

부인과 수술 후 Ondansetron과 병용한 Dexamethasone의 오심, 구토 예방과 제통 효과의 비교

경북대학교 의과대학 마취과학교실

이기흥 · 신호상 · 전영훈 · 김시오 · 홍정길

= Abstract =

Comparison of Ondansetron with Ondansetron and Dexamethasone in Preventing of PONV in Major Gynecologic Surgery

Kee Heung Lee, M.D., Hyo Sang Shin, M.D., Young Hoon Jeon, M.D.
Si Oh Kim, M.D., and Jung Gil Hong, M.D.

Department of Medicine Graduate School, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Background: Postoperative nausea and vomiting (PONV) are common after general anesthesia and patient controlled analgesia (PCA) using opioids. This study was designed to compare the effectiveness of ondansetron plus dexamethasone versus ondansetron alone in the prevention of PONV in a patient undergoing a PCA.

Methods: We studied 166 ASA I, and II in-patients undergoing general anaesthesia for major gynecological surgery. After induction of anesthesia, Group 1 (n = 64) received intravenous (IV) dexamethasone 10 mg and Group 2 (n = 102) received IV saline 2 ml before the surgical incision. Each patient received IV meperidine 50 mg as a loading dose. Meperidine 5 mg/kg, ketorolac 3.6 mg/kg and ondansetron 8 mg diluted in 40 ml solutions were connected to PCA pump for postoperative pain control. Mean arterial blood pressure, heart rate, pain score and symptom-therapy score were checked at 1, 4, 8, 16, 24, and 36 hours after the PCA connection.

Results: For Group 1 and Group 2, respectively, the overall incidence of PONV was 12.5% and 23.5%. The pain scores were lower in patients receiving a combination of ondansetron and dexamethasone than those on ondansetron alone at 4 hr (P < 0.05), 8 hr (P < 0.05) and 16 hr (P < 0.05).

Conclusions: This study suggests that the combination of ondansetron and dexamethasone is not more effective than ondansetron alone in the prevention of postoperative nausea and vomiting in women having PCA following major gynecological surgery but is more effective for pain control.

Key Words: Dexamethasone, Ondansetron, Patient-controlled analgesia, Postoperative nausea and vomiting

서 론

책임저자 : 홍정길, 대구광역시 중구 삼덕 2가 50번지
경북대학교 의과대학 마취과학교실
우편번호: 700-721
Tel: 053-420-5863, Fax: 053-426-2760
석사학위논문.

수술 후 통증치료는 아편양제제의 투여를 비롯한
여러 가지 방법이 있으나 일정한 진통효과를 얻을
수 있고, 환자의 만족도가 높으며, 탁월한 제통효과

등의 장점으로 통증 자가조절법(patient-controlled analgesia, PCA)이 널리 사용되고 있는 추세이다. 그러나, 아편양제제는 술후 오심과 구토(postoperative nausea and vomiting, PONV)의 발생 빈도를 더 증가시키는 요인으로 작용하며, 오심과 구토가 발생하면 통증조절로 인한 환자의 안락함은 깨어지고 경우에 따라서는 통증치료 자체가 실패하게 된다.¹⁾ 따라서 이러한 부작용을 해결함으로써 통증 조절의 질적인 향상과 효과적인 PCA의 사용을 도모할 수 있다. 이러한 술후 오심 및 구토를 줄이기 위한 약제로 항히스타민제, 항콜린제, 도파민 길항제 등이 사용되고 있으나 고위험군의 환자에서는 만족스럽지 못하고, 과도한 진정이나 추체외로 증상과 같은 부작용이 나타날 수 있다.²⁾

최근에 많이 사용되고 있는 5-hydroxytryptamine type-3 (5-HT₃) 수용체 길항제인 ondansetron은 심한 약물 부작용없이 수술환자에게 효과적인 항구토작용을 제공한다.

