



## ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.  
2023; 37 (3): 261 - 264  
http://www.fusabil.org

Emine KAÇAR<sup>1, a</sup>  
Münever Gizem HEKİM<sup>2, b</sup>  
Ahmed Sait BOZYİL<sup>1, c</sup>  
Zübeyde ERCAN<sup>3, d</sup>  
Fatih TAN<sup>4, e</sup>  
Orhan SAYIN<sup>1, f</sup>  
İnsan SERHATLIOĞLU<sup>5, g</sup>

<sup>1</sup> Fırat Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Fizyoloji Ana Bilim Dalı,  
Elazığ, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Fethi Sekin Şehir  
Hastanesi,  
Tıp Fakültesi,  
Fizyoloji Ana Bilim Dalı,  
Elazığ, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Fırat Üniversitesi,  
Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Fizik Tedavi ve  
Rehabilitasyon Ana Bilim  
Dalı,  
Elazığ, TÜRKİYE

<sup>4</sup> Korkut Ata Üniversitesi,  
Sağlık Hizmetleri Meslek  
Yüksekokulu,  
Osmaniye, TÜRKİYE

<sup>5</sup> Fırat Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Biyofizik Ana Bilim Dalı,  
Elazığ, TÜRKİYE

<sup>a</sup> ORCID: 0000-0002-1585-7248

<sup>b</sup> ORCID: 0000-0002-6697-8795

<sup>c</sup> ORCID: 0009-0006-2768-5224

<sup>d</sup> ORCID: 0000-0002-5294-8771

<sup>e</sup> ORCID: 0000-0003-2995-4628

<sup>f</sup> ORCID: 0000-0003-1813-2311

<sup>g</sup> ORCID: 0000-0002-2384-7971

**Geliş Tarihi** : 22.06.2023  
**Kabul Tarihi** : 29.08.2023

**Yazışma Adresi**  
**Correspondence**

**Ahmed Sait BOZYİL**  
Fırat Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Fizyoloji Ana Bilim Dalı,  
Elazığ- TÜRKİYE  
asaidbozyl@gmail.com

## Parasetamolün Dişi Sıçanlarda Mesane Düz Kasının Spontan Kasılması Üzerindeki Olası Etkisi \*

**Amaç:** Analjezik ve antipiretik etkisinden dolayı geniş kullanım spektrumuna sahip bir farmakolojik ajan olan parasetamolün, üriner sistemi etkileyen hastalıklarda da sıklıkla kullanılmasına rağmen mesane kasılması üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı parasetamolün mesane düz kasının kasılmasına olan etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Diöstrus fazındaki Wistar-albino cinsi dişi intakt sıçanlardan çıkarılan mesane stripleri (2 mm x 10 mm), 1.5 gramlık gerim altında 37 °C ve 7.4 pH'da krebs solüsyonu içeren 5mL'lik izole organ banyosuna asılmıştır (n=7). Spontan kasılmaların regülasyonu akabinde 1000 µM ve 2000 µM dozlarındaki parasetamol, kümülatif olmayan şekilde eklenmiştir. Uygulamanın öncesinde ve sonrasında elde edilen zirveden zirveye ve eğri altında kalan alan değerleri % değişim olarak standardize edilmiştir. Veriler, SPSS 22.0 programında eşleştirilmiş t-testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Parasetamol uygulamasının mesane düz kasının spontan kasılması üzerinde 1000 µM ve 2000 µM dozlarında belirgin şekilde inhibitör etki gösterdiği tespit edilmiştir (p<0.05).

**Sonuç:** Parasetamol uygulaması doz bağımlı olarak mesane düz kasının kasılması üzerinde inhibitör etkiye sahiptir ve bu etkinin gerek üriner sistem patolojilerine sahip bireylerde gerekse farklı endikasyonlar dahilinde parasetamol kullanımı hususunda göz önünde bulundurulması klinik olarak önem arz etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Parasetamol, mesane, izometrik kontraksiyon, sıçan

### Investigation of the Effect of Paracetamol on Spontaneous Bladder Detrusor Smooth Muscle Contractions in Female Rats

**Objective:** Although paracetamol, a pharmacological agent with a wide spectrum of use due to its analgesic and antipyretic effects, is frequently used in diseases affecting the urinary system, its effect on bladder contraction was unknown. This study aimed to reveal the effect of paracetamol on the contraction of the detrusor smooth muscle.

