



ความปวดจากเส้นประสาทถูกทำลายในผู้ป่วยเบาหวาน Diabetes Peripheral Neuropathy (DPN) among Diabetic Patients

บุญเดือน วัฒนกุล PhD* ศรีสุตา งามขำ PhD**

Boontuan Wattanakul PhD* Srisuda Ngamkham PhD**

บทนำ

บทความวิชาการนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อการอธิบายกลไกการเกิดพยาธิสภาพของความปวดจากเส้นประสาทถูกทำลาย (Neuropathy) การประเมินและการจัดการความปวดในผู้ป่วยเบาหวาน ความปวดในผู้ป่วยเบาหวานเกิดขึ้นเนื่องจากกระบวนการประสาทถูกทำลาย (Neuropathic pain) ซึ่งมีผลมาจากน้ำตาลในเลือดสูง ทั้งนี้สามารถอธิบายได้จากกลไกของกระบวนการยับยั้ง (Specificinhibitors) ประกอบด้วยการเพิ่มของวิถีโพลีออล (Increased polyol pathways flux) และการสร้างผลผลิตขั้นสุดท้ายของการสังเคราะห์ไกลโคไซด์ (Advanced glycation end-product: AGE) การกระตุ้นโปรตีนไคเนสซี (Protein kinase C) และการเพิ่มของเฮกโซซามีน (Hexosamine pathway flux) ซึ่งกระบวนการดังกล่าวเป็นส่วนหนึ่งของกลไกสำคัญของการทำลายเนื้อเยื่อเส้นประสาทซึ่งทำให้เกิดความปวดการจัดการความปวดจำเป็นต้องได้รับการประเมินด้วยแบบประเมินความปวดที่เหมาะสมและการจัดการความปวดด้วยรูปแบบ Recognize Assess Treat (RAT) Model ซึ่งอาจช่วยให้เจ้าหน้าที่ด้านสุขภาพได้ประเมินความปวดได้อย่างครอบคลุมและสามารถจัดการความปวดได้อย่างถูกต้องเพื่อให้ผู้ป่วยเบาหวานมีคุณภาพชีวิตที่ดี

ความปวดจากเส้นประสาทถูกทำลาย (Neuropathic pain) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ป่วยเบาหวานเกิดจากภาวะที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน ภาวะที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงนี้เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดกลไกทางสรีรวิทยาและคลินิกเป็นสาเหตุการเจ็บป่วยและการตายในผู้ป่วยเบาหวาน ความปวดจากเส้นประสาทถูกทำลายในผู้ป่วยเบาหวานพบ ร้อยละ 10-20 และพบมากถึงร้อยละ 40-50 ของผู้ป่วยเบาหวานที่มีความผิดปกติของระบบประสาท (Diabetes neuropathy)^{1,2} ซึ่งร้อยละ 30 ต้องเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลและร้อยละ 20 ที่มีปัญหานี้อยู่ในชุมชนโดยไม่ได้รับการรักษา³ ภาวะความผิดปกติของระบบประสาทในเบาหวานในแต่ละปีมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นร้อยละ 2⁴ และเป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในประเทศไทย

ความปวดนับเป็นปัญหาของผู้ป่วยที่พบบ่อยในการรักษาและการพยาบาลซึ่งความปวดโดยทั่วไปจำแนกเป็น 3 กลุ่มหลัก คือ 1) ความปวดจากการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อหรือเนื้อเยื่อถูกทำลาย (Nociceptive pain) 2) ความปวดจากเส้นประสาทถูกทำลาย (Neuropathic pain) และ 3) ความปวดที่เกิดร่วมกันระหว่างการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อและเส้นประสาท (Mixed pain) สาเหตุและกลุ่มอาการทางระบบประสาทมีสิ่งกระตุ้นหลายปัจจัยที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกคล้ายกันในรูปแบบต่างๆ โดยทั่วไปผู้ป่วยจะมีการรับรู้ความปวดอย่างชัดเจนร่วมกับรอยโรคที่นำไปสู่การเกิดพยาธิสภาพที่ทำให้การรับรู้ความรู้สึกลดลง การรับรู้เหล่านี้มีลักษณะจำเพาะไม่เคยเกิดขึ้นกับผู้ป่วยมาก่อน สัญญาณเตือนของการรับรู้ที่มากขึ้นหรือลดลงเหล่านี้มักพบในความผิดปกติทางระบบประสาท เช่น อาการสั่นของพาร์กินสันพบได้เมื่อมีการเสื่อมของซับสแตนเชียในกรา (Substantianigra) หรือการหดเกร็งกล้ามเนื้อที่พบหลังจากระบบประสาทไขสันหลังได้รับบาดเจ็บหรือเสื่อมสภาพ

คำสำคัญ : ความปวดเบาหวาน ระบบประสาทถูกทำลาย แบบประเมินความปวด

*พยาบาลวิชาชีพชำนาญการพิเศษ วิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนี ชลบุรี

**พยาบาลวิชาชีพชำนาญการ วิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนี สวรรค์ประชารักษ์ นครสวรรค์



เมื่อเปรียบเทียบกับความผิดปกติของระบบประสาทสั่งการ (Motor disturbances) ความปวดเป็นอาการของการรับรู้ความรู้สึกที่เกิดขึ้นจากผู้ป่วยโดยตรง (subjective sensory) ซึ่งมักไม่มีสัญญาณเตือนมาก่อนยากต่อการประเมินความปวดและมักเกี่ยวข้องกับองค์ประกอบทางกายจิต และอารมณ์ลักษณะของความผิดปกติของการรับรู้ความปวดเป็นอาการแสดงที่สำคัญที่ช่วยในการวินิจฉัยแยกแยะความปวดเนื่องจากเส้นประสาทถูกทำลายออกจากความปวดประเภทอื่นๆ จะทำให้การจัดการความปวดเนื่องจากเส้นประสาทถูกทำลาย เป็นไปอย่างเหมาะสมในปัจจุบันการเข้าใจกลไกทางพยาธิสรีรวิทยานั้นมีประโยชน์มากต่อการรักษาและการจัดการความปวดที่ทันสมัย การจัดกลุ่มการรักษาและแนวทางการดูแลผู้ป่วยเบาหวานที่มีการเสื่อมของเส้นประสาท การศึกษาทบทวนวรรณกรรมครั้งนี้เพื่อการศึกษาทบทวนความหมายของความปวดจากเส้นประสาทกลไกทางพยาธิสภาพของความปวดทางระบบประสาท การประเมิน เครื่องมือในการวินิจฉัย และการรักษาความปวดของเส้นประสาทถูกทำลายในผู้ป่วยเบาหวาน

