

การศึกษาแบบสุ่มและปิดบังสองทางในการให้น้ำตาลซูโครสและยาหลอกทางปากในการลดความ
เจ็บปวดจากการตรวจหาความผิดปกติของจอประสาทตาในทารกเกิดก่อนกำหนด



นายนิธิพันธ์ สุขสุเมธ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2559

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Randomized, Double-Blind Trial of Oral Sucrose Solution and Placebo for Pain Relief
in Retinopathy of Prematurity Examination

Mr. Nithipun Suksumek



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Health Development

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2016

Copyright of Chulalongkorn University

Thesis Title	A Randomized, Double-Blind Trial of Oral Sucrose Solution and Placebo for Pain Relief in Retinopathy of Prematurity Examination
By	Mr. Nithipun Suksumek
Field of Study	Health Development
Thesis Advisor	Assistant Professor Santi Punnahitananda, M.D.

Accepted by the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

..... Dean of the Faculty of Medicine
(Professor Suttipong Wacharasindhu, M.D.)

THESIS COMMITTEE

..... Chairman
(Professor Thewarug Werawatganon, M.D.)

..... Thesis Advisor
(Assistant Professor Santi Punnahitananda, M.D.)

..... Examiner
(Associate Professor Somrat Lertmaharit)

..... External Examiner
(Associate Professor Sangkae Chamnanvanakij, M.D.)

นิพนธ์ สุขสุเมฆ : การศึกษาแบบสุ่มและปิดบังสองทางในการให้น้ำตาลซูโครสและยาหลอกทางปากในการลดความเจ็บปวดจากการตรวจหาความผิดปกติของจอประสาทตาในทารกเกิดก่อนกำหนด (A Randomized, Double-Blind Trial of Oral Sucrose Solution and Placebo for Pain Relief in Retinopathy of Prematurity Examination) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. นพ. สันติ ภูณณะหิตานนท์, 68 หน้า.

บทนำ: การตรวจหาความผิดปกติของจอประสาทตาในทารกเกิดก่อนกำหนด เป็นหัตถการที่ทำให้เกิดความเจ็บปวด และมีผลต่อการสรีรวิทยาของการรับรู้ต่อความเจ็บปวดนั้นเพิ่มมากขึ้น และมีผลต่อเนื้อทำให้เกิดการเจ็บปวดแบบเรื้อรังได้ การรักษาโดยไม่ใช้ยา เช่นการให้น้ำตาลซูโครสถูกนำมาใช้ แต่ในปัจจุบันนี้แนวทางการรักษานี้ยังมีข้อมูลการศึกษาที่ไม่เพียงพอและยังไม่เป็นมาตรฐาน

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลการลดความเจ็บปวดและการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาจากการตรวจหาความผิดปกติของจอประสาทตาในทารกเกิดก่อนกำหนด โดยการให้น้ำตาลซูโครสทางปาก

วัสดุและวิธีการ: ศึกษาในทารกแรกเกิดที่เมื่อแรกเกิดมีอายุครรภ์เมื่อแรกเกิดน้อยกว่า 32 สัปดาห์ หรือน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1500 กรัมหรือน้ำหนักแรกเกิดระหว่าง 1500 ถึง 2000 กรัม หรืออายุครรภ์เมื่อแรกเกิดมากกว่า 32 สัปดาห์ที่มีภาวะเสี่ยง กลุ่มทดลองได้รับ น้ำตาลซูโครสความเข้มข้นร้อยละ 24 ปริมาณ 0.2 มิลลิลิตร เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้น้ำบริสุทธิ์ 2 นาที่ ก่อนการตรวจตรวจหาความผิดปกติของจอประสาทตาในทารกเกิดก่อนกำหนดครั้งแรก และทำการประเมินความเจ็บปวดก่อนและขณะตรวจหาความผิดปกติของจอประสาทตาในทารกเกิดก่อนกำหนดโดยใช้มาตรวัดเอ็น-พาส

ผลการศึกษา: ทารก 40 คนถูกแบ่งกลุ่มแบบสุ่ม เป็น 2 กลุ่ม(กลุ่มทดลอง 19 คน และกลุ่มควบคุม 21 คน) การทดสอบความแตกต่างของค่ากลางของสองประชากรอิสระพบความเจ็บปวดจากการตรวจหาความผิดปกติของจอประสาทตาโดยใช้มาตรวัดเอ็น-พาส ในกลุ่มที่ได้รับน้ำตาลซูโครสความเข้มข้นร้อยละ 24 มีคะแนนน้อยกว่ากลุ่มที่ได้น้ำบริสุทธิ์ 2 คะแนน ขณะตรวจตา ($p = 0.02$) ทารก 11 คน(ร้อยละ 57.9) ในกลุ่มทดลอง และ 18 คน(ร้อยละ 66.7) ในกลุ่มควบคุมมีภาวะหัวใจเต้นเร็วผิดปกติและสูงขึ้นกว่าขณะพัก ไม่พบภาวะไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงในทั้งสองกลุ่ม

สรุป: การให้น้ำตาลซูโครสความเข้มข้นร้อยละ 24 ทางปาก 1 ครั้งก่อนการตรวจตา มีประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดจากการตรวจหาความผิดปกติของจอประสาทตาในทารกเกิดก่อนกำหนด

สาขาวิชา การพัฒนาสุขภาพ

ปีการศึกษา 2559

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

5874653130 : MAJOR HEALTH DEVELOPMENT

KEYWORDS: ORAL SUCROSE SOLUTION / N-PASS (NEONATAL PAIN, AGITATION AND SEDATION SCALE) / RETINOPATHY OF PREMATURETY (ROP)

NITHIPUN SUKSUMEK: A Randomized, Double-Blind Trial of Oral Sucrose Solution and Placebo for Pain Relief in Retinopathy of Prematurity Examination.

ADVISOR: ASST. PROF. SANTI PUNNAHITANANDA, M.D., 68 pp.

Background: Retinopathy of prematurity (ROP) examination is a painful procedure that has impact on pain sensitivity, leading to chronic pain. Non-pharmacologic approaches for the treatment of pain include oral sucrose solution. Currently, the data regarding pain relief are limited and lack of standard protocol.

Objective: To investigate if oral sucrose solution decreases pain and physiological distress during ROP examination.

Material and Method: Infants < 32 weeks gestation or birth weight < 1,500 g or selected infants birth weight between 1,500 and 2,000 g or gestational age more than 32 weeks and infants at risk were enrolled. The intervention group received one dose of 0.2 ml of 24% oral sucrose solution compared to control group who received sterile water as a placebo 2 minutes prior to the first ROP examination. Pain was evaluated using a Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale (N-PASS) before and during eye examination.

Results: Forty infants were randomized into 2 groups (19 infants in intervention group and 21 infants in control group). N-PASS was found to be significantly lower in intervention group (2 points difference; $p=0.02$). 11 infants (57.9%) in intervention and 14 infants (66.7%) in control group had tachycardia with significant increased heart rate from baseline. No serious adverse event was observed in both groups.

Conclusion: Single dose of 24% oral sucrose solution is effective in pain reduction during ROP examination.

Field of Study: Health Development

Student's Signature

Academic Year: 2016

Advisor's Signature

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to thank the Thai CERTC consortium for giving me the opportunity to participate in this program. My special thanks are to all faculty and teacher for teaching me the explicit value of clinical research and also guiding me to establish my research experience. My gratitude is to the academic committee at Phramongkutklao Hospital Royal Thai Army Medical Service for giving opportunity and funding support for my training.

My gratitude is extended to Asst.Prof. Santi Punnahitananda, my advisor for his valuable comment and suggestion during my proposal, thesis development and publication. I wish to express my deep gratitude to Assoc.Prof.Sangkae chamnanvanakij and Dr.Tanin Pirunnet for allowing me to be full-time fellow during period of overwhelming work. I would like to acknowledge the following persons: Nursing staff of the newborn unit and ophthalmologic outpatient unit at Phramongkutklao Hospital, Fort Prachaksinlapakom Hospital, Banphaeo Hospital for assessing in patients' enrollment, helping for retinopathy of prematurity examination. My grateful thanks are to Dr.Chaisiri Jumroendararasame, Dr.Nattapong Thitiratsanont, and Dr.Nopparat Sutarapanakit for their accompaniment for organizing and assessing the enrolled participants.

Finally, I would like to thank my parents, my family for warmly support and encouraging on challenging education. And also, I would like to thank all patients and parents for their participation and superb co-operation.

CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT	iv
ENGLISH ABSTRACT	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	ix
LIST OF FIGURES	x
CHAPTER 1 INTRODUCTION	1
CHAPTER 2 REVIEW OF RELATED LITERATURES	4
CHAPTER 3 RESEARCH METHODOLOGY	11
CHAPTER 4 RESULTS.....	28
CHAPTER 5 DISCUSSION	32
CHAPTER 6 CONCLUSION AND RECOMMENDATION	35
REFERENCES.....	36
APPENDIX	40
Appendix 1 Case Record Form (CRF).....	41
Appendix 2 ROP examination form PHRAMONGKUTKLAO HOSPITAL	42
Appendix 3 Information sheet (Approved by IRB Royal Thai Army Medical Service).....	43
Appendix 4 Consent form (Approved by IRB Royal Thai Army Medical Service).....	48
Appendix 5 Information sheet (Approved IRB Faculty of Medicine Chulalongkorn University)	50

Appendix 6 Consent Form (Approved IRB Faculty of Medicine Chulalongkorn University)	56
Appendix 7 Baseline characteristics of infants who enrolled from Phramongkutklao Hospital.....	58
Appendix 8 Baseline characteristics of infants who enrolled from Fort Prachaksinlapakom Hospital	59
Appendix 9 Baseline characteristics of infants who enrolled from Banphaeo Hospital.....	60
Appendix 10 Pain profile and adverse events in the intervention and placebo groups of infants who enrolled from Phramongkutklao Hospital	61
Appendix 11 Pain profile and adverse events in the intervention and placebo groups of infants who enrolled from Fort Prachaksinlapakom Hospital	62
Appendix 12 Pain profile and adverse events in the intervention and placebo groups of infants who enrolled from Banphaeo Hospital.....	63
Appendix 13 N-PASS evaluation prior to ROP examination from the first, second, and consensus in sucrose group	64
Appendix 14 N-PASS evaluation during ROP examination from the first, second, and consensus in sucrose group	65
Appendix 15 N-PASS evaluation prior to ROP examination from the first, second, and consensus in water group	66
Appendix 16 N-PASS evaluation during ROP examination from the first, second, and consensus in water group	67
VITA	68

LIST OF TABLES

	Page
Table 1 Reviewed literatures	9
Table 2 Baseline characteristics	29
Table 3 Pain profile and adverse events in the intervention and placebo groups	30
Table 4 Pain profile in comparison of before and during ROP examination	31



LIST OF FIGURES

	Page
Figure 1 Conceptual framework.....	12
Figure 2 Sample size calculation from nQuery Program	20
Figure 3 Study flow chart	25
Figure 4 Flow diagram showing flow of infants through each step of the trial.	28



CHAPTER 1

INTRODUCTION

Retinopathy of prematurity (ROP), which is one of the causes of infancy and childhood visual disability and is largely preventable with appropriate eye screening, can occur when the normal retinal vascular development is interrupted by premature birth (1, 2). In preterm infants, the development of the retina, which proceeds from the optic nerve head anteriorly during course of gestation, is incomplete, with the extent of the immaturity of the retina depending mainly on the degree of prematurity at birth. It has been proven in direct association between oxygen dosage and the development of retinal abnormalities, and the controlled use of oxygen reduced the incidence of this condition. Because of sequential nature of ROP progression and the proven benefits of timely treatment in reducing the risk of visual loss, current recommendations requires that at-risk infants receive carefully timed retinal examination by an ophthalmologist who is experienced in the examination of preterm infants of ROP and that all pediatricians who care for these at-risk preterm infants be aware of this timing (3). Policy statement of screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity from American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, and American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus provides the recommendation for ROP screening in infants with a birth weight of less than 1,500 g or gestational age of 32 weeks or less (as defined by the attending neonatologist) and selected infants with a birth weight between ,1500 and 2,000 g or gestational age of more than 32 weeks with an unstable clinical course, including those requiring cardiorespiratory support and who are believed by their attending pediatrician or neonatologist to be at high-risk and follow-up examinations should be recommended by the examining ophthalmologist on the basis of retinal finding classified according to the international classification (4) in 1-week or less follow-up, 1-to 2-week follow-up, and 2-week follow-up. ROP screening is one of many potentially painful diagnostic and therapeutic procedures performed routinely on preterm infants in neonatal intensive care unit (5). Autonomic pathways for pain

processing are in place from mid to late gestation and suboptimal inhibitory mechanisms contribute to increased sensitivity to pain (6, 7).

Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described in terms of such damage and requires assessment, evaluation and treatment(8). According to pain assessment, infant cannot use language to report distress and are insufficient at escaping tissue insult. However, several validated and reliable pain measures exist to assess pain in full-term and preterm neonates. Behavioral indicators of pain (e.g. crying, facial activity, body language, complex behavioral responses) and physiological indicators of pain (e.g. change in heart rate, respiratory rate, blood pressure, oxygen saturation, vagal tone, palmar sweating and plasma cortisol or catecholamine levels) can be used to assess pain in neonate (9, 10). On the impact of pain in neonates, noxious influences may be episodic and related to specific procedures, or may be more chronic in nature. Systemic laboratory and clinical studies of neonatal pain have demonstrated that neonates exhibit a physiological increased sensitivity to pain. Preterm neonates develop prolonged hyperalgesia after acute painful stimuli, leading to established to chronic pain. There is a possibility that acute physiological responses to painful stimuli may cause or extend early intraventricular hemorrhage (IVH) or ischemia leading to periventricular leucomalacia (PVL). There are possible associations between the neurobehavioral and developmental sequelae resulting from premature birth and the exposure to repetitive painful experiences during neonatal intensive care. Various methods are used to assess pain in infants (11) such as N-PASS (Neonatal Pain, Agitation & Sedation Scale), PIPP (Premature Infant Pain Profile), NIPS (Neonatal Infant Pain Score), CRIES (Cry, Requires oxygen, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness). The use of local anesthetic eye drops before an eye examination is a partially effective therapy (12). There are many non-pharmacologic approaches for the treatment of pain in the newborns including swaddling (13), non-nutritive sucking (14), sucrose (15-19) which is thought to stimulate the body's activation of lingual sweet taste receptors and release of endogenous opioids (20, 21).

Even though there are many methods of neonatal pain relief; they seem to be insufficient and there is no standard for pain management. Also, there is conflicting evidence on the benefit of sucrose in ROP screening (22-26). Furthermore, lack of usage of appropriate pain assessment tools in Thailand may leads to undetected biological and behavioral change in ROP examination.

So this study was aimed to determine whether pain scores (N-PASS) during retinopathy of prematurity examination may be reduced by of oral sucrose administration.



