

# **Akuutin leikkauskivun kroonistumiseen johtavat tekijät**

Lääketieteellinen tiedekunta

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Laatija:  
Antti Lahti

Ohjaaja:  
Professori Teijo Saari

26.05.2022  
Turku

TURUN YLIOPISTO  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Syventävien opintojen kirjallinen työ

**Oppiaine:** Anestesiologia ja tehohoito

**Tekijä:** Antti Lahti

**Otsikko:** Akuutin leikkauskivun kroonistumiseen johtavat tekijät

**Ohjaaja:** Professori Teijo Saari

**Sivumäärä:** 13 sivua

**Päivämäärä:** 26.05.2022

Kirurgiset toimenpiteet aiheuttavat komplikaatioinaan lähes poikkeuksetta leikkaustyyppistä riippuen voimakkuudeltaan, kestoltaan ja laadultaan vaihtelevaa akuuttia postoperatiivista kipua. Vaikka leikkausmenetelmät ja perioperatiivinen kivunhoito ovat kehittyneet suuresti viime vuosikymmeninä, leikkauksen jälkeinen kipu kroonistuu edelleen usein. Tässä tutkielmassa selvitetään tärkeimmät leikkauskivun kroonistumisen riskitekijät ja esitellään tulevaisuuden näkymiä ja mahdollisuuksia tekijöiden suhteen. Lisäksi käydään läpi akuutin ja kroonisen kivun fysiologiaa sekä esitellään kroonisen leikkauskivun yleisyyttä ja ilmaantuvuutta eri leikkaustyyppien välillä.

Tämä tutkielma on muodoltaan kirjallisuuskatsaus. Tutkimusaineistona tutkielmalle on käytetty tietokannoista PubMedia, lisäksi lähteinä on käytetty suomenkielistä oppikirjallisuutta. Lähdeartikkelit ovat julkaistu suurimmilta osin viimeisen 10 vuoden aikana ja niiden joukossa on katsausartikkeleita, systemaattisia katsauksia, tutkimusartikkeleita sekä meta-analyyseja.

Tärkeimmiksi riskitekijöiksi akuutin leikkauskivun kroonistumiselle nousivat pre- ja postoperatiivinen kipu sekä psykologiset riskitekijät. Myös tiettyjä kliinisiä ja demografisia tekijöitä sekä leikkaustekijöitä nousi esille. Jatkossa tutkimusta tarvitaan riskitekijöistä vielä genetiikan sekä anestesiaan liittyvien tekijöiden osalta. Riskitekijöiden tunteminen saattaa tulevaisuudessa mahdollistaa riskipotilaiden preoperatiivisen tunnistamisen ja varhaiset perioperatiiviset interventiot akuutin leikkauskivun kroonistumiselle.

**Avainsanat:** krooninen kipu, leikkauskipu, leikkauskomplikaatiot

# Sisällysluettelo

<b>1</b>	<b>Johdanto</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Krooninen leikkauskipu</b> .....	<b>2</b>
2.1	Akuutin kivun fysiologia .....	2
2.2	Leikkauksen jälkeinen kipu .....	3
2.3	Kivun kroonistumisen mekanismeja.....	3
2.4	Kroonisen leikkauskipun ominaispiirteet ja ilmaantuvuus .....	6
<b>3</b>	<b>Leikkauskipun kroonistumisen riskitekijät</b> .....	<b>7</b>
3.1	Demografiset tekijät.....	7
3.2	Kipu.....	7
3.3	Kliiniset tekijät.....	8
3.4	Leikkaustekijät .....	8
3.5	Psykologiset tekijät.....	9
<b>4</b>	<b>Pohdinta</b> .....	<b>10</b>
<b>5</b>	<b>Yhteenveto</b> .....	<b>11</b>
	<b>Lähteet</b> .....	<b>12</b>

## 1 Johdanto

Kirurgiset toimenpiteet aiheuttavat leikkaustyyppistä riippuen määrältään, kestoltaan ja laadultaan vaihtelevaa postoperatiivista kipua. Kipu voi vaihdella tulehduskipulääkkeillä hoidettavasta pintaleikkauksivusta multimodaalisesti eli useilla eri mekanismeilla vaikuttavilla ja toistensa tehoa voimistavilla lääkkeillä ja keinoilla hoidettavaan laajojen leikkausten kipuun. Modernien menetelmien myötä voimakasta postoperatiivista kipua kokevien potilaiden määrä on vähentynyt, mutta edelleen merkittävä osa potilaista kokee kohtalaista tai kovaa akuuttia leikkauksen jälkeistä kipua. (1,2)

Moderneista leikkausmenetelmistä sekä multimodaalisesta kivunlievityksestä huolimatta leikkauksen jälkeinen kipu kroonistuu edelleen usein. Pitkittyneellä kivulla ei ole hyödyllisiä ominaisuuksia elimistön kannalta ja pitkittyessään kipu aiheuttaa useita yksilön elämänlaatua huonontavia seurannaisongelmia. (1) Kroonistumisriskissä olevien potilaiden tunnistaminen preoperatiivisesti voisi mahdollistaa varhaiset interventiot kivun kroonistumiselle, minkä suhteen leikkauksivun kroonistumisen riskitekijöiden tunteminen on keskeistä. (3)

Tässä tutkielmassa pyritään tunnistamaan tärkeimpiä akuutin leikkauksivun kroonistumiseen johtavia riskitekijöitä aiheeseen liittyvän tuoreimman kirjallisuuden kautta. Tutkielman muoto on kirjallisuuskatsaus. Tietolähteinä tutkielmassa on käytetty tietokannoista PubMedia sekä suomenkielistä oppikirjallisuutta. Lähdeartikkelit ovat suurimmilta osin julkaistu viimeisen 10 vuoden aikana ja niiden joukossa on katsausartikkeleita, systemaattisia katsauksia, tutkimusartikkeleita sekä meta-analyyseja.