คำนิยามของความปวดเนื่องจากระบบประสาทถูกทำลาย

สมาคมการศึกษาความปวดนานาชาติ (The International Association for the Study of Pain: IASP) ได้ให้ความหมายความปวดจากเส้นประสาทถูกทำลาย (Neuropathic pain) ว่า ความปวดที่เกิดขึ้น มีสาเหตุหลักจากการสูญเสียหน้าที่ของระบบประสาทเนื่องจากเส้นประสาทถูกทำลาย⁶ การสูญเสียหน้าที่จากพยาธิสภาพและการเปลี่ยนแปลงของเส้นประสาทมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของระบบประสาท

ประเด็นสำคัญที่ควรคำนึงถึงคือการแยกความปวดเนื่องจากเส้นประสาทถูกทำลายที่เป็นสาเหตุรอง สาเหตุแรกคือการเกิดจากเนื้อเยื่อถูกทำลายหรือโรคที่เกี่ยวข้องกับการรับรู้ความรู้สึกของร่างกาย (Somatosensory system) จากความปวดจากกล้ามเนื้อและสาเหตุทางอ้อมที่เกิดจากความผิดปกติของระบบประสาท^{6,7} เพราะจะช่วยให้เจ้าหน้าที่ด้านสุขภาพสามารถจัดการความปวดได้อย่างถูกต้องและเหมาะสมกับสภาพความปวดที่เกิดขึ้น

ความปวดเนื่องจากเส้นประสาทถูกทำลายตามแนวคิดของ NeuPSIG (The IASP Special Interest Group of

Neuropathic Pain) ให้คำนิยามใหม่ว่าเป็นความปวดที่เกิดขึ้นจากผลอันเกิดจากความบกพร่องหรือโรคโดยตรงและมีผลกระทบต่อระบบของร่างกาย⁸ ซึ่งโรคหรือความบกพร่องตามส่วนต่างๆ ของเส้นประสาทในร่างกายอาจทำให้เกิดความปวดได้หลายแบบโดยความปวดจากเส้นประสาทถูกทำลายแบ่งเป็นสองส่วนคือส่วนกลางหรือส่วนปลายทั้งนี้ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของรอยโรคหรือความบกพร่องของระบบประสาทซึ่งจะมีลักษณะสำคัญทางคลินิกของโรคหรือความบกพร่องของระบบประสาทส่วนกลาง (Central Nervous System, CNS) และระบบประสาทส่วนปลาย (Peripheral Nervous System, PNS) โดยจะมีความแตกต่างกันตามสาเหตุและพยาธิสภาพ เช่น ความเป็นพิษต่อการเผาผลาญ (Metabolic Toxicity) เป็นสาเหตุของความปวดจากระบบประสาทถูกทำลาย (Neuropathic pain) เกี่ยวข้องกับการเป็นเบาหวาน หรือ การเป็นมะเร็งเป็นสาเหตุของความปวดจากระบบประสาทถูกทำลาย (Neuropathic pain) เกี่ยวข้องกับการลุกลาม การเบียดจากก้อนเนื้ออกหรือการทำลายเส้นประสาทจากการรักษาด้วยรังสี เป็นต้น⁹

พยาธิสภาพของความปวดเนื่องจากระบบประสาทถูกทำลาย

พยาธิสภาพของระบบประสาทเสื่อม (Pathogenesis of diabetes neuropathy) มีปัจจัยที่เป็นสาเหตุหลักคือ

- 1) ปัจจัยด้านการเผาผลาญ (Metabolic factors) ได้แก่
 - ระดับน้ำตาลในเลือดสูง (High blood glucose)
 - สารพิษที่เกิดจากขบวนการไกลเคชั่นที่เรียกว่า

Advanced Glycation End Products (AGEs) เป็นโมเลกุลจากกระบวนการธรรมชาติตกแต่งโปรตีนที่สังเคราะห์ขึ้นมาจากวิถีการสลายกลูโคสทำให้น้ำตาลที่ไหลเวียนอยู่ในกระแสเลือดไปเกาะกับโปรตีนในร่างกายกลายเป็นโมเลกุลชนิดใหม่ขึ้นมา

- สารให้ความหวานแทนน้ำตาลหรือซอร์บิทอล (Sorbitol) และฟรุกโตส (Fructose) เกิดจากการสลายกลูโคสที่เกิดด้วยวิถีโพลีออล (Polyol pathway) สืบเนื่องจากการอัมตวัของภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูงทำให้เกิดการสะสมของกลูโคสในเส้นประสาทการสลายกลูโคสด้วยวิถีโพลีออลต้องใช้เอนไซม์แอลโดส (aldose reductase) และซอร์บิทอลดีไฮโดรจิเนส (Sorbitol dehydrogenase) จะเกิดการสะสมของซอร์บิทอลและฟรุกโตสทำให้กลไกการทำงานเส้น



ประสาทลดลงทำให้เกิดความบกพร่องของระบบประสาทในส่วนของแอกซอน (Axon) และเกิดการทำลายโครงสร้างของเส้นประสาท

- มีภาวะผิดปกติของไขมันในเลือด (Abnormal blood fat levels)
- 2) ภาวะขาดเลือด (Ischemia)
- 3) กลไกของการแก้ไขความเสื่อมสภาพของเส้นใยประสาท (Nerve fiber repair mechanism)

