



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg.
2013; 27 (3): 125 - 129
http://www.fusabil.org

Sibel ÖZCAN
Aysun YILDIZ ALTUN

Elazığ Eğitim ve Araştırma
Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kliniği
Elazığ, TÜRKİYE

Rokuronyum Enjeksiyon Ağrısını Önlemede Metoklopramid ve Ketaminin Tek Başına Kullanımları ve Lidokain ile Kombinasyonlarının Karşılaştırılması

Amaç: Rokuronyum steroidal yapıda bir nöromusküler ajan olup orta derecede etki sürelili ve hızlı etki başlangıçlıdır. Rokuronyum enjeksiyonuna bağlı ağrı yaygın olup, hastaların %70-90'da oluşmaktadır. Bu çalışmada, metoklopramid ve ketaminin tek başına kullanımları ve lidokain ile kombinasyonlarının rokuronyum enjeksiyon ağrısını önlemedeki etkisini karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem: American Society of Anaesthesia (ASA) I-II risk grubundan 18-65 yaş arası 60 hasta dört gruba ayrıldı (n=60). Grup I ketamin 5 mg+lidokain 20 mg, Grup II metoklopramid 10 mg+lidokain 20 mg, Grup III metoklopramid 10 mg ve Grup IV ketamin 5 mg. Tüm solüsyonlar normal salin ile 5 mL'e tamamlandı. Ön kolda turnike ile 30 saniye venöz oklüzyon sağlandıktan sonra çalışma ilaçları 10 saniyede enjekte edilip 15 saniye sonra turnike gevşetildi. Sonrasında 10 mg rokuronyum 10 saniyede intravenöz (iv) uygulanarak hastalara ağrısı soruldu ve ekstremitte hareketleri gözlemlendi.

Bulgular: Rokuronyum enjeksiyon ağrısının insidansı Grup I'de tüm gruplardan daha düşük tespit edildi (P<0.001). Grup I'de 15 (%100), Grup II'de 10 (%66.7), Grup III'de 3 (%20) ve Grup IV'de 4 (%26.7) hastanın ağrısı olmadı. Rokuronyum sonrası çekme hareketi sıklığı Grup I ve II'de gözlenmezken, grup III ve IV'de %20 olarak tespit edildi.

Sonuç: Lidokain-ketamin kombinasyonunun rokuronyum enjeksiyon ağrısını önlemede en etkili olduğu kanaatine vardık.

Anahtar Kelimeler: Rokuronyum, enjeksiyon ağrısı, metoklopramid, ketamin.

Comparison of the Effectiveness of Metoclopramide and Ketamine Alone and Combinations with Lidocaine in Preventing Pain on Rocuronium Injection

Objective: Rocuronium is a steroidal muscle relaxant with an intermediate duration and rapid onset of action. Pain on injection of rocuronium is common, occurring in 70%–90% of patients. In this study, we compared the efficacy of metoclopramide and ketamine alone and as combinations with lidocaine in preventing pain caused by the injection of rocuronium.

Materials and Methods: Sixty patients aged between 18 to 65 years and American Society of Anaesthesia (ASA) physical status I or II were randomly divided into four groups (n=60). Group I received ketamine 5 mg+lidocaine 20 mg, Group II metoclopramide 10 mg+lidocaine 20 mg, Group III metoclopramide 10 mg, and Group IV ketamine 5 mg respectively. All solutions were diluted to 5ml with normal saline. Venous occlusion was applied for 30 seconds using a forearm tourniquet then solutions was injected over a period of 10 seconds, and 15 s after the administration of the study drug, the tourniquet was released. Then, 10 mg rocuronium was injected iv over 10 s, and patients were asked if they had pain, and extremity movement was assessed.

Results: The overall incidence of rocuronium-induced pain on injection was significantly less in Group I than the other Groups (p<0.001). 15 patients (100%) in the Group I, 10 (66.7%) in the group II, 3 (20%) in the Group III, and 4 (26.7%) in the Group IV reported no pain. Frequency of withdrawal response after rocuronium was 0 % in the Group I and II, 20% in the Group III and IV, respectively.

Conclusion: We concluded that lidocaine–ketamine combination is most effective for preventing the pain on rocuronium injection.

