



## Perbedaan Tatalaksana Mual Muntah Pasca Operasi pada Konsensus Terbaru: Tinjauan Literatur

Riyadh Firdaus<sup>1\*</sup>, Dea Britta Hilda Setiani<sup>2</sup>

1. Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia
2. Rumah Sakit Umum Hermina Pasteur, Bandung, Indonesia

\*penulis korespondensi

DOI:10.55497/majanestcricar.v40i1.243

### ABSTRAK

Mual dan muntah merupakan dua efek samping pasca operasi yang paling sering ditemui. Mual muntah pasca operasi atau *Post Operative Nausea and Vomiting* (PONV) juga erat kaitannya dengan lama rawat pasien di ruang pemulihan, perawatan yang sebelumnya tidak direncanakan, serta meningkatnya biaya perawatan. Tatalaksana PONV yang optimal merupakan serangkaian proses yang kompleks. International Anesthesia Research Society (IARS) mengeluarkan pedoman keempat untuk tatalaksana PONV pada Agustus 2020 lalu. Sebelumnya IARS telah mempublikasikan tiga pedoman terdahulu yaitu pada tahun 2003, 2009, dan 2014. Pedoman konsensus terbaru PONV memberikan lebih banyak *evidence-based* untuk tatalaksana PONV yang komprehensif baik pada orang dewasa maupun anak. Profilaksis multimodal PONV meliputi kombinasi antiemetik dari golongan yang berbeda, menggunakan dosis efektif minimum, minim penggunaan opioid, dan anestesi inhalasi. Prinsip – prinsip tatalaksana PONV pada pedoman saat ini juga diaplikasikan untuk tatalaksana PONV pada *Enhanced Recovery Pathways*.

**Kata Kunci:** antiemetik, mual muntah pasca operasi, profilaksis multimodal



## Differences in the Management of Postoperative Nausea and Vomiting in the Latest Consensus: Literature Review

Riyadh Firdaus<sup>1\*</sup>, Dea Britta Hilda Setiani<sup>2</sup>

1. Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Dr. Cipto Mangunkusumo National General Hospital, Jakarta, Indonesia
2. Hermina Pasteur Hospital, Bandung, Indonesia

\*corresponding author

DOI:10.55497/majanestcricar.v40i1.243

### ABSTRACT

*Nausea and vomiting are the most common adverse events in the postoperative period. Post Operative Nausea and Vomiting (PONV) is also associated with a significantly longer stay in the post-anesthesia care unit. PONV optimal management is a complex process. In August 2020, International Anesthesia Research Society (IARS) has published the fourth consensus guidelines for PONV. Previously IARS has published 3 PONV consensus guidelines in 2003, 2009, and 2014. The updated consensus guidelines contains more evidence-based to provide comprehensive clinical recommendations on the management of PONV in adults and children. Multimodal prophylaxis PONV consists combination therapy from different classes of antiemetics, using minimum and effective doses, with opioid, and volatile anesthesia sparing strategies. As discussed in this consensus guideline, the principal of PONV management should also apply to the management of PONV in Enhanced Recovery Pathways (ERP).*

**Keywords:** antiemetics, multimodal prophylaxis, post operative nausea and vomiting

## PENDAHULUAN

Mual dan muntah merupakan dua efek samping pasca operasi yang paling sering ditemui. Insidensinya diperkirakan cukup tinggi yaitu 30% pada populasi bedah umum dan mencapai 80% pada kelompok yang berisiko tinggi terjadi PONV. Hal ini menimbulkan rasa tidak nyaman dan berkaitan dengan ketidakpuasan pasien. Selain itu, kejadian mual dan muntah pasca operasi atau *Post Operative Nausea and Vomiting* (PONV) juga erat kaitannya dengan lama rawat pasien di ruang pemulihan, opname yang sebelumnya tidak direncanakan, serta meningkatnya biaya perawatan.<sup>1-3</sup>

Tatalaksana PONV yang optimal merupakan serangkaian proses yang kompleks. Banyak obat antiemetik yang tersedia dengan berbagai macam farmakokinetik, efikasi, dan efek samping, yang mana penggunaannya disesuaikan dengan kondisi klinis. Keuntungan yang didapat dari profilaksis PONV harus sebanding dengan risiko efek sampingnya. Pada level institusional, tatalaksana PONV juga dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti efektivitas biaya, ketersediaan obat, dan formularium obat.<sup>1</sup>

