

To cite this article: Solmaz İ, Ceylan A, Eşkin MB, Coşar A. Ketamin ve tramadolün postoperatif kateter kaynaklı mesane rahatsızlığı üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 11(4): 529-534. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.553672>

■ Orijinal Makale

## Ketamin ve tramadolün postoperatif kateter kaynaklı mesane rahatsızlığı üzerine etkilerinin karşılaştırılması

### *The comparison of the effects of ketamine and tramadol on postoperative catheter-related bladder discomfort*

İlker Solmaz<sup>1</sup> , Ayşegül Ceylan<sup>1\*</sup> , Mehmet Burak Eşkin<sup>1</sup> , Ahmet Coşar<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Gülhane Tıp PR, Ankara, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Ayşegül Ceylan E-posta: [ceylan.ayegl@gmail.com](mailto:ceylan.ayegl@gmail.com) ORCID: 0000-0003-2816-2629

Gönderim: 15 Nisan 2019 Kabul: 14 Mayıs 2019

## ÖZ

**Amaç:** Kateter kaynaklı mesane rahatsızlığı (KKMR) post anestezi hastalarda yaygın görülen bir durumdur. Bu çalışmanın amacı tramadolün ve ketaminin KKMR bulgusunun azaltılmasındaki etkinliklerinin karşılaştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız Üroloji ameliyathanesinde genel anestezi altında peruktan nefrolitotomi ameliyatı olan 90 hasta ile yapılmıştır. Hastalara intraoperatif foley sonda takıldı. Uyandırma işleminden 20 dk önce grup K hastaya ketamin (250 ugr/kg) grup T hastaya tramadol (1,5 mg/kg) ve grup S hastaya plasebo (%0,9 sf) ilaç IV uygulandı.

Hastaların post op 5., 10., 15., 30. dk'da VAS değeri, hemodinamik parametreleri kaydedildi. VAS'ı 3 ve üzeri olan üç gruptaki hastalara, acil analjezi için meperidin 0.5-1 mg/kg IV meperidin verildi. KKMR nin seviyesi ve bulantı bağımsız bir gözlemci tarafından 0., 1., 4., 6. saatlerde ayrıca değerlendirildi. 3. derece bulantı - kusması olan hastalara anti-emetik olarak, 4mg iv ondansetron verildi.

**Bulgular:** Ekstübasyondan 20 dakika önce verilen, ketamin ve tramadolün, VAS değerlerini azalttığı, KKMR skorlarını düşürdüğü, ek analjezik gereksiniminin tramadol grubunda daha az olduğu sonuçlarına ulaşıldı.

**Sonuç:** Biz genel anestezi altında elektif perkütan nefrolitotomi operasyonu uygulanan hastalarda, tramadolün, postoperatif KKMR şiddeti ve insidansını azaltmada güvenli ve etkili bir yöntem olabileceği kanısındayız.

**Anahtar kelimeler:** tramadol, ketamin, üriner kateter

## ABSTRACT

**Objective:** CRBD is a condition that occurs commonly in postanesthetic patients who undergo intraoperative urinary catheterization. The aim of this study is to investigate and compare the effects of ketamine and tramadol on severity and incidence of CRBD. The patients that underwent elective percutaneous nephrolithotomy operations under general anesthesia were monitored perioperatively.

**Material and Method:** After induction of anaesthesia Foley urinary catheters were introduced.

20 minutes before extubation placebo (0.9% NaCl), 250 µg/kg ketamine IV and 1.5 mg/kg tramadol IV were administered to the patients in the group S, K and T, respectively. VAS (Visual Analogue Scale), arterial blood pressure, heart rate, saturation of arterial oxygen are assessed and recorded at 5, 10, 15 and 30 minutes postoperatively. Severity of CRBD and incidence of nausea are assessed and recorded by an observer who was blind to the study at 0, 1, 4 and 6 hours postoperatively. If VAS 3, 0.5-1 mg/kg meperidine IV were administered to the patients as an urgent analgesia. Patients with 3rd degree nausea and vomiting were given anti-emetic and 4 mg iv ondansetron.

**Results:** In conclusion we have found that ketamine and tramadol which were given 20 minutes before extubation reduced the VAS and CRBD scores, and analgesic need in tramadol group was lesser than the other two groups.

