

일 중 수술시간이 다른 편도절제술에서 Adenosine 정주가 술 중 Remifentanil 요구량과 수술 후 통증에 미치는 영향

건국대학교 의학전문대학원 충주병원 마취통증의학교실, *원광대학교 의과대학 마취통증의학교실

이 철* · 이규창 · 김혜영 · 반종민 · 최은경 · 이명종

The Effects of Intravenous Adenosine Infusion on Intraoperative Remifentanil Requirements and Postoperative Pain in Elective Tonsillectomies Are Influenced by the Time of Day the Operation Is Performed

Cheol Lee, M.D.*, Kyu Chang Lee, M.D., Hye Young Kim, M.D., Jong Min Bahn, M.D., Eun Kyung Choi, M.D., and Myeong Jong Lee, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Chungju Hospital, School of Medicine, Konkuk University, Chungju, *College of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

Background: The chronobiology of postoperative pain is an interesting topic. This study was performed to evaluate the effects of adenosine on intra-operative remifentanil requirements and on postoperative pain in patients undergoing tonsillectomies and how those effects change with changing time of day the surgery is performed.

Methods: For this study, 120 patients were randomly allocated into four groups. Patients in groups B and D received adenosine at a dose of 50 µg/kg/min, and those in group A and C received an equal volume of saline from 10 minutes after the induction of anesthesia until the end of surgery. Group A (saline) and B (adenosine) patients entered the operating room after 08:30 and finished before 11:00, Group C (saline) and D (adenosine) patients entered the operating room after 13:30 and finished before 16:00. We evaluated the intraoperative time-weighted mean remifentanil dose, and postoperative pain scores at 1, 6, 12, and 24 hours, and the analgesic dose required during the following 24 hours.

Results: Time-weighted mean remifentanil doses during the intraoperative period and the analgesic requirement during the following 24 hours in group D was significantly lower than in the other groups. The numeric rating scale for pain at 1, and 6 hours in group D was significantly lower ($P < 0.01$) than that of group A. There were no significant differences in side effects among groups.

Conclusions: Use of intraoperative adenosine infusion provides perioperative analgesia. Postoperative pain is affected by the time of day the operation is performed. (Korean J Pain 2009; 22: 135-140)

Key Words: adenosine, chronobiology, postoperative pain, remifentanil.

서 론

통증은 개인의 민감도, 문화적 배경, 과거의 경험, 정신

상태, 생체리듬 등 수많은 원인과 연관되는 복잡한 증상이기 때문에 보다 다양한 치료전략이 요구된다. 또한 통증 강도도 항상 일정한 것이 아니며, 이에 대해 시간생물학적인 접근에 대한 많은 연구가 보고되고 있다.¹⁻⁵⁾ 술

접수일 : 2009년 5월 21일, 1차 수정일 : 2009년 6월 11일

승인일 : 2009년 7월 22일

책임저자 : 이명종, (380-704) 충북 충주시 교현2동 620-5
건국대학교 의학전문대학원 충주병원 마취통증의학과
Tel: 043-840-8290, Fax: 043-843-9251
E-mail: gooddr21@naver.com

Received May 21, 2009, Revised June 11, 2009

Accepted July 22, 2009

Correspondence to: Myeong Jong Lee
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Chungju Hospital,
School of Medicine, Konkuk University, 620-5, Kyohyun2-dong,
Chungju 380-704, Korea
Tel: +82-43-840-8290, Fax: +82-43-843-9251
E-mail: gooddr21@naver.com

