

PENELITIAN

Efektivitas midazolam untuk pencegahan mual muntah pascabedah pada prosedur laparaskopi.

The effectiveness of the midazolam for prevention of postoperative nausea vomiting on laparoscopic procedures.

Jamiludin ✉*, Husain AAA*

*Bagian ilmu anestesi, perawatan intensif dan manajemen nyeri FK UNHAS

✉Korespondensi/correspondence: jamiluddin81@gmail.com

ABSTRACT

Background: All patients undergoing surgery are at risk for experiencing post-surgical nausea and vomiting (PONV). The occurrence of PONV be very detrimental symptoms especially after ambulatory surgical procedures and interfere with the process of recovering from anesthesia and surgery to extend treatment time. Laparoscopy is a minimally invasive surgical procedure that accompanied high enough incidence of PONV. Causes high incidence of PONV in surgery laparaskopi caused by the gas used to insuflasi and led to an emphasis on the nervus vagus which has a relationship with vomiting center in medulla oblongata. In addition, other causes such as anesthetic technique, sex, pain, post- operative care and patient demographic data relating to the influence of the occurrence of emesis.

We evaluated the grant of midazolam as an agent as well as anti- emetics which anxiolisis also by reducing the synthesis, release and post- synaptic effects of dopamine and adenosine reuptake menghambat, to reduce the input of dopamine and 5-HT3 against CRTZ and reduce the input from the thalamus directly influence the vomiting center .

Methods: Forty-eight patients who will undergo elective surgical procedures laparaskopi randomly divided into two groups. Having given medication premedikasi, group M (n = 24) given midazolam 35 g / kg body weight intravenously; groups O (n = 24) given ondansetron 4 mg intravenously. Procedures for anesthesia, opioid usage and long operation recorded. Then post- surgical nausea, vomiting incident was observed and recorded over a period of 8 hours postoperative.

Results: The occurrence of nausea, vomiting after surgical procedures laparoscopic in this study are measured using PONV score with a 30-minute interval during the recovery room and every 1 hour in a treatment room for 8 hours post- surgery. At this done, there is a meaningful difference between the two groups with the result $p = 0.022$ ($p < 0.05$) at P2 observation (60 minutes post- surgery).

Conclusion: midazolam 35 g / kg body weight after premedikasi on general anesthesia in elective surgical procedures laparaskopi reduce nausea vomiting incident postoperative especially at 1 hour post- surgery.

Keywords: midazolam , ondansetron , vomiting center , post- surgical nausea vomiting , laparaskopi .

ABSTRAK

Latar belakang: Seluruh pasien yang menjalani pembedahan beresiko untuk mengalami mual dan muntah pasca bedah (PONV). Kejadian PONV menjadi gejala yang sangat merugikan terutama setelah prosedur pembedahan ambulatori serta mengganggu proses pemulihan pasca anestesi dan pembedahan sehingga memperpanjang waktu perawatan. Laparaskopi adalah suatu prosedur pembedahan minimal invasif yang disertai insidens PONV cukup tinggi. Penyebab tingginya angka kejadian PONV pada pembedahan laparaskopi disebabkan oleh gas yang digunakan untuk insuflasi dan menyebabkan penekanan pada nervus vagus yang memiliki hubungan dengan pusat muntah di medulla oblongata. Selain itu, penyebab lain seperti teknik anestesi, jenis kelamin, nyeri, perawatan pasca operatif dan data demografik pasien yang berhubungan dengan pengaruh terjadinya emesis.

Kami mengevaluasi pemberian midazolam sebagai agen anti emetik dimana selain sebagai anxiolisis juga dengan menurunkan sintesis, pelepasan dan efek pasca sinaptik dopamin serta menghambat reuptake adenosin, sehingga menurunkan input dopamin dan 5-HT₃ terhadap CRTZ dan mengurangi input dari thalamus yang mempengaruhi langsung pusat muntah.

Metode: Empat puluh delapan pasien yang akan menjalani prosedur pembedahan laparaskopi elektif secara acak dibagi menjadi dua kelompok. Setelah diberikan obat premedikasi, kelompok M (n=24) diberikan midazolam 35 µg/kgBB intravena; kelompok O (n=24) diberikan ondansetron 4 mg intravena. Selama prosedur anestesi, pemakaian opioid dan lama operasi dicatat. Kemudian kejadian mual muntah pasca bedah diamati dan dicatat selama periode 8 jam pascabedah.

