Kafkas Üniv Vet Fak Derg
13 (2): 121-125, 2007

Farklı Dozlardaki Metamizol Sodyum'un Farelerde Serum Enzim Aktiviteleri ile Karaciğer ve Böbrek Dokularındaki Oksidant Seviyeleri Üzerine Etkileri

Kürşad YAPAR* Emine ATAKİŞİ** Erdoğan UZLU*** Onur ATAKİŞİ**
Mehmet ÇİTİL*** Metehan UZUN**** Hidayet Metin ERDOĞAN***

* Giresun Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Giresun - TÜRKİYE
** Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya AD, Kars - TÜRKİYE
*** Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Kars - TÜRKİYE
**** Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji AD, Kars - TÜRKİYE

Yayın Kodu: 2007/13-A

Özet

Metamizol sodyum (MS), veteriner sahada yaygın olarak kullanılan pirazolon türevi narkotik olmayan ağrı kesici ilaçlardandır. Bu çalışma, farelere farklı dozda metamizol sodyum uygulamalarının serum üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve alkalen fosfataz (ALP) enzim aktiviteleri ile karaciğer ve böbrek doku malondialdehit (MDA) ve indirgenmiş glutatyon (GSH) düzeyleri üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla yapıldı. Çalışmada toplam 32 adet Swiss Albino fare kullanıldı ve hayvanlar 4 eşit gruba (n=8) ayrıldı. Bir grup kontrol olarak ayrılırken, diğer üç gruptaki farelere 7 gün süre ile her gün 20 (Grup I), 50 (Grup II) ve 100 mg/kg (Grup III) olmak üzere normal, orta ve yüksek dozlarda MS kas içi uygulandı. Yedi günlük uygulamadan sonra farelerden kan ve doku örnekleri alındı. Serum örneklerinden üre ve kreatinin düzeyleri, ALT, AST ve ALP enzim aktiviteleri ile karaciğer ve böbrek doku süpernatantlarında MDA ve GSH analizleri yapıldı.

Çalışmada, yüksek doz (100 mg/kg) uygulanan deney grubu serum üre ve kreatinin düzeyleri ile ALT, AST ve ALP enzim aktiviteleri, karaciğer ve böbrek dokusunda MDA miktarı, kontrol ve diğer iki gruba göre yüksek ($p<0.05$) bulunurken, hücresel enzimatik olmayan savunma sisteminde rol oynayan GSH düzeyi ise yüksek doz MS verilen grupda, kontrol ve diğer iki gruba göre düşük ($p<0.05$) olarak tespit edildi. Sonuç olarak kısa süreli de olsa yüksek doz (100 mg/kg) olarak verilen MS'un karaciğer ve böbrek dokuları üzerinde hasara neden olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar sözcükler: *Metamizol sodyum, enzim, MDA, GSH, Karaciğer, Böbrek*

The Effect of Different Doses of Metamisole Sodium on Serum Enzyme Activities and Tissue Oxidant Levels in Liver and Kidney in Mice

Summary

Metamisole sodium (MS), a pyrosilone derivate, is widely used non-opioid analgesic in veterinary medicine. This study evaluated the effect of different doses of metamisole sodium on serum urea, creatin, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phophatase (ALP) activities and tissue malondialdehyde (MDA) and reduced glutathione (GSH) level in liver and kidney in mice. The study involved 32 Swiss Albino mice. Animals were divided into four equal groups. One group was left control the other three groups received 20 (Group I), 50 (Group II) and 100 mg/kg (Group III) MS intramuscularly for 7 days. After a seven-day injection blood and tissue samples were collected from mice. Serum samples were examined for the determination of BUN, creatin, ALT, AST and ALP while tissue samples were evaluated for MDA and GSH levels. The high dose group (100mg/kg) had higher concentrations of serum BUN, creatin, ALT, AST and tissue MDA but low concentration of GSH ($p<0.05$) when compared to other groups.

In conclusion, short term high dose (100 mg/kg) of MS resulted in liver and kidney degeneration.