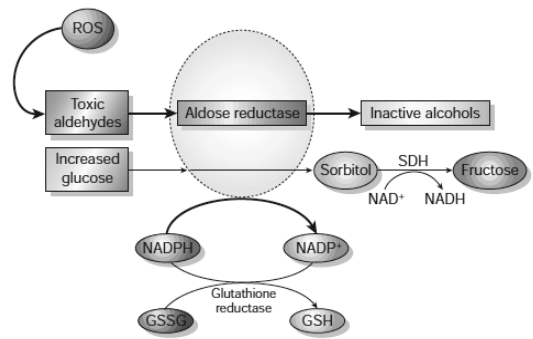
ความปวดจากพยาธิสภาพของการเป็นเบาหวาน

ความปวดจากเส้นประสาทถูกทำลาย เกิดจากพยาธิสภาพของการเกิดการเปลี่ยนแปลงของโมเลกุลเซลล์ต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากเบาหวาน สาเหตุหลักจากภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (Hyperglycemia) ทำให้เกิดพยาธิสภาพต่อเส้นเลือดขนาดเล็กและขนาดใหญ่โดยมีข้อสมมติฐาน 4 ข้อที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูง และกลไกของการยับยั้งแม้ว่าปัจจัยนำไปสู่การเกิดระบบประสาทส่วนปลายเสื่อม (Peripheral neuropathy) ในผู้ป่วยเบาหวานยังไม่สามารถอธิบายได้อย่างสมบูรณ์ แต่มีสมมติฐาน 4 ข้อเพื่ออธิบายการเกิดโรคที่เกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ได้แก่ 1) การเพิ่มขึ้นของวิถีโพลีออล (Increased polyol pathways flux) 2) การสร้าง AGE เพิ่มขึ้น 3) การกระตุ้นโปรตีนไคเนสซีไอโซฟอร์ม (Activation of protein kinase C isoforms: PKC) และ 4) วิถีเฮกโซซามีนที่เพิ่มมากขึ้น (Increased hexosamine pathway flux)¹⁰ กลไกเหล่านี้เป็นส่วนหนึ่งที่สำคัญของการทำลายเนื้อเยื่อประสาทและนำไปสู่ความปวดอันเนื่องจากระบบประสาทถูกทำลาย

การเพิ่มขึ้นของวิถีโพลีออล (Increased polyol pathway flux)

ภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูง ทำให้เส้นประสาทมีระดับกลูโคสสะสมเพิ่มขึ้น จนเกิดการอึดตัวของวิถีการสลายกลูโคส (Glycolytic pathway) โดยกลูโคสที่เกินจะถูกนำเข้าสู่วิถีโพลีออล (Polyol pathway) เพื่อเปลี่ยนเป็นซอร์บิทอล (sorbitol) และฟรุคโตส (Fructose) โดยมี Aldose reductase เป็นเอนไซม์ตัวแรกในวิถีโพลีออล (Polyol pathway) กระตุ้นให้เกิดกระบวนการลดปริมาณของ NADPH-dependent และกลูโคสเนื่องจากเอนไซม์แอลโดสมีแรงดึงดูดต่อกลูโคสต่ำ (low affinity) การสลายด้วยกระบวนการนี้ในคนปกติจะ

ใช้กลูโคสน้อย แต่ในคนที่มีความระดับน้ำตาลในเลือดสูงมีประมาณกลูโคสในเซลล์ที่เพิ่มขึ้น (intracellular glucose) ทำให้เอนไซม์แอลโดสมากขึ้นเพื่อเปลี่ยนเป็นโพลีออลกอสซอร์บิทอล (Polyalcohol sorbitol) ขณะเดียวกันก็เกิดขบวนการลดปริมาณของ NADPH แต่ในวิถีโพลีออล (Polyol pathway) สารซอร์บิทอลจะถูกเปลี่ยนเป็นฟรุคโตสโดยใช้เอนไซม์ซอร์บิทอล (Sorbitol dehydrogenase) และเปลี่ยน NAD⁺ เป็น NADH (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 เอนไซม์แอลโดส (Aldose reductase) และวิถีโพลีออล

กลไกนี้ใช้น้ำตาลประมาณ ร้อยละ 11 ของการใช้น้ำตาลทั้งหมด จึงถือว่าวิถีโพลีออล (Polyol pathway) มีส่วนสำคัญต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากเบาหวาน แต่การสะสมของซอร์บิทอลและฟรุคโตส จะทำให้เส้นประสาทที่มีปริมาณของไมออลโนสิทอล (myoinositol) ลดลง ร่วมกับการทำงานของ Na⁺/K⁺ ATPase ลดลงทำให้การนำกระแสสัญญาณประสาทในแอกซอน (Axon) บกพร่องและทำลายโครงสร้างของเส้นประสาทซึ่งเป็นสาเหตุของความผิดปกติของระบบประสาท ดังนั้นการใช้สารยับยั้งการทำงานของ aldose reductase เพื่อให้การนำกระแสประสาทเพิ่มขึ้น นอกเหนือจากวิถีโพลีออลแล้ว กลไกของ Na⁺/K⁺ ATPase เปลี่ยนแปลงได้จากหลายปัจจัย เช่น การสังเคราะห์ไนตริกออกไซด์ บกพร่องเกิดภาวะ psuedohypoxia และขาดโพรสตาไซคลิน (prostacyclin deficiency) จึงอาจใช้ prostacyclin analogues, acetyl-L-carnine และ C-peptide แทนเพื่อปรับกลไกการทำงานของ K⁺ -ATPase ในเนื้อเยื่อประสาท

ความบกพร่องในกลไกการทำงานของ Na⁺/K⁺ ATPase ส่งผลต่อกระบวนการเมตาโบลิซึม กระบวนการทำงานของวิถีโพลีออลในภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูงจะส่งผลให้มีสาร



อนุมูลอิสระหรือภาวะ oxidative stress เพิ่มขึ้นซึ่งเป็นกลไกสำคัญที่เกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพของโรคเบาหวาน เช่น การหลั่งอินซูลินลดลง ภาวะดื้ออินซูลิน (Insulin resistance) การศึกษาทดลองพบว่า การให้ aldose reductase inhibitor (ARI) ช่วยลดภาวะ oxidative stress ในเส้นประสาทของหนูที่เป็นโรคเบาหวานและไม่พบการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเส้นประสาทส่วนปลายหรือเส้นใยประสาทเสื่อมสภาพ (demyelination)

การเพิ่มการสร้างสารพิษที่เกิดจากขบวนการไกลเคชัน (Increased intracellular formation of Advanced Glycation End-Product: AGE)

กระบวนการนี้มีการลดลงของการรวมตัวของโมโนแซ็กคาไรด์ (monosaccharides) กับกลุ่มโปรตีนอิสระ (free amino) ที่พบบนโมเลกุลของโปรตีนหรือโมเลกุลของเซลล์อื่น ๆ การสร้างสารพิษที่เกิดจากขบวนการไกลเคชัน (AGEs) ซึ่งจะสะสมในเนื้อเยื่อองค์ประกอบที่เฉพาะเจาะจงของเส้นประสาทส่วนปลายรวมทั้งส่วนประกอบของโปรตีน เช่น tubulin, neurofilament, actin ซึ่งการสลายกลูโคสจะทำให้เกิดความผิดปกติของโครงสร้างแอกซอน การนำกระแสสัญญาณช้าลง เกิดการฝ่อและเสื่อมสภาพของแอกซอน