Hasil: Kejadian mual muntah setelah prosedur pembedahan laparaskopi pada penelitian ini diukur menggunakan skor PONV dengan interval 30 menit selama di ruang pemulihan dan setiap 1 jam di ruang perawatan selama 8 jam pasca bedah. Pada penelitian ini, terdapat perbedaan yang bermakna diantara kedua kelompok dengan hasil p=0,022 (p<0,05) pada waktu pengamatan P2 (60 menit pasca bedah).

Kesimpulan: Midazolam 35 µg/kgBB setelah premedikasi pada anestesi umum pada prosedur pembedahan laparaskopi elektif menurunkan kejadian mual muntah pascabedah terutama pada 1 jam pasca bedah.

Kata kunci: Midazolam, ondansetron, pusat muntah, mual muntah pasca bedah, laparaskopi.

PENDAHULUAN

Seluruh pasien yang menjalani pembedahan beresiko untuk mengalami mual dan muntah pasca bedah (PONV). Didefinisikan sebagai adanya trias tanda dan gejala, dimana meliputi tidak hanya keluhan fisik seperti muntah dan *retching* tetapi juga perasaan subyektif yang tidak menyenangkan berupa mual yang dirasakan oleh pasien dimana dapat terjadi pada periode dalam 24 jam setelah menjalani pembedahan.^{1,2,3}

Laparoskopi adalah suatu prosedur pembedahan minimal invasif yang memungkinkan akses endoskopik ke dalam rongga peritoneum setelah insuflasi gas karbon dioksida (CO₂). Insidensi terjadinya PONV sekitar 53% pada keseluruhan kasus yang menjalani laparaskopi cholecystektomi.

Pemanjangan durasi pembedahan dan anestesi juga memberikan andil untuk terjadinya PONV. Selain itu terdapat faktor pasca pembedahan yang meningkatkan insidensi terjadinya PONV seperti nyeri, *dizziness*, ambulasi dan asupan oral lebih awal serta penggunaan opioid pascabedah.^{4,5,6}

Berbagai obat dengan mekanisme kerja berbeda, telah digunakan untuk mencegah dan mengatasi terjadinya PONV. Midazolam yang merupakan golongan benzodiazepin, juga telah diteliti untuk pencegahan dan terapi

terjadinya PONV. Mekanisme midazolam yang bekerja sebagai anti emetik secara menyeluruh masih belum diketahui secara pasti. Anti emetik midazolam mungkin adalah bekerja pada *chemoreceptor trigger zone* (CRTZ) dengan menurunkan sintesis, pelepasan dan efek pasca sinaptik dopamin.^{7,8,9,10}

Pada beberapa tahun terakhir, midazolam dilaporkan terbukti efektif sebagai profilaksis PONV setelah pembedahan strabismus pada pasien pediatrik, pembedahan bypass kardiopulmonar (CPB), pembedahan abdominal bawah dengan anestesi umum, bedah myringoplasty dan pada pasien pasca bedah yang mendapat *patient controlled analgesia* (PCA) menggunakan fentanyl.^{11,12,13,14,15}

Dengan latar belakang diatas dan mengacu pada penelitian sebelumnya maka peneliti ingin mengevaluasi efektivitas pemberian midazolam 35 µg/kgBB intravena dibandingkan dengan ondansetron 4 mg intravena sebagai pencegahan PONV pada prosedur laparaskopi.

METODE

Setelah mendapatkan persetujuan komite etik Universitas Hasanuddin, penelitian dilakukan pada 48 pasien yang akan menjalani prosedur pembedahan

laparaskopi elektif selama bulan Juni-Juli 2013. Pasien yang akan menjalani prosedur bedah laparaskopi elektif dengan prosedur anestesi umum inhalasi, usia 18-60 tahun, IMT 18 – 30, PS ASA 1 dan 2, setuju ikut serta dalam penelitian dan menandatangani surat persetujuan penelitian serta ada persetujuan dari dokter primer yang merawat dimasukkan kedalam penelitian.