Key words: *Metamisole sodium, enzyme, MDA, GSH,Liver, Kidney*

İletişim (Correspondence)
Phone: +90 474 242 68 01/1209
e-mail: k_yapar@hotmail.com

GİRİŞ

Metamizol sodyum (MS) yapısı yönünden aminopiridin 4-metilaminoetanosülfat türevi olup, dipiron olarak da bilinen pirazolon türevi non steroid antienflamatuar (NSAID) bir ilaçtır. NSAID'ler araşidonik asitten prostaglandin oluşumunu sağlayan siklooksigenaz (COX) enzimini inhibe ederek ağrı kesici, ateş düşürücü, yangı önleyici ve spazm çözücü etki gösterirler [1-5]. Bu nedenle, başta MS olmak üzere NSAİD grubu bu ilaçlar veteriner sahada, evcil hayvanların her türlü ağrı, sancı, spazm, romatizmal hastalıklar, akut veya kronik artritisler, tendinitis, tendovaginitis, nevritis ve nevralji durumlarının sağaltımı veya bu hayvanların muayenesi sırasında, 20-50 mg/kg dozda oral veya parenteral yollardan ve oldukça yaygın olarak kullanılır [6,7].

MS'nin parenteral veya oral kullanımından sonra tamamına yakınıemilir. Emilimden sonra daha çok hücre dışı sıvıda dağılan MS, hafif asidik özelliğinden dolayı yangılı ve hasarlı dokularda da yoğun şekilde bulunur [8]. Metabolizmaları çoğunlukla karaciğerde glukuronik asitle birleşme veya birleşme öncesi oksidasyon ya da hidroksilasyon şeklinde meydana gelir. İlacın plazma yarı ömrü 3-10 saat arasında değişir ve 24 saat içerisinde %70'i metabolitler halinde idrarla atılır [1,9].

Diğer NSAID'lerde olduğu gibi mide bağırsak kanalı, böbrekler, karaciğer ve kan dolaşımı üzerine yan etkilere sahip olan MS aynı zamanda alerjik reaksiyonlara da neden olabilmektedir [2,5,10-18]. Tedavi dozlarında nadiren karaciğer toksisitesine ve karaciğer enzim düzeylerinde hafif artışlara neden olabilen NSAID'lerin, yüksek dozda veya uzun süreli kullanıldıkları zaman ortaya çıkan hepatotoksik ve kolestatik etkileri sebebiyle bilirubin ve alkalen fosfataz (ALP) düzeylerinde önemli artışlara neden olduğu bilinmektedir [2,13,19,20]. Bu grup ilaçların gastritis, peptik ülser ve sindirim sisteminde kanamalar ile kan ve plazma proteinlerindeki azalmalara bağlı olarak kansızlık ve hipoproteinemilere neden olabilecekleri birçok araştırmacı tarafından da bildirilmiştir [5,13,14,21-25]. Ayrıca böbreklerde prostaglandin sentezinin engellenmesi ile meydana gelen vazodilatasyona bağlı olarak kan akımında azalmalar, sıvı ve elektrolit düzensizlikleri, akut böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, tubuler nekroz ve interstisyel nefritis gibi böbrek problemlerine yol açabilmektedir [2,5,11,21,26].

Kimyasal maddeler, ilaç toksikasyonları, radyasyon ve antineoplastik preparatlar organizmada fazla miktarda serbest radikal oluşumuna sebep olurlar. Ortaya çıkan ve hücrenin savunma mekanizma kapasitesini aşan miktardaki serbest radikaller ise istenmeyen reaksiyonlara sebep olur ve bunun sonucunda lipid peroksidasyonu gelişir. Lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan önemli radikallerden birisi malondialdehit (MDA)'dir. Hücresel enzimatik olmayan savunma sisteminde önemli rol oynayan indirgenmiş glutatyon ise önemli bir hücre içi antioksidanı olup, serbest radikal ve peroksitlerle reaksiyona girerek oksidatif hasara karşı hücreleri korur [9].

