

# Metamizol sodyumun sıçan karaciğer, böbrek ve akciğer dokuları üzerine etkisi

Alpaslan Gökçimen\*, Meltem Özgüner\*, Dilek Bayram\*, Mehmet Ural\*, Osman Sulak\*\*

\*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji A.D, Isparta

\*\*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi A.D, Isparta

## Özet

Metamizol sodyum (MS) aminopirinin 4 – metilaminoetanosülfat türevi olup, dipiron olarak da bilinmektedir. Bir ön ilaç olması dolayısıyla, yapılan in-vitro çalışmalarda siklooksijenaz enzimini etkilemez. Bu çalışmada, kas içine verilen metamizolün sıçan karaciğer, akciğer ve böbrek dokuları üzerine ışık mikroskobu bazında etkileri araştırıldı. Çalışma grubundaki hayvanlara 5 gün boyunca günlük 200 mg dozda metamizol verildi ve her gün, bir gruptaki ikişer hayvan açıldı. Kontrol ve deney gruplarında 10'ar hayvan bulunmaktaydı. Eter anestezisi altında, hayvanlardan doku ve kan örnekleri alındı ve histopatolojik inceleme uygulandı. Kontrol ve deney grupları arasında, istatistiki yönden anlamlı bir farklılık yoktu. Dolayısıyla, buradan metamizolün veya benzeri steroid olmayan antienflamatuvar (NSAİİ) ilaçların kısa vadede güvenilir bir şekilde kullanılabileceği sonucuna ulaştık.

**Anahtar kelimeler:** Metamizol, sıçan dokuları, histopatoloji

## Abstract

### Effects of metamizol sodium on liver, kidney and lung tissues of the rat

Metamizol sodium (MS) is a 4-methylaminoethansulphate derivative of aminopirine and also known as dipyrone. As it is a pro-drug, it does not affect cyclooxygenase enzyme during in vitro studies. In this study, effects of intramuscularly administered metamizol were investigated. 200 mg / day metamizol was applied for 5 days and two animals from each group were decapitated on each day. There were 10 animals in both experiment and control groups. Tissues and blood samples were taken under ether anesthesia and histopathological examination was performed. There was no statistically significant difference between the experiment and control groups. Thus, we have concluded that metamizol or similiar NSAİ drugs may be used securely in short-term.

**Keywords:** Metamizole, rat tissues, histopathology

## Giriş

Metamizol sodyum (MS) aminopirinin 4 – metilaminoetanosülfat türevi olup, dipiron olarak da bilinmektedir. Analjezik etkisi, aspirinden daha fazladır. MS'nin siklooksijenaz inhibitör ve antienflamatuvar etkileri az olmasına rağmen, ağrı kesici özelliği kuvvetlidir. Bir ön ilaç olması dolayısıyla, in vitro çalışmalarda siklooksijenaz enzimini etkilemez (1). MS'nin, aynı zamanda in-vivo ortamda antipiretik etkisi de mevcuttur. Dipiron tedavisinin, prostaglandin üretiminin ateşin ortaya çıkması sürecinde oldukça önemli bir basamak olduğu yerlerde IL – 1 beta aracılı ateşi engellediği ve fakat, bu basamağın atlandığı durumlarda PGE kaynaklı ateş üzerine bir etkisinin olmadığı ortaya çıkarılmıştır. Bu durum, dipironun

antipiretik ve analjezik etkilerini göstermek için prostaglandin üretimini muhtemelen etkin metabolitleri aracılığıyla engellediğine işaret etmektedir (2).

Fenilbutazon (PB), oksifenilbutazon, antipirin ve dipiron, dört önemli pirazolon türevidir ve antienflamatuvar, antipiretik ve analjezik olarak kullanılırlar (3). Fenilbutazonun peptik ülser, allerjik reaksiyonlara, akut hepatite, nefrite ve kemik iliğinde baskılanmaya yol açtığı rapor edilmiştir (4-6). Fenilbutazon, fare ve sıçanlarda teratojenik etki göstermektedir (7, 8). Bir araştırma grubu, yapmış oldukları çalışmada fenilbutazonun sıçanlarda böbrek kanserine, farelerdeyse karaciğer tümörlerine yol açtığını bulmuştur (9). Bir başka grup ise, oksifenilbutazonun Suriye hamsterlerinin dalak ve akciğer hücrelerinde DNA sentezini engellediğini bildirmiştir (10).

