

# Efek Samping Agranulositosis Imbas Metamizole: Kajian Pustaka

Ezra Immanuelly Pribadi<sup>1,2</sup>, Jefman Efendi Marzuki<sup>2,3</sup>, dan Fauna Herawati<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Magister Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, 60293, Indonesia

<sup>2</sup>Rumah Sakit Premier Surabaya, Surabaya, 60118, Indonesia

<sup>3</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Surabaya, Surabaya, 60293, Indonesia

<sup>4</sup>Departemen Farmasi Klinis dan Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, 60293, Indonesia

Korespondensi: Jefman Efendi Marzuki

Email: [jefmanem@staff.ubaya.ac.id](mailto:jefmanem@staff.ubaya.ac.id)

Submitted : 24-01-2025, Revised : 19-05-2025, Accepted : 26-05-2025, Published regularly: June 2025

**ABSTRAK:** Agranulositosis merupakan kondisi yang jarang terjadi, namun dapat berpotensi fatal dan menyebabkan kematian apabila tidak ditindaklanjuti secara tepat dan cepat. Insidensi agranulositosis yaitu 6,2 juta kasus/penduduk/tahun. Agranulositosis imbas obat dapat disebabkan oleh analgesik antipiretik metamizole, dimana aksesibilitas metamizole mudah di Indonesia. Tujuan penulisan artikel ini adalah untuk memaparkan kejadian agranulositosis imbas metamizole. Tinjauan pustaka dilakukan dengan pencarian artikel melalui basis data Pubmed dan Google Scholar. Berdasarkan eksplorasi literatur, beberapa faktor risiko yang mempengaruhi kejadian agranulositosis adalah jenis kelamin, usia lanjut, infeksi virus dan durasi penggunaan yang lebih lama. Oleh karena itu, diperlukan pertimbangan mengenai manfaat dan risiko penggunaan metamizole.

**Kata kunci:** agranulositosis; dipiron; efek samping; metamizole; metampiron

**ABSTRACT:** Agranulocytosis is a rare but potentially fatal condition that can lead to death if not promptly and appropriately managed. The incidence of agranulocytosis is estimated at 6.2 cases per million population per year. Drug-induced agranulocytosis can be triggered by the use of the analgesic and antipyretic agent metamizole, which remains widely accessible in Indonesia. This article aims to present findings related to agranulocytosis induced by metamizole. This literature review was conducted through article searches in the PubMed and Google Scholar databases. Based on the reviewed literature, several risk factors influencing the occurrence of agranulocytosis include female gender, older age, viral infections, and prolonged duration of metamizole use. Therefore, careful consideration of the benefits and risks of metamizole use is essential in clinical practice.

**Keywords:** agranulocytosis; dipyrionium; adverse effect; metamizole; methampyrone

Copyright (c) 2024 The Author(s)



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

## 1. Pendahuluan

Agranulositosis merupakan kondisi yang jarang terjadi dan terkait penggunaan obat, dengan jumlah insidensi tahunan agranulositosis adalah 6-8 kasus/juta. Kondisi ini dapat terjadi pada semua kelompok umur [1]. Agranulositosis akibat obat berpotensi menyebabkan morbiditas seperti infeksi, pemanjangan masa rawat, hingga meningkatkan risiko mortalitas. Agranulositosis merupakan bentuk neutropenia berat dengan nilai neutrofil perifer  $0,5 \times 10^9$  sel/L, gejala yang dapat muncul akibat kondisi ini seperti demam hingga tanda-tanda sepsis [1,2]. Agranulositosis imbas obat merupakan reaksi idiosinkrasi yang dicurigai berkaitan dengan variabilitas genetik pada individu. Metamizole merupakan salah satu obat yang dilaporkan dapat menyebabkan agranulositosis [1]. Metamizole merupakan obat non-opioid dan digunakan sebagai pengobatan nyeri akut dan kronis serta demam. Di Indonesia, metamizole termasuk dalam salah satu Obat Wajib Apotek dan Formularium Nasional. Hal ini memudahkan aksesibilitas metamizole di dalam pelayanan kesehatan, sehingga meningkatkan penggunaan metamizole. Walaupun metamizole telah digunakan selama lebih dari 90 tahun, risiko dan bahaya metamizole belum terdokumentasi dengan baik. Sayangnya, di Indonesia, data keamanan penggunaan metamizole belum tercatat dengan baik. Oleh karena itu, kajian pustaka ini berkontribusi dalam memaparkan pentingnya pemahaman agranulositosis imbas metamizole.