Ondansetron은 5-HT₃ 수용체를 선택적으로 길항하는 세로토닌 길항체로서, 미주신경 말단, 위장관 점막이나 화학수용체 유발영역에 존재하는 5-HT₃의 세로토닌 수용체에 작용하여 술후 및 함암치료시 발생되는 오심, 구토를 억제한다.³⁾

현재 임상에서도 아편양제제를 이용한 PCA환자의 경우 ondansetron 일회 정주 방법이 선별적으로 쓰여지고 있으나 이에 대한 평가가 부족하다. 또한 술후 오심과 달리, 아편양제제를 이용한 PCA의 경우 아편양제제가 지속적으로 정주 되므로 항오심제의 일회 정주를 통한 예방 효과보다는 지속 주입에 의한 투여 방법이 더 적합할 것으로 사료된다.²⁾ dexamethasone은 적은 부작용으로 10년 이상 함암요법을 받은 환자에서 항구토제로 사용되어 왔으나, dexamethasone의 작용기전은 잘 알려져 있지 않다.^{4,5)}

최근 보고에 의하면, ondansetron과 dexamethasone의 병용은 고용량의 cisplatin 함암요법을 받은 환자에서 매우 효과적인 예방 수단임을 보여주고 있다.⁶⁾ 따라서 본 연구에서는 ondansetron을 meperidine을 이용한 PCA에 혼합하여 지속 주입한 집단과 마취유도 후 dexamethasone을 일회 정주 후 상기의 PCA를 이용한 환자에서 술후 오심 및 구토의 예방효과를 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

관찰 대상 환자는 전신 마취 하에 계획 수술을 받은, 미국 마취과학회 신체 등급분류상 1, 2 등급에 속하고 수술 후 통증치료를 위하여 PCA를 신청하고 수술 전 연구목적을 설명하고 연구에 동의한 건강한 166명의 산부인과 환자를 대상으로 하였다. 신장, 심혈관 및 간장에 이상이 있거나 과거 병력상 술후 오심 및 구토의 기왕력, 잦은 멀미의 경험이 있거나, 술전 진토제의 복용, 심한 비만 환자는 연구 대상에서 제외하였다.

모든 환자는 전 처치로 수술 1시간 전에 midazolam 0.1 mg/kg을 근주하였고, 마취유도는 혈압과 심전도를 측정된 후 propofol 2 mg/kg, succinylcholine chloride 1 mg/kg을 정주 후 100% 산소 (8 L/min)로 충분히 탈질소화 후 기관내 삽관을 하였으며 vecuronium bromide 0.1 mg/kg을 정주한 뒤, propofol-O₂(50%)-N₂O(50%)를 이용한 마취를 하였다.

수술 시작 직전에 dexamethasone 10 mg을 일회정주 한 군을 제 1군으로 하였고 saline 2 ml를 일회정주 한 군을 제 2군으로 하였다. 술중 활력증후와 마취심도에 따라 fentanyl 50-100 µg을 간헐적으로 정주하였다. 다른 진정제, 진통제나 항구토제를 사용하지 않았다.

수술 종료 후 pyridostigmine 15 mg, glycopyrrolate 0.4 mg으로 근이완을 반전시켰다. PCA는 각 군에서의 초회량은 체중에 관계없이 모두 meperidine 50 mg을 정주 하였으며 유지량은 각 군에서 meperidine 5 mg/kg과 ketorolac 3.6 mg/kg, ondansetron 8 mg을 생리식염수와 혼합하여 총 40 ml가 되게 하여 지속적으로 정주하였다.

회복실에서 환자의 나이, 신장, 체중, 수술시간, 마취시간 및 수술종류 등을 기록하고, 환자가 지남력을 회복한 후 의사 소통이 가능하며 통증을 호소하기 시작할 때, 부하용량(loading dose)으로 meperidine 50 mg 정주한 후 각 군에서 지속주입(background infusion)은 Walkmed[®] PCA infusor (Medex Ambulatory Infusion System, USA)를 사용하여 시간당 0.5 ml가 주입되게 하였으며 일시 투여량(bolus dose)은 0.5 ml로, 잠금시간(lockout interval)은 15분이 되게 하였다.

