

## 복식전자궁적출술에서 술전 저용량 국소마취제와 Morphine을 이용한 경막외차단이 술후통증, 혈장 Cortisol, 혈당에 미치는 영향

동아대학교 의과대학 마취과학교실 및 <sup>1</sup>산부인과학교실

박 한 석 · 이 승 철 · 차 문 석<sup>1</sup>

= Abstract =

### Effects of Preoperative Epidural Block with Low Dose Bupivacaine and Morphine on Postoperative Pain, Plasma Cortisol and Serum Glucose in Total Abdominal Hysterectomy

Han Suk Park, M.D., Sung Chul Lee, M.D. and Moon Seok Cha, M.D.<sup>1</sup>

Departments of Anesthesiology and <sup>1</sup>Gynecology, College of Medicine, Dong A University, Pusan, Korea

**Background:** Preoperative blocking of surgical nociceptive inputs may prevent sensitization of central nervous system (CNS) and reduce postoperative pain. The stress responses to surgical trauma consist of increase in catabolic hormones and decrease in anabolic hormones. We studied whether preoperative low dose epidural bupivacaine and morphine could affect postoperative pain, changes plasma cortisol, and serum glucose.

**Methods:** Thirty patients undergoing total abdominal hysterectomy were randomly assigned to one of three groups. General anesthesia was induced in all patients and after that, epidural blocks were done except the control group ( $n=10$ ) patients. Preoperative block group ( $n=10$ ) received 0.5% bupivacaine 50 mg and morphine 2 mg epidurally as a bolus before operation and followed by 0.1% bupivacaine 5 mghr<sup>-1</sup> and morphine 0.2 mghr<sup>-1</sup> for 10 hours. Postoperative block group ( $n=10$ ) received the same doses of bupivacaine and morphine under the same method postoperatively. Postoperative pain relief was provided with i.v. fentanyl through Patient-Controlled-Analgesia Pump. Postoperative pain by visual analogue scores (VAS), analgesic requirement (first requirement time, total amounts used), side effects, plasma cortisol level and serum glucose level were compared.

**Results:** Until postoperative 6 hrs, VAS of control group was higher than those of the epidural groups. No difference was observed in VAS between the two epidural groups. First analgesics requirement time and total amounts of used analgesics were not different between the two epidural groups, but first analgesic requirement time of preoperative block group was significantly prolonged compared with control group. Plasma cortisol and serum glucose levels were not different among groups.

**Conclusions:** Low dose preoperative epidural bupivacaine and morphine could not reduce postoperative pain, plasma cortisol level and serum glucose level compared with postoperative block group.

**Key Words:** Analgesia: epidural. Pain: postoperative. Surgical stress: plasma cortisol, serum glucose.

## 서 론

수술시 강한 유해자극은 중추신경계 기능의 변화를 초래하여 술후통증을 증폭시키는 원인이 된다. 따라서 경막외차단 등으로 구심성 유해정보가 중추신경계에 전달되는 것을 미리 차단한다면 술후통증을 줄일 수 있다고 한다.<sup>1~5)</sup> 그러나 실제 임상에서는 이 술전차단의 술후진통 감소효과에 대해서는 아직 논란이 있으며 더욱이 수술로 인한 유해자극의 중추성 전달을 완전히 차단하기 위해 충분한 양의 국소마취제와 마약을 경막외강에 투여할 경우 혈압하강, 술후 지연각성, 오심, 구토, 배뇨곤란, 소양증 등의 부작용이 문제가 될 수 있다.<sup>3~7)</sup>

한편 수술손상과 술후통증은 cortisol 등의 스트레스호르몬 증가와 insulin분비 억제로 혈당증가를 일으키는데 수술시 이들을 측정하므로써 수술로 인한 스트레스반응 정도를 간접적으로 평가할 수 있다.<sup>8)</sup>

본 연구는 술전 저용량의 국소마취제와 morphine을 사용한 경막외차단이 술후진통, 혈장 cortisol과 혈당의 변화에 어떠한 영향을 미치는가를 조사하였다.

