소아에서 사시교정술후 Clonidine과 Midazolam의 구토 예방 효과

서울대학교 의과대학 마취과학교실

김경옥 · 김한철 · 김희수 · 김종성

= Abstract =

The Effects of Clonidine and Midazolam to Prevent Vomiting after Strabismus Surgery in Children

Kyoung Ok Kim, M.D., Han Chul Kim, M.D., Hee Soo Kim, M.D.
and Chong Sung Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine,
Seoul National University, Seoul, Korea

Background: Postoperative vomiting is a troublesome problem in pediatric patients undergoing strabismus surgery. We compared the effect of clonidine and midazolam to prevent vomiting in a randomized, single-blind, placebo-controlled study of 60 healthy children undergoing surgical correction of strabismus.

Methods: The children, aged 3~15 years, were randomly allocated into three groups. The children in group 1 received clonidine 4 $\mu\text{g/kg}$ per oral about 90 min before induction of anaesthesia. Those in group 2 received midazolam 75 $\mu\text{g/kg}$ intravenously after induction before surgery. Those in group 3 received a placebo. Anaesthesia consisted of enflurane, nitrous oxide in oxygen, vecuronium and thiopental.

Results: There was no difference among the groups with respect to age, gender, weight, duration of anaesthesia and recovery room time. The data showed that clonidine 4 $\mu\text{g/kg}$ per oral before induction of anaesthesia was significantly effective in preventing vomiting ($P < 0.017$). But there was no significant difference between the midazolam group and the placebo group.

Conclusion: We recommend the prophylactic administration of clonidine 4 $\mu\text{g/kg}$ per oral to children 3~15 years old because it decreases postoperative vomiting. It also provides preoperative sedation, postoperative analgesia, perioperative hemodynamic stability and a reduction in the volatile anesthetic requirement. (Korean J Anesthesiol 1999; 37: 25~30)

Key Words: Complication: postanesthetic; vomiting. Premedication: clonidine, midazolam. Surgery: strabismus.

서 론

전신마취 및 수술 후에 발생한 구토는 환자의 내

논문접수일 : 1999년 5월 24일

책임저자 : 김종성, 서울시 종로구 연건동 28, 서울대학교
소아병원 마취과, 우편번호: 110-744

Tel: 760-3661, Fax: 747-5639

석사학위논문임.

과적, 정신과적인 문제뿐만 아니라, 회복실(PACU) 체재 시간을 연장하고, 통원 수술시 퇴원을 지연시키거나 경우에 따라서는 입원을 요하기도 하는 등 여러 가지 문제를 야기할 수 있는 비교적 흔한 합병증이다.¹⁾ 특히, 2세 이상의 소아에서 사시교정술 후 구토발생 빈도는 40~88%로서,²⁾ 소아의 다른 수술 후의 10~15%에³⁾ 비해 그 빈도가 높다고 보고되고 있다. 이러한 구토를 예방하기 위하여 droperidol,²⁾

lidocaine,⁴⁾ metoclopramide,⁵⁾ PC6와 PC7 진통경혈의 전기침 자극,⁶⁾ ephedrine,⁷⁾ propofol,⁸⁾ ondansetron,⁹⁾ 경피적 scopolamine등의¹⁰⁾ 사용이 제시되어 왔다.

본 연구에서는 최근 마취전 투약제 및 마취보조제로서 그 효과가 널리 알려져 사용이 확산되고 있는 clonidine과 midazolam이 사시교정술 후 구토의 발생에 대한 예방 효과가 있는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

전신마취로 사시교정술을 받는, 3~15세의 환자 중 사시 외의 질환이 있거나 술전 검사 소견 상 이상이 있는 경우는 제외한 미국 마취과학회 신체상태 분류 1급의 환자 60명을 선택하여, clonidine군 20명, midazolam군 20명, 대조군 20명을 무작위 분류하였다. 수술전 방문을 통해 모든 환자의 보호자로부터 본 실험에 대해 동의를 구하였다.