Key Words: Rocuronium, injection pain, metoclopramide, ketamine.

Giriş

Steroidal yapıda bir nondepolarizan nöromusküler ajan olan rokuronyum bromid hızlı etki başlangıcı ve orta derecede etki süresi ile karakterizedir ve günlük anestezi pratiğinde sık kullanılan bir ajandır (1). Rokuronyum bilinçli hastalarda enjeksiyon yerinde yoğun bir ağrıya neden olur (2). Ağrı insidansı değişken olup el sırtında bir venden uygulandığında yaklaşık %70-90'dır (3, 4). Rokuronyum enjeksiyonunun neden olduğu ağrının mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Düşük pH ağrının bir nedeni olarak görülmesine rağmen, sıklıkla kullanılan vekuronyumun ise pH'sı 4'tür ve enjeksiyonu sırasında ağrı oluşmaz. Ayrıca rokuronyum ile oluşan ağrının erken

Geliş Tarihi : 25.10.2013
Kabul Tarihi : 24.12.2013

Yazışma Adresi Correspondence

Sibel ÖZCAN
Elazığ Eğitim ve Araştırma
Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kliniği,
Elazığ-TÜRKİYE
dr.sibelcozcan@gmail.com

başlaması muhtemelen doğrudan bir iritasyon etki olduğunu göstermektedir, bu da rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının azaltılmasında lidokainin lokal anestezi etkisinin rolü olabileceğini düşündürmektedir (5).

Rokuronyumun enjeksiyon ağrısını önlemek için en çok kullanılan adjuvan ajan lidokain olmuştur. Yapılan çeşitli çalışmalarda, farklı dozlardaki lidokain ağrıyı önlemede ondansetron, tramadol ve fentanil gibi çeşitli ajanlarla karşılaştırılmış ve onlara göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (2, 6-8). Ketamin, intravenöz rejyonel anestezi ve epidural anestezi uygulamalarında lokal anestezi etkinlik göstermekte ve bu yolla rokuronyum enjeksiyon ağrısını önleyebileceği düşünülmektedir (9). Metoklopramidin ise bir lokal anestezi ilaç olan prokainamid yapısına benzer bir ilaç olması lokal anestezi etkisinin olabileceğini akla getirmektedir (10).

Bu çalışmamızın amacı rokuronyum enjeksiyon ağrısını önlemede önceden uygulanan metoklopramid ve ketaminin tek başına kullanımları ve lidokain ile kombinasyonlarının karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesinde gerçekleştirildi. Prospektif, randomize, çift kör planlanan çalışmaya yerel etik kurul onayı ve hastaların yazılı onamları alındıktan sonra, 18-65 yaş arasında ASA (American Society of Anaesthesia) I-II risk grubundan genel anestezi gerektiren elektif cerrahi geçiren olgular çalışmaya alındı. Nörolojik veya psikiyatrik hastalığı olanlar, iletişim kurmada güçlük çekenler, böbrek veya karaciğer yetersizliği öyküsü bulunanlar, kronik ağrı sendromlu ve tromboflebiti olan hastalar, çalışma ilaçlarına duyarlılığı olanlar ve son 24 saat içinde bir analjezik ilaç alan hastalar çalışma dışında tutuldu. Çalışmaya alınan hastalara premedikasyon amacıyla herhangi bir ilaç yapılmadı. Ameliyathaneye alındıktan sonra el sırtından 20 G kanül ile damar yolu açılarak izotonik NaCl infüzyonuna başlandı ve elektrokardiyogram (EKG), kalp atım hızı (KAH), ortalama arter basıncı (OAB), periferik O₂ satürasyonu (SpO₂) monitorize edildi.

Olgular randomize olarak dört gruba ayrıldı;

Grup I: Ketamin (5 mg) + Lidokain (20 mg) (n=15)

Grup II: Metoklopramid(10 mg)+Lidokain(20 mg) (n= 15)

Grup III: Metoklopramid (10 mg) (n=15)

Grup IV: Ketamin (5mg) (n=15)

Dört grupta da rutinde kullanılan bu ilaçların hacmi 5 mL'e %0.09 NaCl ile tamamlandı.