Bir NSAİD olan MS'nin minimum-maksimum sağaltım (20-50 mg/kg) [6,7] ve yüksek dozu (100 mg/kg) üzerine özellikle oksidatif hasar yönünden yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda MS'nin farklı dozlarının fare serum örneklerinde serum üre ve kreatinin düzeyleri ile ALT, AST ve ALP enzim aktivitelerinde meydana gelebilecek değişiklikler ile karaciğer ve böbrek dokularında MDA ve GSH düzeyleri üzerindeki etkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Çalışmada, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvancılık ve Araştırma Çiftliğinde yetiştirilen ortalama 25–30 g ağırlığında ve 12–14 haftalık 32 adet Swiss Albino erkek fare kullanıldı. Deney hayvanları, laboratuar şartlarına adaptasyon için 48 saat süreyle, 12 saat gece – 12 saat gündüz döngüsü sağlanarak 22–25ºC'de barındırıldı. Farelere yem ve içme suyu ad libitum olarak verildi. Her grupta sekiz adet olmak üzere fareler dört gruba ayrıldı. Kontrol grubu olan farelere kas içi olarak %0.9 NaCl çözeltisinden, diğer üç gruba ise her gün 20 (Grup I), 50 (Grup II), 100 mg/kg (Grup III) dozlarda MS (Devaljin®, enj. solüsyon, Vetaş Veteriner ve Tarım İlaçları AŞ, İstanbul/Türkiye) 7 gün süre ile kas içi olarak uygulandı.

Yedi gün süren uygulamadan sonra, farelerden eter anestezisi altında intrakardiak kan örnekleri ile karaciğer ve böbrek dokuları alındı. Alınan kan

örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek, biyokimyasal analizler için serum örnekleri elde edildi. Karaciğer ve böbrek doku örnekleri soğuk %0.9'luk NaCl çözeltisiyle yıkandıktan sonra 0.1 M KCl (pH 7.4) çözeltisi içinde çözünmüş fosfat tamponda homojenize edildi. Homojenize edilen doku örnekleri 1000 rpm'de 15 dakika soğutmalı santrifüje tabi tutulduktan sonra süpernatantları alındı [27]. Elde edilen serum ve doku süpernatant örnekleri analizlere kadar -25ºC de derin dondurucuda saklandı.

Serum üre ve kreatinin düzeyleri ile ALT, AST ve ALP enzim aktivitelerinin tespiti otoanalizörde (Olympus Chemistry Analyzer AU 640, Type: 640-03, Japan) gerçekleşti. Doku MDA düzeyleri Yoshoiko ve ark'nın [28], GSH düzeyleri ise Beutler ve ark'nın [29], metoduna göre spektrofotometrik (UV-1201, Shimadzu, Japan) olarak ölçüldü.

İstatistiksel analizler SPSS Windows 10.0 paket programı ile yapıldı. Gruplar arası önemliliğin belirlenmesinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA), alt grupların karşılaştırılmasında ise Duncan testi uygulandı. Tüm veriler ortalama± standart hata (x±Sx) olarak gösterildi. $p<0.05$ olasılık değeri istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada elde edilen serum BUN ve kreatinin düzeyleri, ALT, AST ve ALP enzim aktiviteleri ile karaciğer ve böbrek dokusu MDA ve GSH miktarları *Tablo 1* ve *2* 'de gösterilmiştir.

