

A comparison of the analgesic effect of fentanyl and ketamine on pain during injection of propofol in patients undergoing general anesthesia

Reza Akhonzadeh, MD
Ahmadreza Mohtadi, MD
Kaveh Behaen, MD
Sholeh Nesioonpour, MD
Nooshin Runassi, MD

ABSTRACT

Introduction: Propofol is one of the most common drugs used in anesthesia induction and the pain on intravenous injection is one of the most important propofol's side effects. Therefore a lot of methods and drugs have been examined to reduce or eliminate this side effect. In this study the effects of fentanyl and ketamine in reducing of pain on intravenous injection of propofol are investigated.

Materials and methods: This study was performed on 66 patients who were undergoing elective surgery in Ahwaz Imam Khomeini hospital in 2012. The intensity of propofol intravenous injection pain was measured after injection, recovery time, 6 and 12 hrs after injection by VRS. Result were analyzed by SPSS version 16 software using Chi square and Tukey HSD tests.

Results: According to analysis of data, statistically significant differences in pain after injection of propofol were observed during recovery and at 6 hrs and 12 hrs after injection using VRS. The VRS score in Fentanyl group has a meaningful difference in comparison of other groups according to Tukey test ($p < 0.001$).

Conclusion: Fentanyl was more effective than ketamine and normal saline group in reducing pain on injection of propofol.

Keywords: Propofol, Fentanyl, Ketamine, Injection pain.

بررسی مقایسه‌ای تأثیر بی‌دردی کتامین و فنتانیل حین تزریق پروپوفول در بیماران تحت بیهوشی عمومی

دکتر رضا آخوندزاده

استادیار دانشگاه جندی شاپور اهواز، بیمارستان امام اهواز

دکتر احمد رضا مهتدی

استادیار دانشگاه جندی شاپور اهواز، بیمارستان امام اهواز

دکتر کاوه به‌آیین

استادیار دانشگاه جندی شاپور اهواز، بیمارستان امام اهواز

دکتر شعله نسیون‌پور

استادیار دانشگاه جندی شاپور اهواز، بیمارستان امام اهواز

دکتر نوشین روناسی^۱

دستیار بیهوشی، دانشگاه جندی شاپور اهواز، بیمارستان امام اهواز

^۱. نویسندهٔ مسؤول / dr.nr1358@gmail.com

مقدمه

پروپوفول یکی از جدیدترین داروهای بیهوشی است که به علت مزایای بسیار زیادی که دارد، کاربرد گسترده‌ای در بیهوشی پیدا کرده است. از مزایای این دارو می‌توان به بیداری سریع و کامل بعد از بیهوشی و حداقل تهوع و استفراغ در ریکاوری اشاره کرد (۱). درد در هنگام تزریق یکی از مهم‌ترین خصوصیات نامطلوب استفاده از این دارو است (۲). شیوع درد در هنگام تزریق پروپوفول در بالغین، بین ۲۸٪ تا ۹۱٪ ذکر شده (۳) و شدت این درد نیز بر اساس سیستم سنجش VAS، $5/6 \pm 2/3$ بوده است که نشان‌دهنده درد شدید است (۴). تاکنون شیوه‌های متعددی برای کاهش بروز و شدت درد حین تزریق پروپوفول پیشنهاد شده و مورد مطالعه قرار گرفته است. از میان این روش‌ها، می‌توان استفاده از کاربرد امولسیون‌های مختلف پروپوفول (۵ و ۶) و استفاده از داروهای مختلف مثل لیدوکائین (۷)، تیوپیتال (۸)، مخدرها و گرانیسیترون (۹) را نام برد. از روش‌های دیگری نیز مانند تزریق آهسته دارو (۱۰)، گرم و سرد کردن دارو (۱۱) و رقیق کردن دارو (۱۲)، برای کاهش درد حین تزریق دارو استفاده می‌شود.