연구 결과의 측정은 meperidine 50 mg 정주 후 1

시간, 4시간, 8시간, 16시간, 24시간, 36시간에 혈압과 심박수, 통증정도, 오심 및 구토 정도를 관찰하였고 초회량 정주 1시간 후 측정은 회복실에서, 그 이후는 연구자가 측정 시간에 전화로 문의하거나 병실을 방문하여 환자의 상태 파악과 더불어 환자 및 보호자에게 문진한 후 기록하였다. 각 환자들의 통증정도, 오심 및 구토의 정도, 부작용을 관찰하였으며, 따로 총 사용 meperidine량을 측정하지는 않았다. 전 연구 과정을 통하여 환자 평가는 한 명의 마취과 의사가 시행하였고, 각 시간대별 점수 중 정도가 가장 높은 점수를 그 환자의 대표 점수로 인정하였는 바 이것은 각 환자가 경험한 가장 심한 통증, 오심 및 구토의 정도를 대표로 취하여 이것을 줄여주는 것이 타당하다고 보았기 때문이다.²⁾ 환자가 15분 안에 2회 이상의 구토를 하던지 또는 환자 자신이 원하는 경우 metoclopramide 10 mg을 정주하였다.

통증 정도(pain score)의 측정은 휴식시와 움직임 때 모두 통증이 없으면 0점, 휴식시 통증이 없고 움직임 때 조금 통증이 있으면 1점, 휴식시 가끔씩 통증이 있고 움직임 때 중등도 통증이 있으면 2점, 휴식시와 움직임 때 심한 통증이 있으면 3점으로 구분했으며, 1시간에 2회 이상 추가량(0.5 ml)이 필요했던 환자는 연구 대상에서 제외하였다.

오심 및 구토 정도의 측정은 Silverman 등의⁷⁾ 방법에 따라 증상-치료 점수(symptom-therapy score)를 측정하였는데 오심 및 구토가 없을 때 0점, 오심 및 구토가 있으나 치료를 필요로 하지 않을 경우 1점, 수술 후 오심 및 구토로 치료가 필요한 경우 2점, 오심 및 구토로 치료를 했고 다음기간까지 지속될 때 3점으로 표시하였다.

각각의 측정치는 평균값 \pm 표준편차로 나타내었으며 나이, 신장, 체중, 수술시간, 마취시간 및 통증지수의 각 구간 비교는 student's t test로 하였고 심박동수와 평균동맥압의 시간에 따른 변화는 repeated measures of ANOVA분석으로 하였고 오심 및 구토 정도의 발생률과 정도의 비교는 Fisher's exact test로 분석하여 P값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 판별하였다.

결 과

전체 대상환자 166명 중 제 2군 102명이 ondansetron

을 투여받았고, 제 1군 64명이 ondansetron과 dexamethasone을 병용하였다. 평균 나이, 체중, 신장, 수술시간 및 마취시간은 각 군에 있어서 통계적으로 유의한 차이는 없었으며, 각 군간에 시행된 수술종류의 분포는 Table 1과 같다.

수술 후 각 시간대 별로 측정한 심박수 및 평균동맥압은 각 구간 및 군내에서 시간의 경과에 의한 차이는 없었다(Table 2, 3).

각 군별로 수술 후 시간에 따른 오심 및 구토의

Table 1. Patient Demographics and Types of Operation

	Group 1	Group 2
Agr (yr)	45.72 \pm 11.21	45.64 \pm 11.34
Weight (kg)	58.23 \pm 7.55	57.86 \pm 6.99
Height (cm)	156.39 \pm 5.37	155.74 \pm 5.34
Duration of operation (min)	120.81 \pm 74.23	122.64 \pm 77.94
Duration of anesthesia (min)	138.16 \pm 71.81	143.45 \pm 80.23
Types of operation		
Abdominal hysterectomy	28	51
Vaginal hysterectomy	5	15
Salpingo-oophorectomy	19	19
Myomectomy	2	5
Laparotomy	10	12

Values are mean \pm SD.

There were no significant differences between groups.
Group 1 = ondansetron 8 mg + dexamethasone 10 mg,
Group 2 = ondansetron 8 mg + normal saline 2 ml.