*International Anesthesia Research Society* (IARS) mengeluarkan pedoman keempat untuk tatalaksana PONV pada Agustus 2020 lalu. Sebelumnya IARS telah mempublikasikan tiga pedoman terdahulu yaitu pada tahun 2003, 2009, dan 2014.<sup>1</sup>

Kekurangan dari beberapa pedoman sebelumnya yaitu terbatas hanya pada populasi tertentu atau tidak mengenai semua aspek dari tatalaksana PONV. Pedoman terbaru saat ini dikembangkan berdasarkan systematic review yang telah dipublikasikan sebelumnya pada September 2019.<sup>1</sup> Selain itu ditambahkan pula tatalaksana PONV pada *Enhanced Recovery Pathways* (ERPs) mengingat ERPs telah membuat perubahan paradigma yang besar pada pendekatan perioperatif.

## PEMBAHASAN

Sama seperti pedoman sebelumnya, faktor risiko pada orang dewasa meliputi jenis kelamin perempuan, riwayat PONV dan/atau motion sickness, tidak merokok, serta usia muda. Untuk jenis operasi yang berkaitan dengan peningkatan risiko PONV yaitu laparotomi, bariatrik, operasi

ginekologi, dan kolesistektomi.<sup>3,4,5</sup> Faktor risiko anestesi meliputi anestesi inhalasi, nitrous oxide, dan penggunaan opioid pasca operasi. Efek dari anestesi inhalasi pada PONV merupakan dose-dependent dan menonjol pada 2-6 jam pertama operasi. Insidensi PONV lebih rendah pada total intravenous anesthesia (TIVA) tanpa opioid. Studi terbaru menunjukkan bahwa risiko PONV karena penggunaan nitrous oxide merupakan *duration-dependent*.<sup>4</sup> Dalam pembiusan kurang dari satu jam, NNT (*number needed to treat*) untuk mencegah PONV karena *nitrous oxide* adalah 128. NNT menurun hingga 23 pada pembiusan lebih dari satu jam, dan menurun ke angka 9 pada pembiusan lebih dari dua jam.<sup>6</sup>

*Protokol Enhanced Recovery* telah melonggarkan status NPO (*nil per os*) dan puasa. Sebuah studi melaporkan bahwa NPO sesudah tengah malam dapat meningkatkan risiko PONV.<sup>7</sup>

Skor risiko yang umum digunakan yaitu skor Apfel dan Koivuranta. Skor Apfel yang sudah disederhanakan mencakup 4 prediktor yaitu jenis kelamin perempuan, Riwayat PONV dan/atau *motion sickness*, tidak merokok, serta usia muda.<sup>3</sup> Skor "0-1" merupakan risiko rendah, "2" risiko sedang, "3 atau lebih" adalah risiko tinggi. Skor Koivuranta mencakup 4 prediktor yang ada pada skor Apfel dengan durasi operasi > 60 menit.<sup>8</sup>

Penilaian risiko PONV/POV pada anak berbeda dengan orang dewasa. Anak lebih berisiko ketika usia lebih dari 3 tahun, pada operasi tertentu seperti tonsilektomi dan operasi mata, serta perempuan setelah puber. Prediktor POV pada anak terdiri dari 4 kriteria yaitu durasi operasi > 30 menit, usia > 3 tahun, Riwayat POV sebelumnya atau riwayat PONV pada keluarga inti, dan operasi strabismus.<sup>1,9</sup>

Berikut ini adalah strategi yang direkomendasikan untuk mengurangi PONV (Tabel 1). Yang pertama yaitu meminimalisir penggunaan opioid dengan regimen analgesik multimodal. Profilaksis dengan asetaminofen IV dapat mengurangi mual hanya jika diberikan sebelum onset nyeri timbul. Sebuah penelitian menunjukkan, pasien dengan analgesik pasca operasi yang diberikan OAINS IV atau im dapat mengurangi risiko PONV secara signifikan dan lebih efektif daripada asetaminofen IV. Selanjutnya penggunaan dexmedetomidine perioperatif. Pemberian sistemik  $\alpha_2$  agonis (klonidin atau dexmedetomidine) menurunkan

kebutuhan opioid pasca operasi dan PONV. Setelah laparotomi kolesistektomi, dexmedetomidine 1µg/kgBB yang diberikan sebelum sayatan pertama mengurangi insidensi PONV yang setara dengan dexamethasone 8 mg dan terbukti unggul dalam menurunkan nyeri pasca operasi selama 24 jam pertama.<sup>1</sup>