درد در هنگام تزریق باعث استرس بیمار و تداخل با یک بیهوشی خوب و مناسب می‌شود. مکانیسم درد در هنگام تزریق پروپوفول هنوز به خوبی شناخته شده نیست. ولی حدس زده می‌شود که شاید یک اثر تحریکی مستقیم موجب احساس فوری درد می‌شود و یا یک اثر غیر مستقیم که وابسته به آزاد شدن مدیاتورها است، منجر به پیدایش درد با شروع تأخیری می‌گردد (۱۳). درد تأخیری (پس از ۱۰ الی ۲۰ ثانیه)، از یک اثر غیر مستقیم بر اندوتلیوم (به واسطه آزادسازی کینوژن‌ها) ناشی می‌شود (۱۴). بدین ترتیب که حلال چربی موجب افزایش فعالیت سیستم کالکرین-کینین پلاسما می‌شود که خود به تولید برادی کینین منجر می‌گردد. این فعل و انفعالات موجب گشاد شدن و افزایش نفوذپذیری در وریدهای محیطی می‌شود که همین مسأله عامل افزایش تماس فاز آبی پروپوفول با اندوتلیوم عروق و انتهای آزاد اعصاب و ابران بین

چکیده

زمینه و هدف: پروپوفول یکی از شایع‌ترین داروهای بیهوشی است که در القاء بیهوشی مورد استفاده قرار می‌گیرد و درد حین تزریق وریدی آن، یکی از مهم‌ترین و شایع‌ترین عوارض آن است. تاکنون روش‌ها و داروهای زیادی برای کاهش این درد، مورد آزمایش قرار گرفته است. در این مطالعه، تأثیرات فنتانیل و کتامین بر روی کاهش درد حین تزریق پروپوفول مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: این بررسی، بر روی ۶۶ بیمار تحت جراحی الکتیو در بیمارستان امام خمینی اهواز در سال ۱۳۹۱ انجام شد. میزان درد تزریق پروپوفول، در زمان تزریق، ریکاوری، ۶ و ۱۲ ساعت بعد از تزریق از طریق سیستم VRS اندازه‌گیری شد و سپس اطلاعات توسط نرم‌افزار Spss ویرایش ۱۶ و تست‌های کای دو و توکی آنالیز گردید.

یافته‌ها: بر اساس آنالیز داده‌ها، اختلاف معناداری بین امتیاز VRS^۱ در بین گروه‌ها بعد از تزریق پروپوفول، زمان ریکاوری، ۶ و ۱۲ ساعت بعد از تزریق وجود داشت. امتیاز VRS، در گروه فنتانیل نسبت به سایر گروه‌ها، به طور معناداری کمتر بود (p Value : ۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: فنتانیل در کاهش درد ناشی از تزریق پروپوفول، مؤثرتر از کتامین است.

کل واژگان: پروپوفول، فنتانیل، کتامین، درد حین تزریق.

^۱ . Vebral Rating Scale (=VRS)



مدیا و انتیمای جدار عروق و در نهایت، ایجاد درد است (۱۵). در مجموع می‌توان گفت پروپوفول جزء گروهی از داروها است که باعث تحریک پوست و مخاط و جدار داخلی وریدها می‌شود (۱۶).

کتامین از داروهای هوشبری غیر باربیتوراتی و از گروه فن سیکلیدین‌ها است. اثر ضد دردی خوب، تضعیف بسیار کم تنفسی، حفظ بهتر رفلکس‌های راه هوایی نسبت به بقیه هوشبرها و خاصیت اتساع برونشی و قیمت ارزان، از مزایای داروی کتامین است. اما یکی از محدودیت‌های استفاده از کتامین، تغییرات همودینامیکی ناشی از مصرف آن است. فنتانیل از دسته مخدرها بوده و قدرت اثر آن، حدود ۱۰۰ برابر مورفین است (۱).

از آنجا که کاهش درد ناشی از پروپوفول، اثرات مفیدی در فرآیند القاء بیهوشی دارد، استفاده از روش‌های داروی در دسترس و کارآمد که در موارد منع مصرف یکی از آنها، بتوان داروی دیگری را جایگزین کرد، منجر به طرح این مسأله گردید تا اثر کتامین و فنتانیل به عنوان دو دسته دارویی بر روی درد محل تزریق پروپوفول، مورد بررسی قرار گیرد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دوسو کور تصادفی است که در بیمارستان امام خمینی اهواز طی سال ۱۳۹۱ انجام پذیرفت. این کار با رعایت شرایط اخلاقی و کسب اجازه به صورت رضایت‌نامه آگاهانه از بیماران، بر روی ۶۶ بیمار که تحت جراحی الکتیو قرار گرفتند، انجام گردید. گروه شاهد (نرمال سالین) از آن جهت در این مطالعه گنجانده شد تا در صورت ایجاد هرگونه اشکال در داروها و شرایط محیطی، بتوان میزان کاهش درد گروه دیگر را با آن مقایسه کرد. بیماران به صورت تصادفی، به سه گروه ۲۲ نفره تقسیم شدند. بعد از آماده شدن بیمار و انتقال وی به اتاق عمل، ابتدا با آژتیوکت صورتی از ورید دورسال دست، یک مسیر وریدی گرفته شد و قبل از آغاز بیهوشی، بیماران تحت پایش قرار گرفتند. گروه "یک" ۲ سی سی نرمال سالین ۰/۹٪، گروه "دو" ۰/۱ میلی‌گرم / کیلوگرم

