



İhsan SERHATLIOĞLU^{1, a}
Emine KAÇAR^{2, b}
Ahmed Sait BOZYIL^{2, c}
Orhan SAYIN^{2, d}
Mehtap PERVİN^{2, e}
Zeynep Dila ÖZ^{2, f}
Münevver Gizem HEKİM^{3, g}

¹ Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Biyofizik Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

² Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

³ Fethi Sekin Şehir
Hastanesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı
Elazığ, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0002-2384-7971
^b ORCID: 0000-0002-1585-7248
^c ORCID: 0009-0006-2768-5224
^d ORCID: 0000-0003-1813-2311
^e ORCID: 0009-0000-3660-2909
^f ORCID: 0000-0002-3406-4657
^g ORCID: 0000-0002-6697-8795

Geliş Tarihi : 31.01.2024
Kabul Tarihi : 22.05.2024

Yazışma Adresi Correspondence

Ahmed Sait BOZYIL
Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ - TÜRKİYE

asaidbozyl@gmail.com

Parasetamolün Diöstrus Dönemindeki Dişi Sıçanlarda Jejunum Ve İleum Düz Kaslarının Spontan Kontraksiyonları Üzerindeki *in vitro* Etkilerinin Araştırılması *

Amaç: Parasetamol, geniş kullanım spektrumuna sahip bir analjezik ve antipiretik ajan olarak bilinir. Bu yaygın kullanımı, gastrointestinal sistem dahil olmak üzere birçok sistemi etkileyebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda, parasetamolün uterin ve mesane düz kaslarında inhibitör etkinlik gösterdiği belirlenmiş olup, bu etkinliğin gastrointestinal sistemdeki düz kaslar olan jejunum ve ileumu da etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, parasetamolün jejunum ve ileum düz kaslarının spontan kasılmaları üzerindeki olası *in vitro* etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Diöstrus fazındaki Sprague-Dawley cinsi dişi intakt sıçanlardan alınan jejunum ve ileum stripleri (10x3x1 mm), izole organ banyolarına 1 gramlık gerim altında asılmıştır (n=7). Spontan kasılmaların regülasyonu ardından 1 mM ve 2 mM dozlarındaki parasetamol, non-kümülatif olarak eklenmiştir. Bu uygulamaların öncesinde ve sonrasında elde edilen zirveden zirveye (p-p), eğri altında kalan alan (EAA) ve maksimum kasılma değerleri (Emax) % değişim olarak standardize edilmiştir. Veriler, SPSS 22.0 programında eşleştirilmiş T testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Uygulanan farklı dozlardan elde edilen verilerin birbiriyle karşılaştırılmasında ise bağımsız örneklem T testi kullanılmıştır.

Bulgular: 1 mM ve 2 mM dozda parasetamol uygulaması, hem jejunum hem de ileum düz kaslarının spontan kasılmalarının Emax, p-p ve EAA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmaya neden olmuştur (p<0.05).

Sonuç: Parasetamol uygulaması, doz bağımlı olarak jejunum ve ileum düz kaslarının spontan kasılmaları üzerinde inhibitör etkiye sahiptir. Bu etki, gastrointestinal sistem patolojilerine sahip bireylerde parasetamol kullanımında göz önünde bulundurulması klinik olarak önem arz edebilir.

Anahtar Kelimeler: İleum, izometrik kasılma, jejunum, parasetamol, sıçan

Investigation of In Vitro Effects of Paracetamol on Contractions of Jejunum and Ileum Smooth Muscles in Female Rats in Dioestrus

Objective: Paracetamol is a pharmacological agent with a wide spectrum of use as an analgesic and antipyretic. This wide use may affect many systems, including the gastrointestinal system. Previous studies have shown that paracetamol exhibits inhibitory activity on uterine and bladder smooth muscles, and it is thought that this activity may also affect the smooth muscles of the gastrointestinal system, namely the jejunum and ileum. So, the main aim of this study was to investigate the possible *in vitro* activity of paracetamol on the spontaneous contraction of jejunum and ileum smooth muscles.

Materials and Methods: Jejunum and ileum strips (10x3x1 mm) removed from intact female Sprague-Dawley rats in diestrus phase were suspended in isolated organ baths under 1 gram tension (n=7). After regulation of spontaneous contractions, paracetamol was added non-cumulatively at doses of 1 mM and 2 mM. Peak-to-peak (p-p), area under the curve (AUC), and maximum contraction values (Emax) obtained before and after these applications were standardized as % change. The data were analyzed using Paired Sample T-test and to compare the data obtained from different administered doses, Independent Samples T-test was used for analysis in SPSS 22.0 software.

