

## Comparison of three methods of Valsalva maneuver, lidocaine, and Valsalva maneuvers along with administration of lidocaine to reduce the pain associated with administration of Propofol

Behzad Nazemroaya<sup>1\*</sup>, Seyed Taghi Hashemi<sup>2</sup>, Moeen Rezaei<sup>3</sup>

1. Associate professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2. Assistant professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3. School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

### ABSTRACT

**Aims and background:** Pain on injection is a limitation of propofol use. Therefore, it is important to lower the pain on injection of Propofol in patients undergoing anesthesia. As a result, the current study was conducted in order to compare the effects of lidocaine, lidocaine and the Valsalva maneuver, and the Valsalva maneuver on decreasing the pain of Propofol injection.

**Material and methods:** This study is a clinical trial with 111 patients. The patients were allocated into 3 groups with one group receiving lidocaine, the second group receiving lidocaine and the Valsalva maneuver, and the last one Valsalva maneuver solus. The pain resulting from injecting Propofol based upon the Visual Analog Scale (VAS) score were analyzed using the Mann Whitney U test. A P value of <0.05 was considered significant. To compare the means between or within independent groups, the independent samples t-test or the one-way ANOVA test was used. The chi-square test or the Fisher's exact test were used to compare proportions as appropriate. We used the SPSS 23.0 statistical software package for all analyses.

**Results:** The mean pain score in the combination group of lidocaine and Valsalva maneuver was lower than the other two groups and was equal to  $0.5 \pm 0.33$ . In addition, the mean pain scores in the lidocaine group and the Valsalva maneuver group were  $4.6 \pm 1.41$  and  $7.81 \pm 1/91$ , respectively. The mean pain intensity in the age groups and the sexes did not show a significant difference with each other.

**Conclusion:** The current study showed that the injection of Propofol in the three groups of this study was reduced in a similar fashion, however in the group which combined lidocaine, Valsalva and the Valsalva maneuver, pain was lowest, but the overall score in the three groups was not statistically different.

**Keyword:** Propofol; lidocaine; Valsalva maneuver; pain

► Please cite this paper as:

Nazemroaya B, Hashemi ST, Rezaei M [Comparison of three methods of Valsalva maneuver, lidocaine, and Valsalva maneuvers along with administration of lidocaine to reduce the pain associated with administration of Propofol (Persian) J Anesth Pain 2022;13(3):82-95.

**Corresponding Author:** Behzad Nazemroaya, Associate professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Email:** Behzad\_nazem@med.mui.ac.ir

فصلنامه علمی پژوهشی بیهوشی و درد، دوره ۱۳، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۱

## تأثیر سه روش مانور والسالوا، لیدوکائین و نیز ترکیب مانور والسالوا و لیدوکائین در کاهش درد ناشی از تزریق پروپوفول

بهزاد ناظم رعایا<sup>۱\*</sup>، سید تقی هاشمی<sup>۲</sup>، معین رضایی<sup>۳</sup>

۱. دانشیار، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲. استادیار، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳. دانشجوی پزشکی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۴/۱۹

تاریخ بازبینی: ۱۴۰۱/۱/۱۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۱/۲۹

### چکیده

**زمینه و هدف:** تزریق پروپوفول دردناک است که باعث می‌شود استفاده از آن محدود شود بنابراین، کاهش درد هنگام تزریق پروپوفول در بیماران تحت بیهوشی بسیار مهم است. در نتیجه، مطالعه حاضر به منظور مقایسه اثرات لیدوکائین، لیدوکائین و مانور والسالوا و مانور والسالوا در کاهش درد تزریق پروپوفول انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور می‌باشد که بر روی ۱۱۱ نفر از بیماران کاندید بیهوشی با پروپوفول انجام شد. بیماران به سه گروه لیدوکائین، مانور والسالوا و لیدوکائین - مانور والسالوا تقسیم شدند و شدت درد با استفاده از معیار نمره‌دهی کلاسی درد (VAS) با استفاده از آزمون آماری من ویتنی تعیین گردید و  $P > 0.05$ ، بعنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد. برای مقایسه میانگین‌ها بین گروه‌های مستقل یا درون گروه‌های مستقل، از آزمون تی مستقل یا آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه استفاده شد. از آزمون کای دو یا آزمون دقیق فیشر برای مقایسه نسبت‌ها استفاده گردید و ما از نرم‌افزار آماری SPSS v23 برای تمامی تحلیل‌ها استفاده کردیم.

**یافته‌ها:** میانگین نمره‌ی درد در گروه ترکیب لیدوکائین و مانور والسالوا کمتر از دو گروه دیگر و برابر با  $0.5 \pm 0.33$  بوده است. به علاوه، میانگین نمره‌ی درد به ترتیب در گروه لیدوکائین و گروه مانور والسالوا برابر با  $1.41 \pm 0.46$  و  $1.91 \pm 0.81$  بود. میانگین شدت درد در گروه‌های سنی و دو جنس زن و مرد با یکدیگر تفاوت معناداری نشان نداد.

**نتیجه‌گیری:** تزریق پروپوفول در سه گروه مورد مطالعه به طور مشابه کاهش یافت، اما در گروهی که لیدوکائین، والسالوا و مانور والسالوا را ترکیب کردند، درد کمترین بود، اما نمره کلی در سه گروه از نظر آماری متفاوت نیست.

**واژه‌های کلیدی:** پروپوفول، لیدوکائین، مانور والسالوا، درد

### مقدمه

دارد. از مزایای این دارو می‌توان به کارآمدی آن در القای بیهوشی آرام و راحت، ریکاوری سریع و کامل بعد از بیهوشی، و همچنین اثرات ضد تهوع و استفراغ آن اشاره

پروپوفول یکی از متداول‌ترین داروهای بیهوشی داخل وریدی است که جهت القا و ادامه‌ی بیهوشی کاربرد

نویسنده مسئول: بهزاد ناظم رعایا، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

پست الکترونیک: Behzad\_nazem@med.mui.ac.ir

نیتروگلیسرین<sup>(۱۳)</sup> و دوزهای مختلف لیدوکائین<sup>(۶،۹)</sup> اشاره کرد. لیدوکائین در دوزها و غلظت‌های مختلف، یا همراه با مداخلات و داروهای دیگر برای کاهش درد در تزریق پروپوفول، به طور گسترده ارزیابی شده است و به نظر می‌رسد قابل قبول‌ترین دارو برای کاهش این درد می‌باشد که می‌توان آن را به صورت مخلوط با پروپوفول و یا به طور جداگانه، قبل از تزریق پروپوفول تجویز کرد. لیدوکائین یک داروی بسیار رایج است که هم‌تأثیر آن شناخته شده و هم به راحتی در سراسر جهان در دسترس است. علاوه بر آن، قیمت لیدوکائین نیز نسبتاً پایین بوده و بنابراین، لیدوکائین مورد توجه خاص متخصصان بیهوشی قرار گرفته است<sup>(۶)</sup>. علی‌رغم اینکه پیش‌درمانی با لیدوکائین یکی از موثرترین عوامل کاهش درد تزریق پروپوفول است، با این حال این روش‌ها نتوانسته‌اند تأثیر روانی درد هنگام تزریق پروپوفول را برطرف کنند<sup>(۱۴)</sup>.