کتامین وریدی و گروه "سه" ۱ میکروگرم / کیلوگرم فنتانیل وریدی دریافت کردند. داروهای مورد بررسی شامل کتامین ساخت شرکت راتکس‌مدیکا^۱ کشور آلمان، فنتانیل ساخت شرکت چکاد دارو^۲ ایران و پروپوفول مورد نیاز، ساخت شرکت کلاریس^۳ کشور هندوستان بود.

پس از تقریباً ۴۵ ثانیه از تزریق پیش‌دارو، یک چهارم دوز القاء بیهوشی پروپوفول (۱/۵ میلی گرم / کیلوگرم) با سرعت یک میلی‌لیتر در ثانیه، به بیمار تزریق و هر پنج ثانیه ضمن توجه به چهره بیمار و استفاده از روش VRS از وی در مورد درد حین تزریق سؤال شد.

در سیستم VRS، هر عدد مشخصه یک وضعیت بالینی است. صفر، حالت بی‌دردی، عدد یک، احساس درد یا ناراحتی خفیف، عدد دو، نشانه درد متوسط اظهار شده توسط بیمار و عدد سه، معرف درد شدید همراه با تغییر حالت چهره، عقب کشیدن دست، ساعد و یا هر دو است.

پیدایش نشانه‌های تسکین و عدم توانایی در برقراری ارتباط کلامی، عاملی جهت خروج بیمار از مطالعه بود. در پی پرسش از بیمار، بقیه دوز پروپوفول، تزریق می‌شد و بلافاصله بعد از افت سطح هوشیاری، داروی آتراکوریوم ۰/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم آهسته تزریق و بیمار لوله‌گذاری می‌شد. ادامه بیهوشی با ایزوفلوران ۱-۲٪ و نایتروس اکسید ۵۰٪ برقرار شد. نهایتاً، پس از اتمام جراحی، بیماران به ریکاوری انتقال می‌یافتند. همچنین میزان درد بیمار بر اساس همین نمره‌دهی در ریکاوری و در شش و دوازده ساعت بعد از پایان عمل جراحی در بخش نیز از بیماران سؤال و ثبت شد.

یافته‌ها

در این بررسی، مجموعاً ۲۵ زن و ۴۱ مرد حضور داشتند. نسبت جنسی مرد به زن، در گروه فنتانیل

۱. Rotexmedica

۲. Chekad daru

۳. Claris



می‌کردند. ۱۹ بیمار (۸۶٪) دیگر، در زمان ریکاوری دردی را احساس نمی‌کردند. در گروه فنتانیل، در فاصله زمانی تزریق پروپوفول تا ریکاوری، درد ۳ بیمار از میان رفته و درد ۲ بیمار نیز کاهش یافته بود. هرچند که در گروه کتامین، ۶ بیمار در زمان تزریق پروپوفول، درد زیادی (امتیاز ۳) را احساس کرده بودند اما در زمان ریکاوری هیچ‌کدام از بیماران، شکایت مشابهی نداشتند و درد محل تزریق در ۱۲ بیمار (۵۴٪) تحت پیش‌درمانی با کتامین، در زمان ریکاوری برطرف شده بود. این در حالی است که تمامی بیماران در گروه دریافت‌کننده کتامین، در زمان تزریق، تجربه درد را در شدت‌های مختلف داشتند.