후 통증을 감소시키기 위하여 쓰이는 약물들로는 opioids, NSAIDs 등이 있으나 opioids는 호흡 저하, 오심 및 구토, 요 저류, 진정 등의 부작용이 있고 NSAIDs는 출혈, 신기능 저하 등의 부작용이 있다. Adenosine은 내인성 체내 중간대사물질로 adenosine 수용체와 결합하여 신경조절, 항고감진경성, 항염증, 진통 등 체내 항상성을 유지하고 면역반응에 중요한 신호를 전달하는 등 다양한 생리적인 기능을 가지고 있다.^{6,9)} Adenosine의 진통작용과 그 이외의 다양한 효과를 이용하여 전신마취 중 혈액학적 변화를 최소화하고 마취제의 용량을 감소시키며 술 후 통증조절에도 효과를 보았다는 다양한 연구가 있다.¹⁰⁻¹²⁾

이에 저자들은 adenosine을 지속 정주하였을 때 편도선 절제술 시 투여된 remifentanil의 용량 및 술 후 통증 조절에 필요한 진통제 요구량이 시간생물학적인 관점에 따라서 어떤 변화가 있는지를 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

계획수술로 편도절제술을 받는 환자 중 미국 마취과 학회 신체등급분류 1, 2에 해당하는 20세 이상 60세 이하 성인들을 대상으로 하였고 천식, 협심증, 전도장애 등의 심폐질환, 출혈성 질환이나 응고장애의 가족력, 기도 이상이 있는 환자는 대상에서 제외하였다. 본원 윤리 위원회의 승인을 받고 모든 대상환자에게 수술 전 본 연구에 대한 설명을 하고 동의서를 받았다. 모든 수술은 동일한 외과의에 의해 시행되었다.

대상환자는 투여되는 약물과 수술시작 시간에 따라 무작위로 30명씩 네 군으로 나누었다. A군과 B군은 08시 30분 이후에 수술실 들어가서 11시 이전에 수술이 끝나는 경우로 B군은 adenosine 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 을 마취도입 10분 후부터 수술 종료 시까지 투여하였으며 A군은 B군과 같은 용적으로 생리식염수를 투여하였고, C군과 D군은 13시 30분 이후에 수술실 들어가서 16시 이전에 수술이 끝나는 경우로 D군은 adenosine 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 을 마취도입 10분 후부터 주입해서 수술 종료 시까지 투여하였으며 C군은 D군과 같은 용적으로 생리식염수를 투여하였다. 모든 환자는 마취 전 처치로 midazolam 2-3 mg과 glycopyrrolate 0.2 mg을 근주 하였다. 마취도입은 remifentanil 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 60초에 걸쳐 서서히 정주한 후 propofol 1-1.5 mg/kg을 투여하여 의식 소실을 확인 후 기관 내 삽관을 위해 rocuronium 0.9 mg/kg을 투여하였다. 삽관 후 마취유지는 흡입 산소 분율이 40%가 되도록 산

소와 공기를 투여 하였으며 모든 군의 호기말 sevoflurane 농도는 0.8 minimum alveolar concentration (MAC)으로 일정하게 유지하였다. 이때 remifentanil의 주입은 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 의 속도로 주입하였으며 이중분광계수 감시장치(BIS XP, Aspect Medical Systems, USA)를 이용하여 이중분광계수가 60 이상이 되거나 불충분한 마취가 의심되면 점차 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 씩 증량하였다. 마취 도입 전에 비해 심박수가 15% 증가하거나 수축기 동맥압이 20% 초과될 때 불충분한 마취의 기준으로 삼았다. 마취 도입 전보다 평균 동맥압이 20% 이상 떨어지면 ephedrine을 10 mg 투여 하였고 심박수가 50회/분 이하로 떨어지면 atropine을 0.5 mg 투여하였다. 수술 종료 후 sevoflurane과 remifentanil, adenosine을 종료하고 자발호흡이 돌아오면 glycopyrrolate 0.4 mg과 pyridostigmine 15 mg을 투여한 후 의식이 회복되고 적절한 자발호흡이 돌아왔을 때 발관하고 회복실로 옮겼다. 술 후 통증의 평가는 통증이 전혀 없을 때를 0으로, 참을 수 없을 정도의 극심한 통증을 10으로 하여 환자로 하여금 통증의 정도를 0에서 10까지의 숫자로 말하도록 하여 측정하였다. 이에 따라 마취에 참여 하지 않은 마취 통증을의학과 의사가 술 후 1, 6, 12, 24시간에 통증점수를 기록하였고 5점 이상이면 pethidine 25 mg을, 5점 미만이면 ketorolac 30 mg을 투여하였다. 4군간 수술 중 remifentanil 요구량, 술 후 통증점수(numeric rating scale, NRS), 24시간 동안 투여된 진통제 총량 등을 비교 하였고 술 중 저혈압, 서맥, 일시적 방실 블록, 술 후 출혈, 산소 불포화 등도 기록하였다. 통계학적 분석은 SPSS (version 13.0) 통계 프로그램을 사용하였다. 모든 측정치는 평균 \pm 표준편차로 표시하였다. 통계학적인 방법으로 나이, 체중, 수술시간, 술 중 remifentanil 요구량, 투여된 진통제 용량, NRS는 one way ANOVA를 이용하였고 성별은 Pearson Chi-Square test를 이용하였다. 일시적 방실 블록, 술 후 산소 불포화, 장기 입원 등은 Fisher's exact test를 사용하였다. P 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

