

# BRONŞİYAL ASTMA'DA TÜKÜRÜK AKIŞ HIZI, TOTAL PROTEİN VE AMİLAZ DEĞERLERİNE β<sub>2</sub>-ADRENERJİK RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN ETKİSİ

Filiz Bal \*, Nurselen Toygar\*\*

## ÖZET

β<sub>2</sub>-adrenerjik reseptör agonistleri ile tedavi edilen 30 bronşiyal astmalı benzer yaş ve sekste sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldı. Tükürük akış hızı, total protein ve amilaz konsantrasyonları astmalılarda anlamlı bir şekilde düşük bulundu. Böylece β<sub>2</sub>-agonistlerle tedavinin bronşiyal astmalılarda tükürük akış hızı ve bileşimini değiştirdiğine karar verildi.

**Anahtar sözcükler :** β<sub>2</sub>-adrenerjik reseptör agonistleri, tükürük akış hızı, total protein, amilaz, bronşiyal astma.

## EFFECT OF β<sub>2</sub>-ADRENOCEPTOR AGONISTS ON SALIVARY FLOW RATE, TOTAL PROTEIN AND AMYLASE IN BRONCHIAL ASTHMA

### ABSTRACT

Thirty asthmatic patients treated with β<sub>2</sub>-adrenoreceptor agonists were matched with healthy controls of the same age sex. Salivary flow rate and concentrations of total protein and amylase in parotid saliva were significantly lower for the asthmatic patients. Thus, we conclude that β<sub>2</sub>-agonist treatment impairs the saliva secretion rate and composition.

**Key words:** β<sub>2</sub>-adrenoreceptor agonists, salivary flow rate, total protein, amylase, bronchial asthma.

## GİRİŞ

Bronşiyal astmanın patogenezinde beta-adrenerjik hipoaktivite, vazovagal kolinerjik reflekslerin ve lokal akson reflekslerinin aşırı etkinliği, bronş düz kaslarını büzen alfa reseptör mekanizmasının hiperaktivitesi gibi faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir (1).

Atopik kişilerde beta-adrenerjik reseptörlere karşı spesifik otoantikörlerin varlığı, otonomik fonksiyon bozukluğunun göstergesi olarak açıklanmaktadır (26). Kronik atopik dermatite benzer bir otoimmün durumda uyarılmış parotis salgısında total protein ve amilaz düzeyinde azalma bildirilmiştir (23). Bunun beta reseptörün disfonksiyonu sonucu olduğu ileri sürülmüştür.

Beta-adrenerjik reseptör agonistlerinin tükürük bezlerinde β<sub>1</sub> ve β<sub>2</sub> adrenerjik reseptörleri etkilediği gösterilmiştir (7). Astma önceleri hem β<sub>1</sub> hem de β<sub>2</sub> reseptörleri uyaran izoproterenol ile tedavi edilirdi.

Spesifik β<sub>2</sub>-agonistleri olan terbutalin ve salbutamol seçici olarak bronkospazmı çözdüklerinden şimdilerde astma tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bilindiği gibi tükürük bezlerinin sinirsel kontrolünde sempatik sistemin β-adrenerjik bölümü birincil olarak proteinlerin biyosentezini ve açığa çıkmasını düzenlemektedir (1,4,25). Ancak reseptör fonksiyonu ile ilgili bilgilerin artışıyla sistemlerin normal fonksiyonlarını etkileyen farmakolojik ajanların ve ubbi düzensizliklerin temel kavramları değiştirebileceği ileri sürülmüştür (5,9, 15).

Uzun süreli olarak yüksek dozda β-reseptör agonisti izoproterenol verilen ratlarda tükürük bezlerinde asiner hücre hacminde ve tükürük bezi ağırlığında önemli artış olduğu gösterilmiştir (7).

Yine β-adrenerjik reseptör agonistlerinin kronik olarak uygulandığı ratiarda tükürük proteinlerinin sekresyonunda azalma ve proteinlerin özelliklerinde değişme bildirilmiştir (1,5,10,22). Benzeri araştırmalar-

\* Dr. Araş. Gör. İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi, Farmakoloji Birimi.

\*\* Doç. Dr. E.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı

da tükürük sekresyonunu sağlayan granüllerin elektron mikroskopundaki görünümünde değişiklikler gösterilmiş, rat parotis bezi hücrelerinde siklik AMP ye bağlı proteinlerin azaldığı ileri sürülmüştür (15).

