



Title	全身麻酔下口腔外科手術後の悪心重症度に対するアロマオイル吸入効果の検討：単盲検ランダム化比較試験
Author(s)	石川, 恵美
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第15965号
Issue Date	2024-03-25
DOI	<a href="https://doi.org/10.14943/doctoral.k15965">https://doi.org/10.14943/doctoral.k15965</a>
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/94523">https://hdl.handle.net/2115/94523</a>
Type	doctoral thesis
File Information	Emi_Ishikawa.pdf



博士論文

---

全身麻酔下口腔外科手術後の悪心重症度に対する  
アロマオイル吸入効果の検討  
：単盲検ランダム化比較試験

---

令和6年3月申請

北海道大学  
大学院歯学研究科口腔医学専攻

石川 恵美

## 【緒言】

全身麻酔下手術後の質の高い回復及び患者満足度<sup>1-3)</sup>に大きく関わる要素に、術後悪心・嘔吐 (Postoperative nausea and vomiting, 以下 PONV) の対策が挙げられる。

PONV は最も一般的な全身麻酔後合併症であり、その発生率は手術患者の 25-30% とのメタアナリシス報告<sup>4,5)</sup>がある。様々なリスク因子<sup>6)</sup>が挙げられ、女性や高リスク手術、揮発性吸入麻酔薬の使用などが上位に挙げられる。口腔外科手術 (その PONV 発生率は 24-46%<sup>7,8)</sup>) は一般に高リスク手術とされていないが、例えば顎矯正術においては 40-73%<sup>9)</sup> と高率に発生するとの報告があり、我々は本研究に先立って顎矯正術における PONV リスク因子の検討<sup>10)</sup>を行なった。

最新の PONV 対策ガイドライン<sup>5)</sup>では、先述した PONV リスク因子を 1 つでも有する患者には機序の異なる複数の対策 (以下、マルチモーダルな対策) を提唱しており、特に 3 つ以上のリスクを有する患者には 3-4 つの対策を併用することを推奨している。よりマルチモーダルな対策を行う上で、本邦で保険適応となる薬剤には限りがあり、薬剤以外にも利用可能な PONV 対策の検討が必要であると考えた。

アロマセラピーは、アロマオイル中のさまざまな成分の薬理作用を利用する、補完代替療法のひとつである<sup>11,12)</sup>。さまざまな研究で、睡眠障害や苦痛、不安、疼痛、精神症状の緩和を目的に用いられてきた。アロマセラピーを医療に応用することの利点として、処方不要で患者や医師以外の医療従事者の裁量で使用することができ、移動の際にも携帯しやすいという手軽さ、身近さ、低コストであること、薬剤と比べて副作用が少ないという点が挙げられる。アロマオイルによる PONV の予防および治療については、ペパーミント、ジンジャー、ラベンダー、カルダモン、ローズといったアロマオイルを用いて検討されており<sup>13-21)</sup>、PONV 対策ガイドライン<sup>5)</sup>にも記載されている。それぞれのアロマオイル中の成分、ペパーミントはメントール、ジンジャーはショウガオールとジンゲロール、ラベンダーはリナロールが制吐作用を持つとされ、悪心重症度評価<sup>14,19-21)</sup>、悪心出現時に治療薬として用いる制吐剤 (以下、レスキュー制吐剤) 使用率<sup>17,20)</sup>、患者満足度<sup>13)</sup>に効果があ

ったとの報告があるが、より多くの研究が必要であるとされている<sup>5, 22)</sup>。また、口腔外科手術では、経鼻挿管による鼻出血や鼻閉が吸入効果に影響を与える可能性が考えられるが、口腔外科手術における検討は見当たらない。そこで今回、アロマオイル吸入により口腔外科手術術後の悪心重症度が軽減するという仮説を立て、検証することとした。

## 【目的】

全身麻酔下に口腔外科手術を受け、術後悪心が起こった際に、ペパーミント・ジンジャー・ラベンダーのブレンドアロマオイル吸入による効果（悪心重症度の低下）の有無を検証する。

## 【研究対象者及び適格性の基準】

本研究は臨床研究法に基づいた特定臨床研究として、「国立大学法人北海道大学臨床研究審査委員会」の承認と管理者の許可を受け、厚生労働大臣に実施計画を提出したうえで行った(jRCTs:01121002)。

下記、(1) 対象者のうち、(2) 選択基準をすべて満たし、かつ (3) 除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とした。

### (1) 対象者

北海道大学病院手術部および歯科外来手術室にて全身麻酔下口腔外科手術を受ける者。

### (2) 選択基準

1. 同意取得時において年齢が 20 歳以上の者。
2. ASA PS (American Society of Anesthesiologists による physical status, 全身状態評価) class I または II の者。

3. 本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、本人の自由意思による文書同意が得られた者.

