제왕절개술 환자에서 마취방법과 술후 통증관리가 스트레스 반응과 면역체계에 미치는 영향

이화여자대학교 의과대학 마취과학교실

김 동 연 · 한 종 인

= Abstract =

The Effects of Anesthetic Techniques and Postoperative Pain Control on the Response of the Stress and Immune System in Cesarean Section Patients

Dong Yeon Kim, M.D., and Jong In Han, M.D.

Department of Anesthesiology, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Surgical trauma may affect the host immune system. We have examined the time course of circulating interleukin-6 (IL-6) and cortisol in patients undergoing a cesarean section (c/s) to determine if the anesthetic techniques and postoperative pain control have an effect on the response of the stress and immune system.

Methods: Thirty healthy women undergoing c/s were randomly allocated to three groups. Group I (n = 10) was provided with general anesthesia, group II (n = 10) with epidural anesthesia and group III (n = 10) with epidural anesthesia plus continuous epidural analgesia for postoperative pain control. Blood samplings for IL-6 and cortisol were conducted 4 times in all patients: preoperation, 1 h, 3 h and 24 h after skin incision.

Results: The mean concentrations of IL-6 were significantly increased in all three groups at 3 h and 24 h after the skin incision, but there were no significant differences among the three groups. The mean concentrations of cortisol were significantly increased in three groups at 1 h and 3 h after the skin incision, but there were no significant differences among the three groups.

Conclusions: No significant differences among three groups were seen. Thus, We couldn't determine that anesthetic techniques and postoperative pain control had a significant effect on the response of the stress and immune system. (Korean J Anesthesiol 2000; 39: 673~678)

Key Words: Analgesia: postoperative. Anesthetic techniques: epidural; general. Hormones: cortisol. Immune response: cytokines. Surgery: cesarean section.

서 론

우리 신체는 수술을 받으면 면역 체계에 변화가

논문접수일 : 2000년 7월 3일

책임저자 : 김동연, 서울시 양천구 목동 911-1

이대목동병원 마취과, 우편번호: 158-710

Tel: 02-650-5558, 5285, Fax: 02-655-2924

이 연구는 1998학년도 이화여자대학교 교내연구비 지원에 의한 연구임.

발생하고 스트레스 호르몬을 분비하게 되는데 이는 수술로 인한 통증과 조직 손상 때문이다. 즉 수술에 대한 대사성 반응을 야기하는 주요 요인은 수술 부위로부터의 구심성 신경 자극과 수술적 외상에 의해 손상된 조직으로부터의 cytokines의 방출이다.¹⁾ 현재 면역 체계 중 매개물질인 cytokines의 분비에 대하여 연구가 진행되고 있으며 논란이 많다.

Cytokines은 전구염증성(proinflammatory) cytokines와 항염증성(anti inflammatory) cytokines가 신체내에

서 서로 균형을 이루고 있는데, 전구염증성 cytokine 인 Interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α) 등은 매개체 역할을 하여 숙주의 방어력을 향상시키지만, 과량 분비되어 항염증성 cytokines 와 불균형 상태가 되면 숙주의 생존력에 영향을 미친다.²⁾ 또한 cytokines의 분비가 스트레스 호르몬 분비에 영향을 미친다고 한다.³⁾ 스트레스 반응의 정도와 기간은 수술의 심한 정도에 따라 달라지며⁴⁾ 수술이 종료된 후에도 통증은 계속되므로 환자에게 수술의 통증의 전달을 차단하는 마취 방법과 수술 후 통증 관리가 영향을 끼칠 수도 있을 것이다. 따라서 마취 및 수술 등에 의해 발생하는 면역 억제를 방지하기 위하여 수술 자극에 의한 통증의 인식을 최소화하는 방법과 마취 방법 및 수술 후 통증관리 등의 발전이 필요하다.