**Conclusion:** We think that in patients who undergo elective percutaneous nephrolithotomy under general anesthesia tramadol is a safe and effective method which reduces severity and incidence of postoperative CRBD.

**Keywords:** tramadol, ketamine, urinary catheter, bladder

## GİRİŞ

Kateter kaynaklı mesane rahatsızlığı (KKMR), intraoperatif üriner kateterizasyon yapılan, postanestezik hastalarda yaygın görülen bir durumdur. Postoperatif periyotta intraoperatif mesane kateterizasyonu yapılan hastalar sıklıkla acil miksiyon ihtiyacı ya da suprapubik bölgede rahatsızlık hissi tarifleyerek KKMR'den yakınrlar. Bu semptomlar miksiyon sıklığında artış ve aciliyet hissi gibi hiperaktif mesane semptomlarıyla benzerdir ve muskarinik reseptörlerle oluşan istemsiz mesane kası kasılmalarına bağlıdır [1].

Mesanenin pelvik sinirlerle kolinerjik, hipogastrik sinirle de adrenerjik innervasyonu vardır. Diğer düz kas yapılarına benzer şekilde, mesane kasında da M2 muskarinik reseptör subtipi baskınlığı ve az miktarda M3 reseptörü bulunmaktadır. M2 reseptör aktivasyonu detrusör düz kasının kasılmasına neden olurken, selektif M3 reseptör inaktivasyonu, M2'nin bulunduğu detrusör kasındaki kontraksiyona neden olur [2].

Ketamin HCl (2-o-klorofenil-2-metilaminosikloheksanon hidroklorür):

Ketamin (fensiklidin türevi), kuvvetli analjezik ve hafif narkotik özellikleri olan ve hızlı etki ortaya koyan anestetik bir ilaçtır [3]. Spesifik olarak NMDA reseptörlerini bloke ederek etki gösterir. Bileşik, NMDA reseptörlerinde bulunan

fensiklidin bağlanma bölgelerine zayıf bağlarla bağlanır ve enzimi yarışmasız bloke eder [4]. Ketamin ayrıca mü (µ), delta (δ) ve kappa (κ) opiyat reseptörleri ile etkileşir [5]. Nikotinik ve muskarinik kolinerjik reseptörler ile etkileşim gösterir [6-8]. Ketaminin etki mekanizması oldukça komplekstir. Ketaminin analjezik etkisinde aktif metaboliti olan norketaminin büyük payı bulunmaktadır [9].

Tramadol hidroklorid (1RS, 2RS)-2-[(dimetilamino) metil]-1-(3-metoksifenil):

Sikloheksanal HCl, santral etkili, sentetik bir analjeziktir [10]. Analjezik sınıflamasında zayıf opioid grubunda yer alan tramadol aslında hem opioid hem de non-opioid etki mekanizmasına sahip çift etkili ilaçtır. M1 ve M3 muskarinik reseptörler üzerinde inhibitör etkisi vardır [11,12].

Literatürlerde tramadolün ve ketaminin KKMR üzerindeki etkisini karşılaştıran çalışmaya rastlayamadık. Bu çalışmada, tramadolün ve ketaminin, KKMR şiddeti ve insidansı üzerindeki etkilerinin araştırılması ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kurumsal etik komitenin onayı (1491-680-09/1539 sayılı karar) alındıktan sonra, çalışmaya 18-60 yaş arasında, ASA fiziksel durum sınıflaması I-II olan ve genel anestezi altında elektif peruktan nefrolitotomi operasyonu uygulanacak 90

gönüllü hasta alındı. Hastalar, çalışma öncesinde, çalışma ile ilgili tüm detaylar hakkında hem sözel hem de yazılı olarak bilgilendirilerek aydınlatılmış onamları alındı.

### Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya katılmak istemeyen ve çalışma ilaçlarından herhangi birine karşı bilinen bir allerjisi olan hastalar, morbid obez hastalar, hipertansiyonu olanlar, koroner arter hastalığı olanlar, konvülsiyon hikayesi olanlar, kardiyopulmoner ve nöromusküler patolojisi olanlar, mesane akımında obstrüksiyon olanlar, hiperaktif mesane (sıklığı, gecede 3, 24 saatte 8'den fazla)'si olanlar, böbrek yetmezliği (son 24 saatte 500 ml'den az idrar çıkışı) olanlar, santral sinir sistemi veya nörovasküler rahatsızlığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

### Gruplar

İntraoperatif dönemde verilen ilaçlara göre gönüllüler rastgele üç gruba ayrıldı.

