

Comparison of intravenous tramadol and ketamine for prevention of catheter-related bladder discomfort after laparoscopic surgery: A randomized, placebo-controlled, double-blind study

Miss Rattanaporn Burimsittichai



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.

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 2014

Copyright of Chulalongkorn University

การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการให้ยาพาราเซตอล และเคตามีน ทางหลอดเลือด
ดำเพื่อป้องกันภาวะไม่สบายจากการใส่สายสวนปัสสาวะหลังการผ่าตัดผ่านกล้องทางช่องท้อง



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2557

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Thesis Title	Comparison of intravenous tramadol and ketamine for prevention of catheter-related bladder discomfort after laparoscopic surgery: A randomized, placebo-controlled, double-blind study
By	Miss Rattanaporn Burimsittichai
Field of Study	Health Development
Thesis Advisor	ProfessorSomrat Charuluxananan, 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
(Associate ProfessorSophon Napathorn, M.D.)

THESIS COMMITTEE

..... Chairman
(Associate ProfessorKriangsak Prasopsanti, M.D.)

..... Thesis Advisor
(ProfessorSomrat Charuluxananan, M.D.)

..... Examiner
(Cameron Paul Hurst, Ph.D.)

..... External Examiner
(Associate ProfessorSiriporn Pitimana-aree, M.D.)

รัตนาภรณ์ นุริมลัทธิชัย : การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการให้ยา ترامาดอล และเคตามีน ทางหลอดเลือดดำเพื่อป้องกันภาวะไม่สุขสบายจากการใส่สายสวนปัสสาวะหลังการผ่าตัดผ่านกล้องทางช่องท้อง (Comparison of intravenous tramadol and ketamine for prevention of catheter-related bladder discomfort after laparoscopic surgery: A randomized, placebo-controlled, double-blind study) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ศ. นพ.สมรัตน์ จารุลักษณานันท์, หน้า.

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการให้ยา ترامาดอล และเคตามีน ทางหลอดเลือดดำ เพื่อป้องกันภาวะไม่สุขสบายจากการใส่สายสวนปัสสาวะหลังการผ่าตัดผ่านกล้องทางช่องท้องแบบไม่ฉุกเฉิน

รูปแบบการศึกษา: การทดลองทางคลินิกแบบปกปิดสองฝ่ายโดยการสุ่มแบบมีกลุ่มควบคุม

สถานที่ทำวิจัย: โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ

วิธีการศึกษา: ผู้ป่วย 210 ราย อายุ 18-70 ปี ที่มีสุขภาพก่อนผ่าตัดระดับ I-II ตามเกณฑ์ของ The American Society of Anesthesiologists (ASA) มารับการผ่าตัดผ่านกล้องทางช่องท้องแบบไม่ฉุกเฉินโดยใส่สายสวนปัสสาวะที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้รับการสุ่มแบ่งเป็น 3 กลุ่ม กลุ่ม T ได้ยา ترامาดอล 1.5 มก./กก. กลุ่ม K ได้ยาเคตามีน 0.5 มก./กก. และกลุ่ม P ได้สารละลายน้ำเกลือซึ่งเป็นกลุ่มควบคุมฉีดเข้าหลอดเลือดดำก่อนการใส่สายสวนปัสสาวะ หลังผ่าตัดผู้ป่วยได้รับยาระงับปวดมอร์ฟีนฉีดเข้าหลอดเลือดดำ วิสัญญีแพทย์ที่ไม่ทราบกลุ่มผู้ป่วยบันทึกความรุนแรงของภาวะไม่สุขสบายจากการใส่สายสวนปัสสาวะ ความปวดหลังผ่าตัดโดยใช้วิธีวัดนาล็อกสเกลส (Visual analog scale) และอาการปวดไหล่ที่เวลา 0, 1, 2, 6 และ 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด รวมทั้งปริมาณมอร์ฟีนที่ได้รับภายใน 24 ชั่วโมง และ อาการข้างเคียงจากยา

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยกลุ่ม ترامาดอลและเคตามีนมีความไม่สุขสบายจากการใส่สายสวนปัสสาวะต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 6 ชั่วโมง (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของกลุ่ม ترامาดอล=4.9±12.2 เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม=12.4±22.7; p=0.04, กลุ่มเคตามีน=3.5±13.2 เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม=12.4±22.7; p=0.002) และ 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด (กลุ่ม ترامาดอล=3.2±9.6 เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม=9.2±18.7; p=0.028, กลุ่มเคตามีน=1.3±4.3 เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม=9.2±18.7; p=0.002) ความรุนแรงของความปวด ปริมาณมอร์ฟีนที่ได้รับใน 24 ชั่วโมง และอาการข้างเคียงจากยาไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา ترامาดอลมีอาการปวดไหล่หลังผ่าตัด 24 ชั่วโมงน้อยกว่ากลุ่มเคตามีนและกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.006 และ 0.001 ตามลำดับ)

สรุป: การฉีดยา ترامาดอล 1.5 มก./กก. และเคตามีน 0.5 มก./กก. เข้าหลอดเลือดดำก่อนการใส่สายสวนปัสสาวะมีประสิทธิภาพในการลดความรุนแรงของอาการไม่สุขสบายจากการใส่สายสวนปัสสาวะ 6 และ 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัดผ่านกล้องทางช่องท้องแบบไม่ฉุกเฉิน โดยอาการข้างเคียงไม่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับ การไม่ได้ยา และยา ترامาดอลมีผลลดอาการปวดไหล่หลังการผ่าตัดผ่านกล้องทางช่องท้องแบบไม่ฉุกเฉิน 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด

สาขาวิชา การพัฒนาสุขภาพ

ปีการศึกษา 2557

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

5674662630 : MAJOR HEALTH DEVELOPMENT

KEYWORDS: CATHETER-RELATED BLADDER DISCOMFORT / LAPAROSCOPIC SURGERY / PAIN / PREVENTION / TRAMADOL / KETAMINE

RATTANAPORN BURIMSITTICHAJ: Comparison of intravenous tramadol and ketamine for prevention of catheter-related bladder discomfort after laparoscopic surgery: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. ADVISOR: PROF.SOMRAT CHARULUXANANAN, M.D., pp.

Objectives: To compare the efficacy of intravenous tramadol and ketamine for prevention of catheter-related bladder discomfort (CRBD) after elective laparoscopic surgery.

Design: Randomized, placebo-controlled, double-blind trial

Setting: King Chulalongkorn Memorial Hospital; a tertiary care center

Research methodology: A total of 210 patients, aged 18-70 years with American Society of Anesthesiologists physical status I or II undergoing elective laparoscopic surgery requiring bladder catheterization were randomly allocated into one of three groups. Group T received intravenous tramadol 1.5 mg/kg, Group K received intravenous ketamine 0.5 mg/kg and Group P received intravenous saline as a placebo before catheterization. Patients received intermittent intravenous morphine for postoperative pain control. An anesthesiologist unaware of the randomization status evaluated catheter-related bladder discomfort, postoperative pain and shoulder pain using visual analog scales (VAS) 0, 1, 2, 6 and 24 hours after surgery. Postoperative 24-hour morphine requirement and adverse effects were also assessed.

Results: Patients in Group T and K had significantly lower CRBD severity compared with control 6 hours (mean±SD of tramadol=4.9±12.12 versus placebo=12.4±22.7; p=0.04, ketamine=3.5±13.2 versus placebo=12.4±22.7; P=0.002) and 24 hours after surgery (tramadol=3.2±9.6 versus placebo=9.2±18.7; p=0.028, ketamine=1.3±4.3 versus placebo=9.2±18.7; P=0.002). Postoperative pain severity, total 24-hour morphine consumption and adverse events including sedation, postoperative nausea and vomiting, blurred vision, respiratory depression, hallucinations and hemodynamic instability were broadly comparable between the groups. Patients in Group T had a significantly lower incidence of shoulder pain (7 out of 67 patients [10.4%]) than those in Group K (21 out of 70 [30%]) and control (24 out of 70 [34.3%]) 24 hour after surgery (P=0.006 and 0.001, respectively).

Conclusions: Intravenous tramadol 1.5 mg/kg and ketamine 0.5 mg/kg administered before bladder catheterization are both effective in reducing the severity of postoperative CRBD 6 and 24 hours after elective laparoscopic surgery without significant adverse effects. Tramadol also decreases the incidence of post-laparoscopy shoulder pain.

Field of Study: Health Development

Student's Signature

Academic Year: 2014

Advisor's Signature

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was accomplished under the guidance of Professor Somrat Charulaxananan, who diligently served as the author's academic advisor. His continued support, encouragement, helpful suggestions and his constructive review of the manuscript are deeply appreciated. The author also would like to express her gratitude to Dr. Chulalak Komoltri for their fruitful advocacy of statistical analysis.

The author wishes to express her grateful appreciation to all teachers of Thai Clinical Epidemiology Research and Training Center (Thai CERTC) consortium for their invaluable comments and suggestions. Personal thanks are expressed to Mr. Wasan Panyasang for his help with computer programming and statistical analysis.

This study was financially supported by The 90TH Anniversary of Chulalongkorn University Scholarship. Finally, the author particularly thanks to all anesthesiologists, nurse anesthetists, anesthesiology residents and anesthesia assistants of Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and all surgeons, gynecologists, operative room and ward nurses for their generous cooperation.

CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES	ix
LIST OF FIGURES	x
CHAPTER 1 INTRODUCTION	1
1.1 Rationale and background	1
1.2 Literature review.....	2
1.2.1 Literature search strategy	2
1.2.2 Neural control of the lower urinary tract.....	2
1.2.3 Pathophysiology of CRBD.....	3
1.2.4 Risk factors of CRBD	3
1.2.5 Clinical studies of CRBD	3
CHAPTER 2 RESEARCH METHODOLOGY	10
2.1 Research questions.....	10
2.2 Objectives	10
2.3 Research hypothesis.....	10
2.4 Conceptual framework.....	11
2.5 Operational definition.....	12
2.6 Research design	13
2.7 Research methodology.....	13
2.7.1 Population and sample	13
2.7.2 Inclusion criteria	13
2.7.3 Exclusion criteria	13
2.7.4 Withdrawal criteria	14
2.7.5 Sample size estimation.....	14
2.7.6 Randomization and concealment.....	15

	Page
2.7.7 <i>Experimental maneuver</i>	15
2.7.8 <i>Outcome measurement</i>	18
2.7.9 <i>Data collection</i>	18
2.7.10 <i>Data analysis</i>	19
2.7.11 <i>Ethical consideration</i>	22
2.7.12 <i>Limitations</i>	22
2.7.13 <i>Expected benefit and application</i>	23
CHAPTER 3 RESULTS	24
3.1 Basic characteristics of patients and baseline data	24
3.2 Primary outcome analysis	27
3.3 Secondary outcome analysis	29
CHAPTER 4 DISCUSSION	37
REFERENCES	40
APPENDICES	44
Appendix A ASA Physical Status Classification System	45
Appendix B New York Heart Association (NYHA) Functional Classification	46
Appendix C Patient information	47
Appendix D Informed consent	53
Appendix E Data collection form	55
Appendix F Case record form	59
VITA	61

LIST OF TABLES

	Page
<i>Table 1.1</i> Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials of CRBD.....	7
<i>Table 2.1</i> Data analysis of demographic data and baseline characteristics	20
<i>Table 2.2</i> Data analysis of outcomes and adverse events	21
<i>Table 3.1</i> Patients' demographic data and baseline characteristics	25
<i>Table 3.2</i> Means, standard deviations (SD), medians and interquartile ranges (IQR) of visual analogue scales (VAS) score of CRBD 0, 1, 2, 6 and 24 hours after surgery.....	28
<i>Table 3.3</i> Means, standard deviations (SD), medians and interquartile ranges (IQR) of visual analogue scales (VAS) score of postoperative pain 0, 1, 2, 6 and 24 hours after surgery.....	31
<i>Table 3.4</i> Incidence of shoulder pain 0, 1, 2, 6 and 24 hours after surgery.....	33
<i>Table 3.5</i> Adverse events.....	35

LIST OF FIGURES

	Page
<i>Figure 2.1</i> Conceptual framework of the study	11
<i>Figure 2.2</i> Visual analog scales of CRBD.....	12
<i>Figure 2.3</i> Visual analog scales of postoperative pain	13
<i>Figure 2.4</i> Study flow chart	17
<i>Figure 3.1</i> CONSORT diagram of the study	24
<i>Figure 3.2</i> Box plot illustrating VAS of CRBD 0, 1, 2, 6 and 24 hours after surgery.....	29
<i>Figure 3.3</i> Box plot illustrating VAS of postoperative pain 0, 1, 2, 6 and 24 hours after surgery.	32
<i>Figure 3.4</i> Side-by-side box plot of the total amount of 24-hour morphine consumption after surgery.....	34

CHAPTER 1

INTRODUCTION

1.1 Rationale and background

Urinary catheterization is a common procedure performed during surgery for bladder drainage and urine output monitoring. Although most physicians are more concerned about pain control for surgical procedures, however, pain from urinary catheter is very distressing¹ especially in patients recovering from general anesthesia². During post-anesthetic care period, patients usually complain of burning sensation with an urge to void or discomfort in the suprapubic region irrelevant to surgical site. These symptoms are described as catheter-related bladder discomfort (CRBD)², which is frequently disregarded by physicians and nurses.