저자들은 제왕절개술을 받는 환자에서 전신마취 방법과 경막의 마취 방법을 사용한 경우와 수술 후 통증관리를 시행한 경우가 수술 중과 수술 후에 환자의 면역매개물질인 IL-6의 농도 변화, 그리고 스트레스 호르몬인 cortisol의 농도에 어떠한 영향을 미치는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

본 병원에서 제왕절개술을 받기로 예정되어 있는 수술 전 간장, 신장 그리고 내분비 질환이 없는 미국마취과학회 신체등급 분류상 전신상태 1, 2에 해당하는 여자환자 30명을 대상으로 하였고 환자의 동의를 얻은 후 무작위로 10명씩 세 군으로 나누어 시행하였다. 환자의 나이, 체중, 키 그리고 수술 소요 시간은 세 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

모든 환자를 수술실에 도착하기 1시간 전에 atro-

pine sulfate 0.5 mg을 근육하여 전처치하였다. 1군(전신마취군)은 sodium thiopental 4 mg/kg와 succinylcholine 1.5 mg/kg을 정주한 후 기관내 삽관을 실시하였고 enflurane -O₂ -N₂O, midazolam, fentanyl을 이용한 통상적인 전신마취를 하였으며 지속적인 근이완을 위하여 vecuronium을 사용하였고 수술 종료시 근이완의 역전은 pyridostigmine 0.2 mg/kg와 glycopyrrolate 0.008 mg/kg으로 하였다. 2군(경막외마취군)은 수술실 도착 후 10 ml/kg의 Lactated Ringer 용액을 빠른 속도로 정맥 투여하며 자세를 측와위로 하여 통상적 무균 처치 후 저항 소실법을 이용하여 제 2-3 요추 간에 경막외도관을 거치한 후 시험 용량으로 1 : 200,000 epinephrine을 첨가한 0.375% bupivacaine 용액을 3 ml 주입하였다. 이후 양와위로 눕히고 경막외강에 도관이 적절히 거치된 것을 확인한 후 0.5% bupivacaine 19 ml에 fentanyl 50 μ g을 혼합한 후 이 약제를 5 ml씩 매 3분마다 투여하여 pin prick에 의한 감각 소실이 적어도 제 4 흉수에서부터 제 2 요수 피절까지 되었음을 확인하였다. 1군과 2군에서는 수술 후 병실에서 수술 후 통증을 위해 ketoprofen 100 mg을 6시간 간격으로 48시간 동안 근육하였다. 3군(수술 후 통증관리군)은 경막외 마취군과 동일한 방법으로 마취하고 수술이 끝난 후 회복실에서 먼저 부하용량으로 0.125% bupivacaine 10 ml를 투여한 후 0.2% bupivacaine과 0.0008% fentanyl의 혼합액을 약물 주입기를 이용하여 2 ml/hr씩 48시간 동안 주입하였다. 마취의 유도 및 수술의 시작은 일간 리듬과 기타 신체 상태의 변화를 일정하게 유지하기 위해서 상오 8시에서 9시 사이에 시작되는 수술예를 대상으로 하였다.

여러 번의 혈액 채취에 사용하기 위하여 상지의 말초 정맥에 도관을 유치시키고 헤파린으로 충전하

Table 1. Demographic Data

	Group I (n = 10)	Group II (n = 10)	Group III (n = 10)
Maternal age (year)	30.2 $\pm$ 4.6	31.4 $\pm$ 4.8	31.2 $\pm$ 5.1
Maternal weight (kg)	65.2 $\pm$ 6.9	67.5 $\pm$ 6.6	66.4 $\pm$ 7.2
Maternal height (cm)	157.3 $\pm$ 2.6	156.5 $\pm$ 2.6	158.1 $\pm$ 3.2
Duration of surgery (min)	72.6 $\pm$ 10.2	76.5 $\pm$ 12.4	71.9 $\pm$ 12.9

Values are mean $\pm$ SD. Group I: General endotracheal anesthesia, Group II: Epidural anesthesia, Group III: Epidural anesthesia with postoperative pain control. There were no significant differences among three groups.

Table 2. Changes of Serum Interleukin-6 Level (pg/ml)

Time	Group I (n = 10)	Group II (n = 10)	Group III (n = 10)
Preoperation	1.12 ± 0.43	1.17 ± 0.41	1.24 ± 0.81
1 hr after skin incision	1.73 ± 1.13	1.96 ± 0.91	2.08 ± 1.08
3 hr after skin incision	10.19 ± 7.19*	9.45 ± 4.27*	7.41 ± 4.72*
24 hr after skin incision	46.26 ± 25.98*	40.05 ± 23.34*	55.72 ± 30.57*

Values are mean ± SD. Group I: General endotracheal anesthesia, Group II: Epidural anesthesia. Group III: Epidural anesthesia with postoperative pain control. There were no significant differences among three groups. *P < 0.05 compared to preoperation.

