



# Incidenca kronične pooperativne bolečine po velikih abdominalnih operacijah

The incidence of chronic postoperative pain after major abdominal surgery

Matej Jenko, Neva Požar-Lukanović, Vesna Novak-Janković, Alenka Spindler-Vesel

## Izvleček

**Uvod:** O kronični pooperativni bolečini govorimo, kadar ne najdemo drugega vzroka za njen nastanek in ko traja dlje kot 2 meseca po operaciji. Pojavi se pri 10-50 % bolnikov po velikih abdominalnih operacijah. Podskupina kronične bolečine, ki jo je najtežje zdraviti, je kronična nevropatska bolečina. Medoperativna epiduralna analgezija in infuzija deksmedetomidina lahko vplivata na incidenco kronične pooperativne bolečine in na incidenco nevropatske bolečine.

**Metode:** V prospektivno raziskavo smo vključili odrasle kirurške bolnike, sprejete na KO za abdominalno kirurgijo, pri katerih je bila načrtovana operacija želodca, operacija trebušne slinavke ali operacija črevesja. Vsi bolniki so imeli epiduralno analgezijo in medoperativno infuzijo deksmedetomidina. Tri mesece po operaciji smo bolnikom poslali vprašalnike. Ocenjevali smo jakost in vrsto bolečine. Za oceno smo uporabili DN4 (Douleur Neuropathique 4) in vprašalnik painDetect.

**Rezultati:** Prejeli smo 42 (50 %) pravilno izpolnjenih vprašalnikov DN4 in 45 (53 %) vprašalnikov painDetect. V naši raziskavi je bila incidenca kronične bolečine 25 %, nevropatske bolečine 7,1 % (3 bolniki so izpolnjevali merila za nevropatsko bolečino po vprašalniku DN4).

**Zaključek:** Rezultati naše prospektivne raziskave nakazujejo, da bi lahko medoperativna uporaba epiduralne analgezije in infuzije deksmedetomidina zmanjšala pojav pooperativne kronične bolečine.

## Abstract

**Background:** Chronic postoperative pain, pain that cannot be explained by other causes and that persist more than 2 months after surgery, occurs in 10-50% of patients after major abdominal surgery. Its subgroup, chronic neuropathic pain is very resistant to treatment. Intraoperative application of epidural analgesia and infusion of dexmedetomidine may influence the incidence of chronic postoperative pain.

Klinični oddelek za anestezijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

**Korespondenca / Correspondence:** Matej Jenko, e: [matej.jenko@kclj.si](mailto:matej.jenko@kclj.si)

**Ključne besede:** deksmedetomidin; nevropatska bolečina; abdominalne operacije

**Key words:** dexmedetomidine; neuropathic pain; abdominal surgery

**Prispelo / Received:** 18. 5. 2020 | **Sprejeto / Accepted:** 11. 11. 2020

**Citirajte kot/Cite as:** Jenko M, Požar-Lukanović N, Novak-Janković V, Spindler-Vesel A. Incidenca kronične pooperativne bolečine po velikih abdominalnih operacijah. Zdrav Vestn. 2021;90(11-12):596-602. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3086>



Avtorske pravice (c) 2021 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

**Method:** Adult surgical patients from the Clinical Department of Abdominal Surgery, UMC Ljubljana, who were planned to undergo one of the following procedures: stomach surgery, pancreas surgery or large intestinal resections, were included in this prospective study. All patients had epidural analgesia and intraoperative dexmedetomidine infusion. Three months after the procedure, structured questionnaire was sent to the patients. The intensity and quality of pain were assessed. DN4 (Douleur Neuropathique 4) and painDetect questionnaires were used.

**Results:** We have received 42 (50%) properly filled DN4 questionnaires and 45 (53%) pain detect questionnaires. The incidence of chronic pain in our study was 25%, 7.1% of them had features of neuropathic pain (3 patients met criteria for neuropathic pain according to DN4).

**Conclusion:** Our prospective study suggests a possible favourable impact of intraoperative epidural analgesia and dexmedetomidine infusion on the incidence of chronic postoperative pain.

