ประสิทธิผลของการรักษาผู้ป่วยน้ำตาไหล ที่เกิดจากภาวะท่อน้ำตาตัน โดยการแยงและล้างท่อน้ำตา ด้วยสารละลายน้ำเกลือ 3 เปอร์เซ็นต์ และ/หรือ สารไมโตมัยซิน-ซี 0.2 มก./มล.

พันโทหญิง รวีวรรณ ชุนถนอม

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ
คณะแพทยศาตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2552
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFICACY OF LACRIMAL PROBING AND SYRINGING WITH 3% SOLUTION OF NACL AND/OR 0.2 MG/ML MITOMYCIN-C AS AN ADJUNCTIVE TREATMENT OF EPIPHORA IN NASOLACRIMAL DUCT OBSTRUCTION PATIENTS

Lt.Col. Raveewan Choontanom

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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 2009

Copyright of Chulalongkorn University

Thesis Title	EFFICACY OF LACRIMAL PROBING AND SYRINGING WITH 3% SOLUTION OF NACL AND/OR 0.2 MG/ML MITOMYCIN-C AS AN ADJUNCTIVE TREATMENT OF EPIPHORA IN NASOLACRIMAL DUCT OBSTRUCTION PATIENTS
By	Lt.Col. Raveewan Choontanom
Field of Study	Health Development
Thesis Advisor	Kittisak Kulvichit, 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 Adisorn Patradul, M.D.)

THESIS COMMITTEE

..... Chairman

(Professor Anan Srikiatkhachorn, M.D.)

..... Thesis Advisor

(Kittisak Kulvichit, M.D.)

..... External Member

(Assistant Professor Chulalak Komoltri, DrPH)

..... External Member

(Assistant Professor Kanokrat Pornpanich, M.D.)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รวีวรรณ ชุนถนอม : ประสิทธิผลของการรักษาผู้ป่วยน้ำตาไหล ที่เกิดจากภาวะท่อน้ำตาตัน โดยการแยงและล้างท่อน้ำตา ด้วยสารละลายน้ำเกลือ 3 เปอร์เซ็นต์และ/หรือสารไมโตมัยซิน-ซี 0.2 มก./มล. . (EFFICACY OF LACRIMAL PROBING AND SYRINGING WITH 3% SOLUTION OF NACL AND/OR 0.2 MG/ML MITOMYCIN-C AS AN ADJUNCTIVE TREATMENT OF EPIPHORA IN NASOLACRIMAL DUCT OBSTRUCTION PATIENTS) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : อ. นพ.กิตติศักดิ์ กุลวิชิต, 50 หน้า.

วัตุประสงค์: เพื่อประเมินประสิทธิผลของการแยงและล้างท่อน้ำตาด้วยสารละลายน้ำเกลือ 3 เปอร์เซ็นต์ และ/หรือ สารไมโตมัยซิน-ซี 0.2 มก./มล.

รูปแบบการวิจัย: ชนิด 2 คูณ 2 แฟคทอเรียล แบบไปข้างหน้าด้วยวิธีการสุ่ม

สถานที่ทำการวิจัย: กองจักษุกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ระเบียบวิธีวิจัย: ผู้ป่วยท่อทางเดินน้ำตาอุดตัน 48 คน ที่มีภาวะตาแฉะน้ำตาไหลจะได้รับการสุ่มให้ได้รับการแยงและล้างท่อน้ำตาด้วยสารละลายน้ำเกลือธรรมดา หรือสารละลายน้ำเกลือ 3 เปอร์เซ็นต์ หรือสารละลายไมโตมัยซิน-ซี 0.2 มก./มล. หรือสารละลายผสมระหว่างน้ำเกลือ 3 เปอร์เซ็นต์ และ ไมโตมัยซิน-ซี โดยจะกระทำในสัปดาห์แรก สัปดาห์ที่ 2 และ 4 และมีการประเมินภาวะตาแฉะน้ำตาไหลโดยใช้เครื่องมือ Visual Analogue Scale (VAS) และการประเมินด้วย Fluorescein Dye Disappearance Test (FDDT) และ Jones test ในสัปดาห์แรก สัปดาห์ที่ 2, 4, 8 และ 12

ผลการศึกษา: การแยงและล้างท่อน้ำตาสามารถลดอาการตาแฉะน้ำตาไหลได้ และพบการเปลี่ยนด้วยวิธีประเมินโดย FDDT และ Jones test ซึ่งพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการแยงและล้างท่อน้ำตาด้วยสารละลายไมโตมัยซิน-ซี มีค่าเฉลี่ยที่ลดลงของ VAS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับสารละลายน้ำเกลือธรรมดา ($p<0.01$) กลุ่มที่ได้รับสารละลายน้ำเกลือ 3 เปอร์เซ็นต์ ($p<0.01$) และกลุ่มที่ได้สารละลายผสมระหว่าง น้ำเกลือ 3 เปอร์เซ็นต์ และไมโตมัยซิน-ซี ($p<0.05$) โดยในการศึกษาไม่พบภาวะแทรกซ้อนหรืออาการไม่พึงประสงค์ใดๆ

สรุป: การแยงและล้างท่อน้ำตาด้วยสารละลายไมโตมัยซิน-ซี 0.2 มก./มล. มีประสิทธิผลมากที่สุดในการลดอาการตาแฉะน้ำตาไหลในผู้ป่วยที่มีท่อทางเดินน้ำตาอุดตัน

สาขาวิชา: การพัฒนาสุขภาพ ลายมือชื่อนิสิต .....

ปีการศึกษา: 2552 ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก .....

5175058330 : MAJOR HEALTH DEVELOPMENT

KEYWORDS : NASOLACRIMAL DUCT OBSTRUCTION / PROBING / SYRINGING / NaCl 3% / Mitomycin-C

RAVEEWAN CHOONTANOM : EFFICACY OF LACRIMAL PROBING AND SYRINGING WITH 3% SOLUTION OF NACL AND/OR 0.2 MG/ML MITOMYCIN-C AS AN ADJUNCTIVE TREATMENT OF EPIPHORA IN NASOLACRIMAL DUCT OBSTRUCTION PATIENTS. THESIS ADVISOR: KITTISAK KULVICHIT, M.D., 50 pp.

Objective: To compare the efficacy of lacrimal probing and syringing among 3% solution of Sodium Chloride and/or 0.2 mg/ml Mitomycin-C as an adjunctive medication in reducing epiphora symptom

Study design: A prospective, randomized, 2 by 2 factorial design study

Setting: Department of Ophthalmology, Phramongkutklao Hospital

Research Medthodology: 48 of nasolacrimal duct obstruction patients with epiphora symptom were randomly assigned to receive either Normal Saline Solution (NSS) or 3% solution of Sodium Chloride (NaCl) or 0.2 mg/ml Mitomycin-C (MMC) solution or combined 3% NaCl with 0.2 mg/ml MMC solution, during office probing and syringing repeatedly at week 0, weeks 2 and 4. An assessment of epiphora with Visual Analogue Scale (VAS), Fluorescein dye disappearance test (FDDT) and Jones test were evaluated at week 0, weeks 2, 4, 8 and 12.

Results: Probing and syringing was successfully reducing epiphora symptom and improvement of FDDT and Jones test. MMC group showed a significant reduction in mean difference of VAS score compared with NSS group ($p<0.01$), 3% NaCl ($p<0.01$) and combined 3% NaCl with MMC solution ($p<0.05$). No complication or adverse event was found.

Conclusion: 0.2 mg/ml Mitomycin-C solution of was the most effective medication for office probing and syringing in reducing epiphora symptom in nasolacrimal duct obstruction patients.

Field of Study : Health Development Student's Signature .....

Academic Year : 2009 Advisor's Signature .....

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to acknowledge Phramongkutklao Hospital Foundation who gave me a grant for participate in this special program and Phramongkutklao College of Medicine for the financial support of this research and all of my colleagues at Department of Ophthalmology for enabling me to learn thoroughly during my two years of education. As well, I would like to express my deep gratitude to my advisor, Dr. Kittisak Kulvichit, for his attention and helpful suggestion.

I am grateful to Assistant Professor Dr. Chulaluk Komoltri for her immense and valued commendations in the statistic analysis. I greatly appreciate Miss Supak Cae-Ngow, research consultant, for her assistance and giving me her precious time in this study.

Finally, I would also like to acknowledge my family, who support all my efforts, my motivation and my inspiration for doing this project.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

PAGE

ABSTRACT (THAI)..... iv

ABSTRACT (ENGLISH)..... v

ACKNOWLEDGEMENTS..... vi

CONTENTS..... vii

LIST OF TABLES..... ix

LIST OF FIGURES..... x

CHAPTER

I INTRODUCTION

Rationale and background..... 1

II LITERATURE REVIEW..... 4

III RESEARCH METHODOLOGY..... 6

3.1 Research question..... 6

3.1.1 Primary research question..... 6

3.1.2 Secondary research question..... 6

3.2 Research objective..... 6

3.2.1 Primary objective..... 6

3.2.2 Secondary objective..... 6

3.3 Hypothesis..... 7

3.3.1 Research hypothesis..... 7

3.3.2 Statistical hypothesis..... 7

3.4 Conceptual framework..... 9

3.5 Keywords..... 9

3.6 Operational definition..... 9

3.7 Research design..... 10

3.8 Research methodology..... 10

3.8.1 Population and sample..... 10

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PAGE

3.8.2 Inclusion criteria..... 11
3.8.3 Exclusion criteria..... 11
3.8.4 Sample size calculation..... 11
3.8.5 Randomization and allocation concealment..... 13
3.8.6 Intervention..... 13
3.8.7 Outcome measurement..... 15
3.9 Data collection..... 15
3.10 Data analysis..... 16
3.11 Ethical consideration..... 17
IV RESULTS
4.1 Analysis of pilot study..... 18
4.2 Analysis of main study..... 18
4.2.1 Characteristics of patients and Baseline data..... 18
4.2.2 Analysis of primary outcome..... 19
4.2.3 Analysis of secondary outcome..... 23
4.2.4 Adverse effects and compliance..... 29
V DISCUSSION AND CONCLUSION
5.1 Discussion..... 30
5.2 Conclusion..... 33
REFERENCES..... 34
APPENDICES..... 37
Appendix A 38
Appendix B 44
Appendix C 46
VITAE 50

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

		PAGE
TABLE 1	Summary of content record forms.....	15
TABLE 2	Baseline characteristics of the four groups.....	19
TABLE 3	Mean Visual Analogue Scale scores over the followed up periods..	21
TABLE 4	Comparison of Visual Analogue Scale scores over time in each treatment group.....	22
TABLE 5	Comparison of Visual Analogue Scale scores between 4 groups at each followed up period.....	22
TABLE 6	Findings of Fluorescein Dye Disappearance test.....	24
TABLE 7	Changing in Fluorescein Dye Disappearance test over the followed up periods.....	25
TABLE 8	Comparison of findings in Jones 1 test.....	26
TABLE 9	Changing of findings in Jones 1 test over the followed up periods..	27
TABLE 10	Comparison of findings in Jones 2 test.....	28
TABLE 11	Changing of findings in Jones 2 test over the followed up periods..	29

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

		PAGE
FIGURE 1	Distribution of mean Visual Analogue Scale scores.....	20
FIGURE 2	Mean Visual Analogue Scale scores during the followed up periods.....	21
FIGURE 3	Effects of treatment at each point of time.....	23
FIGURE 4	Fluorescein dye clearance test during the followed up periods.....	25
FIGURE 5	Jones 1 test during the followed up periods.....	27
FIGURE 6	Improvement of dye clearance in Jones 2 during the followed up periods.....	28

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHAPTER I

INTRODUCTION

Rationale and Background

Epiphora or tearing is a common problem, which caused about 33% of the complaints, in everyday of ophthalmologic practice [1]. The incidence of acquired nasolacrimal drainage system obstruction in Thai patients is 45.3%, which is nearly half of patients who came with complaint of epiphora [2].