Kriteria eksklusi meliputi pasien dengan penyakit kardiovaskular, pasien riwayat penyakit serebrovaskular, diabetes mellitus, penggunaan steroid lama, pemberian anti histamin, steroid atau obat-obatan psikoaktif selama 24 jam sebelum pembedahan, konsumsi alkohol dan penyalahgunaan obat-obatan, mendapat medikasi anti emetik 24 jam sebelum pembedahan, IMT > 30, dan wanita hamil. Lama operasi > 2 jam dan perubahan prosedur menjadi laparotomi merupakan kriteria drop out penelitian.

Pasien secara acak dibagi dua kelompok. Kelompok perlakuan (P) yaitu kelompok yang mendapatkan midazolam 35 µg/kgBB intravena dan kelompok kontrol (K) yaitu kelompok yang mendapatkan ondansetron 4 mg intravena. Semua obat dilarutkan dengan normal saline 5ml.

Penderita yang memenuhi kriteria penelitian, tidak mendapat premedikasi di ruangan. Di kamar operasi, pasien dipasang alat pemantauan rutin seperti EKG, tekanan darah non invasif, *pulse*

oxymetri (SpO₂), dan *end tidal CO₂* (EtCO₂). Diberikan premedikasi ranitidin 50 mg, deksametason 50 µg/kgBB dan fentanyl 2 µg/kgBB. Dilakukan pengukuran hemodinamik sebelum induksi yang ditetapkan (T0). Pasien kelompok P mendapatkan midazolam 35 µg/kgBB dan kelompok K mendapatkan ondansetron 4 mg. Induksi dengan propofol 1,5 mg/kgBB, pelumpuh otot dengan atracurium 0,5 mg/kgBB dan lidokain 1,5 mg/kgBB untuk menekan hemodinamik tindakan laringoskopi. Pipa nasogastrik diinsersikan setelah tindakan intubasi. Tekanan insuflasi gas CO₂ dipertahankan 12-15mmHg. Pemeliharaan anestesi dengan inhalasi isofluran 1 volume%, oksigen 4-5 l/menit, fentanyl 1 µg/kg/jam/*syringe pump*, atracurium 0,1 mg/kg/30menit. EtCO₂ dipertahankan 30-45 mmHg. Selama operasi, cairan ringer laktat diberikan dengan kecepatan 4 ml/kg/jam (10 kgBB pertama), 2 ml/kg/jam (10-20 kgBB) dan 1 ml/kg/jam (> 20 kgBB). Pengukuran hemodinamik setiap 3 menit selama operasi. Bila laju jantung dan tekanan arteri rerata meningkat lebih dari 25% dari T0, diberikan *rescue* analgetik fentanyl 1 µg/kgBB. Pemberian fentanyl dapat diulang sampai maksimal 2 µg/kgBB. Bila terjadi bradikardi (laju jantung < 50 kali/menit), maka diberikan sulfas atropin 0,5 mg. Bila terjadi hipotensi (tekanan arteri rerata < 60 mmHg), diberikan ephedrine dosis 5-10 mg. Fentanyl dan isofluran dihentikan saat akhir operasi. Parasetamol 1 gr intravena diberikan

setelah ekstubasi sebagai kontrol nyeri pascabedah. Skor PONV diobservasi pada 30 menit (P1), 60 menit (P2), 90 menit (P3), 120 menit (P4) pascabedah di ruang pemulihan, 3 jam (P5), 4 jam (P6), 5 jam (P7) dan 6 jam (P8) pasca pembedahan di ruang perawatan. Efek samping berupa perbedaan skor sedasi dinilai pada 30 menit (P1), 60 menit (P2), 90 menit (P3), 120 menit (P4) pascabedah di ruang pemulihan. Bila terjadi muntah ≥ 2 kali dalam 30 menit atau mual menetap selama 15 menit diberikan anti emetik tambahan berupa ondansetron 4 mg intravena. Kemudian dilakukan pengumpulan dan analisa data.

Analisa statistik dilakukan dengan piranti statistik *computerized* (SPSS). Variabel numerik dengan distribusi normal kedua kelompok diuji dengan *Student's independent sample t-test*, variabel numerik dengan distribusi tidak normal diuji dengan *Mann Whiney U test*. Variabel kategorikal kedua kelompok diuji dengan *Chi square test* dan *Fisher test*. Nilai $P < 0,05$ dinyatakan bermakna secara statistik.

