

ความสัมพันธ์ระหว่างการลดลงของน้ำหนักกับ ความเจ็บปวดหลังผ่าตัดช่องท้องในหนูไมซ์สายพันธุ์ BALB/c และ C57BL/6

ขวัญชนก เดชขง¹ และ กฤตธี เดชขง²

¹ศูนย์บริการสัตว์ทดลอง คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ สงขลา 90110

²คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ สงขลา 90110

บทคัดย่อ การศึกษาวิจัยทางสรีรวิทยาที่ใช้สัตว์ทดลองสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดความเจ็บปวดอย่างมาก โดยเฉพาะสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมซึ่งมีการตอบสนองต่อความเจ็บปวดเช่นเดียวกับมนุษย์ ความเจ็บปวดส่งผลกระทบต่อพฤติกรรม ความอยากอาหาร และการสูญเสียน้ำหนักหลังการผ่าตัด วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อเปรียบเทียบผลของความเจ็บปวดต่อน้ำหนักก่อนและหลังการผ่าตัดช่องท้องในสัตว์ทดลองชนิดหนูไมซ์ 2 สายพันธุ์ ได้แก่ BALB/c และ C57BL/6 ที่ได้รับการระงับความเจ็บปวดหลังการผ่าตัดด้วยยาอมอร์ฟิน รวมถึงเปรียบเทียบระดับความเจ็บปวดที่สัตว์แสดงออกทางใบหน้า (Facial Mouse Grimace Scale; fMGS) ในแต่ละช่วงเวลาหลังการผ่าตัดเปรียบเทียบกับก่อนผ่าตัดโดยให้คะแนนการแสดงออกของใบหน้าของสัตว์ทดลอง ที่เปลี่ยนแปลงไปตามระดับความเจ็บปวด แล้วหาความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนัก และความเจ็บปวดหลังผ่าตัด พบว่าน้ำหนักลดลง 5% ใน 3-4 วันแรกหลังการผ่าตัด และค่อยๆ เพิ่มขึ้นหลังจากนั้น ผลการทดลองแสดงว่ายาอมอร์ฟินสามารถบรรเทาอาการปวดได้แต่ไม่ทั้งหมด นอกจากนี้ความเจ็บปวดและการสูญเสียน้ำหนักมีความสัมพันธ์กัน โดยมีสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (R^2) เท่ากับ 0.82 และ $p = 0.0125$ สำหรับหนูไมซ์สายพันธุ์ BALB/c และ R^2 เท่ากับ 0.97 และ $p = 0.0004$ สำหรับหนูไมซ์สายพันธุ์ C57BL/6 จากการประเมินความเจ็บปวดด้วย Facial Mouse Grimace Scale พบว่าความเจ็บปวดยังคงอยู่ถึงวันที่ 5 หลังการผ่าตัด ดังนั้นแม้จะมีการให้ยาลดปวดประเภทโอปิออยด์ ยังพบการสูญเสีย น้ำหนักหลังผ่าตัดช่องท้อง จึงแนะนำให้การจัดการความเจ็บปวดควรพิจารณาการระงับความเจ็บปวดนานขึ้น และเพิ่มวิธีการจัดการความเจ็บปวด รวมถึงการให้ยาบรรเทาอาการปวดและลดการอักเสบที่ออกฤทธิ์ในกลไกที่แตกต่างกัน เพื่อบรรเทาอาการเจ็บปวดอย่างมีประสิทธิภาพ

คำสำคัญ: หนูไมซ์, สรีรวิทยาช่องท้อง, น้ำหนัก, ความเจ็บปวด

Corresponding author E-mail: kwanchanok.d@psu.ac.th

Received: 7 February 2024

Revised: 15 February 2025

Accepted: 17 February 2025

บทนำ

การศึกษาวิจัยทางศัลยกรรมที่ใช้สัตว์ทดลองสามารถเหนี่ยวนำให้สัตว์ทดลองเกิดความเจ็บปวด โดยกลไกการส่งสัญญาณให้เกิดความเจ็บปวดนั้นมี 4 ขั้นตอน เมื่อเกิดการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อจากการทำศัลยกรรม จะเกิดการฉีกขาดของเนื้อเยื่อร่วมกับกระบวนการอักเสบ จึงเกิดการกระตุ้นตัวรับความเจ็บปวดบริเวณปลายประสาทที่ทำหน้าที่รับความรู้สึก หากการกระตุ้นที่ตัวรับด้วยแรงที่มากเกินไปกว่าระดับ threshold จะเกิดการส่งกระแสประสาทความเจ็บปวดผ่านทางใยประสาทบริเวณนั้นไปยังไขสันหลัง เมื่อสัญญาณมาถึงไขสันหลังจะเกิดการปรับแต่งสัญญาณประสาทและส่งสัญญาณต่อไปยังสมอง เกิดการรับรู้ความเจ็บปวดภายในสมอง เมื่อมีสัญญาณความเจ็บปวดจะส่งสัญญาณตอบสนองกลับไปยังบริเวณที่บาดเจ็บเพื่อให้หลบเลี่ยง รวมทั้งส่งสัญญาณไปยังสมองส่วนลิมบิก (limbic) เพื่อให้เกิดการสร้างอารมณ์ตอบสนองต่อความเจ็บปวดที่เกิดขึ้น ดังนั้นในการผ่าตัดสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดความเจ็บปวดและการตอบสนองของร่างกายและอารมณ์ทางลบ ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมสามารถเกิดกลไกการตอบสนองต่อความเจ็บปวดเช่นเดียวกับมนุษย์⁽¹⁾

ความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นส่งผลกระทบต่อพฤติกรรมของสัตว์ทดลอง ความอยากอาหาร พฤติกรรมการแต่งตัว และพฤติกรรมการมีปฏิสัมพันธ์กับตัวอื่น ๆ รวมทั้งพฤติกรรมก้าวร้าว หรือหลบหนีที่เป็นการตอบสนองตามกลไกของระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathetic) ความเจ็บปวดและความเครียดจากการบาดเจ็บกระตุ้นให้ระบบซิมพาเทติกทำงานมากขึ้นส่งผลให้สร้างร่างกายของสัตว์ทดลองเปลี่ยนไปอยู่ในสภาวะพร้อมสู้หรือหนี ซึ่งเป็นกลไกธรรมชาติ อัตราการเต้นของหัวใจ อัตราการหายใจ รวมทั้งความดันโลหิตของสัตว์ทดลองจะสูงขึ้น หากมีการบรรเทาอาการความเจ็บปวดลง การตอบสนองของระบบซิมพาเทติกจะค่อย ๆ ลดลง ขณะที่ระบบพาราซิมพาเทติกจะทำงานมากขึ้นส่งผลให้สัตว์ทดลองมีความอยากอาหารมากขึ้นร่างกายจะฟื้นตัวดีขึ้น หากความเจ็บปวดนั้นไม่ได้รับการบรรเทาอาการความเจ็บปวดยังคงอยู่จะพัฒนาเป็นความเจ็บปวดเรื้อรัง ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของสัตว์ทดลองเนื่องจากความเจ็บปวด

เรื้อรังจะกระตุ้นให้เกิดการหลั่งฮอร์โมนคอร์ติซอลมากขึ้น ซึ่งฮอร์โมนคอร์ติซอลมีผลกระทบต่อระบบภูมิคุ้มกัน ระบบทางเดินอาหาร การตอบสนองทางอารมณ์ ระดับน้ำตาลในเลือด ความดันโลหิตสูงกว่าปกติ และอัตราการเต้นของหัวใจสูงกว่าปกติ เป็นต้น^(2,3)

การสูญเสียน้ำหนักหลังทำศัลยกรรมเป็นปัจจัยสำคัญที่ต้องพิจารณาในด้านสุขภาพและการพยากรณ์อัตราการฟื้นตัวของสัตว์ทดลอง เนื่องจากการสูญเสียน้ำหนักหลังการผ่าตัดสามารถเกิดขึ้นจากปัจจัยต่างๆ ที่สัมพันธ์ร่วมกัน เช่น การเพิ่มขึ้นของการใช้พลังงานของร่างกาย การสูญเสียน้ำ หรือการสูญเสียเลือดในระหว่างกระบวนการผ่าตัด รวมทั้งความไม่สบายหรืออาการเจ็บปวด นอกจากนี้การลดลงของน้ำหนักหลังผ่าตัดสามารถพยากรณ์อัตราการฟื้นตัวของสัตว์ทดลองเพื่อใช้ในการพิจารณาการยุติการทดลอง (Humane endpoint) ดังนั้นการติดตามน้ำหนักหลังการผ่าตัดในสัตว์ควรดำเนินการอย่างระมัดระวัง และมีความถี่ที่เหมาะสม โดยเฉพาะในกรณีของสัตว์ที่มีขนาดเล็ก เช่น หนูไมซ์ (mice) หรือ หนูแฮมสเตอร์ (hamster) เพื่อช่วยในการคาดการณ์ผลการศึกษาดทดลองและตรวจสอบสถานะสุขภาพของสัตว์ได้อย่างแม่นยำรวมถึงการกำหนดเกณฑ์การยุติความทรมานของสัตว์ทดลองระหว่างการทำการวิจัยโดยอาศัยความเมตตา (Humane endpoint)⁽³⁻⁵⁾

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อเปรียบเทียบผลของความเจ็บปวดต่อน้ำหนักก่อนและหลังการผ่าตัดช่องท้องในสัตว์ทดลองชนิดหนูไมซ์ 2 สายพันธุ์ ได้แก่ BALB/c และ C57BL/6 ที่ได้รับการระงับความเจ็บปวดหลังการผ่าตัดด้วยยาอมอร์ฟิน รวมถึงเปรียบเทียบระดับความเจ็บปวดที่สัตว์แสดงออกทางใบหน้า (Facial Mouse Grimace Scale; fMGS) ในแต่ละช่วงเวลาหลังการผ่าตัดเปรียบเทียบกับก่อนผ่าตัด โดยให้คะแนนการแสดงออกของใบหน้าของสัตว์ทดลองที่เปลี่ยนแปลงไปตามระดับความเจ็บปวด แล้วหาความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนัก และความเจ็บปวดหลังผ่าตัด โดยสัตว์ทดลองทั้งสองสายพันธุ์เป็นสัตว์ที่ผสมเลือดชิดที่ได้รับความนิยมในการนำมาใช้ในการทดลองต่างๆ โดยเฉพาะงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับศัลยกรรม⁽⁶⁾

วัสดุและวิธีการ

การดูแลและเลี้ยงหนูไมซ์

การศึกษานี้ใช้หนูไมซ์ (mice) สายพันธุ์ BALB/c เพศเมีย อายุ 12 สัปดาห์ จำนวน 20 ตัว และหนูไมซ์ สายพันธุ์ C57BL/6 เพศเมีย อายุ 12 สัปดาห์ จำนวน 23 ตัว ซึ่งได้รับจากบริษัท โนมูระ สยาม อินเทอร์เน็ตเซ็นแนล จำกัด ประเทศไทย นำมาเลี้ยง ณ สถานสัตว์ทดลองภาคใต้ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ภายใต้สภาวะควบคุมที่อุณหภูมิ $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ความชื้นสัมพัทธ์ $60 \pm 10\%$ ความยาวแสงสว่าง 12 ชั่วโมง และมีด 12 ชั่วโมงสลับกัน ได้รับอาหารและน้ำอย่างไม่จำกัด ตามมาตรฐานการเลี้ยงสัตว์ทดลอง ก่อนทำการศึกษานูหนูได้รับการปรับสภาพเพื่อให้เกิดความคุ้นชิน เป็นเวลา 7 วัน

