

KLİNİK ÇALIŞMA**PROPOFOL ENJEKSİYON AĞRISINI ÖNLEMEDE
% 5 DEKSTROZ İLE DİLÜE EDİLEN
DEKSMEDETOMİDİNİN ETKİSİ****Şennur UZUN, Ayşe Heves KARAGÖZ, Emine Arzu KÖSE
Özgür CANBAY, Saadet ÖZGEN****Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara****ÖZET**

Amaç: Propofol hızlı etki ve derlenme süresi ile anestezi induksiyonunda sık kullanılan intravenöz anesteziiktir ancak en büyük dezavantajı enjeksiyonunun ağrılı olmasıdır. Hasta memnuniyetini doğrudan etkileyen bir faktör olduğundan önlenmesi için değişik yöntemler kullanılmıştır. Bu çalışmada, dekstroz ile dilüe edilen deksmedetomidinin propofol enjeksiyon ağrısını azaltmadaki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: ASA I-II, elektif genel anestezi alacak 96 hasta çalışmaya dahil edilerek Deksmetomidin-Dekstroz Grubu ve Dekstroz Grubu olmak üzere ikiye ayrıldı. 1 dakika süreyle 70 mmHg turnike uygulanan kola, deksmedetomidin (0.2 mg kg⁻¹, 5 mL, % 5 dekstroz ile tamamlanmış) veya 5 mL % 5 dekstroz verildi. Turnike indirildikten sonra toplam propofolün (2.5 mg kg⁻¹) dördte biri 5 saniyede enjekte edildi. Ağrının değerlendirilmesi 4 puanlı ağrı skoru kullanılarak yapıldı. Ki-kare testi ağrı parametresinin karşılaştırılması için kullanıldı, p< 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Deksmetomidin-Dekstroz Grubu'nda 33 hastada, Dekstroz Grubu'nda 23 hastada propofol ile enjeksiyon ağrısı olmamıştır (p= 0.005). Dekstroz Grubu'nda hafif (skor 1) ve orta (skor 2) derecede ağrı duyan hasta sayısı diğer gruptan istatistiksel olarak fazladır (p< 0.05).

Sonuç: Propofol enjeksiyon ağrısını önlemede dekstroz ile dilüe edilen deksmedetomidinin periferik antinösetif etkisi nedeniyle % 5 dekstrozdanda daha etkili bir yöntem olabileceğini saptadık.

ANAHTAR KELİMELER: Propofol; Deksmetomidin; Enjeksiyon ağrısı.

SUMMARY**THE EFFECT OF DEXMEDETOMIDINE DILUTED IN 5 % DEXTROSE TO PREVENT PROPOFOL INJECTION PAIN**

Aim: Propofol is the most preferred intravenous anesthetic agent with a rapid onset and recovery but the worst disadvantage is its injection pain. Many methods were used to prevent injection pain since it influences the patient satisfaction. In this study, it was aimed to investigate the effects of dexmedetomidine and dextrose in alleviating propofol injection pain.

Materials-Method: ASA I-II, 96 patients scheduled for elective surgery were included into the study and were divided into two groups as dexmedetomidine-dextrose and dextrose. Tourniquet was left inflated for 1 min at 70 mmHg and dexmedetomidine (0.2 mg kg⁻¹, 5 ml, diluted in 5 % dextrose) or 5 ml 5 % dextrose were injected. After the release of the tourniquet, 5 ml of total propofol dose (2.5 mg kg⁻¹) was injected in 5 seconds. Pain assessment was performed by questioning the patient (using 4 point (0-1-2-3) scale). Two groups were compared statistically by Chi-square test, p< 0.05 was considered as statistically significant.

Results: There were no injection pain in 33 patients in group dexmedetomidine-dextrose, and 23 patients in group dextrose (P=0.005). The number of patients with mild (score 1) and moderate pain (score 2) score in dextrose group was statistically higher than the dexmedetomidine-dextrose group (p< 0.05).

Conclusion: As a result, dexmedetomidine diluted in 5 % dextrose, due to its peripheral antinociceptive effects, is found to be more effective than 5 % dextrose to prevent propofol injection pain.