네 군 간에 성별, 나이, 체중, 수술시간은 차이가 없었다(Table 1). 수술 중 사용된 remifentanil 요구량은 A군 > C군 > B군 > D군 순이었으며 각 군 간 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Table 2). 수술 후 투여된 pethidine의 양은 adenosine이 투여된 B군과 D군에서 생리식염수

Table 1. Demographic Data

	Group A (n = 30)	Group B (n = 30)	Group C (n = 30)	Group D (n = 30)
Age (yr)	40.8 ± 10.2	38.1 ± 9.6	37.8 ± 9.1	36.2 ± 9.1
Sex (M/F)	17/13	18/12	20/10	17/13
Weight (kg)	65.4 ± 4.9	64.8 ± 4.9	66.2 ± 5.5	64.2 ± 5.1
Operation time (min)	54.3 ± 4.7	54.7 ± 5.4	55.3 ± 5.4	55.3 ± 3.8

Values are presented as mean ± SD or number of patients. Group A: entered operating room after 08:30 and received saline intravenously, Group B: entered operating room after 08:30 and received adenosine at dose of 50 µg/kg/min intravenously, Group C: entered operating room after 13:30 and received saline intravenously, Group D: entered operating room after 13:30 and received adenosine at dose of 50 µg/kg/min intravenously. There were no significant differences among groups.

Table 2. The Assessment of Received Analgesics during Perioperative Period

	Group A (n = 30)	Group B (n = 30)	Group C (n = 30)	Group D (n = 30)
Time-weighted mean remifentanyl dose (µg/kg/min)	0.31 ± 0.02*	0.28 ± 0.01*	0.30 ± 0.02*	0.25 ± 0.01*
Pethidine (mg)	47.8 ± 5.7	38.8 ± 12.0	40.5 ± 11.0	31.3 ± 11.1 [†]
Ketorolac (mg)	54.8 ± 7.0	51.2 ± 7.4	53.0 ± 7.3	50.5 ± 6.6

Values are presented as mean ± SD. Group A: entered operating room after 08:30 and received saline intravenously, Group B: entered operating room after 08:30 and received adenosine at dose of 50 µg/kg/min intravenously, Group C: entered operating room after 13:30 and received saline intravenously, Group D: entered operating room after 13:30 and received adenosine at dose of 50 µg/kg/min intravenously. **P* < 0.05 compared with the other groups, [†]*P* < 0.05 compared with all the other groups.

