

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**KETAMİN VE TRAMADOLÜN
POSTOPERATİF KATETER KAYNAKLI MESANE RAHATSIZLIĞI
ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

İlker SOLMAZ
Dz. Tbp. Bnb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi' nin
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Programı
İçin Öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Ahmet COŞAR
Prof. Tbp. Kd. Alb.

ANKARA

2010

GATA Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına

“Ketamin ve tramadolün, postoperatif kateter kaynaklı mesane rahatsızlığı üzerine etkilerinin karşılaştırılması” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı’ nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Tez Danışmanı : Prof. Hv. Tbp. Kd. Alb. Ahmet COŞAR

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Ercan KURT

Üye : Doç. Tbp. Alb. Sezai ÖZKAN

ONAY:

Dz.Tbp.Bnb. İlker SOLMAZ’ ın 05/10/2010 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’ nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Dekan

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Gülhane Askeri Tıp Akademisi' nin 3 Mayıs 2009 gün ve 1491-680-09/1539 sayılı kararı gereği Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığı' nda yapılmıştır.

Çalışmalarımda bana her türlü yardımı ve desteği sağlayan Anabilim Dalı Başkanım Sayın Prof. Dr. Ercan KURT' a ve tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet COŞAR'a teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Çalışma süreci boyunca verilerin toplanması ve tezin sunum aşamasına getirilmesindeki katkılarından dolayı Mevki Asker Hastanesi Anestezi Uzmanı Sayın Uzm. Dr. Meltem BİLGE'ye

Uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı' ndan , Sayın Doç. Dr. M. Emin ORHAN' a, Sayın Doç. Dr. Sezai ÖZKAN'a , Sayın Doç. Dr. Vedat YILDIRIM' a, Sayın Doç. Dr. Ömer YANARATEŞ' e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Abdülkadir ATIM'a , Sayın Yrd. Doç. Dr. Tarık PURTULOĞLU'na, Sayın Yrd. Doç. Dr. Oğuz KILIÇKAYA' ya, Sayın Yrd. Doç. Dr. Serkan ŞENKAL'a Sayın Uzm. Dr. Nusret PUSAT' a, Sayın Uzm. Dr. Ferruh BİLGİN'e, Sayın Uzm. Dr. Murat ÇAKMAK'a , Sayın Uzm. Dr.Ela ERTEN' e

Tezin kurgulanması, verilerin yorumlanması ve istatistiksel analizlerinin yapılması aşamalarındaki katkılarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı' ndan Sayın Dr. Cenk YEĞİNER'e, Sayın Dr. Serdar ULUS'a

Asistanlığım boyunca, çalışmalarımda destek ve ilgilerini esirgemeyen ve mesai yoğunluğumu paylaşan asistan arkadaşlarıma ve tüm klinik personeline,

Hayatım boyunca bana rehberlik eden, ilham veren babam merhum Mehmet SOLMAZ' a, çok sevdiğim anesteziyoloji branşını bana tavsiye eden merhum annem Zeliha Meral YILDIRIM'a her zaman yanımda olan annem Hediye SOLMAZ'a, bütün bu süreç boyunca manevi desteğini esirgemeyen teyzem Halime GÖRKEMLİ , sevgili eşim Ebru SOLMAZ 'a ve canım kızlarım Doğa ve Çağla'ya, kardeşim Ender YILDIRIM'a

Sonsuz teşekkürler...

Dr. İlker SOLMAZ

ÖZET

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

Kateter kaynaklı mesane rahatsızlığı (KKMR), intraoperatif üriner kateterizasyon yapılan, postanestezik hastalarda yaygın görülen bir durumdur. Bu çalışmanın amacı, tramadolün ve ketaminin, KKMR şiddeti ve insidansı üzerindeki etkilerinin araştırılması ve karşılaştırılmasıdır. Genel anestezi altında elektif perkütan nefrolitotomi operasyonu planlanan hastalar, perioperatif monitörize edildiler. Anestezi indüksiyonu IV fentanil 1 µg/ kg, propofol 2-3 mg/ kg ve endotrakeal entübasyon için veküronyum 0,1 mg/ kg ile sağlandı. İdamede oksijen/ azot protoksit karışımı, sevofluran, ihtiyaç durumunda veküronyum 0,02- 0,03 mg/ kg kullanıldı. Anestezi uygulandıktan sonra, hastalara 16 Fr Foley sonda takıldı ve balon 10 ml distile su ile şişirildi. Ekstübasyondan 20 dakika önce, Grup S' e plasebo (% 0,9 NaCl), Grup K' ya ketamin 250 µg/ kg (IV), Grup T'ye tramadol 1,5 mg/ kg (IV) verildi. VAS (*Visüel Analog Skala*), arteriyel kan basıncı, kalp hızı, arteriyel oksijen saturasyonu postoperatif 5., 10., 15. ve 30. dakikalarda ölçüldü ve kayıt altına alındı. KKMR'nin seviyesi ve bulantı insidansı habersiz bir gözlemci tarafından operasyondan sonra 0., 1., 4. ve 6. saatlerde değerlendirildi kaydedildi. VAS 'ı 3 ve üzeri olan üç gruptaki hastalara , acil analjezi için meperidin 0.5-1 mg/kg IV tramadol verildi. Sonuç olarak ekstübasyondan 20 dakika önce verilen, ketamin ve tramadolün, VAS değerlerini azalttığı, KKMR skorlarını düşürdüğü, analjezik gereksiniminin tramadol grubunda daha az olduğu sonuçlarına ulaşıldı. 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 , Mesane

Yazar Adı : Tbp. Bnb. İlker SOLMAZ

Danışman : Prof. Tbp. Kd. Alb. Ahmet COŞAR

SUMMARY

The comparison of the effects of ketamine and tramadol on postoperative catheter-related bladder discomfort (CRBD).

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. Anesthesia induction was provided by IV fentanyl (1 µg/kg), propofol (2-3 mg/kg) and vecuronium (0.1 mg/kg), and then endotracheal tube was placed. During maintenance period oxygen-nitrous oxide and sevoflurane gas mixture, and if needed IV vecuronium (0.02-0.03 mg/kg) were used. After induction of anaesthesia 16 Fr Foley urinary catheters were introduced and their balloons were inflated with 10 ml sterile water. 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. 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. We think that in patients who undergo elective percutaneous nefroliotomy under general anesthesia tramadol is a safe and effective method which reduces severity and incidence of postoperative CRBD.

Key words : Tramadol, ketamine, urinary catheter, bladder

Author : İlker SOLMAZ, M.D.

Counsellor : Professor Ahmet COŞAR, M.D.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
İNGİLİZCE ÖZET	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ	XI
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mesane Anatomisi	3
2.2. Mesane Histolojisi	8
2.3. Mesane Fizyolojisi ve Farmakolojisi	9
2.4. Kateter Kaynaklı Mesane Rahatsızlığı	18
2.5. Tramadol Hidroklorür	20
2.6. Ketamin	28
GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	33
3.2. Gruplar	35
3.3. Yöntem	35
3.4. İstatistiksel Analiz	37

BULGULAR

4.1. Grupların KKMR Skorlarının Karşılaştırılması	38
4.2. Grupların Operasyon Süreleri Açısından Karşılaştırılması	39
4.3. Grupların Kalp Hızı, Sistolik Arter Basıncı, Diyastolik Arter Basıncı Açısından Karşılaştırılması	39
4.4. Grupların SpO ₂ Açısından Karşılaştırılması	41
4.5. Grupların VAS Değerlerinin Karşılaştırılması	41
4.6. Grupların Demografik Veriler Açısından Karşılaştırılması	43
4.7. Grupların Bulantı İnsidanslarının Karşılaştırılması	43
4.8. Grupların Analjezik Gereksiniminin Karşılaştırılması	44
 TARTIŞMA	 46
SONUÇ VE ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

KKMR	: Kateter İlişkili Mesane Rahatsızlığı
VAS	: Visüel Analog Skala
ATP	: Adenozin trifosfat
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
cmH ₂ O	: Santimetresu
ml	: Mililitre
Cm	: Santimetre
Ach	: Asetilkolin
PLC	: Fosfolipaz C
IP ₃	: İnositol trifosfat
DAG	: Diaçilgliserol
GAG	: Glikozaminoglikan
Dk	: Dakika
NA	: Noradrenalin
5-HT	: Serotonin
SSS	: Santral Sinir Sistemi
μM	: Mikromol
ED ₅₀	: Efektif Doz
IM	: İntramusküler
IV	: İntravenöz
Vd	: Dağılım volümü
L	: Litre
Kg	: Kilogram
Mg	: Miligram
μ	: mü
δ	: delta
κ	: kapa

ASA	: Amerikan Anestezistler Derneği
EKG	: Elektrokardiyogram
µg	: Mikrogram
ASBÜ	: Ameliyat Sonrası Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	Kadın ve erkek mesane yapıları şematik görünümü	5
2.2.	Erkek mesane yapıları ve komşulukları	6
2.3.	Mesane inervasyonu	7
2.4.	Tramadolün kimyasal yapısı	20
2.5.	Tramadolün enantiomerleri	21
2.6.	Ketaminin kimyasal yapısı	29
4.1.	Grupların KKMR skorlarının karşılaştırılması	38
4.2.	Grupların VAS değerlerinin karşılaştırılması	42
4.3.	Gruplar arasında 0., 1., 4., ve 6. saatlerdeki kategorik bulantı skorlarının karşılaştırılması	44

TABLolar DİZİNİ

Tablo		Sayfa
3.1.	Çalışmaya alınmama kriterleri	34
3.2.	Kategorik KKMR Skorlama Sistemi	36
3.3.	Kategorik Bulantı Skorlama Sistemi	37
4.1.	Gruplar arasında KKMR insidans ve şiddetinin karşılaştırılması	38
4.2.	Hastaların operasyon sürelerinin karşılaştırılması	39
4.3.	Gruplar arasında postoperatif hemodinamik verilerin karşılaştırılması	40
4.4.	Gruplar arasında postoperatif SpO ₂ ' nin karşılaştırılması	41
4.5.	Gruplar arasında 5., 10., 15. ve 30. dakikalardaki VAS değerlerinin karşılaştırılması	42
4.6.	Hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması	43
4.7.	Gruplar arasında 0., 1., 4. ve 6. saatlerdeki bulantı insidansının karşılaştırılması	43
4.8.	Gruplar arasında analjezik gereksiniminin karşılaştırılması	45

1. GİRİŞ

Kateter kaynaklı mesane rahatsızlığı (KKMR), intraoperatif üriner kateterizasyon yapılan, postanestezik hastalarda yaygın görülen bir durumdur. Muskarinik reseptör antagonisti olan tolterodin' in KKMR' den korunmak için etkili olduğu açıklanmıştır (1).

İntraoperatif mesane kateterizasyonu yapılmış hastalar, anesteziyenin uyardıktan sonra, genelde postoperatif periyotta KKMR' den yakınırırlar (acil miksiyon ihtiyacı ya da suprapubik bölgede rahatsızlık hissi). Bu semptomlar hiperaktif mesane semptomlarıyla benzerdir (miksiyon sıklığında artış ve aciliyet hissi), postoperatif durumdaki hasta için aşırı rahatsızlık vericidir ve postoperatif ağrıyı arttırıp yaşam kalitesini azaltabilir ve bu semptomlar muskarinik reseptörlerle oluşan istemsiz mesane kası kasılmalarına bağlıdır (2).

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 detrüör düz kasının kasılmasına neden olurken, selektif M3 reseptör inaktivasyonu, M2' nin bulunduğu detrüör kasındaki kontraksiyona neden olur (3).

Mesanenin kasılması, istemli veya istemsiz, detrüör aktivitesini arttırmaktadır; bu da, aktive kolinerjik sinirlerden salınan asetilkolinin muskarinik reseptörleri stimüle etmesiyle gerçekleşmektedir. Detrüör kontraksiyonunun iki komponenti açıklanmıştır; dominant olan muskarinik reseptörlerle olurken bir diğeri ATP ile oluşmaktadır (atropin-rezistan komponent) (4). Muskarinik reseptör antagonistleri olan oksibütinin, tolterodin ve ketamin KKMR tedavisinin temelini oluşturmaktadır (1,2,5).

Ketamin (fensiklidin türevi), NMDA, non-NMDA glutamin reseptörleri, mono-aminojenik ve opioid reseptörleri, nikotinik ve muskarinik kolinerjik reseptörler ile etkileşim gösterir (6). Teorik olarak, ketamin; santral sinir sistemi üzerinden, pregangliyonik lifler, intramural gangliyonun postsinaptik membranındaki nikotinik reseptörler, postsinaptik lifler, muskarinik reseptörler, reseptör ve kontraktıl elemanlar arasındaki kimyasal etkileşim

ya da yukarıda sayılanların herhangi bir kombinasyonuyla düz kaslarda kontraktıl cevabı azaltır (7). Durieux (8), ketaminin klinikle uyumlu konsantrasyonunun muskarinik reseptör sinyalizasyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiğini söylemiştir.

Aminosikloheksanol grubundan sentetik bir opioid olan tramadol, M1 ve M3 muskarinik reseptörler üzerinde inhibitör etkisi de olan santral etkili bir opioid analjeziktir (9,10). Son zamanlarda yapılmış hayvan çalışmalarında, tramadolün normal miksiyon ve detrüsör hiperaktivitesi üzerinde inhibitör etki gösterdiği belirtilmiştir (11). Epidural tramadol, kompliyansla beraber mesane kapasitesini arttırır ve dolma hissini geciktirir; böylece postoperatif periyotta üriner kateterizasyon ihtiyacını azaltır (12).

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

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MESANE ANATOMİSİ

Mesane içi boş musküler bir kesedir. Yetişkinlerde pelvis minör içinde yer alır. Yetişkinde boş mesane simfisis pubisin arkasında, büyük ölçüde pelvik bir organ görünümündedir. Süt çocukları ve çocuklarda daha yukarıda lokalizedir (13,14). Retropubik aralık ile pubik kemikten ayrılır. Mesane altı yaşına doğru pelvis majöre girer fakat puberte sonrası tümüyle pelvis minör içinde değildir. Yetişkinde boş mesane hemen hemen tümüyle pelvis minör içinde uzanır, pelvik tabanın süperiorunda ve simfisis pubisin posteriorunda yer alır. Mesane doldukça pelvis majöre doğru yukarı çıkar ki, çok dolu mesane umbilikus seviyesine kadar uzanabilir ve kolaylıkla ele gelebilir veya perküsyon yapılabilir (14,15).

Mesanenin şekli, boyutu, pozisyonu ve bağlantıları içerdiği idrar miktarına ve yaşa göre değişir (distansibilite). Mesane müköz membranı, trigon bölümü hariç musküler duvarına zayıf olarak bağlıdır. Boş mesanede müköz membranda katlantılar ve rugalar yer alır. Trigon kısmı ise daima düzdür çünkü müköz membran burada musküler duvara sıkıca bağlıdır. İnternal üretral orifisin posterioru erkeklerde hafifçe yüksektir ki, buraya uvula vesika denir ve prostatın orta lobu tarafından oluşturulur. Bayanlarda mesanenin süperior ve uterusun anterior yüzeyi peritonla kaplıdır. Peritonun vezikouterin poşu mesane ile uterus arasında uzanır. Uterus retrovert olmadığı sürece bu poş boştur ve bu durumda barsak lupları buraya girebilir. Erkeklerde mesane, mesane boynu hariç gevşek ekstraperitoneal yağ dokusu içerisinde nisbeten daha serbesttir. Mesane boynu ise puboprostatik ligament ile sıkıca askıya alınmıştır. Mesane doldukça ön abdominal duvarın ekstraperitoneal yağ dokusuna doğru rahatça uzanabilir. Kadavra örneklerinde boş mesane üçgen piramit şeklinde iken yaşayan insanlarda her zaman biraz idrar içerir ve daha yuvarlaktır. Mesane dolduğunda yaklaşık 500 ml idrar içerir (14).

Kadavra örneklerinde boş piramit şekilli mesanenin dört yüzeyi vardır:

Süperior yüzey

İki inferolateral yüzey

Posterior yüzey

İnferolateral yüzeyi levator ani kasını örten fasya ile ilişkilidir. Posteroinferior yüzeyine fundus (base) denir. Fundus bayanlarda vajina anterior duvarı ile yakın komşulukta iken erkeklerde rektum ile bağlantılıdır. Anterior kenarına apeks denir ki, önde simfizis pubisin üst kenarını işaret eder. Inferior kısmına ise mesane boynu denir. Peritonun median umbilikal kıvrımı mesane apeksinden umbilikus süperioruna doğru uzanır ki, bu kıvrım embriyonik urakus artığıdır ve medial umbilikal ligament tarafından oluşturulur (14).

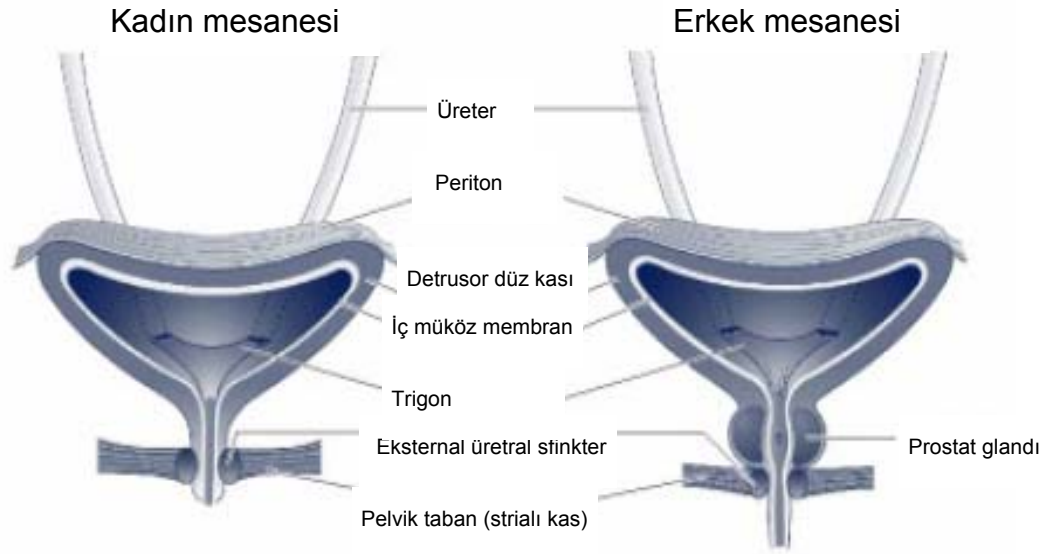
2.1.1. Mesane Yatağı

Mesanenin şekli yakın ilişkide bulunduğu yapılar tarafından belirlenir. Mesane vezikal fasya denen tamamen gevşek bağ dokusu ile kaplanmıştır. Bu bağ dokusu içinde vezikal venöz plexus yer alır. Mesane yatağını yanlarda pubik kemikler, levatör ani ve obturator internus kaslar ve posteriorde rektum oluşturur. Bayanlarda mesane fundusu serviks ve vajina üst kısmı ile rektumdan ayrılır. Mesane boynu üretrayı saran pelvik fasya üzerinde yer alır. Erkeklerde mesane fundusu, duktus deferens ampullası ve seminal veziküllerle rektumdan ayrılır ve mesane boynu prostat ile birleşir (14).