Results: Paracetamol administration at 1 mM and 2 mM doses caused a statistically significant decrease in Emax, p-p, and AUC values in both jejunum and ileum smooth muscle spontaneous contractions (p<0.05).

Conclusions: Paracetamol administration has a dose-dependent inhibitory effect on jejunum and ileum smooth muscle spontaneous contraction. It could be clinically important to consider this effect when using paracetamol in individuals with gastrointestinal system pathologies.

Key Words: Ileum, isometric contraction, jejunum, paracetamol, rat

Giriş

Düz kaslar, gastrointestinal sistem (GİS) özelinde düşünüldüğünde özefagustan başlayarak mide, ince bağırsak, kalın bağırsak ve rektum gibi tüm GİS organlarının duvarlarını kaplayan kas dokusunu oluşturur ve bu organların işlevlerini kontrol ederler (1, 2). Besinlerin GİS traktusu boyunca ilerlemesini sağlayan peristaltik hareketleri

* 48. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 1-4 Kasım 2023, Sakarya/TÜRKİYE

üretirler (1, 3). Bunun yanı sıra mekanik sindirim sürecinde, mide kapasitesinin düzenlenmesinde ve sfinkterlerde kilit bir rol üstlenirler (4-6). Sfinkterlerdeki rolleri vasıtasıyla da besinlerin tek yönlü hareketini sağlarlar (5, 6).

İnce bağırsağın iki ana bölümünü oluşturan düz kas yapısındaki jejunum ve ileum ise sindirilmiş besinlerin, B₁₂ gibi bazı vitaminlerin ve safra tuzlarının emildiği, peyer plakları gibi immun sistem elemanlarını içeren kilit öneme sahip ince bağırsak segmentleridir (7). İçerdikleri düz kasların kontraktıl fonksiyonlarının koordinasyon içerisinde gerçekleşmesi, jejunum ve ileumun bütün bu fizyolojik işlevlerini sürdürebilmeleri için hayati öneme sahiptir. Düz kasların kontraktıl işlevleri de hormonal ve sinirsel uyaranlar, enfeksiyonlar gibi patolojik durumlar ve bazı farmakolojik ajanlar tarafından etkilenebilmektedir (8-10). Bunun sonucunda da emilim fonksiyonunu etkileyen diyare, konstipasyon gibi semptomlar meydana gelebilmektedir. Bu nedenle, klinik uygulamalarda çok sık kullanılan parasetamol gibi farmakolojik ajanların, düz kas aktivitesi üzerinde etkisi olup olmadığının bilinmesi, GİS fonksiyonunun fizyolojik olarak sürdürülebilmesi açısından oldukça önem arz etmektedir.

Parasetamol, temelde prostaglandin sentez inhibisyonu olmak üzere birçok farklı mekanizma vasıtasıyla analjezik ve antipiretik etki gösterir (11-13). Bu sebeple klinik uygulamalarda özellikle ağrı ve/veya ateşle seyreden durumlarda çok sık tercih edilen bir farmakolojik ajandır (11, 12, 14). Özellikle gastroenterit gibi enfeksiyon durumlarında meydana gelebilen ateş sebebiyle veya gastrointestinal sistem motilitesinin etkilendiği patolojilere sahip bireyler tarafından da baş ağrısı, dismenore, eklem ağrısı gibi akut ağrılı durumlarda sıklıkla parasetamol kullanılmaktadır (15-19). Bu açıdan bakıldığında da parasetamolün gastrointestinal sistem organlarının kasılma fonksiyonları üzerindeki etkinliğinin bilinmesi gerekmektedir. Ayrıca gebelik kategorisinin B olmasından dolayı gebelikte de sık kullanılan ajanlardan biridir (20). Bu olguya binaen daha önce tarafımızca yapılan bir çalışmada, uterin kontraksiyonları inhibe edici etkiye sahip olduğu da ortaya konmuştur (21). Parasetamolün düz kas yapısındaki uterusun kontraksiyonlarını inhibe etmiş olması, düz kas yapısına sahip diğer yapılardan olan jejunum ve ileumun da kasılmalarını etkileyebileceğini düşündürmüştür.

Bu bilgiler ışığında, bu çalışmanın amacı, birçok farklı endikasyon dahilinde çok geniş bir kullanım spektrumuna sahip olan parasetamolün, gastrointestinal sistemin özellikle emilimden sorumlu segmentlerinden olan düz kas yapısındaki jejunum ve ileum dokularının kontraktıl aktivitesi üzerindeki etkisini araştırmaktır.