## 2. Metode

Penelitian ini merupakan kajian literature yang menggunakan sumber data jurnal penelitian skala nasional maupun internasional melalui basis data Pubmed dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan dalam penelusuran data adalah “methamizole”, “metamizol”, “dipyronium”, “metamizole”, “biopyrin”, “novalgetol”, “novalgin”, “pyralgin”,

“novaminsulfone”, “sulpyrin”, “sulpyrine”, “optalgin”, “noramidopyrine methanesulfonate sodium”, “novamidazophen”, “metamizole sodium”, “methampyrone”, “algopyrin”, “analgin”, “narone”, “noramidopyrine methasulfonate”, “normelubrine”, “agranulocytosis”, “granulocytes”, “basophils”, “eosinophils”, “neutrophils”, “leukopenia”, “leucocyte disorder”, “hematologic disease”, “neutropenia”, “febrile neutropenia”. Kajian literatur ini melibatkan kriteria inklusi yaitu artikel yang dapat diakses *full-text* dan menggunakan Bahasa Inggris atau Bahasa Indonesia. Artikel yang digunakan dalam kajian literature ini adalah artikel yang terpublikasi 20 tahun terakhir (dari bulan Januari 2005 sampai Januari 2025), dengan desain artikel meliputi penelitian asli (*original research*) dan artikel tinjauan (*review article*).

## 3. Hasil dan pembahasan

### 3.1. Agranulositosis

Agranulositosis adalah suatu kondisi serius dan fatal, dengan perkiraan kejadian 1,6:1 juta hingga 7:1 juta penduduk per tahun [3]. Agranulositosis didefinisikan sebagai kondisi dimana nilai hitung neutrofil  $< 500/\text{mm}^3$ , tanpa ada anemia dan trombositopenia [4]. Secara etiologi, agranulositosis dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori, yaitu agranulositosis dapatan (*acquired*) atau warisan (*inherited*) [1]. Gen yang curigai menyebabkan agranulositosis adalah gen pengkode *neutrophil etalase* (ELA2) dan varian HLA (*Human Leukocyte Antigen*) spesifik [1,2]. Sedangkan agranulositosis dapatan disebabkan oleh beberapa hal yaitu senyawa kimia, pengobatan, kondisi autoimun, dan infeksi [1]. Kejadian agranulositosis sebagai efek samping pengobatan merupakan reaksi idiosinkrasi yaitu reaksi efek samping tipe B, yang mana reaksi ini tidak dapat diprediksi, tidak terkait dosis dan tidak terkait mekanisme kerja obat [2,5].

Sekitar 70% dari total kejadian agranulositosis dilaporkan berkaitan dengan penggunaan obat-obatan [1]. Sebuah studi yang dilakukan oleh In-

ternational Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (IAAAS) menunjukkan peningkatan risiko agranulositosis terjadi hingga 24 kali lipat untuk subyek yang menggunakan metamizole dibandingkan dengan yang tidak menggunakan metamizole [6]. Hasil studi ini didukung oleh penelitian lebih lanjut di Jerman dan Spanyol [7]. Studi prospektif kasus-kontrol dilakukan pada pasien dewasa dengan agranulositosis imbas obat non-kemoterapi di 51 rumah sakit di Berlin. Studi ini dilakukan pada periode tahun 2000-2010, dan melaporkan tingkat insidensi yang lebih rendah yaitu 0,96 kasus per juta penduduk per tahun. Sebuah studi analisis retrospektif di Switzerland menunjukkan perkiraan tingkat insidensi agranulositosis adalah sebesar 0,46-1,63 kasus per juta orang/hari [8].