## 1 Uvod

Veliko raziskav je usmerjenih v proučevanje kronične pooperativne bolečine. To je bolečina, ki je ne moremo razložiti z drugim vzrokom in ki traja več kot dva meseca po operaciji (1). Predhodno je po operaciji prisotna vztrajajoča bolečina, ki nastane zaradi poškodbe živcev. Prisotni pa morajo biti še drugi dejavniki. Pri vsakem kirurškem posegu namreč pride do poškodbe živcev, a ne razvijejo vsi bolniki vztrajajoče kronične bolečine. Večje tveganje za njen nastanek predstavljajo: predhodna bolečina (toleranca na opioide, hiperekscitabilnost osrednjega živčevja), fizična poškodba živca (lokacija kirurškega posega, kirurška tehnika), huda pooperativna bolečina (neustrezna analgezija, obsežna poškodba tkiva), depresija, spol, genetika, upočasnjena regeneracija živcev (kemoterapija, obsevanje) (2).

Močna pooperativna bolečina povzroči hormonski in metabolni stresni odziv organizma, kar lahko vodi v kardiovaskularne in druge zaplete (3). Zato je potrebno zgodaj optimalno zdraviti perioperativno bolečino, zavreti s poškodbo sprožen prenos bolečinskega dražljaja in zmanjšati avtonomni in somatski refleksni odgovor na bolečino. Optimalno lajšanje bolečine za velike abdominalne operacije je epiduralna analgezija, saj je pri tej v primerjevi z intravensko analgezijo manjši endokrini in metabolni stresni odziv (4-10).

Pri kronični pooperativni bolečini je pogosto prisotna nevropatska komponenta bolečine. Za to obliko je značilno, da v fiziološkem procesu nastanka bolečine manjka transdukcija (sprememba nociceptivnega dražljaja v električni impulz). Omenjeni tip bolečine je zahteven za zdravljenje zaradi sprememb neurotransmiterskih in receptorskih značilnosti vzdolž somatosenzornih in descendentnih modulatornih poti (11). Po abdominalnih operacijah se kronična bolečina pojavi v 10-50 %, od tega ima značilnosti nevropatske bolečine do 25 % bolnikov (12,13).

Kronična bolečina je najbolj pogosta po amputacijah, operacijah dimeljske kile, dojke, žolčnika in pljuč, pojavlja pa se tudi pri drugih operacijah (14).

Perioperativna epiduralna analgezija v kombinaciji z infuzijo ketamina ima ugoden vpliv na zmanjševanje akutne pooperativne bolečine in na pojav kronične pooperativne bolečine po 12 mesecih po operaciji pri bolnikih po abdominalnih operacijah (15). Koristnost same epiduralne analgezije potrjujejo tudi druge raziskave (16).

Deksmedetomidin, selektivni agonist  $\alpha$ -2 adrenoreceptorjev, zmanjša medoperativno porabo anestetikov, zmanjša perioperativno sproščanje kateholaminov in ima protivnetno delovanje (17-19). S periferno aplikacijo deksmedetomidin zmanjša mehansko in toplotno hiperalgezijo in pooperativno bolečino (20).

Nekaj raziskav je potrdilo koristen učinek epiduralne analgezije ali deksmedetomidina na incidenco pooperativne kronične bolečine pri velikih abdominalnih operacijah. Namen naše raziskave je bil opredeliti incidenco pooperativne kronične bolečine in nevropatske bolečine pri velikih abdominalnih operacijah ob naši anesteziološki tehniki, ki vključuje uporabo epiduralnega katetra in medoperativno infuzijo deksmedetomidina.

Ob spremljanju različnih velikih abdominalnih operacij bi lahko sklepali, ali obstajajo kakšne razlike glede na specifično laparoskopsko abdominalno operacijo, odvisnost pojava kronične bolečine od trajanja operacije ali zapletov.