HASIL

Karakteristik sampel dikedua kelompok berdasarkan usia, klasifikasi status fisik (ASA PS), jenis kelamin, IMT dan lama operasi tidak berbeda secara signifikan (tabel 1,2 dan tabel 3).

Berdasarkan tabel 4,5 dan 6, tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada tekanan arteri rerata, laju jantung dan

kebutuhan fentanyl pada kelompok ondansetron dan kelompok midazolam dimana pada semua waktu pengukuran didapatkan nilai $p > 0,05$.

Kejadian mual muntah setelah prosedur pembedahan laparaskopi pada penelitian ini diukur menggunakan skor PONV. Seperti tampak pada tabel 7, pengamatan kejadian PONV ini dilakukan dengan interval 30 menit selama di ruang pemulihan dan setiap 1 jam di ruang perawatan selama 8 jam pasca bedah. Pada penelitian ini, terdapat perbedaan yang bermakna diantara kedua kelompok dengan hasil nilai $p = 0,022$ ($p < 0,05$) pada waktu pengamatan P2.

Perbandingan skor sedasi padakedua kelompok menggunakan skor ramsay tampak pada tabel 10. Interval pengamatan 30 menit di ruang pemulihan. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna diantara kedua kelompok dengan hasil $p > 0,05$.

PEMBAHASAN

Seluruh pasien yang menjalani pembedahan beresiko untuk mengalami PONV. Mual dengan atau tanpa disertai muntah, memberikan kontribusi terhadap penundaan *discharge* pasien pasca anestesi.^{2,5}

Pusat muntah di medulla oblongata, bertanggung jawab terhadap kontrol dan koordinasi mual dan muntah. Pusat muntah dapat diaktifkan ketika menerima input aferen dari traktus gastrointestinal, korteks serebral dan

thalamus (anxietas dan nyeri), sistem vestibuler dan CRTZ. Kurang lebih 40 neurotransmitter dari pusat muntah ikut terlibat, namun hanya beberapa yang memegang peranan penting yaitu asetilkolin, histamin, dopamin dan 5-HT₃ (*5-Hydroxytryptamin*) Aplikasi obat-obat yang dapat mengantagonis zat-zat ini mempunyai efek sentral terhadap terjadinya PONV.^{16,17,18,19}

Etiologi PONV bersifat multifaktorial seperti faktor pasien, pre operatif, intra operatif dan post operatif. Faktor resiko harus diidentifikasi yang menentukan pemberian profilaksis. Pasien dengan resiko PONV sedang dan tinggi dipertimbangkan penggunaan kombinasi. Tidak ada obat yang terbukti secara efektif dapat sepenuhnya memblok semua jalur ke arah pusat muntah.^{20,21,22,23}

Laparoskopi adalah suatu prosedur minimal invasif dengan insidens terjadi PONV cukup tinggi akibat insuflasi rongga abdomen yang menyebabkan tekanan pada nervus vagus, dimana terdapat hubungan dengan pusat muntah di medulla oblongata. Selain penyebab lain seperti teknik anestesi, jenis kelamin, nyeri, perawatan pasca operatif berhubungan dengan pengaruh terjadinya emesis.^{24,25,26}

Ondansetron merupakan golongan antagonis reseptor 5-HT₃ yang disintesa oleh neuron serotonergik di susunan saraf pusat dan sel enterokromafin di traktus gastrointestinal sehingga efektif sebagai

anti emetik. Komplikasi ondansetron adalah dapat meningkatkan resiko pemanjangan dari interval QT yang beresiko terjadinya *Torsade de Pointes* pada pasien yang mempunyai riwayat kelainan jantung seperti sindrom pemanjangan interval QT kongenital, pasien dengan hipokalemia dan hipomagnesia dan yang mendapat terapi obat-obatan yang dapat menyebabkan pemanjangan interval QT.^{27,28,29,30}

Midazolam merupakan golongan benzodiazepin larut dalam air, mempunyai afinitas terhadap reseptor benzodiazepin sekitar dua kali lebih kuat dari diazepam. Digunakan secara luas sebelum tindakan anestesi untuk menghilangkan kecemasan dan menghasilkan amnesia. Pada beberapa tahun terakhir, midazolam dilaporkan terbukti efektif sebagai profilaksis PONV dengan pemberian bolus sebelum atau sesudah induksi anestesi atau diberikan secara kontinu pasca operasi.^{26,31}