Table 3. Numeric Rating Scale for Pain

Time after operation	Group A (n = 30)	Group B (n = 30)	Group C (n = 30)	Group D (n = 30)
1 hour	5.8 ± 0.9	5.3 ± 0.7*	5.4 ± 0.7*	5.0 ± 0.7* [†]
6 hour	4.9 ± 0.8	4.4 ± 0.7*	4.5 ± 0.9*	4.1 ± 0.8* [†]
12 hour	3.4 ± 1.0	3.0 ± 1.0	3.0 ± 0.8	2.9 ± 0.9
24 hour	2.2 ± 0.8	2.1 ± 0.8	2.2 ± 0.9	2.0 ± 0.9

Values are presented as mean ± SD. Group A: entered operating room after 08:30 and received saline intravenously, Group B: entered operating room after 08:30 and received adenosine at dose of 50 µg/kg/min intravenously, Group C: entered operating room after 13:30 and received saline intravenously, Group D: entered operating room after 13:30 and received adenosine at dose of 50 µg/kg/min intravenously. **P* < 0.05 compared with Group A, [†]*P* < 0.05 compared with all the other groups.

가 투여된 A군과 C군에 비해 통계적으로 유의하게 적었고 오후에 수술 받았던 adenosine 투여 D군은 오전에 수술 받았던 adenosine 투여 B군에 비해서, 또한 오후에 수술 받았던 생리식염수 투여 C군은 오전에 수술 받았던 생리식염수 투여 A군에 비해 통계적으로 유의하게 pethidine의 양이 적었다. 수술 후 투여된 ketorolac의 양도 유사한 경향을 보였으나 각 군 간에 통계적인 유의성은 없었다(Table 2). 술 후 6시간까지의 NRS도 pethidine과 유사하게 adenosine이 투여된 B군과 D군에서 생리식염수가 투여된 A군과 C군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았고 오후에 수술 받았던 adenosine 투여 D군은 오전에 수술 받았던 adenosine 투여 B군에 비해서, 또한 오후

에 수술 받았던 생리식염수 투여 C군은 오전에 수술 받았던 생리식염수 투여 A군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다(Table 3). 수술 중 저혈압, 서맥, 일시적 방실 블록, 술 후 산소불포화, 출혈, 장기입원은 네 군 간에 차이가 없었다(Table 4).

고 찰

본 연구에서 편도절제술 시 투여된 adenosine은 수술 중 remifentanyl 요구량도 줄이고 수술 후 통증조절 효과가 있었으며 특히 오후에 수술을 시행한 군에서 더욱 효과적이었으므로 시간생물학적인 면도 통증과 관계 있었

Table 4. Side Effects during Perioperative Period

	Group A (n = 30)	Group B (n = 30)	Group C (n = 30)	Group D (n = 30)
Hypotension	2	1	1	2
Bradycardia	2	1	1	3
Transient atrioventricular block	0	0	0	2
Postoperative oxygen desaturation	0	1	0	1
Postop. hemorrhage	1	0	0	1
Prolonged hospitalization	0	0	1	0

Values are presented as number of patients. Group A: entered operating room after 08:30 and received saline intravenously, Group B: entered operating room after 08:30 and received adenosine at dose of 50 μ g/kg/min intravenously, Group C: entered operating room after 13:30 and received saline intravenously, Group D: entered operating room after 13:30 and received adenosine at dose of 50 μ g/kg/min intravenously. There were no significant differences among groups.

음을 알 수 있었다.

편도절제술 후 통증은 심할 경우 연하장애를 유발시키고 회복을 지연시키므로 적절한 술 후 통증조절을 위해 pethidine, fentanyl, ketorolac 등이 투여되고 있는데 opioids는 호흡억제, 서맥, 저산소증, 오심, 구토를 일으킬 수 있고 ketorolac 등의 NSAIDs는 장기간 투여 시 수술부위 출혈, 위장장애, 신기능장애 등이 나타날 수 있다. Fukunaga 등은¹⁰⁾ 슬관절 치환술, 고관절 치환술, 전자궁 적출술시에 adenosine 50–500 μ g/kg/min을 투여하였고 Segerdahl 등은¹³⁻¹⁵⁾ 유방수술, 어깨수술, 전자궁 적출술 등에 80 μ g/kg/min을 투여하였으며 본 연구에서는 adenosine의 투여 속도를 50 μ g/kg/min로 하여 진통효과를 보였는데 수술 별로 흡입마취제 종류나 remifentanil 등의 opioids와 같이 투여되는 적절한 adenosine 농도에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다고 본다.