بعد از گذشت ۶ ساعت از تزریق، هیچ‌یک از بیماران شرکت‌کننده در مطالعه، دردی را با شدت متوسط و زیاد (امتیاز ۲ و ۳) احساس نکردند و تنها ۱۶ بیمار (۲۴٪) از مجموع ۶۶ بیمار، درد خفیفی در محل تزریق پروپوفول داشتند. در این میان، کمترین سهم احساس درد خفیف، با ۲ بیمار (۱۲٪) مربوط به گروه فنتانیل و بیشترین سهم، مربوط به گروه نرمال سالین، با ۱۰ بیمار (۶۳٪) بود. ۴ بیمار (۲۵٪) نیز در گروه کتامین، چنین احساسی داشتند.

بعد از گذشت ۱۲ ساعت از تزریق، تنها ۱ بیمار آن‌هم در گروه پیش‌درمانی با نرمال سالین، از درد خفیف (امتیاز ۱) در محل تزریق پروپوفول شکایت داشت و ۶۵ بیمار دیگر، هیچ‌گونه دردی را در محل تزریق احساس نمی‌کردند. بعد از گذشت ۱۲ ساعت، بین ۳ داروی مورد بررسی از نظر توانایی ایجاد بی‌دردی، اختلاف معناداری وجود نداشت.

بیشترین (۲/۶۶) و در گروه نرمال سالین کمترین میزان (۰/۸۳) بود.

در این بررسی، کمترین میانگین سنی، مربوط به گروه دریافت‌کننده کتامین (۳۶/۸۶±۱۵/۷۵ سال) و بیشترین میانگین سنی، مربوط به گروه تحت پیش‌درمانی با نرمال سالین یا همان گروه شاهد (۴۲/۳۲±۱۳/۶۷ سال) بود. با توجه به اختلافات سنی موجود، بین گروه‌های درمانی مختلف، از نظر آماری، اختلاف معناداری در مورد سن گروه‌ها وجود نداشت. بر حسب سیستم VRS، هیچ بیماری در گروه تحت پیش‌درمانی با کتامین و نرمال سالین، در زمان تزریق پروپوفول، نمره صفر نداشت (بی‌درد نبود). (جدول شماره ۱) این در حالی است که ۱۶ بیمار از ۲۲ بیمار یعنی ۷۲٪ از بیماران دریافت‌کننده فنتانیل، در زمان تزریق داروی پروپوفول نمره صفر داشتند. همچنین ۱۹ بیمار از ۲۲ بیمار (۸۶٪) در گروه دریافت‌کننده نرمال سالین، در زمان تزریق پروپوفول، شدت درد تزریق را بر حسب سیستم VRS، زیاد (امتیاز ۳) توصیف کردند. در مقابل هیچ بیماری در گروه فنتانیل، شدت درد زیاد را در زمان تزریق پروپوفول تجربه نکرد.

حتی در زمان ریکاوری، نیز هیچ‌یک از بیماران تحت پیش‌درمانی با نرمال سالین، نمره صفر نداشتند. ۱۴ بیمار (۶۴٪) در این گروه، درد متوسط و ۸ بیمار (۳۶٪) درد خفیف را حین ریکاوری گزارش کردند. در مقابل، هیچ‌یک از بیماران در گروه دریافت‌کننده فنتانیل، درد متوسط و زیادی، در زمان ریکاوری نداشتند و تنها ۳ بیمار (۱۴٪) درد خفیفی را در محل تزریق داروی پروپوفول احساس

جدول شماره ۱: فراوانی و درصد فراوانی تجربه بی‌دردی بیماران (VRS=۰) در گروه‌های مختلف درمانی و در زمان‌های مختلف

گروه درمانی	زمان	زمان تزریق	ریکاوری	۶ ساعت بعد از تزریق	۱۲ ساعت بعد از تزریق
گروه فنتانیل	۱۶ (۷۲٪)	۱۹ (۸۶٪)	۲۰ (۹۱٪)	۲۲ (۱۰۰٪)	
گروه کتامین	۰	۱۲ (۵۴٪)	۱۸ (۸۲٪)	۲۲ (۱۰۰٪)	
گروه نرمال سالین	۰	۰	۱۲ (۵۴٪)	۲۱ (۹۵٪)	

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این بررسی نشان داد که فنتانیل در مقایسه با کتامین و نرمال سالین در کاهش بی‌دردی و عدم تجربه درد، توانمندتر است و این مسأله علی‌رغم نیمه عمر ۳-۴ ساعتی این دارو، همچنان در قیاس با گروه‌های دیگر، حتی تا ۶ ساعت بعد از جراحی نیز قابل توجه است. علی‌رغم اینکه ۵-۱۵ دقیقه زمان لازم است تا فنتانیل به اوج اثر خود برسد، اما ۷۲٪ از بیماران، ۴۵ ثانیه بعد از دریافت این دارو، در زمان تزریق پروپوفول، اعلام بی‌دردی کردند.

