

بررسی تأثیر پیش‌گیرانه‌ی تزریق میدازولام، اندازترون و ترکیب میدازولام-اندازترون روی تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی گوش میانی و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد

دکتر عظیم هنرمند^۱، دکتر سید محمد رضا صفوی^۲، منصوره چکنی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هدف این مطالعه، بررسی اثر پیش‌گیرانه‌ی تزریق میدازولام-اندازترون روی تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی (Postoperative nausea and vomiting) یا (PONV) گوش میانی و مقایسه‌ی آن با اثر میدازولام و اندازترون به تنها است.

روش‌ها: ۱۴۰ بیمار در چهار گروه تقسیم‌بندی شدند و ۷۵ mg/kg میدازولام به همراه ۴ mg اندازترون و یا نرمال سالین ۰/۰ درصد (شاهد) به صورت وریدی و قبل از بیهوشی دریافت نمودند. بررسی تهوع و استفراغ، مصرف داروی ضد تهوع و عوارض داروها مثل سردرد و سرگیجه بعد از عمل جراحی به مدت ۲۴ ساعت انجام شد.

یافته‌ها: میزان بروز تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی به طور چشم‌گیری در گروه میدازولام-اندازترون کمتر از دو گروه میدازولام و اندازترون بود ($P < 0.001$) و تفاوت چشم‌گیری بین گروه‌های میدازولام و اندازترون در ۲۴ ساعت اول بعد از عمل وجود نداشت. نیاز به داروی ضد تهوع اضافی در گروه شاهد (۷۱/۴ درصد) به طور چشم‌گیری بیشتر از سایر گروه‌ها در گروه میدازولام-اندازترون (۱۱/۴ درصد) کمتر از گروه‌های میدازولام (۳۱/۴ درصد) و اندازترون (۳۴/۳ درصد) بود ($P < 0.001$).

نتیجه‌گیری: تجویز ترکیب میدازولام-اندازترون در پیش‌گیری از تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی مؤثرتر از تجویز میدازولام و اندازترون به تنها است.

وازگان کلیدی: تهوع و استفراغ بعد از عمل، عمل گوش میانی، میدازولام، اندازترون

ارجاع: هنرمند عظیم، صفوی سید محمد رضا، چگنی منصوره. بررسی تأثیر پیش‌گیرانه‌ی تزریق میدازولام، اندازترون و ترکیب میدازولام-اندازترون روی تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی گوش میانی و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳(۳۶۳): ۲۱۹۲-۲۱۸۷.

مقدمه

تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی (PONV) یا Postoperative nausea and vomiting، از عوارض شایع و اضطراب‌آور و نگرانی اصلی ۴۰-۷۰ درصد بیمارانی است که تحت اعمال جراحی قرار می‌گیرند (۱-۲). تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی، فقط سبب رنج و ناراحتی بیماران نمی‌شود؛ بلکه می‌تواند سبب طولانی شدن زمان ماندن بیماران در بخش مراقبت‌های بعد از بیهوشی و عوارض جدی مثل اختلالات الکتروولیتی، آسپیراسیون، افزایش خونریزی و باز شدن زخم شود (۳-۴).

بیمارانی که از تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی رنج می‌برند، نیازمند مراقبت‌های بیشتر و اختصاصی تری هستند (۳). میزان تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی، حدود ۲۵-۳۰ درصد در جراحی‌های

عمومی و ۶۰-۶۲ درصد بعد از اعمال جراحی گوش میانی است (۵). عوامل بسیاری نظیر محل و خصوصیات عمل جراحی، نوع بیهوشی، نوع داروی بیهوشی، سن، جنس، وزن بیمار و سرگیجه، می‌توانند روی تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی مؤثر باشند (۶-۷). زمان و دز داروی ضد استفراغ مورد استفاده نیز مهم است (۸-۱۶). اندازترون آنتاگونیست گیرنده‌ی 5-HT3 سروتونین می‌باشد که به طور معمول جهت پیش‌گیری و درمان تهوع و استفراغ در طی عمل و بعد از عمل جراحی به کار می‌رود (۱۷). این دارو با جلوگیری از عمل سروتونین که یک ماده‌ی طبیعی ایجاد کننده تهوع و استفراغ است، عمل می‌کند. میدازولام در گروه بنزودیازپین‌ها قرار می‌گیرد و با آهسته کردن فعالیت‌های مغزی، سبب آرامش و کاهش هوشیاری می‌شود. با توجه به نبود مطالعه‌ای در زمینه‌ی تأثیر