Yüksek doz MS (100 mg/kg) uygulanan Grup III'de serum ALT, AST ve ALP enzim aktiviteleri, üre ve kreatinin düzeyleri *(Tablo 1)* ile karaciğer

Tablo 1. Farklı dozlarda MS uygulamalarının serum biyokimyasal parametreler üzerine etkileri
Table 1. The effect of different doses of MS on serum biochemistry parameters

Parametre	Gruplar			
	Kontrol	**Grup I (20 mg/kg)**	**Grup II (50 mg/kg)**	**Grup III (100 mg/kg)**
AST (U/L)	89.25±3.16^{b}	92.88±2.73^{b}	94.63±4.18^{b}	117.00±3.91^{a}
ALT (U/L)	47.88±3.17^{b}	48.75±1.80^{b}	50.13±2.67^{b}	65.00±3.49^{a}
ALP (U/L)	41.13±1.91^{b}	42.75±2.01^{b}	43.50±2.13^{b}	57.88±3.37^{a}
Üre (mg/dL)	20.77±1.24^{b}	21.28±0.90^{b}	22.90±0.96^{b}	33.03±2.17^{a}
Kreatinin (mg/dL)	0.413±0.02^{b}	0.425±0.02^{b}	0.446±0.02^{b}	0.673±0.03^{a}

ab: satır bazında istatistiksel önem ($p<0.05$)

Tablo 2. Farklı dozlarda MS uygulamalarının doku MDA ve GSH düzeylerine etkileri
Table 2. The effect of different doses of MS on tissue MDA and GSH level

Parametre	Gruplar			
	Kontrol	**Grup I (20 mg/kg)**	**Grup II (50 mg/kg)**	**Grup III (100 mg/kg)**
$MDA_{Karaciğer}$ (µmol/g doku)	0.266±0.01^{b}	0.275±0.01^{b}	0.283±0.01^{b}	0.321±0.01^{a}
$MDA_{Böbrek}$ (µmol/g doku)	0.202±0.01^{b}	0.214±0.01^{b}	0.221±0.01^{b}	0.254±0.01^{a}
$GSH_{Karaciğer}$ (mg/g doku)	0.331±0.01^{a}	0.321±0.01^{a}	0.312±0.01^{a}	0.258±0.01^{b}
$GSH_{Böbrek}$ (mg/g doku)	0.273±0.01^{a}	0.262±0.01^{a}	0.251±0.01^{a}	0.211±0.01^{b}

ab: satır bazında istatistiksel önem ($p<0.05$)

ve böbrek dokusu MDA miktarının *(Tablo 2)* kontrol ve diğer iki gruba göre istatistiksel olarak yüksek ($p<0.05$) olduğu, karaciğer ve böbrek dokusu GSH düzeyinin ise kontrol ve diğer iki gruba göre düşük olduğu ($p<0.05$) belirlendi *(Tablo 2)*.

TARTIŞMA ve SONUÇ

NSAİD'lerin tedavi dozlarında yaygın olarak veya yüksek dozlarda bilinçsiz bir şekilde kullanılmaları durumunda başta mide bağırsak sistemi, karaciğer, böbrek, kan ve dolaşım sistemi üzerine önemli toksik etkiler ile alerjik reaksiyonlara neden olduğu birçok araştırmacı tarafından bildirilmektedir [2,5,10–13,19,22,30].

Çalışmada 100 mg/kg dozda MS uygulamasının serum enzim aktivitelerini anlamlı derecede ($p<0.05$) arttırdığı tespit edildi *(Tablo 1)*. Çalışmamızda karaciğer enzim aktivitelerinde gözlenen bu artışların, NSAİD'ler ile yapılan tedaviler sonucu karaciğerde yaygın bozukluklar ve nekrozla beraber, serum enzim düzeylerinde de değişikliklere neden olduğu bildirilen [13,19,24] benzer çalışma bulgularıyla uyum içerisinde olduğu ve bu durumun organda meydana gelen dokusal bir hasardan kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Çalışmada 100 mg/kg dozda MS uygulanan farelerin karaciğer dokusunda GSH değerinin diğer gruplara göre istatistik olarak önemli derecede azaldığı ($p<0.05$), MDA değerinin ise arttığı ($p<0.05$) tespit edildi *(Tablo 2)*. Ertekin ve ark.[9] köpeklerde yaptıkları bir çalışmada 12 saatte bir kas içi 400 mg/kg metamizol uygulamasının 3. günden itibaren serum MDA düzeylerini arttırdığını, GSH düzeylerini ise değiştirmediğini rapor etmişlerdir. Sanchez ve ark.[31] ise, ratlarda yaptıkları çalışmada 1000 mg/kg oral olarak MS uygulamasının GSH düzeylerini önemli derecede azalttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda elde edilen bu bulguların, Ertekin ve ark. [9] ile Sánchez ve ark.[31] 'nın çalışma bulguları ile uyumlu olduğu ve MDA değerlerindeki artış ile GSH değerindeki bu düşüşlerin karaciğer dokusunda serbest radikal üretim artışının bir göstergesi olabileceği söylenebilir.