KEYWORDS: Propofol; Dexmedetomidine; Injection pain.

GİRİŞ

Propofol (2,6-di-isopropylphenol), rahat bir induksiyon ve hızlı derlenme sağlaması nedeni ile özellikle gü-nübürlük cerrahide induksiyon ve idamede sıklıkla kullanılan bir anestetik ajandır. İstenmeyen etkilerinden birisi % 28-90 oranında görülebilen enjeksiyon ağrısıdır (1,2). Propofol enjeksiyon ağrısını önlemek için çeşitli ilaçlar kullanılmıştır. Bunlar arasında lidokain, ondansetron,

metoklopramid, opioidler, magnezyum, tiopental, me-toprolol sayılabilir. Ayrıca enjeksiyondan önce ilacın ısı-tılması, soğutulması, dilüe edilmesi, büyük venlerin ter-cih edilmesi gibi yöntemler de kullanılmaktadır (3-7). Lidokain, propofol enjeksiyon ağrısını önlemede öneri-len yöntem olmasına rağmen % 13-32 arasında ağrı gö-rüldüğü bildirilmektedir (8).

Selektif α_2 reseptör agonisti deksmedetomidin kısa etkili, suda çözünen ve pH'ı 4,5-7 olan bir ajandır. Solunum depresyonuna neden olmadan sedasyon, anksiyoliz, analjezi sağlar (9). Deksmetomidinin rokuronyum enjeksiyon ağrısını önlediği Memiş ve ark.'nın (10) çalışmasında gösterilmiştir. Turan ve ark. (11) propofole bağlı enjeksiyon ağrısını önlemek amacıyla yaptıkları çalışmada deksmedetomidini lidokain kadar etkili bulmuşlardır. Selektif α_2 adrenoreseptör agonisti olarak periferik ve santral antinoseptif etkileri saptanmıştır (12-14).

% 5 dekstrozun propofol enjeksiyon ağrısını azalttığı farklı çalışmalarda araştırılmıştır. Propofolün aköz fazdaki konsantrasyonu 10 mL % 5 dekstroz ile dilüsyonu sonucu % 6,4, 10 mL uzun zincirli trigliserit (LCT) ile % 31,7, 10 ml Lipofundin® MCT % 10 (Braun, Melsungen, Almanya) orta zincirli trigliserit ile % 39,9 azalmaktadır (15-17). Propofol enjeksiyon ağrısında temel faktör, karışımın aköz fazındaki propofol konsantrasyonudur, bu fazdaki propofol konsantrasyonu azaltılarak ağrıyı azaltmak mümkündür.

Bu çalışmada propofol enjeksiyonundan önce turnike uygulayarak deksmedetomidin-% 5 dekstroz karışımının, propofol enjeksiyon ağrısını azaltabileceği hipotezinden yola çıkarak dekstroz kullanılan kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastanemiz etik kurul izni alındıktan sonra, elektif genel anestezi alacak ASA I-II, 20-60 yaş arası, toplam 96 olgu çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra, kapalı zarflarla iki gruptan birine dahil edilmiştir; Grup Deksmetomidin-Dekstroz (n=47) ve Grup Dekstroz (n= 49). Bütün hastalar çalışmaya katılmayı kabul etmelerine rağmen, Deksmetomidin-Dekstroz Grubu'nda 3 hasta ağrı değerlendirmede yanlış metod kullanıldığından ve Dekstroz Grubu'nda 1 hasta turnike şişirilmesi unutulduğundan dolayı çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya toplam 100 hasta alınması planlanmış ancak 96 hastanın bulguları değerlendirmeye alınmıştır. Periferik damar hastalığı, diabetes mellitus ve çalışma ilaçlarına bilinen alerjisi olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Premedikasyon uygulanmayan olgulara preoperatif ağrı derecelendirilmesi hakkında bilgi verilmiştir. Araştırma, prospektif, randomize ve çift kör olarak planlanmıştır ve Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır.

