

Premedikasi Lidokain dengan Torniket Lebih Baik Dibanding dengan Kombinasi Lidokain dan Propofol untuk Mencegah Nyeri Injeksi Propofol

Ristiawan Muji Laksono, Isngadi, Yudi Hadinata, Karmini Yupono, Ruddi Hartono,
Djudjuk Rahmad Basuki

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia

Abstrak

Propofol merupakan jenis obat induksi intravena yang paling sering digunakan dalam pembiusan umum, namun dapat menimbulkan rasa nyeri pada lokasi injeksi. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui perbandingan persentase nyeri pascainjeksi propofol setelah premedikasi lidokain dengan perlakuan torniket selama satu menit dan teknik campuran lidokain propofol. Penelitian ini merupakan uji klinis tersamar tunggal bersifat eksperimental. Penelitian dilaksanakan di RSUD Dr. Saiful Anwar pada April-Mei 2013. Subjek penelitian adalah 50 pasien yang dibagi menjadi dua kelompok secara acak. Kelompok A ($n=25$) mendapat perlakuan campuran 40 mg lidokain dalam propofol intravena (i.v.). Kelompok B ($n=25$) mendapat perlakuan lidokain 40 mg (i.v.) dengan perlakuan torniket selama satu menit, diikuti injeksi propofol. Derajat nyeri diukur menggunakan *Verbal Rating Score*. Hasil pengukuran dianalisis statistik dengan uji normalitas, homogenitas, dan Mann Whitney menggunakan *software* SPSS (versi 18, IBM *Statistic*, USA). Pemberian lidokain dengan perlakuan torniket signifikan dapat meredakan derajat nyeri lebih baik (24/25 tidak nyeri, 1/25 nyeri) dibanding dengan kelompok campuran lidokain dan propofol (10/25 tidak nyeri, 11/25 nyeri ringan, 4/25 nyeri sedang) ($p=0,000$). Premedikasi lidokain dengan perlakuan torniket lebih baik dalam menurunkan derajat nyeri dibanding dengan pemberian campuran lidokain dan propofol.

Kata kunci: Lidokain, nyeri akut, pascainjeksi propofol, premedikasi, torniket

Premedication Using Lidocaine with Tourniquet Technique is Superior to Combining Lidocaine and Propofol to Prevent Propofol Injection Pain

Abstract

Propofol is one of the most used intravenous induction drugs in general anesthesia, but it produces pain at the injection site. This study aimed to compare the post-propofol injection pain after premedication using lidocaine with the tourniquet technique and a mixture of lidocaine in propofol. This study was a single-blind, experimental clinical trial conducted from April to May 2013. The study's subject was 50 patients divided into two groups. Group A ($n=25$) received a mixture of 40 mg lidocaine in propofol intravenously (i.v.). Group B ($n=25$) received 40 mg lidocaine (i.v.) with a tourniquet technique for one minute, followed by propofol injection. The degree of pain is measured using the Verbal Rating Score. The results were statistically analyzed using the normality, homogeneity, Mann-Whitney test using SPSS (version 18, IBM *Statistic*, USA) software. The administration of lidocaine with the tourniquet technique was significantly better in reducing the pain levels (24/25 painless, 1/25 mild pain) compared to the mixture of lidocaine in the propofol group (10/25 painless, 11/25 mild pain, 4/25 moderate pain) ($p= 0,000$). The premedication of lidocaine with the tourniquet technique significantly produces lower pain levels than the mixture of lidocaine in propofol. Premedication of lidocaine with a tourniquet technique can prevent pain after injecting propofol.

