

# مقایسه اثر متوکسی فلوران و ژل لیدوکائین بر روی درد سیستوسکوپی

دکتر علیرضا جعفری

استادیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، مرکز تحقیقات بیهوشی، بیمارستان شهید لبافی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر ناصر شخص سلیم

دانشیار اورولوژی، مرکز تحقیقات اورولوژی، بیمارستان شهید لبافی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر محمدرضا کامران منش<sup>۱</sup>

استادیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، مرکز تحقیقات بیهوشی، بیمارستان شهید لبافی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر هستی حسنی

دستیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، مرکز تحقیقات بیهوشی، بیمارستان شهید لبافی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر بابک قرایی

استادیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، مرکز تحقیقات بیهوشی، بیمارستان شهید لبافی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

## Comparison between Methoxyflurane and lidocaine gel on cystoscopy pain

Alireza Jafari, MD

Naser Shakhs Salim, MD

Mohammadreza Kamranmenesh, MD

Hasti Hasani, MD

Babak Gharaee, MD

### ABSTRACT

Background: Several methods exist for reducing postoperative cystoscopy pain. This study compared the effects of lidocaine gel and methoxyflurane on cystoscopy pain.

Materials and Methods: In this randomized clinical trial patients between 20 to 55 years undergoing cystoscopy were enrolled after obtaining written informed consent. Furthermore, heart rate, blood pressure, arterial oxygen saturation and pain (based on numerical scores from zero to 100) before intervention when prescribing medication, when entering the device through the bladder and 15 minutes after the operation. two groups were compared. Methoxyflurane was applied by PENTHROX inhaler. (Methoxyflurane % concentration 0.5-0.7%). For each patient a maximum of 1 vial (about 3ml) was administered. Two weeks later, BUN, Cr, SGPT, SGOT, Alkaline phosphatase were measured.

**Results:** The numerical scores for pain were clearly lower for Methoxyflurane ( $p < 0.0001$ ). Interest of the patient to repeat the method used was significantly higher in Methoxy group ( $P < 0/0001$ ). 28/30 of those in Methoxy vs. 18/30 patients in the L group favored to repeat same practice. Opioid usage was significantly lower in Methoxy group ( $P < 0/0001$ ). Systolic blood pressure in both groups were the same. Cystoscopic pain during insertion to bladder was significantly lower in Methoxy group.

**Conclusion:** Methoxyflurane is an effective analgesic for pain associated with rigid cystoscopy in men less than 55 years. It reduced the amount of opioid drug during entering the cystoscope into the bladder.

**Keywords:** Methoxyflurane, lidocaine, pain, cystoscopy

چکیده:

نویسنده مسؤول / Mrz\_kamranmanesh@yahoo.com

**مقدمه:** روش‌های متعددی برای کاهش درد بعد از عمل سیستم‌سکوپ‌ی وجود دارد. در این مطالعه به مقایسه اثر متوکسی‌فلوران و ژل لیدوکائین بر روی درد بعد از سیستم‌سکوپ‌ی پرداختیم.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه در مداخله‌ای که به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی غیر کور انجام شد، بیماران بین ۲۰ تا ۵۵ سال تحت سیستم‌سکوپ‌ی پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی وارد مطالعه شدند. در ادامه بیماران به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند؛ یک گروه ۱۵ دقیقه قبل از انجام عمل ۲۰ سی‌سی ژل لیدوکائین ۲ درصد گرفتند و یک گروه ۱۰-۸ نفس عمیق از متوکسی‌فلوران استنشاق کردند. در ادامه ضربان قلب، فشار خون، اشباع اکسیژن شریانی و درد (بر اساس نمره عددی درد از صفر تا ۱۰۰) قبل از مداخله، هنگام تجویز دارو، هنگام ورود سیستم‌سکوپ، هنگام بررسی داخل مثانه، بلافاصله بعد از عمل و ۱۵ دقیقه بعد از عمل بررسی و در دو گروه مقایسه شد. در هر مقطعی از مطالعه در هر گروه اگر بیمار درد با نمره بیشتر از ۳۰ پیدا کرد آلفنتانیل ده میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم تجویز شد و میزان مصرف آلفنتانیل در دو گروه مقایسه شد. برای تجویز متوکسی‌فلوران از پنتراکس استنشاقی<sup>۲</sup> همراه activated charcoal scavenging chamber استفاده کردیم. (غلظت متوکسی‌فلوران ۰/۷-۰/۵٪)

به هر بیمار حداکثر ۱ ویال (معادل ۳ میلی‌لیتر) تجویز شد. دو هفته بعد SGPT, SGOT, Cr, BUN و آلکالین فسفاتاز بیماران اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** میزان نمره عددی درد به صورت واضحی در گروه متوکسی‌فلوران در تمامی مراحل اندازه‌گیری پایین‌تر بود ( $p < 0/0001$ ).