마취유도 예정시간의 90분 정도 전에, clonidine군에 속하는 환아는 clonidine 4 μ g/kg를 0.2 ml/kg의 물과 함께 경구투여 하였으며, midazolam군과 대조군에 속하는 환아는 마취전 투약 없이 0.2 ml/kg의 물을 마시게 하였다. 수술실로 옮겨 심전도, 맥박산소포화도, 혈압, 호기말이산화탄소분압, 체온을 측정하기 위한 감시장치를 부착하고 식도청진기를 삽입하였다. Atropine 0.02 mg/kg, thiopental 5 mg/kg, vecuronium 0.15 mg/kg를 정주하고, 산소와 enflurane으로 5분간 환기시킨 후 기관내 삽관을 시행하고, midazolam군에 속하는 환아에게는 midazolam 0.075 mg/kg을 2 cc로 희석하여 정주하고, clonidine군과 대조군 환아에게는 생리식염수 2 ml를 정주하였다. 이후 각각 분당 1.5 l의 산소와 아산화질소 및 enflurane으로 마취를 유지하였다. 수술 종료 후 위내용물을 흡인한 후, 자발호흡이 회복됨을 확인하고 pyridostigmine 0.2~0.3 mg/kg와 glycopyrrolate 0.008 mg/kg를 정주하여 근이완을 가역시켰다. 자발호흡이 왕성하고 기도반사가 회복됨을 확인한 후, 기관내 튜브를 제거하고 회복실로 이송하였다. 회복실에서는 회복실 담당 간호사가 구토 유무를 판정하였다. 마취후 회복지수가 10점이고, 다른 마취 및 수술의 합병증이 없다고 판단될 때 회복실 담당 마취과 의사가 회복실 퇴실을 결정하고 병실로 이송하였다. 병실에서는 보호자와 병실 담당 간호사가 구토 유무를 판정하였

고, 2회 이상의 구토시에는 droperidol 10 μ g/kg를 정주하였다. 수술 다음날에 퇴원하였으며, 그 다음날에 보호자에게 전화로 집에서의 구토 유무를 확인하였다.

여기에서 오심은 소아의 표현 능력에 한계가 있으므로 구토에 포함시키지 않았으며, 구토 횟수는 측정하지 않고 구토 유무만 측정하였다. 3세 미만의 소아에서는 수술후 구토의 빈도가 3세 이상의 소아에 비해 낮기 때문에 3세 이상의 소아만 대상으로 하였다.¹¹⁾

통계 처리는 SAS 통계 프로그램을 이용하여 환자의 연령, 체중, 마취시간, 회복실 체재시간은 일원 분산분석법(one-way ANOVA test), 성별은 Pearson's chi-square test를 이용하였다. 대조군, clonidine군, midazolam군 세군의 구토 발생 빈도 비교는 Pearson's chi-square test를 이용하여 p 값이 0.05 미만인 것을 유의한 것으로 간주하였고, 이 세군 중 각 두군 간의 비교는 Pearson's chi-square test나 Fisher's exact test를 이용하였으며, 이때 발생할 수 있는 1종 오류(α -error)를 보정하기 위해 p 값이 0.017 미만인 것을 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

각 군의 대상 환아들은 clonidine군 20명, midazolam군 20명, 대조군 20명으로, 세 군사이에 연령, 성별, 체중, 마취 시간, 회복실 체재 시간의 유의한 차이가 없었고(Table 1), 마취 유도 전까지 병실 및 수술실에서 구토를 한 환아는 없었다. 사시교정술후

Table 1. Demographic Data

	Group		
	Clonidine	Midazolam	Placebo
Number	20	20	20
Age (month)	81.75 $\pm$ 30.8	80.3 $\pm$ 29.1	72.8 $\pm$ 24.4
Sex (F/M)	8 / 12	11 / 9	10 / 10
Weight (Kg)	28.6 $\pm$ 12.9	26.3 $\pm$ 10.0	21.9 $\pm$ 7.0
Anesthesia duration (min)	63.3 $\pm$ 14.6	75.1 $\pm$ 21.2	63.1 $\pm$ 12.9
PACU duration (min)	29.3 $\pm$ 9.1	29.7 $\pm$ 10.2	27.9 $\pm$ 10.6

Fig. 1. Incidence of postoperative vomiting. Clonidine decreased postoperative vomiting, but midazolam did not (*: statistically significant).

