parlatılmıştır bu şekilde diş minesi ve dentinin en dıştaki katmanının kalınlığı, bu bir mikrometre (Digimatic®, Mikrometre, Mitutoyo, Tokyo, Japonya) aracılığıyla kontrol edilerek yaklaşık olarak 200 µm'ye azaltılmıştır.

15

Her bir diş minesi ve dentin numunesi, 3mm genişliğinde açıkta bırakılmış bir pencere bırakılarak, her iki yanında yapışkan bant (Tesa, Beiersdorf, Hamburg, Almanya) ile kaplanmıştır. Yapışkan bant böylece profilometrik ölçümde bir referans olarak işlev gösteren orijinal yüzeyleri korumuştur. Numuneler deney zamanında kadar su içinde saklanmıştır.

20

Çalışma tasarımı

Diş minesi ve dentin örnekleri 10 çevrim ön-işlem, yeniden mineralleştirme, demineralizasyon ve yeniden mineralleştirmeye tabi tutulmuştur. Ön-işlem her bir 25 örneğin 5 dakika boyunca aşağıdaki hazırlanışlardan birine daldırılmasını içermiştir: (A) damıtılmış su; (B) zeytinyağı, trimetilglisin ve ksilitole sahip ağız suyu; ve (C) zeytinyağı.

30

Ön-işlem akabinde, örnekler su ile yıkanmıştır ve 30 dakika boyunca yapay tükürüğe (Klimek et al, 1982) aktarılmıştır. Demineralizasyon akabinde örneklerin 3 dakika boyunca %1'lik bir sitrik asit solüsyonuna (pH: 2.3) daldırılması aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Demineralizasyon akabinde, numuneler su ile yıkanmıştır ve bu sefer 60 dakika boyunca, tekrar yapay tükürüğe aktarılmıştır. Bu tam çevrim (5 dakika ön-işlem, yapay tükürükte 30 dakika, aşındırıcı koşullarda 3 dakika ve yapay tükürükte 35 60 dakika) 10 kez tekrarlanmıştır.

Profilometrik Ölçümler

Diş minesini ve dentin kaybını profil veya profilometrik ölçümler (Mahr Perthometer, 5 Gottingen, Almanya) gerçekleştirilerek ölçülmüştür. Deney öncesi, deneyler sonrasında diş minesini ve dentindeki kayıpları hesaplamak üzere referans olarak kullanılacak yüzeyleri değerlendirmek üzere işlev gösterecek taban hattı ölçümleri alınmıştır. Bu amaçla, 1000 µm aralıklarda her bir örneğin merkezinde altı işaret yapılmıştır. Profil ölçümlerinin uzunluğu her bir 0.69 µm'de veri toplanması ile 250 µm boyunca 10 gerçekleştirilmiştir. Deney akabinde yapışkan bantlar çıkartılmıştır ve numuneler yeniden analiz edilmiştir. Aşınan yüzeylerin ortalama derinliği böylece spesifik yazılım (Mahr Perthometer Concept 7.0, Mahr, Göttingen, Almanya) aracılığıyla temel yüzey profillerine göre hesaplanmıştır.

15 İstatistiksel Analiz

Diş minesini ve dentin kaybını her bir gruba yönelik hesaplanmıştır (ortalama ± standart sapma) ve istatistiksel olarak çoklu karşılaştırmalara yönelik Student t testi akabinde Bonferroni t testi aracılığıyla analiz edilmiştir (Statistica 6.0, Statsoft, Tulsa, ABD).

20

Sonuçlar

Üç gruptaki dentin kaybına yönelik ortalama değer **Şekil 4**'te gösterilir.

25 Kontrol grubundaki (A) dentin kaybı $9.6 \mu\text{m} \pm 1.0$ olmuştur. Zeytinyağı (B) ile elde edilen sonuçlar damıtılmış suya ($9.21 \mu\text{m} \pm 1.5$) göre farklılık göstermez. Test edilen solüsyon (C), söz konusu gelişmenin yalnızca suya yönelik belirgin olmasına rağmen su ve zeytinyağına ($7.41 \mu\text{m} \pm 0.9$) göre bir gelişme gösterir.