AGEs มีความสำคัญต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากเบาหวาน จากการสังเกตพบจากการทดลองในสัตว์ คือ สารยับยั้งการสร้างสารพิษที่เกิดจากขบวนการไกลเคชัน (AGE inhibitors) 2 ชนิดที่ป้องกันการเกิดโรคของหลอดเลือดเล็กของตาไตและเส้นใยประสาท (microvascular disease) การศึกษาวิจัยพบว่าผลของการใช้สารยับยั้งเอจีอี (AGE inhibitor) ทำให้ภาวะไตเสื่อมช้าลงและโปรตีนในปัสสาวะลดลง และผลของการใช้อะมิโนกวานิดีน (aminoguanidine) ช่วยชะลอการเสื่อมของตา AGEs ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง ดังนี้

- AGEs ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของโปรตีนภายในเซลล์ (Intracellular Proteins) และเสียหายที่
- AGEs ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างสารประกอบภายนอกเซลล์ (Extracellular matrix components) ทำให้เกิดปฏิกิริยาของเซลล์ที่ผิดปกติ
- AGEs ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของพลาสมาโปรตีน (plasma proteins) และจับกับ AGE receptors กระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของยีน

การกระตุ้นการทำงานของโปรตีนไคเนส ซี

(Activation of protein kinase C isoforms)

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงกระตุ้นให้เกิดการสร้างโปรตีนไคเนสซี (Protein kinase C isoforms) โดยใช้ AGE receptors และวิถีฟอสโฟลิพิดซึ่งอาจมีผลทำให้เกิดความผิดปกติของการไหลเวียนของเลือดไปเลี้ยงตาและไตและการกระตุ้นการทำงานของโปรตีนไคเนสซีจะไปยับยั้งการทำงานของอินซูลินด้วย

การเพิ่มขึ้นของสารเฮกโซซามีน (Increased flux through the hexosamine pathway)

ภาวะน้ำตาลนอกเซลล์มากเกินไป (Excess extracellular glucose) จะเกิดวิถีเฮกโซซามีน (hexosamine pathway) เพิ่มขึ้นจะยับยั้งการนำน้ำตาลเข้าสู่เซลล์ อาจทำให้เกิดภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูง และการดื้อของอินซูลินอาจเป็นกระบวนการที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากเบาหวาน

การเปลี่ยนแปลงการเผาผลาญ (Metabolic changes) จากภาวะน้ำตาลในเลือดสูงทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ของวิถีฟอสโฟลิพิด (Oxidative stress) ในกระบวนการสร้าง AGE การเปลี่ยนแปลงของเส้นประสาทส่วนปลาย (Vasa nervorum) และเนื้อเยื่อเส้นใยประสาท ทำให้เกิดผลกระทบ คือ การเสียหายที่ของผนังเซลล์ของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงเส้นใยประสาทและความเร็วของการส่งสัญญาณประสาทลดลง (Nerve conduction velocity) ดังนั้นการยับยั้งกลไกการเกิดปฏิกิริยากระบวนการ glycosylation และ AGE จะป้องกันการลดลงของเลือดไปเลี้ยงเส้นใยประสาทและความเร็วของการส่งสัญญาณประสาท¹¹⁻¹⁴ เนื่องจากมีความผิดปกติของการไหลเวียนของเลือดและออกซิเจนทำให้เกิดความผิดปกติของ neuron และ Schwann cell และเกิดการเสื่อมของเส้นใยประสาท (Nerve degeneration)

ระบบการจำแนกความปวดเนื่องจากระบบประสาทถูกทำลาย

ระบบการจำแนกความปวดเนื่องจากเส้นประสาทถูกทำลาย (Grading system of neuropathic pain) มีเกณฑ์ของการประเมินและจำแนก ดังนี้

- 1) ความปวดในบริเวณที่มีสัมพันธ์กับการกระจายของระบบประสาทอย่างชัดเจน
- 2) ประวัติสัมพันธ์กับโรคและบกพร่องของระบบความรู้สึกทางกาย (somatosensory system) ส่วนกลางและส่วนปลาย
- 3) อาการแสดงของระบบความรู้สึกทางกาย และมีผล



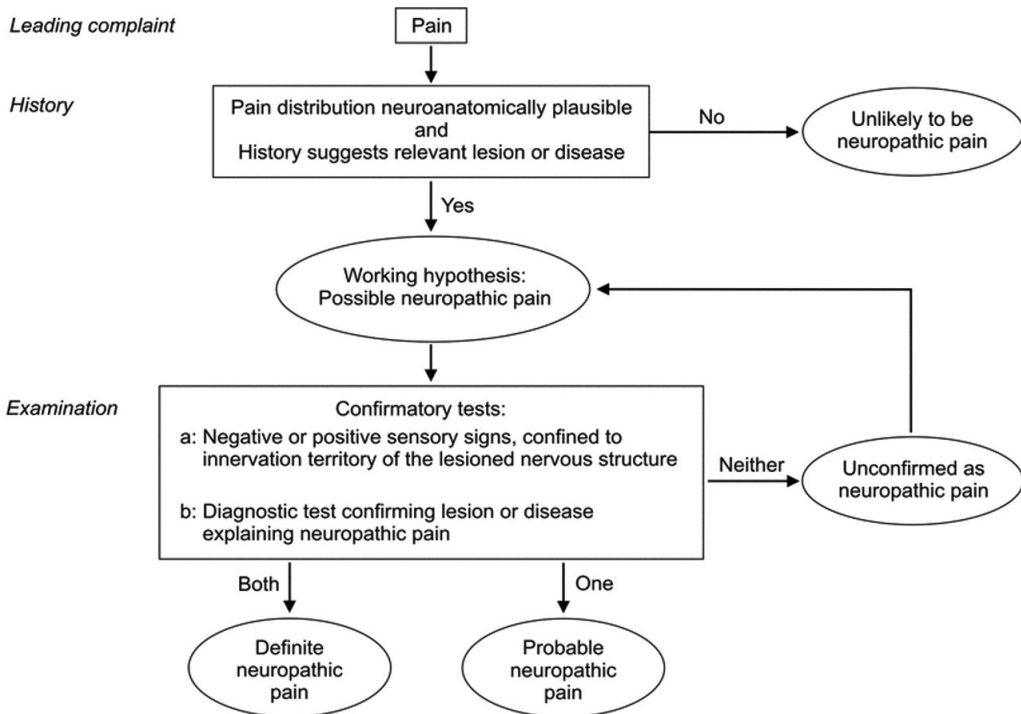
การตรวจยืนยันอย่างน้อยหนึ่งวิธี

4) โรคหรือความบกพร่องของระบบความรู้สึทางกาย และมีผลการตรวจยืนยันการวินิจฉัยโรคทางระบบประสาทอย่างน้อยหนึ่งวิธี (Neurologic examination)