Table 3. Changes of Serum Cortisol Level (μg/dl)

Time	Group I (n = 10)	Group II (n = 10)	Group III (n = 10)
Preoperation	17.09 ± 4.59	13.30 ± 5.83	13.48 ± 4.16
1 hr after skin incision	31.63 ± 5.41*	32.74 ± 8.81*	29.49 ± 6.84*
3 hr after skin incision	34.78 ± 5.23*	34.25 ± 11.0*	27.60 ± 6.00*
24 hr after skin incision	20.98 ± 5.17	19.26 ± 6.05	16.94 ± 8.08

Values are mean ± SD. Group I: General endotracheal anesthesia, Group II: Epidural anesthesia, Group III: Epidural anesthesia with postoperative pain control. There were no significant differences among three groups. *P < 0.05 compared to preoperation.

여 잠가 두고 필요에 따라 채취하였으며, 마취 유도 전(2군과 3군에서는 경막외도관 거치 전), 피부 절개 후 1시간, 3시간 그리고 24시간에 8 ml의 혈액을 각각 채취하였다. 채혈된 모든 표본은 항응고제가 첨가되지 않은 채혈 병에 보관하고 채혈 후 30분 이내에 4°C에서 원심 분리하여 혈청을 분리하였고 즉시 -70°C에서 냉동 보관하였다가 측정하였다. IL-6의 값과 cortisol의 값을 상기한 시간마다 측정하였다. IL-6의 측정 방법으로는 Quantitative Sandwich Enzyme Immunoassay Technique을, cortisol은 Radio Immuno Assay법을 이용하였다.

모든 자료는 평균 ± 표준 편차로 표시하고 통계적 검정은 One-way ANOVA, Kruskal-Wallis test, repeated measures ANOVA test를 이용하여 실시하며 P 값이 0.05 미만인 경우를 유의하다고 판정하였다.

결 과

혈청 IL-6치의 변화를 보면 각기 시간대에 있어서 세 군간에 유의한 차이가 없었으며, 군내 비교시 세 군

모두에서 피부 절개 3시간과 24시간에 술전보다 유의하게 증가하였다(Table 2).

혈청 cortisol 치의 변화를 보면 각기 시간대에 있어서 세 군간에 유의한 차이가 없었으며, 군내 비교시 세 군 모두에서 피부 절개 1시간과 3시간에 술전보다 유의하게 증가하였다(Table 3).

고 찰

수술은 호르몬, 대사성, 혈액학적과 그리고 면역학적 반응을 포함하는 심각한 생리학적인 변화를 일으킨다. 이러한 전반적인 반응을 흔히 수술에 대한 스트레스 반응으로써 언급한다.⁵⁾ 최근 생리학적인 체계 사이의 주요 연계로서 cytokines에 대한 관심이 고조되어 왔다. 따라서 수술 후에 발생할 수 있는 면역억제 현상은 마취제가 직접적으로 cytokines 기능을 억제 또는 활성화시켜 나타나는 면역 체계의 변화 때문일 수 있고, cytokines가 hypothalamo-pituitary-adrenal axis 및 스트레스 호르몬에 영향을 끼쳐서 발생되는 이차적인 반응일 수 있다.⁶⁾ Cytokines는 다양한 종류

가 있으며 인체의 방어기전이나 전신적인 염증반응에 관여하는 중요한 매개체로 작용하며 일반적으로 수술 후 합성되는 cytokines로는 IL-1 β , TNF- α 그리고 IL-6 등이 있다.²⁾