### (3) 除外基準

1. 疾病等により十分な判断能力を有しない者.
2. 当該アロマオイルにアレルギーがある者.
3. 嗅覚障害のある者（既往や診断がなくても、事前に当該アロマオイルを嗅いで、香りを感  
じない場合も除外).
4. 出血性素因のある者\*.
5. 全身麻酔後に ICU 入室を予定している者.
6. 術中の制吐剤予防投与を行うことが予定されている者.
7. その他、研究責任医師が研究対象者として不相当と判断した者.

\*:本研究ではジンジャーのアロマエッセンシャルオイルを使用しており、ジンジャーに含まれるジゲロール化合物とその誘導体はアスピリンよりも強力な抗血小板薬であり、パラドールは、強力な COX-1 阻害剤および抗血小板凝集剤である<sup>23)</sup>とされるため.

## 【研究の方法】

### 1) 研究の種類・デザイン

単盲検ランダム化比較試験である. アロマの吸入を用いた研究において、研究対象者の盲検を行うことは不可能である. 一方、研究対象者が外見上同じ吸入用品を持っていることで、割付

担当者以外の医療者は盲検される。また、割付担当者以外で本研究に関わる医療者は、麻酔後に研究対象者の病室へ入室しないこととした。

## 2) 試験薬の用意について

NEAL'S YARD REMEDIES 社の、ペパーミント（抽出部位：全葉，抽出方法：水蒸気蒸留法），ジンジャー・オーガニック（抽出部位：根，抽出方法：水蒸気蒸留法），ラベンダー（抽出部位：花，抽出方法：水蒸気蒸留法）の 3 種類のエッセンシャルオイルを混合して用いた。ポリエチレン製のスプレーボトルに，それぞれのアロマオイルを精製水で 1%に希釈し，アロマ希釈液を用意した。作製後の使用期限は 1 週間とした\*\*。使用時には毎回スプレーボトルをよく振った後\*\*，各アロマ希釈液を同回数ずつスプレーし，コットンに染み込ませ，ガス遮断性が高いポリエチレンテレフタレート樹脂（LLDPE）製のジッパーバッグに入れ密閉した。対照群でも，上記と同じスプレーボトルに精製水を用意し，同じコットン，ジッパーバッグを用いて，同じ回数でスプレーし密閉した。患者には，介入前にどちらかの密閉袋が渡された。

\*\*：アロマ希釈液の劣化や分離などの問題があったとする研究<sup>13)</sup>を参考にした。

## 3) 介入方法と介入期間，介入中の除外について

術後初回の悪心出現時に，まず VAS を用いて悪心重症度を評価後，当該密閉袋を開け，深呼吸を行い 2 分間\*\*\*吸入，その後悪心重症度を再評価，再度 2 分間の深呼吸ののち，悪心重症度の再評価を行ってもらった。介入後，制吐剤の要否を確認し介入を終了した。悪心の評価および吸入による介入は麻酔後 24 時間までとし，麻酔後 24 時間時点もしくは退院時点で，満足度を 5 段階評価の likert scale にて評価してもらった。すなわち，「また同様の方法をやりたいかどうか」

という質問に対して、5 (ぜひやりたい)、4 (やりたい)、3 (どちらでもない)、2 (あまりやりたくない)、1 (絶対やりたくない) で回答を得た。

悪心出現後、介入前や介入中であっても、患者の強い希望があれば制吐剤の投与を受けることができることを患者に事前に説明した。実際に悪心出現後、介入前にレスキュー制吐剤が投与された患者については解析対象から除外することとした。

研究対象者は、同意取得から麻酔後 24 時間までの期間で参加した。ただし、麻酔後 24 時間以内に退院する場合は、退院時までの期間とした。

\*\*\*:吸入の効果が得られない場合に、吸入時間が長いことで標準治療を受けるまでの時間が長くなり、患者の不利益となる可能性を考え、短い吸入時間を設定した。

## 5) 症例の割付法

研究対象者の割付は、割付担当者が行った。割付表は鍵付きの保管場所に保管され、割付担当者のみがその場所を知り、見ることができた。本研究では、術後の悪心の発生に影響を与える可能性のある「吸入麻酔薬の使用有無」と「性別」について、層別割付を行なった。PONVとアロマ吸入の効果を検討した研究には、予防効果を検討したものと治療効果を検討したものがあり、本研究は悪心出現後に使用して治療効果を検討したものである。よって、悪心の発生率は本研究に直接関係はなく、コントロールする必要はないかもしれない。しかし両群間で発生率に差が生じた場合、各群の介入症例数に偏りが生じ、研究の目標症例数内で研究が遂行できなくなる可能性があった。さらに、吸入麻酔薬の使用無しの症例は多くがプロポフォールを用いた全静脈麻酔 (TIVA) で管理されることが予測でき、プロポフォールの制吐作用により、介入前の悪心重症度のベースラインに影響を与える可能性があった。こうした理由から、「吸入麻酔薬の使用有無」と「性別」の 2 点に