The main cause of epiphora is associated with tear overproduction or a blockage of the lacrimal outflow system. The surrounding connective tissue of lacrimal sac and nasolacrimal duct, the cavernous body, controls the autonomic regulation of tear outflow which ceases tear production in case of no absorption of tear fluid in the nasolacrimal duct [3]. Therefore, epiphora patients would have a single definite cause.

Nasolacrimal duct obstruction could be categorized into primary acquired nasolacrimal duct obstruction (PANDO) and functional nasolacrimal duct obstruction (FNLDO) group which depend on their anatomical or physiological pathology, respectively. PANDO is caused by a localized inflammation and connective tissue fibrosis that leads to the occlusion of the nasolacrimal duct, based on histopathologic results of tissue examination of patients who undergoing Dacryocystorhinostomy (DCR) [4, 5].

Recently, the conventional treatment for nasolacrimal duct obstruction is lacrimal surgery, external or endoscopic Dacryocystorhinostomy, which is strongly recommended in case of previous history of dacryocystitis or showed a complete obstruction of the lacrimal system. However, the best way of management in PANDO without the evidence of previous infection or dacryocystitis is thus somewhat controversial. Lacrimal probing alone has proved the efficacious for congenital nasolacrimal duct obstruction [6]. So that, in case of an acquired incomplete nasolacrimal duct obstruction, lacrimal probing and syringing in addition with an

adjunctive medication, which could alter or cure the pathologic mechanisms and causes of the obstruction, may offer a beneficial outcome, especially refraining the patient from risk of surgery.

Moreover, syringing could be assumed as a procedure which could clear mucus debris or dacryoliths by mechanical force during fluid irrigation from the obstructed nasolacrimal duct [7-9]. Due to the pathologic changing of the internal mucosal lining, mucus hypersecretion and identification of some mucin genes which similarly found in both hypersecretory airway disease and nasolacrimal duct obstruction, may some of the medications; mucolytic – mucoregulatory drugs for treatment of respiratory disease could be applied in the treatment of nasolacrimal duct obstruction as an adjunctive medication with lacrimal probing and syringing.

Method of treatment in mucus hypersecretion in respiratory disease is to facilitate mucus clearance and reverse hypersecretory phenotype. Facilitating mucus clearance is based on increasing mucociliary clearance, increasing ciliary function and encouraging cough. Also, the optimal function of the airway surface liquid is required to maximized mucociliary clearance, which is thought to be regulated by the ion transport process across the epithelium, sodium absorption and chloride secretion.

There are a number of medications which used for thinning and reducing mucus secretion and increasing mucus clearance. Hypertonic saline solution, the osmotic fluid-drawer, which is well-known as a mucolytic agent for hypersecretory airway disease, its action could decrease the adhesiveness between surface epithelium and mucus debris. In addition, hypertonic saline could induce and alter the ion transportation across surface epithelium, which could also enhance the mucociliary function [10].

Theoretically, hypertonic saline solution could probably be useful in case of mucus blockage in nasolacrimal duct obstruction. Eventhough, there is no published data of hypertonic saline usage in nasolacrimal duct obstruction but its application has been shown to be safe and beneficial in some ocular surface disorders.

Besides the obstructed mucus, it is known that inflammation could lead to a fibrotic or a scar formation in the nasolacrimal duct, which is one of the major causes of

nasolacrimal duct obstruction in adult. Mitomycin-C - the chemotherapeutic agent, which has a potent inhibition of fibroblast proliferation. It has already been widely used in ophthalmic surgery such as in prevention of recurrent pterygium, restenosis of fistula in filtration surgery and closure of the osteotomy site in lacrimal surgery (dacryocystorhinostomy), could be another adjunctive medication with lacrimal probing and syringing.

As the idea to offer a lacrimal probing and syringing as another optional treatment for a primary acquired nasolacrimal duct obstruction, the proper adjunctive medication during syringing could provide a better favorable result. The factorial 2x2 design study should probably show the efficacy of treatment which could be compared the outcome among different interested adjunctive medication groups, hypertonic saline solution and mitomycin-c solution, and also could be clarified whether their interactive effect occurred. An outcome assessment would be categorized into subjective aspect, epiphora and associated symptoms, a chief complaint of nasolacrimal duct obstruction patients which presented to the ophthalmologists. The self-developed Visual analogue scale (VAS) questionnaire would be used which the scores would be summarized and calculated into mean from 7 aspects that include symptoms during daily activities, such as reading and driving. Another outcome assessment is to deal with objective measurements. Fluorescein dye disappearance test (FDDT) and Jones 1 and 2 tests would be assessed, which could be an optional indicator of the efficacy of treatments. All of the assessments should be recruited at the time before-after the intervention and every follow-up period.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHAPTER II

LITERATURE REVIEW

Congenital nasolacrimal duct obstruction is a common condition during the first year of life and most cases resolve spontaneously. For children whose obstruction persists, a lacrimal probing of the nasolacrimal duct is recommended. The success rate of 79% in children 6 to < 12 months has been reported [6]. Katowitz demonstrated an effective treatment of lacrimal probing in congenital nasolacrimal duct obstruction in children less than the age of 13 months [11], but the success rate appeared to be decline with age [12].

However, lacrimal probing has been used as an initial procedure in acquired nasolacrimal duct obstruction, results of which were varied from 52-82% [13, 14]. Those unfavorable outcomes were explained by further restenosis from introducing trauma and also pathogenesis of obstruction, which differs from congenital case.

Mitomycin-C (MMC), the antibiotic-antineoplastic agent that decreases fibroblast collagen synthesis, has been used in lacrimal surgery which applied at the osteotomy site of Dacryocystorhinostomy (DCR). The application of MMC shown to be effective which was proposed to increased the success rate of external/endoscopic approach of DCR [15, 16]. MMC could reduce the scarring process and prevent occlusion and constriction of the osteotomy site. No complications associated with MMC in lacrimal surgery, such as persistent bleeding, poor wound healing, necrosis of nasal mucosa or infection, were reported.

Chieh-Chih et al has shown the efficacy of probing the nasolacrimal duct with adjunctive MMC in adult, a single probing yielded a patency rate of 89% and after repeating procedure the overall patency rate was up to 94% [17]. So that the effort to introduce lacrimal probing in adult patients could achieve better outcome when combine with repeated adjunctive MMC during syringing.

Kyung Rae et al proved the efficacy of MMC irrigation after removal an occluded nasolacrimal stent which compared with none irrigation of MMC. The irrigating schema was once after stent removal and repeated at 1st week and 1st month. The mean patency in MMC group was higher that of none-MMC group: 10.5 months versus 4.5 months [18]. Following the balloon Dacryocystoplasty procedure, the repeated schema irrigation of MMC at 1st week and 1st month shown also the satisfied result [19]. In consideration of adverse side effect of MMC, the selection of the lowest effective concentration of 0.2 mg/ml is proper, which were reported to be the safest [20] and effective [17-19] concentration.

One of many causes of nasolacrimal duct obstruction is lacrimal dacryolith which is a characteristic frequently found in partial nasolacrimal duct obstruction cases [21]. Histopathology is amorphous cellular debris with mucoprotein component which has been explained to its pathophysiology, tear stagnation and accumulation of debris. Many previous studies recommend lacrimal probing with syringing as a treatment for partial nasolacrimal duct obstruction with suspect of dacryolith [7-9].

From airway dehydration theory indicates that surface dehydration would produce mucus adhesion, inflammation and also bacterial colonization. The application of hypertonic saline could osmotically draw water into surface and improving mucus clearance [22]. Middleton et al showed the topical application of hypertonic saline induces ion transport across the human airway epithelium [10], which could maximize the mucociliary clearance function. A better improvement in mucociliary transit time was also seen in hypertonic saline nasal irrigation comparing with normal saline nasal irrigation [23]. So this concept of relieving the accumulation of mucus and other particles in the nasolacrimal duct may be applicable and useful in treatment of primary acquired nasolacrimal duct obstruction through probing and syringing with hypertonic saline solution (3%NaCl) instead of routine normal saline solution.

CHAPTER III

RESEARCH METHODOLOGY

3.1 Research Questions

3.1.1 Primary research question

- Could probing and syringing with sodium chloride 3% solution and/or Mitomycin-C 0.2 mg/ml be effective in reducing epiphora symptom in nasolacrimal duct obstruction patients?

3.1.2 Secondary research question

- Which of treatments would be the most effective in reducing epiphora symptom in nasolacrimal duct obstruction patients?

3.2 Objectives

3.2.1 Primary objective

- To compare the subjective measurement of the result among groups of different adjunctive medications in reducing epiphora symptom - Visual Analogue Scale (VAS) score

3.2.2 Secondary objective

- To compare the objective measurement of the result among groups of different adjunctive medications - Fluorescein Dye Disappearance Test (FDDT) and Jones 1&2 tests

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

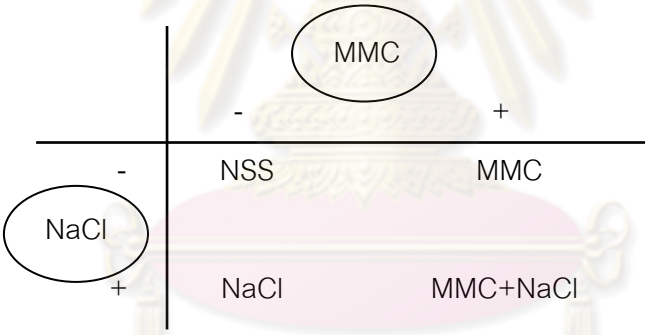
3.3 Hypotheses

3.3.1 Research hypothesis

The mean of Visual Analogue Scale (VAS) scores of epiphora symptom in patient receiving the 3% Sodium Chloride (3% NaCl) solution or 0.2 mg/ml Mitomycin-C solution (MMC) or combined 3% solution of Sodium Chloride with 0.2 mg/ml Mitomycin-C solution (MMC+NaCl) is different from those who receiving Normal Saline Solution (NSS) as control regimen.

