



- Fact sheet No.3

พยาธิสรีรวิทยาของความปวดเฉียบพลันหลังผ่าตัด

งานวิจัยในหลายทศวรรษแสดงให้เห็นว่าพยาธิสรีรวิทยาความปวดเฉียบพลันหลังผ่าตัดนั้น มีทั้งภาวะ peripheral sensitization และ central sensitization รวมถึงปัจจัย humoral ต่างๆในร่างกาย ความปวดเฉียบพลันหลังผ่าตัดมีทั้งความปวดขณะพักและความปวดขณะเคลื่อนไหว ทำให้เกิดการฟื้นตัวหลังผ่าตัดที่ล่าช้าออกไป [1,5,15]

การกระตุ้น nociceptor, sensitization และการเกิด hyperalgesia:

การบาดเจ็บของเนื้อเยื่อจากการผ่าตัดนำไปสู่การกระตุ้นเซลล์ประสาทรับความรู้สึก nociceptor และเกิดภาวะการตอบสนองที่ไวเพิ่มขึ้น sensitization ส่งผลให้ผู้ป่วยรู้สึกปวดต่อเนื่องแม้เวลาไม่มีการเคลื่อนไหว และการเพิ่มการตอบสนองต่อการกระตุ้นที่บริเวณแผลผ่าตัด(primary hyperalgesia) [2,14]

- การผ่าตัดต่างๆ (รวมถึงการล้างแผล debridement ในผู้ป่วยแผลไฟไหม้ น้ำร้อนลวก) ทำให้มีการบาดเจ็บของอวัยวะและเนื้อเยื่อทั้งโดยตรงและเนื้อเยื่อบริเวณข้างเคียง ซึ่งทำให้มีการกระตุ้นเซลล์ประสาทรับความรู้สึก nociceptor และตอบสนองไวเพิ่มขึ้น sensitization การผ่าตัดต่างกันก็มีภาวะ nociceptor sensitization นี้ได้แตกต่างกัน ลักษณะความปวด ตำแหน่งที่ปวด และระดับความรุนแรง จึงไม่เหมือนกัน
- สารที่เป็นตัวกลางของความปวด mediator หลายชนิด เป็นตัวที่กระตุ้น nociceptor ให้มี sensitization สารเหล่านี้ถูกปลดปล่อยออกมาทั้งระหว่างผ่าตัดและหลังผ่าตัด จากบริเวณใกล้เคียงกับที่บาดเจ็บ และจากระบบทั่วร่างกาย systemic ได้แก่ prostaglandins, interleukins, cytokines และกลุ่ม neurotrophins (เช่น nerve growth factor (NGF), glial-derived neurotrophic factor (GDNF) , neurotrophin (NT)-3, NT-5 รวมถึง brain-derived neurotrophic factor (BDNF เป็นต้น) [4,19]

- การมีความดันออกซิเจนต่ำลง เนื้อเยื่อเป็นภาวะกรดและความเข้มข้น lactate ที่เพิ่มขึ้นและยาวนานที่บริเวณผ่าตัดหลายวัน เป็นสิ่งที่หนุนทำให้มี peripheral sensitization (เช่น บริเวณ C-fibers ของกล้ามเนื้อ) และทำให้มีพฤติกรรมความปวดแบบเกิดขึ้นเอง ซึ่งคล้ายการส่งสัญญาณ signal ที่เกิดจากการขาดเลือด และน่าจะถูกนำผ่านด้วย acid-sensing ion channels (เช่น ASIC3) [1,12,23]
- กระบวนการของ peripheral sensitization และความปวดหลังผ่าตัด ยังเกี่ยวข้องกับ peripheral neutrophilic granulocytes (NGs) [3,18] และการตอบสนองของ endogenous CD14+ monocytes (ผ่าน TLR4 signaling pathway) จึงทำให้ช่วงระยะเวลาของความปวดหลังผ่าตัดแตกต่างกันในแต่ละราย [7]
- การบาดเจ็บของเส้นประสาทระหว่างผ่าตัดทำให้เกิดการเหนี่ยวนำกระแสประสาทผิดปกติที่เกิดขึ้นเองซึ่งเป็นลักษณะหนึ่งของอาการปวดจาก neuropathic ที่เกิดขึ้นได้ในช่วงแรกของหลังผ่าตัดและสามารถนำไปสู่อาการปวด neuropathic แบบเรื้อรังได้ [13]