ついて層別割付を行なった。

## 6) 評価項目(アウトカム)

### (1) 主要評価項目

術後悪心発現時のアロマオイル使用有無別の患者の悪心重症度の変化量。

### (2) 副次評価項目

レスキュー制吐剤使用率, 患者満足度および有害事象の有無。

## 7) サンプルサイズ

本研究と吸入の時間設定が近く, 評価方法も同じ VAS を用いてアロマ吸入による治療効果を検討した過去の報告<sup>13)</sup>によると, ベースラインの VAS (平均±標準偏差) は  $6.06\pm 2.43\text{cm}$ , アロマオイル吸入後の VAS (平均±標準偏差) は  $4.31\pm 2.77\text{cm}$  であった (当該論文では標準誤差で表記されており, 標準偏差に再計算し使用)。この結果を参考に, 対照群では VAS に変化を認めないと仮定し, 本研究における対照群とアロマ群の VAS の変化量の差は 1.75, 両群の変化量の標準偏差を 1.68 (相関係数を 0.8 と仮定) と想定した。両側有意水準 5%, 検出力 90% の条件のもと, 1 群あたりの症例数は 20 例となった。脱落例が各群 5 例程度ずつあると想定すると, 1 群あたり 25 例必要となる。先行研究による PONV 発生率 25–30% を参考とし, 本研究での PONV 発生率を 27.5% と仮定すると, 1 群あたりの必要症例数は 91 例となるため, 目標症例数を全 182 例と見積もった。

## 8) 評価方法

### (1) 主要評価項目の評価方法

介入前と介入後の悪心重症度 (VAS) の差を求め、2 群間で比較した。

### (2) 副次評価項目の評価方法

レスキュー制吐剤使用率を2群間で比較した。患者満足度は、高い満足度 (likert scale で 5 または 4) と、低い満足度 (3 または 2 または 1) に分け、2群間で比較した。

## 9) 解析時の除外症例と統計解析方法

研究期間中に悪心を生じなかった症例に加え、全身麻酔中にメクロプラミド・ドロペリドール・オンダンセトロンを予防投与された症例、悪心出現後介入前にレスキュー制吐剤を投与された症例、悪心出現後介入前に嘔吐した症例は、術後に悪心が出現し介入したとしても解析時に除外することとした。

統計解析は、JMP®pro 14 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) で行なった。患者の基本要素における連続尺度の項目は、正規分布の有無を調べ、正規分布する場合は Student の t 検定、正規分布しない場合は Wilcoxon の順位和検定を用いて解析した。データの表現について、連続変数のうち、正規分布を示すものは平均 (標準偏差)、示さないものは中央値 (25-75% 四分位範囲)、名義変数は n (%) で表した。順位尺度及び名義尺度の項目においては、Fisher の正確確率検定を用いて解析した。アウトカムについては、悪心重症度の変化量および VAS 値は平均 (標準誤差) で示し、2 群間の比較を Student の t 検定で行った。レスキュー制吐剤使用率および患者満足度については、割合を n (%) で示し、Fisher の正確確率検定で解析した。危険率 5%未満を有意差ありとした。

## 【結果】

Figure 1 に、研究のフロー図を示す。同意取得症例は全 190 例、そのうち、患者の感染症罹患および精神的問題から手術が中止や延期となった症例 4 例と、研究者が感染症等で出勤停止だったなどの理由から研究が遂行できなかつた症例 4 例の計 8 例が研究に登録できなかつたため、当初の目標症例数通り、182 例がランダム化割付の対象となった。割付担当者によって、アロマ群 93 例、対照群 89 例に割り付けられた。そのうち、術後に悪心を訴えた症例、アロマ群の 32 例、対照群の 25 例に介入を行なった。麻酔中に制吐剤（メクロプラミド・オンダンセトロン・ドロペリドール）が予防投与された症例、悪心出現後吸入前にレスキュー制吐剤（メクロプラミド・オンダンセトロン）が投与された症例が解析候補から除外された。介入前に嘔吐したため除外した症例はなかつた。加えて、術後に術者処方でトラマドール塩酸塩アセトアミノフェン配合錠を内服した症例も、全身麻酔下手術後の悪心と薬剤の副作用による悪心が鑑別できなかつたため除外した。除外後、解析に組み込むことができた症例は、アロマ群で 26 例、対照群で 21 例、当初のサンプルサイズの決定で定めた各群 20 例以上を満たすことができた。

Table 1 に、研究全体および各群における症例の患者要素（年齢・性別・体重・身長）、手術要素（手術時間・手術内容）および麻酔要素（麻酔時間・入麻酔薬の使用有無）の基本的特徴を示す。いずれの項目も、アロマ群と対照群の間で有意差を認めなかつた。