۱- استاد گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی و کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: منصوره چگنی

Email: mansourehgeni@yahoo.com

نشان می‌داد. در صورت بروز تهوع و استفراغ با نمره‌ی ۲ یا بیشتر، بیمار 0.015 mg/kg متوكلوپرامید وریدی دریافت می‌نمود و دز آن ثبت می‌گردید. زمان شروع رژیم مایعات خوراکی نیز ثبت شد. در صورت بروز درد با VAS ۴ یا بیشتر از آن، برای بیماران شیاف دیکلوفناک 50 mg تجویز و دز آن ثبت می‌شد.

جدول ۱. امتیاز تهوع و استفراغ

استفراغ و تهوع	امتیاز
تهوع ندارد، استفراغ ندارد	۰
تهوع دارد، استفراغ ندارد	۱
تهوع دارد، استفراغ دارد	۲
استفراغ بیش از ۲ مرتبه در دقیقه	۳

مدت اقامت در ریکاوری بر اساس Modified Aldrete score ارزیابی شد. همچنین، مدت زمان اکستوباسیون (از زمان قطع داروی بیهوشی تا خروج تیوب) نیز تعیین گردید. میزان رضایتمندی بیماران بر اساس معیار VAS ارزیابی شد. پاسخ کامل به دارو بر اساس نبود تهوع و استفراغ در ۲۴ ساعت اول بعد از عمل تعریف می‌شود. ارزیابی سطح هوشیاری در زمان‌های ارزیابی تهوع و استفراغ بر اساس (Observer's assessment of alertness/sedation) OAA/S صورت گرفت (۱ = بیدار و هوشیار و ۵ = خواب عمیق).

داده‌های مطالعه پس از جمع‌آوری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰، SPSS Inc., Chicago, IL آزمون‌های آماری χ^2 و Kruskal-Wallis One-way ANOVA تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها

۱۴۰ بیمار به طور تصادفی در چهار گروه تقسیم‌بندی شدند و هیچ بیماری از مطالعه خارج نشد. مشخصات بیمار، نوع عمل جراحی، مدت زمان عمل، مدت زمان بیهوشی، زمان تا شروع مایعات، زمان اکستوباسیون، مدت زمان اقامت در بخش مراقبت‌های ویژه و میزان رضایتمندی بیماران در جدول ۲ آمده است. زمان تا شروع مایعات در گروه شاهد از سایر گروه‌ها بیشتر است ($P < 0.001$). مدت زمان اقامت در بخش مراقبت‌های ویژه در چهار گروه تفاوت چشم‌گیری نداشت و رضایتمندی بیماران در گروه میدازولام-انداسترون از سایر گروه‌ها بیشتر بود ($P < 0.001$) (جدول ۲).

بعد از عمل، در گروه میدازولام ۱۱ بیمار (۳۱/۴)، در گروه انداسترون ۱۲ بیمار (۳۴/۲)، در گروه میدازولام-انداسترون ۴ بیمار (۱۱/۴) درصد و در گروه شاهد ۲۵ بیمار (۷۱/۴) درصد

این داروها، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر تزریق ترکیب میدازولام-انداسترون بر تهوع و استفراغ بعد از اعمال جراحی گوش میانی در مقایسه با استفاده‌ی این داروها به تنهایی انجام شد.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر از نوع کارآزمایی بالیی تصادفی شده‌ی دو سو کور بود که بعد از اخذ مجوز از کمیته‌ی پژوهشی دانشگاه و اخذ رضایت‌کتبی از بیماران در سال‌های ۱۳۹۱-۹۲ در مرکز پژوهشی آیه‌الله کاشانی II اصفهان انجام گرفت. مطالعه بر روی ۱۴۰ بیمار با درجه‌ی I و II (American Society of Anesthesiologists) ASA عمل جراحی انتخابی گوش میانی (Tympanoplasty) و Mastoidectomy با سن ۱۸-۶۲ سال انجام شد. بیمارانی وارد مطالعه شدند که طی ۲۴ ساعت گذشته، هیچ نوع داروی ضد تهوع دریافت نکرده بودند؛ همچنین، شرح حالی از Motion sickness نمی‌دانند و مصرف کننده‌ی سیگار نبودند. بیمارانی که مخدوش مصرف می‌کردند یا باردار بودند، وارد مطالعه نشدند. در صورت هر گونه تغییر در روش بیهوشی، بیماران از مطالعه خارج می‌شوند.