Damar yolunun yaklaşık 20 cm proksimalinde tansiyon manşonu 30 saniye süre ile 70 mmHg basınçta şişirilerek çalışma ilacı 10 saniye sürede verildi. Enjeksiyonun tamamlanmasından 15 saniye sonra manşon indirilerek 10 mg (10 mg/mL) rokuronyum bromür 10 saniyede iv yol ile uygulandı. Ağrı değerlendirme skoru (Ağrı yok, hareket yok=0, hafif ağrı,

hareket yok=1, ağrı var, el bileğinden hareket var veya sorulmadan ağrıyı ifade ediyor=2, şiddetli ağrı, kol çekme, yüzünü buruşturma, gözyaşı bulguları ile birlikte hareket var=3) kullanılarak hastalara ağrı olup olmadığı, ağrının yapısı ve şiddeti sorulup, ağrıya fiziksel cevapları gözlenerek kaydedildi. Rokuronyum uygulandıktan sonra; hipoventilasyon, diplopi, pitozis, yutma güçlüğü gibi kas güçsüzlüğü bulgularına bakıldı. 30 saniye içinde anestezi indüksiyonuna başlanarak indüksiyon 5 mg/kg tiyopental, 2 µg/kg fentanil, 0.6 mg/kg dozuna tamamlanacak şekilde rokuronyum ile yapıldı. Orotrakeal entübasyon sonrası idamede %2 sevofluran, %50 azot protoksit ve %50 O₂ kullanıldı.

Olguların KAH, OAB ve SpO₂ değerleri preoperatif, çalışma ilacı verildikten sonra, rokuronyum uygulandıktan sonra, indüksiyondan sonra, entübasyondan sonra, 5. dk, 10. dk, 15. dk, 25. dk, 35. dk ve 45. dk'da kaydedildi.

Bütün veriler ortalama±standart sapma (Ort±SS) olarak sunuldu. Hastaların demografik özelliklerinin (yaş, kilo, cinsiyet, ASA) ve hemodinamik verilerin (KAH, OAB ve SpO₂) istatistiksel olarak değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Ancak varyans analizi için önce levene testi uygulanmış ve varyansların homojenliği tespit edilmiştir. Gruplar arası farklılığı belirlemek amacıyla Post-Hoc testi olarak Tukey HSD testi kullanıldı. Ölçümlerinin grup içi değerlendirmesinde (preoperatif, ilaç sonrası, rokuronyum sonrası, indüksiyondan sonra, entübasyondan sonra, 5. dk, 10. dk, 15. dk, 25. dk, 35. dk ve 45. dk'da) ise tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Ağrı ölçeğinin değerlendirilmesinde ve niteliksel olarak belirtilen verilerin analizinde ise ki-kare testi uygulandı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Olguların yaş, kilo ve cinsiyetleri içeren demografik verileri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 1, P>0.05). Benzer şekilde KAH, OAB ve SpO₂ değerleri bakımından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (P>0.05).

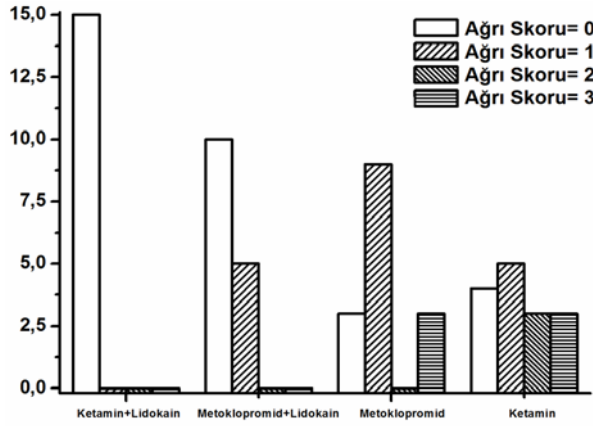
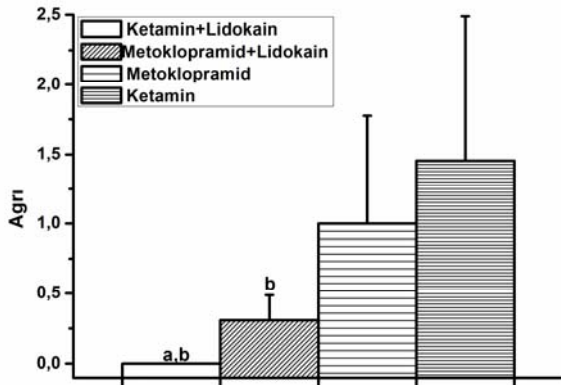
Priming sonrası ağrı skorlarının değerlendirmesinde ise Grup I ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 2, P<0.001). Priming sonrası ağrı değerlendirilmesinde, Grup I'deki hastaların %100'ünde ağrı tariflenmezken bu oran Grup II'deki hastalarda %66.7, Grup III'deki hastalarda %20, Grup IV'deki hastalarda ise %26.7 olarak tespit edildi (Tablo 2, P<0.001). Grup I ve II'deki hastalarda şiddetli ağrı, yüzünü buruşturma, kol çekme hiç görülmezken Grup III ve IV'deki hastaların %20'de çekme yanıtı görüldü (Şekil 1 ve Şekil 2). Tüm gruplarda rokuronyum uygulandıktan sonra; hipoventilasyon, diplopi, pitozis, yutma güçlüğü gibi kas güçsüzlüğü bulgularına rastlanmadı. Postoperatif 24. saatte yapılan kontrollerinde, olguların hiçbirinde iv enjeksiyon yerlerinde ağrı, şişme ve alerjik reaksiyon saptanmadı.