Table 2 および Figure 2, 3 に、悪心重症度や悪心重症度変化量の群間比較、レスキュー制吐剤使用率、患者満足度についての結果を示す。まず悪心出現時、介入前（ベースライン）の悪心重症度（VAS:平均±標準誤差）はアロマ群で  $50.73 \pm 5$ 、対照群で  $55.24 \pm 29.6$  であり、群間差を認めなかつた ( $p = 0.58$ )。介入前（ベースライン, 0 分）から介入 2 分後の悪心重症度の変化量（平均±標準誤差）は、アロマ群で  $-19.15 \pm 3.67$ 、対照群で  $-2 \pm 1.08$  で、アロマ吸入により有意に悪心重症度が減少した ( $p < 0.001$ )。介入前から介入 4 分後の悪心重症度の変化量（平均±標準誤差）は、アロマ群で  $-24.46 \pm 3.88$ 、対照群で  $-0.5 \pm 2.35$  で、アロマ吸入によ

り有意に悪心重症度が減少した ( $p < 0.001$ ). 副次評価項目であるレスキュー制吐剤使用率については、アロマ介入群が 30.77%, 対照群が 52.38%であったが、統計学的有意差を認めなかった ( $p = 0.15$ ). 実際に使用した薬剤は、15 例がプリンペラン静脈内投与、2 例がメクロプラミド内服、2 例がオンダンセトロンとプリンペラン静脈内投与の併用だった。また、患者満足度については、アロマ群の満足度が有意に高い結果となった ( $p < 0.001$ ).

アロマ吸入を行い、香りを感じなかったと述べた患者はいなかった。

全研究期間において、有害事象の発生は認められなかった。

## 【考察】

この研究で、ペパーミント・ジンジャー・ラベンダーのブレンドアロマオイルの吸入法は、2-4 分程度の比較的短時間で全身麻酔下口腔外科手術後の悪心重症度を軽減でき、患者の満足度も高い効果的な治療法であることが分かった。

ペパーミントの成分のおよそ 40%を占めるメントールは、消化管の平滑筋弛緩作用や抗炎症作用を有するとされる<sup>24)</sup>。ジンジャーは伝統的な制吐薬であり、ジンゲロールやショウガオールなどの成分が制吐、解熱、鎮咳、抗炎症、鎮痛作用を有する<sup>14,25)</sup>とされる。また、ジンゲロールは 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬である<sup>26)</sup>。ラベンダーは抗コリン作用、抗ヒスタミン作用、抗炎症作用を示し、主成分の 1 つであるリナロール (これはジンジャーにも含まれている) も、5-HT<sub>3</sub> 拮抗薬である<sup>26)</sup>。一方、ラベンダーと同様に抗不安、鎮痛、抗炎症作用を持ち、ゲラニオールやシトロネールといった成分が 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬である<sup>26)</sup>とされるローズオイルが術後の悪心の治療効果を示さなかったとする研究<sup>21)</sup> や、ジンジャーの内服が PONV の予防効果を示さなかったとする研究

18) も見られることから、アロマオイル使用の効果は、単に薬理学的作用だけで語ることはできず、投与経路の相違や、心理学的作用も加味して論じるべきかと思われる。

さらに我々は、こうした心理学的作用には、嗜好の個人差が影響するのではないかと、アロマオイル単剤では香りが好みか好みでないかで与える影響も大きく異なるのではないかと考え、ペパーミント・ジンジャー・ラベンダーのブレンドアロマオイルを用いることとした。実際、心理的作用だけでなく薬理学的作用を考えるとブレンドの方が効果的と考えられる。

本研究においては、深呼吸そのものの影響についての考察が必要である。Andersonらは、アロマ吸入群だけでなくプラセボ（生理食塩水の吸入）群でも悪心スコアが減少した彼らの研究結果に対して、嘔吐中枢と呼吸中枢が第4脳室に近接しているからではないかと考察している<sup>13)</sup>。それを受け、Sitesらは、麻酔後ケアユニットいわゆる PACU において、3カウントで鼻から吸気、3カウント停止、3カウントで吐き出すというように、呼吸を制御的にして吸入させ、アロマ群とプラセボ群の比較を行い、群間で有意差がなかったとしている<sup>16)</sup>。本研究では、アロマ群と対照群ともに呼吸の方法を制御的にはせず、「深呼吸しながら吸入するように」と指示するに留めた。まず本邦において PACU は一般的ではなく、本研究の介入場所は一般病棟であり、常にベッドサイドで呼吸をコントロールすることは現実的ではなかった。本研究のプロトコールは、アロマ吸入のメリットである、医師の診察や処方、看護師による投与を待つことなく、患者自身の必要時に即座に使用することができるという点を損なわず、実臨床で汎用しやすいものになったと考える。また、本研究はランダム化比較試験であるため、たとえ呼吸そのものの影響を受けたとしても大きな交絡にはならず、アロマの効果の有無を検証できたと考える。帰室直後や搬送中に悪心が出現し、一部の患者が吸入の際に看護師や口腔外科主治医の介助を受けたが、1人では吸入ができなかったと申告した患者は4名のみであり、多くの患者が自分自身で必要時に吸入を行うことができた。