Keywords: Acute pain, lidocaine, post-injection pain, propofol, premedication, tourniquet technique

Korespondensi: Ristiawan Muji Laksono, dr., SpAn-KIC, FIP, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSUD Dr. Saiful Anwar, Jl. Jaksa Agung Suprpto No. 2 Kota Malang, Tlpm. 081336172271, Email: ristiawanm@ub.ac.id

Pendahuluan

Tindakan anestesi umumnya diawali dengan tindakan induksi anestesi. Induksi anestesi dilakukan dengan pemberian obat atau kombinasi obat pada saat dimulainya anestesi yang menyebabkan suatu stadium anestesi umum atau suatu fase pasien dari keadaan sadar menjadi tidak sadar.¹

Pemilihan obat untuk induksi anestesi memerlukan perhatian khusus. Salah satu obat induksi anestesi yang sering digunakan adalah propofol. Propofol memiliki *onset* cepat, eksitasi minimal, supresi refleks laring dan faring, serta bersifat antimitik.² Akan tetapi, propofol dapat menimbulkan rasa nyeri pada lokasi injeksi. Rasa nyeri akibat injeksi propofol dideskripsikan sebagai nyeri tajam, menyengat, atau rasa terbakar pada pembuluh darah vena yang dirasakan sesaat setelah injeksi hingga 20 detik setelah injeksi dilakukan. Rasa nyeri yang terjadi dapat disebabkan oleh rangsangan serabut saraf aferen pembuluh darah vena secara langsung oleh propofol serta akibat reaksi inflamasi karena aktivitas kaskade kinin.³ Insidens nyeri akibat injeksi propofol berkisar 70%.⁴

Berbagai metode telah dilakukan untuk menurunkan derajat nyeri yang diakibatkan oleh injeksi propofol.⁴ Seorang peneliti merekomendasikan penggunaan 40 mg (i.v.) lidokain dengan perlakuan oklusi vena selama 60 detik sebelum pemberian propofol. Seorang peneliti menganjurkan penggunaan campuran lidokain 40 mg dengan propofol. Selain itu, pengurangan derajat nyeri akibat injeksi propofol juga dapat dilakukan dengan pemberian petidin, fentanil, metoklopramid atau penggunaan obat lokal anestesi lidokain.

Penggunaan prosedur campuran lidokain dan propofol merupakan prosedur yang sering digunakan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Akan tetapi, nyeri pascainjeksi propofol masih sering terjadi. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan membandingkan efek pemberian lidokain 40 mg (i.v.) dengan perlakuan torniket selama satu menit, diikuti injeksi propofol dengan perlakuan campuran 40 mg lidokain dalam propofol (i.v.) terhadap detajat nyeri

pascainjeksi propofol.

Subjek dan Metode

Penelitian ini merupakan penelitian uji klinis tersamar acak tunggal bersifat eksperimental. Pengambilan data dilakukan pada April–Mei 2013. Subjek penelitian merupakan pasien yang menjalani operasi elektif di Instalasi Bedah Sentral, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Kriteria inklusi meliputi usia 17–40 tahun, *Body Mass Index* (BMI) 18,5–25 kg/m², status fisik *American Society of Anesthesiologist* (ASA) I-II, bersedia menjadi subjek penelitian, pasien tidak memiliki kontradiksi gangguan konduksi jantung dari elektrokardiogram (EKG) atau riwayat alergi terhadap obat yang digunakan, dan lokasi infus pada dorsum manus. Kriteria eksklusi meliputi pasien mengalami gangguan konduksi jantung saat akan induksi anestesi dan menjadi kontradiksi untuk penggunaan lidokain, flebitis yang menyebabkan nyeri pada lokasi infus, dan pasien tersedasi serta tidak dapat berkomunikasi secara verbal.

Penentuan jumlah sampel penelitian menggunakan rumus $(t-1)(r-1) \geq 15$, *t* adalah banyaknya kelompok perlakuan dan *r* adalah jumlah minimum sampel tiap kelompok. Berdasar atas rumus tersebut, jumlah minimal sampel adalah 16 subjek tiap kelompok. Penentuan jumlah sampel menggunakan tingkat kepercayaan 95% dan dilakukan secara acak. Subjek penelitian adalah 50 pasien yang dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok A (*n*=25) mendapat perlakuan campuran 40 mg lidokain 2% dalam propofol (i.v.). Kelompok B (*n*=25) mendapat perlakuan 40 mg lidokain 2% (i.v.) dengan perlakuan torniket selama satu menit, diikuti injeksi propofol (i.v.).

Semua prosedur penelitian telah memperoleh persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Saiful Anwar (No.400/XVI/K.3/302/2013). Subjek penelitian menyetujui dan menandatangani persetujuan (*informed consent*) untuk menjadi subjek penelitian.

