



## اثرات سوفنتانیل یا رمی فنتانیل در پیشگیری از درد حین تزریق پروپوفول

محمد رضا صفوی (M.D.)<sup>+</sup> \* عظیم هنرمند (M.D.)<sup>\*</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** بیهوشی با پروپوفول، به هوش آمدن سریعی دارد. اما تزریق دارو با درد و ناخوشی توأم است. در مطالعات قبلی اثرات پیشگیرانه بی دردی رمی فنتانیل قبل از تزریق پروپوفول ثابت شده است. سوفنتانیل یک مخدر ضد دردی است که هنوز هیچ مطالعه ای در زمینه پیش گیری از درد حین تزریق پروپوفول با آن نشده است. در این مطالعه مقایسه ای بین رمی فنتانیل با سوفنتانیل در پیشگیری از درد حین تزریق پروپوفول انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** ۱۲۰ بیمار بالغ با ASA (American Society of Anesthesiologists) کلاس یک و دو تحت جراحی الکتیو به طور تصادفی به چهار گروه ۲۰ نفری تقسیم شدند. یک دقیقه قبل از مصرف پروپوفول ۱ درصد (۵ سی سی) در گروه اول ۲ سی سی سوفنتانیل (۱۰ میکروگرم وریدی)، در گروه دوم ۲ سی سی رمی فنتانیل (۱۰ میکروگرم وریدی)، در گروه سوم ۲ سی سی رمی فنتانیل (۲۰ میکروگرم وریدی) و در گروه چهارم ۲ سی سی نرمال سالین (دارونما) تزریق شد. سپس از بیمار سؤال شد، آیا حین تزریق پروپوفول درد دارد یا نه؟ بررسی میزان درد در هر چهار گروه به روش امبش (Ambesh) انجام شد.

**یافته‌ها:** در دو گروه رمی و سوفنتانیل نسبت به گروه سالین به طور معنی داری فرکانس درد کمتری مشاهده شد ( $P < 0.05$ ). در مقایسه با گروه سوفنتانیل میانه شدت میزان درد در گروه رمی فنتانیل ۲۰ میکروگرم وریدی به طور معنی داری کمتر بود ( $P < 0.05$ ). میانه شدت درد ناشی از تزریق پروپوفول در گروه‌های دریافت کننده سوفنتانیل یا رمی فنتانیل ۰/۰۱ میلی گرم وریدی با دارو نما مشابه بود.

**استنتاج:** تزریق رمی فنتانیل ۲۰ میکروگرم وریدی یک دقیقه قبل از تزریق پروپوفول نسبت به سوفنتانیل ۱۰ میکروگرم وریدی به طور موثرتری باعث کاهش بروز و شدت درد حین تزریق شد.

**واژه های کلیدی:** پروپوفول، رمی فنتانیل، سوفنتانیل، درد حین تزریق

### مقدمه

و به هوش آمدن سریع تری همراه است (۲۰۱). اما حین تزریق دارو درد و ناراحتی در ۹۰-۴۵ درصد بیماران رخ

پروپوفول به طور شایع در بیهوشی عمومی و جراحی سرپایی استفاده می شود، زیرا با القاء بیهوشی آرام

<sup>+</sup> مؤلف مسئول: اصفهان- بلوار صفا، مرکز پزشکی الزهرا  
E-mail: Safavi@med.mui.ac.ir

\* متخصص بیهوشی، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

تاریخ تصویب: ۸۶/۴/۶

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۵/۱۰/۲۳

تاریخ دریافت: ۸۵/۸/۳۰

سوفنتانیل را روی بروز و شدت درد حین تزریق پروپوفول در مقایسه با دو دوز رمی فنتانیل و نرمال سالین (دارونما) ارزیابی کنیم.

