

การใช้ fentanyl 100 ไมโครกรัมเพื่อลดอาการปวดจากการฉีด LCT(Long Chain Triglyceride) propofol

Fentanyl 100 ug for reduction pain on LCT propofol injection

ชนิษฐา นาครินทร์ (Kanittha Nakkarin, MD.)

ดวงแก้ว พรรณพราว (Duangkaew Punpraw, RN.)

พิชัย จันทศิลป์ (Pichai Jantasin, RN.)

บทคัดย่อ

บทนำ

Propofol เป็นยาฉีดนำสลบทางหลอดเลือดดำที่ได้รับความนิยมแพร่หลายแต่อาการปวดจากการฉีด propofol เป็นปัญหาที่พบบ่อยในทางคลินิกทั้งในผู้ใหญ่และเด็กซึ่งก่อให้เกิดความไม่สุขสบายแก่ผู้ป่วย ปัจจุบันมีหลากหลายวิธีที่ใช้ในการลดอาการปวดนี้

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลของการให้ fentanyl ขนาด 100 ไมโครกรัมทางหลอดเลือดดำในการลดอาการปวดจากการฉีด propofol

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าและสุ่ม มีจำนวนกลุ่มตัวอย่าง 100 คน อายุ 18-64 ปี ที่ได้รับการแทงน้ำเกลือเบอร์ 20 ที่บริเวณหลังมือ ASA 1 และ 2 ที่เข้ารับการผ่าตัดแบบไม่เร่งด่วนและได้รับการระงับความรู้สึกแบบทั่วร่างกาย แบ่งเป็นกลุ่มละ 50 คน ได้รับ fentanyl 100 ไมโครกรัม (50 ไมโครกรัม/มล) และ NSS 2 มล. 3 นาที ก่อนฉีด propofol มีการประเมินคะแนนความปวดหลังจากฉีด propofol 20 วินาทีและบันทึกคะแนนความปวด

ผลการศึกษา

จากการศึกษาไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วย พบอุบัติการณ์อาการปวดจากการฉีด propofol ในกลุ่ม placebo ร้อยละ 94 และร้อยละ 62 ในกลุ่ม fentanyl (Absolute risk reduction ร้อยละ 32 (95% CI, 17.0 to 47.0; $P < 0.001$) และพบอุบัติการณ์ของอาการปวดรุนแรงในกลุ่ม fentanyl ร้อยละ 20 และกลุ่ม placebo ร้อยละ 61 (95% CI, 25.0 to 59.0; $P < 0.001$) จำนวนผู้ป่วยที่ต้องรักษาเพื่อป้องกันอาการปวด (Number needed to treat) เท่ากับ 4 (95% CI, 2.1 to 5.9) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของ อาการปวดจากการฉีด propofol เล็กน้อยและปานกลาง อาการปวดจากการฉีดยาที่ใช้ในการศึกษาทั้ง fentanyl และ NSS รวมถึงปฏิกิริยาทางผิวหนัง

สรุป

การให้ Fentanyl ขนาด 100 ไมโครกรัมทางหลอดเลือด 180 วินาที ก่อนการฉีด propofol มีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดจากการฉีด (Long Chain Triglyceride) LCT propofol

ABSTRACT

Introduction

Propofol is well known induction agent in anesthesia. Pain on propofol injection is a common problem in adults and children. There are several methods have been performed to attenuate its pain and make patients comfortable.

Objective

To assess the effect of 100 ug of intravenous fentanyl on pain and severity of pain during propofol injection

Method

Prospective randomized double blind control trial was conducted in 100 patients at age of 18 to 64 years old with venous cannulation at dorsum of hand by catheter no. 20, ASA physical status 1 and 2 underwent elective surgery under general anesthesia were randomly allocated to 2 equal groups. They received 100 ug (50 ug/ml) of fentanyl and placebo (2 ml of NSS) intravenously 180 seconds pretreatment before LCT propofol injection. Pain scores were assessed and recorded.

