

**BUSKOPAN - GLUKAGON VE PRO - BANTHİNE'İN DUODENUM
ANSI ÜZERİNDEKİ ANTİSPAZMODİK VE HİPOTONİK
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**COMPARİSON OF ANTISPASMOLYTIC AND HYPOTONIC
EFFECTS OF BUSCOPAN, GLUCAGON AND PRO - BANTHINE
UPON DUODENAL CURVE**

Dr. Mehmet BOZKURT*

Dr. Mustafa GÜLEÇ**

Dr. Yusuf ERDOĞAN***

Dr. Mehmet BAKTİR - Dr. M. Hıfzı ALTUN****

Ö Z E T :

Hipotonik duodenografide kullanılan antikolinergik ajanlardan Buscopan, Glukagon ve Probanthinin duodenum üzerindeki antispazmelitik ve hipotonik etkilerini karşılaştırdık. Glukagon pahalı temini güç bir ajan, Probanthinin yan etkisi fazla ayrıca temini de edemedik, literatür bilgileri ile yetindik. Buscopan'ı ucuz temini kolay ve yan etkilerinin de minimal olması nedeniyle tercih ettik. Elde ettiğimiz neticelerin Glukagon ve Probanthin den farklı olmadığını gördük. Türkiye şartlarında hipotonik ajan olarak Buscopan'ın en uygun olduğunu tesbit ettik.

S U M M A R Y :

We have been investigated antispasmodic and hypotonic effects of buscopan, glucagon and pro - banthine upon duodenum. Glucagon is an expensive and rarely found drug. Side effects of pro - banthine are seen and we have not been this obtained drug, so we are contented with literature knowledge. Buscopan is a cheaper easily obtained drug and its side effects are minimal. The results belonging to the which we obtained are similar to those of glucagon

(*) Vakıf Gureba Hastanesi Radyoloji Uzmanı.

(**) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Yrd. Doç.

(***) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı.

(****) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Gör.

buscopan, pro - bantnine. Therefore we may advise buscopan as the best hypotonic agent in our country.

Spazmolitik özellikleri olan birçok ilaç, gastrointestinal bozuklukların ve bilhassa duodenumun radyolojik değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ekserisi Avrupalı ve doğulu araştırmacılar tarafından olmak üzere, artikolinerjik ajanlarla yapılan klinik ve radyolojik araştırmaların çoğu henüz neşredilmiştir. Amerikada atropin amid nitrit ve prophantelin bromid (Pro - Bantnine) ekseri araştırmacılar tarafından sıklıkla kullanılmaktadır. Bunlardan prophantelin bromid peptik ülser tedavisinde ve antispazmodik olarak diğer gastrointestinal sistem bozukluklarında yaygın olarak kullanılmaktadır (2, 7, 10).

Antikolinerjik ajanlar, atropin ve skopolaminin tabii türevidir olup belladonna alkaloidleri familyasına aittir. Probanthin, iyi bilinen bir antikolinerjik ajan olarak literatürde sıklıkla bahsedilmiştir. Buscopan G. Ayre - Smith ve arkadaşları tarafından hipotonik ve antispazmodik etkisi araştırılan ve bizimde tercihan kullandığımız bir antispazmodik ajandır (1, 13). Keza Glukagon, Millerin çalışmaları ile antikolinerjik ve hipotonik etkisi ortaya konan bir başka ilaç olarak dikkatimizi çekmiştir (8, 9).

Farmakolojik Özellikleri :