Table 2. Changes in Heart Rate during Drug Infusion

	Group 1	Group 2
1 hr	81.30 \pm 11.76	80.22 \pm 14.23
4 hrs	76.16 \pm 10.87	76.38 \pm 8.21
8 hrs	77.22 \pm 8.61	77.80 \pm 7.58
16 hrs	75.44 \pm 8.93	76.55 \pm 7.67
24 hrs	72.92 \pm 7.25	76.58 \pm 7.67
36 hrs	72.05 \pm 6.53	75.83 \pm 7.24

Values are mean \pm SD.

There were no significant differences between groups.
Group 1 = ondansetron 8 mg + dexamethasone 10 mg,
Group 2 = ondansetron 8 mg + normal saline 2 ml.

Table 3. Changes in Mean Arterial Blood Pressure during Drug Infusion

	Group 1	Group 2
1 hr	101.61 ± 14.59	102.78 ± 13.47
4 hrs	93.02 ± 12.59	97.06 ± 11.23
8 hrs	92.14 ± 12.85	96.35 ± 13.18
16 hrs	89.55 ± 12.13	91.31 ± 12.47
24 hrs	85.65 ± 10.06	90.92 ± 12.72
36 hrs	87.17 ± 9.95	89.49 ± 10.69

Values are mean ± SD.

There were no significant differences between groups. Group 1 = ondansetron 8 mg + dexamethasone 10 mg, Group 2 = ondansetron 8 mg + normal saline 2 ml.

Table 4. Incidence and Severity of Postoperative Nausea and Vomiting

	PONV	Group 1	Group 2
1 hr	Symptom free	63	99
	Mild	1	2
	Moderate	0	1
4 hrs	Symptom free	57	84
	Mild	6	11
	Moderate	0	3
	Severe	1	4
8 hrs	Symptom free	60	90
	Mild	3	5
	Moderate	0	4
	Severe	1	3
16 hrs	Symptom free	61	90
	Mild	2	4
	Moderate	0	1
	Severe	1	7
24 hrs	Symptom free	61	92
	Mild	2	2
	Moderate	0	1
	Severe	1	7
36 hrs	Symptom free	62	94
	Mild	1	1
	Moderate	0	0
	Severe	1	7

Values are numbers in each group.

There were no significant differences between groups. Group 1 = ondansetron 8 mg + dexamethasone 10 mg, Group 2 = ondansetron 8 mg + normal saline 2 ml. PONV: Postoperative nausea and vomiting.

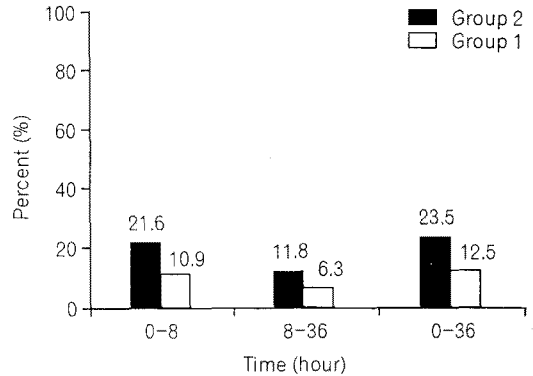


Fig. 1. The incidence of PONV in the two groups. Values are percent in each group. There were no significant differences between groups. Group 1 = ondansetron 8 mg + dexamethasone 10 mg. Group 2 = ondansetron 8 mg + normal saline 2 ml. PONV (Postoperative Nausea and Vomiting).

발생빈도, 오심 및 구토의 정도는 Table 4, Fig. 1과 같다.

각 군별로 수술 후 36시간동안 오심, 구토의 발생률은 2군에서는 23.5%, 1군에서는 12.5%로 나타났으나 각 군간에 통계적인 차이는 없었다(P = 0.106). 그리고 각 군간의 정도 차이도 의의는 없었다(P = 0.197).

수술 후 초기(0-8시간)의 비교에 있어서 2군에서 오심 및 구토의 발생정도는 21.6%, 1군에서는 10.9%로 2군보다 적었으나, 통계학적인 의의는 없었다(P = 0.095). 그리고 각 군간의 정도차이에 있어서도 유의한 차이는 없었다(P = 0.268).