Table 2. Incidence of Vomiting

	Group		
	Clonidine	Midazolam	Placebo
At PACU	1 (5%)	2 (10%)	6 (30%)
At Ward	0 (0%)*	4 (20%)	6 (30%)
At Home	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Any Post OP.	1 (5%)*	5 (25%)	7 (35%)

*: statistically significant ($p < 0.017$)

구토의 발생 빈도는 clonidine군에서 1명(5%), midazolam군에서는 5명(25%), 대조군에서 7명(35%)으로 세 군 사이에 차이가 있는 것으로 나타나($p=0.041$, chi-square test) 각각을 비교한 결과, clonidine군과 대조군 사이에는 유의한 차이가 있었으나($p=0.016$, Fisher's exact test), midazolam군과 대조군 사이에는 유의한 차이가 없었다($p=0.490$, chi-square test). 이를 장소별로 나누어 분석한 결과, 회복실에서는 clonidine군에서 1명(5%), midazolam군에서 2명(10%), 대조군에서 6명(30%)으로 clonidine군과 midazolam군에서 그 발생 빈도가 낮았으나 대조군과는 유의한 차이가 없었고($p=0.091$, $p=0.235$, Fisher's exact test), 세군 사이도 유의한 차이가 없었다($p=0.064$, chi-square test). 병실에서는 clonidine군에서 0명(0%), midazolam군에서 4명(20%), 대조군에서 6명(30%)으로 세군 사이에 차

이가 있는 것으로 나타나($p=0.035$, chi-square test) 각각을 비교한 결과, clonidine군과 대조군 사이에는 유의한 차이가 있었으나($p=0.015$, Fisher's exact test), midazolam군과 대조군 사이에는 유의한 차이가 없었다($p=0.465$, chi-square test). 모든 환자에서 구토에 의해 퇴원이 지연된 경우는 없었다. 퇴원후 집에서는 세군 모두에서 구토한 환자가 없었다(Table 2, Fig. 1).

고 찰

구토의 병태생리는 완전히 밝혀지지는 않았지만, 위장관, 뇌피질, 내이 전정기관, 화학 수용체 방아쇠 영역(chemoreceptor trigger zone, 이하 CTZ) 등으로부터의 직접 혹은 간접 자극이 외측 망상체형성(lateral reticular formation)에 있는 구토중추(emetic center)를 자극하여 나타나는 것이다.¹²⁾ 수술 및 마취는 여러 가지 원인으로 구토를 빈번히 유발하게 되는데, 특히 소아의 사시교정술 후에는 그 빈도가 40~88%로²⁾ 다른 수술에 비해 높다고 보고되고 있으며, 실제 저자들의 경험으로도 그 빈도가 높다고 생각하고 있다. 그 기전으로 안구 압박 혹은 외안근 자극이 내측중속(medial longitudinal fasciculi)의 III, IV, VI 번 신경의 신경핵을 경유해 전정핵(vestibular nuclei)에 전해지는데, 이 전정핵(vestibular nuclei)은 뇌간의 망상체형성(reticular formation)에 있는 구토중추(emetic center)와 해부학적으로 밀접하게 연관되어 있어

구토를 유발하는 것으로 생각되고 있다.¹³⁾

Clonidine은 $\alpha 2$ -adrenoceptor 촉진제로서 수술전 진정(sedation),¹⁴⁾ 수술후 진통,¹⁵⁾ 주술기 혈액학적 안정 효과가 있고,¹⁶⁾ 마취제 요구량을 감소시키고,¹⁷⁾ 소아에서는 용량의존적으로 진정 효과가 있으며, 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 로 만족할만한 진정 효과와 부모와의 격리를 용이하게 할 수 있어¹⁸⁾ 그 사용이 확대되고 있으나, 부작용으로서 저혈압, 서맥, 방실전도 장애, 과도한 진정, 성장 호르몬 분비 증가, 인슐린 분비 억제, 스테로이드 생성 억제, 환기량 감소, 기관지 확장, 타액 분비 및 위장관 운동 감소, 이노 작용이 나타날 수 있어 주의가 요한다.¹⁹⁾ Mikawa등은²⁰⁾ 건강한 소아에서 clonidine 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 로 효과적이고 안전한 전투약 효과를 보고하였는데, 본 연구에서는 수술장 도착 당시 clonidine을 전투약 받은 대부분의 환아가 진정된 상태였고 심박수의 저하가 관찰되어 atropine 0.02 mg/kg 정주로 교정하였다. 수술중에 외안근 자극에 의한 10% 이상의 심박수의 변화(oculocardiac reflex)는 관찰되지 않았으며, 수술후에도 서맥과 저혈압은 관찰되지 않았고 회복실 체재 시간에도 영향이 없었다.