**Materials and Methods:** Bladder strips (2 mm x 10 mm) obtained from intact female Wistar-albino rats in the diestrus phase were suspended in an isolated organ bath containing 5 mL of Krebs solution at 37 °C and pH 7.4 under a tension of 1.5 grams (n=7). Following the regulation of spontaneous contractions, paracetamol at doses of 1000 µM and 2000 µM was added in a non-cumulative manner. The peak-to-peak values and the area under the curve values obtained before and after the application were standardized as percentage changes. Data were analyzed using Paired t-test in SPSS 22.0 program.

**Results:** It was found that the application of paracetamol significantly inhibited the spontaneous contraction of the detrusor smooth muscle at doses of 1000 µM and 2000 µM (p<0.05).

**Conclusion:** Paracetamol administration has a dose-dependent inhibitory effect on the contraction of the detrusor smooth muscle, and considering this effect is clinically important by using paracetamol in individuals with urinary system pathologies and various other indications.

**Key Words:** Paracetamol, bladder, isometric contraction, rat

### Giriş

Düz kaslar özellikle damarlar, gastrointestinal sistem (mide, duodenum, kolon vb.), uterus gibi içi boş organlarda bulunmaktadır. Temel olarak bu organların fonksiyonlarının yerine getirilmesinde görev alırlar ve çoğunlukla spontan kasılabilir özelliklerine sahiptirler (1, 2). Kontraktıl aktivitelerinin başlaması hormonal veya elektriksel uyarı ile gerçekleşmektedir (2, 3). Çizgili kasla kıyaslandığında kasılma süresi daha uzun olmasına karşın daha az enerji kullanmaktadır. Kasılmak için kullandıkları temel iyon ise ekstraselüler kalsiyumdur (1, 2, 4).

Düz kasa sahip olan organlardan biri de mesanedir. İçerdiği bu düz kas yapısı vasıtasıyla gerektiğinde idrarın depolanabilmesine ve atılabilmesine olanak sağlar. Mesanenin üstlenmiş olduğu bu işlevin fizyolojik olarak devam edebilmesi için mesane düz kasının kasılma gevşeme aktivitesi oldukça önem arz etmektedir (5, 6). Bu aktivite, nörojenik mesane, aşırı aktif mesane, inkontinans, üriner sistem enfeksiyonlarına sekonder gelişebilen idrar kaçırma gibi patolojik durumlarda daha da ön plana çıkmaktadır (5-8). Bu nedenle özellikle üriner sistemle ilgili patolojilerde de sık kullanılan ilaçların, mesane kontraktıl aktivitesi üzerindeki etkinliğinin bilinmesi ve tedavi seçeneği

\* Europhysiology, 16-18 Eylül 2022, Kopenhag/DANİMARKA

olarak kullanırken bu özelliklerinin de göz önünde bulundurulması son derece önemlidir. Bu bilgiler ışığında, oldukça sık kullanılan analjezik ve antipiretik olan parasetamolün de mesane kontraktil aktivitesinin üzerindeki etkisinin bilinmesi gerekmektedir.

Parasetamol, prostaglandin sentez inhibisyonu, serotonerjik yolların ve kannabinoid reseptörlerin geri alım inhibisyonu gibi mekanizmalar yoluyla ağrı kesici ve ateş düşürücü etkiler gösterir (9). Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçların aksine parasetamolün anti inflamatuvar etkisi az olması sebebiyle özellikle analjezik ve antipiretik etkisinden dolayı klinikte tercih sebebidir (10). Ateş ve ağrıyla seyreden hastalıklarda (üriner sistem enfeksiyonları, baş ağrısı, migren, üst solunum yolu enfeksiyonları, dismenore, osteoartrit vb.) çok sık tercih edilmektedir (11, 12).