## مواد و روش ها

این مطالعه از نوع تصادفی، دو سویه کور با کنترل دارونما روی ۱۲۰ بیمار با ASA کلاس یک و دو با سن ۱۸-۸۶ سال تحت عمل جراحی الکتیو تروما یا جراحی شکمی، زنان و مامایی و گوش-حلق-بینی انجام شد. پس از تصویب مطالعه فوق در معاونت پژوهشی دانشگاه و کسب رضایت از بیمار پژوهش فوق شروع گردید. شرایط خروج از مطالعه عبارتند از: ایسکمی قلبی، آلرژی به پروپوفول، حاملگی، اختلالات پانکراس و کبدی (SGPT، SGOT < ۴۰ و لیپاز < ۳۰ IU)، اختلالات کلیوی، ترومبوفلیت یا دردهای مزمن با نیاز به داروهای آرام بخش و ضد درد، مصرف ضد دردها در ۲۴ ساعت قبل از جراحی، نیاز به القاء بیهوشی به روش سریع و متوالی. بیماران هیچ پیش دارویی قبل از بیهوشی دریافت نکردند. پس از رسیدن به اتاق عمل با انژیوکت شماره ۱۸ از طریق وریدهای پشت دستی بدون استفاده از داروهای بی حسی موضعی رگ بیمار را گرفته و حدود ۵۰۰ سی سی نرمال سالین ۰/۹ درصد تزریق شد. سپس سرنگ پمپ مستقیماً به این ورید متصل گردید. پایشگری (monitoring) بیمار شامل پالس اکسی متری، نوار قلب و فشارخون غیرتهاجمی بود. از طریق شماره‌های تصادفی، بیماران به چهار گروه زیرتقسیم شدند: در گروه اول ۲ سی سی سوفنتانیل (۱۰ میکروگرم وریدی یا ۰/۱۵ میکروگرم/کیلوگرم/دقیقه)، در گروه دوم ۲ سی سی رمی فنتانیل (۱۰ میکروگرم وریدی یا

می‌دهد (۳،۴). از بین ۳۷ مشکل کلینیکی، درد حین تزریق پروپوفول هفتمین علت می‌باشد (۵). متدهای زیر در کاهش درد حین تزریق دارو به کار می‌رود: تغییر در سرعت تزریق و انتقال مایعات (۶)، رقیق سازی دارو (۷)، سرد و گرم کردن دارو (۸)، محلول‌های دارو (۹)، استفاده توام داروها. استفاده از مخدرها (الفنتانیل و فنتانیل) در پیش‌گیری از درد حین تزریق پروپوفول موثر بوده است (۳، ۱۱، ۱۰). رمی فنتانیل یک مخدر جدید با اثر انتخابی روی گیرنده مو<sup>۱</sup>، سرعت اثر سریع و تاثیر کوتاه مدت می‌باشد (۱۲). اثرات ضد دردی رمی فنتانیل در پیشگیری از درد پروپوفول قبلاً مطالعه شده است (۱۳ تا ۱۵). هیپوتانسیون و برادی کاردی از عوارض تزریق رمی فنتانیل می‌باشد (۱۳). سوفنتانیل مخدری با قدرت اثر بالاتری نسبت به رمی فنتانیل است. سوفنتانیل در مقایسه با رمی فنتانیل کم‌تر باعث افت فشارخون و کندی ضربان قلب می‌شود (۱۵). در چندین تجربه کلینیکی، ما متوجه شدیم وقتی رمی فنتانیل یا سوفنتانیل بلافاصله قبل از تزریق پروپوفول داده می‌شود تعداد کم‌تری از بیماران درد را در بازوهای خود حتی در غیاب تزریق لیدوکائین حس می‌کنند. به نظر می‌آید با توجه به دوز، تاثیر رمی فنتانیل از سوفنتانیل بیش‌تر باشد. در بررسی‌های به عمل آمده در منابع مختلف دریافتیم که تاثیر تزریق سوفنتانیل بر درد حین تزریق پروپوفول مشخص نیست. لذا با توجه به قدرت اثر بالای سوفنتانیل نسبت به رمی فنتانیل و شیوع کم‌تر کندی ضربان قلب و افت فشارخون در تزریق سوفنتانیل، با توجه به این نکته که تاثیر تزریق سوفنتانیل در مقایسه با رمی فنتانیل تاکنون در مطالعات کنترل شده‌ای بررسی نشده است یک مطالعه از نوع تصادفی، دو سویه کور با کنترل پلاسبو<sup>۲</sup> (دارونما) را طراحی کردیم تا اثر پیشگیرانه