Sebelum masuk ruang operasi, infus dengan kanul 18 G dorsum manus dengan ringer laktat

dipasang. Di ruang operasi, monitor saturasi oksigen, elektrokardiografi, dan pengukur tekanan darah dipasang untuk memastikan subjek dalam keadaan baik sebelum diberikan obat anestesi. Sebelum injeksi, pasien ditanya apakah ada rasa nyeri di sekitar area injeksi. Kelompok A (n=25) mendapat perlakuan campuran 40 mg lidokain 2% dalam propofol (i.v.). Kelompok B (n=25) pasien mendapat perlakuan torniket sebelum injeksi lidokain 40 mg 2% (i.v.). Oklusi vena dengan torniket dipertahankan selama satu menit. Setelah itu torniket dilepaskan dan dilakukan injeksi propofol 1% dengan dosis 2 mg/kgBB (i.v.).

Evaluasi nyeri dilaksanakan hingga 30 detik pascapenyuntikan dihentikan. Selama pemberian obat, aliran infus dihentikan. Nyeri yang mulai diukur adalah nyeri yang timbul saat penyuntikan propofol (i.v.) sebanyak 25% dari dosis induksi.⁷ Derajat nyeri dihitung menggunakan skala *Verbal Rating Scale* (VRS). Nyeri yang muncul dikategorikan menjadi kelompok tidak nyeri, nyeri ringan, nyeri sedang, dan nyeri berat (Tabel 1).

Data karakteristik subjek diuji statistik menggunakan uji normalitas dan uji homogenitas. Hasil pengukuran derajat nyeri diuji statistik menggunakan uji Mann Whitney. Uji statistik menggunakan *software* SPSS (versi 18, IBM *Statistic*, USA) dengan $\alpha = 0,05$.

Hasil

Subjek penelitian terdiri dari 50 pasien yang menjalani operasi elektif di RSUD Dr. Saiful Anwar. Subjek penelitian dibagi dalam dua kelompok. Kelompok A mendapat perlakuan campuran 40 mg lidokain 2% dalam propofol, sedangkan kelompok B mendapat perlakuan lidokain 40 mg (i.v.) dengan perlakuan torniket selama satu menit, diikuti injeksi propofol. Berdasar atas hasil analisis statistik, karakteristik subjek penelitian berdasar atas usia, berat badan, tinggi badan, BMI, tekanan darah sistole, tekanan darah diastole, laju nadi, saturasi, jenis kelamin dan status fisik terdistribusi normal dan tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). Karakteristik subjek terdapat dalam Tabel 2.

Berdasar atas hasil pengukuran derajat nyeri menggunakan skala VRS, diketahui jika terdapat perbedaan yang signifikan derajat nyeri pada kelompok yang mendapat lidokain dengan perlakuan torniket dan kelompok yang mendapat campuran lidokain dan propofol ($p = 0,000$). Nyeri yang muncul dikategorikan menjadi kelompok tidak nyeri, nyeri ringan, dan nyeri sedang. Kelompok yang mendapat lidokain dengan perlakuan torniket (Kelompok B) rerata tidak mengalami nyeri (24/25) dan hanya ada satu pasien (1/25) yang mengalami nyeri ringan. Kelompok yang mendapat perlakuan campuran lidokain dan propofol mengalami nyeri ringan (11/25) hingga nyeri sedang (4/25), sedangkan sisanya tidak mengalami nyeri (10/25) (Tabel 3).

Pembahasan

Subjek penelitian ini adalah 50 pasien yang menjalani operasi elektif di RSUD Dr. Saiful Anwar. Berdasar atas hasil analisis statistik, semua subjek penelitian seperti usia, berat badan, tinggi badan, BMI, tekanan darah sistole, tekanan darah diastole, laju nadi, saturasi, jenis kelamin, serta status fisik terdistribusi normal dan homogen sehingga layak dibandingkan.