## 2 Krooninen leikkauskipu

International Association for the Study of Pain (IASP, Kansainvälinen kivuntutkimusyhdistys) määrittelee tulevassa ICD-11-luokittelussa kroonisen leikkauskivun kivuksi, joka ilmenee tai kasvattaa voimakkuuttaan leikkauksen jälkeen ja joka jatkuu tai uusiutuu enemmän kuin kolmen kuukauden ajan. Luokittelussa jaotellaan kipu myös alaluokkiin leikkaustyyppin mukaan. (4) Tässä luvussa käydään läpi akuutin ja kroonisen kivun fysiologiaa, sekä kroonisen leikkauskivun ilmaantuvuutta.

### 2.1 Akuutin kivun fysiologia

IASP:n mukaan kipu on epämiellyttävä aisti- ja tunnekokemus, joka liittyy kudosaivuriin tai sen uhkaan, tai tällaista kokemusta muistuttava tuntemus. (5,6) Kipuaistimuksen välittyminen hermostossa tapahtuu neljässä vaiheessa. Tapahtumaketju alkaa transduktiosta, jossa nosiseptorin eli kipua välittävän primaarin afferentin hermosolun hermopäätte reagoi ärsykkeeseen, joka voi olla esimerkiksi mekaaninen, kemiallinen tai lämpöön perustuva. Afferenttien hermosolujen hermosäikeet jaetaan paksuihin myeliinitupellisiin A-säikeisiin sekä ohuihin myeliinitupettomiin C-säikeisiin, joista kiputuntemusta välittävät A-säikeisiin kuuluvat A $\delta$ -säikeet ja C-säikeet. (1) A $\delta$ -säikeet välittävät terävää ja pistävää kiputuntemusta, C-säikeet puolestaan tylppää ja polttavaa kiputuntemusta. Nosiseptori reagoi ärsykkeeseen muodostamalla aktiopotentiaaleja, joiden taajuus välittää ärsykkeen voimakkuuden. (2)

Kipuaistimuksen välittymisen seuraavassa vaiheessa kipuimpulssi siirtyy hermostossa keskushermoston kipua aistiviin osiin tapahtumassa, jota kutsutaan transmissioksi. Aluksi impulssi siirtyy kipusäikeitä pitkin selkäytimen takajuuriganglioihin, joissa sijaitsevat primaarien afferenttien hermosolujen stroomat. Tämän jälkeen impulssi välittyy synapsin välityksellä selkäytimen takasarven projektioneuroniin, jonka aksonia pitkin impulssi siirtyy selkäytimen vastakkaiselle puolelle spinotalaamiseen rataan. Seuraavaksi impulssi etenee edellä mainittua nousevaa rataa aivorungossa ja keskiaivoissa (esim. talamuksessa) sijaitseviin tumakkeisiin, joilla puolestaan on projektioita aivokuoren eri osiin, kuten somatosensoriselle tai assosiatiiiviselle aivokuorelle. (1)

Transmissioon vaikutetaan impulssin edetessä sen kaikissa vaiheissa, mutta erityisesti välittymisen kolmannessa vaiheessa eli modulaatiossa. Modulaatiota tapahtuu sekä aivoissa että selkäytimessä erilaisten inhibitoristen ja eksitatoristen hermoratojen avulla. (2) Näihin kuuluvat selkäytimen takasarvessa sijaitsevat signaalia voimistavat tai jarruttavat

interneuronit sekä aivorungosta laskeutuvat projektioneuroneita jarruttavat inhibitoriset hermoradat. (7) Modulaation jälkeen kipustimulus muuttuu isoivokuorella viimein subjektiiviseksi kokemukseksi kivusta ns. perseptiossa. (2)

Primaarin afferentin hermosolun ja projektioneuronin välisessä synapsissa stimuloivina välittäjäaineina toimivat postsynaptisia AMPA- ja voimakkaassa pitkäaikaisessa stimulaatiossa NMDA-reseptoreita aktivoivat aminohapot kuten glutamaatti. Muita stimuloivia välittäjäaineita ovat erilaiset neuropeptidit kuten substanssi P ja muut peptidit kuten CGRP. (1,7) Selkäytimen takasarven hermosolujen inhibitorisia välittäjäaineita ovat esimerkiksi GABA, opioidipeptidit ja enkefaliinit. Laskevissa inhibitorisissa hermoradoissa välittäjäaineina toimivat esimerkiksi opioidipeptidit, 5-HT ja noradrenaliini. (1)