- Grup serum (grup S): Kontrol grubu (n= 30)
- Grup ketamin (grup K): Ketamin grubu (n= 30)
- Grup tramadol (grup T): Tramadol grubu (n= 30)

### Yöntem

Genel anestezi altında elektif perkütan nefrolitotomi operasyonu planlanan hastalar, operasyon salonuna alındı. Hastalara 18 veya 20 gauge anjioket ile periferik intravenöz damar yolu açıldı 100 ml/saatten 0,9% NaCl infüzyonuna başlandı. Hemodinamik takip için rutin monitörizasyonları yapıldı. Tüm hastalara standardize edilmiş genel anestezi uygulandı. Anestezi indüksiyonunda IV fentanil (1 µg/kg), propofol (2-3 mg/kg) ve veküronyum 0,1 mg/kg kullanıldı. Anestezi idamesinde oksijen/ azot protoksit karışımı ile sevofluran (MAC 1-1,5), ihtiyaç durumunda veküronyum 0,02-0,03 mg/kg kullanıldı. İndüksiyondan sonra, hastalara 16 Fr Foley sonda takıldı ve balon 10 ml distile su ile şişirildi. Ekstübasyondan 20 dakika önce, Grup S'ye plasebo (%0,9 NaCl), Grup K'ya ketamin 250 µg/ kg (IV), Grup T'ye tramadol 1,5 mg/ kg (IV) verildi.

Ekstübasyon sonrası bakım ünitesinde takip edilen (ASBÜ) bütün hastalar monitorize edildi.

Tüm gruplarda demografik veriler ve operasyon süreleri kaydedildi.

Postoperatif 5., 10., 15. ve 30. dakikalarda VAS (Görsel Ağrı Skalası) değerleri ölçülerek kaydedildi. VAS 3 ve üzeri olanlara meperidin 0.5-1mg/kg IV bolus uygulandı.

Postoperatif ilk 6 saatteki toplam analjezik tüketimi kaydedildi.

KKMR'nin seviyesi ve bulantı kusma skorları tarafsız bir gözlemci tarafından operasyondan sonra 0., 1., 4. ve 6. saatlerde değerlendirildi.

KKMR şiddeti değerlendirme skoru;

Yok (0): Sorulduğunda hiçbir şekilde KKMR ile ilgili yakınması olmayan hastalar,

Hafif (1): Sadece sorulunca yakınması olduğunu söyleyen hastalar,

Orta (2): Hasta tarafından yakınma belirtildiğinde (sorulmadan ve herhangi davranışsal bir yanıt içermeyen),

Şiddetli (3): Hasta tarafından sorulmadan söylenen ve davranışsal yanıt içeren.

olmak üzere 4 seviyeye ayrıldı. ASBÜ'ye alındığında KKMR'den yakınması olduğunu hemen belirten hastalar orta ve şiddetli olarak değerlendirildi. Davranışsal yanıtlar arasında; dudak ısırma, şiddetli sesli yanıtlar ve kateteri çıkarma teşebbüsü vardı.

Postoperatif bulantı-kusma derecesi ise

0: bulantı yok,

1: hafif bulantı,

2: orta derecede bulantı,

3: kusmayla birlikte şiddetli bulantı

kabul edilerek 4 kademeli bir skala ile değerlendirildi.

3. derece bulantı-kusması olan hastalara anti-emetik olarak, 4mg iv ondansetron verildi. Gruplarda postoperatif dönemde antiemetik gereksinimi kaydedildi.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz standart bir istatistik programı kullanılarak yapıldı (SPSS-15). Tanımlayıcı özellikler; kişi sayısı, yüzde, ortalama, standart sapma olarak verildi. Gruplar normal dağılıma uygun olduğundan parametrik testler kullanıldı. Kategorik veriler Ki-kare testi ile sürekli değişken olarak kabul edilen veriler ANOVA testi ile değerlendirildi. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi p < 0,05 olarak tayin edildi.

### BULGULAR

Çalışmaya katılan 90 hastanın demografik verileri karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (**Tablo 1**).

