

**BENZERİ OLMAYAN
ANALJEZİK**

METAMİZOL (NOVALGİN)

*Hakkında bilinmeyenler,
yanlış bilinenler ve doğrular*

**METAMİZOL
(Novalgin)**

dipyrone

**aminopyrine
sulfonate**

analginum

methapyrone

noramidopyrine

sulpyrine

**A UNIQUE
ANALGESIC**

METAMIZOLE (NOVALGIN)

*The unknown, the
misconceptions, and the facts*

**METAMIZOLE
(Novalgin)**

dipyrone

**aminopyrine
sulfonate**

noramidopyrine

methapyrone

sulpyrine

Prof. Dr. F. Cankat Tulunay

BENZERİ OLMAYAN ANALJEZİK

METAMİZOL (NOVALGİN)

Hakkında bilinmeyenler, yanlış bilinenler ve doğrular

Prof. Dr. F. Cankat Tulunay

Önsöz

Metamizol, elli yılı aşan meslek hayatımda beni en çok etkileyen moleküllerden biri oldu. Bu ilaç üzerine çeşitli araştırmalar yaptım; yurt içinde ve yurt dışında onlarca konferans verdim. Konferanslarda gözlediğim ortak tablo, dinleyicilerin konuya kuşkuyla yaklaşımları ve sonunda sözü ilacın agranülositoz yapıcı etkisine getirmeleriydi. Özellikle ABD'de verdiğim konferanslarda dinleyicilerin büyük çoğunluğunun metamizolün (dipiron) adını bile bilmediğini gördüm. Bilenler de yalnızca kitaptan kitaba kopyalanarak aktarılan agranülositoz yapıcı etkisini hatırlıyordu.

Literatürde de durum farklı değildir. Metamizol yüz yılı aşkın süredir kullanılmasına karşın, ilacı bütün yönleriyle ele alan kapsamlı çalışma sayısı azdır. Bu alandaki en geniş eser, Brune'ün editörlüğünde 1986'da yayımlanan ve pirazolon türevlerinin yüzüncü yılını konu alan 355 sayfalık sempozyum kitabıdır [1]. Aynı yıl Brogden de pirazolon türevlerini Drugs dergisinde geniş bir derlemede ele almıştır [2]. Ancak bu eserler IAAAS'ın ilk sonuçlarıyla aynı döneme aittir. Sonraki kırk yılda yapılan nüfus tabanlı agranülositoz çalışmalarını, farmakogenetik araştırmaları ve Avrupa İlaç Ajansı'nın değerlendirmelerini içeremezler. Daha sonraki derlemeler ise genellikle tek bir konuya odaklanmıştır. Nikolova ve arkadaşlarının iki bölümlük derlemesi ilacın farmasötik, deneysel ve klinik profilini [3], Jasiecka ve arkadaşlarının derlemesi farmakolojik özelliklerini [4] incelemiştir. Kötter ve arkadaşları ile Andrade ve arkadaşlarının sistematik derlemeleri güvenliliğini [5, 6], Lutz'un derlemesi ise karaciğer üzerindeki etkilerini [7] ele almıştır. Brinkman ve arkadaşları [8] ile Cascorbi ve Baron [9] güncel klinik kullanımı ve ilaç etkileşimlerini özetlemektedir. Üretici desteğiyle hazırlanmış kısa yarar-risk değerlendirmeleri de vardır [10]. Agranülositoz konusundaki en ayrıntılı belgeler Avrupa İlaç Ajansı'nın 2018 ve 2024 değerlendirme raporlarıdır [11, 12]; ancak bu raporlar yalnızca güvenliliğe odaklanır, etkinliği ve farmakolojiyi ele almaz.

Bu monografin yazılması uzun bir zamanımı aldı. Umarım okuyucular arasından metamizolü yeniden değerlendiren, ön yargılarından kurtularak onu uygun hastada uygun biçimde kullanan hekimler ve bu ilacı araştırmaya devam edecek akademisyenler çıkar.

Prof. Dr. F. Cankat Tulunay

Ekim 2026

İçindekiler

Özet.....	5
1. Giriş: Neden Yeniden Metamizol?.....	6
2. Kimyasal ve Tarihsel Arka Plan.....	7
2.1 Pirazolon ailesi.....	7
2.2 Adlandırma.....	7
3. Klinik Farmakoloji.....	8
3.1 Farmakokinetik.....	8
3.1.1 Farmakokinetik ilaç etkileşimleri.....	9
3.2 Uygulama yolu: oral mi, parenteral mi?.....	10
3.2.1 Hızlı intravenöz enjeksiyon: hipotansiyon, senkop ve ölüm.....	12
3.2.2 Psödoanafilaktik ve anafilaktik reaksiyonlar.....	13
3.3 Etki mekanizması.....	14
3.3.1 Etkiyi taşıyan metabolitler.....	16
3.3.2 Siklooksijenaz ve prostaglandin sentezi.....	16
3.3.3 "COX-3 inhibisyonu" doğru bir açıklama mı?.....	18
3.3.4 Merkezi analjezi ve inen ağrı baskılama sistemi.....	19
3.3.5 Endokannabinoid sistem.....	20
3.3.6 Nitrik oksit-cGMP-K(ATP) kanalı yolu.....	21
3.3.7 TRPA1 iyon kanallarının inhibisyonu.....	21
3.3.8 Spazmolitik etki.....	22
3.3.9 Antipiretik etki.....	23
3.3.10 Antiinflamatuvar etki neden zayıftır?.....	24
3.4 Klinik etkinlik.....	25
3.4.1 Doz, tavan etkisi ve en yüksek dozlarda karşılaştırma.....	27
3.5 Kolik ağrıları: metamizolün en güçlü olduğu alan.....	28
3.5.1 Renal kolik.....	29
3.5.2 Biliyer (safra) kolik.....	32
3.6 Baş ağrıları: metamizolün en yaygın kullanım alanı.....	33
3.6.1 Akut migren atağı.....	34
3.6.2 Epizodik gerilim tipi baş ağrısı.....	36
3.6.3 Kronik baş ağrıları ve ilaç aşırı kullanımı baş ağrısı.....	36
3.6.4 Diğer primer ve ikincil baş ağrıları.....	36
4. Agranülositoz: Tanım, Mekanizma, Seyir.....	37
4.1 Tanım sorunu.....	38
4.2 Mekanizma.....	38
4.3 Genetik yatkınlık.....	38
4.3.1 Yayımlanmış farmakogenetik çalışmalar.....	38
4.3.2 Biyolojik akla yatkınlık: metabolizma ve toksik yol.....	39
4.3.3 Düzenleyici sonuçlar.....	39
4.4 Başlangıç zamanı ve risk faktörleri.....	40
4.5 Mortalite: azalan bir eğri.....	40
5. Kanıtın Kronolojisi: 1934-2026.....	42
5.1 1936: Tek bir hemşire ve bir provokasyon testi.....	43
5.2 1964: Huguley ve "tehlikeli antipiretik".....	43
5.3 1973-1977: İsveç ve ABD kararları.....	45
5.4 1979: Yunanistan'dan bir karşı-bulgu.....	45
6. IAAAS: En Büyük Çalışma ve Tartışmaları.....	46
6.1 "Yılda milyonda 6,2" rakamı: bir atıf kaymasının anatomisi.....	46
6.2 Eleştiriler ve karşı eleştiriler.....	47
7. Havuzlama Hatası: Başka Kaynaklardan Olgu Ekleme.....	47
7.1 Hatanın mantığı.....	48
8. Erken Çalışmalardaki Hataların Sistemik Analizi.....	48

8.1 İlaç kimliği: aminopirin ile metamizolün karıştırılması.....	48
8.2 Pay sorunları.....	48
8.3 Payda sorunları.....	49
8.4 Spontan bildirimin iki yönlü belirsizliği.....	49
8.5 İsveç verisinin özel durumu.....	49
8.6 Coğrafi heterojenlik.....	51
9. Bulgaristan Deneyimi.....	51
10. Boston Grubu: BCDSP ve Slone Epidemiyoloji Birimi.....	52
11. Türkiye.....	52
12. Güncel Düzenleyici Durum.....	53
12.1 Avrupa İlaç Ajansı.....	53
12.2 Diğer ülkeler.....	53
12.3 Ekonomik bağlam.....	54
13. Alternatiflerle Karşılaştırma.....	54
14. Klinik Uygulama İçin Öneriler.....	57
14.1 Gebelik ve emzirme.....	58
15. Metamizolün Az Bilinen Etkileri.....	59
15.1 Vasküler düz kas gevşetici etki.....	60
15.2 Solunum yolları.....	65
15.3 Merkezi sinir sistemi: antikonvülfik etki.....	66
15.4 Lokal ve spinal uygulamalar.....	66
15.5 Diğer az bilinen etkiler.....	67
15.6 Düz kas etkisi dokuya ve modele göre değişir.....	68
15.7 Doku perfüzyonu ve organ nakli: kanıtın sınırları.....	70
16. Epidural Metamizol: Özgün Katkımız.....	71
16.1 Farmakolojik gerekçe.....	72
16.2 Terminal dönem kanser ağrısı.....	72
16.3 Buerger hastalığında kan akımı: lokal anesteziğin "çalma" etkisi ve metamizol.....	73
16.4 Sınırlılıklar ve gelecek araştırma.....	75
17. Sonuç.....	75
17.1 Opioid dışı analjeziklerin en güçlüsü.....	75
17.2 Antipiretik etkisi diğerlerinden güçlüdür.....	76
17.3 Düz kas gevşetici etkisi benzersizdir.....	77
17.4 Epidural olarak etkilidir ve lokal anesteziğinden farklı olarak kan çalmaz.....	77
17.5 Agranülositoz riski abartılmıştır.....	77
17.6 Son söz.....	78
Kaynaklar.....	79

Özet

Metamizol (dipiron, novaminsulfon, analjin) 1922'den bu yana kullanılan, asidik olmayan bir pirazolon analjezik ve antipiretikdir. Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Birleşik Krallık, Avustralya ve İskandinav ülkelerinde piyasada bulunmamasına karşın dünyanın geri kalanında yüz milyonlarca kişi tarafından kullanılmaktadır. Maalese Türkiye'de metamizole kulaktan dolma bilgilerle hekimler-eczacılar arasında bile dünyada kullanılmayan ilaç olarak tanımlanmaktadır. Avrupa Birliği'nin 18 üye devletinde ruhsatludur; Bulgaristan, Macaristan ve Polonya'da reçetesiz satılmaktadır. Sıkı reçete denetiminin uygulandığı Almanya'da bile tanımlanmış günlük doz sayısı 1991'de 15 milyondan 2022'de 280 milyona yükselmiştir. Yasal sağlık sigortası kapsamındaki kişilerin %8,1'ine, yani yılda yaklaşık 5,5 milyon kişiye, en az bir kez metamizol reçete edilmektedir. 80 yaş üzerindekilerde bu oran %37,9'a ulaşmaktadır.

Latin Amerika'da metamizol "dipirona" adıyla en sık kullanılan ağrı kesicilerden biridir ve çoğu ülkede reçetesiz satılır. Meksika'da "Neo-Melubrina" adıyla o kadar yaygındır ki ABD'deki tıp literatüründe "Meksika aspirini" olarak anılır; ilacın yasak olduğu ABD'ye göçmenler aracılığıyla taşınması ayrı bir halk sağlığı konusu olmuştur. Rusya ve eski Sovyet ülkelerinde "Analgin" adıyla evlerin temel ilacıdır. Hindistan 2013'te ilacı askıya almış, ancak 2014'te kullanımını şiddetli ağrı, tümöre bağlı ağrı ve diğer ilaçlara yanıt vermeyen ateşle sınırlayarak yeniden izin vermiştir. Çin senede 10 bn ton civarında metamizole ihraç etmekte ve metamizole Çin'de reçeteli ilaçtır. Türkiye'de de özellikle hastane acil servislerinde (Novalgin ampul) ve evlerde ağrı ve ateş tedavisinde ilk başvuru ilaçlarından biridir. Aynı molekül için bu kadar farklı düzenleyici kararların temelinde tek bir yan etki vardır: agranülositoz.

Bu monograf, birçok makale ve kitapta genellikle copy-paste yöntemi ile yaygınlaştırılan agranülositoz riskine ilişkin yüz yıllık kanıtı kronolojik ve yöntemsel olarak yeniden değerlendirmektedir. Yayımlanmış risk tahminleri arasında yaklaşık 800 katlık bir fark bulunmaktadır: İsveç'te 2002'de reçete başına 1/1.439, İspanya'da 2024'te milyon kişi-hafta başına 0,85 olgu. Bu farkın büyük bölümü ilacın biyolojisinden değil, ölçümün kendisinden kaynaklanmaktadır:

- (1) erken literatürde metamizolün atası aminopirin (aminofenazon, Pyramidon) verisinin metamizole mal edilmesi;
- (2) farklı kaynaklardan derlenen olguların yerel bir paydaya bölünmesi ("havuzlama hatası");
- (3) kullanıcı, reçete, kullanıcı-hafta ve nüfus-yıl gibi birbirine çevrilemeyen paydaların karşılaştırılması;
- (4) spontan bildirim dayalı payların seçim ve uyarılmış bildirim yanlışlıkları;
- (5) bölgesel ve olası genetik heterojenlik.

Modern, iyi tasarlanmış çalışmalar metamizol ile agranülositoz arasında gerçek bir göreceli risk artışını doğrulamaktadır (Barselona'da düzeltilmiş göreceli risk 25,8). Ancak mutlak risk düşüktür: nüfus tabanlı çalışmalarda yılda milyon kişide 1'in altında olgu görülür (Berlin 0,96; Barselona 0,56). İlacın en yaygın kullanıldığı Latin Amerika'daki LATİN çalışmasında tüm nedenlere bağlı agranülositoz insidansı yılda milyonda 0,38

bulunmuş ve metamizol kullanımıyla anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Mortalite, farkındalık arttıkça belirgin biçimde azalmıştır (İsviçre’de 2014–2018’de %13,5’ten 2024’te %1,8’e). Avrupa İlaç Ajansı 2024’teki acil değerlendirmesinde yarar-risk dengesini olumlu bulmuş, fakat kutulu uyarı getirmiştir.

Bu monograf ayrıca metamizolün opioid dışı analjezikler arasındaki benzersiz yerini belgelemektedir:

(1) Değerlendirmemize göre opioid dışı analjeziklerin en güçlüsüdür. En düşük etkili dozu bile ibuprofenin standart dozu kadar etkilidir; kanser ağrısında morfine eşdeğer, renal ve safra koliğinde tramadolün üzerinde etki gösterir.

(2) NSAİİ’lerin analjezik etkisi düşük dozlarda tavana ulaşırken metamizolün etkisi 2,5-3 g’a kadar dozla artmaya devam eder. Bugünkü tavsiye edilen doz sınırları ise sistematik bir doz-yanıt çalışmasına dayanmamaktadır.

(3) Antipiretik etkisi parasetamolden güçlü, nimesulide eşdeğerdir.

(4) Düz kas gevşetici etkisi benzersizdir.

(5) Epidural olarak etkilidir ve Buerger hastalığı olan bir hastada, lokal anesteziyelerden farklı olarak, hastalıklı ekstremiteden kan çalmadan hastalıklı bölgede dolaşımı artırmıştır. Bu son bulgu dünyada ilk kez ekibimiz tarafından gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak, erken dönem risk tahminlerinin büyük ölçüde abartılı ve yöntemsel olarak hatalı olduğu tezi belgelerle desteklenmektedir; ancak bu, riskin yok sayılabileceği anlamına gelmez. Doğru politika yasak değildir. Doğru politika; kısa süreli ve endikasyona uygun kullanım, hastanın uyarı belirtileri konusunda eğitilmesidir.

1. Giriş: Neden Yeniden Metamizol?

Metamizol, klinik farmakolojinin en eski "yasaklı mı, değil mi" tartışmalarından birinin merkezindedir. Bir ülkede acil servislerin ve ameliyat sonrası analjezinin temel ilacıyken, bir başka ülkede elli yıla yakın süredir piyasada bulunmamaktadır. Bu çelişki, farklı ulusal düzenleyicilerin aynı kanıta farklı ağırlık vermesiyle açıklanabilir; fakat asıl soru, o kanıtın kendisinin ne kadar güvenilir olduğudur.

Almanya’da 2021’de sigortalıların %14,1’ine en az bir kez metamizol reçete edilmiş, bu oran 80 yaş üstünde %37,9’a ulaşmıştır [9]. AB’de toplamda 8 milyar gramın üzerinde metamizol satıldığı hesaplanmaktadır [11]. Bu ölçekte kullanılan bir ilacın riskini doğru ölçmek, hem gereksiz yasakların hem de gereksiz ölümlerin önlenmesi açısından kritik önemdedir.

Bu monografin tezi şudur: Metamizole bağlı agranülositoz gerçektir, ancak 1930’lardan 1970’lere uzanan dönemde üretilen ve düzenleyici kararlara temel oluşturan risk tahminleri, bugünkü farmakoepidemioloji standartlarıyla bakıldığında ciddi yöntemsel hatalar içermektedir. Bu monografda hataları birincil belgeler üzerinden tek tek göstererek ve güncelleyerek yeniden değerlendirilmektedir.

Önsöz'de özetlendiği gibi, metamizol üzerine bilgi dağınık durumdadır. Bu monografin amacı bu bilgiyi tek bir çatı altında toplamaktır. Bildiğimiz kadarıyla agranülositoz literatürünü 1934'ten bugüne kronolojik ve yöntemsel olarak yeniden çözümleyen başka bir çalışma yoktur. Böyle bir çalışmada aminopirin verisinin metamizole aktarılması, farklı kaynaklardan derlenen olguların yerel bir paydaya bölünmesi ve payda sorunları tek tek incelenmemiştir. Monograf ayrıca farmakoloji, klinik etkinlik, güvenlik, düzenleyici tarih ve ekonomik bağlamı bir arada ele almaktadır. Ankara'daki ekibimizin damar düz kası ve epidural metamizol üzerine yaptığı, büyük bölümü başka derlemelerde yer almayan çalışmalarını da içermektedir. Bu monograf sistematik bir derleme değildir; literatür taraması önceden kaydedilmiş bir protokole dayanmamaktadır. Bu nedenle kapsamı "bildiğimiz kadarıyla" sınırı içinde değerlendirilmelidir.

2. Kimyasal ve Tarihsel Arka Plan

2.1 Pirazolon ailesi

Metamizol, 19. yüzyılın sonunda Ludwig Knorr'un antipirin (fenazon) sentezi ile başlayan pirazolon ailesinin üyesidir. Aileye daha sonra aminofenazon (aminopirin, ticari adıyla Pyramidon) eklenmiştir. Metamizol, aminopirinin suda çözünür metansülfonat türevi olarak Hoechst tarafından geliştirilmiş ve 1922'de Novalgin adıyla piyasaya verilmiştir [9]. ABD'de 1930'larda "Novaldin" adıyla da satılmıştır.

Bu kimyasal akrabalık, agranülositoz hikâyesinin anahtarıdır. 1930'larda ABD ve Avrupa'da görülen agranülositoz salgını esas olarak **aminopirin** ile ilişkilendirilmiştir. Metamizol, piyasaya çıktığında aminopirinin "daha güvenli" bir alternatifi olarak sunulmuştur. Aminopirinin kendi başına ağır ve sık bir kemik iliği toksisitesi vardı ve bu nedenle çoğu ülkede yasaklandı. Ne var ki bu dönemin olgu serilerinde iki ilaç sık sık birlikte anıldı, sonraki derlemelerde de aminopirin için bildirilen yüksek oranlar metamizole taşındı yani metamizole aminopirinin günahının cezasını ödedi.

Belgeyle sabit bir tespit

Brogden [2], *Drugs* dergisindeki pirazolon derlemesinde bunu açıkça yazar: Kan diskrazileri tıp literatüründe geniş yer bulmuştur, ancak bunlar **çoğunlukla aminopirin ile ilişkilidir** ve dipirondaki gerçek insidans, **30 yıldan uzun süre önce amidopirin için bildirilen, sık alıntılanan insidanstan belirgin biçimde düşüktür.**

2.2 Adlandırma

Aynı molekül farklı coğrafyalarda farklı adlarla anılır: metamizol sodyum (INN), dipiron (ABD, Latin Amerika), novaminsulfon (Almanya), analjin (Bulgaristan, Rusya ve eski Doğu Bloku ülkeleri), Novalgin/Novaljin (Türkiye). Literatür taramalarında bu adların hepsinin kullanılmaması, özellikle Doğu Avrupa verilerinin gözden kaçmasına yol açmaktadır.

3. Klinik Farmakoloji

3.1 Farmakokinetik

Metamizol bir ön ilaçtır. Oral alımdan sonra mide sıvısında enzimatik olmayan hidrolizle aktif metaboliti **4-metilaminoantipirine (4-MAA)** oluşur; ana bileşik oral kullanımda plazmada ve idrarda saptanmaz. İntravenöz verildiğinde ana bileşik yaklaşık 15 dakika kanda ölçülebilir, ardından yine hızla 4-MAA'ya dönüşür [13]. 4-MAA karaciğerde demetilasyonla ikinci aktif metabolit **4-aminoantipirine (4-AA)** ve oksidasyonla etkisiz son ürün 4-formilaminoantipirine (4-FAA) dönüşür. 4-AA, N-asetiltransferaz 2 (NAT2) ile 4-asetilaminoantipirine (4-AAA) asetillenir. Dolayısıyla uygulama yolu ne olursa olsun, klinik etkiyi taşıyan molekül aynıdır: 4-MAA ve onu izleyen 4-AA.

Metamizolün bugüne kadar 22 metaboliti tanımlanmıştır; bunlardan yalnızca ikisi, 4-MAA ve 4-AA, farmakolojik olarak etkindir. Aşağıdaki şema, ana metabolik yolları özetlemektedir: hidroliz ile 4-MAA, demetilasyon ile 4-AA, oksidasyon ile 4-FAA ve asetilasyon ile 4-AAA oluşur.



Şekil 1. Metamizolün metabolizması. Ana bileşik hidrolizle 4-metilaminoantipirine (4-MAA) dönüşür; 4-MAA demetilasyonla 4-aminoantipirine (4-AA), oksidasyonla 4-formilaminoantipirine (4-FAA) dönüşür; 4-AA asetillenerek 4-asetilaminoantipirini oluşturur. Bilinen 22 metabolitten yıldızla işaretli ikisi (4-MAA ve 4-AA) etkindir. Kaynak: F.C. Tulunay arşivi.

Parametre	Değer	Klinik anlamı
4-MAA biyoyararlanımı	Oral tablet %85; İM %87; rektal %54	Oral ve İM yol arasında sistemik maruziyet farkı yok
Doruk konsantrasyona ulaşma (t _{max}), oral	1,2-2,0 saat	Hızlı emilim
4-MAA eliminasyon yarı ömrü	2,6-3,5 saat	6-8 saatlik doz aralığı
4-AA yarı ömrü	Hızlı asetilatörde 3,8 sa; yavaş asetilatörde 5,5 sa	NAT2 polimorfizmi metabolit maruziyetini değiştirir
Plazma proteinlerine bağlanma	Dört ana metabolitte %60'ın altında (4-MAA %58)	Bağlanma yerinden itilme etkileşimi önemsiz
İdrarla atılım	Dört metabolit dozun yaklaşık %60'ı	

Parametre	Değer	Klinik anlamı
Yaşlılık	4-MAA klirensi %33 azalır	Doz azaltımı düşünülmeli
Tekrarlı dozlama	4-MAA klirensi %22 azalır	Doğrusal olmayan kinetik; birikim
Karaciğer sirozu	Tüm metabolitlerin klirensi azalır	Doz aralığı uzatılmalı
Böbrek hastalığı	4-MAA klirensi değişmez; 4-AAA ve 4-FAA birikir	

Tablo 1. Metamizol metabolitlerinin farmakokinetiği [14] (proteine bağlanma için ürün bilgisi).

Metamizol klinik açıdan önemli bir **enzim indükleyicisidir**: CYP2B6 ve CYP2C19'un orta, CYP2C9'un zayıf indükleyicisi, CYP1A2'nin zayıf inhibitörüdür. Günde üç kez 500 mg kullanım, CYP3A4 indüksiyonuna bağlı olarak siklosporin biyoyararlanımını azaltabilmektedir [9]. Bu etkileşim profili, özellikle uzun süreli kullanımda ve transplant hastalarında dikkat gerektirir (Bölüm 3.1.1). Bu bilgi son yirmi yılda belirgin biçimde değişmiştir: 2000 tarihli bir derlemede ilaç etkileşimlerinin çok az olduğu, yalnız siklosporinle birlikte kullanımda kan düzeylerinin izlenmesi gerektiği yazılıydı [15].

3.1.1 Farmakokinetik ilaç etkileşimleri

Mekanizma. Metamizolün başlıca metaboliti 4-MAA, çekirdek reseptörü CAR (constitutive androstane receptor) aracılığıyla CYP2B6, CYP2C19 ve CYP3A4'ü orta derecede, CYP2C9'u zayıf olarak indükler; CYP1A2'yi ise zayıf olarak inhibe eder. CAR bağımlılığı gösterilmiştir, ancak reseptörün doğrudan mı dolaylı mı etkinleştirdiği kesin değildir. Bachmann ve ark. [16], 12 sağlıklı erkek gönüllüye bir hafta boyunca günde 3 g (1 g $\times$ 3) metamizol vermiş ve altı CYP enziminin etkinliğini prob ilaçlarla ölçmüştür (Tablo 2). CYP2D6 etkinliği değişmemiştir.

Prob ilaç (enzim)	Maruziyetteki değişim (AUC)	Yorum
Efavirenz (CYP2B6)	%79 azalma	Orta derecede indüksiyon
Midazolam (CYP3A4)	%68 azalma	Orta derecede indüksiyon
Omeprazol (CYP2C19)	%66 azalma	Orta derecede indüksiyon
Flurbiprofen (CYP2C9)	%22 azalma	Zayıf indüksiyon
Kafein (CYP1A2)	%79 artış (1,79 kat)	Zayıf inhibisyon
Metoprolol (CYP2D6)	Değişiklik yok	Etkilenmez

Tablo 2. Bir haftalık metamizol kullanımının (1 g $\times$ 3/gün) CYP enzimlerine etkisi [16]. Oranlar prob ilaçların maruziyetindeki değişimlerdir, enzim miktarındaki artış oranları değildir.

Klinikte belirlenen etkileşimler. Takrolimus: Transplant hastalarında metamizolle birlikte kullanımda ciddi takrolimus konsantrasyonu düşüşleri bildirilmiştir; kanıt olgu serisi düzeyindedir [17]. Bu kombinasyondan kaçınılmalı ya da yakın terapötik ilaç izlemi yapılmalıdır. Siklosporin: Küçük, plasebo kontrollü bir çalışmada dört gün günde 1,5 g metamizol siklosporin konsantrasyonunda hafif bir düşüşe yol açmış, AUC ve çukur düzeylerde tutarlı bir değişiklik saptanmamıştır; bu bulgu takrolimus bulgularıyla aynı ağırlıkta değerlendirilmemelidir. Bupropion: Metamizol ana ilacın AUC'sini yaklaşık %31 azaltırken etkin metabolit hidroksibupropionun AUC'sini %43 artırmıştır [18]; net klinik etki yalnız ana ilaç düzeyinden çıkarılamaz.

Psikiyatrik ilaçlar: Terapötik ilaç izlemi veri tabanlarına dayanan geriye dönük çalışmalarda metamizolle birlikte kullanımda sertralinin medyan plazma konsantrasyonu %67 [19], ketiapinin doza göre düzeltilmiş konsantrasyonu %69 daha

düşük bulunmuştur [20]; aynı veri tabanında ibuprofen sertralin düzeyini anlamlı olarak değiştirmemiştir. Metadon: Metamizol eklenmesinden sonra yoksunluk belirtileri gelişen olgular bildirilmiştir; güvenilir bir AUC değişim oranı yoktur. Apiksaban ve rivaroksaban: CYP3A4 indüksiyonu nedeniyle maruziyetin azalabileceği yönünde mekanistik bir kaygı vardır; metamizole özgü doğrulanmış insan verisi bulunmamaktadır.

Klinik sonuç. Kısa süreli (birkaç günlük) kullanımda bu etkileşimlerin klinik önemi sınırlıdır; indüksiyon günler içinde gelişir. Ancak bir haftayı aşan kullanımda, dar terapötik aralıklı ve CYP3A4, CYP2B6 ya da CYP2C19 ile metabolize edilen ilaçları (takrolimus, siklosporin, bazı antidepresan ve antipsikotikler, efavirenz) kullanan hastalarda ilaç düzeyleri izlenmeli ya da başka bir analjezik seçilmelidir.

3.2 Uygulama yolu: oral mi, parenteral mi?

Metamizolün farmakokinetiğinden çıkan en önemli klinik sonuç budur ve Türkiye'deki uygulama açısından özellikle vurgulanmalıdır. Metamizol bir ön ilaç olduğu için hangi yoldan verilirse verilsin etkiyi aynı metabolit (4-MAA) taşır. Oral biyoyararlanım (%85) ile intramüsküler biyoyararlanım (%87) pratikte aynıdır. Oral emilim hızlıdır. Dolayısıyla parenteral yol, ağızdan alabilen bir hastada **daha yüksek bir maruziyet sağlamaz**. İntramüsküler yol hız açısından da bir üstünlük getirmez: Tek doz İM enjeksiyondan sonra 4-MAA'nın doruk konsantrasyonuna ulaşma süresi 1,7 saattir (Hollanda İlaç Değerlendirme Kurulu, kamuya açık değerlendirme raporu) [21], yani oral yoldaki 1,2-2,0 saatten farklı değildir. Yalnızca intravenöz yol etkiyi belirgin biçimde erkene çeker; ancak bu kazanç birkaç on dakikayla sınırlıdır ve aşağıda açıklanan hipotansiyon ve anafilaksi riskleriyle birlikte gelir.

Klinik veriler bu farmakokinetik beklentiyi doğrulamaktadır. Lima'da yapılan randomize çalışmada, 6 ay ile 6 yaş arasındaki 75 ateşli çocuğa tek doz oral ibuprofen (10 mg/kg), oral metamizol (15 mg/kg) ya da intramüsküler metamizol (15 mg/kg) verilmiştir. Ateş üç grupta da 45. dakikada yaklaşık 0,5 °C, 120. dakikada yaklaşık 1,0 °C düşmüştü; **30, 45, 60, 90 ve 120. dakikaların hiçbirinde gruplar arasında fark bulunmamıştır** [22]. Akut renal kolikte 293 hastalık çift kör, çift taklitli çalışmada da belirleyici olan uygulama yolu değil dozdur: 2 g metamizol İM ya da İV verildiğinde analjezi diklofenaktan daha belirgin ve uzun sürmüştü, 1 g metamizol ise hangi yoldan verilirse verilsin 75 mg diklofenaktan farklı bulunmamıştır [23].

Parenteral yolun getirdiği ek fayda sınırlıyken ek riski belgelidir. Avrupa'da ruhsatlı bir metamizol ürününün ürün bilgisi (Nolotil, İspanya) [24] şunları açıkça belirtmektedir: parenteral uygulama **yalnızca enteral yolun uygun olmadığı akut şiddetli ağrıda** endikedir; parenteral uygulama **anafilaktik ya da anafilaktoid reaksiyon riskini artırır**; kritik kan basıncı düşüşü ve şokun **en sık nedeni enjeksiyonun gereğinden hızlı yapılmasıdır**; intravenöz enjeksiyon çok yavaş yapılmalı ve şok tedavisi için donanım hazır bulunmalıdır. Metamizole bağlı reaksiyonlar; alerjik olmayan (psödoalerjik) reaksiyonlar, gerçek anafilaksi ve geç tip alerji olarak ilaç aşırı duyarlılığının bir "paradigması" olarak tanımlanmaktadır [25]. Bern Kapsamlı Hastane İlaç İzlemi de metamizole bağlı sistolik kan basıncı düşüşlerini belgelemiştir [26].

Oral ve parenteral tek doz arasındaki çelişki. Ürün bilgilerinde en yüksek tek doz oral yolda 1 g, parenteral yolda 2,5 g'dır. Bu fark farmakolojik olarak açıklanamaz. Metamizol hangi yoldan verilirse verilsin etkiyi aynı metabolit (4-MAA) taşır ve oral biyoyararlanım (%85) intramüsküler biyoyararlanımla (%87) pratikte aynıdır; dolayısıyla aynı dozda sistemik maruziyet de aynıdır (Bölüm 3.1 ve 3.2). Fark güvenlilikle de gerekçelendirilemez. Agranülositoz doza bağlı değildir. Hipotansiyon, şok ve anafilaksi riski ise parenteral yolda daha yüksektir; bir yolun dozu daha düşük tutulacaksa bu oral yol değil, intravenöz yol olmalıydı. Klinik veriler de oral yüksek dozları desteklemektedir: 2 g tek oral doz 1 g'dan daha etkili bulunmuş [27], kanser ağrısında 8 saatte bir 2 g oral metamizol (günde 6 g) bir hafta boyunca kullanılmış ve morfine eşdeğer bulunmuştur [28]. Farkın en olası açıklaması bilimsel değil, tarihseldir: Tablet 500 mg olarak, ampul ise kolik gibi acil durumlar için 5 ml'de 2,5 g olarak üretilmiştir; parenteral yol hekim gözetiminde, oral yol ise evde kullanılmaktadır. Bu çelişki, metamizolün doz sınırlarının sistematik bir doz-yanıt çalışmasına değil, ürünlerin piyasaya çıkış biçimine dayandığının açık bir göstergesidir. Yüzyıllık bir ilacın ampirik yöntemlerle dozlanması dğşğndğrğçğğğr.

Klinik ilke

Hasta ağızdan alabiliyorsa metamizol oral verilmelidir. İntramüsküler yol oral yola göre bir hız kazancı sağlamaz; intravenöz yol etkiyi yalnızca birkaç on dakika erkene çeker. Buna karşılık parenteral yol psödoanafilaktik ya da anafilaktik şok ve hipotansiyon riskini artırır.

Parenteral yol; kusan, yutamayan, bilinci kapalı ya da ağızdan beslenemeyen hastalarla sınırlı tutulmalıdır. İntravenöz uygulama yavaş (tercihen infüzyonla) yapılmalı, hasta izlenmeli ve şok tedavisi için donanım hazır olmalıdır.

Türkiye'de acil servislerde ve birinci basamakta alışkanlık haline gelen İM/İV "Novalgin" uygulaması bu açıdan gözden geçirilmelidir.

Uygulama yoluna göre etki başlangıcı. Avrupa İlaç Ajansı'nın 2019'da uyumlaştırdığı ürün bilgisine göre belirgin analjezik etki oral uygulamadan **30-60 dakika**, parenteral uygulamadan **yaklaşık 30 dakika** sonra beklenir (EMA, Madde 31, Ek III). EMA belgesi intravenöz ve intramüsküler yolları başlangıç süresi bakımından ayrı ayrı sayısalılaştırmamaktadır. Klinik gözlemler ve farmakokinetik veriler birlikte değerlendirildiğinde yaklaşık değerler şöyledir:

Uygulama yolu	İlk analjezik etki	Belirgin klinik etki	Tepe etki	Dayanak
İntravenöz (İV)	5-10 dakika içinde başlayabilir	15-30 dakika	Yaklaşık 20-45 dakika	EMA: parenteral yol için yaklaşık 30 dk; safra koliğinde 2,5 g İV metamizolle etki başlangıcı $10,9 \pm 5,8$ dk [29]; klinik gözlemimiz: spazmolitik etki 5-10, analjezik etki 20-30 dk
İntramüsküler (İM)	15-30 dakika	Yaklaşık 30 dakika	Genellikle 1-2 saat	EMA: parenteral yol için yaklaşık 30 dk; İM sonrası 4-MAA tmax 1,7 saat
Oral	Yaklaşık 30 dakika	30-60 dakika	Yaklaşık 1-2 saat	EMA: 30-60 dk; 4-MAA tmax 1,2-2,0 saat [14]

Tablo 3. Metamizolün uygulama yoluna göre yaklaşık etki başlangıcı. EMA değerleri uyumlaştırılmış ürün bilgisinden, tmax değerleri farmakokinetik çalışmalardan alınmıştır; İV etki başlangıcı safra

koliğinde randomize bir çalışmada ölçülmüştür (ortalama 10,9 dakika); İM değerleri ve tepe süreleri klinik gözleme dayanır.

İntravenöz uygulamada analjezi erken başlar: Safra koliğinde 2,5 g intravenöz metamizolle etki başlangıcı ortalama $10,9 \pm 5,8$ dakika olarak ölçülmüş ve tramadolden (15,8 dakika) anlamlı olarak kısa bulunmuştur [29]. Klinik gözlemler de analjezinin ilk 5-10 dakika içinde başladığını, fakat en güçlü analjezik etkinin çoğunlukla 20-45 dakikada ortaya çıktığını göstermektedir. Bu nedenle "İV etki başlangıcı 5-10 dakika" ile "belirgin klinik etki 20-30 dakika" ifadeleri birbiriyle çelişmez. Oral metamizol gastrointestinal sistemde hızla 4-MAA'ya dönüşür; 4-MAA doruk konsantrasyona 1,2-2,0 saatte ulaşır [14]. Analjezik etki doruk plazma düzeyinden önce, yaklaşık 30 dakika içinde başlayabilir; 6-8 saatlik doz aralığı (EMA) etkinin birkaç saat sürdüğünü göstermektedir.

Klinik kullanım için özet ifade

Metamizolün analjezik etkisi **İV uygulamada yaklaşık 5-15 dakikada, İM uygulamada 15-30 dakikada, oral uygulamada ise 30-60 dakikada başlar**; tam ya da en güçlü etki daha geç ortaya çıkar.

İntramüsküler yol, oral yola göre anlamlı bir hız kazancı sağlamaz; hasta ağızdan alabiliyorsa oral yol tercih edilmelidir.

İV metamizolün hızlı verilmesi ciddi hipotansiyon riskini artırır; **enjeksiyon çok yavaş uygulanmalı, hızlı etki elde etmek amacıyla bolus hızlandırılmamalıdır.**

Bir ayrıntı: İM ile İV arasındaki fark. Oral ve parenteral yol arasında sistemik maruziyet açısından fark bulunmaması, iki parenteral yolun klinik olarak eşdeğer olduğu anlamına gelmez. Renal kolik için yapılan Cochrane derlemesi, intravenöz metamizolün intramüsküler metamizolden daha etkili olduğunu bildirmektedir [30]. Dolayısıyla parenteral yol gerçekten gerekiyorsa (kusan, yutamayan hasta, şiddetli kolik) tercih edilecek yol, doğru hızda uygulanan intravenöz yoldur; intramüsküler enjeksiyonun ek bir üstünlüğü yoktur.

Sürekli intravenöz infüzyon. Metamizolün intravenöz infüzyonla uzun süreli kullanımı, deneyimlerimize göre geçmişte Türkiye'de sık başvurulmuş bir uygulamaydı; ancak bu uygulama yayınlarla belgelenmemiştir. Almanya'da karın cerrahisinden sonra metamizol ve tramadol karışımının sürekli intravenöz infüzyonla ya da hasta kontrollü analjezi (HKA) pompasıyla verildiği randomize bir çalışmada (203 hasta) ağrı skorları iki yöntemde farklı bulunmamış; HKA daha az tramadol tüketimi ve daha fazla yanıt veren hastayla sonuçlanmıştır [31]. Farmakolojik açıdan infüzyon, hızlı enjeksiyona bağlı kan basıncı düşüşü riskini azaltır (Bölüm 3.2.1) ve etkin metabolit 4-MAA'nın düzeyini daha dengeli tutar. Günlük toplam doz 5 g'ı aşmamalı, uzun süreli kullanımda hasta agranülositoz belirtileri konusunda bilgilendirilmelidir.

3.2.1 Hızlı intravenöz enjeksiyon: hipotansiyon, senkop ve ölüm

Metamizole bağlı ölümler tartışılırken agranülositoz kadar dikkat edilmesi gereken, ancak çok daha az konuşulan bir neden vardır: **ilacın hızlı intravenöz enjeksiyonu**. Metamizol hızlı verildiğinde şiddetli hipotansiyon, senkop ve şok gelişebilir. EMA'nın

uyumlaştırılmış ürün bilgisi, hipotansif reaksiyon riskini en aza indirmek için intravenöz enjeksiyonun "çok yavaş" yapılması gerektiğini belirtir (EMA, Madde 31, Ek III). Ulusal ürün bilgileri daha da açıktır: kritik kan basıncı düşüşü ve şokun en sık nedeni enjeksiyonun gereğinden hızlı yapılmasıdır; intravenöz enjeksiyon çok yavaş yapılmalı, hemodinamik parametreler izlenmeli ve şok tedavisi için donanım hazır bulunmalıdır [24]. Bern Kapsamlı Hastane İlaç İzlemi de metamizole bağlı sistolik kan basıncı düşüşlerini belgelemiştir [26].

Bu reaksiyon büyük ölçüde doza değil **uygulama hızına** bağlıdır ve bu nedenle önlenir. Kolik ağrılarında alışılmış 2,5 g'lık dozun (500 mg/ml'lik ampulden 5 ml) **en az 5 dakikada**, yani dakikada yaklaşık 1 ml hızla verilmesi gerekir [32] (intravenöz enjeksiyon "dakikada 1 ml'den [500 mg metamizol] daha hızlı yapılmamalıdır"; "hızlı intravenöz enjeksiyon hipotansif reaksiyon riskini artırır"). Seyreltilerek kısa süreli infüzyon şeklinde uygulama bu riski daha da azaltır. Acil servislerde "hızlı bolus" olarak yapılan metamizol enjeksiyonları, metamizole atfedilen ölümlerin önlenir bir kaynağıdır ve bu ölümlerin agranülositozla aynı kefareye konması, ilacın risk profilini yanlış yansıtmaktadır.

3.2.2 Psödoanafilaktik ve anafilaktik reaksiyonlar

Metamizolle görülen şokun ikinci nedeni aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Bunlar hem IgE aracılı gerçek anafilaksi hem de immün aracılı olmayan psödoanafilaktik (anafilaktoid) reaksiyonlar şeklinde ortaya çıkabilir [25]. Parenteral uygulamada risk oral kullanıma göre daha yüksektir [24]; bu da Bölüm 3.2'deki "önce oral" ilkesini destekleyen bir başka gerekçedir.