## 2 Metode

V raziskavo smo vključili 84 odraslih bolnikov, ocenjenih z oceno tveganja za operacijo z ASA 2-3 (American Society of Anesthesiologists), ki so bili operirani

na KO za abdominalno kirurgijo v UKC Ljubljana in pri katerih je bila narejena ena izmed velikih operacij v trebuhu (laparotomijska operacija želodca, črevesja ali trebušne slinavke). Pred operacijo je bolnike obiskal eden od članov tima, pridobil pisno soglasje in se pogovoril z bolnikom. Bolnikov, pri katerih je bila kontraindicirana vstavev epiduralnega katetra oz. je bil načrtovan pooperativni sprejem v Enoto za intenzivno terapijo, v raziskavo nismo vključili.

Ob sprejemu bolnikov v operacijski prostor smo nastavili EKG, manšeto za neinvazivno merjenje krvnega tlaka in oksimetrijo, vstavili smo intravensko pot in nastavili infuzijo deksmedetomidina (0,5 µg/kg/uro). V levem lateralnem položaju smo vstavili epiduralni kateter (Th 7-8) (oz. Th 9-10 za nizke spodnje resekcije črevesja). Za uvod v anestezijo smo uporabili fentanil oz. sufentanil, propofol oz. etomidat in rokuronij.

Med operacijo smo vzdrževali normokapnijo, normoksemijo in normotermijo.

Anestezijo smo vzdrževali z intravensko anestezijo (s propofolom in deksmedetomidinom), količino propofola smo titrirali glede na vrednost bispetralnega indeksa (BIS). Analgezijo smo vzdrževali z epiduralnim odmerkom levobupivakaina in sufentanila. Če med operacijo ni bila potrebna dodatna analgezija, je bil epiduralni blok učinkovit. Pri nezadostnem epiduralnem bloku smo bolnike izključili iz raziskave. Že med operacijo smo nastavili neprekinjeno epiduralno infuzijo lokalnega anestetika, ki so jo po operaciji lahko bolniki

uravnavali sami (patient control epidural analgesia, PCEA) (0,125 % levobupivakain 200 ml, morfin 4 mg, klonidin 0,075 mg; hitrost infuzije 5 ml/h, bolus 5 ml, čas zaklepa 30 minut).

Mišično relaksacijo smo nadzorovali s pomočjo TOF (train of four) in po potrebi dodajali odmerke rokuro-nija. Vsi bolniki so med operacijo dobili antiemetik.

Ob koncu operacije smo izvedli prekinitev mišičnega bloka s sugamadexsom oz. neostigminom, glede na izmerjene TOF vrednosti.

Na koncu operacije, ob začetku zapiranja laparotomije, smo prekinili infuzijo deksmedetomidina.

Po operaciji so bili bolniki v enoti za pooperativni nadzor, nato smo jih premestili v enoto za intenzivno nego na KO za abdominalno kirurgijo.

Tri mesece po posegu smo bolnikom poslali vprašalnike za oceno jakosti in kakovosti bolečine. Uporabili smo vprašalnike DN4 (Douleur Neuropathique 4) in painDetect (20,21). Za samo oceno kronične bolečine smo primerjali odgovore vprašalnika painDetect z vprašalnikom SF 36, kar nam je omogočilo grobo oceno kronične bolečine (22). Zbrane odgovore smo statistično obdelali z IBM SPSS software 25 (New York, USA). Vrednost  $p < 0.05$  je bila statistično značilna.

Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (številka: 107/10/13, datum odobritve: 6.12.2013). Registrirana je bila na strani ClinicalTrials.gov (NCT02293473).

**Tabela 1:** Frekvenca senzorne disfunkcije, odgovori na vprašalnik DN4.

Opis vrste bolečine oz. senzorna disfunkcija	Število bolnikov s pozitivnim odgovorom (%)
Pekoča bolečina	3 (7,1)
Bolečina na mraz	2 (4,8)
Elektrika	1 (2,4)
Mravljinčenje in zbadanje	11 (26,2)
Ščemenje	4 (9,5)
Drevenenje	2 (4,8)
Srbenje	4 (9,5)
Zmanjšana občutljivost na dotik	0 (0)
Zmanjšana občutljivost na zbadanje	0 (0)
Povečanje bolečine na ščetkanje/krtičenje	0 (0)
Prisotnost 4 ali več znakov pri istem bolniku (izpolnjuje merila za nevropatsko bolečino)	3 (7,1)