Result

There were no significant difference in baseline characteristics between two groups. The incidence pain on propofol injection in placebo group was 94% and 62% in fentanyl group, absolute risk reduction in fentanyl group of 32 percentage points (95% CI, 17.0 to 47.0; $P < 0.001$). The lower incidence of severe pain was observed in fentanyl group 20% compared with 62% in placebo group (95% CI, 25 to 59; $P < 0.001$). The number needed to treat to prevent pain was 4 (95% CI, 2.1 to 5.9). There were no significant difference in mild and moderate pain, pain on pretreatment drug and adverse skin reaction.

Conclusion

Intravenous 100 ug of fentanyl 180 seconds pretreatment is effective in attenuating pain on Long Chain Triglyceride propofol injection

บทนำ

Propofol เป็นยาสลบชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายแต่มีข้อเสียคือก่อให้เกิดอาการปวดบริเวณที่ฉีดยาและอาการปวดดังกล่าวเป็นปัญหาสำคัญที่พบได้บ่อยในทางคลินิกซึ่งพบได้ร้อยละ 28-90 ในผู้ใหญ่^{1,2} เฉลี่ยร้อยละ 60³ และพบในเด็กร้อยละ 28-85^{4,5} เกิดได้ทั้งชนิดเฉียบพลันและชนิดเกิดช้า(delayed pain) 10-20 วินาทีหลังฉีด อาการปวดนี้เกิดจากหลายกลไก ได้แก่ การกระตุ้นตัวรับความเจ็บปวด (nociceptive receptors) ที่ปลายประสาท(free nerve ending) ที่อยู่ระหว่างชั้นของผนังหลอดเลือดดำ, ค่า pH ที่ไม่เป็นไปตามปกติของร่างกายและความเข้มข้นของยา⁶ และเกิดจากการกระตุ้น Kallikrein-Kinin cascade⁸ ซึ่งกลไกนี้ก่อให้เกิดอาการปวดชนิดเกิดช้าอาการปวดทำให้เกิดผลต่างๆ ได้แก่ การกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว หัวใจเต้นผิดปกติ หวหะ กล้ามเนื้อหัวใจใช้ออกซิเจนเพิ่มขึ้น ความดันเลือดสูง และทำให้ไม่สบาย เป็นต้น

จากการปฏิบัติงานในกลุ่มงานวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลมหาสารคาม พบว่ามีอุบัติการณ์อาการปวดจากการฉีด propofol สูง และได้มีแนวทางการปฏิบัติเพื่อลดอาการปวดดังกล่าวหลายวิธี เช่น การเจือจาง propofol ด้วยน้ำเกลือขณะฉีด การฉีดยา xylocaine นำไปก่อนการฉีด propofol แต่ก็ไม่ได้ได้รับความนิยมแพร่หลาย ยา fentanyl เป็นยาแก้ปวดกลุ่ม opioid ออกฤทธิ์ที่ตัวรับโอปิออยด์ชนิดมิว(mu-receptor agonist) ในระบบประสาทส่วนกลางทั้งสมองและไขสันหลังซึ่งออกฤทธิ์เร็วและสั้น โดยมีระยะเวลาการเริ่มออกฤทธิ์ 3-5 นาที¹⁶ นิยมใช้ในงานวิสัญญีและเป็นยากลุ่มโอปิออยด์ชนิดออกฤทธิ์เร็วชนิดเดียวในโรงพยาบาลมหาสารคาม และมีการศึกษาที่พบว่า fentanyl สามารถลดอาการปวดจากการฉีด propofol^{1,2,7,8,12,13,14} ดังนั้นจึงได้จัดทำงานวิจัยนี้ขึ้นมาเพื่อศึกษาผลของ fentanyl ขนาด 100 ไมโครกรัมที่ให้ทางสายน้ำเกลือเพื่อลดอาการปวดจากการฉีด propofol

วิธีการศึกษา เป็นการศึกษาไปข้างหน้า แบบสุ่มเลือกกลุ่มตัวอย่างและมีการควบคุม(Prospective randomized double blind controlled trial) ได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยทางคลินิกโรงพยาบาลมหาสารคาม โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย ASA class 1 และ 2 อายุ 18-64 ปี ที่เข้ารับการผ่าตัดแบบไม่เร่งด่วนภายใต้การระงับความรู้สึกแบบทั่วร่างกาย(General anesthesia) และได้รับการแทงเข็มให้สารน้ำบริเวณหลังมือด้วยเข็มเบอร์ 20 ตั้งแต่เดือนมิถุนายน-สิงหาคม 2558 ซึ่งมีเกณฑ์ในการคัดออกดังนี้