میزان علاقه بیمار برای تکرار مجدد روش به کار رفته به صورت معنی‌داری در گروه متوکسی‌فلوران بالاتر بود ( $P < 0/0001$ ). ۲۸,۳۰ نفر در گروه متوکسی‌فلوران در مقابل ۱۸,۳۰ نفر در گروه لیدوکائین علاقه برای تکرار مجدد روش به کار رفته داشتند. میزان مصرف مخدر به صورت معنی‌داری در گروه متوکسی‌فلوران پایین‌تر بود ( $p < 0/0001$ ). فشار خون سیستمولیک در دو زمان لحظه ورود سیستم‌سکوپ و معاینه داخل مثانه بین دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت.

**نتیجه‌گیری:** متوکسی‌فلوران یک مسکن مؤثر برای دردهای مرتبط با سیستم‌سکوپ‌ی انعطاف‌ناپذیر در مردان کمتر از ۵۵ سال است که اثر کاهش مصرف مخدر طی ورود سیستم‌سکوپ و مشاهده داخل مثانه را داشته است.

**کلواژگان:** متوکسی‌فلوران، لیدوکائین، درد، سیستم‌سکوپ‌ی

<sup>2</sup>. PENTHROX inhaler

## مقدمه

سیستوسکپی یک متد مؤثر، مطمئن و آسان برای تشخیص و پیگیری در بیماران با هماچوری، نشانه‌های راه ادراری تحتانی و تومورهای مثانه و یکی از شایع‌ترین آزمون‌ها در بیماران سرپایی اُرولوژی در کلینیک‌ها است. در مقایسه با سیستوسکپی انعطاف‌ناپذیر، سیستوسکپی انعطاف پذیر سبب درد کمتری می‌شود و با علائم کمتری بعد از انجام فرآیند همراه است. اگرچه سیستوسکپی انعطاف پذیر معمولاً به خوبی تحمل می‌شود ولی بعضی از بیماران به خصوص در لحظه ورود سیستوسکپ احساس ناراحتی می‌کنند. (۱، ۲ و ۳)

درد حوالی عمل سبب افزایش موربیدیتی بیمار می‌شود. پاسخ‌های رفلکسی سوپراسگمنتال به درد سبب افزایش تون سمپاتیک، افزایش کاتکول آمین و ترشح هورمون کاتابولیک و کاهش هورمون‌های آنابولیک می‌شود در نتیجه یک وضعیت هایپر متابولیک رخ می‌دهد و مصرف اکسیژن افزایش می‌یابد. پاسخ استرسی ممکن است یک فاکتور مهم در ایجاد هایپرکواگولوپاتی بعد عمل باشد و در نتیجه ممکن است با بروز وقایع مرتبط با هایپرکواگولوپاتی مثل ترومبوز وریدی عمیق و ایسکمی میوکارد همراه باشد. پاسخ استرسی ممکن است با بهبود نامطلوب زخم و دپرشن عملکرد ایمنی همراه باشد. کنترل درد و پاسخ استرسی سبب کاهش این مشکلات و بهبود پیامد بیماری می‌شود. (۵)

روش‌های متعددی برای کاهش درد بعد از عمل سیستوسکپی وجود دارند که هر یک کارایی و اثربخشی خاص خود را دارد و لذا نیاز به انجام

مطالعات مختلف جهت تعیین و مقایسه میزان اثربخشی روش‌های مختلف وجود دارد. از جمله این روش‌ها استفاده از نیتروس اکساید استنشاقی، ژل لیدوکائین، ژل لیز کننده و افزایش فشار هیدروستاتیک<sup>۳</sup> برای متسع کردن مجرای بولبار را می‌توان نام برد.