수술 후 후기(8-36시간)의 비교에 있어서 2군에서 오심 및 구토의 발생정도는 11.8%, 1군에서는 6.3%로 감소하였으나, 군간에 유의한 차이는 없었다(P = 0.290). 그리고 각 군간의 정도차이에 있어서도 통계학적인 의의는 없었다(P = 0.376).

약물 투여기간 중 증상-치료 점수(symptom-therapy score)는 1점(휴식시 통증이 없으나, 움직임 때 조금 통증이 있다)이 가장 많았다. 각 군간의 통증정도에 있어서는 4시간(P = 0.043), 8시간(P = 0.012), 16시간 후(P = 0.037)에 1군이 2군에 비해 유의하게 낮았다(Fig. 2).

환자가 15분 안에 2회 이상의 구토를 하던지 또는 환자 자신이 원하는 경우 metoclopramide 10 mg을

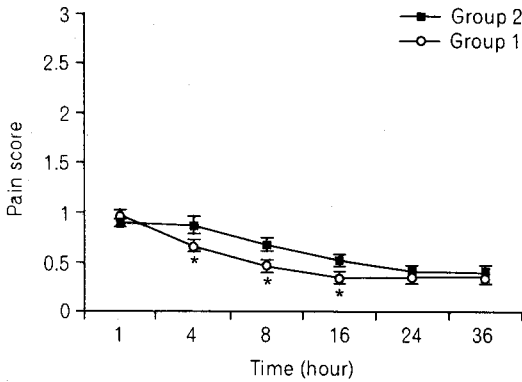


Fig. 2. The changes in pain score during drug infusion. Values are mean ± SEM in each group. Group 1 = ondansetron 8 mg + dexamethasone 10 mg. Group 2 = ondansetron 8 mg + normal saline 2 ml. *: P < 0.05 compared with Group 2.

정주하였는데, 그 사용에 있어서 각 구간(0-36시간)에 통계학적 의의는 없었다(P = 0.090). 수술 후 항구토제에 의한 부작용으로는, 현기증이 2군에서 1예, 두통은 2군에서 2예, 진정이 1군에서 1예 나타났으며, 각 구간에 의미 있는 차이는 없었으며 대부분 특별한 처치가 필요없는 가벼운 증상이었다(Table 5).

고 찰

5-HT₃ 수용체 발견과 5-HT₃ 수용체를 선택적으로 길항하는 ondansetron의 cisplatin에 의한 구토증 치료의 성공은 구토반응에 관련된 5-HT₃의 역할과 신경전달체계에 상당한 관심을 불러 일으켰다. 동물실험에서 최후야(area postrema)와 소장내의 미주신경 말단에 존재하는 5-HT₃ 수용체가 중추적 또는 말초적으로 구토반응에 관여하는 것이 증명되었고 ondansetron은 항암제나 방사선요법으로 야기된 구토증 치료에 대변혁을 일으켰다.⁸⁾ 하지만 수술 오심 및 구토는 항암제로 유도된 구토증과는 달리 이에 관여하는 유발요인과 수용체가 여러 개이고 발생기전도 잘 알려져 있지 않은 상태로서 한 수용체에만 작용하는 ondansetron이 과연 수술 오심 및 구토를 예방하고 치료할 수 있는 지에 대한 연구가 시행되었다.⁸⁾ 이후 많은 연구에서 수술 오심 및 구토를 예방하고 치료하는 데 ondansetron이 효과적이라는 사실이 보고되고 있다.^{3,9,12)} 따라서 본 연구에서는 ondansetron이

Table 5. Incidences of Side Effects

	Group 1 (n = 102)	Group 2 (n = 64)
Headache	2	0
Dizziness	1	0
Chest tightness	1	0
Sedation	0	1

There were no significant differences between groups. Group 1 = ondansetron 8 mg + dexamethasone 10 mg, Group 2 = ondansetron 8 mg + normal saline 2 ml.