Parasetamol, çok çeşitli endikasyonlar dahilinde sıklıkla kullanılmasının yanı sıra gebelik kategorisinin B olmasından ötürü gebelikte de yaygın olarak tercih edilmektedir (13). Bu olguya binaen daha önce tarafımızca yapılan bir çalışmada parasetamolün uterus düz kası üzerindeki inhibitör etkisini ortaya konmuştur (14). Parasetamolün üriner sistemle ilgili patolojilerde de sık kullanılması nedeniyle mesane kontraktil aktivitesi üzerindeki olası etkinliğinin ortaya çıkarılması önem arz etmektedir. Ancak bu denli geniş bir kullanım spektrumu olan parasetamolün mesane düz kasının kasılmasına olan etkisine dair daha önce yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu bağlamda bu çalışmanın temel hedefi parasetamolün, mesane kontraktil aktivitesi üzerindeki olası etkinliğini ortaya koymaktır.

## Gereç ve Yöntem

**Araştırma ve Yayın Etiği:** Deney protokollerinin uygulanması için Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 14.04.2021 tarihli ve 2021/07 sayılı oturumunda gerekli onay alındı.

**Hayvanlar:** Çalışmada, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezinden temin edilen, vücut ağırlıkları 200-220 g arasında olan Wistar-albino dişi intak sıçanlar kullanıldı (n=7). Sıçanlar, 12 saatlik aydınlık-karanlık döngüsüne sahip, düzenli olarak havalandırılan 21°C sıcaklığındaki odada, plastik kafeslerde tutuldu. Cam şişelerdeki musluk suyu ve pelet formundaki özel sıçan yemleri, istedikleri zaman ulaşabilecekleri şekilde konumlandırıldı. Her sabah 9:00 pastör pipetleri ile yapılan vajinal sürüntü sonucu sıçanların menstrual siklusun hangi evresinde olduğu tespit edildi. Sürecin hormonal değişimlerden etkilenmemesi amacıyla deneyler, tüm sıçanların diöstrus olduğu fazda yapıldı. Sıçanlar deney gününde anestezi maddelerinin düz kas kontraktil aktivitesini etkileyebileceğinden dolayı anestezi uygulanmaksızın dekapite edilerek pelvik kavileri orta hat insizyonu ile açıldı. Mesane dokuları hızlıca çıkarılarak çevre dokulardan dikkatlice ayrıldı. Eksize edilen mesane dokuları, içerisinde krebs solüsyonu bulunan petri kaplarına alındı.

**In Vitro Mesane Kontraksiyon Testi:** Mesaneden alınan kesitler dikey olarak 2 mm x 10 mm'lik şeritler halinde, elektrolit kompozisyonu (118 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.2 mM MgSO<sub>4</sub>, 15.8 mM NaHCO<sub>3</sub>, 1.18 mM

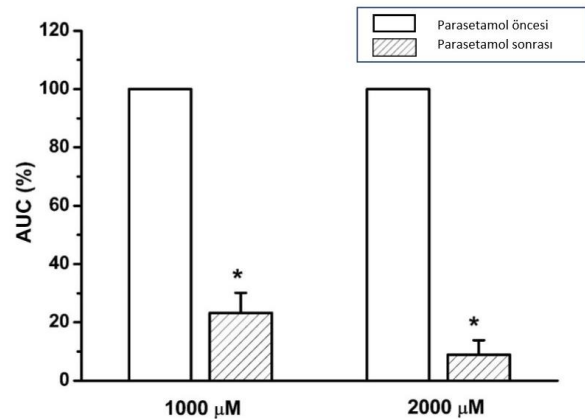
KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 11.5 mM glukoz ve 2.4 mM CaCl<sub>2</sub>, 0.016 mM EDTA) olan krebs solüsyonu ile doldurulmuş organ banyosuna yerleştirildi. Organ banyosunun sıcaklığı 37 °C'de tutuldu. Banyo solüsyonuna sürekli olarak %95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub> sağlandı. Her mesane şeridi, 1.5 gramlık optimum dinlenme kuvveti altında organ banyosuna yerleştirildi ve ilaç uygulamasından önce 90 dk boyunca regülasyonuna izin verildi.