**Tablo 1.** Hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması

Parametre	Grup S	Grup K	Grup T	p değeri
Cinsiyet (E/K)	26/4	21/9	24/6	0,282
Yaş (yıl)	34,3 ± 14,3	38 ± 17,2	33,2 ± 12,8	0,426
Boy (cm)	172,4 ± 5	172,4 ± 7,6	173,7 ± 7,4	0,489
Ağırlık (kg)	75,7 ± 12,4	73,7 ± 11,9	77,8 ± 14,9	0,489
ASA (I/II)	21 / 9	21/9	20/10	0,893

**Tablo 2.** Gruplar arasında 5., 10., 15. ve 30. dakikalardaki VAS değerlerinin karşılaştırılması

VAS	Grup S	Grup K	Grup T	p değeri
5. Dk	2,1 ± 1,6	1,4 ± 0,9	0,8 ± 0,8	0,001*
10. Dk	2 ± 1,9	1,3 ± 1,4	0,7 ± 0,6	0,001*
15. Dk	1,3 ± 1,6	1,1 ± 1,4	0,6 ± 0,7	0,155
30. Dk	1,2 ± 1,6	0,9 ± 1,5	0,5 ± 0,6	0,156

\* p &lt; 0,05

**Tablo 3.** Gruplar arasında analjezik gereksiniminin karşılaştırılması

Analjezik Gereksinimi	Grup S	Grup K	Grup T	p değeri
Postop çıkış	13	6	3	0,009*
1. Saat	9	3	2	0,026*
4. Saat	5	1	0	0,024*
6. Saat	3	0	0	0,045*

\* p &lt; 0,05

**Tablo 4.** Gruplar arasında 0. 1. 4. ve 6. saatlerdeki KKMR skorlarının karşılaştırılması

KKMR	Grup S	Grup K	Grup T	p değeri
Postop çıkış	1,8 ± 1,1	1,4 ± 1,1	0,9 ± 0,6	= 0,001*
1. Saat	1,7 ± 1,1	0,7 ± 1,0	0,2 ± 0,5	< 0,001*
4. Saat	0,9 ± 0,8	0,5 ± 0,7	0,1 ± 0,3	< 0,001*
6. Saat	0,7 ± 0,6	0,4 ± 0,6	0,0 ± 0,0	< 0,001*

\* p &lt; 0,05

Hastaların operasyon sonrası VAS değerleri 5., 10., 15. ve 30. dakikalarda kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır. Hastaların 15. ve 30. dakikalardaki VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Fakat 5. ve 10. dakikalardaki VAS değerleri arasında Grup S ile Grup K ve Grup T arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p < 0,05).

İki grup verileri karşılaştırıldığında Tramadol grubu hastalarının 5. dakikada (p=0,001) ve 10. dakikada (p=0,002) VAS skorları değerleri diğer druplardan anlamlı düzeyde düşük bulundu (**Tablo 2**).

Hastaların postop çıkış, 1., 4. ve 6. saatlerdeki analjezik gereksinimi karşılaştırılmış kontrol grubuna göre analjezik gereksiniminin tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı azaldığı sonucuna ulaşılmıştır.

Postop çıkış (p=0,009) ve 1. saat (p=0,026) de analjezik ihtiyacının kontrol ve ketamin grubuna göre tramadol grubunda daha az olduğu bulundu.

**Tablo 5.** Gruplar arasında 0., 1., 4. ve 6. saatlerdeki bulantı skorlarının karşılaştırılması

Bulantı Skoru	Grup S	Grup K	Grup T	p değeri
Postop çıkış	16	17	17	0,017*
1. Saat	9	9	8	0,044*
4. Saat	3	2	5	0,016*
6. Saat	2	1	0	0,160

\* p &lt; 0,05

4. saat (p=0,024) ve 6. saat (p= 0,045) değerlendirmelerde analjezik ihtiyacının ketamin ve tramadol grubunda kontrol grubuna göre daha az olduğu bulunmuştur (**Tablo 3**).

Hastaların operasyon sonrası KKMR skorları Postop çıkış, 1., 4. ve 6. saatlerde kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır. Tüm zaman noktalarında KKMR skorları tramadol grubunda daha düşük bulunmuştur (P<0,001) (**Tablo 4**).

Hastaların bulantı kusma skorları Postop çıkış, 1., 4. ve 6. saatlerde karşılaştırılmış ve Postop çıkış, 1. ve 4. saatlerde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

0. saat (p=0,017), 1. saat (p=0,044) ve 4. saat (p=0,016) tramadol grubunda bulantı anlamlı olarak daha fazladır.