مانور والسالوا یک روش فیزیولوژیکی است که در کاهش درد ناشی از عوامل مختلف به کار می‌رود. مانور والسالوا بر هر دو جنبه‌ی جسمی و روانی منجر به درد ناشی از مداخلات پزشکی تأثیر گذار است<sup>(۱۶،۱۵)</sup>. این روش برای اولین بار توسط یک پزشک ایتالیایی به نام والسالوا در سال میلادی معرفی شده که در آن فرد با انجام عمل دم با دهان بسته و به دنبال آن ایجاد فشار مثبت داخل قفسه‌ی سینه باعث تحریک سیستم اتونوم (واگ)، مهار گیرنده‌های درد نخاعی و جلوگیری از ارسال ایمپالس‌های درد می‌شود<sup>(۱۸،۱۷)</sup>. در این زمینه مطالعاتی که توسط تقی‌لو<sup>(۹)</sup> و همچنین Kumar و همکاران<sup>(۱۴)</sup> انجام شده نشان دهنده‌ی تأثیر مثبت مانور والسالوا بر کاهش درد ناشی از تزریق پروپوفول بوده است. با این حال بر اساس جستجوی محققان این پژوهش، به نظر می‌رسد تاکنون مطالعه‌ای جهت سنجش تأثیر همزمان مانور والسالوا و تجویز لیدوکائین در کاهش درد ناشی از تزریق پروپوفول و همچنین مقایسه آن با هر کدام از این روش‌ها به تنهایی انجام نشده است. بنابراین، با توجه به اهمیت کاهش

کرد، که سبب شده به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گیرد<sup>(۳،۱)</sup>. با این حال شایع‌ترین عوارض جانبی این دارو شامل افت فشار خون و درد در محل تزریق می‌باشد<sup>(۳،۴)</sup>. درد در محل تزریق همواره به عنوان یکی از شایع‌ترین و مهم‌ترین شکایات بیماران مطرح شده است<sup>(۵)</sup>.

اگرچه مکانیسم‌های ایجاد درد هنوز به طور کامل شناخته نشده‌اند، اما درد ناشی از تزریق پروپوفول ممکن است اول به علت ترکیبات فنولی موجود در پروپوفول و تحریک مستقیم گیرنده‌های درد، و در نتیجه ایجاد درد آنی در ورید، و دوم به دلیل تأثیر آزاد شدن غیر مستقیم کینوژن‌ها از آندوتلیوم عروق و در نتیجه تحریک دردناک در انتهای عصبی دیوار عروق در فاصله‌ی زمانی ۱۰ تا ۲۰ ثانیه پس از تزریق، ایجاد شود<sup>(۶)</sup>.

بیمارانی که تجربه درد داشته‌اند ممکن است از اضطراب، ترس، بی‌قراری و حتی ایسکمی و سکت‌های قلبی رنج ببرند. بنابراین درد می‌تواند رضایت و ایمنی بیمار را کاهش دهد<sup>(۷)</sup>. مطالعات نشان داده‌اند درد ناشی از تزریق پروپوفول در ۲۸ تا ۹۰ درصد بیماران مشاهده شده است<sup>(۸)</sup>. اگرچه افراد فقط به طور موقت پس از تزریق پروپوفول از درد رنج می‌برند، بسیاری از بیماران از شدت درد شکایت داشتند و حتی برخی از بیماران اظهار داشتند که درد تحمل‌ناپذیرترین تجربه در حین عمل جراحی است. این امر منجر به تجربه بیهوشی وحشتناکی در آنها می‌شود. بنابراین، بسیاری از متخصصان بیهوشی نگران این موضوع هستند و تحقیقات زیادی برای جلوگیری از درد ناشی از تزریق پروپوفول انجام شده است<sup>(۵،۶)</sup>.

در مطالعات مختلف از روش‌های متفاوتی برای کاهش درد تزریق پروپوفول استفاده شده است، که از جمله آن می‌توان به رقیق کردن پروپوفول، خنک کردن یا گرم کردن دارو، استفاده از عروق بزرگتر برای تزریق<sup>(۹)</sup>، تغییر در سرعت تزریق<sup>(۱۰)</sup> و یا پیش‌درمانی با داروهای مختلف از جمله مواد مخدر و داروهای بی‌حس‌کننده‌ی موضعی مانند رمی فنتالین، هیدروکورتیزون<sup>(۱۱)</sup>، افدرین<sup>(۱۲)</sup>،

مخدر به مطالعه وارد نشدند و معیارهای خروج از مطالعه شامل ایجاد حساسیت در زمان تجویز دارو و عدم توانایی در مانور والسالوا بوده است. پس از کسب رضایت آگاهانه از بیماران و محرمانه بودن اطلاعات، توضیحات لازم در خصوص انجام پژوهش حاضر داده شد.

بیماران به طور کاملاً تصادفی با روش random allocations با یک توالی تخصیص تصادفی کامپیوتری، پنهان شده در ۱۱۰ پاکت شماره‌گذاری شده متوالی و مهر و موم شده، با ذکر توزیع گروهی، توسط یک پرستار بخش تهیه شد و بدین ترتیب هر یک از بیماران در هنگام دریافت دارو، طبق توالی به دست آمده توسط نرم‌افزار مربوطه، به طور کاملاً تصادفی به یکی از گروه‌های درمانی (شامل A: لیدوکائین، B: ترکیب لیدوکائین و مانور والسالوا و C: مانور والسالوا) تخصیص داده شدند.

درد ناشی از تزریق پروپوفول، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی تاثیر سه روش درمانی مانور والسالوا، داروی لیدوکائین و نیز ترکیب مانور والسالوا و لیدوکائین در کاهش درد تزریق روش هم خود القایی پروپوفول در بیمارستان الزهرا (س) در سال ۱۳۹۹ انجام گرفت.

