

# 복강경 담낭절제술에서 연령과 성별이 고려될 때 수술 전 Dexamethasone의 투여가 수술 후 통증에 미치는 영향

원광대학교 의과대학 마취통증의학교실

이 철 · 김 태 요

## The Effect of Preoperative Dexamethasone Administration, according to Age and Gender on Postoperative Pain in Patients who Undergo Laparoscopic Cholecystectomy

Cheol Lee, M.D., and Tai Yo Kim, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, School of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

**Background:** Preoperative dexamethasone improves the surgical outcome after laparoscopic cholecystectomy (LC). The purpose of this study was to determine the effect of preoperative dexamethasone on the postoperative pain according to age and gender in patients who undergo LC.

**Methods:** In this double blind prospective study, 400 patients, males or females  $\leq 45$  yr and males or females  $\geq 65$  yr ( $n = 50$  in each of eight groups) who undergoing LC were randomized to receive dexamethasone 8 mg (5 ml) or saline 5 ml intravenously 100 minutes before their operation. Postoperative pain was assessed on a visual analog scale (VAS) at 1, 6, 12, and 24 hour, and the time to administering the first postoperative analgesics was recorded.

**Results:** Dexamethasone was administered without consideration for age and gender, and it reduced the postoperative pain VAS score at 1, 6, and 12 hours, and the opioid analgesic requirement, but there was no significant difference between administering saline or dexamethasone in the same gender and age groups. Females  $\leq 45$  yr who were administered saline had the most pain sensitivity and males  $\geq 65$  yr who were administered dexamethasone had the least pain sensitivity.

**Conclusions:** Preoperative dexamethasone reduces the pain intensity and opioid consumption, but does not reduce the pain intensity, according to age and gender in the patients undergoing LC. As a result, preoperative dexamethasone should be considered for routine use for patients who are undergoing laparoscopic cholecystectomy. (Korean J Pain 2008; 21: 51-56)

**Key Words:** age, dexamethasone, laparoscopic cholecystectomy, postoperative pain, sex.

### 서 론

복강경 담낭절제술과 관련된 수술 후 통증은 개방 담낭절제술에 비해 통증이 덜 심하며, 짧게 지속된다. 기능

적 장애와 통증이 적어서 환자들은 보다 일찍 퇴원해서 일상생활로 돌아갈 수 있다.<sup>1)</sup> 일부 환자들은 수술 후 초기에 다소 심한 통증을 경험하기도 한다. 전통적인 개방 담낭 절제술에 비해 수술 후 통증이 감소되었지만 복강경 담낭절제술 후 효과적인 진통 방법은 임상적 과제

접수일 : 2008년 2월 11일, 승인일 : 2008년 3월 18일  
책임저자 : 이 철, (570-749) 전북 익산시 신용동 344-2  
원광대학교 의과대학 마취통증의학교실  
Tel: 063-859-1560, Fax: 063-857-5472  
E-mail: ironyii@wonkwang.ac.kr

이 논문은 2007년도 원광대학교 교내 연구비 지원에 의해 연구되었음.

Received February 11, 2008, Accepted March 18, 2008  
Correspondence to: Cheol Lee  
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, School of Medicine, Wonkwang University, 344-2, Sinyong-dong, Iksan 570-749, Korea  
Tel: +82-63-859-1560, Fax: +82-63-857-5472  
E-mail: ironyii@wonkwang.ac.kr  
This study was supported by research funds from wonkwang university, 2007.