متوکسی فلوران گازی است با خواص هوشبری که با دوزهای اندک (دو دهم تا هفت دهم درصد) خواص بی‌دردی سریع‌الاث‌ر مناسبی نشان داده است. به دلیل متابولیت‌هایی مانند فلوراید آزاد، اسید اگزالیک، دی‌فلورومتوکسی استیک اسید در بیماران کبدی و کلیوی منع مصرف دارد. ما در این مطالعه به مقایسه اثر متوکسی فلوران و ژل لیدوکائین بر روی درد بعد از سیستوسکپی پرداختیم.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه مداخله‌ای که به صورت کارآزمایی بالینی غیر کور انجام شد، تعداد شصت بیمار (سی بیمار در گروه متوکسی فلوران و سی بیمار در گروه ژل لیدوکائین) وارد گشتند. بیماران بین ۲۰ تا ۵۵ سال تحت سیستوسکپی پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی (بعد از ادای توضیحات لازم) وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج شامل سابقه حساسیت به هرکدام از داروهای لیدوکائین و متوکسی فلوران، مصرف همزمان داروهای مسکن در ۲۴ ساعت اخیر، سن بالای ۵۵ سال، اعتیاد به مواد مخدر، نارسایی کلیوی، سابقه نوروپاتی، و بیماری کبدی بود. در ادامه بیماران به صورت تصادفی ساده (یکی در میان) در دو گروه قرار گرفتند که یک گروه ۱۵

<sup>3</sup> . Bag Squeeze

دقیقه قبل از انجام عمل ژل لیدوکائین گرفتند و یک گروه قبل از ورود سیستم سکت متوکسی فلوران دریافت کردند.

در گروه لیدوکائین قبل از مداخله ضربان قلب، فشار خون، اشباع اکسیژن شریانی و درد (بر اساس نمره عددی درد از صفر تا ۱۰۰) اندازه‌گیری شد. سپس ژل لیدوکائین ۲٪ را به میزان ۲۰ سی سی داخل مجرا تزریق و مجرا را به مدت ۱۵ دقیقه کلامپ کردند. در حین تزریق ژل نیز ضربان قلب، فشار خون، اشباع اکسیژن شریانی و درد اندازه‌گیری شد. بعد از ۱۵ دقیقه ورود دستگاه انجام شد. مجدداً ضربان قلب، فشار خون، اشباع اکسیژن شریانی و درد در این مرحله اندازه‌گیری شد و این اندازه‌گیری‌ها در هنگام بررسی داخل مثانه، بلافاصله بعد از عمل و ۱۵ دقیقه بعد از عمل تکرار شد. در گروه متوکسی فلوران قبل از مداخله ضربان قلب، فشار خون، اشباع اکسیژن شریانی و درد (بر اساس نمره عددی درد) اندازه‌گیری شد. سپس از بیمار خواسته شد قسمت دهانیدستگاه استنشاق را داخل دهان خود بگذارد و ۸ تا ۱۰ نفس عمیق بکشد و از طریق بینی یا قسمت دهانی بازدم کند. سپس ژل لوبریکانت را در داخل مجرا تزریق کردند و در هنگام تزریق ژل نیز ضربان قلب، فشار خون، اشباع اکسیژن شریانی و درد اندازه‌گیری شدند. سپس ورود دستگاه انجام شد. مجدداً ضربان قلب، فشار خون، اشباع اکسیژن شریانی و درد در این مرحله اندازه‌گیری شد و این اندازه‌گیری‌ها در هنگام بررسی داخل مثانه، بلافاصله بعد از عمل و ۱۵ دقیقه بعد از عمل تکرار شد.

در هر مقطعی از مطالعه در هر گروه اگر بیمار درد با نمره بیشتر از ۳۰ پیدا می‌کرد (بر اساس مقیاس دیداری درد استاندارد شده) آلفنتانیل ده میکروگرم در هر کیلوگرم تجویز شد و میزان مصرف آلفنتانیل در دو گروه مقایسه شد.

برای تجویز متوکسی فلوران از پنتراکس استنشاقی ( Medical Developments International Limited, Melbourne , Australia ) همراه activated charcoal scavenging chamber استفاده کردیم. از بیمار خواسته شد که با انگشت خود روی دریچه رقیق کننده را بپوشاند (غلظت متوکسی فلوران = ۰/۷-۰/۵) و قسمت دهانی دستگاه استنشاق را در داخل دهان خود بگذارد و از طریق قسمت دهانی یا بینی بازدم کند .