### 3.2. Metamizole

Metamizole (dipirone) merupakan obat anti inflamasi non steroid (OAINS), non-opioid golongan pirazolon dengan efek analgesik poten, anti-piretik serta spasmolitik yang banyak digunakan di berbagai negara selama kurang lebih 90 tahun [9-11]. Obat ini disintesis pertama kali oleh sebuah Perusahaan Germany Hoechst AG pada tahun 1920, dan mulai diproduksi secara massal pada tahun 1922. Metamizole diabsorpsi secara cepat dan hampir sempurna setelah administrasi oral dengan bioavailabilitas mendekati 100% [12].

Mekanisme analgesik metamizole yang tepat masih belum jelas, kemungkinan melalui penghambatan COX-1 dan COX-2, bersamaan dengan penghambatan biosintesis prostaglandin di sumsum tulang belakang, yang kemudian dapat berkontribusi terhadap aktivitas analgesiknya. Metamizole merupakan *prodrug*, yang selanjutnya dimetabolisme di dalam tubuh. Metamizole menghasilkan beberapa metabolit, dua metabolit diantaranya memiliki sifat pengikatan reseptor cannabinoid, yang mekanismenya mirip dengan mekanisme analgesik parasetamol. Sedangkan untuk efek spasmolitik metamizole timbul karena efek pada saluran kalium yang bergantung

pada ATP dan reseptor cannabinoid [7].

Metamizole beredar secara luas dan bebas di seluruh dunia hingga sekitar tahun 1970, dimana obat ini ditemukan dapat menyebabkan agranulositosis. Hal tersebut menyebabkan beberapa negara seperti United States, Jepang, Australia dan beberapa negara bagian Eropa melarang metamizole untuk beredar [12]. Namun, di negara-negara Eropa tertentu serta di Asia dan Amerika Selatan, metamizole masih diijinkan beredar sebagai obat yang dapat dibeli dengan resep, bahkan tersedia sebagai obat *over the counter* [9].

Indonesia sebagai salah satu negara yang mengizinkan dan menggunakan metamizole dalam bentuk sediaan per oral maupun parenteral, dengan jumlah sediaan yang beredar pada tahun 2012 adalah sebanyak 66 item (29 sediaan tunggal dan 37 sediaan kombinasi) [13]. Sebuah studi yang mengevaluasi penggunaan metamizole di 10 kecamatan di Kabupaten Cilacap, menunjukkan bahwa dari 406 subjek, didapatkan bahwa 65,24% mendapatkan metamizole tanpa resep. Hal ini selaras dengan hasil studi di Amerika Latin yang menyatakan bahwa penggunaan 95% metamizole didapatkan tanpa resep dokter [10,13]. Studi lain dilakukan secara retrospektif di Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo untuk mendapatkan profil analgesik yang digunakan di ruang observasi intensif (ROI), dan disimpulkan bahwa analgesik yang paling sering digunakan adalah metamizole (44,41%) dan paracetamol (16,08%). Sedangkan untuk kombinasi analgesik yang terbanyak digunakan adalah metamizole dengan paracetamol (20,74%), metamizole dengan tramadol (14,17%) dan metamizole dengan fentanil (12,99%) [14].

### 3.3. Agranulositosis imbas metamizole

Setelah penurunan awal karena reklasifikasi, penggunaan metamizole di Jerman telah meningkat dari < 20 juta dosis harian pasti (DDD) pada tahun 1990, menjadi 32 juta DDD pada tahun 2000, dan menjadi > 140 juta pada tahun 2012. Bersamaan dengan hal ini, laporan reaksi obat tidak diinginkan (ROTD) juga meningkat [15]. Stu-

di lain menunjukkan bahwa metamizole sering digunakan pada pasien rawat jalan untuk pengobatan sakit kepala, meskipun terdapat pembatasan penggunaan [6].