CHAPTER 2

REVIEW OF RELATED LITERATURES

We performed literatures search for studies using oral sucrose solution to relief pain during retinopathy of prematurity examination by using 2 strategies:

1. Pudmed :

Key word and MeSH term : (“retinopathy of prematurity”[MeSH Terms] OR (“retinopathy”[All Fields] AND “prematurity”[All Fields]) OR “retinopathy of prematurity”[All Fields]) AND (“pain”[MeSH Terms] OR “pain”[All Fields]) AND (“sucrose”[MeSH Terms] OR “sucrose”[All Fields]) AND (“randomized controlled trial”[Publication Type] OR “randomized controlled trials as topic”[MeSH Terms] OR “randomized controlled trial”[All Fields] OR “randomized controlled trial”[All Fields]) AND Clinical Trial[ptyp]

2. Scopus :

Syntax: retinopathy of prematurity AND pain AND sucrose AND randomized controlled trial

The summary of reviewed literatures is displayed in **Table 1**.

The search results showed 8 relevant studies as follow:

1. Costa (27) conducted a randomized controlled study in 124 infants (70 infants were included in the intervention group and 54 in control group) who were examined for the first time for retinopathy of prematurity. Baseline characteristics were similar in gestational age (30.5±1.9 vs. 29.9±2.0 weeks), corrected age at first eye examination (34.9±1.1 vs. 34.3±1.2 weeks), and birth weight (1287.80±255.1 vs. 1,227.±293 g) in intervention group and control group, respectively. The main intervention was administration of 1 ml of oral 25% sucrose solution in a single dose by syringe without sucking 2 minutes before the eye examination. Local anesthetic eye drops (

proxymetacaine 0.5%) were used in all patients prior to the introduction of eyelid speculum. All infants were first examined between four and six weeks of life. The NIPS scale was used to evaluate the presence of pain. The NIPS scales consider facial expression, crying, breathing pattern, arms, legs and state of arousal as variables. Score equal or greater than 4 were considered positive for pain. The NIPS score evaluation was performed 2 minutes before and 2 minutes after the ophthalmologic examination by two different evaluators. Prior to examination, the mean NIPS score was 0.8 ± 0.8 and 1.2 ± 1.2 ($p=0.100$) in the intervention and control groups, respectively. After the examination, the mean NIPS score increased to 2.6 ± 1.1 in the intervention group, whereas the score increased to 4.5 ± 1.3 in the control group ($p<0.001$). When the NIPS score was categorized for pain ($\text{NIPS} \geq 4$) only one patient (1.4%) in the intervention group and two patients (3.7%) in the control group had pain prior to the eye examination ($p=0.580$). After the examination, they observed 11 patients with pain ($\text{NIPS} \geq 4$) in the intervention group (15.7%) and 37 patients with pain (68.5%) in the control group ($p<0.001$).

2. A O'Sullivan (28) conducted a randomized controlled study in 40 infants undergoing primary eye examination. It was aimed to assess the efficacy of oral sucrose combined with swaddling and non-nutritive suck (NNS) as a method for reducing pain associated with retinopathy of prematurity (ROP) screening. Infants eligible for retinopathy of prematurity examination were randomized into 2 groups: sucrose and control. Baseline characteristics were similar in aspects of the number in each group (20 infants), gestational age (29.8 ± 2.4 vs. 29.9 ± 2.3 weeks), corrected age at first eye examination (33.0 ± 1.1 vs. 33.1 ± 1.2 weeks), and birth weight ($1,139 \pm 200$ vs. $1,140 \pm 376$ g) in intervention group and control group, respectively. The study group (20 infants) was assigned to receive 24% sucrose, the control group was assigned to receive water. Both solutions were clear and colorless. The ophthalmologist, the

research nurse recording data, parents and personnel scoring were blind. The pain was evaluated by the Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale (N-PASS) in the first screening eye examination. Both groups received mydriatic eye drops cyclopentolate 0.2% and phenylephrine 1% at 60 and 30 minutes prior to examination, local anesthetic eye drops (tetracaine hydrochloride 1%) 30s prior to examination and then 2 minutes before the examination: intervention group were swaddled and received 0.2 ml of 24% sucrose given by mouth using syringe and a soother, control group received 0.2 ml of sterile water with the same technique. The infants in study group had 1.5 points lower in pain scores recorded (6.5 vs. 5, $p=0.02$) and 2 points lower in pain scores during scleral indentation (9.5 vs. 7.5, $p=0.03$). Initially, there was no difference in baseline heart rate. During and after eye examination, 3 infants in control group and 1 infant in study group had bradycardia but this was not significant ($p = 0.328$). In the aspect of oxygen desaturation $< 80\%$ and other adverse outcomes did not reach statistical significance. Ten infants required treatment for bradycardia. Ten infants required treatment for desaturation. Six infants required treatment for both events.

3. Boyle (22) conducted a prospective, blinded, randomized-controlled study. Forty infants < 32 weeks gestation or $< 1,500$ g birth weight, in two neonatal units, were randomized into one of four interventions administered two minutes before their first ROP examination: sterile water as placebo (group 1, $n=10$), 33% sucrose solution (group 2, $n=10$), sterile water with pacifier (group 3, $n=10$) and 33% sucrose with pacifier (group 4, $n=11$). Two observers, blinded to intervention, assessed the video recordings of the eye examination. Pain responses were scored using the Premature Infant Pain Profile (PIPP). Mean (SD) PIPP scores were 15.3(1.9), 14.3(1.6), 12.3(2.9), and 12.1(3.4) for groups 1, 2, 3, and 4 respectively. One way analysis of variance showed a significant difference between the four groups ($p=0.023$).

Comparison of all infants receiving sucrose (n=21) versus all infants receiving placebo (n=19) revealed no significant difference between the groups (p=0.0321; 95% confidence limit -0.92, 2.74). Analysis comparing the use of pacifiers showed significantly lower scores in infants receiving a pacifier (p=0.003; 95% confidence limit -4.23,-0.96).

4. Grabska J. (24) conducted a randomized controlled trial in preterm infants of 28 week gestation. A total of 32 infants about to undergo ROP screening exams received either 24% sucrose orally (n=16) or sterile water (n=16). The groups were similar in gestational age (28±1.6), birth weight 1.04±0.26 kg, postnatal age 50.8±20.3 days, and study weight 1.88±0.40 kg. Mydriatics used were 0.5% tropicamide and 2.5% phenylephrine. Infants also received the topical anesthetic just prior to the exam. 24% sucrose or sterile water dosage were adjusted according to study weight: <1 kg – 0.5 ml (0.12 g); 1 to 1.5 kg – 1.0 ml (0.24 g) ; 1.5 to 2 kg – 1.5 ml (0.36 g); > 2 kg – 2.0 ml (0.48 g). Both groups demonstrated increase in heart rate and blood pressure and PIPP scores in response to eye examination. Infants in both groups spent the majority of time crying actively during the exam (53±35% vs. 63±31%). Infants receiving sterile water had a small but significant drop in O₂ saturation. No significant differences were seen between groups in physiologic or behavioral responses to the eye examination.
5. Gal P (23) conducted a placebo-controlled, double-blind, crossover study in 23 neonates, 12 infants received 24 % sucrose and 11 infants received sterile water 2 minutes prior to eye examination. The average gestational age was 26.4 week, day of life 47.3±15.2 for the sucrose and 48.8±14.2 for the placebo. The treatment group received 2 ml of 24% sucrose placed at the tongue at 2 min prior to exam and another group received sterile water. All infants were swaddled several minutes. Both groups received phenylephrine HCL 1% and cyclopentolate HCL 0.2%. Pain was measured

using PIPP score, and was recorded 1 and 5 minutes before and after the eye examination. PIPP scores were significantly higher in the placebo group than sucrose group 10.5 ± 4.0 and 8.3 ± 4.5 respectively.

6. Mitchell (25) conducted a double-blind randomized controlled trial in 30 infants with inclusion criteria : birth weight $< 1,500$ g or $1,500-2,000$ g at birth and required oxygen for 72 hour. Both group received 0.5% proparacaine eye drop prior to exam. The intervention group received 0.1 ml drop of 24% sucrose 3 times via a syringe at 2-minute interval before and during the eye examination, while the control group received sterile water (mean postconceptional age 34.9 ± 0.6 week for 24% sucrose and 35.3 ± 1.0 weeks for the water group). They reported significant differences in PIPP scores between both groups during direct examination for the eye (mean \pm SE for PIPP scores, 11.4 ± 0.6 , and 8.8 ± 0.7 , $P=0.0077$).
7. Rush (26) conducted a prospective randomized blind placebo-controlled trial in 30 infants (16 in control group and 14 in intervention group), mean gestational age was 29.3 weeks, birth weight was 1,187 g. The control group was placed in cribs. The infants in intervention group were swaddled in warm blankets, given a pacifier packed with sterile gauze in a 24% sucrose solution, and held by a nurse during 15 minutes before commencement of ROP examination and until 15 minutes after conclusion of examination. Both groups were received 0.5% proparacaine and 1% tropicamide. There are no difference in outcomes including heart rate, respiratory rate, oxygen saturation, and crying time. They also found no benefit with comfort measures including the use of sucrose and pacifier. They speculated that the lack of effect may be related to the length of eye examination, compared with other shorter procedures.

Table 1 Reviewed literatures

Authors	Pain assessment	Number		Volume of sucrose	Conc. of sucrose	Controlled	Use of topical anesthetic	Result
		Intervention	Controlled					
Costa MC	NIPS	70	54	1 ml	25%	None	Yes	Decreased pain
AO'Sullivan	N-PASS	20	20	0.2 ml	24%	Sterile water	Yes	Decreased pain
Boyle	PIPP	21	20	1 ml	33%	Sterile water	Yes	No significant
Grabska J	PIPP	16	16	Calculate by weight	24%	Sterile water	Yes	No significant
Gal P	PIPP	12	11	2 ml	24%	Sterile water	Yes	Decreased pain
Mitchell	PIPP	15	15	0.1 ml	24%	Sterile water	Yes	Decreased pain
Rush	Vital signs(PR,RR, O ₂ sat), crying time	16	14	Soaked with gauze	24%	None	Yes	No significant

8. Bonnie S (19) conducted a meta-analysis “ Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures ”. They used the standard methods of the Cochrane Neonatal Review Group. Electronic and manual searches were performed in November 2011 for published randomized controlled trials (RCTs) in MEDLINE (1950 to November 2011), EMBASE (1980 to 2011), CINAHL (1982 to November 2011) and the Cochrane Central Register of Controlled Trials. Fifty-seven studies enrolling 4730 infants were included. Results from only a few studies could be combined in meta-analyses. When Premature Infant Pain Profile (PIPP) scores were pooled, sucrose groups had significantly lower scores at 30 seconds (weighted mean difference (WMD) -1.76; 95% CI -2.54 to - 0.97; 4 trials; n =264] and 60 seconds (WMD -2.05; 95% CI -3.08 to -1.02; 3 trials; n=195) for heel lance. For retinopathy

of prematurity (ROP) examinations, sucrose did not significantly reduce PIPP scores (WMD -0.65; 95% CI -1.88 to 0.59; 3 trials; n=82). There were no differences in adverse effects between sucrose and control groups. Sucrose significantly reduced duration of total crying time (WMD -39 seconds; 95% CI -44 to -34; 2 trials; n=88), but did not reduce duration of first cry during heel lance (WMD -9 seconds; 95% CI -20 to 2; 3 trials; n=192). Oxygen saturation was significantly lower in infants given sucrose during ROP examination compared to controls (WMD -2.6; 95% CI -4.9 to -0.2; 2 trials; n= 62). Results of individual trials that could not be incorporated in meta-analyses supported these findings. The effects of sucrose on long-term neurodevelopmental outcomes are unknown.

The literature review showed inconclusive results and lacked of determination of the adverse effects of ROP examination. Previous studies did not assess other factors that could affect pain responses such as sleep state and proximity of feeding time. There were some differences recorded in the holding and swaddling techniques. Previous studies also did not identify the severity and management of adverse effect including bradycardia and oxygen desaturation. This meta-analysis was published in 2011, therefore it did not include studies published after 2011. Moreover, there is no such study in Thai population that evaluate the effects of oral sucrose solution on pain response during ROP examination using N-PASS as a pain assessment tool.

CHAPTER 3

RESEARCH METHODOLOGY

Primary research question

Does a dose of 0.2 ml of 24% oral sucrose solution have an effect on pain response during retinopathy of prematurity examination in preterm infants?

Secondary research questions

1. Are there any adverse events during retinopathy of prematurity examination?
2. What is incidence of retinopathy of prematurity requiring treatment?

Objectives:

Primary objective

To determine whether the use of 24% oral sucrose solution has an effect on pain response in preterm infants during retinopathy of prematurity examination compared with placebo.

Secondary objectives

1. To determine the severity of the adverse effect of retinopathy of prematurity examination.
2. To determine the frequency of oxygen supplementation during retinopathy of prematurity examination.

Statistical hypothesis:

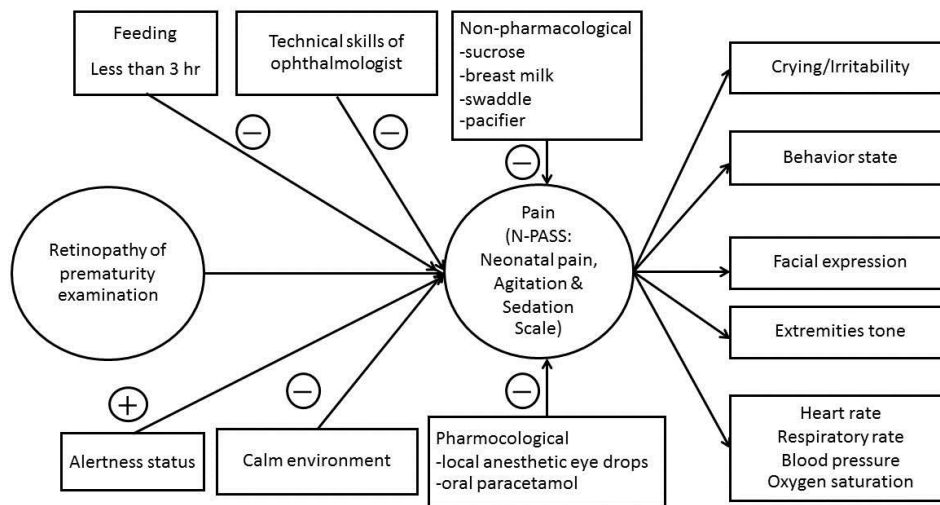
Null hypothesis

24% oral sucrose does not decrease pain during retinopathy of prematurity examination in preterm infants.

Alternative hypothesis

24% oral sucrose decreases the pain during retinopathy of prematurity examination in preterm infants.

Figure Error! No text of specified style in document..1 Conceptual framework



Operational definition

- A. **Retinopathy of prematurity (3)**: a vascular retinopathy, develops only in the incompletely vascularized retinas of premature infants, leading to a wide range of outcomes from normal vision to blindness.