30 Üç gruptaki diş minesini kaybına yönelik ortalama değer **Şekil 5**'te gösterilir.

Kontrol grubundaki (A) dentin kaybı $26.7 \mu\text{m} \pm 1.3$ olmuştur. Zeytinyağı (B) ile elde edilen sonuçlar damıtılmış suya ($28.7 \mu\text{m} \pm 1.8$) göre farklılık göstermez. Test edilen solüsyon (C), su ve zeytinyağına ($21.2 \mu\text{m} \pm 1.1$) göre belirgin bir gelişme gösterir.

35

Dolayısıyla, %100 zeytinyağının 2.3'lük bir pH'ta bir asit solüsyonunun demineralizasyon koşullarına karşı herhangi bir koruma kullanmamasına rağmen, ancak, buluş bileşimi demineralizasyon koşullarına karşı diş minesini ve dentin üzerinde belirgin bir koruyucu etkiye sahiptir.

5

ÖRNEK 8

Diş demineralizasyonuna karşı ayrı olarak bunun üç içerik maddesininin ile karşılaştırıldığında buluş bileşiminin koruyucu kapasitesi

10

Test edilen ağız suyunda kullanılan aynı konsantrasyonlarda ayrı olarak üç ayrı içerik maddesinin aköz solüsyonları ile karşılaştırıldığında, aşırı erozyon koşullarına tabi tutulan dentinde zeytinyağı, trimetilglisin ve ksilitol ile formüle edilen bir ağız suyunun koruyucu kapasitesi analiz edilmiştir. Etkilerin değerlendirilmesine yönelik olarak, damıtılmış sudan oluşan bir kontrol dahil edilmiştir.

15

Materyaller ve Yöntemler

Numune hazırlanışı

20

Oda sıcaklığında %0.5'lik bir timol solüsyonuna daldırılan bir ineğin çenesinden alınan kesici dişler kullanılmıştır. Dişler, su-soğutmalı bir eşkenar dörtgen neşter (Exakt, Norderstedt, Almanya) aracılığıyla sementum-diş minesinin birleşme yerinde kesilmiştir ve taçlar ve kökler akrilik reçine silindirlere (Paladur, Heraeus Kulzer, Wehrheim, Almanya) yerleştirilmiştir. Radiküler sementum tamamen çıkartılmıştır. Dentin yüzeyleri akabinde parlatılmıştır bu şekilde dentinin en dıştaki katmanının kalınlığı, bu bir mikrometre (Digimatic®, Mikrometre, Mitutoyo, Tokyo, Japonya) ile kontrol edilerek yaklaşık olarak 200 µm'ye azaltılmıştır.

25

30

Her bir dentin numunesi, 3mm genişliğinde açıkta bırakılmış bir pencere bırakılarak, her iki yanında yapışkan bant (Tesa, Beiersdorf, Hamburg, Almanya) ile kaplanmıştır.. Yapışkan bant böylece profilometrik ölçümde bir referans olarak işlev gösterecek orijinal yüzeyleri korumuştur. Numuneler deney zamanında kadar su içinde saklanmıştır.

35

Çalışma tasarımı

Dentin örnekleri 10 çevrim ön-işlem, yeniden mineralleştirme, demineralizasyon ve yeniden mineralleştirmeye tabi tutulmuştur. Ön-işlem her bir örneğin 5 dakika boyunca aşağıdaki hazırlanışlardan birine daldırılmasını içermiştir: (A) damıtılmış su; (B) zeytinyağı, trimetilglisin ve ksilitole sahip ağız suyu; (C) su içinde %2 zeytinyağı emülsiyonu; (D) %2 aköz trimetilglisin solüsyonu; ve (E) %1 aköz ksilitol solüsyonu. Solüsyonlar C, D ve E, içerik maddelerinin test edilen ağız suyunun (B) kısmını oluşturan aynı yüzdeler ile hazırlanmıştır. Su içinde %2 zeytinyağı emülsiyonu iyi bir şekilde dağılmış bir emülsiyon ile sonuçlanarak her bir işlem öncesi yüksek-hızlı bir karıştırıcı aracılığıyla hazırlanmıştır.