۱۴۰ بیمار به روش تصادفی ساده در چهار گروه تقسیم‌بندی شدند که همراه 0.075 mg/kg میدازولام، 4 mg انداسترون، 0.9 mg درصد میدازولام به همراه 4 mg انداسترون و یا نرمال سالین 0.9 mg/kg (شاهد) به صورت وریدی و قبل از بیهوشی دریافت نمودند. داروهای مورد مطالعه توسط متخصص بیهوشی در سرنگ‌های مشابه و حجم‌های یکسان آماده و تزریق شد. جمع‌آوری داده‌ها توسط فردی که هیچ گونه اطلاعی در مورد داروها نداشت، انجام شد.

بیماران با روش استاندارد، تحت القای بیهوشی با 5 mg/kg Phentanil $2 \mu\text{g/kg}$ Sodium thiopental قرار گرفتند. بعد از شلی کامل، بیماران ایتو بو شدند و تحت بیهوشی با تزریق Prepopful $100-150 \text{ mg/min}$ به همراه Atracurium اکسیژن قرار گرفتند. جهت بی‌دردی حین عمل، مورفین 0.1 mg/kg به صورت وریدی تزریق شد. در انتهای عمل، شلی عضلانی با استفاده از نوستیگمین 0.4 mg/kg و آتروپین 0.2 mg/kg برگردانده شد و بعد بیمار اکستویه گردید. تهوع و استفراغ با استفاده از معیار تهوع و استفراغ (Nausea vomiting scale) NVS یا Nausea vomiting scale (NVS) در ۰-۲ ساعت بعد از ورود به بخش و ۲-۲۴ ساعت بعد از آن ارزیابی شد (جدول ۱).

استفراغ خروج محظیات معلو از دهان باشد یا آروغ زدن تعريف می‌شود (۱۸). درد و تهوع بیماران بعد از عمل نیز با استفاده از Visual analogue scale (VAS) در ۰-۱۰ ساعت بعد از ورود به بخش و ۲-۲۴ ساعت بعد از آن ارزیابی شد صفر به معنای عدم وجود درد یا PONV و ۱۰، بدترین و بدینهایم‌ترین درد یا PONV را

گروه‌های میدازولام و انداسترون چشم‌گیر نبود؛ هر چند که در این دو گروه PONV نسبت به گروه شاهد کمتر بود (جدول ۳).

تهوع بر اساس معیار VAS در گروه میدازولام-انداسترون از سایر گروه‌ها کمتر بود. در سنجهش درد بر اساس معیار VAS تفاوت چشم‌گیری بین گروه‌ها دیده نشد.

۰/۱۵ mg/kg متوكلوپرامید و ریدی دریافت نمودند و تفاوت چشم‌گیری بین گروه میدازولام-انداسترون و سایر گروه‌ها وجود داشت ($P < 0.001$).

PONV در آن دسته از بیمارانی که ترکیب میدازولام-انداسترون را دریافت نمودند، به وضوح کمتر از سایر گروه‌ها بود. تفاوت بین