Adenosine은 10초 이내의 매우 짧은 반감기를 가지지만 임상적으로 술 중 마취제의 요구량을 감소시키고 장기간의 진통효과로 인해 술 후 진통제 투여량을 줄일 수 있다.¹³⁾ Adenosine수용체는 A1, A2a, A2b, A3의 아형이 발견되었다.¹⁶⁾ A1수용체는 척수부위에서 통증전달을 억제하는 것으로 알려져 있고 많은 전기 생리학적인 연구를 통해 연접부 전부에서 substance P, glutamate 분비를 억제하고 연접부 후부에서 ATP 민감성 K⁺통로에 작용하여 K⁺ 전도를 증가시키고 척수후각의 교양질 neuron을 과탈분극 시킴으로써 일차 구심성 연접부 전도를 억제하는 것으로 알려져 있다.^{17,18)} 또한 A2a, A3수용체는 중성구의 탈과립을 억제함으로써 말초조직에서 중성구 관련 조직손상을 억제 하며 IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α 등의 전구 염증성 사이토카인 생성을 억제한다.^{19,20)} 이처럼 adenosine은 중추에서 척수 침해성 흥분도를 감소시키고 말초 조직에서 항염증 효과를 나타내는 것으로 투여 기

간보다 훨씬 더 오랜 기간 동안 진통효과를 나타내는 것에 대하여 설명할 수 있고 수술 후 통증 뿐만 아니라 신경병증 통증환자에게도 adenosine 및 유도체인 ATP를 투여함으로써 장기간 진통효과를 얻을 수 있다.²¹⁾

저자들은 수술 시작 시간의 차이에 따른 통증의 차이도 조사하였는데 오전에 수술한 군보다 오후에 수술한 군에서 통증을 덜 호소하고 진통제 요구량도 감소하였음을 알 수 있었다. 통증 역치는 수 많은 요인에 따라 변할 수 있는데 본 저자들은 시간생물학적 요소 또한 관심을 가지고 실험하였다. Anastasopoulou-Sampani 등은²²⁾ 본 연구와 비슷하게 담낭절제술을 받는 환자들을 대상으로 오전 8시–10시 30분, 오전 11시–오후 3시 수술 군으로 나누고 술 후 fentanyl 사용량을 비교하였는데 오전 일찍 수술 받은 군에서 fentanyl 요구량이 유의하게 더 적었다고 하였다. Anastasopoulou-Sampani 등은²²⁾ 실험에서 어떤 마취방법을 사용했는지 기술하지 않았으므로 알 수 없으나 저자들은 마취 방법으로 sevoflurane, remifentanil을 사용하였고 수술 부위도 다르므로 결과가 다르게 나왔을 수도 있다고 생각한다. 또한 저자들이 술 중 사용한 adenosine의 일중변이와 관련한 통증과의 연관성에 대해서는 보고된 바가 없지만 혈중 농도와 대사효소의 활성도의 일중 변이가 있으므로^{23,24)} adenosine과 통증의 시간생물학적인 관점에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다.