Enjeksiyon ağrısını değerlendirmede 4 puanlık bir skor kullanılmıştır; 0= ağrı yok, 1= hafif ağrı (davranışsal bir bulgu olmadan sadece soruya yanıt olarak belirtilen ağrı), 2= orta şiddette ağrı (davranışsal bir bulgunun eşlik ettiği, soruya yanıt olarak belirtilen ağrı veya sorgulamadan, kendiliğinden belirtilen ağrı), 3= şiddetli ağrı (güçlü sözel yanıt veya yüz ifadesinde değişme, kol çekme veya göz

yaşarması) (1). Ağrı çalışmaya dahil olmayan bir anestezi tarafından değerlendirildi. Standart monitorizasyon sonrası bütün olgulara, dominant olmayan elinin üstünden 20 G intraket ile damar yolu açılarak çalışma ilaçları kristaloid infüzyonuna başlamadan verildi. 70 mmHg basınç uygulayacak bir turnike ile önkol sıkılarak 5 mL total volüm % 5 dekstroz ile tamamlanmış deksmedetomidin (0.2 mg kg⁻¹) (10) veya 5 mL % 5 dekstroz 5 saniyede enjekte edildi. Turnike 1 dakika sonra indirilerek uzun trigliserid zincirli propofol (10 mg mL⁻¹, Propofol 1 % Fresenius, Almanya), 5 mL (1 mL/5 saniye) enjekte edildikten hemen sonra, hasta ağrı derecelendirmesi hakkında sorgulandı. Ağrı skorlamasını takiben propofolün geri kalan dozu, fentanil ve kas gevşetici eklenerek anestezi uygulandı. Gruplar arası ağrı değerlendirmesi kadın-erkek farklılığına göre de değerlendirilmiştir.

İstatistiksel değerlendirmede gruplar arası ağrı skorunun karşılaştırılması için Pearson Ki-Kare testi kullanıldı, demografik verilerin karşılaştırılması için Anova testi kullanıldı p< 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olguların demografik verileri benzer bulundu (Tablo 1).

Tablo 1: Olguların demografik verileri. Ortalama±SD

	Grup Deksmetomidin -Dekstroz (n=47)	Ggrup Dekstroz (n=49)
Cinsiyet; Erkek/Kadın	31 / 16	35 / 14
Yaş (yıl)	51.3 ± 13.8	49.9 ± 13,1
Kilo (kg)	75.3 ± 12.5	76.7 ± 13.1
Boy (cm)	171.7 ± 9.1	169.5 ± 7.9

Ağrı skoru değerlendirmesinde deksmedetomidin-dekstroz verilen olgular ve yalnız dekstroz enjekte olgular arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 2). Deksmetomidin ve dekstrozun birlikte verildiği grupta 33 hastada propofol enjeksiyon ağrısı olmamıştır. Yalnız dekstroz verilen grupta 23 hastada ağrı görülmüştür. İki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlıdır (p= 0.005).

Şiddetli ağrı skoru Deksmetomidin-Dekstroz Grubu'nda 6, Dekstroz Grubu'nda 2 olguda rapor edilmiştir. Dekstroz grubundaki olgularda, hafif ve orta derecede ağrı duyan olguların sayısının diğer gruptan istatistiksel olarak fazla olduğu saptanmıştır (p= 0.005).

Dekstroz Grubu'nda kadın olgularda orta derecede ağrı daha çok görülürken, şiddetli ağrı ise saptanmamıştır (p= 0.009). Deksmetomidin-Dekstroz Grubu'nda propofol enjeksiyon ağrısı olmayan kadın olgu sayısı daha fazladır (p= 0.009) (Tablo 2).

	Grup Deksmetomidin-Dekstroz (n=47)			Grup Dekstroz (n=49)		
	Erkek	Kadın	Toplam	Erkek	Kadın	Toplam
0 (ağrı yok)	22 (% 71)	11 (%68,8)**	33 (%70,2)*	19 (%54,3)	4 (%28,6)	23 (%46,9)
1 (hafif ağrı)	3 (% 9,7)	3 (%18,8)	6 (%12,8)	11 (%31,4)	3 (%21,4)	14 (%28,6)*
2 (orta ağrı)	1 (% 3,2)	1 (%6,3)	2 (%4,3)	3 (%8,6)	7 (%50)**	10 (%20,4)*
3 (şiddetli ağrı)	5 (% 16,1)	1 (%6,3)	6 (%12,8)	2 (%5,7)	0 (%0)**	2 (%4,1)

p<0.05, * iki grup arasında bütün olgular karşılaştırıldığında; **p<0.05, gruplardaki kadın olgular karşılaştırıldığında