몇몇 동물 실험에서 clonidine을 근주 혹은 뇌척수강내로 주입했을 때 화학수용체 방아쇠 영역(CTZ)을 포함하는 최후야(area postrema)와 그 주위(미주신경의 배측 운동핵)에 있는 후시넵스 세포의 $\alpha 2$ -adrenoceptor를 매개하여 구토를 유발한다고 보고하였으나,²¹⁾ 실제 임상에서는 clonidine이 성인에서 수술후 구토의 빈도에 영향이 없었고¹⁴⁾ 소아에서 위액의 양과 산도에 영향 없이,²²⁾ 오히려 복강경하 담낭 절제술, 소아의 사시 교정술후 구토의 빈도를 낮춘다고 보고되었다.²³⁾

본 연구에서도 Mikawa등이²⁰⁾ 보고한 것과 같이 clonidine이 사시교정술 후 구토 예방 효과가 있는 것으로 나왔는데, 그 기전에 대해서는 아직 알려진 것이 없다. 오히려 위에서 언급했듯이 몇몇 마취하지 않은 동물에서 clonidine을 근주 혹은 뇌척수강내로 주입했을 때 중추성 $\alpha 2$ -adrenoceptor를 매개하여 구토를 유발하는 것으로 알려져 있다.²¹⁾ 하지만, 중추성 $\alpha 2$ -adrenoceptor를 매개한 위장관 운동 저하가 알려져 있고,²⁴⁾ clonidine이 항암 치료를 받는 환자에서 혈중 3-methoxy-4hydroxyphenyl-glycol (MHPG)를 감소시켜 예기 구토를 억제할 수 있다는 가능성이 제시되어,²⁵⁾ 이들을 그 기전으로 생각해 볼 수 있겠지

만 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Midazolam은 다른 benzodiazepine 계열의 약제에 비해 작용시간이 짧고, 작용 시작이 빠르며, 수용성으로서 정주시 통증이 적고, 선행성 망각(anterograde amnesia)효과가 강하며, 마취보조제로서 주마취제의 용량을 줄여줄 수 있는 등의 많은 장점으로 현재 널리 사용되고 있다.²⁶⁾ 최근 세포독성 항암제 치료를 받는 환자에서 benzodiazepine 계열의 약제들의 구역, 구토 예방 효과가 보고되면서²⁷⁾ Khalil등은²⁸⁾ 사시교정술을 받은 환자에서 lorazepam의 구토 예방 효과를 보고하였고, Splinter등은²⁹⁾ 편도선제거술을 받은 환자에서 midazolam의 구토 예방 효과를 보고하였다.

Midazolam의 항구토 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않지만, glycine 억제작용, 억제성 gamma amino butyric acid의 항진, adenosine 작용의 항진, dopamine 분비 억제 등이 가설로 제시되고 있는데,³⁰⁾ Di Florio는³¹⁾ benzodiazepine 계열의 약제들이 화학수용체 방아쇠 영역에서 adenosine 매개성 dopamine 억제를 증강시켜 항구토효과가 나타나며, midazolam은 항도파민성 약제들과 협동적으로 작용할 것이라고 가정하였다.

Splinter등은³²⁾ 사시교정술을 받은 소아에서 midazolam과 droperidol간에 유사한 구토 예방 효과를 보고하면서 midazolam이 구토 예방 효과가 있다고 하였는데, 여기에서 midazolam 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 와 droperidol 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 로 구토 발생률이 각각 45%와 37%로 두 군간에 유의한 차이가 없으므로 midazolam이 구토 예방 효과가 있다고 판정하였지만, 그 구토 발생 빈도가 위에서 언급한 40~88%와 별 차이가 없을 정도로 높게 나타났었고, 대조군과의 비교도 결여되어 재검토가 필요하다고 생각된다.