1. ผู้ป่วยที่ไม่สมัครใจเข้าร่วมโครงการ
2. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ความร่วมมือได้
3. ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดฉุกเฉิน
4. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาหรืออาหารที่เป็นส่วนประกอบของยาที่ใช้ในการศึกษา
5. ผู้ป่วยที่ได้รับยาแก้ปวดและยากล่อมประสาททุกชนิดมาก่อนการผ่าตัดภายใน 24 ชั่วโมงก่อนการผ่าตัด
6. ผู้ป่วยที่สัญญาณชีพไม่คงที่
7. ผู้ป่วยที่มีภาวะ full stomach และต้องการการใส่ท่อช่วยหายใจด้วยวิธี rapid sequence induction
8. ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์

9. ผู้ป่วยที่คาดว่าจะมีภาวะใส่ท่อช่วยหายใจยาก

10. ผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กก./ชม.²

คำนวณกลุ่มตัวอย่างตามหลักเกณฑ์¹¹ โดยกำหนด Type 1 error=5%(alpha=0.05) type 2 error=20%(beta=0.2) และอุบัติการณ์ได้จากการศึกษาของ Ray และคณะ¹² ที่พบอุบัติการณ์การปวดจากการฉีด propofol ร้อยละ 71 และกลุ่มที่ได้รับ fentanyl ร่วมกับ propofol ร้อยละ 43 คำนวณได้กลุ่มตัวอย่างทั้งหมดจำนวน 100 คน แบ่งการศึกษาเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 50 คน ได้แก่ กลุ่ม fentanyl และกลุ่ม Normal saline (NSS) ผู้ป่วยทุกรายได้รับออกซิเจนด้วยอัตราการไหล 6-10 ลิตรต่อนาทีทางหน้ากากครอบ มีการเฝ้าระวังความดันเลือด ความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือด อัตราการเต้นของหัวใจและแสดงคลื่นไฟฟ้าหัวใจและบันทึกทุก 5 นาทีจนเสร็จการผ่าตัด เมื่อเริ่มให้การระงับความรู้สึกวิสัญญีแพทย์จะฉีด fentanyl ขนาด 100 ไมโครกรัม ปริมาตร 2 มิลลิลิตร หรือ Normal saline ปริมาตร 2 มิลลิลิตร ทางหลอดเลือดดำตามกลุ่มที่ได้รับการสุ่มเลือกไว้ โดยผู้ฉีดไม่ทราบชนิดของยา หลังจากนั้น 180 วินาที จึงฉีด propofol ขนาด 2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยฉีดปริมาณร้อยละ 25 ของขนาดที่คำนวณได้ภายในเวลา 25 วินาที หลังจากนั้นอีก 20 วินาทีจึงประเมินอาการปวดและความรุนแรงของอาการปวดโดยใช้ verbal rating scale ให้คะแนน 0=ไม่ปวด 1=ปวดน้อย 2=ปวดปานกลาง 3=ปวดมาก หลังจากประเมินอาการปวดแล้วจึงฉีด propofol ส่วนที่เหลือจนหมด ให้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ Succinylcholine ใส่ท่อช่วยหายใจ และรักษาระดับการสลบต่อด้วยดมสลบชนิดแก๊ส ออกซิเจน ไนตรัส ออกไซด์ และยาหย่อนกล้ามเนื้อ cisatracurium หลังใส่ท่อช่วยหายใจเสร็จวิสัญญีพยาบาลประจำห้องโสตศอนาสิกไปสอบถามผู้เตรียมยาหากเป็นกลุ่ม NSS ผู้ป่วยจะได้รับ fentanyl ขนาด 50-100 ไมโครกรัมเข้าทางหลอดเลือดดำก่อนเริ่มการผ่าตัด