Gerilime bağlı olarak kendiliğinden kasılmalar gözlemlendi. Askıya alınmış bölümlerdeki gerilme seviyesi devamlı olarak 1.5 gramın altında kaldı. Deney süresince mesane şeritleri her 15 dakikada bir, taze fizyolojik solüsyon ile yıkandı. Her deney farklı sıçanlardan alınan taze mesane şeritleri kullanılarak tekrarlandı. Kasılma kuvvetleri izometrik olarak bir amplifikatöre bağlı transdüser ve veri toplama sistemi ile kaydedildi. Regülasyon periyodundan sonra parasetamol, 1000 µM ve 2000 µM konsantrasyonlarda kümülatif olmayan şekilde daha önce tarafımızca yapılan bir çalışmada kullanılan parasetamol dozu referans alınarak eklendi (14). Uygulama öncesi ve sonrası eğri altında kalan alan (AUC) ve zirveden zirveye (p-p) değerleri % değişim olarak normalize edildi.

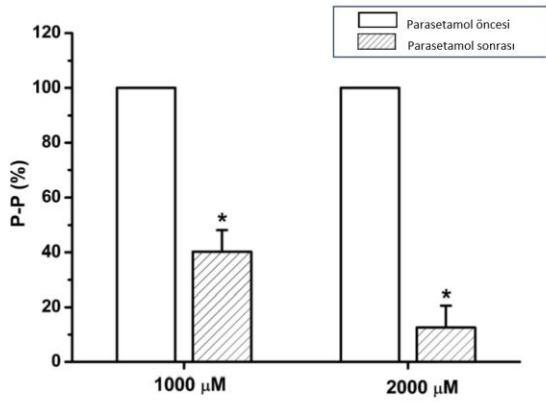
**İstatistiksel Analiz:** Denek sayısını belirlemek için "Güç analizi" yapıldı. Her gruptaki denek sayısı 7 olarak belirlenmiştir (Tip 1 hata = 0.05, Testin gücü = 0.80). Gruplardan elde edilen veriler Levene testi ile normal dağıldığı tespit edildi. Veriler, SPSS 22.0 programında eşleştirilmiş T test kullanılarak değerlendirildi. Tüm değerler, ortalama ± standart sapma olarak belirlendi. Tüm analizler için p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

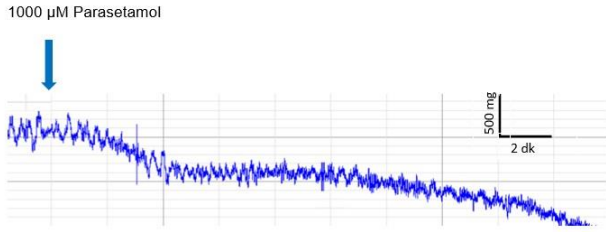
Parasetamol uygulaması mesane düz kasının spontan kasılması üzerinde 1000 µM ve 2000 µM dozlarında belirgin şekilde inhibitör etki gösterdi. Bu inhibitör etkiler, 1000µM ve 2000 µM dozlarında istatistiksel olarak anlamlı idi. (Şekil 1, 1000 µM p=0.025; 2000 µM p=0.011 ve Şekil 2, 1000 µM p=0.035; 2000 µM p=0.013). Ölçümler kontrol periyodundaki inhibisyon yüzdesi olarak verildi. 1000 µM ve 2000 µM dozlarında izole organ banyosundan elde edilen kesitler şekil 3 ve 4 üzerinde sırasıyla gösterildi.



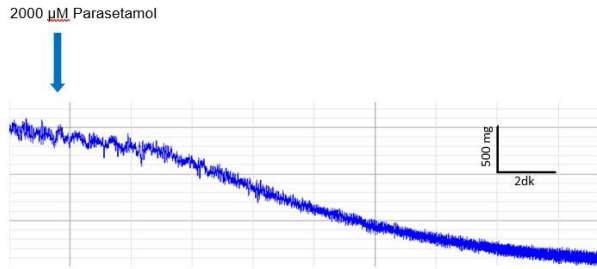
**Şekil 1.** Parasetamolün dişi sıçan mesane düz kasında eğri altında kalan alan üzerindeki etkisi (\*p<0.05)