การจำแนกความปวดเนื่องจากระบบประสาทถูกทำลาย จากอาการที่เกิดตามลักษณะจำเพาะเกณฑ์ทั้ง 4 ข้อ พบเกณฑ์ข้อ 1 และ 2 อาจมีหลักฐานของเกณฑ์ข้อ 3 หรือ 4 หรือพบเกณฑ์ข้อ 1 และ 2 โดยไม่ต้องมีหลักฐานของเกณฑ์ข้อ 3 และ 4

ระบบการจำแนกด้วยเกณฑ์การประเมิน นำมาใช้เพื่อประเมินเป็นรายกรณีว่ามีหรือไม่มีความปวดเนื่องจากระบบประสาทถูกทำลาย เพื่อการจำแนกลำดับของความปวด

ยืนยันว่ามีความปวดเนื่องจากระบบประสาทถูกทำลายชัดเจน (Definite neuropathic pain) และน่าจะมีความปวดเนื่องจากระบบประสาทถูกทำลาย (Probable neuropathic pain) บ่งชี้ถึงการมีภาวะของความปวดเนื่องจากเส้นประสาทถูกทำลาย เกิดขึ้นชัดเจนแล้วตามลำดับแต่สงสัยว่าจะมีความปวดเนื่องจากระบบประสาทถูกทำลาย (Possible neuropathic pain) ยังไม่มีข้อบ่งชี้ถึงภาวะของความปวดเนื่องจากระบบประสาทถูกทำลายที่ชัดเจนต้องมีการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมและมีการติดตามเฝ้าดู ถ้าไม่เข้าข่ายของเกณฑ์เหล่านี้ถือว่าไม่มีความปวดเนื่องจากเส้นประสาทถูกทำลาย (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 ระบบการจำแนกความปวดจากระบบประสาทถูกทำลาย (Neuropathic pain)

เครื่องมือประเมินความปวด

การประเมินความปวดจากเส้นประสาทถูกทำลาย จำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องประเมินด้วยเครื่องมือที่มีมาตรฐาน และมีความเชื่อมั่น รวมถึงการเลือกใช้เครื่องมือให้เหมาะสม

กับผู้รับบริการ เครื่องมือในการประเมินความปวดมีหลายชนิดดังนี้

1) แบบประเมินความปวดทางระบบประสาท¹⁵ (The Neuropathic Pain Scales- NPS) เป็นแบบประเมิน



ความปวดเชิงคุณภาพ (Distinct Pain Quality) ที่เกิดจากความผิดปกติทางระบบประสาท ประกอบด้วยคำถาม 10 ข้อ โดยเป็นคำบรรยายลักษณะปวดแบบคุณภาพ คือการบรรยายลักษณะของความปวดเป็นคำพูด เช่น ตึง (intense), แสบเหมือนมีดบาด (sharp), แสบร้อน (hot), ตื้อๆ (dull), เย็น (cold), คัน (itchy) และไวต่อการรับรู้ (sensitive) ปงซ์ การตอบสนองต่อการสัมผัสเบาๆ หรือผ้า (7 ข้อ) แบบคุณภาพด้านเวลาของความปวดที่เกิดขึ้นตลอดเวลาหรือบางเวลา (1 ข้อ) ความเข้มข้นของความปวดที่ไม่พึงประสงค์ (1 ข้อ) และ ความเข้มข้นของความปวดขั้นผิวหรือลึก (1 ข้อ) โดยคะแนนรวมของทุกข้อเป็น 0 ถึง 10 ข้อสังเกตคือคำถามเกี่ยวกับลักษณะความปวด sharp, sensitive, cold, itchy เป็นการปงซ์ลักษณะทางพยาธิสภาพที่สามารถจำแนก prosthetic neuroglia ออกจากความปวดจาก diabetes neuropathy และ complex regional pain syndrome ซึ่งอาจเกิดจากกลไกของพยาธิสรีรวิทยาที่แตกต่างจากกลไกความปวดทางระบบประสาท และผู้สร้างเครื่องมือนี้แนะนำว่าสามารถใช้ NPS ในการประเมินผลการรักษาในผู้ป่วยที่มี neuropathic pain เพราะไวต่อการเปลี่ยนแปลงและมีความถูกต้อง

2) แบบประเมินความปวดด้วยอาการทางระบบประสาท¹⁶ (The Neuropathic Pain Symptom Inventory - NPSI) ใช้ในการประเมินอาการต่างๆ ของ neuropathic pain ซึ่งสามารถจำแนกแยกแยะ (discrimination) และมีมติเชิงปริมาณ (quantification) ของกลุ่มอาการของมิตที่เกี่ยวข้อกับความปวดทางระบบประสาท ได้แก่ ปวดตลอดเวลา (spontaneous ongoing pain) ปวดเป็นระยะๆ (spontaneous paroxysmal pain) ปวดเมื่อได้รับการกระตุ้น (evoked pain), และการรับรู้สัณนิษฐานผิดปกติ (paresthesia/dysesthesia) ที่ไวต่อการรักษา ความปวดที่เกิดขึ้นอาจเป็นแบบ burning (superficial pain), squeezing และ pressure (deep pain and spontaneous ongoing pain) การใช้แบบประเมินนี้เพื่อแสดงลักษณะของกลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่มีความปวดทางระบบประสาท และเพื่อยืนยันการตอบสนองต่อการรักษา NPSI ประกอบด้วย 12 ข้อ โดยเป็นคำบรรยายของอาการ (descriptors) (10 ข้อ) และ 2 ข้อเป็นคำถามประเมินระยะเวลาของความปวดที่เกิดขึ้นแบบ spontaneous ongoing และ paroxysmal pain โดยคิดคะแนนรวมจาก 10 descriptors การเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นหรือลดลงของคะแนน

NPSI สะท้อนการเปลี่ยนแปลงความปวดของผู้ป่วย NPS และ NPSI ใช้ในการประเมินอาการของความปวดแบบ neuropathic pain ประเมินประสิทธิภาพการรักษาและช่วยทำให้เกิดความชัดเจนในกลไกของการรักษานั้นๆ แต่ไม่สามารถจำแนกลักษณะอาการปวดของ Neuropathic pain กับ Non-neuropathic pain ได้