Yang kedua adalah pemilihan anestesi neuraxial dan regional. Sebuah penelitian meta-analisis menunjukkan bahwa anestesi epidural signifikan dalam menurunkan risiko PONV, sedangkan *intrathecal* opioid menyebabkan PONV. Pada operasi ginekologi, pemberian anestesi epidural dapat dilanjutkan setelah operasi pada konsentrasi yang cukup (contoh lidokain 10mg/mL atau ekuivalen). Setelah operasi *open colorectal cancer, thoracic epidural anesthesia* signifikan sebagai analgesik yang lebih baik daripada morfin IV dan menimbulkan PONV yang lebih sedikit. Anestesi infiltrasi lokal

pada luka atau epidural selama 48 jam setelah operasi *open gastrectomy* berkaitan dengan menurunnya kebutuhan morfin dan PONV yang lebih sedikit.<sup>1</sup>

Yang ketiga yaitu penggunaan propofol TIVA. Ketika digunakan dengan kombinasi agen profilaksis yang lainnya, propofol TIVA mengurangi risiko PONV lebih lanjut.

Suplementasi oksigen tidak secara signifikan mengurangi risiko PONV, namun menurunkan risiko muntah pada operasi abdomen.<sup>1</sup>

Intervensi baru pada sebuah penelitian menunjukkan bahwa risiko PONV lebih rendah pada sugammadex (*neuromuscular junction blockade reverse*) dibandingkan dengan neostigmin.<sup>1</sup>

Untuk pengurangan risiko pada anak hampir sama dengan dewasa yaitu dengan penggunaan TIVA, terapi cairan, dan meminimalkan penggunaan opioid.<sup>1</sup>

**Tabel 1.** Strategi untuk mengurangi risiko dasar

<b>Strategi Untuk Mengurangi Risiko Dasar</b>
Menghindari anestesi umum dengan menggunakan anestesi regional
Menggunakan propofol untuk induksi dan pemeliharaan anestesi
Menghindari penggunaan Nitrous Oxide pada operasi yang berlangsung lebih dari satu jam
Menghindari anestesi inhalasi
Meminimalkan opioid intraoperasi dan pasca operasi
Hidrasi yang adekuat
Penggunaan sugammadex sebagai pengganti neostigmin untuk pembalik blokade neuromuskular

Antagonis Reseptor 5-HT<sub>3</sub>. Ondansetron merupakan obat yang paling sering digunakan dan dikenal sebagai standar baku pada terapi PONV. Tidak ada perubahan dari pedoman sebelumnya yaitu ondansetron dengan dosis 4-8mg IV. Selanjutnya dolasetron dengan dosis 12,5mg IV yang diberikan 15 menit sebelum operasi berakhir. Granisetron dengan dosis 0,35-3mg IV. Tropisetron 5mg IV yang diberikan sebelum pembiusan. Dan ramosetron dengan dosis 0,3mg IV. Ondansetron memiliki efektifitas yang sama dengan dexamethasone 4-8mg dan haloperidol. Ondansetron kurang efektif bila dibandingkan dengan ramosetron, granisetron, palonosetron 0,075mg IV, dan aprepitant 80mg oral. Ondansetron lebih

efektif daripada metoclopramide 10mg IV dan dexmedetomidine. Di pedoman terbaru banyak dibahas tentang palonosetron sebagai generasi kedua dari antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub>. Beberapa studi meta analisis dalam pencegahan PONV menyatakan palonosetron 0,075 mg lebih efektif daripada ondansetron, dexamethasone, dolasetron, tropisetron, dan ramosetron. Palonosetron memiliki efektivitas yang sama dengan aprepitant 40mg po. Palonosetron dikombinasikan dengan sevoflurane/N<sub>2</sub>O menurunkan insidensi PONV sepadan dengan teknik TIVA. Kombinasi palonosetron dengan TIVA menurunkan PONV daripada TIVA sendiri.<sup>1</sup> Belum ada perubahan pada golongan obat lain yang digunakan, seperti Antagonis Reseptor