**Şekil 2.** Parasetamolün dişi sıçan mesane düz kasında zirveden zirveye değeri üzerindeki etkisi (\*p<0.05)



**Şekil 3.** 1000 µM dozda parasetamol uygulaması sonrası izole organ banyosunda elde edilen trase



**Şekil 4.** 2000 µM dozda parasetamol uygulaması sonrası izole organ banyosunda elde edilen trase

## Tartışma

Parasetamol analjezik ve antipiretik etkisinden dolayı ateş ve ağrı ile seyreden birçok klinik durumda kullanılan bir farmakolojik ajandır (15, 16). Kullanıldığı alanlardan biri de üriner sistemle ilgili ağrılı ve ateşli durumlardır (16). Hem normal fizyolojik fonksiyonda hem de üriner sistem patolojilerinde mesane düz kasının kasılmasındaki değişimler, üriner sistemin fonksiyonunu yerine getirip getirememesinde (üriner inkontinans, nörojenik mesane vb.) önemli rol oynamaktadır (7, 17). Bu nedenle üriner sistemle ilgili durumlarda kullanılan farmakolojik ajanların mesane kontraktıl aktivitesi üzerindeki etkinliği önem arz etmektedir. Bu bağlamda daha önce tarafımızca yapılan çalışmada parasetamolün bir düz kas olan uterus üzerinde inhibitör etkinliğini tespit

edilmiş olması, üriner sistemle ilgili durumlarda da sık kullanılan bu ajanın yine bir düz kas olan mesane üzerinde de etkili olabileceğini düşündürmüştür. Bu noktadan yola çıkarak bu çalışmadaki temel hedef parasetamolün mesane düz kası üzerindeki olası etkinliğini incelemek olmuştur.

Yapılan çalışmada parasetamolün 1000 µM ve 2000 µM dozlarında mesane düz kasının kasılmasına olan etkisi araştırıldı. Elde edilen veriler neticesinde parasetamolün spontan mesane kontraktıl aktivitesi üzerinde doz bağımlı olarak inhibitör etkiye sahip olduğu gösterildi.

Yukarıdaki bilgiler ışığında üriner sistemi etkileyebilecek olan ilaçların mesane düz kası üzerindeki etkisini araştırmak her zaman için merak konusu olmuştur. Bu bağlamda yapılan bir çalışmada üriner sistem patolojilerinde analjezik ve antipiretik etkilerinden faydalanan aspirin, indometazin, ketoprofen gibi NSAİİ'lerin mesane kontraktıl aktivitesi üzerindeki etkinliği incelenmiş ve bu ajanların bu çalışmadaki bulguya benzer şekilde mesane düz kas kontraksiyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir (18). Elde edilen etkinin fizyopatolojik mekanizması incelenmiş ve bu etkinin prostaglandin sentez inhibisyonu üzerinden olduğu düşünülmüştür. Parasetamolün düz kas kontraksiyonunu üzerindeki etkisini araştıran çalışmalardan biri bronş, bir diğeri aort ve bir başkası da uterus düz kasına dair olup her üçünde de parasetamolün düz kasların kontraktıl aktivitesini -yine bu çalışmayla korele bir şekilde- inhibe ettiği ortaya konmuştur (14, 19, 20). Araştırmacıların bu etkinin altında yatan hücre mekanizmayı açığa çıkarmaya yönelik yaptığı çalışmalarda, bronş ve aort düz kasları üzerindeki inhibisyonun, kalsiyum kanallarının inhibe edilmesi sonucu meydana gelen hücre içi kalsiyum miktarının azalması sebebiyle olduğu ortaya çıkarılmıştır (19, 20). Başka bir çalışmada parasetamol ile benzer etkinliğe sahip olan NSAİİ grubundan nimesulidin miyometriyum kasılması üzerindeki etkinliği incelenmiş ve inhibitör etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (21). Bu etkinin de yine kalsiyum kanallarının inhibisyonu neticesinde meydana geldiği ifade edilmiştir. Eldeki bulgulara dayanarak gerek parasetamolün kendisinin farklı düz kaslar üzerindeki etkinliğini, gerekse benzer etkinliğe sahip farmakolojik ajanların düz kaslar üzerindeki etkinliğini araştıran çalışmalara bakıldığında elde edilen bulgular ile uyumlu olarak parasetamolün düz kaslar üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu inhibitör etkilerin de prostaglandin sentez inhibisyonu veya kalsiyum kanallarının inhibisyonu gibi mekanizmalar aracılığıyla oluştuğu ifade edilmiştir. Bu çalışma sonucu elde edilen parasetamolün mesane düz kası üzerindeki inhibitör etkisinin de bahsi geçen mekanizmalar aracılığıyla olduğu tarafımızca düşünülmektedir.