Tablo 1. Tüm Grupların Bazı Demografik Özellikleri (yaş, kilo, cinsiyet ve ASA)

	Grupların Bazı Demografik Özellikleri (Ort ± SS)				P
	Ketamin+Lidokain (n=15)	Metoklopramid+Lidokain (n=15)	Metoklopramid (n=15)	Ketamin (n=15)	
Yaş	35.7 ± 5.3	39.4 ± 6.3	37.8 ± 4.1		
Kilo	68.6 ± 4.7	69.3 ± 3.9	71.9 ± 5.4	68.3 ± 2.8	p>0.05
Cinsiyet (E / K)	8/7	7/8	7/8	7/8	
ASA (I-II)	7/8	6/9	6/9	7/8	

Tablo 2. Priming Sonrası Ağrı Skorlarının Değerlendirmesi

Ağrı Skoru	Sözel Ağrı Skorunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması (n(%))				P
	Ketamin+Lidokain (n=15)	Metoklopramid+Lidokain (n=15)	Metoklopramid (n=15)	Ketamin (n=15)	
0	15 (%100*)	10 (%66.7)	3 (%20)	4 (%26.7)	0.001
1	0 (%0)	5 (%33.3)	9 (%60)	5 (%33.3)	
2	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%20)	
3	0 (%0)	0 (%0)	3 (%20)	3 (%20)	

**Şekil 1.** Grupların ağrı skorlarına göre sınıflandırılması**Şekil 2.** Grupların ağrı ortalamasına göre karşılaştırılması. a; P<0.05: Ketamin+Lidokain grubu, metoklopramid grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir. b; P<0.05: Ketamin+Lidokain grubu ve metoklopramid+Lidokain grupları, ketamin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir.

Tartışma

Rokuronyum, etki başlangıç zamanının hızlı olması ve orta etki süreli bir kas gevşetici olması nedeniyle anestezi pratiğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Rokuronyum enjeksiyonu hastaların birçoğunda rahatsızlık ve/veya ağrı ile ilişkilidir. Subparalize doz uygulandığı zaman hastaların %50-100'ünde rahatsızlık olduğu bildirilmektedir (2). Ağrı insidansı değişken olup el sırtında bir venden uygulandığında yaklaşık %70-90'dır (3, 4). Propofol veya sodyum tiyopental ile anestezi indüksiyonundan sonra, hatta anestezi sırasında yoğun nosisepsiyonun varlığında bile hastaların %85'inde el veya bacak geri çekilmesi ya da jeneralize harekete sebep olur (11, 12).