PRO - BANTHINE - Hücre duvarından impulsları ileten asetil koline engel olmak suretiyle dokudaki parasempatik efektör organlarda ve otonom gangliyonlardaki nöral impulsları bloke eder. Tedavi edici özel etkisi, efektör hücrelerdeki parasempatik postgangliyoner otonom sinirler tarafından serbest bırakılan asetil kolini bloke etmek suretiyle ortaya çıkar. Pro - Bantnine keza vagolitik etki kadar düz adale üzerine de direkt spazmolitik etki göstermektedir. Organ sistemleri üzerinde çeşitli etkileri vardır. Sindirim ve üriner sistemler de düz adalelerin tonus ve peristaltizmini azaltır. Mide asidi sekresyonunu da azaltır, aynı şekilde tükürük bezleri ve üst solunum yolları sekresyonunu da azaltır. Kalb üzerinde vagolitik etki ile taşikardi meydana getirir. Gözlerde pupilla konstriktörleri ve siliyer adalelerin parezisinde ve dolayısıyla midriyazise (Pupilla dilatasyonuna) sebep olur. İkinin kombinasyonunda glokomu artırarak göz içi basıncını yükseltebilir (2, 7).

GLUKAGON - Antikolinerjik bir ajan olarak kullanılan glukagon, molekül ağırlığı 3485 olan ve 29 aminoasit ihtiva eden bir polipeptid zinciri olup, pankreasın Langerhans adacıklarında bulunan alfa hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Molekül ufak olmasına rağmen antijenik özelliği vardır. Kanda glukagon tayinini esas alan immunolojik bir test geliştirilmiştir. Açlık glukagon salgısını uyarır. Glukagon beta hücrelerini uyararak insulin salgısını da artırır.

Glukagon karaciğer fosforilazını siklik AMP yolu ile aktive ederek glikojenolize yol açar. Bu etkisi adrenaline benzer, ancak adrenalin adale glikojenini de parçaladığı halde glukagonun bu etkisi yoktur. Yağ dokusunda lipaz enzimini aktive ederek lipolize sebep olur. Bundan başka glukagon karaciğerden potasyumu açığa çıkarır ve geçici bir hiperkalemi ve idrarda potasyum itrahında hafif bir artış görülür. Büyük dozlarda glukagon verildiğinde, idrarda fazla potasyum itrahına bağlı olarak serumda potasyum konsantrasyonunda azalma olabilir.

Glukagon sığır ve domuz pankreaslarından hazırlanmaktadır. Bunların glukagonu insan glukagonu gibi aynı aminoasit yapısındadır. Keza aynı aminoasit sırasına göre dizilmiştir. Glukagon bir protein olduğu için nadir de olsa hipersansibilite reaksiyonu görülebilmektedir (2, 8, 10).

BUSCOPAN - Buscopan (Hyoscin - N - Butylbromide) skopolamin sentez yolu ile elde edilen bir quaterner amonyudur. Skopolaminden farklı olarak merkez sinir sistemine etkisi olmayan bir gangliyon blokajıdır. 40 gr. dan yüksek dozlar kullanılmadıkça atropine benzer yan etkiler (Minör) görülmemektedir. Yüksek dozlar müköz membranlarda kuruluğa, midriyazise, palpitasyona başağrısı ve bulantı gibi birtakım yan tesirlere sebep olur. Düz adaleleri innerve eden parasempatiklere önemli bir etkisi olmaktadır. Steversonun tecrübelerine göre Buscopanın hipotonik etkisi hayli yüksektir (12).

Bu yazıda hipotonik duodenografide kullanılan bu üç ilacın duodenum ansı üzerine etkileri; literatürdeki araştırmalar ve kendi araştırmalarımız karşılaştırılarak ilaçların antispazmodik ve

yan etkileri tartışılmıştır. Ancak biz probanthine temin edemediğimiz için kullanamadık ve araştırmalarımızı glukagon ve buscopan ile gerçekleştirdik. Pro - Banthine hakkında literatürde elde ettiğimiz bilgileri takdim ile yetindik (1, 2, 7, 10, 13).

MATERYAL ve METOD :

Buscopan ve Glukagonu hastanemiz radyoloji kliniğinde pankreatikoduodenal bölgenin araştırılmasında 60'a yakın hasta üzerinde duodenal hipotoni meydana getirmek için rutin olarak kullandık. Baryumla standart mide duodenum tetkiklerinde dikkatimizi çeken vakalarda bu sahanın araştırılmasında basit ve ucuz bir muayene tekniği olan hipotonik duodenografi tekniğini tatbik ettik. Bu işlemi bir kısım vakalarımızda tüblü (Sonda ile duodenuma baryum süspansiyonu vermek suretiyle) ve tüpsüz (önce ağızdan baryum vermekle) ve akabinde buscopan ve glukagonu İ.V. İ.M. vererek tatbik ettik.