Efek antiemetik midazolam karena bekerja pada CRTZ dengan menurunkan sintesis, pelepasan dan efek pasca sinaptik dopamin. Benzodiazepin mengurangi pelepasan dopamin secara sentral atau dengan melakukan hambatan terhadap re-uptake dari adenosin yang menyebabkan pelepasan dopamin yang dimediasi oleh adenosin. Adenosin reseptor agonis juga menghasilkan inhibisi terhadap nigrostriatal melepaskan dopamin dan reuptake adenosin terhadap sinaptosom kortikal. Adenosin, juga menurunkan

Tabel 1. Perbandingan rerata umur, IMT, lama operasi dan ASA PS pada kedua kelompok

Variabel	Ondansetron			Midazolam			p
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	
Umur	2	36.21	10.974	2	42.21	12.860	0.089
	4			4			
IMT	2	21.78	1.438	2	22.07	1.330	0.463
	4			4			
Lama operasi	2	78.79	24.730	2	82.04	21.936	0.632
	4			4			

*Uji T test, bermakna bila nilai $p < 0,05$

Tabel 2. Perbandingan sebaran jenis kelamin pada kedua kelompok

Variabel	Ondansetron		Midazolam		p
	n	%	n	%	
Laki-laki	7	29.20	5	20.80	0.505
Perempuan	17	70.80	19	79.20	
Total	24	100	24	100	

Uji Chi - square, bermakna bila nilai $p < 0,05$

Tabel 3. Perbandingan sebaran ASA PS pada kedua kelompok

Variabel	Ondansetron		Midazolam		p
	n	%	n	%	
ASA PS 1	4	16.7	5	20.8	0.712
ASA PS 2	20	83.3	19	79.2	
Total	24	100	24	100	

Uji Chi - square, bermakna bila nilai $p < 0,05$

Tabel 4. Perbandingan rerata kebutuhan fentanyl pada kedua kelompok

Variabel	Ondansetron			Midazolam			p
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	
Kebutuhan fentanyl	2	246.67	67.545	2	251.25	57.128	0.801
	4			4			

Uji T test, bermakna bila nilai $p < 0,05$

aktivitas neuronal dopaminergik dan pelepasan serotonin antagonis (5-HT3) dengan berikatan terhadap reseptor dari *gamma-aminobutyric acid* (GABA).^{26,32}

Midazolam juga menghasilkan anxiolisis dalam aplikasinya sebagai efek sekunder yang berkontribusi sebagai anti emesis. Midazolam menurunkan input psikis dari thalamus yang dapat mempengaruhi secara langsung terhadap pusat muntah. Van Den Bosch dkk (2005) menyatakan bahwa kecemasan pada periode perioperatif mempengaruhi angka

kejadian PONV. Selain itu, penurunan sekresi 5-HT3 terjadi setelah midazolam berikatan dengan reseptor GABA.³²

Midazolam juga mempunyai sejumlah efek samping yang dikaitkan dengan penggunaannya.

Midazolam menurunkan konsumsi oksigen serebral, aliran darah otak dan menurunkan tekanan intrakranial. Aplikasinya berhubungan dengan pemulihan kesadaran yang cenderung lebih lama. Pemanjangan sedasi dapat terjadi sebagai efek potensiasi ketika aplikasi bersama golongan opioid. Hipotensi,

Tabel 9. Perbandingan sebaran skor PONV pada kedua kelompok

Kelompok		Skor PONV										P
		Skor 0		Skor 1		Skor 2		Skor 3		Total		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
P1	Ondansetron	20	83.3	1	4.2	0	0	3	12.5	24	100	0.368
	Midazolam	20	83.3	3	12.5	0	0	1	4.2	24	100	
P2	Ondansetron	18	75	6	25	0	0	0	0	24	100	0.022*
	Midazolam	23	95.8	0	0	1	4.2	0	0	24	100	
P3	Ondansetron	22	91.7	1	4.2	0	0	1	4.2	24	100	0.513
	Midazolam	22	91.7	2	8.3	0	0	0	0	24	100	
P4	Ondansetron	23	95.8	1	4.2	0	0	0	0	24	100	0.312
	Midazolam	24	100	0	0	0	0	0	0	24	100	
P5	Ondansetron	23	95.8	0	0	0	0	1	4.2	24	100	0.312
	Midazolam	24	100	0	0	0	0	0	0	24	100	
P6	Ondansetron	23	95.8	1	4.2	0	0	0	0	24	100	1.000
	Midazolam	23	95.8	1	4.2	0	0	0	0	24	100	
P7	Ondansetron	24	100	0	0	0	0	0	0	24	100	0.312
	Midazolam	23	95.8	0	0	1	4.2	0	0	24	100	
P8	Ondansetron	24	100	0	0	0	0	0	0	24	100	0.312
	Midazolam	23	95.8	1	4.2	0	0	0	0	24	100	