남아 있다.<sup>2)</sup> 통증은 복강경 담낭절제술 후 주요 호소하는 증상으로 장기간 회복 기간과 관련이 있다.<sup>2,3)</sup>

선택적 큰 수술과 작은 수술에서 일회 용량의 스테로이드 치료의 임상적 효능에 대한 여러 연구들이 보고되었다. 그러나 연구 대상자, 수술 술기, 스테로이드 용량의 연구계획서와 임상적 결과의 종료에서 있어서 다양성 때문에 의견 일치에 도달하기 어렵다.<sup>4,9)</sup> 통증 경험에 대한 성별의 영향은 최근에 주목을 받아왔지만 상반된 결과를 보이고, 연령 간 통증 강도의 차이가 없거나 젊은 환자보다는 노인 환자에서 더 높은 시각 통증 등급을 보인다는 상충되는 결과들의 보고들은 결과적으로 술 후 통증을 평가하는 데 있어서 연령과 성별은 혼란 변수(confounding variable)로 작용할 수 있다.<sup>10-13)</sup>

따라서 본 연구에서는 복강경 나이와 성별이 고려되었을 때 담낭절제술을 받는 환자들에서 수술 전 dexamethasone 투여가 수술 후 통증과 요구되어지는 아편유사제에 미치는 영향을 평가하고 비교하고자 한다.

## 대상 및 방법

만성 담낭염이나 쓸개급통증으로 선택적 복강경 담낭절제술을 받는 환자 중 미국마취과학회 신체등급분류 1 또는 2에 해당하는 45세 이하나 65세 이상의 성인 400명을 대상으로 하였다. 본 연구에서는 젊은군과 노인군에서 평균 연령을 보다 명확히 분리하기 위해 46세에서 64세의 환자는 제외하였다. 통증 정도에 대한 의사 표현이 불가능하거나, 당뇨병을 포함한 심한 전신 질환, 약물과 알코올 남용, 정신신경과적 질환의 병력, 스테로이드 복용자, 수술 24시간 전에 항구토제를 투여 받은 환자 및 급성 담낭염 환자는 대상에서 제외하였다. 본 연구는 본원 임상연구 윤리 위원회의 허가를 받고, 모든 환자들에게 연구의 목적과 방법을 충분히 설명한 후 서면 동의를 얻어 연구를 시행하였다.

환자 400명을 두 군으로 나누어 dexamethasone 투여군과 생리식염수 투여군으로 분류하여, 수술 100분 전에 dexamethasone 5 ml (8 mg) 또는 생리식염수 5 ml를 정맥내 투여하였다. 두 군을 각각 50명씩 45세 이하 남자, 65세 이상 남자, 45세 이하 여자, 65세 이상 여자로 인위적으로 할당하였으며 각 환자들의 수술 후 통증에 대한 관찰은 전향적, 이중 맹검법으로 실시하였다. 마취 전 투약으로 midazolam 2-3 mg을 수술 30분 전에 근주하였다. 두 군은 마취 유도를 위해 remifentanil 0.25  $\mu$ g/kg/min으로 정주 1분 후에 propofol 2 mg/kg를 정주하였다. 의식

소실이 확인되면 기관 내 삽관을 위해 rocuronium 0.9 mg/kg을 정주하고, 기관 내 삽관 3분 후에 자율 신경 반응에 따라 remifentanil 0.025-0.05  $\mu$ g/kg/min을 수술 준비가 끝날 때까지 지속 정주하고 수술 시작 3분 전에 0.25  $\mu$ g/kg/min으로 증가시켜 지속 정주하였다. 기관 내 삽관이 된 후 O<sub>2</sub>와 N<sub>2</sub>O는 각각 1.5 L/min, sevoflurane은 자율 신경 반응에 따라 호기 말 농도 0.8-1.2%로 마취를 유지하였다. 호기말 이산화탄소 농도는 35-45 mmHg로 유지하였다. 수축기 혈압이 병실에서 측정된 baseline보다 30% 이하로 감소한 경우 ephedrine 5 mg을, 심박수가 40회 이하의 서맥을 보인 경우는 atropine 0.5 mg을 정주하였다. 모든 수술은 복강경에 경험이 풍부한 동일한 구성원에 의해서 시행되었다. 모든 환자들은 예방적으로 cefazolin 1 g을 투여 받았으며, 복강으로 CO<sub>2</sub> 주입은 Veress 바늘을 통해서 이루어졌다. 혈관미주신경 반응을 피하기 위해 처음에는 1 L/min의 속도로 천천히 주입하다가 최대 20 L/min 속도로 주입하였다. 복강 내 압력은 12-14 mmHg로 유지하였다. 수술 종료 30분 전에 pethidine 0.5 mg/kg을 정주하여 수술 후 통증을 완화하고자 하였다. 이산화탄소는 수술 종료 시에 복부를 주의 깊게 수기 압박하여 개방 트로카를 통해 배출하였다. 수술 전에 환자들은 10 cm의 선을 이용하여 한 편에는 통증 없음, 다른 편에는 상상할 수 있는 가장 심한 통증으로 표시한 후 통증의 강도를 그 선상에 표시하게 하는 시각 통증 등급(visual analogue scale, VAS)에 대해 교육을 받았다. 수술 후 1, 6, 12 및 24시간에 기침이나 운동과 같은 움직임이 있을 때 나타나는 전체적인 통증을 시각 통증 등급으로 조사하였다. 환자가 진통제를 요구하는 경우, 시각 통증 등급이 5 이상이면 pethidine 0.5 mg/kg을 근주하였고 5 미만이면 ketorolac 15-30 mg 정주하였다. 24시간 내에 사용된 진통제 종류와 진통제를 처음 투여한 시간을 기록하였다.

