

# Nadir Görülen Bir Vaka Olarak İntravenöz Metamizol Kötüye Kullanımı



Şerif Bora NAZLI<sup>1</sup>, Muhammet SEVİNDİK<sup>2</sup>

## ÖZET

## SUMMARY

### A Rare Case of Intravenous Metamizole Abuse

Non-opioid analjezikler (NOA) oldukça sık reçete edildiğinden; kötüye kullanım potansiyellerinin olup olmadığı sıklıkla araştırma konusu olmuş ajanlardır. Son 10 yıllık zaman diliminde giderek kullanımlarının da artmasıyla, bağımlılık potansiyelleri hakkında daha detaylı bilgi sahibi olmamız için bazı vaka takdimleri yapılmaktadır. Metamizol (dipirone) kolay ulaşılabilir olması, ucuz olması sebebi ile non-opioid analjezikler arasında en popüler olanlarından biri olmuştur. Metamizolün analjezik etkinliğini santral siklooksijenaz-3 inhibisyonu (COX-3 inhibisyonu), opioid sistem aktivasyonu ve kanabinoid sistem aktivasyonu ile gösterdiği bilinmektedir. Son çalışmalar dipironun anksiyolitik etkinliği olabileceği üzerinde de durmaktadır. Yapılan literatür taramasında daha önce kötüye kullanımının bildirilmediği görülmektedir. Sunduğumuz vaka (41 yaşında kadın) giderek artan bir dozda ve son dönemde günde 10 ampül metamizolü kendisine açtığı damar yolundan intravenöz (İV) uygulamaktaydı. Bu vaka metamizolün ölümcül olabileceği bildirilen agranülozitoz yan etkisi de göze alındığında “metamizol kötüye kullanımı” olabileceğini literatüre sunmak maksadı ile hazırlanmıştır.

Given the very frequent prescription of non-opioid analgesics (NOA), their dependence potential has been a subject of research. Increased use of NOA in the last decade has led authors to publish case reports to describe the dependence potential of these agents. Metamizole (dipyrone) has become one of the most popular NOA agents, in being easily accessible and inexpensive. Its analgesic effect depends on the central inhibition of cyclo-oxygenase (COX-3) and activation of the opioidergic and cannabinoid systems. Recent research has also stressed its possible anxiolytic effects. Our Literature search indicated no previous reports regarding metamizole misuse. Case of a 41 year old female patient is presented. She had self administered increasing doses of i.v. metamizole reaching up to 10 ampules per day. Considering the risk of mortality due to the metamizole's side effect of agranulocytosis, we thought that it could be a significant contribution to the literature to present a case of a possible metamizole abuse.

**Anahtar Sözcükler:** Metamizol, kötüye kullanım, bağımlılık

**Keywords:** Metamizole, abuse, dependence

## GİRİŞ

Non-opioid ağrı kesiciler oldukça sık reçete edilen ve bağımlılık yapma potansiyellerinin olup olmadığı sıklıkla araştırma konusu olan ajanlardır. Son 10 yıllık zaman diliminde giderek kullanımlarının da artmasıyla, bağımlılık potansiyelleri hakkında daha detaylı bilgi sahibi olmamız için bazı vaka takdimleri yapılmaktadır (Bonnet ve ark. 2019).

Metamizol (dipyrone) popüler non-opioid ağrı kesicilerin başında gelmektedir. Metamizol, aminipirinin 4-metilaminometansülfonat sodyum türevidir. Suda kolay çözünmektedir; bu nedenle enjeksiyonluk preparat yapılmaya elverişlidir. Bazı yayınlarda halen non-steroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) olarak adlandırılrsa da bu grupta olmadığını öne süren bilim insanları da bulunmaktadır (Lorenzetti ve ark. 1985, Jaseckave ark. 2014). Bu ön ilaç uygulanmasından sonra yapısal pirazolon bileşiğine parçalanmaktadır (Brodgen 1986, Hintz ve ark. 2007). Analjezik etkinliğini santral siklooksijenaz-3 (COX-3) inhibisyonu (Chandrasekharan ve ark. 2002, Munoz ve ark. 2010), opioid sistem aktivasyonu

ve kanabinoid sistem aktivasyonu ile gösterdiği bilinmektedir. Bilinen en korkutucu yan etkisi myelotoksik etkileri sebebi ile gelişen agranülozittir. Bu sebeple endikasyon dışı veya kötüye kullanımı riskli olabilmektedir (Jaseicka ve ark. 2014).

Bonnet ve arkadaşlarının 2019'da yayınlanan non-opioid analjezik bağımlılığı ile ilgili çalışmasında metamizol kötüye kullanımı ile ilgili daha fazla kanıt gerektirir bilgiye ihtiyaç duyulduğunun tartışılması üzerine bu vakayı sunmaya karar verdik. Literatür taramasında daha önce hiç metamizol kötüye kullanımı bildirilmediği saptanmıştır.

