

## مقایسه اثرات کلونیدین خوراکی و متوکلوپرامید بر میزان تهوع و استفراغ پس از عمل جراحی استرایسیم در اطفال

دکتر سید مرتضی حیدری<sup>۱\*</sup>، دکتر مجتبی رحیمی<sup>۲\*</sup>، دکتر پرویز کاشفی<sup>۳\*</sup>، دکتر غلامرضا خلیلی<sup>۴\*</sup>، دکتر سعید عباسی<sup>۵\*</sup>،  
دکتر حسین مومن زاده<sup>۶\*</sup>

\*استادیار گروه بیهوشی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، \*دانشیار گروه بیهوشی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، \*\*متخصص بیهوشی  
تاریخ دریافت: ۱۵/۶/۷ تاریخ تأیید: ۱۵/۹/۲۱

### چکیده:

زمینه و هدف: عمل جراحی اصلاح استرایسیم از جمله اعمال جراحی است که با شیوع بسیار بالای تهوع و استفراغ پس از عمل برخوردار است. علیرغم بکارگیری داروهای مختلف جهت پیشگیری یا درمان، این عارضه کماکان پس از عمل دیده می شود. داروی کلونیدین از گروه آگونیست های آلفا-۲ بوده و در برخی از تحقیقات انجام شده دارای اثرات متفاوتی بر روی تهوع و استفراغ پس از اعمال جراحی مختلف بوده است. لذا این مطالعه با هدف بررسی میزان تأثیر این دارو در مقایسه با متوکلوپرامید بر میزان تهوع و استفراغ پس از عمل استرایسیم در اطفال انجام شد.

روش بررسی: در یک مطالعه کار آزمایی بالینی تعداد ۱۳۵ بیمار در محدوده سنی کمتر از ۱۸ سال پس از کسب اجازه از بیمار و یا والدین آنها بطور تصادفی به ۳ گروه تقسیم شدند و در هر گروه ۹۰ دقیقه قبل از عمل جراحی، از یکی از شربت های کلونیدین (با دوز  $4\mu\text{g}/\text{kg}$ )، متوکلوپرامید ( $0.25\text{ mg}/\text{kg}$ ) و دارونما استفاده شد. سپس القاء و ادامه بیهوشی و عمل جراحی بطور یکسان در ۳ گروه انجام شد. تعداد دفعات استفراغ و تهوع در ریکاوری و بخش به مدت ۲۴ ساعت ثبت گردید و نتایج با استفاده از تست های آماری Chi-square و ANOVA with Dunnett T3 correction تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها: میزان فراوانی استفراغ در گروه کلونیدین ( $28/8\%$ ) از دارونما ( $37/7\%$ ) کمتر بود ( $p < 0/05$ ) ولی توزیع فراوانی تهوع و اوغ زدن بین کلونیدین و دارونما معنی دار نبود. همچنین میانگین تعداد دفعات استفراغ در گروه کلونیدین ( $0/51 \pm 0/99$ ) از متوکلوپرامید ( $1/11 \pm 1/48$ ) و دارونما ( $1/27 \pm 2$ ) کمتر بود (به ترتیب  $p < 0/05$  و  $p < 0/01$ ).

نتیجه گیری: با توجه به آنکه در این تحقیق کلونیدین توانسته است سبب کاهش توزیع فراوانی و میانگین تعداد دفعات استفراغ پس از عمل جراحی شود و با توجه به سایر اثرات سودمند آن در بیهوشی، توصیه می شود که این دارو در اعمال جراحی که با شانس بالایی از تهوع و استفراغ پس از عمل برخوردار می باشند استفاده شود.

واژه های کلیدی: استرایسیم، استفراغ، آگونیست های آلفا-۲، تهوع، کلونیدین، متوکلوپرامید.