Ancak psödoanafilaktik şok **metamizole özgü bir olay değildir; hemen tüm analjeziklerde görülebilir**. Asetilsalisilik asit ve diğer NSAİİ'ler, siklooksijenaz-1 inhibisyonuna bağlı çapraz intolerans reaksiyonlarının iyi bilinen nedenleridir; parenteral opioidler de histamin saliverilmesi yoluyla anafilaktoid tablolara yol açabilir. Karşılaştırmalı veriler bu gerçeği destekler: Metamizolle anafilaksi insidansı maruz kalan 10.000 kişide 8,1 (%95 GA 3,5–19) olarak hesaplanmıştır; bu değer diklofenak için bildirilen 10.000'de 7,2 ile aynı düzeydedir [9]. Kısa süreli kullanımı değerlendiren 79 çalışmalık meta-analizde de metamizolün advers olay sıklığı plasebo, parasetamol ve NSAİİ'lerden farklı bulunmamıştır [5].

Metamizole bağlı ölümlerin önlenmesi

Hızlı İV enjeksiyon yapılmamalıdır. 2,5 g metamizol en az 5 dakikada (dakikada yaklaşık 1 ml) ya da seyreltilerek infüzyonla verilmelidir; hasta yatar durumda olmalı ve kan basıncı izlenmelidir.

Hasta ağızdan alabiliyorsa oral yol seçilmelidir; parenteral yol hem hipotansiyon hem anafilaksi riskini artırır.

Önceki pirazolon reaksiyonu, analjezik intoleransı (astım, ürtiker) öyküsü sorgulanmalıdır.

Parenteral uygulama yapılan her yerde şok tedavisi için adrenalin, sıvı ve hava yolu donanımı hazır olmalıdır.

Agranülositoza karşı hasta, ateş, boğaz ağrısı ve ağız yaraları konusunda eğitilmeli; metotreksat ile birlikte kullanılmamalıdır (Bölüm 14).

3.3 Etki mekanizması

Metamizol güçlü analjezik ve antipiretik, belirgin spazmolitik, fakat görece zayıf antiinflamatuvar etkili bir pirazolon türevidir. Tek bir reseptör ya da enzim üzerinden çalışan klasik bir ilaç değildir. Güncel veriler etkisinin birbirini tamamlayan birkaç mekanizmadan kaynaklandığını göstermektedir; buna karşın bütün klinik etkilerini açıklayan tek ve kesin bir moleküler mekanizma henüz ortaya konmamıştır. 2025 tarihli kapsamlı farmakoloji derlemesi de kesin mekanizmanın tam olarak bilinmediğini belirtmektedir [8].

- Aktif metabolitlere (4-MAA, 4-AA) dönüşüm
- Siklooksijenaz-prostaglandin sisteminin redoks bağımlı modülasyonu
- Endokannabinoid sistem ve PAG-RVM kaynaklı inen ağrı baskılayıcı yollar
- TRPA1 kanallarının inhibisyonu
- Nitrik oksit-cGMP-ATP'ye duyarlı potasyum kanalı yolu
- Hücre içi kalsiyum mobilizasyonunun baskılanması ve düz kas gevşemesi
- Ateş oluşumunun prostaglandine bağımlı ve bağımsız bileşenlerinin baskılanması

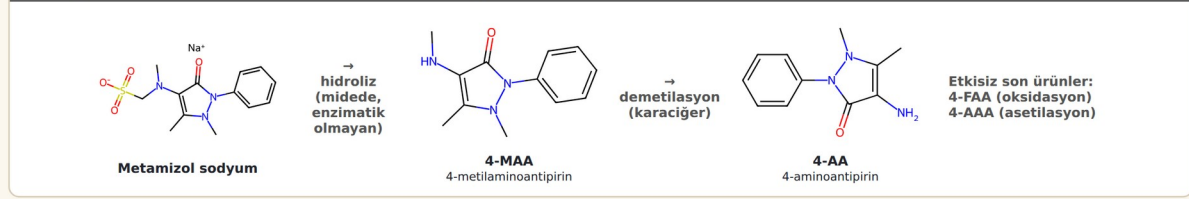


Şekil 2. Metamizolün analjezik etki mekanizmasına genel bakış: prostanooid sentezi, merkezi ağrı kontrolü ve diğer olası yollar. Analjezik etki klinikte gösterilmiştir; moleküler mekanizmanın tüm ayrıntıları henüz açıklanmamıştır.

Metamizolün analjezik etkisinde önerilen mekanizmalar

Analjezi tek bir mekanizmaya bağlı değildir; yolların insandaki göreceli katkısı kesin olarak bilinmemektedir.

Ön ilaç: metamizol etkisini metabolitleri üzerinden gösterir



1. Prostaglandin sentezinin baskılanması

Araşidonik asit → COX-1 / COX-2 → PGE2 ↓
Etki ağırlıklı olarak merkezidir; inflamasyonlu dokuda zayıftır, bu nedenle antiinflamatuvar etki zayıftır.
COX-3: köpek beyinde tanımlanmış bir birleştirme varyantıdır; insanda işlevsel bir enzim olduğu gösterilmemiştir.

in vitro COX-3 hipotezi tartışmalı

2. İnen ağrı baskılama sistemi

PAG → RVM → omurilik arka boynuzu
Metamizol PAG'de inen inhibitör yolu etkinleştirir; etki RVM'de **endojen opioidler** aracılığıyla oluşur.
Nalokson etkiyi kısmen geri döndürür. Metamizol opioid reseptörüne doğrudan bağlanmaz.

hayvan deneyi

3. Endokannabinoid sistem

4-MAA ve 4-AA + araşidonik asit → **araşidonil amidleri** → CB1 / CB2
PAG'deki etki CB1 antagonisti AM251 ile azalır.

Bu metabolitlerin insanda tedavi dozunda ne kadar oluştuğu bilinmemektedir.

hayvan deneyi

4. Periferik NO-cGMP-K⁺ yolu

NO → cGMP → protein kinaz G → **K(ATP) kanalları açılır** → nosiseptörde hiperpolarizasyon
Yerleşmiş nosiseptör duyarlanmasını doğrudan antagonize eder.
Bazı ağrı modellerinde bu yolun blokajı etkiyi değiştirmemiştir.

hayvan deneyi

Kanıt düzeyi: insanda gösterildi hayvan deneyi in vitro / ex vivo tartışmalı ya da çelişkili

Kaynak: monografin 3.3.2-3.3.6 bölümleri (Chandrasekharan 2002; Kis 2005; Vasquez ve Vanegas 2000; Rogosch 2012; Escobar 2012; Duarte 1992; Beirith 1998).

Şekil 3. Metamizolün analjezik etkisinde önerilen mekanizmalar ve kanıt düzeyleri: ön ilaç ve etkin metabolitler, dört ana yol. Ayrıntılar Bölüm 3.3.1-3.3.6'dadır.

3.3.1 Etkiyi taşıyan metabolitler

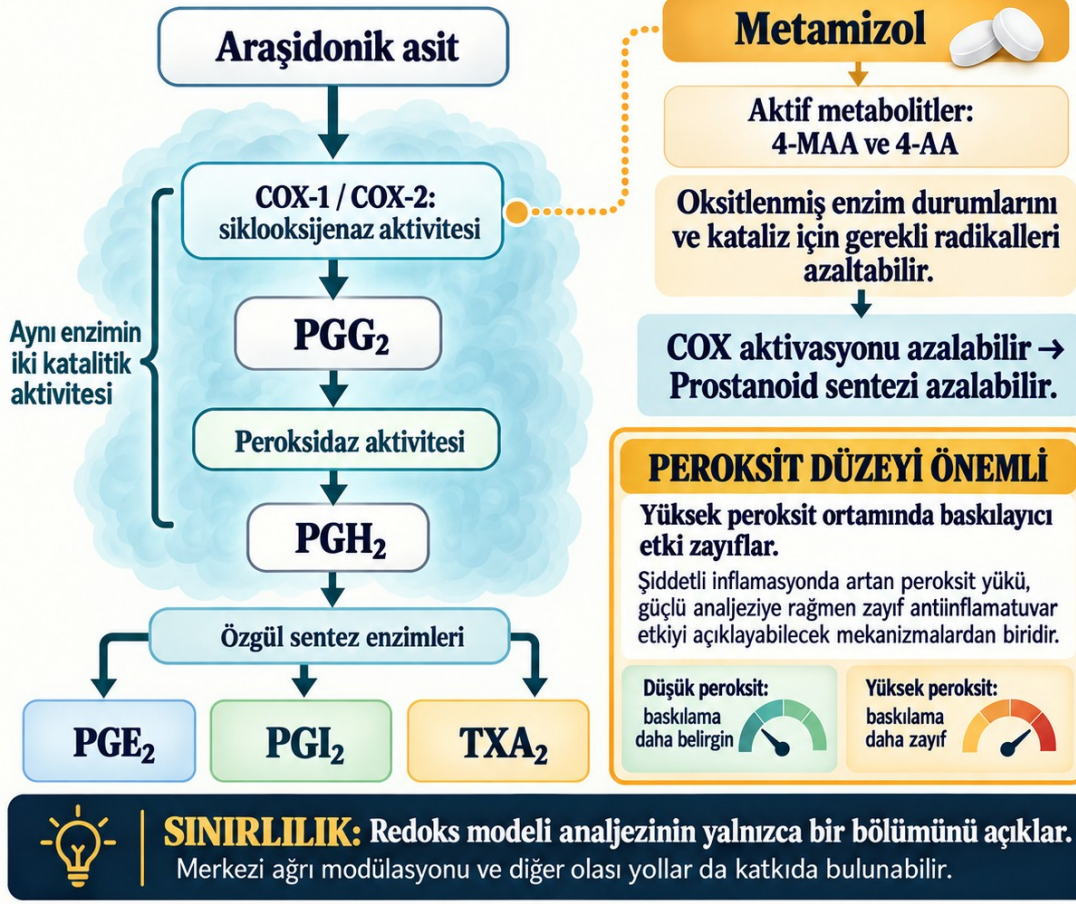
Metamizolün kendisi biyolojik sıvılarda kararsızdır; farmakolojik etkinin önemli bölümü 4-MAA üzerinden, daha düşük konsantrasyonlarda bulunan 4-AA üzerinden ortaya çıkar. 4-FAA ve 4-asetilaminoantipirin (4-AAA) klinik açıdan etkisiz ya da etkisi sınırlı metabolitlerdir. İnsan çalışmaları, 4-MAA'nın karaciğerde sitokrom P450 enzimleriyle 4-AA ve 4-FAA'ya metabolize edildiğini, bu aşamada en önemli enzimin **CYP1A2** olduğunu göstermiştir [33]. Dolayısıyla metamizolün etkisini incelerken ana molekülden çok 4-MAA ve 4-AA'nın etkilerini değerlendirmek gerekir.

3.3.2 Siklooksijenaz ve prostaglandin sentezi

Klasik NSAİİ'lerden farklı bir COX inhibisyonu. İndometazin, naproksen ve ibuprofen gibi klasik NSAİİ'ler, siklooksijenazın araşidonik asit bağlayan katalitik kanalına bağlanarak COX-1 ve/veya COX-2'yi inhibe eder. 4-MAA ve 4-AA da COX-1 ve COX-2 aktivitesini ve PGE2 üretimini azaltabilir, fakat bunu enzimin araşidonik asit bağlama bölgesini işgal ederek yapmaz. Pierre ve ark. [34], bu metabolitlerin COX'un katalitik döngüsünü başlatan radikalleri bağlayarak ya da enzimin okside durumlarını indirgeyerek aktiviteyi baskıladığını göstermiştir; yani metabolitler enzimin peroksidaz bölümündeki oksidasyon-redüksiyon döngüsüne müdahale eder (Şekil 4 ve 5).

METAMİZOL VE PG

Prostanoid sentezinde önerilen redoks mekanizması



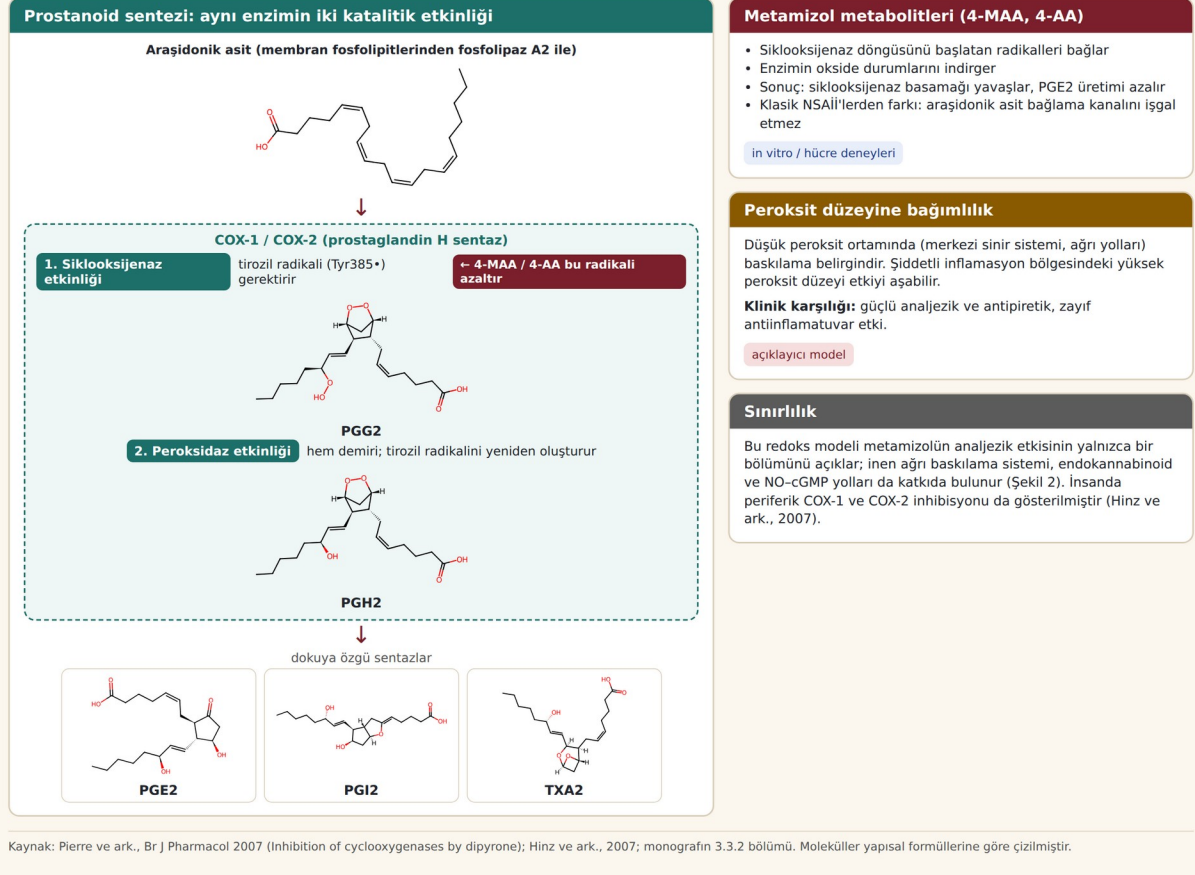
Kaynak: Inhibition of Cyclooxygenases by Dipyrone (2007) • PMC2013970

klinikfarmakoloji.com

Şekil 4. Metamizol ve prostaglandin sentezi: prostanoid sentezinde önerilen redoks mekanizması ve peroksit düzeyinin önemi [34].

Metamizol metabolitlerinin siklooksijenaz üzerindeki redoks etkisi

4-MAA ve 4-AA, NSAİİ'ler gibi enzimin arasıdonik asit bağlama kanalına oturmaz; enzimin katalizi başlatan radikal ve okside durumlarını azaltır.



Şekil 5. Metamizol metabolitlerinin siklooksijenaz üzerindeki redoks etkisi: 4-MAA ve 4-AA, katalizi başlatan tirozil radikalini ve enzimin okside durumlarını azaltır; etki yüksek peroksit ortamında zayıflar. Ayrıntılar Bölüm 3.3.2'dedir.

Etkinin ortamdaki peroksit düzeyine bağımlılığı. Merkezi sinir sisteminde ve bazı periferik dokularda düşük peroksit konsantrasyonlarında COX baskılayıcı etki belirgin olabilirken, şiddetli inflamasyon bölgesindeki yüksek peroksit konsantrasyonu bu etkiyi aşabilir. Bu özellik, metamizolün neden güçlü analjezik ve antipiretik fakat zayıf antiinflamatuvar olduğunu açıklayan en makul modellerden biridir. Bununla birlikte metamizol yalnızca "merkezi COX inhibitörü" değildir: İnsanlarda 4-MAA ve 4-AA konsantrasyonlarıyla ilişkili olarak periferik COX-1 ve COX-2 aktivitesinde anlamlı inhibisyon gösterilmiştir [35].

Prostaglandin sentezinin yeniden yönlendirilmesi. Bazı hücrelerde 4-MAA'nın prostaglandin sentezini tamamen durduraktan çok PGG2 ara ürününü PGF2α benzeri ürünlere yönlendirebildiği bildirilmiştir; ancak bu bulgu bütün hücre sistemlerinde tekrarlanmamıştır [34]. İlginç, fakat klinik önemi henüz kesinleşmemiş bir mekanizmadır.

3.3.3 "COX-3 inhibisyonu" doğru bir açıklama mı?

Eski derlemelerde metamizolün analjezik ve antipiretik etkisi sıklıkla "COX-3 inhibisyonu" ile açıklanmıştır. Chandrasekharan ve ark. [36], köpek beyin korteksinden COX-1 geninin intron 1'ini koruyan bir birleştirme (splice) varyantı klonlamış ve buna COX-3 adını vermiştir. Bu enzim asetaminofen (parasetamol), fenasetin, antipirin ve

dipiron tarafından seçici olarak inhibe edilmiş, beyin ve kalpte yoğun olarak eksprese edildiği bulunmuş; yazarlar COX-3 inhibisyonunun bu ilaçların ağrıyı ve olasılıkla ateşi azalttığı temel merkezi mekanizma olabileceğini ileri sürmüştür.

Bu ifade bugün ihtiyatla kullanılmalıdır. COX-3 ilk olarak köpek beyinde tanımlanmıştır; insanlarda aynı ölçüde işlevsel bir COX enzimi olduğu doğrulanmamıştır; insandaki protein ürününün farmakolojik önemi belirsizdir. İnsanda intron 1'in korunmasının okuma çerçevesini kaydırıldığı ve işlevsel bir enzim oluşmadığı gösterilmiş [37]; parasetamol literatüründe de COX-3 hipotezi aynı nedenle büyük ölçüde terk edilmiştir [38]. Dolayısıyla **"metamizol COX-3'ü inhibe ederek etki gösterir" ifadesi kanıtlanmış bir insan farmakolojisi bilgisi değildir.** Hipotezin kalıcı katkısı, metamizol ile parasetamolu "merkezi etkili" analjezikler olarak birlikte düşünmeyi sağlamasıdır; bu merkezi etki bugün COX-1/COX-2'nin redoks bağımlı modülasyonu, endokannabinoid mekanizmalar ve iyon kanallarıyla açıklanmaktadır.

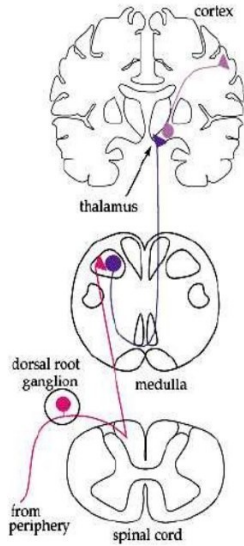
3.3.4 Merkezi analjezi ve inen ağrı baskılama sistemi

Metamizolün analjezik etkisi yalnızca inflamasyon bölgesindeki prostaglandin azalmasına bağlanamaz; ilaç beyin ağrı kontrol ağlarını da etkinleştirir. Periaqueductal gri madde (PAG) ve rostral ventromedial medulladan (RVM) omurilik arka boynuzuna inen yollar, nosiseptif sinyallerin spinal düzeyde iletilmesini baskılar. Metamizolün analjezik etkisinde PAG'deki inhibitör sistemlerin etkinleşmesiyle kendini gösteren merkezi bir bileşenin rol oynadığı erken dönemde gösterilmiştir [39]. Hayvan deneylerinde PAG içine verilen metamizol inflamasyona bağlı spinal nöron hiperaktivitesini azaltmış, RVM üzerinden inen antinosiseptif sistemi etkinleştirmiş ve PAG-RVM bağlantısı engellendiğinde analjezik etkisini kaybetmiştir [40].

Endojen opioidlerin katkısı. Vasquez ve Vanegas [41], PAG'ye mikroenjekte edilen metamizolün (100 µg/0,5 µl) spinal geniş dinamik aralıklı nöronların ağırlı uyarana yanıtını baskıladığını ve RVM'ye uygulanan naloksonun (0,5 µg/0,5 µl) bu inhibisyonu geri döndürdüğünü göstermiştir; yani PAG'deki metamizol etkisi RVM'deki endojen opioidler aracılığıyla gerçekleşmektedir. Tortorici ve Vanegas'ın çalışmaları da endojen opioidlerin metamizolün analjezik etkisinden kısmen sorumlu olduğunu ortaya koymuştur: PAG'ye verilen metamizolün (100 µg) medüller "off" ve "on" hücreleri üzerinden oluşturduğu antinosisepsiyon intravenöz ya da PAG içi naloksonla kısmen geri dönmüş [42]; sistemik ya da PAG içi metamizolün antinosiseptif etkisi 5 dakika içinde başlamış ve 30-60. dakikalarda doruğa ulaşmıştır [43]. Metamizolün periferik opioid reseptörlerine bağlandığı ve beta-endorfin saliverilmesini uyardığı da bildirilmiştir [44]. Periferik dokuda da benzer bir tablo vardır: Sıçan pençesine lokal verilen metamizolün tamamen 4-MAA'ya hidrolize olduğu, 4-MAA'nın antihiperaljezik etkisinin CB2 antagonisti AM630, nalokson ve seçici kappa opioid antagonisti nor-BNI ile tamamen geri döndüğü, mu ve delta antagonistleriyle ise değişmediği gösterilmiştir [45]. Klinik olarak anlamlı bir uygulama şekli olan intravenöz metamizolün (200 mg/kg) spinal nöronlar üzerindeki antinosiseptif etkisi de PAG'ye, nükleus rafe magna ya da doğrudan omuriliğe uygulanan naloksonla ortadan kalkmıştır [46]. PAG'ye tekrarlanan metamizol uygulamasının opioid toleransı oluşturduğu da gösterilmiştir [47]. Endokannabinoid (CB1) ve opioidlerjik mekanizmalar birbirini dışlamaz; PAG-RVM ekseninde birlikte çalıştıkları düşünülmektedir. Bu opioidlerjik bileşen, bazı klinik

çalışmalarda metamizolün morfine eşdeğeri bulunmasının (Bölüm 3.4) farmakolojik zeminidir. Endojen opioidlerin katkısı periferde de gösterilmiştir: farede kuyruğaya deri içine verilen metamizolün lokal antinosiseptif etkisini nalokson tamamen ortadan kaldırmış, diklofenak, ketorolak ve salisilatların etkisini ise değıştirmemiştir [48] (Bölüm 15.4).

METAMİZOL: ANALJESİK ETKİ



- **Endojen opioidler metamizolün analjezik etkisinden kısmen sorumludur**
(Tortorici et al., Brain Res., 725:106,1996; Pain, 57:197,1994)
- **Metamizol, periferik opioid reseptörlerine bağlanır**
- **Beta endorphin saliverilmesini stimüle eder.**
(Vlaskovska et al., Farmakol. Toxicol., 52:25,1989)
- **Metamizolün analjezik etkisinde, kendini PAG'deki (periaqueductal grey medulla) inhibitor sistemlerin aktivasyonu ile gösteren santral etkili bir etki rol oynamaktadır.**
(Carlsson et al., Pain 27:373, 1986)

Şekil 6. Metamizolün analjezik etkisinde merkezi mekanizmalar: endojen opioidler etkiden kısmen sorumludur [42, 43]; metamizol periferik opioid reseptörlerine bağlanır ve beta-endorfin saliverilmesini uyarır [44]; PAG'deki inhibitör sistemlerin etkinleşmesiyle gösterilen merkezi bir etki rol oynar [39]. Solda ağrı iletim ve inen inhibisyon yolları: korteks, talamus, PAG, medulla ve omurilik. Kaynak: F.C. Tulunay arşivi.

3.3.5 Endokannabinoid sistem

Arařidonoil amid metabolitleri. 4-MAA ve 4-AA'nın araşidonik asitle birleşmesiyle araşidonoil-4-MAA ve araşidonoil-4-AA gibi yeni lipid metabolitleri oluşabilir; bu maddeler CB1 ve CB2 reseptörlerine bağlanma kapasitesi göstermiştir [49]. Parasetamolün AM404 metabolitini hatırlatan bu yol ilgi çekicidir; ancak bu metabolitlerin insanda terapötik dozlarda ne ölçüde oluştuğuy ve klinik analjeziye katkısı kesin değıldir.

CB1 reseptörleri ve merkezi analjezi. İnflamasyonlu sıçanlarda metamizolün PAG düzeyindeki antinosiseptif etkisi CB1 antagonisti AM251 ile azaltılmış; CB1 blokajının PAG ya da RVM'de yapılması etkinin azalması için yeterli olmuştur [50]. Olası süreç şöyledir: metamizol ya da metabolitleri PAG'de endokannabinoid iletimini artırır; CB1 reseptörleri etkinleşir; GABA salınımı azalır; PAG çıkış nöronları üzerindeki inhibisyon kalkar (disinhibisyon); RVM üzerinden omuriliğey inen ağrı baskılayıcı yol etkinleşir ve spinal nosiseptif iletim azalır. Bu mekanizma esas olarak hayvan deneylerine dayanmaktadır; insanda doğrudan doğrulanmış değıldir.

Periferik CB1 ve metabolite özgü etkiler. Sıçan periferik ağrı modelinde 4-AA'nın antihiperalezik etkisi CB1 antagonistiyle ortadan kalkmış, CB2 antagonisti etkisiz kalmış; buna karşılık 4-MAA'nın periferik etkisi esas olarak cGMP ve ATP'ye duyarlı

potasyum kanallarıyla ilişkili bulunmuştur [51]. Farklı metabolitler farklı sinyal yollarını kullanabilmektedir. Duyarlanmış primer duyu nöronlarında CB1'e bağımlı TRPV1 duyarsızlaşması da analjezik etkiye katkıda bulunmaktadır [52].

3.3.6 Nitrik oksit-cGMP-K(ATP) kanalı yolu

Metamizolün periferik analjezik etkisinin bir bölümü şu sinyal zinciriyle açıklanmaktadır: Metamizol/4-MAA → NO → çözünür guanilat siklaz → cGMP artışı → protein kinaz G → ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının açılması. Bu kanalların açılması nöronlardan K⁺ çıkışı artırır, hücre zarını hiperpolarize eder, voltaja duyarlı Ca²⁺ kanallarının açılmasını azaltır, nosiseptör uyarılabilirliğini ve nörotransmitter salınımını düşürür.

Farmakolojik deneylerde metamizolün etkisi nitrik oksit sentaz inhibitörleri, çözünür guanilat siklaz inhibitörleri, protein kinaz G inhibitörleri ve K(ATP) kanal blokleri glibenklamid ile azaltılmış ya da ortadan kaldırılmıştır; bu yol özellikle PGE2 ile oluşturulan periferik hiperaljezi modellerinde gösterilmiştir [53, 54]. Klinik açıdan önemli sonucu şudur: NSAİİ'ler oluşmakta olan hiperaljeziyi önler, metamizol ise **yerleşmiş nosiseptör duyarlanmasını doğrudan antagone eder**; yani başlamış ağrıda da etkilidir. Ancak bazı ağrı modellerinde nitrik oksit ya da K(ATP) blokajı metamizol etkisini değiştirmemiştir [55]; bu yolun katkısı dokuya, ağrı modeline, uygulama yerine ve aktif metabolite bağlı görünmektedir.

Güncel bir derleme [13], L-arginin-NO-cGMP-K⁺ kanalı yolunu metamizolün çevresel ve spinal analjezik mekanizması olarak sunmakta, spazmolitik etkiyi ise bu yola değil, Gülmez ve ark.'nın [56] kobay trakeası çalışmasına dayanarak inozitol fosfat aracılı hücre içi Ca²⁺ salınımının baskılanmasına bağlamaktadır. Bu yolun düz kastaki katkısı doğrudan gösterilmemiştir; tavşan aortasında metilen mavisi (çözünür guanilat siklaz inhibitörü) metamizolün gevşetici etkisini değiştirmemiştir [57].

3.3.7 TRPA1 iyon kanallarının inhibisyonu

TRPA1, özellikle küçük çaplı nosiseptif duyu nöronlarında bulunan; oksidatif stres ürünleri, formalin, akrolein ve bazı iritan maddelerle etkinleşen bir iyon kanalıdır. Etkinleşmesi Ca²⁺ ve Na⁺ girişine, nöron depolarizasyonuna, P maddesi ve CGRP salınımına, ağrı ve nörojenik inflamasyona yol açar.

Nassini ve ark. [58], metamizol ve bazı pirazolon türevlerinin TRPA1'in neden olduğu kalsiyum girişini ve elektrik akımlarını inhibe ettiğini göstermiştir. Metamizol formalin, karragenan, parsiyel siyatik sinir ligasyonu ve bortezomib nöropatisi modellerinde mekanik allodiniyi azaltmıştır. Dikkat çekici biçimde karragenan modelinde analjezi sağlanırken doku PGE2 düzeyi değişmemiştir; bu, TRPA1 inhibisyonunun prostaglandinlerden bağımsız bir analjezik mekanizma olabileceğini göstermektedir. Aynı çalışmada 4-MAA ve 4-AA'nın TRPA1'i doğrudan inhibe etmediği, etkinin metamizolün kendisi ya da daha kısa ömürlü ara ürünlerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Metabolitlerin TRPA1 ve TRPV1'i redoks bağımlı biçimde etkinleştirdiğini bildiren bir başka çalışma [59] ilişkinin karmaşık olduğunu göstermektedir. TRPA1 bulguları güçlü deneysel kanıta dayanmakla birlikte klinik analjezideki nicel katkısı henüz bilinmemektedir.

3.3.8 Spazmolitik etki

Metamizolü klasik NSAİİ'lerden ayıran önemli özelliklerden biri düz kas kasılmasını azaltmasıdır; bu etki safra yolları, üreter, gastrointestinal sistem ve hava yolu düz kası üzerinde araştırılmıştır. Düz kas kasılması genel olarak şu zincirle gerçekleşir: Gq bağlı reseptör → fosfolipaz C → inozitol trifosfat (IP3) → sarkoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salınması → kalmodulin-miyozin hafif zincir kinazı etkinleşmesi → kasılma.

Gülmez, Gürdal ve Tulunay [56] çalışmasında metamizol histamin ve ATP ile oluşturulan trakeal düz kas kasılmalarını gevşetmiş, inozitol fosfat birikimini azaltmış, ATP'nin oluşturduğu hücre içi Ca^{2+} yükselmesini baskılamış, fakat hücre zarını doğrudan depolarize eden KCl kasılmasını belirgin biçimde azaltmamıştır. İndometazinin gevşemeyi önlememesi, etkinin COX inhibisyonundan bağımsız olduğunu göstermiştir. Bu bulgular metamizolün reseptör aracılı inozitol fosfat oluşumunu ve hücre içi depolardan Ca^{2+} salınmasını azalttığını düşündürmektedir.

Buna göre spazmolitik etkinin en güçlü açıklaması şudur: IP3 azalması → hücre içi Ca^{2+} azalması → miyozin hafif zincir kinazı etkinleşmesinin azalması → düz kas gevşemesi. K(ATP) kanallarının açılması ve bazı dokularda $\beta 2$ -adrenoseptör aracılı gevşeme de önerilmiştir; ancak bu mekanizmalar hücre içi Ca^{2+} azalması kadar tutarlı biçimde gösterilmemiştir. Renal ve biliyer kolikte klinik üstünlüğün farmakolojik temeli budur. Biliyer kolikte bu temel insanda Oddi sfinkteri manometrisiyle desteklenmektedir; renal kolikte ise etkinin bir kısmı, tıkanıklık sırasında üreter içi basıncı artıran prostaglandin aracılı bileşenin baskılanmasıyla da açıklanabilir (Bölüm 15.6).

İnozitol fosfat sentezinin azalmasına bağlı hücre içi Ca^{2+} salınımının engellenmesi, metamizolün spazmolitik etkisinin açıklaması olarak farmakoloji derlemelerinde de kabul görmektedir [4]. Bazı derlemeler bunu metabolitlerin fosfolipaz C'yi doğrudan ya da G proteinine bağlı reseptörler üzerinden dolaylı olarak baskılamasına bağlamaktadır [60]; aynı derleme bu mekanizmaların daha fazla araştırma gerektirdiğini belirtmektedir; deneysel olarak gösterilmiş olan ise reseptör aracılı inozitol fosfat birikiminin azalmasıdır, fosfolipaz C'nin doğrudan inhibisyonu değildir [56]. Safra yolları için ileri sürülen $\beta 2$ -adrenoseptör mekanizmasının dayanağı sıçan çalışmalarıdır: $\beta 2$ blokajı, metamizolün mide boşalmasını geciktirici etkisini ortadan kaldırmıştır [61]. Bu mekanizmanın insan safra yollarında geçerli olup olmadığı henüz gösterilmemiştir [62]. İnsanda ölçülmüş olan bulgu, 2,5 g İV metamizolün Oddi sfinkterinin bazal basıncını düşürmesidir [63]; kobay ince bağırsağında ise metamizol peristaltizmi bozmamıştır [64].

Fendrich'in [15] derlemesine göre metamizolün Oddi sfinkteri, idrar yolları ve safra kesesi düz kası üzerindeki spazmolitik etkisi butilskopolaminle karşılaştırılabilir düzeydedir; buna karşın butilskopolaminin antikolinergik yan etkilerini oluşturmaz.



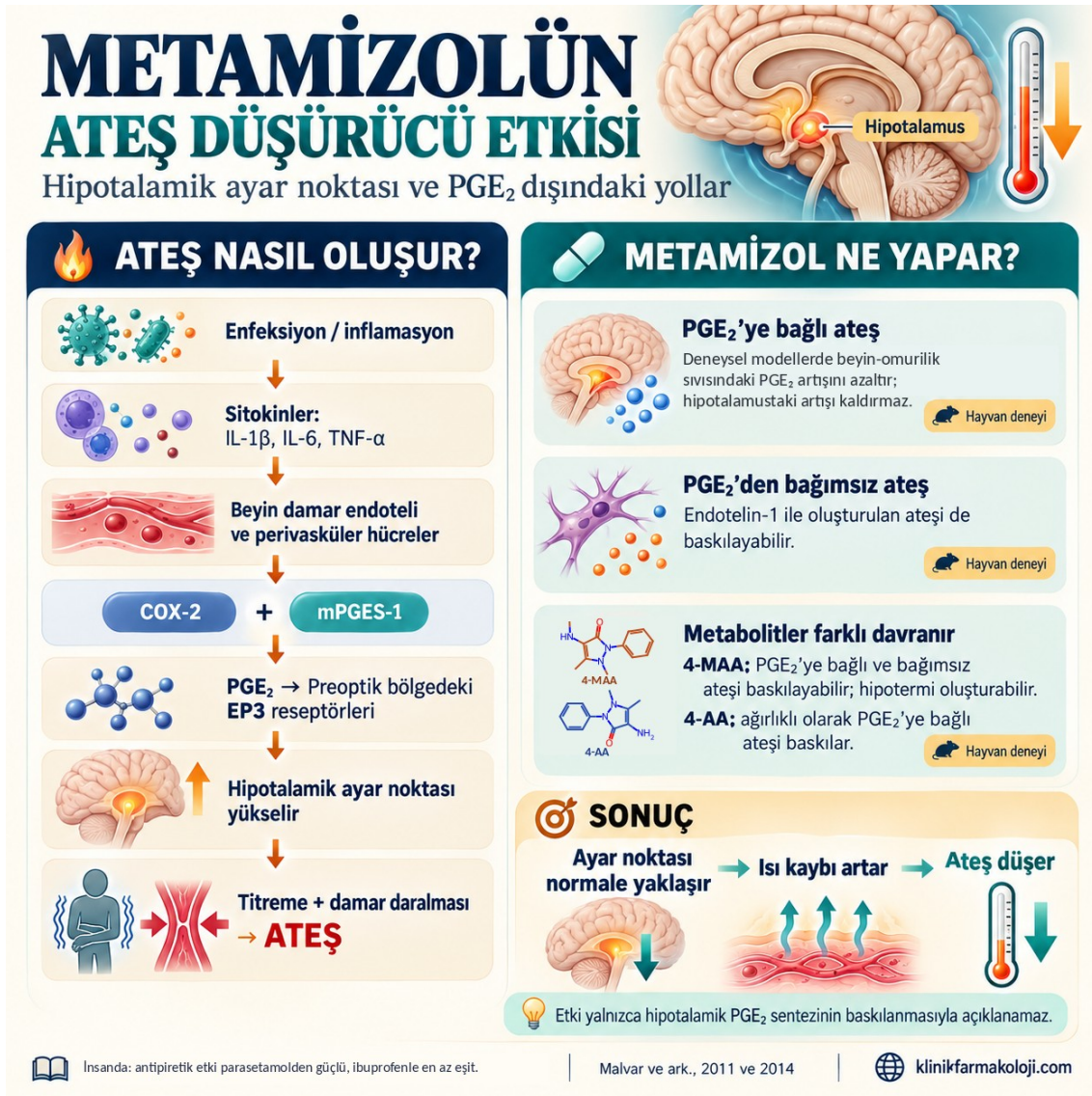
Şekil 7. Metamizolün düz kas gevşetici etkisi: hücresel mekanizma ve dokulara göre bulgular. Etki dokuya, türe ve kasılmayı başlatan uyarana bağlıdır. Ayrıntılar Bölüm 3.3.8, 3.5 ve 15.6'dadır.

3.3.9 Antipiretik etki

Ateşte sitokinler COX-2 ve mikrozomal prostaglandin E sentaz-1'i etkinleştirir; oluşan PGE₂ hipotalamustaki EP₃ reseptörleri üzerinden vücut sıcaklığı ayar noktasını yükseltir. Metamizol ateşi düşürür, fakat mekanizma "hipotalamik PGE₂ sentezini durdurur" açıklamasından daha karmaşıktır. Malvar ve ark. [65] sıçan çalışmasında metamizol lipopolisakkarit ve endotelin-1 ile oluşturulan ateşi ortadan kaldırmış, beyin-omurilik sıvısındaki PGE₂ yükselmesini azaltmış, ancak hipotalamus dokusundaki PGE₂ artışını ortadan kaldırmamıştır; antipiretik etki doğrudan hipotalamik PGE₂ inhibisyonuna indirgenemez.

Metabolitler arasında da fark vardır: 4-MAA hem PGE₂'ye bağımlı hem PGE₂'den bağımsız ateşi baskılayabilir ve hipotermi oluşturabilir; 4-AA ise esas olarak PGE₂'ye bağımlı ateşi baskılar [66]. Bu, 4-MAA'nın termoregülasyon üzerinde prostaglandin sentezinden bağımsız merkezi hedeflere de sahip olduğunu düşündürmektedir. Periferik ya da serebrospinal PGE₂ sinyalinin azaltılması, endokannabinoid sistem, endojen

antipiretik yollar ve endotelin ile sitokin sinyallerinin modülasyonu olası ek mekanizmalardır; klinik önem sıraları kesin değildir.



Şekil 8. Metamizolün ateş düşürücü etkisi: hipotalamik ayar noktası, PGE₂'ye bağlı ve bağımsız yollar [65, 66]. Ayrıntılar Bölüm 3.3.9'dadır.

3.3.10 Antiinflatuvar etki neden zayıftır?

- Yüksek peroksit konsantrasyonlarında COX inhibisyonunun zayıflaması
- İnflamasyon bölgesinde yeterli aktif metabolit konsantrasyonunun sürdürülememesi
- COX'un klasik aktif bölgesine uzun süreli ve güçlü bağlanmaması
- Analjezinin önemli bölümünün COX'tan bağımsız merkezi ve nöronal mekanizmalardan kaynaklanması
- Nötrofil göçü, sitokin üretimi ve vasküler inflamasyon üzerinde klasik NSAİİ'lere göre daha sınırlı etki

Bu nedenle metamizolü "güçlü bir NSAİİ" olarak değil, **multimodal bir analjezik, antipiretik ve spazmolitik ilaç** olarak tanımlamak farmakolojik açıdan daha isabetlidir.

Mekanizma	Başlıca sonuç	Kanıtın niteliği
4-MAA ve 4-AA'ya dönüşüm	Farmakolojik etkinin ortaya çıkması	İnsan farmakokinetiği; güçlü
COX-1/COX-2 redoks modülasyonu	Prostaglandin sentezinin azalması	Hücre, hayvan ve insan verisi; güçlü-orta
COX-3 inhibisyonu	Varsayılan merkezi analjezi	İnsanda doğrulanmamış; zayıf
PAG-RVM inen inhibisyon	Merkezi analjezi	Hayvan deneyleri; orta
Endokannabinoid-CB1 sistemi	Merkezi ve periferik analjezi	Ağırlıklı olarak hayvan verisi; orta
NO-cGMP-K(ATP) yolu	Nosiseptör hiperpolarizasyonu	Hayvan, periferik ağrı modelleri; orta
TRPA1 inhibisyonu	Prostaglandinden bağımsız analjezi	Hücre ve hayvan verisi; orta
IP3 ve hücre içi Ca ²⁺ azalması	Düz kas gevşemesi	İn vitro deneyler; orta-güçlü
PGE2'ye bağımlı ve bağımsız ateş yolları	Antipiretik etki	Hayvan verisi; orta

Tablo 4. Metamizolün etki mekanizmaları: kanıtların toplu değerlendirmesi.

Güncel model

Metamizol, hızla aktif pirazolon metabolitlerine dönüşen; COX-prostaglandin sistemini redoks bağımlı biçimde modüle eden; endokannabinoid ve PAG-RVM kaynaklı inen ağrı baskılama sistemlerini etkinleştiren; TRPA1 kanalını inhibe eden ve periferde NO-cGMP-K(ATP) sinyal yolunu kullanan **multimodal bir analjeziktir**. Spazmolitik etkisi ise ağırlıklı olarak inozitol fosfat oluşumu ile hücre içi Ca²⁺ salınımının baskılanmasına dayanır.