4. saat (p=0,016) ketamin grubunda kontrol grubuna göre bulantı insidansı daha yüksektir.

6. saatteki bulantı insidansları açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (**Tablo 5**).

## TARTIŞMA

Üriner traktın innervasyonları üç periferel sinir grubundan oluşmaktadır. Bunlar sakral parasempatik, torakolumbar sempatik ve sakral somatik sinirlerdir [13]. Hiperaktif mesane, miksiyon sıklığında artma ve acil miksiyon ihtiyacı olarak tanımlanmaktadır. Mesanenin bu istemsiz kasılmaları muskarinik reseptörlerden kaynaklanmaktadır [1,14,15]. Muskarinik reseptör stimülasyonunun tetikleyicileri mesane kateteri ve veziko-üretal anastomozdur. Bu nedenle, antimuskarinik ilaçlar hiperaktif mesane hastalığının tedavisinde ana ilaçlardır. Kateter kaynaklı mesane rahatsızlığı (KKMR), intraoperatif üriner kateterizasyon yapılan, postanestezi hastalarda yaygın görülen bir durumdur [16]. Bu sıkıntı verici semptomu hafifletmek için değişik derecelerde başarı sağlanmış birçok tedavi uygulanmıştır [17]. Çalışmamızda ekstübasyondan 20 dakika önce verilen plasebo, ketamin ve tramadolün KKMR şiddeti ve insidansı üzerindeki etkilerini karşılaştırdık.

Ketamin ve tramadolün VAS değerlerini azalttığı (Tramadol>Ketamin>Kontrol), analjezik gereksiniminin tramadol grubunda 0. ve 1. saatlerde daha az olduğu

(Tramadol>Ketamin>Kontrol), KKMR skorlarını düşürdüğü (Tramadol>Ketamin>Kontrol), bulantı insidansının tramadol grubunda 4. saatte daha fazla olduğu (Tramadol> Ketamin> Kontrol), sonuçlarına ulaşıldı.

Son zamanlarda yapılmış hayvan çalışmalarında, tramadolün normal miksiyon ve detrusor hiperaktivitesi üzerinde inhibitör etki gösterdiği belirtilmiştir [18].

Agarwal ve arkadaşları [19] kateter kaynaklı mesane rahatsızlığından korunmada tramadolün etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, tramadolün tüm zaman noktalarında, kontrol grubuna karşılık KKMR'nin şiddeti ve insidansını azalttığı ( $p<0,05$ ), operasyondan sonra tramadol grubunda, kontrol grubuna kıyasla total fentanil ihtiyacının azaldığı ( $p<0,05$ ), ancak tramadol kontrol grubuna oranla, bulantı, kusmada daha fazla artışına neden olduğu ( $p<0,05$ ) sonucuna ulaştılar.

Durieux, ketaminin klinikle uyumlu konsantrasyonun muskarinik reseptör sinyalizasyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiğini söylemiştir [20]. Tesadüfen, postoperatif titremeyi tedavi etmek için verilen ketaminin KKMR üzerinde de tedavi edici etkisi olduğu görülmüştür [21].

Agarwal ve arkadaşları (1) ketaminin etkinliğini KKMR de araştırdıkları çalışmalarında, kontrol grubuna göre ketaminin, postoperatif 1. saatte ( $p<0,05$ ), 2. ve 6. saatlerde KKMR'yi azalttığını ( $p<0,001$ ), postoperatif bulantı-kusma için gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını, hasta kontrollü analjezi ile iv fentanil ile post op ağrıda total fentanil dozunu her iki grup için de benzer bulmuşlardır ( $p>0,05$ ).

Bizim çalışmamızda da ketamin, kontrol grubuna göre KKMR insidansını ve şiddetini azaltmış, 0., 1., 4. ve 6. saatlerde yapılan bulantı değerlendirmesinde kontrol grubuna göre ketaminin etkileri benzer bulunmuştur. Ancak 0., 1. ve 4. saatlerde tramadol grubunda daha çok hastada bulantı görülmüş fark anlamlı bulunmuştur. Analjezik ihtiyacı kontrol ve ketamin grubuna göre 0. ve 1. saat tramadol grubunda daha az, 4. ve 6. saatler de kontrol grubuna göre ketamin ve tramadol grubunda daha az görülmektedir.