การเกิด Central sensitization ในอาการปวดหลังผ่าตัด:

- Noxious input ทั้งช่วงระหว่างการผ่าตัดและหลังผ่าตัดสามารถเพิ่มการตอบสนองของเซลล์ประสาทรับความรู้สึกปวดในระบบประสาทส่วนกลางได้ เรียกว่า central sensitization มีผลทำให้ระดับความปวดเพิ่มมากขึ้น [21]
- ระดับของการเกิด central sensitization ขึ้นกับหลากหลายปัจจัย เช่น ตำแหน่งการผ่าตัด และความรุนแรงของการถูกทำลายของเนื้อเยื่อระหว่างผ่าตัด
- การเกิด sensitization ระดับไขสันหลัง (spinal sensitization) ที่ถูกเหนี่ยวนำโดยตัวรับ α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) เป็นอีกปัจจัยที่ทำให้เกิดความปวดและภาวะ hyperalgesia ตั้งแต่เริ่มการผ่าตัด [24]
 - Phosphorylation ของ AMPA receptor GluR1 subunit ที่ Serine-831 ผ่าน protein kinase C gamma (PKC) γ ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นแคลเซียมเข้ามาใน neuronal plasma membrane ผ่าน AMPA receptors [22]
 - ตัวรับ GluR1 จะถูก upregulation ให้มีปริมาณเพิ่มขึ้นในไขสันหลังด้านเดียวกับแผลผ่าตัดผ่าน stargazin ซึ่งเป็นโปรตีนที่ควบคุมตัวรับ AMPA ชนิดหนึ่ง [10]
- นอกจากนี้กระบวนการ central sensitization หลังการผ่าตัดยังเกี่ยวข้องกับโมเลกุล อื่นๆ อีกหลายชนิด เช่น phosphorylated extracellular signal-regulated kinases (ERK) 1/2, BDNF, Tumor necrosis factor) TNF α , iNOS, mitogen-activated protein kinase phosphatase (MKP)3, monoamine oxidase (MAO) B, toll-like receptor (TLR) 4 receptor และ cyclooxygenase (COX) 2
- กลไกการยับยั้งความปวดระดับ ไขสันหลังที่อาจสามารถป้องกันการเกิด central sensitization หลังผ่าตัด เช่น ยับยั้งผ่าน α -adrenoreceptor, γ -Aminobutyric (GABA) receptors หรือการเร่ง glutamate transporters เป็นต้น [11,16,17]
- สารกลุ่มอนุพันธ์ฝิ่นมีอิทธิพลต่อ central sensitization ได้หลายทาง โดยมีการศึกษาเชิงทดลองบ่งชี้ว่า สารอนุพันธ์ฝิ่นสามารถยับยั้งการเกิด sensitization

ของกระบวนการรับรู้ความปวดได้ [6,20] ในขณะที่มีการศึกษาวิจัยทางคลินิกพบว่า
อนุพันธ์ฝิ่นขยายการส่งกระแสประสาทความปวด [9]; และอีกหนึ่งกลไกที่อาจเป็นไปได้คือ ผ่าน
ketamine-sensitive phosphorylation ที่ตัวรับ NMDA ระดับไซสันหลัง (NR2B ที่ Tyr1472) [8]