3.4 Klinik etkinlik

Ameliyat sonrası ağrı. Cochrane sistematik derlemesi [67], tek doz oral 500 mg metamizol ile katılımcıların %70'inden fazlasında 4-6 saat boyunca en az %50 ağrı azalması sağlandığını, plaseboda bu oranın %30 olduğunu göstermiştir (**NNT 2,4; %95 GA 1,8-3,1**; orta kalitede kanıt). Kurtarma ilacı gereksinimi metamizolde %7, plaseboda %34'tür. Metamizolün en düşük etkili dozu olan 500 mg'ın bu NNT değeri, ibuprofenin standart dozu olan 200 mg'ın (NNT 2,7) sayısal olarak daha iyisidir ve iki katı dozu olan 400 mg (NNT 2,5) ile aynı düzeydedir [68] (ayrıntı: Bölüm 17.1). 30 randomize çalışmayı kapsayan 2025 tarihli meta-analiz, metamizolün ameliyat sonrası analjezide diğer opioid dışı analjezikler kadar etkili olduğunu, yoğun bakım hastalarında ise opioid tüketimini parasetamole göre oral morfin eşdeğeri olarak 9,9 mg daha fazla azalttığını bildirmiştir [69]. Kalça protezi sonrası ilk 24 saatte ağrı eğrisi altındaki alan metamizolde 17,9, parasetamolde 30,6'dır (aktaran: [9]).

Doğrudan karşılaştırmalar. Ameliyat sonrası ağrıda metamizolün öteki analjeziklerle karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçları doza ve ortama göre değişir. Gömülü alt yirmi yaş dişi cerrahisinde 2 g oral metamizol ilk saatte 600 mg ibuprofenden daha güçlü analjezi sağlamış, 1 g metamizolün üstünlüğü ise gösterilememiştir [27]. Plastik cerrahide metamizol ilk 18 saatte diklofenaktan üstün bulunmuş, sonrasında fark kalmamıştır [70]. Meme kanseri cerrahisinden sonra intravenöz parasetamol ile intravenöz metamizol klinik olarak eşdeğer bulunmuştur [71]. Gününbirlik cerrahiden sonra evde metamizol ile

parasetamol birlikteliği, ibuprofen ile parasetamol birlikteliğinden aşağı bulunmamış [72]; omuz artroskopisinden sonra ise ibuprofen ve parasetamole metamizol eklenmesi birinci gündeki hareket ağrısını ek olarak azaltmamıştır (110 hasta; ortalama fark -0,08 NRS puanı) [73]. Bu sonuçlar metamizolün etkili bir analjezik olduğunu, ancak her ortamda öteki analjeziklerden üstün olmadığını gösterir; üstünlüğün görüldüğü çalışmalarda genellikle 2 g ve üzeri dozlar kullanılmıştır (Bölüm 3.4.1).

Daha önce yaptığımız ama yayınlamadığımız bir çalışmada torakotomi yapılan hastalarda metamizolüm narkotik anakjezik kullanımını anlamlı olarak azaktığını resbit etmiştik.

İşlem ağrısının önlenmesi. Tulunay ve ark. [74], septum cerrahisinden sonra burun tamponlarının çıkarılması sırasında oluşan ağrıyı incelemiştir. 38 hasta tedavisiz kontrol (12), serum fizyolojik ile plasebo (10) ve tampon çıkarılmadan 45 dakika önce 1 g intramüsküler metamizol (16) gruplarına ayrılmıştır. Metamizol grubunda ağrı şiddeti tampon çıkarılır çıkarılmaz ve 5. ve 10. dakikalarda hem kontrol hem plasebo grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu bulgu, metamizolün kısa süreli ve öngörülebilir işlem ağrısında önleyici olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Morfine eşdeğerlik: kanser ağrısı. Rodríguez ve ark. [28], 121 kanser hastasında çift kör, randomize, paralel gruplu çalışmada 8 saatte bir 1 g ya da 2 g oral metamizolü, 4 saatte bir 10 mg oral morfin ile 7 gün boyunca karşılaştırmıştır. **8 saatte bir 2 g metamizolün analjezik etkisi morfine benzer bulunmuş**; her iki tedavi de 8 saatte bir 1 g metamizolden anlamlı olarak daha etkili olmuştur. Metamizol her iki dozda da morfinden daha iyi tolere edilme eğilimi göstermiştir (fark anlamlı değil). Alman Onkoloji Kılavuz Programı için yapılan sistematik derleme [75], günde 3×2 g metamizolün **günde 60 mg oral morfine eşit etkili** olduğunu, düşük dozların (1,5-2 g/gün) bile plaseboya üstün olduğunu göstermiş; metamizolü kanser ağrısında tek başına ya da opioidlerle birlikte önermiş ve uzun süreli kullanımda olası daha iyi yan etki profili nedeniyle NSAİİ'lere tercih edilebileceğini belirtmiştir. Ameliyat sonrası ağrıda da 2,5 g intravenöz metamizolün 50 mg petidine eşdeğer olduğu bildirilmiştir [2].

Kanser ağrısında morfine eklenen metamizolün etkisini inceleyen çapraz tasarımlı bir çalışmada (34 hasta), birinci dönemde morfin ile birlikte metamizol alanlarda 48. saatteki ağrı skoru morfin ile birlikte plasebo alanlardan düşük bulunmuştur (VAS 5,50'ye karşılık 7,06) [76]. Kanser ağrısında metamizole ilişkin sistematik derleme, metamizolün tek başına ya da opioidlerle birlikte kullanılabileceğini, ancak kanıtın sınırlı olduğunu vurgulamaktadır [75].

Bel ağrısı. Akut lumbago ya da siyatik ağrısı olan 260 hastada intramüsküler 2,5 g metamizol, 75 mg diklofenak ve plasebo bir ya da iki gün süreyle gözlemci kör, çok merkezli bir çalışmada karşılaştırılmıştır. Ağrıdaki azalma metamizol grubunda daha fazla olmuş; tedaviyi "çok iyi" ya da "mükemmel" olarak değerlendirenlerin oranı metamizolde %59, diklofenakta %30, plaseboda %18 bulunmuştur [77]. Bu çalışma, metamizolün yüksek tek dozunun (2,5 g) standart diklofenak dozuyla karşılaştırıldığı nadir doğrudan karşılaştırmalardan biridir.

Opioidlerle karşılaştırma. Eşdeğer dozlarda metamizolün analjezik etkisinin tramadol, pentazosin ve petidin gibi opioid analjeziklerle karşılaştırılabilir olduğu bildirilmiştir [15].

"Morfine eşdeğer" ifadesi ne anlama gelir?

Rodríguez ve arkadaşlarının [28] çalışmasında 8 saatte bir 2 g oral metamizol (günde 6 g) ile 4 saatte bir 10 mg oral morfin (günde 60 mg) bir hafta boyunca aynı analjezik etkiyi sağlamıştır. Bu bulgu, metamizolün bu dozda ve bu hasta grubunda morfin kadar etkili olduğunu gösterir. Metamizolün her koşulda morfinin yerini tutabileceği anlamına gelmez. İki ilaç arasındaki temel fark doz-yanıt ilişkisindedir. Metamizolün etkisi NSAİİ'lerden çok daha yüksek dozlara kadar artar, ancak bir noktada sınırlanır. Opioidlerde ise doz artırıldıkça etki de artmaya devam eder. Bu nedenle çok şiddetli ağrıda metamizol opioidin yerini tam olarak alamaz, ama ona eklendiğinde opioid gereksinimini azaltır.

Klinik önemi. Uygun hastada metamizol opioide geçişi geciktirebilir ya da opioid dozunu düşürebilir. Böylece kabızlık, sedasyon, bulantı ve bağımlılık gibi opioid yan etkilerinden kaçınılır. Kısa süreli kullanımı değerlendiren bir meta-analizde metamizol alan hastalarda opioid alanlara göre daha az advers olay bildirilmiştir: metamizolle tedavi edilen 279 hastanın 90'ında, opioidlerle tedavi edilen 290 hastanın 115'inde advers olay görülmüş, göreceli risk 0,79 bulunmuştur [5].

Ateş. Çocuklarda oral ve İM metamizolün antipiretik etkisi ibuprofenden farklı bulunmamıştır [22]. 628 çocuğu kapsayan çok uluslu randomize çalışmada ateşin normale dönme oranı metamizolde %82, ibuprofende %78, asetaminofende %68 bulunmuş ($p=0,004$); 4-6. saatlerde ortalama sıcaklık metamizol grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak daha düşük kalmıştır [78]. Üç randomize çalışmanın meta-analizinde oral metamizol ile ibuprofen arasında fark bulunmamıştır [79].

Baş ağrıları. Metamizolün en yaygın kullanım alanı olan baş ağrıları Bölüm 3.6'da ayrıca ele alınmıştır.

Kısa süreli kullanımda güvenlilik. Yaklaşık 4.000 hastayı kapsayan 79 randomize çalışmanın meta-analizinde (iki haftadan kısa kullanım) metamizol ile plasebo, parasetamol ve NSAİİ'ler arasında advers olay sıklığı açısından fark bulunmamış, opioidlere göre daha az advers olay bildirilmiş; hiçbir çalışmada agranülositoz ya da ölüm bildirilmemiştir [5]. Ancak bu çalışmalar, binlerce kullanımda bir görülen bir olayı dışlayacak büyüklükte ve sürede değildir.

3.4.1 Doz, tavan etkisi ve en yüksek dozlarda karşılaştırma

Analjezik karşılaştırmalarında çoğu zaman gözden kaçan nokta, ilaçların hangi dozlarda karşılaştırıldığıdır. Karşılaştırmalı çalışmaların önemli bir kısmında metamizol 500 mg ya da 1 g gibi doz aralığının alt ucunda, karşılaştırılan NSAİİ ise standart dozunda kullanılmıştır. Oysa iki ilaç grubunun doz-yanıt eğrileri farklıdır.

NSAİİ'lerde tavan etkisi. NSAİİ'lerin analjezik etkisi görece düşük dozlarda bir tavana ulaşır, yan etkileri ise dozla artmaya devam eder. Acil serviste orta ve şiddetli akut ağrısı olan 240 hastada intravenöz 10, 15 ve 30 mg ketorolak 30. dakikada aynı ağrı azalmasını sağlamıştır [80]. Benzer biçimde 225 hastada oral 400, 600 ve 800 mg ibuprofen 60.

dakikada aynı etkiyi göstermiştir [81]. İbuprofenin günlük 2.400 mg dozu ise kardiyovasküler olay riskindeki artışla ilişkilidir ve kalp hastalarında bu dozlardan kaçınılması önerilir (Brufen ürün bilgisi). Dolayısıyla NSAİİ'lerde dozu artırmak analjeziyi belirgin biçimde artırmadan riski yükseltir.

Metamizolde doz-yanıt. Metamizolde ise analjezik etki 2,5-3 g'a kadar dozla artmaya devam eder. Renal kolikte 2 g metamizol 1 g'dan daha güçlü ve uzun süreli analjezi sağlamış, 2 g intravenöz metamizol 75 mg intramüsküler diklofenaktan üstün bulunmuştur [23]. Diş cerrahisinde 2 g oral metamizol ilk saatte 600 mg ibuprofenden güçlüdür, 1 g ise değildir [27]. Kansere ağrısında 8 saatte bir 2 g metamizol morfine eşdeğer, 1 g ondan daha zayıftır [28]. Bel ağrısında 2,5 g intramüsküler metamizol 75 mg diklofenaktan [77], renal kolikte 2,5 g intravenöz metamizol 100 mg tramadolden üstün bulunmuştur [82]. Buna karşılık intramüsküler yolda 1 g ile 2 g arasında fark bulunmayan bir çalışma da vardır [83].

İlaç	En yüksek tek doz	En yüksek günlük doz	Süre sınırı ve not
Metamizol	Oral 1 g; parenteral 2,5 g	Oral 4 g; parenteral 5 g	Analjezik etki 2-2,5 g'a kadar dozla artar
Diklofenak	75 mg İM ya da İV (renal kolikte 30 dakika sonra ikinci 75 mg)	150 mg	Ampul en fazla 2 gün
Naproksen	500 mg (başlangıç)	İlk günden sonra 1.250 mg	Kas-iskelet ağrısı ve dismenorede
İbuprofen	Oral 400-800 mg	2.400 mg	400 mg üzerinde ek analjezi gösterilememiş; 2.400 mg/gün kardiyovasküler risk
Ketorolak	İV/İM 30 mg (başlangıç 10 mg)	90 mg (yaşlıda 60 mg)	En fazla 2 gün; 10 mg üzerinde ek analjezi gösterilememiş
Deksketoprofen	İV/İM 50 mg	150 mg	En fazla 2 gün
Parasetamol	1 g	4 g	Karaciğer hasarı riski nedeniyle günlük doz aşılmamalı

Tablo 5. Akut ağrıda kullanılan analjeziklerin ürün bilgilerindeki en yüksek erişkin dozları (metamizol: EMA ve Novalgin KÜB; diklofenak: Diclac ampul ürün bilgisi; naproksen, ibuprofen ve ketorolak: Birleşik Krallık ürün bilgileri; deksketoprofen: Keral ampul ürün bilgisi) [11, 84, 85]. Tavan etkisine ilişkin notlar: Motov ve ark. [80, 81].

Değerlendirme. Bu veriler, karşılaştırmalar en yüksek tek dozlar üzerinden yapıldığında tablonun metamizol lehine değiştiğini düşündürmektedir: NSAİİ'ler tavan dozlarında ek analjezi sağlamazken, metamizol 2,5-3 g'da standart NSAİİ dozlarına ve tramadole üstün bulunmuştur. Kanımızca, en yüksek tek dozlar karşılaştırıldığında 2,5 g metamizol NSAİİ'lerin tümünden daha etkilidir. Bu görüş farmakolojik olarak tutarlıdır ve eldeki doğrudan karşılaştırmalarla uyumludur; ancak bütün analjezikleri en yüksek dozlarında karşılaştıran bir çalışma bulunmadığı için henüz kanıtlanmış bir sonuç değil, sınanması gereken bir hipotezdir. Bunun için ilaçların eşit oranda en yüksek dozlarında karşılaştırıldığı randomize çalışmalar gerekir. Ayrıca yüksek doz metamizolün güvenliliği, özellikle intravenöz uygulama hızı (Bölüm 3.2.1) ve uzun süreli kullanımda agranülositoz riski (Bölüm 4.4), bu karşılaştırmanın ayrılmaz parçasıdır.

3.5 Kolik ağrıları: metamizolün en güçlü olduğu alan

Metamizolü kolik ağrılarında öteki analjeziklerden ayıran özellik, **analjezik ve spazmolitik etkiyi tek bir molekülde birleştirmesidir**. Üreter ve safra yollarındaki

taşın oluşturduğu ağrı, hem düz kasın spazmından hem de duvar gerilmesi ve inflamasyondan kaynaklanır. NSAİİ'ler yalnızca prostaglandin bileşenine, butilskopolamin yalnızca spazma etki eder; opioidler ise ağrıyı merkezi olarak baskımlarken düz kas tonusunu artırabilir. Metamizol ise reseptör aracılı inozitol fosfat oluşumunu ve hücre içi Ca^{2+} salınmasını azaltarak düz kası gevşetir [56] ve aynı zamanda merkezi ve periferik analjezi sağlar (Bölüm 3.3). Klinik gözlemlerimize göre intravenöz uygulamada spazmolitik etki 5-10 dakikada, analjezik etki 20-30 dakikada başlar (bkz. Tablo 3) ve kolik tipi ağrıda metamizol morfine eşdeğer analjezi sağlar. Kolik ağrılarında alışılmış doz **2,5 g**'dır; bu, EMA'nın uyumlaştırılmış ürün bilgisinde parenteral uygulama için izin verilen en yüksek tek dozdur (500 mg/ml'lik çözeltiden 5 ml; günlük doz 5 g'a kadar çıkabilir) ve aşağıdaki klinik çalışmaların çoğunda da kullanılmıştır.

En yüksek doz. Bu sınırlar 2018'deki EMA değerlendirmesiyle uyumlaştırılmıştır. Değerlendirmeden önce AB ülkelerindeki ürün bilgilerinde en yüksek günlük doz 1,5 g ile 6 g arasında değişiyordu (İspanya'da 6 g). Uyumlaştırmadan sonra 15 yaş ve üzerindeki hastalarda tek doz 500-1.000 mg, günde en fazla dört kez (6-8 saat arayla) ve en yüksek günlük doz 4 g'dır; parenteral uygulamada günlük doz 5 g'a kadar çıkabilir ve gerekirse tek doz 2,5 g olarak verilebilir [11].

Türkiye'deki uygulama da bu sınırlarla uyumludur. Geçmişte kolikte yaygın kullanılan Baralgin-M'in ürün bilgisine [86] göre erişkinde oral tek doz 1-2 tablet (500-1.000 mg) olup günde dört kereye kadar tekrarlanabilir; intravenöz ya da intramüsküler tek doz 2-5 ml'dir ve günlük doz en fazla 10 ml'dir (5 ml'lik ampul 2,5 g içerir; günde iki ampul, toplam 5 g). Bugün piyasada olan Novalgin ampulün kısa ürün bilgisi [84] de aynı sınırları vermektedir. Bilinmesi gereken önemli bir nokta, bu sınırların hiçbirinin sistematik bir doz-yanıt çalışmasına dayanmamasıdır: Bildiğimiz kadarıyla metamizolün en yüksek etkili ve tolere edilen dozunu belirlemeye yönelik bir çalışma bugüne kadar yapılmamıştır. EMA'nın 2018'de en yüksek günlük oral dozu bazı ülkelerdeki 6 g'dan 4 g'a indirmesi de yeni bir doz-yanıt ya da güvenlik çalışmasına değil, ülkeler arasındaki farklılıkların uyumlaştırılmasına dayanmaktadır [11]. Bugünkü doz sınırları bilimsel olarak belirlenmiş değil, büyük ölçüde keyfi sınırlardır; metamizolün doz aralığının yeniden değerlendirilmesi gerekir (Bölüm 3.4.1).

3.5.1 Renal kolik

Cochrane derlemesi. Edwards ve ark. [30], orta ve şiddetli renal kolikte tek doz metamizolün etkinliğini değerlendirmiştir. 1.053 hastayı (550'si metamizol) kapsayan 11 çift kör randomize çalışma derlemeye alınmıştır. Verilerin çoğu tek ve küçük çalışmalara dayansa da sonuçlar metamizolün diğer analjeziklerle benzer etkinlikte olduğunu göstermiştir. İntravenöz metamizol intramüsküler metamizolden daha etkili bulunmuş, intramüsküler metamizol ise 75 mg diklofenaktan daha az etkili olmuştur. İntravenöz metamizolün en sık yan etkileri ağız kuruluğu ve uyku haliydi; bir çalışmada enjeksiyon yerinde ağrı bildirilmiştir. **Hiçbir çalışmada agranülositoz bildirilmemiştir.** Derlemenin kendisi de metamizolün birçok ülkede renal kolikte birinci basamak opioid dışı analjezik olduğunu, ABD ve Birleşik Krallık gibi ülkelerde ise kan diskrazileri nedeniyle yasaklandığını vurgulamaktadır.

Metamizol, tramadol ve butilskopolamin. Stankov, Schmieder, Zerle, Schinzel ve Brune [82], üst üriner sistemde doğrulanmış taşa bağlı "şiddetli" ya da "dayanılmaz"

kolik ağrısı olan 104 hastayı Almanya'daki 8 merkezde intravenöz **2,5 g metamizol** (36 hasta), 100 mg tramadol (35 hasta) ya da 20 mg butilskopolamin (33 hasta) gruplarına randomize etmiştir. Metamizol diğer iki tedaviden daha etkili bulunmuştur: Kurtarma ilacı gereksinimi metamizolde yalnızca 5 hastada, tramadolde 13 hastada, butilskopolaminde 11 hastada ortaya çıkmıştır. Advers olaylar metamizol ve tramadol gruplarında birer, butilskopolamin grubunda 4 hastada görülmüştür.

Doz ve uygulama yolu. Muriel-Villoria ve ark. [23], 293 hastada çift kör, çift taklitli tasarımıyla metamizolün 1 ve 2 g'lık dozlarını İM ve İV yoldan 75 mg diklofenak ile karşılaştırmıştır. 2 g metamizol, İM ya da İV verilmesinden bağımsız olarak daha belirgin ve uzun süren analjezi sağlamış; 1 g metamizol diklofenaktan farklı bulunmamıştır. Tüm tedaviler iyi tolere edilmiştir. Bu çalışma, kolikte doz seçiminin önemini göstermektedir: 1 g metamizol kolik için çoğu zaman yetersizdir.

Diklofenakla doğrudan karşılaştırmalar. Miralles ve ark.'nın [87] çift kör çalışmasında 75 mg İM diklofenak, ilk 30 dakikada ağrıyı 2 g İM metamizolden daha fazla azaltmıştır. Arnau ve ark. [83] (İspanya Klinik Farmakoloji Derneği Ortak Çalışma Grubu) ise 13 hastanede 451 hastada 1 g ve 2 g İM metamizolü, 75 mg İM diklofenak ve 100 mg İM petidinle karşılaştırmıştır. Kurtarma ilacı gereksinimi sırasıyla %24,1, %22,8, %16,4 ve %19,5 olmuş, gruplar arasında ne bu oranlarda ne de ağrı skorlarında anlamlı fark bulunmuştur; yazarlar bazı karşılaştırmalarda istatistiksel gücün %80'in altında kaldığını belirtmiştir. Cochrane'in NSAİİ'ler ve opioid dışı analjezikler derlemesi [88] bu çalışmaları birlikte değerlendirmiştir. Ağrının en az yarı yarıya azalması bakımından 75 mg İM diklofenak ile 1 g İM metamizol (2 çalışma, 335 hasta; RR 1,03; %95 GA 0,72-1,47; I² %78) ve 2 g İM metamizol (3 çalışma, 366 hasta; RR 1,06; %95 GA 0,81-1,37; I² %67) arasında anlamlı fark yoktur. Metamizol ile deksketoprofen (25 ve 50 mg) arasında da fark bulunmamıştır (2 çalışma, 610 hasta; RR 1,03; %95 GA 0,85-1,26; I² %78). Buna karşılık tek bir çalışmada 2 g İV metamizol, 75 mg İM diklofenaktan üstün bulunmuştur (103 hasta; RR 0,64; %95 GA 0,49-0,84) [23]. Bu RR, diklofenak grubunda en az %50 ağrı azalmasına ulaşma olasılığının metamizol grubundakinin 0,64 katı olduğunu gösterir; ağrının %36 daha fazla azaldığı anlamına gelmez. Yüksek heterojenlik, çalışmaların sonuçlarının birbirinden önemli ölçüde farklı olduğunu gösterir; geniş güven aralıkları nedeniyle "anlamlı fark yok" bulgusu da kesin bir eşdeğerlik kanıtı değildir. Erken dönem ağrı skorlarında sonuçlar çelişkilidir: Muriel ve ark.'nın [89] çalışmasında metamizol ilk 60 dakikada diklofenaktan daha etkili, Miralles ve ark.'nın [87] çalışmasında ise ilk 30 dakikada daha az etkili bulunmuştur.

Doz sorunu. Bu karşılaştırmaların ortak dersi, metamizolün kolikteki etkinliğinin doza ve uygulama yoluna bağlı olmasıdır. Diklofenakla eşit ya da ondan daha az etkili bulunduğu çalışmalarda metamizol 1-2 g İM verilmiş, diklofenaktan üstün bulunduğu karşılaştırmada ise 2 g İV kullanılmıştır. Cochrane derlemesinde de İV metamizol İM metamizolden daha etkilidir [30]. Yapılan çalışmalara göre renal kolikte etkili doz en az 2 g'dır. Agranülositoz kaygısı nedeniyle metamizol uygulamada çoğu zaman düşük dozda ve İM yoldan verilmekte, bu da ilacın kolikteki etkinliğinin gerçek düzeyinin altında değerlendirilmesine yol açmaktadır. Türkiye'de kolikte kullanılan doz 2,5 g'dır: Türkiye'de ruhsatlı Novalgin ampulü 5 ml'de 2,5 g metamizol sodyum içerir; kısa ürün bilgisine göre erişkinde İV ya da İM tek doz 2-5 ml (1-2,5 g), günlük en yüksek doz 10

ml'dir (5 g) [84]. Öte yandan Arnau ve ark.'nın [83] çalışmasında İM yolda 1 g ile 2 g arasında fark bulunmamıştır; doz etkisi en açık biçimde İV yolda görülmektedir.

Türkiye'den bir çalışma. Derici ve Ergün [90], Ankara'daki iki hastanenin acil servisinde akut renal kolik olan 88 erişkinde 1 g İM metamizolü (48 hasta) 75 mg İM diklofenakla (40 hasta) karşılaştırmıştır. İki saatlik izlemde ağrı skorları hiçbir zaman noktasında farklı bulunmamış; kurtarma ilacı metamizol grubunda 5 (%10), diklofenak grubunda 3 hastada (%8) gerekmiştir. Metamizolün etkisi diklofenaktan biraz daha geç başlamıştır. İlaç seçimi randomize değil, hekim tercihinin bırakılmıştır; kurtarma ilacı alan hastalar analizden çıkarılmıştır. Yazarlar Türkiye'de acil serviste renal kolikte ilk tercihin diklofenak olduğunu, metamizolün de yaygın kullanıldığını belirtmektedir.

Kılavuz. Avrupa Üroloji Derneği'nin (EAU) ürolitiyazis kılavuzu renal kolikte ilk ilaç olarak, kardiyovasküler risk ve yan etkiler gözetilerek bir nonsteroid antiinflatuvar ilaç önermektedir (güçlü öneri); opioidler ikinci seçenektir (zayıf öneri). Kılavuz metninde metamizol bu grubun içinde anılmaktadır: "Metamizol dahil NSAİİ'ler ve parasetamol etkilidir"; NSAİİ'lerin renal kolikte opioidlerden üstün olduğu kanıt düzeyi 1b ile belirtilmektedir [91]. Metamizol için ayrı bir öneri yoktur.

Değerlendirme. Eldeki karşılaştırmalı çalışmalar, metamizolün 2-3 g dozun altında renal kolikte NSAİİ'lerden, özellikle diklofenaktan, tutarlı biçimde daha etkili olduğunu göstermemektedir; kanıtın ağırlığı eşdeğerlik yönündedir. Metamizolün açık üstünlüğü tramadol ve butilskopolamin karşısında [82] ve 2 g İV dozda İM diklofenak karşısında [23] gösterilmiştir. Son karşılaştırmada iki ilaç farklı yollardan verildiği için ilacın etkisi ile uygulama yolunun etkisi birbirinden ayrılamaz; ancak yeterli dozda İV metamizolün kolikte en az İM diklofenak kadar güçlü olduğunu gösterir. Renal kolik için yapılmış bir ağ meta-analizi [92] en yüksek sıraları İM diklofenak, İV ibuprofen ve İV ketorolaka vermiş, metamizole ilişkin ayrı bir sonuç raporlamamıştır. Bu nedenle metamizolün renal kolikteki yeri, NSAİİ'lerden daha etkili bir ilaç olarak değil, yeterli dozda ve tercihen İV verildiğinde en az onlar kadar etkili bir ilaç olarak tanımlanmalıdır. Bu özelliği, NSAİİ'lerin kontrendike olduğu ya da dikkat gerektirdiği hastalarda (gastrointestinal kanama öyküsü, kardiyovasküler risk) metamizolü güçlü bir seçenek yapar.

Opioidler ile karşılaştırma. Renal kolikte opioidler etkili analjeziklerdir; ancak bulantı ve kusma gibi yan etkileri hastanın durumunu ağırlaştırabilir ve üreter düz kası üzerinde gevşetici bir etkileri yoktur. Metamizolün 2,5 g intravenöz dozda tramadolden daha etkili bulunması [82] ve postoperatif ağrıda 2,5 g intravenöz metamizolün 50 mg petidine eşdeğer olması [2], metamizolün renal kolikte opioidlere ciddi bir alternatif olduğunu göstermektedir..

Tıkalı üreterde deneysel kanıt. Laird ve Cervero [93], anestezi altındaki sıçanlarda İV metamizolün (5-50 mg/kg) üreterin gerilmesiyle oluşan ağrı yanıtlarını doza bağlı olarak baskıladığını göstermiştir (ID₅₀ 8 ± 1 mg/kg). Üreter tamamen tıkanığında metamizol üreter içi basıncı doza bağlı olarak düşürmüştür; 25 mg/kg ile basınç 10. dakikada %25 azalmıştır. Normal basınç koşullarında ise 50 mg/kg'a kadar dozlar pyeloüreteral kasılmaların genliğini, sıklığını ve üreter içi basıncı değiştirmemiştir. Yazarlar metamizolün üreter ağrısı üzerinde doğrudan antinosiseptif etkisi olduğu ve tıkanıklıktan sonra spazmolitik etki gösterdiği sonucuna varmıştır. Khater, Angelo-Khattar ve Thulesius [94], anestezi altındaki 12 koyunda renal kolik benzeyen akut

üreter tıkanıklığında metamizolü (60-120 mg/kg İV) indometazinle karşılaştırmıştır. İki ilaç da peristaltik dalga sıklığını doza bağlı olarak azaltmış, ortalama üreter basıncını düşürmemiştir; yazarlar etkinin üreteropelvik bileşkede uyarı iletiminin engellenmesine bağlı olabileceğini düşünmüştür. İdrar akımını yalnızca indometazin azaltmıştır. Bu iki çalışma birlikte, metamizolün normal üretere dokunmadığını, tıkanık ve spazm halindeki üreterde ise etki gösterdiğini düşündürmektedir.

Spazmolitik eklemenin yeri. Renal kolikte saf bir antimuskarinik spazmolitiğin, butilskopolaminin, analjeziye katkısı sınırlıdır. Akut renal kolik tedavisini ele alan bir derleme, NSAİİ'lerin ve metamizolün ağrıda etkili olduğunu, rutin olarak eklenen butilskopolaminin ise plasebodan üstün bulunmadığını belirtmektedir; aynı derlemeye göre aşırı sıvı yüklemesinin yararı yoktur ve alfa blokerler distal üreterdeki taşın düşme olasılığını artırır [95]. Bu bulgu, Stankov ve ark.'nın [82] çalışmasında butilskopolaminin metamizolden daha az etkili olmasıyla uyumludur ve metamizolün renal kolikte etkinliğinin yalnızca spazmolitik bir etkiyle açıklanamayacağını, güçlü analjezi ile üreter içi basıncı düşüren etkinin birlikte rol oynadığını düşündürmektedir.

3.5.2 Biliyer (safra) kolik

Metamizolün safra koliğinde ayrı bir yeri vardır ve bu konu metamizolün yasaklandığı ülkelerin literatüründe neredeyse hiç tartışılmamaktadır. Safra koliği, taşın sistik kanal ya da koledokta oluşturduğu tıkanıklık sonucu safra kesesi ve safra yollarının düz kasının spazmı ve gerilmesiyle ortaya çıkar. Bu ağrıda ideal ilaç hem ağrıyı dindirmeli hem safra yolu düz kasını gevşetmeli, hem de Oddi sfinkterini kasmamalıdır.

Morfin ve Oddi sfinkteri. Morfin başta olmak üzere opioidler Oddi sfinkterinin tonusunu ve kasılmalarını artırarak safra yolu basıncını yükseltebilir. Bu nedenle morfin safra koliğinde ağrıyı azaltmak yerine artırabilir ve safra yolu tıkanıklığının klinik tablosunu ağırlaştırabilir. Kolesistektomi yapılmış bir hastada morfinin tetiklediği Oddi sfinkteri spazmının naloksonla ortadan kalktığı olgu, bu mekanizmanın klinik karşılığına bir örnektir [96]. Opioidlerin Oddi sfinkteri üzerindeki etkilerini ve pankreatit tedavisindeki sonuçlarını inceleyen derleme, bütün narkotik analjeziklerin sfinkter basıncını etkileyebildiğini değerlendirmiştir [97]. Klinik sonuçlara ilişkin kanıt sınırlı olsa da, spazmolitik etkisi olmayan ve sfinkter tonusunu artırabilen bir ilacın safra koliğinde ilk seçenek olmaması farmakolojik olarak tutarlıdır.

Metamizolün üstünlüğü. Metamizol ise safra yolu düz kası da dahil olmak üzere düz kası gevşetir, Oddi sfinkterini kasmaz ve güçlü analjezi sağlar. Bu nedenle metamizolün ruhsatlı olduğu ülkelerde safra koliği, metamizolün en uygun endikasyonlarından biridir. Schmieder, Stankov, Zerle, Schinzel ve Brune [29], metamizolün analjezik ve spazmolitik etkisini birlikte sınamak için onu bir opioid analjezik (tramadol) ve saf bir spazmolitikle (butilskopolamin) karşılaştırmıştır. Almanya'daki 5 merkezde yürütülen çok merkezli, gözlemci kör, paralel gruplu çalışmada, safra yolundaki taşla bağlı "şiddetli" ya da "dayanılmaz" kolik ağrısı olan 74 hasta intravenöz **2,5 g metamizol** (25 hasta), 100 mg tramadol (25 hasta) ya da 20 mg butilskopolamin (24 hasta) gruplarına randomize edilmiştir. Gruplar yaş, cinsiyet, boy, ağırlık ve başlangıç ağrı şiddeti bakımından benzerdir. Metamizol birincil sonlanım noktasında hem tramadolden hem butilskopolaminden **anlamlı olarak daha etkili** bulunmuştur: görsel analog skalada başlangıçtan etki başlangıcına kadar eğri altındaki alan ($p<0,05$) ve 2 saatlik gözlem

süresindeki ağrı şiddeti farklarının toplamı ($p<0,005$). **Etki başlangıcına kadar geçen ortalama süre metamizolde en kısadır ($p<0,005$): metamizol $10,9 \pm 5,8$ dakika, tramadol $15,8 \pm 11,7$ dakika, butilskopolamin $25,6 \pm 24,3$ dakika.** Metamizol 5 puanlık ağrı skalasında da daha etkili bulunmuş; çalışma sonunda hastaların genel değerlendirmesinde en etkili ilaç olarak puanlanmıştır ($p<0,005$). İkinci bir kurtarma enjeksiyonu gereksinimi metamizol grubunda 3, tramadol grubunda 1, butilskopolamin grubunda 8 hastada ortaya çıkmıştır ($p<0,05$). Kılavuzlarda safra koliğinde NSAİİ'ler de önerilmektedir; ancak NSAİİ'lerin spazmolitik etkisi yoktur ve gastrointestinal ile böbrek riskleri taşırlar. Metamizol, analjezik ve spazmolitik etkiyi birlikte sağlayan tek opioid dışı seçenektir.

Kolik ağrılarında metamizol: pratik özet

Doz: Kolik ağrılarında alışılmış doz 2,5 g'dır; 1 g çoğu zaman yetersizdir.

Yol: Hasta ağızdan alabiliyorsa oral; kusan ya da şiddetli ağrılı hastada İV (İM'den daha etkili).

Hız: İV enjeksiyon en az 5 dakikada ya da seyreltilerek infüzyonla; hızlı bolus hipotansiyon, senkop ve şoka yol açabilir.

Safra koliği: Morfin Oddi sfinkterini kasarak ağrıyı artırabilir; metamizol hem analjezik hem spazmolitiktir ve sfinkteri kasmaz. 2,5 g İV metamizol safra koliğinde tramadol ve butilskopolaminden anlamlı olarak daha etkilidir ve etkisi ortalama 11 dakikada başlar.

Renal kolik: 2,5 g İV metamizol, tramadol ve butilskopolaminden daha az kurtarma ilacı gereksinimi ile sonuçlanmıştır.

3.6 Baş ağrıları: metamizolün en yaygın kullanım alanı

Baş ağrısı, metamizolün dünyada ve Türkiye'de en sık kullanıldığı endikasyondur. Brezilya'da birinci basamak sağlık kuruluşlarına ve acil servislere yapılan başvuruların önemli bir bölümünü akut baş ağrıları oluşturur ve bu ortamlarda en sık kullanılan ilaç metamizoldür [98]. Deneyimlerimize göre Türkiye'de de baş ağrısı, hem evde hem de acil servislere metamizole başvuru durumlarının başında gelir. Buna karşın baş ağrısı kılavuzlarında metamizole ayrılan yer sınırlıdır. Bunun nedeni etkisizlik değil, kontrollü çalışmaların az sayıda ve küçük olması, büyük bölümünün de metamizolün yaygın kullanıldığı ülkelerde yapılmış olmasıdır. Kanıt en güçlü biçimde akut migren atağı ve epizodik gerilim tipi baş ağrısı için vardır; diğer baş ağrılarında kullanım metamizolün genel analjezik etkisine dayanır (Tablo 6).

Baş ağrısı türü	Metamizolün yeri	Kanıt
Migren atağı (auralı ve aurasız)	1 g oral ve 1 g intravenöz metamizol etkilidir; kılavuzlarda alternatif analjezik ve acil tedavi seçeneğidir	Plasebo kontrollü randomize çalışmalar [99-101]; kılavuzlar [102, 103]
Epizodik gerilim tipi baş ağrısı	500-1.000 mg oral ve 1 g intravenöz metamizol etkilidir	Plasebo kontrollü randomize çalışmalar [98, 99, 104]
Kronik migren, kronik gerilim tipi baş ağrısı	Tek tek ataklarda kullanılabilir; koruyucu tedavi değildir; ilaç aşırı kullanımı riski izlenmelidir	Doğrudan çalışma yok
Status migrainosus	Kurtarma analjezisi olarak	Doğrudan çalışma yok

Baş ağrısı türü	Metamizolün yeri	Kanıt
	kullanılabilir	
Küme baş ağrısı	Yeri yoktur; atak tedavisi oksijen ve subkutan sumatriptandır	Kılavuz [105]
Paroksizmal hemikraniya, hemikraniya kontinua	İndometazin yerini tutmaz	Özgül çalışma yok
Diğer primer baş ağrıları (SUNCT/SUNA, saplanıcı, hipnik, öksürük ve egzersiz baş ağrıları)	Standart tedavi değildir	Kontrollü çalışma yok
İkincil baş ağrıları (enfeksiyon, travma, diş ve çene kaynaklı)	Yardımcı analjezik olabilir; altta yatan nedeni tedavi etmez	Baş ağrısına özgü çalışma yok

Tablo 6. Baş ağrısı türlerine göre metamizolün yeri. "Çalışma yok" ifadesi etkisizlik değil, öneriyi destekleyecek doğrudan veri bulunmadığı anlamına gelir.

3.6.1 Akut migren atağı

Türkiye'den çok merkezli migren çalışması. Tulunay ve ark. [101], oral metamizolün migren atağındaki etkinliğini ve güvenliliğini çift kör, randomize, plasebo kontrollü, çapraz tasarımlı, çok merkezli bir çalışmada değerlendirmiştir (Ankara, Samsun, Trabzon, Kırıkkale ve İstanbul). Uluslararası Baş Ağrısı Derneği ölçütlerine göre auralı ya da aurasız migreni olan 20-65 yaş arası hastalar alınmış; metamizole aşırı duyarlılık, hematolojik ya da metabolik hastalık ve gebelik dışlanmıştır. Her hasta üç atağını tedavi etmiş (ikisi metamizol, biri plasebo); orta ya da şiddetli baş ağrısında 2×500 mg metamizol ya da plasebo alınmış, ağrı 1., 2. ve 4. saatlerde değerlendirilmiş, 2 saat sonra ağrı sürerse kurtarma ilacına izin verilmiştir. Değerlendirmeye alınan 56 hastanın (47 kadın, 9 erkek; 18'i auralı, 38'i aurasız) 168 atağı analiz edilmiştir (112 metamizol, 56 plasebo). Ağrıda rahatlama ve tam ağrı giderilmesi metamizol ile 1., 2. ve 4. saatlerin hepsinde plaseboya göre anlamlı biçimde daha sık sağlanmıştır ($p<0,001$). Tam ağrı giderilmesi 2. saatte metamizol ataklarının %37,5'inde (42/112), plasebo ataklarının %10,7'sinde (6/56) elde edilmiştir. Kurtarma ilacı (1 mg ergotamin içeren Cafergot®, en erken 2. saatte) metamizol ataklarının %12,5'inde (14/112), plasebo ataklarının %42,9'unda (24/56) gerekmiştir ($p<0,001$). Tam ağrı giderilmesinden sonra 24 saat içinde nüks metamizolde %16,7 (7/42), plaseboda %33,3 (2/6) olmuştur; fark anlamlı değildir, ancak yazarların belirttiği gibi plasebo ile tam rahatlayan atak sayısı istatistiksel karşılaştırma için çok azdır. Hasta ve hekim değerlendirmeleri metamizol lehine anlamlıdır; yan etkiler her iki grupta az ve önemsizdir, ciddi advers olay bildirilmemiştir.

Parametre	Metamizol 1 g	Plasebo
Alınan / tamamlayan hasta	73 / 56 (%23 ayrılma; 13 gelmedi, 4 protokol ihlali)	
Cinsiyet, yaş	59 kadın (%81), 14 erkek; 32,7 ± 8,7 yıl	
Değerlendirilen atak	112	56
Başlangıç ağrı skoru (0-3)	2,45 ± 0,5 (her iki grup)	
Tam ağrı giderilmesi, 1. / 2. / 4. saat	%21,4 / %37,5 / %40,2 (24 / 42 / 45 atak)	%1,8 / %10,7 / %12,5 (1 / 6 / 7 atak)
Ağrıda rahatlama, 1. / 2. / 4. saat	%42 / %52,7 / %57,1 (47 / 59 / 64 atak)	%19,6 / %23,2 / %28,6 (11 / 13 / 16 atak)
Kurtarma ilacı gereksinimi	14 atak (%12,5)	24 atak (%42,9); $p<0,001$

Parametre	Metamizol 1 g	Plasebo
24 saat içinde nüks (tam rahatlayan ataklarda)	7/42 (%16,7)	2/6 (%33,3); anlamlı değil
Tedavi değerlendirme skoru (0-3), hasta / hekim (a)	yaklaşık 1,4 / 1,5	yaklaşık 0,5 / 0,5
Ciddi advers olay	Yok	Yok

Tablo 7. Oral metamizolün migren atağında etkinliği [101]. Yüzdelere atak sayısına göre (metamizol 112, plasebo 56 atak); oran ve p değerleri makalenin Tablo I-II'si ve metninden alınmıştır, 1., 2. ve 4. saatlerin tümünde $p < 0,001$. (a) Makalenin Şekil 4'ündeki grafikten okunan yaklaşık değerler.