**Yazışma Adresi:** Doç. Dr. Alpaslan Gökçimen  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Histoloji ve Embriyoloji A.D, Isparta  
Tel: 0246 211 32 42 Faks: 0246 237 11 65  
Email: gokcimen@ med.sdu.edu.tr

Dipironla gerçekleştirilen çalışmalardan, değişik sonuçlar elde edilmiştir. Donaubauer ve arkadaşları, yapmış oldukları bir çalışmada dipiron uygulaması sonrasında özellikle dişi sıçanlarda istatistiki olarak belirgin bir kilo kaybı olduğunu bildirmişler fakat, ortalama yaşam süresinde ve kan parametrelerinde herhangi bir değişikliğe veya tümöre rastlamamışlardır (11). Diğer yandan, altı ay boyunca yüksek dozda dipirona maruz bırakılan hayvanlarda hafif hemosiderozis, retikülosit sayısında ve Heinz cisimciği miktarında artış olduğu tespit edilmiştir (12). Yapılan bir çalışmada, 12 ay boyunca metamizol kullanımına bağlı olarak sadece iki aplastik anemi vakası görülürken, agranülositoz gözlenmemiştir ve aplastik aneminin görülme sıklığı, tedavi günü başına bir milyon kişide 0,25 olarak bulunmuştur (13). Bu çalışmada, metamizol sodyumun sıçanların karaciğer, böbrek ve akciğer dokularında herhangi bir yapısal değişikliğe yol açıp açmadığını araştırmayı amaçladık.

#### Gereç ve Yöntem

Ağırlıkları 180 – 200 gram arasında değişen 20 adet erkek Wistar albino sıçan, bu çalışmaya dahil edildi. İlk 10 sıçan, her bir ikiyeşerli olmak üzere beş gruba bölünürken, diğer on sıçan, kontrol grubu olarak ayrıldı. Birinci gün, bütün deney gruplarına 200 mg / kg dozunda kas içi MS uygulandı. İkinci gün, birinci gruptaki iki hayvan eter anestezisi altında açıldı ve bunlara ait karaciğer, böbrek ve akciğer dokuları alınarak, % 10'luk formol çözeltisi içinde tespit edildi. Geriye kalan dört gruba ise, yine aynı dozda MS verildi. Çalışmanın üçüncü gününde, ikinci gruptaki iki hayvan eter anestezisi altında açıldı ve bu hayvanların dokuları, daha öncekiler gibi alınarak tespit edildi. Geriye kalan üç gruba, aynı dozda MS verildi. Dördüncü, beşinci ve altıncı günlerde, geriye kalan üç grup aynı işlemlerden geçirilerek, bunlara ait dokular alındı. Kontrol grubunaysa, sadece kas içi serum fizyolojik enjekte edildi.

Kontrol grubundaki hayvanlar da, deney grubundaki hayvanlarla aynı işlemlerden geçirildi. Hayvanlar, standart laboratuvar şartları altında tutuldu (14). Her bir plastik kafese, iki adet hayvan kondu. Hayvanlara şehir şebeke suyu ve Abaloğlu Yem fabrikasından temin edilen pelet yem verildi. Metamizol sodyum (Aventis firması tarafından) "Novalgine" adı altında üretilmektedir. Her bir ampulde, 1g metamizol sodyum ve 2 ml su bulunmaktadır.

Deney sonunda eter anestezisi altında, hayvanlardan kan örnekleri alınarak Wright boyasıyla boyandı ve ışık mikroskopunda 100'lük büyütmede incelendi.

Karaciğer, akciğer ve böbrek dokuları %10'luk nötral formalinde tespit edildi ve rutin takip yöntemleri uygulanarak parafin bloklara gömüldü. Her bir parafin bloktan Leica marka kızaklı mikrotom ile sistematik rastgele örnekleme yöntemi kullanarak 5 mikron kalınlığında 10 ar adet kesit alındı. Bu kesitler daha sonra hematoksilin – eozinle boyanarak Olympus BX – 50 ışık mikroskopunda incelendi.

Akciğer dokusuna ait 100 tane alveol çapı, oküler mikrometre yardımı ile ölçüldü. Karaciğer dokusunda, her bir örnekte 100 adet sinüzoidal çap, 100 tane portal alan mesafesi ve buradaki safra kanal sayısı tespit edildi. Böbrek dokusuna ait preparatlarda, 100 tane glomerül çapı ve Bowman boşluğu ölçüldü (15). Tüm ölçümler için, istatistiksel hesaplamalar yapıldı.