3) แบบประเมินความปวดจากระบบประสาทด้วย Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS Pain Scale)¹⁷ มีคำถามในการประเมินความปวดทั้งหมด 7 ข้อ ประกอบด้วย 2 ส่วน คือ คำถาม 5 ข้อเป็นกลุ่มคำบรรยายการรับรู้ความรู้สึกเกี่ยวกับความปวดในรอบ 1 สัปดาห์ที่ผ่านมา ซึ่งประกอบด้วย prickling, tingling, pins, and needles, ลักษณะของผิวหนัง (mottled, red, pink) ความไวต่อการตอบสนองของผิวหนังต่อการสัมผัส ความรู้สึกคล้ายกระแสไฟฟ้าช็อต แสบร้อนของผิวหนัง และคำถาม 2 ข้อ เป็นการประเมินการรับรู้ความรู้สึกปวดด้วยการทดสอบความปวด (sensory testing) แบบ Allodynia และ altered pin-prick threshold แต่ละข้อให้คะแนนต่างกัน ขึ้นกับความสำคัญต่อ neuropathic pain สำหรับคำตอบ “ใช่” คะแนนรวมไม่เกิน 24 ถ้าคะแนนน้อยกว่า 12 อาการแสดงว่าไม่เข้าลักษณะของ neuropathic pain ถ้าคะแนนมากกว่า 12 อาการแสดงเข้าได้กับ neuropathic pain ซึ่งการทดสอบเครื่องมือพบว่ามีความไว (sensitivity) เท่ากับ 64.5% ความจำเพาะ (specificity) เท่ากับ 78.6% และ ความถูกต้อง เท่ากับ 73%

4) แบบประเมินความปวดด้วย DN4 (Douleur Neuropathique)¹⁶ พัฒนาขึ้นล่าสุดโดยกลุ่มความปวดทางระบบประสาทชาวฝรั่งเศสประกอบด้วย 4 ข้อคำถามจำนวน 10 ตัวเลือกเป็นคำบรรยายลักษณะความปวด (sensory descriptors) และสัญญาณความปวด (signs) และการตรวจร่างกายประเมินการรับรู้ความรู้สึก (sensory examination) บริเวณที่ปวดและประเมินความปวดการสัมผัส เป็นคำถามที่ตอบ “ใช่” และ “ไม่ใช่” ถ้าตอบ “ใช่” ให้คะแนน 1 คะแนน คะแนนสูงสุด เท่ากับ 10 ถ้าคะแนนรวม >4 คะแนนแสดงว่ามีความปวดจากความผิดปกติทางระบบประสาท การใช้ DN4 เป็นแบบประเมินที่ง่ายเพื่อการจำแนก neuropathic pain จาก non-neuropathic pain จากการเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มนี้ pain descriptors และ signs จะพบมากในกลุ่ม neuropathic pain¹⁶ และหากใช้ 4 คะแนนเป็น cut off



จะมีค่า predictive value เท่ากับ 86% sensitivity เท่ากับ 82.9% และ specificity เท่ากับ 89.9%

แบบประเมินที่สามารถจำแนกแยกประเภทของความปวดจากระบบประสาทถูกทำลายได้ดี คือ Leeds Assessment

of Neuropathic Symptom and Signs (LANSS), Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ) และ DN4 เป็นแบบสอบถามเพื่อการวินิจฉัย neuropathic pain

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบเครื่องมือประเมินความปวดด้วย LANSS, DN4, NPQ¹⁸

	LANSS	DN4	NPQ
Symptoms			
เหมือนเข็มทิ่มแทง Prickling, tingling, pins, needles	.	.	.
แปล็บเหมือนไฟฟ้าช็อต (electrical shocks, shooting)	.	.	.
แสบ ร้อน (hot, burning)	.	.	.
เหน็บชา (numbness)	.	.	.
ปวดจากการสัมผัสเบาๆ (Pain evoked by light touching)	.	.	.
ปวดจากความเย็น (Painful cold or freezing pain)	.	.	.
ปวดจากการเปลี่ยนแปลงของอากาศ (Pain evoked by changes in weather)	.	.	.
ปวดข้อ (Pain limited to joints)	.	.	.
คัน (Itching)	.	.	.
การเปลี่ยนแปลงอัตโนมัติ (Autonomic changes)	.	.	.
การตรวจทางคลินิก	.	.	.
ปัดเบาๆ (Brush allodynia)	.	.	.
ทนต่อการสัมผัสเบาๆ (raised soft touch threshold)	.	.	.
ทนต่อการถูกของแหลมทิ่มตำ (raised pin prick threshold)	.	.	.

โดยสรุปจะเห็นว่าแบบประเมินความปวดทางระบบประสาททำให้การประเมินความปวดในผู้ป่วยได้ง่ายและสะดวกจากลักษณะเด่นของกลไกความปวดทางระบบประสาท การประเมินความรุนแรงของความปวด และประสิทธิภาพของการรักษา และสามารถใช้ในการศึกษาวิจัยและทางคลินิก ซึ่งแบบประเมิน NPQ, LANSS, DN4 สามารถประเมินลักษณะเด่นของ neuropathic pain ในผู้ป่วยที่มีความปวดแบบผสม

การรักษาด้วยยา

- ยากลุ่มรักษาโรคซึมเศร้า เช่น amitriptyline (Elavil), doxepin (Sinequan), duloxetine (Cymbalta)
- ยากลุ่มกันชัก เช่น gabapentine (Neurontin), pregabalin (Lyrica), carbamazepine (Tegretol), and valproate (Depakote)
- ยาบรรเทาปวดกลุ่ม NSAID

การประเมินความปวดทางคลินิกตามกรอบแนวคิด RAT Model

RAT Model เป็นวิธีการขั้นพื้นฐานที่ใช้อย่างครอบคลุมการจัดการความปวดกรอบแนวคิด RAT Model พัฒนาโดยโรเจอร์กอร์ด (2011) ประกอบด้วยการตระหนัก (Recognize: R) การประเมิน (Assess: A) และการรักษา (Treat: T)¹⁹

การตระหนัก (Recognize: R) หมายถึง การตระหนักถึงการรับรู้ความปวดของผู้ป่วยว่าผู้ป่วยทราบว่าตนเองมีความปวดไหม โดยการถามจากผู้ป่วยโดยตรงโดยการสังเกตจากลักษณะท่าทางของผู้ป่วย เช่น อาการคิ้วขมวด การเคลื่อนไหว การมีเหงื่อออกของผู้ป่วย การร้องไห้ การนอนตัวงอ การนอนนิ่งๆ และอื่นๆ นอกจากผู้ป่วยแล้วมีใครอีกหรือไม่ ที่รู้ว่าผู้ป่วยมีอาการปวด เช่น บุคคลในครอบครัว และบุคลากรสุขภาพอื่นๆ