### مقدمه:

مختلف پیشگیری و درمانی، همچنان به عنوان یک مشکل بالینی با بروز بالا پس از عمل جراحی باقی مانده و سر دسته علل پذیرش غیر قابل پیش بینی در بیماران بعد از عمل جراحی سرپائی است. این عارضه می تواند

تهوع و استفراغ از عوارض شایع بعد از عمل جراحی و بیهوشی می باشند بطوری که در آمارهای مختلف شیوع آن بین ۷۰-۲۰ درصد نیز گزارش می گردد و با وجود استفاده از داروها و روشهای

<sup>۱</sup> نویسنده مسئول: اصفهان - خیابان صفا - بیمارستان الزهراء (س) - دفتر گروه بیهوشی - تلفن: ۰۹۱۳۱۱۳۱۵۷۰ E-mail: m\_heidari@med.mui.ac.ir

دگزامتازون و اندانسترون اشاره نمود (۱۱). کلونیدین اولین دارو از دسته آگونیستهای آلفا-۲ می باشد که دارای اثرات سودمندی در بیهوشی نظیر کاهش درد و کاهش مصرف مخدر پس از عمل جراحی، کاهش لرز پس از عمل جراحی، تعدیل در افزایش ضربان قلب و فشارخون به دنبال لوله گذاری داخل تراشه می باشد (۱۵-۱۲). از سایر اثرات مفید کلونیدین می توان به کاهش فشار داخل چشم در اعمال جراحی چشم اشاره نمود (۱۶). در یک تحقیق انجام شده استفاده از کلونیدین وریدی سبب کاهش تهوع و استفراغ پس از عمل جراحی سینه در زنان شده است (۱۷). استفاده از کلونیدین خوراکی قبل از عمل جراحی دارای اثرات متفاوتی بر روی استفراغ در اطفال پس از عمل بوده است (۱۸، ۱۹). با توجه به اثرات مفید و متعدد کلونیدین در پیرامون عمل جراحی این مطالعه با هدف بررسی میزان تأثیر کلونیدین خوراکی در مقایسه با متوکلوپرامید خوراکی و پلاسبو به عنوان پیش داری قبل از عمل بر روی کاهش استفراغ بعد از عمل جراحی استراییسم در اطفال انجام شده است.

### روش بررسی:

این یک مطالعه کارآزمایی بالینی دو سویه کور می باشد. پس از اخذ اجازه از کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه و کسب اجازه کتبی از بیمار یا والدین آنها تعداد ۱۳۵ بیمار ASA-I (American society of anesthesiologists) با سن ۱۸ سال یا کمتر کاندید عمل جراحی استراییسم در مرکز پزشکی فیض اصفهان انتخاب شدند. بیماران با سابقه حساسیت به کلونیدین و متوکلوپرامید و بیمارانی که به علت مشکلات پیش بینی نشده در حین بیهوشی یا پس از آن داروهای اضافی دریافت می نمودند از مطالعه خارج شدند. بیماران با استفاده از لیست کامپیوتری اعداد

منجر به عوارضی از قبیل باز شدن بخیه های جراحی، افزایش فشار داخل چشم و جمجمه، اختلالات آب و الکترولیت و حتی آسپیراسیون ریوی گردد (۳-۱).

شیوع این عارضه به عوامل متعددی از قبیل نوع جراحی، تکنیک و نوع داروهای مورد استفاده در بیهوشی و همچنین عوامل بعد از عمل مانند درد، حرکت و استفاده از مخدرها ارتباط دارد (۵-۱). جراحی استراییسم در اطفال از جمله اعمال جراحی است که از شانس بسیار بالای تهوع و استفراغ پس از عمل جراحی برخوردار است به طوری که شیوع آن در محدوده ۴۸-۸۵ درصد گزارش می گردد (۶). استفاده از داروهای مختلفی نظیر آنتی هیستامین، بوتریفونها، آنتاگونیستهای دوپامین، سروتونین و بنزودیازپینها و..... جهت پیشگیری و درمان تهوع و استفراغ استفاده می شوند که هر کدام دارای مزایا و عوارض جانبی خاص خود از قبیل سدیشن بیش از حد، خشکی دهان، توهم، هایپوتانسیون، دیسفوری و عوارض اکسترپرامیدال می باشند. همچنین قیمت گران برخی از این داروها نظیر آنتاگونیستهای سروتونین مصرف برخی از این داروها را با محدودیت مواجه کرده است. این مشکل آزار دهنده می تواند با جایگزینی بیهوشی وریدی به جای استنشاقی و مصرف داروهای نظیر پروپوفول کاهش یابد (۷، ۸، ۱۰). اما علی رغم استفاده از داروهای هوشبر و ضد استفراغ های جدید انسیدانس این عارضه همچنان بالا مانده است (۱۰). مطالعات متعددی انجام گرفته که ضد استفراغ های مختلف را مقایسه کرده اما هیچ تک درمانی موفقیت آمیزی پیدا نشده است (۱). همچنین در تحقیقات مختلف روشهای غیر دارویی نظیر آکوپانچر و آکوپرز جهت کاهش تهوع و استفراغ مورد استفاده قرار گرفته است (۱۰). استفاده همزمان از ۲ دارو نیز به این منظور انجام شده است که بطور مثال می توان به استفاده همزمان از