모든 측정치의 통계적 처리는 SPSS 12.0을 사용하였으며, 측정치는 평균  $\pm$  표준편차로 표기하였다. 동일한 연령대와 성별의 체중과 나이의 비교는 unpaired t-test, 각 군 간의 수술 시간, 진통제 첫 투여 시간, 투여된 진통제의 용량 및 수술 후 통증 one-way ANOVA와 사후분석은 Tukey법을 사용하였다. 각 군 간의 시간에 따른 수술 후 통증의 변화는 repeated measures ANOVA를 시행하면서 Mauchly의 구형성 검정에 따라 다변량 검정을 시행하였다. 모든 경우 P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

**Table 1.** Demographic Data

	Saline (n = 200)				Dexamethasone (n = 200)			
	≤ 45	≤ 45	> 65	> 65	≤ 45	≤ 45	> 65	> 65
	male (n = 50)	female (n = 50)	male (n = 50)	female (n = 50)	male (n = 50)	female (n = 50)	male (n = 50)	female (n = 50)
Age (yr)	42.5 ± 2.6	41.9 ± 2.8	71.8 ± 4.6	72.0 ± 4.4	41.7 ± 2.9	42.1 ± 2.6	71.7 ± 4.3	71.9 ± 4.2
Body weight (kg)	64.5 ± 4.8	59.8 ± 5.1	61.5 ± 3.4	59.5 ± 4.9	65.1 ± 2.9	58.9 ± 4.5	61.9 ± 3.5	60.2 ± 1.1
Time of operation (min)	52.8 ± 2.9	51.2 ± 2.2	54.0 ± 2.1	51.3 ± 2.7	53 ± 4.0	50.3 ± 4.7	53.1 ± 4.5	51.4 ± 4.9
Time to first postoperative analgesics (min)	52.9 ± 3.5*	45.4 ± 4.1	58.3 ± 3.7*	54.4 ± 1.9*	53.3 ± 4.6*	48.5 ± 3.5	63.8 ± 2.2*	61.5 ± 3.7*
Analgesic dose required Ketorolac (mg)	61.0 ± 17.9	67.9 ± 20.1	61.9 ± 20.3	63.1 ± 15.0	62.8 ± 21.4	69.3 ± 14.4	61.7 ± 15.6	63.0 ± 19.6
Pethidine (mg)	48.9 ± 21.0*	74.5 ± 21.3 <sup>†</sup>	41.0 ± 12.8*	43.2 ± 15.9*	45.0 ± 11.0*	69.9 ± 18.4 <sup>†</sup>	31.0 ± 2.4*	38.9 ± 12.6*

Values are expressed as means ± SDs or the number of patients (%). \**P* < 0.05 compared with the saline-females ≤ 45 yr. <sup>†</sup>*P* < 0.05 compared with dexamethasone-male > 65 yr.