การประเมิน (Assess: A) หมายถึง การประเมินความปวดในลักษณะ เช่น วัดความรุนแรงที่คะแนนความปวดเท่าไร ตำแหน่งที่ปวดมีกี่ตำแหน่ง ตำแหน่งไหนปวดมาก



ที่สุด ขณะพักหรือขณะเคลื่อนไหวมีความปวดมากน้อยต่างกันอย่างไรและเท่าไร นอกจากนี้ความปวดส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยอย่างไร เช่น ผู้ป่วยสามารถเคลื่อนไหวได้ไหม ผู้ป่วยสามารถทำงานได้ไหม มีปัจจัยอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องอีกหรือไม่ เช่น ปัจจัยกายภาพ ความร้อนความเย็น แสงแดด สถานที่แออัด หรือปัจจัยทางจิตใจและสังคม ความโกรธวิตกกังวล ซึมเศร้า ความกลัว ขาดการสนับสนุนจากสังคมและทางเศรษฐกิจ

การรักษา (Treat: T) หลักการรักษาความปวดมี 2 แบบหลักคือ

1) **การรักษาที่ไม่ใช้ยา**เป็นการรักษาที่เหมาะสมกับความปวดระดับปานกลางและเล็กน้อยเช่น RICE หมายถึง การพัก (Rest: R), ความเย็น (Ice: I), การกด (Compression: C), การยกบริเวณที่บาดเจ็บให้สูง (Elevation of Injuries: E), การผ่าตัดการฝังเข็มการนวด การกดจุด สำหรับด้านจิตใจ ใช้การอธิบายและให้ข้อมูลและความมั่นใจในการรักษาความปวดการสนับสนุนจากสังคมสงเคราะห์/พระหรือบาทหลวง

2) **การรักษาด้วยยา**การรักษาตามระดับความปวดระดับรุนแรงปานกลางและเล็กน้อย

Nociceptive pain การรักษาด้วยยาสำหรับความปวดเล็กน้อย ใช้ Paracetamol (+ NSAID) ความปวดปานกลาง ใช้ Paracetamol (+ NSAID) ร่วมกับ codeine ความปวดรุนแรง ใช้ Paracetamol (+ NSAID) ร่วมกับ morphine

Neuropathic Pain การรักษาด้วยยาเช่น ยาที่ใช้รักษา Nociceptive pain ใช้ยาชนิดอื่นๆ ร่วมด้วยเช่น Amitriptyline, Carbamazepine และสามารถผสมผสานกับการรักษาแบบไม่ใช้ยาร่วมด้วย

ประโยชน์ของการใช้ RAT Model

การใช้ RAT Model เป็นกรอบแนวคิดอย่างครอบคลุมและง่าย ๆ ในการศึกษา การประเมิน และการจัดการความปวดในผู้ป่วยเบาหวาน จะช่วยให้เจ้าหน้าที่ด้านสุขภาพมีกรอบในการซักถามประวัติความปวดของผู้ป่วย รวมถึงการซักถามปัจจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง อันเป็นสาเหตุหลักและสาเหตุส่งเสริมของการเกิดความปวด การเลือกใช้เครื่องมือในการประเมินความปวดได้อย่างถูกต้องและเหมาะสมกับผู้ป่วย และสุดท้ายคือการจัดการความปวดได้อย่างถูกต้องหลัก การ ทั้งการรักษาแบบใช้ยา และไม่ใช้ยา ซึ่งมีการนำ RAT

Model ไปใช้ในการส่งเสริมความรู้ในการจัดการความปวดสำหรับการพยาบาล ซึ่งมีทัศนคติดีต่อการนำไปใช้²⁰

ตัวอย่างกรณีศึกษาการประเมินความปวดในผู้ป่วยเบาหวาน

นางประทุมอายุ 52 ปี มีประวัติเป็นเบาหวานมานานกว่า 10 ปี ระดับน้ำตาลสะสม 9.5 สบปุ๋ยทุกวัน มีอาการชาตามปลายเท้าทั้ง 2 ข้าง และปวดมากตอนกลางคืน คุณจะสามารถจัดการความปวดอย่างไร เมื่อสิ้นสุดการอภิปรายกลุ่มควรได้ประเด็นสำคัญ ดังนี้

การตระหนัก (R)

- ผู้ป่วยสามารถบอกความปวดของตนเองได้แต่อาจอธิบายลักษณะการปวดได้ไม่ชัดเจน
- ครอบครัวอาจรับรู้ว่าคุณป่วยมีอาการปวดแต่ไม่รู้จะช่วยเหลือได้อย่างไร
- บุคลากรด้านสุขภาพอาจไม่เคยรับรู้ว่าคุณมีอาการปวดเพราะอาจไม่ได้สอบถามอาการปวดของคุณมาก่อน

การประเมิน (A)

- ความปวดเป็นแบบเฉียบพลันหรือเรื้อรัง
- ความปวดเป็น Neuropathic pain ความปวดจะรุนแรงมากเวลากลางคืนสาเหตุเกิดจากพยาธิสภาพของเบาหวานที่ควบคุมไม่ได้และระบบประสาทถูกทำลาย ทำให้อาการปวดไม่ทราบเวลาและตำแหน่งที่ชัดเจน เพราะมีประวัติการเป็นเบาหวานมานาน ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ และปวดมาเวลากลางคืน
- ประเมินปัจจัยด้านจิตใจ ด้านร่างกาย จากอาการต่างๆ เนื่องจากความปวดจะรุนแรงมากเวลากลางคืน อาจทำให้นอนหลับได้ไม่สนิท และอาจมีความวิตกกังวลเกี่ยวกับอาการชาตามเท้า
- ประเมินการรับรู้ของประสาทสัมผัสเพราะอาจสูญเสียการรับรู้ความรู้สึกการสัมผัสเบาๆ หรืออาการปวดเมื่อสวมใส่ถุงเท้า และควรประเมินลักษณะอาการชาและปวดเหมือนเข็มทิ่ม ปวดแปล็บๆ ปวดแสบร้อน ปวดเหมือนไฟฟ้าช็อตตามแนวระบบประสาทหรือไม่ สอบถามช่วงเวลาที่มีการปวดเกิดขึ้น มีลักษณะอาการปวดอย่างไร
- ประเมินลักษณะสีผิวหนังบริเวณที่มีปวดว่ามีการเปลี่ยนแปลงหรือไม่