2.1.2. Mesane Yapıları

Mesane duvarı esas olarak detrüsör kas denen düz kastan oluşmuştur. Kaslar eksternal longitudinal, orta sirküler ve iç longitudinal olmak üzere üç tabakadan oluşur ve birçok yöne dağılırlar. Mesane boynuna doğru bu üç kas tabakasının lifleri istemsiz internal sfinkteri oluştururlar (14). İnternal sfinkter veya mesane boynu gerçek bir dairesel sfinkter değildir, üretranın düz kas yapılanmasını teşkil etmek üzere distal yöne doğru giden detrüsörün birbirlerine yaklaşan iç içe girmiş kas liflerinin oluşturduğu bir kalınlaşmadır (15). Mesane boynundaki bu kas lifleri erkeklerde prostat stroması bağ dokusuyla devamlılık gösterirken, bayanlarda üretra duvarındaki kas lifleriyle

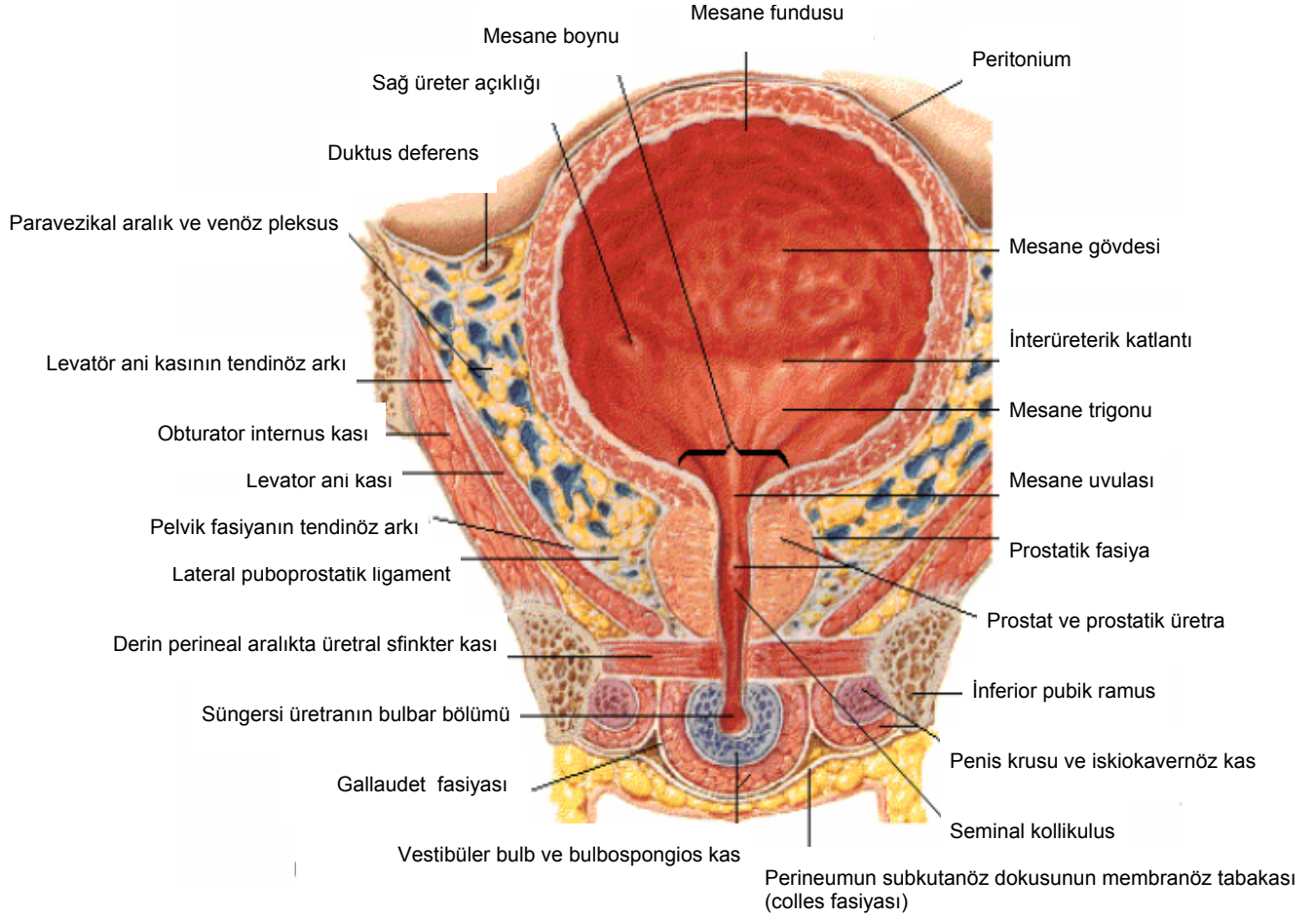
devamlılık gösterirler. Mesane müköz membranı transizyonel epitel ile kaplı ve önemli derecede gerilebilme özelliğine sahiptir. Üreter orifisleri ve internal üretral orifis trigonun köşelerinde yer alırlar. Üreterler mesane duvarını inferomedial yönden geçerek mesaneye girerler ve böylece idrarın üretere doğru geri kaçışını engeller. Mesane içi basınç artışı üreterlerin duvarlarını baskılayarak basıncın üreterlere yansımaları ve böylece böbrek hasarına neden olabilecek idrar geri kaçışını engeller (14).



Şekil 2.1. Kadın ve erkek mesane yapıları şematik görünümü

2.1.3. Mesane Komşulukları

Erkeklerde mesane posteriorda seminal veziküller, vas deferensler ve rektumla komşudur. Mesane ile rektum arasına kadınlarda uterus ve vajina yerleşmiştir. Kubbe ve arka yüzeyleri peritonla kaplı olduğundan bu bölgede mesane ince barsak ve sigmoid kolon ile yakın komşuluk içindedir. Hem erkek hem de kadınlarda mesane simfizis pubisin arka yüzüne komşu olup, dolup gerildiğinde alt karın duvarıyla temas halindedir (15).



Şekil 2.2. Erkek mesane yapıları ve komşulukları (16)

2.1.4. Mesane Arteriyel Dolaşımı

Mesaneyi besleyen esas arterler internal iliyak arterin dallarıdır. Umbilikal arterlerin dalları olan süperior vezikal arterler mesanenin anterosüperior bölümünü beslerler. Erkeklerde internal iliyak arterlerin dalları olan inferior vezikal arterler mesanenin fundus bölümünü beslerler. Bayanlarda vajinal arterler inferior vezikal arterlerin yerini alır ve mesane posteroinferior bölümüne dallar gönderirler. Obturatuvar ve inferior gluteal arterler de mesaneye küçük dallar gönderirler (14,15).

2.1.5. Mesane Venöz Drenajı

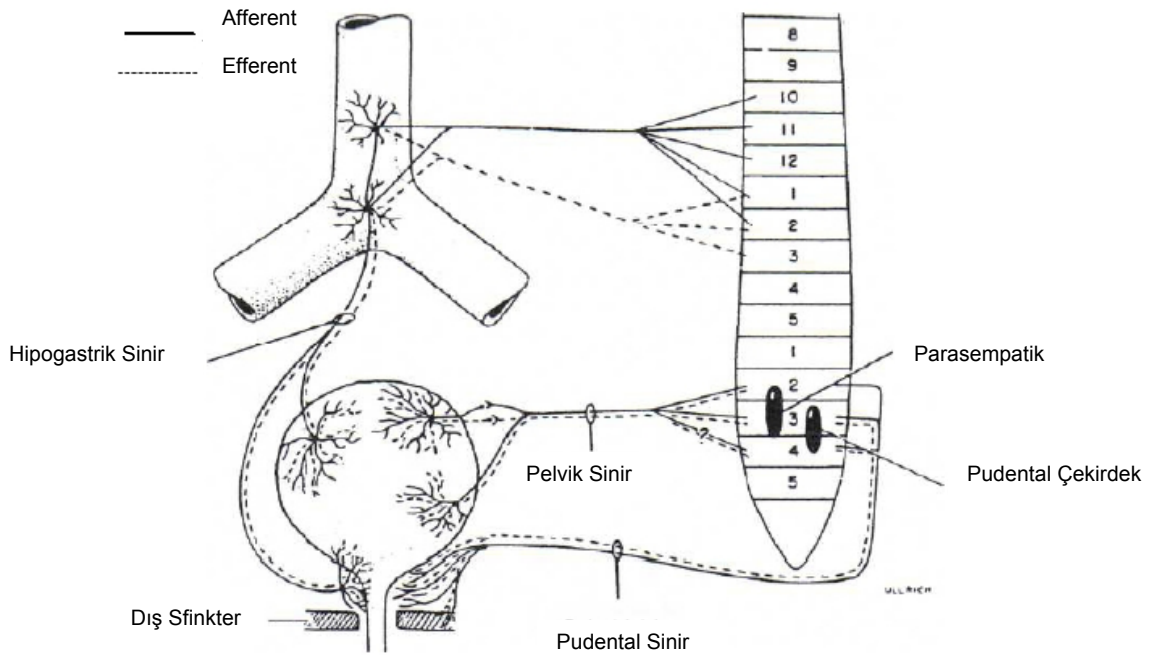
Mesanenin venleri arterlere eşlik ederek internal iliyak venlere dökülürler. Erkeklerde prostatik plexus ile birleşen vezikal venöz plexus

mesane ve prostat fundusu (base), seminal veziküller, duktus deferensler, ve üreterlerin inferior son kısmının drenajını alır. Vezikal venöz pleksus esas olarak inferior vezikal venler üzerinden internal iliyak venlere drene olur, fakat sakral venler vasıtasıyla vertebral venöz pleksusa da dökülebilir. Bayanlarda vezikal venöz pleksus mesane boynu ve üretranın pelvik bölümünü drene eder (14).

2.1.6. Mesane Lenfatik Drenajı

Mesanenin süperior kısmının lenfatik damarları eksternal iliyak lenf nodlarına drene olurken, inferior kısmının lenfatikleri internal iliyak lenf nodlarına drene olurlar. Mesane boynunun bazı lenfatikleri sakral veya ana iliyak lenf nodlarına drene olurlar (14).

2.1.7 Mesane İnnervasyonu



Şekil 2.3. Mesane innervasyonu

Mesane parasempatikleri, pelvik splanknik sinirlerden (S2-S4) gelir. Detrüsör kasına motor dallar verir ve internal sfinkteri inhibe ederler. Bu yüzden gerilim ile bu sinir lifleri stimüle olunca mesane kontrakte olur, internal sfinkter gevşer ve üretraya doğru idrar akımı olur. Mesane sempatikleri T11, T12, L1, ve L2 sinirlerinden gelir. Mesaneyi innerve eden

sinirler, sempatik ve parasempatik sinir liflerinden oluşan vezikal sinir pleksusunu oluştururlar. Mesanenin duyuşal sinir lifleri visseraldir ve aşırı distansiyon sonucu oluşan ağrıyı iletir. Mesane genişledikçe ekstraperitoneal yağ dokusu içine doğru uzanır. Aşırı distansiyona uğradında umbilikus seviyesine doğru uzanır (14).

2.2. MESANE HİSTOLOJİSİ

Mesane mukozası değişken epitel ve bağ dokusunun yaptığı lamina propriadan oluşur. Lamina propriayı örgü biçiminde yoğun düz kas tabakası sarar. Mesane gevşek iken epiteli 5-6 sıra hücreden oluşur, yüzeydeki hücreler yuvarlaktır ve lümene uzanır. Bu hücreler genellikle polipoid ve çift çekirdekli dirler. Epitelyum gerildiğinde (mesane dolduğunda) epitelin kalınlığı 3-4 hücre sırasından oluşur ve yüzeydeki hücreler yassılaşıır (13).

2.2.1. Çok Katlı Değişici Epitel

Mesane epiteli çok katlı değişici epitel niteliğindedir. Gerilmeye son derece dayanıklı olan bu epitel, renal pelvisten üretraya kadar üriner sistemin bütün bölümlerini döşer. Epitelin bazı özellikleri çok katlı prizmatik epitele, bazı özellikleri ise çok katlı yassı epitele benzer. Organın gerilme derecesine bağlı olarak hücrelerin şekilleri ve hücre katı sayısı değişiklik gösterir. Organ boşken, yani duvarda bir gerilme yokken, epitel 4-7 hücre sırasından oluşur. Bazal hücreler küboid, orta sıralardaki hücreler poligonal ve yüzeydeki hücreler geniş ve yuvarlak yüzeylidir. Bu hücrelerin çoğu iki nükleus içerir. Organ dolu iken epitel 2-3 hücre sırasından oluşur. Orta ve üst sıradaki hücreler hafifçe yassılaşımıştır. Lamina proprianın bağ dokusu içinde birkaç mukus salgılayan beze rastlanabilir. Lamina proprianın derin bölümü submukoza olarak kabul edilebilir. Tunika muskularis içte longitudinal, ortada sirküler, dışta longitudinal seyirli kas liflerinden oluşur. Adventisya, çok miktarda damar ve sinir içeren fibroelastik bağ dokusu özelliğindedir. Adventisya dışında mesaneyi periton gevşekçe sarar (17).

2.3. MESANE FİZYOLOJİSİ VE FARMAKOLOJİSİ

Mesane boynunun üremede önemli rolü vardır. Erkeklerde mesane boynunun kapanması antegrad ejakülasyonu kolaylaştırır. Bu ejakülasyon sırasında mesane boynunun kapanmasını sağlayan zengin sempatik noradrenerjik innervasyon sayesinde olmaktadır. Kadınlarda mesane boynunda adrenerjik innervasyon yoğunluğu erkeklerdekinden daha düşüktür (18). Mesane düz kas hücrelerinin kasılma özellikleri hem idrar depolanması hem de idrar atılımı için uygun yapıdadır. Mesane düşük fizyolojik bir hız ile doldurulduğunda intravezikal basınç 10 cmH₂O' nun altında kalmaktadır (19).

Mesanenin akut denervasyonu düşük basınçlı dolumu önemli ölçüde etkilememektedir (20). Bu görüş, hücresel ve hücre dışı yapıların intrinsek miyojenik ya da viskoelastik özelliklerinin, düşük basınçlı mesane dolumu ve mesane uyumunun ana elemanları olduğu hipotezini desteklemekte kullanılmıştır. Yine de, işlemeye eşlik eden hızlı ve sürdürülebilir düz kas kasılması için sinirsel uyarıya ihtiyaç vardır (21).

Intravezikal basınç ile mesane boyutu arasında ilişki vardır ve bu da mesane duvar gerilimini etkilemektedir. Duvar geriliminin artması mesane afferent sinirlerini uyararak mesane doluluğunun algılanmasını sağlayabileceği gibi, istemsiz mesane kasılmalarına da yol açabilir. İntravezikal basınçta büyük artışlar, özellikle hipertrofik, düşük kapasiteli mesanelerde, iskemi, vezikoüreteral reflü (VUR), hatta venöz ve/veya lenfatik sisteme bakteri saçılmasına neden olacak kadar mesane duvar gerilimini dramatik biçimde arttırabilir (21).

Mesane ve üretrada, kollajen ve elastin bileşenler strese maruz kaldıkları zaman viskoelastik özellikler üzerine derin etkileri vardır. Düz kastan ayrı olarak insan mesanesi kabaca % 50 kollajen ve % 2 elastinden oluşur. Yaralanma, obstrüksiyon ya da denervasyon durumunda, kollajen içerik artar (22). Kasılabilir protein içeriği kollajen içeriğini aştığı zaman, aşırı gerilebilme özelliği kazanılır (komplians, uyum). Kollajen konsantrasyonu arttığında ise aksine uyum azalır (21).

2.3.1. Mesane Uyumu

Mesane yüzeyi, mesanenin dolu ya da boş olmasına göre büyük değişiklik gösterebilir. Değişimin yüzdesi vücuttaki herhangi bir organ ile kıyaslanmayacak boyuttadır. Bu değişiklik, ürotelyum ve mesane duvar düz kas ve bağ dokusunun uyumu ile gerçekleşir (21). Lamina propria ve detrüsörün kalınlığındaki değişiklikler, mesanenin artan idrar hacmine uyumu için mekanik gereksinimlerdir. Dolum sırasında, lamina propria kastan daha hızlı incelir. Mesane duvarının dolum sırasında incelmesinin, kas liflerinin yeniden tanzimi ve kollajenin sarmal yapısındaki değişikliğe bağlı olduğu iddia edilmiştir (22). Kas ve bağ dokusunda bazı değişikliklerin birlikte oluşması idrarın düşük intravezikal basınçlarda depolanması için gereklidir (23).

2.3.2. Miksiyon Mekanizmaları

İntravezikal basınç (Pves), abdominal (Pabd) ve detrüsör (Pdet) basınçlarının arasındaki ilişkiye bağlıdır. Bu yüzden,

$$P_{det} = P_{ves} - P_{abd}$$

Miksiyon, nöral kontrol altında detrüsör kasılması ile oluştuğu için, Pdet, Pabd' de anlamlı bir değişiklik olmadan yükselir. Detrüsör kasılmasının şiddetini ölçmek için, Pdet tek başına yeterli bir parametre değildir. Kas enerjiyi bir güç üretmek ya da uzunluğunu kısaltmak için kullanabilir. Mesane içi boş organ olduğu için, üretilen güç Pdet' e katkıda bulunurken, kasların kısalma hızı idrar akımıyla (Q) ilişkilidir. Üretilen Pdet ile idrar akım hızı arasında bir ilişki vardır (24). Eğer üretral direnç, sfinkter yetersizliği olan ya da normal kontinan kadınlardaki gibi düşük ise, Pdet neredeyse ölçülemeyebilir. Böylelikle bu kadınlar düşük Pdet ile normal idrar akımına sahip olabilirler. Pdet ile Q arasında, sabit mekanik güç (W) varlığında ters orantı vardır. Bu durumda;

$$W = P_{det} \times Q$$

Bu denklem niye normal detrüsör kasılması ve normal detrüsör gücü olmasına karşın düşük miksiyon basıncı olduğunu açıklar. Miksiyon sırasında, Pdet çıkım direncini gösterir. Üretra, yüksek akım (Q) sağlayacak kadar geniş açılırsa, mesaneyi boşaltmak için oldukça düşük bir Pdet' e

ihtiyaç duyulur. Buradaki mesaj, kadınlarda düşük miksiyon basıncı detrüsör kasılmasında bir bozukluk olduğu anlamına gelmeyip, sadece kadının üretrasının yeterli genişliğe kadar açabildiğini gösterir. Ayrıca, erkeklerde tıkanıklığı teşhis etmek için kullanılan basınç-akım nomogramları, kadınlar için geçerliliği kanıtlanmadan kullanılmamalıdır (21).

2.3.3. Mesane Fonksiyonu

Mesanenin önemli görevleri vardır. Birincisi, sosyal uyum için yeterli miktarda idrar depolayabilmelidir. Mesane duvarı, basınçta anlamlı bir artış olmadan mesane hacmini arttırabilecek şekilde gerilebilmeli ve yeniden düzenlenebilmelidir. Başka bir deyişle mesane duvarı oldukça uyumlu olmalıdır. İkincisi, düz kaslar ve intrensek sinirler, dolum fazı sırasında genişlemesi gereken ürotelyum tarafından idrardan korunmalıdır. Üçüncü olarak, mesane boşalması sırasında bütün düz kasların senkronize kasılması gereklidir, çünkü eğer mesanenin bir kısmı kasılırsa, kasılmayan alan gerilecek ve idrarın üretradan dışarı atılması için gereken basınç artışını engelleyecektir. Bu genellikle BPH (Benign Prostat Hiperplazisi) nedeniyle idrar retansiyonuna girip, mesane divertikülü gelişen yaşlı hastalarda görülen bir problemdir (21).