## 2.2 Leikkauksen jälkeinen kipu

Leikkauksen jälkeinen akuutti kipu on tavallisesti toimenpiteestä johtuvaa kudonsvauriokipua eli nosiseptoreista aiheutuvaa (nosiseptiivista) kipua, jonka voimakkuuteen vaikuttavat toimenpiteen sijainti ja leikkaustekniikka. (2) Suurinta kipua aiheuttavat tavallisesti suuret leikkaukset, joiden kipu vaikeuttaa hengitystä. Näihin kuuluvat esimerkiksi torakotomiat ja ylämahaleikkaukset. Lisäksi suuret ortopediset leikkaukset voivat olla varsin kivuliaita mobilisointivaiheessa. (1)

Leikkaustekijöiden lisäksi akuutin leikkauskivun perseptioon vaikuttavat potilaskohtaiset tekijät. Näihin kuuluvat geneettiset tekijät, jotka vaikuttavat esimerkiksi kipuherkkyyteen ja lääkevasteisiin. Parhaiten tunnettuja tekijöitä ovat muun muassa opioidien farmakodynamiikkaa ja –kinetiikkaa säätelevien geenien polymorfismit. (1) Muita potilaskohtaisia tekijöitä ovat potilaan ikä, sukupuoli, pitkäaikaiset kipuongelmat sekä tunne-elämään ja mielialaan liittyvät tekijät kuten ahdistuneisuus ja masentuneisuus. Tekijöiden monimuotoisuus selittää osittain potilaiden yksilöllisen akuutin leikkauskivun perseption vaihtelevuuden. (1,2) Vaikka kipu on lähes aina oireena leikkauksen jälkeen, suurimmalla osalla potilaista akuutti postoperatiivinen kipu kuitenkin väistyy noin viikon sisällä leikkauksesta. (3)

## 2.3 Kivun kroonistumisen mekanismeja

Krooninen kipu määritellään kipuna, joka on kestänyt 2–6 kuukautta tai pidempään kuin vaurion normaali paraneminen edellyttäisi. (8) Kivun kroonistumiselle keskeistä on kivulle

herkistyminen sekä ääreis- että keskushermostossa. (2) Ääreishermostossa tapahtuvaa primaarista herkistymistä kutsutaan perifeeriseksi hyperalgesiaksi. Tällöin kyse on nosiseptoreiden herkistymisestä, jonka aiheuttaa pitkittynyt kudonvaurio. Tähän liittyy pitkittynyt tulehdusprosessi, jonka aiheuttavat lymfosyyttien aktivoituminen sekä paikallisten välittäjäaineiden, kuten TNF-alfan ja tiettyjen interleukiinien, vapautuminen. (7,9) Tämän seurauksena myös aiemmin inaktiivisia nosiseptoreita aktivoituu, mikä madaltaa kynnystä kipuärsykkeille. Nosiseptiivista kroonista kipua aiheuttavat tyypillisesti tietyt hoitamattomat tulehdukselliset perussairaudet kuten nivelreuma. (7)

Keskushermostossa tapahtuvaa sekundaarista herkistymistä kivulle kutsutaan sentraaliseksi hyperalgesiaksi. (7) Pitkittyneessä kiputilassa selkäytimen takasarven pitkäaikainen C-säikeiden välittämä stimulaatio aiheuttaa wind-up-ilmion, jossa NMDA-reseptorien aktivoitumisen normaalisti estävä  $Mg^{2+}$ -ioni irtoaa ionikanavasta ja mahdollistaa reseptorin tehostetun toiminnan. (10) NMDA-reseptorivälitteinen stimulaatio herkistää keskushermoston neuroneita aktivoimalla geenejä, jotka lisäävät kipuviestiä voimistavien välittäjäaineiden määrää. Lisäksi NMDA-välitteinen kipuviesti ei lievity elimistön inhibitorisilla morfiininkaltaisilla välittäjäaineilla. (1) Välittäjäaineiden vapautuminen voi johtaa myös hermoston glia- eli tukisolujen aktivoitumiseen, jolloin myös ne erittävät eksitatorisia välittäjäaineita, kuten sytokiineja, prostaglandiineja ja eksitatorisia aminohappoja. Glisolujen aktivoituminen voi myös lisätä sekä AMPA- että NMDA-reseptorien upregulaatiota. (11) Suuri eksitatoristen välittäjäaineiden vapautuminen voi aiheuttaa solukuolemaa selkäytimen inhibitorisissa neuroneissa, mikä myös osaltaan vähentää kipuviestin jarruttamista. (1) Nämä useat tekijät luovat epätasapainoa vahvistavien ja jarruttavien järjestelmien välille, mikä saattaa johtaa lisääntyneeseen kipuvasteeseen, kipualueen laajenemiseen vaurioalueen ulkopuolelle ja allodyniaan eli ilmiöön, jossa alun perin kivuton ärsyke, kuten kosketus, voi aiheuttaa kipua. Sentraalinen herkistyminen voi myös selittää tilanteen, jossa kipu jatkuu, vaikka tulehduksellinen sairaus olisi saatu hoitotasapainoon. (7)