### 대상 및 방법

전신마취 하에 전자궁적출술을 받는 환자들 중 당뇨병 등의 대사·내분비질환과 심, 폐, 간, 신장의 질환이 없는 미국마취과학회 신체등급 1급에 해당하는 환자이면서 술후 통증관리를 요청하고 본 연구에 동의한 환자만을 대상으로 하였다. 체내 호르몬분비와 혈당치에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하는 환자와 60세 이상의 환자도 대상에서 제외하였다. 아침 8시에서 시작하는 수술로 한정하였고, 모든 대상환자는 전일 자정부터 동일하게 금식시켰으며 수술은 Pfannenstiel 절개법으로 시행한 경우만을 대상으로 하였다.

전처치료는 술전 90분에 diazepam 5 mg을 경구 투여, 60분 전에 glycopyrrolate 0.2 mg과 ranitidine 100 mg을 근주하였다. 마취유도는 thiopental sodium 4~5 mg/kg와 succinylcholine 1.5 mg/kg으로 하였고, 마취유지는 O<sub>2</sub> (2 L/min), N<sub>2</sub>O (2 L/min), enflurane (1.5~2 vol%), pancuronium으로 하였다. 모든 대상환자에게는 수술실로 오기 직전에 lactated Ringer씨 액

을 투여하기 시작하여 수술 중에는 시간당 12~15 ml/kg씩 투여하였다. 수술 직후 12시간 동안은 1500 ml의 생리식염수를 투여하였고, 이후 24시간 동안 12시간당 1 L씩의 수액을 일정하게 투여하였다. 수혈을 필요로 하는 환자는 대상에서 제외하였다.

모든 환자를 전신마취한 뒤 술, 전후 경막외차단 환자는 우측와위로 하여 제3~4 요추부에 18 G Tuohy침으로 저항소실법을 이용하여 경막외강을 확인하고 카테터를 거치하였다. 전신마취후 경막외 차단을 하지 않은 군을 대조군으로 하였다. 술전 차단군은 수술시작 전에 카테터를 통하여 0.5% bupivacaine 10 ml와 morphine 2 mg을 초회 투여한 후 지속적으로 0.125% bupivacaine 5 ml/hr, morphine 0.2 mg/hr을 10시간에 걸쳐 지속투여하였다. 술후차단군은 수술종료시에 술전차단군과 동일량의 약제를 초회 투여한 후, 이어서 동일한 지속투여 약물을 10시간 동안 투여하였다.

혈장 cortisol은 수술시작 전, 피부절개 후 1시간, 술후 1, 3, 6, 12시간째에 각각 요골동맥혈을 채혈하여 TDx/TDxFLx System (Abbott Laboratories, USA)을 이용한 Fluorescence Polarization Immunoassay로 측정하였다. 혈당은 같은 시간대에 수지말단부에서 glucose stick (Accutrend<sup>®</sup>GC, Boehringer Mannheim GmbH, Germany)을 이용하여 측정하였다.

통증자가조절장치(Patient Controlled Analgesia Pump; PCAP, Abbott Pain Management Provider<sup>TM</sup>, Abbott Laboratories, USA)는 수술종료 직전에 환자의 정맥로에 연결하였고 환자가 통증을 느껴 bolus 주입단추를 누를 때만 주입되도록 하였다. 수술 직후 회복실에서는 환자 스스로가 통증조절장치 주입단추를 누를 수 있을 때까지는 10분마다 통증여부를 물어서 환자가 진통제를 원하는 경우, 관찰자가 대신하여 투여하였다. PCAP의 약물은 fentanyl을 5 mcg/ml으로 희석하여 1회에 5 ml (25 mcg)가 정주되게 하였고 잠금기간은 5분으로 하였다.