**Tabela 2:** Analiza vprašalnika pain-detect (številčna lestvica od 0 do 10).

Variabla	Povprečje (standardna deviacija), minimum - maximum
Jakost bolečine v določenem trenutku	1,2 ( $\pm$ 1,4), 0 - 5
Najmočnejša bolečina v zadnjih 4 tednih	5,3 ( $\pm$ 2,7), 1 - 10
Povprečna bolečina v zadnjih 4 tednih	2,2 ( $\pm$ 1,6), 0 - 7

**Tabela 3:** Vzorec bolečine po vprašalniku pain-detect.

Variabla	Frekvenca (%)
Neprestana bolečina z majhnimi nihanji	12 (26,7)
Neprestana bolečina z napadi hujše bolečine	19 (42,2)
Napadi bolečine brez prisotnosti bolečine v vmesnem obdobju	6 (13,3)
Napadi bolečine s prisotno bolečino v vmesnem obdobju	4 (8,9)
Manjkajoči odgovori	4 (8,9)

### 3 Rezultati

Vprašalnik smo poslali 84 bolnikom. Vrnjenih je bilo 42 (50 %) pravilno izpolnjenih vprašalnikov DN4 in 45 (53 %) vprašalnikov painDetect. Rezultati so predstavljeni v Tabelah 1, 2, in 3. V analizo rezultatov smo vključili 42 bolnikov, ki so vrnili pravilno izpolnjena oba vprašalnika. Povprečna starost vključenih bolnikov je bila 65 ( $\pm$  12) let; povprečna teža 64 ( $\pm$  10 kg). Vključenih je bilo 17 ASA 2 in 25 ASA 3 bolnikov. 20 (48 %) bolnikov je bilo moških in 22 žensk. 2 od 84 bolnikov sta imela operacijo trebušne slinavke, vendar vprašalnika nista vrnila. Rezultati za ostali dve podskupini bolnikov (bolniki po operaciji želodca

in po operaciji črevesja) so v Tabeli 4. Vsi vključeni bolniki so imeli opravljeno kirurško laparatomijo. Laparoskopске operacije niso zajete v raziskavi. Incidenca kronične bolečine je bila 25 % (11 bolnikov), značilnosti nevropatke bolečine so navajali trije bolnik (7,1 %).

### 4 Razprava

Kronična pooperativna bolečina je bila v naši študiji prisotna pri 25 % bolnikov, kar je v skladu s podatki iz literature (22).

Incidenca nevropatske bolečine je bila 7,1 %, nihče ni ocenil bolečine z več kot 7 po numerični lestvici bolečine,

**Tabela 4:** Rezultati za podskupini bolnikov v raziskavi.

Vrsta operacije	Operacije želodca	Operacije črevesja	
Število bolnikov	16	26	Celokupno 42
Čas operacije	123 min (IQR 35 min)	130 min (IQR 40 min)	p=0,122 (test Mann - Whitney U)
Število bolnikov, sprejetih v Enoto za intenzivno terapijo	1	0	p=0,381 (test hi - kvadrat)
Število bolnikov, ponovno sprejetih v Enoto za intenzivno terapijo	1	5	p=0,380 (test hi - kvadrat)
Število bolnikov s sladkorno boleznijo, odvisno od insulina (število teh bolnikov z nevropatsko bolečino)	3 (0)	2 (1)	p=0,352 (test hi - kvadrat)
Povprečen čas hospitalizacije	9 (IQR 3)	9 (IQR 4,5)	p= 0,651(test Mann - Whitney U)
Število bolnikov z izpolnjenimi merili za nevropatsko bolečino	2	1	p=0,547 (test hi - kvadrat)

Legenda: IQR – interkvartilni razmik.