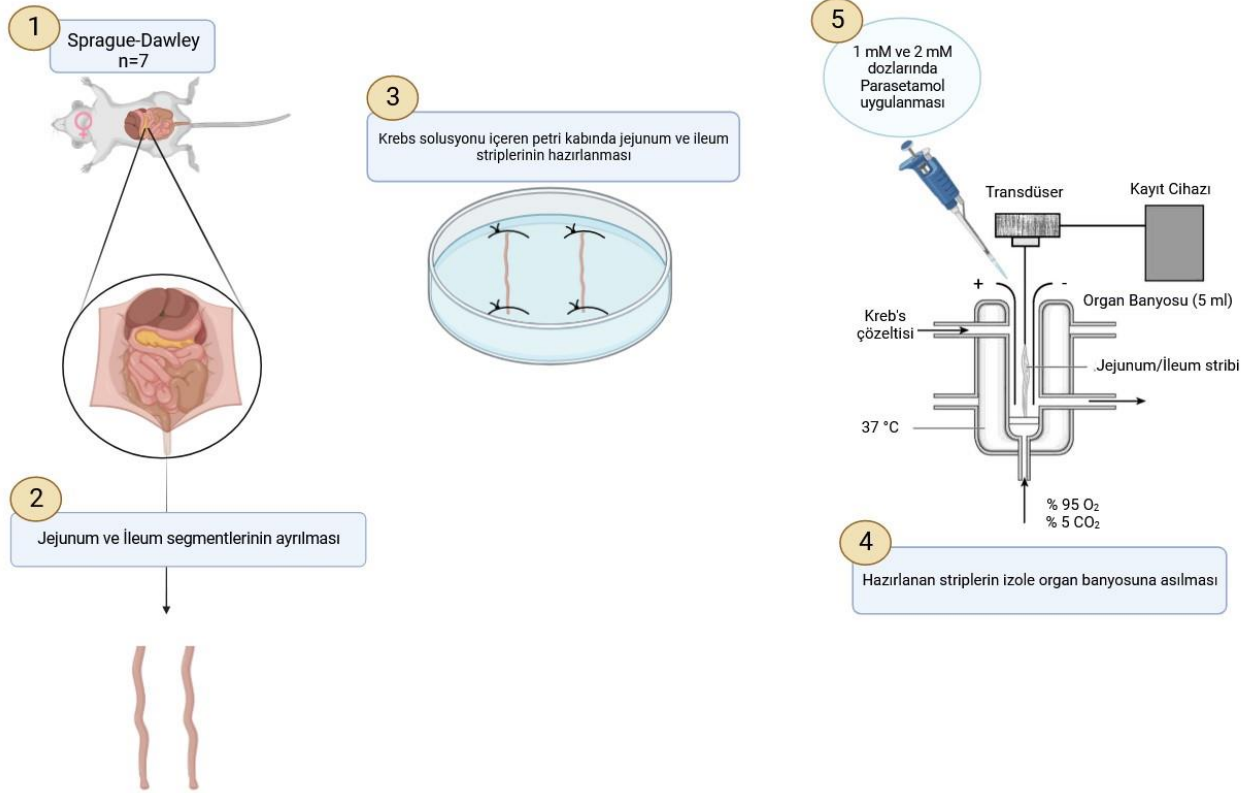
Gereç ve Yöntem

Araştırma ve Yayın Etiği: Çalışmada, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezinden temin edilen, vücut ağırlıkları 200-220 g arasında olan Sprague – Dawley cinsi dişi intakt sıçanlar kullanıldı (n=7). Sıçanlar, plastik kafeslerde 12 saatlik

aydınlık/karanlık döngüsüne (ışıklar sabah 07:00 açılacak) sahip olacak şekilde, düzenli havalandırılan, sabit sıcaklık (23±2 °C ve nem düzeyindeki (%60±5) odada barındırıldı. Cam şişelerdeki musluk suyu ve pelet formundaki yemler ile ad libitum olarak beslendi. Her sabah saat 9:00'da yapılan vajinal smear uygulaması ile sıçanların döngülerinin hangi evresinde olduğu tespit edildi. Döngü süresince meydana gelen hormonal değişimlerin deney sürecini etkilememesi ve standardize olması açısından deneyler, tüm sıçanların diöstrus fazında yapıldı. Diöstrus fazında bulunduğunu tespit edilen sıçanlar -anestezik maddelerin miyorelaksan etki gösterebileceğinden dolayı- anestezi uygulanmaksızın sakrifiye edilerek batinları orta hat insizyonu ile açıldı. Jejunum ve ileum dokuları hızlıca çıkarılarak çevre dokulardan dikkatlice ayrıldı. Duodenum baz alınarak proksimal jejunum ve çekum baz alınarak terminal ileum segmentleri birer santimetrelilik uzunluğa sahip olacak şekilde eksize edildi. Elde edilen bu dokular, içerisinde krebs solüsyonu bulunan petri kaplarına alındı.