### آنالیز اطلاعات:

برای تجزیه و تحلیل اطلاعات بر اساس اطلاعات دموگرافیک از تست ANOVA و برای مقایسه فراوانی نسبی بروز استفراغ، تهوع و اوغ زدن در سه گروه از آزمون کای دو و فیشر و جهت مقایسه میانگین تعداد دفعات استفراغ بین سه گروه از آزمون ANOVA با تصحیح Dunnett T3 استفاده شد. مقادیر Pvalue کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شده است.

### یافته ها:

از نظر اطلاعات دموگرافیک اختلاف معنی داری بین سه گروه وجود نداشت.

میانگین سنی در سه گروه پلاسبو، متوکلوپرامید و کلونیدین به ترتیب ۴/۱۱±۰/۹۶، ۴/۲±۰/۶۲ و ۴/۳±۰/۴۸ بود (p<۰/۰۵).

از نظر توزیع فراوانی تهوع و اوغ زدن اختلاف آماری معنی داری در بین ۲ گروه کلونیدین و متوکلوپرامید با پلاسبو وجود نداشت (p<۰/۰۵). ولی در مقایسه توزیع فراوانی استفراغ بین گروه کلونیدین با دارونما اختلاف آماری معنی دار وجود دارد (p<۰/۰۵) (جدول شماره ۱).

تصادفی به سه گروه مساوی (هر گروه ۴۵ نفر) تقسیم شدند. تمام بیماران برای ۸ ساعت قبل از عمل NPO بوده و در این مدت بر اساس وزن و قانون 1-2-4 مایع نگهدارنده دریافت می کردند. ۹۰ دقیقه قبل از عمل جراحی ۱۰ cc / ۱۰ kg از شربت از قبل آماده شده A، B، C که به ترتیب محتوی کلونیدین ۴ μg/kg، متوکلوپرامید ۰/۲۵ mg/kg و پلاسبو بودند توسط پرستاری که نسبت به محتویات شربت‌ها بی اطلاع بود برای بیمار تجویز گردید. در تمامی بیماران القاء بیهوشی با تیوپتال سدیم ۵ mg/kg آتراکورיום ۰/۵ mg/kg، فنتانیل ۱ μg/kg و لیدوکائین ۱/۵ mg/kg انجام گردید. جهت نگهداری بیهوشی از هالوتان برابر MAC همراه با ۵۰ O<sub>۲</sub> درصد و ۵۰ N<sub>۲</sub>O درصد استفاده شد. پایش های لازم حین بیهوشی شامل ECG، NIBP، ETCO<sub>۲</sub> و پالس اکسی متری در همه بیماران استفاده شد. در پایان عمل برای ریورس باقیمانده اثر شل کننده عضلانی از نئوستیگمین ۰/۰۴ mg/kg و آتروپین ۰/۰۲ mg/kg استفاده شد.

در پایان تعداد دفعات استفراغ و سایر موارد مانند تهوع و اوغ زدن در ریکاوری و سپس بخش به مدت ۲۴ ساعت توسط پرستار ثبت گردید.