The incidence of CRBD after surgery reported from previous studies ranges from 47-90%²⁻⁹. Postoperative CRBD also exacerbates postoperative pain but it is resistant to conventional pain therapy¹⁰. Hemodynamic disturbances such as hypertension and tachycardia resulting from CRBD have a deteriorating effect on patients with underlying cardiovascular diseases. Additionally, the presence of urinary catheter is a risk factor for emergence agitation^{11,12} which reduces the quality of recovery and patient satisfaction.

The majority of studies regarding CRBD treatment and prevention have been conducted in patients who underwent urologic surgery but CRBD can occur in any patient with a urinary catheter. Still, the outcomes of these studies have been variable and inconsistent and there remains no drug of choice for managing CRBD.

Laparoscopic surgery has been adopted for a wide range of procedures because of the smaller incisions required, reduced postoperative pain and faster recovery than open techniques.¹³ The pain after laparoscopy may have components of incisional pain (parietal pain), deep intra-abdominal (visceral) pain and shoulder pain.¹⁴ Patients recovering from laparoscopic surgery with a urinary catheter *in situ* may complain that bladder catheter discomfort is worse than the surgical pain. Strategies that treat CRBD effectively would improve the quality of recovery for these patients.

1.2 Literature review

1.2.1 Literature search strategy

The literature search strategy used in this review was mainly in the MEDLINE reference database and also additional reference lists of other articles. The keywords used were *catheter-related bladder discomfort, urinary catheter, pain, anesthesia, laparoscopic surgery, laparoscopy, treatment and prevention.*

1.2.2 Neural control of the lower urinary tract

The lower urinary tract has two functional units, which include a reservoir (the bladder) and an outlet (bladder neck, smooth and striated sphincter muscles of the urethra). Voluntary voiding activity is mediated by parasympathetic (pelvic), sympathetic (hypogastric) and somatic (pudendal) nerves. The major excitatory input to the bladder is the parasympathetic efferent pathway. The parasympathetic preganglionic axons release acetylcholine which activates post-synaptic nicotinic receptors. Nicotinic transmission at ganglionic synapses can be regulated by muscarinic (M1, M2), adrenergic, purinergic and enkephalinergic receptors. Parasympathetic postganglionic nerve terminals release acetylcholine which excites muscarinic receptors including 2 subtypes (M2, M3) presented in the detrusor muscle with M2 predominance. However, M3 receptors are most important for mediating smooth muscle contractions in the bladder.¹⁵ Parasympathetic postganglionic terminals also release adenosine triphosphate (ATP), which is a co-transmitter acting on purinergic receptors to induce a rapid onset, transient contraction of the bladder. Therefore, muscarinic antagonists do not completely abolish neurally evoked bladder contractions in animals or humans, although the contribution of the purinergic pathway in humans is small.¹⁶

The afferent input to the spinal cord is conveyed by afferent axons in the pelvic and hypogastric nerves, which the most important afferents for initiating micturition are those carried in the pelvic nerve. The impulses from tension receptors and nociceptors in the bladder wall are carried via small myelinated (A δ -fiber) or unmyelinated (C-fiber) axons. Animal studies have shown that the normal micturition reflex is mediated by A δ -fiber afferents that respond to bladder distention, whereas

the C-fiber afferents have high thresholds and are usually unresponsive to mechanical stimuli such as bladder distention. However, many of these fibers do respond to chemical, noxious or cold stimuli.¹⁷

1.2.3 Pathophysiology of CRBD

The main pathophysiology of CRBD is considered to be the involuntary contraction of detrusor muscles by acetylcholine released from activated cholinergic nerves, mediated by muscarinic receptors located in the urothelium or suburothelium. The mechanism is similar to that of overactive bladder (OAB), whose symptoms are urinary frequency with or without urge incontinence.^{15, 16} The up-regulation of bladder C-fiber afferent nerve function has also been hypothesized to play a role in certain cases of urge incontinence, OAB and sensor urgency.¹⁸

In addition, prostaglandins (PGs) produced in detrusor muscles mucosa have an important role in the regulation of lower urinary tract functions¹⁹ and the findings of elevated urinary levels of prostaglandin E₂ (PGE₂) in patients with OAB and lower urinary tract obstruction²⁰⁻²² suggest that PGE₂ may lead to the occurrence of CRBD.⁷

Therefore, medications that inhibit these processes used for treating OAB were investigated for the management of postoperative CRBD.

1.2.4 Risk factors of CRBD

Risk factors for CRBD were investigated by Binhas et al who reported that male gender and the diameter of Foley catheter greater or equal to 18 Fr were the risk factors of moderate to severe CRBD.²³ However, Li et al²⁴ identified only abdominal open surgery and patients without history of catheterization within the last 3 months were the predictive factors of CRBD. Li explained the inconsistency of the results that the studies were conducted in different single clinic settings and both studies had small sample size.

1.2.5 Clinical studies of CRBD

Most clinical studies of CRBD management during perioperative period were conducted in urological operations. (Table 1.1) Earlier reports have focused on oral anti-muscarinic agents used for OAB management such as tolterodine and

oxybutynin. Agarwal et al^{2, 3} demonstrated that preoperative oral toterodine or oxybutynin reduced the incidence and severity of CRBD in patients undergoing urological surgery requiring urinary catheterization. Tauzin-Fin et al²⁵ also reported that sublingual oxybutynin administered postoperatively to patients undergoing radical prostatectomy was effective for treatment of catheter pain and significantly decreased postoperative analgesic requirement. A newly developed anti-muscarinic agents; Solifenacin, was reported to have greater selectivity for the urinary bladder.^{26, 27} Peri-operative administration of solifenacin was found to be beneficial for managing irritative symptoms after transurethral resection of bladder tumors (TURBTs) with subsequent intravesical chemotherapy.²⁸ However, side effects such as dry mouth, facial flushing and blurred vision occur with anti-muscarinic agents.

Butylscopolamine, or hyoscine-N-butylbromide, is a muscarinic receptor antagonist widely used as a spasmolytic drug for gastrointestinal pain. It was evaluated the efficacy in treating postoperative CRBD in male patients undergoing urological surgery with significant reduction in the severity of CRBD and postoperative analgesic requirement.²⁹ Later study on the preventive effect of butylscopolamine was conducted in male patients who underwent elective operations requiring intra-operative bladder catheterization. The results showed that intravenous butylscopolamine 20 mg at the end of a surgery reduced the incidence and severity of CRBD without adverse effects.³⁰

Ketamine in sub-hypnotic dose was incidentally found to be effective in treatment of CRBD during its administration for treatment of postoperative shivering in PACU.^{31, 32} Durieux³³ discovered that clinically relevant concentrations of ketamine profoundly inhibited muscarinic receptor signaling which explains its effectiveness in treating CRBD. Agarwal et al³⁴ reported that intravenous (iv) ketamine 250 microgram (mcg)/kilogram (kg) administered after elective percutaneous nephrolithotomy (PCNL) reduced the incidence and severity of postoperative CRBD compared to control. Ketamine in different dosages was investigated the efficacy for treating CRBD after urologic surgery and it was found that the dosage of 200 and 250 mcg/kg iv had similar efficacy without significant side effects.³⁵ Intra-operative ketamine 0.5 mg/kg iv was also reported to be effective in lowering incidence and severity of CRBD in the early postoperative period after

elective nephrectomy but with a higher occurrence of sedation at 0 hour in recovery.⁸ Ketamine had lesser effect in reducing CRBD during initial hours after surgery compared to tolterodine, but it had a delayed postoperative analgesic effect at 6 hours.³⁶

Due to the similar symptoms between OAB and CRBD, gabapentin which has been reported to be effective in treating resistant cases of OAB by inhibitory activity on afferent C-fibers, was evaluated its efficacy for prevention of postoperative CRBD. The studies demonstrated that oral gabapentin both 600 mg and 1,200 mg administered 1 hour before surgery reduced the incidence and severity of CRBD compared to control group, which the higher dose was more effective than the lower one.^{4,6} Recently, Srivastava et al³⁷ reported that pretreatment with oral pregabalin 150 mg prevented CRBD and decreased postoperative fentanyl consumption in patients undergoing elective spine surgery, however, the sedation score was significantly higher in pregabalin group.

Additionally, analgesic agents that were investigated for managing CRBD included tramadol and paracetamol. Tramadol, a centrally acting, synthetic opioid analgesic with weak opioid agonist properties, inhibits the detrusor activity by M1 and M3 muscarinic receptors.³⁸ Previous study demonstrated that intravenous tramadol 1.5 mg/kg administered 30 minutes before the end of surgery reduced the incidence and severity of CRBD by 50% and also decreased postoperative fentanyl requirement but with a higher incidence of sedation and postoperative nausea and vomiting (PONV).⁵ Paracetamol, via the mechanism of prostaglandins synthesis inhibition, significantly decreased CRBD severity and postoperative pain in patients undergoing PCNL.⁷

Dexmedetomidine, a selective α_2 -adrenoceptor agonist, was demonstrated that it inhibits muscarinic receptor subtype 3.³⁹ Its effect on preventing postoperative CRBD was studied in patients undergoing TURBT. The results showed that intraoperative dexmedetomidine administration decreased the incidence and severity of early postoperative CRBD as well as intraoperative desflurane and postoperative opioid requirements.⁴⁰

Due to the accompanied adverse effects of systemic medications, attempts to find other measures to alleviate CRBD were investigated including dorsal penile

nerve block⁴¹ and lidocaine gel lubricant⁴², but the results did not support their benefits.

Among these agents, tramadol and ketamine are anesthetics commonly used during perioperative period. According to previous studies^{5,8}, tramadol 1.5 mg/kg was administered in patients undergoing PCNL at 30 minute before the end of the operation, whereas ketamine 0.5 mg/kg was given after induction of anesthesia during nephrectomy surgery. Both of them were effective in reducing CRBD occurrence, however, due to differences in methodology, their efficacy might not be comparable. Therefore, we conduct a randomized, controlled trial to compare the efficacy of both tramadol and ketamine on prevention of postoperative CRBD. We decided to conduct the study in patients undergoing elective laparoscopic surgery due to the lesser incisional pain, which encourages patients to be able to differentiate the discomfort from urinary catheter and the surgical wound pain.

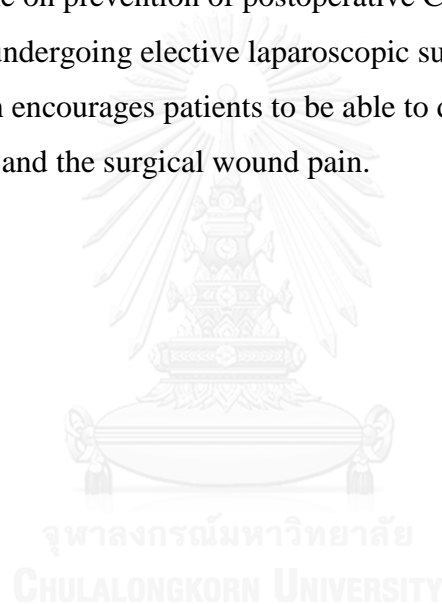


Table 1.1 Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials of CRBD

Authors (year)(ref.)	Patients per group	Medications	Operation	Results
Agarwal et al. (2005) ²	Control 165 Tolterodine 50	Tolterodine 2 mg orally 1 hour before induction	Endoscopic or open urologic surgery (exclude TURP)	Incidence CRBD Control 55% Tolterodine 36%
Agarwal et al. (2006) ³	Control 78 Tolterodine 78 Oxybutynin 78	Tolterodine 2 mg vs oxybutynin 5 mg orally 1 hour before induction	PCNL	Incidence CRBD Control 58% Tolterodine 33% Oxybutynin 36%
Agarwal et al. (2006) ³⁴	Control 27 Ketamine 27	Ketamine 0.25 mg/kg iv at PACU	PCNL	Incidence CRBD Control 90% Ketamine 20%
Tauzin-Fin et al. (2007) ²⁵	Control 23 Oxybutynin 23	Oxybutynin 5 mg sublingual after surgery every 8 hour	Radical retropubic prostatectomy	Incidence CRBD Control 65% Oxybutynin 17%
Agarwal et al. (2007) ⁴	Control 54 Gabapentin 54	Gabapentin 600 mg orally 1 hour before induction	PCNL	Incidence CRBD Control 80% Gabapentin 61%
Agarwal et al. (2008) ⁵	Control 27 Tramadol 27	Tramadol 1.5 mg/kg iv 30 min before extubation	PCNL	Incidence CRBD Control 64% Tramadol 32%
Chohedri et al. (2010) ³⁶	Control 100 Tolterodine 100 Ketamine 100	Tolterodine 2 mg oral vs ketamine 0.25 mg/kg iv before induction	Open prostatectomy or TURP	Incidence CRBD Control 90% Ketamine 71% Tolterodine 50%
Bala et al. (2012) ⁶	Control 33 Gabapentin (600 mg) 33 Gabapentin (1,200 mg) 34	Gabapentin 600 mg vs 1,200 mg orally 1 hour before surgery	TURBT	Incidence CRBD Control 66% Gabapentin (600 mg) 9% Gabapentin (1,200 mg) 0%

TURP transurethral prostatectomy, PCNL percutaneous nephrolithotomy, TURBT transurethral bladder tumor surgery