**결 과**

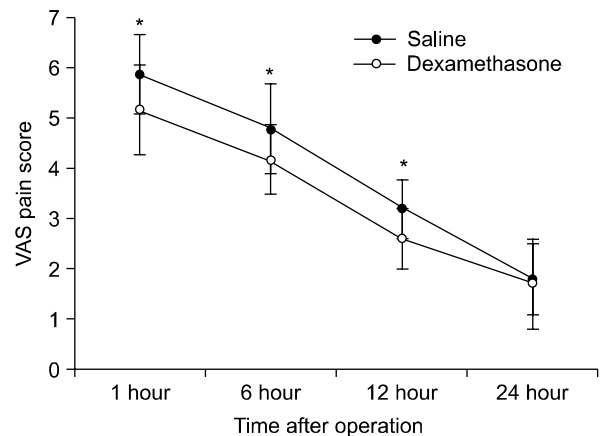
동일한 연령대와 성별의 생리식염수군과 dexamethasone 투여군 간에 환자의 연령, 체중 및 수술 시간은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 수술 후 첫 진통제를 투여한 시간과 24시간 이내에 투여된 pethidine 진통제량은 생리식염수를 투여받은 45세 이하의 여자에서 통계적으로 유의하게 짧고, 많이 투여되었다(Table 1).

수술 후 1시간, 6시간, 12시간에 측정한 시각 통증 등급은 saline 투여군보다 dexamethasone 투여군에서 통계적으로 유의하게 낮았다(Fig. 1).

연령과 성별이 고려된 생리식염수 투여군과 dexamethasone 투여군 간에 시각 통증 등급은 유의한 차이를 보이지 않았으나, 수술 후 1시간부터 6시간까지는 생리식염수를 투여받은 45세 이하의 여자에서 수술 후 시각 통증 등급이 가장 높았고 dexamethasone을 투여 받은 65세 이상의 남자에서 가장 낮았다(Fig. 2).

**고 찰**

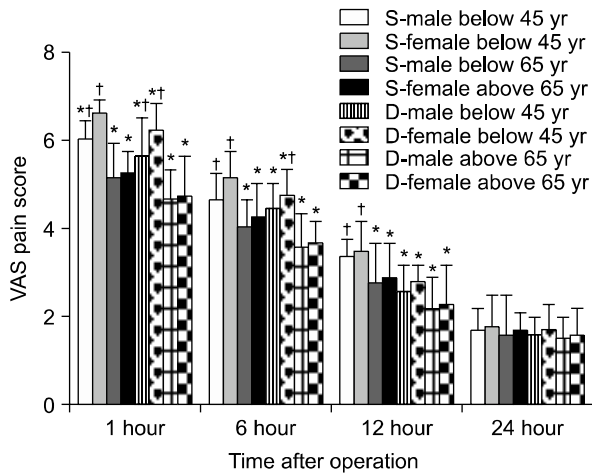
복강경 담낭절제술 후 초기 통증에 대해 다양한 목표와 기전으로 여러 진통제의 여러 전문분야적 방법(multi-disciplinary methods)이 사용되었다. 복강경 담낭절제술 후 급성 통증의 본질은 복잡하여 다른 복강경 수술 후 통증과는 다르기 때문에 효과적인 진통 방법이 되기 위



**Fig. 1.** Intensity of postoperative pain during the first 24 hr following laparoscopic cholecystectomy. The pain intensity of the dexamethasone groups was significantly lower than that of the saline group in the first twelve hours. Pain was recorded by a visual analog scale (VAS). Values are means ± SDs. \**P* < 0.05 compared with the saline group.