Tükürük antimikrobiyal özelliklere sahip olan çeşitli biyolojik aktif maddeleri içerir. Antimikrobiyal sistemlerin bozulmasının ağız hastalıklarına yol açtığı bilinmektedir (14,24).

Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında  $\beta_2$ -adrenerjik reseptör agonistleriyle tedavi edilen astmah çocuklarda streptokok mutans'ın fazla olduğu, tükürük akış hızının düştüğü ve tükürük proteinlerinin değiştiği bildirilmiştir (22). Bu etki astmanın kendisinden veya ilaç tarafından yada bunların kombinasyonundan oluşabilir.

Bu konuya ilişkin yayınların yetersiz olmasına karşın bazı araştırmalarda bu tür değişikliklerin agonistlere bağlı olarak oluşabileceği dolaylı olarak gösterilmiştir (8).

Biz de sağlıklı kişiler ve  $\beta_2$ -adrenerjik reseptör agonistleri ile tedavi edilen kişileri karşılaştırarak tükürük akış hızı, amilaz ve total protein konsantrasyonları açısından  $\beta_2$ -adrenerjik reseptör agonistlerinin rolünü incelemeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız İzmir Tepecik SSK Hastanesinde bronşiyal astma tedavisi gören 15-30 yaşları arasında, 14'ü kadın, 16'sı erkek 30 olguyu kapsıyordu. Çalışmaya katılan kişiler en az bir yıldan bu yana düzenli olarak  $\beta_2$ -agonisti kullanıyorlardı. Bu olgular saptanmış başka bir hastalığı bulunmayan ve tedavi amacıyla herhangi bir ilaç kullanmayan kişilerden seçilmişti. Bronşiyal astma tedavisi için  $\beta_2$ -agonisti salbutamol veya terbutalin kullanan hastaların hiç biri sigara içmiyordu.

Tüm salgı örnekleri sirkadiyan ritim göz önüne alınarak 9-12 saatleri arasında toplandı (6). Hastalara örnek alınmasından 1 saat öncesinden itibaren hiç bir şey yiyip içmemeleri öğütüldü. Ayrıca salgı toplanacağı gün hiç ilaç kullanmamaları istendi.

Salgı toplamak için 1910 yılında Carlson ve Criltenden tarafından yapılan ve 1976'da ilk kez Lashey modifiye ettiği için "Lashey Cannula" adı verilen aparey kullanıldı (3). Aletin steriliizasyonu triksimetilen pastilleriyle 48 saatle yapıldı. Dilin yan bölgelerine % 5 lik sitrik asid damlatılarak uyarı sağlandıktan sonra deiyonize tüplere 10 dakika süreyle yaklaşık 4-5 cc. parotis salgısı toplandı.

Elde edilen parotis salgısı örneklerinde ölçümler şu yöntemlerle yapıldı:

Parotis salgısı akım hızı	Toplam salgı miktarı (ml)
	Toplama süresi (dk)

formülü ile hesaplandı (2).

Total protein yoğunluğu Lowry (13) yöntemiyle saptandı.

Amilaz aktivitesi ölçümünde substral olarak nişasta kullanıldı, nişastanın hidrolitik parçalanma hızı ölçülerek sonuca gidildi (17).

Sonuçlar sağlıklı kişilerde saptanan değerlerle karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirmeler 't' testine göre yapıldı.

## BULGULAR

Astmalı hastalarda tükürük akış hızı, total protein ve amilaz değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo : 1 Astmalı hastalarda tükürük akış hızı, total protein ve amilaz değerleri.

No.	Seks.	Yaş	Tükürük akış hızı (ml/dk)	Total Protein (% mg.)	Amilaz (u/100ml.)
1	K	16	0.478	95.64	500.4
2	E	18	0.492	96.72	511.5
3	K	21	0.468	94.89	502.7
4	K	23	0.491	95.97	510.8
5	E	15	0.501	97.69	515.6
6	E	17	0.480	96.41	506.8
7	K	17	0.485	96.01	510.1
8	E	25	0.496	97.28	510.7
9	K	21	0.502	98.05	517.9
10	E	21	0.493	95.97	512.1
11	E	28	0.478	95.68	508.9
12	E	17	0.486	96.11	507.1
13	K	15	0.490	96.05	509.3
14	K	25	0.500	97.58	514.0
15	K	20	0.503	98.47	518.8
16	E	26	0.472	94.99	502.7
17	K	30	0.499	97.03	512.9
18	E	23	0.489	96.00	508.1
19	E	18	0.467	94.83	500.0
20	K	16	0.505	98.87	519.0
21	K	16	0.479	95.70	507.2
22	E	20	0.483	96.81	505.9
23	K	22	0.493	95.99	511.7
24	E	19	0.497	96.90	511.9
25	E	27	0.496	94.98	502.9
26	E	20	0.470	95.00	501.8
27	K	15	0.502	98.07	517.8
28	K	21	0.484	96.08	507.1
29	E	30	0.499	97.50	513.5
30	E	18	0.502	98.03	517.4