Table 1.1 Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials of CRBD

(continued)

Authors (year)(ref.)	Patients per group	Medications	Operation	Results
Ergenoglu et al. (2012) ⁷	Control 32 Paracetamol 32	Paracetamol 15 mg/kg iv 30 min before end of surgery	PCNL	Incidence CRBD Control 84% Paracetamol 63%
Ryu et al. (2013) ²⁹	Male patients Control 29 Butylscopolamine 28	Butylscopolamine 20 mg iv after surgery	Urologic surgery	Lesser severity (numerical rating scale) in butylscopolamine group
Moharari et al. (2014) ⁸	Control 57 Ketamine 57	Ketamine 0.5 mg/kg iv after induction	Nephrectomy	Incidence CRBD Control 58% Ketamine 23%
Kim et al. (2014) ⁴⁰	Control 55 Dexmedetomidine 54	Dexmedetomidine 1 mcg/kg iv loading dose after induction followed by 0.5 mcg/kg/hour infusion until end surgery	TURBT	Incidence CRBD Control 85% Dexmedetomidine 57%
Safavi et al. (2014) ³⁵	30 each group	Group I control Group II ketamine 150 mcg/kg iv Group III ketamine 200 mcg/kg iv Group IV ketamine 250 mcg/kg iv after surgery	Urologic surgery	Significant decreased CRBD severity in ketamine 200 and 250 mcg/kg groups
Zhang et al. (2014) ²⁸	Control 58 Solifenacin 58	Solifenacin 5 mg orally 6 hours before surgery and 5 mg per day for 2 weeks after surgery	TURBT	Significantly decreased incidence and severity of CRBD in Solifenacin group at 6, 12, 24, 48 and 72 hours

TURP transurethral prostatectomy, PCNL percutaneous nephrolithotomy, TURBT transurethral bladder tumor surgery

Table 1.1 Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials of CRBD
(continued)

Authors (year)(ref.)	Patients per group	Medications	Operation	Results
Nam et al. (2014) ³⁰	Male patients Control 50 Butylscopola mine 49	Butylscopolamine 20 mg iv before the end of operation	Elective surgery	Incidence CRBD Control 66% Butylscopolamine 31%
Srivastava et al. (2014) ³⁷	Control 30 Pregabalin 30	Pregabalin 150 mg orally 1 hour before surgery	Elective spine surgery	Incidence CRBD Control 66% Pregabalin 36%

TURP transurethral prostatectomy, PCNL percutaneous nephrolithotomy, TURBT
transurethral bladder tumor surgery



CHAPTER 2

RESEARCH METHODOLOGY

2.1 Research questions

2.1.1 Primary research question

- Do intravenous tramadol and ketamine given intra-operatively have different efficacy for prevention of CRBD after elective laparoscopic surgery?

2.1.2 Secondary research questions

- Is there a difference in incidence of adverse events of intra-operative intravenous tramadol and ketamine for prevention of CRBD?
- Is there a difference in postoperative pain severity, shoulder pain and analgesic requirement between patients receiving intravenous tramadol and ketamine?

2.2 Objectives

2.2.1 Primary objective

- To compare the efficacy of intravenous tramadol and ketamine given intra-operatively for prevention of CRBD after elective laparoscopic surgery

2.2.2 Secondary objectives

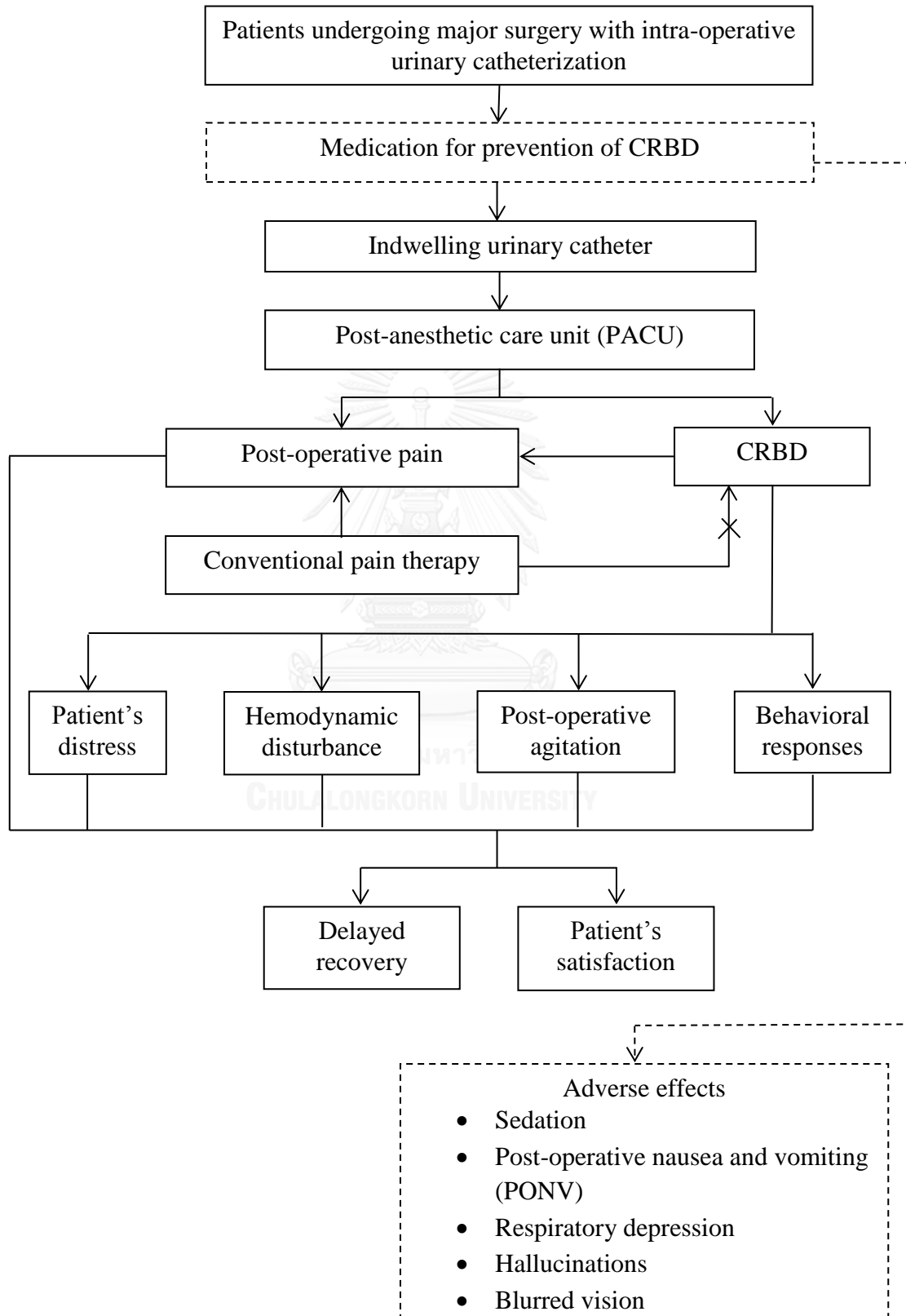
- To compare incidence of adverse events of intra-operative intravenous tramadol and ketamine for prevention of CRBD.
- To compare postoperative pain severity, shoulder pain and postoperative analgesic requirement between patients receiving intravenous tramadol and ketamine.

2.3 Research hypothesis

Tramadol 1.5 mg/kg and ketamine 0.5 mg/kg given intravenously before urinary catheterization have different efficacy for prevention of CRBD after elective laparoscopic surgery.

2.4 Conceptual framework

Figure 2.1 Conceptual framework of the study



2.5 Operational definition

- Catheter-related bladder discomfort (CRBD) is defined as an urge to pass urine or discomfort in the supra-pubic region. Its severity is assessed by using visual analog scales (VAS) which consists of a 100-mm-long horizontal line ranging from *no discomfort at all* to *the worst imaginable discomfort* (Figure 2.2). Participants will be asked to mark a point along the line that represents their CRBD severity. The distance from the *no discomfort at all* end to the mark they make in millimeter will then be measured with a ruler and recorded as score points.⁴³

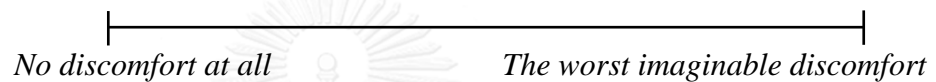


Figure 2.2 Visual analog scales of CRBD

All patients will be informed before surgery about how to distinguish bladder discomfort from postoperative pain and how to rate its severity using VAS.

- Adverse effects of medications used in the study are defined using the score from reference studies^{44, 45}
 - Level of sedation is graded by four-point sedation score
 - 1 = fully awake
 - 2 = somnolent, responsive to verbal command
 - 3 = somnolent, responsive to tactile stimulation
 - 4 = asleep, responsive to painful stimulation
 - Postoperative nausea and vomiting (PONV) severity is graded on a four-point rating score
 - 1 = no nausea or vomiting
 - 2 = queasy
 - 3 = severe nausea
 - 4 = vomiting
 - Respiratory depression is defined as a ventilator frequency less than 8 per minute and oxygen saturation less than 90% without oxygen supplementation.

- Hallucinations or unpleasant dreams is defined as an experience involving the apparent perception of something not present.
- Diplopia or blurred vision is defined as the perception of two images of a single object.
- Postoperative pain severity is also assessed by using 100 mm VAS ranging from *no pain at all* to *the worst imaginable pain* (Figure 2.3).

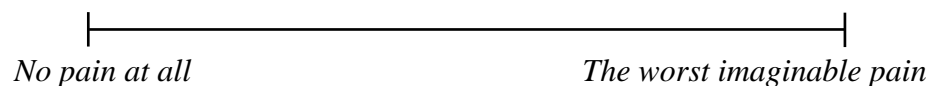


Figure 2.3 Visual analog scales of postoperative pain

2.6 Research design

The study was carried out as a randomized, controlled, double-blind trial. Because of CRBD, postoperative pain and PONV are soft subjective outcomes, both participants and assessors should be unaware of the randomization status.

2.7 Research methodology

2.7.1 Population and sample

Target population

Patients undergoing surgery, who need intra-operative urinary catheterization and continue to the postoperative period.

Sample population

Patients undergoing elective laparoscopic surgery who need intra-operative urinary catheterization and continue to the postoperative period at King Chulalongkorn Memorial Hospital.

2.7.2 Inclusion criteria

- Adult patients, both male and female, aged 18-70 years old
- American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status I – II (Appendix A)

2.7.3 Exclusion criteria

- Patients who need postoperative intensive care unit (ICU) admission

- Patients requiring postoperative ventilatory support
- History of chronic pain or chronic analgesic usage or chemical substance abuse
- Patients receiving analgesic agents that are not involved in the study protocol
- History of overactive bladder (OAB) defined as urgency usually with frequency and nocturia
- History of bladder outlet obstruction or benign prostatic hypertrophy (BPH)
- Disturbance of the central nervous system (CNS)
- Severe cardiovascular or hepatic disease (New York Heart Association functional class III-IV) (Appendix B)
- End stage renal disease (ESRD) (defined as urine output <500 ml per 24 hours)
- Morbid obesity (Body Mass Index [BMI] ≥ 35 kg/m²)
- Hypersensitivity to any of medications used in the study
- Patients who are unable to communicate
- Patients who have history of difficult urinary catheterization
- Pregnancy

2.7.4 *Withdrawal criteria*

- Duration of surgery longer than 4 hours
- Conversion to laparotomy

2.7.5 *Sample size estimation*

The sample size estimation is based on the comparison of two independent means of VAS of CRBD after admitting to PACU between patients receiving tramadol and ketamine using the program Power and Sample Size Calculations version 3.0.43 and the formula shown below.

$$n/\text{group} = 2 \left[\frac{(z_{\frac{\alpha}{2}} + z_{\beta}) \sigma}{\mu_1 - \mu_2} \right]^2$$

when μ_1 = means of VAS of CRBD in patients receiving tramadol

μ_2 = means of VAS of CRBD in patients receiving ketamine

σ = pooled standard deviation

According to the data from pilot study of 15 patients with two-tailed test, type I error of 0.05, power of 90% and 10% dropout. The number of participants in each group is 70.

Because of using the VAS as a primary outcome which is a subjective outcome, the placebo group is added in order to differentiate the specific effect of drugs from non-specific effects such as psychological effect and patient expectations. In addition, there is currently no standard treatment or prevention for postoperative CRBD, so the placebo group will represent the standard practice group and it is reasonable to have the placebo for control group. Therefore, the total number of participants is 210.

2.7.6 Randomization and concealment

All consecutive patients who met the inclusion criteria and agreed to participate in the study were recruited. Simple randomization technique using a computer generated randomization table was conducted. The random allocation was written on a paper and enclosed in a sealed envelope.

2.7.7 Experimental maneuver

Preanesthetic period

The eligible patients admitted for elective laparoscopic surgery were informed about the detailed protocol, characteristics of CRBD and how to rate VAS. The routine preoperative preparation was done. No patient received premedication and they were randomly allocated to one of the three groups including intravenous tramadol (Tramal®50; Grünenthal, Aachen, Germany) 1.5 mg/kg (group T), intravenous ketamine (Calypsol®; Gedeon Richter, Budapest, Hungary) 0.5 mg/kg (group K) and intravenous saline as a placebo (group P) according to the group they were randomized to.