Ön-işlem akabinde, örnekler su ile yıkanmıştır ve 30 dakika boyunca yapay tükürüğe (Klimek et al, 1982) aktarılmıştır. Demineralizasyon akabinde örneklerin 3 dakika boyunca %1'lik bir sitrik asit solüsyonuna (pH: 2.3) daldırılması aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Demineralizasyon akabinde, numuneler su ile yıkanmıştır ve bu sefer 60 dakika boyunca, tekrar yapay tükürüğe aktarılmıştır. Bu tam çevrim (5 dakika ön-işlem, yapay tükürükte 30 dakika, aşındırıcı koşullarda 3 dakika ve yapay tükürükte 60 dakika) 10 kez tekrarlanmıştır.

20

Profilometrik Ölçümler

Dentin kaybı profil veya profilometrik ölçümler (Mahr Perthometer, Göttingen, Almanya) gerçekleştirilerek ölçülmüştür. Deney öncesi, deneyler sonrasında dentindeki kayıpları hesaplamak üzere referans olarak kullanılacak yüzeyleri değerlendirmek üzere işlev gösterecek taban hattı ölçümleri alınmıştır. Bu amaçla, 1000 µm aralıklarda her bir örneğin merkezinde altı işaret yapılmıştır. Profil ölçümlerinin uzunluğu her bir 0.69 µm'de veri toplanması ile 250 µm boyunca gerçekleştirilmiştir. Deney akabinde yapışkan bantlar çıkartılmıştır ve numuneler yeniden analiz edilmiştir. Aşınan yüzeylerin ortalama derinliği böylece spesifik yazılım (Mahr Perthometer Concept 7.0, Mahr, Göttingen, Almanya) aracılığıyla temel yüzey profillerine göre hesaplanmıştır.