2.3.4. Mesane Düz Kası

2.3.4.1. Mesane Düz Kas Özellikleri

Düz kasın birkaç genel özelliği vardır:

- 1)** Düz kas, özel noktalarda birleşen birçok küçük, iğsi hücreler içeren tabakalardan oluşur. Düz kas hücreleri aktin ve miyozin içerirler, fakat bu proteinler düzenli sarkomer şeklinde bir araya gelmezler. Bunun yerine, her düz kas hücresi kontraktil proteinlerin oluşturduğu değişik dağılımlardaki matrikslerden meydana gelir ve bunlar komşu hücreler arasındaki birleşme komplekslerinde plazma membranlarına bağlanırlar.
- 2)** Düz kas hücreleri dolaşımdaki hormonlar, nitrik oksit gibi lokal faktörler ya da otonomik sinir aktivitesi tarafından düzenlenebilen sabit bir gerilime sahiptir.

3) Düz kas, çizgili kastan daha kolay uyum sağlayabilir ve çizgili kasa göre daha geniş bir aralıkta uzunluğunu ayarlayabilir.

Mesanenin yuvarlak olduğu kabul edilirse, 400 ml kapasiteli mesanenin çevresi yaklaşık 30 cm' dir. Eğer mesane 10 ml' lik rezidü idrar kalana kadar boşalırsa, çevresi sadece 8 cm olur. Bir başka deyişle, mesane kas uzunluğunda % 75' lik bir değişiklik olur. Eğer mesane çizgili kastan yapılmış olsaydı, maksimum uzunluk değişimi % 30 olabilecekti. Çizgili kas mesanenin maksimum içeriğinin % 70' ini boşaltabilecek ve 120 ml rezidü idrar kalacaktı. Bu yüzden, mesanenin işini yapabilmesi için düz kasın özelliklerine ihtiyaç vardır. Daha güçlü olduğu düşünülen çizgili kas mesaneyi boşaltma işini yapamamaktadır (25-27).

2.3.4.2. Düz Kas Morfolojisi

Mesane duvarındaki düz kas hücreleri merkezi çekirdekleri olan küçük, iğsi, mesane gevşediği zaman, uzunluğu birkaç yüz mikrometre, çapı en fazla 5-6 mikrometre olan hücrelerdir. Çizgili kas hücreleri ise yaklaşık 20 kat daha geniş ve binlerce kat daha uzundurlar (28).

Düz kasın kendine özgü fizyolojik özellikleri vardır, ve özel noktalarda birleşen birçok küçük, iğsi hücreler içeren tabakalardan oluşur. Her hücrenin kendi çekirdeği vardır. Mikroskop altında sitoplazmik çizgilenme görülmez, fakat düz kas da çizgili ve kalp kasında olduğu gibi aktin ve miyozin içerir. Ek olarak, bağ dokusu ve komşu düz kas hücrelerinin kasılması sırasında oluşacak gücün iletimine yardım edecek sitoskeletal intermediate filamentler bulunur. Düz kasta Z çizgisi olmasa da, benzer görevi yapan tüm sitoplazmaya dağılmış, ince ve orta boy filamentlerin yapışmasını sağlayan yoğun cisimler vardır. Düz kas liflerinin ince ve kalın filamentleri miyofibriller olarak düzenlenir ve lifleri kafes benzeri düzende oblik olarak geçerler. Filamentlerin kasılabilen proteinleri, komşu hücreler arasında birleşme komplekslerinde plazma membranlarına yapışırlar (21).

2.3.4.3. Düz Kas Hücresi Mekanikleri

Detrüsör düz kas ince ve kalın filamentlerin iletişimi ile kasılır ve kısalır. İnce aktin filamentleri membranlardaki yoğun bantlara ya da sitoplazmadaki yoğun cisimlere tutunurlar ve miyozin moleküllerinin baş

kısımlarından oluşan crossbridge' lerde kalın filamentler ile etkileşirler. Her iki durumda da kasılma mekanizması aktin ve miyozin sistemidir. Crossbridge döngüsü miyozin baş kısmındaki ATP az aktivitesi oluştuğunda başlar. Bu işlem, crossbridge' lerdeki iki hafif zincirin, intraselüler kalsiyum yükselmesiyle aktive edilen spesifik bir enzim olan miyozin hafif zincir kinaz tarafından fosforilasyonu ile elde edilir (29,30).

Kasılabilen proteinlerdeki değişiklikler hem gelişen mesanelerde hem de mesane hipertrofilerinde görülür (31-33). Mesane kasının, geniş bir kas dinlenme uzunluğu aralığında gerilim oluşmasına izin veren geniş bir uzunluk-gerilim ilişkisi vardır (34). Doku, kas gerilimini de etkileyen viskoelastisite özelliği gösterir ve bu da total mesane duvar gerilimi olarak bilinir (35). İzole detrüsör şeritleri belli miktarda spontan mekanik aktivite gösterebilir. Küçük memelilerde bu çok daha sık görülür (36) fakat insan detrüsör kas şeritlerinde de görülebilir. Gastrointestinal kanalda ve uterusda gözlemlendiği gibi birleşik tetanik kasılmalar normal mesanede hiç görülmez.

2.3.4.4. Detrüsör Düz Kas Kasılma Zinciri

Mesanede Asetilkolin (Ach) ve Adenozin Trifosfat (ATP) Yolu

Ach M3 muskarinik reseptörlere bağlanır ve G protein üzerinden fosfolipaz C' yi (PLC) aktive eder. Fosfolipazın uyarılması, inositol trifosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG) üretilmesini sağlar. IP3, IP3 reseptörleri üzerinden sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınmasına sebep olur ve DAG plazma membranında bulunan voltaj duyarlı kalsiyum kanallarını düzenler. P2X pürinerjik reseptörler üzerine etki yapan ATP, membrandaki nonselektif katyonik kanalları açar, bu da voltaj duyarlı kalsiyum kanallarını açan depolarizasyona neden olur. Her ikisi de hücre içine kalsiyum girmesine neden olur. Hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonunun artması kasılmayı tetikler ve cevabı düzenleyen, kalsiyum ile aktive olan potasyum kanalları gibi membranda kalsiyum ile aktive olan kanallar açar (21).

2.3.4.5. Mesane Dolumu Sırasında Düz Kas

Mesane dolduğunda, miyositler gerilerek, sodyum ve bir miktar kalsiyumun hücre içine girmesine izin veren seçici olmayan katyonik

kanalların açılmasına yol açarlar (37). Katyonların içeri girmesiyle, düz kas membran potansiyeli depolarize olur. Eğer gerilim düşükse, aktivasyon düşük olur ve membran potansiyeli, daha düşük seviyelerdeki muskarinik agonistlerin hücreyi aktive etmesine zemin hazırlayacak şekilde, daha da depolarize olarak kalır. Eğer gerilim daha belirgin ise, katyonik kanalların aktivasyonu, aksiyon potansiyelini başlatacak kadar hücreyi depolarize edebilir. Hücreler tek başlarına kasılabilirler bile, tüm mesanenin senkronize olarak kasılması için parasempatik sinirlerin uyarılması gereklidir (38). Membran yeterince depolarize olduğunda, hücreyi kalsiyuma doyuracak şekilde sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum kanalları açılır ve aksiyon potansiyeli oluşur (39).

Kasılmalar arasında kalsiyum ATP az sayesinde, sarkoplazmik retikulum, sitoplazmadan çok daha yüksek konsantrasyonlarda kalsiyum depolar (40). Aksiyon potansiyeli olmasa da, kalsiyum kanallarını sitoplazmik kalsiyum seviyelerine duyarlı hale getiren kafeine maruz kalındığında, sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınır.

2.3.4.6. Mesane Düz Kas Tonusu

Mesane düz kası, sabit bir seviyede kasılmasını ve tonusunu muhafaza edebilir. Tonus mesanenin kapasitesini koruyabilmesi için önemlidir. Düz kas tonusu, intrinsek ve ekstrinsek birçok faktörden etkilenebilir. Ekstrinsek faktörler, otonomik sinirler ve dolaşımdaki hormonları içerirken, intrinsek faktörler; gerilime cevap, lokal metabolitler, nitrik oksit gibi lokal salınan ajanlardan ve sıcaklıktan oluşur. Bu sebepten dolayı düz kas tonusu sadece otonomik sinir sistemine ve dolaşımdaki hormonlara bağımlı değildir.

Düz kas kasılmaları, yavaş, sürekli ve yorgunluğa dirençlidir. Düz kasın kasılma ve gevşemesi, iskelet kasından 30 kat daha uzun sürede olur ve uzun süreler boyunca aynı seviyede kasılma gerilimini, iskelet kasının harcadığı enerjinin % 1' inden daha az enerji harcayarak koruyabilir (21).

2.3.4.7. Mesane Düz Kas Uzunluk-Gerilim İlişkisi

Eğer düz kas kasılırsa, buna karşılık gerilimde bir artış olur. Bunu, başlangıç seviyelerine kadar giden progressif bir gevşeme takip eder. Bu

özellik düz kasa özeldir ve buna stres rahatlaması denir (41). İskelet ve kalp kasıyla karşılaştırıldığında, düz kas çok daha fazla kısalabilir. Çizgili bir kas en fazla dinlenme uzunluğunun üçte birine kadar kısalabilirken bu normal kasta beşte bire kadar inebilir. Bu özellik normal fizyolojik görevlerini yapabilmesi için kesinlikle gereklidir. Buna karşılık, bir düz kas normal uzunluğunun üçte ikisine kadar kısalabilir. Bu olağan olmayan özellik, düz kas hücrelerindeki ince ve kalın miyofilamentlerin gevşek birleşmeleri sayesinde kazanılmıştır. Bu önemli bir adaptasyondur, çünkü mesanenin ulaştığı hacim kas liflerinin uzunluğunun küpü ile orantılıdır. Detrüsör düz kasının uzunluğunun böylesine değişebilmesi, iskelet kası ile elde edilemeyecek kadar farklı hacimlerde mesanenin idrar depolamasına olanak verir (21).

2.3.5. Mesane Duvarı

2.3.5.1. Mesane Duvar Stroması

Mesane duvar stromasının ana bileşenleri, proteoglikanlardan oluşan bir matriks içerisinde yerleşmiş kollajen ve elastindir. Ana hücreler fibroblastlardır (42). Stroma genellikle, damarlar ve sinirlerin arasını dolduran pasif, mekanizması az bir doku olarak görülür.

2.3.5.2. Mesane Duvar Kollajeni

Çoğu kas lifleri dışında bağ dokusunda bulunur. Birçok farklı kollajen tipi belirlenmiştir. Mesanede en sık tip I, III ve IV kollajen görülmektedir (43). Uyumu azalmış mesaneler normal mesaneler ile karşılaştırıldığında, bağ dokusu düz kas oranında anlamlı bir artış gözlenmiş, tip III kollajenin tip I' e oranında anlamlı artış olduğu görülmüştür. Buna göre, mesanenin azalmış uyumu ve düşük depolama kapasitesi, mesane duvarında bağ dokusu içeriğindeki değişikliklere, özellikle de artmış tip III kollajene bağlı olduğu iddia edilebilir (21).

2.3.5.3. Mesane Duvar Elastini

Elastin lifleri, elastin ve amorf yapıların etrafına yerleşen mikrofibriler yapılardan oluşan amorf yapılardır. Kollajen ile karşılaştırıldığında elastin lifleri mesanede oldukça az görülmelerine karşın mesane duvarının tüm katlarında bulunurlar (44).

2.3.5.4. Mesane Duvar Matriksi

Stromada nonfibriller matriks büyük oranda proteoglikan ve sudan oluşan bir jelden meydana gelir. Proteoglikanlar, glikozaminoglikanların bağlı olduğu glikoproteinlerdir. Proteoglikanların matrikste birleşmesi ile deformasyona maruz kaldığında, viskoz davranabilen sulu bir doku yapısı elde edilir (21).

2.3.5.5. Mesane Duvarı Kan Damarları

Mesane çok katlı damar ağı içerir ve bunun hem fonksiyonel hem de morfolojik faydaları vardır. Dikkatle incelendiğinde, epitelyumun dış yüzünün kan damarcıkları tarafından doldurulan birçok çukur ile kaplandığı görülür. Bu damarsal çukurlar, epitelyumda mikronun onda biri kadar mesafede oldukça yüksek sayıda damarların bulunmasını sağlar (45). Subepitelyal damarsal ağlar, idrardan süzülen maddelerin detrüör düz kasına temasını engelleyen ürotelyumun bariyer fonksiyonuna katkıda bulunuyor olabilir (46). Ayrıca bunlar epitelyal taşıma fonksiyonunda rol alabileceği gibi, ürotelyal metabolizma için gerekli de olabilir.

Dolum sırasında mesane duvarının yüzey alan çok genişlediği için, kan damarlarında yeterince uzayabilmelidir. İyi bir akım sağlayabilmek için uzamalar sırasında damarlar üzerinde olacak basıncın, doku perfüzyonunu bozmasına engel olacak bir mekanizma olmalıdır. Birçok çalışmada gerilmeyle kan akımının azaldığı gösterilmiştir (47,48). Uyumu azalmış mesanelerde, mesane içi basınçta artış olup, normal kontrol grubuyla kıyaslandığında kan akımının anlamlı ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Mesane duvarında kan akımının ana belirleyicisinin duvar içi gerilimi olduğu görülmektedir. Normal dolum sırasında, mesanede basınç artana kadar kan akımı, yüzey alanındaki artışa uyum sağlar (49).

İskemide olduğu gibi, detrüör oksijenden ve/veya başka bir metabolitten yoksun kalırsa, kasılma yeteneği hızla azalır (50-52). İskemi ve reperfüzyonun duvar içi sinirlerde hasara neden olduğu ve yamalı denervasyon alanları yaparak detrüör instabilitesi olan hastalarda olduğu gibi düz kas fonksiyonlarında bozulmaya yol açtığı iddia edilmiştir (53).

2.3.6. Ürotelyum

Mesanenin fonksiyonları idrar depolama, idrar içeriğini muhafaza etme ve uygun zaman aralıklarında işemeye yardımcı olmaktır. Ürotelyumun bütün bu işlevlere katılan fizyolojik fonksiyonları vardır. Ürotelyum türlere göre değişik sayıda hücre tabakalarından oluşur.

Üç ana katman vardır:

- 1) Bazal hücre tabakası: 5-10 mikrometre uzunluğundadır.
- 2) Ara hücre tabakası: 20 mikrometre kalınlığındadır.
- 3) Şemsiye hücre tabakası: Ürotelyumun iç yüzey tabakasını oluşturur. Bu hücreler vücuttaki en büyük epitel hücreleri olup, boyutları 100-200 mikrometre arasında değişmektedir. Bu hücreler hegzagonal yapıda olup ve genişleyip gerilim altında yüzey alanlarını arttırabilme özelliğine sahiptirler. Şemsiye hücrelerinin yüzeyi GAG (Glikozaminoglikan) ile kaplıdır (21).

2.3.6.1. GAG (Glikozaminoglikan) Tabakası

Mesane mukozasını kaplayan yüzey müsinini olan GAG, bakteriyel adherense karşı önemli bir rol oynar ve ürotelyal bariyer fonksiyonunun önemli bir elemanıdır. GAG' lar insan mesanesinin koruyucu tabakasıdır. Ürotelyumun yüzeyinde yer alarak nonspesifik antiadherent etki gösterirler. Mesane yüzeyindeki özelleşmiş şemsiye hücreleriyle beraber impermeabilite bariyerini oluştururlar (54). GAG tabakasının, partiküllerin oluşmasında ve ürotelyuma yapışmasında ve de taş oluşumunda önemli rolü vardır. Protamin sülfat, apikal membranın (şemsiye hücrelerinin hücre iç yüzeyi) hem monokovalent katyonlara hem de anyonlara geçirgenliğini artırır. Bu etki protamin yoğunluğuna, yüzen solüsyonların içeriğine ve ürotelyumun protamine maruz kalış süresine göre geri döndürülebilir. Protamine uzun süre maruz kalırsa (> 15 dk) geri dönüş zor olur ve bunun hücre erimesine bağlı paraselüler dirençte azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Protaminin bu etkisi pentosanpolisülfat (PPS) tarafından geri döndürülebilir.

Özet olarak GAG tabakasının bakteriyel yapışmayı ve büyük moleküllerin yaptığı ürotelyal hasarı önlemede önemi olabilir. Fakat, GAG

tabakasının idrar ve plazma arasındaki ana epitelyal bariyer olduğuna dair bulgular yoktur (21).

2.3.6.2. Şemsiye Hücreleri

Plazma idrar bariyerini oluşturan ana eleman olan büyük şemsiye hücreleri birçok açıdan özeldir.

- 1) Özellikle apikal bölümde olmak üzere yüzeyel alanların büyütme ve küçültme özellikleri vardır.
- 2) Birden çok çekirdeğe sahip olabilirler.
- 3) Dış yaprakçığı protein plakları, lipid ve lipid iç yapraktan oluşan ve asimetric ünit membran olarak tarif edilen sıradışı apikal hücre membranı vardır.
- 4) Su, üre, potasyum konsantrasyonları, osmolalite ve pH' a bakıldığında plazma ve idrar arasında yüksek bir gradiyent fark bulunur.
- 5) Birçok ara hücreyi örterken lamina propria' ya uzanan kökleri bulunur.
- 6) Şekil değiştirme özellikleri vardır ve mesane dolduğunda yüzey alanlarını arttırırken, mesane boşalırken azaltırlar (21).

2.4. KATETER KAYNAKLI MESANE RAHATSIZLIĞI (KKMR)

Kateter kaynaklı mesane rahatsızlığı (KKMR), intraoperatif üriner kateterizasyon yapılan, postanestezik hastalarda yaygın görülen bir durumdur. Muskarinik reseptör antagonisti olan tolterodin' in KKMR' den korunmak için etkili olduğu açıklanmıştır (1).

İntraoperatif mesane kateterizasyonu yapılmış hastalar, anesteziyenin uyandıktan sonra, genelde postoperatif periyotta KKMR' den yakınırırlar (acil miksiyon ihtiyacı ya da suprapubik bölgede rahatsızlık hissi). Bu semptomlar hiperaktif mesane semptomlarıyla benzerdir (miksiyon sıklığında artış ve aciliyet hissi), postoperatif durumdaki hasta için aşırı rahatsızlık vericidir ve postoperatif ağrıyı arttırıp yaşam kalitesini azaltabilir ve bu semptomlar muskarinik reseptörlerle oluşan istemsiz mesane kası kasılmalarına bağlıdır (2).

Mesaneenin, 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 detrusor düz kasının kasılmasına neden olurken, selektif M3 reseptör inaktivasyonu, M2' nin bulunduğu detrüsör kasındaki kontraksiyona neden olur (3).