مدت زمان لازم برای اثر کتامین، با توجه به سهولت عبور این دارو از سد خونی مغزی، حدود ۳۰ ثانیه تا ۱ دقیقه است که در مقایسه با فنتانیل، سریع‌الاثرت‌تر است (۱). با این حال، حتی در زمان تزریق دارو با یک فاصله ۴۵ ثانیه‌ای، باز هم فنتانیل بهتر از کتامین ایجاد بی‌دردی کرده است که این موضوع قابل توجه و بررسی است.

نتایج مطالعات صفوی و همکاران (۱۳ و ۱۴)، از نظر برتری کتامین و فنتانیل نسبت به نرمال سالین در کاهش درد حین تزریق پروپوفول، به مطالعه ما شبیه است و اختلاف موجود از نظر آماری، معنادار است.

در مطالعه صدیقی‌نژاد، بیان شد که علی‌رغم کاهش درد ناشی از تزریق وریدی پروپوفول توسط سه پیش‌داروی مورد مطالعه (آلفنتانیل، کتامین و سولفات منیزیم)، ارجحیتی برای هیچ‌کدام از آنها نمی‌توان در نظر گرفت. در حالی که شدت درد در زمان تزریق هر سه دارو کمتر از زمان استفاده از سالین بود (۱۹). نتایج مطالعه صدیقی‌نژاد (۱۹)، از جهت عدم وجود برتری بین گروه فنتانیل و کتامین، با نتایج مطالعه حاضر، تناقض دارد. هرچند که از نظر قدرت اثر، الفنتانیل داروی ضعیف‌تری نسبت به فنتانیل است و تعیین تصدیق یا رد نتایج مطالعه صدیقی‌نژاد نیاز به انجام بررسی‌های بیشتری دارد. در بررسی انجام شده در سال ۲۰۰۶، در دپارتمان بیهوشی و کنترل درد در سئول کره جنوبی

توسط کوه^۱ و همکاران انجام گرفت، محققان بیان کردند که اگر قبل از تجویز پروپوفول، دوز ۱۰۰ میکروگرم / کیلوگرم کتامین تزریق شود، انسیدانس و شدت درد تزریق پروپوفول بدون عوارض همودینامیک عمده‌ای کاهش می‌یابد. (۲۰) همچنین در بررسی دیگری که در اینترنت جورنال آو آنستزیولوژی^۲ در سال ۲۰۰۹ به ثبت رسید، نتایج چنین مشخص کردند که پیش‌درمانی با کتامین وریدی ۰/۲ میلی‌گرم / کیلوگرم در کاهش درد تزریق پروپوفول سودمند است. (۲۱)

به هر حال، باید توجه داشت که در مورد تسکین درد ناشی از تزریق پروپوفول، توسط پیش‌دارو، باید به مدت زمان لازم برای شروع و حداکثر اثر پیش‌دارو و همچنین دوز آن، توجه کرد تا از خطاهای احتمالی در نتیجه‌گیری کاسته شود. همچنین شرایط و وضعیت همودینامیکی بیمار، از عوامل مهم دخیل در انتخاب پیش‌داروی مناسب است.

نتیجه‌گیری

این بررسی نشان داد که فنتانیل در مقایسه با کتامین دارای توانایی بیشتری در کاهش درد محل تزریق پروپوفول است.