本研究では、レスキュー制吐剤の使用率を有意に低下させることはできなかったが、本研究と同様にアロマ吸入による悪心の治療効果を検討した研究で、レスキュー制吐剤の使用を減らす結果となった研究<sup>17,20)</sup>が2件ある。1つ<sup>17)</sup>は対照群を設定せず、過去のデータとの比較であったため、本研究とは研究のデザインが異なる。もう1つは、悪心重症度の評価が0/1/2/3の悪心スコアを用いており、吸入後のスコアが0でない症例には医師の指示でレスキュー制吐剤が投与されていた<sup>20)</sup>。つまり、レスキュー制吐剤使用の明確な条件があったと言える。本研究では、通常診療と同様で、アロマの有無や悪心重症度の変化の程度に関わらず、レスキュー制吐剤の使用は患者の要求に基づいて行なわれたため、悪心重症度が低下しなかったにも関わらず要求しない患者もいれば、低下しても要求する患者もいた。このように、レスキュー制吐剤使用の明確な条件を設定しなかった研究計画の違いが結果に影響した可能性がある。全身麻酔後の悪心は25–30%<sup>4,5)</sup>に起こるとされる発生頻度の高い合併症であるが、完全には解明されていない様々なメカニズムを示すことから、異なる薬理学的分類の複数の制吐剤を併用する、マルチモーダルな制吐アプローチが推奨されている<sup>5)</sup>。非侵襲的で低コスト、医師の処方なしに看護師や患者自身でも扱えることや、携帯性に優れ搬送中も使用可能であるだけでなく即効性をもつ可能性があるアロマ吸入の利点を活かし、症例や状況に応じて既存の制吐剤と組み合わせて使用することで、より良い治療効果を得られる可能性があると考えられる。

本研究は、本邦の保険診療でPONV対策に適用のある、メクロプラミド・ドロペドロール・オンダンセトロンを術中に使用した症例は解析時に除外した。本研究では悪心出現後の「治療」効果を検討しており、悪心の「予防」効果や、悪心発生率を比較検討する研究ではない。そもそも術中の制吐剤の予防投与を制限する必要があるのかという点について考察したい。術中の制吐剤の予防投与については、自然環境（‘in a natural setting’）で行い、制御も除外も行っていない研究<sup>13)</sup>がある一方、予防投与を制限した研究もある。悪心出現後の治療効果を検討し、悪心の発生率は研究に直接関係がない研究では、制吐剤の予防投与症例の除外が必要ない可能性もある

が、制吐剤の予防投与を複数受けたにも関わらず悪心が出現する症例は、重症例・難治症例である可能性があり、悪心出現時のベースラインを変化させる可能性があると考えた。そこで本研究では、通常診療の制限は行わず、本邦の保険診療で認められている制吐剤であるメクロプラミド・ドロペリドール・オンダンセトロンを使用した症例は悪心が出現してアロマ吸入を行なったとしても解析時に除外した。また、「吸入麻酔薬の使用無し」の症例は大部分がプロポフォールを用いた TIVA で管理されており、プロポフォールも制吐剤となり得る<sup>27)</sup>。プロポフォールに関しては、割付時点で「吸入麻酔薬の使用有無」によって層別割り付けし、両群間で差が出ないようにコントロールした。制吐作用を持つデキサメタゾン<sup>5)</sup>については、制吐作用を目的とする使用は本邦の保険診療で認められていない。しかし、術野が気道に直結する口腔外科手術においては、浮腫の予防(治療) および下歯槽神経露出時の保存治療などを目的として、術中術後を問わずデキサメタゾンを使用することが多く、本研究ではデキサメタゾンの使用症例を除外しなかった。これはリミテーションになる可能性もあるが、介入前の悪心重症度のベースラインに群間差がないこと (Table 2), およびデキサメタゾンの使用率についても比較し、アロマ群は 26 人中 15 人で 57.69%, 対照群は 21 人中 9 人で 42.86%, Fisher の正確確率検定で統計学的有意差を認めない ( $p=0.39$ ) ことを確認した。

本研究では、患者の不利益を最小限にするために 2 分+2 分と短時間での吸入とした。短時間でもアロマ吸入の悪心重症度を低下させ、効果が得られた一方、「徐々に香りが揮発して感じにくくなった」、「悪心が何度か出現したため毎回吸入しようとしたら段々と効果が薄れていった気がする」という意見があった。今後臨床応用する場合には、薬剤投与の方法を工夫し、長期的な効果も検討する必要があるかもしれない。

## 【結語】

アロマ吸入は口腔外科手術において、術後悪心重症度を有意に改善させ、患者満足度の向上に寄与することが示唆された。マルチモーダルな制吐対策の一助（併用療法の一手段）とし、利点を活かして組み合わせて対策していくことが重要である。