### مواد و روش‌ها

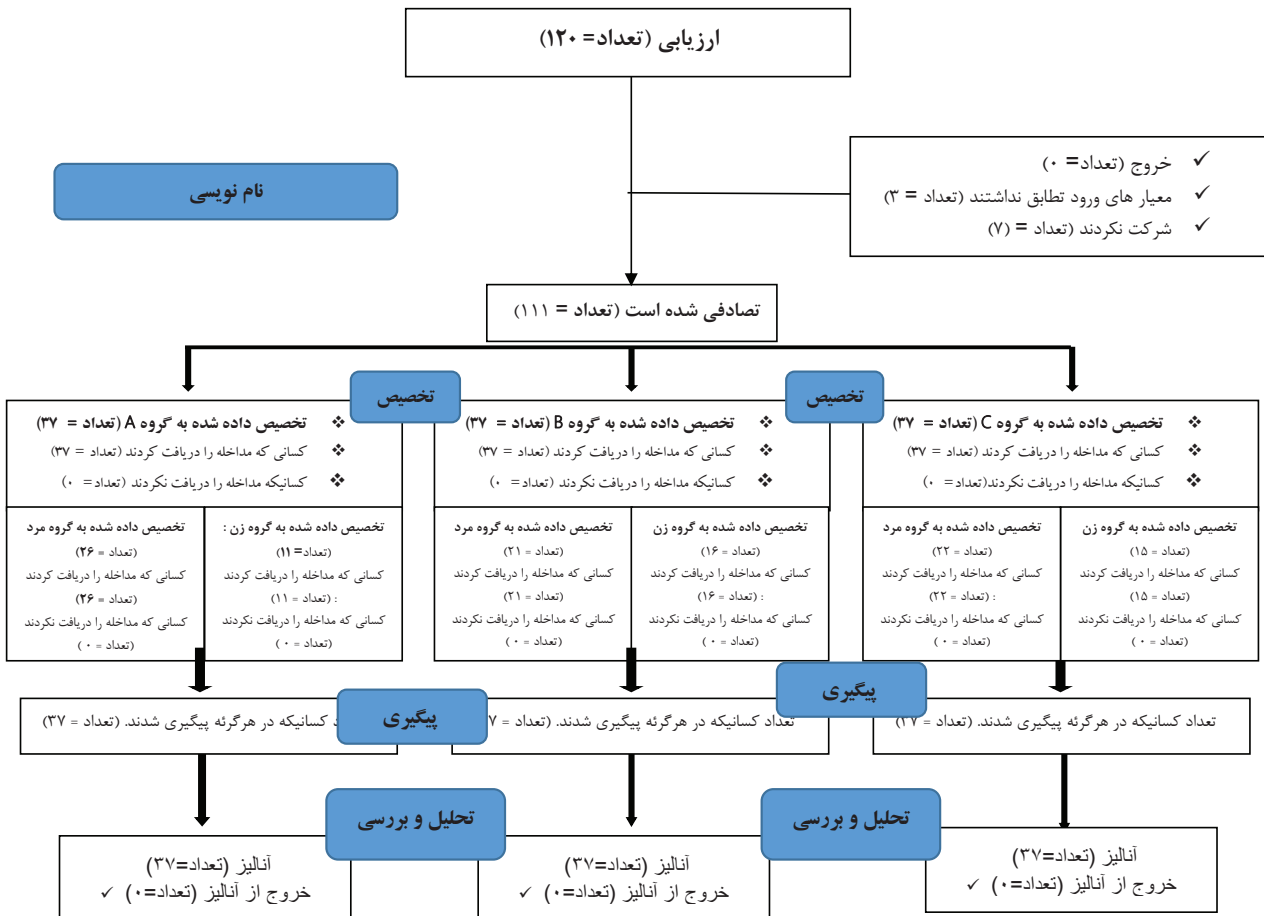
این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سویه کور پس از تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کد IR.MUI.REC.1399.658، در سامانه کارآزمایی بالینی ایران به شماره IRCT 20160307026950N27 ثبت گردید.

برآورد تعداد حجم نمونه با توجه به رابطه‌ی زیر به دست آمده است:

$$n = \frac{(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta})^2 (\delta_1^2 + \delta_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

بر اساس نتایج مطالعات مشابه با در نظر گرفتن خطای نوع اول ۰/۰۵ و خطای نوع دوم ۰/۲ به اندازه اثر ۱/۲، تعداد نمونه در هر گروه ۳۷ نفر و در مجموع ۱۱۱ نفر انتخاب خواهد.

در طی انجام طرح ۱۲۱ بیمار کاندید بیهوشی عمومی بوده سه بیمار معیار ورود نداشتند و هفت نفر هم تمایل به ورود به مطالعه را نداشتند در طی مداخله و انتهای مطالعه هیچ بیماری از مطالعه خارج نشد. مطالعه بر روی ۱۱۱ بیمار کاندید القای بیهوشی با پروپوفول با کلاس فیزیکی یک و دو و در سنین ۱۸-۶۵ سال انجام شد. حجم نمونه در مطالعه‌ی حاضر با استفاده از مطالعات مشابه انجام شده‌ی پیشین برابر با تعداد ۳۷ نفر در هر گروه درمانی و به طور کلی برابر با ۱۱۱ نفر محاسبه شد. بیماران مبتلا به سپسیس، دارای سابقه هرگونه واکنش افزایش حساسیت، اختلال عملکرد کلیه یا کبد و افراد مسن با سابقه فشار خون بالا و اعتیاد به مواد



شکل شماره ۱ -

گروه A، لیدوکائین تزریق شده و سپس تزریق پروپوفول در حالی انجام گرفت که از همه بیماران خواسته شد در حین القای پروپوفول، مانور والسالوا انجام دهند با این تفاوت که در گروه‌های A و B مانورالسالوا در وضعیت باز درپچه خروجی (درپچه‌ای که با انگشت بیمار بسته و باز می‌شد) انجام می‌شد اما در گروه در وضعیت بسته مانور انجام می‌شد. در گروه درمانی C، در حین انجام مانور والسالوا، القای پروپوفول وریدی انجام گرفت. ابتدا یک چهارم کل دز محاسبه شده پروپوفول در عرض ۱۵ ثانیه تجویز گردید و تا قبل از اینکه بیمار هوشیاری

در ابتدای انجام مداخله و پیش از تزریق پروپوفول، همه‌ی بیماران در خصوص نحوه‌ی پاسخ‌دهی به معیار درد VAS توجیه شدند<sup>(۱۸)</sup>. علاوه بر آن، آموزش کافی در خصوص انجام صحیح مانور والسالوا به بیماران گروه درمانی B و C داده شده و سپس انجام مداخله به صورت زیر انجام گرفت. در بیماران گروه درمانی A، ابتدا لیدوکائین ۲٪ به میزان ۱ mg/kg (شرکت کاسین تامین، رشت - ایران) به صورت وریدی تزریق شده و پس از آن، القای بیهوشی توسط پروپوفول ۱٪ به میزان ۲,۵ mg/kg (شرکت تهران شیمی، تهران - ایران) انجام شد. در گروه درمانی B، همانند

نرمال بودن توزیع متغیرهای کمی از آزمون کولموگروف اسمیرونوف و آزمون شپروولک استفاده قرار گرفت. با توجه به اینکه متغیر نمره‌ی درد جهت سنجش ارتباط بین متغیرهای موجود در پژوهش به دلیل غیر نرمال بودن داده‌های سن و نمره‌ی درد، از آزمون‌های کروסקال والیس (Kruskal-wallis) و نیز آزمون من ویتنی (Mann-Whitney) استفاده شد.