جدول شماره ۱: مقایسه توزیع فراوانی استفراغ، تهوع و اوغ زدن در گروههای مورد مطالعه

گروه	استفراغ		تهوع		اوغ زدن	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
دارونما	۱۷	۳۷/۷٪	۲۱	۴۶/۶٪	۱۴	۳۱/۸٪
متوکلوپرامید	۲۱	۴۶/۶٪	۱۶	۳۵/۵٪	۱۲	۲۶/۷٪
کلونیدین*	۱۳	۲۸/۸٪*	۱۳	۲۸/۸٪	۷	۱۵/۶٪

\*-(p<۰/۰۵) در مقایسه با دارونما

میانگین تعداد دفعات استفراغ در گروه‌های کلونیدین، متوکلوپرامید و دارونما به ترتیب  $0/51 \pm 0/99$ ،  $1/27 \pm 2$  و  $1/11 \pm 1/48$  به دست آمد که مقایسه آنها نشان می‌دهد تعداد دفعات استفراغ در گروه کلونیدین از گروه متوکلوپرامید ( $p < 0/05$ ) و دارونما ( $p < 0/01$ ) بطور معنی داری کمتر است. در مقایسه میانگین تعداد دفعات استفراغ بین دو گروه متوکلوپرامید و دارونما اختلاف آماری معنی دار وجود ندارد ( $p < 0/05$ ).

### بحث:

هدف از این مطالعه بررسی تأثیر کلونیدین خوراکی در مقایسه با متوکلوپرامید خوراکی و پلاسبو به عنوان پیش‌داروی قبل از عمل بر روی کاهش تهوع و استفراغ بعد از عمل جراحی استرایسیم است.

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که مصرف کلونیدین ۹۰ دقیقه قبل از القاء بیهوشی سبب کاهش توزیع فراوانی استفراغ پس از عمل جراحی می‌شود. همچنین میانگین تعداد دفعات استفراغ در گروه کلونیدین از ۲ گروه دارونما و متوکلوپرامید کمتر بوده است.

در سایر تحقیقات نتایج مختلفی در مورد تأثیر کلونیدین بر روی تهوع و استفراغ پس از عمل حاصل شده است. در تحقیق انجام شده توسط Gulhas و همکاران استفاده از کلونیدین خوراکی با دوز  $4 \mu\text{g}/\text{kg}$  یکساعت قبل از عمل جراحی اصلاح استرایسیم در بچه‌های ۱۲-۳ ساله نتوانسته است سبب کاهش استفراغ و درخواست داروی ضد استفراغ در عرض ۴۸ ساعت پس از عمل در مقایسه با گروه دارونما گردد (۱۹). در این تحقیق جهت بیهوشی از پروپوفول و سوفلوران با مخلوط گازی  $\text{O}_2$  و  $\text{N}_2\text{O}$  استفاده شده بود. شاید علت اختلاف نتایج حاصله از این تحقیق با تحقیق ما اختلاف در روش بیهوشی و طول مدت زمان طولانی تری از

بررسی (۴۸ ساعت در تحقیق Gulhas در مقایسه با ۲۴ ساعت) باشد. در تحقیق انجام شده توسط Handa و Fujii مصرف کلونیدین خوراکی در مقایسه با دیازپام ۱۰۵ دقیقه قبل از عمل جراحی استرایسیم در اطفال ۱۲-۲ ساله نتوانسته است اثرات ضد استفراغی پروپوفول را افزایش دهد (۲۰). در این تحقیق موارد پاسخ کامل به درمان شامل عدم وجود استفراغ و همچنین عدم نیاز به مصرف متوکلوپرامید به مدت ۲۴ پس از عمل جراحی در گروه کلونیدین از دیازپام کمتر بوده است. (۹۳٪ در مقابل ۶۷٪). در تحقیق دیگر همچنین یک اثر ضد استفراغی پس از مصرف کلونیدین وریدی بعد از عمل جراحی سینه در بالغین زن نشان داده شده است (۱۷). در این تحقیق علاوه بر کاهش تهوع و استفراغ در گروه کلونیدین، نیاز به داروی بیهوشی و میزان مصرف مواد مخدر پس از عمل نیز کاهش پیدا کرده است. Mikawa و همکاران هم گزارش کردند که انسیدانس و تعداد دفعات استفراغ بعد از پره مد با کلونیدین با دوز  $4 \mu\text{g}/\text{kg}$  در مقایسه با کلونیدین با دوز  $2 \mu\text{g}/\text{kg}$  و دیازپام در بچه‌های تحت جراحی استرایسیم کاهش می‌یابد در این تحقیق استفاده از دوز کمتر کلونیدین ( $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) بر خلاف دوز  $4 \mu\text{g}/\text{kg}$  نتوانسته است منجر به کاهش استفراغ پس از عمل جراحی شود (۱۸).