• ประเมินลักษณะการปวดโดยใช้นิ้วกดและนวดเบาๆ บริเวณที่ปวดและบริเวณไม่ปวดเปรียบเทียบกับความรู้สึกว่าแตกต่างกันและมีลักษณะการปวดหรือขาอย่างไร

การรักษา (T)

1) การรักษาแบบไม่ใช้ยาจะมีความสำคัญมาก เช่น

• การก้าวเดินเร็วเพื่อลดอาการปวดหรือรู้สึกชา หลีกเลียงการสัมผัสสิ่งที่ย้อนหรือเย็นจัด เพราะอาจทำให้ปวดและชามากขึ้น

• การเบี่ยงเบนความสนใจ (guided imagery and distraction) อาจช่วยให้ผ่อนคลายได้

• การบรรเทาอาการปวดแบบไม่ใช้ยาเพื่อ บรรเทาปวดจาก diabetes neuropathy ยังไม่มีวิธีการที่ได้ผลดี โดยเฉพาะคนที่มียารักษาอยู่

• ผู้ป่วยควรได้รับการปรับพฤติกรรมสุขภาพ เพื่อให้สามารถควบคุมระดับน้ำตาลให้อยู่ในระดับใกล้เคียงปกติมากที่สุด

2) การจัดการโดยการให้ยา

• ปรับการใช้ยา duloxetine หรือ Gabapentin สำหรับบรรเทาอาการปวดจาก diabetes painful neuropathy

• อาจต้องพิจารณาให้ยาคลายเครียด เช่น amitriptyline หรือ antidepressant เพื่อให้สามารถนอนหลับได้

ผลสรุป

ความปวดจากเส้นประสาทถูกทำลายในโรคเบาหวาน เกิดอาการทางคลินิกของระบบประสาทสัมผัสและระบบประสาทอัตโนมัติ มีสาเหตุจากกลไกที่สำคัญคือ วิถีโพลีออล oxidative stress การขาดออกซิเจนหรือขาดเลือดของเส้นประสาท glycation ที่ไม่ใช่เอนไซม์ และการเพิ่มขึ้นของ โปรตีนไคเนสซี โดยเฉพาะเบต้าไอโซฟอร์ม

ข้อเสนอแนะทางการพยาบาล

1. ความปวดจากเส้นประสาทถูกทำลายในผู้ป่วยเบาหวาน จำเป็นต้องได้รับการประเมินเป็นระยะโดยเฉพาะกลุ่มเสี่ยงที่เป็นเบาหวานมานานกว่า 15 ปี เพื่อการค้นหาลูกป่วยและมีการจัดการเบาหวานอย่างมีประสิทธิภาพ

2. การพยาบาลด้านการจัดการความปวด ควรพิจารณาตามคะแนนการประเมินความปวด และควรใช้วิธีหลายอย่างร่วมกันทั้งการให้ยาและไม่ให้ยา

3. การประเมินภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทในโรคเบาหวานต้องประเมินอย่างสม่ำเสมอเนื่องจากผู้ป่วยมักไม่คิดว่าอาการปวดขณะพัก (rest pain) หรือปวดส่วนปลายเป็นอาการที่เกี่ยวข้องกับเบาหวานจึงไม่ได้บอกแพทย์ ดังนั้นพยาบาลควรต้องซักประวัติทุกครั้งที่มีการตรวจตามนัดเพื่อการรักษาและลดความรุนแรงของ painful diabetes neuropathy และประเมินพฤติกรรมและการดูแลเท้าของผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะเสื่อมของเส้นประสาทส่วนปลาย²¹

References

1. Vesves A, Backonja M, Malik RA. Painful Diabetic Neuropathy: Epidemiology, Natural History, Early Diagnosis, and Treatment Options. *Pain Medicine* 2008; 9(6): 660-74.
2. Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: Epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2000; 47: 123-8.
3. Duby JJ, Campbell RK, Setter SM, Rasmussen KA. Diabetic neuropathy: an intensive review. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2004; 61(2):160-73.
4. Diabetes Control Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;1993(329): 977-86.
5. Classification of chronic pain. [press release]. Seattle: IASP Press; 1994.
6. Ashfield-Watt PAL, Welch AA, Day NE, Bingham SA. Is 'five-a-day' an effective way of increasing fruit and vegetable intakes? *Public Health Nutrition* 2004; 7(02): 257-61.
7. Finnerup NB, Jensen TS. Mechanisms of disease: mechanism-based classification of neuropathic pain—a critical analysis. *Nature Clinical Practice Neurology* 2006; 2(2): 107-15.
8. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain



- redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70(18): 1630-5.
9. Eileen M. Diabetic neuropathy, part 2: Coping strategies. *Practice Nursing* 2009; 20(6): 302-6.
 10. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetes complications. *Nature* 2001; 414: 813-20.
 11. Cameron NE, Eaton SEM, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2001; 44: 1973-88.
 12. Cameron NE. Role of endoplasmic reticulum stress in diabetes neuropathy. *Diabetes* 2013; 62: 696-7.
 13. Van Dam PS. Oxidative stress and diabetes neuropathy: Pathophysiological mechanisms and treatment perspectives *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:176-84.
 14. Van Dam PS, Cotter MA, Bravenboer B, Cameron NE. Pathogenesis of diabetes neuropathy: Focus on neurovascular mechanisms. *European Journal of Pharmacology* 2013; 719: 180-6.
 15. Benzon HT. The neuropathic pain scales. *Regional anesthesia and pain medicine* 2005;30(5): 417-21.
 16. 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): 29-36.
 17. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001; 92(1): 147-57.
 18. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007;127(3): 199-203.
 19. Morriss W, Goucke CR. *Essential Pain Management*. 2nd ed. Perth, Western Australia: Faculty of Pain Medicine, Australian and New Zealand College of Anaesthetists; 2016. 64 p.
 20. Chanthaboon N, Udomkijpipat J, Rongmuang D. The Effects of Education Program on Knowledge for Pain Management and Attitude for Non-pharmacological Interventions among Nurse Mentor Worked in Boromarajonai College of nursing Suratthani. *Journal of Nursing and Health Care* 2015; 33(4):168-76.
 21. Sankote R, Mato L, Amatachaya S. Development of A Foot Care Behavior Scale for Type 2 Diabetes Patients with Peripheral Neuropathy. *Journal of Nursing and Health Care* 2015; 33(4): 74-83.