

Midazolam postoperatif bulantı ve kusmayı etkiler mi?

Does midazolam affect postoperative nausea and vomiting?

Öztaş A Erkılıç E Gümüş T Kanbak O

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Postoperatif bulantı-kusma (POBK), derlenme ünitesinde ve hastanede kalış süresini uzatarak postoperatif dönemde morbiditeyi etkileyen komplikasyonlardan biridir. Çalışmamızda intraoperatif midazolamın POBK üzerine etkisinin ondansetron ile karşılaştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Randomize, prospektif, çift kör olarak planladığımız çalışmaya, Etik Kurul izni alındıktan sonra elektif tiroid, paratiroid cerrahisi geçirecek, onayı alınan ASA I ve II 60 hasta dahil edildi. Operasyon sırasında tiroid ve paratiroid dokusu çıkarıldıktan sonra Grup M' ye (n=30) 2 mg midazolam IV, Grup O'ya (n=30) 4 mg ondansetron IV verildi. Cerrahi bitiminden 30 dakika önce parasetamol IV uygulandı. Hastaların; anestezi başlama-bitiş, operasyona başlama-bitiş zamanları, uyanma zamanları, Aldrete skorunun 10 oluncaya kadar geçen süre, postoperatif bulantı-kusma sıklıkları, OAS/S, VAS değerleri, ek antiemetik ihtiyacı 24 saat süreyle izlendi.

Bulgular: Her iki gruptaki hastaların demografik verileri arasında fark yok iken, operasyon süresi Grup O'da daha uzun bulundu. Gruplar arasında toplam kullanılan fentanil miktarı, uyanma zamanları ve ek antiemetik ilaç gereksinimi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Grup O'ya göre Grup M'nin Aldrete skorlaması 10 oluncaya kadar geçen süre istatistiksel olarak anlamlı daha uzundu ($p<0.05$). 24.s ise Grup O'ya göre Grup M'de kusma sıklığının daha yüksek oranda olduğu belirlendi ($p=0,005$).

Sonuç: POBK üzerine midazolam ile ondansetronun etkisini karşılaştırdığımız çalışmamızda midazolam ile sağlanan sedasyonun erken dönemde etkili olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Sözcükler: Midazolam, ondansetron, postoperatif bulantı- kusma, sedasyon.

Summary

Aim: Postoperative nausea and vomiting (PONV) is one of the complications in a prolonged length of stay in postoperative care unit and hospital and thus, affects postoperative morbidity. We aimed to compare the effects of intraoperative midazolam and ondansetron on PONV.

Materials and Methods: Upon obtaining ethical committee consent, 60 patients (ASA I-II) agreed to participate in the randomized, prospective and double-blinded study for elective thyroid and parathyroid surgery were enrolled. Following removal of thyroid / parathyroid tissue the patients in Group M were administered midazolam IV 2 mg, and the patients in Group O were administered ondansetron IV 4 mg. Thirty minutes before the end of surgery the patients were given paracetamol. The duration of anesthesia and surgery, wake-up time, time until Aldrete score reached 10, nausea and vomiting frequency, OAS/S and VAS scores additional antiemetic need were recorded for 24 hours.

Results: There were no differences between the two groups with respect to demographic parameters. However, the operation time for Group O was longer. The total amount of fentanyl used, wake-up time, and the need for additional antiemetics in the two groups were not significantly different. The time until Aldrete score reached was significantly longer in Group M than in Group O. ($p<0.05$). The vomiting frequency was higher in Group M than in Group O at the 24th hour ($p=0.005$).

Conclusion: In this study where the effects of midazolam and ondansetron on PONV were compared, it was determined that sedation achieved with midazolam may be effective in the early postoperative period.

Key Words: Midazolam, ondansetron, postoperative nausea and vomiting, sedation.