Mesaneenin kasılması, istemli veya istemsiz, detrüsör aktivitesini arttırmaktadır; bu da, aktive kolinerjik sinirlerden salınan asetilkolinin muskarinik reseptörleri stimüle etmesiyle gerçekleşmektedir. Detrüsör kontraksiyonunun iki komponenti açıklanmıştır; dominant olan muskarinik reseptörlerle olurken bir diğeri ATP ile oluşmaktadır (atropin-rezistan komponent) (4). Muskarinik reseptör antagonistleri olan oksibütinin, tolterodin ve ketamin KKMR tedavisinin temelini oluşturmaktadır (1,2,5).

Ketamin (fensiklidin türevi), NMDA, non-NMDA glutamin reseptörleri, mono-aminojenik ve opioid reseptörleri, nikotinik ve muskarinik kolinerjik reseptörler ile etkileşim gösterir (6). Teorik olarak, ketamin; santral sinir sistemi üzerinden, pregangliyonik lifler, intramural gangliyonun postsinaptik membranındaki nikotinik reseptörler, postsinaptik lifler, muskarinik reseptörler, reseptör ve kontraktıl elemanlar arasındaki kimyasal etkileşim ya da yukarıda sayılanların herhangi bir kombinasyonu ile düz kaslarda kontraktıl cevabı azaltır (7). Durieux (8), ketaminin klinikle uyumlu konsantrasyonunun muskarinik reseptör sinyalizasyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiğini söylemiştir.

Aminosikloheksanol grubundan sentetik bir opioid olan tramadol, M1 ve M3 muskarinik reseptörler üzerinde inhibitör etkisi de olan santral etkili bir opioid analjeziktir (9,10). Son zamanlarda yapılmış hayvan çalışmalarında, tramadolün normal miksiyon ve detrüsör hiperaktivitesi üzerinde inhibitör etki gösterdiği belirtilmiştir (11). Epidural tramadol, kompliyansla beraber mesane kapasitesini artırır ve dolma hissini geciktirir; böylece postoperatif periyotta üriner kateterizasyon ihtiyacını azaltır (12).

2.5. TRAMADOL HİDROKLORÜR

Tramadol hidroklorid (1RS, 2RS)-2-[(dimetilamino) metil]-1-(3-metoksifenil) sikloheksanal HCl, santral etkili, sentetik bir analjeziktir (Şekil 2.4.) (55). Analjezik sınıflamasında zayıf opioid grubunda yer alan tramadol aslında hem opioid hem de nonopioid etki mekanizmasına sahip çift etkili ilginç bir ilaçtır. Zayıf μ opioid reseptör agonist etkisine ek olarak noradrenalin (NA) ve serotoninin (5-HT) presinaptik geri alınımını inhibe etmekte, aynı zamanda 5-HT' nin salınımını stimüle etmektedir (56). Böylece endojen analjezi sistemini hem opioid agonist mekanizma ile hem de monoaminerjik etkisi ile potansiyelize etmektedir. Bu özelliği ile tramadolün, analjezik/ adjuvan etkiyi bir arada içerdiği düşünülebilir. Bu iki mekanizma ile elde edilen additif etkinin, antinosisepsiyonda belirgin, yan etkiye daha az olması, tramadolün orta-şiddetli kanser ve kanser dışı akut ve kronik ağrının tedavisinde yaygın kullanımının nedeni olmuştur (57).



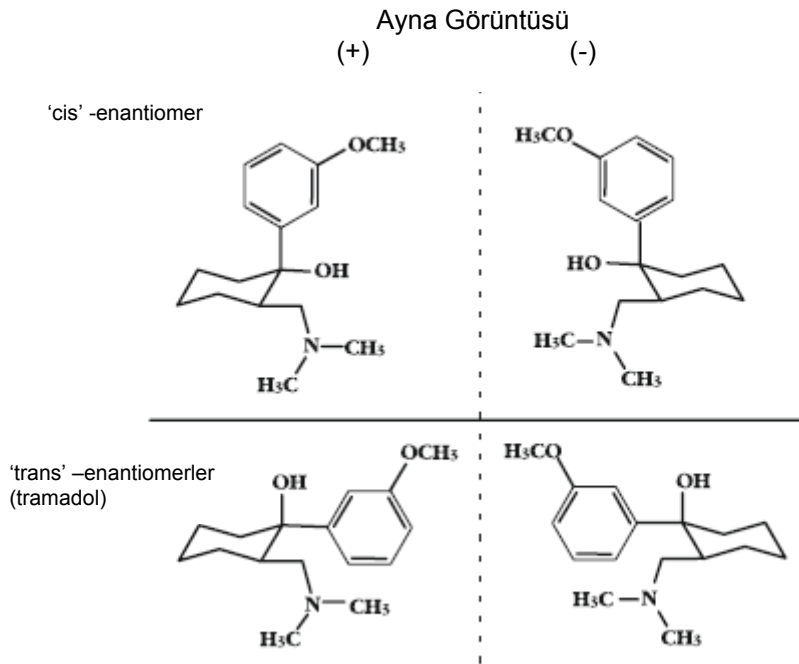
Şekil 2.4. Tramadolün Kimyasal Yapısı

2.5.1. Gelişimi

Tramadol, Almanya'da 60' lı yılların başında spazmolitik-antihistaminik etkili olması amacı ile geliştirilen yeni bir ajan üzerinde yapılan çalışmalar

sırasında, bu ajanın antinosiseptif aktivitesinin ve santral sinir sistemi (SSS) etkisinin var olduğunun fark edilmesi ile keşfedilmiştir. Ancak kullanıma geçişi yaklaşık iki dekadı bulmuştur. İlk olarak 1977’ de ampul formu, 1980’ de de oral formu Almanya’ da kullanılmaya başlanmıştır. Öncelikle sadece zayıf opioid olarak nitelendirilmiştir. Kronik ağrı tedavisindeki kullanımında düşük tolerans ve bağımlılık potansiyeli göstermesi, 80’ li yıllarda diğer zayıf opioidlerin aksine normal reçete edilmesini sağlamıştır. Bu arada pek çok ülkede yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. 90’lı yılların başında tramadolün analjezik etkinliğinin naloksan ile kısmen bloke edilmesinin gösterilmesi, ek olarak nonopioid mekanizmanın da varlığına dikkatleri çekmiştir (55,57).

2.5.2. Farmakoloji



Şekil 2.5. Tramadolün Enantiomerleri

Tramadol, her biri farklı mekanizmaya sahip iki enantiomerden oluşan bir rasemik karışımdır [(+/-) tramadol]: (+) tramadol, (-) tramadol (Şekil 2.5.). Her bir enantiomer farmakolojik olarak aktiftir ve analjezik etkinlikte pay sahibidir. (+) tramadol ve metaboliti O-desmetiltramadol (M1), opioid agonist etki ve serotonin geri alım inhibisyonuna sebep olurken, (-) tramadol

noradrenalinin geri alınımlarını inhibisyonuna yol açmaktadır (56,58). Analjezik etkinlikte (+) tramadol, (-) tramadolden 10 kat daha aktiftir (59).

2.5.3. Etki Mekanizmaları

2.5.3.1. Antinosiseptif Etki

Opioid Mekanizma

Tramadol opioid agonist etkisini mü opioid reseptörlerine zayıf, delta ve kappa opioid reseptörlerine daha da zayıf olarak göstermektedir (55,56). Mü reseptör affinitesi kodeinden 10 kez, dekstrapropoksifenden 60 kez ve morfinden 6000 kez daha azdır (56). Opioid analjezik etkinlik esas olarak ana molekülün aktif metaboliti olan O-desmetil tramadol (M1) ile sağlanır. M1 metabolitinin μ -reseptör affinitesi ana molekülden 200 kat daha fazladır (60).

Monoaminerjik Mekanizma

Tramadol, serotoninin geri alınımlarını inhibe ederken aynı zamanda presinaptik direkt salınımlarını da artırır. Molekülün bu etkisi (+) enantiomerde belirgindir. Buna karşın (-) enantiomer NA geri alınımlarını daha fazla inhibe eder (55,56). Bu monoaminlerin geri alınımlar mekanizmasını bloke edici etkisi ile tramadol, santral sinapslarda NA ve 5-HT' nin seviyelerinin yükselmesine yol açar (61). Tramadolün monoaminerjik sisteme etkisi opioid etkinliğin görüldüğü konsantrasyonda olmaktadır (0,5-50 μ M) (57). Bu etkinlik de aynı opioid sisteme olan etkisi gibi düşük derecededir. Antinosiseptif etkiden tüm mekanizmaların sorumlu olduğu hem hayvanda hem de insanda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Naloksan ile tramadolün analjezik etkisi sadece %31 geri döndürülebilmıştır (55,56,60). Diğer taraftan alfa-2-adrenoreseptör antagonisti olan yohimbin ile ve 5-HT antagonisti olan ritanserin ile de antinosiseptif etki kısmen giderilebilmiştir (56,63).

2.5.3.2. Antidepresan Etki

Tramadolün monoaminerjik etkisi antidepresan ilaçlar ile benzerdir. Farelerde zorlu yüzme testi kullanılarak yapılan bir çalışmada (+/-) tramadol, (+) tramadol ve (-) tramadolün antidepresan etkisi sıranmış ve (+/-) tramadol ve (-) enantiomerinin doza bağlı olarak immobilityi anlamlı azalttığı (antidepresan tip etki), buna karşın (+) enantiomerin azaltmadığı

saptanmıştır (64). Tramadolün antidepresan benzeri etkisinin seratoninerjik etkinlik ile değil, noradrenerjik sisteme etkisi ile olduğu ileri sürülmektedir. Tramadolün antidepresan benzeri özelliği imipraminden çok daha zayıftır (55). Kronik kullanımda olası antidepresan etkisinin klinik anlamlılığının sınanması için insan çalışmalarına gereksinim vardır.

2.5.3.3. Lokal Anestezik Etki

Son yıllarda tramadolün propofol enjeksiyon ağrısında belirgin azalmaya neden olduğu (65) ve ayrıca intradermal olarak verildiğinde de lokal anestezik etki gösterdiği ileri sürülmüştür (66). Bu bulgular tramadolün bilinen mevcut mekanizmalarına ek olarak farklı etkilerinin (lokal anestezik - periferik etki) olduğunu düşündürmektedir (67). Ancak perinöral uygulamalarda lokal anestezik etkinin klinik olarak bir anlam taşımadığı, duyuşsal ve motor bloğu artırmadığı belirtilmektedir (68,69)

2.5.3.3. Etki Mekanizmaları Arasındaki Sinerji

Rasemik tramadolün efektif dozunun (ED50), enantiomerlerinin ED'sinin basit toplamlarından daha düşük olduğu sıçanlarda gösterilmiştir (58). Bu da ana molekülün (rasemik tramadol) içerdığı enantiomerleri arasında tamamlayıcı ve sinerjik ilişkinin var olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Bir başka ifade ile tramadolün analjezik etkisi, her bir enantiomerin ayrı ayrı sağladığı etkilerin toplamından daha büyüktür.

Buna karşın, yan etki bakımından enantiomerlerin birbirleri ile antagonist etkileşim içinde olduğu ileri sürülmektedir (58). Enantiomerlerin bu özelliği, opioidlere has yan etkilerin, tramadolde daha az görülmesine neden olmakta ve tramadolü diğer opioidlere göre daha emniyetli kılmaktadır. Ancak 12 yıllık klinik deneyimin sunulduğu bir derlemede tramadol kullanımında görülen yan etkilerin daha ziyade tramadolün opioid etkisine bağlı olduğu bildirilmiştir (70).

2.5.4. Farmakokinetik

2.5.4.1. Emilim

Rasemik tramadol oral uygulama sonrası ince bağırsaktan hızlı ve hemen hemen tamamen emilir (% 95-100). Biyoyararlanım tek doz uygulamada ortalama % 70'tir (71). Emilim ve biyoyararlanım arasındaki bu

% 30 fark, ilk geçiş metabolizmasının olduğunu gösterir (72). Tekrarlanan oral dozlarda biyoyararlanım 36 saat sonra % 100' e ulaşmaktadır. Rektal uygulamada % 78 olan biyoyararlanım, intramusküler (IM) uygulamada % 100' d r (60). Oral formun analjezik aktivitesi 1 saat içinde başlamakta, en yüksek plazma konsantrasyonuna kapsül formunda 2 saatte, yavaş salınımlı formunda 5 saatte erişmektedir (55,57).

2.5.4.2. Dağılım

Dokulara ( zellikle beyin, akciğer, karaciğer, böbrek gibi kanlanması yüksek organlara) kolay ve yüksek oranda geçen tramadolün oral ve intravenöz (IV) uygulama sonrası dağılım volümü (Vd) 2,7 l/ kg 'dır (55,57). Plazmada % 20 oranında proteine bağlanır. Plasentadan % 1 oranında geçerken, anne sütüne geçiş % 0,1' dir (57,73).

2.5.4.3. Metabolizma

Tramadol karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi tarafından demetilasyon (faz I; N- ve O- demetilasyon) ve konjugasyon (faz II; glukorinidasyon veya sulfatasyon) ile metabolize edilir. Toplam 11 metaboliti vardır. M1 metaboliti tek aktif metabolittir. M1 metabolitinin oluşumu için (O- demetilasyon) sitokrom p450 sisteminin izoenzimi olan spartein oksijenaz (CYP2D6) gereklidir. CYP2D6 izoenzimi sıra dışı genetik polimorfizm gösterir ve beyaz ırk insanların % 10' unda, Asya' lıların %1' inde yoktur. Bu enzim eksikliğine neden olan bir çok mutasyon tanımlanmıştır. Mutasyonların en sık nedeni 2D6 genindeki kırıklardır. 2D6 geninin her iki kopyasında da mutasyon olan kişilerde (zayıf metabolize ediciler), 2D6 enzimi ile metabolize olan pek çok ilacın (amitriptilin, beta-bloker, antiaritmikler, kodein, serotonin geri alınımlı inhibitörleri) seviyesi normalden on kat daha yüksektir (74). Bu kişilerde tramadolün M1 metaboliti oluşturulamadığından analjezik etkinliğinin azaldığı gösterilmiştir (75). Popülasyonun % 8-20' sinde tramadole cevap arzu edilen düzeyde olmayabilir (76).

2.5.4.4. Eliminasyon

Tramadolün % 30' u değişmeden, % 60' ı metabolitlerine dönüşerek böbreklerden, % 1' den daha azı safra yoluyla, geri kalanı ise dışkı ile atılır.

Tek doz IV veya oral tramadolün plasma yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) $5,1 \pm 0,8$ saat (61,72) iken, M1 metabolitinin $t_{1/2}$ ' si 9 saatten fazladır. Günde 4 kez (6 saat ara ile) 100 mg Tramadol tedavisinin 48. saatinde ana bileşik ve M1 metaboliti plazmada yaklaşık 2 kat birikir.

Karaciğer sirozunda veya renal yetersizlikte ana bileşiğin ve M1 metabolitinin eliminasyonu azalacağından tramadolün dozunu yarıya indirmek ve doz aralığını iki katına çıkarmak gerekir. Kreatinin kleransı < 30 ml/ dak olan hastalarda toplam günlük tramadol dozu 200 mg' ı (50-100 mg/ 12 saat) aşmamalıdır. Diyaliz plazma tramadol konsantrasyonunu belirgin olarak etkilemez. Diyalizden 4 saat sonra tramadol ve M1 metabolitinin atılma oranı % 7 den daha azdır (57, 77, 78). Bu nedenle diyaliz hastaları diyalize girmeden önce olağan dozlarını kullanabilirler.

Hepatik ve renal fonksiyonun yaşa bağlı azalması nedeni ile tramadolün biyoyararlanımı ve yarılanma ömrü yaşlı hastalarda artış gösterir (60). Bu nedenle yaşlı hastalarda düşük dozla başlayıp, yavaş doz artırma prensibi benimsenmelidir (79). Metabolizasyonunu sağlayan sitokrom p450 enzim aktivitesi, çocuklarda 1 yaş üstünde erişkin düzeyine ulaşmaktadır (80). Bir yaş üzeri çocuklarda tramadolün farmakokinetik parametreleri sağlıklı genç erişkinlerinkine benzerdir (81). Tramadolün yenidoğanda farmakokinetiği ve klinik uygulaması hakkında bilgi birikimi yeterli değildir. Bu konuda çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.5.5. Sistem Etkileri

Tramadol içerdiği enantiomerlerin kısmen birbirlerini antagonize etmeleri nedeni ile genelde iyi tolere edilir. Opioid komponentine bağlı yan etkiler bulantı, kusma, konstipasyon, yorguluk, uyku hali; monoaminerjik komponentine bağlı yan etkiler baş ağrısı, sersemlik, ağız kuruluğu, terlemedir (79). Schnitzer' in (82) tramadol ile kronik bel ağrılı hastalarda yaptığı çalışmada, bulantı % 16,8, sersemlik % 14,5, somnolans % 14,2, baş ağrısı % 11,8 olarak bulunmuştur. Diyabetik nöropatili 34 hastada yapılan plasebo kontrollü çalışmada tramadol grubunda 28 hastada sıklık sırası ile yorgunluk, ağız kuruluğu, sersemlik, terleme, bulantı, konstipasyon, idrar zorluğu gibi yan etkiler görülmüştür (83). Çeşitli akut ve kronik ağrı

sendromlu 3068 hastayı kapsayan açık, çokmerkezli bir çalışmada tramadolün emniyeti sınanmıştır. Bu çalışmada 2502 hastada hiçbir yan etki görülmezken, diğer hastalarda yan etki olarak başta koordinasyon bozukluğu (% 6,3) ve bulantı (% 5,4) olmak üzere toplam yan etki oranı % 16,1 olarak saptanmıştır (84). Tramadol, güçlü analjezikler ile karşılaştırıldığında, yan etkilerinin daha düşük olduğu ve bu yan etkilerin de birçoğunun önlenabilir veya kolaylıkla tedavi edilebilir olduğu yönünde değerlendirilmektedir (61, 79, 85). Çocuklarda daha da az yan etki olduğu bildirilmektedir (86).

2.5.5.1. Gastrointestinal Sistem

Bulantı ve kusma sıklıkla görülen yan etkilerdir. Diğer opioidler gibi kemoreseptör trigger bölgesini uyarması ile olmaktadır. Tramadolün konstipasyon etkisi morfine göre daha azdır. Tramadolün intestinal uyarıcı etkisi büyük ölçüde periferik enterik opioid ve serotonerjik sistem üzerinden olmaktadır. Morfin ise bu etkisini büyük ölçüde santral düzeyde yapmaktadır. Bu fark tramadolün daha az konstipasyona yol açma nedeni olarak yorumlanmaktadır (57). Tramadolün, dihidrokodeine göre de gastrointestinal fonksiyonları daha az etkilediği saptanmıştır (87). Oddi sifinkterinin düz kas fonksiyonunu etkilemediği hayvan çalışmasında gösterilmiştir (88).

2.5.5.2. Solunum Sistemi

Tramadol tedavisinde solunum depresyonu terapötik dozlarda yok denecek kadar düşüktür. Tramadol ve morfinin solunum depresyon etkisi postoperatif ağrı tedavisi ile ilgili birçok çalışmada karşılaştırılmıştır. IV 50 mg tramadolün IV 5 mg morfin ile karşılaştırıldığı bir çalışmada morfin grubunda klinik olarak anlamlı desatürasyon görülürken, tramadol grubunda oksijen satürasyonunda belirgin azalma olmamıştır (89).