1.  $\mu$ -opioid agonist
2. Placebo

گردید (۰= بدون درد = عدم پاسخ به سئوالات، ۱= خفیف = درد در پاسخ به سئوالات تنها بدون هیچ نشانه رفتاری، ۲= متوسط = درد در پاسخ به سئوالات توام با نشانه‌های رفتاری یا بیان خودبخودی درد بدون بیان سؤال از بیمار، ۳= شدید= پاسخ صوتی شدید یا پاسخ توام با احم در صورت یا کشیدن بازو یا اشک ریزش). از بیمار مکررا تا از دست رفتن هوشیاری در ارتباط با درد حین تزریق سؤال شد. متخصص بیهوشی دیگر این سئوالات را پرسید و طبق جدول یک، پاسخ بیمار را نسبت به درد تعیین کرد. ضربان قلب، فشارخون قبل از مصرف مخدرها و نرمال سالین در چهار گروه به عنوان پایه ثبت و تا ۳ دقیقه پس از القاء بیهوشی به فواصل یک دقیقه چک گردید. عوارض تزریق موضعی مثل درد، ادم، کهیر، التهاب تا ۲۴ ساعت پس از تزریق پروپوفول توسط فرد دیگری چک شد. طبق مطالعات قبلی بروز درد حین تزریق پروپوفول در پشت دست تا ۹۰ درصد بوده است. کاهش درد تا ۳۰ درصد (از ۹۰ به ۶۰ درصد) با تزریق رمی فنتانیل از لحاظ کلینیکی معنی‌دار است (۴). برای ایجاد قدرت مطالعه در حد ۸۰ درصد و خطای ۰/۰۵ درصد حجم نمونه در هر گروه ۲۰ نفر محاسبه شد. آنالیز آماری با نرم افزار SPSS شماره ۱۱/۵ انجام شد. خصوصیات دموگرافیک<sup>۱</sup> هر گروه از طریق آنالیز واریانس و مربع کای<sup>۲</sup> برای تمایز متغیرها بیان شد. جهت تعیین بروز عوارض حین تزریق مخدر و پروپوفول از تست مربع کای با اصلاح یِت<sup>۳</sup> استفاده شد. در صورتی که فرکانس انتظار هر قسمت کم‌تر از پنج باشد، از تست دقیق فیشر<sup>۴</sup> استفاده گردید. جهت مقایسه میزان درد در چهار گروه از تست کوروسکال والیس<sup>۵</sup>

۰/۱۵ میکروگرم/ کیلوگرم/ دقیقه)، در گروه سوم ۲ سی سی رمی فنتانیل (۲۰ میکروگرم وریدی یا ۰/۲۵ میکروگرم/ کیلوگرم/ دقیقه) و در گروه چهارم ۲ سی سی نرمال سالین (دارونما) از طریق سرنگ پمپ طی یک دقیقه قبل از مصرف پروپوفول تزریق گردید. داروهای فوق قبلا بدون نشانه خاصی در اتاق عمل در دمای ۲۳-۲۱ سانتی گراد تهیه و به طور تصادفی در اختیار متخصص بیهوشی بدون اطلاع از نوع آن قرار داده شد. همچنین قبل از تزریق پروپوفول جهت باز کردن انژیوتکت نرمال سالین تزریق و سایر داروها قطع گردید. قبل از القاء بیهوشی به بیمار توضیح داده شد، حین تزریق داروی بیهوشی ممکن است درد در ناحیه ساعد یا بازو رخ دهد. یک دقیقه پس از تزریق مخدر اولیه در گروه‌های فوق حدود ۵ سی سی، پروپوفول ۱ درصد با سرعت ۰/۵ سی سی در ثانیه وریدی تزریق گردید. در تمام بیماران القاء بیهوشی با پروپوفول انجام شد. دوز القاء بیهوشی پروپوفول ۲ میلی گرم/ کیلوگرم وریدی در سنین ۶۹-۱۸ سال و ۱/۵ میلی گرم/ کیلوگرم وریدی در سنین بالای ۷۰ سال بود. در تمام بیماران در چهار گروه جهت لوله‌گذاری پس از تزریق پروپوفول از شل کننده عضلانی (آتراکوریوم به میزان ۰/۶ میلی گرم/ کیلوگرم وریدی)، مخدر و در صورت نیاز آتروپین استفاده شد. نگهداری بیهوشی با ایزوفلوران ۱/۲-۱ درصد با اکسیژن (۵۰ درصد) و نیتروس اکسید (۵۰ درصد) صورت گرفت. هر گونه تحریک حین القاء بیهوشی و واکنش دارویی مثل افت فشارخون، تهوع، استفراغ و گرگرفتگی ثبت شد. هر گونه شکایت خودبخودی از درد حین تزریق نیز ثبت گردید. در صورت عدم وجود شکایت خودبخودی بیمار در ارتباط با درد، ۱۵ ثانیه پس از تزریق پروپوفول و یا قبل از، از دست رفتن بیهوشی از بیمار در مورد درد سؤال شد. شدت درد حین تزریق از طریق میزان امبش (۱۶) بررسی