Yazışma Adresi: Ezgi ERKILIÇ

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 20.05.2014 Kabul Tarihi: 02.06.2014

Giriş

Postoperatif bulantı-kusma (POBK), anestezinin sık görülen ve istenmeyen bir komplikasyonudur (1). POBK, cerrahi geçiren tüm hastaların %20-40'ında görülür (2). Genel anestezi, rejyonel anestezi veya monitörize anestezi uygulamaları sonrasında görülen morbidite nedenlerinden biridir (3). Emetik özelliği düşük anestezi ajanlarının kullanıma girmesi, cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler ve risk grubu hastaların önceden tespit edilerek önlem alınması ile insidansta bir azalma görülmekle beraber, POBK hala önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır (4). İnatçı kusmalar, dehidratasyon ve elektrolit dengesizliğine neden olabilir. Bunun yanı sıra bulantı ve kusma sonrası vitreus kaybı, batın cerrahisi sonrası yara yeri açılması, deri fleplerinden kanama, nöroşürüjide akut kafa içi basınç artışı gibi cerrahi komplikasyonlara da neden olabilir (5).

Bizde çalışmamızda tiroid ve paratiroid cerrahisi geçirecek olan hastalarda subhipnotik dozda midazolamın POBK üzerine etkilerini ondansetronla karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Prospektif, randomize, çift kör olarak planladığımız çalışmamıza Etik Kurul onayı alındıktan sonra ASA I ve II özelliklere sahip, elektif tiroid ve paratiroid cerrahisi geçirecek olan 18-65 yaş arası 60 hasta dahil edildi. Kardiyak, renal, hepatik, psikiyatrik, allerjik, metabolik hastalığa sahip, alkol kullanımı ve ilaç kötüye kullanımı olanlar, operasyondan 24 saat önce antiemetik ilaç kullananlar ile obez hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların kadın ve 50 yaşından küçük olması, sigara içmemesi, bulantı öyküsünün var olması ile operasyonun 60 dakikadan uzun sürmesi risk faktörü olarak belirlendi. Emosyonel durumları, varsa yandaş hastalıkları kaydedildi. Premedikasyon uygulanmayan hastalara, operasyon odasında rutin monitorizasyon (elektrokardiyografi, non-invaziv kan basıncı, pulse oksimetre) yapıldı. El sırtından 22 G intrakettle damar yolu açıldı. 3 dakika preoksijenasyon uygulandıktan sonra indüksiyon için 5 mg.kg⁻¹ tiyopental sodyum, 0.15 mg.kg⁻¹ cisatrakuryum besilat ve fentanil 1 µg.kg⁻¹ verildi. Uygun boyutta spiralli tüple entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesinde %50 O₂, %50 N₂O, 6-8 MAC desfluran ile devam edildi. Kristaloit solusyonla 4-6 mL.kg⁻¹saat⁻¹ sıvı replasmanı yapıldı. Hastaya uygun pozisyon verildikten sonra cerrahiye izin verildi. Randomize olarak iki gruba ayrılan hastalara tiroid/paratiroid dokusu çıkartıldıktan hemen sonra 1. gruptaki hastalara (Grup M) midazolam IV 2 mg, 2. gruptaki (Grup O) hastalara IV 4 mg ondansetron verildi. Ağrı yönetimi için parasetamol 100 mL (10 mg.mL⁻¹) cerrahi işlemin bitiminden 30 dakika önce IV yolla uygulandı. Cerrahi işlem sonunda nöromusküler bloğun etkisini kaldırmak için 0.5 mg atropin, 1.5 mg neostigmin

uygulanan hastalar ekstübe edilerek derlenme odasına alındı. Hastaların anestezi başlama-bitiş, operasyona başlama-bitiş zamanları kaydedildi. Derlenme odasında hangi ilacın verildiğini bilmeyen bir çalışmacı tarafından, anestezi ajanlarının sonlandırılmasından gözlerini açmaya kadar geçen zaman (uyanma zamanı), Aldrete skoru 10 oluncaya kadar geçen süre not edildi. Tam uyanmış, vital bulguları stabil, ciddi ağrısı olmayan, kalıcı bulantı kusması olmayan hastalar servise gönderildi. Bulantı-kusma takibi postoperatif dönemde 5- 15- 30- 60 dakika ve 2.saat ve 24.saatte değerlendirildi. Postoperatif bulantı 0-10 cm uzunluğunda bir hat üzerinde hastanın hissettiği bulantı noktasını işaretlemesi suretiyle 0 noktasına olan uzaklığı ölçülerek tespit edildi (0=bulantı yok, 10=şiddetli bulantı). Postoperatif kusma; yok=0, var=1 olarak kaydedildi. Takip sırasında 15 dakika'dan daha uzun süren şiddetli bulantı (1-3 hafif derecede bulantı, 4-6 orta derecede bulantı, 7-10 şiddetli derecede bulantı olarak kabul edildi.) veya kusması olan hastalara IV 10 mg metoklopramid verildi. Hastaların ağrı açısından değerlendirilmesinde VAS kullanıldı. Hastaların postoperatif sedasyon skorları da 5., 15., 30., 60. dakika; 2.saat ve 24.saatte OAA/S ile değerlendirildi (OAA/S: 1= derin uyku; 5= uyanık, aktif).