#### یافته‌ها

در این مطالعه ۱۱۱ نفر از بیماران کاندید القای بیهوشی با پروپوفول با کلاس فیزیکی یک و دو، شرکت داشتند که ۶۲/۲ درصد (۶۹ نفر) از این افراد مرد و ۳۷/۸ درصد (۴۲ نفر) زن بودند. میانگین (انحراف معیار) سنی افراد مورد مطالعه ۳۴/۹۲ (۱۲/۵۶) سال و با دامنه‌ی سنی ۱۸-۶۴ سال بود. در نمونه‌ی مورد بررسی، متغیر سن از توزیع نرمال پیروی نمی‌کند ( $P < 0/0001$ ). میانگین (انحراف معیار) سنی مردان برابر با ۳۵/۱۵ (۱۳/۴۷) و این عدد برای زنان برابر با ۳۴/۵۲ (۱۰/۹۴) بوده که اختلاف میانگین مشاهده شده در بین مردان و زنان از لحاظ آماری معنادار نبود ( $P = 0/80$ ).

اش را از دست بدهد در عرض ۲۰ ثانیه دوم به ارزیابی درد پرداختیم و پس از آن در طی ۲۰ ثانیه بعدی سه چهارم دز باقیمانده پروپوفول انفوزیون گردید. در همه‌ی گروه‌های درمانی، در حین تزریق پروپوفول، شدت درد ناشی از تزریق پروپوفول بر اساس معیار نمره دهی VAS اندازه‌گیری شد که در آن از نمره‌ی ۰ (بدون درد) تا ۱۰ (بدترین درد) امتیاز داده شد. پاسخ بیماران دریافت و ثبت شد.

پارامترهای همودینامیک از جمله فشار خون سیستولیک، فشار خون دیاستولیک، فشار متوسط شریانی، تعداد ضربان قلب و میزان درصد اکسیژن اشباع خون شریانی در زمانهای قبل از تزریق (زمان پایه)، ۳ دقیقه بعد از تزریق، بلافاصله بعد از لارنگوسکوپ و لوله‌گذاری و ۵، ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه بعد از لارنگوسکوپ و لوله‌گذاری اندازه‌گیری و ثبت شد.

کلیه‌ی اطلاعات پس از جمع‌آوری، وارد نرم‌افزار SPSS Ver. ۲۳ شده و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. به منظور تحلیل داده‌ها، روش‌های آمار توصیفی نظیر فراوانی، درصد فراوانی، میانگین و انحراف معیار مورد استفاده قرار گرفت. در این مطالعه جهت بررسی

جدول شماره ۱

متغیر	میانگین	انحراف معیار
سن	۳۴/۹۲	۱۲/۵۶
رده سنی	تعداد	درصد
کمتر از ۲۵ سال	۲۵	۲۲/۹
۲۵-۴۹ سال	۶۷	۶۱/۵
۵۰ سال و بالاتر	۱۷	۱۵/۶
جنس	تعداد	درصد
مرد	۶۹	۶۲/۲
زن	۴۲	۳۷/۸

بوده است (جدول ۲). در این مطالعه میانگین نمره‌ی درد در سه گروه درمانی به طور معناداری با یکدیگر متفاوت بود ( $P < 0/0001$ ). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد نمره‌ی درد در گروه درمانی ترکیب لیدوکائین و مانوروالسالوا به طور معناداری از گروه درمانی مانوروالسالوا کمتر بود ( $P < 0/0001$ ). این در حالی است که نمره‌ی درد در دو گروه لیدوکائین و ترکیب لیدوکائین و مانوروالسالوا با یکدیگر تفاوت معناداری نشان نداد ( $P = 0/204$ ) (جدول - دو)

در مطالعه‌ی حاضر میانگین (انحراف معیار) نمره‌ی درد بر اساس شاخص VAS در کل نمونه‌ی مورد بررسی برابر با ۲/۸۳ (۳/۷۹) با دامنه‌ی ۰-۱۰ محاسبه شده است. در نمونه‌ی مورد بررسی، متغیر نمره‌ی درد از توزیع نرمال پیروی نمی‌کند ( $P < 0/0001$ ).

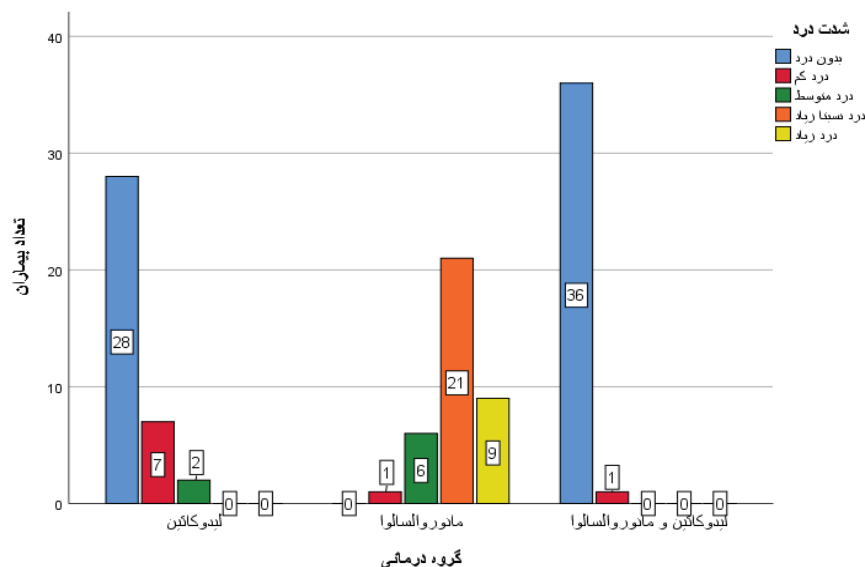
نتایج مطالعه حاکی از این است که میانگین نمره‌ی درد در گروه درمانی B (ترکیب مانوروالسالوا و لیدوکائین)، از هر دو گروه درمانی A (لیدوکائین) و C (مانوروالسالوا) کمتر

جدول شماره ۲-

سطح معنی داری (P-value)	نمره‌ی درد		گروه درمانی
	دامنه تغییرات	میانگین (انحراف معیار)	
$0/0001 > P$	۶-۰	۴/۶ (۱/۴۱)	A: لیدوکائین
	۲-۰	۰/۵ (۰/۳۲)	B: ترکیب لیدوکائین و مانوروالسالوا
	۱۰-۲	۷/۸۱ (۱/۹۱)	C: مانوروالسالوا