Berdasar atas hasil penelitian terdapat beda yang signifikan antara derajat nyeri yang dialami oleh kedua kelompok penelitian ($p = 0,000$). Kelompok pasien yang menerima perlakuan lidokain 40 mg dengan perlakuan torniket selama satu menit lebih sedikit mengalami nyeri dibanding dengan kelompok yang menerima prosedur campuran 40 mg lidokain dalam propofol. Pada kelompok yang menerima perlakuan lidokain dengan perlakuan torniket selama satu menit terdapat satu pasien yang mengalami nyeri ringan dan sisanya (24 pasien) tidak merasakan nyeri. Sebaliknya, kelompok yang menerima campuran 40 mg lidokain dalam propofol mengalami nyeri ringan (11 pasien) hingga nyeri sedang (4 pasien) dan sisanya (10 pasien) tidak merasakan nyeri.

Propofol dipilih sebagai agen induksi

Tabel 1 Derajat Nyeri berdasar atas Skala VRS

Skor Nyeri	Derajat Nyeri	Respons Pasien
0	Tidak nyeri	Tidak nyeri saat ditanya
1	Nyeri ringan	Nyeri saat ditanya, tanpa perubahan perilaku
2	Nyeri sedang	Nyeri saat ditanya dan disertai dengan perubahan perilaku atau spontan menyatakan nyeri saat ditanya
3	Nyeri berat	Nyeri dengan respons vokal yang kuat disertai dengan refleks wajah, gerak tangan, dan air mata.

anestesi karena memiliki *onset* yang cepat dan sedikit efek samping. Propofol memiliki *onset* yang cepat karena sifat lipofiliknya yang tinggi. Propofol mudah melewati *blood brain barrier* dan memengaruhi sistem saraf pusat.⁸

Akan tetapi, injeksi propofol dapat menimbulkan rasa nyeri pada lokasi injeksi. Nyeri pascainjeksi propofol didefinisikan

sebagai sensasi nyeri tajam, menyengat, atau terbakar pada pembuluh darah vena yang dirasakan sesaat atau 15–20 detik setelah injeksi propofol. Nyeri sesaat setelah injeksi propofol terjadi karena iritasi pada endotel vena. Nyeri yang muncul 10–20 detik pascainjeksi propofol disebabkan oleh pelepasan mediator nyeri, misalnya kininogen

Tabel 2 Karakteristik Demografi Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok A <i>n</i> = 25 (rerata±SD)	Kelompok B <i>n</i> = 25 (rerata±SD)	Nilai p
Usia (tahun)	30,13 ± 7,8	33,32 ± 6,2	0,115
Berat badan (kg)	56,44 ± 6,3	54,28 ± 5,01	0,187
Tinggi badan (cm)	164,0 ± 0,06	1,62 ± 0,05	0,438
BMI (kg/m ²)	21,02 ± 1,33	20,54 ± 1,14	0,176
Sistole (mmHg)	122,6 ± 13,5	120,08 ± 11,93	0,487
Diastole (mmHg)	74,88 ± 10,06	64,12 ± 9,38	0,064
Nadi (x/menit)	80,0 ± 7,7	77,36 ± 9,81	0,295
Saturasi (%)	98,3 ± 0,68	98,56 ± 0,711	0,084
Jenis kelamin			0,259
Laki-laki	16	12	
Perempuan	9	13	
Kondisi fisik			1,000
ASA I	14	14	
ASA II	11	11	

Keterangan: BMI: *Body Mass Index*; ASA: *American Society of Anesthesiologist*; Kelompok A: mendapat perlakuan campuran 40 mg lidokain 2% dalam propofol (i.v.); Kelompok B: mendapat perlakuan lidokain 40 mg (i.v.) dengan perlakuan torniket selama satu menit, diikuti injeksi propofol

Tabel 3 Derajat Nyeri pada kedua Kelompok Perlakuan

Kategori nyeri	Kelompok A (n=25)	Kelompok B (n=25)	Nilai p
Tidak nyeri	10	24	
Nyeri ringan	11	1	0,000
Nyeri sedang	4	0	

Keterangan: Kelompok A: mendapat perlakuan campuran 40 mg lidokain 2% dalam propofol 1% 2 mg/kg berat (i.v.);
 Kelompok B: mendapat perlakuan lidokain 2% 40 mg (i.v.) dengan perlakuan torniket selama satu menit,
 diikuti injeksi propofol 1% 2 mg/kg berat badan (i.v.).