3.3.2 Statistical hypothesis

- All assumptions would be followed 2X2 factorial design [24, 25]:



NSS = Normal Saline Solution (control)

MMC = 0.2 mg/ml Mitomycin-C solution

NaCl = 3% Sodium Chloride solution

MMC+NaCl = 0.2 mg/ml Mitomycin-C and 3% Sodium Chloride solution

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- Two assumptions would be:

1. When there is no interaction, tests for main effects of MMC and NaCl would be as followed.

MMC vs. no-MMC groups,

NaCl vs. no-NaCl groups

Null hypotheses (H_0):

$\mu_{MMC} = (\mu_{NSS} - \mu_{NaCl}) + \mu_{MMC+NaCl}$ or

$\mu_{NaCl} = (\mu_{NSS} - \mu_{MMC}) + \mu_{MMC+NaCl}$

Alternative hypothesis (H_1):

$\mu_{MMC} \neq (\mu_{NSS} - \mu_{NaCl}) + \mu_{MMC+NaCl}$ or

$\mu_{NaCl} \neq (\mu_{NSS} - \mu_{MMC}) + \mu_{MMC+NaCl}$

2. When there is interaction between MMC and NaCl, tests would be as followed.

MMC vs. NSS,

NaCl vs. NSS,

MMC+NaCl vs. NSS,

MMC vs. NaCl

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Null hypotheses (H0):

$\mu_{NSS} = \mu_{MMC}$, or $= \mu_{NaCl}$, or $= \mu_{MMC+NaCl}$ or $\mu_{MMC} = \mu_{NaCl}$

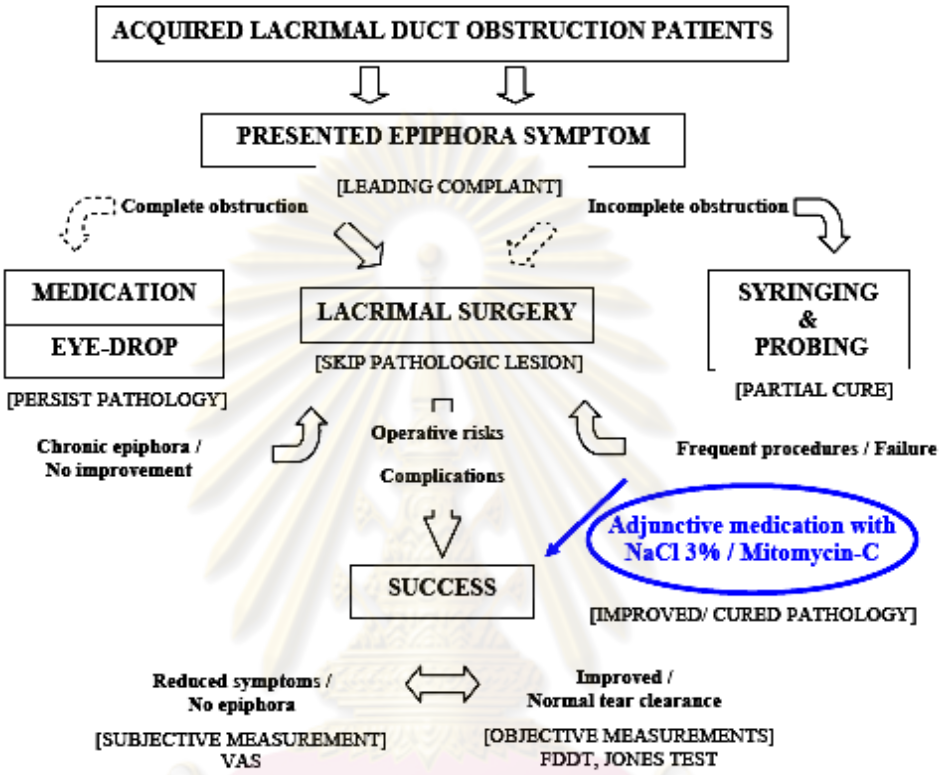
Alternative hypothesis (H1):

$\mu_{NSS} \neq \mu_{MMC}$, or $\neq \mu_{NaCl}$, or $\neq \mu_{MMC+NaCl}$ or

$\mu_{MMC} \neq \mu_{NaCl}$

μ = mean of VAS epiphora symptom

3.4 Conceptual Framework



3.5 Keywords

Nasolacrimal duct obstruction, Syringing, Probing, NaCl 3%, Mitomycin-C

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3.6 Operational Definitions

PANDO (modified from originally described [26, 27])

-Defined in epiphora patients who have abnormal drainage of tear outflow caused by any structural obstruction of lacrimal passage in the presence of a sac washout with some degree of reflux from the canaliculus and presence some degree of irrigating fluid in nasal/ oropharyngeal cavity by syringing.

3% Sodium Chloride solution

-Prepared from 3 gm sodium chloride powder with 100 ml of sterile water for injection (concentrations of 3%)

0.2 mg/ml Mitomycin-C solution

-Prepared from a powder preparation for injection (Kyowa, Tokyo, Japan)

-Mixed a 2-mg vial with 10 ml of sterile water for injection

(concentrations of 0.2 mg/ml)

Fluorescein Dye Disappearance Test (FDDT)

-Dropped fluorescein dye 2% into conjunctival sac after application of topical anesthetic eye-drop: Tetracaine Hydrochloride 0.5%

-Examined the clearance of fluorescein dye at 5 minutes: present/absent

Jones test

-Applied topical anesthetic nasal spray: Lidocaine 10%

Jones 1: Examined the presence of fluorescein dye intranasal cavity at 5 minutes of FDDT

Jones 2: Examined the presence of fluorescein dye intranasal cavity after syringing

3.7 Research Design

A prospective, double-blind, randomized, 2 by 2 factorial design

3.8 Research Methodology

3.8.1 Population and sample

- Target population: Patients with symptomatic nasolacrimal duct obstruction

- Sample population: Patients with symptomatic nasolacrimal duct obstruction who meets eligible criteria at outpatient clinic of Department of Ophthalmology at Phramongkutklao Hospital

3.8.2 Inclusion criteria

- Patients with epiphora symptom
- Age over 18 years old patients
- Proved nasolacrimal duct obstruction through lacrimal syringing
- Counting the affected side of nasolacrimal duct obstruction consecutively

3.8.3 Exclusion criteria

- Patients with history of congenital obstruction of lacrimal system
- Patients with secondary causes of epiphora: disease of ocular surface, periorbital area and tear film instability
- Previous periorbital, lacrimal, ocular surgery and nasal or sinus surgery
- Previous orbital radiation
- History of trauma with facial fracture
- History of allergic reaction to Sodium Chloride or Mitomycin-C
- Pregnancy and lactation

3.8.4 Sample size calculation

- Pilot study, eight subjects for each arm (n = 8), a total of thirty-two subjects was conducted (see p.15).
- Sample size estimation was based on the following 2 by 2 factorial design [28]:

NaCl* \ MMC*	-	+
-	μ_{NSS} (2.3)	μ_{MMC} (7.275)
+	μ_{NaCl} (2.25)	$\mu_{MMC+NaCl}$ (2.225)

μ = mean difference of VAS epiphora symptom

*pilot data

- Pilot data demonstrated mean difference of VAS epiphora symptom (as below).

μ_{NSS} = 2.3, SD = 1.59

μ_{MMC} = 7.275, SD = 1.59

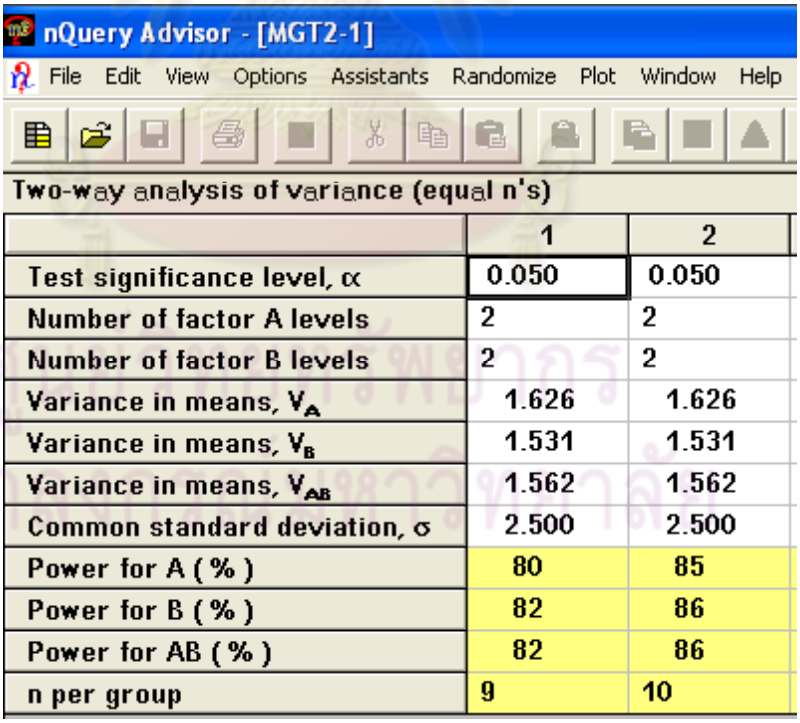
μ_{NaCl} = 2.25, SD = 1.49

$\mu_{MMC+NaCl}$ = 2.225, SD = 1.14

- nQuery Advisor version 6.01 was used to calculate for variances.

	B1	B2	Row Mean
A1	2.300	7.275	4.787
A2	2.250	2.225	2.237
Column Mean	2.275	4.750	3.512
Variance in means, V_A	1.626		
Variance in means, V_B	1.531		
Variance in means, V_{AB}	1.562		

- Sample size for each arm was calculated which based on variance. (α = 0.05)



Two-way analysis of variance (equal n's)

	1	2
Test significance level, α	0.050	0.050
Number of factor A levels	2	2
Number of factor B levels	2	2
Variance in means, V_A	1.626	1.626
Variance in means, V_B	1.531	1.531
Variance in means, V_{AB}	1.562	1.562
Common standard deviation, σ	2.500	2.500
Power for A (%)	80	85
Power for B (%)	82	86
Power for AB (%)	82	86
n per group	9	10

The numbers of “n” were 9 and 10 with power of effect size of 80% and 85%. Then the number of 12 subjects in each arm was recruited, which aimed for power of 85% and added for 20% dropped out from the study.