به هر بیمار حداکثر ۱ ویال ( معادل ۳ میلی‌لیتر) بدون همراهی با اکسیژن مکمل تجویز شد. هر تکنیسین بیهوشی در شیفت کاری خود برای دو بیمار متوکسی فلوران تجویز کرد(۴). هر دستگاه استنشاقی تنها برای یک بیمار استفاده شد. ۲ هفته بعد SGOT, SGPT, Cr, BUN, و آلکالین فسفاتاز بیماران اندازه‌گیری شد. متوکسی فلوران یک هوشبر استنشاقی فلورینه هیدروکربنه با ویال‌های ۳ سی سی در دسترس است که در پنتراکس استنشاقی به کار می‌رود. پنتراکس استنشاقی یک تیوپ پلاستیکی با یک دریچه یک طرفه است. ۳ سی سی متوکسی فلوران داخل آن ریخته می‌شود. اگر دریچه رقیق کننده باز باشد غلظت متوکسی فلوران ۰/۴-۰/۲٪ و اگر بسته باشد ۰/۷-۰/۵٪ است و یک منفذ اکسیژن نیز دارد.

جدول ۱. میانگین  $\pm$  انحراف معیار نمره درد بین گروه لیدوکائین و متوکسی فلوران

مداخله	لیدوکائین	متوکسی فلوران	P
تزریق ژل	۱۲/۷±۵/۸	۶±۴/۹	<۰/۰۰۰۱
ورود سیستوسکپی	۳۲±۹/۹	۱۳/۳±۶/۱	<۰/۰۰۰۱
معاینه داخل مثانه	۲۴±۹/۷	۱۵/۳±۶/۳	<۰/۰۰۰۱
بلافاصله بعد از سیستوسکپی	۱۷/۳±۶/۹	۱۴±۴/۹	۰/۰۳
۱۵ دقیقه بعد از سیستوسکپی	۱۴/۳±۵/۱	۴/۳±۳/۴	۰/۰۰۹

جدول ۲. شیوع نمره درد بین گروه لیدوکائین و متوکسی فلوران

متوکسی فلوران	لیدوکائین	نمره درد	
۱۲	۲	۰	تزریق ژل
۱۸	۱۸	۱۰	
	۱۰	۲۰	
۲۲	۲	۱۰	ورود سیستوسکپی
۶	۴	۲۰	
۲	۱۲	۳۰	
	۱۰	۴۰	
	۲	۵۰	
۱۶	۶	۱۰	معاینه داخل مثانه
۱۲	۱۰	۲۰	
۲	۱۰	۳۰	
	۴	۴۰	
۱۸	۱۲	۱۰	بلافاصله بعد از سیستوسکپی
۱۲	۱۴	۲۰	
	۴	۳۰	
۲۶	۱۶	۱۰	۱۵ دقیقه بعد از سیستوسکپی
۴	۱۴	۲۰	
		۳۰	

## نتایج

میانگین نمره درد بین دو گروه لیدوکائین و متوکسی‌فلوران در تمامی مراحل بین دو گروه تفاوت معنی‌دار نشان داد (جدول ۱). میزان نمره عددی درد به صورت واضحی در گروه متوکسی‌فلوران در تمامی مراحل اندازه‌گیری پایین‌تر بود.

انسیدانس نمرات مختلف درد بین دو گروه در مراحل مختلف انجام سیستم‌سکپی در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

میانگین فشار خون‌های سیستمیک و دیاستولیک و ضربان قلب در بین دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشته است.

میانگین فشار خون سیستمیک در گروه لیدوکائین در زمان ورود سیستم‌سکپ و معاینه داخل مثانه نسبت به زمان اولیه (بدو ورود) تفاوت معنی‌داری نشان داد.

میزان علاقه برای تکرار مجدد روش به کار رفته به صورت معنی‌داری در گروه متوکسی‌فلوران بالاتر بود. ( $P < 0.0001$ )

۲۸ نفر از ۳۰ نفر در گروه متوکسی‌فلوران در مقابل ۱۸ نفر از ۳۰ نفر در گروه لیدوکائین علاقه برای تکرار مجدد روش به کار رفته داشتند.

میزان مصرف مخدر به صورت معنی‌داری در گروه متوکسی‌فلوران پایین‌تر بود ( $P < 0.0001$ ).

میزان مصرف آلفنتانیل در گروه لیدوکائین در زمان ورود سیستم‌سکپ  $۸۷۵/۷ \pm ۴۵/۲$  میکروگرم بود؛ در صورتی که در گروه متوکسی‌فلوران در زمان ورود سیستم‌سکپ نیاز به تجویز مخدر نبود.