สถิติในงานวิจัย ข้อมูลเชิงจำนวน (Numerical data) เช่น อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย นำเสนอเป็น mean±SD โดยใช้ student t-test ข้อมูลเชิงลักษณะ (Category data) นำเสนอเป็นจำนวน สัดส่วน และร้อยละ โดยใช้ Chi-square test หรือ Fischer exact test และ Z test ในการหาขนาดความแตกต่างของสัดส่วน ค่า p-value < 0.05 แสดงว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 100 คน แบ่งเป็น กลุ่ม fentanyl และกลุ่ม NSS จำนวน 50 คน/กลุ่ม พบว่าทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างในข้อมูลพื้นฐาน เช่น อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย ASA physical status (ตารางที่ 1) จากการศึกษาพบว่า การฉีด fentanyl ขนาด 100 ไมโครกรัม ทางหลอดเลือดดำ 180 วินาที ก่อนการฉีด propofol มีอุบัติการณ์การปวดจากการฉีด propofol 31 คน คิดเป็นร้อยละ 62 เมื่อเปรียบเทียบกับ กลุ่ม NSS จำนวน 47 คน คิดเป็นร้อยละ 94 Absolute risk reduction (ARR) เท่ากับร้อยละ 32 (95% CI, 17.0 to 47.0; P<0.001) มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ข้อมูลลักษณะพื้นฐาน			
ข้อมูลลักษณะพื้นฐาน	กลุ่ม NSS (Placebo) (N=50)	กลุ่ม Fentanyl (N=50)	P value
เพศชาย-จำนวน(ร้อยละ)	14(28)	12(24)	0.65
อายุ(ปี)	43.4±1.7	43.9±1.4	0.82
ดัชนีมวลกาย(กก/ซม ²)	22.7±0.4	23.5±0.4	0.17
ASA physical status-จำนวน(ร้อยละ)			0.52
1	35(70)	32(64)	
2	15(30)	18(36)	

ตารางที่ 2 อุบัติการณ์ความปวดจากการฉีด propofol ในกลุ่มที่ได้รับ fentanyl และ NSS

ผลการศึกษา	กลุ่ม NSS (Placebo)	กลุ่ม fentanyl	ARR (Percentage point)	95%CI	P Value
ปวด(%)	47(94)	31(62)	32	17.0 to 47.0	< 0.001
ไม่ปวด(%)	3(6)	19(38)			
ARR Absolute risk reduction อัตราการปวดของกลุ่ม placebo – อัตราการปวดของกลุ่ม fentanyl					

ในส่วนของความรุนแรงของอาการปวดพบว่า ผู้ที่มีอาการปวดจากการฉีด propofol ระดับรุนแรงในกลุ่ม fentanyl 10 ราย(ร้อยละ 20) กลุ่มควบคุม(NSS) 31 ราย(ร้อยละ 62) (95% CI, 25 to 59; P<0.001)ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ อาการปวดระดับปานกลางในกลุ่ม fentanyl 18 ราย(ร้อยละ 36) กลุ่มควบคุม(NSS) 14 ราย(ร้อยละ 28)อาการปวดระดับเล็กน้อยในกลุ่ม fentanyl 3 ราย(ร้อยละ 6) กลุ่มควบคุม(NSS) 2 ราย(ร้อยละ 4)(ตารางที่ 3)จำนวน Number needed to treat ในกลุ่มที่ได้รับ fentanyl เท่ากับ 4(95% CI, 2.13 to 5.88)มีผู้ที่มีอาการปวดจากการฉีดยาที่ใช้ในการศึกษา(Pretreatment drug)ในกลุ่มNSS 2 รายแต่ไม่พบผู้มีอาการปวดในกลุ่มfentanyl และไม่พบปฏิกิริยาทางผิวหนังภายใน 1 ชั่วโมงทั้ง 2 กลุ่ม

ตารางที่ 3 ระดับความรุนแรงของอาการปวดจากการฉีด propofol ในกลุ่มที่ได้รับ fentanyl และ NSS					
ระดับความรุนแรงของอาการปวด - จำนวน(ร้อยละ)	กลุ่ม NSS (Placebo) (N=47/50)	กลุ่ม fentanyl (N=31/50)	ARR (Percentage point)	95%CI	P Value
1(ปวดน้อย)	2(4)	3(6)	-2	-10.5 to 6.5	0.65
2(ปวดปานกลาง)	14(28)	18(36)	-8	-26.2 to 10.2	0.39
3(ปวดมาก)	31(62)	10(20)	42	24.6 to 59.4	<0.001
ARR Absolute risk reduction อัตราการปวดของกลุ่ม placebo – อัตราการปวดของกลุ่ม fentanyl					