kar glede jakosti in glede deleža nevropatske bolečine pomeni nekoliko nižji delež kot v primerljivih študijah (1,12,13). Vprašalnika »Pain behavior pattern« in »pain-Detect« kažeta, da pri večini vzorcev bolečine ne gre za nevropatski izvor (Tabela 3) (23). V različnih raziskavah so uporabili različne, med seboj neposredno neprimerljive metode, ki pa opisujejo višjo incidenco kronične pooperativne bolečine kot v naši raziskavi. V raziskavi Jorisa in sodelavcev je bila njena incidenca v 17 % po laparoskopskih kolorektalnih operacijah oz. podobno tudi po laparotomijah (12). Pri laparoskopskih ginekoloških operacijah je poročana pojavnost klinično pomembne nevropatske bolečine nizka, opisana je v 5 %. Nastane zaradi poškodbe iliohipogastričnega-ilioingvinalnega živca pri šivanju fascije, kar se zgodi redkeje kot pri odprtih operacijah (24). Trajajoča nevropatska bolečina po operaciji ostaja slabo prepoznan klinični problem. Kroničnost in vztrajnost te bolečine je pogosto zelo omejujoča in močno vpliva na bolnika, tako s psihološkega, fizičnega, ekonomskega in čustvenega vidika (25).

Rezultati raziskav kažejo, da epiduralna analgezija pomembno zniža incidenco kronične nevropatske pooperativne bolečine. Ta je 17,6 % ob epiduralni analgeziji (16). Gre za številko, ki je ob epiduralni analgeziji višja kot v naši študiji, kar bi lahko posredno morda lahko govorilo o dobrem učinku deksmedetomidina. Pri naših bolnikih je bila povprečna starost višja, pri starejših bolnikih pa je incidenca pogostejša. Vendar pa smo izključili bolnike, ki potrebujejo pooperativno intenzivno terapijo, kjer je pojavnost kronične in nevropatske bolečine višja (26). Nekatere študije poročajo o primerljivi incidenci kronične nevropatske bolečine samo ob epiduralni analgeziji (22,27).

Na manjši pojav pooperativne kronične bolečine bi lahko vplivalo ugodno delovanje infuzije deksmedetomidina med operacijo (20). Njegova analgetična komponenta je posredovana preko spinalnih in supraspinalnih mehanizmov, saj  $\alpha_2$  adrenergične receptorje najdemo v možganih v locus ceruleusu in v zadnjih rogovi hrbtenjače. Z vezavo deksmedetomidina na  $\alpha_2$  adrenergični receptor se aktivira G protein, ki prepreči vstop kalcija v celico, kar zavre sproščanje noradrenalina. Istočasno pa v celico vstopajo kalijeve ioni, kar zmanjša dovzetnost celice za proženje akcijskega potenciala in tako se zavre prenos bolečinskega dražljaja (28-30). Glavni protibolečinski učinek deksmedetomidina je ravno njegovo delovanje na  $\alpha_2$  adrenergične receptorje v locus ceruleusu (28,29). Po poškodbi živca zmanjša hiperalgizijo, zavre aktivacijo mikroglije in signal regulirane kinaze v dorzalnem rogu hrbtenjače (18,19). Ugodno pa je tudi protivnetno delovanje deksmedetomidina (31). S stimulacijo

$\alpha_2$  adrenergičnih receptorjev in inhibicijo nekroznega faktorja  $\kappa B$  zavre sproščanje vnetnih citokinov, predvsem interleukina 6, interleukina 8 ter tumor nekroznega faktorja  $\alpha$  (32-37).

Pri naših bolnikih nismo našli razlik v posameznih podskupinah bolnikov (operacije želodca, črevesja) v incidenci kronične pooperativne bolečine. Raven vstavitve epiduralne katetra je bila odvisna od pričakovane operativne ravni in največje bolečine. Vendar pa očitno sam tip operacije, njena dolžina, pooperativni zapleti ne kažejo razlik v kronični pooperativni ali nevropatski bolečini. Število naših bolnikov je bilo premajhno za analizo vpliva komorbidnosti na kronično pooperativno bolečino (13,23). Iz literature je znano, da se pri enem od petih bolnikov (20 %) s sladkorno boleznijo na inzulinu razvije kronična pooperativna bolečina.