3.8.5 Randomization and allocation concealment

According to a computer generated list of numbers, an allocation sequence was concealed within sequentially numbered, opaque sealed envelopes with labeled number. A 1:1 allocation was stratified and using random block size of 4 for four treatment groups which was generated by computer. An assignment of 4 groups was prepared by the research-assistant and double-blinded to the participants and the outcome assessor. The treatment was not identified on the clinical form but was instead identified by code numbers, which were translated only at the end of the study.

3.8.6 Intervention

1. After reading an information sheet (Appendix A) and signing an informed consent (Appendix B), subjects filled completely a base line evaluation form (Appendix C – content record form 1) and rated the Visual analogue scale (VAS) from 0 - 10 on the following 7 aspects, which were summed and calculated for “mean” score. (Appendix C – content record form 2)

1. General epiphora symptoms
2. Ocular discomfort
3. Interfered vision
4. Difficulty with reading
5. Difficulty with driving or going out
6. Working disturbance
7. Mood disturbance

2. The Fluorescein dye disappearance test (FDDT), Jones 1& 2 tests were assessed in all subjects, which done by one research assistant (PP). (Appendix C – content record form 3)

3. Tetracaine Hydrochloride 0.5% eye-drop and Lidocaine 10% nasal spray were applied before probing and syringing.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4. Subjects* were randomized and coded into 4 groups, which was done by one research assistant (DO).

5. The Bangerter cannula, G-15270 (Geuder, Germany) was used for probing and syringing in all subjects, which done by one physician (CR).

6. The intervention was done at week 0, weeks 2 and 4, which subjects were sequentially probed and syringed nasolacrimal duct with 1.0 ml normal saline solution, then the syringe was changed for syringes with randomized adjunctive solution, which were pre-coded and concealed, 3 times of 1.0 ml each.

7. 1.0 ml of NSS was syringed again at the end of intervention.

8. Subjects were asked not to swallow the solution and water for gargling was provided.

9. Water irrigation of external ocular area thoroughly was followed after finish treatment.

10. All subjects were prescribed steroid eye-drop and oral antibiotics for 10 day (reducing inflammation and prevention of introducing infection from probing) after each visit for probing and syringing and were allowed to use artificial tear eye-drop until complete study.

11. Probing and syringing were repeated at weeks 2 and weeks 4.

12. VAS, FDDT and Jones tests were reassessed at weeks 2, 4, 8 and weeks 12, respectively.

13. If any subject missing more than 2 times follow-up or any adverse events occurred, was removed from the study.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*In pilot study, 8 subjects in each arm were received a single probing and syringing with randomized adjunctive medication either Normal Saline Solution (NSS) as a control or 3% solution of Sodium Chloride (3%NaCl) or 0.2 mg/ml Mitomycin-C solution (MMC) or combined 3% solution of Sodium Chloride with 0.2 mg/ml Mitomycin-C solution (MMC+NaCl) and were followed-up and re-assessed the outcome (VAS scores) at weeks 2 afterward.

3.8.7 Outcome measurement

Pilot study:

1. Internal consistency of VAS epiphora symptom questionnaire

Main study:

1. Demographic data
2. Primary outcome: VAS epiphora symptom
3. Secondary outcome: FDDT and Jones tests results

3.9 Data collection

The case record form (Appendix C) is generated for 4 groups of the subjects which would be assessed and recorded at time entering the study and every visit. The subject's data are kept in 4 separated sheets as the following:

Table 1 : Summary of content record forms

No.	Record sheets	Recorder
1	Research Subject Information sheet and Informed consent form	Research assistant
2	Patient demographic data and characteristics	Research assistant
3	VAS of epiphora symptom	Subject
4	FDDT and Jones tests result	Research assistant

3.10 Data analysis

1. The internal consistency of the VAS epiphora symptom questionnaire (continuous outcome) was analyzed by Cronbach's alpha which used 32 subjects in pilot study group.

2. Efficacy analysis was based on the intention-to-treat population (i.e. patients with at least 1 intervention after randomization).

3. Demographic and baseline characteristics of the subjects (continuous and categorical outcome) in each intervention group was presented by using descriptive statistics.

4. Comparison of the VAS epiphora symptom (continuous outcome) at week 0, weeks 2, 4, 8 and weeks 12 among 4 groups was performed by using 2-way ANOVA statistic (Kruskal-Wallis test*).

5. Comparison of FDDT results (categorical outcome) at week 0, weeks 2, 4, 8 and weeks 12 among 4 groups was performed by using Chi- square test (stratified) (Fisher's exact test*).

6. Comparison of Jones 1&2 tests (categorical outcome) at week 0, weeks 2, 4, 8 and weeks 12 among 4 groups was performed using Chi- square test (stratified) (Fisher's exact test*).

7. Comparison of means VAS epiphora symptom between 5 times points of followed up was analyzed by repeated measure ANOVA statistic (Friedman's test and Wilcoxon's Signed-rank test*) for multiple comparisons.

8. Comparison of FDDT results between 5 times points of followed up was analyzed by Cochran's Q test* and Generalized Estimating Equation (GEE).

9. Comparison of Jones 1&2 tests between 5 times points of followed up was analyzed by Cochran's Q test* and Generalized Estimating Equation (GEE).

10. A 2-sided p-value of less than 0.05 was considered a statistically significant. All statistical data analyses were performed by SPSS version 11.5 and STATA version 10.

* Nonparametric statistic test

3.11 Ethical considerations

- Declaration that the study was carried out in accordance with the World Medical Association's Declaration of Helsinki.

- The research proposal was submitted to Phramongkutklao hospital Ethic Committee and was approved before starting the study.

- The information about the details of the interventions, potential adverse effects and treatment of the adverse effects were explained to the subjects before signing the consent forms.

- The discomfort during probing and syringing may occur, a prepared with local anesthetic eye drop and nasal spray were provided.

- The subjects have right to decide to withdraw from the protocol at any time without interfere with their medical care.

- Even though, NaCl 3% solution and Mitomycin-C solution were registered and approved by U.S. and Thai F.D.A and has been widely used as an adjunctive medication in many ophthalmic surgeries, in prevention from any irritation or discomfort the attempt to ask subjects not to swallow the irrigated solution and water for gargling and external ocular irrigation afterward was provided.

- Patients will get an appropriate standard care if there are any complications during the study.

- The research assistants and investigator kept the confidentiality on the patients' information. All documents/content record forms, before coding, which could identify/specify to any subjects were kept separately and were reached only by the investigator and they were destroyed after complete the study.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHAPTER IV

Results

4.1 Analysis of Pilot study

1. The internal consistency of the Visual Analog Scales questionnaires

The internal consistency of 7 items of the questionnaires for epiphora with associated symptoms was assessed in 32 patients at week 0. The Cronbach's alpha of 0.996 indicated the good internal consistency of the questionnaires.

4.2 Analysis of Main study

4.2.1 Characteristics of patients and Baseline data

Forty-eight of nasolacrimal duct obstruction patients with epiphora symptom were enrolled and demographic data demonstrates in table 2. The numbers of participants treated with Normal Saline Solution (NSS), 0.2 mg/ml Mitomycin-C solution (MMC), 3% solution of Sodium Chloride (3%NaCl) and combined 3% solution of Sodium Chloride with 0.2 mg/ml Mitomycin-C solution (MMC+NaCl) were 12 in each group.

There were 34 (70.8%) females and 14 (29.2%) males. The mean age (±SD) was 64.7 ± 7.4 years with a mean history of epiphora (±SD) for 6.63 ± 2.12 months. Affected side was right side in 27 (56.2%) subjects and left side in 21 (43.8%) subjects. The characteristics of mucus reflux per compression at lacrimal sac presented in 21 (43.8%) subjects. History of smoking or any of smoking habits was not found in the presented study. No subject dropped out from the study.

Table 2. Baseline characteristics of the four groups

		NSS (n = 12)	MMC (n = 12)	3%NaCl (n = 12)	MMC+NaCl (n = 12)
Age (year)*		64.58 ± 7.59	63.83 ± 10.39	65.17 ± 5.65	65.08 ± 5.96
Gender	Male	1(8.3)	5(41.7)	5(41.7)	3(25)
	Female	11(91.7)	7(58.3)	7(58.3)	9(75)
Side	Right	6(50)	7(58.3)	7(58.3)	7(58.3)
	Left	6(50)	5(41.7)	5(41.7)	5(41.7)
Duration (month)*		7±3.05	7.08±1.62	6.33±1.78	6.08±1.83
Reflux per compression	No	7(58.3)	7(58.3)	5(41.7)	8(66.7)
	Yes	5(41.7)	5(41.7)	7(58.3)	4(33.3)
Systemic disease	No	3(25)	4(33.3)	3(25)	8(66.7)
	Yes	9(75)	8(66.7)	9(75)	4(33.3)
Smoke	No	12(100)	12(100)	12(100)	12(100)
Allergy	No	10(83.3)	10(83.3)	10(83.3)	10(83.3)
	Yes	2(16.7)	2(16.7)	2(16.7)	2(16.7)