Sağlıklı kişilerde tükürük akış hızı, total protein ve amilaz değerleri Tablo 2 de bildirilmiştir.

Tablo 2 : Sağlıklı kişilerde tükürük akış hızı, total protein ve amilaz değerleri.

No.	Seks.	Yaş	Tükürük akış hızı (ul/dk)	Total Protein (% mg.)	Amilaz (u/100ml.)
1	K	22	0.671	182	587
2	E	18	0.578	165	591
3	K	18	0.615	178	615
4	K	26	0.627	126	622
5	E	15	0.598	162	598
6	E	18	0.656	157	610
7	E	21	0.615	175	621
8	K	23	0.675	192	572
9	E	18	0.534	187	604.
10	E	28	0.678	203	588
11	K	30	0.572	184	619

Sağlıklı ve bronşiyal astmalı hastalarda tükürük akış hızı, total protein ve amilaz değerlerinin istatistiksel olarak değerlendirilmeleri ise Tablo : 3 ve 4 de gösterilmiştir.

Bulgularımıza göre istatistiksel olarak, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında bronşiyal astmalı hastalarda tükürük akış hızı, total protein ve amilaz değerlerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır.

Tablo 3: Tükürük akış hızı, total protein ve amilaz ortalama değerleri

	Tükürük akış hızı		Total protein		Amilaz	
	m	SD	m	SD	m	SD
Sağlıklı kişilerde parotis salgısı değerleri	0.62	0.047	173.72	20.81	602.45	16.565
Bronşiyal astmalı hastalarda parotis salgısı değerleri	0.48	0.011	96.50	1.13	509.88	5.502

Tablo 4: Değerlerin anlamlılık dereceleri

	Tükürük akış hızı	Total protein	Amilaz
Sağlıklı kişilerde Bronşiyal astmalı hastalarda	P<0.001	P<0.001	P<0.001

## TARTIŞMA

Çalışmamızda total protein ve amilaz değerlerini parotis salgısı örneklerinde saptadık. Parotiste beta adrenerjik reseptör sayısının alfa-adrenerjik reseptör sayısından 15 kez fazla olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle beta reseptörlerin parotisin tükürük akışı düzenlenmesi, protein ve kalsiyum sekresyonu gibi aktivitelerinde büyük rolü olduğu ileri sürülmektedir (5,27).

Yine kronik olarak izoproterenol kullanılan çalışmalarda parotisin diğer büyük bezlerden daha fazla etkilendiği ve DNA sentezinde artmayla bezdeki büyümenin birlikte olduğu gösterilmiştir. Ancak bezdeki büyüme ile amilaz ve protein artışının orantılı olmadığı belirtilmektedir (7,18).

Kadınlarda ve erkeklerde uyarılmış parotis salgısı akışında bir değişiklik olmadığı, ayrıca parotisin sekresyonu sağlayan hücrelerinin yaşlanma süresinde fonksiyonel olarak bozulmadığı bildirilmiştir (3).

Biz de araştırmamızda kullandığımız olgularda cinsiyet ayırımına göre yapılan değerlendirmelerde benzer sonuçları saptadık.

Çalışmamızda  $\beta_2$ -agonistlerle tedavi edilen bronşiyal astmalı kişilerde sağlıklı kişilere göre tükürük akış hızı, total protein ve amilaz konsantrasyonunda anlamlı bir azalma görülmüştür.

Bronşiyal astmalı hastalar hem ilaç hem de hastalık tarafından etkilenirler. Bu nedenle bu iki etkiyi ayırmak zor olabilir. Fakat ilaç tedavisinin etkisinin daha güçlü olduğunu gösteren çalışmalara göre bronşiyal astmalı hastalarda  $\beta_2$ -adrenerjik reseptör agonistlerine karşı otoantikolar bulunmuştur (19,26). Bu sonucun  $\beta_2$ -reseptör aktivitesinin azalmasını açıkladığı ileri sürülmektedir.