#### 4.1 Omejitve raziskave

V naši raziskavi je dobra polovica bolnikov vrnila vprašalnike (53 %). Obstaja možnost, da so odgovore poslali samo bolniki, ki so imeli ugoden kirurški izhod zdravljenja, kar lahko da lažno boljše rezultate. Zaradi majhnega števila bolnikov je bilo relativno težko oceniti pričakovani interval zaupanja incidence kronične bolečine. Sploh pri bolnikih s kronično nevropatsko bolečino gre običajno za specifično skupino bolnikov. Pogosteje se pojavljajo depresija, motnje spanja in podobne motnje, kar lahko pomeni, da ravno omenjeni bolniki niso vrnilo vprašalnikov. To bi lahko incidenco nevropatske bolečine povečalo za faktor 4 in ustrezno tudi incidenco kronične pooperativne bolečine. Pri raziskavi tudi nismo analizirali psiholoških dejavnikov, kot je npr. depresija, ki ima pomembno vlogo v razvoju kronične pooperativne bolečine.

Zaradi observacijske narave študije ni mogoče oceniti deleža, ki ga k zmanjšanju kronične pooperativne bolečine prispeva epiduralna analgezija ali deksmedetomidin. V primerjavi s tujimi študijami ne moremo izključiti morebitnega ugodnega vpliva drugačne kirurške tehnike.

## 5 Zaključek

Namen naše raziskave je bil spremljanje incidence pooperativne kronične bolečine in nevropatske bolečine pri velikih abdominalnih operacijah. Rezultati naše raziskave bi morda lahko kazali ugoden učinek perioperativne epiduralne analgezije in deksmedetomidina na pojav pooperativne kronične bolečine.

#### Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.