*Mean $\pm$ SD

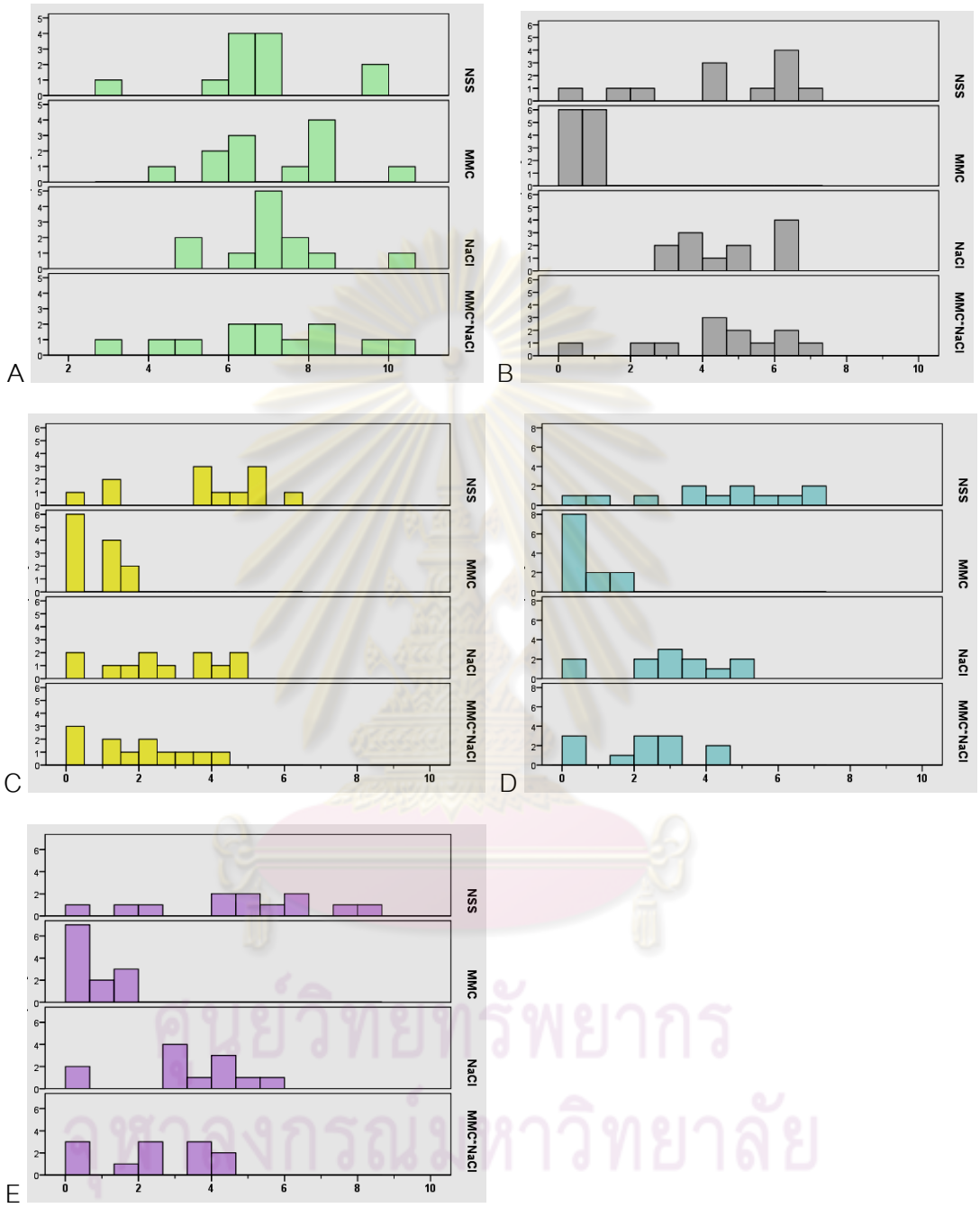
NSS = Normal Saline Solution. MMC = 0.2 mg/ml Mitomycin-C solution. 3%NaCl = 3% solution of Sodium Chloride. MMC+NaCl = combined 0.2 mg/ml Mitomycin-C solution with 3% solution o Sodium Chloride.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4.2.2 Analysis of primary outcome

Figure 1 demonstrates the distribution of data which was not normally distributed at each point of followed up period. The nonparametric tests were used in the analysis.

Figure 1. Distribution of mean Visual Analogue Scale scores



A = week 0, B = weeks 2, C = weeks 4, D = weeks 8 and E = weeks 12

At week 0, there was no significant difference of mean Visual Analogue Scale (VAS) scores among 4 groups ($p = 0.933$). After one visit of probing and syringing, mean VAS scores showed statistically significant change within each group and between groups over the followed up period ($p < 0.01$) (Table 3).

Table 3. Mean Visual Analogue Scale scores over the followed up periods

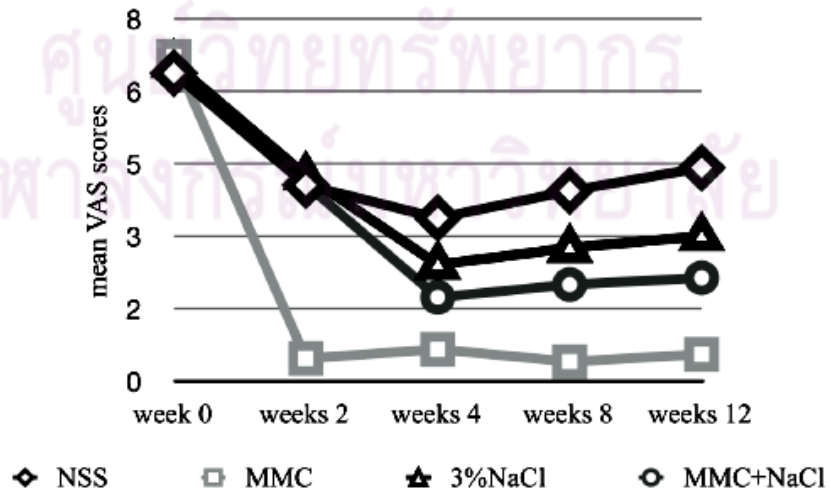
	NSS (mean ± sd)	MMC (mean ± sd)	3%NaCl (mean ± sd)	MMC+NaCl (mean ± sd)	p-value[a]
Week 0	6.8±1.72	7.17±1.62	7.02±1.33	6.9±2.12	0.933
Weeks 2	4.33±2.17	0.5±0.52	4.54±1.25	4.35±1.95	< 0.001
Weeks 4	3.6±1.91	0.7±0.71	2.57±1.68	1.85±1.43	0.002
Weeks 8	4.2±2.19	0.43±0.65	2.94±1.67	2.13±1.52	< 0.001
Weeks 12	4.71±2.45	0.59±0.64	3.2±1.71	2.28±1.61	< 0.001
p-value[b]	< 0.001	0.005	< 0.001	< 0.001	

[a]Kruskal-Wallis test

[b]Friedman's test

Figure 2 demonstrates a markedly reduction of mean VAS score in MMC group at weeks 2 and during follow-up period compared with other groups. All groups of treatment showed a statistically significant difference of VAS scores over time followed up compared with baseline scores at weeks 0 (p-value < 0.001) (Table 4).

Figure 2. Mean Visual Analogue Scale scores during the followed up periods



VAS = Visual Analogue Scale

The curves were constructed by plotting the mean VAS score at different points of time

Table 4. Comparison of Visual Analogue Scale scores over time in each treatment group

	p-value[a]			
	NSS	MMC	3%NaCl	MMC+NaCl
Weeks 2*	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Weeks 4*	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Weeks 8*	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Weeks 12*	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

*week 0 = baseline

[a]Wilcoxon's Signed-rank test

Table 5 demonstrates that the difference of VAS scores in MMC group showed a statistical significance at each followed up period compared with NSS group, 3%NaCl group and MMC+NaCl group (p-value < 0.05). There was no statistical difference of VAS scores between NSS group and 3%NaCl group, and between 3%NaCl group and MMC+NaCl group. MMC+NaCl group showed a statistical difference of VAS scores compared with NSS group from weeks 4 (p < 0.05).

Table 5. Comparison of Visual Analogue Scale scores between 4 groups at each followed up period

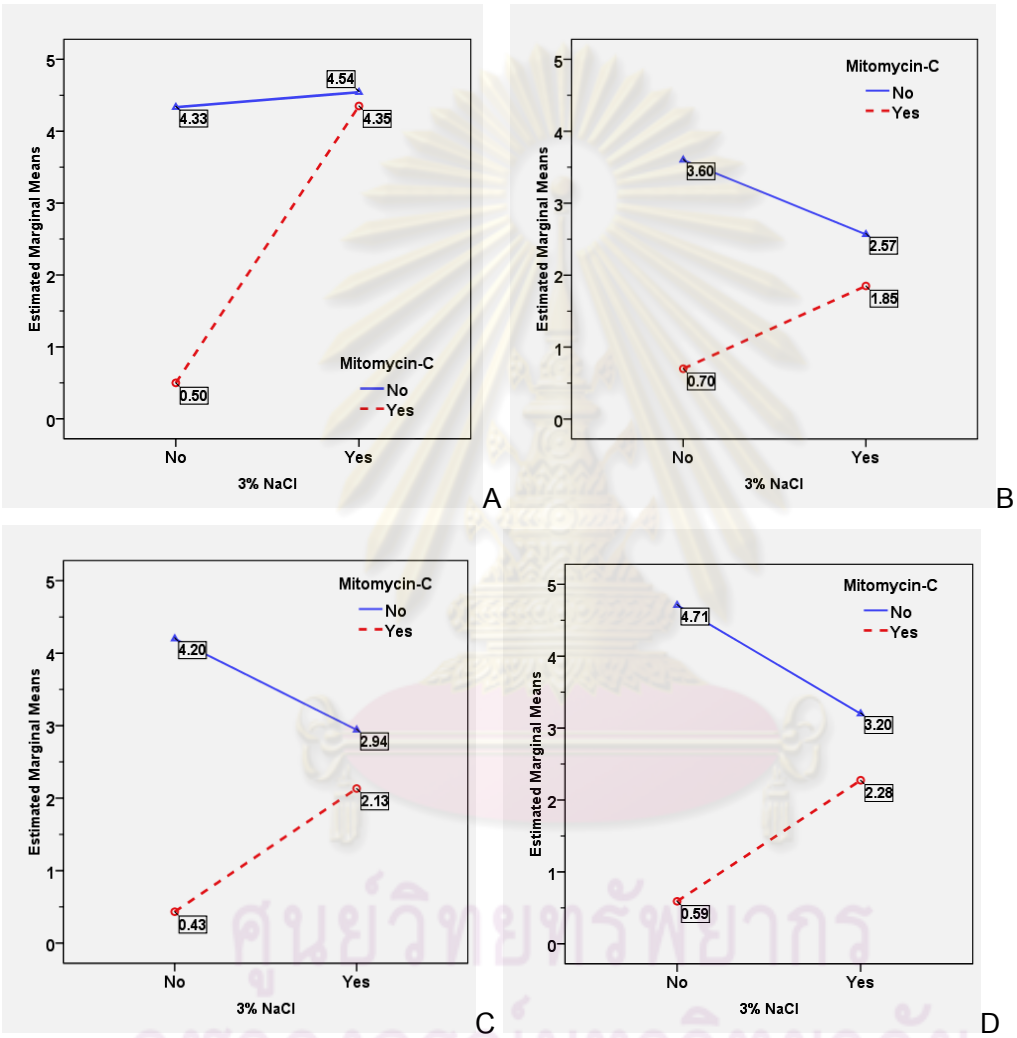
Group			p-value[a]			
			Weeks 2	Weeks 4	Weeks 8	Weeks 12
NSS	vs.	MMC	< 0.001	0.001	< 0.001	< 0.001
		3%NaCl	0.784	0.146	0.123	0.085
		MMC+NaCl	0.875	0.019	0.012	0.009
MMC	vs.	3%NaCl	< 0.001	0.003	< 0.001	0.001
		MMC+NaCl	< 0.001	0.043	0.004	0.010
3%NaCl	vs.	MMC+NaCl	1.000	0.309	0.233	0.157

[a]Wilcoxon's Signed-rank test

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

The study was analyzed by nonparametric statistic test, which could not define into any of statistical significance. The assumption of evidence of an interaction effect between MMC and NaCl was demonstrated (Figure 3).