Anesthesia and operative period

At the operative theater, intravenous fluid was given to the patient. Standard monitors were provided. Anesthesia was induced with propofol 2 mg/kg and succinylcholine 1.5-2 mg/kg or cis-atracurium 0.15 mg/kg for facilitating tracheal intubation. The attending anesthesiologist who was not involved in the study injected the study drug according to the group the patient was assigned to. Then the surgical

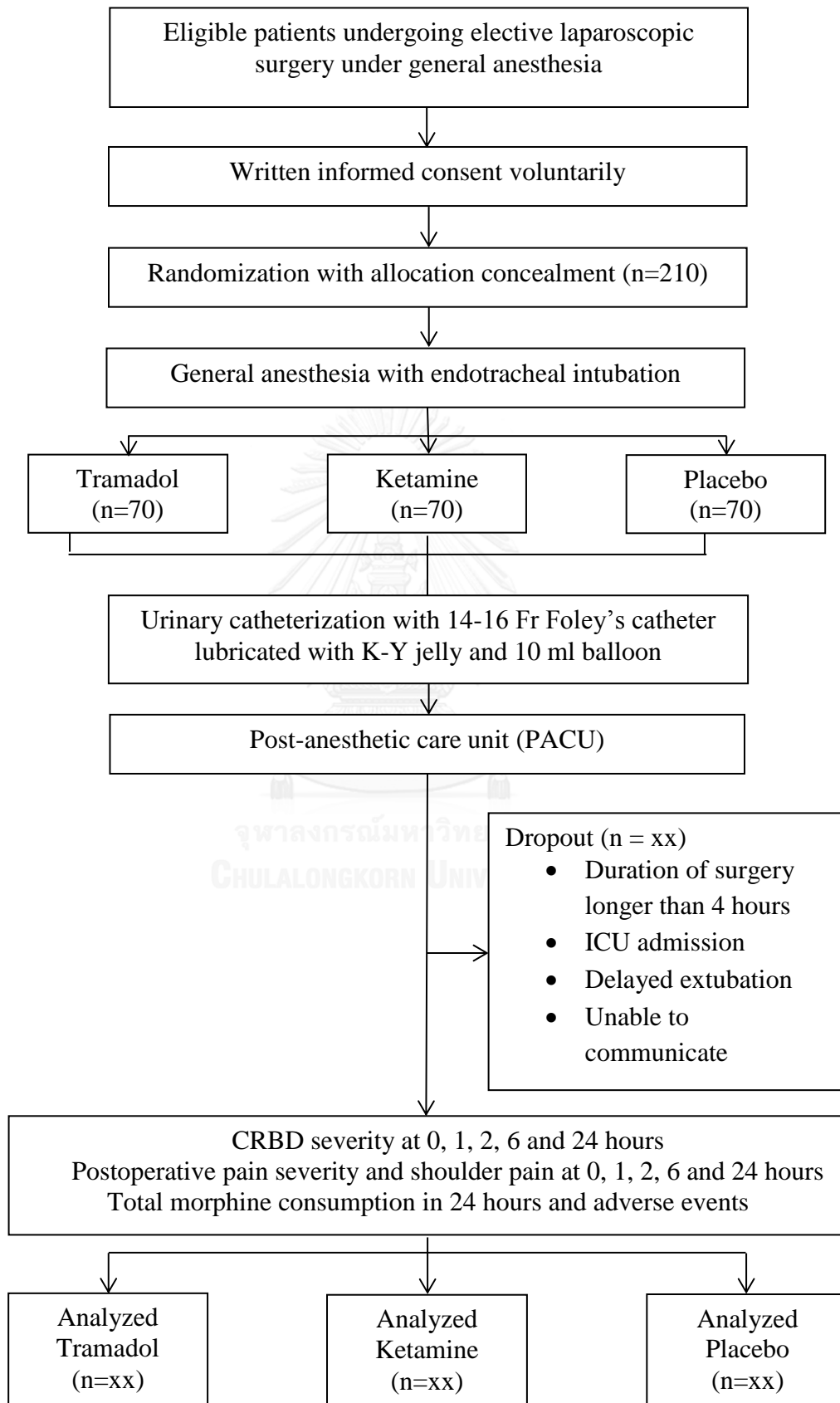
resident performed urinary catheterization with 14-16 Fr Foley's catheter lubricated with K-Y jelly and the balloon was inflated with 10 ml distilled water. The catheter was fixed with an adhesive tape without any traction. The maintenance of anesthesia consisted of sevoflurane in oxygen and nitrous oxide mixture via a semi-closed carbondioxide absorption circle system. Intermittent fentanyl and cis-atracurium intravenous injection was provided to maintain adequate depth of anesthesia and muscle relaxation as per discretion of the attending anesthesiologist. At the end of the surgery, residual neuromuscular blockade was antagonized with neostigmine 0.05 mg/kg and atropine 0.02 mg/kg and endotracheal tube was removed when adequate recovery from anesthesia was established. Then the patient was transferred to the PACU.

Postanesthetic period

At PACU, patients were assessed for CRBD, postoperative pain severity using VAS and shoulder pain by a nurse anesthetist or an anesthesiologist who was involved further in the study 0, 1, 2, 6 and 24 hours after surgery. The hemodynamic status and adverse events including sedation, PONV, respiratory depression, hallucinations, blurred vision were also recorded. According to the protocol of double-blind studies, neither the patient nor the assessor knew which intervention agents the patient received.

The patient received intravenous morphine 2 mg titration every 15 minute when VAS of postoperative pain >30 until the patient was comfortable. When the patient returned to ward, intermittent intravenous morphine was prescribed for postoperative pain control. The total amount of morphine given within 24 hours was recorded. Hyoscine butyl bromide 20 mg was given as a rescue therapy for the patients who had severe and intolerance CRBD (VAS ≥ 70) as per previous studies that showed its efficacy in treating CRBD^{6, 29}. Patients with PONV grade 3 or 4 received intravenous ondansetron (Onsia®) 4 mg and if the symptom still persisted, metoclopramide (Vomitin®) 10 mg was given intravenously as needed every 6 hour.

Figure 2.4 Study flow chart



2.7.8 Outcome measurement

Primary outcome variables

1. Postoperative CRBD severity

The severity of CRBD was assessed 0, 1, 2, 6 and 24 hours after surgery using VAS. CRBD 12 hours after surgery was not evaluated because the time was within the sleeping period of patients.

Secondary outcome variables

1. Postoperative pain severity

Postoperative pain severity was assessed 0, 1, 2, 6 and 24 hours after surgery using VAS. Pain severity 12 hours after surgery was not evaluated because the time was within the sleeping period of patients.

2. Postoperative shoulder pain

Postoperative shoulder pain was assessed as present or absent 0, 1, 2, 6 and 24 hours after surgery.

3. Adverse events

Adverse events of tramadol and ketamine are drowsiness, nausea, vomiting, hallucinations or unpleasant dream, blurred vision and uncommon respiratory depression. Level of sedation and postoperative nausea and vomiting were graded by four-point rating score whereas hallucinations, blurred vision and respiratory depression were observed as present or absent.

2.7.9 Data collection

a) Demographic data and baseline characteristics

The following data were routinely recorded by an anesthesiology resident who was not involved in the study.

- Age (year)
- Gender
- Weight (kilogram)
- Height (centimeter)
- Type of laparoscopic surgery
 - Laparoscopic upper abdominal surgery
 - Laparoscopic lower abdominal surgery

- Laparoscopic uterine surgery
- Laparoscopic ovarian surgery
- Laparoscopic nephrectomy/adrenalectomy
- Underlying hypertension
- Intraoperative intravenous administration of cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor [Parecoxib (Dynastat®) 40 mg]
- Duration of surgery (minutes)
- Total intraoperative fentanyl administration (micrograms)

b) Outcomes

The following data were recorded by a blinded assessor

- The severity of CRBD evaluated by using VAS 0, 1, 2, 6 and 24 hours after surgery
- Postoperative pain severity evaluated by using VAS 0, 1, 2, 6 and 24 hours after surgery
- Shoulder pain

c) Adverse events

The following data were recorded by a blinded assessor

- Sedation
- PONV
- Respiratory depression
- Hallucinations
- Blurred vision
- Hemodynamic response

2.7.10 Data analysis

Continuous data were presented using means and standard deviations or median and interquartile range based on the normality of the data, whereas the categorical data were presented with frequency and percentage. The statistical analysis used for each variable is presented in Tables 2.1 and 2.2.

The data was performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA), two-tailed test and p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Table 2.1 Data analysis of demographic data and baseline characteristics

Variables	Statistical analysis
<ul style="list-style-type: none"> • Gender • Type of surgery • Underlying hypertension • Administration of COX-2 inhibitor 	<ul style="list-style-type: none"> • Frequency and percentage • Chi-square test
<ul style="list-style-type: none"> • Age • Weight • Height • BMI • Duration of surgery • Intraoperative fentanyl administration 	<ul style="list-style-type: none"> • Mean and standard deviation • One-way analysis of variance (ANOVA)

Table 2.2 Data analysis of outcomes and adverse events

Variables	Scale	Statistical analysis
CRBD severity 0, 1,2,6, and 24 hours after surgery	Continuous	Repeated measure analysis of variance (ANOVA) or Kruskal-Wallis test and pairwise comparison with Mann-Whitney U test
Postoperative pain severity 0, 1,2,6, and 24 hours after surgery	Continuous	Repeated measure analysis of variance (ANOVA) or Kruskal-Wallis test and pairwise comparison with Mann-Whitney U test
Shoulder pain 0, 1, 2, 6 and 24 hours after surgery	Binary	Chi-square test or Fisher's exact test
Postoperative total morphine consumption within 24 hours	Continuous	One-way Analysis of variance (ANOVA) or Kruskal-Wallis test and pairwise comparison with Mann-Whitney U test
Adverse events <ul style="list-style-type: none"> • Sedation • PONV 	Ordinal	Kruskal-Wallis test

Table 2.2 Data analysis of outcomes and adverse events (continued)

Variables	Scale	Statistical analysis
Adverse events <ul style="list-style-type: none"> • Respiratory depression • Hallucination • Blurred vision 	Binary	Chi-square test or Fisher's exact test
Hemodynamic responses <ul style="list-style-type: none"> • Heart rate (HR) • Mean arterial pressure (MAP) 	Continuous	Repeated measure analysis of variance (ANOVA) or Kruskal-Wallis test and pairwise comparison with Mann-Whitney U test

2.7.11 Ethical consideration

The study was conducted in accordance with the basic ethical principles stated in the Belmont report. The protocol was approved by the Institutional Review Board of Faculty of Medicine, Chulalongkorn University.

All patients received the detailed information of the study and were explained about the protocol before making a decision to participate to the study and signed informed consent voluntarily.

Tramadol and ketamine are registered by Thai Food and Drug Administration (FDA) and have been used for analgesia during perioperative period. Their reported side effects from previous studies were minimal. In case of serious complications, the attending anesthesiologist, who knew the intervention, ensured the patient received would provide prompt treatment.

2.7.12 Limitations

The present study was carried out in patients undergoing laparoscopic surgery therefore the generalizability of the results to medical patients with long-term urinary catheterization is limited. The misperception between CRBD and surgical-related

discomfort may influence the accuracy of CRBD assessment. Additionally, the visual analog scales (VAS) rating requires patient's intelligence and cooperation, however we included only patients who demonstrated understanding of the use of the VAS and they were well briefed about the protocol and the characteristics of CRBD to prevent contamination.

2.7.13 Expected benefit and application

If the study demonstrates the difference in efficacy between intravenous ketamine and tramadol, the higher efficient agent should be recommended for prevention of CRBD in patients recovering from general anesthesia with a urinary catheter in situ.



CHAPTER 3

RESULTS

3.1 Basic characteristics of patients and baseline data

A total of two hundred and ten patients undergoing elective laparoscopic surgery requiring urinary catheterization were included in the study. Three patients in the tramadol group (group T) were excluded because of the conversion to laparotomy (2 cases) and duration of surgery was longer than 4 hours (1 case), leaving 67 cases in this group for analysis of the efficacy outcome and adverse effects (Figure 3.1).