ในการศึกษานี้หนูไมซ์จะได้รับการชั่งน้ำหนักทุกวัน ที่เวลา 8.00 นาฬิกา โดยใช้เครื่องชั่งน้ำหนักดิจิทัล ความละเอียด 0.01 กรัม (SPX222[®], Ohaus, New Jersey, USA)

การผ่าตัด

หนูไมซ์ได้รับยาดมสลบชนิดไอโซฟลูเรน (Isoflurane, USP Lot No. NOO3A226, Aerrane, Baxter Healthcare Corporation, USA) 1.5–2% ร่วมกับออกซิเจนปริมาณ 1.0–1.5 ลิตรต่อนาที เพื่อให้หมดสติและไม่รู้สึกเจ็บปวด ก่อนทำการผ่าตัดช่องท้องตัดขน และทำความสะอาดที่บริเวณหน้าท้องของหนูด้วยเทคนิคปราศจากเชื้อ และหนูทุกตัวจะได้รับยาลดปวดชนิดมอร์ฟีน (Morphine sulfate Lot No. 46HET, M&H Manufacturing, TH) ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous) จากนั้นเปิดผ่าช่องท้องที่ตำแหน่งกึ่งกลาง (linea alba) เมื่อเปิดถึงช่องท้องตัดต่อลำไส้เล็กส่วนกลาง (jejunum) ขนาด 0.2 มิลลิเมตร เย็บด้วยไหมเย็บชนิด polyamide ขนาด 8-0 ยาว 45 เซนติเมตร (ETHILON[®], Ethicon, USA) จากนั้นเย็บปิดผนังช่องท้องและผิวหนังด้วยไหมเย็บชนิด polypropylene (Prolene[®], Ethicon, USA) ขนาด 6-0 โดยหนูจะมีแผลเย็บที่หน้าท้อง 5–6 เซม

การประเมินความเจ็บปวด

การประเมินความเจ็บปวดหลังผ่าตัดโดยใช้การแสดงออกทางใบหน้า (Facial Mouse Grimace Scale; fMGS)⁽⁷⁾ ก่อนการให้ยาลดปวดทุกวัน ที่เวลา 8.00 นาฬิกา โดยการให้คะแนนแบ่งเป็น 3 ระดับ ตามความรุนแรงของความเจ็บปวด ได้แก่ เจ็บปวดเล็กน้อย (0–3) เจ็บปวดปานกลาง (4–7) และเจ็บปวดมาก (8–10)⁽⁸⁾ และหนูได้รับยาลดปวดชนิดมอร์ฟีนขนาด 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 3 วัน

การวิเคราะห์ทางสถิติ

วิเคราะห์ข้อมูลในรูปของค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard Deviation, SD) ที่มีการเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยมากกว่า 2 กลุ่ม โดยใช้สถิติ One-way ANOVA เพื่อเปรียบเทียบน้ำหนักก่อนและหลังการผ่าตัดช่องท้อง (วันที่ 1–6) ของหนูไมซ์ 2 สายพันธุ์ BALB/c และ C57BL/6 ที่ได้รับการระงับความเจ็บปวดหลังผ่าตัดด้วยยามอร์ฟีน และการเปรียบเทียบการแสดงออกทางสีหน้าในแต่ละช่วงเวลาหลังผ่าตัด (วันที่ 1–6) ของหนูไมซ์ 2 สายพันธุ์ (BALB/c และ C57BL/6) การเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยมากกว่า 2 กลุ่ม เมื่อมีการวัดซ้ำโดยใช้สถิติ Repeated measured ANOVA สำหรับวิเคราะห์ระดับความเจ็บปวดของหนู โดยมีระดับนัยสำคัญที่ p น้อยกว่า 0.05 หรือที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ถือว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยวิเคราะห์จากค่าเฉลี่ย และหาความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนัก (กรัม) และระดับความเจ็บปวด (fMGS) เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักตัวและความเจ็บปวดหลังผ่าตัด (วันที่ 1–6) โดยใช้สถิติ Pearson Correlation ที่ระดับความมั่นใจ (Confidence Interval) 95% โดยใช้โปรแกรมทางสถิติ GraphPad Prism 10.1.0 (GraphPad Software, MA, USA)

จริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้ผ่านการรับรองจริยธรรมการใช้สัตว์จากคณะกรรมการกำกับดูแลการใช้สัตว์เพื่องานทางวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ (หมายเลขการรับรองโครงการ 2563-05-025) เมื่อวันที่ 25 มกราคม พ.ศ. 2566

ผล

ในการศึกษานี้พบว่าน้ำหนักก่อน (วันที่ 0 ของการผ่าตัด) และหลังผ่าตัดใน 24 ชั่วโมงของหนูไมซ์ทั้งสองสายพันธุ์ไม่มีความแตกต่างกัน โดยมีน้ำหนักลดลงประมาณร้อยละ 5 ในวันที่ 3-4 หลังการผ่าตัด และพบว่า

น้ำหนักหลังผ่าตัดในวันที่ 4-6 ของสัตว์ทดลองทั้งสองสายพันธุ์ค่อยๆ เพิ่มขึ้นตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งแสดงว่ายามอร์ฟีนสามารถบรรเทาอาการปวดได้อย่างมีประสิทธิภาพ สัตว์ทดลองสามารถกลับมากินอาหารและน้ำได้รวมถึงระดับของน้ำหนักค่อยๆ เพิ่มขึ้น