Rokuronyumun enjeksiyonunun neden olduğu ağrının mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Formülasyonunda sodyum asetat, sodyum klorid ve asetik asit (pH=4) bulunmaktadır (13). Fizyolojik olmayan osmolalite veya pH değerlerine sahip ilaçlarda ağrı sıklığı ve şiddeti fazladır. İlaçlarda artan osmolalite, alkali ve asidite değerlerinin ağrının sıklık ve şiddetini artırdığı bildirilmiştir (>1 osmol/kg, pH<4 ve pH>11). Ven duvarında media ve intima tabakaları arasında serbest afferent sinir sonlanmaları mevcuttur. Enjeksiyon ağrısının olasılıkla ilacın venöz duvarda oluşturduğu direkt iritan etkiden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır (14). Başka bir çalışmada ise, ilacın düşük pH değerinin ağrıda rol oynamadığı, kas gevşetici ajanların (rokuronyum ve vekuronyum gibi) kutanöz C nosiseptörlerinin direkt aktivasyonu ile ağrı oluşturdukları rapor edilmiştir (15). Rokuronyumun enjeksiyon ağrısı ile ilgili bir başka açıklama ise, histamin ve bradikinin gibi endojen mediatörlerin açığa çıkması ile oluşan nosiseptör aktivasyonu şeklinde yapılmaktadır (16). Çeşitli ilaçlarla karıştırılarak veya uygulama öncesinde tedavi edilerek bu ağrı azaltılmaya çalışılmış, fakat bu çalışmalar ağrıyı tamamen ortadan kaldıramamıştır. Bu amaçla anestezikler, zayıf ve kuvvetli opioidler,

tiyopental, ondansetron ve beta-blokerler gibi birçok farmakolojik ajan denenmiştir.

Rokuronyumun enjeksiyon ağrısını önlemek için en çok kullanılan adjuvan ajan lidokain olmuştur. Düşük pH ağrının bir nedeni olarak görülmesine rağmen, enjeksiyon yerinde ven etrafında ödem ve tromboflebit olmaması bunu tartışılabilir hale getirmektedir. Ayrıca vekuronyumun pH'sı 4'tür, ancak enjeksiyonu sırasında ağrı oluşmaz. Rokuronyum ile oluşan ağrının erken başlaması muhtemelen doğrudan bir iritan etki olduğunu göstermektedir, bu da rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının azaltılmasında lidokainin lokal anestezi etkisinin rolü olabileceğini düşündürmektedir (5). Yapılan çeşitli çalışmalarda, farklı dozlardaki lidokain ağrıyı önlemede ondansetron, tramadol ve fentanil gibi çeşitli ajanlarla karşılaştırılmış ve onlara göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (2, 6-8). Bununla birlikte bazı çalışmalarda lidokain tek başına ağrıyı azaltmada %32-48 oranında yetersiz kaldığı görülmüştür. Bu yüzden çeşitli ilaçlarla kombinasyonuna ihtiyaç duyulmuştur (17, 18).

Lidokain enjeksiyonu sırasında bir turnike kullanıldığı zaman, analjezik etkisinin arttığına dikkat çekilmiştir (19). Farklı sürelerde turnike ile venöz oklüzyon uygulanan bir çalışmada, propofol ile venöz oklüzyon uygulanan 10 ve 30 saniye süre ile venöz oklüzyon uygulanan olgularda anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (20).

Bu çalışmada olguların intravenöz yolunun proksimaline bir lastik turnike ile 30 saniye süreli venöz oklüzyon uygulandı. Buradaki amacımız uyguladığımız ilaçların ven duvarına daha uzun süre temasının sağlanarak analjezik etkinin artırılmasıydı.

N-metil D-aspartat (NMDA) reseptör aktivasyonu kalsiyum iyon akışı yoluyla nitrik oksit (NO) sentazı aktive ederek NO yapımını stimüle etmektedir. NO ise sıcak, soğuk ve mekanik etki gibi fiziksel olmayan, ancak bradikinin gibi kimyasal stimulanlarla sağlanan venöz nosisepsiyonda önemli rol oynamaktadır. Kompetitif olmayan NMDA reseptör antagonisti olan ketaminin, çeşitli kimyasal iritanlar aracılığıyla oluşan ağrıya bağlı çekme hareketlerini önlemedeki etkinliği, vasküler endotel veya santral sinir sistemindeki NMDA reseptör aktivasyonu blokajı yoluyla olabilmektedir. Ketamin, intravenöz rejyonel anestezi ve epidural anestezi uygulamalarında lokal anestezi etkinliği göstermekte ve bu yolla rokuronyum enjeksiyon ağrısını önleyebilmektedir. Ketaminin ağrıya bağlı çekme hareketlerinin azaltılmasında diğer bir mekanizma ise aditif hipnotik etki ile anestezi derinliğini artırarak santral ağrı duyusunun algılanmasının azalmasıdır. Tiyopental ile indüksiyon ve 0.8 mg/kg dozda rokuronyum enjeksiyonu öncesinde 0.2 mg/kg dozunda uygulanan ketaminin ağrıya bağlı gelişen spontan çekme hareketlerini azalttığı tespit edilmiştir (9). Bu çalışmada tek başına ketamin uygulanan grupta ağrıya bağlı çekme hareketi hastaların %20'de görülmekteyken ketamin ve