모든 평가는 마취에 관여하지 않아서 대상환자가 어느 군에 속해 있는지 모르는 산부인과 의사에 의해 실시되었다. 통증의 정도는 Visual Analogue Scale (VAS)로 통증이 전혀 없을 때를 VAS 0점, 최악의 통증을 10점으로 정하여 수술종료 1, 3, 6, 12, 24, 48시간 후에 휴식시 통증을 측정하였다. 경막외 차단군에서 마취각성 직후 VAS 6 이상으로 추정되는

환자는 경막외차단이 실패한 것으로 보고 대상에서 제외하였다. 술후 최초로 통증조절장치 단추를 누른 시간을 최초진통제 사용시간으로 간주하였고, 술후 72시간 동안 사용된 fentanyl의 총량을 총진통제 사용량으로 측정하였다. 이외에 오심, 구토, 자연각성, 현훈, 소양증, 과도진정, 배뇨곤란, 호흡억제 등의 부작용 유무를 조사하였다.

통계처리는 군간의 비교는 분산분석을 시행한 후 다중비교하였으며 군내의 시간경과에 따른 혈장cortisol과 혈당치의 비교는 paired t-test를 시행하였다.  $p$  값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 간주하였다.

## 결 과

환자의 연령과 체중, 평균 수술시간 간에는 통계학적인 유의성이 없었다(Table 1). 수술 중에 500 ml 이상 출혈을 하여 수혈을 받았거나, 수술 후에 수혈을 받은 예는 없었다. 마취각성 후 너무 심한 통증을 호소하여 경막외차단 실패로 판단되었던 예가 술전차단군에서 1예 있었고 이 환자는 대상에서 제외하였다. VAS 통증점수는 술후 1, 3, 6시간째에 술전, 후 경막외차단군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았고( $p<0.05$ ) 이후 모든 시간대에서 세 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 모든 시간대에서 술전, 후차단군 간에 유의한 차이는 없었다(Fig. 1).

혈장 cortisol은 세 군에서 모두, 피부절개 후 1시간, 술후 1시간째에서 술전치에 비해서 유의하게 증가하였지만( $p<0.05$ ), 그 이후 시간대에서는 세 군에서 모두 술전치에 비해 유의한 증가가 없었으며 모든 시간대에서 세 군간에는 유의한 차이는 없었다(Fig. 2).

혈당치는 세 군에서 모두, 모든 시간대에서 술전

치에 비해 통계적으로 유의하게 증가하였다( $p<0.05$ ). 술전, 후차단군의 술후 3시간째 혈당치가 대조군에 비해 유의하게 높았으나( $p<0.05$ ) 나머지 시간대에서는 세 군의 혈당치 간에 유의한 차이가 없었다(Fig. 3).

수술후 최초진통제 요구시간은 술전 차단군이  $66.2\pm33.9$ 분으로 대조군의  $39.0\pm15.4$ 분에 비해 통계적으로 유의하게 지연되었으나( $p<0.05$ ) 술후차단군의  $45.0\pm14.9$ 분에 비해서는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 총진통제 사용량은 술전 차단군이  $49.3\pm35.9$  mcg으로 대조군  $63.0\pm32.8$  mcg과 술후차단군  $61.2\pm15.3$  mcg에 비해 다소 적은 듯하였으나 통계학

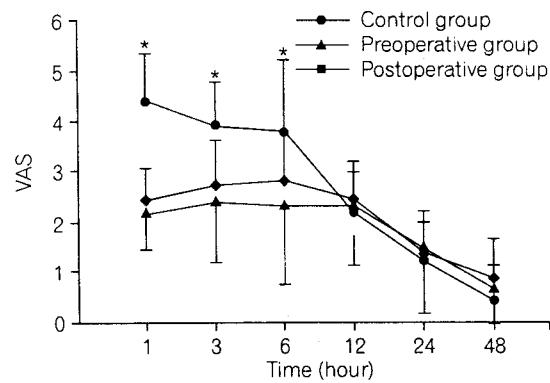


Fig. 1. Changes of postoperative VAS of three groups according to the measurement times.

\*:  $p<0.05$  compared with control and pre-postoperative block groups.