Petidin ile eş dozlarda (0,6 mg/ kg) karşılaştırıldığı plasebo kontrollü bir çalışmada petidin solunum depresyonuna yol açarken, tramadol bu dozda plaseboya benzer etki göstermiştir (90).

Tramadol larenks aktivitesini doza bağlı olarak deprese etmektedir. Antitüssif etkinin naloksan ile antagonize edilememesi, monoaminerjik

etkinliğin sonucu olduğunu düşündürmüştür. Santral serotonerjik etkili ilaçlarda da antitüssif etkinin olması bu savı desteklemektedir. Bronkospazm, sadece diğer hazırlayıcı faktörlerin eşliğinde bildirilmiştir (57).

2.5.5.3. Kardiyovasküler Sistem

Periferik vazodilatasyona bağlı hipotansiyon nadir de olsa, özellikle IV uygulama sonrası görülebilir. Kısa-yavaş IV infüzyon (20 dakika sürede) şeklinde uygulama ile bu yan etki önlenabilir. Miyokard enfaktüsünde ve angina pectoriste aritmi, taşikardi, ventriküler fibrilasyon bildirilmiştir. Kardiyak indeksi anlamlı ölçüde azaltmaktadır. Bu hasta grubunda tramadol yerine kardiyak etkileri iyi bilinen geleneksel opioidlerin kullanılması önerilmektedir (57).

2.5.5.4. Ürogenital Sistem

Tramadol diğer opioidler gibi düz kas kontraksiyonuna sebep olarak idrar retansiyonuna yol açabilmektedir. Kronik kanser dışı ağrılı hastalarda yapılan bir çalışmada tramadol, 34 hastanın 6' sında idrar retansiyonuna sebep olmuştur (83). Bu yan etkisi opioid reseptör sitümülasyonu ve monoamin geri alım inhibisyonunun ortak etkisine bağlanmaktadır (91,92)

2.5.5.5. Santral Sinir Sistemi

Tramadolün toksik dozlarda kullanımının konvülziyona neden olduğu, hayvan ve insan çalışmalarında bildirilmiştir. Bu yan etki opioid etkisinden çok, monoaminerjik mekanizma ile meydana gelmektedir. Bu mekanizmada özellikle dopaminin rolü olduğu ileri sürülmektedir (93). Diğer taraftan tramadolün normal dozlarda da konvülziyona yol açabileceği bildirilmiştir. Ancak terapötik dozlarda tramadolün kendisi tek başına konvülziyon için yüksek risk oluşturmamaktadır (79). Bu olasılık hazırlayıcı faktörlerin varlığında söz konusudur. Tramadolün yüksek dozda IV uygulanması, epilepsi anamnezinin varlığı, konvülsiyon eşliğini düşüren ilaçlar (monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, serotonin selektif geri alım inhibitörleri) ile beraber kullanımı, hazırlayıcı faktörler olarak değerlendirilmektedir (94, 95). Bu nedenle epileptik hastalarda kullanılmamalı, konvülziyon eşliğini düşüren ilaçlar ile beraber kullanılması gerektiğinde dikkatli olunmalıdır.

2.5.5.6. İmmün Sistem

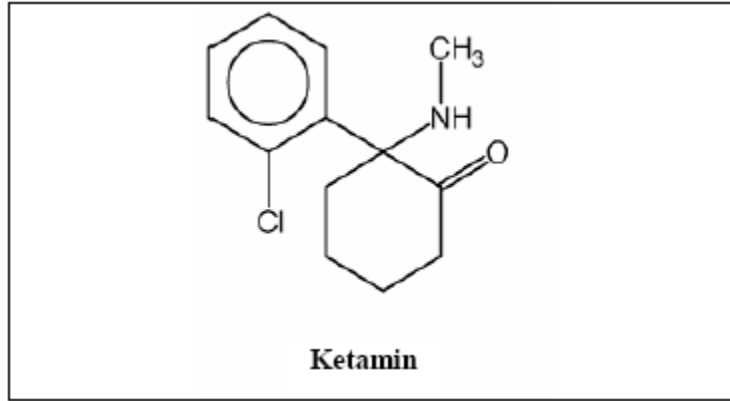
Başta opioidler olmak üzere analjezik ilaçların immün fonksiyonları inhibe edebildiklerine dair literatürde kanıtlar vardır. Morfin, immün sistemde supraspinal olarak nöral immün hücrelerde (glia hücrelerinde) ve periferdeki immün hücrelerde (lenfosit, monosit) bulunan μ -3-reseptörlerine bağlanarak immünsupressif etkisini gösterir (96, 97). Morfin, özellikle akut ve kronik ağrı tedavisinin başlangıcında, lenfosit proliferasyonunu, doğal öldürücü hücre (*natural killer*) aktivitesini, makrofaj fonksiyonlarını ve interlökin üretimini azaltmaktadır (96, 98). Tramadolün immün sistemi stimüle edici özelliğinden rasemik karışımındaki serotoninerjik komponent olan (+) enantiomerinin sorumlu olduğu saptanmıştır. Tramadolü, analjezik etkinliğinde diğer opioidlerden farklı kılan bu farmakodinamik profili, immün sistem üzerine olan etkisinde de kendini göstermektedir (Sacerdote 2000).

2.6. KETAMİN (100)

Ketamin, kuvvetli analjezik ve hafif narkotik özellikleri olan ve hızlı etki ortaya koyan, anestezik bir ilaçtır (101). 1960' lı yıllar' ın sonlarına doğru, fensiklidin analogu bir madde olarak klinik kullanıma girmiştir (102). Diğer anestezik ajanların kullanımı sırasında sıklıkla ortaya çıkan respiratuvar ve kardiyovasküler depresyon komplikasyonlarına neden olmaması ve iyi bir anestezi sağlaması nedeni ile ketamin, kullanıma girdiği ilk zamanlarda oldukça yaygın bir kabul görmüştür. Ancak, uyanma sürecinde halüsinasyonlara neden olması, maddenin klinik kullanımını sınırlandırmış ve 1970' li yılların başlarından itibaren, ketamin yerine başka anesteziklerin kullanımı tercih edilmeye başlanmıştır (103) .

2.6.1. Fizikokimyasal Özellikler

Ketamin HCl (2-o-klorofenil-2-metilaminosikloheksanon hidroklorür), hafif karakteristik kokulu, beyaz, kristalize bir tozdur (Şekil 2.6.). Su ve metanolde çok hızlı, alkol ve kloroformda daha yavaş çözünür (104). S(+)-ketamin ve R(-)-ketamin olmak üzere iki optik enantiyomeri vardır. Ketamin, terapötik amaçla, rasemat halinde kullanılır (102)



Şekil 2.6. Ketaminin kimyasal yapısı

2.6.2. Ketaminin Farmakokinetik Özellikleri

Ketamin, intramusküler yoldan uygulandığında hızla absorbe olur ve biyoyararlanımı yaklaşık %93 oranındadır (103). Maddenin

biyoyararlanımı oral yoldan uygulandığında yaklaşık % 20, sublingual ve rektal yoldan uygulandığında % 30, nazal yoldan uygulandığında ise % 45 oranındadır (106). İlk geçişte biyotransformasyona uğradığından oral biyoyararlanımı düşüktür (107). Ketamin, insanlarda karaciğer sitokrom P450 enzim sistemi tarafından metabolize edilerek, norketamin ve dehidroketamine dönüştürülür ve idrarla atılır (108,109). Ketamin, büyük oranda, CYP3A4 enzimi aracılığı ile norketamine dönüştürülür. Ancak, CYP2C9 ve CYP2B6 enzimleri de maddenin demetilasyonunda rol oynayan minör enzimlerdir (109). Ketaminin aneljezik etkisinde aktif metaboliti olan norketaminin büyük payı bulunmaktadır (110).

Ketamin klinikte rasemat halinde kullanıldığından, her bir izomerinin farmakokinetik özellikleri önem taşır. Ihmsen ve arkadaşları (111), gönüllülerde ketamin izomerlerinin farmakokinetik özelliklerini araştırmış ve S(+)-ketamin atılımının, rasemik ketamin ve R(-)-ketamine oranla daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, ilaç rasemat formda uygulandığında S(+)-ketamin atılımının saf izomere oranla daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, araştırmacılar R(-)-ketaminin, S(+)-ketamin eliminasyonunu inhibe ettiği sonucuna varmışlardır.

Ketamin absorbe olduktan sonra vücut dokularının büyük bir bölümüne dağılır. Edmonds ve Mather (112) ratlarda yaptıkları bir çalışma ile ketaminin tüm vücut dokularına dağıldığını ve en yüksek oranda beyinde bulunduğunu göstermişlerdir. Ketamin izomerlerinin dağılım katsayıları hesaplandığında, S-ketaminin dağılım katsayısının R-ketaminin dağılım katsayısından yüksek olduğu bulunmuştur. Radyoaktif olarak işaretlenmiş ketamin ile farelerde yapılan bir çalışmada, farelerdeki ketamin dağılımının da benzer şekilde olduğu belirlenmiştir (113). Ketamin kullanımına bağlı nedenlerle ölen insanlarda yapılan otopsi çalışmalarında, ketaminin kan, idrar, beyin, dalak, karaciğer ve böbrek dokularında bulunduğu bildirilmiştir (114, 115).

2.6.3. Etki Mekanizmaları

Ketaminin etki mekanizması oldukça kompleksir. Madde, beyinde N-metil-D-aspartat (NMDA), opiyat, muskarinik, kolinerjik ve nikotinik reseptörler gibi çeşitli reseptörlerle etkileşir (102).

Ketamin, esas olarak NMDA reseptörlerini bloke ederek etki gösterir. Bileşik, spesifik olarak, NMDA reseptörlerinde bulunan fensiklidin bağlanma bölgelerine zayıf bağlarla bağlanır ve enzimi yarışmasız bloke eder (113). S-ketamin insan beyinde, NMDA reseptörlerine R-ketamine oranla 4-5 kat daha fazla bağlanır (116). Genel anestezi, analjezi ve nörotoksisite mekanizmalarında rol oynayan bir reseptör olan NMDA, glutamat reseptör ailesinin bir üyesidir (102). Ketamin kullanımı durumunda ortaya çıkan farmakolojik etkilerin ve şizofreni benzeri psikotik semptomların NMDA reseptörlerinin aktivitesinin azalmasına bağlı oldukları düşünülmektedir (116,117)

Ketamin ayrıca mü (μ), delta (δ) ve kapa (κ) opiyat reseptörleri ile etkileşir (118). Ketamin ile opiyat reseptör alt tipleri arasındaki etkileşim $\mu > \kappa > \delta$ şeklinde sıralanır ve S(+) izomerin opiyat reseptörleri ile etkileşimi R(-) enantiyomere oranla daha düşüktür (102). Ketaminin aneljezik etkisi muhtemelen opiyat reseptörleri ile etkileşmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (119).

Terapötik dozda uygulanan ketamin ratlarda dopamin salınımını artırır (101). S-ketaminin dopamin salımı ve geri alımı üzerindeki etkisi, R-ketaminden fazladır (101, 120, 121). NMDA reseptörlerinin inhibisyonu sonucu dopamin seviyesinin artması, ketamine bağlı olarak ortaya çıkan psikozda görülen öfori ve mani gibi semptomların nedeni olabilir (120).

Ketaminin hafıza ve bilinç üzerindeki santral etkileri ve belirgin sempatik tonus, bronkodilatasyon ve midriazis gibi periferik antikolinerjik etkileri, ketamin ile muskarinik iletimin inhibisyonu nedeniyle gelişebilir (122). Ketaminin muskarinik inhibitör etkisi stereoselektif değildir (123).

Ketamin, ayrıca nikotinik ve kolinerjik reseptörler ile direkt olarak etkileşir. Akut ketamin uygulamasının doza bağlı olarak ratlarda kortikal

asetilkolin salımını artırdığı, insanlarda ise nikotinik reseptörlerin inhibisyonuna yol açtığı bildirilmiştir (124-126).

Ketamin, voltaja duyarlı kalsiyum kanalları ile etkileşerek, hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonunun azalmasına neden olur (102).

İlaç subanestetik dozlarda verildiğinde serebral kan akımını artırır, ancak oksijen metabolizmasını etkilemez (127). Madde, serebral kan akımını arttırmasına paralel olarak, beyinde glukoz metabolizasyon hızını da artırır (128). Ketamin enantiyomerleri santral glukoz metabolizması üzerinde zıt etkiler oluşturur. S(+)-ketamin beynin birçok bölümünde glukoz metabolizmasını arttırırken, R(-)-ketamin azaltma eğilimindedir. R(-)-ketamin ayrıca frontal bölgedeki metabolik aktiviteyi indükleyerek, psikopatolojik sendrom gelişimine yol açar (129). Ketaminin neden olduğu davranış bozuklukları ve beyindeki metabolik değişimler, NMDA aktivitesinin azalmasına bağlı olabilir (130).

2.6.4. Ketaminin Santral Sinir Sistemi (SSS) Üzerindeki Etkileri

Ketaminin SSS üzerindeki etkileri plazma ve beyin ketamin konsantrasyonuna bağlıdır (131). Subanestetik dozda akut ketamin kullanımı şizofreniye benzer disosiyatif semptomların gelişimine ve kognitif bölgelerde bozukluğa neden olur (132-137)

Ketamin kullanımı sonucunda gelişen psikozda, şizofrenide görülen pozitif ve negatif semptomların hepsi ortaya çıkar (138). Ketamine bağlı psikotik reaksiyonlarda kişilik bozukluğu, gerçeklik duygusunun kaybı, ilüzyonlar ve halüsinasyonlar, düşünce bozuklukları, paranoid fikirler, ruhsal değişimler ve apati gibi semptomlar gelişir (120, 129). Ketaminin prefrontal korteksi aktive ederek akut psikotik tabloya neden olduğu düşünülmektedir (130).

Ketaminin kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkileri sonucu hafıza bozuklukları ortaya çıkabileceği gibi, daha şiddetli olgularda motor bölgeler de etkilenebilir (136). Ketamin işlek ve semantik hafıza bozukluklarının gelişimine neden olur ve bu bozuklukların ilacın NMDA reseptörleri üzerindeki antagonist etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (139,140).

2.6.5. Diğer Yan Etkiler

Ketamin kullanımına baēlı olarak en sık ortaya çıkan yan etki taşikardidir. Gēős aērısı ve palpitasyonlar da görülebilir (103). Hızlı ve zor bir solunum, apne, hipertansiyon, kalp aritmileri, laringospazm, bulantı, kusma, konvülsiyonlar, ateş, koordinasyon kaybı, hareket bozuklukları, bulanık görme, nistagmus, konuşma glē, acı hissinin kaybı ve kas spazmları ketamine baēlı olarak gelişen diēer yan etkilerdir (143).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kurumsal etik komitenin onayı (3 Mayıs 2009 gün ve 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 perkütan 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.

3.1. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya katılmak istemeyen ve çalışma ilaçlarından herhangi birine karşı bilinen bir allerjisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınmama kriterleri, Tablo 3.1.' de gösterilmektedir.

Tablo 3.1. Çalışmaya alınmama kriterleri

- a. Hastanın çalışmaya onay vermemesi
- b. ASA III veya yukarısı olmak
- c. 18-60 yaş grubuna dahil olmamak
- d. Hastanın çalışma ilaçlarından herhangi birine karşı bilinen bir allerji hikayesinin olması
- e. Morbid obez hastalar
 - a. Hipertansiyonu olanlar
 - b. Koroner arter hastalığı olanlar
 - c. Konvülziyon hikayesi olanlar
 - d. Kardiyopulmoner ve nöromusküler patolojisi olanlar
 - e. Mesane akımında obstrüksiyon olanlar
 - f. Hiperaktif mesane (sıklığı, gecede 3, 24 saatte 8' den fazla)' si olanlar
 - g. Son dönem böbrek yetmezliği (son 24 saatte 500 ml'den az idrar çıkışı) olanlar
 - h. Santral sinir sistemi veya nörovasküler rahatsızlığı olanlar
 - i. Madde kötüye kullanımı olanlar
 - j. Kronik ağrı, hepatik ya da psikiyatrik rahatsızlığı olan hastalar

3.2. Gruplar

İntraoperatif dönemde verilen ilaçlara göre gönüllüler rastgele üç gruba ayrıldı.

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

3.3. Yöntem

Genel anestezi altında elektif perkütan nefrolitotomi operasyonu planlanan hastalar, operasyon salonuna alındı. Kendilerine yapılacak çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verildi ve tüm hastalar için yazılı aydınlatılmış onam belgesi düzenlendi.

Hastalara 18 veya 20 gauge anjioket ile periferik intravenöz damar yolu açıldı ve hidrasyon amacıyla % 0.9' luk NaCl infüzyonuna başlandı. Hastalar perioperatif monitörize edildiler (EKG, non invaziv arteriyel kan basıncı, arteriyel oksijen satürasyonu ve end tidal CO₂). Tüm hastalara şeffaf yüz maskesi aracılığıyla 3 lt/ dakika oksijen vermeye başlandı.

Tüm hastalara standardize edilmiş genel anestezi uygulandı. Anestezi indüksiyonu, IV fentanil (1 µg/ kg maksimum 100 µg' a kadar) ve propofol (2-3 mg/ kg) ile endotrakeal entübasyon ise veküronyum 0,1 mg/kg ile sağlandı. İdamede oksijen/ azot protoksit karışımı, sevofluran, ihtiyaç durumunda veküronyum 0,02-0,03 mg/kg kullanıldı. Anestezi indüksiyonundan sonra, hastalara 16 Fr Foley sonda takıldı ve balon 10 ml distile su ile şişirildi. Ekstübasyondan 20 dakika önce, Grup S'e (kontrol grubu) plasebo (% 0,9 NaCl), Grup K'ya (Ketamin grubu) ketamin 250 µg/ kg (IV), Grup T'ye (Tramadol grubu) tramadol 1,5 mg/ kg (IV) verildi.

Operasyonun tamamlanması ile anestezi gazlar kesilerek hasta % 100 oksijen ile solutulmaya devam edildi. Bu arada hasta neostigmin 0.04 mg/kg, atropin 0.02 mg/kg ile dekürrarize edildi. Hastanın solunum çabası yeterli olduktan sonra ve sözlü komutlara cevap verdikten sonra ekstübe edildi. Yeterli solunumu sağlayan hastalar ASBÜ' ye alındı. Ameliyat sonrası bakım ünitesinde (ASBÜ) bütün hastalar monitorize edildi, yüz maskesi ile oksijen uygulandı ve ısıtıcı battaniye ile örtüldü.

VAS (*Visüel Analog Skala*), arteriyel kan basıncı, kalp hızı, arteriyel oksijen saturasyonu 5., 10., 15. ve 30. dakikalarda ölçüldü ve kayıt altına alındı.

KKMR'nin seviyesi (Tablo 3.2) ve bulantı kusma skorları (Tablo 3.3) bir gözlemci tarafından operasyondan sonra 0. , 1. , 4. ve 6. saatlerde değerlendirildi, kaydedildi.

KKMR şiddeti ;

Yok (0) : sorulmasına rağmen 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 seviyelere ayrıldı.

Davranışsal yanıtlar arasında; dudak ısırma, şiddetli sesli yanıtlar ve kateteri çıkarma teşebbüsü vardı.