جدول ۲. اطلاعات آماری و پاراکلینیکال بیماران

P مقدار	شاهد (تعداد = ۳۵)	میدازولام-انداسترون (تعداد = ۳۵)	انداسترون (تعداد = ۳۵)	میدازولام (تعداد = ۳۵)	گروه متغیر
۰/۸۱۵	۲۵/۶ ± ۱۳/۵	۲۸/۵ ± ۱۳/۶	۲۶/۴ ± ۱۳/۶	۲۷/۶ ± ۱۲/۵	سن (سال)
۰/۴۲۴	۶۹/۴ ± ۸/۵	۷۱/۵ ± ۸/۸	۷۰/۰ ± ۹/۶	۷۲/۷ ± ۹/۶۱	وزن (کیلو گرم)
۰/۱۶۷	۲۹/۶	۲۱/۱	۲۶/۹	۱۲/۲	جنس (مرد/زن)
۰/۹۹۸	۱۵/۲	۱۴/۲	۱۶/۲	۱۳/۲	نسبت (II/I) ASA
۰/۹۲۳	۱۹	۱۵	۱۷	۲۰	نوع عمل ماستوئید کومی
	۱۰	۱۱	۱۰	۹	تیمپانوپلاستی
	۶	۹	۸	۶	ماستوئید کومی و تیمپانوپلاستی
۰/۱۸۸	۱۳۲/۳ ± ۱۳/۴	۱۳۶/۴ ± ۱۲/۷	۱۳۵/۰ ± ۱۲/۹	۱۳۸/۵ ± ۹/۲	مدت زمان عمل (دقیقه)
۰/۱۸۸	۱۴۴/۷ ± ۱۳/۴	۱۴۸/۸ ± ۱۲/۷	۱۴۷/۵ ± ۱۲/۹	۱۵۰/۹ ± ۹/۲	مدت زمان بیهوشی (دقیقه)
<۰/۰۰۱	۶/۳ ± ۱/۵	۲/۳ ± ۵/۶	۳/۴ ± ۱/۰	۳/۲ ± ۰/۹	زمان تا شروع مایعات (ساعت)
۰/۷۵۹	۱۳/۶ ± ۲/۶	۱۴/۳ ± ۲/۹	۱۴/۰ ± ۲/۸	۱۳/۸ ± ۲/۶	زمان اکستوپاسیون (دقیقه)
۰/۰۵۷	۵۱/۲ ± ۵/۲	۵۲/۹ ± ۵/۲	۵۴/۶ ± ۵/۳	۵۳/۵ ± ۵/۳	مدت زمان اقامت در بخش مراقبت‌های ویژه (دقیقه)
<۰/۰۰۱	۴/۱ ± ۲/۰	۸/۲ ± ۰/۹	۵/۷ ± ۱/۴	۵/۹ ± ۱/۴	رضایمندی بیماران

ASA: American Society of Anesthesiologist

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.

گروه میدازولام ۰/۷۵ mg/kg، گروه انداسترون، گروه میدازولام-انداسترون ۰/۷۵ mg/kg و گروه شاهد سالین ۰/۹ به صورت وریدی دریافت نمودند.

جدول ۳. میزان بروز تهوع، استفراغ، تهوع و استفراغ و نیاز به داروی ضد تهوع در چهار گروه بیماران (تعداد برای هر گروه = ۳۵)

P مقدار	شاهد (تعداد (درصد))	میدازولام-انداسترون (تعداد (درصد))	انداسترون (تعداد (درصد))	میدازولام (تعداد (درصد))	گروه متغیر
<۰/۰۰۱	۱۰ (۲۸/۶)	۳۱ (۸۸/۶)	۲۳ (۶۵/۷)	۲۴ (۶۸/۶)	۰-۲ در ساعت PONV
	۷ (۲/۰)	۲ (۵/۷)	۶ (۱۷/۱)	۵ (۱۴/۳)	۱
	۱۴ (۴۰/۰)	۱ (۲/۹)	۶ (۱۷/۱)	۵ (۱۴/۳)	۲
	۴ (۱۱/۴)	۱ (۲/۹)	۰ (+/۰)	۱ (۲/۹)	۳
<۰/۰۰۱	۱۲ (۳۴/۳)	۳۲ (۹۱/۴)	۲۴ (۶۸/۶)	۲۵ (۷۱/۴)	۲-۲۴ در ساعت PONV
	۷ (۲۰/۰)	۲ (۵/۷)	۶ (۱۷/۱)	۵ (۱۴/۳)	۱
	۱۳ (۳۷/۱)	۱ (۲/۹)	۵ (۱۴/۳)	۴ (۱۱/۴)	۲
	۳ (۸/۶)	۰ (+/۰)	۰ (+/۰)	۱ (۲/۹)	۳
<۰/۰۰۱	۲۵ (۷۱/۴)	۴ (۱۱/۴)	۱۲ (۳۴/۳)	۱۱ (۳۱/۴)	نیاز به داروی ضد تهوع

PONV: Postoperative nausea and vomiting

گروه میدازولام ۰/۷۵ mg/kg، گروه انداسترون، گروه میدازولام-انداسترون ۰/۷۵ mg/kg و گروه شاهد سالین ۰/۹ به صورت وریدی دریافت نمودند.