수술 구토를 예방하는 데 있어 적어도 25% 이상 효과적이라는 사실을 알고 대조군을 선정하지 않았다. Ondansetron 투여시 올 수 있는 부작용으로 두통과 간효소치의 경미한 상승 등이 있으며, 두통의 경우 약 3%의 환자에서 발생한다고 보고된 바 있다.¹³⁻¹⁵⁾ 본 연구에서는 ondansetron 투여군에서 두통을 호소한 환자가 2명, ondansetron과 병용한 dexamethasone 투여군에서는 한 명의 환자도 없었다.

Ondansetron을 포함하여 현재 사용되고 있는 항구토제는 모든 환자에게 수술 오심 및 구토를 완전히 예방하지 못하므로 병용(combination)치료의 개념이 구토를 야기하는 항암요법에서 Parikh 등에¹⁶⁾ 의해 소개되었다.

항구토제로서 스테로이드의 역할은 1980년에¹⁷⁾ 처음 소개되었으며, 그 이후로 dexamethasone과 다른 스테로이드제들이 항암치료로 유발되는 오심 및 구토에 다른 항구토제들(metoclopramide, prochlorperazine, droperidol, domperidone)보다 유의하게 좋다는 보고가 계속되고 있다. 최근 McKenzie 등의¹⁸⁾ 연구에서 수술 중 ondansetron과 dexamethasone의 병용투여가 ondansetron 단독 투여보다 효과적이라는 보고가 있었다. 하지만, 본 연구에서는 dexamethasone 병용투여로 항오심 효과를 보지 못했으며 이는 김동희 등의¹⁹⁾ 결과와 일치한다.

Dexamethasone의 항염증 효과로 본 연구에서는 ondansetron과 dexamethasone 병용투여군에서 16시간까지 통증지수가 유의있게 감소하였다. 이는 McKenzie 등의¹⁸⁾ 연구에서 dexamethasone 투여군에서 초기에 통증지수가 감소한 것과 결과가 같았으나, 김동희 등의^{19,20)} 결과와는 달랐다.

스테로이드의 작용기전은 잘 밝혀져 있지 않지만,

구토를 유발하는 인자와 연관된 prostaglandin 합성의 억제,²¹⁾ 중추신경계에서 5-HT₃ level을 감소,²²⁾ 중추신경계의 투과도의 변화²³⁾ 또는 수술부위의 항염증 반응²⁴⁾ 및 위장관으로부터의 세로토닌 분비감소 등에²⁵⁾ 의한 것으로 생각된다.

Dexamethasone의 생물학적 반감기는 36-72시간이다. 따라서 약력학적으로 후기의 오심 및 구토에 응용하는 것이 타당할 것이며, 항암치료를 받는 환자에 있어서 dexamethasone은 오심 및 구토의 후기 증상을 감소하는 것으로 보고되고 있다.²⁶⁻²⁸⁾ Dexamethasone의 효과적인 항구토효과는 스트레스에 반응해서 충분한 내인성(endogenous) 스테로이드를 생산할 수 없는 환자들에서만 나타날 수 있다. 이는 부인과 수술을 받는 비악성종양 상태의 건강한 환자와 항암제 치료를 받고 있는 환자들 사이에는 기본적인 차이가 될 수 있다. 하지만, 본 연구에서는 dexamethasone의 후기 효과에 대하여 발견하지 못했다(Fig. 1). 이는 McKenzie 등의²⁹⁾ 연구의 ondansetron 투여군과 ondansetron과 dexamethasone 병용투여군 사이의 후기 효과가 없는 것과 일치한다.

많은 양의 스테로이드를 사용한 만성적인 치료는 감염과 창상치유의 지연과 같은 술후 합병증을 야기한다.³⁰⁾ 많은 합병증은 용량과 관계가 있으므로, 저용량이나 스테로이드를 복용하지 않으면 합병증의 횡수는 빨리 감소한다.³¹⁾ 본 연구에서는 일회 소량의 스테로이드의 정주로 술후 창상치유의 지연이나 다른 부작용을 관찰하지 못했다.