Neurokinin 1 (NK1) yaitu aprepitant 40mg po dan parenteral fosaprepitant 125mg. Contoh lain dari antagonis reseptor NK1 yaitu casopitant dan rolapitant namun penggunaannya untuk PONV belum disetujui. Vestipitant 4-36mg dapat dipertimbangkan penggunaannya pada PONV.<sup>1</sup> Kortikosteroid telah dipakai bertahun-tahun untuk mengurangi insidensi PONV, dosis yang direkomendasikan saat ini yaitu 4-10mg dengan waktu pemberian di awal. Selain dexamethasone, metilprednisolone juga dapat digunakan baik dalam dosis kecil 40mg atau dosis tinggi 125mg, keduanya menunjukkan efektivitas dalam mengurangi PONV.<sup>1</sup>

Antidopaminergik seperti amisulpride telah mendapat persetujuan untuk tatalaksana PONV. Amisulpride 5 dan 10 mg efektif sebagai terapi PONV yang belum mendapat profilaksis. Sementara untuk yang sudah mendapat profilaksis dikatakan amisulpride 10mg lebih efektif daripada placebo. Dosis antiemetik amisulpride tidak mengakibatkan sedasi, efek samping ekstrapiramidal, maupun pemanjangan gelombang QT. Obat antidopaminergik yang lain adalah droperidol dengan dosis efektif profilaksis PONV yaitu 0,625-1,25mg. Droperidol banyak dilarang di berbagai negara sejak 2001 karena efek sudden cardiac death ketika digunakan pada dosis > 25mg. Studi meta-analisis menunjukkan bahwa efek samping yang timbul tergantung dengan dosis, dosis kecil < 1mg dikatakan efektif dengan rekomendasi 0,625mg. Penggunaan haloperidol untuk antiemetik tidak diizinkan oleh FDA. Metoclopramide dengan dosis 10mg mungkin efektif untuk pencegahan PONV dengan NNT 8-10. Berdasarkan studi yang ada metoclopramide tidak efektif ketika digunakan untuk terapi kombinasi dengan antiemetik lain. Pherpenazine merupakan antipsikotik atipikal, data yang terbatas menunjukkan bahwa perphenazine efektif sebagai profilaksis PONV tanpa meningkatkan sedasi, dengan dosis yang dianjurkan 5mg IV.<sup>1</sup>

Dari kelompok antihistamin, dimenhidrinat efektif sebagai profilaksis PONV namun dosis optimal serta efek sampingnya sebagai terapi PONV belum jelas. Studi terbaru menunjukkan difenhidramin dengan dosis 50mg mengurangi risiko PONV. Promethazine juga efektif untuk terapi PONV dengan dosis kecil 6,25mg, namun FDA mengeluarkan peringatan untuk

penggunaannya. Antikolinergik seperti transdermal scopolamine efektif untuk profilaksis PONV di ruang pemulihan hingga 24 jam pasca operasi. Onset efek 2-4 jam, dapat diaplikasikan sebelum operasi atau pada malam sebelumnya.<sup>1</sup>

Antiemetik lainnya seperti gabapentin dan pregabalin. Diberikan 1-2 jam sebelum operasi, gabapentin 600-800mg per oral menunjukkan penurunan PONV. FDA mengumumkan peringatan untuk penggunaan gabapentin terkait dengan risiko depresi napas. Selanjutnya yaitu midazolam, insidensi PONV berkurang secara signifikan dengan pemberian midazolam di akhir operasi. Midazolam 2 mg yang diberikan 30 menit sebelum operasi berakhir sama efektifnya dengan ondansetron 4mg. Yang terakhir adalah efedrin. Efedrin 0.5mg/kg im diberikan menjelang akhir operasi dapat mengurangi PONV selama 3 jam pasca operasi, hati-hati untuk penggunaan pada pasien dengan risiko iskemik koroner.<sup>1</sup>