해서는 다양한 접근이 이루어져야 한다.<sup>1-3)</sup>

스테로이드의 생물학적 작용 시작은 1-2시간이며 수술 전 스테로이드 투여 시기는 수술 후 염증 반응의 활성화를 억제하는 데 중요하지만 수술 환자들에서 명확하게 강조되지는 않았다. Glucocorticoids는 세포내 수용체에 결합하여 유전자 전사를 경유한 변형된 단백질 합성을 통해 주로 효과를 나타내기 때문에<sup>14)</sup> 생물학적 작용 발현은 투여 경로에 따라 1-2시간 전이다.<sup>14,15)</sup> 스테로



**Fig. 2.** Intensity of postoperative pain during the first 24 hr following laparoscopic cholecystectomy. The figure shows the S-females below 45 yr had significantly higher pain intensity than the other groups except for D-females below 45 yr. Pain was recorded by a visual analog scale (VAS). Values are means  $\pm$  SDs. \* $P < 0.05$  compared with S-females below 45 yr. † $P < 0.05$  compared with D-males above 65 yr. D: dexamethasone administered, S: saline administered.

이드의 진통 효과는 phospholipase 효소의 말초 억제를 통해 주로 이루어지며 염증 연쇄 반응에서 시클로옥시나아제와 지방산화효소 경로를 차단하여 진통 효과를 나타낸다.<sup>16)</sup> 그러나 브라디키닌의 조직 농도를 억제하며 신경 말단에서 신경펩타이드의 분비는 염증 조직과 수술 상처 부위에 통각을 증가시킬 수 있다.<sup>17,18)</sup> 복부 큰 수술에서 스테로이드 투여는 진통 효과가 없거나 미미하였지만 작은 수술에서는 효과를 보였으며 치과 수술에서는 확실히 진통 효과를 나타냈다.<sup>19)</sup> Bisgaard 등은<sup>7)</sup> 복강경 담낭절제술에서 수술 전 dexamethasone 8 mg 투여는 수술 후 통증, 오심과 구토를 억제하였다고 보고하였다. 본 연구에서는 복강경 담낭절제술에서 수술 100분 전에 dexamthasone 8 mg (5 ml)을 투여하였을 때 수술 후 통증과 아편유사제 사용을 감소시켰으나, 연령과 성별이 고려된 결과 saline을 투여한 군에 비해 dexamethasone은 수술 후 통증을 유의하게 감소시키지 않았다. Wen 등은<sup>20)</sup> 동물 실험에서 dexamethasone 자체는 아편유사제 내성이 없는 쥐와 내성이 있는 쥐에서 진통 억제 작용이 없으며 몰핀의 진통 효과를 증가시키지 못한다고 하였다.

많은 연구들에서 유해 자극을 남자보다 여자에서 보다 심한 통증으로 인지한다고 보고되었다.<sup>10,11,19,21)</sup> 유해 열 자극에 대한 최근 연구에서 여자는 보다 낮은 평균 통증

역치, 보다 낮은 통증 내성과 통증에 대해 보다 큰 불쾌감을 보인다고 보고되었다.<sup>22,23)</sup> 통증 감수성은 사회 문화적 요소들(연령, 윤리, 가족력, 성역할), 심리적 요소들(불안, 우울, 인지적 인자), 그리고 생물학적 요소들(유전, 성호르몬, 내인성 통증 억제)에 의해 중재되며 서로 복잡한 방법으로 상호작용한다. Robinson 등은<sup>24)</sup> 여자보다 남자에서 통증을 보고하기를 꺼려하며 또한 여자는 남자보다 통증에 대해 참수성이 없다고 보고하였다. 이것은 사회 문화적 요소가 성과 관련된 통증 반응에 영향을 준다는 것을 반영한다. 본 연구에서 같은 연령군의 남자 대 남자, 여자 대 여자는 생리식염수를 투여한 군이나 dexamethasone을 투여한 군에서 각각 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 45세 이하의 같은 연령군의 남자와 여자에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