درجه‌بندی PONV: ۰: تهوع ندارد، استفراغ ندارد، ۱: تهوع دارد، استفراغ ندارد، ۲: تهوع دارد، استفراغ دارد، ۳: استفراغ بیش از ۲ مرتبه در دقیقه

تجویز هر کدام از آن‌ها به تنها یعنی و نیز گروه شاهد مقایسه شد. همچنین، بروز و شدت تهوع و استفراغ و تعداد بیماران چهار تهوع و استفراغی که به داروی ضد تهوع اضافه نیاز پیدا کردند، در زمان‌های ۰-۲ ساعت و ۲-۲۴ ساعت بررسی گردید.

در این مطالعه، مشاهده شد که میزان بروز PONV به طور چشم‌گیری در گروه میدازولام-اندانسترون کمتر از گروه میدازولام و گروه اندانسترون بود و تفاوت چشم‌گیری بین گروه میدازولام و گروه اندانسترون در ۲۴ ساعت اول بعد از عمل وجود نداشت. نیاز به داروی ضد تهوع اضافه در گروه میدازولام-اندانسترون به طور چشم‌گیری کمتر از گروه میدازولام و گروه اندانسترون بود. در نهایت، چنین استنباط شد که تجویز ترکیب میدازولام-اندانسترون در پیش‌گیری از PONV مؤثرتر از تجویز هر کدام از آن‌ها به تنها یعنی است. همچنین، درد بر اساس معیار VAS مورد سنجش قرار گرفت که تفاوت خاصی بین چهار گروه دیده نشد و در نتیجه، در تأثیری بر روی PONV نداشت.

در پایان، می‌توان گفت مطالعه‌ی حاضر نشان داد که ترکیب میدازولام-اندانسترون در پیش‌گیری از تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی در ۲۴ ساعت اول مؤثرتر از میدازولام و اندانسترون به تنها یعنی است. پیشنهاد می‌شود که این ترکیب در اعمال جراحی با بروز بالای تهوع و استفراغ مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای منصوره چگنی به شماره‌ی طرح ۳۹۲۱۱۳ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. نویسنده‌گان از معاونت محترم پژوهشی و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، تمامی پژوهشکاران مرکز آموزشی-درمانی آیت‌الله کاشانی و بیماران و خانواده‌ی محترم‌شان که در انجام این تحقیق ما را یاری نمودند، سپاسگزاری می‌نمایند.

بحث

تهوع و استفراغ بعد از عمل، بهبود بعد از عمل، مدت زمان بستره در بیمارستان، هزینه و کیفیت زندگی بیمار را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۵). اگر چه علاجی به طور معمول زودگذر است، اما می‌تواند منجر به عوارض جدی مثل آسپیراسیون ریوی، باز شدن زخم و عدم تعادل آب و الکتروولیت شود (۶، ۷-۸، ۱۰، ۱۲-۱۴، ۱۸-۱۹). تهوع و استفراغ بعد از عمل، تحت تأثیر عوامل زیادی مثل نوع، محل و مدت عمل، سن، جنس، وزن و سابقه‌ی سرگیجه در اتموبیل قرار دارد (۷-۸، ۱۲-۱۶، ۱۹).

استفاده از آنتاگونیست گیرنده‌ی ۵-HT3 جهت پیش‌گیری خوب از PONV رایج است (۲۰-۲۵). گزارش شده است که پس از استفاده‌ی پیش‌گیرانه‌ی mg ۴ اندانسترون در عمل Radical mastoidectomy ۳۳ درصد تهوع و استفراغ اتفاق افتاده است؛ در حالی که بدون آن در ۸۱/۵ درصد موارد، تهوع و استفراغ روی داده است (۲۶-۲۷). و همکاران دریافتند که اثر ضد استفراغ اندانسترون از اثر ضد تهوع آن بهتر است (۲۸-۲۹). در این مطالعه، آن دسته از بیمارانی که در ۲۴ ساعت اول اندانسترون دریافت کردند، تهوع بیشتری نسبت به بیمارانی که میدازولام دریافت کرده بودند، نشان دادند؛ اگر چه این تفاوت چشم‌گیر نبود.