Bu çalışmada, 100 mg/kg dozda MS uygulanan fare böbrek dokusu MDA düzeyinde diğer gruplara göre tespit edilen önemli derecedeki ($p<0.05$) artış ve GSH düzeyindeki anlamlı düşüşün ($p<0.05$), MS'un metabolizması sırasında oluşan reaktif oksijen metabolitlerindeki artış ve bunların neden olduğu peroksidatif hasarın bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Bu bulgulara ilaveten böbrek fonksiyonunun bir göstergesi olarak kabul edilen serum üre ve kreatinin düzeylerinde de istatistik olarak anlamlı artışlar belirlenmiştir. Bu artışlar, Whelton [26] ve Miller'in [11], MS'in prostaglandin sentezinin bir inhibitörü olarak böbreklerde vazodilatasyonu engellediği ve buna bağlı olarak kan akımını azalttığı, dolayısıyla uzun vadede böbrek yetmezliği ve nekrozlar ile serum üre ve kreatinin düzeylerinde artışa neden olduğunu rapor ettikleri çalışma bulguları ile uyum göstermektedir.

Sunulan çalışmada, 100 mg/kg dozunda MS uygulamalarının, 20 ve 50 mg/kg doz uygulamalarına göre daha toksik etkili olabileceği gözlenmiştir. Sonuç olarak, kısa süreli de olsa 100 mg/kg dozda MS uygulamasının oksidatif stres ile birlikte karaciğer ve böbreklerde doku hasarına neden olabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. **Kaya S, Pirinçci İ, Ünsal A, Traş B, Bilgili A, Akar F:** Veteriner Farmakoloji - 4. Baskı, Cilt I, Medisan Yayın Serisi No: 63, Ankara, Türkiye, 1998.
2. **Boothe DW:** The Analgesic - Antipyretic - Anti-inflammatory Drugs. **In,** Adams, HR (Ed): Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Iowa State Universty Pres,7th Edition, Ames, Iowa, USA, 1995.
3. **Kayaalp SO**: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 7. Baskı, Cilt 2, Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, Türkiye, 1995.
4. **Şanlı Y, Kaya S:** Veteriner Farmakoloji ve Sağaltım Seçenekleri. Medisan Yayınları, 2. Baskı, Ankara, Türkiye, 1994.
5. **Insel AP:** Analgesic - Antipyretics and Antiinflammatory Agents: Drugs Employed in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Gout; **In,** Gilman AF, Rall TW, Nies AS, Taylor P (Eds): The Pharmacological Basis of Therapeutics. Pergamon Pres, 8th Edition, New York, USA, 1990.
6. **Şanlı Y:** Veteriner İlaçları Rehberi ve Bilinçli İlaç Kullanımı El Kitabı. Özkan Matbaacılık Ltd. Şti., 4. Baskı, Ankara, Türkiye, 2003.
7. **Löscher W:** Pharmaka mit wirkung auf das zentralnervensystem. **In,** Löscher W, Ungemach FR, Kroker R (Eds): Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.105, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 1994