IL-6는 주요 혈중 cytokine이며 많은 세포 특히 대식세포와 단핵구 등에 의해 합성되고, 거의 저장되어 있지 않으며 피부 절개 30분 후에도 증가하기 시작하여 수술 후 1-2시간에 증가하고 조직 손상에 비례하여 IL-6의 증가의 정도와 기간이 변한다.⁷⁾ 스트레스 반응의 정도와 기간은 주로 수술의 심한 정도에 비례한다고 한다.⁵⁾ 따라서 동일한 수술에서 비교를 해야 할 것이며 본 연구에서도 제왕절개술을 받는 환자만을 대상으로 하였다. 다른 cytokines도 수술 중에 증폭되는데 다른 염증세포를 활성화시키는 TNF- α 와 IL-1 β 는 전구염증성 cytokines로서 초기에 일시적으로 증가하며 IL-6의 소멸과 분비를 증폭시킨다.²⁾ IL-6의 기능은 잘 알려져 있는데 활성화된 B 세포에 여러 인자와 같이 작용하여 면역 globulins의 소멸과 증식을 촉진시킴과 신체가 손상되는 중에 간에서 급성기(acute phase) 단백질 합성을 자극하여 임파구 기능과 조절기능에 영향을 끼친다.⁸⁾ IL-6와 다른 cytokines는 급성기 반응으로 불리는 위에 언급한 일련의 생리적인 변화에서 원인요소라고 간주되어지며 IL-1 β 와 IL-6은 ACTH 분비를 자극하며 결과적으로 cortisol 생성을 자극한다고 하였다.^{2,9,10)} Naito 등은¹¹⁾ 실험쥐에 IL-6을 투여하여 cytokines이 hypothalamo-pituitary-adrenal axis에 작용하여 corticotropic 호르몬의 분비를 유도하여 ACTH의 분비를 증가시킬 수 있다고 하여 신경내분비계와 면역체제간의 상호관계를 암시하였다. 본 연구에서도 전신마취와 경막외 마취하에서 수술을 시행한 후 IL-6와 cortisol치의 변화를 볼 수 있었다. IL-6치의 변화는 cortisol치의 변화에 비해 늦게 일어나며 수술 후에 최고치에 도달한다는 보고가 있으며³⁾ cortisol치는 수술 초기에 증가하기 시작하여 수술 후 48시간에 초기 수준으로 돌아온다는 보고가 있다.¹⁾ 본 연구에서는 cortisol치가 피부 절개 후 1시간과 3시간에 술전보다 유의하게 증가하는 것을 볼 수 있었고 IL-6치는 피부 절개 후 3시간과 24시간에 증가하는 것을 볼 수 있었으므로 상기 보고들과 일치한다고 할 수 있겠다.

마취제가 면역체제에 영향을 미치기도 하는데 Larsen 등은¹²⁾ fentanyl과 midazolam은 숙주의 방어기전에

유익한 영향이 없다고 하였고 Shimada 등은¹³⁾ ketamine과 pentobarbital은 임상 사용 용량에서는 TNF나 IL-6의 증가를 일으키지 않는다고 하였으므로 본 연구의 1군에서 사용한 thiopental, fentanyl 그리고 midazolam의 영향은 무시해도 좋을 것이라고 생각된다. 아편양제들이 면역억제 효과가 있다는 보고들이 있으나 이러한 현상은 약제 그 자체(agent specific) 보다도 용량에 관계되는 것(dose related)이라고 생각되고 있다.¹⁴⁾ 본 연구에서 술후 통증을 위해 1군과 2군은 비스테로이드성 항염증제를 시간 간격을 두고 근주하였고 3군은 아편양제제와 국소마취제를 경막외 방법으로 투여하였는데 각 군간에 유의한 차이를 얻지 못하였다. Crozier 등은¹⁵⁾ propofol과 alfentanil을 사용한 군이 흡입마취를 받는 군보다 혈중 IL-6치를 감소시키는 효과를 보였다고 하였으나 Taylor 등은¹⁶⁾ 흡입마취에 아편양제제를 혼합투여 하였을 때 IL-6치에 영향을 끼치지 않았다고 하였다.