Figure 3. Effects of treatment at each point of time



A = weeks 2, B = weeks 4, C = weeks 8, D = weeks 12

4.2.3 Analysis of secondary outcomes

1. Fluorescein Dye Disappearance Test (FDDT)

At week 0, all of forty-eight subjects showed a delayed clearance of fluorescein dye, presence of dye at tear meniscus at 5 minutes. The significant difference of changing in finding of fluorescein dye (absence of dye at tear meniscus) between

groups found only at weeks 2 (p = 0.006). During follow-up periods, MMC group and MMC+NaCl group showed a statistically significant difference of changing in finding of fluorescein dye (p= 0.002 and 0.04, respectively) (Table 6).

Table 6. Findings of Fluorescein Dye Disappearance test

	NSS (n = 12)		MMC (n = 12)		3%NaCl (n = 12)		MMC+NaCl (n = 12)		p-value[a]
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	
Week 0	0(0)	12(100)	0(0)	12(100)	0(0)	12(100)	0(0)	12(100)	-
Weeks 2	1(8.3)	11(91.7)	6(50)	6(50)	0(0)	12(100)	1(8.3)	11(91.7)	0.006
Weeks 4	1(8.3)	11(91.7)	5(41.7)	7(58.3)	2(16.7)	10(83.3)	3(25)	9(75)	0.328
Weeks 8	1(8.3)	11(91.7)	5(41.7)	7(58.3)	2(16.7)	10(83.3)	3(25)	9(75)	0.328
Weeks 12	1(8.3)	11(91.7)	5(41.7)	7(58.3)	2(16.7)	10(83.3)	3(25)	9(75)	0.328
p-value[b]	1.000		0.002		0.100		0.04		

(-) absence of fluorescein dye

(+) presence of fluorescein dye

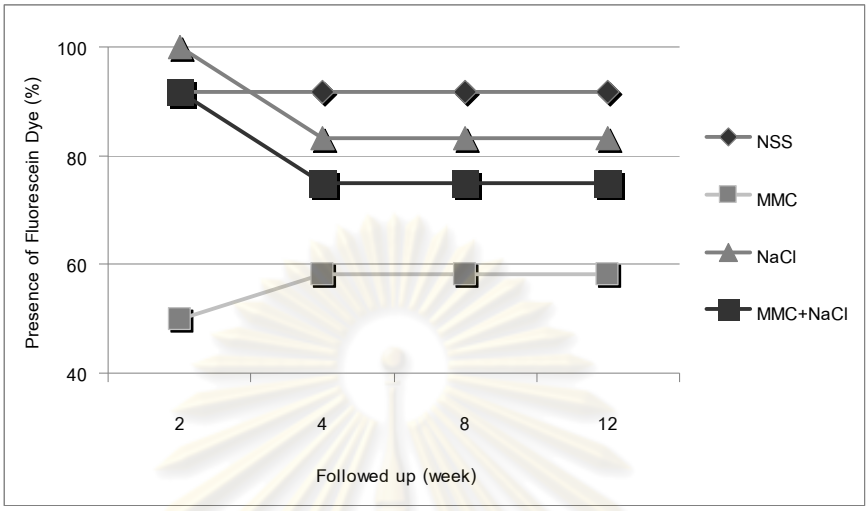
[a]Fisher's Exact test

[b]Cochran's Q test

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Figure 4 demonstrates a presence of fluorescein dye at tear meniscus lowest in MMC group at weeks 2 (50%), but slightly increased during followed up periods (58.3%). MMC+NaCl group and NaCl group showed a presence of dye which reduced from weeks 4 (75% and 83.3% respectively).

Figure 4. Fluorescein dye clearance test during the followed up periods



When NSS group was analyzed as a control, there was no statistically significant difference of changing in finding of fluorescein dye clearance (absence of dye at tear meniscus) except in MMC group during followed up periods (p = 0.043) (Table 7).

Table 7. Changing in Fluorescein Dye Disappearance test over the followed up periods

Group*	b	SE(b)	95% CI	p-value[a]
MMC	-0.362	0.179	-0.712 , -0.011	0.043
3%NaCl	-0.036	0.098	-0.228 , 0.155	0.710
MMC+NaCl	-0.113	0.119	-0.347 , 0.121	0.342

*NSS = control

[a]Generalized Estimating Equation (GEE)

2. Jones tests

In Table 8, none of all subjects showed a positive Fluorescein dye clearance in Jones 1 test or absence of dye in nasal cavity at week 0. There were no statistically significant differences of fluorescein dye clearance among 4 groups of treatment at each followed up. Over the followed up periods demonstrated that MMC group and

MMC+NaCl group had a significant difference of Jones 1 test (p = 0.003 and 0.04, respectively).

Table 8. Comparison of findings in Jones 1 test

	NSS (n = 12)		MMC (n = 12)		3%NaCl (n = 12)		MMC+NaCl (n = 12)		p-value[a]
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	
Week 0	12(100)	0(0)	12(100)	0(0)	12(100)	0(0)	12(100)	0(0)	-
Weeks 2	11(91.7)	1(8.3)	8(66.7)	4(33.3)	12(100)	0(0)	11(91.7)	1(8.3)	0.135
Weeks 4	11(91.7)	1(8.3)	7(58.3)	5(41.7)	10(83.3)	2(16.7)	9(75)	3(25)	0.328
Weeks 8	11(91.7)	1(8.3)	7(58.3)	5(41.7)	10(83.3)	2(16.7)	9(75)	3(25)	0.328
Weeks 12	11(91.7)	1(8.3)	7(58.3)	5(41.7)	10(83.3)	2(16.7)	9(75)	3(25)	0.328
p-value[b]	1.000		0.003		0.100		0.04		

(-) absence of fluorescein dye

(+) presence of fluorescein dye

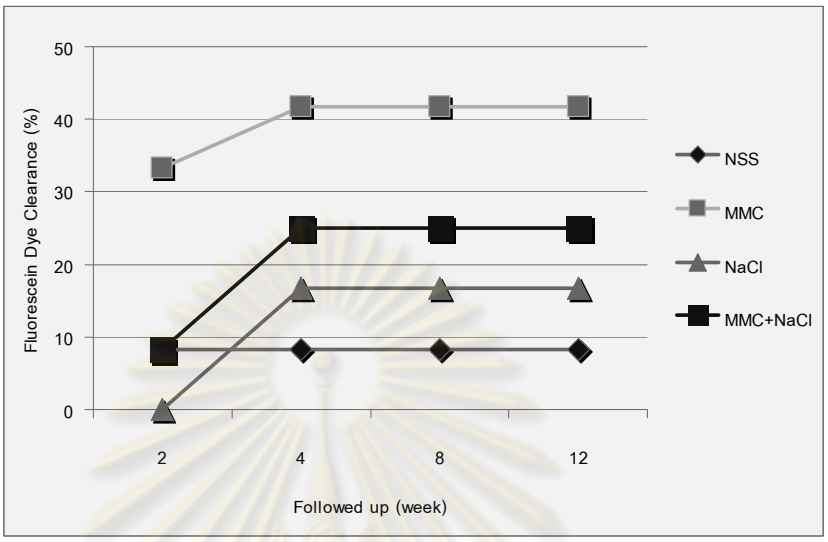
[a]Fisher's Exact test

[b]Cochran's Q test

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Figure 5 demonstrates a presence of fluorescein dye in nasal cavity mostly in MMC group at weeks 2 (33.3%), and slightly increased during followed up periods (41.7%). NSS group showed a minimal clearance of fluorescein dye during the followed up periods (8.3%).

Figure 5. Jones 1 test during the followed up periods



Over the followed up periods, when NSS group was analyzed as a control, there was no statistically significant difference of fluorescein clearance in Jones 1 test in all groups of treatment (Table 9).

Table 9. Changing of findings in Jones 1 test over the followed up periods

Group*	b	SE(b)	95% CI	p-value[a]
MMC	1.558	0.939	-0.282 , 3.398	0.097
3%NaCl	0.405	1.120	-1.790 , 2.601	0.717
MMC+NaCl	0.916	1.018	-1.079 , 2.912	0.368

*NSS = control

[a]Generalized Estimating Equation (GEE)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

At week 0, all subjects showed an absence of flurescein dye in nasal cavity from Jones 2 test, but there was a significant difference of fluorescein clearance after single probing and syringing compared within group and between groups of treatment at each week of the followed up time and also over the followed up period ($p < 0.05$) (Table 10).

Table 10. Comparison of findings in Jones 2 test

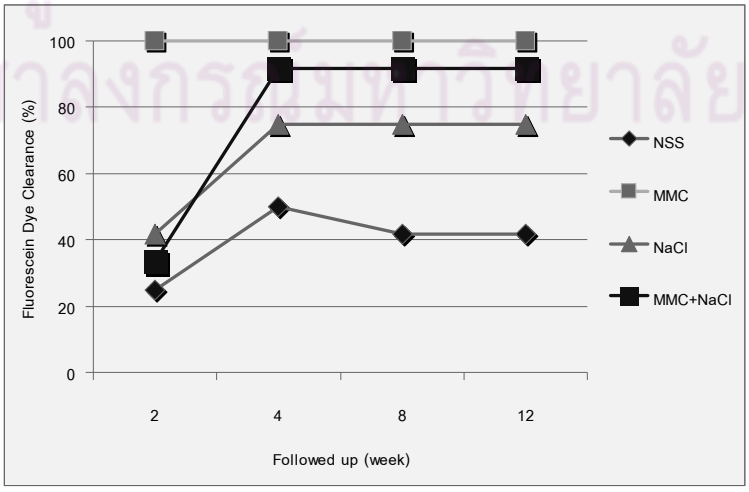
	NSS (n = 12)		MMC (n = 12)		3%NaCl (n = 12)		MMC+NaCl (n = 12)		p-value[a]
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	
Week 0	12(100)	0(0)	12(100)	0(0)	12(100)	0(0)	12(100)	0(0)	-
Weeks 2	9(75)	3(25)	0(0)	12(100)	7(58.3)	5(41.7)	8(66.7)	4(33.3)	<0.001
Weeks 4	6(50)	6(50)	0(0)	12(100)	3(25)	9(75)	1(8.3)	11(91.7)	0.014
Weeks 8	7(58.3)	5(41.7)	0(0)	12(100)	3(25)	9(75)	1(8.3)	11(91.7)	0.003
Weeks 12	7(58.3)	5(41.7)	0(0)	12(100)	3(25)	9(75)	1(8.3)	11(91.7)	0.003
p-value[b]	0.001		<0.001		<0.001		<0.001		

(-) absence of fluorescein dye , (+) presence of fluorescein dye

[a]Fisher's Exact test, [b]Cochran's Q test

Figure 6 demonstrates an improvement of fluorescein dye clearance in Jones 2 test or presence of dye in nasal cavity after single probing and syringing in all groups of treatment during follow-up period which was 100% of subjects in MMC group after weeks 2 and 91.7% of subjects in MMC+NaCl group after weeks 4.