Figure 3.1 CONSORT diagram of the study

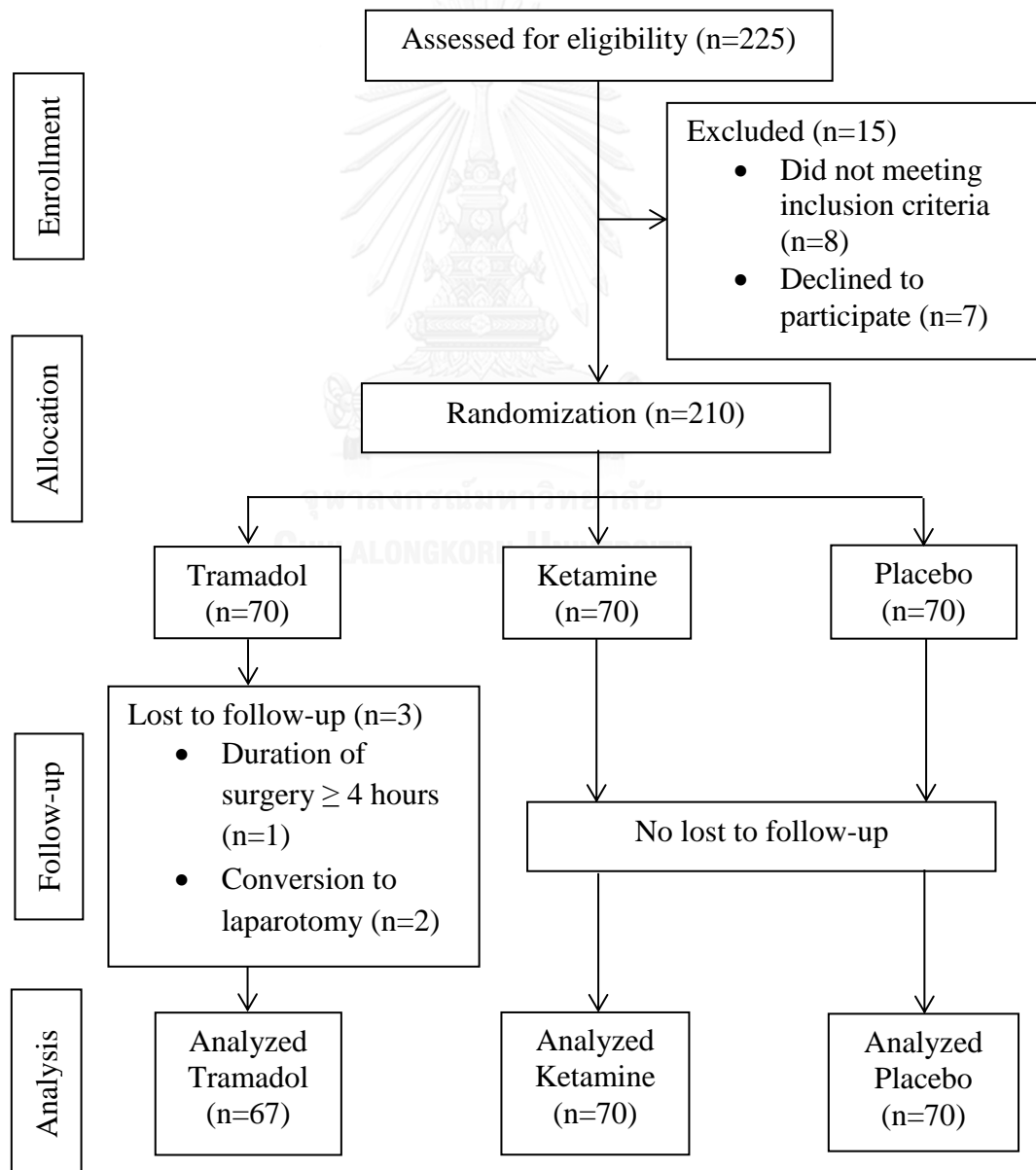


Table 3.1 gives the baseline characteristics of patients in each intervention group. All patients were comparable among the study groups in terms of age, gender, weight, height, BMI, type of surgery, underlying hypertension, administration of COX-2 inhibitor, duration of surgery and intraoperative fentanyl consumption.

Table 3.1 Patients' demographic data and baseline characteristics

Variables	Tramadol (T) (n=67)	Ketamine (K) (n=70)	Placebo (P) (n=70)
Age (year)	44.3 (12.7)	46.7 (12.8)	46.8 (11.2)
Gender			
• Male	12 (17.9%)	14 (20%)	14 (20%)
• Female	55 (82.1%)	56 (80%)	56 (80%)
Weight (kg)	61.2 (11.7)	60.7 (10.6)	59.5 (13.3)
Height (cm)	158.8 (7.2)	159.8 (6.6)	160.3 (7.9)
BMI (kg/m ²)	24.2 (3.9)	23.8 (4)	23.1 (4.5)

Data presented as mean (SD) or frequency (percentage)

Table 3.1 Patients' demographic data and baseline characteristics (continued)

Variables	Tramadol (T) (n=67)	Ketamine (K) (n=70)	Placebo (P) (n=70)
Type of surgery			
•Laparoscopic upper abdominal surgery	5 (7.5%)	8 (11.4%)	2 (2.9%)
•Laparoscopic lower abdominal surgery	11 (16.4%)	9 (12.9%)	9 (12.9%)
•Laparoscopic uterine surgery	20 (29.9%)	17 (24.3%)	25 (35.7%)
•Laparoscopic ovarian surgery	18 (26.9%)	22 (31.4%)	14 (20%)
•Laparoscopic nephrectomy/ adrenalectomy	13 (19.4%)	14 (20%)	20 (28.6%)
Hypertension	11 (16.4%)	13 (18.6%)	19 (27.1%)
Administration of COX-2 inhibitor	18 (26.9%)	9 (12.9%)	15 (21.4%)

Data presented as mean (SD) or frequency (percentage)

Table 3.1 Patients' demographic data and baseline characteristics (continued)

Variables	Tramadol (T) (n=67)	Ketamine (K) (n=70)	Placebo (P) (n=70)
Duration of surgery (min)	130.3 (52.6)	116.5 (49.4)	113.8 (55.1)
Intraoperative fentanyl consumption (mcg/h)	44.6 (35.1)	53.4 (30.8)	55 (37.9)

Data presented as mean (SD) or frequency (percentage)

3.2 Primary outcome analysis

CRBD 0, 1, 2, 6 and 24 hours after surgery

Means, standard deviations, medians and interquartile ranges (IQR) of visual analogue scales (VAS) score of CRBD 0, 1, 2, 6 and 24 hours after surgery are demonstrated in Table 3.2. In order to create normally distributed data, log 10 and natural log transformation was performed but transformed data also showed non-normal distribution. Due to non-normal distribution of the VAS score of CRBD, Kruskal-Wallis test was conducted instead of repeated measure ANOVA. There was a significant difference in VAS of CRBD among 3 groups at 6 and 24 hours after surgery as presented in Figure 3.2.

Table 3.2 Means, standard deviations (SD), medians and interquartile ranges (IQR) of visual analogue scales (VAS) score of CRBD 0, 1, 2, 6 and 24 hours after surgery.

Time (h)	Group	Mean	SD	Median	IQR
0	T	25.3	34.4	0	50
	K	18.8	26.8	0	34
	P	18.4	29.7	0	33
1	T	25.6	32.5	7	52
	K	20.2	26.3	8	38
	P	22.4	30.8	2.5	43
2	T	13.9	22.0	0	24
	K	9.8	17.2	0	18
	P	11.8	22.6	0	17
6	T	4.9	12.2	0	0
	K	3.5	13.2	0	0
	P	12.4	22.7	0	16
24	T	3.2	9.6	0	0
	K	1.3	4.3	0	0
	P	9.2	18.7	0	13

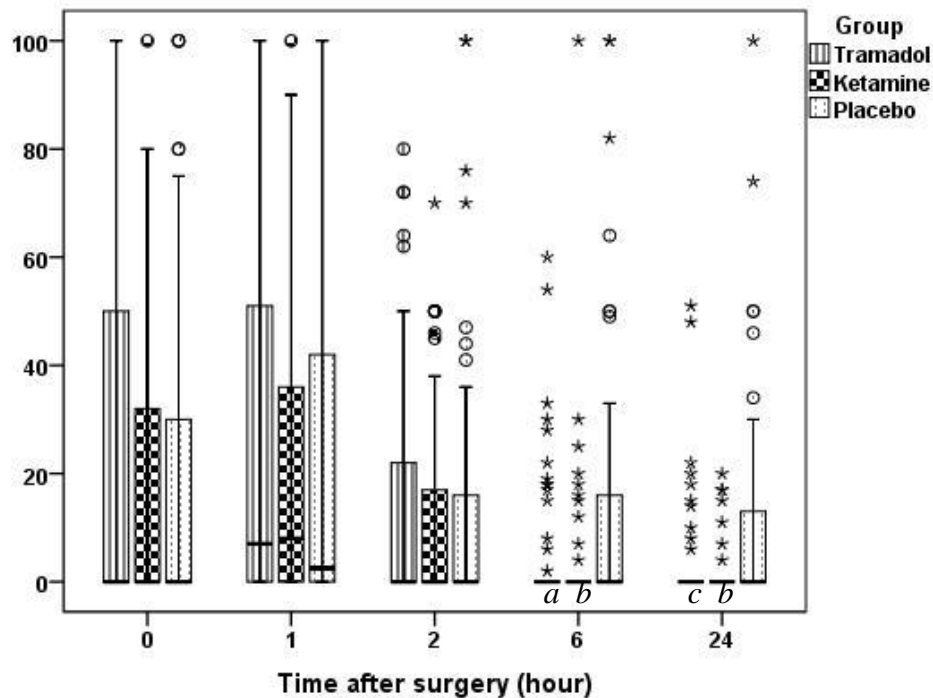


Figure 3.2 Box plot illustrating VAS of CRBD 0, 1, 2, 6 and 24 hours after surgery.

a Statistically significant difference between tramadol and placebo by Mann-Whitney U test ($p=0.04$)

b Statistically significant difference between ketamine and placebo by Mann-Whitney U test ($p=0.002$)

c Statistically significant difference between tramadol and placebo by Mann-Whitney U test ($p=0.028$)

Pairwise comparisons showed that patients receiving tramadol and ketamine had significant lower VAS score of CRBD than those receiving placebo at both 6 and 24 hours after surgery.

3.3 Secondary outcome analysis

Postoperative pain 0, 1, 2, 6 and 24 hours after surgery

Means, standard deviations, medians and interquartile ranges (IQR) of visual analogue scales (VAS) score of postoperative pain 0, 1, 2, 6 and 24 hours after surgery are demonstrated in Table 3.3. In order to create normally distributed data, log 10 and natural log transformation was performed but transformed data also showed non-normal distribution. Due to non-normal distribution of the VAS score of postoperative pain, Kruskal-Wallis test was conducted instead of repeated measure

ANOVA. There was no statistically significant difference in postoperative pain among groups (Figure 3.3).



Table 3.3 Means, standard deviations (SD), medians and interquartile ranges (IQR) of visual analogue scales (VAS) score of postoperative pain 0, 1, 2, 6 and 24 hours after surgery.

Time (h)	Group	Mean	SD	Median	IQR
0	T	42.3	32.4	49	64
	K	53.0	32.1	52.5	50
	P	50.7	32.0	50	48
1	T	43.6	29.3	40	48
	K	51.1	29.2	49.5	49
	P	46.2	30.0	48.5	51
2	T	27.5	24.1	20	39
	K	25.0	25.6	20	34
	P	25.5	20.7	22	26
6	T	33.0	24.8	30	45
	K	28.5	22.6	23.5	36
	P	37.1	28.4	31.5	35
24	T	22.4	21.7	17	35
	K	20.9	18.9	16.5	22
	P	26.3	21.5	20.5	35

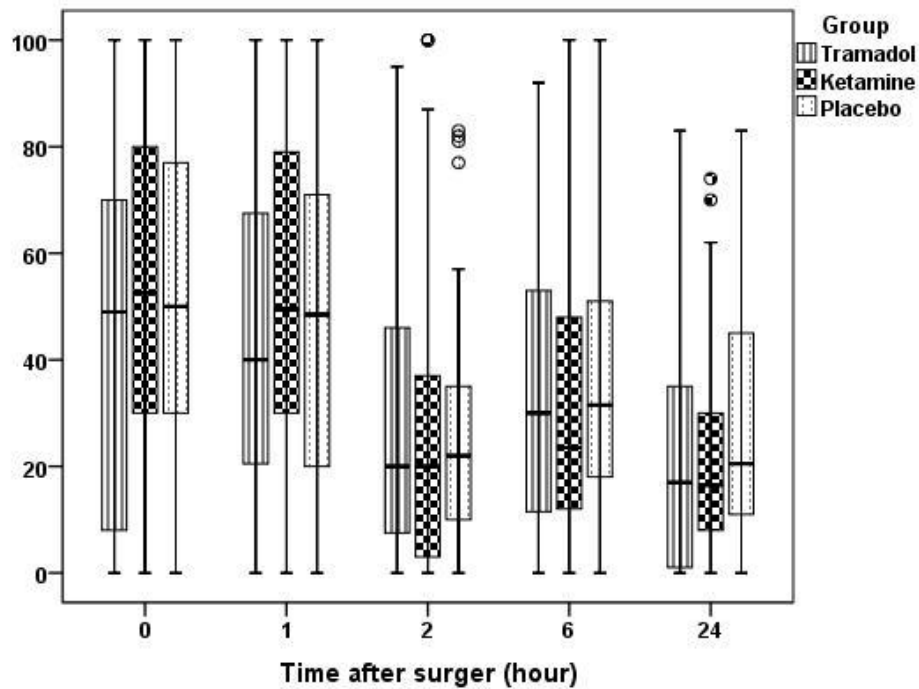


Figure 3.3 Box plot illustrating VAS of postoperative pain 0, 1, 2, 6 and 24 hours after surgery.

Shoulder pain

The overall incidence of shoulder pain in this study was 30% (62 cases), which the incidences at 0, 1, 2 and 6 hours after surgery were not different among three groups, whereas there was a significant difference at 24 hours after the operation from Chi-square test ($p=0.003$). (Table 3.4) The number of patients reporting of shoulder pain in tramadol group was significantly lower than in ketamine and placebo group with p value of 0.006 and 0.001, respectively.