Profilaksis nonfarmakologi yang dapat dilakukan untuk menurunkan kejadian PONV seperti stimulasi titik akupunktur pericardium 6 (PC 6), Cochrane review mengatakan stimulasi PC6 dapat menurunkan risiko mual muntah dan kebutuhan antiemetic rescue secara signifikan.<sup>10</sup> Stimulasi titik akupunktur efektif menurunkan PONV baik itu dilakukan di awal maupun akhir operasi, titik akupunktur lain yang berperan dalam profilaksis PONV adalah L14 dan ST36. Profilaksis selanjutnya yaitu cairan. Hidrasi yang adekuat dengan menggunakan kristaloid 10-30ml/kgBB. Pemberian minuman berkarbohidrat sebelum operasi termasuk dalam ERPs tapi tidak memberikan dampak terhadap PONV. Aromaterapi tidak mengurangi insidensi atau keparahan mual, namun mengurangi kebutuhan *antiemetic rescue*. Jahe untuk profilaksis PONV dilaporkan tidak mengurangi PONV, namun sedikit mengurangi derajat mual. Peran suplementasi oksigen seperti yang sudah disebutkan di atas. Mengunyah permen karet menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam tatalaksana PONV.<sup>1</sup>

Pedomanyangterbaru melanjutkan rekomendasi untuk penggunaan terapi antiemetik kombinasi pada pasien yang berisiko tinggi mengalami PONV. Kombinasi dari 2 antiemetik atau lebih untuk mencegah PONV dinyatakan kuat dalam

literatur dan menunjukkan keunggulan daripada agen tunggal. Studi kombinasi antiemetik terbaru menunjukkan palonosetron efektif dikombinasikan dengan agen lainnya, terutama palonosetron dan dexamethasone dengan hasil PONV lebih rendah bila dibandingkan ondansetron dan dexamethasone. Begitu juga palonosetron dan aprepitant juga lebih rendah bila dibandingkan dengan ramosetron dan aprepitant.<sup>1</sup>

Pedoman sebelumnya mengatakan bahwa kombinasi aprepitant 40mg dan dexamethasone lebih unggul daripada ondansetron dan dexamethasone. Dua studi melaporkan aprepitant dan ondansetron secara signifikan lebih efektif daripada penggunaan ondansetron saja. Aprepitant 40mg oral dan dexamethasone lebih efektif daripada ondansetron dan dexamethasone. Selain itu beberapa studi juga menunjukkan bahwa midazolam dikombinasikan dengan agen antiemetik dapat menurunkan PONV. Sudah muncul penelitian untuk kombinasi terapi lebih dari 2 obat, seperti aprepitant 80mg + dexamethasone 4-8mg + ondansetron 4mg lebih unggul daripada 2 kombinasi dexamethasone + ondansetron, yang digunakan pada pasien operasi laparotomi elektif yang mendapat TIVA dikombinasikan dengan blockade neuraxial.

Dibutuhkan penelitian yang lebih untuk mengetahui efektivitas profilaksis menggunakan kombinasi 3 atau lebih agen farmakologi. Pengawasan juga diperlukan untuk kemungkinan penambahan efek samping dari penggunaan obat multipel.<sup>1</sup>

Seperti pada orang dewasa, profilaksis pada anak disarankan seiring dengan peningkatan risiko. Kombinasi terapi lebih efektif untuk anak berisiko tinggi mengalami POV/PONV. Kombinasi yang memiliki bukti kuat pada anak-anak yaitu steroid intraoperatif + antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub>.<sup>1</sup>

Pada tahun 2016 American Society for Enhanced Recovery menyatakan opini bahwa semua pasien seharusnya mendapatkan profilaksis PONV di masa perioperatif. Obat-obatan yang digunakan untuk terapi dan profilaksis harus ditentukan berdasarkan skor faktor risiko, baik yang dapat dimodifikasi maupun yang tidak dapat dimodifikasi.<sup>1</sup>

Tindakan yang dapat dilakukan untuk mengurangi risiko dasar PONV pada ERPs secara umum

sama dengan pedoman yang telah disebutkan di atas. Jenis operasi, tingkat emetogenik sebuah prosedur, ketersediaan teknik anestesi regional yang efektif, serta lamanya perawatan yang diperkirakan untuk pemulihan sebaiknya menjadi bahan pertimbangan untuk optimalisasi tatalaksana PONV.<sup>1</sup>

Pengenalan *colorectal* ERP dengan profilaksis multimodal PONV secara umum, signifikan mengurangi kejadian PONV dan dapat mengurangi risiko readmission. Pada operasi payudara untuk kanker, sebuah *literature review* mengonfirmasi pemilihan *paravertebral block* sebelum operasi dapat menurunkan risiko PONV, sama halnya dengan *pectoral nerves block*.<sup>1</sup>