Çalışmanın sonucu, **1 g oral metamizolün migren ataklarının tedavisinde etkili ve iyi tolere edilen bir ilaç olduğudur.** Bu bulgu aynı zamanda Bölüm 3.2'deki ilkeyi destekler: Migren gibi akut ve şiddetli bir ağrıda bile oral metamizolün etkisi birinci saatte plaseboya göre belirgin biçimde ortaya çıkmaktadır. Primer baş ağrılarına ilişkin Cochrane derlemesi [106] ise sonradan geri çekildiği (2014) için kaynak olarak kullanılmamıştır.

İntravenöz metamizol. Bigal, Bordini ve Speciali [99], auralı ve aurasız migren ile epizodik gerilim tipi baş ağrısının akut tedavisinde intravenöz metamizolü plasebo ile karşılaştırmıştır. Uygulamadan 30 ve 60 dakika sonra metamizol gruplarında ağrıda plaseboya göre anlamlı düzelme, diğer tüm semptomlarda 60. dakikada anlamlı iyileşme sağlanmış; yan etkiler hafif ve seyrek bulunmuştur. Yazarlar metamizolü etkili, güvenli ve düşük maliyetli bir seçenek olarak değerlendirmiştir.

Aynı grup daha sonra auralı ve aurasız migrende intravenöz metamizolü plaseboyla karşılaştıran ikinci bir randomize, çift kör çalışmada da metamizolü etkili bulmuştur [100]. Metamizolü triptanlarla karşılaştıran bir ağ meta-analizinde iki grup arasında fark saptanmamıştır [107]; ancak bu dolaylı bir karşılaştırmadır ve eşdeğerlik testi yerine geçmez.

İntravenöz yol özellikle bulantı ve kusma nedeniyle ağızdan ilaç alamayan hastada ve acil serviste avantaj sağlar. Ancak damardan verilmesi, oral yola göre klinik üstünlüğün kanıtı değildir (Bölüm 3.2); hızlı enjeksiyonun hipotansiyon riski de unutulmamalıdır (Bölüm 3.2.1).

Kılavuzlardaki yeri. Alman Nöroloji Derneği ile Alman Migren ve Baş Ağrısı Derneği'nin 2022 kılavuzu, akut migren atağında 1.000 mg oral metamizolü diğer analjezik önlemlerin uygun olmadığı şiddetli ağrıda, 1.000 mg intravenöz metamizolü ise metoklopramidle birlikte ya da tek başına acil tedavi seçeneği olarak listeler; kılavuza göre asetilsalisilik asit ve ibuprofen için kanıt daha geniştir [102]. Brezilya Baş Ağrısı Derneği'nin önerileri hafif ataklarda 2-4 saatte bir 500 mg oral metamizolü (günde en fazla 2 g), şiddetli ataklarda 1.000 mg intravenöz metamizolü önerir; çocuk ve ergenlerde doz 6-10 mg/kg'dır [103]. Kılavuzların temkini, metamizolün etkisizliğinden değil, büyük ve karşılaştırmalı çalışmaların bulunmamasından kaynaklanır. Üretici desteği olmayan eski bir ilaç için bu çalışmaların yapılmamış olması, Bölüm 12.3'te tartışılan yapısal sorunun bir örneğidir.

Özel migren tabloları. Auralı migrende metamizol baş ağrısını ve eşlik eden belirtileri azaltır; ancak aurayı özgül olarak durdurduğunu gösteren bir kanıt yoktur. Menstrüel migren ve vestibüler migren için metamizole özgü çalışma bulunmamaktadır; adet döneminde planlı, tekrarlanan kullanım kanıtlanmış bir kısa süreli profilaksi değildir.

Uzamış ve ağır atakta (status migrainosus) metamizol kurtarma analjezisi olarak kullanılabilir; ancak bu tabloda sıvı kaybı, kusma, önceki ilaç kullanımı ve ikincil nedenler ayrıca değerlendirilmelidir.

3.6.2 Epizodik gerilim tipi baş ağrısı

Martínez-Martín ve arkadaşlarının 417 hastalık, randomize, çift kör, çok merkezli çalışmasında 500 mg ve 1.000 mg oral metamizol, 1.000 mg asetilsalisilik asit ve plasebo karşılaştırılmış; her iki metamizol dozu da ağrı sonlanımlarında plasebodan üstün bulunmuştur [104]. Çalışmaya daha önce opioid olmayan analjeziklerden yarar görmüş hastalar alındığı için yanıt genel hasta topluluğundakinden daha olumlu görünebilir; ayrıca her etkin kolun plasebodan üstün olması, metamizolün asetilsalisilik aside üstün olduğunu göstermez.

İntravenöz kullanım için Bigal ve arkadaşları 60 hastada 1 g intravenöz metamizolü serum fizyolojikle karşılaştırmıştır [98]. Metamizol 30. dakikadan itibaren ağrıyı plasebodan anlamlı olarak daha fazla azaltmıştır. Tedavi kazancı 30. dakikada %30, 60. dakikada %40; tedavi için gereken hasta sayısı (NNT) sırasıyla 3,3 ve 2,2'dir. Baş ağrısının yinelenmesi metamizolde %25, plaseboda %50; kurtarma ilacı gereksinimi metamizolde %20, plaseboda %47,6 olmuştur. Aynı grubun ilk çalışması da epizodik gerilim tipi baş ağrısında intravenöz metamizolün etkili olduğunu göstermiştir [99]. Bu sonuçlar acil serviste kullanımı destekler; ancak ağızdan tedavinin mümkün olduğu komplikasyonsuz gerilim tipi baş ağrısında enjeksiyona rutin olarak başvurmayı gerektirmez.

3.6.3 Kronik baş ağrıları ve ilaç aşırı kullanımı baş ağrısı

Epizodik baş ağrısında birkaç atağın tedavisinden elde edilen sonuç, aylarca hemen her gün kullanımın yarar-zarar dengesini göstermez. Kronik migren ve kronik gerilim tipi baş ağrısında metamizol tek tek ataklarda kullanılabilir, ancak koruyucu bir ilaç değildir; atak sıklığını azaltmaz ve kronikleşmeyi önlemez. Metamizol opioid olmamasına karşın ilaç aşırı kullanımı baş ağrısından muaf değildir. Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflaması'na (ICHD-3) göre opioid dışı analjezik aşırı kullanımı baş ağrısı, önceden primer baş ağrısı olan bir kişide ayda 15 gün ya da daha fazla baş ağrısı ve üç aydan uzun süre ayda 15 gün ya da daha fazla analjezik kullanımıyla tanımlanır; farklı opioid dışı analjeziklerin kullanım günleri birlikte sayılır [108]. Kafein gibi yardımcı maddeler içeren kombinasyon analjeziklerde bu eşik ayda 10 gündür. Bu değerler güvenli kullanım sınırları değil, tanı ölçütleridir; kronik baş ağrısında kullanım günlerinin sayısı izlenmeli ve gerektiğinde koruyucu tedaviye geçilmelidir.

3.6.4 Diğer primer ve ikincil baş ağrıları

Küme baş ağrısında metamizolün yerleşik bir yeri yoktur; Avrupa Nöroloji Akademisi'nin 2023 kılavuzu akut atakta yüksek akımlı %100 oksijen ve subkutan sumatriptanı önerir [105]. Atak sırasında metamizol alındıktan sonra ağrının geçmesi ilacın etkisini kanıtlamaz, çünkü atak kendiliğinden de sona erebilir. Paroksizmal hemikraniya ve hemikraniya kontinuada indometazine tam yanıt tanının bir parçasıdır ve metamizol bunun yerini tutmaz. SUNCT/SUNA, primer saplanıcı, hipnik, öksürük, egzersiz ve cinsel aktiviteyle ilişkili baş ağrılarında metamizole özgü kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

İkincil baş ağrılarında, örneğin ateşli enfeksiyonlarda, travma sonrasında ya da diş ve çene kaynaklı ağrıda, metamizol analjezik ve antipiretik etkisiyle rahatlatma sağlayabilir; ancak altta yatan nedeni tedavi etmez. Subaraknoid kanama, menenjit, venöz sinüs trombozu, dev hücreli arterit, akut glokom ya da hipertansif acil durum gibi tablolarda ağrının metamizolle azalması bu tanıları dışlamaz. Analjeziye yanıt, baş ağrısının iyi huylu olduğunun kanıtı değildir.

Değerlendirme. Metamizol, akut migren atağında ve epizodik gerilim tipi baş ağrısında plasebo kontrollü çalışmalarla etkinliği gösterilmiş, ucuz ve yaygın olarak ulaşılabilen bir analjeziktir. Türkiye'den yapılan çok merkezli çalışma, oral 1 g metamizolün migren atağında birinci saatte bile plaseboya belirgin üstünlük sağladığını göstermiştir [101]. Metamizolün doğru yeri; tanısı konmuş, uygun hastada, mümkünse oral yoldan ve kullanım sıklığı izlenerek yapılan atak tedavisidir. Baş ağrısı çalışmalarında ciddi yan etki görülmemesi agranülositozu dışlamaz; bu nedenle ateş, boğaz ağrısı ve ağız yaraları gibi uyarı belirtileri konusunda hastanın bilgilendirilmesi burada da geçerlidir (Bölüm 14).

4. Agranülositoz: Tanım, Mekanizma, Seyir



Şekil 9. Görsel özet: Metamizol ve agranülositoz: yüz yıllık kanıtın yeniden okunması. Risk tahminleri arasındaki yaklaşık 800 katlık fark, IAAAS'taki bölgesel farklılık ve yüksek oranların dört kaynağı. Ayrıntılar bu bölüm ile Bölüm 5-8'dedir.

4.1 Tanım sorunu

Agranülositoz, mutlak nötrofil sayısının $0,5 \times 10^9/L$ 'nin ($500/\mu L$) altına düşmesidir. Nötropeni ($1,5 \times 10^9/L$ altı), agranülositoz ve aplastik anemi farklı klinik tablolardır. Erken çalışmaların önemli bir kısmında bu tablolar birbirinden ayrılmamıştır; bu da pay (olgusu sayısı) tahminlerini şişirmiştir [109] (Eleutério ve ark., 2024'ten aktarılmıştır). Almanya sigorta verisine dayanan 1/1.602 reçete tahmini de nötropeniye kapsamaktadır; yazarlar sonucun metamizol kullanımı ile kemoterapi arasındaki ilişki nedeniyle karıştırıcı etkenden etkilenmiş olabileceğini ve tedaviye ilişkin sonuçların dikkatle çıkarılması gerektiğini kendileri vurgulamıştır [110]. Bu, tezin "pay sorunu" argümanını doğrudan destekleyen bir örnektir: Kemoterapi alan hastalarda gelişen nötropeni metamizole atfedilmektedir.

4.2 Mekanizma

İki yol tanımlanmıştır: (1) **İmmün aracılı yol**: ilaca veya metabolitlerine bağımlı antikorlar olgun nötrofilleri yıkar; önceden duyarlanmış kişilerde yeniden maruziyette tablonun saatler ya da günler içinde gelişmesi bu yolu destekler. (2) **Toksik yol**: ana metabolit 4-MAA'nın hemin ile birlikte granülosit öncülleri üzerinde doğrudan toksik etkisi [111]. Son bulgular, metamizol agranülositozunun mekanizmasının diğer ilaçlara bağlı agranülositozdan farklı olabileceğini düşündürmektedir.

4.3 Genetik yatkınlık

Genetik yatkınlık sorusu, bu monografin ana tezi açısından kritik önemdedir: Eğer metamizol agranülositozu belirli genetik özellikler taşıyan kişilerde ortaya çıkıyorsa, bir ülkede elde edilen risk tahmini başka bir ülkeye aktarılamaz. Bu durumda düzenleyici kararların her ülkenin kendi verisine dayanması gerekir.

Neden genetik bir açıklama akla geldi? Aynı protokolle yürütülen IAAAS'ta metamizol için oran oranı Budapeşte'de 0,8, Ulm, Batı Berlin ve Barselona'da 23,7 bulunmuştur. İsveç ve Finlandiya'dan gelen yüksek risk bildirimleri, İspanya'da İngiliz ve İrlandalı turistlerde bildirilen ağır olgular, buna karşılık Latin Amerika, Bulgaristan ve Macaristan'da yaygın (çoğu zaman reçetesiz) kullanıma rağmen düşük olgu sayıları, riskin toplumdan topluma farklı olabileceğini düşündürmüştür [112].

4.3.1 Yayınlanmış farmakogenetik çalışmalar

2025 tarihli sistematik derleme, metamizol agranülositozunun farmakogenetiği üzerine yalnızca dört yayın belirleyebilmiştir [109]. Bu tek başına alandaki kanıt açığını göstermektedir.

Çalışma	Toplum ve örneklem	İncelenen genler	Bulgu	Sınırlılık
Vlahov ve ark. [113] (Pharmacogenetics)	Bulgaristan (Sofya); 9 olgu, 180 sağlıklı kontrol	HLA (serolojik ve DQA1)	HLA-A24, B7, DQw1 ve DQA1*05:01 ile artmış risk; HLA-A2 koruyucu; birden fazla genin rolü	Çok küçük örneklem; eş zamanlı ilaçlar ayrımsız
Cismaru ve ark. [114]	İsviçre 45/191; Almanya 12/92; İspanya 29/145 (olgusu/kontrol)	HLA, yüksek verimli dizileme	Tutarlı HLA ilişkisi yok; HLA-C*04:01 yalnızca İsviçre kohortunda anlamlı, diğerlerinde tekrarlanmadı	Kontrol grubunda sağlıklı kişiler ile metamizolü tolere edenler birleştirildi; agranülositoz ve nötropeni birlikte

Çalışma	Toplum ve örneklem	İncelenen genler	Bulgu	Sınırlılık
Cismaru ve ark. [115] (genom boyu ilişkilendirme)	Aynı üç Avrupa kohortu	Genom boyu	Kromozom 9'da iki aday lokus: rs55898176 (OR 4,01; $p=1,01 \times 10^{-7}$) ve SVEP1 genindeki rs4427239 (OR 5,47; $p=5,75 \times 10^{-7}$)	Genom boyu anlamlılık eşliğinin (5×10^{-8}) altında; bağımsız replikasyon yok
Radulovic ve ark. [116]	Almanya; 3 hasta	NAT2, CYP2C9, CYP2C19	CYP2C9*3/*3 (zayıf metabolizör), CYP2C19*1/*2 (ara metabolizör), NAT2 yavaş asetilatör; toksik metabolit birikimi hipotezi	Olgu serisi; istatistik yok

Tablo 8. Metamizol agranülositozunun farmakogenetiğine ilişkin yayınlar (Fidelis ve ark. [109] sistematik derlemesinden derlenmiştir; Cismaru ve ark. [114, 115] Vlahov çalışmasını 5 olgu olarak aktarmaktadır, orijinal makaleden teyit edilmelidir).

4.3.2 Biyolojik akla yatkınlık: metabolizma ve toksik yol

Genetik yatkınlığın en akla yatkın yolu metabolizmadır. 4-AA'nın yarı ömrü yavaş asetilatörlerde 5,5 saat, hızlı asetilatörlerde 3,8 saattir [14]. NAT2 yavaş asetilatör fenotipinin sıklığı toplumlar arasında büyük farklılık gösterir. Agranülositozun bir kısmının 4-MAA'nın hemin varlığında granülosit öncülleri üzerindeki doğrudan toksik etkisiyle ilişkili olduğu düşünüldüğünde [111], metabolit maruziyetini artıran genotiplerin (yavaş NAT2, CYP2C9 ve CYP2C19 işlev kaybı) riski artırması biyolojik olarak mantıklıdır. Ancak bu hipotez bugün yalnızca üç hastalık bir olgu serisine dayanmaktadır.

İmmün aracılı yol için ise HLA ilişkileri beklenir; abakavir (HLA-B*57:01) ya da karbamazepin (HLA-B*15:02) örneklerinde olduğu gibi HLA ilişkileri çoğu zaman etnik kökene özgüdür. Bulgar çalışmasındaki HLA ilişkilerinin Batı Avrupa kohortlarında tekrarlanamaması, bu nedenle mutlaka bir çelişki anlamına gelmez; farklı toplumlarda farklı risk allelleri söz konusu olabilir.

4.3.3 Düzenleyici sonuçlar

- Sistematik derleme, **yalnızca genetik varyantlara dayanarak bazı ülkelerde metamizolün yasaklanmasını haklı çıkaracak yeterli kanıt bulunmadığı** sonucuna varmıştır. Belirlenen allellerin toplumlardaki sıklıkları, dünyadaki farklı düzenleyici kararları açıklayacak bir örüntü göstermemektedir [109].
- Aynı derlemeye göre metamizolün reçetesiz satıldığı ülkelerde (Brezilya, Meksiko) agranülositoz insidansı, reçeteye bağlı olduğu ülkelerle karşılaştırılabilir düzeydedir.
- EMA'nın 2024 değerlendirmesi, genom boyu taramalarda anlamlı bir ilişki ve belirgin bir HLA risk alleli bulunmadığını, etnik farklılık varsayımını **"ne doğrulayabildiğini ne de çürütebildiğini"** kaydetmiştir.
- Afrika kökenli toplumlar başta olmak üzere birçok toplum bu çalışmalarda hiç temsil edilmemiştir; Avrupa kohortlarından elde edilen bulgular başka toplumlara genellenmemelidir [109]. **Türk toplumunda metamizol agranülositozuna ilişkin hiçbir farmakogenetik veri bulunmamaktadır.**

Bu tablo tezle doğrudan ilişkilidir: Riskin toplumlar arasında farklı olabileceği hem epidemiyolojik (IAAAS) hem de sınırlı genetik veriyle desteklenmektedir. O halde İsveç ya da Finlandiya verisini Türkiye, Bulgaristan veya Latin Amerika için doğrudan geçerli

saymak bilimsel olarak savunulamaz; her ülke kendi nüfus tabanlı ve farmakogenetik verisini üretmelidir.

4.4 Başlangıç zamanı ve risk faktörleri

- EudraVigilance analizinde medyan başlangıç süresi 7-14 gündür; olguların %30-50'si ilk hafta içinde görülür; önceden maruz kalmış hastalarda medyan 7,5 gündür [12].
- EMA'nın kendi EudraVigilance analizinde başlangıç süresinin medyanı 10 gündür (0 gün ile 8 yıl arası) ve olguların %40,2'si ilk haftada görülmüştür. Başlangıç zamanı hesaplanabilen 571 olgunun 180'i ilaç kesildikten kısa süre sonra (medyan 3 gün) ortaya çıkmıştır; Berlin çalışmasında da olguların %35'i ilacın kesilmesinden sonraki 5 gün içinde gelişmiştir. PRAC, kısa ve uzun süreli kullanımın riskini karşılaştıracak yeterli veri bulamamış; bir haftadan sonra ya da uzun süreli kullanımda riskin arttığı yönündeki ifadeleri kanıtla desteklenmiş saymamış ve ürün bilgilerinden çıkarılmasını önermiştir [12] (değerlendirme raporu, s. 8-9, 12, 16).
- Almanya'da 161 spontan bildirimin %30,5'i ilk 7 günde, üçte ikisi ilk 6 hafta içinde gelişmiştir; olguların yaklaşık %25'inde endikasyon dışı kullanım vardır [117].
- İsveç'te olguların %92'si tedavinin ilk 2 ayında görülmüş; hastaların %36'sında ek risk faktörü bulunmuştur [118].
- Kötü prognoz belirteçleri: 65 yaş üstü, nötrofil sayısının 100/μL altına düşmesi, ağır enfeksiyon ve **metotreksat ile birlikte kullanım** [111].
- Hoffmann ve ark.'nın [119] 1985-2017 EudraVigilance analizinde (1.478 olgu) medyan başlangıç süresi 13 gün, medyan doz günde 1.500 mg'dır. Risk doza bağlı görünmemektedir; bireysel riski öngören bir genetik test ya da biyobelirteç henüz yoktur [9].

4.5 Mortalite: azalan bir eğri

Kaynak	Dönem / veri	Ölüm oranı
Stammschulte ve ark. [117]	Almanya, 161 spontan bildirim, 1990-2012	%23,6 (38 olgu)
Hoffmann ve ark. [119]	EudraVigilance, 1.478 olgu, 1985-2017	%16,2; 1998 öncesi %20,9, 2007 sonrası %15
EMA [12]	EudraVigilance, 1.200 olgu, 2014-Mayıs 2024	%10 (120 olgu)
Wildner ve ark. [120]	İsviçre bildirimleri	2014-18: %13,5; 2019-23: %5,8; 2024: %1,8

Tablo 9. Metamizol agranülositozunda bildirilen ölüm oranları. İsviçre'de ölümcül olguların %39,5'inde metotreksat eş zamanlı kullanılmaktaydı.

Bu tablo tek başına önemli bir mesaj taşır: Metamizol agranülositozunun ölümcüllüğü sabit bir biyolojik özellik değildir; erken tanı, ilacın zamanında kesilmesi, hasta eğitimi ve metotreksat etkileşiminden kaçınma ile belirgin biçimde azaltılabilmektedir.

Bu oranlar okunurken bir ayrım gözetilmelidir. EudraVigilance'taki %10, bildirilmiş olgular içindeki ölüm oranıdır; nüfustaki gerçek olgu ölümcüllüğü değildir, çünkü ölümle sonuçlanan olguların bildirilme olasılığı daha yüksektir. Zinzi ve ark. [121] aynı veri tabanında 2.244 bildirimin 203'ünde (%9,6) ölüm saptamış, ancak eşlik eden hastalık ve

ilaç bilgisi eksik olduğundan bu ölümlerin tek başına metamizole bağlanamayacağını vurgulamıştır. PRAC'ın andığı %2,5-10 aralığı ise ilaca bağlı agranülositozun geneline ait bir literatür değeridir ve son on yıllarda %60'tan bu düzeye inmiştir [122; 12, s. 8, 13].

5. Kanıtın Kronolojisi: 1934-2026

Aşağıdaki tablo, metamizol ve agranülositoz ilişkisini şekillendiren başlıca yayınları, tasarımlarını ve en önemli yöntemsel sınırlılıklarını bir arada sunmaktadır.

Yıl	Kaynak	Ülke	Tasarım	Ana bulgu	Yöntemsel not
1934-35	Madison ve Squier; Bröchner-Mortensen [123]	ABD, Danimarka	Olgu serileri	Aminopirin ile agranülositoz ilişkisi	Metamizol değil, aminopirin
1936	Benjamin ve Biederman [124]	ABD	Tek olgu; provokasyon testi	Aminopirine duyarlı hastada tek doz "Novaldin" ile lökopeni	Önceden duyarlı kişi; insidans bilgisi vermez
1937	Klumpp [125]	ABD	Olgu bildirimleri	Novaldin ile agranülositoz	
1952	Discombe [126]	İngiltere	Olgu serisi	Amidopirin "önlenebilir ölüm nedeni"	Aminopirin verisi; sonradan metamizole taşınan yüksek oranların kaynağı
1964	Huguley [127]	ABD	AMA Kan Diskrazisi Kaydı olguları	Dipiron "tehlikeli bir antipiretik ve analjezik"	Payda yok (yalnızca ithalat miktarı); lökopeni ve agranülositoz ayrılmamış; risk aminopirinden aktarılmış
1965	Pretty ve ark. [128]	Kanada	30 olgu, 1946-64	Etiyolojisi belli 14 olgunun 8'inde tek başına aminopirin; 12 ölüm	Aminopirin ağırlıklı
1970-72	Palva ve Mustala [129]; Kantero; Palva	Finlandiya	Olgu serisi ve yazışma	Aminofenazon ağırlıklı agranülositoz	Kantero'nun 1972 itirazı ve Palva'nın yanıtı; tam metinlere erişilemedi
1973	Böttiger ve Westerholm [130]	İsveç	Spontan bildirim	1/3.000 hasta; 1974 geri çekilme kararının gerekçesi [118]	Pay ve paydanın tanımı belirsiz; 1974'te İsveç'te piyasadan çekilme
1977	FDA kararı [131]	ABD	Düzenleyici	Dipiron içeren tüm ürünlerin NDA onayları 27 Haziran 1977'de geri çekildi	Gerekçe: "ölümcül olabilen agranülositoz"; risk büyüklüğü belirtilmemiş
1979	Varonos ve ark. [132]	Yunanistan	1975 yılı taraması	1/133.000-466.000 tedavi	İsveç tahmininden 40-150 kat düşük
1981	BGA [133]	Batı Almanya	Spontan bildirim	1/20.000 kullanıcı-yıl	1986-87'de endikasyon kısıtlaması ve reçete zorunluluğu
1986	IAAAS [134]	İsrail ve 6 Avrupa ülkesi	Nüfus tabanlı vaka-kontrol	1,1/milyon kullanıcı-hafta; RR: Budapeşte 0,8, Ulm-Berlin-Barselona 23,7	En büyük çalışma; sponsorluk ve analiz eleştirileri [135]
1995-99	İsveç'te yeniden ruhsat ve ikinci çekilme	İsveç	Düzenleyici	Hedenmalm verileri sonrası yeniden çekilme	
2002	Hedenmalm ve Spigset [118]	İsveç	Spontan bildirim + reçete	$\geq 1/1.439$ reçete (%95 GA 1/850-1/4.684)	8 olgu ÷ 10.892 reçete (hesap 1/1.362 verir); 8 olgunun 7'sinde ≥ 13 gün ruhsat dışı kullanım
2005	Ibáñez ve ark. [136]	İspanya	Nüfus tabanlı vaka-kontrol; 78,73 milyon kişi-yıl	177 olgu; düzeltilmiş RR 25,8 (8,4-79,1); 0,56/milyon/yıl	Risk maruziyetten 10 gün sonra kayboluyor
2008	Hamerschlag ve ark. (LATIN) [137]	Brezilya, Arjantin, Meksiko	Vaka-kontrol	Tüm nedenli agranülositoz 0,38/milyon/yıl; metamizol ile anlamlı ilişki yok	Yaygın kullanıma rağmen düşük insidans

Yıl	Kaynak	Ülke	Tasarım	Ana bulgu	Yöntemsel not
2015	Huber ve ark. [138]	Almanya (Berlin)	Prospektif vaka-kontrol sürveyansı	88 olgunun 26'sı (%30) metamizol; 0,96/milyon/yıl	
2015	Stammschulte ve ark. [117]	Almanya	161 spontan bildirim	Ölüm %23,6; %25 endikasyon dışı	
2015	Blaser ve ark. [139]	İsviçre / WHO	Spontan bildirim	0,46-1,63/milyon kişi-gün	
2015	Akyay ve Deveci [140]	Türkiye	13 çocuk, retrospektif	4 agranülositoz; tümü iyileşti	Doz ve süre ile ilişki
2020	Klose ve ark. [110]	Almanya	Sigorta verisi	1/1.602 reçete	Nötropeni dahil
2024	Maciá-Martínez ve ark. [141]	İspanya	Kohort 2005-2022; 444.972 yeni kullanıcı	8,52/10 ⁷ kişi-hafta; HR (NSAİİ'ye göre) 4,40 (0,90-21,57)	Toplam 26 olgu; GA 1'i kapsıyor
2024	EMA Madde 107i [12]	AB	Düzenleyici değerlendirme	1.200 olgu, 120 ölüm (2014-2024); yarar > risk	11 PRAC üyesi olumsuz görüş bildirdi
2026	Wildner ve ark. [120]	İsviçre	Kullanım ve bildirim analizi	Kullanım +%79; bildirim 13'ten 57'ye; ölüm %1,8'e indi	

Tablo 10. Metamizol ve agranülositoz: başlıca yayınlar. RR: görel risk/oran oranı; HR: tehlike oranı; GA: güven aralığı.

5.1 1936: Tek bir hemşire ve bir provokasyon testi

Metamizole bağlı ilk agranülositoz yayını olarak sıkça gösterilen Benjamin ve Biederman'ın 1936 tarihli JAMA makalesi [124] bir insidans çalışması değildir. Makalede, daha önce **aminopirin** kullanımıyla agranülositoz atakları geçirmiş olan bir hastaya, piyasaya yeni çıkan "Novaldin" in test dozu verilmiş ve lökopeni gelişmiştir. Bu gözlem çapraz duyarlılığı gösterir; yani aminopirine duyarlanmış bir kişinin kimyasal akrabası olan metamizole de tepki verebileceğini ortaya koyar. Ancak duyarlanmamış genel toplumda metamizolün ne sıklıkla agranülositoz yaptığı hakkında hiçbir bilgi vermez.

5.2 1964: Huguley ve "tehlikeli antipiretik"

Huguley'in 1964'te JAMA'da yayımladığı [127] "Agranulocytosis induced by dipyrone, a hazardous antipyretic and analgesic" başlıklı makale, Amerikan Tabipler Birliği'nin (AMA) advers reaksiyon kaydına bildirilen olgulara dayanır. Kayda ABD'den 1955-1959 arasında dipironla ilişkili yalnızca 10 lökopeni olgusu bildirilmiş, 1960'tan sonra ise 18 olgu bildirilmiştir; bunların 7'si çocuktur ve hastaların %36'sı ölmüştür. Huguley kullanım artışını da hesaba katmıştır: Yerli üretim ve satış verisi bulunmadığı için ABD Gümrük Komisyonu'nun ithalat rakamlarına başvurmuştur. Dipiron ithalatı 1958'de sıfırken 1959'da 220, 1960'ta 7.164, 1961'de 39.790 ve 1962'de 18.879 libre olmuştur. Huguley bu artışı "şaşırtıcı" bulmuştur, çünkü dipironun farmakolojik etkileri ve endikasyonları aminopirinle aynıdır. Ancak ithalat miktarı kaç kişinin ilacı hangi dozda ve ne kadar süreyle kullandığını göstermez; bu verilerden kesin bir insidans hesaplanamaz.

Lökopeni ile agranülositoz aynı şey değildir. Huguley'in makalesinin başlığı ve ilk cümlesi agranülositozdan söz eder; ancak kayıttaki 1955-1959 serisi "lökopeni" olgularıdır. Lökopeni, toplam lökosit sayısının normalin altına (genellikle 4.000/mm³'ün altına) düşmesidir. İlaçlar, viral enfeksiyonlar ve birçok başka nedenle görülebilir; çoğu kez hafif ve geri dönüşlüdür. Agranülositoz ise nötrofil sayısının 500/mm³'ün altına

düşmesidir; ani ateş, boğaz ağrısı ve ağır enfeksiyonla seyreden, ölümcül olabilen ayrı bir tablodur (Bölüm 4.1). Makalede 1960 sonrasındaki 18 bildirimin hangi tanı ölçütüyle kaydedildiği belirtilmemiştir. Böylece farklı ağırlıktaki iki tablo aynı sayı içinde birleşmiş ve "dipiron agranülositozu" başlığı altında sunulmuştur. Bildirilen hastalardaki %36 ölüm oranı da bu karışık serinin oranıdır; ne lökopeni ne de agranülositoz için ayrı bir ölçü sayılabilir. Ağır ve ölümcül olguların bildirilme olasılığı daha yüksek olduğu için bu oran, ilacı kullananlardaki ölüm riskini de göstermez.

Makale başkalarının verisine dayanır. Huguley'in yazısı bir klinik çalışma değildir; kendi hastalarını değil, başka hekimlerin AMA kaydına gönderdiği bildirimleri anlatır. Risk değerlendirmesinin asıl dayanağı ise başka bir ilaçtır: Makalenin büyük bölümü aminopirinin 1897'den bu yana tarihçesine ve 1930'larda aminopirinle yapılan çalışmalara ayrılmıştır. Örneğin Madison ve Squier, daha önce aminopirinle agranülositoz geçirmiş hastalara test dozu vererek sendromu yeniden oluşturmuştur. Aminopirin için kurulan nedensellik ve risk büyüklüğü, iki ilacın kimyasal akrabalığı gerekçesiyle dipirona aktarılmıştır. Bu, Bölüm 7'de tartışılan sorunun bir türüdür: Farklı kaynaklardan ve farklı bir ilaçtan gelen veriler, tek bir ilacın riskini tanımlamak için bir araya getirilmiştir.

Riskin aminopirinden aktarılması. Huguley aminopirin ile agranülositoz arasındaki ilişkiyi "açık bir nedensellik" olarak tanımlamış, dipiron için de benzer bir rolü düşündüren insan çalışmalarına değinmiştir [142]. IAAAS raporunun tartışma bölümüne göre Discombe ve Huguley uzun süre aminopirin kullananlarda agranülositoz riskini yaklaşık %0,86 ve %0,79 olarak tahmin etmiş, Huguley bu riskin dipirona da uygulanabileceğini öne sürmüştür; IAAAS araştırmacıları bu tahminleri yanlış bulmuştur [134]. İsveç İlaç Ajansı'ndan Hedenmalm ve Spigset de başlangıçta dipiron riskinin aminopirinle aynı kabul edildiğini ve yaklaşık 120 hastada 1 olarak önerilen bu tahminin yayımlanmış ve yayımlanmamış hasta serilerinden gelen, yanlış olabilecek bilgilere dayandığını belirtmiştir [118]. Literatürde Huguley'e atfedilen yüksek risk, dolayısıyla dipiron verisinden değil aminopirin serilerinden aktarılmıştır. İki ilacın da agranülositoz yapabilmesi, aynı sıklıkta yaptıkları anlamına gelmez.

Huguley'in kendi verisiyle yaklaşık bir hesap. Huguley'in verdiği ithalat rakamları kaba bir karşılaştırmaya olanak verir. 1960-1962 arasında ithal edilen toplam 65.833 libre dipiron yaklaşık 29,9 ton, yani yaklaşık 30 milyon gramdır. Ortalama bir kür 10 g (günde 3 g, üç gün) kabul edilirse bu miktar yaklaşık 3 milyon küre karşılık gelir. 1960'tan sonra bildirilen 18 olguyla bu, kabaca 165.000 kürde 1 olgu demektir; bildirimlerin gerçek olguların yalnızca onda birini yansıttığı varsayılsa bile risk yaklaşık 16.500 kürde 1 olur. Bu değer, Huguley'e atfedilen %0,79'dan (yaklaşık 127 kullanıcıda 1) 100 ila 1.000 kat düşüktür. Hesabın belirsizlikleri büyüktür: Kür başına doz bilinmemektedir, olguların bildirildiği dönem ithalat dönemiyle tam örtüşmez ve dipiron o yıllarda ABD'de veteriner hekimlikte de kullanılmaktaydı; ithalatın bir bölümü hayvanlara gitmişse kür sayısı daha az, risk daha yüksek olur. Yine de hesap, Huguley'in kendi verdiği kullanım verisinin onun önerdiği risk büyüklüğüyle uyumlu olmadığını göstermektedir.

Kurumsal etki. Makalenin etkisi kurumsal destekle büyümüştür. AMA İlaç Konseyi dipirona dikkat çekmek için bir duyuru yayımlamış, Huguley'in makalesi bu uyarıyı güçlendirmiştir [142]. Ekim 1964'te FDA aminopirin ve dipiron için özel bir danışma komitesi kurmuş ve AMA'ya 1959'dan beri dipironla ilişkili 40 kan diskrazisi bildirildiğini, bunların 13'ünün ölümcül olduğunu açıklamıştır [143]. Bu sayılar Huguley'in serisiyle doğrudan birleştirilemez; "kan diskrazisi", "lökopeni" ve "agranülositoz" farklı kapsamlardır. Aynı yıl Kanada Tabipler Birliği Dergisi başyazısı [144] aminopirin ve dipironu birlikte ele almıştır; ancak yeni hasta verisi içermez. Makalenin başlığı, ilaca ilişkin tehlike algısını güçlendiren etkili bir uyarı olmuştur.

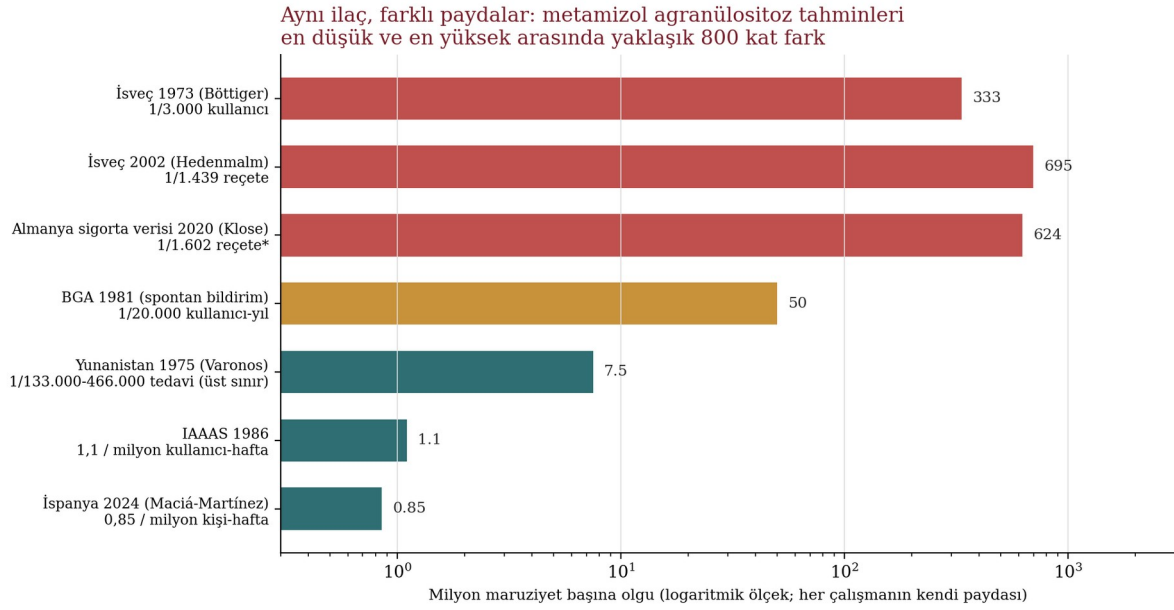
Kayıt sistemleri ciddi bir güvenlik sinyali verebilir; ancak kaç kişinin ilacı kullandığını bilmedikleri için riskin sıklığını ölçemez. Huguley'in tarihsel önemi ciddi ve ölümcül olguları görünür kılmaktadır. Yöntemsel zayıflığı ise lökopeni ile agranülositozu ayırmaması, güvenilir bir maruziyet paydasının bulunmaması ve aminopirinden dipirona nicel risk aktarılmasıdır.

5.3 1973-1977: İsveç ve ABD kararları

İsveç 1974'te, ABD 1977'de metamizolü piyasadan çekmiştir. ABD'de dipiron ürünlerinin (Dimethone tablet ve enjeksiyon, Protemp oral sıvı vb.) onayları, "ölümcül olabilen agranülositoz" ile ilişkisi gerekçesiyle 27 Haziran 1977'de geri çekilmiştir [131] (Federal Register, 17 Haziran 1977, 42 FR 30893). Karar metni bir risk büyüklüğü vermemektedir. İsveç'teki "1/3.000 kullanıcı" tahmini sonraki literatürde sıkça tekrarlanmıştır [133, 145]. Hedenmalm ve Spigset'e göre İsveç'in 1974 kararı, Böttiger ve Westerholm'un 3.000 hastada 1 olgu tahminine dayanır [118, 130]; 1966-1974 arasında bildirilen olguların çoğu, safra koliği için spazmolitik içeren kombinasyon ürünlerini kullanan hastalardı. Bu değerlerin hesaplandığı olgu sayısı ve kullanıcı sayısının nasıl belirlendiği, kararın yöntemsel sağlamlığını değerlendirmek için kilit öneme sahiptir. Daha önce klinikfarmakoloji.com'da yayımladığımız "Metamizol (Novalgin): Sahipsiz İlaç" başlıklı makalede [146] vurguladığımız gibi, İsveç kararı sınırlı sayıda olguya ve belirsiz maruziyet paydasına dayanmaktadır.

5.4 1979: Yunanistan'dan bir karşı-bulgu

Varonos ve ark. [132], Yunanistan'da 1975 yılı için dipiron agranülositozu insidansını 133.000 ile 466.000 tedavide 1 olarak hesaplamıştır (aktaran: [112]). Bu değer, aynı dönemde İsveç'te öne sürülen orandan 40 ila 150 kat düşüktür. Bu fark, ya iki toplum arasında gerçek bir biyolojik farkı ya da iki hesaplama yöntemi arasında ciddi bir farkı yansıtmaktadır; büyük olasılıkla her ikisini birden.



* nötropeni dahil. Renkler paydayı gösterir: kırmızı kullanıcı/reçete başına; turuncu kullanıcı-yıl başına (spontan bildirim); mavi tedavi veya kişi-hafta başına. İsveç 1973 değeri ikincil kaynaktan (Lancet 2002). Kaynaklar: Böttiger & Westerholm 1973; Hedenmalm & Spigset 2002; Klose 2020; Schönhofer 2011 (BGA); Varonos 1979; IAAAS 1986; Maciá-Martínez 2024.

Şekil 10. Yayımlanmış risk tahminleri, her çalışmanın kendi paydasıyla, milyon maruziyet başına olgu olarak logaritmik ölçekte. Kırmızı çubuklar (kullanıcı/reçete paydası) ile mavi çubuklar (kişi-zaman paydası) arasındaki fark, biyolojiden çok ölçüm biriminden kaynaklanmaktadır.

6. IAAAS: En Büyük Çalışma ve Tartışmaları

Uluslararası Agranülositoz ve Aplastik Anemi Çalışması (IAAAS), Boston Üniversitesi Slone Epidemiyoloji Birimi koordinasyonunda Temmuz 1979-Aralık 1986 arasında İsrail, Batı Almanya, İtalya, İspanya, Macaristan, **Bulgaristan** ve İsveç'teki merkezlerde, yaklaşık 22 milyonluk bir nüfus tabanında yürütülmüştür; İsveç'te surveyans 1987-1992 arasında devam etmiştir. Çalışmaya 325 agranülositoz, 185 aplastik anemi olgusu ve yaklaşık 2.500 kontrol alınmıştır [147]. Temel sonuç, agranülositozun ağırlıklı olarak ilaca bağlı bir hastalık olduğu, olguların yaklaşık üçte ikisinin ilaçlarla açıklanabildiğidir.