ตารางที่ 1 น้ำหนักหลังการผ่าตัดช่องท้องของหนูไมซ์สายพันธุ์ BALB/C และ C57BL/6

	วันที่หลังการผ่าตัด						
	0	1	2	3	4	5	6
น้ำหนักหลังการผ่าตัดช่องท้องของหนูไมซ์สายพันธุ์ BALB/C (กรัม)							
Minimum	18.97	16.81	18.44	18.58	19.46	20.96	20.94
Maximum	24.42	23.64	23.47	23.22	23.51	23.81	23.87
Mean±SD	22.55 ±1.32	21.42 ±1.62	21.56 ±1.54	21.48 ± 1.52	21.62 ±1.36	22.47 ±0.84	22.60 ±1.06
Mean %*	100	95.27	95.84	95.04	95.66	99.42	100.00
น้ำหนักหลังการผ่าตัดช่องท้องของหนูไมซ์สายพันธุ์ C57BL/6 (กรัม)							
Minimum	15.64	14.89	14.92	15.21	15.70	15.88	16.11
Maximum	23.18	20.94	21.35	21.86	22.16	22.30	23.40
Mean±SD	19.14 ±2.07	17.98 ±1.71	18.12 ±1.74	18.47 ±1.76	18.73 ±1.70	19.13 ±1.77	19.40 ±1.90
Mean %*	100	94.53	95.03	95.73	96.79	97.74	97.44

หมายเหตุ: *ร้อยละของความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบกับวันที่ 0 ของการผ่าตัด

การประเมินความเจ็บปวดของหนูไมซ์โดยใช้การแสดงออกทางใบหน้า (fMGS)^(4,8) พบว่าหนูไมซ์ทั้งสองสายพันธุ์มีคะแนนของการประเมินความเจ็บปวดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ภายใน 24-120 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด และมีระดับความเจ็บปวดสูงสุดที่ 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด เมื่อเปรียบเทียบกับ

คะแนนประเมินก่อนการผ่าตัด โดยคะแนนความเจ็บปวดเฉลี่ย (mean) เพิ่มขึ้นเป็นระดับปานกลางในวันที่ 3.5 (84 ชั่วโมง) และวันที่ 4 (96 ชั่วโมง) หลังการผ่าตัดในหนูไมซ์สายพันธุ์ BALB/C และสายพันธุ์ C57BL/6 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การประเมินความเจ็บปวดหลังการผ่าตัดช่องท้องในหนูไมซ์ด้วยวิธี Facial Mouse Grimace Scale (fMGS)

	เวลาหลังจากการผ่าตัด (ชั่วโมง)								
	0	24	36	48	72	84	96	108	120
คะแนนการประเมินความเจ็บปวดหลังการผ่าตัดช่องท้องในหนูไมซ์สายพันธุ์ BALB/C									
Minimum	0	6	4	3	3	3	3	1	1
Maximum	0	8	7	7	9	6	4	3	3
Mean±SD	0.00 ±0.00	6.80 ±0.75	6.00 ±0.74	5.40 ±1.07	4.90 ±1.32	4.30 ±0.75	3.80 ±0.45	2.30 ±0.87	2.10 ±1.05

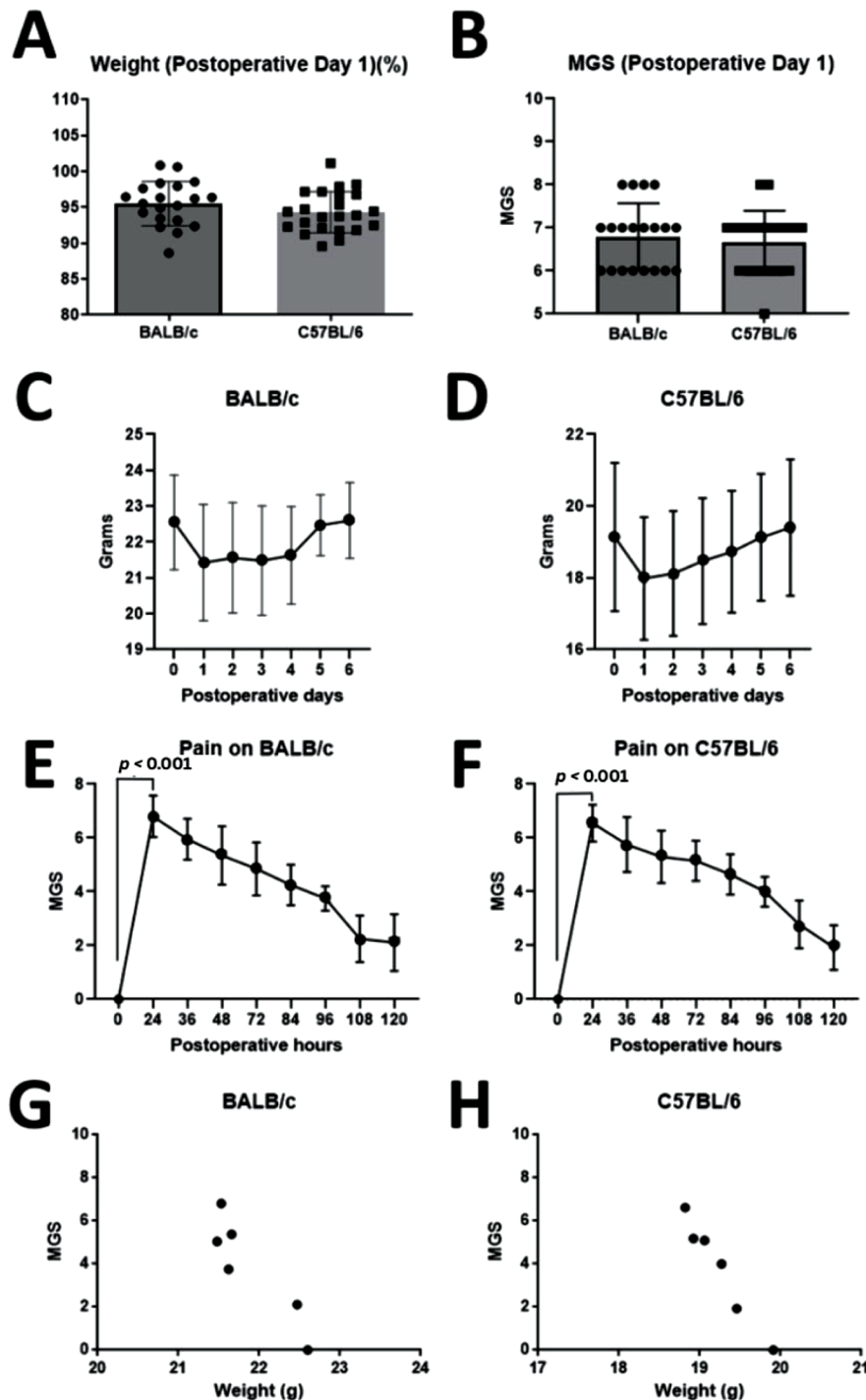
ตารางที่ 2 การประเมินความเจ็บปวดหลังการผ่าตัดช่องท้องในหนูไมซ์ด้วยวิธี Facial Mouse Grimace Scale (fMGS) (ต่อ)