بیماران گروه درمانی لیدوکائین هیچ دردی نداشتند. این در حالی است که هیچ یک از بیماران گروه مانوروالسالوا بدون درد نبودند. (نمودار - یک)

به طور کلی ۳۶ نفر (۹۷/۳ درصد) از بیماران گروه درمانی ترکیب لیدوکائین و مانوروالسالوا هیچ دردی گزارش ندادند. علاوه بر این ۲۸ نفر (۷۵/۷ درصد) از



نمودار ۱-

نتایج مطالعه‌ی حاضر حاکی از این است که تغییرات ضربان قلب در سه گروه درمانی در طول زمان تفاوت معناداری نداشته است ( $p=0/479$ ). به علاوه، تغییرات ضربان قلب "در طول زمان" در گروه لیدوکائین، لیدوکائین-والسالوا معنادار بوده است اما این تغییرات در ۲ گروه درمانی دیگر معنادار نبود. (جدول ۳)

همچنین بر اساس جدول ۳، تغییرات درصد اکسیژن خون در سه گروه درمانی در طول زمان تفاوت معناداری نشان نداده است ( $p=0/82$ ). این در حالیست که تغییرات درصد اکسیژن خون "در طول زمان" در گروه لیدوکائین و گروه لیدوکائین-والسالوا و والسالوا معنادار بوده است اما این تغییرات در گروه لیدوکائین-والسالوا معنادار نبود. لازم به ذکر است در هیچ یک از بیماران و در هیچ یک از زمان‌های مورد بررسی، افت اشباع اکسیژن شریانی مشاهده نشد.

جدول ۳ تغییرات فشار خون را در هشت زمان در سه گروه بررسی کرده است. براساس یافته‌های حاصل از این پژوهش، تغییرات مقدار فشار خون سیستول در طول زمان "در سه گروه" تفاوت معناداری نداشته است ( $p=0/58$ ). این در حالیست که تغییرات مقدار فشار خون سیستول "در طول زمان" در گروه درمانی لیدوکائین، گروه ترکیبی لیدوکائین-والسالوا و والسالوا معنادار بوده است اما این تغییرات در گروه درمانی لیدوکائین-والسالوا معنادار نبود. همچنین تغییرات مقدار فشار خون دیاستول و نیز متوسط فشار خون شریانی در طول زمان "در سه گروه" تفاوت معناداری نداشته است. این در حالیست که تغییرات مقدار فشار خون دیاستول و نیز متوسط فشار خون شریانی "در طول زمان" در گروه لیدوکائین، لیدوکائین-والسالوا معنادار بوده است اما این تغییرات در گروه لیدوکائین و نیز گروه درمانی ترکیبی لیدوکائین-والسالوا معنادار نبود.

جدول شماره ۳ -

مقایسه گروه‌ها (P-value)	میانگین (انحراف معیار) مقدار فشار خون			متغیر	زمان بررسی
	والسالوا	ترکیب لیدوکائین و والسالوا	لیدوکائین		
$p=0/13$	۹۴/۲۲ (۷/۲۳)	۹۸/۵۳ (۱۰/۵۶)	۹۶/۰۲ (۱۱/۸۸)	قبل از تزریق	فشار متوسط شریانی
$p=0/38$	۹۶/۸۸ (۵/۹۱)	۹۸/۲۸ (۱۲/۲۵)	۹۷/۵۱ (۱۵/۵۸)	۳ دقیقه بعد از تزریق	
$p=0/85$	۹۸/۳۷ (۶/۶۸)	۹۸/۵۷ (۸/۴۶)	۹۴/۶ (۱۵/۳۴)	بعد از لارنگوسکوپی و لوله‌گذاری	
$p=0/93$	۹۹/۴۲ (۶/۱۳)	۹۸/۸۲ (۸/۶۸)	۹۸/۴۸ (۱۷/۸۳)	۵ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
$p=0/88$	۱۰۰/۰ (۴/۶۵)	۹۹/۸۸ (۹/۸۵)	۱۰۰/۹۷ (۱۶/۲۸)	۱۵ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
$p=0/33$	۱۰۰/۴ (۴/۶۷)	۹۰/۰۴ (۹/۸۸)	۹۴/۱۹ (۱۱/۲۲)	۳۰ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
$p=0/88$	۹۸/۶۸ (۵/۴۴)	۹۸/۰۲ (۸/۵)	۹۷/۶ (۱۲/۰۶)	۴۵ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
$p=0/089$	۱۰۰/۵ (۶/۲۱)	۹۶/۹۶ (۸/۱۵)	۹۳/۲۳ (۱۲/۷۷)	۶۰ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
$P=0/801$	$P<0/0001$	$P=0/90$	$P=0/023$	زمان اول تا هشتم (P-value)	