Sebuah studi kohort retrospektif di Spanyol, melibatkan pengguna baru metamizole dan obat anti-inflamasi non-steroid (NSAIDs) dari tahun 2005 hingga 2022, menyimpulkan bahwa penggunaan metamizole memiliki risiko agranulositosis yang lebih tinggi daripada NSAIDs selama periode studi. Risiko *hazard ratio* agranulositosis pada pengguna metamizole lebih tinggi sekitar empat kali dibandingkan dengan pengguna NSAIDs [15].

Sebuah studi kasus kontrol di Berlin menyatakan bahwa 30% kejadian agranulositosis berkaitan dengan penggunaan metamizole [6]. Namun jika dibandingkan dengan NSAID, metamizole memiliki keunggulan dalam hal toleransi gastrointestinal dan ginjal yang lebih baik [8].

Beberapa faktor risiko kejadian agranulositosis imbas metamizole antara lain: 1. Wanita mengalami insidensi agranulositosis dua kali lipat lebih banyak daripada laki-laki [3,6]; 2. Usia lanjut, hal ini belum jelas apakah disebabkan karena penggunaan obat-obatan yang lebih tinggi pada orang lanjut usia atau apakah usia lebih tua memang merupakan faktor risiko agranulositosis imbas metamizole [3,8,16]; 3. Infeksi virus, termasuk infeksi Covid-19, juga dilaporkan menyebabkan peningkatan kejadian agranulositosis imbas metamizole, namun hal ini belum sepenuhnya jelas [3]. Infeksi hepatitis C juga menjadi salah satu faktor risiko [8]; 4. Durasi penggunaan metamizole yang lebih lama, terutama jika digunakan lebih dari 1 minggu diperkirakan berkaitan dengan meningkatnya risiko agranulositosis [3].

Sebuah studi surveilans di Berlin mengenai agranulositosis imbas metamizole, melaporkan bahwa rata-rata durasi terapi metamizole adalah 6 hari untuk pasien rawat jalan dengan penggunaan paling lama adalah lebih dari 1 bulan. Sedangkan pada pasien rawat inap, rata-rata durasi penggunaan metamizole adalah 7,5 hari dengan durasi paling lama adalah 30 hari. Rata-rata

waktu mula terjadinya agranulositosis setelah pemberian metamizole lebih singkat daripada obat lain, yaitu sekitar 2 hari [2,6,17]. Studi lain menyatakan bahwa rata-rata waktu mula yang lebih lama yaitu 7 hari atau bahkan 13 hari [2,8]. Prognosis yang lebih buruk terkait agranulositosis imbas metamizole dapat disebabkan karena usia di atas 65 tahun, jumlah neutrophil  $< 100/\mu\text{L}$ , penggunaan metotreksat secara bersamaan, dan infeksi klinis yang parah seperti bakteremia, sepsis atau syok, infeksi jaringan dalam, atau penyakit serius lainnya [3,8].

Patomekanisme dari agranulositosis imbas metamizole belum sepenuhnya jelas, namun diperkirakan karena imunologi atau mekanisme toksik. Pada sebagian besar kejadian agranulositosis yang dimediasi oleh sistem imun disebabkan oleh antibodi yang bergantung obat, yang artinya antibodi yang bereaksi hanya dengan adanya obat atau metabolitnya, sehingga menyebabkan penghancuran neutrofil [3]. Pada kejadian karena metamizole, metabolit aktif obat berinteraksi dengan sel target dan berfungsi sebagai hapten imunogenik, mengaktifkan respons sel T terhadap agranulosit [3,16]. Lebih lanjut, dalam kasus metamizole, antibodi yang bergantung pada obat tampaknya hanya mengenali metabolit obat tersebut dan bukan obat itu sendiri. Studi yang menunjukkan perbedaan tingkat asetilasi dan pembersihan metabolit aktif metamizol berdasarkan jenis kelamin atau usia dapat menjelaskan dugaan perbedaan kejadian dan risiko MIA pada kelompok tersebut [3].