Kivun pitkittyessä myös aivotasolla tapahtuu muutoksia. Kvantamismetodien kehittymisen myötä aivojen toiminnasta on saatu selkeämpää käsitystä ja nykyisin aivojen toiminnan ajatellaan olevan hermoverkkoihin pohjautuvaa. Krooninen kipu vaikuttaa aivojen toimintaan kuormittavasti ja hermoverkkojen homeostaasi muuttuu: normaalisti voimakkaasti verkostoituneita keskuksia kuten insula ja operculum downreguloidaan ja vähemmän verkostoituneita alueita upreguloidaan, esimerkiksi osa sensomotorisista alueista lisää yhteyksiään muihin aivojen osiin. Viime aikoina tutkimuksen osalta huomio on siirtynyt

enemmän limbisen järjestelmän rooliin kivun kroonistumisessa nosiseptiivisten hermoverkkojen sijasta. Mesokortikolimbisen verkoston, jonka perinteisesti on tunnettu liittyvän palkitsemis-, motivaatio-, riippuvuus- sekä oppimistoimintoihin, on hypotetisoitu vaikuttavan myös kivun yhteydessä: kivun pitkittyessä aivoissa käynnistyvät emotionaaliset oppimismekanismit, joiden säätelyyn mesokortikolimbinen verkosto vaikuttaa. Tähän liittyy aivoverkostojen reorganisaatio, joka lopulta johtaa tilaan, jossa emotionaaliset verkostot säätelevät kiputuntemusta nosiseptiivisten verkostojen lisäksi. Erityinen rooli vaikuttaisi olevan nucleus accumbensilla, jonka lisääntyneen aktiivisuuden ja suurentuneen koon on havaittu liittyvän kivun kroonistumiseen. Myös hippokampuksessa, joka on keskeinen rakenne emotionaalisisessa oppimisessa sekä muistojen syntymisessä, on havaittu muutoksia kroonisen kivun yhteydessä. Näitä muutoksia ovat rakenteen koon pienentyminen, muodon muuttuminen ja muuttuneen muodon liittyminen taipumukseen liioitella kipumuistoa, sekä hippokampukseen liittyvien toimintojen kuten muistitoimintojen heikentyminen. Eläinkokeissa on havaittu hippokampukselle ominaisen neurogenesin vähentyvän, mikä mahdollisesti selittää ilmiötä. (12) Edellä mainittujen muutoksien lisäksi kuvantamistutkimuksissa on havaittu kroonisessa kivussa manteliumakkeen (kivun pelko), päälakilohkon assosiaatioalueiden (vertailevat muistitoiminnot), otsalohkon etuosan (toiminnanohjaus) sekä motorisen aivokuoren aktivaatioita. (7) Psykologisista kivun kroonistumisen riskitekijöistä pitkittäistutkimuksia on julkaistu vähän. Kuitenkin on havaittu, että esimerkiksi selkäkivun kroonistumista subakuutissa vaiheessa ennustavat kipeytymisen pelko, katastrofijattelu (taipumus hätääntyä kivusta ja korostaa sen kielteisiä vaikutuksia) sekä psyykinen rasittuneisuus. (1)

Hermon mekaaninen vaurio mahdollistaa kivun pitkittymisen ja hermoperäisen eli neuropaattisen kivun. Katkenneen aksonin distaaliseen päähän kasvaa vaurion jälkeen uusia myeliinitupettomia hermosäikeitä. Uudet säikeet voivat kasvaa poikkeavilla kulku-urilla, syrjäyttää kosketustuntoelinten hermoja ja muodostaa epäjärjestäytyneitä kerääntymiä, joita kutsutaan neuroomiksi. (7) Neuroomat voivat esimerkiksi herkistyä mekaaniselle ja kemialliselle stimulaatiolle ja jatkaa ulkoisen ärsykkeen aiheuttamaa kipuviestiä ärsykkeen jo lakattua ja näin aiheuttaa allodyniaa ja kipua. Neuroomissa esiintyy myös lisääntyneitä määriä alfa-adrenergisia reseptoreita, joiden vuoksi sympaattisen hermoston aktivaatio ja katekoliamiinien vapautuminen voivat aiheuttaa kiputuntemusta. Vaurion yhteydessä myös neuronin stroomassa syntetisoidut ionikanava- ja reseptoriproteiinit ruuhkautuvat vauriokohtaan: näistä erityisesti neuronin laukaisukynnystä madaltavia Na-kanavien



poikkeavia alatyyppejä kertyy vaurioalueelle. Vaurioalueella voi olla alkuvaiheessa lisäksi perineuraalinen inflammaatioprosessi, joka muuttaa hermon sytokiiniherkkyyttä ja omalta osaltaan selittää neuropaattisen kivun kehittymistä. Edellä mainitut tekijät lisäävät selkäyttimeen saapuvaa ärsyketulvaa ja saattavat aiheuttaa myös sekundaarista herkistymistä kivulle. (1)

## 2.4 Kroonisen leikkauskivun ominaispiirteet ja ilmaantuvuus

Yleiset kivun kroonistumisen mekanismit vaikuttavat myös leikkauskivun kroonistumisessa. (3,13) Kroonisen leikkauskivun voidaankin ajatella olevan monimuotoinen ongelma, johon vaikuttavat niin sosiopsykologiset tekijät kuin monimuotoiset kiputekijät. (14,15)