## Literatura

1. Macrae WA, Davies H. Chronic postsurgical pain. In: Crombie IK. Epidemiology of pain. Seattle: IASP Press; 1999. pp. 125-42.
2. Cousins MJ, Gallagher RM. Persistent post-surgical pain. In: Cousins MJ, Gallagher RM. Fast facts: Chronic and cancer pain. 2nd ed. Oxford: Health Press Limited; 2011. pp. 84-91.
3. Frank E, Sood OP, Torjman M. Postoperative epidural analgesia following radical retroperitoneal prostatectomy. *J Surg Oncol*. 1998;67:117-20. DOI: [10.1002/\(SICI\)1096-9098\(199802\)67:2<117::AID-JSO8>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9098(199802)67:2<117::AID-JSO8>3.0.CO;2-D) PMID: 9486783
4. Ben-David B, Swanson J, Nelson JB, Chelly JE. Multimodal analgesia for radical prostatectomy provides better analgesia and shortens hospital stay. *J Clin Anesth*. 2007;19(4):264-8. DOI: [10.1016/j.jclinane.2006.12.003](https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2006.12.003) PMID: 17572320
5. Stenseth R, Bjella L, Berg EM, Christensen O, Levang OW, Gisvold SE. Thoracic epidural analgesia in aortocoronary bypass surgery. II: effects on the endocrine metabolic response. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994;38(8):834-9. DOI: [10.1111/j.1399-6576.1994.tb04014.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1994.tb04014.x) PMID: 7887107
6. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology*. 1995;82(6):1474-506. DOI: [10.1097/0000542-199506000-00019](https://doi.org/10.1097/0000542-199506000-00019) PMID: 7793661
7. Stevens R, Mikat-Stevens M. Does the anaesthetic technique affect recovery of bowel function after radical prostatectomy? *Br J Anaesth*. 1998;80:551-2.
8. Gruber EM, Tschernko EM, Kritzing M, Deviatko E, Wissner W, Zurakowski D, et al. The effects of thoracic epidural analgesia with bupivacaine 0.25% on ventilatory mechanics in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Anesth Analg*. 2001;92(4):1015-9. DOI: [10.1097/0000539-200104000-00039](https://doi.org/10.1097/0000539-200104000-00039) PMID: 11273942
9. Jayr C, Thomas H, Rey A, Farhat F, Lasser P, Bourgain JL. Postoperative pulmonary complications. Epidural analgesia using bupivacaine and opioids versus parenteral opioids. *Anesthesiology*. 1993;78(4):666-76. DOI: [10.1097/0000542-199304000-00009](https://doi.org/10.1097/0000542-199304000-00009) PMID: 8466067
10. Clark F, Gilbert HC. Regional analgesia in the intensive care unit. Principles and practice. *Crit Care Clin*. 2001;17(4):943-66. DOI: [10.1016/S0749-0704\(05\)70188-3](https://doi.org/10.1016/S0749-0704(05)70188-3) PMID: 11762269
11. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014;348:f7656. DOI: [10.1136/bmj.f7656](https://doi.org/10.1136/bmj.f7656) PMID: 24500412
12. Joris JL, Georges MJ, Medjahed K, Ledoux D, Damiot G, Ramquet CC, et al. Prevalence, characteristics and risk factors of chronic postsurgical pain after laparoscopic colorectal surgery: retrospective analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(10):712-7. DOI: [10.1097/EJA.0000000000000268](https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000268) PMID: 26086282
13. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):77-86. DOI: [10.1093/bja/aen099](https://doi.org/10.1093/bja/aen099) PMID: 18434337
14. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology*. 2000;93(4):1123-33. DOI: [10.1097/0000542-200010000-00038](https://doi.org/10.1097/0000542-200010000-00038) PMID: 11020770
15. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology*. 2005;103(4):813-20. DOI: [10.1097/0000542-200510000-00020](https://doi.org/10.1097/0000542-200510000-00020) PMID: 16192774
16. Bouman EA, Theunissen M, Bons SA, van Mook WN, Gramke HF, van Kleef M, et al. Reduced incidence of chronic postsurgical pain after epidural analgesia for abdominal surgery. *Pain Pract*. 2014;14(2):E76-84. DOI: [10.1111/papr.12091](https://doi.org/10.1111/papr.12091) PMID: 23758753
17. Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Brealey D, Caudwell E, Naughton C, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia*. 1999;54(12):1136-42. DOI: [10.1046/j.1365-2044.1999.01114.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.1999.01114.x) PMID: 10594409
18. Ramsay MA. Bariatric surgery: the role of dexmedetomidine. *Seminars in Anesthesia. Semin Anesth*. 2006;25(2):51-6. DOI: [10.1053/j.sane.2006.02.004](https://doi.org/10.1053/j.sane.2006.02.004)
19. Huang X, Deng R, Tu W, Hu Z. Dexmedetomidine reduces neuropathic pain in a rat model of skin/muscle incision and retraction. *Asian J Surg*. 2017;40(1):35-40. DOI: [10.1016/j.asjsur.2015.10.009](https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2015.10.009) PMID: 27131956
20. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1-2):29-36. DOI: [10.1016/j.pain.2004.12.010](https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.010) PMID: 15733628
21. Keller T, Freynhagen R, Tölle TR, Liwowsky I, Möller P, Hüllemann P, et al. A retrospective analysis of the long-term test-retest stability of pain descriptors of the painDETECT questionnaire. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(2):343-9. DOI: [10.1185/03007995.2015.1125869](https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1125869) PMID: 26636376
22. Bouman EA, Theunissen M, Bons SA, van Mook WN, Gramke HF, van Kleef M, et al. Reduced incidence of chronic postsurgical pain after epidural analgesia for abdominal surgery. *Pain Pract*. 2014;14(2):E76-84. DOI: [10.1111/papr.12091](https://doi.org/10.1111/papr.12091) PMID: 23758753
23. Gerbershagen HJ, Dagtekin O, Rothe T, Heidenreich A, Gerbershagen K, Sabatowski R, et al. Risk factors for acute and chronic postoperative pain in patients with benign and malignant renal disease after nephrectomy. *Eur J Pain*. 2009;13(8):853-60. DOI: [10.1016/j.ejpain.2008.10.001](https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.10.001) PMID: 19010073
24. Shin JH, Howard FM. Abdominal wall nerve injury during laparoscopic gynecologic surgery: incidence, risk factors, and treatment outcomes. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(4):448-53. DOI: [10.1016/j.jmig.2012.03.009](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2012.03.009) PMID: 22560041
25. Shipton E. Post-surgical neuropathic pain. *ANZ J Surg*. 2008;78(7):548-55. DOI: [10.1111/j.1445-2197.2008.04569.x](https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2008.04569.x) PMID: 18593408
26. Sadatsune EJ, Leal PC, Clivatti J, Sakata RK. Chronic postoperative pain: pathophysiology, risk factors and prevention. *Rev Dor*. 2011;12(1):58-63. DOI: [10.1590/S1806-00132011000100013](https://doi.org/10.1590/S1806-00132011000100013)
27. Keller T, Freynhagen R, Tölle TR, Liwowsky I, Möller P, Hüllemann P, et al. A retrospective analysis of the long-term test-retest stability of pain descriptors of the painDETECT questionnaire. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(2):343-9. DOI: [10.1185/03007995.2015.1125869](https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1125869) PMID: 26636376
28. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative analgesic agent. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*. 2001;14(1):13-21. DOI: [10.1080/08998280.2001.11927725](https://doi.org/10.1080/08998280.2001.11927725) PMID: 16369581
29. Arcangeli A, D'Alò C, Gaspari R. Dexmedetomidine use in general anaesthesia. *Curr Drug Targets*. 2009;10(8):687-95. DOI: [10.2174/138945009788982423](https://doi.org/10.2174/138945009788982423) PMID: 19702517
30. Gurbet A, Basagan-Mogol E, Turker G, Ugun F, Kaya FN, Ozcan B. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can J Anaesth*. 2006;53(7):646-52. DOI: [10.1007/BF03021622](https://doi.org/10.1007/BF03021622) PMID: 16803911
31. Kamibayashi T, Maze M, Weiskopf RB, Weiskopf RB, Todd MM. Clinical uses of alpha2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology*. 2000;93(5):1345-9. DOI: [10.1097/0000542-200010000-00030](https://doi.org/10.1097/0000542-200010000-00030) PMID: 11046225
32. Zhang J, Wang Z, Wang Y, Zhou G, Li H. The effect of dexmedetomidine on inflammatory response of septic rats. *BMC Anesthesiol*. 2015;15(1):68. DOI: [10.1186/s12871-015-0042-8](https://doi.org/10.1186/s12871-015-0042-8) PMID: 25929655