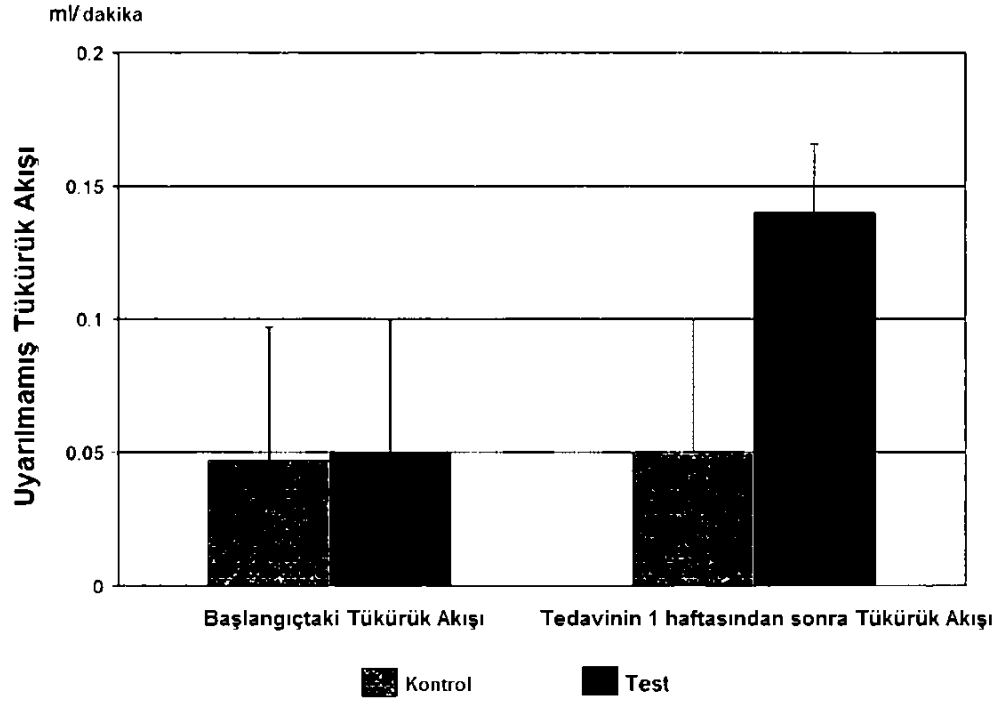
İstatistiksel Analiz

Dentin kaybı her bir gruba yönelik hesaplanmıştır (ortalama \pm standart sapma) ve istatistiksel olarak çoklu karşılaştırmalara yönelik Student t testi akabinde Bonferroni t testi aracılığıyla analiz edilmiştir (Statistica 6.0, Statsoft, Tulsa, ABD).

5 Sonuçlar

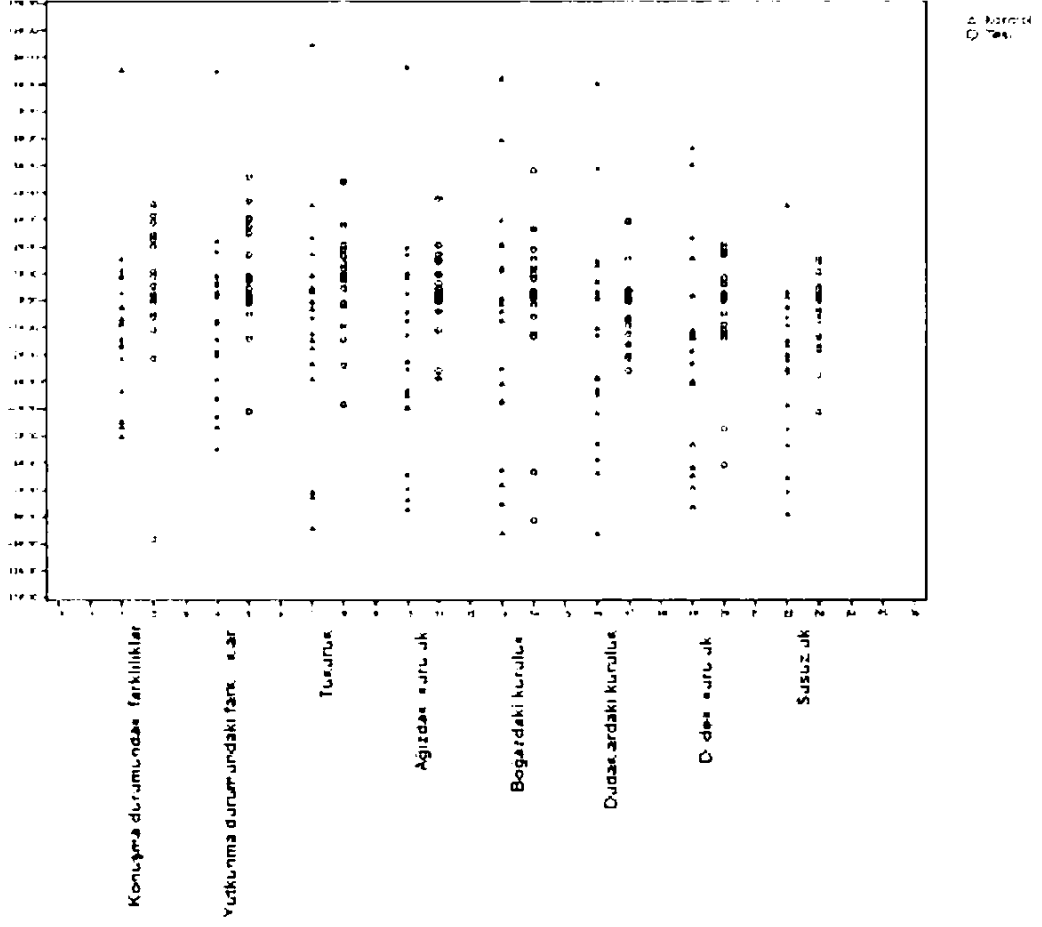
Gruplar A-E'deki ortalama dentin kaybı **Şekil 6**'da gösterilir.