Table 3.4 Incidence of shoulder pain 0, 1, 2, 6 and 24 hours after surgery

Time (h)	Group	Shoulder pain	p value
Overall	T	12 (17.9%)	0.03
	K	26 (37.1%)	
	P	24 (34.3%)	
0	T	1 (1.5%)	0.62
	K	3 (4.3%)	
	P	1 (1.4%)	
1	T	3 (4.5%)	0.1
	K	9 (12.9%)	
	P	3 (4.3%)	
2	T	2 (3%)	0.06
	K	8 (11.4%)	
	P	2 (2.9%)	
6	T	4 (6%)	0.06
	K	12 (17.1%)	
	P	5 (7.1%)	
24	T	7 (10.4%)	0.003
	K	21 (30%)	
	P	24 (34.3%)	

Data presented as frequency (percentage)

Postoperative morphine consumption

Means and standard deviations of total morphine consumption during the 24 hours after surgery were 6.4 (5.2), 5.8 (3.9) and 7.4 (5.4) mg in tramadol, ketamine and placebo group, respectively. Medians and interquartile ranges of total morphine consumption during 24 hours after surgery were 6 (5), 6 (5) and 6 (6) mg in tramadol, ketamine and placebo group, respectively. In order to create normally distributed data, log 10 and natural log transformation was performed but transformed data also showed non-normal distribution. Because of the non-normal distribution of the data, Kruskal-Wallis test was used for statistical analysis instead of one-way ANOVA. There was no statistically significant difference among groups with p value of 0.29 (Figure 3.4).

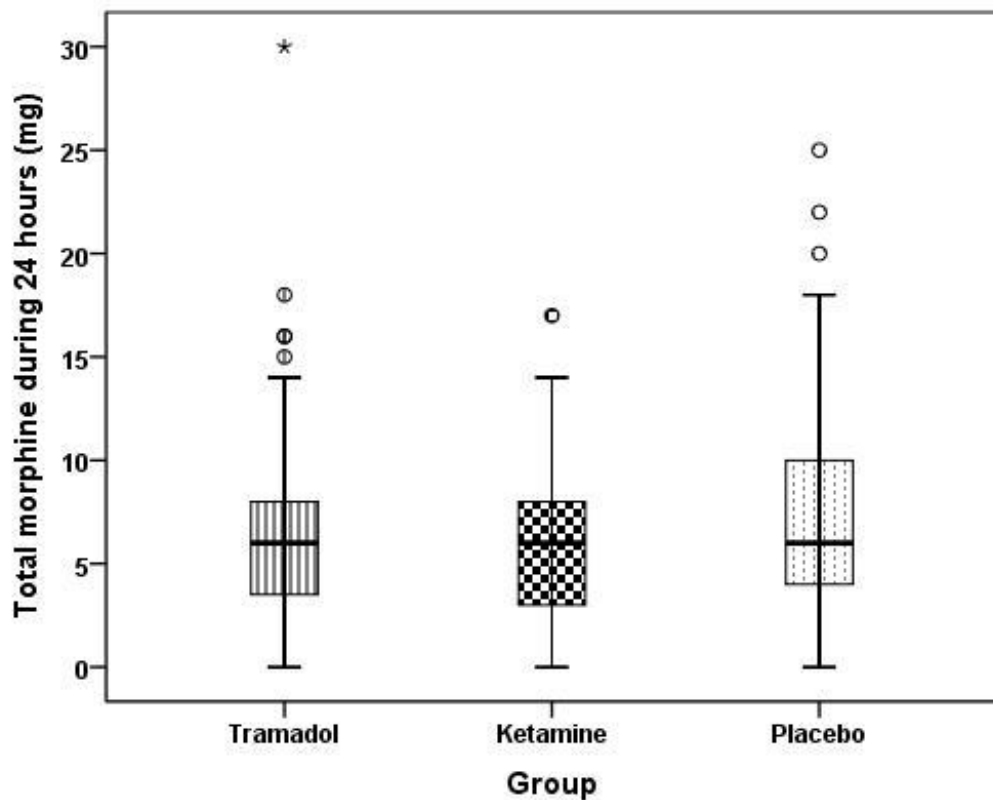


Figure 3.4 Side-by-side box plot of the total amount of 24-hour morphine consumption after surgery.

Adverse events

The incidence of all adverse events was demonstrated in Table 3.5.

Table 3.5 Adverse events

Adverse events	Tramadol n=67	Ketamine n=70	Placebo n=70	p value
Sedation level				0.29
1	28 (41.8%)	22 (31.4%)	27 (38.6%)	
2	39 (58.2%)	45 (64.3%)	42 (60%)	
3	0	3 (4.3%)	1 (1.4%)	
4	0	0	0	
PONV				0.06
Queasy	10 (14.9%)	8 (11.4%)	15 (21.4%)	
Severe nausea	6 (9%)	18 (25.7%)	10 (14.3%)	
Vomiting	16 (23.9%)	11 (15.7%)	3 (4.3%)	
Blurred vision	1 (1.5%)	1 (1.4%)	0	0.77
Respiratory depression	0	0	0	N/A
Hallucination	0	0	0	N/A
Postoperative hypertension	22 (32.8%)	23 (32.9%)	28 (40%)	0.6
Postoperative tachycardia	5 (7.5%)	3 (4.3%)	0	0.07

Data were presented as frequency (percentage)

Sedation level: 1=fully awake, 2=somnolent, responsive to verbal command,

3=somnolent, responsive to tactile stimulation and 4=asleep, responsive to painful stimulation

N/A not applicable

Sedation

Patients in all groups were comparable in sedation level at PACU. No patients were deeply sedated after the operation.

Postoperative nausea and vomiting (PONV)

The incidences and severity of PONV after surgery were not statistically different among three groups.

Respiratory depression

No respiratory depression occurred during the study.

Hallucination

No hallucination occurred during the study.

Blurred vision

Two patients complained of blurred vision, one in each of the tramadol and ketamine groups reported at 0 hour after surgery. However, no statistically significant difference in blurred vision among 3 groups could be demonstrated ($p = 0.77$).

Hemodynamic responses

Seventy three patients (35.3%) presented with hypertension (systolic blood pressure (SBP) ≥ 140 or diastolic blood pressure (DBP) ≥ 90 mmHg) during the 2 hours of PACU stay. Eight patients (3.9%) have tachycardia (heart rate > 100 beats per minute) during recovery. There was no statistical difference in postoperative hypertension and tachycardia among the three groups.

CHAPTER 4

DISCUSSION

Our study demonstrated that intra-operative intravenous tramadol and ketamine are both effective in reducing the severity of CRBD after elective laparoscopic surgery 6 and 24 hours after surgery without significant adverse events compared with no treatment.

Intra-operative urinary catheterization causes patients distressed from CRBD during recovery. It exacerbates postoperative pain and leads to agitation accompanied by behavioral responses, such as flailing limbs, strong vocal response and attempts to pull the catheter out.^{11, 12} Moreover, hemodynamic responses to discomfort can increase postoperative complications.

Involuntary contraction of detrusor muscles mediated by muscarinic stimulation^{15, 16}, up-regulation of bladder afferent C-fibers^{4, 18} and prostaglandins (PGs) synthesis by activation of cyclooxygenase-2 (COX-2) enzyme⁷ are described as possible mechanisms of CRBD. Therefore, several medications have been investigated for managing CRBD according to its pathophysiology but there were concurrent adverse effects.

Previous studies have demonstrated the efficacy of tramadol and ketamine in attenuating CRBD in the early postoperative period. Agarwal⁵ administered intravenous tramadol 30 minutes before extubation which was demonstrated to lead to a reduced CRBD severity during recovery period. Shariat Moharari and colleagues⁸ undertook a study of patients undergoing nephrectomy whereas the operation in the present study was laparoscopic surgery. The discrepancy might be explained from the results of recent study by Li et al²⁴ demonstrating that an abdominal open surgery contributed to the occurrence of moderate to severe CRBD compared to laparoscopic surgery. Therefore, all groups in our study had comparable VAS scores at early postoperative period. However, both tramadol and ketamine were effective in reducing CRBD severity relative to no treatment 6 and 24 hours after surgery. We believe that it might be due to the effect of preemptive analgesia that prevents the establishment of post-injury hypersensitivity.⁴⁶

Ketamine, a phencyclidine derivative, interacts with multiple binding sites including N-methyl-D-aspartate (NMDA) and non-NMDA glutamate receptors, nicotinic and muscarinic cholinergic, monoaminogenic and opioid receptors. Interactions with voltage-dependent ion channels such as sodium and L-type calcium channels also have been described. Its elimination half-life is 2-3 hours and norketamine, the primary metabolite, has one-third potency of the original compound but may play role in the prolonged analgesic actions. Ketamine was reported that even a remarkably small doses (0.1-0.5 mg/kg) of drug last for a relatively prolonged period of time (≥ 6 hour) due to NMDA antagonist action, which prevents the induction of central sensitization and abolish hypersensitivity.⁴⁷

Tramadol inhibits the detrusor activity by inhibition of M1 and M3 receptors.³⁸ In addition to a mu-opioid agonist effect, it enhances the spinal descending inhibitor pathway by inhibition of both 5-hydroxytryptamine (5-HT) and norepinephrine reuptake, together with presynaptic stimulation of 5-HT release.⁴⁸ Among its metabolites, M₁ (O-desmethyiltramadol) is predominate and contributes to its analgesic effect.⁴⁹ Preemptive analgesic effect of tramadol has been reported after a variety of surgical procedures.⁵⁰⁻⁵³

In the present study, postoperative pain intensity and 24-hour morphine consumption were comparable between the groups. The incidence of shoulder pain was significantly lower in patients receiving tramadol. It has been proposed that a multimodal strategy be adopted to manage shoulder pain after laparoscopy.^{54, 55} An infusion of tramadol with ketoprofen was reported to be an effective means of addressing post-laparoscopy shoulder pain in a nonrandomized trial.⁵⁶ We found that a single dose of tramadol alleviated shoulder pain after laparoscopy, which is usually minor on the first day but becomes significant on the following day.⁵⁷

Regarding adverse events, the proportion of patients in tramadol group had a higher PONV severity than those in ketamine and placebo group but it was not significant, which may be due to an insufficient sample size. Two patients reported blurred vision immediately after surgery which was resolved at the next hour. One of each patient was in tramadol and ketamine groups. The symptom may be the consequence of tramadol acting on opioid receptor causing myosis, ketamine induced nystagmus or residual effect of anesthesia.

In terms of safety, no respiratory depression or hallucinations occurred and hemodynamic changes were comparable between all three groups. Therefore, both drugs are relatively safe for prophylaxis usage during perioperative period.

There were several limitations in our study. Firstly, CRBD is a subjective symptom which is difficult to evaluate but we used VAS score, a well-validated instrument for assessing pain in adults. Secondly, the majority of patients in the study were female which happened by chance, however, the proportion of males and females in each group were comparable. Thirdly, deep visceral pain after laparoscopy may interfere with the CRBD symptoms but we strongly clarify CRBD characteristics to all patients at recruitment. Lastly, despite knowing that CRBD is resistant to conventional opioid therapy, postoperative surgical pain management with opioids can possibly mask the symptoms of CRBD or mimic the adverse effects of study drugs. Although the total amount of opioids administered in the study was not different, however, further studies with the control of opioid analgesics are recommended.

In conclusion, the intravenous administration of tramadol 1.5 mg/kg and ketamine 0.5 mg/kg before urinary catheterization are both effective in reducing the severity of postoperative CRBD 6 and 24 hours after elective laparoscopic surgery without significant adverse effects compared with no treatment. Tramadol may be more preferable than ketamine because it appears to decrease post-laparoscopy shoulder pain.

REFERENCES

1. Roe BH, Brocklehurst JC. Study of patients with indwelling catheters. *J Adv Nurs* 1987;12(6):713-8.
2. Agarwal A, Raza M, Singhal V, Dhiraaj S, Kapoor R, Srivastava A, Gupta D, Singh PK, Pandey CK, Singh U. The efficacy of tolterodine for prevention of catheter-related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Anesth Analg* 2005;101(4):1065-7.
3. Agarwal A, Dhiraaj S, Singhal V, Kapoor R, Tandon M. Comparison of efficacy of oxybutynin and tolterodine for prevention of catheter related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Br J Anaesth* 2006;96(3):377-80.
4. Agarwal A, Dhiraaj S, Pawar S, Kapoor R, Gupta D, Singh PK. An evaluation of the efficacy of gabapentin for prevention of catheter-related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Anesth Analg* 2007;105(5):1454-7.
5. Agarwal A, Yadav G, Gupta D, Singh PK, Singh U. Evaluation of intra-operative tramadol for prevention of catheter-related bladder discomfort: a prospective, randomized, double-blind study. *Br J Anaesth* 2008;101(4):506-10.
6. Bala I, Bharti N, Chaubey VK, Mandal AK. Efficacy of gabapentin for prevention of postoperative catheter-related bladder discomfort in patients undergoing transurethral resection of bladder tumor. *Urology* 2012;79(4):853-7.
7. Ergenoglu P, Akin S, Cok OY, Eker E, Kuzgunbay B, Turunc T, Aribogan A. Effect of intraoperative paracetamol on catheter-related bladder discomfort: A prospective, randomized, double-blind study. *Current Therapeutic Research* 2012;73(6):186-94.
8. Shariat Moharari R, Lajevardi M, Khajavi M, Najafi A, Shariat Moharari G, Etezadi F. Effects of intra-operative ketamine administration on postoperative catheter-related bladder discomfort: a double-blind clinical trial. *Pain Pract* 2014;14(2):146-50.
9. Bai Y, Wang X, Li X, Pu C, Yuan H, Tang Y, Li J, Wei Q, Han P. Management of Catheter-Related Bladder Discomfort in Patients Who Underwent Elective Surgery. *J Endourol* 2015;29(6):640-9.
10. McMahon SB, Dmitrieva N, Koltzenburg M. Visceral pain. *Br J Anaesth* 1995;75(2):132-44.
11. Yu D, Chai W, Sun X, Yao L. Emergence agitation in adults: risk factors in 2,000 patients. *Can J Anaesth* 2010;57(9):843-8.
12. Kim HC, Kim E, Jeon YT, Hwang JW, Lim YJ, Seo JH, Park HP. Postanaesthetic emergence agitation in adult patients after general anaesthesia for urological surgery. *J Int Med Res* 2015;43(2):226-35.
13. Mouton WG, Bessell JR, Otten KT, Maddern GJ. Pain after laparoscopy. *Surg Endosc* 1999;13(5):445-8.
14. Bisgaard T, Kehlet H, Rosenberg J. Pain and convalescence after laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Surg* 2001;167(2):84-96.
15. Yoshimura N, de Groat WC. Neural control of the lower urinary tract. *Int J Urol* 1997;4(2):111-25.