dari *cascade* kinin.⁹ Mekanisme nyeri pada injeksi propofol juga dapat terjadi akibat stimulasi *transient receptor potential ankyrin1* (TRPA1) dan *transient receptor potential vanilloid 1* (TRPV1). Stimulasi TRPA1 dan TRPV1 diketahui sebagai mediator utama nyeri terkait propofol serta memicu pelepasan neuropeptida. Neuropeptida menginduksi kebocoran dan dilatasi vaskular. Hal ini akan memicu inflamasi neurogenik pada persarafan perifer maupun pusat di *spinal dorsal horn* dan akan memunculkan rasa nyeri.^{10,11} Faktor lain yang memengaruhi munculnya nyeri pada lokasi injeksi propofol di antaranya lokasi injeksi, ukuran vena, durasi injeksi, konsentrasi propofol dalam fase cair, dan efek bufer dari darah.¹² Selain itu, mekanisme propofol dalam menginduksi nyeri di area injeksi disebabkan oleh propofol yang memengaruhi kaskade enzimatis sistem plasma kallikrein-kinin.¹³ Mekanisme ini memengaruhi terbentuknya nyeri yang muncul beberapa waktu setelah injeksi propofol (*delayed pain*).⁵

Mekanisme kerja lidokain dalam mengurangi nyeri pascainjeksi propofol memiliki mekanisme berbeda bergantung pada metode administrasi lidokain yang dipergunakan.¹⁴ Premedikasi lidokain sebagai anestesi lokal bekerja dengan cara menghambat tahapan transmisi rangsang nyeri dengan menutup kanal natrium dari dalam membran sel saraf. Hal ini dapat menghalangi pergerakan kation natrium

(Na⁺) yang akan masuk ke dalam sel. Proses depolarisasi rangsang nyeri pada vena perifer akan terputus dan tidak tersalurkan pada serabut saraf vena perifer.¹⁵

Literatur menyatakan jika penambahan lidokain dalam propofol dapat menurunkan nyeri pada lokasi injeksi.⁵ Akan tetapi, pada penelitian ini penggunaan kombinasi lidokain dengan perlakuan torniket efektif mencegah nyeri pascainjeksi propofol. Penggunaan torniket pada penelitian ini bertujuan menghambat laju aliran darah pada vena sehingga memberikan waktu pada lidokain untuk bekerja pada serabut saraf vena perifer di tunika media. Waktu oklusi vena yang digunakan pada penelitian ini adalah 60 detik sesuai dengan *onset* lidokain. Hasil penelitian ini konsisten dengan beberapa penelitian sebelumnya. Penggunaan lidokain perlakuan torniket selama 30–120 detik menunjukkan hasil yang lebih baik dalam menurunkan derajat nyeri dibanding dengan campuran lidokain dan propofol.^{5,16,17}

Penggunaan campuran lidokain dan propofol dapat mencegah nyeri, namun tidak signifikan dibanding dengan perlakuan lidokain dengan perlakuan torniket. Hal ini terjadi karena beberapa faktor. Penggunaan lidokain yang dicampur dengan propofol dapat menyebabkan penurunan pH campuran dan menyebabkan penurunan fraksi propofol non-lipofilik yang dikaitkan dengan penurunan bradikinin dan penurunan nitrit oksida.¹⁸

Konsep tersebut didukung oleh hasil suatu penelitian yang menunjukkan penurunan pH propofol sebelum dan sesudah dicampur dengan lidokain.¹⁴

Jika dibanding dengan hasil penelitian tahun 2006 dan tahun 2009, pemberian campuran lidokain dan propofol pada penelitian ini memiliki persentase nyeri yang lebih kecil. Pemberian campuran lidokain dan propofol menurunkan persentase nyeri dari 88% menjadi 60%. Akan tetapi, perlakuan perlakuan lidokain 40 mg (i.v.) dengan perlakuan torniket selama satu menit lebih signifikan menurunkan persentase nyeri hingga hanya menjadi 4%. Kelemahan penelitian ini adalah tidak ada plasebo propofol murni yang digunakan sehingga perbandingan persentase nyeri menggunakan data literatur yang sebelumnya telah dipublikasikan.