مقایسه گروه‌ها (P-value)	میانگین (انحراف معیار) مقدار فشار خون			متغیر	زمان بررسی
	والسالوا	ترکیب لیدوکائین و والسالوا	لیدوکائین		
p=۰/۰۸۹	(۸/۸۵) ۸۰/۷۱	(۹/۲۱) ۸۴/۰۶	(۱۴/۶۴) ۸۵/۴۲	قبل از تزریق	میزان قلب
p=۰/۳۸	(۱۲/۳۳) ۸۷/۱۳	(۶/۸۵) ۸۴/۷۱	(۱۲/۵۹) ۸۵/۱۱	۳ دقیقه بعد از تزریق	
p=۰/۷۹	(۶/۰۱) ۸۴/۹۲	(۸/۲۹) ۸۲/۷۳	(۱۱/۷۹) ۸۳/۸۸	بعد از لارنگوسکوپي و لوله‌گذاری	
p=۰/۰۹۲	(۶/۸۵) ۸۳/۸۵	(۷/۹۸) ۸۲/۹۳	(۹/۱۲) ۸۳/۶	۵ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
p=۰/۱۱	(۵/۲۸) ۸۴/۱۴	(۶/۹۷) ۸۱/۹۱	(۹/۵۸) ۸۴/۳۵	۱۵ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
p=۰/۰۶۹	(۶/۷۲) ۸۵/۴۵	(۵/۹۵) ۸۰/۵۱	(۹/۸) ۸۲/۸۵	۳۰ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
p=۰/۰۱۷	(۷/۷۲) ۸۵/۳۵	(۴/۰۹) ۸۰/۱۲	(۸/۱۸) ۸۱/۸۴	۴۵ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
p=۰/۲۰۶	(۶/۳۵) ۸۳/۹۲	(۵/۵۷) ۸۰/۲۴	(۹/۳۴) ۸۲/۷۶	۶۰ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
<b>P = ۰/۴۷۹</b>	<b>P = ۰/۰۵۳</b>	<b>P = ۰/۰۲۷</b>	<b>P = ۰/۲۷</b>	زمان اول تا هشتم (P-value)	درصد اشباع اکسیژن
P=۰/۰۴۴	(۱/۶۱) ۹۵/۱۷	(۱/۳۵) ۹۴/۵۳	(۴/۷۴) ۹۳/۵۹	قبل از تزریق	
P = ۰/۰۰۵	(۱/۰۵) ۹۸/۵۵	(۰/۲۶) ۹۹/۰۲	(۰/۴۹) ۹۸/۸۸	۳ دقیقه بعد از تزریق	
P = ۰/۰۱۱	(۰/۵) ۹۹/۵۱	(۰/۵۳) ۹۹/۲۶	(۰/۵۴) ۹۹/۱۸	بعد از لارنگوسکوپي و لوله‌گذاری	
P = ۰/۱۰۶	(۰/۵۴) ۹۹/۴۸	(۰/۴۵) ۹۹/۲۸	(۰/۵۸) ۹۹/۲۷	۵ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
P = ۰/۳۵	(۰/۶۲) ۹۹/۴۲	(۱۳/۴۶) ۹۷/۲۶	(۰/۵۷) ۹۹/۲۵	۱۵ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
P = ۰/۱۵	(۰/۵۸) ۹۹/۳۹	(۰/۴۵) ۹۹/۲۸	(۰/۵) ۹۹/۱۷	۳۰ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
P = ۰/۰۱۶	(۰/۵) ۹۹/۵۲	(۰/۴۵) ۹۹/۲۷	(۰/۴۸) ۹۹/۲۱	۴۵ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
P = ۰/۱۴	(۲۶/۶۴) ۹۲/۵۷	(۰/۴۱) ۹۹/۲۱	(۰/۵۱) ۹۹/۱۹	۶۰ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
<b>P = ۰/۸۲</b>	<b>P = ۰/۳۹</b>	<b>P &lt; ۰/۰۰۰۱</b>	<b>P &lt; ۰/۰۰۰۱</b>	زمان اول تا هشتم (P-value)	

بنابراین مطالعه‌ی حاضر نشان داد لیدوکائین می‌تواند به طور قابل توجهی میزان درد را کاهش دهد و این یافته مطابق با سایر مطالعات در این زمینه بود. Picard و همکاران در یک مطالعه‌ی مرور سیستماتیک، ۵۶ مطالعه شامل ۶۲۶۴ بیمار را مورد ارزیابی قرار داده و اثربخشی ۱۲ داروی مختلف را بر روی درد ناشی از تزریق پروپوفول را بررسی کردند. این مطالعه نشان داد که لیدوکائین وریدی (۰٫۵ میلی‌گرم در کیلوگرم) می‌تواند درد را تا ۶۰٪ کاهش دهد<sup>(۳۱)</sup>. Jalota و همکاران در یک مطالعه‌ی مرور سیستماتیک و متآنالیز نشان دادند استفاده از لیدوکائین می‌تواند به عنوان روش برتر در کاهش درد هنگام تزریق مورد استفاده قرار گیرد<sup>(۳۲)</sup>. همچنین مطالعه‌ای که توسط عیدی و همکاران انجام شد نشان داد لیدوکائین به تنهایی یا به صورت ترکیب با نیتروگلیسرین باعث کاهش بروز درد به دنبال تزریق پروپوفول می‌شود<sup>(۳۳)</sup>. به علاوه، مطالعات کاظم‌نژاد و همکاران<sup>(۳۴)</sup>، جری‌نشین و همکاران<sup>(۳۵)</sup>، علیپور و همکاران<sup>(۱)</sup> در ایران، و مطالعات Hong و همکاران در سال ۲۰۱۶<sup>(۳۶)</sup>، Long و همکاران در سال ۲۰۱۷<sup>(۳۷)</sup>، Singh و همکاران در سال ۲۰۱۴<sup>(۳۸)</sup> و Xing و همکاران در سال ۲۰۱۸<sup>(۳۹)</sup> در خارج از کشور، نشان دهنده‌ی تاثیر مثبت داروی لیدوکائین بر کاهش درد ناشی از تزریق پروپوفول بوده‌اند.

در مطالعه‌ی حاضر لیدوکائین به عنوان پیش‌داروی پروپوفول تزریق شده و در کاهش درد موثر شناخته شد. نتیجه‌ی مطالعه‌ی علی‌زاده و همکاران نیز نشان داد، استفاده از پیش‌داروی لیدوکائین موثرتر از مخلوط لیدوکائین با پروپوفول می‌باشد<sup>(۲۸)</sup>. با این حال زمان استفاده از لیدوکائین در سایر مطالعات انجام شده با یکدیگر متفاوت بود<sup>(۲۵)</sup>.

به طور کلی لیدوکائین می‌تواند یک گزینه ایمن و ساده و بدون عوارض جانبی جدی برای پیشگیری از درد ناشی از پروپوفول باشد<sup>(۲۵)</sup>. با این حال روش‌های دارویی برای داشتن بیشترین اثر ضد درد در هنگام

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد نمره‌ی درد در زنان و مردان با یکدیگر تفاوتی نداشت ( $P=0,75$ ). علاوه بر آن، نمره‌ی درد به تفکیک گروه‌های درمانی در دو جنس زن و مرد مورد بررسی قرار گرفته و نتایج آن نشان می‌دهد نمره‌ی درد در هیچ یک از گروه‌های درمانی، در جنس زن و مرد تفاوت معناداری ندارد. همچنین میانگین نمره‌ی درد گروه‌های سنی مورد مقایسه قرار گرفته و نتایج آن حاکی از این است که نمره‌ی درد در بین گروه‌های سنی تفاوت معناداری ندارد ( $P=0,89$ ). علاوه بر آن نتایج مطالعه نشان داد نمره‌ی درد در هیچ یک از گروه‌های درمانی تفاوتی در سنین مختلف ندارد.

#### بحث

پروپوفول به دلیل فواید آن در ریکاوری سریع و کامل و اثرات ضد تهوع و استفراغ به عنوان دارویی رایج در بیهوشی مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما درد ناشی از تزریق این دارو یک عارضه‌ی ناخوشایند است که موجبات ناراحتی جسمی و روانی بیمار را فراهم می‌کند. پرهیز از درد هنگام تزریق پروپوفول در افرادی که تحت بیهوشی قرار دارند، حائز اهمیت است. بنابراین در مطالعات پیشین روش‌های متفاوتی جهت کاهش این درد پیشنهاد شده است که از جمله‌ی آن می‌توان به استفاده از داروها و سایر روش‌های کاهش درد اشاره کرد. در این راستا هدف مطالعه‌ی حاضر مقایسه‌ی تاثیر سه روش درمانی مانور والسالوا، داروی لیدوکائین و نیز ترکیب مانور والسالوا و لیدوکائین در کاهش درد تزریق روش هم خود القایی پروپوفول در بیمارستان الزهرا (س) بوده‌است.