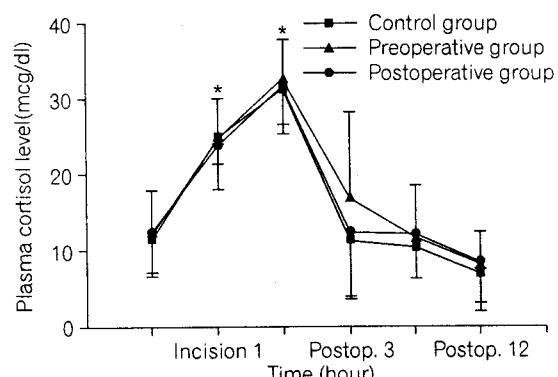


Fig. 2. Changes of plasma cortisol levels of three groups according to the measurement times.

\*:  $p<0.05$  compared with preoperative values of each group.

Table 1. Demographic Data

	Control	Preoperative	Postoperative
Age (yrs)	$43.7\pm5.1$	$41.2\pm6.1$	$41.3\pm6.3$
Weight (kg)	$55.1\pm3.6$	$58.2\pm4.4$	$58.6\pm6.7$
Height (cm)	$154.7\pm6.4$	$156.3\pm3.3$	$155.1\pm3.5$
Duration of surgery (min)	$104.4\pm13.4$	$110.2\pm13.8$	$109.1\pm13.9$

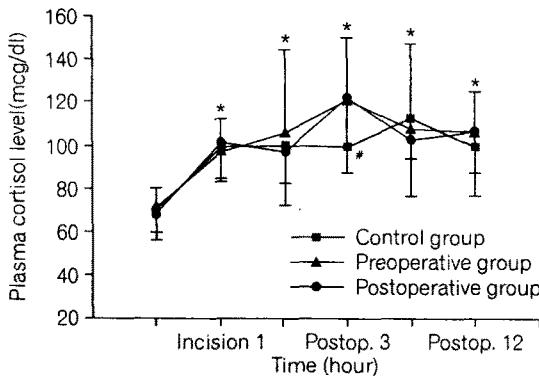


Fig. 3. Changes of serum glucose levels of three groups according to the measurement times.

\*:  $p < 0.05$  compared with preoperative values of each group.

#:  $p < 0.05$  compared with preoperative and postoperative block groups.

적인 유의성은 없었다.

부작용은 세 군에서 모두 혈압하강은 없었고, 오심이 대조군 1예, 술전, 후차단군에 각각 3예와 2예가 있었다. 소양감은 술전, 후차단군에만 각각 2예씩 있었다. 두통과 현훈은 대조군에서 1예, 술전차단군에서 2예, 술후차단군에서 1예 있었다.

## 고 찰

수술시의 유해한 손상자극이 말초 및 중추신경계의 감작화를 초래하여 술후통증이 증폭되고 연장된다는 사실이 밝혀짐으로 이론상으로 손상자극이 발생하기 전에 미리 경막외차단 등으로 중추의 과홍분을 예방하여 술후통증을 감소시킬 수 있다.<sup>1~5,7)</sup> 그러나 실제 임상에서 술전 경막외차단이 술후 경막외차단에 비해 술후진통 감소효과가 있음을 증명하는데 있어서는 어려움이 많고, 아직 논란도 있다.<sup>5~7)</sup> 또한 유해정보의 중추신경계 전달을 완전히 차단하기 위해서 충분한 양의 국소마취제와 마약을 경막외강이나 지주막하강에 투여할 경우 비록 유효한 선제 진통효과를 입증할 수는 있을지 모르나 혈압하강, 술후 지연각성, 오심, 구토, 배뇨곤란, 소양증 등의 부작용이 문제가 된다.<sup>6,7)</sup> 따라서 본 연구는 예비실험과 최규택등<sup>9)</sup>의 보고를 참조하여 경막외 구심성 유해정보를 완전히 차단하는데에는 다소 부족하지만

상기 부작용이 되지 않으며 경막외차단의 효과를 볼 수 있다고 생각되는 용량을 morphine 2 mg, bupivacaine 50 mg으로 정하였고 이를 초회 투여하였다. 그리고 수술 유해손상이 수술종료 후에도 지속적으로 염증반응을 일으키며 수술 스트레스반응은 수술직후에 최고도에 달하므로<sup>4)</sup> 수술 후에 시간당 0.1% bupivacaine 5 ml와 morphine 0.2 mg를 10시간 동안 경막외로 지속 투여하였다.