Metamizol için ilk rapor [134], maruziyetten sonraki bir haftalık dönemde **milyon kullanıcıda 1,1'in altında** bir fazla risk bildirmiştir. Aynı rapor, oran oranında çarpıcı bir bölgesel değişkenlik göstermiştir: **Budapeşte'de 0,8; Ulm, Batı Berlin ve Barselona'da 23,7** (aktaran: [11]). Metamizolün yaygın kullanıldığı Macaristan'da ilişki saptanmaması, aynı protokolle toplanan verilerde bile bölgeler arasında 30 kata varan fark bulunduğunu göstermektedir.

6.1 "Yılda milyonda 6,2" rakamı: bir atıf kaymasının anatomisi

IAAAS'a atfedilen "yılda milyonda 6,2 olgu" değeri literatürde iki farklı anlamda kullanılmaktadır. Bazı kaynaklar [12, 111] bunu metamizole bağlı risk olarak "1,1 milyon kullanıcı-haftada 1 olgu ya da yılda milyonda 6,2 olgu" biçiminde verirken, bir Kolombiya derlemesi [148] aynı sayıyı IAAAS'ta **tüm nedenlere bağlı** yıllık agranülositoz insidansı olarak aktarmaktadır. Aynı rakamın farklı anlamlarla dolaşması, bu alandaki kaynak zincirlerinin ne kadar kırılğan olduğunun somut bir örneğidir.

6.2 Eleştiriler ve karşı eleştiriler

IAAAS iki yönden eleştirilmiştir. Kramer, Lane ve Hutchinson [135], IAAAS'ı vaka-kontrol farmakoepidemiolojisinin "en ileri örneği" olarak nitelendirmekle birlikte, bildirilen risk tahminlerinin klinik uygulamaya aktarılabilirliğini sorgulamış; olgu ve kontrol seçiminde, maruziyetin değerlendirilmesinde ve analiz yaklaşımında yöntemsel sorunlar bulunabileceğini ileri sürmüştür. IAAAS katılımcıları aynı sayıda yanıt vermiştir [149]. Öte yandan Schönhöfer [133], çalışmanın Hoechst tarafından desteklendiğini belirterek sonucun bir "hesaplama hilesi" olduğunu savunmuştur: IAAAS'ın kullanıcı-hafta başına 1/1,1 milyon riski 52 ile çarpıldığında BGA'nın 1981'deki 1/20.000 kullanıcı-yıl değerine ulaşıldığını, dolayısıyla "düşük risk" izleniminin yalnızca birim değişikliğinden kaynaklandığını ileri sürmüştür.

Schönhöfer argümanının değerlendirilmesi

Bu argümanın doğru bir yanı vardır: farklı paydalar karşılaştırılmadan önce aynı birime çevrilmelidir.

Ancak 52 ile çarpma işlemi, **her kullanıcının ilacı yıl boyunca kesintisiz kullandığı** varsayımına dayanır. Metamizol ağırlıklı olarak birkaç günlük kürler halinde kullanılır. Bir haftalık bir kür için doğru karşılaştırma birimi "kür başına" risktir; bu da yaklaşık milyonda 1 düzeyindedir. Yıllık kesintisiz kullanım yalnızca kronik kullanıcılar için geçerlidir.

İkinci sorun: IAAAS spontan bildirim sistemi değil, yaklaşık 22 milyonluk tanımlı bir nüfus tabanında yürütülen ve Boston'daki Slone (İlaç Epidemiyolojisi) Birimi tarafından koordine edilen bir vaka-kontrol çalışmasıdır [147, 150]. BGA'nın 1/20.000 değeri ise spontan bildirimlere ve tahmini kullanıcı sayısına dayanır; iki değer pay kaynakları farklıdır.

Sponsorluk iddiası ciddiye alınması gereken bir çıkar çatışması sorusudur; ancak erişilebilen kaynaklarda (tasarım makalesi, Slone Merkezi sayfası) finansman bilgisi yer almamaktadır. Ancak finansman kaynağı tek başına bir bulguyu geçersiz kılmaz; bulgunun yöntemi değerlendirilmelidir. Aynı ölçüt, ilacın aleyhine olan bulgulara da uygulanmalıdır.

7. Havuzlama Hatası: Başka Kaynaklardan Olgu Ekleme

Erken agranülositoz literatüründe yüksek oranların bir başka kaynağı, farklı ülke ya da dönemlerden gelen olguların tek bir seride birleştirilmesidir. Başka bir yayından alınan olgular bir serinin payına eklendiğinde, bu olguları üreten nüfus paydaya eklenmediği için oran yapay olarak yükselir. Başka kaynaklardan ve başka bir ilaçtan gelen verilerin tek bir ilacın riskine aktarılmasının tarihsel bir örneği Bölüm 5.2'de ele alınmıştır.

7.1 Hatanın mantığı

Bir insidans oranı, belirli bir toplumda belirli bir sürede gözlenen olgu sayısının (pay), aynı toplumda aynı sürede risk altındaki kişi sayısına (payda) bölünmesiyle elde edilir. Pay ile payda **aynı toplumdan ve aynı dönemden** gelmek zorundadır. Başka bir ülkenin literatüründen, kaydından ya da yayınından alınan olgular yerel serinin payına eklenip, payda olarak yalnızca yerel kullanıcı sayısı kullanıldığında, oran yapay olarak yükselir. Payı büyüyen ama paydası büyümeyen her hesaplama riski abartır.

Varsayımsal bir örnek (gerçek veri değildir)

Bir yazarın kendi bölgesinde 30.000 kullanıcıda 3 olgu gözlediğini varsayalım: oran 1/10.000.

Yazar, ABD'de yayımlanmış bir makaledeki 7 olguyu da "literatür olguları" olarak serisine eklerse ve paydayı değiştirmezse: 10 olgu / 30.000 kullanıcı = **1/3.000**.

Oran, hiçbir yeni biyolojik bilgi eklenmeden üç kattan fazla artmıştır. Bu tür bir hata, özellikle olgu sayısının tek haneli olduğu küçük serilerde sonucu belirleyici biçimde değiştirir.

8. Erken Çalışmalardaki Hataların Sistemik Analizi

8.1 İlaç kimliği: aminopirin ile metamizolün karıştırılması

1930'lardan 1960'lara kadar yayımlanan agranülositoz serilerinin önemli bir kısmı aminopirin ağırlıklıdır: Montreal'de 1946-1964 arasında görülen 30 olgunun etiyolojisi belirlenebilen 14'ünün 8'inde tek neden aminopirindir [128]. "Pirazolon agranülositozu" başlığı altında iki ilacın verisi birleştirildiğinde, çok daha toksik olan aminopirinin riski metamizole taşınmış olur [2].

8.2 Pay sorunları

- **Çoklu ilaç kullanımı:** Olguların çoğu birden fazla ilaç almaktadır. Levy [151], ilacın suçlanmasının çoğu zaman nesnel ölçütler olmadan yapılan bireysel yargılara dayandığını ve bu yargıların **zaten şüphe altındaki ilaçları suçlama yönünde yanlı** olduğunu vurgulamıştır.
- **Kombinasyon ürünleri:** Metamizol uzun yıllar başka etken maddelerle kombinasyon halinde satılmıştır; bu ürünlerdeki olguların tek bir etken maddeye atfedilmesi belirsizdir.
- **Tanım karışıklığı:** Nötropeni, agranülositoz ve aplastik anemi erken çalışmalarda ayrıştırılmamıştır.
- **Uyarılmış bildirim:** Bir ilaç hakkında uyarı yayımlandıktan sonra o ilaca ilişkin bildirimler artar (Weber etkisi olarak da bilinir); bu, spontan bildirime dayalı zaman serilerini çarpıtır.
- **Havuzlama hatası:** Farklı kaynaklardan derlenen olguların yerel paydaya bölünmesi (Bölüm 7).

8.3 Payda sorunları

Risk tahminlerindeki 800 katlık farkın en büyük kaynağı paydadır. "Kullanıcı", "reçete", "tedavi", "kullanıcı-hafta", "kişi-gün" ve "nüfus-yıl" birbirine doğrudan çevrilemez. Reçetesiz satışın yaygın olduğu ülkelerde (Bulgaristan, Macaristan, Polonya) reçete sayısı gerçek kullanımı yansıtmaz; satış verisinden kullanıcı sayısı tahmin edilirken ortalama kür süresi varsayımı sonucu belirler. Bu nedenle Şekil 10'deki değerler tek bir eksen üzerinde gösterilse de biyolojik olarak eşdeğer değildir.

Paydalar arasındaki dönüşümler de varsayım taşır. Polonya'nın milyon tedavi-günü başına 0,2 olgu değeri, ancak risk tedavi boyunca sabit kabul edilirse milyon kullanım-haftası başına yaklaşık 1,4 olguya çevrilebilir; oysa olguların önemli bölümü ilk iki haftada toplanmaktadır. İsviçre bildirimlerinden hesaplanan milyon kişi-gün başına 0,46-1,63 olgu (aktaran: [121]) ile İspanya kohortunun milyon kişi-hafta başına 0,85 olgusu da aynı nedenle doğrudan karşılaştırılamaz. Benzer biçimde LATIN çalışmasının yılda milyonda 0,38 değeri tüm nedenlere bağlı agranülositozu, Barselona'nın 0,56 değeri ise metamizole atfedilen nüfus insidansını gösterir; ikisi de ilacı kullanan kişinin riskini doğrudan vermez.

8.4 Spontan bildirimin iki yönlü belirsizliği

Schönhöfer, spontan bildirim sistemlerinin gerçek olayların yalnızca %5-10'unu yakaladığını, dolayısıyla BGA'nın 1/20.000 değerinin gerçekte 1/1.000-1/3.000'e karşılık geldiğini savunmuştur [133, 145]. Bu akıl yürütme, eksik bildirim oranının bilindiğini ve ilaçtan ilaca sabit olduğunu varsayar. Oysa eksik bildirim oranı bilinmediği sürece spontan bildirimden elde edilen oranlar **her iki yönde de** güvenilmezdir: Uyarılmış bildirim, çift bildirim ve yanlış atıf payı büyütürken, eksik bildirim küçültür. Bu nedenle insidans için doğru araç, aktif olgu aramalı nüfus tabanlı çalışmalardır.

- Orantısızlık analizleri de aynı sınırlılığı taşır. Zinzi ve ark. [121], EudraVigilance'ta 2003-2024 arasında metamizol için NSAİİ'lere göre bildirim oran oranını 41,7 (%95 GA 38,2-45,5) bulmuştur; bu değer klozapine göre 5,5, sülfasalazine göre 7,3'tür. Bildirim oran oranı bir sinyal ölçüsüdür: Metamizol ile agranülositozun birlikte bildirilme sıklığını gösterir, ilacı kullananlar arasındaki göreceli insidansı göstermez. Aynı derleme, dahil ettiği 14 çalışmanın insidans konusunda kesin bir sonuç vermediğini belirtmektedir.

8.5 İsveç verisinin özel durumu

Hedenmalm ve Spigset [118] İsveç İlaç Ajansı'ndandır; çalışmaları İsveç'in metamizolü ikinci kez, Nisan 1999'da askıya almasının gerekçesidir. Modern dönemin en yüksek risk tahmini bu çalışmadan geldiği için tam metni ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir.

İki ayrı seri. Makale 1966-1999 arasında İsveç'te bildirilen 66 kan diskrazisi olgusunu inceler; ancak bunlar homojen bir seri değildir. 1966-1994 dönemindeki 52 olgunun çoğu, 1974'teki geri çekilmeden önce, safra koliği (%62) için spazmolitik içeren kombinasyon ürünleriyle tedavi edilmişti; ortalama günlük doz 1,2 g, medyan kümülatif doz 12 g'dır. 1974-1995 arasında bildirilen olgularda ilaç yurt dışından alınmıştı. 1995'teki yeniden ruhsatlandırmanın ardından bildirilen 14 olguda ise ilaç çeşitli ağrılar için kullanılmış; ortalama günlük doz 2,8 g, medyan kümülatif doz 100 g'dır. Serideki 15

ölümün tamamı 1995 öncesindedir (ölüm oranı %29); 1995 sonrasındaki 14 olguda ölüm yoktur ve bu hastaların 9'u G-CSF almıştır. Bu nedenle toplam serideki %23 ölüm oranı güncel bir ölüm riski olarak kullanılamaz.

Tanım ve klinik doğrulama. Çalışmanın güçlü yanları vardır. Agranülositoz, nötrofil sayısının $0,5 \times 10^9/L$ ya da altında olması olarak açıkça tanımlanmış; nötropeni, anemi ve trombositopeni ayrı tanımlanmıştır. Tanılar periferik kan sayımlarıyla, birçok olguda kemik iliği bulgularıyla doğrulanmış; tıbbi kayıtlar ve hastaların doldurduğu formlar incelenmiştir. Yurt dışından ilaç alanlar risk hesabından çıkarılmış, ayaktan olgular yalnızca ayaktan reçetelerle ilişkilendirilmiş, hastanede kullanım için ayrı bir risk hesaplanmamıştır. Son kullanım ile agranülositoz arasındaki süre olgu düzeyinde bildirilmiştir. Bu çalışmayı özensiz bir bildirim toplamı olarak nitелеmek haksız olur; metamizolün ciddi kan diskrazilerine yol açabildiğine ilişkin klinik kanıtı güçlendirmektedir.

1/1.439 rakamının dayanağı. Risk hesabı, 1996–Nisan 1999 arasında ayaktan kullanımda bildirilen 8 agranülositoz olgusuna ve aynı dönemde eczanelerde karşılanan 10.892 reçeteye dayanır. Ancak bu iki sayının bölümü 1/1.362 eder; makalede verilen 1/1.439 değeri bu sayılardan yeniden üretilmemekte ve farkın nedeni açıklanamamaktadır. Fark tahmini büyük ölçüde değiştirmez, ama literatürde en sık alıntılanan sonucun metindeki sayılarla doğrulanamadığını gösterir; güven aralığının (1/850–1/4.684) hesaplanma yöntemi de verilmemiştir. Sekiz olgunun ikisinde başka bir ilacın da katkısı düşünülmüş; bu iki olgu çıkarıldığında tahmin 1/1.820 reçeteye inmektedir. Payda hasta değil reçetedir; yazarlar bir hastanın birden fazla reçete alabileceğini ve reçete sayısının hasta sayısının üst sınırı olduğunu belirtmiştir. Dolayısıyla bu değer hasta başına, kişi-gün başına ya da tek doz başına risk olarak yorumlanamaz. Sorun yazarlarda değil, reçete başına bu tahminin sonraki literatürde hasta başına risk gibi aktarılmasındadır.

Ruhsat dışı uzun süreli kullanım. İlaç 1995'te yalnızca kısa süreli ağrı tedavisi için ruhsatlandırılmış olmasına karşın, hesaba giren 8 olgunun 7'sinde toplam tedavi süresi 13 gün ya da daha uzundur. Yazarlar Kuzey İsveç'ten sınırlı bir kullanım çalışmasına dayanarak reçetelerin yaklaşık yarısının 13 gün ve üzerini kapsadığını varsaymış ve riski 13 gün ve üzeri kullanımda 1/810, 12 güne kadar kullanımda 1/5.230 reçete olarak hesaplamıştır. Bu değerler izlenmiş iki ayrı hasta grubunun sonucu değil, bölgesel bir süre dağılımının ülke geneline uygulanmasıyla elde edilmiş senaryolardır. Yine de yönleri açıktır: İsveç rakamı büyük ölçüde ruhsat dışı uzun süreli kullanımdan kaynaklanmaktadır. Kısa süreli kullanım için hesaplanan değer de IAAAS'ın çok üzerinde olduğu belirtilmelidir.

Erken başlangıç ve ek risk etkenleri. Olguların %92'sinin tedavinin ilk iki ayında görüldüğü bulgusu 66 olgunun tümüne değil, zamanlama bilgisi değerlendirilebilen 36 olgunun 33'üne dayanır; hastaların çoğu ilacı aralıklı kullanmış ve tedavi süresi her zaman belirlenememiştir. Olguların %36'sında (24/66) ek bir risk etkeni bulunmuş, 10'unda agranülositoz yapabilen başka bir ilaç da kullanılmıştır.

Yazarların açıklamaları ve düşük bildirim. Yazarlar IAAAS ile aradaki farkı açıklamak için iki gerekçe ileri sürmüştür. Birincisi, ilaç İsveç'te 20 yılı aşkın süre piyasada olmadığından kullanıcıların çoğu ilacı ilk kez alıyordu; ilacın uzun süredir

kullanıldığı ülkelerde agranülositoz geçirenler ilacı bir daha kullanmadığından duyarlı kişilerin oranı zamanla azalır. İkincisi, IAAAS riski tedavi süresinden bağımsız kabul etmiştir. Yazarlar ayrıca düşük bildirim nedeniyle gerçek riskin daha yüksek olabileceğini savunmuş, olguların yalnızca %35'inin bildirildiği varsayımıyla riski 1/480 reçete olarak hesaplamıştır. Bu ölçülmüş bir insidans değil, varsayım dayanan bir düzeltmedir; yeniden ruhsatlandırılmış ve güvenlik açısından dikkat çeken bir ilaç için bildirim oranı, daha önceki nötropeni çalışmalarındaki orandan yüksek olabilir. Yazarlar bulgularının IAAAS ile "zorunlu olarak çelişmediğini" ve İskandinavlar da genetik bir yatkınlığın ne öne sürülebileceğini ne de dışlanabileceğini kendileri belirtmiştir.

Değerlendirme. Hedenmalm ve Spigset'in çalışması, metamizolün ciddi kan diskrazilerine yol açabileceğini klinik olarak doğrulayan değerli bir çalışmadır. Ancak 1/1.439 rakamı küçük bir olgu grubuna, reçete temelli bir paydaya ve metindeki sayılarla tam uyuşmayan bir hesaba dayanır; büyük bölümü ruhsat dışı uzun süreli kullanımı yansıtır. Bu rakamın bütün ülkeler için geçerli, hasta başına bir agranülositoz riski olarak kullanılması savunulamaz; kısa süreli kullanımın ya da tek doz parenteral uygulamanın riskini de belirlemez. Kuzey Avrupa'daki yüksek oranların genetik bir yatkınlığı mı, yoksa kullanım biçimini ve bildirim kültürünü mü yansıttığı hâlâ yanıtızsızdır. Finlandiya'da 2021'de güçlendirilmiş önlemlere rağmen 7 yeni olgu (biri ölümcül) bildirilmesi, 2024 AB değerlendirmesini başlatan olaydır [12].

8.6 Coğrafi heterojenlik

Aynı protokolle yürütülen IAAAS'ta Budapeşte'de oran oranı 0,8, Batı Avrupa merkezlerinde 23,7'dir. Latin Amerika'daki LATIN çalışmasında tüm nedenlere bağlı agranülositoz insidansı yılda milyonda 0,38 bulunmuş ve metamizol maruziyeti ile anlamlı ilişki saptanmamıştır [137]. İspanya'da İngiliz turistler arasında ciddi olgular ve ölümler bildirilmiştir [152] (derlemede "100'den fazla İngiliz turist" ifadesi geçmektedir). Shah [112] bu farkların etnik kökenle ilişkili olup olmadığını sorgulamıştır. EMA [12] bu soruyu açık bırakmıştır.

9. Bulgaristan Deneyimi

Bulgaristan, metamizol tartışmasında sistematik olarak gözden kaçırılan ama belki de en öğretici ülkedir. Analjin adıyla on yıllardır yaygın biçimde kullanılan ilaç, bugün hâlâ **reçetesiz** satılmaktadır; AB'de metamizolün reçetesiz satıldığı yalnızca üç ülkeden biridir (Macaristan ve Polonya ile birlikte) [12].

- **IAAAS'taki yeri:** Bulgaristan, IAAAS'ın yedi ülkesinden biridir [147]. Sofya merkezine özgü oran oranı erişilebilen kaynaklarda ayrıca raporlanmamıştır; yayımlanan bölgesel analizde Doğu Avrupa için verilen değer Budapeşte'nin 0,8'idir.
- **Vlahov ve ark. [113], Pharmacogenetics 6:67-72,** "Genetic factors and risk of agranulocytosis from metamizol": Bulgaristan'da metamizol agranülositozunda HLA ilişkilerini araştıran ilk çalışmadır. Sofya'da 9 olgu ve 180 sağlıklı kontrolde HLA-A24, B7, DQw1 ve DQA1*05:01 ile artmış risk, HLA-A2 ile koruyucu ilişki bildirilmiştir (aktaran: [109]; bkz. Bölüm 4.3). Bu ilişkiler Batı Avrupa kohortlarında tekrarlanamamıştır; ancak HLA ilişkilerinin topluma özgü

olabileceği unutulmamalıdır (Cismaru ve ark. [114, 115] ise çalışmayı 5 olgu olarak aktarmaktadır; sistematik derlemedeki 9 olgu/180 kontrol değeri esas alınmıştır).

- **Tüketim ve olgu sayısı:** Daha önce vurguladığımız gibi, Bulgaristan ve Doğu Avrupa'da yüksek tüketime karşın bildirilen agranülositoz olgu sayısı son derece sınırlı kalmıştır [146].

10. Boston Grubu: BCDSP ve Slone Epidemiyoloji Birimi

"Boston çalışması" ifadesi literatürde iki ayrı yapıyı kapsar ve bunların karıştırılmaması gerekir:

- **Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP):** Hershel Jick ve Dennis Slone tarafından 1966'da kurulan, hastanede yatan hastalarda hemşire gözlemcilerle tüm ilaç kullanımını ve advers olayları kayıt altına alan kapsamlı izlem programı. Brogden [2], BCDSP verilerinde dipironun ilaç döküntülerinin nedenleri arasında raporlandığını aktarır; bu programda en sık görülen yan etki deri reaksiyonlarıdır.
- **Slone Epidemiyoloji Birimi:** IAAAS'ı koordine eden, Boston Üniversitesi'ne bağlı birim (Kaufman, Shapiro ve ark.).

BCDSP ağının Kudüs ayağından Micha Levy (Hadassah Üniversitesi Hastanesi), metamizol üzerine yöntemsel eleştirilerin en tutarlı savunucusudur. Levy [153], hafif analjeziklere ilişkin "çelişkili düzenleyici kararların dolaylı kanıta dayandığını" ve ancak epidemiyolojik çalışmaların bilimsel olarak sağlam yargılara temel olabileceğini yazmıştır. 1987'deki değerlendirmesinde ise olguların çoğunun birden fazla ilaç kullandığını, ilaç atfının nesnel tanı ölçütleri olmadan yapıldığını ve zamansal ilişkinin yetersiz belgelendiğini vurgulamıştır.

11. Türkiye

Metamizol Türkiye'de yaygın kullanılmaya devam etmektedir. Sağlık Bakanlığı/TİTCK, EMA'nın 2024 değerlendirmesinin ardından metamizol içeren ilaçlarla ilgili "bilinen agranülositoz riskinin ciddi sonuçlarını en aza indirmeye yönelik önlemler" konulu bir bilgilendirme mektubu yayımlamış, Türk Eczacıları Birliği bunu 25 Şubat 2025'te eczacılara duyurmuştur [154].

Türkiye'den yayımlanan veriler olgu ve olgu serisi düzeyindedir. Malatya'dan Akyay ve Deveci [140], 13 çocukta metamizol ilişkili granülositopeni ve agranülositozu incelemiş; ortalama maruziyet süresi 4,64 gün, ortalama günlük doz 40 mg/kg bulunmuş; günde 30 mg/kg ve üzerinde 4-7 gün ilaç alan 4 hastada agranülositoz gelişmiş, tüm hastalar 2-30 gün içinde tamamen iyileşmiştir. Ayrıca metamizole bağlı agranülositoz sonrası hepatosplenik kandidiyaz gelişen bir olgu Akdeniz Üniversitesi'nden bildirilmiştir.

Türkiye'de metamizol agranülositozuna ilişkin **nüfus tabanlı bir insidans çalışması bulunmamaktadır**. Bu, düzenleyici kararların ülke verisi yerine başka ülkelerin

verilerine dayanması anlamına gelir. TÜFAM'a yapılan bildirimlerin yıllara göre dağılımının, satış verisiyle birlikte kamuya açıklanması ilk adım olmalıdır.

Kanımızca agranülositoz yapıcı etki genetik yatkınlıkla ilişkilidir ve Türk toplumunda bu risk diğer analjeziklerden farklı değildir. Bu görüş, Türkiye'de on yıllardır süren yaygın kullanıma karşın bildirilen olgu sayısının sınırlı kalmasıyla uyumludur; ancak bilimsel olarak kanıtlanabilmesi için yukarıda önerilen nüfus tabanlı insidans ve farmakogenetik verisine ihtiyaç vardır (bkz. Bölüm 4.3).

12. Güncel Düzenleyici Durum

12.1 Avrupa İlaç Ajansı

- **2018, Madde 31 (Polonya başvurusu):** Ürün bilgilerindeki azami doz ile gebelik ve emzirme uyarılarının uyumlaştırılması (EMA/H/A-31/1469).
- **2024, Madde 107i (Finlandiya, 5 Haziran 2024):** Finlandiya'da 2021 önlemlerine rağmen olguların sürmesi ve Litalgin ruhsat sahibinin ruhsatı geri çekmesi üzerine başlatılan acil prosedür. EudraVigilance'ta Ocak 2014-Mayıs 2024 arasında 1.200 olgu (%99,1 ciddi), 120 ölüm; olguların %44,6'sı Almanya'dan, %39,5'i İspanya'dan.
- **Sonuç (Eylül 2024):** Yarar-risk dengesi olumlu. Kısa ürün bilgisi 4.4'e **kutulu uyarı**; önceki metamizol agranülositozu ve kemik iliği işlev bozukluğunda kontrendikasyon; sağlık mesleği mensuplarına doğrudan bilgilendirme mektubu. Etkinliğine dair kanıt bulunmadığı için **rutin kan sayımı izlemi önerisi kaldırılmıştır**.
- **Azınlık görüşü:** 11 PRAC üyesi ve bir bağımsız uzman yarar-risk dengesinin olumsuz olduğu görüşünü bildirmiştir; bir üye ilacın hastanede ağrı uzmanlarınca reçete edilmesiyle sınırlandırmasını önermiştir.
- **Ülkeler arası fark:** PRAC, insidans tahminleri arasındaki farkların çalışma tasarımı, olgu saptama ve kullanım biçimindeki farklılıklarla açıklanabileceğini, ancak etnik gruplar arasındaki gerçek yatkınlık farklarını da yansıttığını olabileceğini belirtmiştir. İkisini de doğrulayamadığı ya da dışlayamadığı için AB geneli için tek bir insidans tahmini verememiş; genetik ya da etnik bir hasta faktörünü yeterli kanıtla saptayamamıştır [12, s. 12-13, 17]. Bu sonuç ne İsveç tahminlerinin yanlış olduğunu ne de etnik farkın açıklama olduğunu kanıtlar; tartışmayı açık bırakır.

12.2 Diğer ülkeler

İsviçre 2024'te kutu üzerinde kırmızı çerçeveli uyarı, ikinci basamak endikasyonların netleştirilmesi ve metotreksat ile birlikte kullanımdan kaçınma önerisi getirmiştir [120]. İspanya'da AEMPS, 2001-2018 arasında 115 advers etki bildiriminin 79'unun agranülositoz ve 10'unun ölümcül olması üzerine 2018'de önlemler yayımlamıştır (aktaran: [152]). Almanya'da ilaç 1987'den beri reçeteye tabidir. Metamizol ABD, Birleşik Krallık, Kanada ve Avustralya'da piyasada değildir [9].

12.3 Ekonomik bağlam

Metamizolün bazı ülkelerde yasaklanmasında rakip ilaç firmalarının rol oynadığına dair belge bulunmamaktadır. ABD'deki 1977 kararı, FDA'nın ürünlerin "güvenli olduğunun gösterilmediği" gerekçesine dayanır. Belgelenebilen tablo farklıdır ve iki yönlüdür. Birincisi, ilacı ABD'de ve İngiltere'de piyasadan çeken güvenlik kaygısı, aynı firmaların ürünlerini başka ülkelerde satmasını engellemiştir. Silverman ve arkadaşları 1982'de, ABD'li Sterling-Winthrop'un ve Alman Hoechst'in dipiron ürünlerinin Endonezya, Malezya ve Singapur'da hiçbir agranülositoz uyarısı olmadan satıldığını belgelemiş; dipironu, sanayileşmiş ülkelerde çekilip Üçüncü Dünya'da satılmaya devam eden ilaçlara örnek olarak göstermiştir [155]. 1991'de Winthrop dipironu hâlâ 30'dan fazla ülkede satıyordu [156]. Yani aynı risk değerlendirmesi, pazara göre farklı uygulanmıştır. İkincisi ve daha önemlisi, patent koruması çoktan sona ermiş ucuz bir ilacın onu savunacak bir sahibi yoktur. Hiçbir firma yeni bir güvenlik çalışmasını ya da bir doz-yanıt çalışmasını finanse etmemiş, bugünkü doz sınırları bu nedenle sistematik bir çalışmaya dayanmamıştır (Bölüm 3.5). Patentli rakip analjeziklerin ise kılavuzları ve hekim algısını etkileyen araştırma ve pazarlama bütçeleri vardır. Bu, kasıtlı bir müdahale gerektirmeyen yapısal bir dengesizliktir: Kanıt üretmeye kimsenin yatırım yapmadığı bir ilaç, eski ve yöntemsel olarak zayıf verilere karşı savunmasız kalır. Çıkar çatışması sorusu tek yönlü de değildir; ilacın lehine olan en büyük çalışma olan IAAAS'ın üretici tarafından desteklendiği ileri sürülmüştür (Bölüm 6.2). İki yön için de aynı ölçüt uygulanmalıdır: Bir bulguyu finansman kaynağı değil, yöntemi belirler.

13. Alternatiflerle Karşılaştırma

Metamizolün yarar-risk dengesi, yerine kullanılacak ilaçların riskleriyle birlikte değerlendirilmelidir. Brezilya'da 2001'de toplanan uluslararası panel, metamizolün piyasadan çekilmesinin diğer analjeziklerin gelişigüzel kullanımını artıracak sonucuna varmıştır [157].

Parametre	Metamizol	Karşılaştırma	Kaynak
Agranülositoz insidansı (kişi-hafta)	8,52/10 ⁷	NSAİİ 1,62/10 ⁷ ; opioid-parasetamol 3,72/10 ⁷	Maciá-Martínez [141]
Agranülositoz HR	Referans	NSAİİ'ye göre 4,40 (0,90-21,57); opioid-parasetamole göre 2,45 (0,68-8,83)	Maciá-Martínez [141]
Anafilaksi	8,1/10.000 maruz kalan (3,5-19)	Diklofenak 7,2/10.000	Cascorbi ve Baron [9]
İlaça bağlı karaciğer hasarı	Parasetamole göre 1,7 kat	Parasetamol referans	Cascorbi ve Baron [9]
Hipotansiyon	%0,1-1, özellikle parenteral		Cascorbi ve Baron [9]
Gastrointestinal kanama	Asidik olmadığı için düşük	NSAİİ'lerde bilinen belirgin risk	Genel farmakoloji bilgisi

Tablo 11. Metamizol ve alternatif analjeziklerin seçilmiş güvenlik parametreleri.

İspanya kohortundaki tehlike oranının güven aralığının 1'i kapsadığı, yani istatistiksel olarak anlamlı olmadığı vurgulanmalıdır. Nötropeni için ise metamizol ile NSAİİ arasındaki tehlike oranı 2,98'dir (1,57-5,65) ve anlamlıdır.

Fazla ölüm karşılaştırması. Andrade, Martinez ve Walker [158], opioid dışı analjeziklerin seçilmiş ciddi yan etkilerine bağlı fazla ölümü kısa süreli kullanıcı başına hesaplamıştır. Yayımlanan değerler 100 milyon kullanıcı başınadır; milyona çevrildiğinde fazla ölüm metamizolde 0,25, parasetamolde 0,20, aspirinde 1,85, diklofenakta 5,92'dir (Tablo 12). Hesap agranülositoz, aplastik anemi, anafilaksi ve ciddi üst gastrointestinal komplikasyonlarla sınırlıdır; kardiyovasküler, böbrek ve karaciğer zararları ile opioidlerin riskleri dahil değildir. Bu nedenle bir tüm-zarar sıralaması değildir; yine de metamizolün kısa süreli kullanımında diklofenaktan yaklaşık 24 kat daha az fazla ölüme yol açtığını gösteren doğrudan bir karşılaştırmadır.

Analjezik	Fazla ölüm / milyon kullanıcı	Diklofenaka göre	Kaynak
Metamizol	0,25	Yaklaşık 24 kat daha az	Andrade [158]
Parasetamol	0,20	Yaklaşık 30 kat daha az	Andrade [158]
Aspirin	1,85	Yaklaşık 3 kat daha az	Andrade [158]
Diklofenak	5,92	Referans	Andrade [158]

Tablo 12. Seçilmiş ciddi yan etkilere bağlı fazla ölüm, milyon kısa süreli kullanıcı başına [158]. Yalnız agranülositoz, aplastik anemi, anafilaksi ve ciddi üst gastrointestinal komplikasyonları kapsar.

Modellenmiş ölüm senaryoları. Gözlenmiş bir karşılaştırma yalnız yukarıdaki çalışmada bulunduğu için, farklı insidans tahminlerinin ölüm açısından ne anlama geldiğini göstermek üzere bir senaryo hesabı yapılmıştır (Tablo 13). Metamizol satırlarında her çalışmanın ölçtüğü olgu sıklığı, EMA'nın güncel agranülositoz prognozu için verdiği %2,5-10 olgu ölüm oranıyla çarpılmıştır [12, s. 13]; bu oran ilgili çalışmaların kendi ölçtüğü ölüm oranı değildir. NSAİİ satırlarında Pérez-Gutthann ve ark.'nın [159] gözlediği 30 günlük üst gastrointestinal kanama sıklığı, Straube ve ark.'nın [160] başka popülasyonlardan derlediği %7,4-20,9 ölüm oranıyla çarpılmıştır. Bu değerler gözlenmiş ölüm oranları ya da ilaca atfedilebilir fazla ölümler değildir; paydaları da (maruziyet-haftası, reçete) birbirine çevrilemez.

Analjezik ve veri	Gözlenen olgu sıklığı	Senaryo: ölüm / milyon	Kaynak
Metamizol, IAAAS	1 olgu / 1,1 milyon kullanıcı-haftası	0,023-0,091 (maruziyet-haftası)	IAAAS [134]; EMA [12], s. 8
Metamizol, İspanya	8,52 olgu / 10 milyon kişi-haftası	0,021-0,085 (maruziyet-haftası)	Maciá-Martínez [141]
Metamizol, Almanya	7,9 olgu / milyon reçete	0,20-0,79 (reçete)	Hoffmann [119]; EMA [12], s. 7
Metamizol, İsveç	1 olgu / 1.439 reçete	17-69 (reçete)	Hedenmalm ve Spigset [118]; EMA [12], s. 7
İbuprofen	30 günde 40 kanama / milyon yeni reçete	3-8,4 (reçete)	Pérez-Gutthann [159]; Straube [160]
Diklofenak	30 günde 180 kanama / milyon yeni reçete	13-38 (reçete)	Pérez-Gutthann [159]; Straube [160]
Naproksen	30 günde 230 kanama / milyon yeni reçete	17-48 (reçete)	Pérez-Gutthann [159]; Straube [160]

Tablo 13. Modellenmiş ölüm senaryoları: olgu sıklığı × varsayılan olgu ölüm oranı (metamizolde %2,5-10, NSAİİ kanamasında %7,4-20,9). Gözlenmiş ölüm oranı değildir; paydası maruziyet-haftası olan satırlar reçete satırlarıyla karşılaştırılmaz.

Senaryonun söyledikleri. Aynı ölçü birimiyle (milyon reçete) bakıldığında Almanya tahminiyle metamizolün senaryo değeri (0,20-0,79), NSAİİ kanama senaryolarının (3-

48) belirgin olarak altındadır. İsveç tahmini kullanıldığında ise sıralama tersine döner (17-69). Bu nedenle sonuç, büyük ölçüde hangi insidans tahmininin doğru kabul edildiğine bağlıdır; İsveç verisinin pay ve paydasındaki sorunlar Bölüm 8.5'te tartışılmıştır. NSAİİ senaryoları da yalnız kanamayı kapsar; kardiyovasküler ve böbrek kaynaklı ölümler eklenirse NSAİİ değerleri yükselir. Zinzi ve ark.'nın [121] derlemesi bu senaryoların doğrudan kaynağı değildir; insidans kanıtının belirsizliğini gösteren ek kaynak olarak kullanılmıştır.

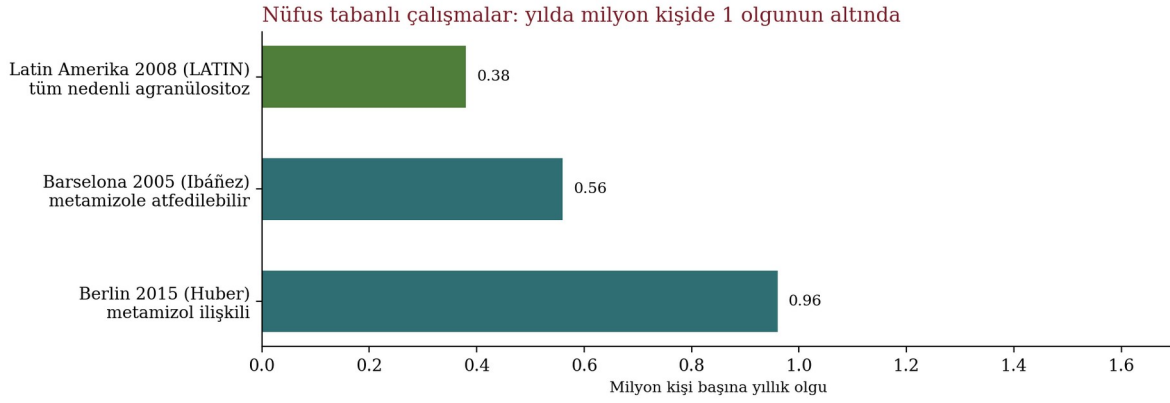
Alternatiflerin mutlak riskleri. Gözlemsel çalışmalar, karşılaştırma ilaçlarının da risksiz olmadığını göstermektedir (Tablo 14). Rakamlar farklı ülke, yaş grubu ve izlem sürelerinden gelmektedir; nedensel bir sıralama için kullanılmamalıdır. Gastrointestinal kanama satırının kaynağı Pérez-Gutthann ve ark.'dır [159].

Sonlanım	Değer	Ölçü	Not
Üst GİS kanaması, 30 gün	İbuprofen 40 (4-130); diklofenak 180 (50-460); naproksen 230 (120-420)	Milyon yeni reçete	Metamizol için karşılaştırılabilir mutlak değer yok; gözlemsel çalışmalarda göreceli risk 1,4-2,7 (kanama sıklığı: Pérez-Gutthann [159])
Majör kardiyovasküler olay, 30 gün	İbuprofen 751; diklofenak 1.069; naproksen 703	Milyon yeni kullanıcı	Gözlenen olaylardır, fazla risk değildir; metamizol için veri yok
Akut böbrek hasarı, NSAİİ toplamı	8.242; kullanmayanlarda 5.899 (fark 2.342)	Milyon yeni kullanıcı, 30 gün	66 yaş üstü, 14 günden uzun reçete; ilaç bazında değil; 30 günlük ölümlerde artış yok
Kötüye kullanım, zehirlenme, bağımlılık	Tramadol 37; kodein 18	100.000 kişi-yılı	İlk reçeteden sonra yıllar süren izlem; kısa kürün kendisini yansıtmaz
Doz aşımı (ölümcül ya da değil)	Tramadol 168; kodein 76	100.000 kişi-yılı	Aynı kohort

Tablo 14. Alternatif analjeziklerin seçilmiş mutlak riskleri. Boş ya da "veri yok" olarak bırakılan değerler "ölçülmedi" anlamındadır, "sıfır" değil.

NSAİİ'ler arasındaki fark. ABD FDA spontan bildirim sisteminde (FAERS, 2004-2023) yapılan bir orantısızlık analizi, NSAİİ'lerin gastrointestinal ülser profillerinin sıklık, ağırlık ve yer bakımından farklı olduğunu göstermiştir: Seçici olmayan NSAİİ'ler daha sık ama genellikle daha hafif, COX-2 seçici olanlar daha seyrek ama daha ağır olaylarla ilişkilidir [161]. Payda içermeyen bir bildirim analizi olduğundan mutlak risk vermez; metamizol bu analizde değerlendirilmemiştir.

Adil bir karşılaştırmanın koşulları. Metamizolü alternatifleriyle doğru karşılaştırmak için endikasyon, yaş, başlangıçtaki kardiyovasküler, gastrointestinal ve böbrek riski, eş zamanlı ilaçlar, doz, uygulama yolu, ilk ya da tekrar maruziyet, reçete edilen gün sayısı ve tedavi sonrası olgu arama süresi aynı tutulmalıdır. Böyle bir çalışma yapıldıkça kadar ibuprofenin damar zararları, zayıf opioidler, tedavi dozunda karaciğer yetmezliği ve akut böbrek hasarı için ölüm tahmini bulunmaması "risk yok" değil, "ölçülmedi" anlamına gelir.



LATIN çalışmasında son 10 günde metamizol maruziyeti ile agranülositoz arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Kaynaklar: Hamerschlak 2008; Ibáñez 2005; Huber 2015.

Şekil 11. Nüfus tabanlı çalışmalarda yıllık insidans. LATIN değeri tüm nedenlere bağlı agranülositozu gösterir.