1. Demographic
2. Chi-square test
3. Chi-square test with Yate's continuity correction
4. Fisher's exact test
5. Kruskal-Wallis test
6. Mann-Whitney U test

استفاده شد. معاینه شدت میزان درد در هر گروه تعیین و با تست من ویتنی<sup>۶</sup> مقایسه گردید. داده‌ها به صورت میانگین + انحراف معیار، درصد، میانه و محدوده بیان شد و  $P < 0/05$  معنی دار بود.

## یافته‌ها

تفاوت معنی داری بین چهار گروه از نظر فاکتورهای دموگرافیک سن، جنس، کلاس ASA، وزن، و قد وجود نداشت (جدول شماره ۱). توزیع فراوانی شدت درد حین تزریق پروپوفول در چهار گروه در جدول شماره ۲ توضیح داده شد. فراوانی بروز درد در محل تزریق در

گروه دارونما به طور معنی داری بیش تر از سه گروه دیگر بود ( $P < 0/05$ ). میانه شدت درد در گروه رمی فنتانیل دو در مقایسه با سه گروه دیگر به طور معنی داری کم تر بود ( $P < 0/05$ ). تفاوت معنی داری بین میانه شدت درد در گروه سوفنتانیل و رمی فنتانیل یک در مقایسه با گروه دارونما وجود نداشت ( $P > 0/05$ ). فراوانی بروز درد خفیف، متوسط، و شدید در گروه سوفنتانیل تفاوت معنی داری با گروه دارونما نداشت. فراوانی بروز درد متوسط و شدید در گروه رمی فنتانیل دو در مقایسه با گروه دارونما کم تر بود ( $P < 0/05$ ).

جدول شماره ۱: مقایسه مشخصات دموگرافیکی بیماران در چهار گروه

| متغیرها          | گروه‌ها                                 |  |  |                     |
|------------------|---|--|--|---------------------|
|                  | سوفنتانیل ۲۰ میکروگرم وریدی<br>تعداد=۲۰ | رمی فنتانیل گروه یک<br>۱۰ میکروگرم وریدی<br>تعداد=۲۰ | رمی فنتانیل گروه دو<br>۲۰ میکروگرم وریدی<br>تعداد=۲۰ | دارونما<br>تعداد=۲۰ |
| سن به سال        | ۳۲/۶±۱۲/۳                               | ۳۸/۲±۱۶/۶  | ۳۹/۳±۱۷/۴  | ۲۸/۱±۱۰/۲           |
| نسبت مرد به زن   | ۱۳/۷                                    | ۱۱/۹   | ۱۶/۴   | ۱۱/۹                |
| کلاس ASA یک و دو | ۱۵/۵                                    | ۱۵/۵   | ۱۶/۴   | ۱۵/۵                |
| وزن به کیلوگرم   | ۶۶/۳±۱۰/۵                               | ۷۰/۱±۶/۶   | ۶۷/۶±۸/۴   | ۶۷/۴±۱۲/۳           |
| قد به سانتیمتر   | ۱۶۸±۸/۹                                 | ۱۷۱/۶±۹/۳  | ۱۷۲±۹/۶  | ۱۶۸/۵±۱۱/۲          |

مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شد. تفاوت معنی داری بین گروه‌ها وجود نداشت.