10 Kontrol grubundaki (A) dentin kaybı $9.6 \mu\text{m} \pm 1.0$ olmuştur. %2 zeytinyağı emülsiyonu (C), %2 trimetilglisin solüsyonu (D) ve %1 ksilitol solüsyonunun (E) uygulaması dentin üzerinde herhangi bir koruyucu etki göstermezken, erozyona karşı koruyucu bir etki gösteren sadece test edilen solüsyondur (B) ($7.4 \mu\text{m} \pm 0.9$).

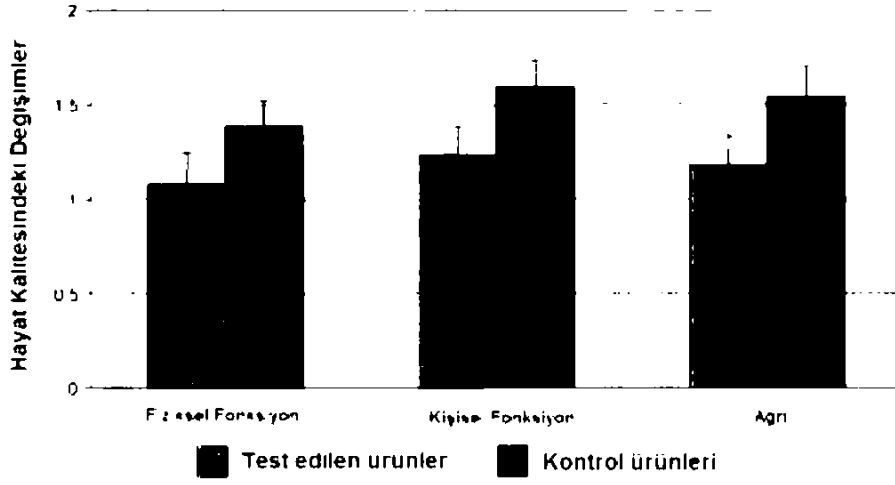


ŞEKİL 1

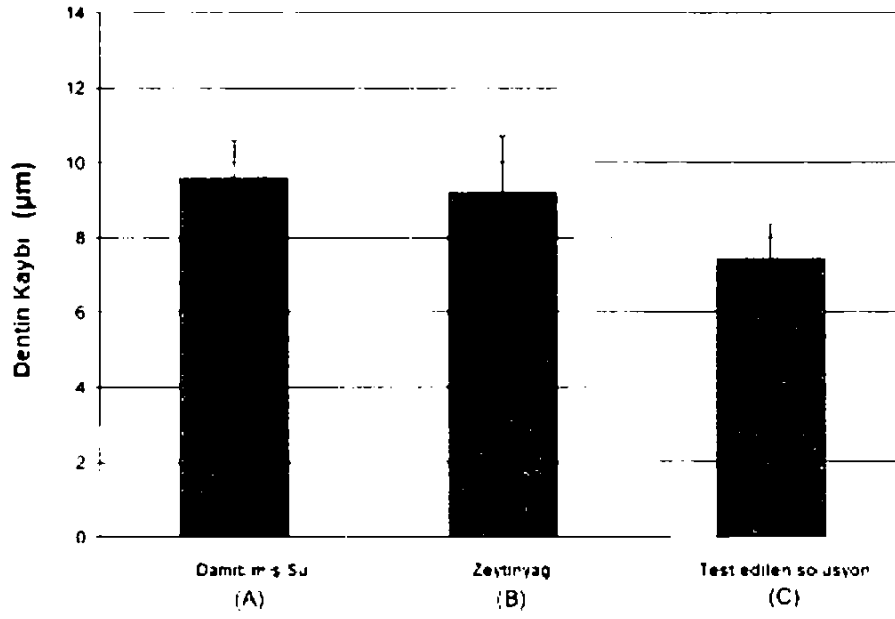
VAS sonuçlarındaki değişimler



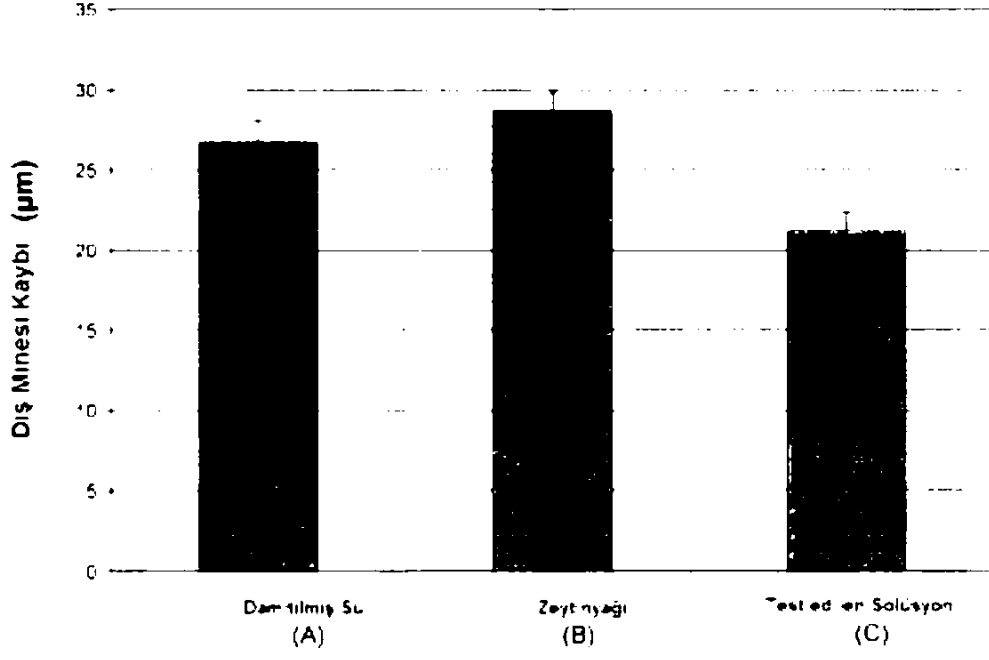
ŞEKİL 2



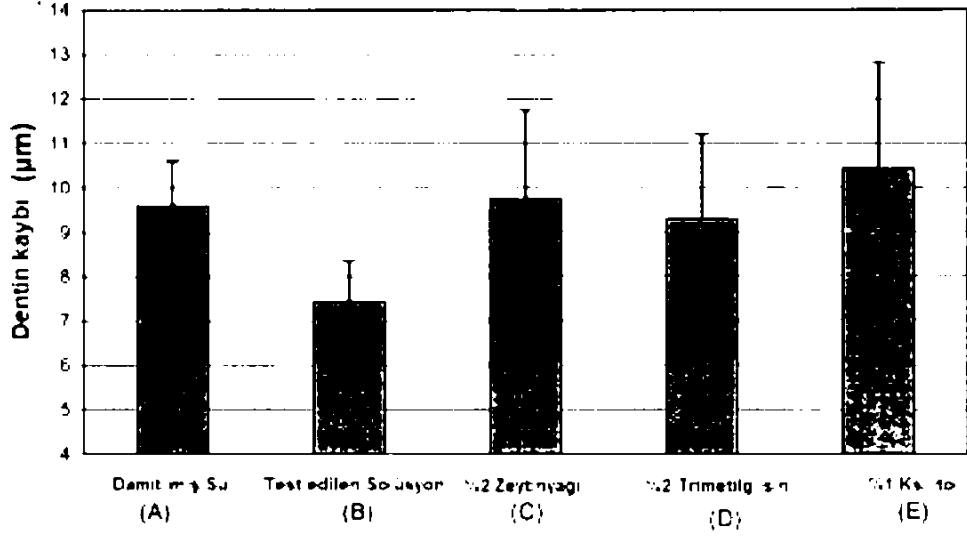
ŞEKİL 3



ŞEKİL 4



ŞEKİL 5



ŞEKİL 6