본 연구에서 36시간 동안 술후 오심 및 구토의 발생률은 ondansetron 투여군이 23.5%이고, ondansetron과 dexamethasone 병용투여군이 12.5%으로 김동희 등의^{19,20)} 결과와 커다란 차이가 없었고 김지애 등의²⁾ 결과보다 낮았다.

전반적으로 술후 오심 및 구토의 발생률이 비교적 낮은 이유는 흡입마취제에 비하여 오심 및 구토가 적은 propofol을 사용하였으며 PCA의 아편양제제 중 술후 오심 및 구토가 비교적 적은 meperidine을 사용했고, ketorolac이 병용 투여되어 아편양제제의 전체 투여량이 감소되었으며, 항 오심효과가 있는 ondansetron이 지속적으로 투여되었기 때문인 것으로 사료된다.

Ondansetron에 dexamethasone을 병용 투여하였을 때 항오심효과를 증진시키지 못한 이유로 김동희 등

은¹⁹⁾ 스테로이드제제가 항암치료나 전신마취 후 발생된 오심에는 효과적이나 아편양제제를 사용할 때 발생하는 오심 및 구토에는 커다란 효과를 기대할 수 없다고 지적하였고, 또 연구대상환자가 모두 부인과 수술 환자로 오심 및 구토의 발생기전이 주로 5-HT₃에 의존되어 dexamethasone의 효과가 가려질 수 있다고 하였다.

결론적으로 부인과 수술을 받은 환자를 대상으로 ondansetron과 병용된 dexamethasone의 치료효과는 술후 오심 및 구토의 발생빈도와 정도는 각 군에서 모두 감소하였으나 각 군간에 통계적 유의성은 없었으며, 통증의 정도는 양군 모두 감소하였고 양군간에 유의한 차이를 보였다.

부인과 수술 후 오심 및 구토의 예방과 제동을 위하여 ondansetron과 dexamethasone의 병용치료가 좋은 방법으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Rung GW, Claybon L, Hord A, Patel C, Kallgren M, Koppel J, et al: Intravenous ondansetron for post-surgical opioid-induced nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1997; 84: 832-8.
2. 김지애, 도상환, 고 흥, 이순애: 자가 통증 조절 장치를 이용한 술후 통증 조절중 오심 및 진정에 대한 Ondansetron과 Droperidol의 효과 비교. *대한마취과학회지* 1997; 33: 1164-9.
3. Scuderi P, Wetchler B, Sung YF, Mingus M, DuPen S, Claybon L, et al: Treatment of postoperative nausea and vomiting after outpatient surgery with the 5-HT₃ antagonist ondansetron. *Anesthesiology* 1993; 78: 15-20.
4. Aapro MS, Alberts DS: Dexamethasone as an antiemetic in patients treated with cisplatin. *N Engl J Med* 1981; 305: 520.
5. Jones AL, Hill AS, Soukop M, Hutcheon AW, Cassidy J, Kaye SB, et al: Comparison of dexamethasone and ondansetron in the prophylaxis of emesis induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Lancet* 1991; 338: 483-7.
6. Smith DB, Newlands ES, Rustin GJ, Begent RH, Howells N, McQuade B, et al: Comparison of ondansetron and ondansetron plus dexamethasone as antiemetic prophylaxis during cisplatin-containing chemotherapy. *Lancet* 1991; 338: 487-90.
7. 함병무, 이용석: 마취 회복기의 오심과 구토. *대한마취과학회지* 1992; 25: 121-5.