Dahl 등<sup>10)</sup>은 대장수술시 술전, 후 경막외차단을 각각 실시하여 술후통증에는 유의한 차이는 없었고 휴식시 평균 VAS 통증점수는 0~2점이라고 하였다. 본 연구에서는 술후 6시간째까지는 대조군의 VAS 통증점수가 술전, 후 차단군에 비해 유의하게 높으면서 VAS 통증점수는 3~6점이었으나 술후 12시간째부터는 세 군간에 유의한 차이가 없었다. 모든 시간대에서 술전, 후차단군의 평균 VAS 통증점수는 Dahl 등<sup>10)</sup>과 유사한 0~2점이었고 두 군간에는 유의한 차이가 없었다. 이러한 이유를 정확히 알 수 없지만, 대략 다음과 같은 것으로 추정한다. 첫째, 본 연구에서 사용하였던 bupivacaine과 morphine 용량이 저용량이었기 때문에 구심성 유해자극을 완전히 차단하지는 못하였을 것이다. 둘째, 건강한 환자에서 정상적인 복식전자궁적출술은 주로 조직손상만을 유발하고 신경손상은 거의 일으키지는 않는다. 또한 비교적 짧고 간단한 수술이어서 침습정도가 심하지 않기 때문에 수술로 인한 통증도 대개 한정적으로 자연소멸된다. 따라서 이 수술이 술전, 후차단의 효과 차이를 드러날 만큼 강한 유해자극이 되지 않았을 가능성이 있을 것이다. 셋째, 대조군 환자들이 수술직후에 통증이 심하여 경막외차단군 환자들보다 PCAP 단추를 더 빨리, 더 많이 눌러 어느 정도의 진통상태에 도달하였기 때문에 술후 12시간째 이후에는 세 군간에 비슷한 진통이 되었던 것으로 생각된다.

술후진통을 위한 경막외차단사는 흔히 작용기전이 다른 morphine과 bupivacaine을 같이 투여하는데 서로 상승작용을 일으켜 우수한 진통효과를 나타낸다.<sup>11)</sup> 경막외강으로 투여된 bupivacaine은 신경막의  $\text{Na}^+$ -통로를 차단하여 척수로의 유해자극 전달을 막는다.<sup>11)</sup> Morphine은 유해자극시 1차 구심성 신경원의 접합전막에서 glutamate 등의 흥분성 아미노산의 분비를 억제하며 척수후각의 substantia gelatinosa 등에

있는 2차 신경원 접합후막에서 cAMP를 감소시켜 과분극을 유도함으로써 유해정보의 전파를 차단한다. 극히 일부가 시상, 중뇌, 변연계 등에서 하행성 억제조절경로를 활성화하여 통증정보의 파급을 막는다.<sup>11,12)</sup>

수술손상과 술후통증은 용량비례적으로 혈장 cortisol과 catecholamine 같은 이화호르몬 분비를 증가시키며, insulin 분비를 억제하여 혈당치를 높이는 등의 항상성기전을 유발한다.<sup>8)</sup> 따라서 수술시 이 이화호르몬들의 변화 폭이 감소되는 정도를 통하여 수술스트레스반응이 차단되는 정도를 간접적으로 추정할 수 있고 혈장 cortisol과 혈당이 혼란 지표로 사용된다.<sup>8)</sup> 혈장 cortisol은 일중변화를 보이는데 정상인에서는 아침 8시경에 5~24 mcg/dL으로 가장 높고, 오후 4시경에 3~12 mcg/dL로 또 한차례 높아진다. 정상인에서 밤새 공복시 혈당은 대략 50~80 mg/dL 내외로 유지된다.<sup>13)</sup> 본 연구는 혈장 cortisol과 혈당 측정에서 실험오차를 줄이기 위해 대상환자를 엄격히 제한했으며 수액의 영향을 최소화하기 위해서 술종과 술후에 수액투여도 일정하게 하였다.