REFERENCES

- [1] Brennan TJ. Pathophysiology of postoperative pain. *Pain* 2011;S33:152.
- [2] Dahl JB, Kehlet H. Postoperative pain and its management. In: McMahon SB, Koltzenburg M, editors. *Wall and Melzack's textbook of pain*. Elsevier Churchill Livingstone; 2006. p. 635–51.
- [3] Carreira EU, Carregaro V, Teixeira MM, Moriconi A, Aramini A, Verri WA, Ferreira SH, Cunha FQ, Cunha TM. Neutrophils recruited by CXCR1/2 signalling mediate post-incisional pain. *Eur J Pain* 2013;17:654–63.
- [4] Carvalho B, Clark DJ, Angst MS. Local and systemic release of cytokines, nerve growth factor, prostaglandin E2, and substance P in incisional wounds and serum following cesarean delivery. *J Pain* 2008;9:650–7.
- [5] Deumens R, Steyaert A, Forget P, Schubert M, Lavand'homme P, Hermans E, De Kock M. Prevention of chronic postoperative pain: cellular, molecular, and clinical insights for mechanism-based treatment approaches. *Prog Neurobiol* 2013;104:1–37.
- [6] Drdla-Schutting R, Benrath J, Wunderbaldinger G, Sandkühler J. Erasure of a spinal memory trace of pain by a brief, high-dose opioid administration. *Science* 2012;335:235–8.
- [7] Fragiadakis GK, Gaudillière B, Ganio EA, Aghaepour N, Tingle M, Nolan GP, Angst MS. Patient-specific immune states before surgery are strong correlates of surgical recovery. *Anesthesiology* 2015;123:1241–55.
- [8] Gu X, Wu X, Liu Y, Cui S, Ma Z. Tyrosine phosphorylation of the N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit in spinal cord contributes to remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia: the preventive effect of ketamine. *Mol Pain* 2009;5:76.
- [9] Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000;93:409–17.
- [10] Guo R, Zhao Y, Zhang M, Wang Y, Shi R, Liu Y, Xu J, Wu A, Yue Y, Wu J, Guan Y, Wang Y. Down-regulation of Stargazin inhibits the enhanced surface delivery of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate receptor GluR1 subunit in rat dorsal horn and ameliorates postoperative pain. *Anesthesiology* 2014;121:609–19.
- [11] Hayashida K, DeGoes S, Curry R, Eisenach JC. Gabapentin activates spinal noradrenergic activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after surgery. *Anesthesiology* 2007;106:557–62.
- [12] Kido K, Gautam M, Benson CJ, Gu H, Brennan TJ. Effect of deep tissue incision on pH responses of afferent fibers and dorsal root ganglia innervating muscle. *Anesthesiology* 2013;119:1186–97.
- [13] Martinez V, Ben Ammar S, Judet T, Bouhassira D, Chauvin M, Fletcher D. Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model. *Pain* 2012;153:1478–83.
- [14] Pogatzki EM, Gebhart GF, Brennan TJ. Characterization of A-delta- and C-fibers innervating the plantar rat hindpaw one day after an incision. *J Neurophysiol* 2002;87:721–31.

[15] Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK, Brennan TJ. Postoperative pain—clinical implications of basic research. *Best Pract Res Clin Anaesth* 2007;21:3–13.

[16] Reichl S, Augustin M, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Peripheral and spinal GABAergic regulation of incisional pain in rats. *Pain*. 2012;153:129–41.

[17] Reichl S, Segelcke D, Keller V, Jonas R, Boecker A, Wenk M, Evers D, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Activation of glial glutamate transporter via MAPK p38 prevents enhanced and long-lasting non-evoked resting pain after surgical incision in rats. *Neuropharmacology* 2016;105:607–17.

[18] Sahbaie P, Li X, Shi X, Clark JD. Roles of Gr-1+ leukocytes in postincisional nociceptive sensitization and inflammation. *Anesthesiology*;2012:117:602–12.

[19] Spofford CM, Brennan TJ. Gene expression in skin, muscle, and dorsal root ganglion after plantar incision in the rat. *Anesthesiology* 2012;117:161–72.