이번 연구에서는 Splinter등의³²⁾ 실험에서의 용량보다 많은 midazolam 0.075 mg/kg로 구토 예방 효과를 살펴 보았는데, 이는 대조군과의 비교에서 midazolam의 효과를 보다 명확히 하기 위해 Splinter등이²⁹⁾ 제시한 편도선제거술후 구토 예방을 위한 midazolam의 용량 0.05~0.075 mg/kg의 최대 용량을 선택한 것이다. 하지만 연구 결과 midazolam의 구토 예방 효과가 없는 것으로 나왔는데, 여기에는 몇가지 이유를 생각해 볼 수 있다. 우선, 마취 및 수술 기법의 발달, 적절한 위내용물 흡인, 술후 적절한 환자 관리로 사시교정술후 구토의 빈도가 낮아 midazolam의

효과를 제대로 반영하지 못했을 가능성이 있다. 실제로 대조군의 구토 빈도가 35%로서 알려진 빈도인 40~88%보다 적고, midazolam군에서의 구토 빈도가 25%로서 Splinter등의³²⁾ 연구에서 midazolam군의 빈도인 45%보다 더 적게 나타났다. 두 번째로 midazolam의 구토 예방 효과가 실제로 없거나 통계적인 의미가 없을 정도로 미비할 수 있다. Midazolam으로 2~3%에서 구역, 구토가 발생했다는 보고도 있다.²⁶⁾

Midazolam군과 대조군 사이에 회복실 체재시간의 의미있는 차이는 없는 것으로 나타났으며, midazolam군에서 마취 회복 지연, 심혈관계 및 호흡계 등의 부작용이 발견되지 않아 0.075 mg/kg은 안전한 용량이라고 생각된다.

그러므로 소아에서 마취유도시 투여한 저혈압, 과도한 진정, 서맥 등의 부작용이 없는 clonidine 4 µg/kg는 사시 교정술 후 구토의 빈도를 유의하게 감소시키므로 구토의 위험성이 높은 환자에서 적당한 전처치 약제라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Brown M, Brown EM: Comprehensive Postanesthesia Care. 1st ed, Baltimore, Williams & Wilkins. 1997, pp 302-18.
2. Abramowitz MD, Oh TH, Epstein BS, Ruttimann UE, Friendly DS: The antiemetic effect of droperidol following outpatient strabismus surgery in children. *Anesthesiology* 1983; 59: 579-83.
3. 김성덕, 이상민, 이용석: 소아에서 마취후 오심 및 구토. 대한마취과학회지 1990; 23: 802-6.
4. Christensen S, Farrow-Gillespie A, Lerman JL: Incidence of emesis and postanesthetic recovery after strabismus surgery in children: A comparison of droperidol and lidocaine. *Anesthesiology* 1989; 70: 251-4.
5. Lin DM, Frost SR, Rodarte A: A double-blind comparison of metoclopramide and droperidol for prevention of emesis following strabismus surgery. *Anesthesiology* 1992; 76: 357-61.
6. 김전식, 김동수, 신광일, 김용석: PC6와 PC7 진토경혈의 전기침 자극이 수술후 오심 및 구토에 미치는 영향. 대한마취과학회지 1995; 28: 433-9.
7. 양승곤, 방은치, 길혜금, 김종래: 소아에서 사시 교정 수술후 구역 구토의 예방. 대한마취과학회지 1992; 25: 767-71.
8. 이혜경, 김원옥, 길혜금, 김종래: 소아에서 사시교정수술후의 구역 구토에 대한 Propofol의 예방효과. 대한마취과학회지 1992; 25: 1195-9.
9. 이창현, 이준학, 이기남, 문준일: 소아에서 사시 교정 수술후 오심 구토의 예방을 위한 Ondansetron과 Droperidol의 비교 연구시험. 대한마취과학회지 1994; 27: 1639-45.
10. 장정숙, 오지현, 장진경: 경피적 Scopolamine 부착제가 전신마취 후 발생하는 오심이나 구토에 미치는 효과. 대한마취과학회지 1993; 26: 434-8.
11. Chohen MM, Cameron CB, Duncan PG: Pediatric anesthesia morbidity and mortality in the perioperative period. *Anesth Analg* 1990; 70: 160-7.
12. Josph TD, Robert LT, Peggy Eh, Gary Cy, Posey LM: Pharmacotherapy, A pathophysiologic approach. 1st ed, New York: Elsevier. 1989, pp 456.
13. Warner LO, Rogers GL, Martino JD, Bremer DL, Beach TP: Intravenous lidocaine reduces incidence of vomiting in children after surgery to correct strabismus. *Anesthesiology* 1988; 68: 618-21.
14. Carabine UA, Wright PMC, Moore J: Preanaesthetic medication with clonidine: A dose-response study. *Br J Anaesth* 1991; 67: 79-83.
15. Segal IS, Jarvis DJ, Duncan SR, White PF, Maze M: Clinical efficacy of oral-transdermal clonidine combinations during the perioperative periods. *Anesthesiology* 1991; 74: 220-5.
16. Ghignone M, Noe C, Calvillo O, Quintin L: Anesthesia for ophthalmic surgery in the elderly; The effects of clonidine on intraocular pressure, perioperative hemodynamics, and anesthesia requirement. *Anesthesiology* 1988; 68: 707-16.
17. Woodcock TE, Millard RK, Dixon J, Prys-Roberts C: Clonidine premedication for isoflurane-induced hypotension. *Br J Anaesth* 1988; 60: 388-94.
18. 박동호, 박정원: 소아에서 Clonidine 경구 전처치의 효과와 서맥 발생시 교정을 위한 Glycopyrrolate 적정량에 대한 고찰. 대한마취과학회지 1996; 30: 443-9.
19. Maze M, Tranguill W: Alpha-2 adrenoceptor agonist: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581-605.
20. Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Asano M, Obara H: Oral clonidine premedication reduces vomiting in children after strabismus surgery. *Can J Anaesth* 1995; 42: 977-81.
21. Hikasa Y, Akiba T, Lino Y, Matsukura M, Takase K, Ogasawara S: Central α -adrenoceptor subtypes involved in the emetic pathway in cats. *Eur J Pharmacol* 1992; 229: 241-51.
22. Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, Obara H: Oral