Severity of staging

Stage 1 (demarcation line): A thin white line of demarcation in the periphery of the retina separating the avascular retina anteriorly from the vascularized retina posteriorly

Stage 2 (ridge): The line is more extensive and forms a ridge

Stage 3 (proliferation): Ridge with vascular proliferation immediately posterior to it

Stage 4: Subtotal retinal detachment

Stage 5: Total retinal detachment

Location by zone

Zone 1: Extends from the optic disc to twice the disc-foveal distance

Zone 2: From the periphery of the nasal retina in a circle around the anatomical equator

Zone 3: This is anterior to zone 2 and is present temporally, inferiorly and superiorly, but not in the nasal retina

'Plus' disease: 'Plus' is added to any stage of ROP if the following signs of activity are seen :

- tortuosity and engorgement of retinal vessels
- vascular engorgement and rigidity of the iris
- vitreous haze
- pupil rigidity

B. **N-PASS (29)** (Neonatal Pain, Agitation, and sedation Scale) score

Crying / Irritability

Score	Appearance
-2	No response to painful stimuli
-1	Moan, sighs, or cries (audible or silent) minimally to painful stimuli
0	Not irritable – appropriate crying -cries briefly with normal stimuli -easily consoled -normal for gestational age
+1	Infant is irritable/crying at intervals- but can be consoled
+2	Any of the following: -cry is high-pitched -Infant cries inconsolably

Behavior / State

Score	Appearance
-2	Does not arouse or react to any stimuli -eyes continually shut or open -no response movement
-1	Little spontaneous movement, arouses briefly and/or minimally to any stimuli -open eye briefly -reacts to suctioning -withdraws to pain
0	Behavior and state are gestational age appropriate
+1	Any of the following -restless, squirming -awakens frequently/easily with minimal or no stimuli
+2	Any of the following: -kicking -arching -constantly awake -no movement or minimal arousal with stimulation

Facial Expression

Score	Appearance
-2	Any of the following -mouth is lax -drooling -no facial expression at rest or with stimuli
-1	Minimal facial expression with stimuli
0	Face is relaxed at rest but not lax-normal expression with stimuli
+1	Any pain face expression observed intermittently
+2	Any pain face expression is continual

Extremities / Tone

Score	Appearance
-2	Any of the following -no palmar or plantar grasp can be elicited -flaccid tone
-1	Any of the following -weak palmar or plantar can be elicited -decrease tone
0	Relaxed hands and feet – normal palmar or sole grasp elicited – appropriate tone for gestational age
+1	Intermittent (<30 seconds duration) observation of toes and/or hands as clenched or fingers splayed

	-body is not tense
+2	Any of the following: - Frequent (≥ 30 seconds duration) observation of toes and/or hands as clenched or fingers splayed -body is not tense

Vital Signs: Heart rate, Blood pressure, Respiratory rate, and Oxygen saturations

Score	Appearance
-2	Any of the following -no variability in vital signs with stimuli -hypoventilation -apnea
-1	Vital signs show little variability with stimuli – less than 10% from baseline
0	Vital signs and/or oxygen saturations are within normal limits with normal variability – or normal for gestational age
+1	Any of the following -heart rate, respiratory rate, and/or blood pressure are 10-20% above baseline -with care/stimuli infant desaturates minimally to moderately (SaO ₂ 76-85%) and recovers quickly (within 2 minutes)
+2	Any of the following: - heart rate, respiratory rate, and/or blood pressure are >20% above baseline -with care/stimuli infant desaturates minimally to moderately (SaO ₂ <75%) and recovers slowly (within 2 minutes)

- C. Preterm infant (30) : Gestational age less than 37 weeks
- D. Bradycardia : heart rate < 80 bpm
- E. Tachycardia : heart rate > 180 bpm
- F. Apnea (31) : a cessation of breathing (absent of respiratory airflow) lasting for ≥ 20 seconds or lasting for ≥ 10 seconds if accompanied by a desaturation or bradycardia of less than 100 bpm
- G. Oxygen desaturation : oxygen saturation less than 80%
- H. Follow-up examination (3) : un the basis of retinal findings classified according to the international classification of International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity
- 1-week or less follow-up
 - Stage 1 or 2 ROP : zone 1
 - Stage 3 ROP : zone 2
 - 1- to 2-week follow-up
 - Immature vascularization : zone 1 – no ROP
 - Stage 2 ROP : zone 2
 - Regression ROP : zone 1
 - 2-week follow-up
 - Stage 1 ROP : zone 2
 - Regressing ROP : zone 2
 - 2- to 3-week follow-up
 - Immature vascularization : zone 2- no ROP
 - Stage 1 or 2 ROP : zone 3
 - Regressing ROP : zone 3

Research design

Prospective, randomized placebo controlled study

Research methodology**Population and Sample**

Target population:

Preterm infants undergoing primary eye examination for retinopathy of prematurity screening

Study population:

Eligible subjects include all consecutive preterm infants undergoing primary eye examination for retinopathy of prematurity screening in Phramongkutkloao Hospital, Fort Prajaksinlapokom Hospital and Banphaeo Hospital.

Inclusion criteria

1. Infants with birth weight $\leq 1,500$ g or
2. Infants with gestational age at birth ≤ 32 weeks or
3. Selected infants with a birth weight between 1,500 and 2,000 g or gestational age of more than 32 weeks with an unstable clinical course, including those requiring cardiorespiratory support and who are judged by their attending pediatrician or neonatologist to be at high-risk

Exclusion criteria

1. Infants requiring mechanical ventilation or oxygen supplementation
2. Infants with congenital malformations
3. Infants receiving sedation
4. Infants where consent to participate was not obtained from parents

Sample size calculation

The sample size estimation was based on the data from the A O'Sullivan and colleagues (28) study.

Calculation :

Formulation for: Hypothesis testing and independent t-test of mean difference

$$n = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 / \sigma^2}{\Delta^2}$$

Where:

n was the size of sample;

Z was the z-statistics for the desired level of confidence

α was the level significance

β was the probability of making a Type II error

σ^2 was the variance of difference

Δ was the minimal clinical difference

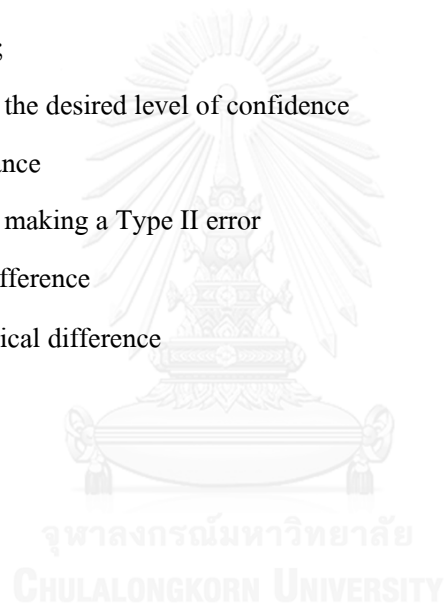
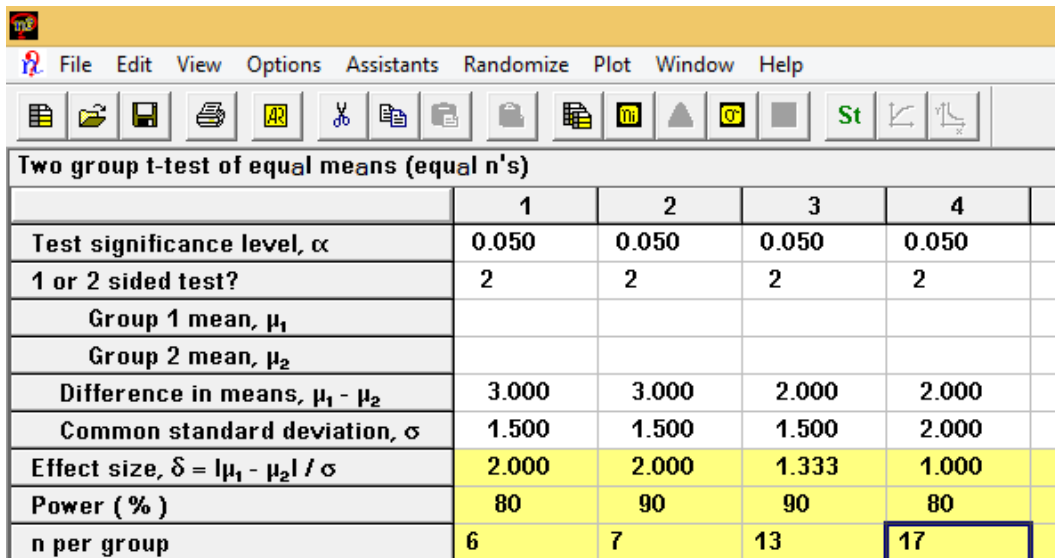


Figure Error! No text of specified style in document..2 Sample size calculation from nQuery Program



	1	2	3	4
Test significance level, α	0.050	0.050	0.050	0.050
1 or 2 sided test?	2	2	2	2
Group 1 mean, μ_1				
Group 2 mean, μ_2				
Difference in means, $\mu_1 - \mu_2$	3.000	3.000	2.000	2.000
Common standard deviation, σ	1.500	1.500	1.500	2.000
Effect size, $\delta = \mu_1 - \mu_2 / \sigma$	2.000	2.000	1.333	1.000
Power (%)	80	90	90	80
n per group	6	7	13	17

I used the value as shown in nQuery sample size table calculation

α was the level significance at 0.05

β was the probability of making a Type II error to determine power 80%

Δ was the minimal clinical difference at 2 N-PASS score ($9.5 - 7.5 = 2$)

Standard deviation was calculated from

$$\max - \min = 6SD$$

$$9 - 2 = 6SD$$

$$SD = 7/6 = 1.167 = 1.5$$

And adjusted from 1.5 up to 2 to increase the sample size to 17 in each group.

Research protocol

1. The study was conducted in 1- year period on November 2015 - October 2016 at the Neonatology Unit of Phramongkutklo Hospital , Fort Prachaksinlapakom Hospital, and Banphaeo Hospital tertiary care hospital and designated neonatal care center.
2. All preterm infants eligible for this study were collected the clinical data.
3. Parents of eligible infants were given verbal and written information about the study before discharge date for at the date of retinopathy of prematurity examination.
4. Research assistant undertook a computer based randomization process, sequentially numbered; opaque seal envelopes were utilized.
5. Infants were randomized to two groups.
Intervention : receiving 24% oral sucrose before ROP exam
Control: receiving sterile water before ROP exam
6. Infants undertaking ROP examination were fed (breast milk or infant formula) not exceeding 3 hours prior to the exam.
7. They were brought to the same ROP exam room. It was controlled for the appropriate temperature (at 27 °C), no irritating noise or music.
8. All of infants received eye drops; 1% tropicamide and 2.5% phenylephrine per protocol 1 drop every 15 minutes for 4 doses until ROP exam.
9. 1% tetracaine 1 drop was administered in each eye 15 minutes prior to do ROP exam
10. All infants were monitored for heart rate and oxygen saturation by Masimo SET Radical Signal Extraction Pulse Oximeter.
11. Assistant nurse prepared solution A (24% oral sucrose solution) or B (sterile water) for 0.2 ml, both solution were clear and colorless with identical appearance.
12. Only the assistant knew which infant was assigned to receive either 24% oral sucrose or sterile water.
13. All infants were swaddled during eye examination.
14. The infants were assessed pain by N-PASS (Neonatal Pain, Agitation, and Sedation Scale) before eye examination by investigator who was blind to treatment allocation. This pain assessment tool was multidimensional in nature and current guidelines suggest that the

multifaceted nature of pain makes the use of a multidimensional assessment tool preferable to a one-dimensional option.

15. 0.2 ml of the solution was dropped into one side of buccal area by syringe 2 minutes prior to the eye examination.

16. Pacifier was not allowed during ROP examination.

17. A pediatric ophthalmologist performed ROP examination. The procedure was controlled for time limitation not longer than 5 minutes.

18. The pain was assessed by N-PASS during the first 30 seconds of ROP examination on the first eye by the same neonatologist.

19. The infants were monitored for heart rate and oxygen saturation during the procedure and continued for 5 minutes after the eye examination.

20. The ophthalmologist recorded the result of ROP examination (stage and zone) and treatment plan.

21. Video recording of the first eye examination was made and reviewed by the second investigator to assign N-PASS. If discrepancies arose between the two assessors, the video was reviewed by both assessors and consensus was made.

All the demographic data and all variables were recorded on standard study forms, then transferred into SPSS statistical software (SPSS Base version 22).

Allocation and treatment assignment

The eligible infants were randomized to one of two intervention groups of 24% sucrose or sterile water. The randomization was generated by computer-generated random sequence. The allocation code was used to link the patient to one of two treatment arms.

Treatment blinding

The nurses, investigators and outcome assessors were blind from the time of randomization until database unlock, using the following measures:

(1) Randomization data were kept strictly confidential until the time of unblinding, and were not accessible by anyone involved in the study.

(2) The study drug and placebo were identical in appearance, packaging, and labeling.

Intervention

Details of intervention

Infants in the study group received 0.2 ml of 24% oral sucrose given orally at 2 minutes before ROP examination. Control group received 0.2 ml of sterile water (placebo) given orally at 2 minutes before ROP examination

Preparation of the interventions

24% Oral sucrose solution, manufactured by Pharmacy Department of Phramongkutkiao Hospital was clear in an ampule and it was drawn into 1- ml syringe. Sterile water (PharmaInnova,Co.Ltd.) was used as placebo and it had similar appearance. Research assistants prepared the solution and labeled the numbers. Each package contained either 24% oral sucrose or placebo depending on the codes from random numbers. Research assistants prepared a syringe and labelled the number on 1-ml syringes.

Co-intervention

Other factors that potentially had effects on pain response including swaddling, examination room environment and feeding status were controlled in this study.

Collaboration

Research assistant:

- Preparation 24% oral sucrose and sterile water in the 1-ml syringes.
- Allocation the participants who meet the eligible criteria in inclusion visit.
- Explanation the protocol and asking the participants to give the written consent.
- Administration of 24% oral sucrose or sterile water in the 1-ml syringes in infant's buccal.