[20] Terman GW, Eastman CL, Chavkin C. Mu opiates inhibit long-term potentiation induction in the spinal cord slice. *J Neurophysiol* 2001;85:485–94.

[21] Vandermeulen EP, Brennan TJ. Alterations in ascending dorsal horn neurons by a surgical incision in the rat foot. *Anesthesiology* 2000;93:1294–302.

[22] Wang Y, Wu J, Guo R, Zhao Y, Zhang M, Chen Z, Wu A, Yue Y. Surgical incision induces phosphorylation of AMPA receptor GluR1 subunits at Serine-831 sites and GluR1 trafficking in spinal cord dorsal horn via a protein kinase C γ -dependent mechanism. *Neuroscience* 2013;240:361–70.

[23] Xu J, Brennan TJ. The pathophysiology of acute pain: animal models. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:508–14.

[24] Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM, Brennan TJ. Spinal administration of MK-801 and NBQX demonstrates NMDA-independent dorsal horn sensitization in incisional pain. *Pain* 2005;114:499–510.

AUTHORS

Timothy J. Brennan, MD, PhD
Samir Gergis Professor and Vice Chair for Research
Interim Director Acute Pain Service
Department of Anesthesia
Roy J. and Lucile A. Carver School of Medicine
University of Iowa
Iowa City, Iowa

Esther Pogatzki-Zahn, Prof. Dr.med.
Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine
University Hospital Muenster
Albert-Schweitzer-Campus
Muenster, Germany

REVIEWERS

Gregory Terman, MD, PhD Professor, Department of Anesthesiology and Pain Medicine and the Graduate Program in Neuroscience
University of Washington



© Copyright 2017 International Association for the Study of Pain. All rights reserved.

IASP brings together scientists, clinicians, health-care providers, and policymakers to stimulate and support the study of pain and translate that knowledge into improved pain relief worldwide.

Director, Acute Pain Service, University of Washington Medical Center Seattle, Washington, USA

Patrick Tighe, MD, MS Associate Professor of Anesthesiology

Program Director, Perioperative Analytics Group

Acute and Perioperative Pain Medicine Faculty Department of Anesthesiology University of Florida Gainesville, Florida, USA

ผู้แปล

ปรก เหล่าสุวรรณ พ.บ.ว.ว.(สาขาวิสัญญีวิทยา)

ฝ่ายวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

**เกี่ยวกับสมาคมการศึกษาเรื่องความปวดนานาชาติ
(International Association for the Study of Pain®)**

IASP

เป็นแหล่งชั้นนำที่มีบุคคลหลายอาชีพเพื่อเสนองานวิชาการวิทยาศาสตร์ การปฏิบัติ และการศึกษาในวิชาการด้านความปวด [เปิดรับสมาชิกสำหรับทุกอาชีพ](#) ที่เกี่ยวข้องในการวิจัย การวินิจฉัย หรือรักษาความปวด IASP มีสมาชิกมากกว่า 7,000 คนใน 133 ประเทศ 90 สมาคมแห่งประเทศไทย และ 20 กลุ่มที่สนใจเรื่องเฉพาะด้านของความปวด

ในฐานะของปีสากลแห่งการต่อต้านความปวดหลังการผ่าตัด IASP มีชุดของเอกสารข้อเท็จจริง (Fact Sheets)
ครอบคลุมหัวข้อที่เฉพาะเจาะจงเกี่ยวกับความปวดหลังผ่าตัด
เอกสารเหล่านี้ได้รับการแปลเป็นภาษาต่างๆและสามารถดาวน์โหลดได้ฟรี เยี่ยมชม www.iasp-pain.org/globalyear สำหรับข้อมูลเพิ่มเติม



© Copyright 2017 International Association for the Study of Pain. All rights reserved.

IASP brings together scientists, clinicians, health-care providers, and policymakers to stimulate and support the study of pain and translate that knowledge into improved pain relief worldwide.