#### Sonuçlar

MS verilen bütün gruplarda 2., 3., 4., 5. ve 6. günlerde lenfositlerin lehine normal bir oran mevcuttu. Kontrol ve deney grupları arasında nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofil sayıları yönünden belirgin bir farklılık yoktu (Tablo – 1). Karaciğer dokusu metamizol verilen grubun sinüzoid genişlikleri, safra kanalı sayıları ve portal alan ölçümleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak fark bulunmadı (Tablo – 2) (Şekil – 1, 2). Metamizol verilen gruptaki alveol yapıları kontrol grubuyla karşılaştırıldı (Tablo – 3) (Şekil – 3, 4). Deney grubuna ait böbrek dokusunda glomerül, proksimal ve distal tübül yapıları normal görünümdeydi. Bowman aralığı ve glomerül çapları kontrol grubuyla karşılaştırıldı (Tablo – 4) (Şekil – 5, 6). Bu karşılaştırmalarda istatistiksel olarak student-t testinde herhangi bir anlamlı fark bulunamadı.

#### Tartışma

Metamizol, analjezik (ağrı kesici) ve antipretik (ateş düşürücü) etkileri yönünden bazı Avrupa ülkelerinde, Güney Amerika'da, Güney Afrika'da ve Ortadoğu'da kullanılan steroid yapıda olmayan antiinflamatuvar (NSAİ) bir ilaçtır. Metamizol'ün kemik iliğinde yol açtığı agranülositoz sebebiyle ABD'de ve bazı Avrupa ülkelerinde kullanımı yasaklanmıştır (16). Diğer taraftan, bu ajanın risk tahmininde karşılaşılan coğrafi farklılıklar, kısmen bu ilacın kullanılan doz ve süresiyle bağlantısı bulunabileceği vurgulanmıştır (17).

Yapılmış bir kısım çalışmalarda, metamizolün muhtemel agranülositoz etkisinden söz edilmiştir. Hedenmalm ve Spigset isimli araştırmacılar meydana gelen kan diskrazilerinin % 92'lik bir kısmının dipiron

Tablo – 1: Kontrol ve deney gruplarına ait kan parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri (Ortalama ± Standart Sapma)

Gruplar	Nötrofil	Lenfosit	Monosit	Eozinofil	Bazofil
Deney	9,63 ± 0,60	91,25 ± 1,81	0,044 ± 0,052	0,033 ± 0,05	0,022 ± 0,044
Kontrol	9,44 ± 0,86	90,56 ± 1,72	0,1 ± 0,081	0,07 ± 0,067	0,02 ± 0,042

p>0.05

Tablo – 2: Kontrol ve deney gruplarına ait karaciğer dokusunda yapılan ölçümlerin ortalama ve standart sapma değerleri (Ortalama ± Standart Sapma)

Gruplar	Sinuzoid Genişliği	Safra Kanalı Sayısı	Portal Alan Çapı
Deney	2,1 ± 0,809	1266 ± 177,213	19,9 ± 2,84
Kontrol	1,85 ± 0,625	1229 ± 138,840	19,9 ± 2,07

p>0.05

Tablo – 3: Kontrol ve deney gruplarına ait alveol çapına ait ortalama ve standart sapma değerleri (Ortalama ± Standart Sapma)

Grup	Alveol Çapı
Deney	21,6 ± 6,89
Kontrol	23 ± 4,29

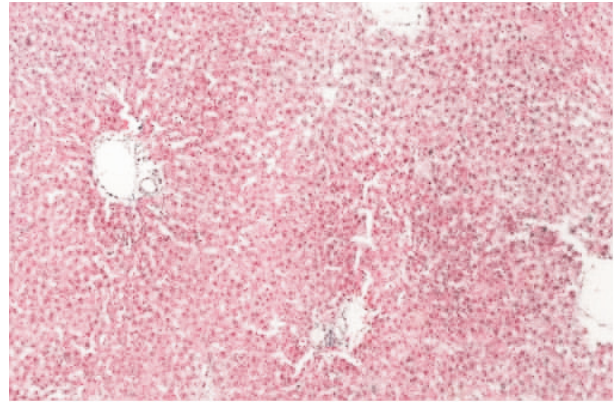
p>0.05

Tablo – 4: Kontrol ve deney gruplarına ait böbrek dokularında yapılan ölçümlere ait ortalama ve standart sapma değerleri (Ortalama ± Standart Sapma)