본 연구에서 65세 이상의 여자 환자와 남자 환자 간의 시각 통증 등급이 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았는데 이러한 결과는 생식샘 스테로이드 생성이 아편 유사제 진통에 대한 감수성에 영향을 미쳤으리라 생각한다. 생식 기능 외에 성 호르몬과 그 수용체는 중추신경계에 널리 분포되어 있으며 통증 감수성에 영향을 준다.<sup>25)</sup> 통증 감수성은 월경 주기에 따라 다양한데 프로제스테론 수치가 가장 낮은 난포기에서 통증 역치와 통증 내성이 황체기보다 높다.<sup>26)</sup> 만성 통증 질환은 사춘기부터 폐경기까지 그리고 그 이후에도 남자보다 여자에서 더 흔하다.<sup>27)</sup>

연령과 수술 후 통증 간의 관계는 아직까지 명확하지 않다. 일부 연구들에서 노인 환자들은 젊은 환자들보다 낮은 통증 강도를 보인다고 보고하였다.<sup>28,29)</sup> 그러나 다른 연구들에서는 연령 간의 통증 강도 차이가 없거나<sup>12,30)</sup> 젊은 환자보다는 노인 환자에서 더 높은 시각 통증 등급을 보인다고 보고하였다.<sup>13)</sup> 본 연구에서는 생리식염수를 투여한 군이나 dexamethasone을 투여한 군에서 45세 이하의 젊은 환자들보다는 65세 이상의 노인 환자들에서 더 낮은 통증 강도를 보였다. 연령 증가에 따른 통증 인지의 감소는 말초적, 중추적 신경해부학적 노화와 통증에 대한 노인 환자의 심리적인 변화에 의해서 설명될 수 있다.<sup>31-35)</sup>

결론적으로 이전에 보고되었던 연구들에서는 연령과 성별을 고려하지 않은 상태에서 수술 후 통증에 대한 수술 dexamethasone의 효과를 평가하였다. 본 연구에서 연령과 성별을 고려하지 않았을 때에는 dexamethasone이 수술 후 통증에 통계적으로 유의하게 나왔으나 연령과 성별이 고려된 경우에는 통계적으로 유의하지 않았다.

그러므로 단지 복강경 담낭절제술 후 진통 효과를 위해서 일상적으로 수술 전에 dexamethasone의 투여는 고려되어야 한다.