시간에 따라 통증강도가 다른 원인으로는 Met-enkephalin, β -endorphine, bradykinin, 5-hydroxytryptamine, glutamate, nitric oxide, substance P, cytokine, cortisol, melatonin 등 많은 통증 관련 물질들이 일주기성 변화를 보이는 것으로 설명할 수 있고 그 밖에 통증 자극의 종류, 수면-활성 패턴, 자극 받는 신체의 부위, 불안 등도 작용한다.¹⁻³⁾ 통증 중개 물질의 분비는 외과적 스트레스

에 의해서도 변할 수 있다. 예를 들면 항염증 효과를 보이는 cortisol은 스트레스에 대한 반응으로 상승하고,²⁵⁾ 또한 송과체에서 분비되고 수면, 진정, 진통 및 세포 관련 면역 등 다양한 생리기능을 가진 melatonin의 혈중농도는 평상시에는 낮 동안 낮게 유지되다가 오후 9시 30분 경부터 증가하여 새벽 3시에 최고조를 이루고 아침 8시쯤에 오후 수준으로 낮아지는데 수술적 스트레스 뿐만 아니라 수술의 종류나 마취제의 종류에 따라서 변할 수 있다. Kärkelä 등은²⁶⁾ melatonin 분비가 정형외과 수술 전날 저녁과 비교해서 수술 당일 저녁에 의의 있게 감소함을 보고하였고 Reber 등은²⁷⁾ propofol을 이용하여 마취한 자궁절제술 환자군에서 isoflurane을 이용한 자궁절제술 환자군보다 수술 후 melatonin 분비가 감소함을 보고하였다.

Chassard 등은¹⁻³⁾ 시간생물학과 마취에 관한 연관성에 대해서 많은 연구를 하였는데 통증 뿐만 아니라 정맥 마취제, 국소마취제, 근이완제 등도 일주기성 리듬에 따라 약역학, 약동학이 바뀌므로 이를 고려하여 보다 적절한 약 용량과, 주입시간을 변경하여 부작용은 최소화하고 효과는 극대화시킬 수 있다고 하였다. 수술 받는 시간에 따른 술후통의 차이에 대해서는 아직 많은 문헌이 없고 성별, 마취 약제 및 종류, 나이, 수술 부위 및 자극의 강도등의 다양한 변수가 있어서 이런 점들을 고려한 보다 폭넓은 연구가 필요하다고 본다.

결론적으로 첫째, 수술 중 adenosine 지속주입은 수술 중 remifentanyl의 요구량을 줄일 수 있고 술 후 통증조절에도 효과적이며 안전한 방법이고 둘째, 수술 받는 시간에 따라서 수술 후 통증이 다를 수 있으므로 각 수술 종류 및 수술 시간에 따라서 통증의 시간생물학적 변이를 고려한 접근법에 대한 보다 많은 연구가 필요하리라고 본다.