## 【利益相反】

本研究では、株式会社ニールズヤードレメディーズより、アロマエッセンシャルオイルおよび情報の提供を受けている。その旨、「研究計画書および患者説明同意文書に記載し、研究結果の公表時に開示する」とする利益相反管理計画をたて、北海道大学病院臨床研究監理センター利益相反審査委員会の審査を受けている。

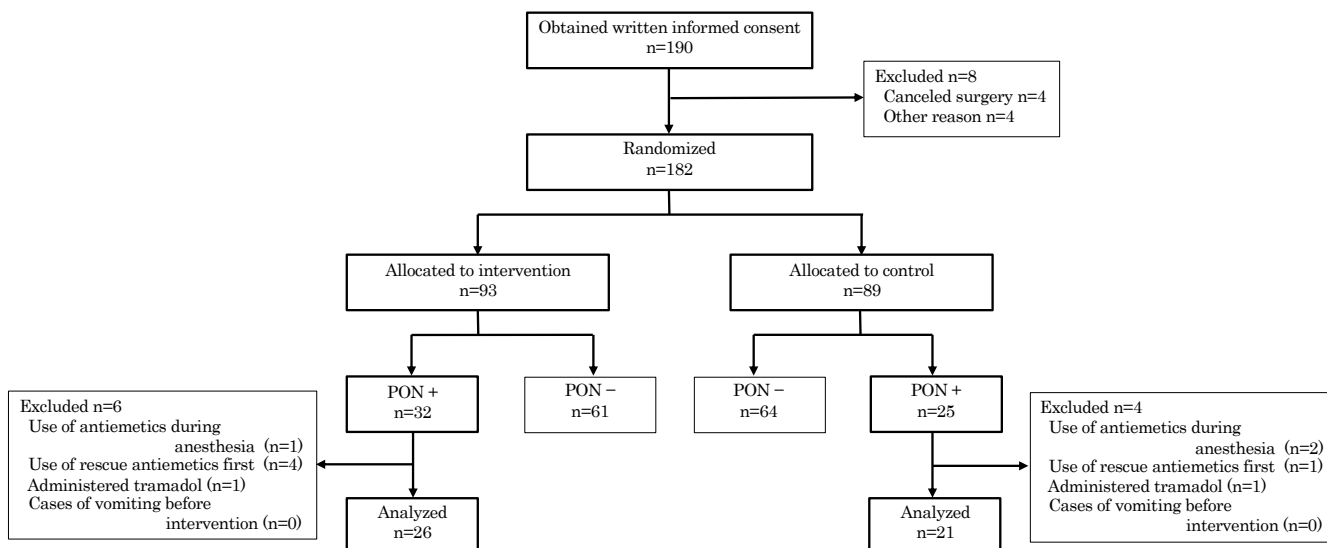
## 【参考文献】

- 1) Eberhart LHJ, Mauch M, Morin AM, Wulf H, Geldner G, Impact of a multimodal anti-emetic prophylaxis on patient satisfaction in high-risk patients for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 2002;57(10):1022-7.
- 2) Myles PS, Williams DL, Hendrata M, Anderson H, Weeks AM, Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients. *Br J Anaesth*, 2000;84(1):6-10.
- 3) Rüsç D, Eberhart LHJ, Wallenborn J, Kranke P, Nausea and vomiting after surgery under general anesthesia: an evidence-based review concerning risk assessment, prevention, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 2010;107(42):733-41.
- 4) Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, Jalota L, Hornuss C, Whelan RP, Zhang K, Cakmakkaya OS, Evidence based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*, 2012;109:742-53.
- 5) Gan TJ, Belani KG, Bergese S, Chung F, Diemunsch P, Habib AS, Jin Z, Kovac AL, Meyer TA, Urman RD, Apfel CC, Ayad S, Beagley L, Candiotti K, Englesakis M, Hedrick TL, Kranke P, Lee S, Lipman D, Minkowitz HS, Morton J, Philip BK, Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg*, 2020; 131(2):411-48.
- 6) Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, Jalota L, Hornuss C, Whelan RP, Zhang K, Cakmakkaya OS, Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*, 2012;109(5):742-53.