Cytokines와 수술에 대한 급성기 반응에 대한 다양한 마취 방법의 효과는 점점 주목받고 있다. 척추마취와 경막외 마취는 수술 부위로부터의 자극의 전달을 차단하여 catecholamine,¹⁷⁾ cortisol,¹⁸⁾ aldosterone¹⁹⁾ 등의 분비를 억제한다고 하였다. Naito 등은³⁾ 전신마취에 흉추 경막외마취를 첨가하였으나 상복부 대수술에 대한 IL-6와 cortisol 반응의 변화를 볼 수 없었다고 하였으며, 또한 혈중 IL-6이 증가하기 전에 ACTH-cortisol 농도가 증가되는 것을 관찰하였다고 하였다. Schulze 등은²⁰⁾ prednisolone, 경막외와 지주막하 진통과 indomethacin을 혼합 사용하였을 때 대장수술에서 IL-6와 CRP 반응의 유의한 감소를 가져왔다고 하였다. 그러나 Schulze 등은²¹⁾ 담낭제거술에서 경막외마취와 indomethacin을 혼합 사용하여 급성기 반응인 IL-6에 대한 영향을 나타내지 못하였다고 하였다. 부위마취는 단지 구심성 신경 자극에 의해 대개되는 stress 반응의 면에만 영향을 미치며, 완전히 자율신경계를 차단하지 못한 부위마취는 수술 중에 보여지는 일반적으로 hypothalamic-pituitary 분비 증가에 거의 영향을 미치지 못한다고 하였다.¹⁸⁾ 신경차단이 수술에 대한 염증 반응을 감소시킬 수 있다는 증거는 없지만 완벽한 구심성, 체성 그리고 자율신경계 차단이 고전적인 신경내분비계 반응을 방지하는데 필수적이며, 이것은 단지 특정 수술 부위, 글반, 사지 그리고 눈 수술일 때 가능하다고 한다.^{22,23)}

광범위한 경막외 차단조차도 상복부와 흉부 수술에서 pituitary 호르몬 변화를 방지하지 못하며, 그 원인을 보면 차단되지 않은 미주 신경의 구심성 활동성, 부적당한 교감신경계 차단, 차단되지 않은 체성 구심성 신경 섬유, 횡경막 신경 활동성과 복강의 구심성 섬유의 자극 때문이라고 할 수 있다.²⁴⁾ Moore 등에¹⁾ 의하면 골반 수술을 위한 부위 마취는 IL-6 생성에 영향을 끼치지 않았다고 했으며 그러나 많은 용량의 alfentanil은 유사한 수술에서 일시적으로 IL-6 분비를 억제시켰다고 하였다.¹⁵⁾ 수술에 대한 cortisol의 반응은 IL-6 생성을 감소 조절하기도 하며, 많은 용량의 glucocorticoid를 투여하여 IL-6의 분비와 복부 대수술에 대한 급성기 반응을 감소시켰다고 한다.²⁰⁾ 그러나 이 방법은 상처 열개(dehiscence) 같은 합병증을 높게 발생시킨다. Aida 등은²⁵⁾ 여러 종류의 수술을 비교하여 보았을 때 경막외 차단이 사지와 유방 수술에서는 선행 진통(preemptive) 효과를 나타내었으나 복부 수술에서는 효과를 나타내지 못하였으므로 이것으로 인해 복부 수술에서는 경막외차단으로 완벽한 구심성, 체성, 자율신경계 차단이 되지 않았으며 따라서 미주 신경과 횡경막 신경을 통해 brain-stem과 경추부 척수까지 신경 전달이 되어진다고 생각할 수 있다고 하였다. 본 연구에서도 경막외 차단과 수술 통증관리가 계속되었을 때에도 IL-6과 cortisol이 증가하고 있었으며 세 군간의 유의한 차이가 없었으므로 완전한 자극 전달의 차단이 이루어지지 못한 것으로 볼 수 있겠다.

결론적으로 전신마취 방법과 경막외 마취방법을 사용하여 제왕절개술을 위한 마취를 시행하였을 때와 수술 통증관리를 시행하였을 때 수술 후 분비되는 면역 매개 물질인 IL-6과 스트레스성 호르몬인 cortisol의 각 시간대의 측정된 값은 세 방법 간에 유의한 차이가 없었으므로 마취방법과 수술 통증관리가 환자에게 미치는 영향에는 큰 차이는 없는 것으로 생각된다. 향후 환자에게 수술적 영향을 최소화하는 방법을 모색하기 위해 더 세심하고 다양한 연구가 필요할 것이다.