İzole Organ Banyosu Çalışmaları: Jejunum ve ileum segmentleri longitudinal olarak 10x3x1 mm şeritler halinde, elektrolit kompozisyonu (118 mM NaCl, 4.7mM KCl, 1.2 mM MgSO₄, 15.8 mM NaHCO₃, 1.18 mM KH₂PO₄, 11.5 mM glukoz ve 2.4 mM CaCl₂, 0.016 mM EDTA) olan krebs solüsyonu ile doldurulmuş 5 ml'lik izole organ banyolarına 1 gramlık gerim altında asıldı. Organ banyosunun sıcaklığı 37 °C'de sabitlendi. İçerisindeki krebs solüsyonunun sürekli olarak %95 O₂ ve %5 CO₂ gazlanması sağlandı. Her 30 dakikada bir sistem krebs solüsyonu ile yıkanarak dokunun in vitro ortama alışması sağlandı. 90 dakikalık bu regülasyon periyodunun akabinde (22), 1 mM (21) dozunda parasetamol uygulaması yapıldı. 30 dakika boyunca ilacın etkisi gözlemlendi. Ardından sistem krebs solüsyonu ile yıkanarak parasetamol uzaklaştırıldı ve dokunun tekrar regüle olması için 1 saat beklendikten sonra 2 mM (21) dozunda son parasetamol uygulaması yapıldı. Yine 30 dakika boyunca ilacın etkisi gözlemlendi. Sonrasında sistem yıkandı. Akabinde 80 mM KCl uygulaması yapılarak dokuların canlılığı teyit edildikten sonra deney sonlandırıldı. Non-kümülatif olan bu parasetamol uygulamaları öncesi ve sonrası, doku kasılmalarının zirveden zirveye (p-p), maksimal kasılma (Emax) ve eğri altında kalan alan (EAA) değerleri tespit edildi. Kasılma kuvvetleri izometrik olarak bir amplifikatöre bağlı transdüser ve veri toplama sistemi ile kaydedildi (Şekil 1).

İstatistiksel Analiz: Deneylerde kullanılacak hayvanların sayısı, %8 sapma, tip 1 hata (α) 0.05 ve tip 2 hata (β) (Güç=0.80) olacak şekilde güç analizi ile 7 olarak belirlendi. Veriler, % değişim olarak normalize edildi ve Shapiro-Wilk testi ile normal dağıldığı doğrulandı. SPSS 22.0 programında uygulama öncesi ve sonrasına ait veriler, eşleştirilmiş T testi kullanılarak değerlendirildi. Uygulanan farklı dozlardan elde edilen verilerin birbiriyle karşılaştırılmasında ise bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Veriler ortalama ± standart hata olarak verildi. Tüm analizler için p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 1. Deney prosedürünü gösteren akış şeması

Bulgular

Elde edilen verilere göre 1 mM ve 2 mM dozlarındaki parasetamol uygulaması, uygulama öncesi ile kıyaslandığında, jejunum ve ileum dokularının kasılmalarının zirveden zirveye, maksimal kasılma ve eğri altında kalan alan değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmaya sebep olduğu görüldü