14. Klinik Uygulama İçin Öneriler

- Metamizol, şiddetli akut ağrıda ve diğer tedavilere yanıt vermeyen ateşte, diğer analjeziklerin kontrendike ya da yetersiz olduğu durumlarda kullanılmalıdır.
- Tedavi süresi mümkün olan en kısa tutulmalı; uzun süreli kullanım gerekiyorsa endikasyon düzenli olarak yeniden değerlendirilmelidir.
- Her hastaya uyarı belirtileri anlatılmalıdır: **ateş, titreme, boğaz ağrısı, ağız içi yaralar**. Bu belirtilerde ilaç derhal kesilmeli ve tam kan sayımı yapılmalıdır. Belirtiler ilacın kesilmesinden sonraki günlerde de ortaya çıkabilir.
- **Metotreksat ile birlikte kullanılmamalıdır.**
- **Metamizol, düşük doz aspirinin trombosit üzerindeki etkisini azaltır (benzer etkileşim ibuprofende de vardır). Kardiyovasküler korunma için aspirin kullananlarda aspirin, metamizolden en az 30 dakika önce alınmalıdır [9].**
- **Daha önceki bir metamizol tedavisi sırasında açıklanamayan karaciğer hasarı gelişmiş hastalarda ilaç yeniden kullanılmamalıdır.**
- Önceki metamizol ya da diğer pirazolon/pirazolidin kaynaklı agranülositoz ve kemik iliği işlev bozukluğu kontrendikasyondur.
- İntravenöz uygulama **en az 5 dakikada** (2,5 g için dakikada yaklaşık 1 ml) ya da seyreltilerek infüzyonla yapılmalıdır; hızlı enjeksiyon şiddetli hipotansiyon, senkop ve şoka yol açabilir (Bölüm 3.2.1).
- Rutin kan sayımı izleminin agranülositozu önlediğine dair kanıt yoktur [12]; asıl koruyucu önlem hasta eğitimidir.
- Çocuklarda yüksek doz ve uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır [140].
- Bir haftayı aşan kullanımda, CYP3A4, CYP2B6 ya da CYP2C19 ile metabolize edilen dar terapötik aralıklı ilaçların (takrolimus, siklosporin, bazı antidepresan ve antipsikotikler) düzeyleri izlenmelidir (Bölüm 3.1.1).
- Gebeliğin son üç ayında kullanılmamalı, ilk altı ayda yalnız başka analjezik kullanılamıyorsa tek doz düşünülmelidir; emziren annelerde kaçınılmalı, kaçınılmaz bir tek dozdan sonra emzirmeye 48 saat ara verilmelidir (Bölüm 14.1).

14.1 Gebelik ve emzirme

Gebeliğin ilk üç ayı. Birinci trimesterde metamizole maruz kalan gebeleri izleyen iki ileriye dönük çalışmada majör malformasyon riskinde artış gösterilmemiştir. İsrail ve İtalya'daki dört teratoloji bilgi merkezinin verilerinde 108 maruz gebede majör malformasyon oranı %3, parasetamol alan karşılaştırma grubunda %2 bulunmuştur (görelî risk 1,55; %95 GA 0,26-9,05) [162]. Alman Embryotox kohortunda 446 maruz gebede düzeltilmiş olasılık oranı 1,15'tir (%95 GA 0,4-3,5) [163]. Sonuçlar rahatlatıcıdır, ancak güven aralıkları geniş olduğu için kesin bir güvenlik kanıtı değildir.

İkinci ve üçüncü trimester. EMA'nın 2018 değerlendirmesine göre gebeliğin ilk altı ayında sorun olduğuna ilişkin kanıt azdır; başka analjezikler kullanılamıyorsa tek dozlar kabul edilebilir. Son üç ayda ise fetüsün böbrekleri ve dolaşımı üzerinde etkiye ilişkin kanıtlar nedeniyle tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi metamizolden de kaçınılmalıdır [11]. Bu etkiler NSAİİ'lerle bilinen prostaglandin bağımlı etkilerdir: fetal böbrek işlev bozukluğuna bağlı oligohidramniyos ve duktus arteriozusun daralması. Embryotox kohortunda ikinci ve üçüncü trimesterde NSAİİ ya da metamizol kullanan 1.092 gebede duktus arteriozus daralması 5 (%0,5), oligohidramniyos 41 gebede (%3,8; karşılaştırma grubunda %2,5; RR 1,5; %95 GA 0,9-2,4) görülmüştür; ikinci trimesterde oligohidramniyos riski belirgin olarak artmıştır (RR 5,1; %95 GA 1,1-24,0). Bu çalışmada metamizol sonuçları NSAİİ'lerden ayrı verilmemiştir ve metamizol maruziyetlerin yalnızca %6,1'ini oluşturmaktadır. Yazarlar ikinci trimesterde birkaç günle sınırlı kullanımın önemli bir risk taşımadığını, ikinci trimesterin sonlarından itibaren tekrarlanan ya da uzun süreli kullanımda duktus akımının ve amniyon sıvısının izlenmesini önermektedir [164].

İlaç	1. trimester ve 20. haftaya kadar	20. haftadan sonra (2. trimester)	3. trimester	Başlıca fetal risk
Metamizol	Kanıt sınırlı; başka analjezik kullanılamıyorsa tek dozlar kabul edilebilir [11]; kohortlarda malformasyon artışı yok [162, 163]	Tek dozlar, başka seçenek yoksa [11]	Kontrendike [11]	Prostaglandine bağlı duktus arteriozus daralması ve oligohidramniyos; Embryotox'ta NSAİİ'lerle birlikte değerlendirilmiş [164]
NSAİİ'ler (ibuprofen, diklofenak, naproksen, ketorolak, deksketoprofen)	Açıkça gerekmedikçe kullanılmamalı [165]	Kaçınılmalı; gerekirse en düşük doz, en kısa süre; birkaç günden uzun kullanımda amniyon sıvısı ve duktus izlenmeli [165]. FDA: 20-30. haftalarda sınırlı kullanım, 48 saati aşarsa ultrason [166]	Kontrendike (AB: 28., FDA: 30. haftadan sonra) [165, 166]	Oligohidramniyos, duktus daralması, doğumda annede kanama, uterus kasılmalarının baskılanması
COX-2 inhibitörleri (selekoksib, etoriksib)	Bazılarında gebeliğin tamamında kontrendike; ürün bilgisine bakılmalı [165]	Aynı	Kontrendike [165]	NSAİİ'lerle aynı
Asetilsalisilik asit, analjezik doz	NSAİİ'ler gibi	NSAİİ'ler gibi	Kontrendike	NSAİİ'ler gibi; ek olarak kanama riski
Düşük doz	Kısıtlama yok	Kısıtlama yok	Hekim önerisiyle	Bu dozda fetal risk gösterilmemiş

İlaç	1. trimester ve 20. haftaya kadar	20. haftadan sonra (2. trimester)	3. trimester	Başlıca fetal risk
aspirin (81-150 mg; preeklampsi önlemi)		[166]	kullanılabilir [166]	
Parasetamol	İlk seçenek analjezik	İlk seçenek	İlk seçenek	Kısa süreli kullanımda kanıtlanmış fetal risk yok; uzun süreli kullanımın nörogelişime etkisi tartışmalı

Tablo 15. Gebelikte metamizol ve diğer analjezikler: düzenleyici öneriler. İlk iki trimesterde metamizole getirilen kısıtlama, NSAİİ'lere getirilen kısıtlamadan daha katı değildir; üçüncü trimesterdeki kontrendikasyon prostaglandin sentezini baskılayan bütün ilaçlar için ortaktır.

Dönem	Bulgular	Yaklaşım
İlk üç ay	İki ileriye dönük kohortta majör malformasyon artışı yok (RR 1,55; 0,26-9,05 ve düzeltilmiş OR 1,15; 0,4-3,5); güven aralıkları geniş	Rutin kullanılmamalı; başka analjezik kullanılamıyorsa tek doz kabul edilebilir
İkinci üç ay	Kısa süreli kullanımda önemli risk gösterilmemiş; uzun süreli NSAİİ/metamizol kullanımında oligohidramniyos riski artmış	Tek doz kabul edilebilir; tekrarlanan ya da uzun süreli kullanımda amniyon sıvısı ve duktus akımı izlenmeli
Son üç ay	Fetal böbrek işlev bozukluğu (oligohidramniyos) ve duktus arteriozus daralması riski	Kullanılmamalı

Tablo 16. Gebelikte metamizol kullanımı [11, 162-164].

Anne sütüne geçiş. Doğumdan 3-5 gün sonraki 10 anneye tek doz 1 g oral metamizol verilen çalışmada dört metabolitin tümü sütte saptanmıştır; dozdan 2,5-5,5 saat sonra tek örnek alınan 8 annede toplam metabolit konsantrasyonu ortalama 20,5 mg/L bulunmuştur. Ayrıntılı örnekleme yapılan iki anneden hesaplanan ortalama görelî bebek dozu %6,8'dir ve metabolitler 48 saat içinde sütte saptanamaz hale gelmiştir [167]. Annesi 16 saat içinde 1,5 g metamizol alan 42 günlük bir bebekte siyanoz atakları bildirilmiş; bebeğin serum ve idrarında metamizol metabolitleri saptanmış, anne ilacı bıraktıktan sonra ataklar tekrarlamamıştır [168]. Brezilya'da bir vaka-kontrol çalışmasında doğum sonrası ilk üç ayda metamizol kullanan annelerin bebeklerinde akut lenfoblastik lösemi ile yaklaşık iki katlık bir ilişki bildirilmiştir; bu gözlemsel bir ilişkidir ve nedensellik göstermez [169].

Öneri. EMA, bebeğin vücut ağırlığına göre sütle yüksek miktarda ilaç alabileceği gerekçesiyle emzirme döneminde metamizolden kaçınılmasını önermektedir [11]. Bir üretici, dozdan sonra 48 saat emzirmeye ara verilmesini önerir. İsrail'deki bazı ilaç danışma merkezleri bu kısıtlamanın gereğinden sıkı olduğu görüşündedir [170]. Emziren annede ilk seçenek ibuprofen ya da parasetamoldür; metamizol kaçınılmazsa tek doz kullanılmalı ve üretici önerisi doğrultusunda sonraki 48 saat emzirmeye ara verilmelidir [171].

15. Metamizolün Az Bilinen Etkileri

Metamizol genellikle yalnızca "ağrı kesici ve ateş düşürücü" olarak bilinir. Oysa düz kas gevşetici etkisi damar, böbrek, gastrointestinal sistem ve solunum yollarını kapsar; merkezi sinir sistemi üzerinde de henüz yeterince araştırılmamış etkileri vardır. Bu

bölüm, önemli bölümü Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yürütülen çalışmalara dayanmaktadır.

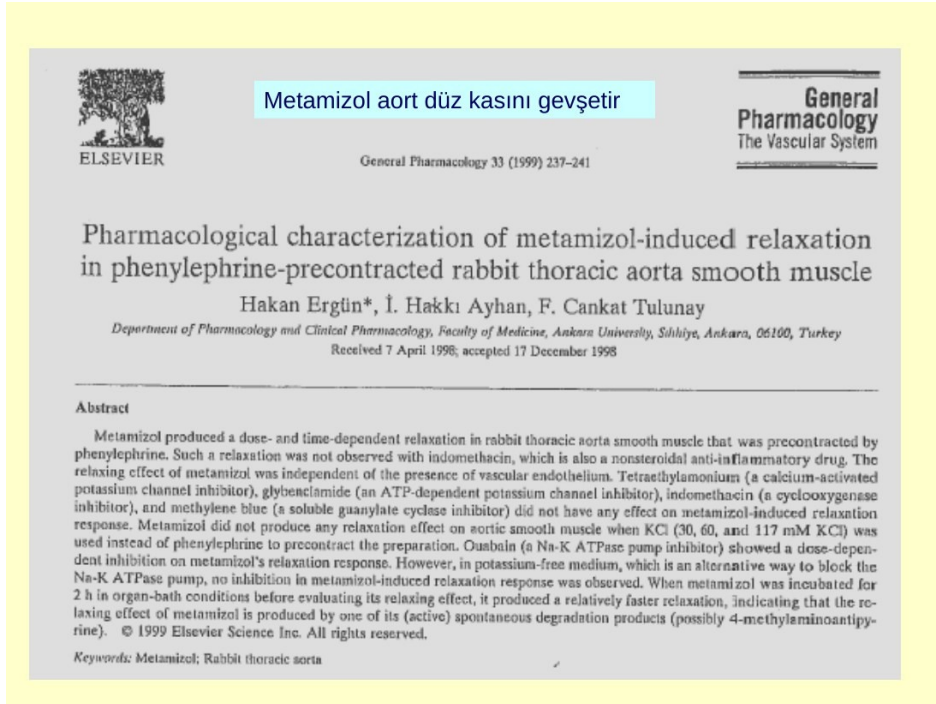
Metamizolün etki yelpazesi

Kanıtlanmış: analjezik, antipiretik, düz kas gevşetici (vasküler, renal, gastrointestinal, trakeal).

Araştırılması gereken: antikonvülf (hayvan verisi var), anksiyolitik (?), sedatif (?).

15.1 Vasküler düz kas gevşetici etki

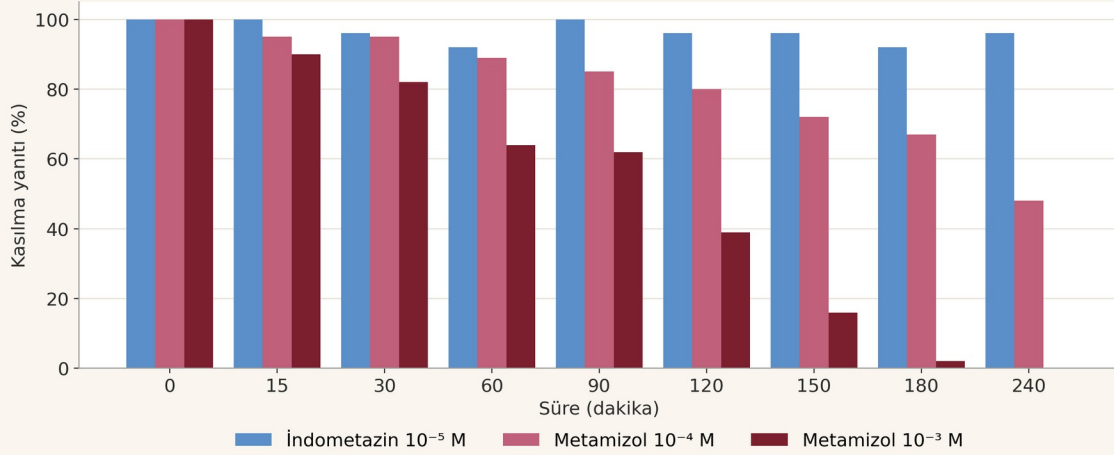
Tavşan torasik aortası. Ergün, Ayhan ve Tulunay [57], metamizolün fenilefrinle kasılmış tavşan torasik aortasında doza ve zamana bağlı gevşeme oluşturduğunu göstermiştir. Bir başka NSAİİ olan indometazin böyle bir gevşeme oluşturmamıştır. Etki damar endotelinin varlığından bağımsızdır. Tetraetilamonyum (kalsiyumla etkinleşen potasyum kanalı inhibitörü), glibenklamid (ATP'ye duyarlı potasyum kanalı inhibitörü), indometazin (siklooksijenaz inhibitörü) ve metilen mavisi (çözünür guanilat siklaz inhibitörü) gevşemeyi etkilememiştir. Preparat fenilefrin yerine KCl ile (30, 60 ve 117 mM) kasıldığında metamizol gevşeme oluşturmamıştır. Ouabain (Na-K ATPaz pompası inhibitörü) gevşemeyi doza bağlı olarak azaltmış, ancak pompayı engellemenin alternatif yolu olan potasyumsuz ortamda gevşemede azalma görülmemiştir. Metamizol organ banyosu koşullarında 2 saat önceden inkübe edildiğinde gevşeme daha hızlı ortaya çıkmıştır; bu da etkinin ilacın kendiliğinden oluşan etkin yıkım ürünlerinden biri, olasılıkla 4-MAA tarafından oluşturulduğunu göstermektedir.



Şekil 12. Ergün, Ayhan ve Tulunay [57]: makalenin ilk sayfası ve özeti. Metamizol, fenilefrinle kasılmış tavşan torasik aortasında endotelden bağımsız, doza ve zamana bağlı gevşeme oluşturur; indometazin bu etkiyi göstermez.

Metamizolün tavşan torasik aortasında gevşetici etkisi

Fenilefrinle kasılmış aorta; kasılma yanıtının zamanla değişimi. H. Ergün, İ.H. Ayhan, F.C. Tulunay, 1996



Kaynak: F.C. Tulunay arşivi (yayın: Ergün, Ayhan ve Tulunay, Gen Pharmacol 1999;33(3):237-241). Değerler özgün grafikten aktarılmıştır.

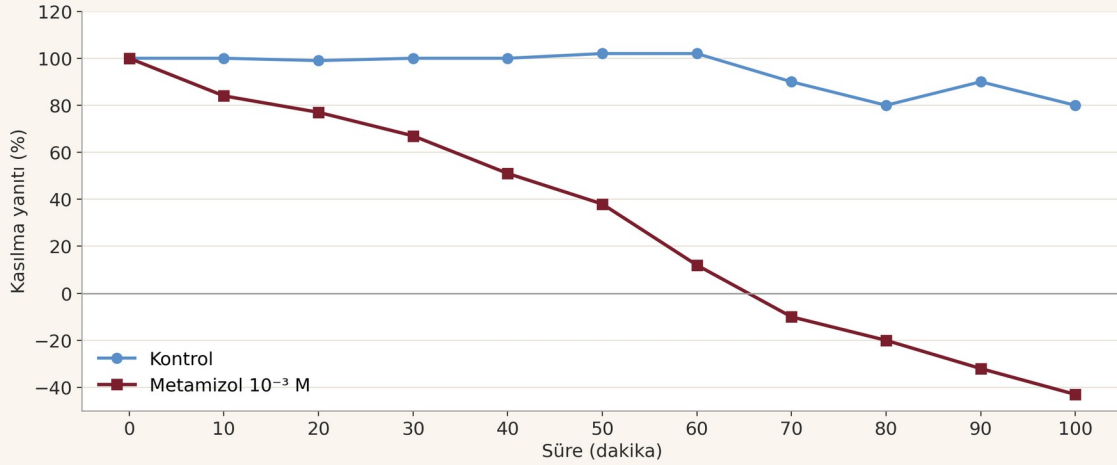
Şekil 13. Aynı çalışmanın zaman seyri: fenilefrinle kasılmış aortada yanıt yüzdesi (0-240 dakika). İndometazin 10⁻⁵ M (mavi) kasılmayı değiştirmezken, metamizol 10⁻⁴ M (pembe) ve özellikle 10⁻³ M (bordo) zamanla artan gevşeme oluşturur; 10⁻³ M'de 180. dakikada kasılma neredeyse tamamen ortadan kalkmıştır. Gevşemenin yavaş gelişmesi, etkinin metamizolün kendiliğinden oluşan yıkım ürünü (olasılıkla 4-MAA) tarafından oluşturulduğu yorumuyla uyumludur.

Bu bulgunun mekanizma açısından önemi büyüktür: Aortada gevşeme glibenklamid ve metilen mavisiyle engellenmediğine göre, periferik nosiseptörlerde gösterilen NO-cGMP-K(ATP) yolu (Bölüm 3.3.6) damar düz kasında geçerli değildir. Buna karşılık KCl kasılmasının etkilenmemesi, trakeada gösterilen reseptör aracılı inozitol fosfat ve hücre içi Ca²⁺ mekanizmasıyla [56] tutarlıdır. Metamizolün etki mekanizması dokuya göre farklılık göstermektedir.

İnsan umbilikal arteri. Ergün ve Tulunay [172], 5-HT ile kasılmış insan umbilikal arterinde 10⁻³ M metamizolün zamana bağlı ve belirgin bir gevşeme oluşturduğunu, kontrol preparatlarında ise gevşemenin sınırlı kaldığını göstermiştir (yayımlanmamış gözlem).

Metamizolün insan umbilikal arterinde etkisi

5-HT (serotonin) ile kasılmış insan umbilikal arteri. H. Ergün ve F.C. Tulunay, 1997

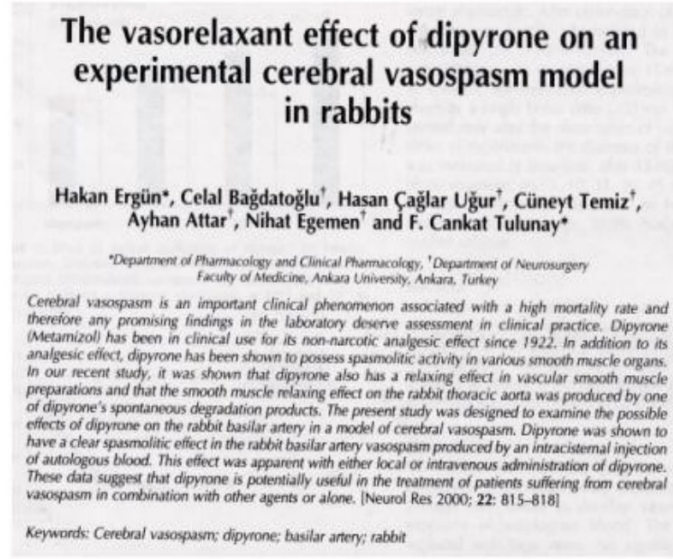


Kaynak: F.C. Tulunay arşivi (yayımlanmamış gözlem). Değerler özgün grafikten aktarılmıştır.

Şekil 14. Ergün ve Tulunay [172]: 5-HT (serotonin) ile kasılmış insan umbilikal arterinde metamizolün (10^{-3} M) etkisi. Kontrol preparatlarında (mavi) kasılma 100 dakika boyunca %80-100 düzeyinde sınırlı kalırken, metamizol (bordo) zamanla artan belirgin bir gevşeme oluşturmuş ve 60-80. dakikalardan sonra kasılma tümüyle ortadan kalkmıştır. Bulgu, metamizolün damar gevşetici etkisinin insan damar dokusunda da geçerli olduğunu göstermektedir.

Serebral vazospazm. Ergün ve ark. [173], sisterna içine otolog kan verilerek oluşturulan tavşan baziler arter vazospazm modelinde metamizolün belirgin spazmolitik etkisi olduğunu göstermiştir. Etki hem lokal hem intravenöz uygulamada ortaya çıkmıştır. Subaraknoid kanamaya bağlı serebral vazospazmın yüksek mortaliteli bir klinik sorun olduğu düşünüldüğünde, yazarlar metamizolün tek başına ya da başka ilaçlarla birlikte bu hastalarda potansiyel olarak yararlı olabileceğini öne sürmüştür. Aynı bulgu daha ağır bir modelde de doğrulanmıştır: Silav ve ark. [174] 40 tavşanda (her grupta 20) üç kez subaraknoid kanama oluşturulan bir model kullanmıştır. Metamizol önce intravenöz, ardından 8 saatte bir intramüsküler verilmiştir. Baziler arter çapı dijital subtraksiyon anjiyografisiyle 72 saat izlenmiştir. Kanamadan sonra çap kontrol grubunda başlangıcın %71'ine, tedavi grubunda %68'ine düşmüştür. Daha sonraki daralma metamizol grubunda 1. ve 72. saatlerde daha az olmuş, endotel ödemi de daha hafif kalmıştır. Uygulanan doz ve tedavi sonrası çaplar özette verilmemiştir. Her iki tavşan çalışması da beyin dokusu perfüzyonunu ya da nörolojik sonucu ölçmemiştir. Metamizolün serebral arterleri genişletici etkisi ilk kez 1999'da ekibimiz tarafından orta serebral arterde gözlenmiştir (Ergün, Temiz, Bağdatoğlu ve Tulunay, yayımlanmamış gözlem; Şekil 16). Bu gözlem daha sonra bizim de yer aldığımız [173] ve yer almadığımız [174] çalışmalarla hakemli dergilerde yayımlanmıştır.

Deneysel tavşan serebral vazospazm modelinde
metamizolün damar gevşetici etkisi



Şekil 15. Ergün, Bağdatoğlu, Uğur, Temiz, Attar, Egemen ve Tulunay [173]: deneysel tavşan serebral vazospazm modelinde metamizolün damar gevşetici etkisi. Sisterna içine otolog kan verilerek oluşturulan baziler arter vazospazmı, metamizolün hem lokal hem intravenöz uygulamasıyla çözülmüştür.



Öte yandan Ianosi ve ark. [177], ağır subaraknoid kanamalı 77 hastayı invaziv yöntemle izlemiştir. Bu hastalar intravenöz opioid dışı analjezik ve antipiretik infüzyonları almıştır. Çalışmada hipotansiyon ve serebral perfüzyon basıncında düşme saptanmıştır. Toplam 169 metamizol infüzyonu bulunmakla birlikte sonuçlar ilaçlar ayrılmadan verildiği için yalnızca metamizole bağlanamaz. Yine de bu bulgu, beyin perfüzyonu kritik olan hastada intravenöz metamizolün kan basıncını düşürebileceğini hatırlatır.

Mikrocerrahide vazospazm. Aynı çizgideki çalışmalar sonraki yıllarda da sürmüştür. Sistemik metamizolün deri fleplerinin canlılığını [178] ve ameliyat sonrası erken dönemde flep kan akımını [179] (Bölüm 15.7) artırdığı gösterildikten sonra, Kaya, Işılğan, Serel ve Ergün [180] metamizolü bu kez topikal olarak, mikrocerrahide vazospazmı çözmek için yaygın kullanılan papaverin ve lidokainle karşılaştırmıştır. 35 dişi Wistar sıçanda iki femoral arter mikroskop altında diseke edilmiş; cerrahi travmanın kendisinin oluşturduğu vazospazm üzerine 0,5 ml serum fizyolojik (kontrol, n=8), metamizol (500 mg/ml; n=9), papaverin (20 mg/ml; n=9) ya da %10 lidokain (n=9) damlatılmıştır. Başlangıçta ortalama damar çapları gruplar arasında farklı değildir (0,565-0,594 mm). Çaplar uygulamadan sonraki 5., 10., 20. ve 30. dakikalarda fotoğraf üzerinde ölçülmüştür.

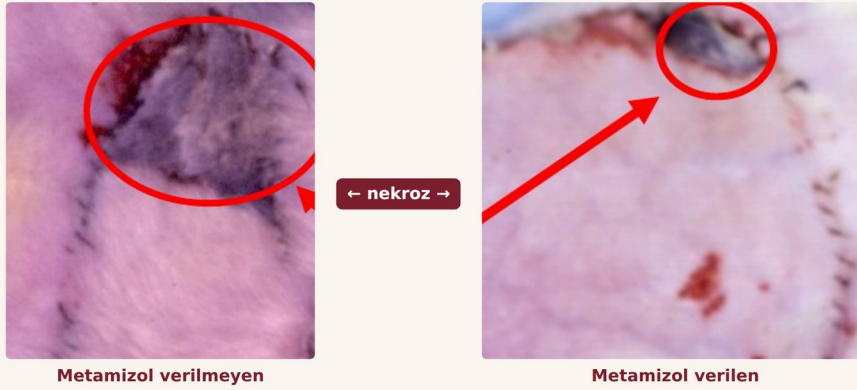
Üç ilaç da damar çapını kontrol grubuna göre bütün zaman noktalarında anlamlı olarak artırmıştır. Metamizol ile papaverin arasında fark bulunmamış; ikisi de bütün zaman noktalarında %10 lidokainden anlamlı olarak daha fazla genişleme sağlamış ve etki 30 dakikalık gözlem süresi boyunca sürmüştür. Yazarlar, üç ilacın Türkiye'de ampul başına yaklaşık 0,20 dolarla benzer maliyette olduğunu ve topikal kullanımda sistemik maruziyetin agranülositoz kaygısı doğurmayacak kadar düşük olacağını düşündüklerini belirtmişlerdir; ancak kan düzeyi ölçülmemiştir. Çalışmanın sınırlılıkları, ölçümün iki boyutlu fotoğraf üzerinden yapılması ve anastomoz açıklığının değerlendirilmemesidir. Metamizolün papaverin kadar, lidokainden ise daha güçlü bir damar genişletici olması, epidural uygulamada lidokainden farklı olarak kan "çalma" etkisi göstermediği gözlemiyle (Bölüm 16.3) uyumludur.

Metamizolün rat karaciğer greftlerinin normotermik ex vivo perfüzyonunda vazodilatasyon amacıyla kullanıldığı deneysel çalışmalar da bulunmaktadır [181]. Bu bulgular, Ankara'da 1990'larda başlayan damar düz kası çalışmalarının mikrocerrahi ve organ perfüzyonu alanlarına uzandığını göstermektedir.

Deri flebi canlılığı. Ergün ve ark. [178], 23 sıçanda epigastrik ada flebi modelinde, flep kaldırılmadan bir saat önce intraperitoneal verilen tek doz 50 mg/kg metamizolün iskemik nekrozu anlamlı olarak azalttığını göstermiştir ($p<0,001$). Yazarlara göre damar düz kası üzerindeki spazmolitik etki, vazoaaktif maddelerin etkinleştirdiği reseptörlerden bağımsız olmalıdır; metamizol flep iskemisi ve nekrozunun önlenmesinde ve tedavisinde yararlı olabilir.

Metamizolün deri flebinin canlılığına etkisi

Şıçanda epigastrik ada flebi. H. Ergün, M. Çilingir, İ. Apaydın, A.R. Erçöçen, F.C. Tulunay, 1998



Kırmızı halkalar nekroz alanını gösterir. Kaynak: F.C. Tulunay arşivi (yayın: Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 2001;35(1):19-22).

Şekil 17. Ergün, Çilingir, Apaydın, Erçöçen ve Tulunay: metamizol verilmeyen (solda) ve verilen (sağda) sıçanlarda epigastrik ada flebi. Kırmızı halkalar nekroz alanını göstermektedir; metamizol grubunda nekroz alanı belirgin biçimde küçüktür [178].

Buerger hastalığında periferik kan akımı. Epidural metamizolün bir Buerger hastasında periferik kan akımına etkisi, bu alandaki özgün katkımız olduğu için ayrı bir bölümde ele alınmıştır (Bölüm 16).

15.2 Solunum yolları

Trakea düz kası. Gülmez, Gürdal ve Tulunay [56], metamizolün histamin ve ATP ile oluşturulan trakeal düz kas kasılmalarını gevşettiğini, inozitol fosfat birikimini ve ATP'nin oluşturduğu hücre içi Ca^{2+} yükselmesini azalttığını, fakat KCl kasılmasını belirgin biçimde etkilemediğini göstermiştir (ayrıntı: Bölüm 3.3.8).

Astım. Gülmez, Çelik, Mısırlıgil ve Tulunay [182], kobay trakeasındaki in vitro bulgularının hastada karşılığı olup olmadığını araştırmıştır. Amerikan Toraks Derneği ölçütlerine göre astım tanısı almış, 18-75 yaşlarında ve metamizol kullanımı için endikasyonu olan 22 hastada solunum işlev testleri 1 g oral metamizolden önce ve 30, 60, 90 ve 120 dakika sonra yapılmış; testler en az 2 günlük arınma döneminin ardından metamizolsüz kendiliğinden düzelmeye gününde tekrarlanmıştır. Hastalar başlangıç FEV1 değerine göre hafif (beklenenin %80'i ve üzeri) ve orta obstrüksiyon (%60-80) olarak sınıflandırılmıştır. **Yalnızca orta obstrüksiyonlu hastalarda** metamizol FEV1'de, zorlu vital kapasitenin %25, %50 ve %75'indeki akım hızlarında ve orta ekspiratuvar akım hızında (MMEF) anlamlı iyileşme sağlamıştır: FEV1 30. dakikada ortalama 0,06 L (%5), 90. dakikada en fazla 0,11 L (%8) artmış; MMEF 90. dakikada %26 düzelmiştir. Kendiliğinden düzelmeye gününde FEV1 dışında anlamlı değişiklik görülmemiştir. Bu bulgu özellikle önemlidir: Asetilsalisilik asit ve diğer NSAİİ'ler astımlı hastaların bir bölümünde bronkospazmı tetikleyebilirken metamizol orta obstrüksiyonlu astımlılarda küçük hava yollarını gevşetebilmektedir. Bununla birlikte pirazolonlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının da bildirildiği unutulmamalıdır [25].

KOAH. Gülmez, Tulunay, Beder, Kayacan ve Karnak [183], aynı soruyu 15 sağlıklı gönüllü ve 15 stabil KOAH hastasında incelemiştir. Spirometri 20 mg/kg oral metamizolden önce ve 30, 60, 90 ve 120 dakika sonra yapılmış; iki grupta da hiçbir spirometrik parametre başlangıca göre anlamlı değişmemiştir. Metamizol KOAH

hastalarında ve sağlıklı gönüllülerde bronkodilatör etki göstermemiş, ancak solunum işlevini bozmamıştır; yazarlar metamizolün endikasyon olduğunda KOAH hastalarında güvenle kullanılabileceği sonucuna varmıştır. Astım ve KOAH sonuçları birlikte okunduğunda, metamizolün hava yolu üzerindeki gevşetici etkisinin reversibl (geri dönüşlü) bronkokonstriksiyonun bulunduğu durumda ortaya çıktığı anlaşılmaktadır.

15.3 Merkezi sinir sistemi: antikonvülzif etki

Ergün, Uzbay, Çelik, Kayır, Yeşilyurt ve Tulunay [184], erkek Wistar sıçanlarda metamizolün etanol yoksunluğu ve pentilentetrazol (PTZ) nöbetleri üzerine etkisini incelemiştir. Sıçanlara 21 gün boyunca sıvı diyetle %7,2 etanol verilmiş; yoksunluğun 6. saatinde nöbetler 60 saniyelik işitsel uyarılarla oluşturulmuştur. İşitsel uyarıdan 30 dakika önce intraperitoneal verilen metamizol (50, 100 ve 200 mg/kg), etanol yoksunluğuna bağlı odyojenik nöbetlerin hem sıklığını hem şiddetini anlamlı ve doza bağlı olarak azaltmıştır. Metamizol PTZ (50 mg/kg) ile oluşturulan nöbetlerin şiddetini de anlamlı olarak azaltmış, ancak nöbet başlama süresini değiştirmemiştir. Aynı dozlar normal sıçanlarda lokomotor aktiviteyi değiştirmemiştir. Yazarlar metamizolün her iki modelde antikonvülzan etki gösterdiğini ve nöbet tedavisinde yeni bir yaklaşım olabileceğini öne sürmüştür.

Anksiyolitik ve sedatif etkiler ise henüz yanıt bekleyen sorulardır.

15.4 Lokal ve spinal uygulamalar

Lokal antinosiseptif etki. Fare radyan ısı kuyruk çekme testi, NSAİİ'lerin analjezik etkisine karşı tekrar tekrar duyarsız bulunmuş bir modeldir; test omurilik devrelerinde ve supraspinal modülasyonla işleyen güçlü bir ısı uyarısına dayanır. Doğrul, Gülmez, Deveci, Gül, Ossipov, Porreca ve Tulunay [48], diklofenak, metamizol (dipiron), ketorolak, lizin asetilsalisilat ve sodyum salisilatı farelerin kuyruğuna deri içine (3-300 µg) enjekte etmiş ve sonuçları intraperitoneal uygulamayla karşılaştırmıştır. Deri içine verilen her NSAİİ kuyruk çekme süresini doza bağlı olarak uzatmış; aynı ilaçlar intraperitoneal verildiğinde antinosiseptif etki görülmemiştir. Nalokson ön tedavisi diklofenak, ketorolak, lizin asetilsalisilat ve sodyum salisilatın lokal etkisini değiştirmemiş, ancak metamizolün lokal antinosiseptif etkisini tamamen ortadan kaldırmıştır.

Bu bulgu iki bakımdan önemlidir. Birincisi, NSAİİ'lerin ısı ile oluşturulan güçlü bir ağrı uyarısına bile lokal olarak etki edebildiğini göstermektedir. İkincisi, endojen opioid sisteminin metamizolün yalnızca merkezi (Bölüm 3.3.4) değil, periferik antinosiseptif etkisine de katıldığını, buna karşılık diğer NSAİİ'lerin etkisinde rol oynamadığını ortaya koymaktadır. Metamizol bu yönüyle klasik NSAİİ'lerden farklı bir mekanizmaya sahiptir.

Metamizolün lokal antinoseptif etkisi

Doğrul, Gülmez, Deveci, Gül, Ossipov, Porreca ve Tulunay, Anesth Analg 2007;104(4):927-935

1 Model

Farede radyan ısı kuyruk çekme testi. NSAİİ'lerin sistemik uygulamasına duyarlı olduğu bilinen bir model.

2 Uygulama

NSAİİ'ler kuyruğa deri içine (3-300 µg) verilmiş; sonuç intraperitoneal uygulamayla karşılaştırılmıştır.

3 Nalokson testi

Lokal etkinin endojen opioidlere bağlı olup olmadığı nalokson ön tedavisiyle sinanmıştır.

İlaç	Deri içi (lokal)	Intraperitoneal (sistemik)	Nalokson ön tedavisi
Metamizol (dipiron)	Doza bağlı antinosepsiyon	Etki yok	Lokal etki tamamen ortadan kalktı
Diklofenak	Doza bağlı antinosepsiyon	Etki yok	Değişmedi
Ketorolak	Doza bağlı antinosepsiyon	Etki yok	Değişmedi
Lizin asetilsalisilat	Doza bağlı antinosepsiyon	Etki yok	Değişmedi
Sodyum salisilat	Doza bağlı antinosepsiyon	Etki yok	Değişmedi

Sonuç: NSAİİ'ler ve metamizol dokuya lokal verildiklerinde de ağrıyı azaltır. Bu ilaçlar arasında yalnızca metamizolün lokal etkisi naloksonla ortadan kalkar; yani metamizolün periferik etkisinde endojen opioidler rol oynar.

Kaynak: F.C. Tulunay arşivi; monografin 3.3.4 ve 15.4 bölümleri.

Şekil 18. Metamizolün lokal antinoseptif etkisi [48]. Farede kuyruğa deri içine verilen metamizol ve NSAİİ'ler doza bağlı antinosepsiyon oluşturmuş, aynı ilaçlar intraperitoneal verildiğinde etkisiz kalmıştır. Nalokson yalnızca metamizolün lokal etkisini ortadan kaldırmıştır.

Terminal kanser hastalarında epidural metamizol. Bu konu Bölüm 16'da, Buerger hastalığındaki bulgularla birlikte ele alınmıştır.

15.5 Diğer az bilinen etkiler

- Enzim indüksiyonu (CYP2B6, CYP2C19, CYP3A4) ve buna bağlı ilaç etkileşimleri (takrolimus, siklosporin, bupropiyon, efavirenz, sertralin, ketiapin vb.; Bölüm 3.1.1)
- İlaça bağlı karaciğer hasarı (Hamburg'da ilaca bağlı karaciğer hasarı olgularının %14,9'unda metamizol, fenprokumondan sonra ikinci sırada; Münih'te 324 olgunun 61'inde metamizol; akut karaciğer yetmezliği ve nakil gerektiren olgular bildirilmiştir; Bölüm 15.7)
- Düşük doz aspirinin antiplatelet etkisinin azalması; aspirin metamizolden en az 30 dakika önce alınmalıdır [9] (Bölüm 14)
- Metabolitlere (rubazonik asit) bağlı idrar renginde kırmızımsı değişiklik

Emzirilen bebekte sakinleşme. Linder ve ark. [185], doğumdan en az üç gün sonra uterus ağrısı için tek doz 1 g metamizol ya da plasebo verilen annelerin bebeklerini kör olarak karşılaştırmıştır. Metamizol grubundaki bebekler sonraki 14 saatte daha seyrek ve daha kısa süre ağlamıştır; fark, belirli saatlerde değil isteğe göre emzirilen bebeklerde daha belirgindir. Bu bulgu, "anne metamizol alınca bebek daha sakin oluyor" gözlemiyle uyumludur ve sütle geçen metabolitlerin bebekte farmakolojik etki gösterebildiğini düşündürür. Ancak bu veriler, metabolitlerin doğrudan etkisini annenin ağrısının azalmasının bakım ve emzirme üzerindeki dolaylı etkisinden ayırmaya yetmez. Sütle geçiş ve emzirmede kullanım önerileri Bölüm 14.1'dedir.

Böbrekte iskemi-reperfüzyon hasarı (deneysel). Kadar ve ark. [186], 32 erkek Wistar sıçanda iki böbrek pedikülünü 45 dakika klemplemeden 30 dakika önce metamizol (100 ya da 200 mg/kg) uygulamış ve 12 saat sonra kanda ve böbrek dokusunda hasarı değerlendirmiştir. İskemi-reperfüzyon uygulanan kontrol grubuna

göre 100 mg/kg metamizol serum IL-18 düzeyini anlamlı olarak düşürmüştür ($86,9 \pm 8,3$ 'e karşı $114,1 \pm 12,1$; $p=0,007$); 200 mg/kg dozunda fark anlamlı değildir ($98,8 \pm 5,8$; $p=0,123$). Miyeloperoksidaz düzeyi en düşük 100 mg/kg grubunda bulunmuştur ($14,78 \pm 2,01$). Böbrek hasarının erken belirteci NGAL'de gruplar arasında fark görülmemiştir. Histopatolojik (EGTI) skorda gruplar arasında genel bir fark vardır (medyan: iskemi kontrolü 10,5, iki doz grubu 9; $p=0,021$), ancak ikili karşılaştırma bildirilmemiştir. Yazarlar metamizolün iskemi-reperfüzyona bağlı böbrek hasarını önlemede kullanılabileceği sonucuna varmıştır. Bu sonuç küçük bir hayvan çalışmasına, 12 saatlik izleme ve kreatinin gibi böbrek işlev testleri yerine biyobelirteçlere dayanmaktadır; NGAL'in değişmemesi ve daha yüksek dozun etkisiz kalması yorumu sınırlar. Bulgu, metamizolün böbrek üzerinde zararlı olmadığı görüşüyle uyumludur, ancak insanda böbrek güvenliğinin kanıtı yerine geçmez.

15.6 Düz kas etkisi dokuya ve modele göre değişir

Metamizol ve ana metaboliti 4-MAA'nın düz kas üzerindeki etkisi tek bir spazmolitik yolla açıklanamaz. Deneyler doku, tür, kasılmayı başlatan uyaran, maruziyet süresi ve ortamda ana ilacın mı metabolitin mi bulunduğu bakımından farklıdır. Bir organ banyosundaki gerim değişikliği, bir basınç ölçümü, radyoaktif işaretleyicinin dağılımı ya da ağrının azalması, tek başına ilacın düz kasa doğrudan etki ettiğini göstermez. Tablo 17, yayımlanmış bulguları dokuya ve kanıt düzeyine göre ayırmaktadır.