16. Anderson KE. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev* 1993;45:253-308.
17. Habler HJ, Janig W, Koltzenburg M. Activation of unmyelinated afferent fibres by mechanical stimuli and inflammation of the urinary bladder in the cat. *J Physiol* 1990;425:545-62.
18. Yoshimura N, Chancellor MB. Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. *J Urol* 2002;168:1897-913.
19. Andersson KE. Detrusor myocyte activity and afferent signaling. *Neurourol Urodyn* 2010;29(1):97-106.
20. Kim JC, Park EY, Hong SH, Seo SI, Park YH, Hwang TK. Changes of urinary nerve growth factor and prostaglandins in male patients with overactive bladder symptom. *Int J Urol* 2005;12(10):875-80.
21. Kim JC, Park EY, Seo SI, Park YH, Hwang TK. Nerve growth factor and prostaglandins in the urine of female patients with overactive bladder. *J Urol* 2006;175(5):1773-6; discussion 6.
22. Aoki K, Hirayama A, Tanaka N, Yoneda T, Yoshida K, Fujimoto K, Hirao Y. A higher level of prostaglandin E2 in the urinary bladder in young boys and boys with lower urinary tract obstruction. *Biomed Res* 2009;30(6):343-7.
23. Binhas M, Motamed C, Hawajri N, Yiou R, Marty J. Predictors of catheter-related bladder discomfort in the post-anaesthesia care unit. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30(2):122-5.
24. Li C, Liu Z, Yang F. Predictors of catheter-related bladder discomfort after urological surgery. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2014;34(4):559-62.
25. Tauzin-Fin P, Sesay M, Svartz L, Krol-Houdek MC, Maurette P. Sublingual oxybutynin reduces postoperative pain related to indwelling bladder catheter after radical retropubic prostatectomy. *Br J Anaesth* 2007;99(4):572-5.
26. Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int* 2007;100(5):987-1006.
27. Ohtake A, Saitoh C, Yuyama H, Ukai M, Okutsu H, Noguchi Y, Hatanaka T, Suzuki M, Sato S, Sasamata M, Miyata K. Pharmacological characterization of a new antimuscarinic agent, solifenacin succinate, in comparison with other antimuscarinic agents. *Biol Pharm Bull* 2007;30(1):54-8.
28. Zhang Z, Cao Z, Xu C, Wang H, Zhang C, Pan A, Wei R, Peng S, Guo F, Wang L, Sun Y. Solifenacin is able to improve the irritative symptoms after transurethral resection of bladder tumors. *Urology* 2014;84(1):117-21.
29. Ryu JH, Hwang JW, Lee JW, Seo JH, Park HP, Oh AY, Jeon YT, Do SH. Efficacy of butylscopolamine for the treatment of catheter-related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Br J Anaesth* 2013;17:17.
30. Nam K, Seo JH, Ryu JH, Oh AY, Lee T, Park HP, Jeon YT, Hwang JW. Randomized, clinical trial on the preventive effects of butylscopolamine on early postoperative catheter-related bladder discomfort. *Surgery* 2015;157(2):396-401.
31. Gupta D, Agarwal A, Dhiraaj S. Ketamine for treatment of catheter-related bladder discomfort. *Br J Anaesth* 2005;95(5):720.
32. Dal D, Kose A, Honca M, Akinci SB, Basgul E, Aypar U. Efficacy of prophylactic ketamine in preventing postoperative shivering. *Br J Anaesth* 2005;95(2):189-92.

33. Durieux ME. Inhibition by ketamine of muscarinic acetylcholine receptor function. *Anesth Analg* 1995;81(1):57-62.
34. Agarwal A, Gupta D, Kumar M, Dhiraaj S, Tandon M, Singh PK. Ketamine for treatment of catheter related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo controlled and double blind study. *Br J Anaesth* 2006;96(5):587-9.
35. Safavi M, Honarmand A, Atari M, Chehrodi S, Amoushahi M. An evaluation of the efficacy of different doses of ketamine for treatment of catheter-related bladder discomfort in patients underwent urologic surgery: A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Urol Ann* 2014;6(1):51-6.
36. Chohedri AH, Shiraze M, Hossein E. Efficacy of ketamine and tolterodine; Comparison for reduction of catheter related bladder discomfort after open prostatectomy and transurethral radical prostatectomy: a double blind randomized clinical trial. *Professional Med J* 2010;17(3):411-5.
37. Srivastava VK, Agrawal S, Kadiyala VN, Ahmed M, Sharma S, Kumar R. The efficacy of pregabalin for prevention of catheter-related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled double-blind study. *J Anesth* 2015;29(2):212-6.
38. Shiga Y, Minami K, Shiraishi M, Uezono Y, Murasaki O, Kaibara M, Shigematsu A. The inhibitory effects of tramadol on muscarinic receptor-induced responses in *Xenopus* oocytes expressing cloned M(3) receptors. *Anesth Analg* 2002;95(5):1269-73.
39. Takizuka A, Minami K, Uezono Y, Horishita T, Yokoyama T, Shiraishi M, Sakurai T, Shigematsu A, Ueta Y. Dexmedetomidine inhibits muscarinic type 3 receptors expressed in *Xenopus* oocytes and muscarine-induced intracellular Ca²⁺ elevation in cultured rat dorsal root ganglia cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2007;375(5):293-301.
40. Kim HC, Lee YH, Jeon YT, Hwang JW, Lim YJ, Park JE, Park HP. The effect of intraoperative dexmedetomidine on postoperative catheter-related bladder discomfort in patients undergoing transurethral bladder tumour resection: A prospective, double-blind, randomised study. *Eur J Anaesthesiol* 2014.
41. Weinberg AC, Woldu SL, Bergman A, Roychoudhury A, Patel T, Berg W, Wambi C, Badani KK. Dorsal penile nerve block for robot-assisted radical prostatectomy catheter related pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Springerplus* 2014;3:181.
42. Vaughan M, Paton EA, Bush A, Pershad J. Does lidocaine gel alleviate the pain of bladder catheterization in young children? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005;116(4):917-20.
43. Jensen MP, Karoly P. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. In: Turk DC, Melzack R, editors. *Handbook of Pain Assessment*, Third Edition: Guilford Publications; 2011. p. 19-44.
44. Charuluxananan S, Kyokong O, Somboonviboon W, Lertmaharit S, Ngamprasertwong P, Nimcharoendee K. Nalbuphine versus propofol for treatment of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery. *Anesth Analg* 2001;93:162-5.
45. Charuluxananan S, Kyokong O, Somboonviboon W, Narasethakamol A, Promlok P. Nalbuphine versus ondansetron for prevention of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery. *Anesth Analg* 2003;96:1789-93.

46. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77(2):362-79.
47. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg* 1998;87(5):1186-93.
48. Bamigbade TA, Davidson C, Langford RM, Stamford JA. Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, O-desmethyltramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. *Br J Anaesth* 1997;79(3):352-6.
49. Budd K, Langford R. Tramadol revisited. *Br J Anaesth* 1999;82(4):493-5.
50. Ozkose Z, Akcabay M, Kemalolu YK, Sezenler S. Relief of posttonsillectomy pain with low-dose tramadol given at induction of anesthesia in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;53(3):207-14.
51. Wang F, Shen X, Xu S, Liu Y. Preoperative tramadol combined with postoperative small-dose tramadol infusion after total abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, controlled trial. *Pharmacol Rep* 2009;61(6):1198-205.
52. Cocelli LP, Ugur BK, Durucu C, Kul S, Arik H, Mumbuc S. Comparison of pre-emptive tonsillar lodge infiltration with ropivacaine versus intravenous tramadol in pediatric tonsillectomies: a randomized placebo-controlled study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76(5):653-7.
53. Chiaretti A, Viola L, Pietrini D, Piastra M, Savioli A, Tortorolo L, Caldarelli M, Stoppa F, Di Rocco C. Preemptive analgesia with tramadol and fentanyl in pediatric neurosurgery. *Childs Nerv Syst* 2000;16(2):93-9.
54. Bisgaard T. Analgesic treatment after laparoscopic cholecystectomy: a critical assessment of the evidence. *Anesthesiology* 2006;104(4):835-46.
55. Filitz J, Ihmsen H, Gunther W, Troster A, Schwilden H, Schuttler J, Koppert W. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain* 2008;136(3):262-70.
56. Urena-Frausto CA, Plancarte-Sanchez R, Reyes-Torres JI, Ramirez-Aranda JM. [Infusional therapy: an alternative for shoulder pain post-laparoscopy]. *Cir Cir* 2013;81(3):187-95.
57. Alexander JI. Pain after laparoscopy. *Br J Anaesth* 1997;79(3):369-78.



APPENDICES

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Appendix A ASA Physical Status Classification System

ASA Physical Status I - A normal healthy patient

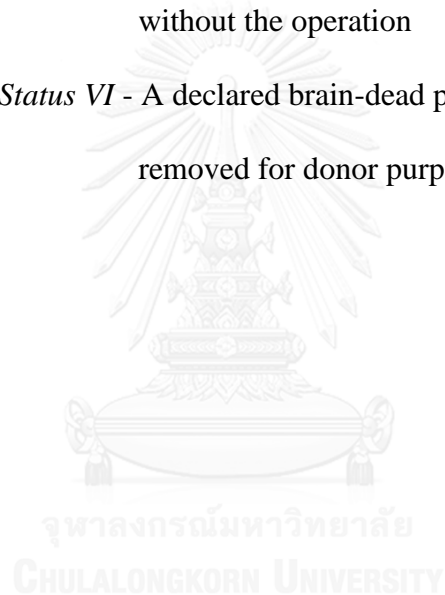
ASA Physical Status II - A patient with mild systemic disease

ASA Physical Status III - A patient with severe systemic disease

ASA Physical Status IV - A patient with severe systemic disease that is a
constant threat to life

ASA Physical Status V - A moribund patient who is not expected to survive
without the operation

ASA Physical Status VI - A declared brain-dead patient whose organs are being
removed for donor purposes



Appendix B New York Heart Association (NYHA) Functional Classification

NYHA Class I - Cardiac disease, but no symptoms and no limitation in ordinary physical activity.

NYHA Class II - Mild symptoms (mild shortness of breath and/or angina) and slight limitation during ordinary activity.

NYHA Class III - Marked limitation in activity due to symptoms, even during less-than-ordinary activity. Comfortable only at rest.

NYHA Class IV - Severe limitations. Experiences symptoms even while at rest. Mostly bedbound patients.