در این مطالعه مشخص شد که درد زمان تزریق پروپوفول به وسیله‌ی پیش‌داروی لیدوکائین به تنهایی و مخلوط لیدوکائین و انجام مانور والسالوا کاهش می‌یابد و ترکیب لیدوکائین با مانور والسالوا با میزان اثربخشی بیشتر و درد کمتری همراه می‌باشد.

روش‌های ضد درد فعلی، درد همچنان باقی‌مانده و از بین بردن کامل درد تضمین نمی‌شود. علاوه بر این، انجام مانور والسالوا ممکن است به کاهش عوارض جانبی مربوط به دوز دارو کمک کند<sup>(۱۴)</sup>.

در مطالعه‌ی حاضر، نتایج نشان داد گروه بیمارانی که فقط مانور والسالوا را دریافت کرده بودند، درد بیشتری را نسبت به دو گروه درمانی دیگر تجربه کرده بودند. این در حالیست که بر اساس نتایج مطالعه‌ی تقی‌لو و همکاران می‌توان چنین نتیجه گرفت که مانور والسالوا روشی موثر در جهت کاهش درد ناشی از تزریق پروپوفول محسوب می‌شود<sup>(۱۹)</sup>. علاوه بر این، مطالعه‌ی Kumar و همکاران حاکی از این است که مانور والسالوا به تنهایی، یک روش غیر دارویی، ایمن، آسان و موثر در کاهش درد تزریق پروپوفول است<sup>(۱۴)</sup>. نتیجه‌ی بهتر در مورد مانور والسالوا در مطالعات تقی‌لو و همچنین Kumar و همکاران نسبت به مطالعه‌ی حاضر به این دلیل است که در مطالعات نامبرده، مانور والسالوا درد تزریق پروپوفول را به طور قابل توجهی نسبت به گروه کنترل کاهش داده است. این در حالیست که در مطالعه‌ی حاضر، گروه کنترل وجود نداشت و مقایسه‌ی شدت درد با گروه‌های مداخله‌ی دارویی لیدوکائین و ترکیب لیدوکائین و مانور والسالوا انجام گرفت. بنابراین در این مطالعه تاثیر مانور والسالوا به تنهایی در کاهش شدت درد ارزیابی نشده است.

این مطالعه محدودیت‌هایی نیز دارد. اول اینکه در مطالعه‌ی حاضر ما رضایت بیمار را از روش‌های درمانی ارزیابی نکردیم. جالب اینجاست که در مطالعه‌ی مروری که توسط Euasobhon انجام شد حاکی از این است که هیچ مطالعه‌ای رضایت بیمار را گزارش نکرده است<sup>(۶)</sup>. این ممکن است به این دلیل باشد که عوامل زیادی در میزان رضایت بیمار تأثیرگذار هستند. بنابراین پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی که در این زمینه انجام می‌شود، میزان رضایت بیمار نیز ارزیابی شود. همچنین در مطالعه‌ی حاضر

تزریق پروپوفول، به دوز مناسب و زمان مصرف مناسب داروها نیاز دارند<sup>(۲۹)</sup>. بنابراین مانور والسالوا مزیت‌های بیشتری دارد زیرا انجام آن ساده، مقرون به صرفه، بدون درد، عاری از عوارض جانبی و بیمار پسند است. از این رو، مانور والسالوا در بیمارانی که مداخلات دارویی را ترجیح نمی‌دهند، می‌تواند به عنوان یک گزینه مناسب در نظر گرفته شود<sup>(۱۴)</sup>.

در همین راستا، نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد روش مداخله‌ی ترکیب لیدوکائین با مانور والسالوا بیشترین تاثیر را در کاهش درد تزریق پروپوفول دارد. به طوری که تنها یک نفر از بیماران گروه درمانی دریافت کننده‌ی ترکیب لیدوکائین و مانور والسالوا، تجربه‌ی درد داشته و بیش از ۹۷ درصد این بیماران هیچ دردی گزارش نکردند. بنابراین مطالعه ما حاکی از این است که استفاده از دو روش همزمان مصرف لیدوکائین و انجام مانور والسالوا، میزان درد ناشی از تزریق پروپوفول را به مقدار زیادی کاهش می‌دهد. در همین راستا، مطالعه‌ای توسط تقی‌لو و همکاران در سال ۱۳۸۸ بر روی ۱۲۴ بیمار تحت بیهوشی انجام شد، مطابق با مطالعه‌ی حاضر بود. در این مطالعه ۶۰ نفر از بیماران در هنگام تزریق پروپوفول، مانور والسالوا انجام داده و ۶۴ نفر در گروه کنترل قرار داشتند. این مطالعه نشان داد ۸۳/۳ درصد از بیماران گروه مانور والسالوا و ۴۳/۸ درصد بیماران گروه کنترل هیچ دردی نداشتند<sup>(۱۹)</sup>. همچنین مطالعه‌ای توسط Kumar و همکاران بر روی ۸۰ نفر از بیماران تحت بیهوشی انجام شد که این بیماران به دو گروه ۴۰ نفره شامل گروه مانور والسالوا و گروه کنترل قرار گرفتند. این مطالعه حاکی از این است که بروز درد در گروه مانور والسالوا به طور معناداری کمتر از گروه کنترل بوده است<sup>(۱۴)</sup>. همانطور که در مطالعه‌ی Kumar و همکاران گفته می‌شود، انجام روش مانور والسالوا می‌تواند به عنوان روش کمکی در کنار سایر تکنیک‌های اثبات شده، برای اطمینان از کاهش درد تزریق پروپوفول استفاده شود. زیرا در

عوارض جانبی مداخلات درمانی بررسی نشد، بنابراین ارزیابی عوارض جانبی هر یک از مداخلات درمانی در این مطالعه امکان پذیر نمی باشد.

### نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد اثر مداخله‌ی ترکیبی انجام مانور والسالوا و لیدوکائین در کاهش درد ناشی از تزریق پروپوفول، بیشتر از سایر روش‌هاست. بنابراین برای تزریق داروهایی که با درد شدید همراه هستند، مانند پروپوفول و اتومیدیت، (با در نظر گرفتن شرایط بیمار و عدم حساسیت به داروها)، ترکیب تجویز لیدوکائین با حداقل دوز مربوطه و انجام مانور والسالوا جهت کاهش درد ناشی از تزریق این داروها توصیه می شود. علاوه بر این، گاهی اوقات در برخی از بیماری‌ها یا حساسیت‌ها، محدودیت‌هایی در تجویز لیدوکائین وجود دارد، در نتیجه مانور والسالوا می تواند بدون اینکه عوارض جانبی و آثار سوئی بر بیمار متحمل شود، در جهت کاهش درد تزریق پروپوفول مفید واقع شود.