lidokain kombinasyonu uygulanan grupta bu oran %0 olarak tespit edilmiştir.

Metoklopramid geleneksel olarak perioperatif dönemdeki bulantı ve kusmaların tedavisi için kullanılan bir ilaçtır. Metoklopramid en fazla dopamin (D2) ve serotonin (5-HT2) reseptör subtiplerine karşı antagonist etki gösterir. Ayrıca D1, α2 ve 5-HT3 antagonisti, 5-HT1 ve 5-HT4 parsiyel agonistidir (21).

Metoklopramid asetilkolinesteraz inhibisyonu yaparak kolinerjik etkilere yol açabilir (22). Nosiseptif uyarının iletiminde ya da üst merkezlerde yorumlanmasında, bu reseptörlerin rolleri henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Metoklopramidin bu reseptörlerin biri ya da birkaçı aracılığı ile ağrı duyumuna etki etmesi beklenebilir. Elektif ameliyat olan 100 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında, 5 veya 10 mg metoklopramid ile el sırtındaki ven içine uygulanacak propofol enjeksiyon ağrısını etkili olarak azalttıklarını açıklamışlardır (23).

Bu sonuç metoklopramidin bir lokal anestezi ilaç olan prokainamidin benzer halkasına 5-chloro ve 2-methoxy aryl grubu eklenmesiyle oluşturulmuş bir ilaç olduğunu ve lokal anestezi etkisinin olabileceğini akla getirmektedir (10). Chaudhary ve ark. (24) propofol enjeksiyon ağrısını önlemede lidokain+metoklopramid ve lidokain+ketamin kombinasyonunu karşılaştırmış ve lidokain+ketamin kombinasyonunun propofol enjeksiyon ağrısını önlemede daha etkili olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda ise rokuronyum enjeksiyon ağrısına bağlı çekme hareketi metoklopramidin tek başına uygulandığı grupta %20 oranında görülmüş ve bu oran ketaminin tek başına uygulandığı grup ile benzer oranda tespit edilmiştir. Her iki ilacın lidokain ile kombinasyonunda ise ağrıya bağlı çekme hareketi %0 olarak tespit edilmiştir. Fakat lidokain+ketamin grubundaki hastaların %100 de ağrı olmazken bu oran lidokain+metoklopramid grubunda %66.7, tek başına ketamin uygulanan grupta 26.7, metoklopramid uygulanan grupta ise %20 tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre lidokain ve ketamin kombinasyonu rokuronyum enjeksiyon ağrısını ve bu ağrıya bağlı kol çekme hareketini engellemede diğer gruplara oranla daha etkin bulunmuştur. Lidokainin, metoklopramid ile kombinasyonu kol çekme hareketini engellemiş fakat ağrı hissedilmesini önlemede etkin olmamıştır. Bununla birlikte ketamin ve metoklopramidin tek başına kullanımları hem kol çekme hareketini, hem de ağrı hissedilmesini önlemede yetersiz kalmıştır.

Rokuronyum gibi asidik solüsyonların enjeksiyonunun ağrıya sebep olduğu ve enjeksiyon sonrası perivenöz ödemin geliştiği gösterilmiştir (25). Bu çalışmada böyle bir yan etki görülmemiştir.

Sonuç olarak, rokuronyum enjeksiyonuna bağlı ağrıyı ve kol çekme hareketini önlemede lidokainin ketamin ile kombinasyonu etkin bulunmuştur.