Neuropaattisen komponentin osuus kroonisesta leikkauskivusta vaihtelee leikkaustyyppien välillä, esimerkiksi rintakehän alueen leikkauksissa neuropaattisen komponentin osuus on 66 %, rintaleikkauksissa 67.7 %, nivustyrän korjausleikkauksessa 30.5 % ja polven tekonivelleikkauksissa 5.7 %. (16) Kroonisen leikkauskivun yhteydessä esiintyy myös useita liitännäisoireita muiden kroonisten kiputilojen tapaan. Näitä ovat esimerkiksi negatiiviset vaikutukset mielialaan (28 %), uneen (30 %) ja nautintoon elämästä (30 %). (3)

Arviot kroonisen leikkauskivun ilmaantuvuudesta vaihtelevat suuresti. Tämä johtuu useista tutkimusmetodeihin liittyvistä tekijöistä, kuten kroonisuuden määritelmästä, tutkimusasetteluista ja kivun voimakkuuden mittauksesta. Myös pienet otannat ja retrospektiivinen data ovat olleet ongelmana. (3,15) Kroonisen leikkauskivun uusi luokittelu pyrkii standardisoimaan määritelmiä ja tutkimuksia jatkossa. (4,15) Arvioita leikkauskivun ilmaantuvuudesta on kuitenkin muodostettu leikkaustyypeittäin ja näiden pohjalta krooniselle kivulle suurin ilmaantuvuus (suurimman insidenssin mukaan) saadaan amputaatioissa (insidenssi 30–85 %), torakotomioissa (5–65 %), nivusen herniotomioissa (5–63 %) sekä mastektomioissa (11–57 %). (15) Kaikista leikkauksista keskivaikean-vaikean kivun insidenssi 12 kuukauden jälkeen on 11.8 % ja prevalenssi 3–36 kuukauden jälkeen keskivaikealle-vaikealle kivulle on 18.3 %. (17,18)

### 3 Leikkauskivun kroonistumisen riskitekijät

IMMPACT (Initiative for Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials) on tunnistanut olennaiset riskitekijäluokat leikkauskivun kroonistumiselle ja ehdottanut tätä jaottelua tulevaisuuden tutkimusten standardoimiseksi. (3,19) Tässä luvussa käydään läpi kyseisiä riskitekijäluokkia luokkiin liittyvän kirjallisuuden kautta ottaen mukaan vain tekijät, joista löytyy kiistatonta näyttöä. (13)

#### 3.1 Demografiset tekijät

Nuori ikä on ollut pitkään tunnettu riskitekijä krooniselle leikkauskivulle (20), myös tuoreemmat tutkimukset tukevat tätä näkemystä (21,22). Selittävinä tekijöinä ilmiölle on ehdotettu olevan muun muassa ikään liittyvät muutokset hermostossa ja iäkkäämpien matalampi alttius kivun psykologisille tekijöille. (23) Lisäksi esimerkiksi mastektomioiden yhteydessä on ehdotettu nuorien potilaiden tyypillisesti vaikeamman tuumoriluokan ja kemoterapian tarpeen sekä erilaisen estrogeenireseptoritilanteen selittävän ilmiötä osittain. (24)

Muita demografisia tekijöitä, jotka näyttäisivät lisäävän kroonisen leikkauskivun riskiä ovat matala koulutus ja matala sosioekonominen asema. Näiden riskitekijöiden osalta riskin lisäämisen mekanismiksi on esitetty esimerkiksi työolosuhteita ja vähäisempiä terveydenhuoltomahdollisuuksia. (25) Systemaattisten katsausten ja meta-analyysien vähäisyys jättää kuitenkin näiden tekijöiden merkityksen hieman avoimeksi.

#### 3.2 Kipu

Preoperatiivinen kipu leikkausalueella tai muualla on voimakas riskitekijä krooniselle leikkauskivulle. Tämä on todettu useissa eri leikkaustyyppisiä käsittelevissä katsauksissa, että yksittäisiä leikkaustyyppisiä koskevissa analyyseissä. (21,22,26–29) Krooniset kiputilat kuten pitkittynyt alaselkäkipu, IBS ja fibromyalgia lisäävät riskiä myös krooniselle leikkauskivulle. (15) Mekanismeina ilmiölle on esitetty olevan kivulle herkistymisen mekanismit sekä opioidien käyttö ennen operaatiota, joka saattaa aiheuttaa opioidivälitteistä hyperalgesiaa. (14,15)

Akuutin postoperatiivisen kivun voimakkuus ennustaa myös kivun kroonistumista. Voimakkaampi kipu on liitetty lisääntyneeseen kroonistumisen riskiin, leikkaustyyppisiä joissa tämä on todettu ovat esimerkiksi lonkan tekonivelleikkaus, rintasyöpäleikkaukset,

keisarinleikkaus, nivustyrän korjausleikkaus sekä torakotomiat. (27,30) Voimakkuuden lisäksi myös kivun kulku on tärkeä ennustetekijä, mikäli kipu pysyy tasaisena tai voimistuu postoperatiivisesti niin riski kroonistumiselle kasvaa. (14,15) Yleisesti preoperatiivisen ja voimakkaan postoperatiivisen kivun ajatellaan olevan voimakkaimmat ennustetekijät leikkauskivun kroonistumiselle. (14,15)