ระดับความรุนแรงของอาการปวด

ระดับ 1 ปวดน้อย อาจเพียงตอบคำถามแต่ไม่มีการแสดงพฤติกรรมใดๆ

ระดับ 2 ปวดปานกลาง อาจตอบคำถามและ/หรือแสดงพฤติกรรมเช่น การแสดงออกทางสีหน้าเพียงเล็กน้อย

ระดับ 3 ปวดมาก อาจตอบคำถามและ/หรือมีการแสดงพฤติกรรม เช่น สีหน้าเสีย ร้องไห้ กรีดร้อง ครวญ คราง ชักแขนหนี

วิจารณ์

จากการศึกษาการใช้ยา fentanyl ขนาด 100 ไมโครกรัมทางหลอดเลือดดำ 3 นาที ก่อนการฉีด propofol เพื่อลดอาการปวดจากการฉีด propofol เปรียบเทียบกับ NSS พบอุบัติการณ์ปวดจากการฉีด propofol ร้อยละ 62 และ 94 ในกลุ่ม fentanyl และ NSS ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มพบว่า กลุ่มที่ได้รับการฉีด fentanyl สามารถลดอาการปวดจากการฉีด propofol มากกว่ากลุ่มที่ได้รับการฉีด NSS อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ N Ahmad และคณะ, 2008⁷ ซึ่งศึกษาการฉีด fentanyl 100 ไมโครกรัมเปรียบเทียบกับ NSS 120 วินาทีก่อนการฉีด propofol พบว่า fentanyl 100 ไมโครกรัมสามารถลดอาการปวดจากการฉีด propofol ได้แตกต่างจาก NSS อย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกันกับการศึกษาของ Helmer และคณะ, 1990¹² นอกจากนี้ในการศึกษานี้ยังพบว่าผู้ที่มีอาการปวดรุนแรงในกลุ่มที่ได้รับ fentanyl มีจำนวนน้อยกว่ากลุ่ม NSS อย่างมีนัยสำคัญ สอดคล้องกับการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ lidocaine fentanyl และ placebo ของ RShreyasi และคณะ, 2011⁸ โดยรศ.สาย tounique แล้วจึงให้ยา ภายหลังให้ยา 1 นาทีจึงปล่อย tounique และฉีด propofol พบว่า กลุ่ม fentanyl สามารถลดอาการปวดแตกต่างจากกลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญ และจำนวนผู้ที่มีอาการปวดรุนแรงน้อยกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญ Basaranoglu G และคณะ¹³ ได้ทำการศึกษาผลของ fentanyl และ remifentanyl เปรียบเทียบกับ placebo พบว่า

กลุ่ม fentanyl และ remifentanyl มีอุบัติการณ์การปวดจากการฉีด propofol น้อยกว่า placebo แต่ไม่มีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามกลุ่มประชากรในการศึกษาของ Basaranoglu G มีจำนวนน้อยกว่ากลุ่มประชากรในการศึกษานี้

อุบัติการณ์การปวดจากการฉีด propofol ในการศึกษานี้สูงกว่าในการศึกษาที่ผ่านมา^{1,2,7,8,12-14} เนื่องจากในการศึกษานี้ใช้ propofol ชนิด โมเลกุลสายยาว (Long Chain Triglyceride propofol) และไม่ได้ผสม xylocain ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาอื่นๆที่ใช้ propofol สูตรผสม โมเลกุลสายกลาง (Medium Chain Triglyceride) และ โมเลกุลสายยาว (Long Chain Triglyceride propofol) (mixed MCT/LCT propofol) และผสม xylocain ซึ่ง LCT propofol มีอุบัติการณ์การปวดมากกว่า MCT/LCT propofol¹⁵