Sonuç olarak elde edilen veriler, parasetamolün dişi sıçanların spontan mesane kontraksiyonları üzerinde inhibitör etkinliğe sahip olduğunu göstermekte olup bu konuda literatürdeki ilk çalışma olması nedeniyle önem arz etmektedir. Bundan sonraki süreçte özellikle parasetamolün mesane düz kası üzerindeki etkilerinin moleküler mekanizmaları, etkilerinin süresi ve doza

bağımlılığı gibi konuların daha ayrıntılı olarak araştırılması hedeflenmektedir. Bununla birlikte eldeki bulgulara dayanarak özellikle üriner sistemle ilgili patolojilerde parasetamol kullanılırken parasetamolün mesane kasılması üzerindeki bu etkinliğinin göz önünde bulundurulması önemlidir. Bunun yanı sıra parasetamolün üriner patolojilere dair terapötik potansiyelini açığa çıkarmak da ileride yapılacak çalışmalarındaki hedeflerimiz arasındadır.

### Kaynaklar

1. Webb RC. Smooth muscle contraction and relaxation. *Adv Physiol Educ* 2003; 27: 201-206.
2. Prosser CL. Smooth muscle. *Annual Review of Physiology* 1974; 36: 503-535.
3. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction and regulation in smooth muscle. *Nature* 1994; 372: 231-236.
4. Rosenfeld SS, Xing J, Cheung HC, et al. Structural and kinetic studies of phosphorylation-dependent regulation in smooth muscle myosin. *J Biol Chem* 1998; 273: 28682-28690.
5. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2004; 84: 935-986.
6. Drake MJ. The integrative physiology of the bladder. *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89: 580-585.
7. Irwin GM. Urinary Incontinence. *Prim Care* 2019; 46: 233-242.
8. Barkin J. Overactive bladder. *Can J Urol* 2011; 18: 8-13.
9. Ottani A, Leone S, Sandrini M, Ferrari A, Bertolini A. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol* 2006; 531: 280-281.
10. Jóźwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm* 2014; 71: 11-23.
11. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: Cd004257.
12. Zhang W, A Jones, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 901-907.
13. Rebordosa C, Kogevinas M, Horváth-Puhó E, et al. Acetaminophen use during pregnancy: Effects on risk for congenital abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 178.e1-7.
14. Ercan Z, Zorlu G, Bulmuş Ö, et al. Relaxing effects of paracetamol on uterine spontaneous contraction in rats in vitro. *Medical Records* 2022; 4: 166-170.
15. Meredith TJ, Goulding R. Paracetamol. *Postgrad Med J* 1980; 56: 459-473.
16. Prescott LF. Paracetamol: Past, present, and future. *Am J Ther* 2000; 7: 143-147.
17. Panicker JN. Neurogenic bladder: Epidemiology, diagnosis, and management. *Semin Neurol* 2020; 40: 569-579.
18. Takagi-Matsumoto H, Betty NG, Tsukimi Y, Tajimi M. Effects of NSAIDs on bladder function in normal and cystitis rats: A comparison study of aspirin, indomethacin, and ketoprofen. *J Pharmacol Sci* 2004; 95: 458-465.
19. Correia MC, Santos ESA, Neves BJ, Rocha ML. Acetaminophen treatment evokes anticontractile effects in rat aorta by blocking L-type calcium channels. *Pharmacol Rep* 2022; 74: 493-502.
20. Chen YY, Yu MF, Zhao XX, et al. Paracetamol inhibits Ca(2+) permeant ion channels and Ca(2+) sensitization resulting in relaxation of precontracted airway smooth muscle. *J Pharmacol Sci* 2020; 142: 60-68.
21. Sawdy R, Knock GA, Bennett PR, Poston L, Aaronson PI. Effect of nimesulide and indomethacin on contractility and the Ca2+ channel current in myometrial smooth muscle from pregnant women. *Br J Pharmacol* 1998; 125: 1212-1217.