8. **Karahan İ, Güler O:** The effects of high doses dipyrone, flunixin and indomethacin on some biochemical parameters in rats. *FÜ Sağlık Bil Derg,* 13 (3): 259-264, 1999.
9. **Ertekin A, Şahin A, Karaca M, Akkan HA, Bakır B:** The effect of dipyrone overdoses on the levels of lipid peroxidation, glutathione and ceruloplasmin in dogs. *YYÜ Vet Fak Derg,* 12 (1-2): 105-107, 2001.
10. **Costa D, Marques AP, Reis RL, Lima JLFC, Fernandes E:** Inhibition of human neutrophil oxidative burst by pyrazolone derivatives. *Free Radic Biol Med,* 40, 632-640, 2006.
11. **Miller S:** Prostaglandins in health and disease: An overview. *Semin Arthritis Rheum,* 36 (1): 37-49, 2006.
12. **Levy M:** Hypersensitivity to pyrazolones. Thorax, 55 (2): 72–74, 2000.
13. **Bjorkman D:** Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated toxicity of the liver, lower gastrointestinal tract and esophagus. *Am J Med,* 105 (5): 17-21, 1998.
14. **Nakahura T, Griswold W, Lemire J, Mendoza S, Reznik V:** Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in adolescence. *J Adol Health,* 23, 307-310, 1998.
15. **Fries JF, Williams CA, Bloch DA:** The relative toxicity of nonsteroidal antiinflamatory drugs. *Arthritis Rheum,* 34 (11): 1353-1360, 1991.
16. **Kore MA:** Toxicology of nonstreroidal antiinflamatory drugs. *Vet Clin Nort Am,* 20 (2): 419-430, 1990.
17. **Meredith TJ:** Nonnarcotic analgesic. Problem of overdose. *Drugs*, 32 (4): 177-205, 1986
18. **Vale JA, Meredith TJ:** Acute poisoning due to nonsteroidal antiinflamatory drugs. *Med Toxicol,* 1 (1): 12-31, 1986.
19. **O'Connor N, Dargan PI, Jones AL:** Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Q J Med,* 96, 787–791, 2003.
20. **Lewis JH:** Hepatic toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharm,* 3 (2): 128-138, 1984.
21. **Oral A:** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis in elderly: Adverse effects and drug interactions. *Turk J Geriatrics,* 7 (3): 166-172, 2004.
22. **Bidaut-Russell M, Gabriel SE:** Adverse gastrointestinal effects of NSAIDs: Consequences and costs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol,* 15 (5): 739-753, 2001.
23. **Brooks PM, Day RO:** Nonsteroidal antiinflammatory - differences and similarities. *N Eng J Med,* 324, 1716-1725, 1991.
24. **Bush TM, Shlotzhauer TL, Imai K:** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Proposed guidelines for monitoring toxicity. *West J Med,* 155 (1): 39-42, 1991.
25. **Collins AJ, Davies J, Dixon AJ:** Contrasting presentation and findings between patients with rheumatic complaints taking nonsteroidal ant-iinflammatory drugs and a general population referred for endoscopy. *Br J Rheumatol,* 25, 50-53, 1986.
26. **Whelton A:** Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med,* 106 (5): 13-24, 1999.
27. **Stocks J, Gutteridge JMC, Sharp RJ, Dormandy TI:** Assay using brain homogenate for measuring the antioxidant activity of biologial fluids. *Clin Sci Mol Med,* 47, 215-222, 1974.
28. **Yoshoiko T, Kawada K, Shimada T:** Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against actived-oxygen toxicity in the blood. *Am J Obstet Gynecol,* 135, 372-376, 1979.
29. **Beutler E, Duran O, Kelley BM:** Improved method for determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med,* 28, 882-888, 1963.
30. **Steffen P, Krinn E, Möller A, Seeling W, Rockemann MG:** Metamizol and diclofenac profoundly reduce opioid consumption after minor trauma surgery. *Acute Pain,* 4, 71-75. 2002.
31. **Sanchez S, Martin MJ, Ortiz P, Motilva V, De La Lastra CA:** Effects of dipyrone on inflammatory infiltration and oxidative metabolism in gastric mucosa: Comparison with acetaminophen and diclofenac. *Diges Dis Sci,* 47(6): 1389-1398, 2002.