Buscopan piyasada 20 mg. lık ampuller halinde bulunmakta ve genellikle hastanın ortalama durumuna ve kilosuna göre 60 mg. (3 ampul) parenteral yolla verildi. 5 vakada intramüsküler, 46 vakada intravenöz enjeksiyon yapıldı. İntramüsküler enjeksiyonda duodenumda hipotoninin 4 - 5 dakika içinde başladığı görüldü. İntravenöz enjeksiyondan 45 saniye sonra hipotoni başladı. Vakadan vakaya değişmekle beraber tam hipotoni ortalama on dakikada teessüs etti. İntramüsküler enjeksiyonda hipotoni 18 - 20 dakika, İ.V. enjeksiyonda ise 20 dakika hipotoni devam etti. Bir kısmında hipotoni yeterli oldu ve çoğunda iyi bir hipotoni elde edildi.

İkinci olarak Almanya'dan siparişle getirttiğimiz glukagonu altı vakada kullandık. Glukagon 1 mg. lık kristalize flakon ve beraberinde 1 mg. lık distile suyu ile beraber dış piyasalarda bulunan bir ilaçtır. Millerin tavsiyesi üzerine biz glukagonu intravenöz olarak ve 0,25 mg. lık dozlar halinde kullandık (3, 4, 10). Yeterli hipotoni elde ettik. Duodenumda hipotoni 1 dakikada başladı ve 15 - 20 dakika devam etti.

Bu çalışmalarımızda Buscopana bağlı yan etki olarak iki kadın hastada ağız kuruluğu baş dönmesi ve görme bulanıklığı oldu. Bir vakada sadece ağız kuruluğu şikayeti oldu. Glukagon ile herhangi bir yan etki tesbit etmedik.

TARTIŞMA :

Duodenumda hipotoni meydana getirmek için buscopan kullanıldığında vücut ağırlığına göre (1 mg/kg) düşünülerek ortalama 50 - 60 mg. lık dozlar verildiğinde intramüsküler enjeksiyonda 3 - 8 dakikada hipotonik etki başlamakta ve 10 - 20 dakika devam etmektedir. Ayre - Smith'in araştırmalarının sonuçları bu merkezdedir (1). Almanların da araştırmaları bu sonuçları teyid etmektedir. Yalnız Utgenant 100 mg lık dozlar kullandığını ve 100 vakada sadece 1 hastada yan etki (Palpitasyon) tesbit ettiğini bildirmektedir (13). Bizim çalışmalarımızda elde ettiğimiz neticeler hemen hemen aynıdır. Yan etki olarak yukarıda bildirdiğimiz sonuçları tesbit ettik. Literatürde Buscopan'a bağlı olarak yan etkiler yukarıda bahsedildiği üzere bazı araştırmacılar tarafından tesbit edilmiş ve yakın neticeler yine bir kısım yazarlar tarafından da teyid edilmemiştir (1, 13).