- 7) Laskin DM, Carrico CK, Wood J, Predicting postoperative nausea and vomiting in patients undergoing oral and maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2020;49(1):22-7.
- 8) Dobbeleir M, Coster JD, Coucke W, Politis C, Postoperative nausea and vomiting after oral and maxillaofacial surgeru: a prospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2018;47(6):721-5.
- 9) Silva AC, O'Ryan F, Poor DB, Postoperative nausea and vomiting (PONV) after orthognathic surgery: A retrospective study and literature review. *J Oral Maxillofac Surgery*, 2006;64:1385-97.
- 10) Ishikawa E, Hojo T, Shibuya M, Teshirogi T, Hashimoto K, Kimura Y, Fujisawa T, Risk factors for postoperative nausea and vomiting in patients of orthognathic surgery according to the initial onset time: a cross-sectional study. *J Dent Anesth Pain Med*, 2023;23(1):29-37.
- 11) Asay K, Olson C, Donnelly J, Perlman E, The Use of Aromatherapy in Postoperative Nausea and Vomiting: A Systematic Review. *J Perianesth Nurs*, 2019;34(3):502-16.
- 12) Ferruggiari L, Ragione B, Rich ER, Lock K, The effect of aromatherapy on postoperative nausea in women undergoing surgical procedures. *J Perianesth Nurs*, 2012;27(4):246-51.
- 13) Anderson LA, Gross JB, Aromatherapy with peppermint, isopropyl alcohol, or placebo is equally effective in relieving postoperative nausea. *J Perianesth Nurs*, 2004;19(1):29-35.

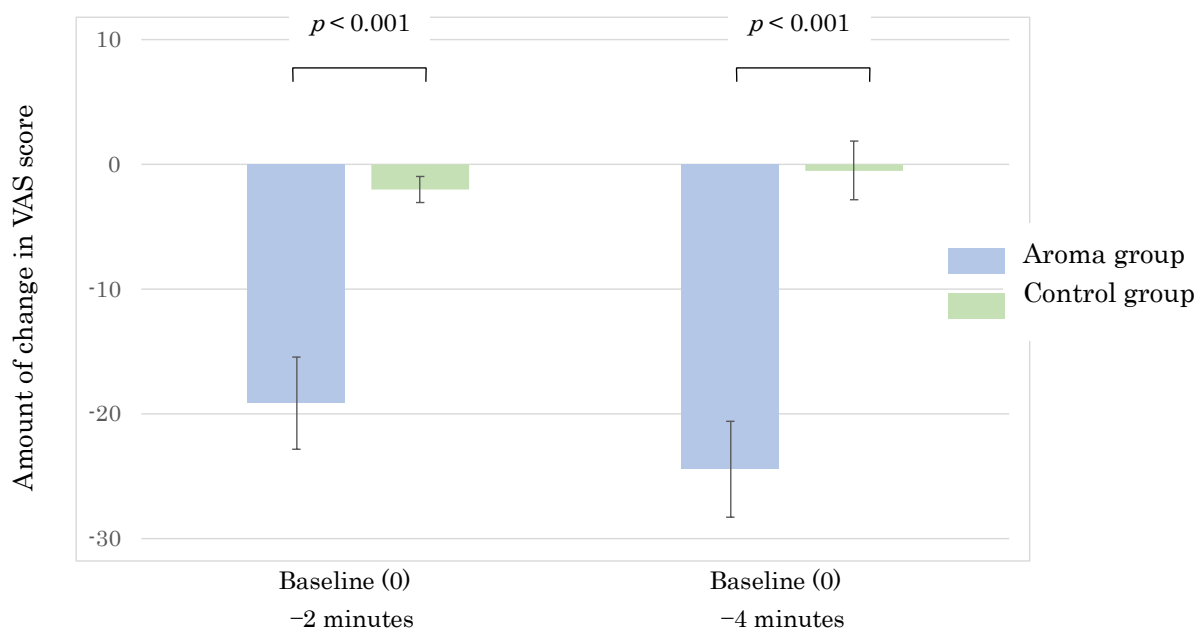
- 14) Tate S, Peppermint oil: a treatment for postoperative nausea. *J Adv Nurs*, 1997;26(3):543-9.
- 15) Adib-Hajbaghery M, Hosseini FS, Investigating the effects of inhaling ginger essence on post-nephrectomy nausea and vomiting. *Complement Ther Med*, 2015;23(6):827-31.
- 16) Sites DS, Johnson NT, Miller JA, Torbush PH, Hardin JS, Knowles SS, Nance J, Fox TH, Tart RC, Controlled Breathing With or Without Peppermint Aromatherapy for Postoperative Nausea and/or Vomiting Symptom Relief: A Randomized Controlled Trial. *J Perianesth Nurs*, 2014;29(1):12-9.
- 17) Fearington MA, Qualls BW, Carey MG, Essential Oils to Reduce Postoperative Nausea and Vomiting. *J Perianesth Nurs*, 2019;34(5):1047-53.
- 18) Eberhart LHJ, Mayer R, Betz O, Tsolakidis S, Hilpert W, Morin AM, Geldner G, Wulf H, Seeling W, Ginger does not prevent postoperative nausea and vomiting after laparoscopic surgery. *Anesth Analg*, 2003;96(4):995-8.
- 19) Ahmadi Y, Rezaei J, Rezaei M, Khatony A, Comparison of the Effect of Inhalation Aromatherapy with 10% and 30% Peppermint Essential Oils on the Severity of Nausea in Abdominal Surgery Patients. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020;2020:5897465.
- 20) Hunt R, Dienemann J, Norton HJ, Hartley W, Hudgens A, Stern T, Divine G, Aromatherapy as Treatment for Postoperative Nausea: A Randomized Trial. *Anesth Analg*, 2013;117(3):597-604.