Simpulan

Premedikasi lidokain dengan perlakuan torniket lebih baik dalam mencegah nyeri pascainjeksi propofol dibanding dengan pemberian campuran lidokain dan propofol. Premedikasi lidokain dengan perlakuan torniket dapat digunakan sebagai standar prosedur pengelolaan nyeri pascainjeksi propofol.

Daftar Pustaka

1. Miller RD, Eriksson L, Fleisher L, Wiener J, Young WL. Miller's Anesthesia. Edisi ke-7 California. Elsevier; 2009.
2. Soenarto, Ratna F, Chandra S. Buku ajar anestesiologi. Jakarta. Departemen Anestesiologi dan Intensive Care FKUI; 2012.
3. Sethi N, Jayaraman L, Sethi M, Sharma S, Sood J. Prevention of propofol pain: a comparative study. *Middle East J Anesth.* 2009;20(2):71-4.
4. Lee P, Russell W. Preventing pain on injection of propofol: a comparison between lignocaine pre-treatment and lignocaine added to propofol. *Anaesth Intensive Care.* 2004;32(4):482-4. doi:10.1177/0310057X0403200432
5. Massad I, Abu-Ali H, Abu-Halaweh S, Badran I. Venous occlusion with lidocaine for preventing propofol induced pain. A prospective double-blind randomized study. *Saudi Med J.* 2006;27(7):997-1000.
6. Morgan G, Mikhail M, Murray M. *Clinical anesthesiology.* Edisi ke-4. New York: McGraw Hill; 2006.
7. Mahmood I, Yasmine M. Prevention of pain on propofol injection: a comparative, randomize, double blind study between lignocain, ketamine, dexamethasone, and placebo. *Prof Med J.* 2010;17(3):405-10.
8. Simoni RF, Miziara LE, Esteves LO, D'Castro JG, Morales CA Jr, Sandrin CE, dkk. Pharmacodynamic evaluation and physical/chemical analysis of two formulations of propofol used in target-controlled infusion. *Braz J Anesthesiol.* 2013;63(1):59-65.
9. Desousa KA. Pain on propofol injection: Causes and remedies. *Indian J Pharmacol.* 2016;48(6):617-23.
10. Story G, Peier A, Reeve AJ, Eid SR, Mosbacher J, Hricik TR dkk. ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell.* 2003;112(6):819-29.
11. Fischer M, Leffler A, Niedermirtl F, Kistner K, Eberhardt M, Ree P. The general anesthetic propofol excites nociceptors by activating TRPV1 and TRPA1 rather than GABAA receptors. *J Biol Chem.* 2010;285:34781-92.
12. Ray S, Pal R, Pal S, Al E. Preclusion of pain on injection with propofol: evaluating the effects of lignocaine or fentanyl pretreatment. *Anesth Essays Res.* 2011;5(1):33-8.
13. Sim JY, Lee SH, Park DY, Jung JA, Ki KH, Lee DH dkk. Pain on injection with microemulsion propofol. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(3):316-25.
14. EEUasobhon P, Dej-Arkom S, Siriussawakul A, Muangman S, Sriraj W, Pattanittum P, dkk. Lidocaine for reducing propofol-

- induced pain on induction of anaesthesia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD007874. .
15. Kurabe M, Furue H, Kohno T. Intravenous administration of lidocaine directly acts on spinal dorsal horn and produces analgesic effect: An in vivo patch-clamp analysis [published correction appears in *Sci Rep*. 2017 Jun 01;7:46814]. *Sci Rep*. 2016;6:26253.
 16. Picard P, Tramer M. Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systemic review. *Anaesth Analg*. 2000;90:963-9.
 17. Jalota L, Kalira V, George E, Shi YY, Hornuss C, Radke O, dkk. Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342(7799):694.
 18. Wong W, Cheong K. Role of tramadol in reducing pain on propofol injection. *Singapore Med J*. 2001;42:193-5.
 19. Koo S, Cho S, Ham K, Hwang J. Small dose ketamine reduce the pain of propofol injection. *Anesth Analg*. 2006;103(6):1444-7.
 20. Zahedi H, Nikooseresht M, Seifrabie M. Prevention of propofol injection pain with small dose ketamine. *MEJ Anesth*. 2009;20(3):401-4.