Postoperatif bulantı – kusma derecesi ise 4 kademeli bir skala ile değerlendirildi (0=bulantı yok, 1=hafif bulantı, 2=orta derecede bulantı, 3=kusmayla birlikte şiddetli bulantı). 3.derece bulantı - kusması olan hastalara anti-emetik olarak, 4mg iv ondansetron verildi. ASBÜ'ye alındığında KKMR'den yakınması olduğunu hemen belirten hastalar orta ve şiddetli olarak değerlendirildi.

Tablo 3.2. Kategorik KKMR Skorlama Sistemi

PARAMETRE (Katetere Bağlı Rahatsızlık)	SKOR
Yok	0
Hafif	1
Orta	2
Şiddetli	3

Bulantı, 0., 1., 4. ve 6. saatlerde kategorik skrolama sistemi (0: hiç yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli) kullanılarak ölçüldü (Tablo 3.3.)

Tablo 3.3. Kategorik Bulantı Skrolama Sistemi

PARAMETRE (Bulantı)	SKOR
Yok	0
Hafif	1
Orta	2
Şiddetli	3

Tüm gruplarda demografik veriler ve operasyon süreleri kaydedildi. Hemodinamik ölçümlerden kalp hızı, sistolik ve diyastolik arter basıncı postoperatif kaydedildi.

Gruplarda postoperatif dönemde antiemetik gereksinimi kaydedildi. Hastalarda ağrı VAS (Görsel Ağrı Skalası) ile 5., 10., 15. ve 30. dakikalarda, bulantı ise kategorik bulantı skoru (Tablo3.3.) ile, KKMR kategorik skrolama ile (Tablo3.2.) postoperatif 0., 1., 4. ve 6. saatlerde değerlendirilip kaydedildi.

Postoperatif ilk 6 saatteki toplam analjezik tüketimi kaydedildi. Hastalardan VAS 3 ve üzeri olanlara meperidin 0.5-1mg/kg IV bolus uygulandı. Anestezi sonrası derlenme skoru 9 ve üzerinde olan hastalar üroloji kliniğine nakledildiler.

3.4. 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.

4. BULGULAR

4.1. Grupların KKMR Skorlarının Karşılaştırılması

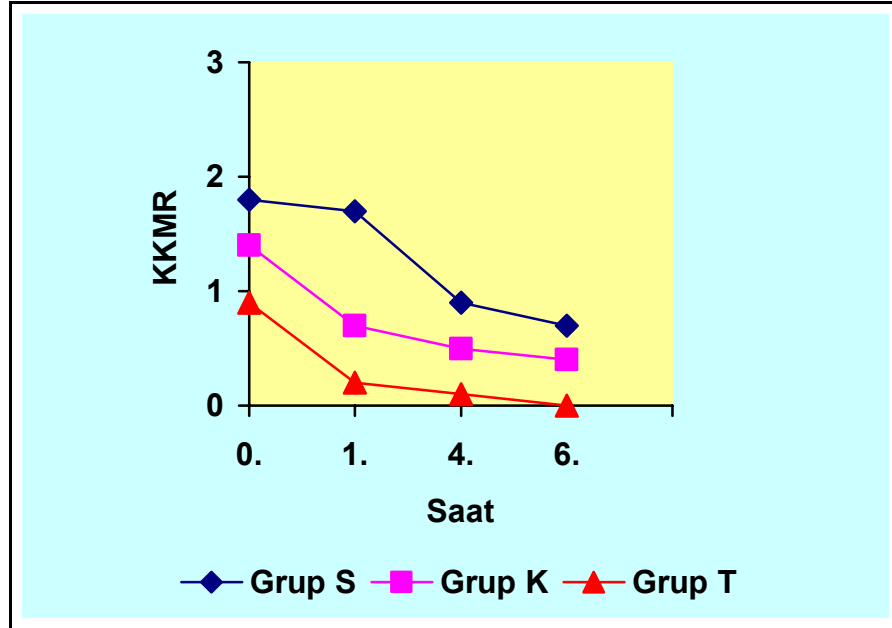
Hastaların operasyon sonrası KKMR skorları 0, 1, 4. ve 6. saatlerde kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır (Tablo 4.1.).

Tüm zaman noktalarında KKMR skorları tramadol grubunda daha düşüktür.

Tablo 4.1. Gruplar arasında 0. 1. 4. ve 6. saatlerdeki KKMR skorlarının karşılaştırılması. Veriler ortalama $\pm$ SD olarak sunulmaktadır.

KKMR	Grup S n= 30	Grup K n= 30	Grup T n= 30	p değeri
0. Saat	1,8 $\pm$ 1,1	1,4 $\pm$ 1,1	0,9 $\pm$ 0,6	= 0,001*
1. Saat	1,7 $\pm$ 1,1	0,7 $\pm$ 1	0,2 $\pm$ 0,5	< 0,001*
4. Saat	0,9 $\pm$ 0,8	0,5 $\pm$ 0,7	0,1 $\pm$ 0,3	< 0,001*
6. Saat	0,7 $\pm$ 0,6	0,4 $\pm$ 0,6	0,0 $\pm$ 0,0	< 0,001*

*: p< 0,05



Şekil 4.1. Grupların KKMR skorlarının karşılaştırılması

4.2. Grupların Operasyon Süreleri Açısından Karşılaştırılması

Hastaların operasyon süreleri gruplar arasında karşılaştırıldı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Hastaların operasyon sürelerinin karşılaştırılması. Veriler ortalama $\pm$ SD olarak sunulmaktadır.

	Grup S n= 30	Grup K n= 30	Grup T n= 30	p değeri
Operasyon süresi (Dk)	76,50 $\pm$ 36,95	76,67 $\pm$ 45,79	76,50 $\pm$ 36,95	1,000

4.3. Grupların Kalp Atım Hızı, Sistolik Arter Basıncı, Diyastolik Arter Basıncı Açısından Karşılaştırılması

Üç grupta postoperatif kalp hızı, sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır (Tablo 4.3.). Gruplar arasında, kalp atım hızı ,sistolik arter basıncı ve diyastolik arter basıncı açısından 5., 10., 15. ve 30. dakikalarda anlamlı fark yoktu.

Tablo 4.3. Postoperatif Arteriyel Kan Basıncı ve Kalp Atım Hızlarının Karşılaştırılması. Veriler ortalama $\pm$ SD olarak sunulmaktadır.

Parametre		Grup S n= 30	Grup K n= 30	Grup T n= 30	p değeri
Sistolik Arter Basıncı	5. Dk	129,4 $\pm$ 17,7	136,3 $\pm$ 16,6	131,7 $\pm$ 16,5	0,282
	10. Dk	129,9 $\pm$ 18,2	132,2 $\pm$ 15,5	128,9 $\pm$ 16,4	0,737
	15. Dk	130,8 $\pm$ 18,4	130,3 $\pm$ 14,1	130,1 $\pm$ 15,7	0,984
	30. Dk	129 $\pm$ 16,7	129,7 $\pm$ 11,7	129 $\pm$ 17,6	0,982
Diastolik Arter Basıncı	5. Dk	77,7 $\pm$ 14	79,2 $\pm$ 13,8	81,6 $\pm$ 12,5	0,530
	10. Dk	77,5 $\pm$ 12,4	79 $\pm$ 12,4	79,9 $\pm$ 13	0,758
	15. Dk	78,1 $\pm$ 11,1	78,9 $\pm$ 12,5	81,7 $\pm$ 11,5	0,459
	30. Dk	77,9 $\pm$ 11,9	75,5 $\pm$ 12,2	79,6 $\pm$ 11,8	0,403
Kalp Hızı	5. Dk	75,1 $\pm$ 16	74,7 $\pm$ 12,5	76,3 $\pm$ 14,8	0,899
	10. Dk	76,1 $\pm$ 13	73 $\pm$ 11,9	75,8 $\pm$ 14,5	0,596
	15. Dk	73,8 $\pm$ 13,2	72 $\pm$ 11,1	79 $\pm$ 13,9	0,496
	30. Dk	75,9 $\pm$ 12,2	72,7 $\pm$ 11,2	81,4 $\pm$ 15,5	0,739

*: p< 0,05

4.4. Grupların SpO₂ Açısından Karşılaştırılması

Üç grupta postoperatif SpO₂ kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır (Tablo 4.4.). Gruplar arasında, SpO₂ açısından 5., 10., 15. ve 30. dakikalarda anlamlı fark yoktu.

Tablo 4.4. Gruplar arasında postoperatif SpO₂' nin karşılaştırılması. Veriler ortalama $\pm$ SD olarak sunulmaktadır.

SpO ₂	Grup S n= 30	Grup K n= 30	Grup T n= 30	p değeri
5. Dk	99,1 $\pm$ 1,5	98,3 $\pm$ 2	98,7 $\pm$ 1,6	0,249
10. Dk	98,9 $\pm$ 1,4	98,8 $\pm$ 1,5	98,7 $\pm$ 1,7	0,879
15. Dk	98,7 $\pm$ 2	98,2 $\pm$ 1,9	98,4 $\pm$ 1,7	0,581
30. Dk	98,3 $\pm$ 1,9	98,4 $\pm$ 1,6	97,6 $\pm$ 2,1	0,215

4.5. Grupların VAS Değerlerinin Karşılaştırılması

Hastaların operasyon sonrası VAS değerleri 5., 10., 15. ve 30. dakikalarda kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır (Tablo 4.5.). 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 ($p < 0,05$).

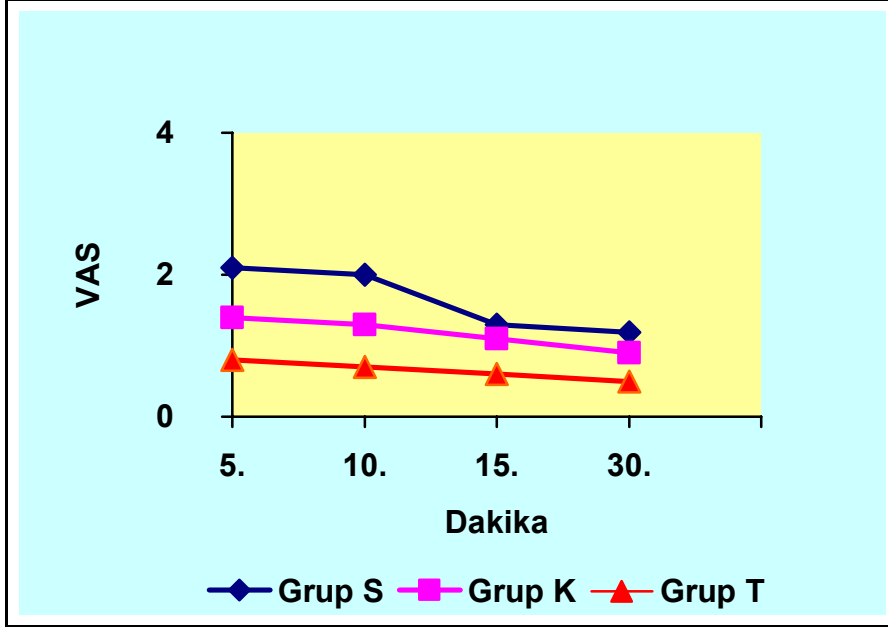
Tablo 4.5. Gruplar arasında 5. 10. 15. ve 30. dakikalardaki VAS değerlerinin karşılaştırılması. Veriler ortalama $\pm$ SD olarak sunulmaktadır.

VAS	Grup S n= 30	Grup K n= 30	Grup T n= 30	p değeri
5. Dk	2,1 $\pm$ 1,6	1,4 $\pm$ 0,9	0,8 $\pm$ 0,8	0,0001*
10. Dk	2 $\pm$ 1,9	1,3 $\pm$ 1,4	0,7 $\pm$ 0,6	0,001*
15. Dk	1,3 $\pm$ 1,6	1,1 $\pm$ 1,4	0,6 $\pm$ 0,7	0,155
30. Dk	1,2 $\pm$ 1,6	0,9 $\pm$ 1,5	0,5 $\pm$ 0,6	0,156

*: $p < 0,05$

Tramadol VAS ağrı skorlarını 5. ve 10. dakikalarda azaltmıştır (5. dakikada $2,1 \pm 1,6$ ve $1,4 \pm 0,9$ ' a karşı $0,8 \pm 0,8$, $p=0,001$, 10. dakikada $2 \pm 1,9$ ve $1,3 \pm 1,4$ ' e karşı $0,7 \pm 0,6$, $p=0,002$) (Şekil 4.2).

Şekil 4.2. Grupların VAS değerlerinin karşılaştırılması



4.6. Grupların Demografik Veriler Açısından Karşılaştırılması

Çalışmaya katılan 90 hastanın demografik verileri karşılaştırıldı (Tablo 4.6.). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 4.6. Hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması. Veriler ortalama $\pm$ SD olarak sunulmaktadır.

Parametre	Grup S n= 30	Grup K n= 30	Grup T n= 30	p değeri
Yaş (yıl)	34,3 $\pm$ 14,3	38 $\pm$ 17,2	33,2 $\pm$ 12,8	0,426
Cinsiyet (E/K)	26/4	21/9	24/6	0,282
Boy (cm)	172,4 $\pm$ 5	172,4 $\pm$ 7,6	173,7 $\pm$ 7,4	0,489
Ağırlık (kg)	75,7 $\pm$ 12,4	73,7 $\pm$ 11,9	77,8 $\pm$ 14,9	0,489
ASA (I/II)	21 / 9	21/9	20/10	0,893

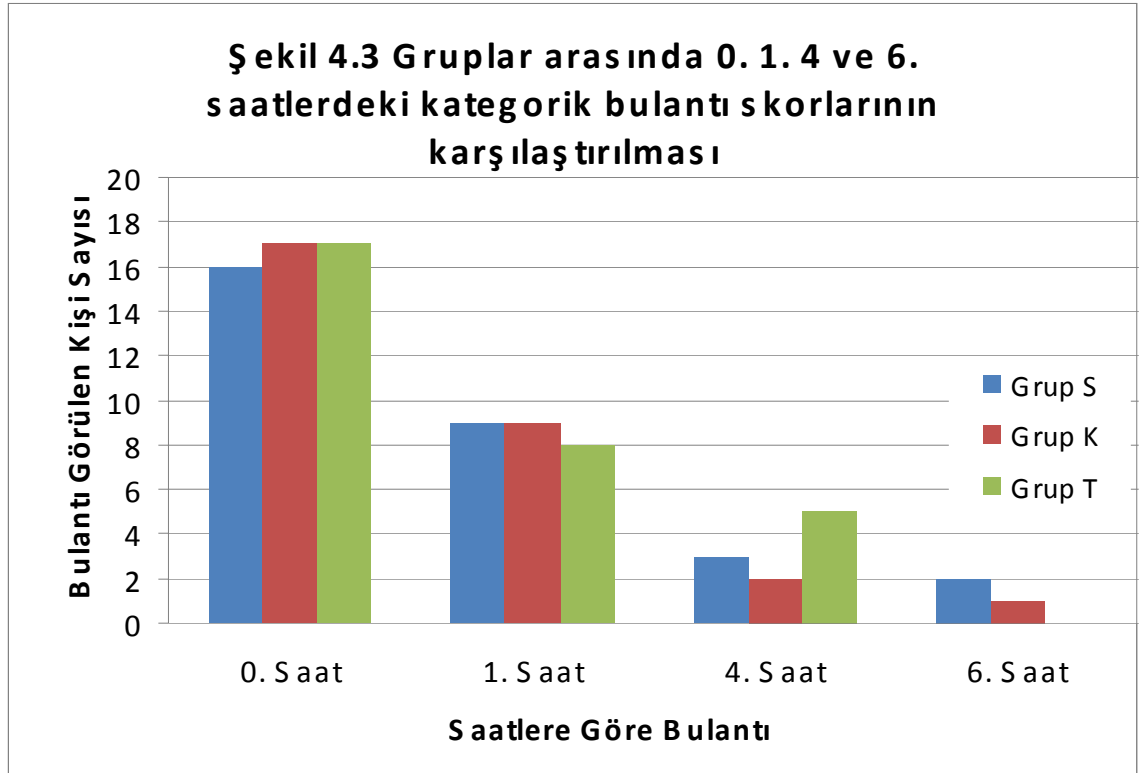
4.7. Grupların Kategorik Bulantı Skorlarının Karşılaştırılması

Hastaların operasyon sonrası kategorik bulantı skorları 0, 1, 4. ve 6. saatlerde kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Gruplar arasında 0. 1. 4 ve 6. saatlerdeki kategorik bulantı skorlarının karşılaştırılması. Veriler rakamlardan oluşmaktadır.

Bulantı Skoru	Grup S n= 30	Grup K n= 30	Grup T n= 30	p değeri
0. Saat	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

Hastalar 0, 1, 4. ve 6. saatlerdeki kategorik bulantı skorları açısından karşılaştırılmış; 0, 1 ve 4. saatlerde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.



4.8. Grupların Analjezik Gereksiniminin Karşılaştırılması

Hastaların operasyon sonrası analjezik ihtiyaçları 0., 1., 4. ve 6. saatlerde VAS 3 ve üzeri olanlara analjezik gereksinimi var ,VAS 3 'ten küçükse analjezik gereksinimi yok olarak değerlendirilip kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır (Tablo 4.8). VAS 3 ' den büyükse hastalara meperidin 0.5-1 mg/kg IV bolus verilmiştir. Analjezik gereksinimi açısından tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı sonuç vardır. Analjezik ihtiyacı tramadol grubunda daha az görülmektedir.

Tablo 4.8. Gruplar arasında analjezik gereksiniminin karşılaştırılması. Veriler % olarak sunulmaktadır.

Analjezik Gereksinimi	Grup S n= 30	Grup K n= 30	Grup T n= 30	p değeri
0. Saat	13(% 43,3)	6 (% 20)	3 (% 10)	0,009*
1. Saat	9(% 30)	3(% 10)	2 (% 6,7)	0,026*
4. Saat	5(% 16,7)	1(% 3,3)	0 (% 0)	0,024*
6. Saat	3(% 10)	0 (% 0)	0 (% 0)	0,045*

*: p< 0,05

5. TARTIŞMA

Üriner kateterizasyona sekonder gelişen mesane rahatsızlığı sıkıntı vericidir ve anesteziden uyanan hastalarda görülme sıklığı daha fazladır. Anestezi sırasında kateterize edilmiş hastaların, postoperatif periyotta, kateter kaynaklı mesane irritasyonuna bağlı olarak, acil miksiyon ihtiyacı göstermeleri nadir görülen bir durum değildir. Bu sıkıntı verici yan etkiden kurtulmak için değişik derecelerde başarı sağlanmış birçok tedavi uygulanmıştır (144).

Üriner traktın innervasyonları üç periferel sinir grubundan oluşmaktadır: sakral parasempatik, torakolumbar sempatik ve sakral somatik (primer olarak pudental sinirler) (146). Hiperaktif mesane, miksiyon sıklığında artma ve acil miksiyon ihtiyacı olarak tanımlanmaktadır. Mesanenin bu istemsiz kasılmaları muskarinik reseptörlerden kaynaklanmaktadır (38,147). Bu nedenle, antimuskarinik ilaçlar hiperaktif mesane hastalığının tedavisinde ana ilaçlardır.