8. Hindle AT: Recent developments in the physiology and pharmacology of 5-hydroxytryptamine. *Br J Anaesth* 1994; 73: 395-407.
9. Olver IN, Simon RM, Aisner J: Antiemetic studies: a methodological discussion. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 555-63.
10. Alon E, Himmelseher S: Ondansetron in the treatment of postoperative vomiting: a randomized, double-blind comparison with droperidol and metoclopramide. *Anesth Analg* 1992; 75: 561-5.
11. Leeser J, Lip H: Prevention of postoperative nausea and vomiting using ondansetron, a new, selective, 5-HT₃ receptor antagonist. *Anesth Analg* 1991; 72: 751-5.
12. McKenzie R, Kovac A, O'Connor T, Duncalf D, Angel J, Gratz I, et al: Comparison of ondansetron versus placebo to prevent postoperative nausea and vomiting in women undergoing ambulatory gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1993; 78: 21-8.
13. Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment and prevention. *Anesthesiology* 1992; 77: 162-84.
14. 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: 1277-89.
15. Miller RD: *Anesthesia*. 4th ed. New York, Churchill Livingstone. 1994, pp 1015-43.
16. Parikh PM, Charak BS, Banavali SD, Koppikar SB, Giri N, Nadkarni P, et al: A prospective, randomized double-blind trial comparing metoclopramide alone with metoclopramide plus dexamethasone in preventing emesis induced by high-dose cisplatin. *Cancer* 1988; 62: 2263-6.
17. Rich WM, Abdulhayoglu G, DiSaia PJ: Methylprednisolone as an antiemetic during cancer chemotherapy--a pilot study. *Gynecol Oncol* 1980; 9: 193-8.
18. McKenzie R, Tantisira B, Karambelkar DJ, Riley TJ, Abdelhady H: Comparison of ondansetron with ondansetron plus dexamethasone in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1994; 79: 961-4.
19. 김동희: 술후 통증자가조절시 Ondansetron과 병용된 Dexamethasone이 오심 및 통증 억제에 미치는 효과. *대한마취과학회지* 1999; 36: 469-73.
20. 김동희, 이상윤, 박충학: Ondansetron과 Droperidol이 오심 억제에 미치는 효과의 비교. *대한마취과학회지* 1998; 35: 518-22.
21. Aapro MS, Plezia PM, Alberts DS, Graham V, Jones SE, Surwit EA, et al: double-blind crossover study of the antiemetic efficacy of high-dose dexamethasone versus high-dose metoclopramide. *J Clin Oncol* 1984; 2: 466-71.
22. Young SN: Mechanism of decline in rat brain 5-hydroxytryptamine after induction of liver tryptophan pyrrolase by hydrocortisone: roles of tryptophan catabolism and kynurenine synthesis. *Br J Pharmacol* 1981; 74: 695-700.
23. Livrea P, Trojano M, Simone IL, Zimatore GB, Logroscino GC, Picicchio L, et al: Acute changes in blood-CSF barrier permselectivity to serum proteins after intrathecal methotrexate and CNS irradiation. *J Neurol* 1985; 231: 336-9.
24. Hirsch J: Impact of postoperative nausea and vomiting in the surgical setting. *Anaesthesia* 1994; 49 Suppl: 30-3.
25. Fredrikson M, Hursti T, Furst CJ, Steineck G, Borjeson S, Wikblom M, et al: Nausea in cancer chemotherapy is inversely related to urinary cortisol excretion. *Br J Cancer* 1992; 65: 779-80.
26. Smyth JF, Coleman RE, Nicolson M, Gallmeier WM, Leonard RC, Combleet MA, et al: Does dexamethasone enhance control of acute cisplatin induced emesis by ondansetron? *BMJ* 1991; 303: 1423-6.
27. Jones AL, Hill AS, Soukop M, Hutcheon AW, Cassidy J, Kaye SB, et al: Comparison of dexamethasone and ondansetron in the prophylaxis of emesis induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Lancet* 1991; 338: 483-7.
28. Smith DB, Newlands ES, Rustin GJ, Begent RH, Howells N, McQuade B, et al: Comparison of ondansetron and ondansetron plus dexamethasone as antiemetic prophylaxis during cisplatin-containing chemotherapy. *Lancet* 1991; 338: 487-90.
29. McKenzie R, Riley TJ, Tantisira B, Hamilton DL: Effect of propofol for induction and ondansetron with or without dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting after major gynecologic surgery. *J Clin Anesth* 1997; 9: 15-20.
30. Uthoff K, Zehr KJ, Gaudin PB, Kumar P, Cho PW, Vogelsang G, et al: Thalidomide as replacement for steroids in immunosuppression after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 277-82.
31. Min DI, Monaco AP: Complications associated with immunosuppressive therapy and their management. *Pharmacotherapy* 1991; 11: 119S-125S.