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi. Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği *student's t* testiyle medyan değerler yönünden farkın önemliliği *Mann-Whitney U* testi ile incelendi. Kategorik değişkenler Pearson'un ki-kare veya Fisher'in kesin sonuçlu testiyle değerlendirildi. Gruplar içerisinde izlem zamanları arasında kusma insidansı yönünden istatistiksel olarak anlamlı değişim olup olmadığı McNemar testiyle araştırılırken bulantı şiddeti OAA/S ve VAS skorlarındaki değişimlerin önemliliği Wilcoxon İşaret testiyle araştırıldı. Aksi belirtilmedikçe p>0.05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

Bulgular

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi ve cerrahi süre açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0.05) (Tablo-1). Ancak Grup O'daki anestezi süresi Grup M'ye göre anlamlı olarak daha uzun bulundu (p<0.05). Her iki grupta da yandaş hastalıklar, sigara kullanımı, bulantı ve stres öyküsü yönünden farklılık

tespit edilmedi ($p>0.05$). Gruplar arasında ve grup içinde tüm izlem zamanları içerisinde bulantı şiddeti yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). Grup O da hastaların %43.3'ünde ($n=13$), Grup M de ise %40'ında ($n=12$) hiç bulantı görülmedi ($p=0.793$).

Tablo- 1. Demografik Veriler (Ortanca Değer).

Değişkenler	Grup O (n=30)	Grup M (n=30)	P
Yaş (yıl)	43.5±11.7	44±9.9	0.884
Cinsiyet (K/E)	26/4	25/5	1.000
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	25.7±2.8	24.5±3.2	0.128
Anestezi süresi (dakika)	115 (67-240)	90 (56-210)	0.002

Gruplar arasında 24.saat hariç tüm izlem zamanları içerisinde kusma sıklıkları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). 24.saatte ise Grup O'ya göre Grup M'de kusma sıklığı daha yüksek oranda bulundu ($p=0.005$). Grup O'da tüm izlem zamanları arasında kusma sıklığında istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi ($p>0.05$). Grup M'de ise 5., 30. ve 60. dakikalara göre 24.saatteki kusma sıklığındaki artış istatistiksel olarak önemli bulundu (Tablo-2).

Tablo-2. Postoperatif Kusma Sıklığının Gruplara ve Zamana Göre Değişimi.

Zaman	Grup O (n=30)	Grup M (n=30)	p ^a
5.dakika	2 (%6.7)	0 (%0)	0.492
15.dakika	3 (%10.0)	3 (%10.0)	-
30.dakika	2 (%6.7)	2 (%6.7)	-
60.dakika	4 (%13.3)	4 (%13.3)	-
2.saat	3 (%10.0)	5 (%16.7)	0.706
24.saat	4 (%14.3)	14 (%46.7) b,c,d	0.005

^aFisher'in kesin sonuçlu ki-kare testi.

5.dakika ile 24.saat arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.002$), 30.dakika ile 24.saat arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.002$), 60.dakika ile 24.saat arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.002$) bulundu.