어떤 저자들<sup>14,15)</sup>에 의하면 하복부 수술시는 대량의 아편양제재 정주나 경막외차단으로 혈장 cortisol과 혈당증가를 완전히 차단할 수 있다고 하며, 경막 외로 투여된 morphine이 전신적으로 투여된 morphine에 비해 과혈당반응과 cortisol반응을 더욱 잘 억제한다고 한다. Lush등<sup>16)</sup>은 경막외차단으로 완벽히 술후통증을 감소시킬 수 있으나 수술에 대한 정상 부신피질반응을 차단하지는 못한다 하였고, Mad-sen등<sup>17)</sup>은 경막외차단으로 최소한 S<sub>5</sub>에서 T<sub>4</sub>까지는 차단되어야 혈장 cortisol과 혈당의 증가를 막을 수 있다고 하였다. Ruitberg등<sup>18)</sup>은 상복부수술시 경막외 morphine 단독으로는 수술직후의 내분비반응을 억제하지 못하지만 0.5% bupivacaine을 이용한 경막외 차단은 수술직후의 내분비반응을 억제할 수 있다고 하였다. Downing등<sup>19)</sup>은 술후 1~4시간 사이에 cortisol이 최고도에 달한다고 하였다. 본 연구에서 세 군 모두, 피부절개 1시간, 술후 1시간까지 각각의 술전 혈장 cortisol에 비해 유의하게 증가하였다. 이러한 결과는 Downing등<sup>19)</sup>의 보고와는 다소 차이가 있는데 그 이유는 대상으로 한 수술 종류와 약물투여 방법의 차이 때문인 것으로 생각된다. 이상의 사실들을 종합하여 볼 때 술전, 후 경막외 차단군뿐 아니라 세 군간에도 혈장 cortisol의 차이가 없었으므로 본

연구에서 사용한 용량으로는 비록 술전 경막외차단이라 할지라도 수술로 인한 cortisol 증가반응을 차단하지 못하였던 것으로 생각된다.

혈당치는 세 군이 모두, 술전 혈당치에 비해서는 모든 시간대에서 유의하게 증가하였는데 이는 여러 저자의 보고들과 일치하는 것이었다.<sup>16,20,21)</sup> 술후 3시간째에는 술전, 후차단군의 혈당치가 대조군보다 유의하게 높았는데 이에 대한 정확한 이유는 알 수 없었다. 모든 시간대에서 술전, 후차단군의 혈당치 간에는 유의한 차이가 없었다. 따라서 본 연구에서 사용한 용량의 경막외차단으로는 과혈당반응도 차단할 수 없었던 것으로 생각된다.

부작용으로는 오심이 대조군 1예, 술전, 후차단군에서 각각 3예, 2예 있었는데 구토를 동반할 정도가 아니어서 특별한 치료 없이 관찰만 하였다. 두통과 현훈은 술전, 후차단군에서 각각 1예, 2예 발생하였는데 이것 역시 심하지 않았고, 관찰하던 중에 저절로 소멸되었다. 술후 오심, 두통, 현훈의 빈도는 일반적으로 술후에 발생하는 빈도보다는 다소 많았지만<sup>22)</sup> 정도는 모두 경한 편이었다. 요정체는 없었는데 이는 술후 24~36시간 동안 Foley카테트를 거치 해 놓았기 때문에 경막외 morphine으로 인한 일시적인 뇨정체도 자연히 해결되었기 때문이라고 생각된다. 소양감과 호흡저하, 자연각성도 없었는데 이는 본 연구에서 사용한 약물의 용량이 적었기 때문으로 생각된다.