جدول شماره ۲: بروز و شدت درد حین تزریق پروپوفول در چهار گروه

| متغیرها                       | گروه‌ها                                 |  |  |                     |
|-------------------------------|---|--|--|---------------------|
|                               | سوفنتانیل ۲۰ میکروگرم وریدی<br>تعداد=۲۰ | رمی فنتانیل گروه یک<br>۱۰ میکروگرم وریدی<br>تعداد=۲۰ | رمی فنتانیل گروه دو<br>۲۰ میکروگرم وریدی<br>تعداد=۲۰ | دارونما<br>تعداد=۲۰ |
| تعداد بیماران یا درد (درصد)   | ۱۵ (۷۵) *                               | ۱۴ (۷۰) *  | ۸ (۴۰) * *   | ۲۰ (۱۰۰)            |
| میزان شدت درد بیماران (درصد): |   |  |  |                     |
| صفر (۰)                       | ۵ (۲۵) *                                | ۶ (۳۰) *   | ۱۲ (۶۰) *  | ۰ (۰)               |
| خفیف (۱)                      | ۱۰ (۵۰)                                 | ۱۰ (۵۰)  | ۸ (۴۰)   | ۱۲ (۶۰)             |
| متوسط (۲)                     | ۲ (۱۰)                                  | ۴ (۲۰)   | ۰ (۰) § *  | ۴ (۲۰)              |
| شدید (۳)                      | ۳ (۱۵)                                  | ۰ (۰) *  | ۰ (۰) *  | ۴ (۲۰)              |
| میانه شدت درد بیماران         | ۱                                       | ۱  | ۰ § *  | ۱                   |

\*  $P < 0/05$  در مقایسه با گروه دارونما  
 §  $P < 0/05$  در مقایسه با گروه سوفنتانیل  
 §  $P < 0/05$  در مقایسه با رمی فنتانیل گروه یک

علاوه اتصال دارو به انتهای آزاد عصبی باعث ایجاد درد حین تزریق نیز می‌شود (۱۹، ۱۸). درد حین تزریق دارو معمولاً یک عارضه جدی حین القاء بیهوشی نمی‌باشد. ولی باعث ناراحتی بیمار حین بیهوشی می‌گردد (۲۰). روش‌های زیر جهت کاهش درد حین تزریق دارو به کار می‌رود: تزریق در وریدهای بزرگ (۲۱)، کاهش سرعت تزریق (۲۲)، تزریق دارو در وریدی که سرم سریع وارد آن می‌شود (۲۲)، رقیق سازی دارو با دکستروز ۵ درصد یا اینترالپید ۱۰ درصد (۲۲)، مخلوط کردن دارو با لیدوکائین حین تزریق (۲۳)، سرد کردن دارو تا دمای ۴ درجه سانتی‌گراد (۸). اثر رمی فنتانیل و سایر مخدرها در کاهش درد حین تزریق دارو قبلاً مطالعه شد (۱۵ تا ۱۳). در مطالعه ما دوز کم رمی فنتانیل با سوفتانیل مقایسه گردید. اثر بی‌دردی مخدرها محیطی و مرکزی است (۲). رستورهای مخدری (گیرنده مو) نه تنها در شاخ خلفی نخاع و سیستم اعصاب مرکزی اند، بلکه در محیط نیز وجود دارند. کاهش درد ناشی از تزریق پروپوفول با تزریق قبلی رمی فنتانیل یا سوفتانیل، می‌تواند ناشی از تداخل مخدرهای فوق با گیرنده‌های محیطی مو باشد (۲۴). مطالعه ما نشان داد، رمی فنتانیل در پیشگیری از دردهای متوسط تا شدید پس از تزریق پروپوفول بسیار موثر است. قدرت رمی فنتانیل ۳۰-۲۰ برابر الفنتانیل است. تزریق مداوم رمی فنتانیل با پمپ باعث تماس بهتر دارو با اندوتلیوم وریدی می‌شود و در نتیجه منجر به کاهش درد حین تزریق پروپوفول می‌گردد. هنوز مطالعه‌ای در زمینه تاثیر پیشگیرانه سوفتانیل در کاهش درد حین تزریق پروپوفول انجام نشده است. مطالعه ما نشان داد، سوفتانیل به طور معنی‌داری باعث کاهش بروز درد پس از تزریق پروپوفول می‌شود. سوفتانیل با دوز ۱۰ میکروگرم وریدی حدود یک دقیقه قبل از تزریق پروپوفول نمی‌تواند باعث کاهش شدت درد خفیف، متوسط یا شدید حین تزریق گردد. این مسئله ناشی از