Figure 6. Improvement of dye clearance in Jones 2 during the followed up periods



When NSS group was analyzed as a control, there was no statistically significant difference of changing in finding of fluorescein dye in Jones 2 test except in MMC group and MMC+NaCl group during the followed up periods, $p < 0.001$ and $p = 0.01$, respectively (Table 11).

Table 11. Changing of findings in Jones 2 test over the followed up periods

Group*	b	SE(b)	95% CI	p-value[a]
MMC	0.927	0.241	0.454 , 1.340	< 0.001
3%NaCl	0.521	0.271	-0.010 , 1.052	0.054
MMC+NaCl	0.666	0.259	0.158 , 1.175	0.010

*NSS = control

[a]Generalized Estimating Equation (GEE)

4.2.4 Adverse effects and compliance

Adverse effects of adjunctive medications used in the presented study were not found. Mild degree of epistaxis or bleeding per canaliculus post-probing was noted in some cases but lasted for a few minutes without any consequences.

Even complaint of discomfort from probing and syringing, none of subjects withdrew or loss during the followed up period.

CHAPTER V

Discussion and Conclusion

Discussion

The presented factorial 2 by 2 design study showed the efficacy of treatment which compared the outcome among different interested adjunctive medication groups, 0.2 mg/ml Mitomycin-C solution (MMC), 3% Sodium Chloride solution (NaCl) and also clarified that there was no interactive effect of a combination of both solution occurred, which based on Normal saline solution (NSS) as a control. Clinical efficacy was assessed on bases of epiphora with associated symptoms over the entire period of treatment (at week 0, weeks 2 and weeks 4) and the prolongation of treatment effect after treatment discontinuation (at weeks 8 and weeks 12).

The present study showed the reduction in mean Visual Analogue Scale (VAS) scores in all groups of treatment that the MMC group proved to be the most effective medication in reducing epiphora with associated symptoms after a single probing and syringing. At the followed up periods of weeks 8 and weeks 12 after complete 3 times of probing and syringing, the mean VAS scores were slightly increased except in MMC group, which related to the study form Chieh-Chih et al, a single lacrimal irrigation with 0.2 mg/ml Mitomycin-c showed the overall subjective improvement rate of 83% after 9 months of follow up [17].

Although, epiphora symptom is the main complaint of nasolacrimal duct obstruction patients, which rating or grading of symptoms by Visual Analogue Scale (VAS) through questionnaires showed a good subjective indicator of success and efficacy of the treatment. However, the present study demonstrated the outcome of treatment with an objective measurement, Fluorescein Dye Disappearance Test (FDDT)

and Jones test, which assessed the tear clearance function and also the anatomical patency of nasolacrimal duct after treatment.

All of the subjects in the presented study showed a delayed fluorescein dye clearance by Fluorescein Dye Disappearance Test (FDDT) at the time entry of study. After single probing and syringing, the significant improvement of dye clearance was found in MMC group, which agreed with the reduction of epiphora symptom. When NSS group was analyzed as a control, only MMC group showed a significant improvement of fluorescein dye clearance during followed up period, which probably indicated the anatomical and functional patency of nasolacrimal duct after treatment.

According to the result of Jones 1, MMC group and MMC+NaCl group seemed to be effective, but none of the groups reported a significant difference over the followed up period when compared with NSS group as a control. These could be explained by a partial improvement of the tear clearance function which related to the remaining complaint of epiphora.

In terms of the anatomical patency of nasolacrimal duct can be evaluated by the Jones 2 test. In the presented study, all groups of treatment showed an improvement of the results of Jones 2 test after a single probing and syringing, which could be clarified by some degree of re-opening of the nasolacrimal duct. However, only groups of MMC and MMC+NaCl showed a significant improvement when compared with NSS group. These could be assumed by the effective anti-fibroblastic action of Mitomycin-c that proposed by reduction of the scarring process and prevent occlusion as previous reported by Liao [15] and Camara [16].

The safety and the adverse side effect of Mitomycin-c usage has been considered by the author, for this particular reason the lowest concentration of 0.2 mg/ml has been selected, which reported and used in many ophthalmic procedures and proved to be the safest [20] and effective [17-19] concentration. Additionally, no complication was found in the presented study.

Even though, there was reported that hypertonic saline solution could osmotically draw water into surface and improving mucus clearance in airway disease [22] and also an improvement in mucociliary transit time seen in hypertonic saline nasal irrigation comparing with normal saline nasal irrigation [23]. In the presented study, 3% sodium chloride (3%NaCl) solution was expected to be effective adjunctive medication with probing and syringing, which found a reduction in mean VAS score of epiphora symptom but no statistical difference when compared with NSS group over the followed up period. These could be assumed that the pathogenesis of nasolacrimal duct obstruction caused not only the accumulation and the blockage of mucus but mainly on a localized inflammation which the 3%NaCl solution could not cured.

However, the author accepts that there were some degrees of limitations of the presented study. Firstly, epiphora is a subjective symptom and the outcome measurement was a grading of the symptom used Visual Analogue Scale so some unreliability or bias may be occurred. Secondly, the author reported a short term followed up period (12 weeks) which the long term of the efficacy be questioned, a further follow-up evaluation is suggested. Thirdly, office probing and syringing required experience and proper techniques to minimize trauma to the nasolacrimal duct which could lead to re-inflammation or introduce some degree of infection caused re-stenosis or dacryocystitis.

Moreover, the proper time for repeating probing and syringing with Mitomycin-c or the frequency of the procedure in prolonged period of time should be validated and observed whether any adverse side effects occurred such as tissue necrosis or melting as were reported [20]. In case of canaliculus obstruction or unable to probing, the usage of Mitomycin-c solution could be applied at the anastomose site by the time of surgery to prevent further occlusion or re-stenosis.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

In conclusion, the presented study addressed the efficacy of the intervention of office probing and syringing in treatment of nasolacrimal duct obstruction patients with epiphora. An adjunctive medication of 0.2 mg/ml Mitomycin-C solution is an effective medication to reduce an epiphora with associated symptoms. However, office probing and syringing results some degree of discomfort, even this intervention done after application of topical anesthetic eye drops. Therefore, counseling, explanation of the intervention and reassurance to the patients are strongly suggested.

Conclusion

Mitomycin-C solution with concentration of 0.2 mg/ml was the most effective medication in adjunction to office probing and syringing for reducing epiphora symptom in acquired nasolacrimal duct obstruction patients.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

REFERENCES

[1] Gillissen JPA, Van Noort B. Epiphora, how to solve a common problem. Orbit 9(1990):293-294.

[2] Tirakunwichcha S, Rengwanidchakul E, Asawaphureekorn S, Tengtrisorn S, Juangphanich K, Suramethakul P, et al. Incidence of Acquired Lacrimal Drainage System Obstruction in Thailand. 21th Academic Meeting The Royal College of Ophthalmologists of Thailand July 25-27 Pattaya, Thailand, 2008.

[3] Paulsen FP, Foge M, Thale AB, Tillmann BN, Mentlein R. Animal Model for the Absorption of Lipophilic Substances from Tear Fluid by the Epithelium of the Nasolacrimal Ducts. Invest Ophthalmol Vis Sci 43(2002):3137-3143.

[4] Linberg JV, McCormick SA. Primary acquired nasolacrimal duct obstruction. A clinicopathologic report and biopsy technique. Ophthalmology 93(1986):1055-1063.

[5] Tucker N, Chow D, Stockl F, Codere F, Burnier M. Clinically suspected primary acquired nasolacrimal duct obstruction: clinicopathologic review of 150 patients. Ophthalmology 104(1997):1882-1886

[6] Pediatric Eye Disease Investigator Group. Primary Treatment of Nasolacrimal Duct Obstruction with Probing in Children Younger than 4 Years. Ophthalmology 115(2008):577-584.

[7] Smith B, Tenzel RR, Buffam FV, Boynton JR. Acute dacryocystic retention. Arch Ophthalmol 94(1976):1903-1904.

[8] Gonnering RS, Bosniak SL. Recognition and management of acute noninfectious dacryocystic retention. Ophthal Plast Reconstr Surg 5(1989):27-33.

[9] Jones LT, Wobig JL, editors. Surgery of the Eyelids and Lacrimal System. Birmingham, AL: Aesculapius Publishing Co, 1976.

[10] Middleton PG, Pollard KA, Wheatley JR. Hypertonic saline alters ion transport across the human airway epithelium. Eur Respir J 17(2001):195-199.

[11] Katowitz JA, Welsh MG. Timing of initial probing and irrigation in congenital nasolacrimal duct obstruction. Ophthalmology 94(1987):698-705.

[12] Mannor GE, Rose GE, Frimpong-Ansah K, Ezra E. Factors affecting the success of nasolacrimal duct probing for congenital nasolacrimal duct obstruction. Am J Ophthalmol 127(1999):616-617.

[13] Bartley GB. Acquired lacrimal drainage obstruction: an etiologic classification system, case reports, and a review of the literature. Part 1. Ophthal Plast Reconstr Surg 8(1992):237-242.

[14] Bell TA. An investigation into the efficacy of probing the nasolacrimal duct as a treatment for epiphora in adults. Trans Ophthalmol Soc U K 105(1986):494-497.

[15] Liao SL, Kao SC, Tseng JH, Chen MS, Hou PK. Results of intraoperative mitomycin C application in dacryocystorhinostomy. Br J Ophthalmol 84(2000):903-906.

[16] Camara JG, Bengzon AU, Henson RD. The safety and efficacy of mitomycin C in endonasal endoscopic laser-assisted dacryocystorhinostomy. Ophthal Plast Reconstr Surg 16(2000):114-118.