Ophthalmologist:

- Performing ROP examination

Main researcher:

- Evaluation of N-PASS
- Data entering and recording all outcome variables

Statisticians:

- Generation the randomization list
- Data analysis

Data collection

Type of data

1. Demographic data and baseline variables

1.1 Neonatal history

- Gestational age at birth
- Sex
- Birth weight
- Gestational age at the date of ROP examination
- Body weight at the date of ROP examination

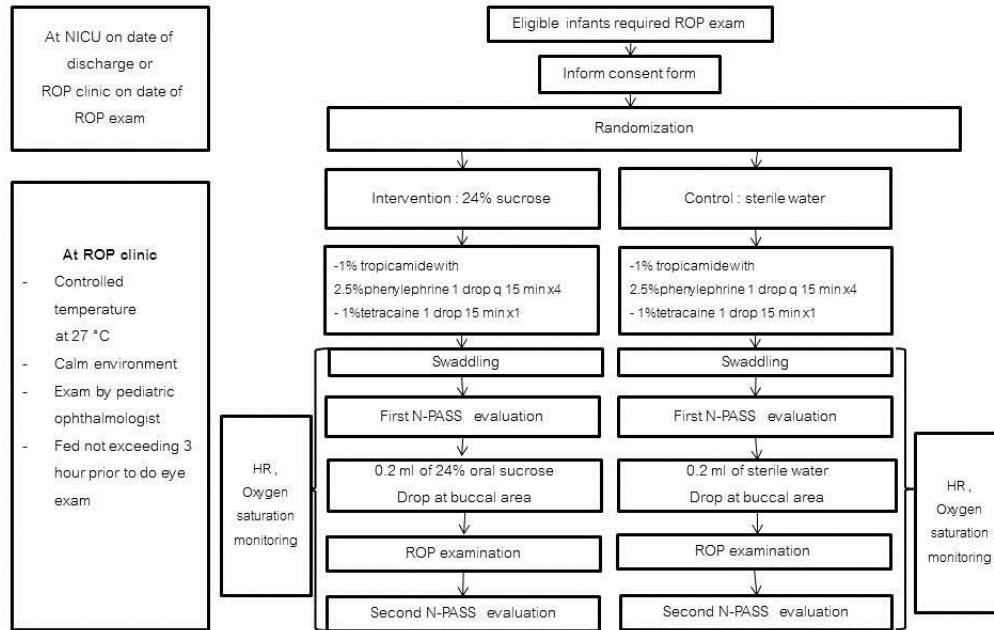
2. Primary outcome variable: N-PASS score (neonatal pain, agitation, and sedation scale)

Pain was scored from 0 to 2 for each behavioral and physiological criteria , then summed to total score from 0 to 10. (as shown on Operational definition B.) N-PASS were recorded 2 times; before and during ROP examination

3. Secondary outcomes variables

- ROP staging
- Oxygen saturation before and during ROP examination and its treatment
 - Event of oxygen desaturation (less than 80 %), duration, time to recovery, and treatment
- Event of apnea and its treatment
- Heart rate before and during ROP examination
 - Event of bradycardia (less than 80 bpm)
 - Event of tachycardia (greater than 180 bpm)
 - Treatment

Figure Error! No text of specified style in document..3 Study flow chart



Method of measurement

1. Setting :

The Neonatology unit and Pediatric-Ophthalmology Unit of Phramongkutkloao Hospital, Fort Prachaksinlapakom Hospital or Banphaeo Hospital which provide services for follow up care of prematurity and high-risk infants and has staffed by attending neonatologists and pediatric ophthalmologists. It provided 3 hours period of retinopathy of prematurity clinic twice a week.

2. Case record form (Appendix 1)

3. Main outcome measurement:

The analgesic effect of 24% sucrose to reduce the pain during retinopathy of prematurity in preterm infants. Pain was evaluated by using N-PASS (Neonatal pain, agitation and sedation scale)

Data analysis

Part 1: Patient Characteristics

Demographic data

- Gestational age at birth, gestational age at the date of ROP examination, birth weight, and body weight at the date of ROP examination were presented by mean \pm SD
- Sex, stage of ROP were presented by number(n) and percentage(%).

Part 2: interventional data

Inferential statistics

- N-PASS were analyzed using Mann-Whitney U test
- Maximum heart rate and lowest oxygen saturation were analyzed using Independent T-test
- Number of patients with tachycardia, bradycardia, oxygen desaturation, and apnea were analyzed using Chi-square test
- A prior level of significant is p-value < 0.05

Ethical considerations

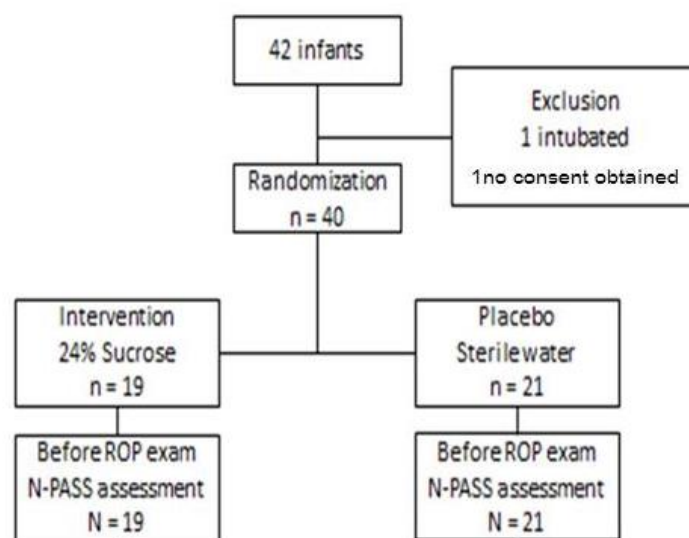
- The research proposal was approved by the Institutional Review Board (IRB) of Royal Thai Army Medical Department and Faculty of Medicine Chulalongkorn University before the beginning of the study
- Parents of infants received the detailed information of the study including benefits and potential risks, they then made a decision whether to participate in the study and signed the informed consent voluntarily with date and witness.
- The patient data were collected and recorded in electronic database using study codes to maintain patient confidentiality and security password was set to limit the access to the data. The data back-up system were established.
- Results of the study were presented in general, not as the individual information
- There was no conflict of interest of this study.
- The study was registered in Thai Clinical Trials Registry (TCTR20160603001).

CHAPTER 4

RESULTS

Forty-two infants met the eligibility criteria for ROP screening. Two infants were excluded because of no parental consent in one infant and mechanical ventilation in the other infant. A CONSORT diagram showing patient flow through each step of this trial is presented in Figure 4.

Figure 4 Flow diagram showing flow of infants through each step of the trial.



The groups were similar regarding gestational age (GA) at birth, birth weight (BW), and age at the first ROP examination performed. Mean BW and GA were $1,545.9 \pm 551$ g and 31 ± 3 weeks, respectively. Twenty patients (50%) had $BW < 1,500$ g. The baseline characteristics of the infants on the examination day in each group of the study, and result of the examination are displayed in **Table 2**

Table 2 Baseline characteristics

	Sucrose group (n=19)	Placebo group (n=21)	P value
Sex, n(%)			0.18
Male	13(68.4)	10(47.6)	
Female	6(31.6)	11(52.4)	
Gestational age at birth (weeks)*	31(3)	30(3)	0.42
Gestational age at first ROP exam (weeks)*	35(3)	34(2)	0.52
Birth weight (grams)*	1,656.9(530)	1,445.4(563)	0.23
Body weight at first ROP exam (grams) *	2,010.5(683)	1,869(703)	0.53
Staging of retinopathy of prematurity			
No ROP, n(%)	15(78.9)	21(100)	
Stage 1,n(%)	3(15.8)	0(0)	
Stage 2,n(%)	1(5.3)	0(0)	
Stage 3,n(%)	0(0)	0(0)	
Stage 4,n(%)	0(0)	0(0)	
Stage 5,n(%)	0(0)	0(0)	

* Mean(SD)

There were discrepancies in total scores of N-PASS assigned by two investigators in 34 evaluations (42.5 %). Those discrepancies were discussed and made the consensus. The final scores of N-PASS s (total score and subscales) during ROP screening are shown in **Table 3**. Baseline N-PASS scores prior to ROP examination (median, range) were 0(0-2) and 0(0-4) in the intervention and placebo group, respectively (p=0.59). The N-PASS scores during sclera indentation was 2 points lower in intervention group compared with the control (7 vs. 9, p=0.02). In behavioral domain assessment, Baseline pain scores prior to ROP examination (median, range) were 0(0-2) and 0(0-3) in the intervention and placebo group, respectively (p=0.59). The pain scores during sclera indentation was 2 points lower in intervention group compared with the control (5 vs. 7, p < 0.001).

Within group, the N-PASS during the eye examination significantly increased from baseline in both groups from 0(0-2) to 7(3-9) in intervention group and 0(0-4) to 9(5-10) in placebo group, respectively (both P<0.001). The comparison of N-PASS before and during eye examination within group is shown in **Table 4**.

Table 3 Pain profile and adverse events in the intervention and placebo groups

	Sucrose group (n=19)	Placebo group (n=21)	P value
Before ROP exam			
N-PASS*	0(0-2)	0(0-4)	0.59
Crying/Irritability	0(0-0)	0(0-0)	
Behavior state	0(0-1)	0(0-1)	
Facial expression	0(0-1)	0(0-1)	
Extremities tone	0(0-1)	0(0-1)	
Change in vital signs	0(0-0)	0(0-1)	
Behavioral scores*	0(0-2)	0(0-3)	0.59
Maximum heart rate [±]	143±17	155±13	0.06
Lowest oxygen saturation [±]	96±1	96±3	0.66
During ROP exam			
N-PASS*	7(3-9)	9(5-10)	0.002
Crying/Irritability	1(1-2)	2(1-2)	
Behavior state	1(1-2)	2(1-2)	
Facial expression	1(0-2)	2(1-2)	
Extremities tone	1(1-2)	2(0-2)	
Change in vital signs	2(0-2)	1(0-2)	
Behavioral scores*	5(3-8)	7(3-8)	
Maximum heart rate [±]	180±21	186.6±16.	0.29
Lowest oxygen saturation [±]	92±6	90±11	0.42
Number of patients with tachycardia, n(%) [‡]	11(57.9)	14(66.7)	0.57
Number of patients with bradycardia, n(%) [‡]	0(0)	0(0)	1.00
Number of patients with desaturation, n(%) [‡]	2(10.6)	3(14.3)	0.72
Number of patients with apnea, n(%) [‡]	0(0)	0(0)	1.00

*Mann-Whitney U test presented by Median(Min-Max)

[±]Independent T-test presented by Mean±SD

[‡]Chi-square test

Significant P < 0.05

Table 4 Pain profile in comparison of before and during ROP examination

	Sucrose group (n=19)		p-value	Placebo group (n=21)		p-value
	Before ROP exam	During ROP exam		Before ROP exam	During ROP exam	
N-PASS*	0(0-2)	7(3-9)	< 0.001	0(0-4)	9(5-10)	< 0.001
Crying/irritability	0(0-0)	1(1-2)	< 0.001	0(0-0)	2(1-2)	< 0.001
Behavior state	0(0-0)	1(1-2)	< 0.001	0(0-1)	2(1-2)	< 0.001
Facial expression	0(0-1)	1(0-2)	< 0.001	0(0-1)	2(1-2)	< 0.001
Extremities tone	0(0-1)	1(1-2)	< 0.001	0(0-1)	2(0-2)	< 0.001
Change in vital signs	0(0-0)	2(0-2)	< 0.001	0(0-1)	1(0-2)	< 0.001
Maximum heart rate [±]	146±17	180±21	< 0.001	156±14	186±17	< 0.001
Lowest oxygen saturation [±]	96±2	93±6	0.015	96±3	90±12	0.032

*Wilcoxon Signed Ranks test presented by Median(Min-Max)

[±] Paired t-test presented by Mean±SD

Significant (p<0.05)

There was statistically significant increase in heart rate in both groups. The heart rate increased 22.9% from baseline in sucrose group and 19.7% in control group respectively. Eleven infants in sucrose group (57.0%) and 14 infants in control group (66.7%) had episodes of tachycardia. Five infants (2 infants in sucrose group and 3 infants in control group) had episodes of oxygen desaturation requiring oxygen supplementation during ROP exam. There was no bradycardia or apnea observed during study.

CHAPTER 5

DISCUSSION

Oral sucrose solution administration for pain and stress relief is commonly used in neonates. The result of our study showed significant effects of 0.2 ml of 24% oral sucrose solution given 2 minutes prior to ophthalmologic examination for retinopathy of prematurity on pain relief. During the examination, infants receiving sucrose solution had a significantly lower N-PASS score than infants receiving sterile water. Our findings were similar to the results of previous studies. Gal (23), Mitchell (25), and Costa (27) showed that oral sucrose solution before ROP examination decreased pain even though they used different pain assessment tools and different dose and schedule of oral sucrose solution. O'Sullivan et al (28) used the same dose of oral sucrose solution as we did. They also used N-PASS for pain assessment, as in our study. They found a 2-point difference in pain scores between sucrose and placebo group (9.5 vs. 7.5, $p=0.03$) which was similar to our findings. This study also reported significant bradycardia in the infants in control group. We did not find bradycardia in our study, this might be because we provided close monitoring and gave oxygen supplementation for infants who had oxygen desaturation early before they developed bradycardia. We observed two infants (10.5%) in intervention group and three infants (14.2%) in control group had oxygen desaturation requiring oxygen supplementation. This was not statistically difference between groups. We therefore suggest that preparation for oxygen supplementation is necessary during and after ROP examination.

This was a randomized, double-blind trial with the blinding at the step of randomization, allocation, oral administration, eye examination, and pain assessment. All but one research nurse involved in the study were unaware of treatment allocation. In this study, pain assessment was done during the first eye on the ROP examination to eliminate potential confounding effects of pain experience and memory that might deviate the pain evaluation. We also controlled other possible confounding factors including the alertness status, feeding prior the examination, environmental factor, pharmacological pain management (local anesthetic eye drops), swaddling technique and also the use of pacifiers.

According to current standard recommendation, pain should be evaluated during ROP examination (11). The American Academy of Pediatric guidelines recommend a combination of different behavioral and pharmacologic intervention during painful procedures to achieve an additive or synergistic effect (11). Even with the administration of anesthetic eye drops, pain was still present during ROP examination. In our study, both groups demonstrated significantly increased in N-PASS scores from baseline during ROP examination. ROP examination evokes pain responses in terms of physiological and behavioral changes (26, 32).

We used N-PASS to assess pain in this study because it has been shown to be a valid and reliable tool for assessing pain in both physiological and behavioral domains and in both acute and prolonged pain (29). The N-PASS was developed as a clinically relevant tool to assess pain for small preterm infants (29). Five indicators are included in the N-PASS, chosen for their established validity, clinical applicability and ease of assessment: behavioral domain including crying/irritability, behavior/state, facial expression, extremities/tone and physiological domain include vital signs (heart rate, respiratory rate, blood pressure) and/or oxygen saturation. However, there is only one study using N-PASS evaluating pain in ROP examination (28). The results of O'Sullivan's study and ours showed quite similar pain scores in both treatment and control group. The most objective assessment was physiological scores demonstrating changes in oxygen saturation and heart rate.