هیچ عارضه‌ای به صورت درد، ادم، یا حساسیت طی ۲۴ ساعت اول تزریق مشاهده نشد. عارضه‌ای که نیاز به مداخله اورژانسی داشته باشد دیده نشد. هیچ تفاوتی بین چهار گروه در میانگین ضربان قلب، فشار خون سیستولیک، دیاستولیک و متوسط شریانی در زمان‌های مختلف مشاهده نشد. در گروه سوفتانیل، رمی فنتانیل یک و رمی فنتانیل دو هیپوتانسیون (افت فشار خون سیستولیک بیش از ۲۰ درصد حد پایه) در ۲۰ درصد بیماران مشاهده شد. در حالی که در گروه دارونما در ۵ درصد بیماران مشاهده گردید. ولی این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. در هیچ بیماری ضربان قلب به زیر ۵۰ ضربان در دقیقه و اشباع خون شریانی به کم‌تر از ۹۴ درصد نرسید.

## بحث

درد حین تزریق وریدی پروپوفول مسئله ثابت شده‌ای است (۴). بروز این درد بالاست (۱۷، ۳). در مطالعه ما بروز درد با تزریق، به طور معنی‌داری با مصرف قبلی رمی فنتانیل (۲۰ میکروگرم وریدی) در مقایسه با گروه کنترل و سوفتانیل کم‌تر بود. در مقایسه با سایر گروه‌ها این دوز رمی فنتانیل (۲۰ میکروگرم وریدی) از لحاظ کلینیکی باعث کاهش معنی‌داری در درد حین تزریق پروپوفول شد. اما این نتیجه با مصرف رمی فنتانیل ۱۰ میکروگرم وریدی یا سوفتانیل ۱۰ میکروگرم وریدی رخ نداد. پس رمی فنتانیل با دوز ۰/۰۲ میلی‌گرم وریدی به اندازه کافی باعث به حداقل رساندن درد ناشی از تزریق پروپوفول می‌گردد. بروز درد ناشی از تزریق پروپوفول حدود ۹۰-۴۵ درصد است. پروپوفول به دلیل داشتن گروه فنول باعث تحریک پوستی، مخاطی و وریدی می‌شود (۱۶). این دارو با آزادسازی برادی‌کینین از طریق فعال شدن سیستم کالیکرین-کینین منجر به اتساع وریدی، افزایش نفوذپذیری عروقی می‌گردد. به

پیشگیری از درد حین تزریق پروپوفول استفاده گردد. خلاصه این که، مصرف رمی فنتانیل (۲۰ میکروگرم وریدی) یک دقیقه قبل از تزریق پروپوفول موثرتر از سوفنتانیل (۱۰ میکروگرم وریدی) در کاهش بروز شدت درد حین تزریق می باشد.

تزریق دوز کم دارو یا زمان کوتاه مصرف قبل از تزریق پروپوفول می باشد. پس از تزریق سوفنتانیل وریدی شروع اثر بی دردی ظرف یک دقیقه و پیک اثر آن طی پنج تا هفت دقیقه رخ می دهد (۲۵). پس پیشنهاد می گردد از دوزهای دیگر سوفنتانیل در مطالعات بعدی جهت