Grup M'de 24. saatte kusma üzerinde cinsiyetin, yaş gruplarının, sigara öyküsünün, bulantı öyküsünün, stres öyküsünün, ASA düzeyinin, yandaş hastalık öyküsünün ve toplam fentanil tüketiminin istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmedi ($p>0.05$). Gruplar arasında tüm izlem zamanları içerisinde OAA/S skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). Grup O'da 60. dakika-2.saat ve 2.saat-24.saat, Grup M'de ise 2.saat ile 24.saat hariç tüm izlem zamanları arasında OAA/S skorları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0.05$). Gruplar arasında tüm izlem zamanları içerisinde VAS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Grup O'da 15. dakika'ya göre 30. dakika'daki ağrı düzeyindeki artış, 30. dakika, 60.dakika ve 2.saate göre 24.saatteki ağrı

düzeyindeki azalma istatistiksel olarak önemli bulundu. Grup M'de de 30.dakika, 60.dakika ve 2.saate göre 24.saatteki ağrı düzeyindeki azalma istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.0025$). Gruplar arasında toplam kullanılan fentanil miktarı, uyanma zamanları ve ek ilaç gereksinimi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$) (Tablo-3). Grup O'ya göre Grup M'in Aldrete skorlaması 10 oluncaya kadar geçen süre istatistiksel olarak anlamlı uzun bulundu ($p<0.05$).

Tablo-3. Toplam Fentanil Tüketimi, Uyanma Süresi ve Ek ilaç Kullanımının Gruplara Göre Karşılaştırılması (Ortanca Değer).

Değişkenler	Grup O (n=30)	Grup M (n=30)	P
Toplam fentanil tüketimi (µg)	100 (50-150)	100 (50-150)	0.789
Uyanma zamanı (dakika)	5 (3-12)	5 (2-16)	0.062
Aldrete 10 oluncaya kadar geçen süre (dakika)	14 (8-25)	17 (8-30)	0.009
Ek ilaç kullanımı (n)	15 (%50.0)	17 (%56.7)	0.605

Tartışma

Cerrahi ve anestezi sonrası gelişen POBK, derlenme ünitesinde ve hastanede kalış süresini uzatarak morbiditeyi etkileyen komplikasyonlardan biridir (6). POBK insidansı hasta gruplarına, cerrahi tipine, kullanılan anestezi teknik ve ajan tipine göre değişir (7). Gelişen anestezi teknikleri sayesinde POBK görülme oranı azalmışsa da hala derlenme ünitesinin ve postoperatif ilk 24 saatin sorunları arasında ön sıralarda yer almaktadır. Tiroidektomi, yüksek oranda POBK ile birliktelik gösterir. Bu birliktelik muhtemelen yaş, cinsiyet (sıklıkla kadın hastalar) ve yoğun peroperatif vagal stimülasyon, boyun pozisyonu, cerrahi manipülasyonlara bağlıdır (8). POBK pek çok risk faktörünün etkisi altında geliştiği ve antiemetik ajanların etkilerini eşitlemek zor olduğu için çalışmalarda değerlendirme yapmak oldukça karmaşık bir tablo oluşturur. Çeşitli çalışmalarda midazolamin antiemetik özelliğe sahip olabileceği bildirilmiştir. Mekanizması tam olarak anlaşılammakla beraber benzodiyazepinlerin antiemetik özelliğinin direkt bir etki ile olmadığı düşünülmektedir. Midazolamin anksiyeteyi azaltması ve kemoreseptör *trigger* zona (KTZ) dopamin girişini azaltmasının mekanizmayı açıklamada etkili olabileceği düşünülmektedir (9,10). Midazolam adenozin geri alınımını azaltarak KTZ de adenozin aracılı dopamin sentez, salınım ve postsinaptik etkilerini azaltır. Benzodiyazepinler dopaminerjik nöronal aktiviteyi GABA-A-benzodiyazepin reseptör kompleksi ile etkileşerek azaltır (11). Bununla birlikte bazı vaka bildirimlerinde dirençli POBK tedavisinde midazolamin faydalı olabileceği gözlenmiştir (10,11). Ünlügenç ve ark. elektif abdo-