The mechanism of pain relief of oral sucrose is thought to be the stimulation of lingual sweet taste receptors and the release of endogenous opioids (19, 28). The first mechanism is the sweet sense stimulation of taste and pleasure differentiated cortical area, a process which promotes both physiologic and sensorial effects (33). Secondly, endogenous opioids have their action on mu-receptor, modulating painful experience (20, 21). The binding of endogenous opioids to nociceptors thereby modulating neuronal transmission has been proposed to be the hypothesis of the action of oral glucose. However, the certain mechanism remains controversial (34, 35). The effects of oral sucrose on pain modulation are observed in newborns and infants less than 12 months of age (17). Repeated dose of sucrose administration might result in tolerance and blunting of analgesic effect (36). Stevens (19) demonstrated that 24% oral sucrose solution at a range of 0.05-0.5 ml was effective for pain relief in preterm infants undergoing various

procedures, and higher doses were needed in term infants. Based on previous clinical studies, the recommended dose of oral sucrose for preterm infants is 0.1 to 0.4 ml and 2 ml for term infants (19). However, the optimal dose of oral sucrose solution for preterm infants still remains to be determined, depending on specific procedure. Our study revealed that oral sucrose solution reduced immediate pain response in premature infants undergoing ROP examination. There is, however, no study reporting long term effects or adverse event in preterm infants receiving oral sucrose solution for pain relief. Future studies are needed to determine the long term effects of such therapy in preterm infants.

The limitations of this study included no evaluation of N-PASS at the step of insertion of eye speculum, the step at which pain is initiated. The pain should have been evaluated again at the step of scleral indentation, which is the most painful step. We could not control some confounders especially the skill and techniques of the ophthalmologists at each participating hospital.

Even though this trial showed statistically significant lower N-PASS in sucrose group compared with sterile water group, whether this has clinical relevance needs to be considered. Further study is needed with a larger sample size to have more power to determine if oral sucrose solution has significant effects on each individual domain in N-PASS. Also the future research should be focused on identifying the combination of non-pharmacological management of pain relief for ROP examination because pharmacological management alone was not adequate for pain reduction as shown in this study.

Currently, the guideline for ROP examination has been used in many countries including Thailand, but the protocols for pain management (pharmacological and non-pharmacological management) are not established. We demonstrated that a single dose of 0.2 mL of 24% oral sucrose solution 2 minutes prior to speculum insertion is effective for pain relief during ROP examination.

CHAPTER 6

CONCLUSION AND RECOMMENDATION

Ophthalmologic examination is essential to detect retinopathy in preterm infants but it can cause significant pain and distress. Pain management guideline during ROP examination should be considered. Our study showed that 0.2 ml of 24% oral sucrose solution administered 2 minutes prior to ROP examination is effective for pain relief assessed by N-PASS compared with sterile water. This should be included as a non-pharmacological approach for pain reduction together with pharmacological eye drops. The exact mechanisms of pain relief by oral sucrose solution needs to be determined.



REFERENCES

1. Fierson WM, Palmer EA, Biglan AW, Flynn JT, Petersen RA, Phelps DL, et al. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 1997;100(2):273-4.
2. Fleck BW, McIntosh N. Retinopathy of Prematurity. *NeoReviews*. 2009;10(1):e20-e30.
3. Ophthalmology AAoPSo. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2013;131(1):189-95.
4. Gole GA, Ells AL, Katz X, Holmstrom G, Fielder AR, Capone Jr A, et al. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *JAMA Ophthalmology*. 2005;123(7):991-9.
5. Anand K. the International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. 2001. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*.155(2):173-80.
6. Anand KJ. The biology of pain perception in newborn-infants. *Advances in Pain Research and therapy*. 1990;15:113-22.
7. Anand KJ, Carr DB. The neuroanatomy, neurophysiology, and neurochemistry of pain, stress, and analgesia in newborns and children. *Pediatric Clinics of North America*. 1989;36(4):795-822.
8. Marskey H, Able Fessard D, Bonica J. Pain terms; A list with definitions and notes on usage. *Pain*. 1979;6(249):52.
9. Bouza H. The impact of pain in the immature brain. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2009;22(9):722-32.
10. Clarke WN, Hodges E, Noel LP, Roberts D, Coneys M. The oculocardiac reflex during ophthalmoscopy in premature infants. *American journal of ophthalmology*. 1985;99(6):649-51.
11. Pediatrics AAo, Fetus, Committee N. Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics*. 2006;118(5):2231-41.

12. Dempsey E, McCreery K. Local anaesthetic eye drops for prevention of pain in preterm infants undergoing screening for retinopathy of prematurity. The Cochrane Library. 2011.
13. Van Sleuwen BE, Engelberts AC, Boere-Boonekamp MM, Kuis W, Schulpen TW, L'Hoir MP. Swaddling: a systematic review. *Pediatrics*. 2007;120(4):e1097-e106.
14. Golianu B, Krane E, Seybold J, Almgren C, Anand K, editors. Non-pharmacological techniques for pain management in neonates. *Seminars in perinatology*; 2007: Elsevier.
15. Abad F, Diaz-Gomez N, Domenech E, Gonzalez D, Robayna M, Feria M. Oral sucrose compares favourably with lidocaine-prilocaine cream for pain relief during venepuncture in neonates. *Acta Paediatrica*. 2001;90(2):160-5.
16. Bucher H-U, Moser T, Von Siebenthal K, Keel M, Wolf M, Duc G. Sucrose reduces pain reaction to heel lancing in preterm infants: a placebo-controlled, randomized and masked study. *Pediatric research*. 1995;38(3):332-5.
17. Harrison D, Stevens B, Bueno M, Yamada J, Adams-Webber T, Beyene J, et al. Efficacy of sweet solutions for analgesia in infants between 1 and 12 months of age: a systematic review. *Archives of disease in childhood*. 2010:archdischild174227.
18. Ramenghi LA, Wood CM, Griffith GC, Levene MI. Reduction of pain response in premature infants using intraoral sucrose. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 1996;74(2):F126-F8.
19. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A, Haliburton S, Shorkey A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. The Cochrane Library. 2016.
20. Blass EM, Shah A. Pain-reducing properties of sucrose in human newborns. *Chemical Senses*. 1995;20(1):29-35.
21. Gibbins S, Stevens B. Mechanisms of sucrose and non-nutritive sucking in procedural pain management in infants. *Pain Research and Management*. 2001;6(1):21-8.

22. Boyle EM, Freer Y, Khan-Orakzai Z, Watkinson M, Wright E, Ainsworth JR, et al. Sucrose and non-nutritive sucking for the relief of pain in screening for retinopathy of prematurity: a randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2006;91(3):F166-F8.
23. Gal P, Kissling GE, Young WO, Dunaway KK, Marsh VA, Jones SM, et al. Efficacy of sucrose to reduce pain in premature infants during eye examinations for retinopathy of prematurity. *Annals of Pharmacotherapy*. 2005;39(6):1029-33.
24. Grabska J, Walden P, Lerer T, Kelly C, Hussain N, Donovan T, et al. Can oral sucrose reduce the pain and distress associated with screening for retinopathy of prematurity? *Journal of perinatology*. 2005;25(1):33-5.
25. Mitchell A, Stevens B, Mungan N, Johnson W, Lobert S, Boss B. Analgesic effects of oral sucrose and pacifier during eye examinations for retinopathy of prematurity. *Pain Management Nursing*. 2004;5(4):160-8.
26. Rush R, Rush S, Ighani F, Anderson B, Irwin M, Naqvi M. The effects of comfort care on the pain response in preterm infants undergoing screening for retinopathy of prematurity. *Retina*. 2005;25(1):59-62.
27. Costa MCd, Eckert GU, Fortes BGB, Fortes Filho JB, Silveira RC, Procianoy RS. Oral glucose for pain relief during examination for retinopathy of prematurity: a masked randomized clinical trial. *Clinics*. 2013;68(2):199-204.
28. O'sullivan A, O'connor M, Brosnahan D, McCreery K, Dempsey E. Sweeten, soother and swaddle for retinopathy of prematurity screening: a randomised placebo controlled trial. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2010:fetalneonatal180943.
29. Hummel P, Lawlor-Klean P, Weiss M. Validity and reliability of the N-PASS assessment tool with acute pain. *Journal of perinatology*. 2010;30(7):474-8.
30. Spong CY. Defining "term" pregnancy: recommendations from the Defining "Term" Pregnancy Workgroup. *Jama*. 2013;309(23):2445-6.

31. Moriette G, Lescure S, El Ayoubi M, Lopez E. Apnea of prematurity: what's new? Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie. 2010;17(2):186-90.
32. Belda S, Pallás CR, De la Cruz J, Tejada P. Screening for retinopathy of prematurity: Is it painful? Neonatology. 2004;86(3):195-200.
33. Barr RG, Pantel MS, Young SN, Wright JH, Hendricks LA, Gravel R. The response of crying newborns to sucrose: is it a "sweetness" effect? Physiology & Behavior. 1999;66(3):409-17.
34. Gradin M, Schollin J. The role of endogenous opioids in mediating pain reduction by orally administered glucose among newborns. Pediatrics. 2005;115(4):1004-7.
35. Slater R, Cornelissen L, Fabrizi L, Patten D, Yoxen J, Worley A, et al. Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial. The Lancet. 2010;376(9748):1225-32.
36. Marcatto JdO, Tavares EC, Silva YP. Benefits and limitations of the use of glucose for the treatment of pain in neonates: a literature review. Revista Brasileira de terapia intensiva. 2011;23(2):228-37.



Appendix 1

Case Record Form (CRF)

ID_____	
Gestational age	____weeks____days
Sex	<input type="checkbox"/> male <input type="checkbox"/> female
Birth weight	_____grams

	Before ROP		During ROP	
	Assessment criteria	Score	Assessment criteria	Score
ROP	Crying irritability		Crying irritability	
Date	Behavior state		Behavior state	
CGA	Facial expression		Facial expression	
wk	Extremities tone		Extremities tone	
BW	Heart rate (____to____)		Heart rate (____to____)	
g	Respiratory rate(____to____)		Respiratory rate(____to____)	
	Oxygen saturation(____to____)		Oxygen saturation(____to____)	
ROP stage____zone____				
Note:				

Case Record Form

Appendix 2

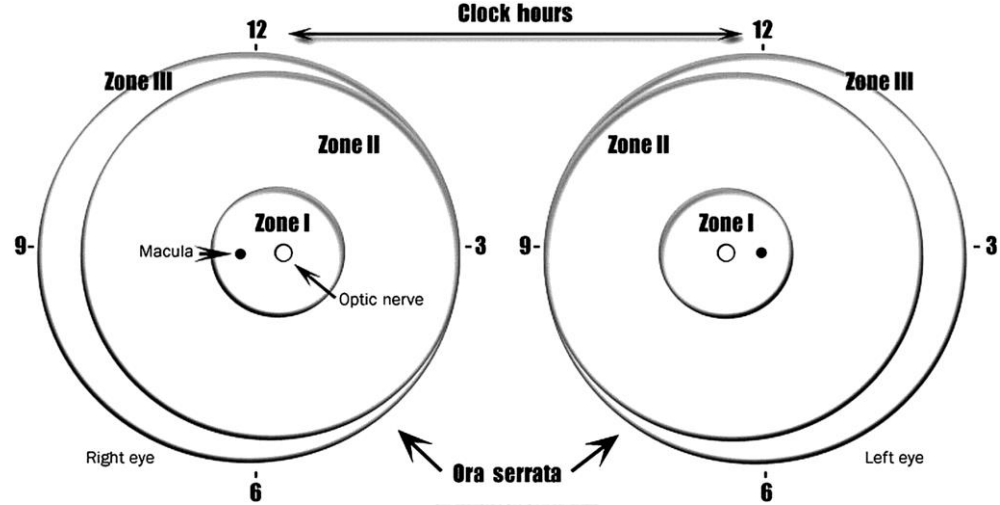
ROP examination form PHRAMONGKUTKLAO HOSPITAL

NAME.....

HN.....

Date of birth/...../..... Gestational age wk Birth weight..... g

Date of exam/...../..... PCA wk



SUMMARY

	OD	OS
Maturity of retina		
ROP : Zone		
Staging		
Clock hours		
Others		

Treatment.....Repeat examination...../...../.....

Dr.....

Appendix 3

Information sheet (Approved by IRB Royal Thai Army Medical Service)

เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
(Research Subject Information sheet)

ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาแบบสุ่มและปิดบังสองทางในการให้น้ำตาลซูโครสและยาหลอกทางปากในการลดความเจ็บปวดจากการตรวจหาความผิดปกติของจอประสาทตาในทารกเกิดก่อนกำหนด (A randomized, double-blind trial of oral sucrose and placebo for pain relief in retinopathy of prematurity examination)

วันที่ชี้แจง

ชื่อของผู้วิจัย

พ.ท.ศ. นิธิพันธ์ สุขสุเมธ

สถานที่ทำงานของผู้วิจัย กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ผู้ให้ทุนวิจัย

มูลนิธิโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บุตรของท่านได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วมหรือไม่โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้ทั้งหมด เพื่อให้ทราบว่า เหตุใดบุตรของท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากบุตรของท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านและบุตรของท่านจะต้องทำอะไรบ้างรวมทั้งข้อดีและข้อเสีย ที่อาจจะเกิดขึ้นในระหว่างการวิจัย

ในเอกสารนี้อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามผู้วิจัยหรือผู้ช่วยผู้วิจัยที่ทำโครงการนี้เพื่อให้อธิบายจนกว่าท่านจะเข้าใจท่านจะได้รับเอกสารนี้ 1 ชุด กลับไปอ่านที่บ้านเพื่อปรึกษาหารือกับญาติพี่น้อง เพื่อน หรือแพทย์ที่ท่านรู้จัก ให้ช่วยตัดสินใจว่าควรจะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้หรือไม่ การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้จะต้องเป็น**ความสมัครใจ**ของท่าน ไม่มีการบังคับหรือชักจูง ถึงแม้ท่านหรือบุตรของท่าน จะไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัย บุตรของท่านก็จะได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ การไม่เข้าร่วมหรือถอนตัวจากโครงการวิจัยนี้จะไม่มีผลกระทบต่อ การได้รับบริการ การรักษาพยาบาลหรือผลประโยชน์ที่พึงจะได้รับ ของบุตรของท่านแต่อย่างใด

โปรดอย่าลืมนำชื่อของท่านในเอกสารนี้จนกว่าท่านจะแน่ใจว่ามีความประสงค์จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ คำว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้ หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในฐานะเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้ หากท่านเป็นผู้แทนโดยชอบธรรมของผู้ที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัย

และลงนามแทน ในเอกสารนี้ โปรดเข้าใจว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้หมายถึงผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย เท่านั้น

โครงการวิจัยนี้มีที่มาอย่างไร และวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