TARTIŞMA

Propofol enjeksiyon ağrısı induksiyonda istenmeyen bir durumdur, bu çalışmanın sonucunda % 5 dekstroz ile dilüe edilen deksmedetomidinin (0.2 mg kg⁻¹) propofol enjeksiyon ağrısını önlemede tek başına % 5 dekstroz solüsyonundan daha etkili olduğu sonucunu bulduk.

Deksmetomidin, kısa etkili selektif α_2 reseptör agonisti olarak son yıllarda anestezinin çok değişik alanlarında kullanımı olan bir ajandır. Klonidine benzer şekilde ancak daha kısa etki süresi ile solunumun baskılanmasının istenmediği sedasyon uygulamalarında, hafif analjezik etkisinden de yararlanılarak kullanım alanı bulmuştur. Memiş ve ark. (10) tarafından rokuronyum enjeksiyon ağrısının önlenmesinde lidokain ile karşılaştırılarak kullanılmış ve anlamlı derecede olumlu bulunmuştur. Turan ve ark. (11) lidokain, deksmedetomidin ve serum fizyolojisi propofol enjeksiyon ağrısını önlemede karşılaştırmışlar ve deksmedetomidinin lidokain kadar etkili olduğunu bulmuşlardır. Ayoğlu ve ark. (18) deksmedetomidinin propofol ve rokuronyum enjeksiyon ağrılarını önlemedeki etkilerini lidokain ile karşılaştırarak araştırdıkları çalışmalarında, propofol enjeksiyon ağrısını önlemede etkili olmadığını ancak rokuronyumun ağrısına bağlı kol çekme hareketinde azalma sağladığını bulmuşlardır. Ancak bu çalışmalarda, yazarlar deksmedetomidini serum fizyolojik ile dilüe etmişlerdir. Bizim çalışmamızda deksmedetomidin % 5 dekstroz ile dilüe edilmiş ve propofol enjeksiyon ağrısını önlemede tek başına dekstroz uygulamasından daha etkili olduğu sonucu bulunmuştur. % 5 dekstroz ile seyreltilen propofol ile enjeksiyon ağrısının daha az olduğunu gösteren çalışmalar vardır (15). % 5 dekstroz ile propofol enjeksiyon ağrısının daha az olduğu Nonaka ve ark.'nın (19) çalışmasında bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da, dekstroz verilen grupta şiddetli ağrı duyan hasta sayısı (n= 2) diğer gruptan (n= 6) az çıkmıştır. Ancak hafif ve orta şiddette ağrı duyan hasta sayısının deksmedetomidin-dekstroz verilen grupta daha az olduğu sonucu bulunmuştur, aynı şekilde Deksmetomidin-Dekstroz Grubu'nda 33 hasta hiç ağrı duymazken, Dekstroz Grubu'nda 23 hasta hiç ağrı duymamıştır, bu sonuçlar ışığında dekstrozun tek başına propofol enjeksiyon ağrısını

gidermede yetersiz kaldığı, deksmedetomidin ile kombinasyonunun daha etkili olduğu bulunmuştur.

Propofol enjeksiyon ağrısının nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ağrı; ani veya gecikmiş olabilir. Endotelial iritasyon propofol enjeksiyon ağrısından sorumlu tutulan faktörlerden birisidir. Ani ağrının bu direkt iritan etki ile oluştuğu düşünülmektedir. Gecikmiş ağrı ise 10-20 saniye sonra ve indirekt bir etkiyle ortaya çıkar (20). Bu çalışmada, ağrı sorgulaması propofol enjeksiyonundan hemen sonra yapıldığından ani ağrı değerlendirilmiştir demek daha doğrudur. Scott ve ark. (3) ven çapının ağrıda önemli bir faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir. Antekubital fossada daha geniş bir vene enjekte edilen propofolün enjeksiyon ağrısına neden olmaması, ilacın damar lümeninde kan akımının orta akımına enjekte edilmesi ve damar duvarı ile temas eden ilaç miktarının minimal olmasıyla açıklanmaktadır (20). Propofol enjeksiyon hızının da ağrının oluşumunda önemli faktörlerden birisi olduğu belirtilmiştir. Yavaş enjeksiyonun, hızlı bolus enjeksiyondan daha fazla ağrıya neden olduğu bildirilmiştir (21). Bizim çalışmamızda, 20 G bir intravenöz kateter bütün hastalarda el üstünden takılmıştır, böylelikle kateter kalınlığı ve takılan damara bağlı bulunabilecek farklı sonuçlardan kaçınılmıştır. Bütün hastalara aynı sabit hızda (1 mL/sn) propofol verildiğinden enjeksiyon hızına bağlı görülebilecek ağrı önlenmiştir.