Splinter و همکاران مشاهده کردند که اثر ضد تهوع تجویز mg/kg ۰/۰۵ میدازولام پس از القای بیهوشی، مشابه تجویز Droperidol در کودکان تحت عمل جراحی استراتیسم است (۳۰). mg/kg ۰/۰۴ میدازولام Bauer و همکاران دریافتند که تجویز mg/kg ۰/۰۴ دریافتند که تجویز PONV را کاهش و رضایتمندی بیماران افزایش می‌دهد (۳۱). به تازگی، Unlugenc و همکاران مشاهده نمودند که تجویز میدازولام با دزی کمتر از دز خواب‌آوری، می‌تواند به اندازه‌ی اندانسترون در درمان PONV مؤثر واقع شود (۳۲). در این مطالعه، اثر ضد تهوع ترکیب میدازولام-اندانسترون با

References

- Koivuranta MK, Laara E, Ryhanen PT. Antiemetic efficacy of prophylactic ondansetron in laparoscopic cholecystectomy. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesia* 1996; 51(1): 52-5.
- Gan T, Sloan F, Dear GL, El-Moalem HE, Lubarsky DA. How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg* 2001; 92(2): 393-400.
- Chen X, Tang J, White PF, Wender RH, Quon R, Sloninsky A, et al. The effect of timing of dolasetron administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic in the ambulatory setting. *Anesth Analg* 2001; 93(4): 906-11.
- Frighetto L, Loewen PS, Dolman J, Marra CA. Cost-

effectiveness of prophylactic dolasetron or droperidol vs rescue therapy in the prevention of PONV in ambulatory gynecologic surgery. *Can J Anaesth* 1999; 46(6): 536-43.

- Isik B, Cekmen N, Arslan M, Ozsoylar O, Kordan AZ, Akcabay M. Comparison of the antiemetic effects of ondansetron and dexamethasone on middle ear surgery. *Saudi Med J* 2006; 27(5): 646-51.
- Habib AS, Gan TJ. Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review. *Can J Anaesth* 2004; 51(4): 326-41.
- Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Grundt D, Goepfert C, Sefrin P, et al. The discriminating power of a risk score for postoperative vomiting in adults undergoing