การศึกษานี้มีเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออกที่ชัดเจนเพื่อควบคุมปัจจัยต่างๆที่อาจมีผลต่อความเจ็บปวดจากการฉีด propofol แต่อย่างไรก็ตามยังไม่ได้ควบคุมสารน้ำที่ให้แก่ผู้ป่วยในระหว่างฉีด propofol และไม่ได้มีการบันทึกปริมาณ propofol ที่ทำให้ผู้ป่วยหมดสติ

สรุป

การให้ fentanyl 100 ไมโครกรัมทางหลอดเลือดดำ 180 วินาที ก่อนการฉีด ยานำสลบ propofol สามารถลดอาการปวดจากการฉีด propofol ได้อย่างมีประสิทธิภาพเมื่อเปรียบเทียบกับ placebo

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ วิทยุแพทย์ ศัลยแพทย์ ศัลยแพทย์ออร์โธปิดิกส์ สูติรีแพทย์ โสต ศอ นาสิกแพทย์ วิทยุพยาบาล และพยาบาลห้องผ่าตัด โรงพยาบาลมหาสารคามทุกท่านที่ให้ความร่วมมือด้วยดี

Reference

1. C. H. Tan and M. K. Onsiong. Pain on injection of propofol. *Anaesthesia*, 1998; 53: 468–76.
2. Leena Jalota, Vicki Kalira, Elizabeth George, Yung-Ying Shi, Cyrill Hornuss, Oliver Radke, et al. Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: d1110
3. Mangar D, Holak EJ. Tourniquet at 50 mmHg followed by intravenous lidocaine diminishes hand pain associated with propofol injection. *Anesthesia and Analgesia* 1992; 74: 250–2.
4. Stark RD, Binks SM, Dutka VN, O'Connor KM, Arnstein MJA, Glen JB. A review of the safety and tolerance of propofol ('Diprivan'). *Postgraduate Medical Journal* 1985; 61 (Suppl. 3): 152–6.
5. Valtonen M, Iisalo E, Kanto J, Tikkanen J. Comparison between propofol and thiopentone for induction of anaesthesia in children. *Anaesthesia* 1988; 43: 696–9.
6. Valtonen M, Iisalo E, Kanto J, Rosenberg P. Propofol as an induction agent in children: pain on injection and pharmacokinetics. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1989; 33: 152–5.

7. N Ahmad, MMed, Y Zanariah, MMed, S Balan, MMed. Fentanyl Pre-treatment Alleviates Pain During Injection of Propofol-Lipuro® Premixed with Lignocaine. *Med J Malaysia* 2008;63
8. Ray S, Pal R, Pal S, Kirtania J, Sarbapalli D, Sarkar U, et al. Preclusion of pain on injection with propofol: Evaluating the effects of lignocaine or fentanyl pretreatment. *Anesthesia: Essays and Researches* 2011;5(1).
9. Briggs LP, Clarke RSJ, Dundee JW, Moore J, Bahar M, Wright PJ. Use of di-isopropyl phenol as main agent for short procedures. *British Journal of Anaesthesia* 1981; 53:1197–201.
10. Klement W, Arndt JO. Pain on intravenous injection of some anaesthetic agents is evoked by the unphysiological osmolality or pH of their formulations. *British Journal of Anaesthesia* 1991; 66: 189–95.
11. Noordzij M, Tripepi G, Dekker FW, Zoccali C, Tanck JW, Jager KJ. Sample size calculations: basic principles and common pitfalls. *Nephrol Dial Transplant* 2010;1- 6
12. Helmers JH, Kraaijenhagen RJ, Leeuwen LV, Zuurmond WW. Reduction of pain on injection caused by propofol. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1990; 37: 267–8.
13. Basaranoglu G, Erden V, Delatioglu H. Reduction of pain on injection of propofol: a comparison of fentanyl with remifentanyl. *Anesth Analg* 2002;94:1040-1
14. Pang WW, Mok MS, Huang S, Hwang MH. The analgesic effect of fentanyl, morphine, meperidine, and lidocaine in the peripheral veins: a comparative study. *Anesth Analg* 1998;86:382-6
15. Ohmizo H, Obara S, Iwama H. Mechanism of injection pain with long and long-medium chain triglyceride emulsion propofol. *Canadian Journal of Anesthesia* 2005;52:595-9
16. Coda BA. Opioids. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Christine Stock M. editors. *Clinical anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 466-97.