คะแนนการประเมินความเจ็บปวดหลังการผ่าตัดช่องท้องในหนูไมซ์สายพันธุ์ C57BL/6									
Minimum	0	5	4	3	4	4	3	2	1
Maximum	0	8	7	7	6	6	5	5	3
Mean±SD	0.00 ±0.00	6.55 ±0.69	5.75 ±1.02	5.3 ±1.08	5.15 ±0.75	4.64 ±0.75	4.00 ±0.56	2.79 ±0.89	1.93 ±0.82

การวิเคราะห์เปรียบเทียบน้ำหนักตัวหลังการผ่าตัดวันแรกเมื่อเทียบกับน้ำหนักตัวก่อนผ่าตัด (%) (ภาพที่ 1A) และระดับความเจ็บปวดหลังผ่าตัดวันแรก (fMGS) (ภาพที่ 1B) ของหนูไมซ์สายพันธุ์ BALB/c และ C57BL/6 พบว่าไม่มีความแตกต่างของการลดลงของน้ำหนัก และระดับความเจ็บปวด ระหว่างหนูไมซ์ทั้งสองสายพันธุ์ และเมื่อบันทึกการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักร่างกาย (Grams) หลังการผ่าตัด พบว่า น้ำหนักตัวของหนูไมซ์สายพันธุ์ BALB/c เพิ่มขึ้นอย่างช้าๆ ในช่วง 4 วันแรกหลังลดลงจากการผ่าตัด (ภาพที่ 1C) ซึ่งแตกต่างจากหนูไมซ์สายพันธุ์ C57BL/6 ที่พบการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักอย่างต่อเนื่องหลังลดลงอย่างฉับพลันของน้ำหนักในวันแรกหลังการผ่าตัด (ภาพที่ 1D) อย่างไรก็ตาม น้ำหนักของหนูไมซ์ทั้งสองสายพันธุ์เพิ่มขึ้นเป็นลำดับใกล้เคียงกับก่อนผ่าตัดในวันที่ 5 หลังการผ่าตัด โดยสอดคล้องกับข้อมูลระดับความเจ็บปวดหลังผ่าตัดที่ลดลงเหลือระดับต่ำ

ใน 108 ชั่วโมง หรือ 4 วันหลังการผ่าตัด ในหนูไมซ์สายพันธุ์ BALB/c (ภาพที่ 1E) และ 120 ชั่วโมง หรือ 5 วันหลังการผ่าตัดในหนูไมซ์สายพันธุ์ C57BL/6 (ภาพที่ 1F) ความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักตัว และระดับความเจ็บปวดของหนูไมซ์ทั้งสองสายพันธุ์พบว่าระดับความเจ็บปวดแปรผกผันกับน้ำหนักตัวของหนูไมซ์ (ภาพที่ 1G และภาพที่ 1H)

พบความสัมพันธ์ทางสถิติที่มีนัยสำคัญของความสัมพันธ์ (Correlation) การเปลี่ยนแปลงน้ำหนักเฉลี่ย (กรัม) และคะแนนความเจ็บปวด (fMGS) ของหนูเมาส์สายพันธุ์ BALB/c และ C57BL/6 มีความสัมพันธ์ในระดับสูง โดยมีค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (R^2) เท่ากับ 0.82 ($p = 0.0125$) และ 0.97 ($p = 0.0004$) ตามลำดับ แสดงให้เห็นถึงแนวโน้มความรุนแรงของความเจ็บปวดลดลงหลังผ่าตัด อย่างเป็นลำดับ ซึ่งตรงข้ามกับความสัมพันธ์ของน้ำหนักตัวในระยะฟื้นตัว ดังแสดงในภาพที่ 1



ภาพที่ 1 กราฟแสดงการเปรียบเทียบน้ำหนักตัวหลังการผ่าตัดวันแรกเมื่อเทียบกับน้ำหนักตัวก่อนผ่าตัด (%) (A) และระดับความเจ็บปวดหลังผ่าตัดวันแรก (fMGS) (B) ของหนูไมซ์ 2 สายพันธุ์ (BALB/c และ C57BL/6) กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักร่างกาย (Grams) ของหนูไมซ์สายพันธุ์ BALB/c (C) และหนูไมซ์สายพันธุ์ C57BL/6 (D) กราฟแสดงข้อมูลระดับความเจ็บปวดหลังผ่าตัดในหนูไมซ์สายพันธุ์ BALB/c (E) และสายพันธุ์ C57BL/6 (F) กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักตัวและระดับความเจ็บปวดของหนูไมซ์ ทั้งสองสายพันธุ์ (BALB/c และ C57BL/6) (G และ H)