Appendix C Patient information

เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย

การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิผลของการให้ยา ترامาดอล(tramadol) และ เคตาไมน(ketamine) ทางหลอดเลือดดำ เพื่อป้องกันภาวะไม่สบายจากการใส่สายสวนปัสสาวะหลังการผ่าตัดผ่านกล้องทางช่องท้อง

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ พญ.รัตนภรณ์ นุริมสิทธิชัย
 สถานที่ทำงาน ฝ่ายวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
 เบอร์โทรศัพท์ 02-256-4295, 084-359-1221 (24 ชั่วโมง)

ผู้สนับสนุนทุนวิจัย

ทุน 90 ปี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเข้ารับการรักษาผ่าตัดผ่านกล้องทางช่องท้องในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

การใส่สายสวนปัสสาวะในระหว่างการผ่าตัดก่อให้เกิดความไม่สบายหลังฟื้นจากยาสลบ โดยเฉพาะในช่วงแรกที่ห้องพักรฟื้นตลอดจนถึงหลังเสร็จผ่าตัดที่หอผู้ป่วย โดยจะมีอาการ

แสบร้อนบริเวณท้องน้อยเหนือหัวหน้าและมีความรู้สึกปวดถ่ายปัสสาวะนอกเหนือจากการปวดแผลผ่าตัด สาเหตุเกิดจากการหดตัวของกล้ามเนื้อกระเพาะปัสสาวะซึ่งการให้ยาระงับปวดตามปกติอาจไม่สามารถรักษาอาการนี้ได้ดีเท่าที่ควร

ยา ترامาดอล และเคตามีนเป็นยาฝิ่นระงับปวดที่ใช้บ่อยในระหว่างการดมยาสลบซึ่งการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ายาทั้งสองชนิดมีฤทธิ์ในการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อกระเพาะปัสสาวะและได้ผลในการป้องกัน และรักษาอาการไม่สุขสบายจากการใส่สายสวนปัสสาวะ โดยอาจมีอาการข้างเคียง ได้แก่ ง่วงซึม คลื่นไส้ อาเจียน ผื่นร้าย หรือตาพร่า

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษาในครั้งนี้คือเพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา ترامาดอล และเคตามีนในการป้องกันอาการไม่สุขสบายจากการใส่สายสวนปัสสาวะ รวมถึงอาการข้างเคียงของยาทั้งสองชนิดหลังการผ่าตัดผ่านกล้องทางช่องท้อง รวมทั้งเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดความปวดแผลผ่าตัด และอาการปวดไหล่ของยาทั้งสองกลุ่มด้วย

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะทำการซักประวัติตรวจร่างกายเพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

ท่านที่สมัครใจเข้าร่วมการวิจัยจะถูกแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มโดยวิธีการสุ่ม ซึ่งหมายความว่าท่านมีโอกาสเท่าๆกันที่จะถูกสุ่มให้ได้รับยาในกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งจาก 3 กลุ่มดังต่อไปนี้ กลุ่มที่ได้รับยา ترامาดอล กลุ่มที่ได้รับยาเคตามีน และกลุ่มที่ได้รับสารละลายน้ำเกลือ (ยาหลอก) ซึ่งท่านจะไม่ทราบว่าตนเองอยู่ในกลุ่มใดเพื่อป้องกันการเกิดอคติในการประเมินผล ท่านจะได้รับการนัดยาที่ใช้ในการศึกษาระหว่างการดมยาสลบ โดยวิสัญญีแพทย์ผู้ดูแลระหว่างการผ่าตัด

ยาที่ใช้ในการศึกษาวิจัย ได้แก่ ยา ترامาดอล 1.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ยาเคตามีน 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แลสารละลายน้ำเกลือฉีดเข้าหลอดเลือดดำก่อนการใส่สายสวนปัสสาวะ

ท่านจะได้รับการประเมินความไม่สุขสบายจากการใส่สายสวนปัสสาวะหลังการผ่าตัดผ่านกล้องทางช่องท้องโดยวิสัญญีแพทย์ และวิสัญญีพยาบาลที่ห้องพักรักษา และที่หอพักผู้ป่วยที่เวลา 1, 2, 6 และ 24 ชั่วโมงหลังเสร็จผ่าตัด โดยการให้ท่านประเมินระดับความรุนแรงของอาการไม่สุข

สบายโดยใช้ วิชาวลอนาล็อกสเกล [visual analogue scale (VAS)] (รูปที่ 1) ซึ่งเป็นเส้นลากยาวต่อเนื่อง 100 มิลลิเมตร โดยที่ 0 มิลลิเมตรเปรียบเทียบกับไม่รู้สึกรู้สึกมีอาการไม่สบายสบายแต่อย่างใด และที่ 100 มิลลิเมตรเปรียบเทียบกับรู้สึกไม่สบายสบายมากที่สุด ท่านสามารถประเมินระดับความรู้สึกโดยการทำเครื่องหมายบนเส้นนี้ หลังจากนั้นผู้ทำการวิจัยจะวัดระยะจากจุด 0 มิลลิเมตรถึงจุดที่ท่านทำเครื่องหมายไว้เพื่อเก็บข้อมูลเป็นคะแนนความรู้สึกไม่สบายสบายดังกล่าว นอกจากนี้ยังจะมีการประเมินความรู้สึกปวดแผลผ่าตัด รวมถึงอาการข้างเคียงต่างๆของยาที่ใช้ในการศึกษาได้แก่ ง่วงซึม คลื่นไส้ อาเจียน ทดการหายใจ ผื่นร้าย และตาพร่า

0 = ไม่มีอาการเลย

100 = รู้สึกไม่สบายสบายมากที่สุด

รูปที่ 1 Visual analogue scale

ถ้าท่านมีอาการไม่สบายสบายรุนแรง (VAS มากกว่าหรือเท่ากับ 70) ท่านจะได้รับยาชนิดบุนสโคพาน (buscopan) เพื่อรักษาอาการ และได้รับการเฝ้าดูแลอย่างใกล้ชิด

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

หากท่านเกิดความไม่สบายใจหลังจากได้รับข้อมูลจากวิสัญญีแพทย์หรือจากสิ่งใดก็ตามที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย โปรดแจ้งให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ เพื่อแก้ไขปัญหาที่เกิดขึ้น

หากเกิดความผิดปกติหรือภาวะแทรกซ้อนจากการระงับความรู้สึก ขอให้ท่านปรึกษาหรือแจ้งวิสัญญีแพทย์ผู้ทำการระงับความรู้สึก เพื่อจะได้ทำการดูแลรักษาให้เป็นไปตามมาตรฐานทางวิสัญญีอย่างทันที่

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

1. ความไม่สบายสบายจากการใส่สายสวนปัสสาวะในกลุ่มที่ได้รับสารละลายน้ำเกลือ
2. อาการข้างเคียงจากยาทรมานอดและเคตามีน ได้แก่
 - ง่วงซึม
 - คลื่นไส้ อาเจียนหลังผ่าตัด

- ผื่นร้ำย
- ตาพร่า

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านอาจได้รับประโยชน์จากการให้ยาเพื่อป้องกันหรือรักษาอาการไม่สุขสบายจากการใส่สายสวนปัสสาวะ และผลของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ จะสามารถนำความรู้ที่ได้รับเพิ่มเติม ไปประยุกต์ใช้เพื่อประโยชน์ของผู้ป่วยท่านอื่นต่อไป

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากท่านเกิดภาวะวิตกกังวลจากข้อมูลที่ท่านได้รับ ท่านจะได้รับการดูแลอย่างเหมาะสมทันที หากพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับ โครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ พญ.รัตนภรณ์ บุริมสิทธิชัย โทร. 084-359-1221 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ เพิ่มเติมนอกเหนือจากค่าใช้จ่ายปกติในการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ ตลอดจนค่าใช้จ่ายในการผ่าตัด โดยท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายสำหรับค่ายาทั้งหมดที่ใช้ในการศึกษา

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย

แหล่งทุนที่ได้รับ

ทุน 90 ปี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาของท่านแต่อย่างใด

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่สามารถนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชนในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยติดต่อ พญ.รัตนภรณ์ บุริมสิทธิชัย ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อ

ประเมินผลการวิจัยและท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะวัตถุประสงค์ของการวิจัย และได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ ยา และอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
5. ท่านจะได้รับทราบว่า การยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใดๆ ทั้งสิ้น
6. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย โดยยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
7. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชัดเจนอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

Appendix D Informed consent

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิผลของการให้ยา ترامาดอล (tramadol) และเคตามีน (ketamine) ทางหลอดเลือดดำเพื่อป้องกันภาวะไม่สุขสบายจากการใส่สายสวนปัสสาวะหลังการผ่าตัดผ่านกล้องทางช่องท้อง

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....ได้อ่าน

รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย โดยไม่ได้รับการชดเชยจากผู้สนับสนุนการวิจัย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลผลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอ ยกเลิกการเข้าร่วม โครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบ ทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและ สามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการ เปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในระบบบันทึกและใน คอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัย ด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึง ประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจาก การวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมใน โครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

Appendix E Data collection form

Date.....	Case ID <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
-----------	--

Data collection form

Name.....

HN.....

Age.....years

Gender Male Female

Weight.....kg

Height.....cm

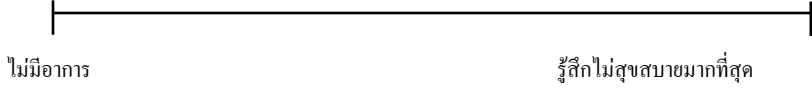




Operation.....

Duration of surgery.....hour.....min

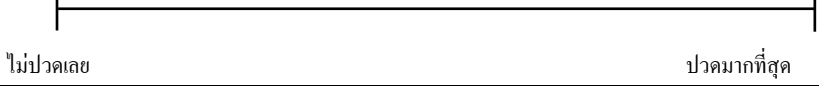
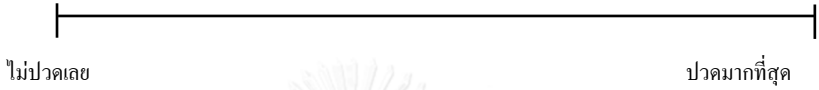



Total intraoperative fentanyl.....mcg

Dynastat injection Yes No

Visual Analogue Scale (VAS) of catheter-related bladder discomfort (CRBD) at 0, 1, 2, 6 and 24 hours after admitting to post-anesthetic care unit (PACU)

Time (h)	VAS of CRBD อาการไม่สุขสบายจากสายสวนปัสสาวะ	Buscopan (mg)
0		
1		
2		
6		
24		

Visual Analogue Scale (VAS) of post-operative pain at 0, 1, 2, 6 and 24 hours after admitting to post-anesthetic care unit (PACU)

Time (h)	Post-operative pain VAS ความปวดแผลผ่าตัด	Morphine (mg)
0		
1		
2		
6		
24		

Hemodynamic status and side effects of study medications

	0 h	1 h	2 h	6 h	24 h
BP					
HR					
RR					
SpO2					
O2 therapy					
Room air					
Mask & bag or cannula(L)					
Sedation 1 = ตื่นรู้ตัว 2 = ง่วงหลับ, เรียกปลุกตื่น 3 = ง่วงหลับ, ปลุกตื่นโดยการสัมผัสตัว 4 = หลับลึก, ปลุกตื่นโดยการกระตุ้นให้เจ็บ					
PONV 1 = ไม่มีอาการ 2 = ตะอืดตะอม 3 = คลื่นไส้มาก 4 = อาเจียน					
Ondansetron (Onsia) received (mg)					
Metoclopramide (Plasil) received (mg)					
Respiratory depression 0 = No (SpO ₂ room air ≥ 90%) 1 = Yes (SpO ₂ room air < 90%)					
Hallucination (ฝันร้าย, วิตถวา) 0 = No 1 = Yes					
Blurred vision (ตาพร่า, เห็นภาพซ้อน) 0 = No 1 = Yes					
Shoulder pain (ปวดไหล่) 0 = No 1 = Yes					

Appendix F Case record form

Date.....	Case ID <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
-----------	--

Case record form

Comparison of intravenous tramadol and ketamine for prevention of catheter-related bladder discomfort (CRBD) after laparoscopic surgery: A randomized, placebo-controlled, double-blind study

Baseline data

Age (year)	
Gender	<input type="checkbox"/> Male (1)
	<input type="checkbox"/> Female (2)
Weight (kg)	
Height (cm)	
BMI (kg/m ²)	
Type of operation	<input type="checkbox"/> Laparoscopic upper abdominal surgery (1)
	<input type="checkbox"/> Laparoscopic lower abdominal surgery (2)
	<input type="checkbox"/> Laparoscopic uterine surgery (3)
	<input type="checkbox"/> Laparoscopic ovarian surgery (4)
	<input type="checkbox"/> Laparoscopic nephrectomy/adrenalectomy (5)
Duration of surgery (min)	
Intraoperative fentanyl (mcg/kg)	
Dynastat	<input type="checkbox"/> Yes
	<input type="checkbox"/> No

Efficacy outcomes

Visual analogue scale (VAS) of CRBD and postoperative pain at 0, 1, 2, 6 and 24 hours after admitting to post-anesthetic care unit (PACU)

Time	0 h	1 h	2 h	6 h	24 h	Total
VAS of CRBD						
Postop pain VAS						
Buscopan (mg)						
Morphine (mg)						

Hemodynamic status, side effects, shoulder pain and safety outcomes

Time	0 h	1 h	2 h	6 h	24 h
BP (mmHg)					
SBP					
DBP					
MAP					
HR					
RR					
SpO ₂					
Sedation level					
PONV					
Ondansetron received (mg)					
Respiratory depression					
Hallucination					
Blurred vision					
Shoulder pain					
Others					

VITA

Rattanaporn Burimsittichai was born on December 13th, 1976 in Bangkok, Thailand. She graduated with M.D. degree from the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University in 1999. She completed one-year internship at Chonburi hospital and then worked at Nhongyai community hospital for one year. From 2001 to 2004, she underwent a three-year residency training program at Department of Anesthesiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and obtained a Thai Board of Anesthesiologist from the Medical Council of Thailand in 2004. In 2007, she obtained a scholarship from Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross to be a visiting fellow at Queen Elizabeth Hospital, Birmingham University, Birmingham, UK and Indiana University Hospital, Indianapolis, Indiana, USA.

Since 2013, she has admitted in the Master Degree in Health Development Program at Faculty of Medicine, Chulalongkorn University. Her principal research interest was prophylaxis of postoperative catheter-related bladder discomfort. During this course, she has conducted a clinical trial comparing the efficacy of tramadol and ketamine for prevention of catheter-related bladder discomfort after laparoscopic surgery.

Presently, she has been working as an instructor at the Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University since 2004.