### 참 고 문 헌

- Alexander JJ: Pain after laparoscopy. *Br J Anaesth* 1997; 79: 369-78.
- Bisgaard T, Kehlet H, Rosenberg J: Pain and convalescence after laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Surg* 2001; 167: 84-96.
- Bisgaard T, Klarskov B, Rosenberg J, Kehlet H: Factors determining convalescence after uncomplicated laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 2001; 136: 917-21.
- Szarvas S, Chellapuri RS, Harmon DC, Owens J, Murphy D, Shorten GD: A comparison of dexamethasone, ondansetron, and dexamethasone plus ondansetron as prophylactic antiemetic and antipruritic therapy in patients receiving intrathecal morphine for major orthopedic surgery. *Anesth Analg* 2003; 97: 259-63.
- Liu K, Hsu CC, Chia YY: The effect of dose of dexamethasone for antiemesis after major gynecological surgery. *Anesth Analg* 1999; 89: 1316-8.
- Liu K, Hsu CC, Chia YY: Effect of dexamethasone on postoperative emesis and pain. *Br J Anaesth* 1998; 80: 85-6.
- Bisgaard T, Klarskov B, Kehlet H, Rosenberg J: Preoperative dexamethasone improves surgical outcome after laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2003; 238: 651-60.
- Afman CE, Welge JA, Steward DL: Steroids for post-tonsillectomy pain reduction: meta-analysis of randomized controlled trials. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134: 181-6.
- Wang JJ, Ho ST, Liu YH, Lee SC, Liu YC, Liao YC, et al: Dexamethasone reduces nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 1999; 83: 772-5.
- Rosseland LA, Stubhaug A: Gender is a confounding factor in pain trials: women report more pain than men after arthroscopic surgery. *Pain* 2004; 112: 248-53.
- Ochroch EA, Gottschalk A, Troxel AB, Farrar JT: Women suffer more short and long-term pain than men after major thoracotomy. *Clin J Pain* 2006; 22: 491-8.
- Gagliese L, Katz J: Age differences in postoperative pain are scale dependent: a comparison of measures of pain intensity and quality in younger and older surgical patients. *Pain* 2003; 103: 11-20.
- Aubrun F, Salvi N, Coriat P, Riou B: Sex- and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 2005; 103: 156-60.
- Barnes PJ: Molecular mechanisms and cellular effects of glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25: 451-68.
- Wang JJ, Ho ST, Tzeng JI, Tang CS: The effect of timing of dexamethasone administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2000; 91: 136-9.
- Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU: How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000; 21: 55-89.
- Hargreaves KM, Costello A: Glucocorticoids suppress levels of immunoreactive bradykinin in inflamed tissue as evaluated by microdialysis probes. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 168-78.
- Hong D, Byers MR, Oswald RJ: Dexamethasone treatment reduces sensory neuropeptides and nerve sprouting reactions in injured teeth. *Pain* 1993; 55: 171-81.
- Holte K, Kehlet H: Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 694-712.
- Wen ZH, Wu GJ, Chang YC, Wang JJ, Wong CS: Dexamethasone modulates the development of morphine tolerance and expression of glutamate transporters in rats. *Neuroscience* 2005; 133: 807-17.
- Ellermeier W, Westphal W: Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli. *Pain* 1995; 61: 435-9.
- Walker JS, Carmody JJ: Experimental pain in healthy human subjects: gender differences in nociception and in response to ibuprofen. *Anesth Analg* 1998; 86: 1257-62.
- Wise EA, Price DD, Myers CD, Heft MW, Robinson ME: Gender role expectations of pain: relationship to experimental pain perception. *Pain* 2002; 96: 335-42.
- Robinson ME, Riley JL 3rd, Myers CD, Papas RK, Wise EA, Waxenberg LB, et al: Gender role expectations of pain: relationship to sex differences in pain. *J Pain* 2001; 2: 251-7.
- McEwen BS, Alves SE, Bulloch K, Weiland NG: Clinically relevant basic science studies of gender differences and sex hormone effects. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34: 251-9.
- Riley JL 3rd, Robinson ME, Wise EA, Price DD: A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain* 1999; 81: 225-35.
- Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L, Kruger A: An epidemiologic comparison of pain complaints. *Pain* 1988; 32: 173-83.
- Kalkman CJ, Visser K, Moen J, Bonsel GJ, Grobbee DE, Moons KG: Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain* 2003; 105: 415-23.
- Thomas T, Robinson C, Champion D, McKell M, Pell M: Prediction and assessment of the severity of post-operative pain and of satisfaction with management. *Pain* 1998; 75: 177-85.
- Giuffre M, Ascì J, Arnstein P, Wilkinson C: Postoperative joint replacement pain: description and opioid requirement. *J Post Anesth Nurs* 1991; 6: 239-45.

31. Gibson SJ, Farrell M: A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clin J Pain* 2004; 20: 227-39.
  32. Wang Y, Mitchell J, Moriyama K, Kim KJ, Sharma M, Xie GX, et al: Age-dependent morphine tolerance development in the rat. *Anesth Analg* 2005; 100: 1733-9.
  33. Buntin-Mushock C, Phillip L, Moriyama K, Palmer PP: Age-dependent opioid escalation in chronic pain patients. *Anesth Analg* 2005; 100: 1740-5.
  34. Corsini E, Battaini F, Lucchi L, Marinovich M, Racchi M, Govoni S, et al: A defective protein kinase C anchoring system underlying age-associated impairment in TNF-alpha production in rat macrophages. *J Immunol* 1999; 163: 3468-73.
  35. Clayton DA, Browning MD: Deficits in the expression of the NR2B subunit in the hippocampus of aged Fisher 344 rats. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 165-8.
-