## فهرست منابع

1. Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R. Propofol: An update on its clinical use. *Anaesthesiology*. 1994; 81: 1005-43.
2. Tan CH, Onsiong MK: Pain on injection of propofol. *Anaesthesia*. 1998; 53: 468-76.
3. Basaronoglu G, Erden V, Delatioglu H, Saitoglu L. Reduction of pain on injection of propofol using meperidine and remifentanil. *Eur J Anaesthesiol*. 2005 Nov; 22(11): 890-2.
4. Picard P, Tramer MR. Prevention of pain on injection with propofol: A quantitative systematic review. *Anesth Analg*. 2000; 90: 963-969.
5. Macario A, Weinger M, Truong P, Lee M. Which clinical anesthesia outcomes are both common and important to avoid? The perspective of a panel of expert anesthesiologists. *Anesth Analg*. 1999; 88: 1085-91.
6. Liljeroth E, Grauers A, Akeson J. Pain on injection of propofol with or without infusion of carrier fluid. *Acta Anaesth. Scand*. 2001; 45: 839-41.
7. 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: 202-203.
8. McCrirrick A, Hunter S. Pain on injection of propofol: The effect of injectate temperature. *Anaesthesia*. 1990; 45: 443-444.
9. Doenicke AW, Roizen MF, Rau J, Kellermann W, Babl J. Reducing pain during propofol injection: the role of the solvent. *Anesthesia and Analgesia*. 1996; 82: 472-4.
10. Helmers JH, Kraaijenhagen RJ, Van Leuwen L, Zuurmond WW. Reduction of pain on injection caused by propofol. *Can. J. Anaesth*. 1990; 37: 267-8.
11. Rahman Al-Refai A, Al-Mujadi H, Petrova Ivanova M, Marzouk H.M, Batra Y.K, Al-Qattan A.R. Prevention of pain on injection of propofol: a comparison of remifentanil with alfentanil in children. *Minerva Anesthesiol*. 2006 Dec 12; (Epub ahead of print).
12. Glass PS, Gan TJ, Howell S: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics

- of remifentanil. *Anesth Analg.* 1999; 89 (4 suppl): S7-14.
13. Basaranoglu G, Erden V, Delatioglu H. Reduction of pain on injection of propofol: A comparison of fentanyl with remifentanil. *Anesth. Analg.* 2002; 94: 1040-1.
14. Roehm KD, Piper SN, Maleck WH, Boldt J. Prevention of propofol-induced injection pain by remifentanil: a placebo-controlled comparison with lidocaine. *Anaesthesia.* 2003; 58: 165-70.
15. Kirdemir P, Gogus N. Comparison of various drugs and techniques in the prevention of propofol injection pain. *Gulhane. Med. J.* 2002; 44: 149-53.
16. Ambesh SP, Dubey PK, Sinha PK. Ondansetron pretreatment to alleviate pain on propofol injection. A randomized, controlled, double-blinded study. *Anesthesia and Analgesia.* 1999; 89: 197-9.
17. Basaranoglu G. Remifentanil to reduce pain on injection of propofol. *Anaesthesia.* 2004 Feb; 59(2): 189-90; author reply 190.
18. Basaronoglu G, Erden V, Delatioglu H. Reduction of pain on injection of propofol: a comparison of fentanyl with remifentanil. *Anesth Analg.* 2002 Apr; 94(4): 1040-1.
19. Batra YK, et al. Remifentanil pretreatment for propofol injection pain in children. *Can J Anaesth.* 2004 May; 51(5): 519-20.
20. روانبخش اسماعیلی، ابراهیم نصیری، محمدحسین کریمان مجد، محمدعلی حیدری گرجی، جبار حیدری، هدایت جعفری. بررسی نگرش بیهوشی دهندگان نسبت به آموزش مسائل مربوط به بیهوشی به بیماران قبل از عمل در بیمارستانهای مازندران، سال ۸۳-۸۴. مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران شماره ۵۳، مرداد و شهریور ۱۳۸۵. ص ۱۰۵-۱۱۱.
21. McCulloch MJ, Lee NW. Assessment and modification of pain on induction with propofol (Diprivan). *Anaesthesia.* 1985; 40: 1117-20.
22. Hillier SC. Monitored anesthesia care. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (Eds.). *Clinical Anesthesia*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996: 1159-71.
23. Johnson RA, Harper NJN, Chadwick S, Vohra A. Pain on injection of propofol. Methods of alleviation. *Anaesthesia.* 1990; 45: 439-42.
24. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC Jr, Muir KT, Szlam F: Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. *Anesth Analg.* 1995; 80: 1990-3.
25. Roerig DL, Kotrly KJ, Vucins EJ, et al. First pass uptake of fentanyl, meperidine, and morphine in human lung. *Anesthesiology.* 1987; 67: 466-472.