Glukagonun etki süresi ve optimal dozu ve verilme yolu hakkında Miller, Chernish ve arkadaşlarının çalışmalarına dayanarak intravenöz yoldan 0,25 mg lık doz yeterli oldu ve hipotoni tam teessüs etti (2, 8, 9). Yazarların elde ettiği sonuçları kısaca özetlemek gerekirse intramüsküler enjeksiyonda 0,25 mg lık dozda hipotoni 13 - 17 dakikada başlamakta ve 4 - 7 dakika sürmektedir. 2 mg lık dozda etki 4 - 7 dakikada başlamakta ve ortalama 22 - 32 dakika sürmektedir. 1 mg in üstüne çıkıncıya kadar önemli bir yan etki olmamaktadır. İntravenöz enjeksiyonda hipotoni doza bağlı olmaksızın takriben 45 saniyede başlamakta ve doza bağlı olarak hipotoni süresi uzamaktadır. Doz arttıkça bulantı oranı artmaktadır. 2 mg lık doz verildiğinde daha çok bulantı ortaya çıkmaktadır. Normal şahıslarda katekolamin deşarjı minimal olduğu, nabız ve tansiyonda önemli bir değişikliğin olmadığını da bir kısım yazarlar tarafından bildirilmektedir. Glukagon feokromositom ile veya insülinoma şüphelenilen hastalarda kontrendike olarak bildirilmiştir. İnsülinomalı bir hastada intravenöz enjeksiyon hipoglisemiye yol açar ve insulini açığa çıkarmak için tümörü uyarır. Bu hastalar intravenöz glikoz ile tedavi edilmelidir (süratle). Feokromositomlu hastalarda glukagon katekolamin deşarjını uyurabilir. Bunun için 5 mg lık regitin phentolamine mesephate verilerek kan basıncını kontrol etmek mümkündür (2, 8, 9).

Amerikada daha yaygın olarak kullanılan Pro - bonthine (Propantheline bromide) ile yapılan duodenumun radyolojik tetkiklerinde vücut ağırlığına göre 30 - 60 mg lık dozlar intramüsküler olarak verilmekte ve yeterli olmaktadır. Yan etkiler minimal olmaktadır. Bunu intravenöz yoldan vermek etkinin daha çabuk başlamasına sebep olur. Ancak Amerika'lı yazarlardan Eaton ve Ferrucci intramüsküler yolu, intravenöz yoldan parasempatikolitik ajanların verilmesinden doğan riskten sakınmak için ve kolaylığından dolayı tercih etmektedirler (3 - 4). İlaç intramüsküler olarak verildiğinde hipotoni 3 - 8 dakikada başlamakta ve 10 - 20 dakika sürmektedir. Bu da radyolojik muayene için yeterli olmaktadır. Pro - Banthine de beklenen yan etkiler dozla ilişkilidir. 60 mg probanthin verildikten sonra hemen hemen bütün hastalarda ağız kuruluğu ve pupilla dilatasyonu görülmektedir. Bazen taşikardi ve görme bulanıklığı ve bazı hastalarda da üriner retansiyon veya mide dolgunluğu gelişmektedir. Bu etkiler 6 - 8 saat sürmektedir. Probantın için glokom, kalb yetmezliği ve bilhassa aritmi veya angina pectoris kontrendikedir. Bu yan etkilerden dolayı bir kısım yazarlar daha düşük dozlarda ve intravenöz yoldan probantini kullandılar. Bu çalışmalarından da iyi sonuçlar aldıklarına ve hiç bir yan etki ile karşılaşmadıklarını bildirdiler (2, 3, 4, 7).

Aşağıdaki tabloda muhtelif yazarların araştırma sonuçları takdim edilmektedir :

Duodenografide Kullanılan İlaçların etki süre ve başlangıçlarının karşılaştırılması.

İlaç	Zerktan sonra paralizinin başlama zamanı	Paralizi süresi	Doz ve verilme yolu	Kaynak
Pro-Banthe	3 - 8 dk.....	10 - 20 dk.	30 - 60 mg İ.M. ...	Eaton - Ferrucci
Pro-Banthine	3 - 4 dk.....	10 - 20 dk.	60 mg İ.M. ...	Goldstein - Zboralski
Pro-Banthine	5 - 8 dk.....	8 - 10 dk.	30 - 60 mg İ.M.	Ferrucci
Pro-Banthine	3 dk.....	15 dk.	60 mg İ.M.	Lawson - Mangulis
Pro-Banthine		26.4 ± 17.5 dk.	15 - 30 mg İ.M.	Novak Probst
Pro-Banthine	1 - 2 dk.....	3 - 5 dk.	30 - 60 mg İ.M.	Ayre - Smith (Neşredilmedi.)
Buscopan	3 - 4 dk.....	16.9 dk.	40 mg İ.M.	» »
Buscopan	3 - 5 dk.....	14.6 dk.	40 mg İ.M.	» »
Buscopan	3 - 4 dk.....	13.4 dk.	40 mg İ.M. = İ.V.	» »
Buscopan		15.4 ± 10.1 dk.	60 - 80 mg İ.V.	Novak Probst
Glukagon	1 dk.veya geç	15 - 20 dk.	1 mg İ.V.	Ayre - Smith v.d.
Glukagon	5 - 10 dk.	Takriben 30 dk.	2 mg İ.M.	Miller ve arkadaşları
Glukagon	1 - 4 dk.veya erken	26.4 ± 17.5	1 - 2 mg İ.V.	Novak Probst