1. Koo

2. Internet Journal of Anesthesiology

REFERENCES

1. Miller RD. *Anesthesia*, 7th Ed, 2010, Philadelphia. Churchill-Livingstone. Vol 1: 720-26.
2. Tan CH, Onsiong MK. **Pain on injection of Propofol**. *Anaesthesia* 1988; 53: 468-76.
3. Cheong MA, Kim KS, Choi WJ. **Ephedrine reduces the pain from Propofol injection**. *Anesth Analg*. 2002; 95: 1293-6.
4. Haugen RD, Vaghadia H, Waters T, Merrick PM. **Thiopentone pretreatment for Propofol injection pain in ambulatory patients**. *Can J Anaesth*. 2003; 42(12): 1108-12.
5. Rau J, Roizen MF, Doenicke AW, O'Connor MF, Strohschneider U. **Propofol in an emulsion of long- and medium-chain triglycerides: the effect on pain**. *Anesth Analg*. 2001; 93: 382-4.
6. Doenicke AW, Roizen MF, Rau J, O'Connor M, Kugler J, Klotz U, et al. **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Propofol in a new solvent**. *Anesth Analg*. 1997; 85: 1399-403.
7. King SY, Davis FM, Wells JE, Murchison DJ, Pryor PJ. **Lidocaine for the prevention of pain due to injection of propofol**. *Anesth Analg*. 1992; 74(2): 246-9.
8. Agarwal A, Ansari MF, Gupta D, Pandey R, Raza M, Singh PK, et al. **Pretreatment with thiopental for prevention of pain associated with propofol injection**. *Anesth Analg*. 2004; 98(3): 683-6.
9. Dubey PK, Prasad SS. **Pain on injection of Propofol: the effect of Granisetron pretreatment**. *Clin J Pain*. 2003; 19: 121-4.
10. Liljeroth E, Grauers A, Akesson J. **Pain on injection of Propofol with or without infusion of carrier fluid**. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2001; 45: 839-41.
11. McCrirrick A, Hunter S. **Pain on injection of Propofol: The effect of inject ate temperature**. *Anaesthesia*. 1990; 45: 443-4.
12. Stokes DN, Robson N, Hutton P. **Effect of diluting Propofol on the incidence of pain on injection and venous sequelae**. *Br J Anaesth*. 1989; 62: 202-3.
13. McCluskey A, Currer BA, Sayeed I. **The efficacy of 5% lidocaine-prilocaine (EMLA) cream on pain during intravenous injection of propofol**. *Anesth Analg*. 2003; 97(3): 713-4.
14. Pollard RC, Makky S, McFadzean J, Ainsworth L, Goobie SM, Montgomery CJ. **An admixture of 3 mg x kg (-1) of Propofol and 3 mg x kg (1) of Thiopentone reduces pain on injection in pediatric anesthesia**. *Can J Anaesth*. 2008; 49: 1064-9.
15. Nakane M, Iwama H. **A potential mechanism of Propofol induced pain on injection based on studies using nafamostat mesilate**. *Br J Anaesth*. 1999; 83(3): 397-404.
16. Ambesh SP, Dubey PK, Sinha PK. **Ondansetron pretreatment to alleviate pain on Propofol injection: a randomized, controlled, double-blinded study**. *Anesth Analg*. 2001; 89(1): 197-9.
17. صفوی محمدرضا، رضایی علی، شاهرودی نسرتین. اثرات سوفتانیل یا رمی فتانیل در پیشگیری از درد حین تزریق پروپوفول. مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ۱۳۸۶؛ ۱۷(۵۹): ۳۵-۴۱.
18. صفوی محمدرضا، هنرمند عظیم. بررسی مقایسه ای پیش‌داروی وریدی سولفات منیزیم، کتامین و لیدوکائین بر کاهش درد حین تزریق پروپوفول. مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ۱۳۸۶؛ ۱۷(۶۰): ۳۰-۳۸.
19. صدیقی نژاد عباس، حقیقی محمد، امیرعلوی سیروس و همکاران. مقایسه اثر داروهای آلفتانیل، سولفات منیزیم و کتامین در کاهش درد هنگام تزریق وریدی پروپوفول. فصلنامه علمی پژوهشی بیهوشی و درد، ۱۳۹۰؛ ۲(۵): ۳۱-۳۶.
20. Koo S, Cho S, Kim Y, Ham K. **Small-Dose Ketamine Reduces the Pain of Propofol Injection**. *International Anesthesia Research Society*. 2006; 103(6): 1444-7.
21. Nandita K, Premila M, Jagdish D, Anil T. **Ketamine pretreatment to alleviate the pain of propofol injection: A randomized, double blind study**. *Internet Journal of Anesthesiology*. 2009; 20(2):15.