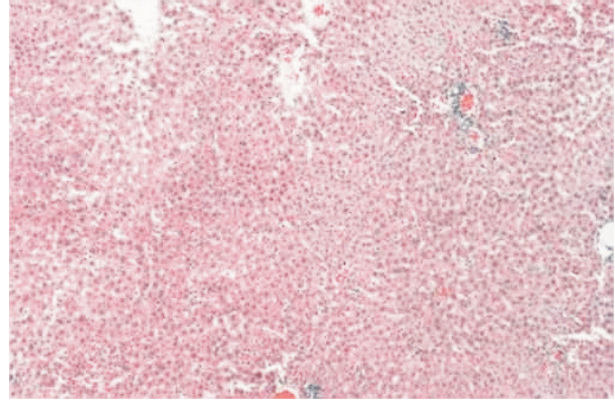
Gruplar	Bowman Boşluğunun Çapı	Glomeruler Çap
Deney	51,1 ± 2,92	45,6 ± 3,77
Kontrol	52,8 ± 3,73	48,2 ± 3,96

tedavisinin ilk iki ayı içinde görüldüğünü kaydetmişlerdir (18). Yapmış olduğumuz çalışmada metamizolün sebep olduğu herhangi bir bulguya rastlanmayışımız, bu ajanın kısa süreli kullanımına bağlı olabilir. Metamizolün hematolojik etkilerine ilişkin çalışmalar çoğunlukla uzun dönemlidir. Farker ve arkadaşlarının, yapmış oldukları plasebo kontrollü, kısa dönemli bir çalışmada dipironun ve diklofenak'ın kreatinin, inülin ve PAH'ın böbrek klirensi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını rapor etmişlerdir (19). Bu çalışmalara paralel olarak, yapmış olduğumuz çalışmada böbrek korteksinde herhangi bir değişiklik gözlemedik. Metamizolün böbrekler üzerindeki etkisini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Kumagai ve arkadaşları, yapmış oldukları uzun dönemli bir çalışmada (C57BL/6 X C3H) F1 genetik özelliğine sahip erkek ve dişi farelere içme suyu yoluyla % 0,5'lik ve % 0,125'lik dipiron vermişler ve sonuçta karaciğer adenomunun meydana geldiğini gözlemişlerdir (20).

Karaciğerde dipirona bağlı olarak görülebilen yapısal değişiklikler, aynı zamanda uzun süreli metamizol kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan böbrek yetmezliğine de eşlik edebilmektedir. Heinemeyer ve arkadaşları, metamizolün farmakolojik olarak etkin



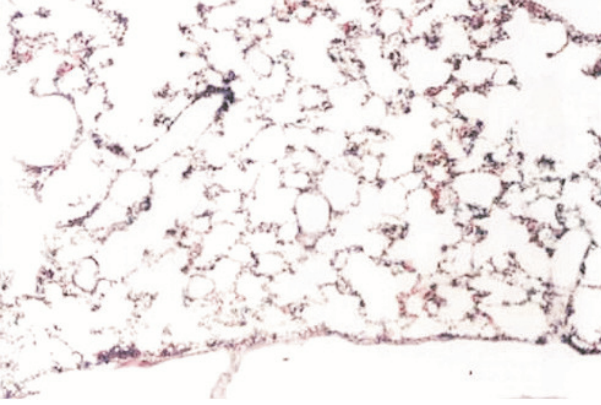
Şekil – 1: Deney grubundan alınan karaciğer dokusuna ait görünüm. (Hematoksilen – Eozin, 100X)