Çalışmamızda ön kola takılan turnike yöntemi kullanılmıştır. Turnike yöntemi, ilaçların periferik etkilerinin gösterilmesi için kullanılır. Biz de, deksmedetomidini propofol ile karıştırmadan propofol enjeksiyonundan önce ayrıca verdik. Deksmetomidinin santral veya periferik mekanizma ile etki ettiğini göstermek amacıyla bu yöntemi kullandık.

Deksmetomidin-Dekstroz Grubu'nda toplam 31 erkek ve 16 kadın olgu çalışmaya dahil edildi. Kadın-erkek cinsiyetleri yönünden ağrı skorları karşılaştırıldığında, erkeklerde şiddetli ağrı duyan olgu sayısı (n=5), kadınlarda (n=1) göre daha fazla bulunmuştur. Şiddetli ağrı duyan erkek olgu sayısının fazla olmasının açıklaması için literatür incelendiğinde kaynak bulunamamıştır. Kadınlarda ağrı eşliğinin daha düşük olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar vardır (22-24). Bu farkın temelinde est-

radiol ve testosteron gibi hormonların olduğu, kabul edilen görüştür. Deksmetomidini cinsiyetlerin ağrı eşiğine selektif etkileri olup olmadığı yönünden karşılaştıran ileri çalışmalara gerek vardır.

Propofol enjeksiyon ağrısının aköz fazdaki konsantrasyonu ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür (25). Propofolün aköz fazdaki konsantrasyonu intralipid ile azaltıldığına ağrı azalmaktadır. Propofolün orta ve uzun zincirli trigliseridler içindeki yeni emülsiyonu, aköz fazdaki propofol konsantrasyonunu azalttığı için daha az ağrı oluşturmaktadır (17, 26). Lipid miktarının artırılması, daha fazla propofolün yağ partikülleri içinde kalmasına ve daha az ağrıya neden olmaktadır (16). Yapılan in vitro çalışmalarda propofolün aköz fazdaki konsantrasyonunun (18.57 mg mL⁻¹) yüksek bulunması, 2,6 diizopropilfenol aktif komponentinin yağ taşıyıcı içinde tam olarak çözünmediğini göstermektedir. Bu çalışmada kullanılan propofol, klasik, uzun trigliserit zincirli propofol preparatıdır ve ağırlı enjeksiyonu bilinmektedir. İleri çalışmalarda, deksmedetomidinin, farklı propofol preparatlarının enjeksiyon ağrısına etkisi araştırılabilir.

Deksmetomidinin periferik antinösetif etkileri olabileceği değişik çalışmalarla gösterilmiştir (12, 14). Güneli ve ark. (13) tramadol ve deksmedetomidinin periferik antinösetif etkilerini nöropatik ağrı modelinde araştırmışlar ve deksmedetomidin-tramadol kombinasyonunun daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda, deksmedetomidin periferik α_2 adrenoreseptörler aracılığıyla propofol enjeksiyon ağrısını önlemiş olabilir ancak daha ileri araştırmalara gerek vardır.

Sonuç olarak, % 5 dekstroz ile dilüe edilen deksmedetomidinin (0.2 mg kg⁻¹) propofol enjeksiyon ağrısını önlemede tek başına % 5 dekstroz solüsyonundan daha etkili olduğu bulunmuştur; mekanizmasının açıklanması için ileri çalışmalara gerek vardır.