minal ve jinekolojik cerrahi geçirecek hastalarda derlenme ünitesinde bulantı skalası 5 ve üzerinde olan vakaları 4 gruba ayırarak yaptıkları bir çalışmada 1. gruba 15 mg (1.5ml) propofol, 2. gruba 1mg midazolam, 3. gruba 2mg midazolam, 4. gruba 4 mg ondansetronu IV yolla vermişlerdir. Çalışmanın sonucunda 2 mg midazolamın, 1 mg'lık doza göre antiemetik etkilerinin daha güçlü olduğunu ve subhipnotik dozda propofol ile midazolamın POBK tedavisinde ondansetrondan daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (7). DiFlorio ve ark. (12), düşük doz midazolam infüzyonunun dirençli POBK da faydalı olabileceğini belirtmişlerdir. Splinter ve ark. (13), adenotonsillektomi ameliyatı geçirecek olan çocuklarda yaptıkları bir çalışmada indüksiyon sırasında IV75µg.kg⁻¹ dozda midazolamı plasebo grupla karşılaştırmışlar ve midazolamın postoperatif kusmayı azalttığı, aynı zamanda hastanede kalış süresini kısalttığını tespit etmişlerdir. Bauer ve ark. (6), günü birlik cerrahi olan hastalarda midazolam premedikasyonunun POBK sıklığının azaltılmasında etkili bulmuşlardır. Hastalarda perioperatif vital bulgulara etkilenme ve derlenmede kalış süresinde uzama olmamıştır. Sanjay ve Tauro (14), kardiyak cerrahi sırasında IV 0.02 mg.kg⁻¹.saat⁻¹ midazolam infüzyonu ile 6 saat ara ile IV bolus 0.1 mg.kg⁻¹ ondansetron kullanımını karşılaştırdıkları çalışmalarında midazolamın üstün ve etkili antiemetik etkisi olduğunu göstermişlerdir. Riad ve ark. (1), çocuklarda şaşılık cerrahisinde indüksiyondan hemen sonra cerrahi başlamadan hemen önce hastaları 4 gruba ayırarak 1. gruba plasebo, 2. Gruba IV 50 µkg⁻¹ midazolam, 3. Gruba IV 50 µkg⁻¹ ile 0.5mgkg⁻¹ deksametazon, 4. Gruba sadece 0.5 mg.kg⁻¹ deksame-tazon vererek yaptıkları bir çalışmada midazolamın antiemetik etkisinin diğer gruplara göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Lee ve ark. (15), sevofluran ile laringeal maske takarak uyguladıkları volatil indüksiyon ve idame anestezisi sırasında cerrahi bitiminden 30 dakika önce IV 2 mg midazolamın, IV 4 mg ondansetrona göre POBK önlemede daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada sedasyon skorlamaları ve derlenme zamanları arasında farklılık tespit edilmemiştir. Benzer şekilde çalışmamızda da her iki grup arasında uyanma zamanı ve sedasyon skorlaması arasında farklılık saptanmazken Aldrete skorlamasının 10'a ulaşma zamanı Grup M'de, Grup O'ya göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzun bulundu. Kusma sıklığı açısından postoperatif 2 saatte 0-2. saat aralığında her iki grup arasında farklılık yokken, 2-24. saat aralığında ondansetron grubunda midazolam grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. Erken dönemde her iki grup

arasında farklılık olmamasına karşın 24. s doğru kusmada belirgin derecede artış olması, midazolamın POBK'da etkili olabileceğini ancak ondansetrona göre kısa etkili olması nedeni ile bu etkisinin geç dönemde yetersiz kaldığını düşündürebilir. Her iki grupta da ek ilaç kullanımları arasında fark bulunmamıştır. POBK tedavisinde ondansetronun etkisi ve güvenilirliği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Polati ve ark. (16), yaptıkları çalışmada ondansetron (4 mg) ile POBK tedavisinde %93.1'lik başarı sağlamışlardır. Benzer şekilde Ünlügenç ve ark. (7) yaptığı çalışmada tek doz ondansetron (4 mg) ile başarı oranını %96.7 bulmuşlardır.