วิจารณ์

การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นหลังการผ่าตัดช่องท้องและน้ำหนักตัวของสัตว์ทดลองที่ลดลง เนื่องจากความเจ็บปวดนั้นส่งผลกระทบต่อการสูญเสียน้ำในร่างกาย ความไม่สบายกาย และยังส่งผลต่อความอยากอาหารในหนูไมซ์ ซึ่งเป็นภาวะที่ผิดปกติจากธรรมชาติของสัตว์ทดลองชนิดนี้ เมื่อได้รับยามอร์ฟินซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มโอปิออยด์ที่ออกฤทธิ์ที่ตัวรับโอปิออยด์ เพื่อยับยั้งการส่งสัญญาณความเจ็บปวดจากเส้นประสาทไปยังไขสันหลัง และสมองทำให้สามารถระงับความเจ็บปวดได้อย่างมีประสิทธิภาพ เมื่อสัตว์ทดลองได้รับการผ่าตัดมีการบาดเจ็บและเกิดความเจ็บปวด สัญญาณความเจ็บปวดจากบาดแผลถูกระงับไม่สามารถส่งสัญญาณไปยังระบบประสาทส่วนกลางทำให้สัตว์ทดลองมีอาการเจ็บปวดลดลง และสามารถดำเนินชีวิต กินอาหารและน้ำได้⁽⁹⁾ การลดลงของน้ำหนักหลังการผ่าตัดของหนูไมซ์ทั้งสองสายพันธุ์ (BALB/c และ C57BL/6) ไม่มีความแตกต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบกับน้ำหนักเริ่มต้นใน 24 ชั่วโมงแรกหลังการผ่าตัด ในวันที่ 2-4 น้ำหนักของหนูทั้งสองสายพันธุ์ลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับน้ำหนักก่อนผ่าตัดและค่อยๆ เพิ่มขึ้นใกล้เคียงน้ำหนักก่อนผ่าตัดในวันที่ 5-6 (ตารางที่ 1) บ่งชี้ว่าการฟื้นตัวของสัตว์ทดลองจะใช้เวลาอย่างน้อย 6 วัน ระดับของน้ำหนักจะค่อยๆ เพิ่มขึ้นในกรณีที่มีการบรรเทาความเจ็บปวดอย่างเหมาะสมในขณะที่การประเมินความเจ็บปวดของสัตว์ทดลอง โดยใช้การแสดงออกทางใบหน้า (fMGS) พบระดับของความเจ็บปวดเพิ่มสูงหลังการผ่าตัดใน 24 ชั่วโมงเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนผ่าตัด และระดับของความเจ็บปวดค่อยๆ ลดลงตามลำดับในวันที่ 2-5 เนื่องจากการได้รับยาลดปวดชนิดมอร์ฟิน

ในการศึกษานี้ไม่ได้บรรเทาการอักเสบหลังการผ่าตัด พบว่าภาวะการอักเสบของเนื้อเยื่อที่เกิดการบาดเจ็บจากการผ่าตัดส่งผลกระทบให้เกิดความเจ็บปวดและพฤติกรรมต่ออาการบาดเจ็บที่เกิดขึ้นดังกล่าวแม้ว่าบาดแผลภายนอกหายดีแล้วก็ตาม จากการศึกษาแสดงให้เห็นถึงอิทธิพลของความเจ็บปวดที่ขยายมากกว่า 72 ชั่วโมงของระยะเวลาการอักเสบของเนื้อเยื่อหลังการ

ผ่าตัด ซึ่งความเจ็บปวดนั้นสามารถคงอยู่นานถึง 5 วันหลังผ่าตัด การอักเสบของเนื้อเยื่อหลังการผ่าตัดจะอยู่ที่ 48-72 ชั่วโมงแรก⁽¹⁰⁾ หลังจากนั้นจะมีการแพร่ของเซลล์อักเสบในระหว่างการแพร่กระจาย (proliferative phase) ซึ่งจะเกิดขึ้นในระยะ 5 วันหลังเกิดการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ⁽¹⁰⁾ ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Chen D และคณะ⁽⁹⁾ ที่พบว่าการตอบสนองต่อการอักเสบและการจัดการความเจ็บปวดมีความสำคัญอย่างยิ่งในระยะฟื้นตัวหลังการผ่าตัด แม้ว่าจะใช้ยาลดปวดโอปิออยด์ชนิดรุนแรง (High intensity opioids) ก็ไม่สามารถจัดการความเจ็บปวดได้ดีในช่วง 3-5 วันแรกของการฟื้นตัวหลังผ่าตัด

ดังนั้นการพิจารณาการบรรเทาอาการความเจ็บปวดในสัตว์ทดลองอาจต้องเพิ่มระยะเวลาในการให้ยาลดปวดรวมถึงการให้ยาบรรเทาอาการปวดและลดการอักเสบที่ออกฤทธิ์ในกลไกที่แตกต่างกันเพื่อบรรเทาอาการเจ็บปวดอย่างมีประสิทธิภาพ เช่นการให้ยาระงับการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ร่วมกับมอร์ฟิน เป็นต้น และเฝ้าติดตามอาการของสัตว์ทดลองรวมทั้งน้ำหนักที่ลดลง เพื่อพิจารณาประสิทธิภาพการบรรเทาอาการปวดในสัตว์ทดลอง^(9,11) ในกรณีที่การบรรเทาความเจ็บปวดไม่สามารถบรรเทาให้ความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นเหตุเลลงจนสัตว์ทดลองสามารถดำเนินชีวิตได้จะพบว่าอัตราการกินอาหารลดลง ซึ่งในการศึกษานี้ไม่ได้ติดตามอัตราการกินอาหารและน้ำของสัตว์ทดลอง แต่จากการติดตามน้ำหนักของสัตว์ทดลองสามารถทำนายอัตราการกินอาหารและน้ำของสัตว์ทดลองได้โดยการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักสามารถประเมินได้ว่าสัตว์ทดลองมีอัตราการกินอาหารและน้ำเพิ่มขึ้น หากน้ำหนักของสัตว์ทดลองลดลงสามารถประเมินได้ว่าอัตราการกินอาหารของสัตว์ทดลองลดลง ปัจจัยอื่นๆ นอกจากความเจ็บปวดของการผ่าตัดแล้ว สาเหตุจากปัญหาทางทันตกรรม ปัญหาของการกลืน ปัญหาระบบทางเดินอาหาร หรือโรคทางระบบอื่นๆ เช่น ภาวะไทรอยด์เป็นพิษ มะเร็ง โรคเบาหวาน การอักเสบเรื้อรัง หรือโรคที่กระทบต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายสามารถกระทบต่อการฟื้นตัวหลังผ่าตัดของหนูไมซ์สายพันธุ์ BALB/c และ C57BL/6 ซึ่งเป็นสายพันธุ์ผสมแบบเลือดชิดเหล่านี้⁽¹²⁾