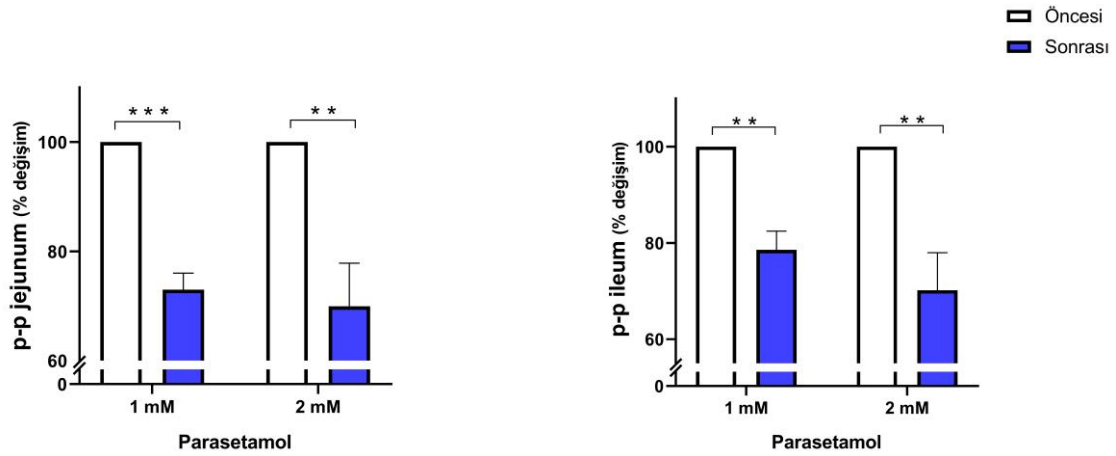
(Şekil 2, 3 ve 4). Ayrıca jejunum dokusunun E_{max} değerinde 1 mM ve 2 mM dozları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilirken diğer hiçbir değerde dozlar arasında anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 1 ve 2). Uygulamalar sonrası jejunum ve ileum dokularının kasılmalarına ait örnek traseler ise Şekil 5 ve Şekil 6 üzerinde sırasıyla gösterildi.

Tablo 1. Jejunum dokusunun parasetamol uygulaması öncesi ve sonrası ortalama \pm hata değerleri (PÖ: Parasetamol öncesi, PS: Parasetamol sonrası)

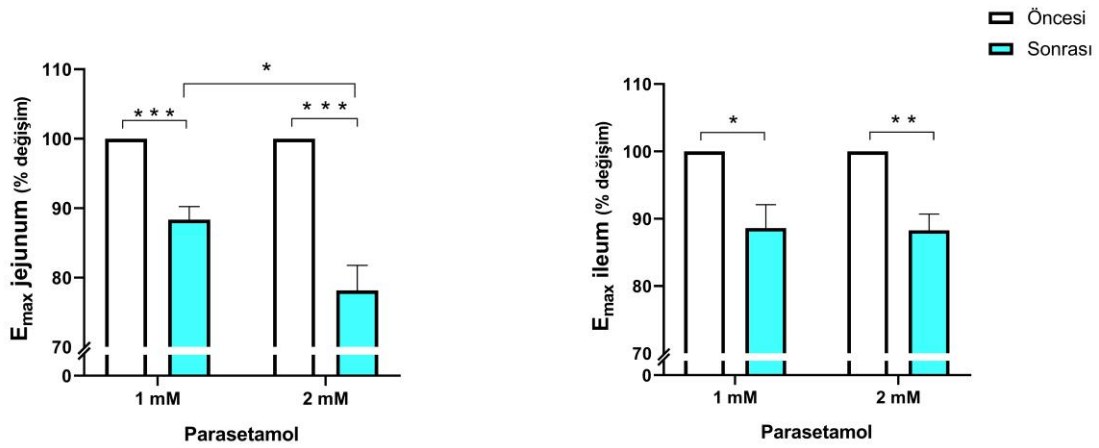
Jejunum	E_{max}	p değeri	p-p	p değeri	EAA	p değeri
1 mM PÖ	100 \pm 0		100 \pm 0		100 \pm 0	
1 mM PS	88.35 \pm 1.87	0.001	72.98 \pm 3.04	0.0001	67.05 \pm 12.51	0.039
2 mM PÖ	100 \pm 0		100 \pm 0		100 \pm 0	
2 mM PS	78.13 \pm 3.62	0.001	69.96 \pm 7.87	0.009	65.08 \pm 12.50	0.031

Tablo 2. İleum dokusunun parasetamol uygulaması öncesi ve sonrası ortalama \pm hata değerleri