Bir başka çalışmada  $\beta_2$ -agonistlerin beta reseptörleri down-regulation'a (reseptör sayısında azalma) uğrattıkları ve  $\beta_2$ -agonist tedavisinde olan astmalı kişilerde, tedavi edilmeyen astmalı ve sağlıklı kontrol gruplarına göre lenfositlerde siklik AMP yanıtının azaldığı gösterilmiştir (23). Bu çalışmalara göre reseptör sayısındaki azalmaya hastalığın değil, ilacın neden olduğu ileri sürülmektedir.

Ayrıca  $\beta$ -agonistlerle tedavi edilmeyen bronşiyal astmalı kişilerde tükürük bileşimi ya da akış hızında hiç bir değişiklik görülmemiştir (8). Bu çalışmaların sonuçları, tedavi altındaki bronşiyal astmalı hastalarda elde ettiğimiz bulguların  $\beta$ -agonistlerin kullanılmasıyla bağlantılı olduğu düşüncemizi desteklemektedir.

Ratlarda yapılan çalışmalarda  $\beta$ -agonist izoproterenolun uzun süre kullanımıyla çeşitli proteinlerin sentezinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir (5,10,21). Bu biyokimyasal ve biyosentetik değişikliklerin ağız ortamında bakteri yığılmasını etkiledikleri ileri sürülmektedir (12). Bu nedenle parotis salgısındaki tükürük proteinlerinde farmakolojik ajanlarla tedavi sonucu oluşan değişikliklerin bakteri yığılmasıyla birlikte bakterilerin adhezyonunu etkilediği belirtilmektedir. Bu iki faktör diş bakteri plağı oluşumunda önemli rol oynamaktadır (10,12). Dolayısıyla diş çürükleri ve periodontal hastalıklara eğilimin artması söz konusu olmaktadır (14). Yine  $\beta_2$ -agonistlerle tedavi edilen kişilerde streptokok mutans'm arttığı gösterilmiştir (22-24).

Diş çürüğü aktivitesi ile total tükürük proteinleri

ya da spesifik proteinlerin ilişkisi üzerine yapılan çeşitli çalışmaların doğrultusunda, protein eksikliğinde ağızda patojen mikrofloranın kolayca oluştuğu bilinmektedir. Diş çürüğü ilerleme oranı tükürükle ilişkili faktörlerin değişen etkilerine bağlıdır (10,14,16).  $\beta$ -agonistlerle uzun süreli tedavi sonucu tükürük bezlerinin fonksiyonunun azaldığı ve diş çürüklerine duyarlılığın arttığını gösteren çalışmalar da bu görüşleri desteklemektedir (20, 21).