Hastanemizde yaptığımız araştırmaların sonuçları :

İlaç	Etkinin başlama süresi	Devam süresi	Doz ve verilme yolu
Buscopan	45 Saniye	25-5 dk.	60 mg İ.V.
Buscopan	3-4 Dakika	15-25 dk.	60 mg İ.M.
Glugagon	1 Dakika	15-20 dk.	0,25-0,30 mg İ.V.

Yukarıda takdim edilen bilgilerin ve listenin tetkikinden kolayca anlaşılacağı gibi gerek bulunabilme ve gerekse ucuzluğu ve yan etkileri yönünden buscopan ampul hipotonik bir ajan olarak bizim için daha uygun olduğu görülmektedir. Glukagon pahalı ve temini güç bir ilaçtır. Probantın hem yan etki oranının yüksek olması ve hem temin edilme zorluğunun dezavantajıdır. Buscopanın aynı zamanda analjezik etkiye de sahip oluşu bir başka tercih sebebidir.

KAYNAKLAR

- (1) Ayne - Smith, G Hyoscine - n - butyl bromide (Buscopan) as a duodenal relaxant in tubel'ss duodenography, Acta Radiology 17 : 701, 1976.
- (2) Bertrand, G, Linscher, Raneja and Woods. Double - blind evaluation of glukagon and propanthelie bromide (Pro - Bantnine) for hypotonic duodenography, American Journal Roentgenology 128 (2) : 197, 1977.
- (3) Eoton, S.B., and Ferrucci, J.T. : Radiology of the pancreas and duodenum Philadelphia 1973, W.B. Saunders Co.
- (4) Eaton, S, B., Benedick K.T., Ferrucci J.T. Fleischli D.S. Hypotonic duodenografi Radiology Clinics of North America - Vol. 8, No : 1, 1970.
- (5) Lawson, L.T., And Margulis, R.A., A simplified tube vontrol method of hypotonic duodenograpy, Radiol. 92 : 1119, 1969.
- (6) Martel, W., Scholtens, P.A., and Lim, L.W. : «Tubeless» Hypotonic Duodengraphy : technique, value and limitations Am. J. Poertgenol 107 : 119, 1969.
- (7) Merlo, B.R., Stone, M., Baugus, P. and Margin, M. The use of Pro-Bantnine for gastrointerstinal hypotonic, Radiol. 127 : 61, 1978.
- (8) Miller, R.E., Chernisc and Brunelle : Dose response to intramuscular glukagon for hypotonic duodenography, Radiol 127 : (1), 49, 1978.

- (9) Miller R.E., Chernish and Brunelle Double, blind Radiographic Study of dose response to intravenous glcagan for hypotonic duodenography, Radiol 127 : 55, 1978.
- (10) Miller, R.E., And Chernish, S.M. : Hypotonic radiography, Radiol. 136 : 258, 1980.
- (11) Novak, D. Zur, Technik der hypotenen Doppel kontrast duodenographie ohne duodenal intubation, Fortschritt Rointgenst rahlen. 118 : 418-1973.
- (12) Stevenson, G.W., Somers, S., and Virjee : Routine Double - Contrast barium meal : apparence of normal duodenal papillae, Diagnostic imaging. 49 : 6, 1980.
- (13) Uthgenant, D.E. and Baraun W.H. Die radiologische Unterschnng in der Buscopan hypotonie Medizin klinik 66 : 1370, 1971.