Doku ve model	Bulgu	Kanıt düzeyi	Kaynak
Tavşan torasik aortası	Fenilefrin kasılmasında endotelden bağımsız, zamana bağlı gevşeme; KCl kasılmasında gevşeme yok; glibenklamid, TEA, indometazin ve metilen mavisi etkisiz, ouabain zayıflatıcı	İn vitro	Ergün [57]
Sıçan torasik aortası	Anjiyotensin II kasılmasını noradrenalin kasılmasından daha güçlü baskılar; glibenklamid bu etkiyi önler; 3 mM'de K(ATP) akımı artar	İn vitro, patch-clamp	Valenzuela [187]
İnsan baypas greftleri	İnternal mammarian arter 1-10 μ M'de kasılır (endotel ve COX ürünlerine bağlı); safen ven kısa kasılmadan sonra gevşer	Ex vivo insan dokusu	Hoenicka [188]
Tavşan baziler arteri, sıçan femoral arteri	Deneyisel serebral vazospazm azalır; topikal uygulamada arter çapı papaverin kadar artar	Hayvan, in vivo	Ergün [173]; Kaya [180]; Silav [174]
Sıçan karaciğer grefti perfüzyonu	Perfüzyon devresine eklenen metamizol arter basıncını düşürür; tüm gruplar önceden metamizol almıştır	Ex vivo organ	Claussen [181]
İnsan miyokard sintigrafisi (21 hasta)	1 g oral metamizol sonrası sestamibi dağılımı değişir, kan basıncı değişmez; koroner çap ya da akım ölçülmemiştir	İnsan, dolaylı	Ergün EL [189]
Pulmoner hipertansiyon (4.278 hasta)	Metamizol kullanımı daha az ventilasyon ve hastaneye yatışla ilişkili; basınç ve direnç ölçülmemiştir	Veri tabanı analizi	Hertel [190]
Kobay trakeası	Histamin ve ATP kasılmalarında gevşeme, KCl'de yok; inozitol fosfat birikimi ve hücre içi Ca^{2+} yanıtı azalır	İn vitro	Gülmez [56] (Pharmacology)
Astım (20 hasta) ve KOAH (15 hasta)	Orta obstrüksiyonlu astımda küçük hava yolu akımları düzelir; hafif obstrüksiyonda ve KOAH'ta değişiklik yok	İnsan, açık etiketli	Gülmez [182]; Gülmez [183] (Respir Med)
Domuz uterusu; gebe ve gebe olmayan koyun	Metamizole özgü doz-yanıt verisi yok; doğrudan verilen 4-AA miyometriyal kontraktürleri azaltır, PGF 2α metaboliti düşer	Ex vivo; hayvan, in vivo	Künzel [191]; El Badry [192]; Yarrington [193]
Kobay ince bağırsığı ve ileumu	10-100 μ M peristaltizmi değiştirmez; 100-500 μ M ileum şeridinde kolinerjik ve miyojenik	İn vitro	Herbert [64]; Donnerer [194]

Doku ve model	Bulgu	Kanıt düzeyi	Kaynak
	kasılmaları azaltır		
Sıçan midesi	Mide kompiyansı artar, sıvı boşalması gecikir; β_2 blokajı gecikmeyi ortadan kaldırır	Hayvan, in vivo	Vinagre [61, 195]
İnsan Oddi sfinkteri (36 hasta, 6 grup)	2,5 g İV metamizol bazal sfinkter basıncını düşürür (5 dakikalık kayıt)	İnsan, manometri	Brandstätter [63]
Opossum safra yolu	Safra basıncında kontrole göre değişiklik yok	Hayvan, in vivo	Coelho [196]
İnsan üst üriner sistem dokusu	1 mM'ye kadar metamizol tek başına spontan aktiviteyi değiştirmez; kombinasyon üründeki gevşetici etki pitofenona aittir	İn vitro insan dokusu	Hertle [197]
Sıçan ve koyun üreteri; 5 hasta	Tam tıkanıklıkta üreter içi basınç düşer, normal basınçta motilite değişmez (sıçan); kasılma sıklığı azalır, ortalama basınç değişmez (koyun); mesaneye işaretleyici geçişi yavaşlar (insan)	Hayvan ve insan, in vivo	Laird [93]; Khater [94]; Schroth [198]

Tablo 17. Metamizolün düz kas ve düz kas ile ilişkili fizyoloji üzerindeki etkileri: doku, model ve kanıt düzeyine göre.

Tablonun üç dersi. Birincisi, yanıt dokuya, türe, uyarana ve konsantrasyona bağlıdır; insan internal mammarian arterinde yönü bile tersine döner. İkincisi, mekanizma tek değildir: tavşan aortasında glibenklamid gevşemeyi etkilemezken sıçan aortasında anjiyotensin II yanıtını önler; bu iki bulgu K(ATP) açılmasını genel bir mekanizma sayarak uzlaştırılmaz. KCl kasılmalarına yanıt alınamaması depolarizasyona bağlı genel bir etkiye karşı tanıklık eder, ancak doğrudan bir kalsiyum kanalı hedefini kanıtlamaz. Üçüncüsü, insanda ölçülmüş fizyolojik düz kas yanıtı iki alanda vardır: orta obstrüksiyonlu astımda küçük hava yolları ve Oddi sfinkteri basıncı.

Kolik için anlamı. Metamizolün renal ve biliyer kolikteki analjezik etkinliği klinik çalışmalarla gösterilmiştir (Bölüm 3.5). Bu etkinin ne kadarının düz kas gevşemesinden kaynaklandığı ise ayrı bir sorudur. Oddi sfinkterinde basıncın düştüğü insanda ölçülmüştür; üreter için insan dokusunda doğrudan gevşeme gösterilememiş, taşın düşmesini hızlandırdığına dair de kanıt bulunmamaktadır. Damar gevşetici etkinin hastada yararlı bir tedavi etkisine dönüştüğü, uterusu tokolitik, bağırsakta motiliteyi düzeltici bir etki gösterdiği de kanıtlanmış değildir. Bu nedenle mekanizma iddiaları doku, tür, uyarıcı, maruziyet ve ölçülen sonuçları belirtilerek yapılmalıdır.

Çelişen üç çalışmanın yöntemi. Tezle çelişir görünen üç çalışma yöntem bakımından ayrıca değerlendirilmelidir. Hertle ve Nawrath [197], insan üst üriner sistem dokusunu izole organ banyosunda incelemiştir. Metamizol bir ön ilaçtır; etkin metabolitler hidrolizle oluşur ve tavşan aortasında gevşeme ancak saatler içinde gelişmiş, ön inkübasyonla hızlanmıştır [57]. Kısa süreli bir organ banyosu maruziyeti ana bileşiğin etkisini ölçer ve metabolit aracılı bir etkiyi kaçırabilir; bu nedenle böyle bir çalışmada maruziyet süresi ve metabolitlerin ayrıca sinanıp sinanmadığı sonucun yorumunda belirleyicidir. Ayrıca renal kolik ağrısında tıkanıklığın arkasındaki basınç artışının bir bölümü prostaglandin aracılıdır; sıçanda tam tıkanıklık sırasında metamizolün üreter içi basıncı 10 dakikada %25 düşürmesi, normal üreterde ise etkisiz kalması [93] (Bölüm 3.5.1), izole üreter kasında doğrudan gevşeme olmadan da klinik yarar sağlanabileceğini göstermektedir. Hoenicka ve ark. [188], koroner baypas ameliyatında artan greft parçalarını kullanmıştır (internal mammarian arter yalnızca 6 örnek). Arterdeki kasılma endotelin çıkarılması ya da indometazinle ortadan kalkmıştır; yani düz kasın kendisinden değil, endotelden kaynaklanan siklooksijenaz ürünlerinden doğmaktadır. Aynı çalışmada safen ven gevşemiştir. Örneklerin ileri ateroskleroz hastalarından alınması ve 1-10 μ M

konsantrasyonların klinik plazma düzeyleriyle ilişkisi ayrıca değerlendirilmelidir. Coelho ve ark. [196] bilinçli oposumda metamizolün safra basıncını ne artırdığını ne azalttığını bulmuştur. Biliyer kolik açısından asıl önemli olan, metamizolün opioidler gibi Oddi sfinkterini kasmamasıdır; spazm olmayan bazal koşulda basıncın düşmemesi, spazmda gevşetici bir etkiyle çelişmez ve insanda manometri bazal sfinkter basıncının düştüğünü göstermiştir [63]. Sonuç olarak bu üç çalışma tezi çürütmez; ancak "metamizol her dokuda doğrudan düz kas gevşetir" genellemesini sınırlar.

15.7 Doku perfüzyonu ve organ nakli: kanıtın sınırları

Metamizolün damar gevşetici etkisi, flep cerrahisi ve organ nakli gibi doku perfüzyonunun belirleyici olduğu alanlarda da ilgi çekmiştir. Bu alanda damar çapındaki değişiklik, sabit akımda ölçülen basınç, kapiller akım ve greftin işlevini sürdürmesi ayrı iddialardır ve kanıt her biri için ayrı değerlendirilmelidir.

Deri flepleri ve mikrocerrahi. Ergün ve ark.'nın [178] 23 sıçanlık epigastrik ada flebi modelinde flep kaldırılmadan bir saat önce verilen tek doz 50 mg/kg metamizol yedinci gündeki iskemik nekrozu azaltmıştır ($p < 0,001$); erişilebilen özette yaşayan alanın mutlak değeri ve grup dağılımı verilmediği için kazancın büyüklüğü hesaplanamamaktadır. Gülmez ve ark. [179], 27 erkek Wistar sıçanda 4×10 cm'lik random dorsal flepte yedi gün boyunca günde 100 mg/kg metamizol ya da serum fizyolojik uygulamıştır. Lazer Doppler ile ölçülen yerel kan akımı tedavi grubunda yalnızca ameliyattan hemen sonraki ölçümde yüksek bulunmuş; yedinci gündeki nekroz alanı sayısal olarak daha küçük olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamıştır ($p = 0,09$). Kaya ve ark.'nın [180] çalışmasında topikal metamizol sıçan femoral arterinin çapını papaverin kadar artırmıştır, ancak flep, anastomoz ya da açıklık sonlanımı incelenmemiştir. Serbest flep, kas-deri flebi ya da mikrovasküler anastomoz başarısını metamizolle karşılaştıran kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.

Karaciğer. Claussen ve ark. [181], çıkarılmış sıçan karaciğerlerinin altı saatlik normotermik ex vivo perfüzyonunda çift damar (portal ven ve hepatik arter) perfüzyonunu tek damar (yalnız portal) perfüzyonuyla karşılaştırmıştır (her grupta 4 karaciğer). Çift damar gruplarında hepatik arter devresine saatlik ya da arter basıncı 110 mmHg'ye ulaştığında 100 mg'lık metamizol bolusları verilmiştir. Ek metamizol verilmeyen çift damar devresinde arter basıncı altıncı saatte 190 mmHg'ye kadar yükselirken, metamizol verilen devrelerde basınç eşik değerinin altında kalmış; fark 3.-6. saatler arasında anlamlı olmuştur. Bu bulgu devre direncinin azaldığını gösterir, ancak karaciğer mikrodolaşımında akımın arttığı doğrudan ölçülmemiştir. Bütün donör sıçanlara, ek ilaç almayan grup dahil, organ alınırken 100 mg/kg deri altı metamizol verilmiştir; devreye verilen 100 mg'lık bolus da klinik dozla karşılaştırılamayacak kadar yüksek bir yerel maruziyettir. Karaciğerler nakledilmemiş, alıcıda greft işlevi izlenmemiştir. Bu nedenle bulgu küçük bir ex vivo modelde basınç kontrolünün iyileştiğini gösterir, nakledilen karaciğerin korunduğunu göstermez.

Karaciğer güvenliliği. Karaciğer açısından olası bir yarar, olumsuz verilerle birlikte değerlendirilmelidir. Hamburg'da bir referans merkezinde ilaca bağlı karaciğer hasarı olan 154 hastanın 23'ünde metamizol sorumlu tutulmuş; bunlardan ikisinde akut karaciğer yetmezliği gelişmiş ve karaciğer nakli yapılmıştır [199]. Pohl ve ark. [200], metamizolle ilişkili akut karaciğer yetmezliği nedeniyle acil nakil gereken iki hasta daha

bildirmiştir. Münih'te 324 ilaca bağlı karaciğer hasarı olgusunun 61'i metamizolle ilişkilendirilmiş; bunların 16'sında akut karaciğer yetmezliği gelişmiş, 8'i ölmüş ya da nakil olmuştur [201]. Bu oranlar seçilmiş referans olgularına aittir, tüm kullanıcılardaki sıklığı göstermez; olgu serileri kısmen örtüşebileceği için toplanmamalıdır. Bu veriler ex vivo hemodinamik bulguyu geçersiz kılmaz, ancak metamizolün karaciğeri koruduğu ya da karaciğer alıcılarında güvenli olduğu iddiasına izin vermez.

Böbrek. İnsandaki en yakın doğrudan veri bir nakil çalışması değildir. Farker ve ark.'nın [202] randomize üçlü çapraz çalışmasında 12 sağlıklı erkek gönüllüye üç gün süreyle oral metamizol, diklofenak ve plasebo verilmiş; metamizol (iki gün 1 g $\times$ 3, üçüncü gün 1 g $\times$ 2) plaseboya göre etkin renal plazma akımının göstergesi olan PAH klirensini, inülin ve kreatinin klirensini anlamlı olarak değiştirmemiştir. Blaser ve ark. [203], orta derecede tuz kısıtlaması uygulanan sağlıklı erkeklerde yedi gün süreyle metamizolü (1 g $\times$ 3; 8 kişi) naproksenle (500 mg $\times$ 2; 7 kişi) karşılaştırmıştır. Her iki ilaç da idrarda prostasiklin metaboliti 6-keto-PGF 1α atılımını azaltmış, ancak hiçbirisi inülin ya da kreatinin klirensini ve sodyum atılımını anlamlı olarak değiştirmemiştir; böbrek kan akımı ölçülmemiştir. Bu iki çalışma kısa süreli metamizol kullanımının sağlıklı kişilerde böbrek işlevini bozmadığını gösterir, ancak böbrek perfüzyonunu artırdığını ya da NSAİİ'lere göre daha güvenli olduğunu göstermez. Kadar ve ark.'nın [186] sıçan iskemi-reperfüzyon modelindeki yangı belirteçlerindeki azalma (Bölüm 15.5) da böbrek mikrodolaşımı, glomerüler filtrasyon ya da nakledilen greftin işlevi ölçülmediği için korunmuş perfüzyon ya da greft işlevi olarak yorumlanamaz.

Miyokard. Ergün EL ve ark. [189], sestamibi sintigrafisinden önce 21 hastaya 1 g oral metamizol vermiştir. Sabit görünen 14 defektli segmentin 8'inde tutulum düzelmiş, görelî tutulum anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$); kan basıncı değişmemiştir. Aksoy ve ark. [204] bulguyu talyum-201 ile doğrulamıştır. Rutin incelemede kısmen geri dönüşlü ya da geri dönüşsüz defekti olan 20 hastaya 1 g oral metamizol verilmiş, 45 dakika sonra talyum enjekte edilmiştir. 26 iskemik duvarda tutulum yeniden dağılım ve yeniden enjeksiyon görüntülerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). 14 duvarda iki incelemede de tutulum olmamış ve bunlar enfarktüs olarak değerlendirilmiştir. Koroner anjiyografi metamizolle elde edilen görüntülerle uyumlu çıkmıştır. Kan basıncında belirti vermeyen ama anlamlı bir düşme görülmüştür. Bu iki çalışma kontrolsüzdür ve mutlak akımı değil, izotopun görelî dağılımını ölçer. Yine de insanda metamizolün bir damar yatağında perfüzyonu etkilediğini gösteren yayımlanmış tek veridir.

Sonuç. Metamizolle kontrol edilmiş bir böbrek ya da karaciğer grefti perfüzyon veya greft işlevi çalışması bulunmamaktadır. Deri flebinde deneysel bir yarar sinyali, ex vivo karaciğerde basınç kontrolü ve böbrekte yangı belirteçlerinde azalma gösterilmiştir; bunların hiçbirisi nakil hastasında klinik bir yarara çevrilemez. Ayrıca transplant hastalarında takrolimus ve siklosporin etkileşimi (Bölüm 3.1.1) ayrı bir dikkat gerektirir.

16. Epidural Metamizol: Özgün Katkımız

Metamizol bugün oral, intramüsküler, intravenöz ve rektal yoldan kullanılmaktadır. Ekibimiz 1990'ların sonunda ilacı bir başka yoldan, **epidural** olarak uygulamış ve iki ayrı klinik durumda incelemiştir: terminal dönem kanser ağrısı ve Buerger hastalığı

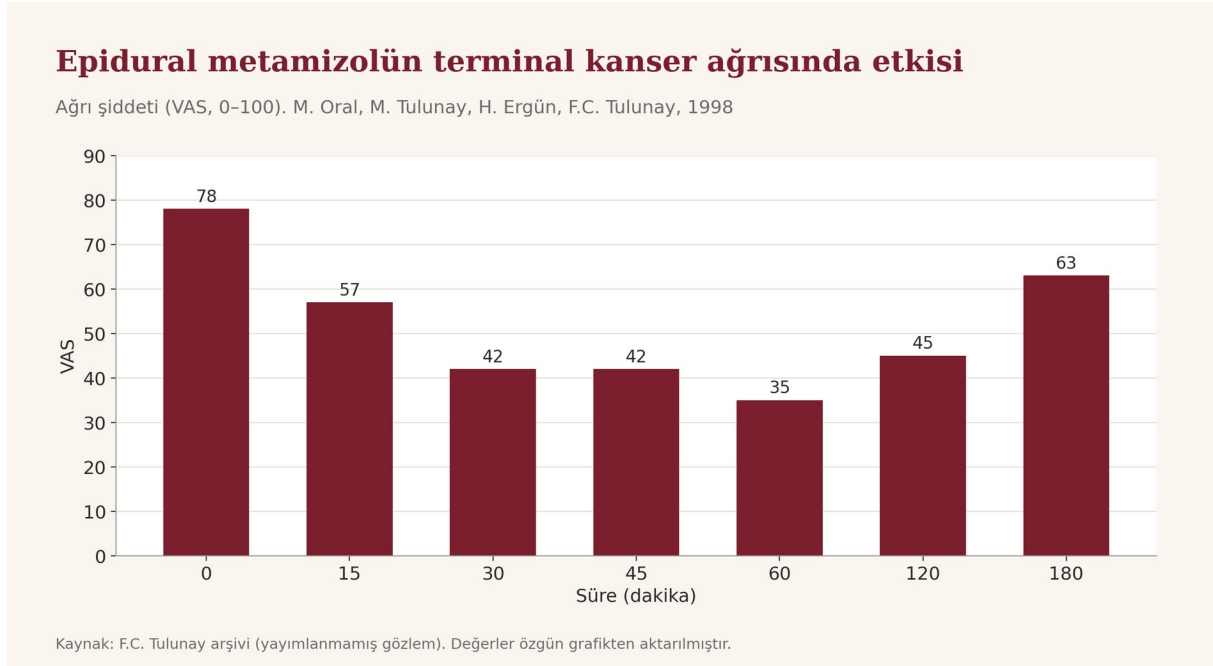
(tromboanjitis obliterans). Bu bölüm, özellikle ikinci çalışmanın bulgusunu ayrıntılı olarak ele almaktadır; çünkü bu bulgu metamizolü epidural uygulamada standart ajan olan lokal anesteziklerden ayıran, daha önce gösterilmemiş bir özelliği ortaya koymaktadır.

16.1 Farmakolojik gerekçe

Epidural metamizol düşüncesinin arkasında üç farmakolojik gözlem vardır. Birincisi, metamizolün analjezik etkisinin önemli bir bölümü merkezi ve spinal düzeyde oluşur: PAG'den başlayan inen inhibisyon, rafe magnus ve omurilikteki endojen opioid devreleri, metamizolün antinosiseptif etkisine aracılık eder [39, 46]. İkincisi, metamizol ve 4-MAA suda çok iyi çözünür ve proteinlere az bağlanır; bu özellik nöraksiyal uygulamaya uygundur. Üçüncüsü ve bu bölüm için en önemlisi, metamizol damar düz kasını endotelden ve reseptörlerden bağımsız olarak gevşetir [57] (Şekil 12-16). Yani metamizol, epidural lokal anesteziklerden farklı olarak, damar tonusunu sempatik blokaj yoluyla değil doğrudan damar düz kası üzerinden etkiler.

16.2 Terminal dönem kanser ağrısı

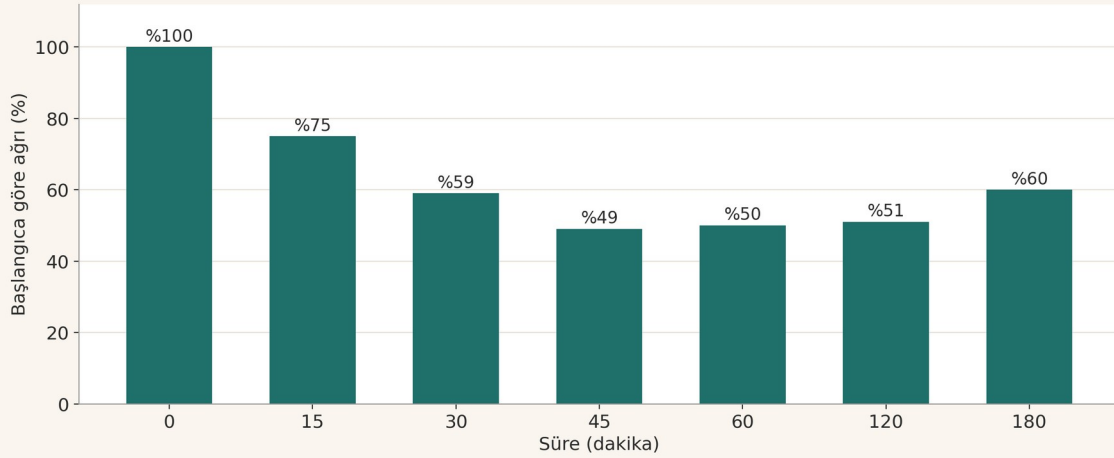
Oral, Tulunay, Ergün ve Tulunay [205], epidural metamizolün terminal dönem kanser hastalarında ağrıyı belirgin biçimde azalttığını göstermiştir. Başlangıçta yaklaşık 78 olan VAS değeri 30. dakikada yaklaşık 42'ye, 60. dakikada yaklaşık 35'e düşmüş; etki 120. dakikadan sonra azalmaya başlamış ve 180. dakikada VAS yaklaşık 63'e dönmüştür. Başlangıca göre yüzde ağrı 45. dakikada yaklaşık %49'a inmiştir (Şekil 19 ve 20; değerler grafiklerden okunmuştur). Opioid toleransı gelişmiş ya da opioid yan etkilerini tolere edemeyen terminal dönem hastalarında opioid dışı bir nöraksiyal seçenek olarak dikkat çekici bir bulgudur **(yayımlanmamış gözlem)**.



Şekil 19. Oral, Tulunay, Ergün ve Tulunay [205]: epidural metamizolün terminal kanser hastalarında ağrı şiddetine (VAS) etkisi. Başlangıçta yaklaşık 78 olan VAS değeri 30. dakikada yaklaşık 42'ye, 60. dakikada yaklaşık 35'e düşmüş; etki 120. dakikadan sonra azalmaya başlamış ve 180. dakikada yaklaşık 63'e dönmüştür.

Epidural metamizol: başlangıca göre ağrı

Terminal kanser hastalarında ağrının başlangıç değerine oranı. M. Oral, M. Tulunay, H. Ergün, F.C. Tulunay, 1998



Kaynak: F.C. Tulunay arşivi (yayımlanmamış gözlem). Değerler özgün grafikten aktarılmıştır.

Şekil 20. Aynı çalışmada başlangıca göre yüzde ağrı: 15. dakikada yaklaşık %75, 45. dakikada yaklaşık %49; 60-120. dakikalar arasında %50 dolayında sürmüş ve 180. dakikada yaklaşık %61'e yükselmiştir. Epidural yolun terminal kanser ağrısında opioid dışı bir seçenek olabileceğini düşündüren öncül bir bulgudur.

16.3 Buerger hastalığında kan akımı: lokal anesteziklerin "çalma" etkisi ve metamizol

Buerger hastalığı, genç ve sigara içen erişkinlerde küçük ve orta çaplı ekstremitelerdeki arterlerini tutan, iskemik ağrı, ülser ve amputasyonla seyreden inflamatuvar ve tıkaçıcı bir damar hastalığıdır. Bu hastalarda ağrı tedavisi ile doku perfüzyonunun korunması aynı anda sağlanmalıdır. Epidural ya da sempatik blokaj amacıyla kullanılan lokal anestezikler, sempatik tonusu ortadan kaldırarak damarları genişletir. Ne var ki bu genişleme, damar reaktivitesi korunmuş olan sağlam damar yataklarında ortaya çıkar; hastalıklı, daralmış ya da tıkalı damarlar ise zaten en fazla genişlemiş durumdadır ve yanıt veremez. Sonuçta kan sağlam yataklara yönelir ve hastalıklı bölgenin perfüzyonu azalır. Bu olay "**çalma**" (**steal**) **fenomeni** olarak bilinir.

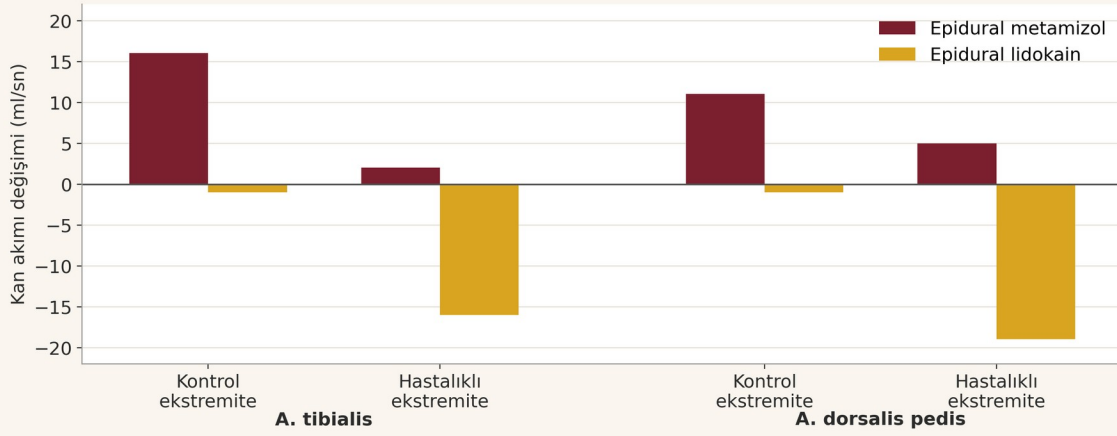
Oral, Tulunay, Ergün ve Tulunay [206], Buerger hastalığı olan bir hastada (tek olgu) epidural metamizol ile epidural lidokainin a. tibialis ve a. dorsalis pedis kan akımına etkisini karşılaştırmıştır. Hasta kendi kontrolü olarak incelenmiş, yani iki ilacın etkisi aynı hastada değerlendirilmiştir; kan akımı Doppler ile ölçülmüştür (Şekil 21). Bulgular birbirine tam olarak zıttır:

Arter ve ekstremité	Epidural metamizol	Epidural lidokain
A. tibialis, kontrol ekstremité	yaklaşık +16 ml/sn	yaklaşık -1 ml/sn
A. tibialis, hastalıklı ekstremité	yaklaşık +2 ml/sn	yaklaşık -16 ml/sn
A. dorsalis pedis, kontrol ekstremité	yaklaşık +11 ml/sn	yaklaşık -1 ml/sn
A. dorsalis pedis, hastalıklı ekstremité	yaklaşık +5 ml/sn	yaklaşık -19 ml/sn

Tablo 18. Buerger hastalığı olan bir hastada (tek olgu, hasta kendi kontrolü) epidural metamizol ve lidokainin periferik arter kan akımına etkisi [206]. Değerler grafikten okunmuş yaklaşık akım değişimleridir (ml/sn).

Epidural metamizol ve lidokainin kan akımına etkisi

Buerger hastalığı olan bir hastada (tek olgu) periferik arter kan akımındaki değişim.
M. Oral, M. Tulunay, H. Ergün, F.C. Tulunay, 1998



Kaynak: F.C. Tulunay arşivi (yayımlanmamış olgu gözlemi). Değerler özgün grafikten aktarılmıştır.

Şekil 21. Oral, Tulunay, Ergün ve Tulunay [206]: Buerger hastalığı olan bir hastada (tek olgu) epidural metamizol (bordo) ve lidokainin (sarı) a. tibialis ve a. dorsalis pedis kan akımına etkisi (ml/sn değişim). Metamizol kontrol ve hastalıklı ekstremitede kan akımını artırırken, lidokain hastalıklı ekstremitede yaklaşık 15-19 ml/sn azalmaya yol açmıştır.

Lidokain hastalıklı ekstremitede kan akımını her iki arterde de belirgin biçimde azaltmıştır; bu, çalma fenomeninin klinik ölçümle gösterilmiş bir örneğidir. **Metamizol** ise kan akımını hem kontrol hem hastalıklı ekstremitede artırmış; hastalıklı ekstremitede azalma görülmemiştir. Yani metamizol, lokal anesteziplerde görülen çalma etkisini göstermemektedir.

Bu farkın farmakolojik açıklaması deneysel çalışmalarımızda yatmaktadır. Lokal anestezipler damar tonusunu dolaylı olarak, sempatik liflerin blokajıyla etkiler; bu nedenle etki yalnızca sempatik yanıt verebilen sağlam damarlarda ortaya çıkar. Metamizol ise damar düz kasını doğrudan gevşetir: Tavşan aortasında gevşeme endotelden bağımsızdır, potasyum kanalı ve guanilat siklaz blokerlerinden etkilenmez ve etkin yıkım ürünü 4-MAA tarafından oluşturulur [57]; insan umbilikal arterinde 5-HT kasılmasını, tavşan baziller ve orta serebral arterinde vazospazmı çözer [173]; deri flebinde iskemik nekrozu azaltır [178]. Doğrudan düz kas etkisi, hastalıklı damar segmentlerinde de bir miktar genişleme sağlayabilir ve kanın sağlam yataklara yönelmesini engeller.

Dünyada ilk gösterim

Epidural metamizolün periferik arter hastalığında (Buerger hastalığı) kan akımını artırdığı ve epidural lidokainde görülen "çalma" etkisini göstermediği, tek olguda da olsa **dünyada ilk kez ekibimiz tarafından gözlemlenmiştir** [206]. Bu monograf için yapılan literatür taramasında epidural metamizolün periferik arter hastalığında kan akımına etkisini inceleyen daha önce yayımlanmış bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Klinik önemi: Kritik ekstremite iskemisinde ağrı tedavisi için epidural lokal anestezi uygulaması, hastalıklı bölgenin perfüzyonunu azaltarak iskemiye

ağırlaştırabilir. Bu olguda metamizol ise analjezi sağlarken perfüzyonu korumuş, hatta artırmıştır. Tek olguya dayanan bu gözlemin hasta serilerinde ve kontrollü çalışmalarda doğrulanması gerekir.

16.4 Sınırlılıklar ve gelecek araştırma

Epidural metamizole ilişkin bulgular yayımlanmamış gözlem düzeyindedir. Buerger bulgusu tek bir hastada elde edilmiştir; bu nedenle bir olgu gözlemi niteliğindedir ve genellenemez. Hastalığın seyrek olması bu sınırlılığın başlıca nedenidir, ancak gözlemin önemini azaltmaz: Lokal anesteziyelerin hastalıklı ekstremitelerde kan akımını azaltması (çalma) ile metamizolün akımı artırması aynı klinik durumda birbirine zıt iki yanıt ve bu karışıklık metamizolün doğrudan damar düz kası gevşetici etkisiyle (Bölüm 3.3.8 ve 15.6) farmakolojik olarak tutarlıdır. Hastanın kendi kontrolü olarak incelenmesi, iki ilaç arasındaki karışıklığın hastalar arasındaki farklılıktan kaynaklanmadığını gösterir. Her iki bulgu da öncül gözlem olarak değerlendirilmelidir. Epidural yol metamizol için ruhsatlı bir uygulama yolu değildir; nöraksiyal güvenlik (nörotoksisite, yardımcı maddeler) kontrollü çalışmalarla değerlendirilmelidir. Buna karşın bu olgu gözlemi, hem ağrı hem iskemi içeren klinik tablolar (kritik ekstremit iskemisi, Buerger hastalığı, vazospastik durumlar) metamizolün özgün bir yeri olabileceğini göstermektedir ve önce olgu serileri, ardından randomize kontrollü çalışmalarla sınanmayı hak etmektedir.

Periferik arter hastalığında bağımsız literatür. Periferik tıkaçıcı ya da vazospastik hastalıkta bağımsız literatür metamizolü ağrı kesici olarak ele almaktadır; perfüzyon endikasyonu yoktur. Almanya'da hekimlerle yapılan bir ankette kronik iskemik ağrıda metamizol ve parasetamolün yaygın kullanıldığı bildirilmiş, ancak kan akımı ölçülmemiştir [207]. İspanya'dan bir Buerger olgusunda ise parmak ağrısı metamizol ve nifedipinle geçmemiş, iloprost içeren tedaviden sonra düzelmiştir. Bu olguda metamizolün dolaşıma etkisi ölçülmemiştir [208]. Buerger hastalığında, Raynaud fenomeninde ya da periferik arter hastalığında metamizolün perfüzyona etkisini inceleyen kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.

17. Sonuç

Metamizol, yüz yıllık geçmişine karşın farmakolojik açıdan hâlâ yeterince tanınmamış bir ilaçtır. Bu monografıta toplanan kanıtlar, metamizolün yalnızca "yan etkisi tartışmalı bir ağrı kesici" olmadığını, opioid dışı analjezikler arasında benzeri olmayan bir farmakolojik profile sahip olduğunu göstermektedir. Kanıtlar beş ana sonuçta toplanabilir.

17.1 Opioid dışı analjeziklerin en güçlüsü

Metamizol, opioid dışı analjezikler arasında en güçlü etkiye sahip ilaçtır ve belirli klinik durumlarda opioidlerle eşdeğer analjezi sağlayabilen tek opioid dışı analjeziktir:

- **Kanser ağrısı:** 8 saatte bir 2 g oral metamizol, 4 saatte bir 10 mg oral morfine (günde 60 mg) eşdeğer analjezi sağlamış ve daha iyi tolere edilme eğilimi göstermiştir [28, 75].

- **Renal kolik:** 2,5 g intravenöz metamizol, 100 mg tramadol ve 20 mg butilskopolaminden daha etkili bulunmuş; kurtarma ilacı gereksinimi 5 hastaya karşılık 13 ve 11 hasta olmuştur [82].
- **Safra koliği:** 2,5 g intravenöz metamizol, 100 mg tramadol ve 20 mg butilskopolaminden anlamlı olarak daha etkili bulunmuş ve etkisi en hızlı başlayan ilaç olmuştur (ortalama 10,9 dakikaya karşılık 15,8 ve 25,6 dakika) [29].
- **Ameliyat sonrası ağrı:** 2,5 g intravenöz metamizol 50 mg petidine eşdeğerdir [2]; yoğun bakımda opioid tüketimini parasetamolden daha fazla azaltmıştır [69].
- **Migren:** 1 g oral metamizol, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada migren ataklarında etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi olarak bulunmuştur [101].

Tek doz analjezik karşılaştırmalarında (NNT) dikkat edilmesi gereken nokta, her ilacın **kendi doz aralığının neresinde** değerlendirildiğidir. Metamizolün ameliyat sonrası ağrıdaki NNT değeri 2,4 olan 500 mg'lık dozu, ilacın **en düşük etkili dozudur**; oral tek doz 1 g'a, parenteral tek doz 2,5 g'a kadar çıkabilir [209]. Buna karşılık ibuprofenin reçetesiz kullanımda önerilen standart dozu 200 mg'dır ve bu dozun NNT değeri 2,7'dir (%95 GA 2,5–3,0); 400 mg ibuprofen, yani standart dozun iki katı, ancak 2,5'lik NNT ile metamizolün en düşük dozunun düzeyine ulaşmaktadır [68]. Etorikoksibin 1,8'lik NNT değeri ise ilacın **en yüksek dozu olan 120 mg'a** aittir; bu doz yalnızca akut gut artritinde ve en fazla 8 gün için ruhsatludur, ameliyat sonrası diş ağrısı için önerilen doz 90 mg'dır [210].

İlaç ve doz	Doz aralığındaki yeri	NNT (%95 GA)
Metamizol 500 mg (oral)	En düşük etkili doz (oral tek doz 1 g'a, parenteral 2,5 g'a kadar)	2,4 (1,8–3,1)
İbuprofen 200 mg (oral)	Reçetesiz standart doz	2,7 (2,5–3,0)
İbuprofen 400 mg (oral)	Standart dozun iki katı	2,5 (2,4–2,6)
Etorikoksib 120 mg (oral)	En yüksek doz; yalnızca akut gut, en fazla 8 gün	1,8 (1,7–2,0)

Tablo 19. Ameliyat sonrası akut ağrıda tek doz analjeziklerin NNT değerleri ve dozların kendi doz aralıklarındaki yeri [67, 68, 211]. NNT: en az %50 ağrı azalması için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı; değer küçüldükçe etki artar.

Doz aralığındaki konum dikkate alındığında tablo değişmektedir: **Metamizolün en düşük etkili dozu, ibuprofenin standart dozundan sayısal olarak daha iyi bir NNT değerine sahiptir ve iki katı dozuyla aynı düzeydedir.** (Güven aralıkları örtüştüğü için bu fark istatistiksel bir üstünlük olarak değil, doz aralığındaki konuma göre değerlendirilmelidir.) Metamizolün doz aralığının üst bölümündeki (1–2,5 g) dozlar için tek doz NNT verisi bulunmamaktadır; bu dozlardaki üstünlüğü ise yukarıda özetlenen kanser ağrısı, renal kolik ve ameliyat sonrası ağrı çalışmalarında, morfin, tramadol ve petidin gibi opioidlerle yapılan doğrudan karşılaştırmalarda ortaya çıkmaktadır. Özellikle kanser ağrısında günde 60 mg oral morfine eşdeğerliğin randomize, çift kör bir çalışmayla gösterilmiş olması, metamizolü opioid dışı analjezikler arasında ayrı bir yere koymaktadır.

17.2 Antipiretik etkisi diğerlerinden güçlüdür

- 628 çocuğu kapsayan çok uluslu randomize çalışmada ateşin normale dönme oranı metamizolde %82, ibuprofende %78, asetaminofende %68 bulunmuş (p=0,004); **4-6. saatlerde ortalama vücut sıcaklığı metamizol grubunda**

diğer iki gruptan anlamlı olarak daha düşük kalmıştır [78]. Metamizolün antipiretik etkisi daha uzun sürmektedir.

- Yoğun bakım hastalarında 180 dakika sonunda sıcaklıkta en az 1 °C düşüş metamizolle hastaların %72'sinde, parasetamolle %40'ında sağlanmıştır (p<0,001) [212].
- Ateşli çocuklarda oral metamizol ile ibuprofeni karşılaştıran üç randomize çalışmanın meta-analizinde (547 çocuk) iki ilaç arasında sıcaklık düşüşü açısından fark bulunmamıştır [79].

Bu kanıtlar birlikte, metamizolün antipiretik etkisinin parasetamolden açıkça güçlü, ibuprofenle en az eşit ve daha uzun süreli olduğunu göstermektedir. Etkisi 4-MAA'nın hem PGE2'ye bağımlı hem PGE2'den bağımsız ateşi baskılayabilmesine dayanır [65, 66]; bu özellik parasetamol ve NSAİİ'lerde bulunmamaktadır. Hemodinamisi bozuk kritik hastalarda ise kan basıncı düşüşü dikkate alınmalıdır [212, 213].

17.3 Düz kas gevşetici etkisi benzersizdir

Metamizol, analjezik ve antipiretik etkiyi düz kas gevşetici etkiyle birleştiren tek opioid dışı analjeziktir. NSAİİ'lerin ve parasetamolün spazmolitik etkisi yoktur; opioidler ise safra yollarında Oddi sfinkterini kasabilir. Ekibimizin çalışmaları bu etkinin kapsamını ve mekanizmasını ortaya koymuştur: trakea düz kasında reseptör aracılı inozitol fosfat oluşumunun ve hücre içi Ca^{2+} salınımının baskılanması [56]; orta obstrüksiyonlu astımlı hastalarda küçük hava yolu işlevinde düzelme [182]; tavşan aortasında endotelden bağımsız gevşeme [57]; insan umbilikal arterinde ve serebral vazospazm modelinde damar gevşetici etki [173]; deri flebinde iskemik nekrozun azalması [178]. Bu etki metamizolü renal ve safra koliğinde, vazospastik durumlarda ve perfüzyonu tehlikede olan dokularda eşsiz kılmaktadır.

17.4 Epidural olarak etkilidir ve lokal anesteziklerden farklı olarak kan çalmaz

Epidural metamizol terminal dönem kanser ağrısında etkili bulunmuştur. Buerger hastalığı olan bir hastada ise epidural lidokain hastalıklı ekstremitelerde kan akımını azaltırken ("çalma" fenomeni), epidural metamizol kan akımını kontrol ve hastalıklı ekstremitelerde artırmıştır. Bu bulgu tek olguda elde edilmiş olsa da dünyada ilk kez ekibimiz tarafından gözlemlenmiştir [206] ve metamizolün doğrudan damar düz kası gevşetici etkisinin klinik karşılığıdır (Bölüm 16).

17.5 Agranülositoz riski abartılmıştır

Metamizolün agranülositoz hikâyesi, farmakoepidemiolojinin kendi tarihinin bir özetidir. 1936'da tek bir duyarlı hastada yapılan provokasyon testi, 1964'te paydasız bir kayıt verisi, 1970'lerde tanımı belirsiz spontan bildirimler ve aminopirin ile karıştırılan olgu serileri, yarım yüzyıl boyunca birçok ülkede düzenleyici kararları belirlemiştir; ABD'nin 1977 kararı bile bir risk büyüklüğü belirtmemektedir. Bu verilerin hiçbirisi bugünkü ölçütlerle bir insidans tahmini için yeterli değildir. Nüfus tabanlı çalışmalar ise mutlak riskin yılda milyon kişide 1 olgunun altında olduğunu, bölgeden bölgeye 30 kata varan farklılık gösterdiğini ve mortalitenin doğru önlemlerle belirgin biçimde azaltılabildiğini göstermektedir. Kuzey Avrupa'daki yüksek tahminler henüz tam

açıklanamamıştır ve göz ardı edilmemelidir. Risk gerçektir, ancak nadirdir ve yönetilebilir.