Tabel 10. Perbandingan sebaran skor sedasi pada kedua kelompok

Kelompok		Skor Sedasi										P		
		Skor 1		Skor 2		Skor 3		Skor 4		Skor 5			Skor 6	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		n	%
P1	Ondansetron	3	12.5	19	79.2	2	8.3	0	0	0	0	0	0	0.158
	Midazolam	0	0	20	83.3	4	16.7	0	0	0	0	0	0	
P2	Ondansetron	2	8.3	21	87.5	1	4.2	0	0	0	0	0	0	0.148
	Midazolam	0	0	20	83.3	4	16.7	0	0	0	0	0	0	
P3	Ondansetron	0	0	24	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0.074
	Midazolam	0	0	21	87.5	3	12.5	0	0	0	0	0	0	
P4	Ondansetron	0	0	24	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0.312
	Midazolam	0	0	23	95.8	1	4.2	0	0	0	0	0	0	

DAFTAR PUSTAKA

agitasi, *restlessness*, *drowsiness*, takikardi, amnesia anterograde, eksitasi psikomotor dan depresi nafas merupakan sejumlah komplikasi yang dapat terjadi. Aplikasi midazolam intranasal, dapat menimbulkan iritasi dibanding obat lain ketika diberikan dengan rute yang sama. Pada pasien usia lanjut, mempunyai sensitifitas tinggi terhadap aplikasi midazolam.^{9,10,33}

SIMPULAN

Midazolam 35 µg/kgBB setelah premedikasi pada anestesi umum pada prosedur pembedahan laparaskopi elektif menurunkan kejadian mual muntah pascabedah terutama pada 1 jam pasca bedah.

1. Islam S, Jain PN. Post operative nausea and vomiting (PONV): a review article. *Indian J Anaesth.* 2004; 48 (4):253-58.
2. Cracken GM, Houston P, Lefebvre G. Guidline for the management of postoperative nausea and vomiting. *SOGC Clinical Practice Guidline.* 2008 July.
3. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting. *American S of Anaesth.* 1999; 91:693-700.
4. Licthor JL, Kalghatgi SV. Outpatient anesthesia. In: Longnecker DE, Brown DDL, Newman MF, Zapol WM, editors. *Anesthesiology.* New York: Mc Graw Hill; 2008. p.1608-19.
5. Gerges FJ, Kanazi GE, Jabbour-khoury SI. Anesthesia for laparoscopic. *J Clin Anesth* 2006; 18: 67-68.
6. Ali Z, Ahmad T, Ahmad I. Preoperative dexamethasone in laparoscopic cholecystectomy patients. *J Professional*