Biz genel anestezi altında elektif perkütan nefrolitotomi operasyonu uygulanan hastalarda, ekstübasyondan 20 dakika önce verilen tramadolün, postoperatif KKMR şiddetini, VAS değerlerini, ek analjezik ihtiyacını azaltmada güvenli ve etkili bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

#### KAYNAKLAR

1. Agarwal A, Gupta D, Kumar M, Dhiraaj S, Tandon M, Singh PK. Ketamine for treatment of catheter related bladderdiscomfort: a prospective, randomized, placebo controlled and doubleblind study Br J Anaest 2006; 96: 587-9.
2. Yamanishi T, Chapple CR, Chess-Williams R. Which muscarinicreceptor is important in the bladder? World J Urol 2001; 19: 299-306.
3. Tso MM, Blatchford KL, Callado LF, McLaughlin DP, Stamford JA. Stereoselective effects of ketamine on dopamine, seroronin andnoradrenaline release and uptake in rat brain slices. Neurochem Int 2004; 44: 1-7.
4. Shiue CY, Vallabhahosula S, Wolf AP, et al. Carbon-11 labelledketamine-synthesis, distribution in mice and PET studies in baboons.Nucl Med Biol 1997; 24: 145-50.
5. Hustveit O, Maurset A, Oye I. Interaction of the chiral forms ofketamine with opioid, phencyclidine, sigma and muscarinic receptors. Pharmacol Toxicol 1995; 77: 355-9.
6. Kohr R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks.Anesth Analg 1998; 87: 1186-93.
7. Wilson LE, Hatch DJ, Rehdsr K. Mechanism of the relaxantaction on isolated porcine tracheal muscles. Br J Anaesth 1993; 71: 544-50.
8. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: Its mechanism(s) of action andunusual clinical uses. Br J Anaesth, Editorial 1996; 77: 441-4.
9. Furuhashi-Yonaha A, Lida H, Asano T, Takeda T, Dohi S. Shortand long-term efficacy of oral ketamine in eight chronic-pain patients. Can J Anaesth 2002; 49: 886-7.
10. Rafa RB, Friderichs E. Profile of tramadol and tramadol analog. In: Bountra C, Munglani R, Schmidt K. Editors. Pain-Current Understanding, Emerging Therapies and Novel Approaches to Drug Discovery. New York: Marcel Dekker 2003: 731-742.
11. Shiraishi M, Minami K, Uezono Y, Yanagihara N, Shigematsu A. Inhibition by tramadol of muscarinic receptor-induced responses incultured adrenal medullary cells and in Xenopus laevis oocytesexpressing cloned M1 receptors. J Pharmacol Exp Ther 2001; 299: 255-60.

12. Shiga Y, Minami K, Shiraishi M, et al. The inhibitory effects of tramadol on muscarinic receptor-induced responses in *Xenopus* oocytes expressing cloned M3 receptors. *Anesth Analg* 2002; 95: 1269-73.
13. De Groat WC. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 383-401.
14. Andersson KE. Advances in the pharmacological control of the bladder. *Exp Physiol* 1999; 84: 195-213.
15. Andersson KE. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscle and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 253.
16. Agarwal A, Raza M, Singhal V, et al. Evaluation of efficacy of tolterodine for prevention of catheter related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo controlled double blind study. *Anesth Analg* 2005; 101: 1065-7.
17. Park JM, Houck CS, Sethna NF, et al. Ketorolac suppresses post-operative bladder spasms after paediatric ureteral reimplantation. *Anesth Analg* 2000; 91: 11-5.
18. Pehrson R, Stenman E, Andersson KE. Effects of tramadol on rat detrusor overactivity induced by experimental cerebral infarction. *Eur Urol* 2003; 44: 495-9.
19. Agarwal A, Yadav G, Gupta D, Singh PK, Singh U. Evaluation of intra-operative tramadol for prevention of catheter related bladder discomfort: a prospective, randomized, double-blind study. *British Journal of Anaesthesia* 2008; 101: 506-10.
20. Durieux ME. Inhibition by ketamine of muscarinic acetylcholine receptor function. *Anesth Analg* 1995; 81: 57-62.
21. Gupta D, Agarwal A, Dhiraaj S. Ketamine for treatment of catheter-related bladder discomfort. *Br J Anaesth* 2005; 95: 720.