Ciddi yan etkilere bağlı fazla ölüm karşılaştırması da bu tabloyu desteklemektedir: Milyon kullanıcıda metamizol 0,25, parasetamol 0,20, diklofenak 5,92 [158] (Bölüm 13). Bu karşılaştırma damar ve böbrek zararlarını kapsamadığı için NSAİİ'lerin aleyhine olan farkı büyük olasılıkla küçük göstermektedir.

17.6 Son söz

Metamizol, güçlü analjezik, güçlü ve uzun süreli antipiretik, benzersiz spazmolitik ve damar gevşetici etkisiyle opioid dışı analjezikler arasında eşi olmayan bir ilaçtır. Opioid krizinin küresel bir halk sağlığı sorunu haline geldiği günümüzde, opioid gereksinimini azaltabilen ve bazı durumlarda opioidlerin yerini alabilen bir ilacın büyük ölçüde abartılmış bir risk algısı nedeniyle dünyanın önemli bir bölümünde kullanılamaması, akılcı ilaç politikası açısından ciddi bir kayıptır. Maalesef baz yanlış bilgi ve yanlış metodoloji ile yapılan çalışmalarda agranülositoz hikayesi ile bu ilaç bazı ülkelerde yasaklanmış, bazı ülkelerde de halk ve sağlık mensupları korkutulmuştur. Her ilaçta olduğu gibi metamizolün de çok ciddi yan etkileri vardır ama buy an etkiler benzeri ilaçlardan daha fazla değildir. Eski bir ilaç olması ve pantinin bulunmaması sebebi ile bu ilaç ilaç firmalarının ilgisini çekmemekte ama yine de dünyada milyonlarca kişi kullanmakta. Doğru politika yasak değil; **doğru endikasyon, doğru doz, doğru uygulama yolu ve hızı, doktor, eczacı ve hasta eğitimi ile ilacı kullanılmasının sağlanmasıdır**. Türkiye için en acil ihtiyaç, kendi nüfus tabanlı ve farmakogenetik araştırmaları yaparak yan etkileri tesbit etmek, kamuoyunu ve sağlık mensuplarını aydınlatmaktır

Kaynaklar

1. Brune K, ed. 100 Years of Pyrazolone Drugs: An Update. Basel: Birkhäuser; 1986. (Agents and Actions Supplements, Cilt 19.)
2. Brogden RN. Pyrazolone derivatives. *Drugs*. 1986;32(Suppl 4):60-70.
3. Nikolova I, Tencheva J, Voinikov J, Petkova V, Benbasat N, Danchev N. Metamizole: a review profile of a well-known "forgotten" drug. Part I: pharmaceutical and nonclinical profile. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2012;26(6):3329-3337. Part II: clinical profile. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2013;27(2):3605-3619.
4. Jasiecka A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci*. 2014;17:207-214.
5. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, ve ark. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122918.
6. Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41:459-477.
7. Lutz M. Metamizole (dipyrone) and the liver: a review of the literature. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(11):1433-1442.
8. Brinkman DJ, Hendriksen LC, Rigter IM, Hollmann MW. Pharmacology and relevant drug interactions of metamizole. *Br J Clin Pharmacol*. 2025;91:2095-2102.
9. Cascorbi I, Baron R. Metamizole: indications and risks. *Dtsch Arztebl Int*. 2026;123:27-34.
10. Stromer W, Palladini M. Metamizole: a comprehensive approach to its benefit-risk profile. *Evid Self Med*. 2022;2:220153. doi:10.52778/efsm.22.0153. (Sanofi Aventis Deutschland destekli.)
11. European Medicines Agency. Metamizole: Article 31 referral – assessment report and annexes (EMA/CHMP, 13 December 2018); press release: EMA recommends aligning doses of metamizole medicines and their use during pregnancy and breastfeeding, 14 December 2018.
12. European Medicines Agency. Metamizole-containing medicinal products: Article 107i referral, assessment report. 2024.
13. Jeyaraman N, Migliorini F, Murugan S, Ramasubramanian S, Balaji S, Maffulli N, Jeyaraman M. Metamizole in the management of musculoskeletal disorders: current concept review. *J Clin Med*. 2024;13(16):4794. doi:10.3390/jcm13164794.
14. Levy M, Zylber-Katz E, Rosenkranz B. Clinical pharmacokinetics of dipyrone and its metabolites. *Clin Pharmacokinet*. 1995;28(3):216-234.
15. Fendrich Z. Metamizol – nové účinné analgetikum s dlouhou historií. Přehled farmakologie a praktického využití. *Cas Lek Cesk*. 2000;139(14). PMID: 11048407.
16. Bachmann F, Duthaler U, Meyer zu Schwabedissen HE, Puchkov M, Huwyler J, Haschke M, Krähenbühl S. Metamizole is a moderate cytochrome P450 inducer via the constitutive androstane receptor and a weak inhibitor of CYP1A2. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(6):1505-1516. doi:10.1002/cpt.2141.
17. Sigaroudi A, Jetter A, Mueller TF, Kullak-Ublick GA, ve ark. Severe reduction in tacrolimus concentrations with concomitant metamizole (dipyrone) therapy in transplant patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(6). doi:10.1007/s00228-019-02635-y.
18. Saussele T, Burk O, Blievernicht JK, ve ark. Selective induction of human hepatic cytochromes P450 2B6 and 3A4 by metamizole. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82(3):265-274. doi:10.1038/sj.clpt.6100138.
19. Gaebler AJ, Schoretsanitis G, Ben Omar N, Haen E, Endres K, Hiemke C, Paulzen M. Metamizole but not ibuprofen reduces the plasma concentration of sertraline: implications for the concurrent treatment of pain and depression/anxiety disorders. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(3):1111-1119. doi:10.1111/bcp.14471.

20. Watermeyer F, Gaebler AJ, Neuner I, Haen E, Hiemke C, Schoretsanitis G, Paulzen M. Discovering interactions in polypharmacy: impact of metamizole on the metabolism of quetiapine. *Br J Clin Pharmacol*. 2024;90(11):2793–2801. doi:10.1111/bcp.16168.
21. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (Hollanda). Metamizol: Public Assessment Report, scientific discussion (h114598).
22. Prado J, Daza R, Chumbes O, Loayza I, Huicho L. Antipyretic efficacy and tolerability of oral ibuprofen, oral dipyrrone and intramuscular dipyrrone in children: a randomized controlled trial. *São Paulo Med J*. 2006;124(3):135–140.
23. Muriel-Villoria C, Zungri-Telo E, Díaz-Curiel M, ve ark. Comparison of the onset and duration of the analgesic effect of dipyrrone, 1 or 2 g, by the intramuscular or intravenous route, in acute renal colic. *Eur J Clin Pharmacol*. 1995;48(2):103–107.
24. Nolotil (metamizol) Kısa Ürün Bilgisi, İspanya (ANSM erişimli İngilizce sürüm, 2025).
25. Trautmann A, Brockow K, Stoevesandt J. Metamizole-induced reactions as a paradigm of drug hypersensitivity: non-allergic reactions, anaphylaxis, and delayed-type allergy. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(9):1103–1106.
26. Hoigné R, Zoppi M, ve ark. Fall in systolic blood pressure due to metamizol (dipyrrone, noramidopyrine, novaminsulfone): results from the Comprehensive Hospital Drug Monitoring Berne (CHDMB). *Agents Actions Suppl*. 1986. PMID: 3463177.
27. Planas ME, Gay-Escoda C, Bagán JV, ve ark. Oral metamizol (1 g and 2 g) versus ibuprofen and placebo in the treatment of lower third molar surgery pain: randomised double-blind multi-centre study. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;53:405–409. doi:10.1007/s002280050400.
28. Rodríguez M, Barutell C, Rull M, ve ark. Efficacy and tolerance of oral dipyrrone versus oral morphine for cancer pain. *Eur J Cancer*. 1994;30A(5):584–587.
29. Schmieder G, Stankov G, Zerle G, Schinzel S, Brune K. Observer-blind study with metamizole versus tramadol and butylscopolamine in acute biliary colic pain. *Arzneimittelforschung*. 1993;43(11):1216–1221.
30. Edwards JE, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ. Single dose dipyrrone for acute renal colic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD003867.
31. Stamer U, Höthker F, Lehnen K, Stüber F. Postoperative Analgesie mit Tramadol und Metamizol. Kontinuierliche Infusion versus patientenkontrollierte Analgesie. *Anaesthesist*. 2003;52:33–41.
32. Novalgin ampuller, Fachinformation (Avusturya), Kasım 2024.
33. Bachmann F, ve ark. Cytochrome P450 1A2 is the most important enzyme for hepatic metabolism of the metamizole metabolite 4-methylaminoantipyrine. *Br J Clin Pharmacol*. 2022. doi:10.1111/bcp.15108.
34. Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, ve ark. Inhibition of cyclooxygenases by dipyrrone. *Br J Pharmacol*. 2007;151(4):494–503.
35. Hinz B, Cheremina O, Bachmakov J, ve ark. Dipyrrone elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *FASEB J*. 2007;21(10):2343–2351.
36. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, ve ark. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(21):13926–13931.
37. Kis B, Snipes JA, Busija DW. Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315(1):1–7.
38. COX-3: uncertainties and controversies. *Curr Anaesth Crit Care*. 2008.
39. Carlsson KH, Helmreich J, Jurna I. Activation of inhibition from the periaqueductal grey matter mediates central analgesic effect of metamizol (dipyrrone). *Pain*. 1986;27(3):373–390.
40. Vazquez E, ve ark. A nonopioid analgesic acts upon the PAG-RVM axis to reverse inflammatory hyperalgesia. *Eur J Neurosci*. 2007. doi:10.1111/j.1460-9568.2007.05280.x.

41. Vasquez E, Vanegas H. The antinociceptive effect of PAG-microinjected dipyrone in rats is mediated by endogenous opioids of the rostral ventromedial medulla. *Brain Res.* 2000;854:249-252.
42. Tortorici V, Vásquez E, Vanegas H. Naloxone partial reversal of the antinociception produced by dipyrone microinjected into the periaqueductal gray of rats: possible involvement of medullary off- and on-cells. *Brain Res.* 1996;725(1):106-110.
43. Tortorici V, Vanegas H. Putative role of medullary off- and on-cells in the antinociception produced by dipyrone (metamizol) administered systemically or microinjected into PAG. *Pain.* 1994;57(2):197-205.
44. Vlaskovska M, ve ark. *Farmakol Toksikol.* 1989;52:25.
45. Gonçalves dos Santos G, Vieira WF, Vendramini PH, ve ark. Dipyrone is locally hydrolyzed to 4-methylaminoantipyrine and its antihyperalgesic effect depends on CB2 and kappa-opioid receptors activation. *Eur J Pharmacol.* 2020;874:173005.
46. Vazquez E, Hernandez N, Escobar W, Vanegas H. Antinociception induced by intravenous dipyrone (metamizol) upon dorsal horn neurons: involvement of endogenous opioids at the periaqueductal gray matter, the nucleus raphe magnus, and the spinal cord in rats. *Brain Res.* 2005;1048(1-2):211-217.
47. Tortorici V, Vanegas H. Opioid tolerance induced by metamizol (dipyrone) microinjections into the periaqueductal grey of rats. *Eur J Neurosci.* 2000. doi:10.1046/j.1460-9568.2000.00295.x.
48. Doğrul A, Gülmez SE, Deveci MS, Gül H, Ossipov MH, Porreca F, Tulunay FC. The local antinociceptive actions of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the mouse radiant heat tail-flick test. *Anesth Analg.* 2007;104(4):927-935. doi:10.1213/01.ane.0000258773.46897.34.
49. Rogosch T, Sinning C, Podlewski A, ve ark. Novel bioactive metabolites of dipyrone (metamizol). *Bioorg Med Chem.* 2012;20:101-107.
50. Escobar W, Ramirez K, Avila C, Limongi R, Vanegas H, Vazquez E. Metamizol, a non-opioid analgesic, acts via endocannabinoids in the PAG-RVM axis during inflammation in rats. *Eur J Pain.* 2012;16:676-689.
51. dos Santos GG, Dias EV, Teixeira JM, ve ark. The analgesic effect of dipyrone in peripheral tissue involves two different mechanisms: neuronal KATP channel opening and CB1 receptor activation. *Eur J Pharmacol.* 2014;741:124-131.
52. Gonçalves dos Santos G, ve ark. CB1 receptor-dependent desensitisation of TRPV1 channels contributes to the analgesic effect of dipyrone in sensitised primary sensory neurons. *Br J Pharmacol.* 2020.
53. Duarte IDG, dos Santos IR, Lorenzetti BB, Ferreira SH. Analgesia by direct antagonism of nociceptor sensitization involves the arginine-nitric oxide-cGMP pathway. *Eur J Pharmacol.* 1992;217:225-227.
54. Sachs D, Cunha FQ, Ferreira SH. Peripheral analgesic blockade of hypernociception: activation of the arginine/NO/cGMP/PKG/KATP pathway. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:3680-3685.
55. Beirith A, ve ark. Spinal and supraspinal antinociceptive action of dipyrone in formalin, capsaicin and glutamate tests: study of the mechanism of action. *Eur J Pharmacol.* 1998. PMID: 9592021.
56. Gülmez SE, Gürdal H, Tulunay FC. Airway smooth muscle relaxations induced by dipyrone. *Pharmacology.* 2006;78:202-208. doi:10.1159/000096688.
57. Ergün H, Ayhan İH, Tulunay FC. Pharmacological characterization of metamizol-induced relaxation in phenylephrine-precontracted rabbit thoracic aorta smooth muscle. *Gen Pharmacol.* 1999;33(3):237-241. doi:10.1016/s0306-3623(99)00013-0.
58. Nassini R, Fusi C, Materazzi S, ve ark. The TRPA1 channel mediates the analgesic action of dipyrone and pyrazolone derivatives. *Br J Pharmacol.* 2015;172(13):3397-3411.
59. Schenk ve ark. Active metabolites of dipyrone induce a redox-dependent activation of the ion channels TRPA1 and TRPV1. *Pain Rep.* 2019;4:e720.

60. Dizner-Gołąb A, Kosson D, Lisowska B. Metamizole (dipyrone) for multimodal analgesia in postoperative pain in adults. *Palliat Med Pract.* 2025;19(3):216–238. doi:10.5603/pmp.101971.
61. Vinagre AM, Collares EF. Effect of selective β -adrenoceptor blockade and surgical resection of the celiac-superior mesenteric ganglion complex on delayed liquid gastric emptying induced by dipyrone, 4-aminoantipyrine and antipyrine in rats. *Braz J Med Biol Res.* 2016;49:e5011.
62. Collares EF, Troncon LEA. Effects of dipyrone on the digestive tract. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52:e8103.
63. Brandstätter G, Schinzel S, Wurzer H. Influence of spasmolytic analgesics on motility of sphincter of Oddi. *Dig Dis Sci.* 1996;41:1814–1818.
64. Herbert MK, Weis R, Holzer P, Roewer N. Peristalsis in the guinea pig small intestine in vitro is impaired by acetaminophen but not aspirin and dipyrone. *Anesth Analg.* 2005;100:120–127.
65. Malvar DDC, Soares DM, Fabrício ASC, ve ark. The antipyretic effect of dipyrone is unrelated to inhibition of PGE2 synthesis in the hypothalamus. *Br J Pharmacol.* 2011;162:1401–1409.
66. Malvar DDC, Aguiar FA, Vaz ALL, ve ark. Dipyrone metabolite 4-MAA induces hypothermia and inhibits PGE2-dependent and -independent fever while 4-AA only blocks PGE2-dependent fever. *Br J Pharmacol.* 2014;171:3666–3679.
67. Hearn L, Derry S, Moore RA. Single dose dipyrone (metamizole) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(4):CD011421.
68. Derry CJ, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD001548.
69. Luz M, Lopes SAVA, Barreto BB, ve ark. Effectiveness of dipyrone (metamizole) in postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Trends Anaesth Crit Care.* 2025;61:101540.
70. Saray A, Büyükkocak U, Cinel I, ve ark. Diclofenac and metamizol in postoperative analgesia in plastic surgery. *Acta Chir Plast.* 2001;43:71–76.
71. Kampe S, Warm M, Landwehr S, ve ark. Clinical equivalence of IV paracetamol compared to IV dipyrone for postoperative analgesia after surgery for breast cancer. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:1949–1954. doi:10.1185/030079906X132659.
72. Stessel B, Boon M, Pelckmans C, ve ark. Metamizole vs. ibuprofen at home after day case surgery: a double-blind randomised controlled noninferiority trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2019. doi:10.1097/EJA.0000000000000972.
73. Stessel B, Lambrechts M, Evers S, ve ark. Additive or synergistic analgesic effect of metamizole on standard pain treatment at home after arthroscopic shoulder surgery: a randomised controlled superiority trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2023;40:171–178. doi:10.1097/EJA.0000000000001792.
74. Tulunay EO, Tulunay FC, Gülmez SE, Ergün H, Demireller A. The analgesic efficacy of dipyrone during removal of nasal packings after septal surgery. *J Headache Pain.* 2004;5:243–246. doi:10.1007/s10194-004-0133-2.
75. Gaertner J, Stamer UM, Remi C, ve ark. Metamizole/dipyrone for the relief of cancer pain: a systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliat Med.* 2017;31:26–34. doi:10.1177/0269216316655746.
76. Duarte Souza JF, Lajolo PP, Pinczowski H, Del Giglio A. Adjunct dipyrone in association with oral morphine for cancer-related pain: the sooner the better. *Support Care Cancer.* 2007;15:1319–1323. doi:10.1007/s00520-007-0327-7.
77. Babej-Dölle R, Freytag S, Eckmeyer J, ve ark. Parenteral dipyrone versus diclofenac and placebo in patients with acute lumbago or sciatic pain: randomized observer-blind multicenter study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1994;32:204–209.

78. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, ve ark. Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr*. 2001;40(6):313-324.
79. Alnajar M, Saker Z, Haji F, ve ark. Antipyretic effect of oral dipyron (metamizole) compared to oral ibuprofen in febrile children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2024;24:634.
80. Motov S, ve ark. Comparison of intravenous ketorolac at three single-dose regimens for treating acute pain in the emergency department: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2017;70(2):177-184.
81. Motov S, ve ark. Comparison of oral ibuprofen at three single-dose regimens for treating acute pain in the emergency department: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2019;74(4):530-537.
82. Stankov G, Schmieder G, Zerle G, Schinzel S, Brune K. Double-blind study with dipyron versus tramadol and butylscopolamine in acute renal colic pain. *World J Urol*. 1994;12(3):155-161.
83. Arnau JM, ve ark. (Collaborative Group of the Spanish Society of Clinical Pharmacology). Comparative study of the efficacy of dipyron, diclofenac sodium and pethidine in acute renal colic. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;40:543-546.
84. Novalgin 2,5 g/5 ml IM/IV ampul, Kısa Ürün Bilgisi. Sanofi-aventis İlaçları Ltd. Şti., Türkiye (TİTCK).
85. Ürün bilgileri: Diclac 75 mg/3 ml ampul (HPRA, İrlanda); Naproxen 500 mg tablet, Brufen 400 mg tablet, Toradol 30 mg/ml ampul (EMC, Birleşik Krallık); Keral 50 mg/2 ml ampul.
86. Baralgin-M tablet ve ampul, Türkiye ürün bilgisi (prospektüs). <https://www.ilacprospektusu.com/ilac/143/baralgin-m-20-tablet>
87. Miralles R, Camí J, Gutiérrez J, ve ark. Diclofenac versus dipyron in acute renal colic: a double-blind controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol*. 1987;33:527-528. doi:10.1007/BF00544249.
88. Afshar K, Jafari S, Marks AJ, Eftekhari A, MacNeily AE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and non-opioids for acute renal colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (6):CD006027. doi:10.1002/14651858.CD006027.pub2.
89. Muriel C, ve ark. 1993 (Afshar ve ark. 2015'te aktarılmıştır).
90. Derici MK, Ergün H. Short-term use of metamizole sodium versus diclofenac sodium in acute renal colic pain in Turkish patients; a double-blind, observational study. *Turk Hij Den Biyol Derg*. 2019;76(1):15-22. doi:10.5505/TurkHijyen.2018.32848.
91. European Association of Urology. EAU Guidelines on Urolithiasis, 2026. Bölüm 3.4.1, Renal kolik. uroweb.org/guidelines/urolithiasis.
92. Gu HY, Luo J, Wu JY, Yao QS, Niu YM, Zhang C. Increasing nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reducing opioids or paracetamol in the management of acute renal colic: based on three-stage study design of network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2019;10:96. doi:10.3389/fphar.2019.00096.
93. Laird JM, Cervero F. Effects of metamizol on nociceptive responses to stimulation of the ureter and on ureter motility in anaesthetised rats. *Inflamm Res*. 1996;45:150-154.
94. Khater S, Angelo-Khattar M, Thulesius O. The effect of indomethacin and metamizole on ureteral motility and urine flow in sheep. *Urol Res*. 1990;18:435-438.
95. [Medikamentöse Therapie der akuten Nierenkolik: es gibt mehr als Schwemmen und Buscopan.] *Praxis (Bern)*. 2011. doi:10.1024/1661-8157/a000450. PMID: 21365560.
96. Relief by naloxone of morphine-induced spasm of the sphincter of Oddi in a post-cholecystectomy patient. *J Emerg Med*. 2001. PMID: 11489400.
97. Thompson DR. Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi: a review of the data and therapeutic implications in treating pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1266-1272. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03536.x.

98. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous dipyron for the acute treatment of episodic tension-type headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Braz J Med Biol Res.* 2002;35(10):1139-1145.
99. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous metamizol (dipyron) in acute migraine treatment and in episodic tension-type headache: a placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2001;21:90-95.
100. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous dipyron in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Headache.* 2002;42:862-871. doi:10.1046/j.1526-4610.2002.02204.x.
101. Tulunay FC, Ergün H, Gülmez SE, Özbenli T, Özmenoğlu M, Boz C, Erdemoğlu AK, Varlıkbaş A, Göksan B, İnan L. The efficacy and safety of dipyron (Novalgin) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, cross-over, randomized, placebo-controlled, multi-center study. *Funct Neurol.* 2004;19(3):197-202.
102. Diener HC, Förderreuther S, Kropp P, ve ark. Treatment of migraine attacks and preventive treatment of migraine. S1 guideline, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) ve Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), 2022.
103. Comitê Ad Hoc da Sociedade Brasileira de Cefaléia. Recomendações para o tratamento da crise migranosa: consenso da Sociedade Brasileira de Cefaléia. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000;58(2-A):371-389.
104. Martínez-Martín P, Raffaelli E Jr, Titus F, ve ark. Efficacy and safety of metamizol vs. acetylsalicylic acid in patients with moderate episodic tension-type headache: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, multicentre study. *Cephalalgia.* 2001;21(5):604-610.
105. May A, Evers S, Goadsby PJ, ve ark. European Academy of Neurology guidelines on the treatment of cluster headache. *Eur J Neurol.* 2023;30(10):2955-2979.
106. Ramacciotti AS, Soares BG, Atallah AN. Dipyron for acute primary headaches. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD004842 (2014'te geri çekildi).
107. Peres MFP, Scala WAR, Salazar R. Comparison between metamizole and triptans for migraine treatment: a systematic review and network meta-analysis. *Headache Med.* 2021;12:182-230. doi:10.48208/HeadacheMed.2021.32.
108. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3). *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211.
109. Fidelis GF, Dagli-Hernandez C, Martinelli RP, ve ark. Pharmacogenetics of metamizole-induced agranulocytosis: a systematic review and drug regulation implications. *Front Pharmacol.* 2025;16:1624044.
110. Klose S, Pflock R, König IR, Linder R, Schwaninger M. Metamizole and the risk of drug-induced agranulocytosis and neutropenia in statutory health insurance data. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2020;393(4):681-690.
111. Laass MW, ve ark. Metamizole-induced agranulocytosis (MIA): a mini review. *Mol Cell Pediatr.* 2023;10:6.
112. Shah RR. Metamizole (dipyron)-induced agranulocytosis: does the risk vary according to ethnicity? *J Clin Pharm Ther.* 2019. doi:10.1111/jcpt.12768.
113. Vlahov V, Bacracheva N, Tontcheva D, ve ark. Genetic factors and risk of agranulocytosis from metamizol. *Pharmacogenetics.* 1996;6(1):67-72.
114. Cismaru AL ve ark. High-throughput sequencing to investigate associations between HLA genes and metamizole-induced agranulocytosis. *Front Genet.* 2020;11:951.
115. Cismaru AL, ve ark. Genome-wide association study of metamizole-induced agranulocytosis in European populations. *Genes (Basel).* 2020. PMID: 33138277.
116. Radulovic I, ve ark. 2021. Almanya, 3 olguluk farmakogenetik olgu serisi (Fidelis ve ark. 2025'te aktarılmıştır).

117. Stammschulte T, Ludwig WD, Mühlbauer B, Bronder E, Gundert-Remy U. Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis: an analysis of German spontaneous reports 1990–2012. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(9):1129–1138.
118. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58:265–274.
119. Hoffmann F, ve ark. Agranulocytosis attributed to metamizole: an analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985–2017. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020. doi:10.1111/bcpt.13310.
120. Wildner ve ark. Metamizole-induced agranulocytosis: utilisation trends, pharmacovigilance signals and regulatory risk-minimisation in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2026.
121. Zinzi A, Gaio M, Ruggiero D, ve ark. A systematic review and pharmacovigilance analysis of the risk of agranulocytosis associated with metamizole use. *Sci Rep.* 2025;15:42796.
122. Andrès E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2008;15(1):15–21.
123. Bröchner-Mortensen K. Amidopyrin and agranulocytosis. *Acta Med Scand.* 1935;86(2–4):396–406.
124. Benjamin JE, Biederman JB. Agranulocytic leukopenia induced by a drug related to aminopyrine. *JAMA.* 1936;107(7):493–494.
125. Klumpp TG. Agranulocytosis associated with the administration of Novaldin, a derivative of aminopyrine. *JAMA.* 1937.
126. Discombe G. Agranulocytosis caused by amidopyrine; an avoidable cause of death. *BMJ.* 1952;1(4771):1270–1273.
127. Huguley CM Jr. Agranulocytosis induced by dipyrone, a hazardous antipyretic and analgesic. *JAMA.* 1964;189:938–941.
128. Pretty HM, Gosselin G, Colpron G, Long LA. Agranulocytosis: a report of 30 cases. *Can Med Assoc J.* 1965;93(20):1058–1064.
129. Palva IP, Mustala OO. Drug-induced agranulocytosis, with special reference to aminophenazone. *Acta Med Scand.* 1970. doi:10.1111/j.0954-6820.1970.tb02916.x.
130. Böttiger LE, Westerholm B. Drug-induced blood dyscrasias in Sweden. *BMJ.* 1973;3(5875):339–343.
131. Food and Drug Administration. Drug products withdrawn or removed from the market for reasons of safety or effectiveness (Docket No. 98N-0655). Federal Register, 1 Ekim 1998. (Dipiron onaylarının geri çekilmesi: 42 FR 30893, 17 Haziran 1977.)
132. Varonos DD, Santamouris S, Karambali S. The incidence of dipyrone-induced agranulocytosis in Greece during 1975. *J Int Med Res.* 1979;7(6):564–568.
133. Schönhöfer PS. Agranulozytose: Verzerrungen. *Dtsch Arztebl.* 2011;108(48).
134. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia: a first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. *JAMA.* 1986;256(13):1749–1757.
135. Kramer MS, Lane DA, Hutchinson TA. Analgesic use, blood dyscrasias, and case-control pharmacoepidemiology: a critique of the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *J Chronic Dis.* 1987;40(12):1073–1081.
136. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, ve ark. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;60:821–829.
137. Hamerschlak N, Maluf E, Biasi Cavalcanti A, ve ark. Incidence and risk factors for agranulocytosis in Latin American countries: the Latin Study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(9):921–929.
138. Huber M, Andersohn F, Sarganas G, ve ark. Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin Case-Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:219–227.

139. Blaser LS, Tramonti A, Egger P, ve ark. Hematological safety of metamizole: retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:209–217.
140. Akyay A, Deveci U. Metamizole related granulocytopenia and agranulocytosis: an analysis of 13 children. *J Turgut Ozal Med Cent.* 2015;22(2):86–89.
141. Maciá-Martínez MÁ, Castillo-Cano B, García-Poza P, Martín-Merino E. Risk of agranulocytosis with metamizole in comparison with alternative medications based on health records in Spain. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024;80(10):1503–1514.
142. Dipyrone—change of status and labeling [başyazı]. *JAMA.* 1964;190(11):1004–1005.
143. Washington News: Aminopyrine-Dipyrone Committee. *JAMA.* 1964;190(1):A15–A16.
144. Editorial. Aminopyrine, dipyrone and agranulocytosis. *Can Med Assoc J.* 1964;91(23):1229–1230.
145. Dipyrone and agranulocytosis: what is the risk? (Bremen kaynaklı mektup; yazar adları erişilebilen sayfada görünmemektedir). *Lancet.* 2003;361(9361):968–969.
146. Tulunay FC. Metamizol (Novalgin): sahipsiz ilaç. *klinikfarmakoloji.com*, Acı İlaç dizisi.
147. Boston University Slone Epidemiology Center. International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (IAAAS). *bu.edu/slone.*
148. González-Cárdenas VH, Laverde-Gaona LA, Cabarique-Serrano SH, ve ark. Analysis of the incidence of adverse events related to the administration of dipyrone. *Rev Colomb Anestesiol.* 2018;46(2):119–125.
149. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Reply to Kramer, Lane, and Hutchinson. *J Chronic Dis.* 1987;40(12):1083–1085.
150. Shapiro S. The design of a study of the drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia: a report from the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;24(6):833–836.
151. Levy M. Pyrazolone-induced agranulocytosis: an epidemiological evaluation. In: Rainsford KD, Velo GP, eds. *Side-Effects of Anti-Inflammatory Drugs.* Dordrecht: Springer; 1987:99–104.
152. Cobos Campos R, García de Andoin Fernández S, Pérez Llanos I, ve ark. Agranulocitosis por metamizol, ¿ha llegado el momento de restringir su prescripción? *Pharm Care Esp.* 2024;26:e860.
153. Levy M. Epidemiological evaluation of rare side-effects of mild analgesics. *Br J Clin Pharmacol.* 1980;10(Suppl 2):395S–399S.
154. Türk Eczacıları Birliği. Metamizol içeren ilaçlar hakkında bilgilendirme mektubu. 25 Şubat 2025 (44.A.00/22475).
155. Silverman M, Lee PR, Lydecker M. The drugging of the Third World. *Int J Health Serv.* 1982;12(4):585–596.
156. Dangerous exports: drugs banned in the U.S. find overseas markets. *The Seattle Times*, 11 Haziran 1991.
157. Hamerschlak N, Cavalcanti AB. Neutropenia, agranulocytosis and dipyrone. *São Paulo Med J.* 2005;123(5). PMID: 16358101.
158. Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(12):1357–1365.
159. Pérez-Gutthann S, García-Rodríguez LA, Duque-Oliart A, Varas-Lorenzo C. Low-dose diclofenac, naproxen, and ibuprofen cohort study. *Pharmacotherapy.* 1999;19(7):854–859.
160. Straube S, Tramèr MR, Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:41.
161. Kei M, Uesawa Y. Comprehensive analysis of gastrointestinal injury induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs using data from FDA Adverse Event Reporting System database. *Pharmaceuticals (Basel).* 2025;18(8):1204. doi:10.3390/ph18081204.

162. Bar-Oz B, Clementi M, Di Gianantonio E, ve ark. Metamizol (dipyrone, optalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;119(2):176-179. doi:10.1016/j.ejogrb.2004.07.004.
163. Dathe K, Padberg S, Hultzs S, ve ark. Metamizole use during first trimester - a prospective observational cohort study on pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017. PMID: 28771890.
164. Dathe K, Frank J, Padberg S, Hultzs S, Beck E, Schaefer C. Fetal adverse effects following NSAID or metamizole exposure in the 2nd and 3rd trimester: an evaluation of the German Embryotox cohort. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22:666. doi:10.1186/s12884-022-04986-4.
165. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): potential risks following prolonged use after 20 weeks of pregnancy. *Drug Safety Update.* 2023;16(11).
166. U.S. Food and Drug Administration. FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid. *Drug Safety Communication,* 15 Ekim 2020.
167. Zylber-Katz E, Linder N, Granit L, ve ark. Excretion of dipyrone metabolites in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;30:359-361.
168. Rizzoni G, Furlanut M. Cyanotic crisis in a breast-fed infant from mother taking dipyrone. *Hum Toxicol.* 1984;3:505-507.
169. Couto AC, Ferreira JD, Pombo-de-Oliveira MS, ve ark. Pregnancy, maternal exposure to analgesic medicines, and leukemia in Brazilian children below 2 years of age. *Eur J Cancer Prev.* 2015;24:245-252.
170. Dinavitser N. Dipyrone: a good medication with a bad reputation. *J Med Toxicol.* 2020;16:78. doi:10.1007/s13181-019-00743-w.
171. Drugs and Lactation Database (LactMed). Dipyrone. National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda (MD); son güncelleme 2025.
172. Ergün H, Tulunay FC. Metamizolün 5-HT ile kasılan insan umbilikal arteri üzerine etkisi. *Yayımlanmamış gözlem,* 1997.
173. Ergün H, Bağdatoğlu C, Uğur HÇ, Temiz C, Attar A, Egemen N, Tulunay FC. The vasorelaxant effect of dipyrone on an experimental cerebral vasospasm model in rabbits. *Neurol Res.* 2000;22(8):815-818. doi:10.1080/01616412.2000.11740758.
174. Silav G, Ergün H, Dolgun H, Sancak T, Sargon MF, Egemen N. Dipyrone attenuates cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits. *J Neurosurg Sci.* 2017;61(4):380-387. doi:10.23736/S0390-5616.16.03068-X.
175. Ergün H, Temiz C, Bağdatoğlu C, Tulunay FC. Metamizolün serebral arterler üzerine etkisi (The effect of metamizol on cerebral arteries). *Yayımlanmamış gözlem,* 1999.
176. Solar P, Joukal M, Silar C, Jancalek R. Impact of analgesic regimen on patient outcome following subarachnoid hemorrhage: positive adjuvant effects of metamizole. *Br J Neurosurg.* 2024;38(6):1304-1311.
177. Ianosi B, Rass V, Gaasch M, ve ark. An observational study on the use of intravenous non-opioid analgesics and antipyretics in poor-grade subarachnoid hemorrhage: effects on hemodynamics and systemic and brain temperature. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2020;10(1):27-36.
178. Ergün H, Çilingir MG, Apaydın İ, Erçöçen AR, Tulunay FC. The effect of dipyrone on survival of skin flaps. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2001;35(1):19-22. doi:10.1080/02844310151032475.
179. Gülmez SE, Serel S, Uluç A, Can Z, Ergün H. Dipyrone increases the blood flow of arterial dorsal skin flaps. *Aesthetic Plast Surg.* 2008;32(5):766-770. doi:10.1007/s00266-008-9126-x.
180. Kaya B, Işılğan SE, Serel S, Ergün H. Metamizole: an effective solution for vasospasm. *J Plast Surg Hand Surg.* 2016;50(3):151-155. doi:10.3109/2000656X.2015.1137924.

181. Claussen F, ve ark. Dual versus single vessel normothermic ex vivo perfusion of rat liver grafts using metamizole for vasodilatation. *PLoS One*. 2020;15:e0235635.
182. Gülmez SE, Çelik G, Mısırlılığ Z, Tulunay FC. Dipyrrone improves small airway function in asthmatic patients with moderate obstruction. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(4):242-248.
183. Gülmez SE, Tulunay FC, Beder S, Kayacan O, Karnak D. Does dipyrrone have any effect on respiratory function in COPD patients? *Respir Med*. 2006;100(5):828-834. doi:10.1016/j.rmed.2005.09.002.
184. Ergün H, Uzbay İT, Çelik T, Kayır H, Yeşilyurt Ö, Tulunay FC. Dipyrrone inhibits ethanol withdrawal and pentylenetetrazol-induced seizures in rats. *Drug Dev Res*. 2001;53:254-259.
185. Linder N, German B, Bessant D, ve ark. The pharmacological effect on term neonates of analgesic drugs ingested through maternal milk. *Can J Clin Pharmacol*. 1997;4:112-114.
186. Kadar DD, Warli SM, Ritarwan K, ve ark. Efficacy of metamizole to prevent kidney injury after renal-ischaemic reperfusion injury in Wistar rats. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024;86:1408-1415. doi:10.1097/MS9.0000000000001694.
187. Valenzuela F, ve ark. Metamizol acts as an ATP sensitive potassium channel opener to inhibit the contracting response induced by angiotensin II but not to norepinephrine in rat thoracic aorta smooth muscle. *Vascul Pharmacol*. 2005;43:120-127.
188. Hoenicka M, Gorki H, Traeger K, Liebold A. Selective venous vasodilator properties of the analgesic metamizole (dipyrrone) in a human ex vivo model. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2017;390:519-526.
189. Ergün EL, ve ark. 99mTc sestamibi myocardial perfusion scintigraphy with the novel use of metamizol for the detection of perfusion reversibility. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1530-1536.
190. Hertel M, ve ark. Real-world evidence for beneficial effects of dipyrrone in 4,278 patients with pulmonary hypertension. *Eur J Pharmacol*. 2023;943:175567.
191. Künzel J, ve ark. Myometrial response to neurotropic and musculotropic spasmolytic drugs in an extracorporeal perfusion model of swine uteri. *Reprod Biomed Online*. 2011;23:132-140.
192. El Badry A, ve ark. Effect of fetal intravascular 4-aminoantipyrine infusions on myometrial activity (contractures) at 125 to 143 days' gestation in the pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;150:474-479.
193. Yarrington G, ve ark. Reversal of the effects of 4-amino-antipyrine on myometrial and cervical electromyographic activity by PGF2 alpha in the ovariectomized estradiol-replaced non-pregnant ewe. *Yale J Biol Med*. 1986. PMID: 3464138.
194. Donnerer J, Liebmann I. Effects of allyl isothiocyanate, acetaminophen, and dipyrrone in the guinea-pig ileum. *Pharmacology*. 2017;99:79-83.
195. Vinagre AM, Collares EF. Effect of 4-aminoantipyrine on gastric compliance and liquid emptying in rats. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40:903-909.
196. Coelho JC, ve ark. Effect of analgesic drugs on the electromyographic activity of the gastrointestinal tract and sphincter of Oddi and on biliary pressure. *Ann Surg*. 1986;204:53-58.
197. Hertle L, Nawrath H. Effect of Baralgin on isolated preparations of the upper urinary tract in man. *Urol Int*. 1984;39:84-90.
198. Schroth HJ, Steinsträsser A, Berberich R, Kloss G. Investigations on the effect of metamizol on ureteral motility. *Agents Actions Suppl*. 1986;19:177-188.
199. Sebode M, Reike-Kunze M, Weidemann S, ve ark. Metamizole: an underrated agent causing severe idiosyncratic drug-induced liver injury. *Br J Clin Pharmacol*. 2020. doi:10.1111/bcp.14254.
200. Pohl J, ve ark. Liver transplantation for metamizole induced acute liver failure. *Transplant Proc*. 2022. doi:10.1016/j.transproceed.2022.04.028.

201. Weber S, ve ark. Drug-induced liver injury caused by metamizole: identification of a characteristic injury pattern. *Liver Int.* 2025. doi:10.1111/liv.70012.
202. Farker K, ve ark. Dipyrrone and diclofenac do not influence creatinine-clearance, inulin-clearance or PAH-clearance in healthy male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1995;33:125-130. PMID: 7599909.
203. Blaser LS, Duthaler U, Bouitbir J, Leuppi-Taegtmeyer AB, Liakoni E, Dolf R, Mayr M, Drewe J, Krähenbühl S, Haschke M. Comparative effects of metamizole (dipyrrone) and naproxen on renal function and prostacyclin synthesis in salt-depleted healthy subjects - a randomized controlled parallel group study. *Front Pharmacol.* 2021;12:620635. doi:10.3389/fphar.2021.620635.
204. Aksoy T, Ergün EL, Ergün H. The role of metamizol induction for the detection of perfusion reversibility on thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy. *Nucl Med Commun.* 2011;32(2):129-136.
205. Oral M, Tulunay M, Ergün H, Tulunay FC. Epidural metamizolün terminal kanser hastalarında analjezik etkisi. Yayınlanmamış gözlem, 1998.
206. Oral M, Tulunay M, Ergün H, Tulunay FC. Epidural metamizolün bir Buerger hastasında kan akımına etkisi. Yayınlanmamış olgu gözlemi (n=1), 1998.
207. Rüger LJ, Irnich D, Grasmueller S, Lang PM. Therapie des chronischen ischämischen Schmerzes bei pAVK. Eine Umfrage unter Ärzten. *Schmerz.* 2008;22(2):164-170.
208. Sánchez Galindo B. Enfermedad de Buerger o tromboangeítis obliterante. A propósito de un caso. *Actual Med.* 2022;107(816):125-129.
209. European Medicines Agency. Metamizole: Article 31 referral, Annex III: amendments to relevant sections of the product information. 2019.
210. Etorikoksib 120 mg film kaplı tablet, Kısa Ürün Bilgisi (Birleşik Krallık, electronic medicines compendium).
211. Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD008659.
212. Vera P, Zapata L, Gich I, Mancebo J, Bethesé AJ. Hemodynamic and antipyretic effects of paracetamol, metamizol and dexketoprofen in critical patients. *Med Intensiva.* 2012;36:619-625.
213. Gozzoli V, Treggiari MM, Kleger GR, ve ark. Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. *Intensive Care Med.* 2004;30(3):401-407.
214. Moeschlin S. Immunological granulocytopenia and agranulocytosis; clinical aspects. *Sang.* 1955 (CMAJ 1964 başyazısının kaynakçasından aktarılmıştır).
215. Arneborn P, Palmblad J. Drug-induced neutropenia: a survey for Stockholm 1973-1978. *Acta Med Scand.* 1982;212:289-292.
216. Lorenzetti BB, Ferreira SH. Mode of analgesic action of dipyrrone: direct antagonism of inflammatory hyperalgesia. *Eur J Pharmacol.* 1985;114:375-381.
217. Heimpel H. Drug-induced agranulocytosis. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 1988;3(6):449-462.
218. Gómez-Duarte OG. Is it time to restrict the clinical use of dipyrrone? *Colomb J Anesthesiol.* 2019;47:81-83.

Bu yazının hazırlanmasında AI desteği alınmıştır