Sonuç olarak biz de uzun süreli  $\beta_2$ -agonistlerin kullanımı ile beta-reseptörlerde 'down regulation'u ileri süren görüşlere katılıyor ve tükürük bileşimindeki değişiklikler ve sonuçları açısından bronşiyal astmalı hastalarda profilaktik önlemler alınmasının uygun olacağı inancını paylaşıyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Abe, K., Dawes, C. : The effects of electrical and pharmacological stimulation on the types of proteins secreted by rat parotid and submandibular glands. *Archs Oral Biol.* 23, 1978, 368-372.
2. Alpagot, T., Doğangün, R., Çağlayan, F., Çağlayan, G. : 30-45 yaş arasındaki periodontal hastalıklı bireylerde diş çürüğü oranı ve parotis salyası akış hızı, pH ve Ca değerlerinin çürükle ilişkisinin incelenmesi. *A.Ü. Diş Hek. Fak. Derg.* 14 (1) : 1987, 24-34.
3. Baum, B.J. : Evaluation of stimulated parotid saliva flow rate in different age groups. *J. Dent. Res.* 60, 1981, 1292-1296.
4. Baum, B.J. : Neurotransmitter control of secretion. *J. Dent. Res.* 66 (Spec Iss), 1987, 628-632.
5. Carlsöö, B., Danielsson, A., Henriksson, R. : Characterization of the rat parotid  $\beta$ -adrenoreceptor. *Bril. J. Pharmacol.* 21, 1981, 27-35.
6. Ferguson, D.B. Fort, A., Elliot, A.L., Pals, A.J. : Circadian rhythm in human parotid saliva flow rate and composition. *Archs Oral Biol.* 18, 1973, 1155-1173.
7. Henriksson, R. :  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -adrenoreceptor agonists have different effects on rat parotid acinar cells. *Am. J. Physiol.* 242, 1982, 6481-6485.
8. Hyypä, T. : Studies on immunologic and inflammatory factors in saliva in patients with asthma and in patients with periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 8, 1981, 500-507.
9. Ikeno, T., Ikeno, K., Urio, T. : Relationship between serum amylase activity and intraductal pressures in the rat parotid and submandibular salivary glands after administration of pilocarpine or isoprenaline. *Archs Oral Biol.* 33 (6) : 1988, 403-406.
10. Johansson, I., Ericson, T. : Saliva composition and caries development during protein deficiency and  $\beta$ -receptor stimulation or inhibition. *J. Oral Path.* 16, 1987, 145-149.
11. Kayaalp O. : Rasyonel Tedavi Yöntünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 3. 5. Baskı, 1990, 1530-1545.
12. Kousvelari, E.E. Ciardi, J.E., Bowers, M.R. : Altered bacterial aggregation and adherence associated with changes in rat parotid gland salivary proteins induced in vivo by  $\beta$ -adrenergic stimulation. *Archs Oral Biol.* 33, 1988, 341-346.
13. Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. : Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193, 1951, 265-275.
14. Mandel, I.D. : Relation of saliva and plaque to caries. *J. Dent. Res.* 53 (supp. 2), 1974, 246-266.
15. Mednieks M.J. Hand, A.R. : Microheterogeneity of rat parotid gland proteins after chronic treatment with isoproterenol. *J. Dent. Res.* 63, 1984, 87-93.
16. Mundorff S.A., Curzon, M.E.J., Eisenberg, A.D. : Comparison of essential nutrient supplement effects on rat growth and dental caries. *Caries Res.* 18, 1984, 527-531.
17. Onat, I., Kutay, F.Z., Ertaçın, S. : Pankreatitte serum alfa amilaz ölçümlerinde yeni bir yöntem, *E.Ü.T.F. Derg.* 21 (3), 1982, 735-740.
18. Robinowitch, M.R., Keller, P.J., Johnson D.A. : Changes in rat parotid salivary proteins induced by chronic isoproterenol administration. *J. Dent. Res.* 56 (3), 1977, 290-303.
19. Roscher, A.A., Wicsmann, U.N., Honegger, U.E. : Changes in beta adrenergic receptors in submaxillary glands of chronically reserpine or isoproterenol-treated rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 216, 1981., 419-424.
20. Ryberg, M., Johansson, I., Ericson T., Mörnstad, A. : Effects of chronic stimulation of salivary gland  $\beta$ -adrenoreceptors on saliva composition and caries development in the rat. *J. Oral Path. Med.* 18, 1989, 529-532.

21. Ryberg, M., Johansson, I., Mörnstad, A., Ericson, T. : Effect of long-term isoproterenol treatment on caries development in the rat using a low-cariogenic model. *Caries Res.* **22**, 1988, 297-301.

22. Ryberg, M., Möller C., Ericson, T. : Effect of β2-adrenoceptor agonists on saliva proteins and dental caries in asthmatic children. *J. Dent. Res.* **66** (8), 1987, 1404-1406.

23. Ryberg, M., Möller, C., Ericson, T. : Saliva composition in asthmatic patients after treatment with two dose levels of a β2-adrenoceptor agonists. *Archs Oral Biol.* **35** (12), 1990, 945-948.

24. Simonson, L.G., Reicher, D.A. : Effect of human saliva and various compounds on the adsorption of the bacterium strep-

*tococcus mutans* to hydroxyapatite. *Archs Oral Biol.* **26**, 1981, 143-146.

25. Speirs, R.L. : The relation between amylase secreted in vitro by rat parotid tissue and the amylase concentration in the glands. *Archs Oral Biol.* **26**, 1981, 923-929.

26. Wenter, J.C., Fraser, C.M., Harrison, L.C. : Autoantibodies to β2-adrenergic receptors. A possible cause of adrenergic responsiveness in allergic rhinitis and asthma. *Science.* **207**, 1980, 1361-1363.

27. Yu H., Schneyer, C.A. : Effect of alpha and beta adrenergic agonists on fluid and calcium secretion by rat salivary glands. *Archs Oral Biol.* **29** (2), 1984, 141-146.

*Yazışma adresi*

*Dr. Filiz Bal*

*İ.Ü. Diş Hekimliği Fak.*

*Farmakoloji Birimi*

*34390 Çapa - İSTANBUL*