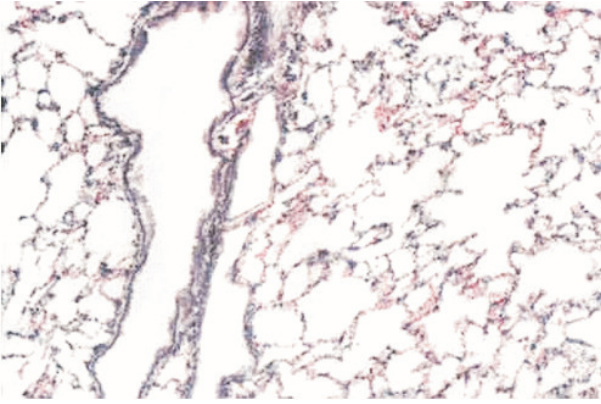
Şekil – 2: Kontrol grubundan alınan karaciğer dokusuna ait görünüm. (Hematoksilen – Eozin, 100X)

bir şekli olan monometilaminoantipirin'in (MMAAP) metabolize edilmesindeki gecikmenin, metamizol aracılı toksik durumlarda ortaya çıkan ve akut böbrek yetmezliğine paralel olarak seyreden karaciğer işlev bozukluğuyla açıklayabileceklerini söylemişlerdir (21). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, deney grubunun karaciğer dokularında herhangi bir histopatolojik değişiklik tespit etmedik. Metamizol'ün akciğer üzerindeki etkisine yönelik olarak bir bulguya karşılaşmamış olmamıza rağmen, bazı durumlarda bu ajana karşı tolerans azlığı gibi yan etkiler görülebilir.

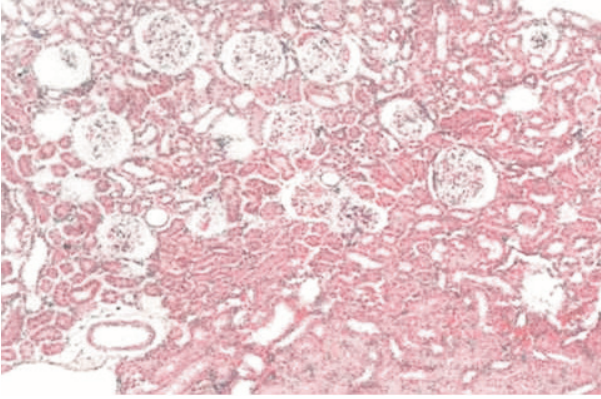




Şekil 3: Deneysel gruptan alınan akciğer dokusuna ait görünüm. (Hematoksilen – Eozin, 100X)



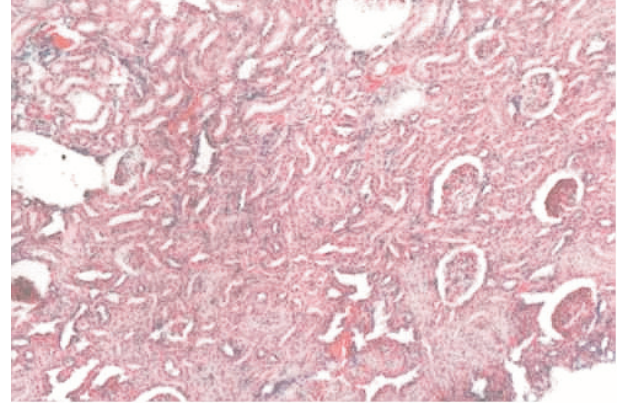
Şekil 4: Kontrol grubundan alınan akciğer dokusuna ait görünüm. (Hematoksilen – Eozin, 100X)



Şekil 5: Deneysel gruptan alınan böbrek dokusuna ait görünüm. (Hematoksilen – Eozin, 100X)

ları, Polonya'da metamizole bağlı olarak ölen 22 yaşındaki bir bayana ilişkin vakayı rapor etmişlerdir (22). Bu vakada, söz konusu bayanda birkaç yıldır süregelen bronşiyal astma rahatsızlığı olduğu ve daha önce, metamizolün tekrarlayan şekilde verilmesine bağlı olarak herhangi bir yan etki ortaya çıkmadığı belirtilmiştir. Bu rapor ve bulguların ışığında, kısa vadeli metamizol kullanımının doku ve organlar üzerine toksik etkisi yokmuş gibi görünmektedir.

Sonuç olarak yapmış olduğumuz çalışmada metamizol verilen grupta herhangi bir morfolojik değişikliğe rastlamadık. Dolayısıyla, metamizol veya benzeri NSAİ ilaçların kısa dönemde güvenli bir şekilde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.