- 21) Karaman S, Karaman T, Tapar H, Dogru S, Surem M, A randomized placebo-controlled study of aromatherapy for the treatment of postoperative nausea and vomiting. *Complement Ther Med*, 2019;42:417-21.
- 22) Hines S, Steels E, Chang A, Gibbons K, Aromatherapy for treatment of postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018;3(3):CD007598.
- 23) Nurtjahja-Tjendraputra E, Ammit AJ, Roufogalis BD, Tran VH, Duke CC, Effective anti-platelet and COX-1 enzyme inhibitors from pungent constituents of ginger. *Thromb Res*, 2003;111(4-5):259-65.
- 24) Chumpitazi BP, Kearns GL, Shulman RJ, Review article: The physiologic effects and safety of Peppermint Oil and its efficacy in irritable bowel syndrome and other functional disorders. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018;47(6):738-52.
- 25) Tokuhara D, Shimada T, Asami A, Takahashi A, Kobayashi H, Saimaru H, Aburada M, Pharmacokinetics of 6-shogaol, a pungent ingredient of *Zingiberis Rhizoma*, and the anti-inflammatory activity of its metabolite, 6-paradol. *J Trad Med*, 2013;30:199-205.
- 26) Ziemba PM, Schreiner BSP, Flegel C, Herbrechter R, Stark TD, Hofmann T, Hatt H, Werner M, Gisselmann G, Activation and modulation of recombinantly expressed serotonin receptor type 3A by terpenes and pungent substances. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015;467(4):1090-6.
- 27) Schaefer MS, Kranke P, Weibel S, Kreysing R, Kienbaum P, Total intravenous anaesthesia versus single-drug pharmacological antiemetic prophylaxis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol*, 2016;33(10):750-60.

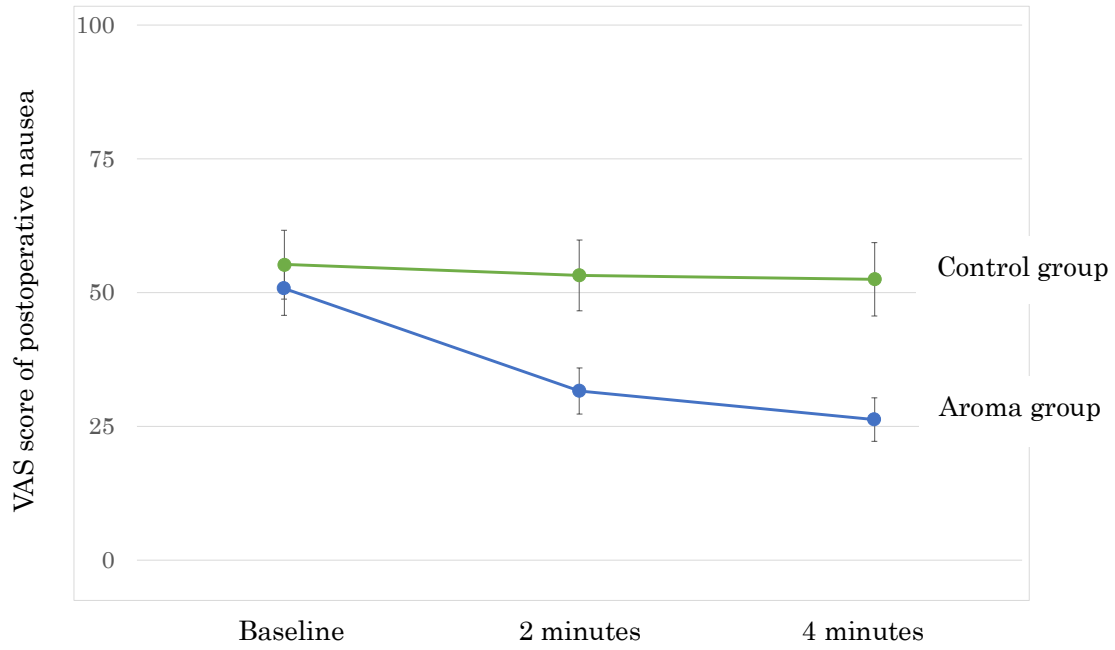


**Figure 1.** The study flow diagram.

PON, postoperative nausea.



**Figure 2.** Comparison of changes in Visual analogue scale (VAS) score of postoperative nausea severity between groups. Column represents mean value and bar represents standard error.



**Figure 3.** Visual analogue scale (VAS) score of postoperative nausea when first patients complained of nausea (baseline), 2 and 4 minutes after intervention. Point represents mean value and bar represents standard error.