### **3.3 Kliiniset tekijät**

Kroonisten kiputilojen lisäksi myös muu sairastavuus on todettu riskitekijäksi leikkauskivun kroonistumiselle. (19) Riskiä aiheuttavia sairauksia ovat ainakin sternotomioissa hypotyreoosi, rintaleikkauksissa diabetes ja rintakehän alueen leikkauksissa verenpainetauti. Diabeteksen suhteen riskin mekanismeina on ajateltu olevan neuropatiamekanismit sekä haavojen parantumisen hidastuminen, hypotyreoosin puolestaan ajatellaan vaikuttavan neuropaattisen kivun mekanismeihin. (22,29) Sairastavuuden vaikutus kroonisen kivun kokonaisriskille kuitenkin on ainakin tietyissä leikkaustyypeissä mahdollisesti melko pieni. (28) Myös leikkausta edeltävä vammaisuus ennustaa kroonista kipua varsinkin vamman jatkumisen muodossa. (19)

Elämäntavoista tupakointi näyttäisi aiheuttavan leikkauskivun kroonistumista. Mekanisminä tupakoinnin aiheuttamalle kroonistumiselle on esitetty nikotiinireseptorien epäherkistymistä, joka alentaa kipukynnystä. Tupakointi vaikuttaa myös stressivasteeseen ja sympaattiseen aktiivisuuteen. (19,22)

### **3.4 Leikkaustekijät**

Kroonisen kivun ilmaantuvuus vaihtelee leikkaustyypeittäin, mikä tarkoittaa sitä, että leikkaustyyppinä on hyvä tarkastella eriteltyinä kivun kroonistumisen suhteen. Yhteisiä riskitekijöitä on kuitenkin myös tunnistettu, näitä ovat leikkaustekniikat (tähtystys verrattuna avoleikkaukseen), leikkauksen kesto ja toistuva revisioiden tarve. (15)

Rintaleikkauksissa kroonisen kivun mekanismien ajatellaan olevan suurimmilta osin neuropaattisia. ALND (axillary lymph node dissection, kainaloevakuaatio) lisää riskiä krooniselle kivulle. (21,22,24) Myös ICBN:n (intercostobrachial nerve, lateraalinen ihohaara toisesta kylkiluiden välisestä hermosta) vaurio ja rinnan säästävä leikkaus verrattuna totaalipoistoon ovat olleet tutkimuksen kohteena, näistä näyttö on kuitenkin vaihtelevaa. (24) Tuoreessa meta-analyysissä kuitenkin todetaan ICBN:n vaurion olevan yhteydessä kasvavaan kroonisen leikkauskivun riskiin, lisäksi kun kipuparametria vaihdettiin mistä tahansa kivusta

kliinisesti merkittävään kipuun havaittiin mastektomian riskin krooniselle kivulle olevan korkeampi kuin rinnan osapoiston. (22)

Myös rintakehän alueen leikkauksissa neuropaattisen kivun osuus kroonisessa kivussa on merkittävä. Leikkaukseen liittyviä tekijöitä kohonneelle kroonisen kivun riskille ovat haavainfektio, leikkauksen koko sekä leikkaustekniikka (torakotomialla hieman suurempi riski verrattuna VATSiin eli videoavusteiseen torakoskopiaan). (22)

### **3.5 Psykologiset tekijät**

Kivun katastrofoinnilla tarkoitetaan yksilön taipumusta korostaa tai liioitella kiputunteiden vakavuutta tai uhkaavuutta. (15) Tämän ominaisuuden vaikutusta kivun kroonistumisen riskille on alettu tutkimaan kunnolla vasta tällä vuosituuhannella, ja pian todettu mahdollisesti merkittäväksi preoperatiiviseksi riskitekijäksi leikkauskivun kroonistumiselle. (19,27)

Viitteitä katastrofoinnin riskiä lisäävästä vaikutuksesta on havaittu niin eri leikkaustyyppijä käsittelevissä analyyseissa kuin eri leikkaustyyppijä kuten rintaleikkauksia, selkärangan leikkauksia ja polven tekonivelleikkauksia käsittelevissä aineistoissa. (22,31–35)

Masennus ja ahdistuneisuus ovat tunnistettu useammassa vanhemmissa katsauksissa riskitekijöiksi leikkauskivun kroonistumiselle. (15,19) Kuten katastrofoinnin yhteydessä, myös nämä riskitekijät on tunnistettu myös uudemmissa analyyseissa ja leikkaustyyppikohtaisissa aineistoissa. (22,31,32,35) Tuoreessa meta-analyysissa mahdollisesti hieman yllättäen havaittiin tilannekohtaisen ahdistuneisuuden olevan merkittävin riskitekijä psykologisten riskitekijöiden joukosta, kun tavallisesti on ajateltu katastrofoinnin ja yleisen ahdistuneisuuden olevan merkittävämpiä tekijöitä. (35)

Kokonaisuudessaan mielenterveydellä on tärkeä vaikutus potilaan kykyyn toipua leikkauksista ja psykologisten tekijöiden ajatellaan olevan kolmanneksi merkittävin riskitekijä kivun kroonistumiselle itse kiputekijöiden jälkeen. (14)

## 4 Pohdinta

Tämän katsauksen perusteella tärkeimmiksi kroonisen leikkauskivun riskitekijöiksi nousivat pre- ja postoperatiivinen kipu sekä psykologiset riskitekijät. Näyttöä löytyi myös tiettyjen leikkaustekijöiden, kliinisten tekijöiden sekä demografisten tekijöiden vaikutuksesta.