Perlu untuk dilakukan pemeriksaan hitung sel darah, dan jika memungkinkan, dilakukan juga deteksi antibodi spesifik metamizole terhadap granulosit untuk memperkuat penegakan diagnosis. Tatalaksana kasus agranulositosis imbas metamizole adalah sesegera mungkin menunda pemberian metamizole serta obat lain yang potensial menyebabkan agranulositosis, kemudian dilakukan pemilihan alternatif analgesik antipiretik yang diketahui tidak mempengaruhi sel darah. Penggunaan alternatif obat dilakukan sementara sampai obat penyebab agranulositosis diketahui

secara pasti [3].

#### 4. Kesimpulan

Berdasarkan kajian literatur yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa kejadian agranulositosis jarang terjadi (6,2 kasus/juta penduduk/tahun), namun berpotensi fatal. Agranulositosis adalah reaksi idiosinkrasi dan lebih dari 70% disebabkan oleh obat. Salah satu obat yang dapat menyebabkan agranulositosis adalah metamizole. Faktor-faktor risiko kejadian agranulositosis imbas metamizole antara lain jenis kelamin perempuan, usia lanjut, infeksi virus dan durasi penggunaan metamizole yang lebih lama. Mengingat mudahnya aksesibilitas metamizole di Indonesia, penggunaan metamizole juga meningkat. Kajian pustaka ini telah memaparkan dan memberikan gambaran tentang agranulositosis imbas metamizole.

#### Daftar pustaka

1. Sedhai YR, Lamichhane A, Gupta V. Agranulocytosis. StatPearls Publishing; 2023.
2. Rattay B, Benndorf RA. Drug-induced idiosyncratic agranulocytosis - infrequent but dangerous. *Front Pharmacol*. 2021;12(727717).
3. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med*. 2005;165(869).
4. Piette WW, Broussard-Steinberg CM. Hematologic toxicity of drug therapy. comprehensive dermatologic drug therapy. Elsevier; 2021, p. 689-699.e4.
5. Badan Pengawas Obat Makanan, Japan International Cooperation Agency. Modul farmakovigilans bagi tenaga profesional kesehatan. 2020.
6. Huber M, Andersohn F, Sarganas G, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, et al. Metamizole-induced agranulocytosis revisited: Results from the prospective Berlin case-control surveillance study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:219-27.
7. Tomidis CMK, Goppelt I, Zeissig Y, Sachs UJ, Laass MW. Metamizole-induced agranulocytosis (MIA): A mini review. *Mol Cell Pediatr*. 2023;10(6).
8. Blaser LS, Tramonti A, Egger P, Haschke M, Krähenbühl S, Rätz Bravo AE. Hematological safety of metamizole: Retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:209-17.
9. Cascorbi I. The uncertainties of metamizole use. *Clin Pharma and Therapeutics*. 2021;109:1373-5.
10. Kurniawati M, Ikawati Z, Raharjo B. Evaluasi penggunaan metamizole di beberapa tempat pelayanan farmasi di Kabupaten Cilacap. *Journal of Management and Pharmacy Practice*. 2012;2.
11. Cecilio NT, Souza GR, Alves-Filho JC, Cunha FQ, Cunha TM. The PI3K $\gamma$ /AKT signaling pathway mediates peripheral antinociceptive action of dipyrone. *Fundamental Clinical Pharma*. 2021;35:364-70.
12. 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. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2012;26:3329-37.
13. Garcia S, Canoniero M, Lopes G, Soriano AO. Metamizole use among hispanics in Miami: Report of a survey conducted in a primary care setting. *Southern Medical Journal*. 2006;99:924-6.
14. Manurung BPR, Maulydia M, Rochmanti M, Rehatta NM. Analgesic profile in intensive observation room (ruang observasi intensif/ROI) Dr. Soetomo General Hospital Surabaya. *JAI b*. 2023;15:1-10.
15. Maciá-Martínez M-Á, 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;80:1503-14.
16. PubChem Compound Summary for CID 3111, Metamizole. National Center for Biotechnology Information. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metamizole> (accessed February

- 12, 2024).
17. Stammschulte T, Ludwig W-D, Mühlbauer B, Bronder E, Gundert-Remy U. Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990–2012. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:1129–38.