ภาวะความผิดปกติของจอประสาทตาในทารกที่เกิดก่อนกำหนด (Retinopathy of prematurity : ROP) เกิดจากความผิดปกติในการเจริญเติบโตของเส้นเลือดที่จอประสาทตาในทารกเกิดก่อนกำหนด และเป็นหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้การความผิดปกติทางการมองเห็น ซึ่งความผิดปกติดังกล่าว สามารถป้องกันได้ปัจจุบันมีแนวทางการตรวจจอประสาทตาในทารกที่เกิดก่อนกำหนด เพื่อคัดกรองภาวะนี้ กำหนดให้มีการตรวจตาในทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักแรกเกิด น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1500 กรัม หรือ อายุครรภ์เมื่อแรกเกิดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 32 สัปดาห์ หรือทารกที่มีอายุครรภ์เมื่อแรกเกิดมากกว่า 32 สัปดาห์ที่มีลักษณะอาการทางคลินิกไม่คงที่ เช่น ทารกที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาประคับประคองทางระบบทางเดินหายใจและระบบไหลเวียนโลหิต หรือในกรณีที่ถูกมารแพทย์ประเมินว่ามีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะดังกล่าว โดยแนะนำให้มีการตรวจตาโดยจักษุแพทย์ เมื่ออายุ 4 สัปดาห์ขึ้นไป และจำเป็นต้องมีการติดตามตรวจซ้ำ ทุก 1-2 สัปดาห์ ในกรณีที่มีความผิดปกติการตรวจตาในทารกแรกเกิดเป็นเหตุการณ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยและรักษาภาวะความผิดปกติของจอประสาทตาในทารกเกิดก่อนกำหนดซึ่งก่อให้เกิดความเจ็บปวด ปัจจุบันแนวทางการลดความเจ็บปวดในการตรวจตาในทารกคลอดก่อนกำหนด คือการใช้ยา ได้แก่การใช้ ยาชาเฉพาะที่หยดตา และวิธีการลดความเจ็บปวดโดยไม่ใช้ยาได้แก่ การห่อตัวเด็กทารก การให้ดูดจุกนมปลอม การให้น้ำตาลซูโครส เพื่อกระตุ้นต่อมรับรสหวานเพื่อความพึงพอใจของทารก และทำให้เกิดการหลั่งสารจากภายในร่างกาย อย่างไรก็ตาม ทารกที่ได้รับการตรวจตายังคงมีความเจ็บปวดเนื่องจากวิธีการป้องกันการเจ็บปวดนั้นยังไม่เพียงพอ และไม่ใช่วิธีมาตรฐาน และยังคงเป็นที่ถกเถียง โดยเฉพาะการให้น้ำตาลซูโครสแก่ทารกแรกเกิด ซึ่งมีผลต่อการรับรู้ความเจ็บปวดที่มากขึ้นเมื่อทารกโตขึ้นและพัฒนาการ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการให้น้ำตาลซูโครสทางปากแก่ทารกก่อนการตรวจหาความผิดปกติของจอประสาทตาในทารกเกิดก่อนกำหนด เพื่อลดความเจ็บปวด และเพื่อศึกษาความชุกของภาวะแทรกซ้อนจากการตรวจหาภาวะผิดปกติของจอประสาทตาในทารกเกิดก่อนกำหนด

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพราะคุณสมบัติที่เหมาะสมดังต่อไปนี้

บุตรของท่านที่ได้รับการคลอดใน โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และน้ำหนักแรกเกิด น้อยกว่า 1500 กรัม หรืออายุครรภ์เมื่อแรก

เกิด น้อยกว่า 32 สัปดาห์หรือเป็นทารกที่กุมารแพทย์พิจารณาว่าต้องได้รับการตรวจตาเพื่อประเมินความผิดปกติของจอประสาทตา

ท่านไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้หากท่านมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

บุตรของท่านเป็นทารกที่ใส่ท่อช่วยหายใจขณะได้รับการตรวจตา ทารกที่มีลักษณะร่างกายผิดปกติ ทารกที่ได้รับยาชา หรือยาระงับความเจ็บปวดภายใน 24 ชั่วโมงก่อนการตรวจตา หรือบิดามารดาไม่อนุญาตให้ทำการศึกษาท่านไม่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

จะมีการทำโครงการวิจัยนี้ที่ใด และมีจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสิ้นเท่าไร

ห้องตรวจตาทารกแรกเกิด ชั้น 2 อาคารพัชรกิติยาภา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยคาดว่าจะมีผู้ร่วมวิจัยทั้งสิ้น 40 คน

ระยะเวลาที่ท่านจะต้องร่วมโครงการวิจัยและจำนวนครั้งที่นัด

ทารกจะได้รับการตรวจตา 1 ครั้ง ในการเก็บข้อมูล

หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัย ท่านจะต้องปฏิบัติตามขั้นตอน หรือได้รับการปฏิบัติอย่างไรบ้าง

- ทารกที่จะได้รับการตรวจตาจะต้องได้รับนมไม่น้อยกว่า 3 ชั่วโมงก่อนได้รับการตรวจตา
- ทารกจะได้รับการตรวจตาในห้องตรวจตาสำหรับทารกแรกเกิด ที่มีอุณหภูมิปกติ ไม่เกิน 27 องศาเซลเซียส ไม่มีเสียงเพลงหรือเสียงดัง
- ทารกทุกคนจะได้รับยาชาและยาขยายม่านตาก่อนการตรวจตา
- ทารกจะได้รับน้ำตาลซูโครสหรือยาหลอก น้ำบริสุทธิ์ อย่างใดอย่างหนึ่งจากการสุ่ม โยทารกจะได้รับการสุ่มเข้ากลุ่มใดกลุ่มหนึ่ง คล้ายกับการทอยเหรียญหัวก้อย โดยที่ท่านและผู้วิจัยไม่รู้มาก่อน และไม่สามารถเลือกได้ว่า ทารกจะถูกคัดเลือกเข้ากลุ่มใดกลุ่มหนึ่งใน 2 กลุ่มการรักษา บุตรของท่านอาจได้รับยาหลอก ซึ่งเป็นน้ำบริสุทธิ์ และไม่มีผลใดๆในการลดความเจ็บปวด
- พยาบาลจะเป็นผู้เตรียมน้ำตาลซูโครสหรือน้ำบริสุทธิ์ ปริมาณ 0.2 มิลลิลิตร โดยมีลักษณะใส บรรจุในกระบอกยา ไม่สามารถจำแนกจากลักษณะภายนอกได้
- พยาบาลที่เตรียมน้ำตาลซูโครสหรือน้ำบริสุทธิ์ จะทราบว่ายาทารกรายใดได้รับสารน้ำชนิดใด แต่เพียงผู้เดียว

- ทารกจะได้รับการประเมินความเจ็บปวดโดยใช้มาตรวัดความเจ็บปวดสำหรับทารก ก่อนการตรวจตาโดยผู้ทำการวิจัยซึ่งไม่ทราบว่าทารกได้รับสารน้ำชนิดใดหยดสารน้ำโดยการหยดผ่านกระบอกฉีดยาเข้าที่กระพุ้งแก้ม ในเวลา 2 นาทีก่อนการตรวจตา
- ทารกทุกรายจะได้รับการติดเครื่องวัดระดับออกซิเจนในกระแสเลือด และประเมินอัตราการเต้นของหัวใจก่อนการตรวจตา
- ทารกได้รับการห่อตัว
- จักษุแพทย์ตรวจตาทารก โดยไม่ทราบว่าทารกคนดังกล่าวได้รับสารน้ำชนิดใด
- ทารกจะได้รับการประเมินความเจ็บปวดโดยใช้มาตรวัดความเจ็บปวดสำหรับทารก ขณะตรวจตา และผู้ทำการวิจัยจะทำการบันทึกวิธีโอคลิปโดยเป็นความลับ โดยมีการระบุ code ทารกในไฟล์ โดยไม่ระบุชื่อ หรือเลขประจำตัวผู้ป่วยเพื่อให้กุมารแพทย์คนที่สอง(ซึ่งไม่ทราบว่าทารกได้รับสารน้ำชนิดใด) อีกครั้ง เพื่อประเมินผล และหากทารกได้รับคะแนนผลการประเมิน ที่แตกต่างกัน กุมารแพทย์ทั้งสองคนจะทำการประเมินซ้ำร่วมกันจากวิธีโออีกครึ่งเพื่อหาข้อสรุปและจะทำการลบไฟล์วิธีโอเมื่อสิ้นสุดการวิจัย46
- ทารกทุกรายจะได้รับการตรวจวัดระดับออกซิเจนในกระแสเลือด และประเมินอัตราการเต้นของหัวใจเมื่อตรวจตาเสร็จแล้วเป็นเวลา 5 นาที
 - หากทารกมีภาวะระดับออกซิเจนในกระแสเลือดต่ำกว่า ร้อยละ 80 ทารกจะได้รับออกซิเจนทางจมูกและหยุดการดำเนินการตรวจตา
 - หากทารกหยุดหายใจ ทารกจะได้รับการช่วยหายใจด้วยแรงดันบวกด้วยหน้ากาก (bag-mask positive pressure ventilation) และออกซิเจนและหยุดการดำเนินการตรวจตา

ความไม่สุขสบาย หรือความเสี่ยงต่ออันตรายที่อาจจะได้รับจากกรรมวิธีการวิจัยมีอะไรบ้าง และวิธีการป้องกัน/แก้ไขที่ผู้วิจัยเตรียมไว้หากมีเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น

ทารกจะได้รับการติดตามระดับออกซิเจนในเลือด การเต้นของหัวใจ และการหายใจตลอดการตรวจตา หากทารกที่เข้าร่วมการศึกษามีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ และ/หรือหายใจช้าหรือหยุดหายใจ จะได้รับออกซิเจนในปริมาณที่เหมาะสมและ/หรือการช่วยหายใจ จนกว่าจะกลับมาเป็นระดับปกติ และสังเกตอาการ ในคลินิกตรวจตา หากทารกมีความเจ็บปวดมาก จะทำการพักการตรวจตา และ ทารกจะได้รับการเฝ้าระวังการสำลักสารน้ำที่ได้รับ

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะไม่ถูกเปิดเผยข้อมูล โดยข้อมูลทั้งหมดทางผู้วิจัย จะใช้ข้อมูลเพื่อการวิเคราะห์ ศึกษาเท่านั้น ท่านสามารถยกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยได้อย่างอิสระ

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการวิจัย

หากอาจรู้สึกเจ็บปวดน้อยลงขณะตรวจตา แต่ยังไม่สามารถยืนยันผลได้แน่นอน
หากท่านมีคำถามที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย จะถามใคร
พ.ท.ศ.นิธิพันธ์ สุขสุเมฆ เบอร์โทรศัพท์ 086-306-0003 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง ตลอดระยะเวลา
การศึกษา

หากท่านรู้สึกว่าได้รับการปฏิบัติอย่างไม่เป็นธรรมในระหว่างโครงการวิจัยนี้ ท่าน
อาจแจ้งเรื่องได้ที่
สำนักงานพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยทหารบก ชั้น 5 อาคารพระมงกุฎเกล้าเวชวิทยา เบอร์
โทร 02-3547600-28 ต่อ 94270

ข้อมูลส่วนตัวของท่านที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้จะถูกนำไปใช้ดังต่อไปนี้
ข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัยนี้ โดยเฉพาะเกี่ยวกับตัวบุตรหลานของท่านจะถูกเก็บเป็นความลับ และจะ
เปิดเผยเฉพาะผลการวิจัยทั้งหมด ข้อมูลอาจถูกตรวจสอบโดยคณะกรรมการพิจารณาของสถาบัน
หรือคณะกรรมการจริยธรรม ผลการวิจัยนี้อาจถูกนำเสนอในงานประชุมหรือในงานตีพิมพ์ทาง
วิชาการ อย่างไรก็ตาม จะไม่มีการระบุถึงตัวบุตรหลานของท่าน

ท่านจะถอนตัวออกจากโครงการวิจัยหลังจากได้ลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว
ได้หรือไม่

ท่านสามารถถอนตัวออกจากโครงการวิจัยได้ตลอดเวลา โดยจะไม่มีผลเสียใดๆเกิดขึ้น

Appendix 4

Consent form (Approved by IRB Royal Thai Army Medical Service)

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Informed Consent)

ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาแบบสุ่มและปิดบังสองทางในการให้น้ำตาลซูโครสและยา
หลอกลวงปากในการลดความเจ็บปวดจากการตรวจหาความผิดปกติของจอประสาทตาในทารกเกิด
ก่อนกำหนด

วันที่ลงนาม.....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึง
วัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่
ใช้รวมทั้งประโยชน์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว

ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจ และไม่ปิดบังซ่อนเร้นจน
ข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้าเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจ โดยปราศจากการบังคับหรือชักจูง
ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ และการบอกเลิกนี้จะไม่
มีผลต่อการรักษาพยาบาลที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับในปัจจุบันและในอนาคต

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยเฉพาะในรูปของ
สรุปผลการวิจัยโดยไม่มีการระบุชื่อนามสกุลของข้าพเจ้าการเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อ
หน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้องจะกระทำด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัย ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาล ตามที่
ระบุในเอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้าจะได้รับเอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย เก็บไว้ 1 ชุด

ข้าพเจ้าได้รับทราบข้อความข้างต้น มีความเข้าใจดี และลงนามในใบยินยอมด้วยความเต็มใจ
ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย อายุน้อยกว่า 18 ปี/ ไม่สามารถตัดสินใจได้ด้วยตนเอง
และไม่สามารถลงลายมือชื่อด้วยตนเอง

ข้าพเจ้า.....ในฐานะเป็น.....(บิดา-มารดา/
ผู้ปกครอง/ผู้แทนโดยชอบธรรม) ของ.....อนุญาตให้
.....เข้าร่วมในโครงการวิจัยในครั้งนี้

ลงชื่อ.....