Lähdemateriaaleissa löytyi myös useita muita riskitekijöitä, kuten BMI ja sukupuoli, joita ei tässä katsauksessa tarkemmin käyty läpi vaihtelevan tutkimusnäytön vuoksi.

Tutkimus riskitekijöiden suhteen on kasvanut suuresti viime vuosina ja kroonisen leikkauskivun määritelmän tarkentuminen ja lisääminen ICD-11-luokitukseen todennäköisesti lisää tulevaisuudessa tietoisuutta kroonisesta leikkauskivusta ja parantaa tutkimusten laatua ja verrattavuutta. Tulevaisuudessa tutkimusta tarvitaan riskitekijöiden suhteen ainakin vielä geneettisten tekijöiden sekä anestesiaan liittyvien tekijöiden osalta. (13)

Riskitekijöiden tuntemisen tärkein seuraus tulevaisuudessa voisi olla riskipotilaiden preoperatiivinen tunnistaminen. Erityisesti pitkittyneet kiputilat ja psykologiset ongelmat tulisi tunnistaa etukäteen ja näissä tapauksissa ottaa huomioon mahdolliset preoperatiiviset ja leikkaustekniset interventiot ja ääritapauksissa leikkauksen tarpeellisuus. Preoperatiivisia kroonisen kivun riskin mittareita on jo kehitetty (36), ja tulevaisuudessa näiden optimointi ja käytön leviäminen voisi mahdollisesti auttaa riskipotilaiden tunnistamisessa. Riskiin pyritään vaikuttamaan tulevaisuudessa myös postoperatiivisesti: keinoja, joiden ajatellaan olevan käyttökelpoisia ja joista jatkossa tarvitaan tutkimusta ovat esimerkiksi kotiutumisen jälkeinen kipuklinikkaseuranta sekä akuutin postoperatiivinen kivun kehittymisen seuranta. (3,14)

## 5 Yhteenveto

Krooninen leikkauksen jälkeinen kipu on edelleen yleinen leikkauskomplikaatio moderneista menetelmistä huolimatta. Leikkauskivun kroonistuminen on monimutkainen tapahtuma, jossa leikkauksen aiheuttama kudosaauriokipu pitkittyy erilaisten mekanismien, kuten perifeerisen ja sentraalisen herkistymisen, hermovaurion aiheuttamien kudosten sekä aivotason muutosten kuten hermoverkkojen homeostaasin järkkymisen kautta. Kroonistumisen fysiologian lisääntynyt tuntemus on auttanut myös tunnistamaan leikkauskivun kroonistumisen riskitekijöitä. Näistä merkittävimmät ovat pre- sekä postoperatiivinen kipu sekä psykologiset riskitekijät. Tulevaisuudessa tutkimusta tarvitaan vielä ainakin genetiikan ja anestesiamenetelmien vaikutuksesta kroonistumisriskiin. Tärkein mahdollinen hyöty riskitekijöiden tunnistamisesta voidaan jatkossa mahdollisesti saada riskipotilaiden preoperatiivisessa tunnistamisessa erilaisten riskin mittareiden kautta.

## Lähteet

1. Kalso E, Haanpää M, Hamunen K, Kontinen V, Vainio A, editors. Kipu [Internet]. Kustannus Oy Duodecim; 2018 [cited 2022 Apr 28]. Available from: <https://www.oppiporrtti.fi/op/opk04493>
2. Niemi-Murola L, Ahlmén-Laiho U, Huttunen T, Metsävainio K, Vakkala M, editors. Anestesiologian ja tehohoidon perusteet. Kustannus Oy Duodecim; 2014.
3. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery [Internet]. Vol. 393, *www.thelancet.com*. 2019. Available from: [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
4. Schug SA, Lavand’Homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic postsurgical or posttraumatic pain. Vol. 160, *Pain*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 45–52.
5. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Vol. 161, *Pain*. NLM (Medline); 2020. p. 1976–82.
6. Eija Kalso. Kivun uusi määritelmä [Internet]. *Lääkärilehti*. 2021 [cited 2022 Apr 26]. Available from: <https://www.laakarilehti.fi/ajassa/verkkokommentti/kivun-uusi-maaritelma/>
7. Soinila S, Kaste M, editors. *Neurologia*. Kustannus Oy Duodecim; 2015.
8. Kalso E. Miksi kipu pitkittyy ja voiko sitä ehkäistä? [Internet]. *Lääkärilehti*. 2018 [cited 2022 May 10]. p. 1119–26. Available from: Miksi kipu pitkittyy ja voiko sitä ehkäistä?
9. Feizerfan A, Sheh G. Transition from acute to chronic pain. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2015 Apr;15(2):98–102.
10. Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? *British Journal of Anaesthesia*. 2010;105:i69–85.
11. Watkins LR, Hutchinson MR, Rice KC, Maier SF. The “Toll” of Opioid-Induced Glial Activation: Improving the Clinical Efficacy of Opioids by Targeting Glia. Vol. 30, *Trends in Pharmacological Sciences*. 2009. p. 581–91.
12. Barroso J, Branco P, Apkarian AV. Brain mechanisms of chronic pain: critical role of translational approach. Vol. 238, *Translational Research*. Elsevier Inc.; 2021. p. 76–89.
13. Rosenberger DC, Pogatzki-Zahn EM. Chronic post-surgical pain – update on incidence, risk factors and preventive treatment options. Vol. 22, *BJA Education*. Elsevier Ltd; 2022. p. 190–6.
14. Lavand’homme P. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Pain*. 2017;158(4):S50–4.
15. Schug SA, Bruce J. Risk stratification for the development of chronic postsurgical pain. *Pain Reports*. 2017 Nov 1;2(6).
16. Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: A systematic literature review. *Pain*. 2013;154(1):95–102.
17. Johansen A, Romundstad L, Nielsen CS, Schirmer H, Stubhaug A. Persistent postsurgical pain in a general population: Prevalence and predictors in the Tromsø study. *Pain*. 2012 Jul;153(7):1390–6.
18. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, Zaslansky R, Tanase NV, Perruchoud C, et al. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *European Journal of Anaesthesiology*. 2015 Oct 1;32(10):725–34.
19. Vandenkerkhof EG, Peters ML, Bruce J. Chronic Pain After Surgery Time for Standardization? A Framework to Establish Core Risk Factor and Outcome Domains for Epidemiological Studies [Internet]. 2012. Available from: <http://journals.lww.com/clinicalpain>

20. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 Years on. Vol. 101, *British Journal of Anaesthesia*. Oxford University Press; 2008. p. 77–86.
21. Wang L, Guyatt GH, Kennedy SA, Romerosa B, Kwon HY, Kaushal A, et al. Predictors of persistent pain after breast cancer surgery: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *CMAJ*. 2016 Oct 4;188(14):E352–61.
22. Lim J, Chen D, McNicol E, Sharma L, Varaday G, Sharma A, et al. Risk factors for persistent pain after breast and thoracic surgeries: A systematic literature review and meta-analysis. Vol. 163, *Pain*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 3–20.
23. van Dijk JFM, Zaslansky R, van Boekel RLM, Cheuk-Alam JM, Baart SJ, Huygen FJPM, et al. Postoperative Pain and Age: A Retrospective Cohort Association Study. *Anesthesiology*. 2021 Dec 1;135(6):1104–19.
24. Tait RC, Zoberi K, Ferguson M, Levenhagen K, Luebbert RA, Rowland K, et al. Persistent Post-Mastectomy Pain: Risk Factors and Current Approaches to Treatment. Vol. 19, *Journal of Pain*. Churchill Livingstone Inc.; 2018. p. 1367–83.
25. den Boer JJ, Oostendorp RAB, Beems T, Munneke M, Oerlemans M, Evers AWM. A systematic review of bio-psychosocial risk factors for an unfavourable outcome after lumbar disc surgery. Vol. 15, *European Spine Journal*. 2006. p. 527–36.
26. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367:1618–25.
27. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective fa. Vol. 9, *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2009. p. 723–44.
28. Lewis GN, Rice DA, McNair PJ, Kluger M. Predictors of persistent pain after total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. Vol. 114, *British Journal of Anaesthesia*. Oxford University Press; 2015. p. 551–61.
29. Kleiman AM, Sanders DT, Nemergut EC, Huffmyer JL. Chronic Poststernotomy Pain: Incidence, Risk Factors, Treatment, Prevention, and the Anesthesiologist’s Role. Vol. 42, *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 698–708.
30. General M, Wang J, Fregoso G, Wang A, Tseng K. Transition from Acute to Chronic Pain: Evaluating Risk for Chronic Postsurgical Pain. *Pain Physician* [Internet]. 2019;22:479–88. Available from: [www.painphysicianjournal.com](http://www.painphysicianjournal.com)
31. Theunissen M, Peters ML, Bruce J, Gramke HF, Marcus MA. Preoperative Anxiety and Catastrophizing A Systematic Review and Meta-analysis of the Association With Chronic Postsurgical Pain [Internet]. 2012. Available from: [www.clinicalpain.com](http://www.clinicalpain.com)
32. Moloney NA, Pocovi NC, Dylke ES, Graham PL, de Groef A. Psychological Factors Are Associated with Pain at All Time Frames After Breast Cancer Surgery: A Systematic Review with Meta-Analyses. *Pain Med*. 2021 Apr 20;22(4):915–47.
33. Burns LC, Ritvo SE, Ferguson MK, Clarke H, Seltzer Z, Katz J. Pain catastrophizing as a risk factor for chronic pain after total knee arthroplasty: A systematic review. Vol. 8, *Journal of Pain Research*. Dove Medical Press Ltd.; 2015. p. 21–32.
34. Costelloe CC, Burns S, Yong RJ, Kaye AD, Urman RD. An Analysis of Predictors of Persistent Postoperative Pain in Spine Surgery. Vol. 24, *Current Pain and Headache Reports*. Springer; 2020.
35. Giusti EM, Lacerenza M, Manzoni GM, Castelnuovo G. Psychological and psychosocial predictors of chronic postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2021 Jan 1;162(1):10–30.
36. Montes A, Roca G, Cantillo J, Sabate S. Presurgical risk model for chronic postsurgical pain based on 6 clinical predictors: A prospective external validation. *Pain*. 2020 Nov 1;161(11):2611–8.