- various types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42(5): 502-9.
8. ASHP Therapeutic Guidelines on the Pharmacologic Management of Nausea and Vomiting in Adult and Pediatric Patients Receiving Chemotherapy or Radiation Therapy or Undergoing Surgery. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56(8): 729-64.
 9. Wang JJ, Ho ST, Tzeng JI, Tang CS. The effect of timing of dexamethasone administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2000; 91(1): 136-9.
 10. McRae RG, Weissburg AJ, Chang KW. Iatrogenic hyponatremia: a cause of death following pediatric tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994; 30(3): 227-32.
 11. Gayer S, Lubarsky DA. Cost-effective Antiemesis. *Int Anesthesiol Clin* 2003; 41(4): 145-64.
 12. Tramer MR. Strategies for postoperative nausea and vomiting. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18(4): 693-701.
 13. Goksu S, Kocoglu H, Bayazit YA, Yuksek S, Karci Y, Kanlikama M, et al. Antiemetic effects of granisetron, droperidol and dexamethasone in otologic surgery. *Auris Nasus Larynx* 2002; 29(3): 253-6.
 14. Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 2000; 59(2): 213-43.
 15. Nader ND, Simpson G, Reedy RL. Middle ear pressure changes after nitrous oxide anesthesia and its effect on postoperative nausea and vomiting. *Laryngoscope* 2004; 114(5): 883-6.
 16. Naylor RJ, Inall FC. The physiology and pharmacology of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia* 1994; 49(Suppl): 2-5.
 17. Safavi M, Honarmand A, Negahban M, Attari M. Prophylactic effects of intrathecal Meperidine and intravenous Ondansetron on shivering in patients undergoing lower extremity orthopedic surgery under spinal anesthesia. *J Res Pharm Pract* 2014; 3(3): 94-9.
 18. Grover VK, Mathew PJ, Hegde H. Efficacy of orally disintegrating ondansetron in preventing postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a randomised, double-blind placebo controlled study. *Anesthesia* 2009; 64(6): 595-600.
 19. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91(3): 693-700.
 20. Honkavaara P. Effect of ondansetron on nausea and vomiting after middle ear surgery during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1996; 76(2): 316-8.
 21. Russell D, Kenny GNC. 5-HT3 antagonists in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69(7): 63S-8S.
 22. Naguib M, el Bakry AK, Khoshim MH, Channa AB, el GM, el GK, et al. Prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, tropisetron, granisetron and metoclopramide in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind comparison with placebo. *Can J Anaesth* 1996; 43(3): 226-31.
 23. Steinbrook RA, Freiberger D, Gosnell JL, Brooks DC. Prophylactic antiemetics for laparoscopic cholecystectomy: ondansetron versus droperidol plus metoclopramide. *Anesth Analg* 1996; 83(5): 1081-3.
 24. Steinbrook RA, Gosnell JL, Freiberger D. Prophylactic antiemetics for laparoscopic cholecystectomy: a comparison of perphenazine, droperidol plus ondansetron, and droperidol plus metoclopramide. *J Clin Anesth* 1998; 10(6): 494-8.
 25. Philip BK, Pearman MH, Kovac AL, Chelly JE, Wetchler BV, McKenzie R, et al. Dolasetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting following outpatient surgery with general anaesthesia: a randomized, placebo-controlled study. The Dolasetron PONV Prevention Study Group. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17(1): 23-32.
 26. Gyermek L. Pharmacology of serotonin as related to anesthesia. *J Clin Anesth* 1996; 8(5): 402-25.
 27. Sadhasivam S, Saxena A, Kathirvel S, Kannan TR, Trikha A, Mohan V. The safety and efficacy of prophylactic ondansetron in patients undergoing modified radical mastectomy. *Anesth Analg* 1999; 89(6): 1340-5.
 28. Tramer MR, Phillips C, Reynolds DJ, McQuay HJ, Moore RA. Cost-effectiveness of ondansetron for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia* 1999; 54(3): 226-34.
 29. Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology* 1997; 87(6): 1277-89.
 30. Splinter W, Noel LP, Roberts D, Rhine E, Bonn G, Clarke W. Antiemetic prophylaxis for strabismus surgery. *Can J Ophthalmol* 1994; 29(5): 224-6.
 31. Bauer KP, Dom PM, Ramirez AM, O'Flaherty JE. Preoperative intravenous midazolam: benefits beyond anxiolysis. *J Clin Anesth* 2004; 16(3): 177-83.
 32. 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.

Prophylactic Antiemetic Effects of Midazolam, Ondansetron and their Combination after Middle Ear Surgery

Azim Honarmand MD¹, Seyed Mohammad Reza Safavi MD¹, Mansoureh Chegeni²

Original Article

Abstract

Background: The purpose of the present study was to evaluate the efficacy of midazolam-ondansetron combination in prevention of postoperative nausea and vomiting (PONV) after middle ear surgery and its comparison with using midazolam or ondansetron alone.

Methods: 140 patients were divided to four groups to received midazolam 0.75 mg/kg, ondansetron 4 mg, midazolam 0.75 mg/kg and ondansetron 4 mg or normal saline 0.9% (as control) intravenously just before the anesthesia. Assessment of nausea, vomiting, rescue antiemetic and side effects of study drugs such as headache and dizziness were carried out postoperatively for 24 hours.

Findings: The incidence of postoperative nausea and vomiting was significantly lower in midazolam-ondansetron group compared to midazolam and ondansetron groups ($P < 0.001$) and there was no significant difference between the two last groups during the first 24 hours postoperatively. Need to the additional antiemetic was significantly more in the control group (71.4%) compared to other three groups; and in midazolam-ondansetron group (11.4%), it was lower than the midazolam (31.4%) and ondansetron (34.3%) groups ($P < 0.001$).

Conclusion: Our study showed that prophylactic administration of midazolam 0.75 mg/kg combined with ondansetron 4 mg was more effective than using midazolam or ondansetron alone in prevention of PONV after middle ear surgery.

Keywords: Postoperative nausea and vomiting, Middle ear surgery, Midazolam, Ondansetron

Citation: Honarmand A, Safavi SMR, Chegeni M. Prophylactic Antiemetic Effects of Midazolam, Ondansetron and their Combination after Middle Ear Surgery. J Isfahan Med Sch 2016; 33(363): 2187-92

1- Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine AND Anesthesiology and Critical Care Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mansoureh Chegeni, Email: mansourehchegeeni@yahoo.com