บิดา-มารดา/ผู้ปกครอง/ผู้แทน โดยชอบธรรม

(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน

(.....ชื่อ -นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน

(.....ชื่อ -นามสกุล ตัวบรรจง)



Appendix 5

Information sheet (Approved IRB Faculty of Medicine Chulalongkorn University)

เอกสารชี้แจงข้อมูลสำหรับผู้ปกครองหรือผู้แทนโดยชอบธรรมของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาแบบสุ่มและปิดบังสองทางในการให้น้ำตาลซูโครสและยาหลอกทางปากในการลดความเจ็บปวดจากการตรวจหาความผิดปกติของจอประสาทตาในทารกเกิดก่อนกำหนด (A randomized, double-blind trial of oral sucrose and placebo for pain relief in retinopathy of prematurity examination)

วันที่ชี้แจง

ชื่อของผู้วิจัย พ.ท.ศ. นิธิพันธ์ สุขสุเมธ

สถานที่ทำงานของผู้วิจัย กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ผู้ให้ทุนวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บุตรของท่านได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วมหรือไม่โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้ทั้งหมด เพื่อให้ทราบว่า เหตุใดบุตรของท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากบุตรของท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านและบุตรของท่านจะต้องทำอะไรบ้างรวมทั้งข้อดีและข้อเสีย ที่อาจจะเกิดขึ้นในระหว่างการวิจัย

ในเอกสารนี้ อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจโปรดสอบถามผู้วิจัยหรือผู้ช่วยผู้วิจัยที่ทำ โครงการนี้เพื่อให้อธิบายจนกว่าท่านจะเข้าใจท่านจะได้รับเอกสารนี้ 1 ชุด กลับไปอ่านที่บ้านเพื่อปรึกษาหารือกับญาติพี่น้อง เพื่อน หรือแพทย์ที่ท่านรู้จัก ให้ช่วยตัดสินใจว่าควรเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้หรือไม่ การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้จะต้องเป็น**ความสมัครใจ**ของท่าน ไม่มีการบังคับหรือชักจูง ถึงแม้ท่านหรือบุตรของท่าน จะไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัย บุตรของท่านก็จะได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ การไม่เข้าร่วมหรือถอนตัวจาก โครงการวิจัยนี้จะไม่มีผลกระทบต่อ การได้รับบริการ การรักษาพยาบาลหรือผลประโยชน์ที่พึงจะได้รับ ของบุตรของท่านแต่อย่างใด

โปรดอย่าลืมนำชื่อของท่านในเอกสารนี้จนกว่าท่านจะแน่ใจว่ามีความประสงค์จะเข้าร่วมใน โครงการวิจัยนี้ คำว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้ หมายถึง **ผู้แทนโดยชอบธรรม** ของผู้ที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัย และลงนามแทน ในเอกสารนี้ โปรดเข้าใจว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้หมายถึง **ผู้แทนโดยชอบธรรม** ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยท่านนั้น

โครงการวิจัยนี้มีที่มาอย่างไร และวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

ภาวะความผิดปกติของจอประสาทตาในทารกที่เกิดก่อนกำหนด (Retinopathy of prematurity : ROP) เกิดจากความผิดปกติในการเจริญเติบโตของเส้นเลือดที่จอประสาทตาในทารกเกิดก่อนกำหนด และเป็นหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้การความผิดปกติทางการมองเห็น ซึ่งความผิดปกติดังกล่าว สามารถป้องกันได้ปัจจุบันมีแนวทางการตรวจจอประสาทตาในทารกที่เกิดก่อนกำหนด เพื่อคัดกรองภาวะนี้ กำหนดให้มีการตรวจตาในทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักแรกเกิด น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1500 กรัม หรือ อายุครรภ์เมื่อแรกเกิดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 32 สัปดาห์ หรือทารกที่มีอายุครรภ์เมื่อแรกเกิดมากกว่า 32 สัปดาห์ที่มีลักษณะอาการทางคลินิกไม่คงที่ เช่น ทารกที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาประคับประคองทางระบบทางเดินหายใจและระบบไหลเวียนโลหิต หรือในกรณีที่ถูกมารแพทย์ประเมินว่ามีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะดังกล่าว โดยแนะนำให้มีการตรวจตาโดยจักษุแพทย์ เมื่ออายุ 4 สัปดาห์ขึ้นไป และจำเป็นต้องมีการติดตามตรวจซ้ำ ทุก 1-2 สัปดาห์ ในกรณีที่มีความผิดปกติการตรวจตาในทารกแรกเกิดเป็นเหตุการณ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยและรักษาภาวะความผิดปกติของจอประสาทตาในทารกที่เกิดก่อนกำหนดซึ่งก่อให้เกิดความเจ็บปวด ปัจจุบันแนวทางการลดความเจ็บปวดในการตรวจตาในทารกคลอดก่อนกำหนด คือการใช้ยา ได้แก่การใช้ยาชาเฉพาะที่หยดตา และวิธีการลดความเจ็บปวดโดยไม่ใช้ยาได้แก่ การห่อตัวเด็กทารก การให้ดูดจุกนมปลอม การให้น้ำตาลซูโครส เพื่อกระตุ้นต่อมรับรสหวานเพื่อความพึงพอใจของทารก และทำให้เกิดการหลั่งสารจากภายในร่างกาย อย่างไรก็ตาม ทารกที่ได้รับการตรวจตายังคงมีความเจ็บปวดเนื่องจากวิธีการป้องกันการเจ็บปวดนั้นยังไม่เพียงพอ และไม่เป็นมาตรฐาน และยังคงเป็นที่ถกเถียง โดยเฉพาะการให้น้ำตาลซูโครสแก่ทารกแรกเกิด ซึ่งมีผลต่อการรับรู้ความเจ็บปวดที่มากขึ้นเมื่อทารกโตขึ้นและพัฒนาการ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการให้น้ำตาลซูโครสทางปากแก่ทารกก่อนการตรวจหาความผิดปกติของจอประสาทตาในทารกเกิดก่อนกำหนด เพื่อลดความเจ็บปวด และเพื่อศึกษาความชุกของภาวะแทรกซ้อนจากการตรวจหาภาวะผิดปกติของจอประสาทตาในทารกเกิดก่อนกำหนด

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วม โครงการวิจัยนี้เพราะคุณสมบัติที่เหมาะสมดังต่อไปนี้

บุตรของท่านที่ได้รับการคลอดในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และน้ำหนักแรกเกิด น้อยกว่า 1500 กรัม หรืออายุครรภ์เมื่อแรก

เกิด น้อยกว่า 32 สัปดาห์หรือเป็นทารกที่กุมารแพทย์พิจารณาว่าต้องได้รับการตรวจตาเพื่อประเมินความผิดปกติของจอประสาทตา

ท่านไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้หากท่านมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

บุตรของท่านเป็นทารกที่ใส่ท่อช่วยหายใจขณะได้รับการตรวจตา ทารกที่มีลักษณะร่างกายผิดปกติ ทารกที่ได้รับยาชา หรือยาระงับความเจ็บปวดภายใน 24 ชั่วโมงก่อนการตรวจตา หรือบิดามารดาไม่อนุญาตให้ทำการศึกษาท่านไม่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

จะมีการทำโครงการวิจัยนี้ที่ใด และมีจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสิ้นเท่าไร
ห้องตรวจตาทารกแรกเกิด ชั้น 2 อาคารพัชรกิติยาภา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า หรือ ร.พ.ค่ายประจักษ์ศิลปาคม หรือ ร.พ.บ้านแพ้ว โดยคาดว่าจะมีผู้ร่วมวิจัยทั้งสิ้น 40 คน

ระยะเวลาที่ท่านจะต้องร่วมโครงการวิจัยและจำนวนครั้งที่นี่

ทารกจะได้รับการตรวจตา 1 ครั้ง ในการเก็บข้อมูล

หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัย ท่านจะต้องปฏิบัติตามขั้นตอน หรือได้รับการปฏิบัติอย่างไรบ้าง

- ทารกที่จะได้รับการตรวจตาจะต้องได้รับนมไม่น้อยกว่า 3 ชั่วโมงก่อนได้รับการตรวจตา
- ทารกจะได้รับการตรวจตาในห้องตรวจตาสำหรับทารกแรกเกิด ที่มีอุณหภูมิปกติ ไม่เกิน 27 องศาเซลเซียส ไม่มีเสียงเพลงหรือเสียงดัง
- ทารกทุกคนจะได้รับยาชาและยาขยายม่านตาก่อนการตรวจตา
- ทารกจะได้รับน้ำตาลซูโครสหรือยาหลอก น้ำบริสุทธิ์ อย่างใดอย่างหนึ่งจากการสุ่ม โดยทารกจะได้รับการสุ่มเข้ากลุ่มใดกลุ่มหนึ่ง คล้ายกับการทอยเหรียญหัวก้อย โดยที่ท่านและผู้วิจัยไม่รู้มาก่อน และไม่สามารถเลือกได้ว่า ทารกจะถูกคัดเลือกเข้ากลุ่มใดกลุ่มหนึ่งใน 2 กลุ่มการรักษา บุตรของท่านอาจได้รับยาหลอก ซึ่งเป็นน้ำบริสุทธิ์ และไม่มีผลใดๆในการลดความเจ็บปวด
- พยาบาลจะเป็นผู้เตรียมน้ำตาลซูโครสหรือน้ำบริสุทธิ์ ปริมาณ 0.2 มิลลิลิตร โดยมีลักษณะใสบรรจุในกระบอกยา ไม่สามารถจำแนกจากลักษณะภายนอกได้
- พยาบาลที่เตรียมน้ำตาลซูโครสหรือน้ำบริสุทธิ์ จะทราบว่าทารกรายใดได้รับสารน้ำชนิดใด แต่เพียงผู้เดียว
- ทารกจะได้รับการประเมินความเจ็บปวดโดยใช้มาตรวัดความเจ็บปวดสำหรับทารก ก่อนการตรวจตาโดยผู้ทำการวิจัยซึ่งไม่ทราบว่าทารกได้รับสารน้ำชนิดใดหยดสารน้ำโดยการหยดผ่านกระบอกฉีดยาเข้าที่กระพุ้งแก้ม ในเวลา 2 นาทีก่อนการตรวจตา
- ทารกทุกรายจะได้รับการติดเครื่องวัดระดับออกซิเจนในกระแสเลือด และประเมินอัตราการเต้นของหัวใจก่อนการตรวจตา
- ทารกได้รับการห่อตัว

- จักษุแพทย์ตรวจตาทารก โดยใช้ระยะเวลาในการตรวจตา ประมาณ 5 นาที โดยที่ไม่ทราบว่าการที่คนดังกล่าวได้รับสารน้ำชนิดใด
 - ทารกจะได้รับการประเมินความเจ็บปวดโดยใช้มาตรวัดความเจ็บปวดสำหรับทารก ขณะตรวจตา และผู้ทำการวิจัยจะทำการบันทึกวิดีโอคลิปโดยเป็นความลับ โดยมีการระบุ code ทารกในไฟล์ โดยไม่ระบุชื่อ หรือเลขประจำตัวผู้ป่วยเพื่อให้กุมารแพทย์คนที่สอง(ซึ่งไม่ทราบว่าการที่ทารกได้รับสารน้ำชนิดใด) อีกครั้ง เพื่อประเมินผล และหากทารกได้รับคะแนนผลการประเมิน ที่แตกต่างกัน กุมารแพทย์ทั้งสองคนจะทำการประเมินซ้ำร่วมกันจากวิดีโออีกครั้งเพื่อหาข้อสรุปและจะทำการลบไฟล์วิดีโอเมื่อสิ้นสุดการวิจัย53
 - ทารกทุกรายจะได้รับการตรวจวัดระดับออกซิเจนในกระแสเลือด และประเมินอัตราการเต้นของหัวใจเมื่อตรวจตาเสร็จแล้วเป็นเวลา 5 นาที
 - หากทารกมีภาวะระดับออกซิเจนในกระแสเลือดต่ำกว่า ร้อยละ 80 ทารกจะได้รับออกซิเจนทางจมูกและหยุดการดำเนินการตรวจตา
 - หากทารกหยุดหายใจ ทารกจะได้รับการช่วยหายใจด้วยแรงดันบวกด้วยหน้ากาก (bag-mask positive pressure ventilation) และออกซิเจนและหยุดการดำเนินการตรวจตา
- ความไม่สุขสบาย หรือความเสี่ยงต่ออันตรายที่อาจจะได้รับจากกรรมวิธีการวิจัยมีอะไรบ้าง และวิธีการป้องกัน/แก้ไขที่ผู้วิจัยเตรียมไว้หากมีเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น

ทารกจะได้รับการติดตามระดับออกซิเจนในเลือด การเต้นของหัวใจ และการหายใจตลอดเวลา การตรวจตา หากทารกที่เข้าร่วมการศึกษามีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ และ/หรือหายใจช้าหรือ หยุดหายใจ จะได้รับออกซิเจนในปริมาณที่เหมาะสมและ/หรือการช่วยหายใจ จนกว่าจะกลับมาเป็นระดับปกติ และสังเกตอาการ ในคลินิกตรวจตา หากทารกมีความเจ็บปวดมาก จะทำการพักการตรวจตา และ ทารกจะได้รับการเฝ้าระวังการส่งสารน้ำที่ได้รับ

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะไม่ถูกเปิดเผยข้อมูล โดยข้อมูลทั้งหมดทางผู้วิจัย จะใช้ข้อมูลเพื่อการวิเคราะห์ ศึกษาเท่านั้น ท่านสามารถยกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยได้อย่างอิสระ

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการวิจัย

ทารกอาจรู้สึกเจ็บปวดน้อยลงขณะตรวจตา แต่ยังไม่สามารถยืนยันผลได้แน่นอน บุตรของท่าน อาจจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆ จากการเข้าร่วมในการวิจัยนี้ แต่ผลของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ จะเป็นข้อมูลในการอ้างอิงในการศึกษาในทางการให้การรักษาและการประเมินความเจ็บปวดจากการตรวจจอประสาทตาในทารกเกิดก่อนกำหนดในอนาคต

หากท่านมีคำถามที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย จะถามใคร

พ.ท.ยศ.นิธิพันธ์ สุขสุเมฆ เบอร์โทรศัพท์ 086-306-0003 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง ตลอดระยะเวลาการศึกษา

หากท่านรู้สึกว่าได้รับการปฏิบัติอย่างไม่เป็นธรรมในระหว่างโครงการวิจัยนี้ ท่านอาจแจ้งเรื่องได้ที่

สำนักงานพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ชั้น 3 ตึกอำนวยการ มหิตล โทร.02-256-4493

ข้อมูลส่วนตัวของท่านที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้จะถูกนำไปใช้ดังต่อไปนี้
ข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัยนี้ โดยเฉพาะเกี่ยวกับตัวบุตรหลานของท่านจะถูกเก็บเป็นความลับ และจะเปิดเผยเฉพาะผลการวิจัยทั้งหมด ข้อมูลอาจถูกตรวจสอบโดยคณะกรรมการพิจารณาของสถาบันหรือคณะกรรมการจริยธรรม ผลการวิจัยนี้อาจถูกนำเสนอในงานประชุมหรือในงานตีพิมพ์ทางวิชาการ อย่างไรก็ตาม จะไม่มีการระบุถึงตัวบุตรหลานของท่าน

ท่านจะถอนตัวออกจากโครงการวิจัยหลังจากได้ลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้วได้หรือไม่

ท่านสามารถถอนตัวหรือมีสิทธิบอกเลิกการเข้าร่วมโครงการโครงการวิจัยได้ตลอดเวลา โดยจะไม่มีผลเสียใดๆเกิดขึ้น โดยท่านสามารถส่งเอกสารบอกยกเลิก ส่งถึง นพ.นิธิพันธ์ สุขสุเมฆ ซึ่งเป็นผู้วิจัยหลัก เป็นผู้รับเอกสารบอกยกเลิก ส่งมาที่ หน่วยทารกแรกเกิด กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า แขวงทุ่งพญาไท กทม 10400

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ

6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการ โดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทรศัพท์/โทรสาร 0-2256-4493 ในเวลาราชการ หรือ e-mail : medchulairb@chula.ac.th

การลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่าน
พึงมี

ขอขอบคุณในการให้ความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

Appendix 6

Consent Form (Approved IRB Faculty of Medicine Chulalongkorn University)

หนังสือแสดงเจตนายินยอมสำหรับผู้แทนโดยชอบธรรม (Informed Consent)

ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาแบบสุ่มและปิดบังสองทางในการให้น้ำตาลซูโครสและยาหลอกทางปากในการลดความเจ็บปวดจากการตรวจหาความผิดปกติของจอประสาทตาในทารกเกิดก่อนกำหนด

วันที่ลงนาม.....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้รวมทั้งประโยชน์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจ และไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ายินยอมให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจ โดยปราศจากการบังคับหรือชักจูง

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมในโครงการวิจัยของผู้เข้าร่วมการวิจัยเมื่อใดก็ได้ และการบอกเลิกนี้จะไม่ส่งผลต่อการรักษาพยาบาลที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะพึงได้รับในปัจจุบันและในอนาคต

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเกี่ยวกับผู้เข้าร่วมการวิจัยเป็นความลับ และจะเปิดเผยเฉพาะในรูปของสรุปผลการวิจัยโดยไม่มีการระบุชื่อนามสกุลของผู้เข้าร่วมการวิจัย การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับผู้เข้าร่วมการวิจัยต่อหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้องจะกระทำด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัย ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลตามที่ระบุในเอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้แทนโดยชอบธรรม

ข้าพเจ้าจะได้รับเอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย เก็บไว้ 1 ชุด

ข้าพเจ้าได้รับทราบข้อความข้างต้น มีความเข้าใจดี และลงนามในใบยินยอมด้วยความเต็มใจ

ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย อายุต่ำกว่า 18 ปี/ ไม่สามารถตัดสินใจได้ด้วยตนเอง และไม่สามารถลงลายมือชื่อด้วยตนเอง

ข้าพเจ้า.....ในฐานะเป็น.....(บิดา-มารดา/
 ผู้ปกครอง/ผู้แทนโดยชอบธรรม) ของ.....อนุญาตให้
เข้าร่วมในโครงการวิจัยในครั้งนี้
 ลงชื่อ.....