## References

1. Derakhshan P, Karbasy SH, Bahador R. The Effects of Nitroglycerine on Pain Control During the Propofol Injection; a Controlled, Double-Blinded, Randomized Clinical Trial. *Anesth Pain Med.* 2015;5(3):e26141.
2. Karbasi S H, Derakhshan P, Hashemi H. The Effect of Dexamethasone in Reducing Propofol Injection Pain in 6 to 13-Year-Old Children Undergoing Adenotonsillectomy Surgery: A Double-Blind Clinical Trial. *J Surg Trauma.* 2016; 4 (3 and 4) :33-37
3. Alipour M, Tabari M, Alipour M. Paracetamol, ondansetron, granisetron, magnesium sulfate and lidocaine and reduced propofol injection pain. *Iranian Red Crescent Medical Journal.* 2014;16(3).
4. McCluskey A, Currer B, Sayeed I. The efficacy of 5% lidocaine-prilocaine (EMLA) cream on pain during intravenous injection of propofol. *Anesthesia & Analgesia.* 2003;97(3):713-4.
5. Jeon Y. Reduction of pain on injection of propofol: combination of nitroglycerin and lidocaine. *Journal of anesthesia.* 2012;26(5):728-31.
6. Euasobhon P, Dejarkom S, Siriussawakul A, Muangman S, Sriraj W, Pattanittum P, et al. Lidocaine for reducing propofol-induced pain on induction of anaesthesia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016(2).
7. Morishima T, Sobue K, Arima H, Tanaka S, So M, Ando H, et al. Profound pain due to propofol injection triggered myocardial ischemia in a patient with a suspected pheochromocytoma. *Anesthesia & Analgesia.* 2003;96(2):631.
8. He L, Xu J-M, He T, Liu L, Zhu R. Dexmedetomidine pretreatment alleviates propofol injection pain. *Upsala journal of medical sciences.* 2014;119(4):338-42.
9. Xing J, Liang L, Zhou S, Luo C, Cai J, Hei Z. Intravenous lidocaine alleviates the pain of propofol injection by local anesthetic and central analgesic effects. *Pain Medicine.* 2018;19(3):598-607.
10. Liljeroth E, Grauers A, Åkeson J. Pain on injection of propofol with or without infusion of carrier fluid. *Acta anaesthesiologica scandinavica.* 2001;45(7):839-41.
11. Jarineshin H, Melekshoar M. Effect of intravenous injection of hydrocortisone and lidocaine 2% on pain after propofol injection: a double-blind randomized clinical trial. *Journal of Jahrom University of Medical Sciences.* 2019;17(3):43-9, [In Persian].
12. Afhami M, Naghipour B, Hassanzadeh Salmasi P. Effect of Ephedrine on Reducing Pain Induced by Intravenous Injection of Propofol at the Time of Anesthesia Induction. *Armaghane danesh.* 2006;10(4):1-11, [In Persian].
13. Eydi M, Aghamohammadi D, Kolahdoozan K, Koosha M. Comparing lidocaine with lidocaine/nitroglycerin in reducing pain of propofol injection in Anesthesia induction. *Journal of North Khorasan University of Medical Sciences.* 2015;7(1):113-21, [In Persian].
14. Kumar S, Khuba S, Agarwal A, Gautam S, Yadav M, Dixit A. Evaluation of efficacy of Valsalva maneuver for attenuating propofol injection pain: a prospective, randomized, single blind, placebo controlled study. *Korean Journal of Anesthesiology.* 2018;71(6):453.
15. Mohammadi SS, Pajand AG, Shoeibi G. Efficacy of the valsalva maneuver on needle projection pain and hemodynamic responses during spinal puncture. *International journal of medical sciences.* 2011;8(2):156.
16. Agarwal A, Sinha PK, Tandon M, Dhiraaj S, Singh U. Evaluating the efficacy of the valsalva maneuver on venous cannulation pain: a prospective, randomized study. *Anesthesia & Analgesia.* 2005;101(4):1230-2.
17. Taylor D. The Valsalva manoeuvre: a critical review. 1996.
18. Kirchner A, Stefan H, Bastian K, Birklein F. Vagus nerve stimulation suppresses pain but has limited

- effects on neurogenic inflammation in humans. *European journal of pain*. 2006;10(5):449-55.
19. Taghiloo A. Evaluation of the effect of Valsalva maneuver on the pain of intravenous injection of propofol in comparison with angiocatheter pain before general anesthesia in Amir Al-Momenin Hospital in 2005-2006. Tehran: Islamic Azad University, Tehran Medical Branch. [In Persian]. Available from; 2007.
  20. Burckhardt CS, Jones KD. Adult Measures of Pain: The McGill Pain Questionnaire (MPQ). *Arthritis & Rheumatism: Arthritis Care & Research*. 2003.
  21. Picard P, Tramèr MR. Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review. *Anesthesia & Analgesia*. 2000;90(4):963-9.
  22. Jalota L, Kalira V, George E, Shi Y-Y, Hornuss C, Radke O, et al. Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2011;342:d1110.
  23. Kazem NK, Rajaie S, Ghour CA, Taziki M. The effect of lidocaine in reducing pain following Propofol injection (Lipuro% 1). *Journal of Gorgan University Of Medical Sciences*. 2008;9(4):31-5.
  24. Jarineshin H, Melekshoar M. Effect of intravenous injection of hydrocortisone and lidocaine 2% on pain after propofol injection: a double-blind randomized clinical trial. *Journal of Jahrom University of Medical Sciences*. 2019;17(3):43-9.
  25. Hong J-M, Lee HJ, Cho AR, Baik JS, Lee DW, Ji YT, et al. Pretreatment with 5% lidocaine patch reduces cannula-induced and propofol-induced pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2016;69(5):468.
  26. Lang B-c, Yang C-s, Zhang L-l, Zhang W-s, Fu Y-z. Efficacy of lidocaine on preventing incidence and severity of pain associated with propofol using in pediatric patients: a PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2017;96(11).
  27. Singh D, Jagannath S, Priye S. Prevention of propofol injection pain: Comparison between lidocaine and ramosetron. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 2014;30(2):213.
  28. Alizadeh V, Kazemihaki B, Eftekhari J, Tizro P. Comparison of pain on propofol injection with three methods: mixed lidocaine with Propofol, propofol after lidocaine injection and purified one percent propofol injection. *Anesthesiology and Pain*. 2014;5(1):30-7.
  29. Lee J-R, Jung C-W, Lee Y-H. Reduction of pain during induction with target-controlled propofol and remifentanyl. *British journal of anaesthesia*. 2007;99(6):876-80.