นอกจากความสัมพันธ์ของการลดลงของน้ำหนักสัตว์ทดลองต่อระดับความเจ็บปวดแล้ว การแสดงออกของพฤติของสัตว์ทดลองที่สามารถบ่งชี้ถึงภาวะความเจ็บปวดหรือความไม่สบายกาย เช่น การแสดงออกของสีหน้าที่เปลี่ยนไป การแยกตัวออกจากกลุ่ม หรือการเคลื่อนไหวของร่างกายที่ลดลง เป็นต้น สามารถบ่งชี้ถึงความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับสัตว์ทดลอง^(4,13,14) การศึกษานี้พบว่ายามอร์ฟินสามารถลดระดับความเจ็บปวดได้ประมาณหนึ่งเท่านั้น โดยสามารถลดคะแนนประเมินความเจ็บปวดจากคะแนนประมาณ 7–8 ลดลง โดยมีค่าเฉลี่ยประมาณ 5–6 ใน 24–48 ชั่วโมงหลังผ่าตัด และสอดคล้องกับน้ำหนักตัวของสัตว์ทดลองที่ลดลงหลังผ่าตัด ผลของการศึกษานี้สอดคล้องกับรายงานของ Matsumiya LC และคณะ⁽⁴⁾ ที่ศึกษาผลของการผ่าตัดทำหัตถ์ในหนูเมียในหนูไมซ์ โดยพบว่า Buprenorphine ซึ่งจัดเป็นยาระงับปวดอยู่ในกลุ่มโอปิออยด์และอยู่ในกลุ่มยาเดียวกับยามอร์ฟินมีประสิทธิภาพในการระงับความเจ็บปวดดีกว่ายาในกลุ่มยาระงับการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์เพียงอย่างเดียว การศึกษาของ Furumoto K และคณะ⁽¹⁵⁾ ได้ศึกษาผลของการระงับปวดด้วยยาบรรเทาอาการปวดมากกว่า 1 ชนิดในการระงับอาการปวดหลังการผ่าตัดลำไส้ เปรียบเทียบการบรรเทาอาการโดยใช้ยา Meloxicam และ Meloxicam ร่วมกับ Buprenorphine พบว่าการใช้ยาบรรเทาปวด Meloxicam ร่วมกับ Buprenorphine สามารถบรรเทาอาการความเจ็บปวดได้ดีกว่าการใช้ยาเพียงชนิดเดียว

ดังนั้นแนวทางการระงับปวดนี้มีประสิทธิภาพสามารถลดความรุนแรงของอาการปวดของหนูไมซ์หลังผ่าตัด เพิ่มคุณภาพชีวิต และความอยากอาหารของสัตว์ทดลอง การติดตามอาการและประเมินความเจ็บปวดรวมทั้งประเมินน้ำหนักของสัตว์ทดลองหลังผ่าตัดอย่างใกล้ชิด เป็นการประเมินประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการปวดหลังการผ่าตัด⁽¹⁵⁾

การศึกษาต่อไปควรทดสอบการใช้ยาบรรเทาความเจ็บปวดแบบผสมผสาน (Multimodal analgesia)

เช่น ยาโอปิออยด์ร่วมกับยาระงับการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) เพื่อประเมินประสิทธิภาพในการบรรเทาความเจ็บปวดหลังการผ่าตัดเพิ่มเติม นอกจากนี้ควรวัดระดับความเจ็บปวดและการฟื้นตัวของหนูไมซ์โดยใช้เครื่องมือหลากหลาย และศึกษาผลของการบรรเทาความเจ็บปวดในสัตว์ชนิดอื่นๆ ติดตามผลข้างเคียงจากการใช้ยาหลายชนิดร่วมกันและสำรวจปัจจัยอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อการฟื้นตัวหลังการผ่าตัด การศึกษาเหล่านี้จะช่วยให้สามารถเข้าใจและพัฒนาแนวทางการบรรเทาความเจ็บปวดหลังการผ่าตัดได้อย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น และเพิ่มคุณภาพชีวิตของสัตว์ทดลองในอนาคต

สรุป

การศึกษานี้แสดงให้เห็นผลของการผ่าตัดช่องท้องในหนูไมซ์สายพันธุ์ C57BL/6 และ BALB/c เพศเมีย ทั้ง 2 สายพันธุ์ มีน้ำหนักตัวลดลงประมาณ 5% ใน 24 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด และจะฟื้นตัวสู่ระดับน้ำหนักก่อนการผ่าตัดในวันที่ 5 จากการประเมินความเจ็บปวดจากไบหน้ (fMGS) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการลดน้ำหนักของร่างกาย แม้จะมีการให้ยาลดปวดชนิดมอร์ฟิน แต่ความเจ็บปวดยังคงมีอยู่เกินกว่าที่คาดโดยเฉพาะใน 3 วันหลังการผ่าตัด ผลการศึกษานี้เน้นย้ำถึงความจำเป็นในการขยายเวลาการจัดการความเจ็บปวดหลังการผ่าตัดและการพิจารณาแนวทางหลายรูปแบบในการจัดการความเจ็บปวด (Multimodal analgesia)