در مطالعه Bergendahl و همکاران استفاده از کلونیدین رکتال در مقایسه با میدازولام رکتال نتوانسته است سبب کاهش استفراغ پس از عمل لوزه برداری در بچه‌ها شود (۲۱). علت اختلاف نتایج این تحقیق با تحقیق ما می‌تواند بدلیل اختلاف در روش مصرف دارو در ۲ تحقیق باشد در تحقیق ما کلونیدین از طریق خوراکی و با دوز  $4 \mu\text{g}/\text{kg}$  و در تحقیق Bergendahl کلونیدین رکتال و با دوز  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  استفاده شده است.

متوکلوپرامید یک ضد استفراغ مؤثر اما عوارض جانبی آن شامل واکنش‌های دیستونیک، بی‌قراری و

دارو قبل از بیهوشی خصوصاً در اعمال جراحی که با شانس بالایی از تهوع و استفراغ پس از عمل جراحی برخوردار است توصیه می گردد. پیشنهاد می گردد در تحقیقات بعدی بررسی مقایسه ای جامع تری بین کلونیدین با سایر داروهای قویتر ضد استفراغ نظیر اندانسترون و.... انجام شود.

### نتیجه گیری:

با توجه به آنکه در این تحقیق کلونیدین توانسته است سبب کاهش توزیع فراوانی و میانگین تعداد دفعات استفراغ پس از عمل جراحی شود و با توجه به سایر اثرات سودمند آن در بیهوشی، توصیه می شود که این دارو در اعمال جراحی که با شانس بالایی از تهوع و استفراغ پس از عمل برخوردار می باشند استفاده شود.

### تشکر و قدردانی:

از کلیه پزشکان و پرستاران محترم بخش چشم بیمارستان فیض و همچنین معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان کمال تشکر و سپاس را داشته و امید است انجام و به ثمر نشستن هر تحقیق گامی سودمند در جهت افزایش سلامت مردم باشد.

تاکیکاردی است و علائم شبیه پارکینسون در بچه ها گزارش شده است (۲۲). در تحقیق انجام گرفته توسط ما متوکلوپرامید در مقایسه با کلونیدین و دارونما نتوانسته است سبب کاهش بروز و تعداد دفعات استفراغ گردد که احتمالاً بدلیل طول اثر کم متوکلوپرامید و اثرات آرامبخشی بیشتر در کلونیدین به نسبت متوکلوپرامید می باشد. در مورد متوکلوپرامید تاکنون تحقیقات متعددی انجام شده است در مقاله مروری توسط Rowbotham نتیجه گرفته شده که با افزایش دوز (۲۰ mg به جای ۱۰ mg) تمایل به افزایش اثر وجود دارد (۲۲). به هر حال متوکلوپرامید تأثیر کمتری از دروپریدول و آنتاگونیست ۵- هیدروکسی تریپتامین (5-HT<sub>3</sub> داشته و در مواردی این دارو در جلوگیری از تهوع و استفراغ پس از عمل جراحی بی اثر بوده است که می تواند به طول اثر کوتاه دارو مربوط باشد (۲۳-۲۵) با توجه به اینکه در تحقیق انجام گرفته کلونیدین سبب کاهش استفراغ پس از عمل در مقایسه با متوکلوپرامید و دارونما شده است و با توجه به آنکه در مصرف این دارو نه تنها عوارض جانبی دیده شده با متوکلوپرامید وجود نداشته بلکه سایر اثرات مطلوب نظیر کاهش درد و نیاز به مصرف مواد مخدر پس از جراحی، کاهش لرز، ایجاد سدیشن و .... دیده می شود استفاده از این