- Med.* 2010; 3:394-99.
7. Habib SA, Gan TJ. Evidence based management of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth.* 2004; 51:326-41.
 8. Stoelting Rk, Hillier SC. Benzodiazepin. In: *Pharmacology & physiology in anesthetic practice.* 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.104-8.
 9. Rodola F. Midazolam as an antiemetic. *Europ Rev for Medical and Pharmacological Sciences.* 2006; 10:121-6.
 10. Polati E, Verlato G, Finco G, Mosaner W, Grosso S, Gottin L, et al. Ondansetron versus metoclopramid in the treatment of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 1997; 85:395-9.
 11. Riad W, Marouf H. Combination therapy in the prevention of PONV after strabismus surgery in children: granisetron, ondansetron, midazolam and dexamethason. *MEJ Anaesth.* 2009; 20(3):431-36.
 12. Sanjay OP, Tauro DI. Midazolam: an effective antiemetic after cardiac surgery- a clinical trial. *Anesth Analg.* 2004; 99:339-43.
 13. Safavi MR, Honarmand A. Low dose intravenous midazolam for prevention of PONV in lower abdominal surgery. *MEJ Anaesth.* 2009; 20(1):75-82.
 14. Jang JS, Lee JH, Lee JJ, Park WJ, Hwang SM, Lee SK, Lim SY. Postoperative nausea and vomiting after myringoplasty under continous sedation using midazolam with or without remifentanyl. *Yonsei Med J.* 2012; 53(5):1010-13.
 15. Kim DS, Koo GH, Baek CW, Jung YH, Woo YC, Kim JY, Park SG. The antiemetic effect of midazolam or/and ondansetron added to intravenous patient controlled analgesia in patients of pelviscopic surgery. *Korean J Anesthesiol.* 2012; 62(4):343-49.
 16. Becker DE. Nausea, vomiting, and hiccups: a review of mechanism and treatment. *Anesth Prog.* 2010; 57:150-57.
 17. Chandrakantan W, Glass PS. Multimodal therapies for postoperative nausea and vomiting, and pain. *Br J Anaesth.* 2010; 107:i27-i40.
 18. Aitkenhead AR, Smith G, Rowbotham DJ, editors. Postoperative nausea and vomiting. In: *Textbook of anaesthesia.* 5th Edition. Edinburgh: 2007; p.526-32.
 19. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LH, Roos A, Roewer N. Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth.* 2002; 88: 234-40.
 20. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC. Society for ambulatory anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2007; 105:1615-27.
 21. Riad W, Altaf R, Abdulla A, Oudan H. Effect of midazolam, dexamethasone and their combination on the prevention of nausea and vomiting following strabismus repair in children. *Europ J of Anaesth.* 2007; 24:697-701.
 22. White PF, Sacan O, Nuangchamng N, Sun T. The relationship between patient risk factors and early versus late postoperative emetic symptoms. *Anesth Analg.* 2008; 107: 459-63.
 23. Scuderi P, Salem W. Postoperative nausea and vomiting: prevention and treatment. *Can J Anaesth* 2002; 49:241-46.
 24. Stadler M, Bardiau F, Seidel L, Albert

- A, Boogaerts JG. Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 2008; 58 (4):203-5.
25. Crozier TA. Anaesthesia for laparoscopic surgery. In: *Anaesthesia for minimally invasive surgery*. Cambridge: Cambridge University Press; 2004. p.55-70.
 26. Park EY, Lee SK, Kang MH, Lim KJ, Kim YS, Choi E, Park YH. Comparison of ramosetron with combined ramosetron and midazolam for preventing postoperative nausea and vomiting in patient at high risk following laparoscopic gynaecological surgery. *J of International Med Research*. 2013; 0(0):1-10.
 27. Wang S, Joseph G, Martin F. Evaluation of three 5-HT₃ receptor antagonists in the prevention of postoperative nausea and vomiting in adults. *P&T* 2005; 30: 341-53.
 28. Farid RM. Perbandingan efektifitas ondansetron dan metoclopramid dalam menekan mual muntah pasca operasi pada pembedahan perut bawah kasus ginekologi. *Anesth and Crit Care*. 2005; 23:127-32.
 29. Habib AS, Reuveni J, Taguchi A, White WD, Gan TJ. A comparison of ondansetron with promethazine for treating postoperative nausea and vomiting in patients who received prophylaxis with ondansetron: a retrospective database analysis. *Anesth Analg*. 2007; 104:548-51.
 30. Kasinath NS, Malak O, Tetzlaff J. A case report: Atrial fibrillation after ondansetron for the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth*. 2003; 50:228-31.
 31. Shahriari A, Khooshideh M, Heidari MH. Prevention of nausea and vomiting in cesarean section under spinal anaesthesia with midazolam or metoclopramide?. *J Pak Med Assoc*. 2009; 59(11):756-59.
 32. Alstrup AKO, Simonsen M, Landau AM. Type of anesthesia influences positron emission tomography measurements of dopamine D_{2/3} receptor binding in the rat brain. *Scand J Lab Anim Sci*. 2011; 38 (3):195-201.
 33. Tang J, Wang B, White PF, Gold M. Comparison of the sedation and recovery profiles of Ro 48-6791, a new benzodiazepine and midazolam in combination with meperidine for outpatient endoscopic procedures. *Anesth Analg*. 1999; 89:893-8.