การศึกษาวิจัยนี้มีข้อจำกัดหลายประการ คือ การใช้หนูไมซ์ในการทดลอง ซึ่งอาจทำให้ผลลัพธ์ไม่สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับสัตว์อื่นหรือมนุษย์ได้โดยตรง การวัดความเจ็บปวดด้วย fMGS อาจไม่ครอบคลุมทุกมิติของความเจ็บปวด การใช้ยามอร์ฟินเพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอสำหรับการจัดการความเจ็บปวดทั้งหมด การศึกษามุ่งเน้นเฉพาะช่วงเวลาสั้นๆ หลังการผ่าตัดเพียง 5 วัน และการลดน้ำหนักถูกใช้เป็นตัวบ่งชี้หลักของความเจ็บปวด ซึ่งอาจไม่ครอบคลุมพฤติกรรมและสัญญาณทางสรีรวิทยาอื่นๆ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ของศูนย์บริการสัตว์ทดลอง
คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่กรุณา
ดูแลสัตว์ทดลองระหว่างการทำวิจัย และขอขอบคุณ
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ที่ให้ทุนสนับสนุนในการทำ
วิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Khera T, Rangasamy V. Cognition and pain: a review. *Front Psychol* 2021; 12: 673962. (11 pages).
2. Bourne S, Machado AG, Nagel SJ. Basic anatomy and physiology of pain pathways. *Neurosurg Clin* 2014; 25(4): 629-38.
3. Schaible HG, Richter F. Pathophysiology of pain. *Langenbeck's Arch Surg* 2004; 389(4): 237-43.
4. Matsumiya LC, Sorge RE, Sotocinal SG, Tabaka JM, Wieskopf JS, Zaloum A, et al. Using the Mouse Grimace Scale to reevaluate the efficacy of postoperative analgesics in laboratory mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2012; 51(1): 42-9.
5. Morton DB, Griffiths PH. Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. *Vet Rec* 1985; 116(16): 431-6.
6. Langford DJ, Bailey AL, Chanda ML, Clarke SE, Drummond TE, Echols S, et al. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nat Methods* 2010; 7(6): 447-9.
7. NC3Rs. Grimace scale: mouse. [online]. 2015; [cited 2024 Jun 22]; [8 screens]. Available from: URL: <https://nc3rs.org.uk/3rs-resources/grimace-scales/grimace-scale-mouse>.
8. Miller AL, Leach MC. The mouse grimace scale: a clinically useful tool?. *PloS one* 2015; 10(9): e0136000. (10 pages).
9. Chen D, Li X, Chen Y, Zeng H, Liu J, Li Q. Opioid dose, pain, and recovery following abdominal surgery: a retrospective cohort study. *J Clin Med* 2022; 11(24): 7320. (14 pages).
10. Peña OA, Martin P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2024; 25(8): 599-616.
11. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res* 2009; 37(5): 1528-42.
12. NHS. Unintentional weight loss. [online]. 2019; [cited 2024 Jun 22]; [1 screen]. Available from: URL: <https://www.nhs.uk/conditions/unintentional-weight-loss>.
13. Vidal A, Jha S, Hassler S, Price T, Busso C. Face detection and grimace scale prediction of white furred mice. *Mach Learn Appl* 2022; 8: 100312. (9 pages).
14. Cho C, Michailidis V, Lecker I, Collymore C, Hanwell D, Loka M, et al. Evaluating analgesic efficacy and administration route following craniotomy in mice using the grimace scale. *Sci Rep* 2019; 9(1): 359. (9 pages).
15. Furumoto K, Sasaki Y, Nohara M, Takenaka N, Maeta N, Kanda T. Effects of a multimodal approach using buprenorphine with/without meloxicam on food intake, body weight, nest consolidating behavior, burrowing behavior, and gastrointestinal tissues in postoperative male mice. *Vet Sci* 2022; 9(11): 589. (13 pages).

Correlation between Post-Laparotomy Weight Loss and Pain in BALB/c and C57BL/6 Mice

Kwanchanok Dejjong¹ and Krittee Dejjong²

¹*Laboratory Animals Service Center, Faculty of Science, Prince of Songkla University, Songkla 90110, Thailand*

²*Department of Clinic, Faculty of Veterinary Medicine, Prince of Songkla University, Songkla 90110, Thailand*

ABSTRACT The use of animal models in surgical research can induce significant pain, particularly in mammals, which respond to pain similarly to humans. Pain affects behavior, appetite, and weight loss after surgery. This study aimed to compare the effects of pain on pre- and post-operative weight in two strains of laboratory mice, BALB/c and C57BL/6, which received morphine for post-operative pain relief. The study also aimed to compare the level of pain expression through facial indicators (Facial Mouse Grimace Scale; fMGS) at various post-operative time points, relative to pre-operative conditions. The facial expressions of the mice were scored to assess changes corresponding to pain levels, and the correlation between weight loss and post-operative pain was evaluated. The results showed a 5% weight loss during the first 3–4 days post-surgery, followed by gradual weight gain thereafter. The findings indicated that while morphine alleviated pain, it did not provide complete relief. Furthermore, there was a correlation between pain and weight loss, with a coefficient of determination (R^2) of 0.82 and $p = 0.0125$ for BALB/c mice, and R^2 of 0.97 and $p = 0.0004$ for C57BL/6 mice. The pain assessment using the facial mouse grimace scale revealed that pain persisted until day 5 post-surgery. Therefore, despite the administration of opioid analgesics, post-operative weight loss was observed following abdominal surgery. It is recommended that pain management should be considered for prolonged pain relief including other analgesics and anti-inflammatory drugs that act through different mechanisms to relieve pain more effectively.

Keywords: Mice, Post-enterotomy, Weight, Pain