41 yaşında kadın hasta başvurusu esnasında günde 10 ampül intravenöz (İV) metamizol kullanımı (2500 mg metamizol sodyum/ampül) olduğundan bahsedince, gerekli tetkikler yapılmış ve kötüye kullanım tedavisi için hastanemize yatırılmıştır.

## OLGU

41 yaşında, eşinden boşanmış, 1 çocuk sahibi, vardiyalı bir işte çalışan kadın hasta polikliniğe “Ağrılarım sebebi ile hiç durmadan metamizol kullanıyorum, bağımlı olduğumu

**Geliş Tarihi:** 04.05.2020, **Kabul Tarihi:** 24.06.2020, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 28.12.2020

<sup>1</sup>Uzm., Antalya Kepez Devlet Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bl., Antalya, <sup>2</sup>Uzm., Ordu Üniv. Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Ordu.

ŞBN: <https://orcid.org/0000-0002-7102-825X>, MS: <https://orcid.org/0000-0002-0562-0044>

Dr. Şerif Bora Nazlı, e-posta: [bosbora@yahoo.com](mailto:bosbora@yahoo.com)

kabul ediyorum ve yatarak tedavi olmaya geldim.” ifadesi ile başlamıştır.

Başvuru tarihinden 2 yıl önce “kronik interstisyel sistit” tanısı aldığını, o dönem yoğun çalışma koşulları altında olduğunu ve kendini yorgun hissettiğini, ağrıları olduğunu ve bu sebeple ilk defa o dönemde İV olarak metamizol kullanmaya başladığını belirtti. Bu durumun giderek sıklaştığını ve her 24 saatlik vardiyasından önce ve sonra birer ampül metamizol sodyum uyguladığını ifade etti. 2 ay içerisinde bu durumu tek enjeksiyonların yetersiz kaldığı dönemin takip ettiğini, çift ampül kullanmaya başladığını, uygulama sonrasında uykusunun geldiğini ve ağrılarının hafiflediğini hissettiğini söyledi. Bu süreçte psikiyatri poliklinik başvurusunda bulunduğunu, mevcut olan depresif yakınmaları sebebi ile major depresif bozukluk tanısı ile venlafaksin tedavisi kullanmaya başladığını belirtti. Son 1 haftalık süreçte ise sürekli damar yolu açık gezdiğini ve metamizol sodyum uygulamasını günde toplamda 10 ampül olarak yaptığını söyledi. Başvuru maksadının depresif yakınmaları olmadığını, venlafaksin tedavisinden fayda gördüğünü, bağımlılığın kurtulmak için yatış talep ettiğini ifade etti.

Yapılan psikiyatrik muayenesinde; yaşında gösteren, giyimi sosyoekonomik durumuyla uyumlu, kendini ifade etmekte oldukça rahat ve hevesli görünen, hikâyesini anlatmaya istekli, görünür fiziki bir kusuru olmayan kadın hasta. Görüşme esnasında özellikle eski eşi ile ilgili öykü alınırken sıklıkla ağlayan hastanın bilinci açık, yönelimi normaldi. Dikkati normal, duygulanımı uygun ve duygudurumu ötimiktir. Psikomotor aktivitesi doğal, düşünce içeriği, yapısı ve süreci ile ilgili bir patolojisi yoktu. Herhangi bir konuşma bozukluğu bulunmamaktaydı. Algı muayenesinde herhangi bir bozukluk tespit edilememiştir. Bellek kusuru saptanmamıştır. Zekâsı klinik olarak normal izlenimi vermektedir. İlgörüsü mevcuttu. Hastanın uykusu miktarı azalmış, iştahı kısmen artmış ve libidosu normaldi. Sigara, alkol ya da başka madde kullanım öyküsü yoktu.

Hasta taburculuğu sonrasında 150 mg/gün venlafaksin tedavisi ile haftalık izlemlerle takip edilmiştir. Taburculuk sonrasında herhangi bir ağrı kesici kötüye kullanımı olmadığını ifade edince kişi rutin aylık kontrollerle izlenmiştir.

## TARTIŞMA

Vakamızın giderek artan miktarlarda metamizol kullanımının olması, gün içerisinde tekrar tekrar kendisine ilaç uygulaması, ilaç kullanımı sebebi ile işyerinde ve kişilerarası ilişkilerinde sorunlar yaşaması, ilaca tolerans geliştirmesi ve kullanmadığı zamanlarda çekilme belirtileri olması sebebi ile “metamizol kötüye kullanımı” olduğu değerlendirilmiştir.