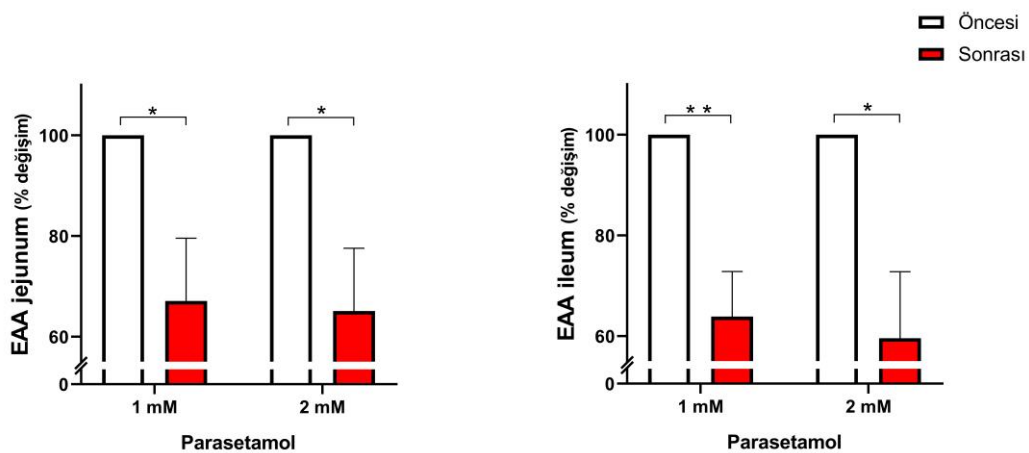
İleum	E_{max}	p değeri	p-p	p değeri	EAA	p değeri
1 mM PÖ	100 \pm 0		100 \pm 0		100 \pm 0	
1 mM PS	88.6 \pm 3.46	0.017	78.54 \pm 3.92	0.002	63.87 \pm 8.96	0.007
2 mM PÖ	100 \pm 0		100 \pm 0		100 \pm 0	
2 mM PS	88.24 \pm 2.44	0.003	70.19 \pm 7.79	0.009	59.56 \pm 13.2	0.022



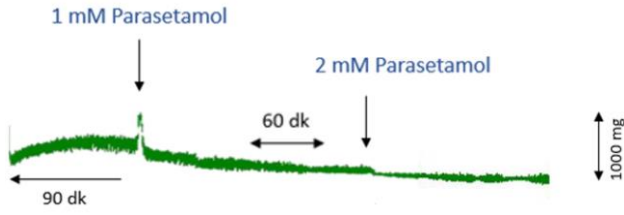
Şekil 2. 1 mM ve 2 mM dozlarında parasetamol uygulamasının jejunum ve ileum dokularının kasılmalarının (p-p) değerleri üzerindeki etkisi



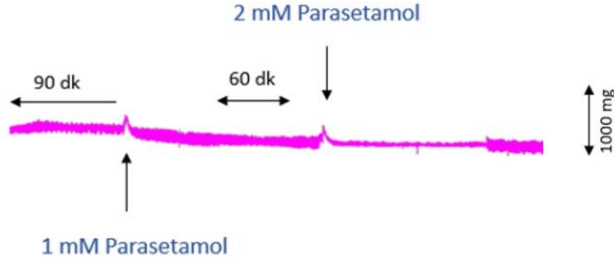
Şekil 3. 1 mM ve 2 mM dozlarında parasetamol uygulamasının jejunum ve ileum dokularının (E_{max}) değerleri üzerindeki etkisi



Şekil 4. 1 mM ve 2 mM dozlarında parasetamol uygulamasının jejunum ve ileum dokularının kasılmalarının (EAA) değerleri üzerindeki etkisi



Şekil 5. 1 mM ve 2 mM dozlarında parasetamol uygulamasının izole organ banyosunda jejunum kasılması üzerindeki etkisini gösteren trase



Şekil 6. 1 mM ve 2 mM dozlarında parasetamol uygulamasının izole organ banyosunda ileum kasılması üzerindeki etkisini gösteren trase

Tartışma

Parasetamolün analjezik ve antipiretik etkisi sebebiyle sık kullanılan bir farmakolojik ajan olması sebebiyle çeşitli dokular üzerindeki etkileri, geçmişten beri araştırma konusu olmuştur. Ayrıca parasetamol gebelikte dahi kullanılabilen bir ajan olduğundan dolayı daha önce tarafımızca yapılan bir çalışmada uterin kontraksiyonlar üzerindeki etkisi araştırılmış olup uterin kontraksiyonları inhibe edici etki gösterdiği tespit edilmiştir (21). Bu da parasetamolün diğer düz kas yapılarının da kontraksiyonunu etkileyebileceğini düşündürmüştü ve bu bağlamda gastrointestinal sistemin emilimden sorumlu düz kas yapısındaki jejunum ve ileum dokularının kasılmaları üzerindeki olası etkisi araştırılmıştır. Bu çalışma neticesinde 1 mM ve 2 mM dozlarında parasetamol uygulamasının Sprague – Dawley cinsi dişi intakt sıçanların jejunum ve ileum düz kaslarının spontan kasılması üzerinde inhibe edici etkili olduğu gösterilmiştir.