33. Bulow NM, Colpo E, Pereira RP, Correa EF, Waczuk EP, Duarte MF, et al. Dexmedetomidine decreases the inflammatory response to myocardial surgery under mini-cardiopulmonary bypass. *Braz J Med Biol Res.* 2016;49(4):e4646. DOI: [10.1590/1414-431X20154646](https://doi.org/10.1590/1414-431X20154646) PMID: 26909786
34. Liu W, Yu W, Weng Y, Wang Y, Sheng M. Dexmedetomidine ameliorates the inflammatory immune response in rats with acute kidney damage. *Exp Ther Med.* 2017;14(4):3602-8. DOI: [10.3892/etm.2017.4954](https://doi.org/10.3892/etm.2017.4954) PMID: 29042954
35. Tang C, Huang X, Kang F, Chai X, Wang S, Yin G, et al. Intranasal dexmedetomidine on stress hormones, inflammatory markers, and postoperative analgesia after functional endoscopic sinus surgery. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:939431. DOI: [10.1155/2015/939431](https://doi.org/10.1155/2015/939431) PMID: 26199465
36. Kawasaki T, Kawasaki C, Ueki M, Hamada K, Habe K, Sata T. Dexmedetomidine suppresses proinflammatory mediator production in human whole blood in vitro. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;74(5):1370-5. DOI: [10.1097/TA.0b013e31828db978](https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31828db978) PMID: 23609293
37. Taniguchi T, Kidani Y, Kanakura H, Takemoto Y, Yamamoto K. Effects of dexmedetomidine on mortality rate and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *Crit Care Med.* 2004;32(6):1322-6. DOI: [10.1097/01.CCM.0000128579.84228.2A](https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000128579.84228.2A) PMID: 15187514