참 고 문 헌

- Chassard D, Bruguerolle B: Chronobiology and anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 100: 413-27.
- Chassard D, Duflo F, de Queiroz Siqueira M, Allaouchiche B, Boselli E: Chronobiology and anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20: 186-90.
- Chassard D, Duflo F, Bouvet L, Boselli E: Chronobiology of postoperative pain: it's time to wake up! *Can J Anaesth* 2007; 54: 685-8.
- Bruguerolle B, Labrecque G: Rhythmic pattern in pain and their chronotherapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59: 883-95.
- Boscariol R, Gilron I, Orr E: Chronobiological characteristics of postoperative pain: diurnal variation of both static and dynamic pain and effects of analgesic therapy. *Can J Anaesth* 2007; 54: 696-704.
- North RA, Verkhatsky A: Purinergic transmission in the central nervous system. *Pflugers Arch* 2006; 452: 479-85.
- Perlini S, Khoury EP, Norton GR, Chung ES, Fenton RA, Dobson JG Jr, et al: Adenosine mediates sustained adrenergic desensitization in the rat heart via activation of protein kinase C. *Circ Res* 1998; 83: 761-71.
- Cronstein BN: Adenosine, an endogenous anti-inflammatory agent. *J Appl Physiol* 1994; 76: 5-13.
- Bours MJ, Swennen EL, Di Virgilio F, Cronstein BN, Dagnelie PC: Adenosine 5'-triphosphate and adenosine as endogenous signaling molecules in immunity and inflammation. *Pharmacol Ther* 2006; 112: 358-404.
- Fukunaga AF, Alexander GE, Stark CW: Characterization of the analgesic actions of adenosine: comparison of adenosine and remifentanyl infusions in patients undergoing major surgical procedures. *Pain* 2003; 101: 129-38.
- Gan TJ, Habib AS: Adenosine as a non-opioid analgesic in the perioperative setting. *Anesth Analg* 2007; 105: 487-94.
- Kim SS, Seong KW, Park HJ, Lim JB, Kim HK, Kim YK, et al: Effect of intravenous adenosine infusion on temporal intraoperative blood pressure changes and postoperative pain scores in laparoscopic cholecystectomy patients. *Korean J Pain* 2004; 17: 19-23.
- Segerdahl M, Ekblom A, Sandelin K, Wickman M, Sollevi A: Perioperative adenosine infusion reduces the requirements for isoflurane and postoperative analgesics. *Anesth Analg* 1995; 80: 1145-9.
- Segerdahl M, Persson E, Ekblom A, Sollevi A: Perioperative adenosine infusion reduces isoflurane concentrations during general anesthesia for shoulder surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 792-7.
- Segerdahl M, Irestedt L, Sollevi A: Antinociceptive effect of perioperative adenosine infusion in abdominal hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 473-9.
- Olah ME, Stiles GL: Adenosine receptor subtypes: characterization and therapeutic regulation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 581-606.
- Sawynok J: Adenosine receptor activation and nociception. *Eur J Pharmacol* 1998; 347: 1-11.
- Li J, Perl ER: Adenosine inhibition of synaptic transmission in the substantia gelatinosa. *J Neurophysiol* 1994; 72: 1611-21.
- Bouma MG, Stad RK, van den Wildenberg FA, Buurman WA: Differential regulatory effects of adenosine on cytokine release by activated human monocytes. *J Immunol* 1994; 153: 4159-68.
- Bouma MG, Jeunhomme TM, Boyle DL, Dentener MA, Voitenok NN, van den Wildenberg FA, et al: Adenosine inhibits neutrophil degranulation in activated human whole blood: involvement of adenosine A2 and A3 receptors. *J Immunol* 1997; 158: 5400-8.

21. Hayashida M, Fukuda K, Fukunaga A: Clinical application of adenosine and ATP for pain control. *J Anesth* 2005; 19: 225-35.
 22. Anastasopoulou-Sampani D, Sampanis E, Karargiris G: The need for analgesia in elective cholecystectomies influenced by the time of day the operation is performed. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 955.
 23. Chagoya de Sánchez V, Hernández Muñoz R, Suárez J, Vidrio S, Yáñez L, Díaz Muñoz M: Day-night variations of adenosine and its metabolizing enzymes in the brain cortex of the rat--possible physiological significance for the energetic homeostasis and the sleep-wake cycle. *Brain Res* 1993; 612: 115-21.
 24. Chagoya de Sánchez V, Hernández-Muñoz R, Suárez J, Vidrio S, Yáñez L, Aguilar-Roblero R, et al: Temporal variations of adenosine metabolism in human blood. *Chronobiol Int* 1996; 13: 163-77.
 25. Derenzo J, Macknight B, DiVittore NA, Bonafide CP, Cronin AJ: Postoperative elevated cortisol excretion is not associated with suppression of 6-sulfatoxymelatonin excretion. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 52-7.
 26. Kärkelä J, Vakkuri O, Kaukinen S, Huang WQ, Pasanen M: The influence of anaesthesia and surgery on the circadian rhythm of melatonin. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 30-6.
 27. Reber A, Huber PR, Ummenhofer W, Gürtler CM, Zurschmiede C, Drewe J, et al: General anaesthesia for surgery can influence circulating melatonin during daylight hours. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 1050-6.
-