Mesane, kolinerjik innervasyonunu pelvik sinirlerden alırken, adrenerjik innervasyonunu hipogastrik sinirden almaktadır. Mesanede, M2 subtipi daha yaygın olmak üzere, M2 ve M3' ten oluşan heterojen muskarinik reseptörler bulunmaktadır. M2 reseptör aktivasyonu detrusör düz kasın kontraksiyonuna yol açar ve selektif M3 reseptör inaktivasyonu M2-aracılı detrusor kontraksiyonuna neden olur (3, 153). Kateter kaynaklı irritasyon, mesane ağrısına neden olabilir (acil miksiyon ihtiyacı ya da suprapubik bölgede rahatsızlık hissi). Bu semptomlar, muskarinik reseptörlerden kaynaklanan mesanenin istemsiz kasılmalarıyla karakterize olan hiperaktif mesane semptomlarına (miksiyon sıklığında ve aciliyetinde artış) benzer. Muskarinik reseptör stimülasyonunun tetikleyicileri mesane kateteri ve veziko-üretal anastomozdur.

Ketamin, postoperatif titremenin tedavisi için sub-hipnotik dozlarda kullanılmıştır (149). Tesadüfen, postoperatif titremeyi tedavi etmek için verilen ketaminin KKMR üzerinde de tedavi edici etkisi olduğu görülmüştür (150).

Agarwal ve arkadaşları (2) kateter kaynaklı mesane rahatsızlığından korunmada ketaminin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, ketaminin, kontrol grubuna göre 2. ve 6. saatlerde KKMR insidansını azalttığını bulmuşlardır ($p < 0,001$). Postoperatif 1. saatte ketaminin, kontrol grubuna göre, KKMR şiddetini azalttığı görüldü ($p < 0,05$). Postoperatif bulantı - kusma için gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Her iki grupta da solunum depresyonu, halüsinasyon ya da kötü rüya gözlemlenmedi.

Bizim çalışmamızda da ketamin, kontrol grubuna göre KKMR insidansını ve şiddetini azaltmıştır. 0., 1., 4. ve 6. saatlerde yapılan bulantı değerlendirmesinde 0., 1. ve 4. saatlerde bulantı açısından anlamlı fark bulunmuş tramadol grubunda insidansın sık olduğu görülmüştür. Ketamin grubunda kontrol grubuna göre bulantı insidansı daha yüksektir. Üç grupta da solunum depresyonu, halüsinasyon ya da kötü rüya gözlemlenmedi.

Agarwal ve arkadaşları (2) kateter kaynaklı mesane rahatsızlığından korunmada ketaminin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında ASBÜ'de tüm hastalara, hasta kontrollü analjezi kullanarak, postoperatif ağrılarını dindirmek için iv olarak fentanil vermişlerdir. Sonuçta verilen total fentanil dozu her iki grupta da benzermiş. ($P > 0,05$)

Bizim çalışmamızda hastaların operasyon sonrası analjezik ihtiyaçları 0., 1., 4. ve 6. saatlerde, analjezik gereksinimi var veya analjezik gereksinimi yok olarak değerlendirilip kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır (Tablo 4.8). Analjezik gereksinimi açısından tüm zaman noktalarında istatistiksel olarak anlamlı sonuç vardır. Analjezik ihtiyacı tramadol grubunda tüm zaman noktalarında daha az görülmektedir ($p < 0,05$). Hastaların operasyon sonrası VAS değerleri 5., 10., 15. ve 30. dakikalarda kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır (Tablo 4.5). Hastaların 15. ve 30. dakikalardaki VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Fakat 5. ve 10. dakikalardaki VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0,05$). Tramadol VAS ağrı skorlarını 5. ve 10. dakikalarda azaltmıştır (5. dakikada $2,1 \pm 1,6$ ve $1,4 \pm 0,9$ ' a karşı $0,8 \pm 0,8$, $p = 0,001$, 10. dakikada $2 \pm 1,9$ ve $1,3 \pm 1,4$ ' e karşı $0,7 \pm 0,6$, $p = 0,002$) (Şekil 4.2).

Aminosikloheksanol grubundan sentetik bir opioid olan tramadol, M1 ve M3 muskarinik reseptörler üzerinde inhibitör etkisi de olan santral etkili bir opioid analjeziktir (10,11). Son zamanlarda yapılmış hayvan çalışmalarında, tramadolün normal miksiyon ve detrusor hiperaktivitesi üzerinde inhibitör etki gösterdiği belirtilmiştir (11).

Agarwal ve arkadaşları (157) kateter kaynaklı mesane rahatsızlığından korunmada tramadolün etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, tramadolün tüm zaman noktalarında, kontrol grubuna karşılık KKMR' nin şiddeti ve insidansını azalttığı sonucuna ulaşılar ($p < 0,05$). Ameliyattan sonraki 0. ve 1. saatlerdeki ortalama VAS, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tramadol grubunda düşük çıkmıştır. Operasyondan sonra tramadol grubunda ($176 \pm 26,5$ mg/kg), kontrol grubuna kıyasla ($210 \pm 34,6$ mg/kg) total fentanil ihtiyacı azalmıştır ($p < 0,05$). Tramadol kontrol grubuna oranla, bulantı, kusmada daha çok insidans artışına neden olmuştur ($p < 0,05$). Kontrol grubunda karşılaşılmamasına rağmen, tramadol grubundaki 3 hastanın postoperatif periyotta oksijen satürasyonu % 90' ın altına indi, bu da oksijen desteğiyle düzeltilmiştir.

Bizim çalışmamızda, üç grupta postoperatif kalp hızı, sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır (Tablo 4.3.). Gruplar arasında, kalp atım hızı, sistolik arter basıncı ve diyastolik arter basıncı açısından 5., 10., 15. ve 30. dakikalarda anlamlı fark yoktu. Üç grupta postoperatif SpO₂ kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır (Tablo 4.4.). Gruplar arasında, SpO₂ açısından 5., 10., 15. ve 30. dakikalarda anlamlı fark yoktu.

Hastaların operasyon sonrası bulantı insidansları 0., 1., 4. ve 6. saatlerde bulantı var veya bulantı yok şeklinde kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır (Tablo 4.6.). Hastaların 6. saatteki bulantı insidansları açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken 0., 1. ve 4. saatlerde tramadol grubunda bulantı anlamlı olarak daha fazladır (0. saatte % 16,7 ve % 26,7' ye karşılık % 50 $p=0,017$, 1. saatte % 3,3 ve % 16,7' ye karşı % 26,7 $p=0,044$, 4. saatte % 0 ve % 10' a karşı % 23,3 $p=0,016$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada genel anestezi altında elektif perkütan nefrolitotomi operasyonu uygulanan hastalarda, ekstübasyondan 20 dakika önce verilen, plasebo (% 0,9 NaCl), ketamin (250 µg/ kg IV) ve tramadolün (1,5 mg/ kg IV) KKMR şiddeti ve insidansı üzerindeki etkilerini araştırdık ve karşılaştırdık.

Tramadol verilen grubu (Grup T), ketamin verilen grubu (Grup K) ve kontrol grubunu (Grup S), demografik veriler, operasyon süreleri, 5., 10., 15. ve 30. dakikalarda değerlendirilen kalp atım hızı, sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı, SpO₂, VAS değerleri, 0., 1., 4. ve 6. saatlerde değerlendirilen KKMR skoru, bulantı skoru ve tramadol tüketimleri açısından karşılaştırdık. Sonuç olarak ekstübasyondan 20 dakika önce verilen, ketamin (250 µg/ kg IV) ve tramadolün (1,5 mg/ kg IV);

1. Kalp atım hızı , sistolik arter basıncı ve diyastolik arter basıncını olumsuz yönde etkilemediği,
2. SpO₂' yi olumsuz yönde etkilemediği
3. VAS değerlerini azalttığı (Tramadol> Ketamin> Kontrol),
4. KKMR skorlarını düşürdüğü (Tramadol> Ketamin> Kontrol),
5. Bulantı insidansının tramadol grubunda daha fazla olduğu (Tramadol> Ketamin> Kontrol),
6. Analjezik gereksiniminin tramadol grubunda daha az olduğu (Tramadol> Ketamin> Kontrol), sonuçlarına ulaşıldı.

Kateter kaynaklı mesane rahatsızlığı (KKMR), intraoperatif üriner kateterizasyon yapılan, postanestezik hastalarda yaygın görülen bir durumdur (1).

İntraoperatif mesane kateterizasyonu yapılmış hastalar, anesteziyenin uyandıktan sonra, genelde postoperatif periyotta KKMR' den yakınırırlar (acil miksiyon ihtiyacı ya da suprapubik bölgede rahatsızlık hissi). Bu semptomlar hiperaktif mesane semptomlarıyla benzerdir (miksiyon sıklığında artış ve aciliyet hissi), postoperatif durumdaki hasta için aşırı rahatsızlık vericidir ve postoperatif ağrıyı arttırıp yaşam kalitesini azaltabilir ve bu semptomlar muskarinik reseptörlerle oluşan istemsiz mesane kası kasılmalarına bağlıdır (2).

Ketamin, postoperatif titremenin tedavisi için sub-hipnotik dozlarda kullanılmıştır (149). Tesadüfen, postoperatif titremeyi tedavi etmek için verilen ketaminin KKMR üzerinde de tedavi edici etkisi olduğu görülmüştür (150).

Aminosikloheksanol grubundan sentetik bir opioid olan tramadol, M1 ve M3 muskarinik reseptörler üzerinde inhibitör etkisi de olan santral etkili bir opioid analjeziktir (10,11). Son zamanlarda yapılmış hayvan çalışmalarında, tramadolün normal miksiyon ve detrusor hiperaktivitesi üzerinde inhibitör etki gösterdiği belirtilmiştir (11).

Biz genel anestezi altında elektif perkütan nefrolitotomi operasyonu uygulanan hastalarda, ekstübasyondan 20 dakika önce verilen tramadolün (1,5 mg/ kg IV), postoperatif KKMR şiddeti ve insidansını azaltmada güvenli ve etkili bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. 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*, 101, 1065-7, 2005.
2. Agarwal, A., Gupta, D., Kumar, M., Dhiraaj, S., Tandon, M. and Singh, P.K. Ketamine for treatment of catheter related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo controlled and double blind study *Br J Anaesth*, 96, 587-9, 2006.
3. Yamanishi, T., Chapple, C.R., Chess-Williams, R. Which muscarinic receptor is important in the bladder? *World J Urol*, 19, 299-306, 2001.
4. Andersson, K.E., Schroder, A. Changes in muscarinic receptors of the aging bladder. *Urologe A*, 43, 552-6, 2004.
5. Agarwal, A., Dhiraaj, S., Singhal, V., Kapoor, R., Tandon, M. Comparison of efficacy of oxybutynin and tolterodine for prevention of catheter related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled double blind study. *Br J Anaesth*, 96, 377-80, 2006.
6. Kohr, R., Durieux, M.E. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg*, 87, 1186-93, 1998.
7. Wilson, L.E., Hatch, D.J., Rehder, K. Mechanism of the relaxant action on isolated porcine tracheal muscles. *Br J Anaesth*, 71, 544-50, 1993.
8. Durieux, M.E. Inhibition by ketamine of muscarinic acetylcholine receptor function. *Anesth Analg*, 81, 57-62, 1995.
9. Shiraishi, M., Minami, K., Uezono, Y., Yanagihara, N., Shigematsu, A. Inhibition by tramadol of muscarinic receptor-induced responses in cultured adrenal medullary cells and in *Xenopus laevis* oocytes expressing cloned M1 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 299, 255-60, 2001.

10. 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*, 95, 1269-73, 2002.
11. Pehrson, R., Stenman, E., Andersson, K.E. Effects of tramadol on rat detrusor overactivity induced by experimental cerebral infarction. *Eur Urol*, 44, 495-9, 2003.
12. Singh, S.K., Agarwal, M.M., Batra, Y.K., Kishore, A.V., Mandal, A.K. Effect of lumbar-epidural administration of tramadol on lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn*, 27, 65-70, 2008.
13. Junqueira, L.C., Corneiro, J., Kelley, R.O. Urinary system: Bladder; Basic histology, seventh edition, 458-459.
14. Moore, K.L. Clinically oriented anatomy: The pelvis and perineum, International third edition, 259-277, 1992.
15. Tanagho, E.A., McAninch, J.W. Anatomy of the genitourinary tract: bladder, Smith' s general urology, international fourteenth edition, 7-8, 1995.
16. Netter, F.H. In: Netter, F.H., ed. Atlas of human anatomy summit. New Jersey, USA: The Ciba-Geigy Corporation, 230-40, 1989.
17. Eşrefoğlu, M. Genel ve Özel Histoloji: Epitel dokusu, Pelikan yayıncılık, Malatya, 52, 261, 2004.
18. De Groat, W.C., Booth, A.M. Synaptic transmission in pelvic ganglia. In Maggi, C.A. (ed): The Autonomic Nervous System, Nervous Control of the Urogenital System, London, Harwood Academic, 3, 291-347, 1993.
19. Klevmark, B. Motility of the urinary bladder in cats during filling at physiologic rates: I. Intravesical pressure patterns studied by a new method of cystometry. *Acta Physiol Scand*, 90, 565, 1974.

20. Langley, L.L., Whiteside, J.A. Mechanism of accommodation and tone of urinary bladder. *J Neurophysiol*, 14, 147, 1951.
21. Walsh, P.C., Retik, A.B., Kavoussi, L.R., Vaughan, E.D., Novick, A.C., Wein, A.J., Partin, A.W., Peters, C.A. Mesane ve üretranın fizyoloji ve farmakolojisi. *Campbell Üroloji*, 8. baskı, 831-887.
22. Macarak, E.J., Howard, P.S. The role of collagen in bladder filling, *Adv Exp Med BioH*, 462, 215, 1999.
23. Chang, S.L., Chung, J.S., Yeung, M.K., et al. Roles of the lamina propria and the detrusor in tension transfer during bladder filling. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 201, 38, 1999.
24. Griffiths, D.F. Mechanics of micturition. In Yalla, S.V., McGuire, E.J., Elbada wi, A., Blaivas, J.G. (eds). *Neurourology and Urodynamics: Principles and Practice*. Macmillan, 96-105, New York, 1988.
25. Gabella, G. The structural relations between nerve fibers and muscle cells in the urinary bladder of the rat. *J Neurocytol*, 24, 159, 1995.
26. Brading, A.F., Teramoto, T., Nakayama, S. et al. The relationship between the electrophysiological properties of lower urinary tract smooth muscles and their function in vivo. In Bolton T (ed): *Smooth Muscle Excitation*. 403, London, Academic, 1996.
27. Brading, A.F. Cellular biology. In Abrams, P., Khoury, S., Wein, A. (eds). *In continence*. 57-107, Plymouth, United Kingdom, Health Publication, 1999.
28. Smet, P.J., Jonavicius, J., Marshall, V.R. Distribution of nitric oxide synthaseimmunoreactive nerves and identification of the cellular targets of nitric oxide in guinea-pig and human urinary bladder by cGMP immunohistochemistry. *Neuroscience*, 71, 337, 1996.
29. Hai, C.M., Murphy, R.A. Ca^{2+} , crossbridge phosphorylation and contraction. *Annu Rev Physiol*, 72, 1334, 1989.

30. Gunst, S.J., Wu, M.F., Smith, D.D. Contraction history modulates isotonic shortening velocity in smooth muscle. *Am J Physiol*, 265, C467, 1995.
31. Wang, Z.E., Gopalakurup, S.K., Levin, R.M., Chacko, S. Expression of smooth muscle myosin isoforms in urinary bladder smooth muscle during hypertrophy and regression. *Lab Invest*, 73, 244, 1995.
32. Wu, C., Kentish, J.G., Fry, C.H. Effect of pH on myofilament Ca^{2+} -sensitivity in alpha-toxin permeabilized guinea pig detrusor muscle. *J Urol*, 154, 1921, 1995.
33. Sjuve, R., Haase, H., Morano, I. et al. Contraction kinetics and myosin isoform composition in smooth muscle from hypertrophied rat urinary bladder. *J Cell Biochem*, 63, 86, 1996.
34. Uvelius, B., Gabella, G. Relation between celllength and force production in urinary bladder smooth muscle. *Acta Physiol Scand*, 110, 357, 1980.
35. Venegas, J.G. Viscoelastic properties of the contracting detrusor: I. Theoretical basis. *Am J Physiol*, 261, 255, 1991.
36. Sibley, G.N.A. A comparison of spontaneous and nerve-mediated activity in bladder muscle from man, pig and rabbit. *J Physiol (Lond)*, 354, 431, 1984.
37. Wellner, M.C., Isenberg, G. Properties of stretch-activated channels in myocytes from the guinea-pig urinary bladder. *J Physiol (Lond)*, 466, 213, 1993.
38. Andersson, K.E. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev*, 45, 253, 1993.
39. Mostwin, J.L. The action potential of guinea pig bladder smooth muscle. *J Urol*, 135, 1299, 1986.

40. Wall, S.M., Sands, I.M., Flessner, M.F. et al. Net acid transport by isolated perfused inner medullary collecting ducts. *Am J Physiol*, 258, 75, 1990.
41. Chancellor, M.B., Rivas, D.A., Bourgois, I.M. Laplace's law and the risks and prevention of bladder rupture after enterocystoplasty and bladder autoaugmentation. *Neurourol Urodyn*, 15, 223, 1996.
42. Cortivo, R., Pagano, F., Passerini, G. et al. Elastin and collagen in the normal and obstructed urinary bladder. *Br J Urol*, 53, 134, 1981.
43. Macarak, E.J., Ewalt, D., Baskin, L. et al. The collagens and their urologic implications. *Adv Exp Med Biol*, 385, 173, 1995.
44. Murakumo, M., Ushiki, T., Abe, K. et al. Three-dimensional! Arrangement of collagen and elastin fibers in human urinary bladder: Scanning electron microscopic study. *J Urol*, 154, 251, 1995.
45. Inoue, T., Gabella, G. A vascular network closely linked to the epithelium of the urinary bladder of the rat. *Cell Tissue Res*, 263, 137, 1991.
46. Hossler, F.E., Monson, F.C. Microvasculature of the rabbit urinary bladder. *Anat Rec*, 243, 438, 1995.
47. Batista, J.E., Wagner, J.R., Azadzoi, K.M. et al. Direct measurement of blood flow in the human bladder. *J Urol*, 155, 630, 1996.
48. Greenland, J.E., Brading, A.F. Urinary bladder blood flow changes during the micturition cycle in a conscious pig model. *J Urol*, 156, 1858, 1996.
49. Ohnishi, N., Kishima, Y., Hashimoto, K. et al: A new method of measurement of the urinary bladder blood flow in patients with low compliant bladder. *Hinyokika Kiyo*, 40, 663, 1994.
50. Levin, R.M., Brendler, K., Van Arsdalen, K.N., Wein, A.I. Functional response of the rabbit urinary bladder to anoxia and ischaemia. *Neurourol Urodyn*, 2, 233, 1983.