میزان مصرف آلفنتانیل در گروه لیدوکائین در هنگام معاینه داخل مثانه  $۴۰۰/۸ \pm ۵۰/۶$  میکروگرم

بود؛ در صورتی که در گروه متوکسی‌فلوران در هنگام معاینه داخل مثانه نیاز به تجویز مخدر نبود.

## بحث و نتیجه‌گیری

اطلاعات ما نشان می‌دهد که متوکسی‌فلوران به صورت واضحی کاهش درد بهتری در طول سیستم‌سکپی غیر انعطاف‌پذیر در مقایسه با ژل لیدوکائین دارد و با رضایت بیشتر بیماران همراه بوده است.

سیستم‌سکپی غیر انعطاف‌پذیر یک روش شایع فرآیندی است که به سختی تحمل می‌شود و فوایدی در مقایسه با سیستم‌سکپی انعطاف‌پذیر دارد که شامل قیمت پایین‌تر، فیلد بینایی بهتر و زمان تحریک کوتاه‌تر است.

در مطالعه ما اگر چه نمره درد در تمام مراحل ریجید سیستم‌سکپی با ژل لیدوکائین متفاوت بود ولی از نظر بالینی تفاوت در دو مرحله ورود سیستم‌سکپ و معاینه داخل مثانه مهم و معنی‌دار بود، برای اینکه میانگین نمره درد در گروه متوکسی‌فلوران پایین‌تر از ۳ بود و نیاز به هیچ مداخله‌ای نظیر تزریق ضد درد نبود. راه‌های متفاوتی تاکنون برای کاهش درد ناشی از سیستم‌سکپ استفاده شده است مثل ژل لیدوکائین، هیدروکلراید، ژل لیدوکائین دی‌متیل سولفوکساید، و داروهای غیر استروئیدی ضد التهابی، نیتروس اکساید استنشاقی، کتامین داخل اورترال و حتی گوش دادن به موسیقی در حین سیستم‌سکپی غیر انعطاف‌پذیر.

استفاده از لیدوکائین داخل مجرا هنوز مورد بحث است.

آرونسون<sup>۴</sup> و همکاران متاآنالیزی را انجام دادند و در آن مطالعه پیشنهاد کردند که تزریق ژل حین سیستمسکوپي انعطاف‌پذیر، دردهای متوسط تا شدید را کاهش می‌دهد (۶).

پاتائل<sup>۵</sup> و همکاران در متاآنالیز دیگری هیچ اثر مهمی از نظر آماری را در لیدوکائین اینترااورترال گزارش نکردند. (۷)

مطالعه ما نشان داد که میانگین نمره درد در هنگام مشاهده داخل مثانه و ورود سیستمسکپ در گروه لیدوکائین بالاتر از ۳ بود و بیماران نیازمند دریافت مخدر برای کاهش درد بودند.

بنابراین ژل لیدوکائین در کنترل درد به تنهایی ناتوان بود. استفاده از مخدر در هنگام مشاهده داخل مثانه و در طول ورود سیستمسکپ تفاوت‌های معنی‌دار از لحاظ آماری بین دو گروه داشت.

کشش مکانیکی به عنوان مکانیسم شناخته شده درد در حین سیستمسکپی است. لیدوکائین از تولید ایمپالس‌های نورونال Suburthelial جلوگیری می‌کند ولی نمی‌تواند درد اورترال را به صورت کامل بلوک کند و این به خاطر عصب‌گیری پیچیده اسفنکتر مثانه است.

تزورتزیس<sup>۶</sup> و همکاران شواهدی را در مورد استفاده از ژل لیدوکائین مطالعه کردند و به این نتیجه رسیدند که ژل لیدوکائین در هنگام کاتتریزاسیون در خانم‌ها و سیستمسکپی انعطاف‌پذیر در آقایان هنوز مورد سؤال است ولی استفاده درست از آن طی سیستمسکپی غیر انعطاف‌پذیر می‌تواند کمک کننده باشد.

متوکسی‌فلوران یک هوشبر استنشاقی فلورینه هیدروکربنه است که خواص ضد درد قوی دارد. این خصوصیت در بین سایر هوشبرهای استنشاقی بی‌نظیر است.

متوکسی‌فلوران تاکنون برای تعویض پانسمان سوختگی و ترومای اندام‌ها تاکنون به کار رفته است.

واسیاک<sup>۷</sup> و همکارانش تأثیر متوکسی‌فلوران را در کاهش درد و اضطراب در هنگام مراقبت از زخم را بر روی بیماران سرپایی گزارش کرده‌اند (۸).