Kaynaklar

1. Hunter JM. Rocuronium: the newest aminosteroid neuromuscularblocking drug. *Br J Anaesth* 1996; 76: 481-483.
2. Chiarella AB, Jolly DT, Huston CM, Clanachan AS. Comparison of four strategies to reduce the pain associated with intravenous administration of rocuronium. *Br J Anaesth* 2003; 90: 377-379.
3. Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R. Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994; 81: 1005-1043.
4. Picard P, Tramer MR. Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000; 90: 963-969.
5. Reddy MS, Chen FG, Ng HP. Effect of ondansetron pretreatment on pain after rocuronium and propofol injection: A randomised, double-blind controlled comparison with lidocaine. *Anaesthesia* 2001; 56: 902-5.
6. Steegers MA, Robertson EN. Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg* 1996; 83: 203.
7. Singh M, Chauhan H, Rath GP, et al. Effect of narcotic pretreatment on pain after rocuronium injection: A randomized, double, blind controlled comparison with lidocaine. *J Anesth* 2007; 21: 510-512.
8. Ahmad N, Choy YC, Aris EA, Balan S. Preventing the withdrawal response associated with rocuronium injection: A comparison of fentanyl with lidocaine. *Anesth Analg* 2005; 100: 987-990.
9. Liou JT, Hsu JC, Liu FC, et al. Pretreatment with small-dose ketamine reduces withdrawal movements associated with injection of rocuronium in pediatric patients. *Anesth Analg* 2003; 97: 1294-1297.
10. Murphy EJ. *A Reappraisal of Metoclopramide*. Boston: Australian Medicines Handbook McGraw-Hill, 2003.
11. Borgeat A, Kwiatkowski D. Spontaneous movements associated with rocuronium: is pain on injection the cause? *Br J Anaesth* 1997; 79: 382-383.
12. Shevchenko Y, Jocson JC, McRae VA, et al. The use of lidocaine for preventing the withdrawal associated with the injection of rocuronium in children and adolescents. *Anesth Analg* 1999; 88: 746-748.
13. McCulloch MJ, Lees NW. Assessment and modification of pain on induction with propofol. *Anaesthesia* 1985; 40: 1117-1120.
14. Klement W, Arndt JO. Pain on i.v. injection of some anaesthetic agents is evoked by the unphysiological osmolality or pH of their formulations. *Br J Anaesth* 1991; 66: 189-195.
15. Blunk JA, Seifert F, Schmelz M, Reeh PW, Koppert W. Injection pain of rocuronium and vecuronium is evoked by direct activation of nociceptive nerve endings. *Eur J Anaesth* 2003; 20: 245-253.
16. Cooper R, Mirakhor RK, Clarke RS, Bouks Z. Comparison of intubating conditions after administration of Org (rocuronium) and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1992; 69: 269-273.
17. 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: 246-249.
18. O'Hara JR Jr, Sprung J, Laseter JT, et al. Effects of topical nitroglycerin and intravenous lidocaine on propofol-induced pain on injection. *Anesth Analg* 1997; 84: 865-869.
19. Sasaki T, Okamura S, Kisara A, et al. Effect of lidocaine on pain caused by injection of propofol: comparison of three methods at two injection rates. *J Anesth* 1999; 13: 14-16.
20. Ewart MC, Whitwam JG. Prevention of pain during injection of propofol. *Lancet* 1990; 335: 798-799.
21. Muphy EJ. Intra-arterial injection of metoklopramide, midazolam, propofol and pethidine. *Anaesth Intensive Care* 2002; 30: 367-369.
22. Driver RP Jr, D'Angelo R, Eisenach JC. Bolus metoclopramide does not enhance morphine analgesia after cesarean section. *Anesth Analg* 1996; 82: 1033-1035.
23. Fujii Y, Uemura A. Effect of metoclopramide on pain on injection of propofol. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32: 653-656.
24. Chaudhary K, Gupta P, Gogia AR. A prospective, randomized, double-blind study to compare the efficacy of lidocaine + metoclopramide and lidocaine + ketamine combinations in preventing pain on propofol injection. *J Anesth* 2013; 27: 402-406.
25. Klement W, Arndt JO. Pain on intravenous injection of some anaesthetic agents is evoked by the unphysiological osmolality or pH of their formulations. *Br J Anaesth* 1991; 66: 189-195.