Yazışma Adresi: Dr. Şennur UZUN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
Sıhhye 06100, Ankara
Tel: 0 312 305 1250, 0 312 305 1265
E-posta: sennuruzun@superonline.com

KAYNAKLAR

- Agarwal A, Raza M, Dhiraaj S et al. Pain during injection of propofol: the effect of prior administration of butorphanol. *Anesth Analg* 2004; 99: 117-9.
- Nathanson MH, Gajraj NM, Russell JA. Prevention of pain on injection of propofol: a comparison of lidocaine with alfentanil. *Anesth Analg* 1996; 82: 469-71.
- Scott RP, Saunders DA, Norman J. Propofol: Clinical strategies for preventing the pain of injection. *Anaesthesia* 1988; 43: 492-4.
- 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: 246-9.
- Picard P, Tramer MR. Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000; 90: 963-9.
- Memiş D, Turan A, Karamanlioğlu B, Süt N, Pamukçu Z. The use of magnesium sulfate to prevent pain on injection of propofol. *Anesth Analg* 2002; 95: 606-8.
- Aşık I, Yörükoğlu D, Gülay I, Tulunay M. Pain on injection of propofol: comparison of metoprolol with lidocaine. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 487-9.
- Cheong MA, Kim KS, Choi WJ. Ephedrine reduces the pain from propofol injection. *Anesth Analg* 2002; 95: 1293-6.
- Paris A, Tonner PH. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18: 412-8.
- Memis D, Turan A, Kaya G, Karamanlioglu B, Seker S. Preventing pain on injection of rocuronium: two doses of dexmedetomidine. *Can J Anaesth* 2005; 52: 437-8.
- Turan A, Memis D, Kaya G, Karamanlioglu B. The prevention of pain from injection of propofol by dexmedetomidine and comparison with lidocaine. *Can J Anaesth* 2005; 52: 548-9.
- Dalle C, Schneider M, Clergue F, Bretton C, Jirounek P. Inhibition of the I(h) current in isolated peripheral nerve: a novel mode of peripheral antinociception? *Muscle Nerve* 2001; 24: 254-61.
- Guneli E, Karabay Yavasoglu NU, Apaydin S, Uyar M, Uyar M. Analysis of the antinociceptive effect of systemic administration of tramadol and dexmedetomidine combination on rat models of acute and neuropathic pain. *Pharmacol Biochem Behav.* 2007; 88: 9-17.
- Poree LR, Guo TZ, Kingery WS, Maze M. The analgesic potency of dexmedetomidine is enhanced after nerve injury: a possible role for peripheral alpha2-adrenoceptors. *Anesth Analg* 1998; 87: 941-8.
- 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.
- Doenicke AW, Roizen MF, Rau J, Kellermann W, Babl J. Reducing pain during propofol injection: the role of the solvent. *Anesth Analg* 1996; 82: 472-4.
- Ayoğlu H, Altunkaya H, Ozer Y, Yapakçi O, Cukdar G, Ozkoçak I. Does dexmedetomidine reduce the injection pain due to propofol and rocuronium? *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 541-5.
- Klement W, Arndt JO. Pain on injection of propofol: effects of concentration and diluent. *Br J Anaesth* 1991; 67: 281-4.
- Nonaka A, Tamaki F, Sugawara T, Oguchi T, Kashimoto S, Kumazawa T. Premixing of 5% dextrose in Ringer's acetate solution with propofol reduces incidence and severity of pain on propofol injection. *Masui* 1999; 48: 862-7.
- Tan CH, Onsiong MK. Pain on injection of propofol. *Anaesthesia* 1998; 53: 468-76.
- Grauers A, Liljeroth E, Akeson J. Propofol infusion rate does not affect local pain on injection. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 361-3.
- Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Gender differences in response to pain. *Ugeskr Laeger* 2007; 169: 2425-7.
- Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception. *Gen Med* 2005; 2: 137-45.
- Fillingim RB, Gear RW. Sex differences in opioid analgesia: clinical and experimental findings. *Eur J Pain* 2004; 8: 413-25.
- Klement W, Arndt JO. Pain on i. *Br J Anaesth* 1991; 66: 189-95.
- 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.