요약하면, 본 연구에서 저용량의 국소마취제와 morphine를 이용한 술전, 후 경막외 차단은 우수한 술후진통 효과를 나타내었지만 술전 경막외 차단이 술후 경막외 차단보다 술후진통 효과가 더 크지 않았고, 혈장 cortisol과 혈당치의 증가를 더 확실히 억제하지는 못하였다. 향후 선제진통효과와 수술스트레스반응 차단에 대한 추후 더 다양한 연구가 있어야 할 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

- 1) McQuay HJ: Pre-emptive analgesia. Br J Anaesth 1992; 69: 1-3.
- 2) Dickenson AH: Spinal cord pharmacology of pain. Br J Anaesth 1995; 75: 193-200.
- 3) Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, Nierenberg H,

- Boylan JF, Fried LM: Preemptive analgesia: Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 1992; 77: 439-46.
- 4) Woolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia-Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
- 5) Dahl JB, Kehlet H: The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1993; 70: 434-9.
- 6) 박한석, 진영준: 위암수술시 전신마취하에 시행한 경막외 차단의 선제진통효과. *대한통증학회지* 1998; 34: 1029-35.
- 7) Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ: Preoperative morphine preempts postoperative pain. *Lancet* 1993; 342: 73-5.
- 8) Traynor C, Hall GM: Endocrine and metabolic changes during surgery: Anaesthetic implications. *Br J Anaesth* 1981; 53: 153-9.
- 9) 최규택, 전재규: 상복부 수술을 위한 흡추 경막외 마취 와 솔후 통증관리. *대한통증학회지* 1989; 2: 66-71.
- 10) Dahl JB, Hansen BL, Hjortso C, Erichsen CJ, Moiniche S, Kehlet H: Influence of timing on the effect of continuous extradural analgesia with bupivacaine and morphine after major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1992; 69: 4-8.
- 11) Morgan, Jr GE, Mikhail MS: Clinical anesthesiology. 2nd ed. London Appleton and Lange. 1996, pp193.
- 12) Leon-Casasola OA, Lema MJ: Postoperative epidural opioid analgesia; What are the choice? *Anesth Analg* 1996; 83: 867-75.
- 13) Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, et al: Harrison's principles of internal medicine. 12th ed. McGraw-Hill. 1991, pp1718, 1763.
- 14) George JM, Reier CE, Lanese RR, Rower JM: Morphine anesthesia blocks cortisol and growth hormone response to surgical stress in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 736-41.
- 15) Christensen P, Brandt MR, Rem J, Kehlet H: Influence of exdural morphine on the adrenocortical and hyperglycaemic response to surgery. *Br J Anaesth* 1982; 54: 23-6.
- 16) Lush D, Thorpe JN, Richardson DJ, Bowen DJ: The effect of epidural analgesia on the adrenocortical response to surgery. *Br J Anaesth* 1972; 44: 1169-72.
- 17) Madsen SN, Brandt MR, Engquist A, Badawi I, Kehlet H: Inhibition of plasma cyclic AMP, glucose and cortisol response to surgery by epidural analgesia. *Br J Surg* 1977; 64: 669-71.
- 18) Rutberg H, Hakanson E, Anderberg B, Jorfeldt L, Martensson J, Schildt B: Effects of the extradural administration of morphine, or bupivacaine, on the endocrine response to upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1984; 56: 233-7.
- 19) Downing R, Davis I, Black J, Windsor CWO: Effect of intrathecal morphine on the adrenocortical and hyperglycemic responses to upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1986; 58: 858-61.13.
- 20) Engquist A, Brandt MR, Fernandes A, Kehlet H: The blocking effect of epidural analgesia on the adrenocortical and hyperglycemic responses to surgery. *Acta Anaesth Scand* 1977; 21: 330-5.
- 21) Cowen MJ, Bullingham RES, Paterson GMC, McQuay HJ, Turner M, Allen MC, et al: A controlled comparison of the effects of extradural diamorphine and bupivacaine on plasma glucose and plasma cortisol in postoperative patients. *Anesth Analg* 1982; 61: 15-8.
- 22) Longnecker DE, Murphy FL: Introduction to anesthesia. 9th ed. Philadelphia, WB Saunders. 1997, pp431-9.