Untuk operasi ortopedi, terdapat data yang terbatas mengenai PONV pada ERPs. Nyeri dan kelemahan merupakan alasan utama penundaan pasien pulang pasca operasi. Pada studi prospektif sebelum dan sesudah, pengenalan profilaksis multimodal PONV mengurangi risiko di POD 1.<sup>1</sup>

Untuk operasi ginekologi/onkologi, profilaksis multimodal PONV secara umum, kembali menjadi rekomendasi. Intervensi regional seperti transversus *abdominis plane block* mungkin dapat mengurangi penggunaan opioid dan nyeri pasca operasi.<sup>1</sup>

Pada *sectio cesarea* (SC), faktor risiko spesifik termasuk *neuraxial anesthesia*, hipotensi, berkurangnya *cardiac output* pada kompresi *aortocaval*, stimulasi operasi, penggunaan uterotonika, dan analgesik pasca SC dengan neuraxial opioid. Pendekatan multimodal PONV merupakan standard layanan.<sup>1</sup>

Pada *radical cystectomy* untuk kanker kandung kemih, ERAS Society merekomendasikan operasi minimal invasive, oral intake yang lebih dini, penggunaan antiemetik secara bebas, mengunyah permen karet, agen prokinetik, dan analgesik minim opioid untuk mencegah PONV dan ileus pasca operasi.<sup>1</sup>

Pada operasi laring, profilaksis PONV efektif dengan ondansetron IV 4mg dan dexamethasone 4mg yang diberikan 2 jam sebelum operasi berakhir. Untuk operasi multilevel spinal, implementasi dari multimodal analgesik dan pedoman multimodal PONV mengurangi komplikasi pasca operasi secara signifikan, termasuk PONV.<sup>1</sup>

## SIMPULAN

Pedoman konsensus PONV terbaru memberikan rekomendasi klinis yang komprehensif berdasarkan pada bukti-bukti ilmiah (*evidence-based*) yang lebih banyak daripada sebelumnya dalam tatalaksana PONV pada dewasa maupun anak.

Perubahan yang terlihat di pedoman terbaru yaitu pada dewasa, saat ini langsung menerapkan profilaksis multimodal PONV pada pasien dengan 1 atau 2 faktor risiko. Kombinasi terapi mencakup obat-obatan dari golongan yang berbeda, menggunakan dosis efektif minimum, selanjutnya pemilihan obat akan ditentukan oleh faktor pasien, juga regulasi institusional, dan ketersediaan obat.

Pada anak, masih tetap direkomendasikan profilaksis multimodal PONV pada pasien dengan risiko sedang hingga tinggi, dengan regimen yang disarankan untuk terapi lini pertama adalah antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub> + dexamethasone, dengan strategi minim penggunaan opioid dan anestesi inhalasi. Tatalaksana PONV merupakan komponen penting dari ERPs.

Profilaksis multimodal PONV terbaru direkomendasikan untuk semua pasien bedah dengan berbagai macam faktor risiko. Prinsip – prinsip tatalaksana PONV pada pedoman saat ini juga diaplikasikan untuk tatalaksana PONV pada ERPs.

## DAFTAR PUSTAKA

- Gan TJ, Belani KG, Bergese S, Chung F, Diemunsch P, Habib AS, et al. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg*. 2020;131(2):411-448.
- Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meter TA, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2014;118(1):85-113.
- Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer NA. Simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology*. 1999;91:693–700.
- Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, et al. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth*. 2002;88:659–68.
- Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology*. 1999;91:109–18.
- Peyton PJ, Wu CY. Nitrous oxide-related postoperative nausea and vomiting depends on duration of exposure. *Anesthesiology*. 2014;120:1137–45.
- Singh BN, Dahiya D, Bagaria D, Saini V, Kaman L, Kaje V, et al. Effects of preoperative carbohydrates drinks on immediate postoperative outcome after day care laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2015;29:3267–72.
- Koivuranta M, Läärä E, Snåre L, Alahuhta SA. Survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 1997;52:443–9.
- Kranke P, Eberhart LH, Toker H, Roewer N, Wulf H, Kiefer P. Prospective evaluation of the POVOC score for the prediction of postoperative vomiting in children. *Anesth Analg*. 2007;105:1592–7.
- Lee A, Chan SK, Fan LT. Stimulation of the wrist acupuncture point PC6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD003281.