بیبیل<sup>۸</sup> و همکاران گزارش کرده‌اند که متوکسی‌فلوران یک ضد درد قوی در درمان درد در جراحی اندام‌ها در کودکان بین سن ۱۳-۶ سال است و آموزش قبل و حین پروسیجر وجه مهمی در استفاده از متوکسی‌فلوران است به خصوص وقتی نمره درد اولیه پایین باشد. و به نظر می‌رسد اگر قبل از تحریک دردناک بیمار نتواند به یک سطح بی‌دردی کافی برسد کمتر به عنوان یک عامل مؤثر باشد (۹).

نیتروس اکساید هوشبر دیگری است که در فرآیندهای ارولوژیک مثل ESWL و سیستمسکپی انعطاف‌پذیر و بیوپسی پروستات به کار می‌رود و به عنوان یک هوشبر مؤثر و ارزان در بی‌دردی گزارش شده است.

تا جایی که ما می‌دانیم مطالعه ما اولین RCT در مورد اثرات متوکسی‌فلوران در درد ناشی از سیستمسکپی غیر انعطاف‌پذیر است و اثر این هوشبر استنشاقی را در غلظت‌های زیر بیهوشی در

7. Wasiak

8. Bable

4. Aaronson

5. Patael

6. Tzortzis

هنگام ورود سیستوسکوپ و مشاهده داخل مثانه نشان می‌دهد.

متوکسی‌فلوران یک هوشبر ایمن بوده که در مقایسه با ژل لیدوکائین شروع اثر سریع‌تری داشت و به نظر می‌رسد که ضد درد مناسبی برای موارد سرپایی سیستوسکوپی غیر انعطاف‌پذیر است.

ما محدودیت‌هایی در این مطالعه داشتیم و نتوانستیم این مطالعه را به صورت دوسوکور طراحی کنیم برای اینکه از دو مدل دارو استفاده کردیم. ۱- هوشبر استنشاقی ۲- ژل

### نتیجه‌گیری

متوکسی‌فلوران یک ضد درد مؤثر برای دردهای مرتبط با سیستوسکوپی غیر انعطاف‌پذیر در مردان کمتر از ۵۵ سال است که اثر کاهش دوز مخدر در طول ورود سیستوسکپ و مشاهده داخل مثانه داشته است.

### REFERENCES:

1. Gunendran T, Briggs RH, Wemyss-Holden GD, Neilson D . Does Increasing Hydrostatic pressure) Bag squeeze) During flexible cystoscopy Improve 1. patient comfort A Randomized, controlled study. *Urology*. 2008;72(2);255-8
2. Kobayashi T, Nishizawa K, Ogura K. Is instillation of anesthetic gel necessary in flexible cystoscopic examination? A prospective randomized study. *Urology*. 2003;61(1)65-8
3. Calleary JG, Masood J, Van-Mallaerts R, Barua JM. Nitrous oxide Inhalation to improve patient Acceptance and Reduce Procedure Related pain of flexible cystoscopy for men younger than 55 years. *J Urol* . 2007; 178(1); 184-8
4. Grindlay J, Babel FE. Review article: Efficacy and safety of methoxyflurane analgesia in the emergency department and prehospital setting. *Emerg Med Australas*. 2009; 21(1):4-11.
5. Dahlgren BE. Fluoride concentrations in urine of delivery ward personnel following exposure to low concentrations of methoxyflurane. *J Occup Med* 1979; 21:624-6
6. Aaronson DS, Walsh TJ, Smith JF, Davises BJ, Hsieh MH and Konety BR. Meta- analysis : does lidocaine gel before flexibl e cystoscopy provide pain relief. *BJU Int* 2009; 104(4):506-9
7. Amit R. PATEL, J. Stephenjonres and Denise Babineau. Lidocaine 2% gel versus plain lubricating gel for pain reduction during flexible cystoscopy: A meta-analysis of prospective, randomized, controlled trials. *The journal of Urology*. 2008
8. pain in common diagnostic and therapeutic outpatient urological 12- Wasiak J, Mahar PD, Paul E, Menezes H, Spinks AB, Cleland H. Inhaled methoxyflurane for pain and anxiety relief during burn wound care procedures: an Australian case series. *Int Wound J*. 2012 Aug 27. [Epub ahead of print]
9. Babel F, Barnett P, Palmer G, Oakley E, Davidson A. A pilot study of inhaled methoxyflurane for procedural analgesia in children. *Paediatr Anaesth*. 2007 Feb; 17(2):148-53.