참 고 문 헌

1. Moore CM, Desborough JP, Powell H, Burrin JM, Hall GM: Effects of extradural anaesthesia on inter-

- leukin-6 and acute phase response to surgery. *Br J Anaesth* 1994; 72: 272-9.
2. Sheeran P, Hall GM: Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1997; 78: 201-19.
3. Naito Y, Tamai S, Shingu K, Shindo K, Matsui T, Segawa H, et al: Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 1992; 77: 426-31.
4. Weissman C: The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990; 73: 308-27.
5. Hall GM, Ali W: The stress response and its modification by regional anaesthesia. *Anaesthesia* 1998; 53: 10-2.
6. Pagliacci MC, Migliorati G, Smacchia M, Grignani F, Riccardi C, Nicoletti I: Cellular stress and glucocorticoid hormones protect L929 mouse fibroblasts from tumor necrosis factor alpha toxicity. *J Endocrinol* 1993; 133: 2523-30.
7. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJG, Van Damme J, Shenkin A: Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci* 1990; 79: 161-5.
8. Kishimoto T: Factors affecting B-cell growth and differentiation. *Annu Rev Immunol* 1985; 3: 133-57.
9. 한태형, 은종신, 최영순, 김명희, 신백효, 노재형 등: 위 절제술이 면역체계 및 내분비계에 미치는 영향: 마취 방법 및 수술 제통법에 따른 비교. *대한마취과학회지* 1998; 34: 1036-45.
10. 김명희, 김진경, 한태형, 박종도, 신백효, 이병달 등: Clonidine 경구 투여가 복식자궁절제술을 받는 환자의 cytokines와 스트레스 호르몬의 영향. *대한마취과학회지* 1988; 35: 327-33.
11. Naito Y, Fukata J, Tominaga T, Nakai Y, Tamai S, Mori K, et al: Interleukin-6 stimulates the secretion of adrenocorticotrophic hormone in conscious, freely moving rats. *Biochem and Biophys Res Commun* 1988; 155: 1459-63.
12. Larsen B, Hoff G, Wilhelm W, Buchinger H, Wanner GA, Bauer M: Effect of intravenous anesthetics on spontaneous and endotoxin-stimulated cytokine response in cultured human whole blood. *Anesthesiology* 1998; 89: 1218-27.
13. Shimada M, Winchurch RA, Beloucif S: Effect of anesthesia and surgery on plasma cytokine levels. *J Crit Care* 1993; 8: 109-16.
14. Yeager MP, Colacchio TA, Yu CT, Hilderbrandt L, Howell AL, Weiss J, et al: Morphine inhibits spontaneous and cytokine enhanced natural killer cell cyto-

- toxicity in volunteers. *Clin J Immunol* 1995; 83: 500-8.
15. Crozier TA, Muller JE, Quittkat D, Sydow M, Wuttke W, Kettler D: Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1994; 72: 280-5.
16. Taylor NM, Lacoumenta S, Hall GM: Fentanyl and the interleukin-6 response to surgery. *Anaesthesia* 1997; 52: 112-5.
17. Engquist A, Fog-moller F, Christiansen C: Influence of epidural analgesia on the catecholamine and cyclic AMP response to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24: 17-21.
18. Engquist A, Brandt MR, Fernandes A, Kehlet H: The blocking effect of epidural analgesia on the adrenocortical and hyperglycemic response to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1977; 21: 330-5.
19. Brandt MR, Olgaard K, Kehlet H: Epidural analgesia inhibits renin and aldosterone response to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1979; 23: 267-72.
20. Schulze S, Sommer P, Bigler D, Honnens M, Shenkin A, Cruickshank AM, et al: Effect of combined prednisolone, epidural analgesia and indomethacin on the systemic response after colonic surgery. *Arch Surg* 1992; 127: 325-31.
21. Schulze S, Roikjaer O, Hasselstorm L, Jensen NH, Kehlet H: Epidural bupivacaine and morphine plus systemic indomethacin eliminates pain but not the systemic response and convalescence after cholecystectomy. *Surgery* 1988; 103: 321-7.
22. Traynor C, Paterson JL, Ward ID, Morgan M, Hall GM: Effects of extradural analgesia and vagal blockade on the metabolic and endocrine response to upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1982; 54: 319-23.
23. Barker JP, Robinson PN, Vafidis GC, Hart GR, Sapsed-Byrne S, Hall GM: Local analgesia prevents the cortisol and glycaemic responses to cataract surgery. *Br J Anaesth* 1990; 64: 442-5.
24. Hall GM, Lacoumenta S: Local analgesic techniques for upper abdominal surgery-endocrine and metabolic effects. *Br J Anaesth* 1988; 61: 649-51.
25. Aida S, Baba H, Yamakura T, Taga K, Fukuda S, Shimoji K: The effectiveness of preemptive analgesia varies according to the type of surgery: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 1999; 89: 711-6.