51. Zhao, Y., Wein, A.J., Bilgen, A., Levin, R.M. The effect of anoxia on in-vitro bladder function. *Pharmacology*, 43, 337, 1991.
52. Pessina, F., McMurray, G., Wiggan, A., Brading, A.F. The effect of anoxia and glucose-free solutions on the contractile response of guinea-pig detrusor strips to intrinsic nerve stimulation and the application of excitatory agonists. *J Urol*, 157, 2375, 1997.
53. Brading, A.F. A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology*, 50, 57, 1997.
54. Parsons, C.L., Boychuck, D., Jones, S., Hurst, R., Callahan, H., Bladder surface glycosaminoglycans: An epithelial permeability barrier. *J Urol* 143 139, 1989.
55. Rafa, R.B., 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, 731-742, 2003.
56. Rafa, R.B., Friderichs, E., Reimann, W. et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther*, 260, 275-285, 1992.
57. Bamigbade, T.A., Langford, R.M. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews*, 5, 155-182, 1998.
58. Rafa, R.B., Friderichs, E., Reimann, W. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther*, 267, 331-340, 1993.
59. Goeringer, K.E., Logan, B.K., Christian, G.D. Identification of tramadol and its metabolites in blood from drug-related deaths and drug-impaired drivers. *J Anal Toxicol*, 21, 529-537, 1997.
60. Lee, C.R., McTavish, D., Sorkin, E.M. Tramadol: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and

therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs*, 46, 313-340, 1993.

61. Dayer, P., Desmeules, J., Collart, L. Pharmacology of tramadol. *Drugs*, 53, 18-24, 1997.
62. Collart, L., Luthy, C., Favario-Constantin, C., Dayer, P. Daulity of the analgesic effect of tramadol in humans. *Schweiz Med Wochenscr*, 123, 2241-2243, 1993.
63. Desmoules, J.A., Piquet, V., Collat, L., Dayer, P. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effects of tramadol. *Br J Clin Pharmacol*, 3, 249-247, 1996.
64. Rojas-Corrales, M.O., Gibert-Rahola, J., Mico, J.A. Tramadol induces antidepressant-type effects in mice. *Life Sci*, 63, 175-180, 1998.
65. Pang, W.W., Mok, M.S., Chang, D.P., Huang, M.H. The peripheral analgesic effect of tramadol in reducing propofol injection pain: a comparison with lidocaine. *Reg Anesth Pain Med*, 24, 246-249, 1999.
66. Pang, W.W., Mok, M.S., Chang, D.P., Huang, M.H. Local anesthetic effect of tramadol, metocopramide, and lidocaine following intradermal injection. *Reg Anesth Pain Med*, 23, 580-583, 1998.
67. Tsai, Y.C., Won, S.J. Effects of tramadol on T lymphocyte proliferation and natural killer cell activity in rats with sciatic constriction injury. *Pain*, 92, 63-69, 2001.
68. Mannion, S., O'Callaghan, S., Murphy, D.B., Shorten, G.D. Tramadol as adjunct to psoas compartment block with levobupivacaine 0.5%: a randomised double-blinded study. *Br J Anaesth*, 94, 352-356, 2005.
69. Robaux, S., Blunt, C., Viel, E., Cuvillon, P., Nouguier, P., Dautel, G., Boileau, S., Girard, F., Bouoziz, H. Tramadol added to 1.5% mepivacaine for axillary brachial plexus improves postoperative analgesia dosedependently. *Anaesth Analg*, 98, 1172-1177, 2004.

70. Kabel, J.S., van Puijenbroek, E.P. Side effects of tramadol: 12 years of experience in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 149, 754-757, 2005.
71. Lintz, W., Barth, H., Osterloh, G., Schmidt-Böthelt, E. Bioavailability of enteral tramadol formulations. *Arzneimittel- Forschung/Drug Research*, 36, 1278-1283, 1986.
72. Liao, S., Hill, J.F., Nayak, R.K. Pharmacokinetics of tramadol following single and multiple oral doses in man. *Pharmaceutical Research*, 9, 308, 1992.
73. Duthie, D.J.R. Remifentanyl and tramadol. *Br J Anaesth*, 81, 51-57, 1998.
74. Max, M.B., Gilrorn, I.H. Antidepressants, muscle relaxants, and NMethyl- D-Aspartate antagonists. *Bonica*, 1713, 2001.
75. Poulsen, L., Arendt-Nielsen, L., Brosen, K., Sindrup, S.H. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther*, 60, 636-644, 1996.
76. Ross, D.M. The pharmacological basis of contemporary pain management. *Pharmacology&Therapeutics*, 88, 163-185, 2000.
77. Dayer, P., Collart, L., Desmeules, J. The pharmacology of tramadol. *Drugs*, 47, 3-7, 1994.
78. Tegeder, J., Lotsch, J., Gisslinger, G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease, *Clin Pharmacokinet*, 37, 17-40, 1999.
79. Shipton, E.A. Tramadol-Present and Future. *Anaest Intensive Care*, 28, 363-374, 2000.
80. Leeder, J.S., Keorns, G.L. Pharmacogenetics in pediatric. Implications for practice. *Pediatr Clin North Am*, 44, 55-77, 1997.
81. Payne, K.A., Roelofse, J.A., Shipton, E.A. Pharmacokinetics of tramadol drops for postoperative pain relief in children aged 4 to 7 years a pilot study. *Anesth Prog*, 49, 109-112, 2002.

82. Schnitzer, T.J., Gray, W.L., Paster, R.Z., Kamin, M. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. *The J Rheumatology*, 27, 3, 2000.
83. Sindrup, S.H., Andersen, G., Madsen, C., Smith, T., Brosen, K., Jensen, T.S. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain*, 83, 85-90, 1999.
84. Cossman, M., Wilsmann, K.M. Treatment of Prolonged Pain. Assessment of the efficacy and safety of repeated administration of tramadol (Tramal). *MMW*, 129, 851-854, 1987.
85. Lehmann, K.A. Tramadol in acute pain. *Drugs*, 53, 25-33, 1997.
86. Ratcliffe, S., Repas, C. A comparison of adverse effects of tramadol in children and adults. 3rd international Symposium of Pediatric Pain, 182, 1994.
87. Wilder-Smith, C.H., Hill, L., Spaego, K., Kala, A. Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release tramadol or dihydrocodein in combination with NSAID's: a randomised study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects. *Pain*, 91, 23-31, 2001.
88. Staritz, M., Poralla, T., Ewe, K., Meyer, K.H. Effect of commonly used analgesic drugs on the sphincter. *Gastroenterology*, 90, 1647, 1986.
89. Houmes, R.J., Voets, M.A., Verkaaik, A. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesh Analg*, 74, 510-514, 1992.
90. Tarkkila, P., Tuominen, M., Lindgren, L. Comparison of respiratory effects of tramadol and petidine. *Eur J Anaesthesiol*, 15, 64- 68, 1998.
91. Pandita, R.K., Pehrson, R., Christoph, T., Friderichs, E., Andersson, K.E. Actions of tramadol on micturition in awake, freely moving rats. *Br J Pharmacol*, 139, 741-748, 2003.

92. Meyboom, R.H., Brodie-Meijer, C.C., Diemont, W.L., Van Puijenbroek, E.P. Bladder dysfunction during the use of tramadol. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 8, 63-64, 1999.
93. Gasse, C. Incidence of first-time idiopathic seizures in users of tramadol. *Pharmacotherapy*, 20, 629-634, 2000.
94. Ian, W.B. Tramadol and seizures. *MJA*, 182, 595-596, 2005.
95. Budd, K., Langford, R. Tramadol revisited. Editorial II. *British J Anaesthesia*, 82, 493-495, 1999.
96. Welters, I. Opioides und Immunsuppression. *Der Anaesthesist*, 52, 442-452, 2003.
97. Markman, M.H., Bilfinger, T.V., Stefano, G.B. Human granulocytes contain an opiate alkaloid-selective receptor mediating inhibition of cytokine-induced activation and chemotaxis. *J Immunol*, 154, 1323-1330, 1995.
98. Mellon, R.D., Bayer, B.M. Evidence for central opioid receptors in the immunomodulatory effects of morphine: review of potential mechanism(s) of action. *J Neuroimmunol*, 83, 19-28, 1998.
99. Sacerdote, P., Bianchi, M., Gaspari, L., Manfredi, B. Effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg*, 90, 1411-1414, 2000.
100. Saraçoğlu, A. Ketamine: A Popular Recreational Drug: Review. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 25, 429-435, 2005.
101. Tso, M.M., Blatchford, K.L., Callado, L.F., McLaughlin, D.P., Stamford, J.A. Stereoselective effects of ketamine on dopamine, serotonin and noradrenaline release and uptake in rat brain slices. *Neurochem Int*, 44, 1-7, 2004.
102. Hirota, K., Lambert, D.G. Ketamine: Its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br J Anaesth*, Editorial, 77, 441-4, 1996.

103. Weiner, A.L., Vieira, L., McKay, C.A., Bayer, M.J. Ketamine abusers presenting to the emergency department: A case series. *J Emerg Med*, 18, 447-51, 2000.
104. The United States Pharmacopeia 23 NF 19, United States Pharmaceutical Convention Inc. Philadelphia: National Publishing, 944, 2000.
105. Clements, J.A., Nimmo, W.S., Grant, I.S. Bioavailability, pharmacokinetics, and analgesic activity of ketamine in humans. *J Pharm Sci*, 71, 539-42, 1982.
106. Yanagihara, Y., Ohtani, M., Kariya, S. et al. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers. *Biopharm Drug Dispos*, 24, 37-43, 2003.
107. Shimoyama, M., Shimoyama, N., Gorman, A.L., Elliott, K.J., Inturrisi, C.E. Oral ketamine is antinociceptive in the rat formaline test: Role of the metabolite, norketamine. *Pain*, 81, 85-93, 1999.
108. Moore, K.A., Sklerov, J., Levine, B., Jacobs, A.J. Urine concentrations of ketamine and norketamine following illegal consumption. *J Anal Toxicol*, 25, 538-8, 2001.
109. Hijazi, Y., Boulieu, R. Contribution of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 isoforms to N-demethylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*, 30, 853-8, 2002.
110. Furuhashi-Yonaha, A., Lida, H., Asano, T., Takeda, T., Dohi, S. Short and long-term efficacy of oral ketamine in eight chronic-pain patients. *Can J Anaesth*, 49, 886-7, 2002.
111. Ihmsen, H., Geisslinger, G., Schuttler, J. Stereoselective pharmacokinetics of ketamine: R(-)-ketamine inhibits the elimination of S(+)-ketamine. *Clin Pharmacol Ther*, 70, 431-8, 2001.

112. Edwards, S.R., Mather, L.E. Tissue uptake of ketamine and norketamine enantiomers in the rat. Indirect evidence for extrahepatic metabolic inversion, *Life Sci*, 69, 2051-66, 2001.
113. Shiue, C.Y., Vallabhahosula, S., Wolf, A.P. et al. Carbon-11 labelled ketamine-synthesis, distribution in mice and PET studies in baboons. *Nucl Med Biol*, 24, 145-50, 1997.
114. Moore, K.A., Kilbane, E.M., Jones, R., Kunsman, G.W., Levine, B., Smith, M. Tissue distribution of ketamine in a mixed drug fatality. *J Forensic Sci*, 42, 1183-5, 1997.
115. Licata, M., Pierini, G., Popoli, G. A fatal ketamine poisoning. *J Forensic Sci*, 39, 1314-20, 1994.
116. Vollenweider, F.X., Leenders, K.L., Oye, I., Hell, D., Angst, J. Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)- and (R)- ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET). *Eur Neuropsychopharmacol*, 7, 25-38, 1997.
117. Narita, M., Yoshizawa, K., Nomura, M., Aoki, K., Suzuki, T. Role of the NMDA receptor subunit in the expression of the discriminative stimulus effect induced by the ketamine. *Eur J Pharmacol*, 423, 41-6, 2001.
118. Hustveit, O., Maurset, A., Oye, I. Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, sigma and muscarinic receptors. *Pharmacol Toxicol*, 77, 355-9, 1995.
119. Finck, A.D., Ngai, S.H. Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. *Anesthesiology*, 56, 291-7, 1982.
120. Vollenweider, F.X., Vontobel, P., Oye, I., Hell, D., Leenders, K.L. Effects of (S)-ketamine on striatal dopamine: A [¹¹C]raclopride PET study of a model psychosis in humans. *J Psychiatr Res*, 34, 34-43, 2000.

121. Hancock, P.J., Stamford, J.A. Stereospecific effects of ketamine on dopamine efflux and uptake in the rat nucleus accumbens. *Br J Anaesth*, 82, 603-8, 1999.
122. Durieux, M.E. Inhibition by ketamine of muscarinic acetylcholine receptor function. *Anesth Analg*, 81, 57-62, 1995.
123. Durieux, M.E., Nietgen, G.W. Synergistic inhibition of muscarinic signaling by ketamine stereoisomers and the preservative benzethonium chloride. *Anesthesiology*, 86, 1326-33, 1997.
124. Nelson, C.L., Burk, J.A., Bruno, J.P., Sarter, M. Effects of acute and repeated systemic administration of ketamine on prefrontal acetylcholine release and sustained attention performance in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 161, 168-79, 2002.
125. Coates, K.M., Flood, P. Ketamine and its preservative, benzethonium chloride, both inhibit human recombinant $\alpha 7$ and $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic acetylcholine receptors in *Xenopus* oocytes. *Br J Pharmacol*, 134, 871-9, 2001.
126. Irnaten, M., Wang, J., Venkatesan, P. et al. Ketamine inhibits presynaptic and postsynaptic nicotinic excitation of identified cardiac parasympathetic neurons in nucleus ambiguus. *Anesthesiology*, 99, 614-23, 2003.
127. Langsjö, J.W., Kaisti, K.K., Aalto, S. et al. Effects of subanesthetic doses of ketamine on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology*, 99, 614-23, 2003.
128. Langsjö, J.W., Salmi, E., Kaisti, K.K. et al. Effects of subanesthetic ketamine on regional cerebral glucose metabolism in humans. *Anesthesiology*, 100, 1065-71, 2004.
129. Vollenweider, F.X., Leenders, K.L., Scharfetter, C. et al. Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the ketamine model of psychosis using positron emission tomography (PET) and [^{18}F]

- fluorodeoxyglucose (FDG). *Eur Neuropsychopharmacol*, 7, 9-24, 1997.
130. Duncan, G.E., Miyamoto, S., Leipzig, J.N., Lieberman, J.A. Comparison of brain metabolic activity patterns induced by ketamine, MK-801 and amphetamine in rats: Support for NMDA receptor involvement in responses to subanesthetic doses of ketamine. *Brain Res*, 843, 171-83, 1999.
 131. Hartvig, P., Valtysson, J., Lindner, K.J. et al. Central nervous system effects of subdissociative doses of (S)-ketamine are related to plasma and brain concentrations measured with positron emission tomography in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*, 58, 165-73, 1995.
 132. Morgan, C.J., Mofeez, A., Brandner, B., Bromley, L., Curan, H.V. Ketamine impairs response inhibition and is positively reinforcing in healthy volunteers: A dose-response study. *Psychopharmacology (Berl)*, 172, 298-308, 2004.
 133. Micallef, J., Guillermain, Y., Tardieu, S. et al. Effects of subanesthetic doses of ketamine on sensorymotor information processing in healthy subjects. *Clin Neuropharmacol*, 25, 101-6, 2002.
 134. Curan, H.V., Morgan, C. Cognitive, dissociative and psychotogenic effects of ketamine in recreational users on the night of drug use and 3 days later. *Addiction*, 95, 575-90, 2000.
 135. Breier, A., Malhotra, A.K., Pinals, D.A., Weisenfeld, N.I., Pickar, D. Association of ketamine induced psychosis with focal activation of the prefrontal cortex in healthy volunteers. *Am J Psychiatry*, 154, 805-11, 1997.
 136. Taffe, M.A., Davis, S.A., Gutierrez, T., Gold, L.H. Ketamine impairs multiple cognitive domains in the rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend*, 68, 175-87, 2002.

137. Pfenninger, E.G., Durieux, M.E., Himmelseher, S. Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. *Anesthesiology*, 96, 357-66, 2002.
138. Newcomer, C.W., Farber, N.B., Jevtovic-Todorovic, V. et al. Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 20, 106-18, 1999.
139. Adler, C.M., Goldber, Tei Malhotra, A.K., Pickar, D., Breier, A. Effects of ketamin on thought disorder, working memory and semantic memory in healthy volunteers. *Biol Psychiatry*, 43, 811-6, 1998.
140. Honey, R.A.E., Turner, D.C., Honey, G.D. et al. Subdissociative dose ketamine produce e deficit in manipulation but not maintenance of the contents of working memory. *Neuropsychopharmacology*, 28, 2037-44, 2003.
141. Morgan, C.J.A., Ricelli, M., Maitland, C.H., Curan, H.V. Long-term effects of ketamine: Evidence for a persisting impairment of source memory in recreational users. *Drug Alcohol Depend*, 75, 301-8, 2004.
142. Jansen, K., Darracott-Cankovic, R., Chandler, C., Theron, L. Schizotypy and memory deficits linked with ketamine dependence. *Eur Neuropsychopharmacol*, 13, 424, 2003.
143. Dillon, P., Copeland, J., Jansen, K. Patterns of use and harms associated with non-medical ketamine use. *Drug Alcohol Depend*, 69, 23-8, 2003.
144. Park, J.M., Houck, C.S., Sethna, N.F. et al. Ketorolac suppresses post- operative bladder spasms after paediatric ureteral reimplantation. *Anesth Analg*, 91, 11-5, 2000.
145. Wefer, J., Truss, M.C., Jonas, U. Tolterodine: an overview. *World J Urol*, 19, 312-8, 2001.

146. De Groat, W.C. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. *Urol Clin North Am*, 20, 383-401, 1993.
147. Andersson, K.E. Advances in the pharmacological control of the bladder. *Exp Physiol*, 84, 195-213, 1999.
148. Clemeth, D., Jarvis, B. Tolterodine: a review of its use in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging*, 18, 277-304, 2001.
149. Dal, D., Kose, A., Honca, M., Akinci, S.B., Basgul, E., Aypar, U. Efficacy of prophylactic ketamine in preventing postoperative shivering. *Br J Anaesth*, 95, 189-92, 2005.
150. Gupta, D., Agarwal, A., Dhiraaj, S. Ketamine for treatment of catheter-related bladder discomfort. *Br J Anaesth*, 95, 720, 2005.
151. Tauzin-Fin, P., Sesay, M., Svartz, L., Krol-Houdek, M.C., Maurette, P. Sublingual oxybutynin reduces postoperative pain related to indwelling bladder catheter after radical retropubic prostatectomy. *Br J Anaesth*, 99, 572-5, 2007.
152. Appell, R.A., Sand, P., Dmochowski, R. et al. Prospective randomized controlled trial of extended release oxybutynin chloride and tolterodine in the treatment of over active bladder: results of the OBJECT study. *Mayo Clin Proc*, 76, 358–63, 2001.
153. Igawa, Y. Functional role of M1, M2 and M3 muscarinic receptors in overactive bladder. *Urology*, 55, 47-9, 2000.
154. Battaglia, J. Pharmacological management of acute agitation. *Drugs*, 65, 1207-22, 2005.
155. Yarker, Y.E., Goa, K.L., Fitton, A. Oxybutynin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging*, 6, 243-62, 1995.
156. Waldeck, K., Larsson, B., Andersson, K.E. Comparison of oxybutynin and its active metabolite N-desethyl-oxybutynin in the human detrusor and parotid gland. *J Urol*, 157, 1093-7, 1997.

157. Agarwal, A., Yadav, G., Gupta, D., Singh, P.K. and Singh, U. Evaluation of intra-operative tramadol for prevention of catheter-related bladder discomfort: a prospective, randomized, double-blind study. *British Journal of Anaesthesia*, 101, 506-10, 2008,