- clonidine premedication does not affect preoperative gastric fluid pH and volume in children. (Letter) *Anesth Analg* 1995; 80: 1065-6.
 23. Kobayashi N, Ishii S: Effectiveness of clonidine in postoperative nausea and vomiting-epidural versus oral administration. *Masui* 1997; 46: 538-42.
 24. Nagata M, Osumi Y: Central alpha 2-adrenoceptor-mediated inhibition of gastric motility in rats. *Jpn J Pharmacol* 1993; 62: 329-30.
 24. Puig MM, Pol O, Warner W: Interaction of morphine and clonidine on gastrointestinal transit in mice. *Anesthesiology* 1996; 85: 1403-12.
 25. Fetting JH, Stefanek ME, Sheidler VR, Elsworth JD, Piantadosi S, Roth RH: Noradrenergic activity in anticipatory nausea. *Psychosom Med* 1992; 54: 641-7.
 26. McEvoy GK: AHFS Drug Information. Wisconsin; American Society of Hospital Pharmacists Inc., 1993, pp 1423-28.
 27. Maher J: Intravenous lorazepam to prevent nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy. *Lancet* 1981; 1: 91-129.
 28. Khalil SN, Berry JM, Howard G, Lawson K, Hanis C, Mazow ML, et al: The antiemetic effect of lorazepam after outpatient strabismus surgery in children. *Anesthesiology* 1992; 77: 915-9.
 29. Splinter WM, MacNeill HB, Menard EA, Rhine EJ, Roberts DJ, Gould MH: Midazolam reduces vomiting after tonsillectomy in children. *Can J Anaesth* 1995; 42: 201-3.
 30. Takada K, Murai T, Kanayama T, Koshikawa N: Effects of midazolam and flunitrazepam on the release of dopamine from rat striatum measured by in vivo microdialysis. *Br J Anaesth* 1993; 70: 181-5.
 31. Di Florio T: The use of midazolam for persistent post-operative nausea and vomiting. *Anesth Intens Care* 1992; 20: 383-6.
 32. Splinter WM, Noel LP, Roberts D, Rhine E, Bonn G, Clarke W: Antiemetic prophylaxis for strabismus surgery. *Can J Ophthalmol* 1994; 29: 224-6.
-