บิดา-มารดา/ผู้ปกครอง/ผู้แทนโดยชอบธรรม
 (.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน
 (.....ชื่อ -นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน
 (.....ชื่อ -นามสกุล ตัวบรรจง)



Appendix 7

Baseline characteristics of infants who enrolled from Phramongkutklao Hospital

	Sucrose group (n=13)	Placebo group (n=16)	P value
Sex, n(%)			1.00
Male	8(61.5)	10(62.5)	
Female	5(38.5)	6(37.5)	
Gestational age at birth (weeks)*	31(3)	31(4)	0.82
Gestational age at first ROP exam (weeks)*	35(3)	35(3)	0.907
Birth weight (grams)*	1,626.3(576)	1,493.0(617)	0.56
Body weight at first ROP exam (grams) *	1,956(659)	1,959(703)	0.99
Staging of retinopathy of prematurity			
No ROP, n(%)	12(92.3)	16(100)	
Stage 1,n(%)	0(0)	0(0)	
Stage 2,n(%)	1(7.4)	0(0)	
Stage 3,n(%)	0(0)	0(0)	
Stage 4,n(%)	0(0)	0(0)	
Stage 5,n(%)	0(0)	0(0)	

* Mean(SD)

Appendix 8

Baseline characteristics of infants who enrolled from Fort Prachaksinlapakom Hospital

	Sucrose group (n=4)	Placebo group(n=2)	P value
Sex, n(%)			0.40
Male	3(75)	0(0)	
Female	1(25)	2(100)	
Gestational age at birth (weeks)*	33(3)	29(1)	0.26
Gestational age at first ROP exam (weeks)*	37(2)	33(1)	0.08
Birth weight (grams)*	1,882.5(485)	1,230.0(297)	0.17
Body weight at first ROP exam (grams) *	2,405.5(832)	1,527.0(703)	0.24
Staging of retinopathy of prematurity			
No ROP, n(%)	3(75)	2(100)	
Stage 1,n(%)	1(25)	0(0)	
Stage 2,n(%)	0(0)	0(0)	
Stage 3,n(%)	0(0)	0(0)	
Stage 4,n(%)	0(0)	0(0)	
Stage 5,n(%)	0(0)	0(0)	

* Mean(SD)

Appendix 9

Baseline characteristics of infants who enrolled from Banphaeo Hospital

	Sucrose group (n=2)	Placebo group (n=3)	P value
Sex, n(%)			0.1
Male	2(100)	0(0)	
Female	0(0)	3(100)	
Gestational age at birth (weeks)*	31(2)	30(1)	0.60
Gestational age at first ROP exam (weeks)*	35(2)	34(2)	0.79
Birth weight (grams)*	1,405.0(191)	1,335.0(438)	0.85
Body weight at first ROP exam (grams) *	1,577.5(300)	1,625.3(338)	0.88
Staging of retinopathy of prematurity			
No ROP, n(%)	0(0)	3(100)	
Stage 1,n(%)	2(100)	0(0)	
Stage 2,n(%)	0(0)	0(0)	
Stage 3,n(%)	0(0)	0(0)	
Stage 4,n(%)	0(0)	0(0)	
Stage 5,n(%)	0(0)	0(0)	

* Mean(SD)

Appendix 10

Pain profile and adverse events in the intervention and placebo groups of infants who enrolled from Phramongkutklao Hospital

	Sucrose group (n=13)	Placebo group (n=16)	P value
Before ROP exam			
N-PASS	0(0-2)	0(0-4)	0.68
Crying/Irritability	0(0-0)	0(0-0)	
Behavior state	0(0-0)	0(0-1)	
Facial expression	0(0-1)	0(0-1)	
Extremities tone	0(0-1)	0(0-1)	
Change in vital signs	0(0-0)	0(0-1)	
Maximum heart rate	146±18	158±13	0.04
Lowest oxygen saturation	96±1	96±4	1.0
During ROP exam			
N-PASS	7(3-9)	9(5-10)	0.001
Crying/Irritability	1(1-2)	2(1-2)	
Behavior state	1(1-2)	2(1-2)	
Facial expression	1(0-2)	2(1-2)	
Extremities tone	1(1-2)	2(1-2)	
Change in vital signs	2(0-2)	1(0-2)	
Maximum heart rate	179±19	190±1	0.10
Lowest oxygen saturation	93±6	89±13	0.30

Chi-square test

Independent T-test presented by Mean±SD

Mann-Whitney U test presented by Median(Min-Max)

Significant P < 0.05

Appendix 11

Pain profile and adverse events in the intervention and placebo groups of infants who enrolled from Fort Prachaksinlapakom Hospital

	Sucrose group (n=4)	Placebo group (n=2)	P value
Before ROP exam	1(0-1)	0(0-0)	0.26
N-PASS	0(0-0)	0(0-0)	
Crying/Irritability	0(0-0)	0(0-1)	
Behavior state	1(0-1)	0(0-1)	
Facial expression	0(0-0)	0(0-0)	
Extremities tone	0(0-0)	0(0-0)	
Change in vital signs	145±13	145±221	1.00
Maximum heart rate	95±3	96±3	0.68
Lowest oxygen saturation			
During ROP exam	7(6-8)	7(6-7)	0.45
N-PASS	1(1-2)	2(2-2)	
Crying/Irritability	1(1-2)	1(1-1)	
Behavior state	1(1-2)	1(1-2)	
Facial expression	1(1-2)	2(1-2)	
Extremities tone	1(0-2)	1(0-1)	
Change in vital signs	173±30	155±7	0.48
Maximum heart rate	92±9	97±1	0.47
Lowest oxygen saturation			

Chi-square test

Independent T-test presented by Mean±SD

Mann-Whitney U test presented by Median(Min-Max)

Significant P < 0.05

Appendix 12

Pain profile and adverse events in the intervention and placebo groups of infants who enrolled from Banphaeo Hospital

	Sucrose group (n=2)	Placebo group (n=3)	P value
Before ROP exam			
N-PASS	0(0-0)	0(0-0)	1.00
Crying/Irritability	0(0-0)	0(0-0)	
Behavior state	0(0-0)	0(0-0)	
Facial expression	0(0-0)	0(0-0)	
Extremities tone	0(0-0)	0(0-0)	
Change in vital signs	0(0-0)	0(0-0)	
Maximum heart rate	155±21	151±17	0.84
Lowest oxygen saturation	97±1	97±1	1.00
During ROP exam			
N-PASS	7(6-9)	9(5-9)	1.00
Crying/Irritability	1(1-2)	2(1-2)	
Behavior state	1(1-2)	1(1-2)	
Facial expression	1(1-2)	2(1-2)	
Extremities tone	1(1-2)	2(0-2)	
Change in vital signs	1(1-2)	1(1-2)	
Maximum heart rate	203±8	191±4	0.13
Lowest oxygen saturation	92±3	93±5	0.88

Chi-square test

Independent T-test presented by Mean±SD

Mann-Whitney U test presented by Median(Min-Max)

Significant P < 0.05

Appendix 13

N-PASS evaluation prior to ROP examination from the first, second, and consensus in sucrose group

No.	First Neonatologist						Second neonatologist						Consensus					
	C	B	F	T	V	TT	C	B	F	T	V	TT	C	B	F	T	V	TT
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made					
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made					
3	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made					
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made					
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made					
8	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	Not made					
9	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made					
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made					
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made					
13	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made					
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made					
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made					
17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made					
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made					
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made					

C: Crying/irritability

B: Behavior/state

F: Facial expression

T: Extremities/tone

V: Heart rate, Blood pressure, Respiratory rate, Oxygen saturations

TT: Total scores

Appendix 14

N-PASS evaluation during ROP examination from the first, second, and consensus in sucrose group

No	First Neonatologist						Second neonatologist						Consensus					
	C	B	F	T	V	TT	C	B	F	T	V	TT	C	B	F	T	V	T
1	1	1	1	2	2	7	1	2	1	2	2	8	1	2	1	1	2	7
2	2	1	2	1	1	7	2	2	2	1	1	8	2	1	2	1	1	7
3	1	1	1	2	2	7	1	1	2	2	2	8	1	1	1	2	2	7
4	1	1	1	1	2	6	1	1	1	2	2	7	1	1	1	1	2	6
5	1	1	1	1	1	5	1	1	1	1	1	5	Not made					
6	2	1	1	1	2	7	2	1	1	2	2	8	2	1	1	1	2	7
7	1	2	1	1	2	7	1	2	1	1	2	7	Not made					
8	1	2	1	1	2	7	1	1	1	1	2	6	1	2	1	1	2	7
9	2	1	2	2	1	8	2	1	2	2	1	8	Not made					
10	2	2	2	2	1	9	2	2	2	2	1	9	Not made					
11	1	1	1	1	2	6	1	1	2	1	2	7	1	1	1	1	2	6
12	1	1	2	2	2	8	1	1	2	1	2	7	1	1	2	1	2	7
13	1	1	2	1	1	6	1	2	2	1	1	7	1	1	2	1	1	6
14	1	1	1	1	0	4	1	1	1	1	0	4	Not made					
15	1	1	1	1	2	6	1	1	1	1	2	6	Not made					
16	2	2	2	1	2	9	2	2	2	2	2	10	2	2	2	1	2	9
17	2	1	1	1	2	7	1	1	2	2	2	8	2	1	1	1	2	7
18	1	1	1	2	2	7	1	1	2	2	2	8	1	1	1	2	2	7
19	1	1	2	2	0	6	2	1	2	2	0	7	1	1	2	2	0	6

C: Crying/irritability

B: Behavior/state

F: Facial expression

T: Extremities/tone

V: Heart rate, Blood pressure, Respiratory rate, Oxygen saturations

TT: Total scores

Appendix 15

N-PASS evaluation prior to ROP examination from the first, second, and consensus in water group

No	First Neonatologist						Second neonatologist						Consensus						
	C	B	F	T	V	TT	C	B	F	T	V	TT	C	B	F	T	V	TT	
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made						
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made						
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made						
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made						
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made						
6	0	1	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
7	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
8	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	Not made						
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made						
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made						
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made						
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made						
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made						
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made						
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made						
16	0	1	0	1	1	3	0	0	1	1	0	2	0	1	1	1	1	4	
17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made						
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made						
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made						
20	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not made						

C: Crying/irritability

B: Behavior/state

F: Facial expression

T: Extremities/tone

V: Heart rate, Blood pressure, Respiratory rate, Oxygen saturations

TT: Total scores

Appendix 16

N-PASS evaluation during ROP examination from the first, second, and consensus in water group

No.	First Neonatologist						Second neonatologist						Consensus					
	C	B	F	T	V	TT	C	B	F	T	V	TT	C	B	F	T	V	TT
1	2	2	2	2	2	10	2	2	2	2	2	10	Not made					
2	2	2	2	2	2	10	2	2	2	2	2	10	Not made					
3	1	2	2	2	2	9	2	2	2	2	2	10	1	2	2	2	2	9
4	2	1	2	2	2	9	2	1	1	2	2	8	2	2	2	1	2	9
5	2	2	2	2	2	10	2	2	1	2	2	9	2	2	2	2	2	10
6	2	1	1	1	0	5	2	1	2	1	0	6	2	1	1	1	0	5
7	2	1	2	1	0	6	2	1	2	1	0	6	Not made					
8	2	1	1	2	1	7	2	2	1	2	1	8	2	1	1	2	1	7
9	1	1	1	0	2	5	2	2	1	2	2	8	1	1	1	0	2	5
10	2	2	2	2	1	9	2	2	2	2	1	9	Not made					
11	2	2	2	1	1	8	2	1	2	2	1	8	Not made					
12	1	2	2	1	1	7	2	1	2	1	1	7	Not made					
13	2	1	2	2	2	9	2	1	2	2	2	9	Not made					
14	1	2	2	2	2	9	2	2	2	2	2	10	1	2	2	2	2	9
15	2	2	2	2	2	10	2	2	2	2	2	10	Not made					
16	2	2	2	2	1	9	2	1	2	1	1	7	2	2	2	2	1	9
17	2	2	1	2	1	8	2	2	2	2	1	9	2	2	1	2	1	8
18	2	2	2	2	1	9	2	1	2	2	1	8	2	2	2	2	1	9
19	2	1	2	2	1	8	2	2	2	2	1	9	2	1	2	2	1	8
20	1	2	2	2	1	8	1	2	2	2	1	8	Not made					
21	2	2	2	2	1	9	2	1	2	2	1	8	2	2	2	2	1	9

C: Crying/irritability

B: Behavior/state

F: Facial expression

T: Extremities/tone

V: Heart rate, Blood pressure, Respiratory rate, Oxygen saturations

TT: Total scores

VITA

Name : Nithipun Suksumek

Date of birth : July 29,1977

Graduation : Doctor of Medicine, Phramongkutklao College of Medicine,
Bangkok, THAILAND (2000)

Post Graduate training

2002-2005 Pediatric Residency at Department of Pediatrics,
Phramongkutklao College of Medicine, Bangkok, THAILAND

2007-2009 Neonatal-Perinatal Medicine Clinical Fellowship at Department of
Pediatrics, Phramongkutklao College of Medicine, Bangkok, THAILAND

2001-2013 Neonatal-Perinatal Medicine Clinical Fellowship at Foothills
Medical Centre, University of Calgary, Alberta, CANADA

Present status : Assistant professor

Position : Attending staff Neonatology unit, Department of Pediatrics,
Phramongkutklao College of Medicine, Bangkok, THAILAND (2013 to present)

Main Interests : Care of preterm infants