Kim ve ark. (17), troidektomi ameliyatı olacak olan kadın hastalarda yaptıkları çalışmada hastaları 3 gruba ayırarak, 1. gruba 0.3 mg ramosetron, 2. gruba 75 µkg⁻¹ midazolam ve 3. gruba iki ilacı aynı dozda uygulayarak antiemetik etkinliklerini değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonunda iki ilacın beraber verildiği grubun antiemetik özelliğinin sadece midazolama göre daha iyi olduğu ancak sadece ramosetron verilen gruba göre ek faydası olmadığını tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda tek doz ondansetron (4 mg) ile başarı oranımız 2. saat ve 24.saatte sırası ile %80 ve %86.6 olarak bulunmuştur. Domino ve ark yaptıkları meta analizde, profilaktik ondansetron ve droperidol verilmesinin metoklopramide göre POBK önlemede daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Çocuk yaş grubunda ondansetron, droperidole göre daha etkili iken erişkin yaş grubunda benzer etkileri olduğu bildirilmiştir (18). POBK neden olabilecek risk faktörleri değerlendirilen bir derlemede puberteden sonraki kadın cinsiyet, sigara içmemek, daha önceden bulantı ile stres hikayesi, uzamış cerrahi prosedür ve intaoperatif kullanılan fentanil miktarının bulantı kusmayı arttırdığı bildirilmiştir (19). Ancak biz çalışmamızda bulantı şiddeti ve kusma üzerine cinsiyetin, anestezisi süresinin, sigara içiciliğinin, bulantı-stres öyküsünün, ASA özelliklerinin ve toplam fentanil tüketiminin istatistiksel olarak anlamlı etkisini görmedik.

Sonuç

İntraoperatif subhipnotik midazolam ile sağlanan antiemetik etkinin POBK üzerine erken dönemde etkili olabileceği kanısına varıldı. Ancak midazolamın etki süresinin kısa olması nedeni ile POBK önlenmesi açısından ilk 24 saatte multimodal bir yaklaşımın daha yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Riad W, Altaf R, Abdullah A, Oudan H. Effect of midazolam, dexamethasone and their combination on prevention of nausea and vomiting following strabismus repair in children. Eur J Anaesthesiol 2007;24(8):697-701.
2. Andrew PL. Physiology of nausea and vomiting. Br J Anaesth 1992;69 (7 Suppl 1):2S-19S.

3. Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 2000;59(2):213-43.
4. Camu F, Lauwers MH, Verbessem D. Incidence and etiology of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol* 1992;(Suppl 6):25-31.
5. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting its etiology, treatment and prevention. *Anaesthesia* 1992;77(1):51-5.
6. Bauer K, Dom P.M, Ramirez AM, O'Flaherty JE. Preoperative intravenous midazolam: Benefits beyond anxiolysis. *J Clin Anesth* 2004;16(3):177-83.
7. Unlugenc H, Guler T, Gunes Y, Isik G. Comparative study of the antiemetic efficacy of ondansetron, propofol and midazolam in the early postoperative period. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21(1):60-5.
8. Ewalenko P, Janny S. Antiemetic effect of subhypnotic doses of propofol after thyroidectomy. *Br J Anaesth* 1996;77(4):463-7.
9. Wetchler BV. Postoperative nausea and vomiting in day-case surgery. *Br J Anaesth* 1992;69(1):33-9.
10. Tarhan O, Canbay O, Celebi N, Uzun S. Subhypnotic doses of midazolam prevent nausea and vomiting during spinal anesthesia for cesarean section. *Minerva Anesthesiol* 2007;73(12):629-33.
11. Bunce KT, Tyers MB. The Role of 5-HT in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992;69(7 Suppl 1):60S-262S.
12. DiFlorio T, Goucke CR. The effect of midazolam on persistent postoperative nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care* 1999;27(1):38-40.
13. Splinter WM, MacNeill HB, Menard EA, Rhine EJ, Roberts DJ, Gould MH. Midazolam reduces vomiting after tonsillectomy in children. *CJA* 1995;42(3):201-3.
14. Sanjay OP, Tauro DI. Midazolam: An effective antiemetic after cardiac surgery - A clinical trial. *Anesth Analg* 2004;99(2):339-43.
15. Lee Y, Wang JJ, Yang YL. Midazolam vs ondansetron for preventing postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2007;62(1):18-22.
16. Polati E, Verlato G, Finco G, et al. Ondansetron versus metoclopramide in the treatment of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1997;85(2):395-9.
17. Kim WJ, Kang H, Shin HY, et al. Ramosetron, midazolam, and combination of ramosetron and midazolam for prevention of postoperative nausea and vomiting: A prospective, randomized, double-blind study. *J Int Med Res* (accessed online 13.06.2013; DOI: 10.1177/0300060513485864).
18. Domino KB, Anderson E, Polissar N. Comparative efficacy and safety of ondansetron, droperidol, and metoclopramide for preventing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1999;88(6):1370-9.
19. Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2006;102(6):1884-98.