Literatürde parasetamolün aort, uterus, trakea, bronş gibi düz kas içeren yapıların kasılması üzerinde inhibe edici etki gösterdiğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (23-27). Bunlardan biri olan parasetamolün vasküler tonus üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada, oral tek doz parasetamol uygulamasının torasik aorta kasılmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu etkiye de parasetamolün hücre içine kalsiyum geçişini azaltması ve metaboliti vasıtasıyla da L tipi kalsiyum kanallarını inhibe etmesi olduğu ifade edilmiştir (23). Yine parasetamolün düz kas yapısına sahip bronş dokusunun kasılması üzerindeki etkisini araştıran

çalışmada da parasetamolün, L tipi kalsiyum kanallarının inhibisyonu vasıtasıyla sitozolik kalsiyum miktarını azaltarak bronşiyal relaksasyona neden olduğu gösterilmiştir (25). Parasetamolün aort ve bronş gibi kontraktıl aktivitesi hayati öneme sahip dokuların kasılması üzerinde inhibitör etkili olması, bu çalışmada tespit edilen hayatın devamı açısından yüksek öneme sahip emilim fonksiyonunda rol alan jejunum ve ileumun kasılmasını inhibe etmesi ile uyum göstermektedir. Bunun yanı sıra parasetamolün uterin kontraksiyonları da yine kalsiyum kanallarının ve kalmodulin aktivitesinin inhibisyonu vasıtasıyla inhibe edici etki gösterdiği ortaya konmuştur (21, 27, 28). Parasetamolün düz kas yapısındaki uterusun kontraksiyonunu inhibe etmesi yine bu çalışma neticesinde ulaşılan sonuç olan jejunum ve ileumun kontraksiyonları üzerindeki inhibitör etkisiyle uyum içerisindedir. Ayrıca uterin dokuda olduğu gibi jejunum ve ileum dokularında da kalsiyum kanal inhibisyonu vasıtasıyla bu işlevin ortaya konduğunu düşündürmektedir. Yine bu çalışma ile uyumlu olarak ancak Guinea-Pig cinsi kemirgenler kullanılarak yapılan çalışmaların birinde parasetamolün jejunum ve ileum dokularının kasılması üzerinde inhibe edici etki gösterdiği ortaya konmuştur. Bununla birlikte parasetamol, asetil salisilik asit ve dipironun, jejunum ve ileum kasılması üzerindeki etkisi araştırılmış olup, aspirin ve dipironun bu dokuların kasılmasını etkilemediği ancak parasetamolün kasılmayı siklooksijenaz 3 inhibisyonu ve endojen opioid yolaklar yanı sıra yine kalsiyum kanal inhibisyonu ile gerçekleştirdiği ifade edilmiştir (29). Bir diğer çalışmada ise yine parasetamolün Guinea-Pig ileumunun kasılmasını, bu çalışmanın sonucunda ulaşılan bulgularla uyumlu bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (30).

Parasetamolün düz kas içeren yapıların kasılması üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar incelediğinde, temel olarak kalsiyum kanal inhibisyonu yoluyla düz kas kasılmasını inhibe edici etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışma sonucu tespit edilen parasetamolün jejunum ve ileum düz kaslarının kontraksiyonunu inhibe edici etkisinin de altında yatan mekanizmanın literatürdeki çalışmalarda öne çıkan majör yolak olan kalsiyum kanal inhibisyonu olduğu düşünülmektedir.

Her ne kadar bu çalışma, dişi sıçanlarda yapılan deneysel bir ön çalışma da olsa literatürdeki çalışmalara bakıldığında ve elde edilen bulgular neticesinde, parasetamolün düz kas kasılması üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğu görülmektedir. Bu çalışma sonucu elde edilen bulgular, parasetamolün, düz kas içeren yapılardan olan jejunum ve ileum kasılması üzerinde de daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu bir şekilde inhibe edici etkisi olduğunu ilk kez Sprague – Dawley cinsi dişi sıçanlar üzerinde göstermiştir. Bu çalışma neticesinde elde edilen veriler, parasetamol kullanımının GIS motilitesi üzerinde etkili olabileceğini düşündürdüren ön veriler sunmaktadır. Bundan sonraki süreçte, parasetamolün bu etkisinin süresi ve doza bağımlılığı gibi konuların hücresel düzeyde daha detaylı olarak irdelenmesi uygun olacaktır.