### منابع:

1. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment and prevention. *Anesthesiology*. 1992; 77: 162-84.
2. Quinn AC, Brown JH, Wallace PG, Asbury AJ. Studies in postoperative sequel: nausea and vomiting—still a problem. *Anesthesia*. 1994; 49: 62-5.
3. Wetchler BV. Postoperative nausea and vomiting in day-case surgery. *British J Anesthesia* 1992; 69: 33S-9S.
4. Korttila K. The study of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anesth*. 1992; 69(Suppl. 1): 20S-3S.
5. Haley S, Edelist G, Urbach G. Comparison of alfentanil, fentanyl and enflurane as supplements to general anesthesia for outpatient gynecologic

6. Wire PM, Munro HM, Reynolds PI. Propofol infusion and the incidence of emesis in pediatric outpatient strabismus surgery. *Anesth Analg*. 1993; 76: 760.
7. Tramer MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systemic reviews II recommendations for prevention and treatment and research agenda. *Acta anaesthesiol Scand*. 2001; 45: 14-19.
8. Hamid SK, Selby IR, Sikich N, Lerman J. Vomiting after adenotonsillectomy in children: a comparison of ondansetron, dimenhydrinate and placebo. *Anesth Analg*. 1998; 86: 496-500.
9. Koivuranta M, Laara E. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia*. 1998; 53: 413-14.
10. Harmon D, Gardiner J, Harrison R, Kelly A. Acupressure and the prevention of nausea and vomiting after laparoscopy. *Br J Anesth*. 1999; 82: 387-90.
11. Splitter WM, Rhine EJ. Low dose ondansetron with dexamethasone decreases vomiting after strabismus surgery. *Anesthesiology*. 1998; 88: 72-75.
12. Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE. Reduced narcotic requirements by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary surgery. *Anesthesiology*. 1987; 67: 119.
13. Buggy D, Higgins P, Moran C. Clonidine at induction reduces shivering after general anesthesia. *Can J Anesth*. 1997; 44(3): 26-37.
14. Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Takao Y, Asano M, Obara H. Attenuation of the catecholamine response to tracheal intubations with oral clonidine in children. *Can J Anesth*. 1995; 42: 869-74.
15. Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Obara H. Oral clonidine premeditation reduces postoperative pain in children. *Anesth Analg*. 1996; 82: 225-30.
16. Georgiou M, Parlapani A, Argiriadou H, Papagiannopoulou P, Katsikis G, Kaprini E. Sufentanil or clonidine for blunting the increase in intraocular pressure during rapid-sequence induction. *Eur J Anesthesiol*. 2002 Nov; 19(11): 819-22.
17. Oddby-Muhrbeck O, Eksborg S, Bergendahl HTG, Muhrbeck O, Lonnqvist PA. Effects of clonidine on postoperative nausea and vomiting in breast cancer surgery. *Anesthesiology*. 2002; 96(5): 1109-14.
18. Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Asano M, Obara H. Oral clonidine premeditation reduces vomiting in children after strabismus surgery. *Can J Anesth*. 1995; 42: 977-81.
19. Gulhas N, Turkoz A, Durmus M, Tugal T, Gedik E, Ersoy MO. Oral clonidine premeditation does not reduce postoperative vomiting in children undergoing strabismus surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Jan; 47(1): 90-3.
20. Handa F, Fujii Y. The efficacy of oral clonidine premeditation in the prevention of postoperative vomiting in children following strabismus surgery. *Pediatr Anesth*. 2001 Jan; 11(1): 71-4.
21. Bergendahl HT, Lonnqvist PA, Eksborg S, Ruthstrom E, Nordenberg L, Zetterqvist H, Oddby E. Clonidine vs. midazolam as premeditation in children undergoing adenotonsillectomy: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48(10): 1292-300.
22. Rowbotham DJ. Current management of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anesth*. 1992; 69(Suppl1): 46-59.

23. Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, Toyooka H. Prevention of PONV with granisetron, droperidol or metoclopramide in patients with postoperative emesis. *Can J Anesth.* 1998; 45: 153–6.
24. Fujii Y, Toyooka H, Tanaka H. Prevention of PONV with granisetron, droperidol and metoclopramide in female patients with history of motion sickness. *Can J Anesth.* 1997; 44: 820–4.
25. Naguib M, El Bakry AK, Khoshim MHB. Prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, tropisetron, granisetron and metoclopramide in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind comparison with placebo. *Can J Anesth.* 1996; 43: 226–31.