Avustralya, Japonya, Amerika Birleşik Devletleri, ve diğer 30 ülkede “agranülositoz” olası yan etkisinden dolayı metamizol kullanımı yasaklansa da bu ilacın halen bazı ülkelerde ağrı, spazm ve ateş kesici olarak yaygın kullanım alanı mevcuttur. Diğer NSAİİ ilaçların olası hepatotoksik etkileri olması sebebiyle metamizol Almanya’da yaşlı hastaların ağrı kontrolünde halen yaygın olarak kullanılmaktadır (Bonnet 2019).

Vakamız kolay ulaşılabılır olduğu için metamizol sodyumu önce oral formda ardından İV formda terapötik dozdan daha yüksek dozda uzun haftalar kullanabilmiştir.

400 yaşlı bireyle yapılan Bonnet 2019 çalışmasında 124 kişinin NOA bağımlılığının olduğu gösterilmiştir. Bu vakalar içinde sayıca en çok oranda NSAİİ kötüye kullanımı olduğunu söylemek mümkündür. “Sürpriz bir şekilde” tanımlaması ile 2 hastada “metamizol de novo bağımlılığı” (daha önce bağımlılığı olmadığı bilinen hastalar) tanımlanmış olup, metamizol bağımlılığının daha önce çalışılmamış bir alan olduğu bildirilmiştir (Bonnet ve ark. 2019).

Metamizol ile yapılan çalışmalar metamizolün glutamatin indüklediği hiperaljeziyi azalttığı gösterilmiştir. Bağımlılık potansiyelinin düşük olacağı düşünülen metamizol, terapötik dozlardan daha yüksek dozda kullanılsa bile ciddi öfori oluşturacağı söylenemez. Hâlihazırda bizim bildirdiğimiz vaka psikişik bir bağımlılık tariflemektedir. Daha fazla araştırma gerekmektedir. Birlikte, gündelik hayatta metamizol bağımlılığı sık görülebilecek bir nonopioid analjezik bağımlılığı değildir (Bonnet ve Scherbaum 2017).

Metamizol (dipiron) COX enzim etkinliği fazla olmadığından parasetamole benzetilir. Dipironun santral sinir sistemindeki etkinliği ise uzun yıllardır araştırma konusu olmasına karşın, günümüzde periakvaduktal gri cevher, rostral ventromediyal medulla, omurilik gibi yapıları etkileyerek, endojenopioidlerin salıverilmesine yol açtığı ve inisi inhibitor yolakları aktive ettiği bilinmektedir. Fareler üzerinde son dönemde yapılan çalışmaların birinde dipironun anksiyolitik-benzeri etkiler oluşturuyor olabileceği gösterilmiştir (Topuz ve ark. 2019). Bu anksiyolitik etkinlik de kötüye kullanıma zemin hazırlıyor olabilir.

Bilinen en korkutucu yan etkisi myelotoksik etkileri sebebi ile gelişen agranülositozdur. Bu sebeple endikasyon dışı veya kötüye kullanımı riskli olabilmektedir. (Jasiecka ve ark. 2014). Vakamızda öncelikli olarak hemogram takipleri yapılmış, herhangi bir hematolojik patolojiye rastlanmamıştır.

Sonuç olarak bu vakadan yola çıkarak, non-opioid analjezik düzenli kullanımı olduğunu bildiğimiz hastalarda kötüye kullanım riskini akılda tutmak gerekebilir.

## KAYNAKLAR

- Bonnet U, Scherbaum N (2017) How addictive are gabapentin and pregabalin: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 27:1185–215.
- Bonnet U, Strasser JC, Scherbaum N (2019) Screening for physical and behavioral dependence on non-opioid analgesics T in a German elderly hospital population. *Addictive Behaviors* 90:265–71.
- Brogden RN (1986) Pyrazolone derivatives. *Drugs* 32(Suppl 4):60–70.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL ve ark. (2002) COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:13926–31.
- Hinz B, Cheremina O, Bachmakov J ve ark. (2007) Dipyrone elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *FASEB J* 21:2343–51.
- Jasiecka A, Maślanka T, Jaroszewski JJ (2014) Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish Journal of Veterinary Sciences* 17:207–14.
- Lorenzetti BB, Ferreira SH (1985) Mode of analgesic action of metamizol: direct antagonism of inflammatory hyperalgesia. *Eur J Pharmacol* 114:375–81.
- Muñ oz J, Navarro C, Noriega V ve ark. (2010) Synergism between COX-3 inhibitors in two animal models of pain. *Inflammopharmacology* 18:65–71.
- Siebel JS, Beirith A, Calixto JB (2004) Evidence for the involvement of metabotropic glutamatergic, neurokinin 1 receptor pathways and protein kinase C in the antinociceptive effect of dipyrone in mice. *Brain Research* 1003:61–7.
- Topuz RD, Gündüz Ö, Dökmeçi D ve ark. (2019) Does dipyrone produce anxiolytic-like effects in mice? *Cukurova Med J* 44:866–74.