Şekil 6: Kontrol grubundan alınan böbrek dokusuna ait görünüm. (Hematoksilen – Eozin, 100X)

#### Kaynaklar

1. Kayaalp S.O. Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti. 2000; Dokuzuncu Baskı. 1042-1043.
2. Shimada SG, Otterness IG, Stitt JT. A study of the mechanism of action of the mild analgesic dipyrene. Agents Actions 1994;41(3-4):188-92.
3. Giri AK, Mukhopadhyay A. Mutagenicity assay in salmonella and in vivo sister chromatid exchange in bone marrow cells of mice for four pyrazolone derivatives. Mutation Research. 1998; 420: 15-25.
4. Woodbury DM, Fingl E. Analgesic, antipyretic, anti-inflammatory agents and drugs employed in the therapy of gout, in: L.S. Goodman A. Gilman (EDS). The Pharmacological Basis of Therapeutics, Macmillan Publishing, New York. 1975; 334-39.
5. Greenstone M, Harhey B, Gabriel R, Bevan G. Acute nephrotic syndrome with reversible renal failure after phenylbutazone. Br. Med. J. 1981; 282: 950-951.
6. Chaplin S. Bone marrow depression due to mainser in, phenylbutazone, oxyphenylbutazone and chloramphenicol. Ad. Drug React. Acute poisoning Rev. 1986; 5: 97-136.
7. Warsef NW. Teratogenicity of phenylbutazone in mice. Bull. Zool. Soc. Egypt. 1979; 29: 16-21.
8. Schardein JL, Blatz AT, Woosley ET, Kaump DH.

- Reproduction studies on sodium meclofenamate in comparison to aspirin and phenylbutazone. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1969; 15: 46-55.
9. Kari F, Bucher J, Haseman J, Euitis S, Huff J. Long-term exposure to the anti-inflammatory agent phenylbutazone induces kidney tumors in rats and liver tumors in mice. *Natl. Inst. Environ. Health Sci.* 1995; 86: 252-263.
  10. Klein W, Kocsis F, Scherer G, Altmann HZ. Experimental effects of oxyphenylbutazone and prednisolone on the DNA metabolism in Syrian hamsters. *Rheumatology.* 1980; 39: 301-308.
  11. Donaubauer H, Kief H, Kramer M, Krief K, Mayer D, Schuitz E. Investigations on the carcinogenicity of dipyron in rats. *Toxicol App Pharm.* 1985; 81(3): 443-451.
  12. Kramer M. Chronic toxicity of pyrazolones: the problem of nitrosation. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 1980; 10(2): 313-317.
  13. Maj S, Lis Y. The incidence of metamizole sodium-induced agranulocytosis Poland. *J. Int. Med. Res.* 2002; 30(5): 488-95.
  14. White WJ. The use of laboratory animals in toxicologic research. In: *Principles and method of toxicology.* (AW. Hayes. Ed). 4th ed. Taylor&Francis, Philadelphia. 2001; 774-818.
  15. Gökçimen A, Aydın G, Karaöz E, Malas MA, Öncü M. Effect of diclofenac sodium administration during pregnancy in the postnatal period. *Fetal Diagn Ther.* 2001; 16: 417-422.
  16. Bar-Oz B, Clementi M, Di Giantonio E, Greenberg R, Beer M, Merlob P, Arnon J, Ornoy A, Zimmerman DM, Berkovitch M. Metamizol (dipyron, optalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 1:119 (2):176-9.
  17. Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol.* 2005; 60 (11): 821-9.
  18. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol.* 2002; 58 (4): 265 – 274.
  19. Farker K, Nassr N, Huck F, Zerle G, Rosenkranz B, Schmieder G, Hoffmann A. Dipyron and diclofenac do not influence creatinine-clearance, inulin-clearance or PAH-clearance in healthy male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1995; 33 (3):125-30.
  20. Kumagai H, Kawaura A, Shibata M, Otsuka H. Carcinogenicity of dipyron in (C57BL/6 X C3H)F1 mice. *J Natl Cancer Inst.* 1983; 71 (6): 1295-7.
  21. Heinemeyer G, Gramm HJ, Roots I, Dennhardt R, Simgen W. The kinetics of metamizol and its metabolites in critical-care patients with acute renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993; 45 (5): 445-50.
  22. Jaszczuk E, Graczyk M, Oszukowski P, Brzezinski P. Anaphylactic shock leading to death in a young woman after oral administration of metamizole (Pyralginum-Polfa)--case report. *Przeegl Lek.* 1999; 56 (2): 175-6.