Kaynaklar

- Sanders KM, Koh SD, Ro S, Ward SM. Regulation of gastrointestinal motility—insights from smooth muscle biology. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2012; 9: 633-645.
- Hafen BB, Burns B. *Physiology, Smooth Muscle*. In: StatPearls, Florida: StatPearls Publishing, 2023.
- Bitar KN, Function of gastrointestinal smooth muscle: From signaling to contractile proteins. *The American Journal of Medicine* 2003; 115: 15-23.
- Lipshutz W, Cohen S. Physiological determinants of lower esophageal sphincter function. *Gastroenterology* 1971; 61: 16-24.
- Diamant N. Physiology of esophageal motor function. *Gastroenterology Clinics of North America* 1989; 18: 179-194.
- Becker JM. Physiology of motor function of the sphincter of Oddi. *Surgical Clinics of North America* 1993; 73: 1291-1309.
- Volk N, Lacy B. Anatomy and physiology of the small bowel. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics* 2017; 27: 1-13.
- Hansen M. Neurohumoral control of gastrointestinal motility. *Physiological Research* 2003; 52: 1-30.
- Akiho H, Ihara E, Motomura Y, Nakamura K. Cytokine-induced alterations of gastrointestinal motility in gastrointestinal disorders. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology* 2011; 2: 72.
- Kilbinger H, Weihsrauch T. Drugs increasing gastrointestinal motility. *Pharmacology* 1982; 25: 61-72.
- Sharma CV, Mehta V. Paracetamol: mechanisms and updates. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2014; 14: 153-158.
- Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician* 2009; 12: 269.
- Hinz B, Brune K. Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause for concern? *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2012; 71: 20-25.
- Crook J. Fever management: Evaluating the use of ibuprofen and paracetamol. *Nursing Children and Young People* 2010; 22:22-26.
- Conaghan PG, Arden N, Avouac B, Migliore A, Rizzoli R. Safety of paracetamol in osteoarthritis: What does the literature say? *Drugs & Aging* 2019; 36: 7-14.
- Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis?: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Annals of The Rheumatic Diseases* 2004; 63: 901-907.
- Janbu T, Løkken P, Nesheim BI, Effect of acetylsalicylic acid, paracetamol and placebo on pain and blood loss in dysmenorrhoeic women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1979; 58: 81-85.
- Ali Z, Burnett I, Eccles R, et al. Efficacy of a paracetamol and caffeine combination in the treatment of the key symptoms of primary dysmenorrhoea. *Current Medical Research and Opinion* 2007; 23: 841-851.
- Steiner T, Lange R, Voelker M. Aspirin in episodic tension-type headache: placebo-controlled dose-ranging comparison with paracetamol. *Cephalalgia* 2003; 23: 59-66.
- Black E, Khor KE, Kennedy D, et al. Medication use and pain management in pregnancy: A critical review. *Pain Practice* 2019; 19: 875-899.
- 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.
- Kacar E, Sahinturk S, Yardimci A, et al. Effect of agomelatine on intestinal smooth muscle contractility in rats. *Annals of Medical Research* 2022; 29: 1200-1322
- Correia MC, Santos ESA, Neves BJ, Rocha ML. Acetaminophen treatment evokes anticontractile effects in rat aorta by blocking L-type calcium channels. *Pharmacological Reports* 2022; 74: 493-502
- Ayres JC, Porto HKP, de Andrade DML, et al. Paracetamol-induced metabolic and cardiovascular changes are prevented by exercise training. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2020; 127: 516-524.
- Chen Y-Y, Yu MF, Zhao XX, et al. Paracetamol inhibits Ca²⁺ permeant ion channels and Ca²⁺ sensitization resulting in relaxation of precontracted airway smooth muscle. *Journal of Pharmacological Sciences* 2020; 142: 60-68.
- Erdem AO, Ozkisacik S, Yazici M, Erel, KM. The Effects of Paracetamol and Ibuprofen on Smooth Muscle Response of the Bronchospasm: An in vitro study. *Meandros Medical and Dental Journal* 2019; 20: 82-86.
- Couso E, Hidalgo A, Cantabrana B. Spasmolytic Effect of paracetamol on rat uterine smooth-muscle contraction. *Pharmacy and Pharmacology Communications* 1996; 2: 145-147.
- Ortiz MI, Ponce-Monter HA, Mora-Rodríguez JA, Barragán-Ramírez G, Barrón-Guerrero BS. Synergistic relaxing effect of the paracetamol and pyrilamine combination in isolated human myometrium. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2011; 157: 22-26.
- 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 dipyrrone. *Anesth Analg*, 2005. 100: 120-127.
- Donnerer J, Liebmann I. Effects of allyl isothiocyanate, acetaminophen, and dipyrrone in the Guinea-Pig ileum. *Pharmacology*, 2017; 99: 79-83.