[17] Chieh-Chih T, Hui-Chuan K, Shu-Ching K, Wen-Ming H, Jorn-Hon L. Efficacy of probing the nasolacrimal duct with adjunctive Mitomycin-C for epiphora in adults. Ophthalmology 109(2002):172-174.

[18] Kyung Rae K, Ho-Young S, Ji Hoon S, Jin Hyoung K, Eugene KC, Yong Jae L. Efficacy of mitomycin C irrigation after removal of an occluded nasolacrimal stent. J Vasc Interv Radiol 18(2007):519-525.

[19] Kyung Rae K, Ho-Young S, Ji Hoon S, Jin Hyoung K, Eugene KC, Zheng-Qiang Y, et al. Efficacy of mitomycin-C irrigation after balloon dacryocystoplasty. J Vasc Interv Radiol 18(2007):757-762.

[20] Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, Foster CS, Martin NF, Stoleru S, et al. Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. Ophthalmology 99(1992):1647-1654.

[21] Yazici B, Hammad AM, Meyer DR. Lacrimal sac dacryoliths: predictive factors and clinical characteristics. Ophthalmology 108(2001):1308-1312.

[22] Boucher RC. Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. J Intern Med 261(2007):5-16.

[23] Talbot AR, Herr TM, Parsons DS. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution. Laryngoscope 107(1997):500-503.

[24] Green S, Liu P-Y, O'Sullivan J. Factorial Design Considerations. J Clin Oncol 20(2002):3424-3430.

[25] Salkind NJ. Statistics for people who (think they) hate statistics. 3rd ed. California: Sage, 2008.

[26] Conway ST. Evaluation and management of "functional" nasolacrimal blockage: results of a survey of the American Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive surgery. Ophthal Plast Reconstr Surg 10(1994):185-187.

[27] Jones LT, Linn ML. The diagnosis of the causes of epiphora. Am J Ophthalmol 67(1969):751-754.

[28] McCarthy WF. Lachenbruch's Method for Determining the Sample Size Required for Testing Interactions: How It Compares to nQuery Advisor and O'Brien's SAS UnifyPow. Paper 27: COBRA Preprint Series [Online] 2007. Available from: http://biostats.bepress.com/cobra/ps/art27.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

APPENDICES

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

APPENDIX A

เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
(Research Subject Information sheet)

ชื่อโครงการวิจัย:

ประสิทธิผลของการรักษาผู้ป่วยน้ำตาไหล ที่เกิดจากภาวะท่อน้ำตาตัน โดยการแยงและล้างท่อน้ำตาด้วยสารละลายน้ำเกลือ 3 เปอร์เซ็นต์ และ/หรือสารไมโตมัยซิน-ซี 0.2 มก./มล.

วันที่ชี้แจง.....

ชื่อและสถานที่ทำงานของผู้วิจัย: พันโทหญิง รวีวรรณ ชุนถนอม กองจักษุกรรม รพ.พระมงกุฎเกล้า

ผู้ให้ทุนวิจัย: -

ท่านได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วมหรือไม่ โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้ทั้งหมด เพื่อให้ทราบว่า เหตุใดท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะต้องทำอะไรบ้าง รวมทั้งข้อดีและข้อเสียที่อาจจะเกิดขึ้นในระหว่างการวิจัย

ในเอกสารนี้ อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามผู้วิจัยหรือผู้ช่วยผู้วิจัยที่ทำโครงการนี้เพื่อให้อธิบายจนกว่าท่านจะเข้าใจ ท่านจะได้รับเอกสารนี้ 1 ชุด กลับไปอ่านที่บ้านเพื่อปรึกษาหารือกับญาติพี่น้อง เพื่อน หรือแพทย์ที่ท่านรู้จัก ให้ช่วยตัดสินใจว่าควรจะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้หรือไม่ การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้จะต้องเป็น**ความสมัครใจ**ของท่าน ไม่มีการบังคับหรือชักจูง ถึงแม้ท่านจะไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านก็จะได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ การไม่เข้าร่วมหรือถอนตัวจากโครงการวิจัยนี้ จะไม่มีผลกระทบต่อการได้รับบริการ การรักษาพยาบาลหรือผลประโยชน์ที่พึงจะได้รับของท่านแต่อย่างใด

โปรดอย่าลงลายมือชื่อของท่านในเอกสารนี้จนกว่าท่านจะแน่ใจว่ามีความประสงค์จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ คำว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้ หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในฐานะเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้ หากท่านเป็น**ผู้แทนโดยชอบธรรมตามกฎหมาย**ของผู้ที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัย และลงนามแทนในเอกสารนี้ โปรดเข้าใจว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้หมายถึงผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยเท่านั้น

โครงการวิจัยนี้มีที่มาอย่างไร และวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

ภาวะตาแฉะน้ำตาไหลที่เกิดจากท่อน้ำตาอุดตันเป็นภาวะที่พบได้บ่อย ซึ่งภาวะนี้รบกวนต่อชีวิตประจำวันของผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อต้องอยู่ในสังคม นอกจากนี้ภาวะท่อน้ำตาตันอาจนำไปสู่ภาวะติดเชื้อท่อทางเดินน้ำตาได้อีกด้วย การรักษาในปัจจุบันที่เป็นมาตรฐานโดยทั่วไปเป็นรักษาด้วยการผ่าตัดท่อทางเดินน้ำตา ที่มีการทำท่อทางเดินน้ำตาใหม่ลงช่องจมูก ซึ่งกระทำภายใต้การดมยาสลบ โดยวิธีการผ่าตัดจะมีแผลผ่าตัดเกิดขึ้นที่ผิวหนังบริเวณมุมตาด้านใน ความยาวโดยทั่วไปประมาณ 8-10 มิลลิเมตร รวมทั้งหลังการผ่าตัดจะมีการใช้ผ้าก๊อสอุดรูช่องจมูกด้านที่ทำการผ่าตัด โดยจะทิ้งไว้ประมาณ 1 คืนหลังการผ่าตัดเพื่อป้องกันภาวะเลือดออก ทำให้ผู้ป่วยอาจจะประสบกับความไม่สุขสบายช่วงหลังการผ่าตัด รวมถึงภาวะเสี่ยงที่สามารถเกิดขึ้นได้จากการผ่าตัด การดมยาสลบ และภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้ นอกจากนั้นยังรวมถึงภาระที่ต้องรับผิดชอบในด้านค่าใช้จ่ายที่จะเกิดขึ้นในช่วงการผ่าตัดรักษาตัวขณะอยู่โรงพยาบาลอีกด้วย

การรักษาท่อน้ำตาอุดตันด้วยการแยงและล้างท่อน้ำตาด้วยสารละลายน้ำเกลืออย่างเดียวโดยทั่วไปให้ผลลัพธ์ได้ไม่ค่อยเป็นที่น่าพอใจ เนื่องจากพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นภายในท่อทางเดินน้ำตาที่เป็นสาเหตุทำให้อาจเกิดภาวะการอุดตันซ้ำในช่วงเวลาต่อมา ดังนั้นในการศึกษานี้จะนำเอาสารละลายน้ำเกลือชนิดเข้มข้น และสารละลายไมโตมัยซิน-ซี มาใช้ร่วมกับการแยงและล้างท่อน้ำตา ซึ่งอาจจะทำให้พยาธิสภาพที่เป็นสาเหตุของท่อน้ำตาตันดีขึ้นได้ รวมทั้งการรักษาด้วยวิธีดังกล่าว สามารถกระทำได้ที่แผนกผู้ป่วยนอก มีการหยอดยาชาที่ตาเตรียมก่อนการแยงและล้างท่อน้ำตา โดยกระทำการเช่นเดียวกับการตรวจก่อนการวินิจฉัยว่ามีภาวะท่อน้ำตาตัน เพียงแต่สารละลายที่ใช้ล้างท่อน้ำตานั้นจะนำเอาสารละลายน้ำเกลือชนิดเข้มข้น และสารละลายไมโตมัยซิน-ซีมาใช้ด้วย และผู้ป่วยไม่ต้องนอนค้างที่โรงพยาบาล ซึ่งช่วยลดภาระและความเสี่ยงต่างๆ รวมถึงภาวะแทรกซ้อนที่สามารถเกิดขึ้นดังที่กล่าวมาแล้วได้

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพราะคุณสมบัติที่เหมาะสมดังต่อไปนี้

มีภาวะตาแฉะน้ำตาไหลที่เกิดจากท่อน้ำตาอุดตัน

ท่านไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้หากท่านมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

มีภาวะท่อน้ำตาอุดตันแต่กำเนิด, มีภาวะตาแฉะน้ำตาไหลจากสาเหตุอื่น อาทิเช่น มีผิวดวงตาหรือรอบบริเวณเบ้าตาผิดปกติ, เคยมีการผ่าตัดดวงตาหรือรอบเบ้าตา รวมทั้งโพรงจมูกหรือไซนัสมาก่อน, ประวัติเคยฉายแสงบริเวณเบ้าตา, ประวัติแพ้สารละลายน้ำเกลือหรือสารไมโตมัยซิน-ซี, ประวัติมีกระดูกใบหน้าแตกหัก, ตั้งครรภ์หรือกำลังให้นมบุตร

จะมีการทำโครงการวิจัยนี้ที่ใด และมีจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสิ้นเท่าไร

โครงการวิจัยนี้ทำที่ห้องตรวจโรคผู้ป่วยนอก กองจักษุกรรม รพ.พระมงกุฎเกล้า โดยมีผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยโดยประมาณ 172 คน

ระยะเวลาที่ท่านจะต้องร่วมโครงการวิจัยและจำนวนครั้งที่นัด

ระยะเวลาที่เข้าร่วมการวิจัย 3 เดือน นับจำนวนตั้งแต่ครั้งแรกที่เข้าร่วมโครงการวิจัย รวมทั้งสิ้น 5 ครั้ง (ครั้งแรก, สัปดาห์ที่ 2, สัปดาห์ที่ 4, สัปดาห์ที่ 8 และสัปดาห์ที่ 12)

หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้ ท่านจะต้องปฏิบัติตามขั้นตอน หรือได้รับการปฏิบัติอย่างไรบ้าง

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะถูกแบ่งเป็น 4 กลุ่ม ด้วยวิธีสุ่ม แต่ละกลุ่มจะได้รับการล้างท่อน้ำตาโดยใช้สารละลายน้ำเกลือธรรมดา หรือสารละลายน้ำเกลือ 3 เปอร์เซ็นต์ หรือสารไมโตมัยซิน-ซี หรือทั้งสองอย่าง ทุกครั้งจะมีการตรวจและประเมินภาวะตาแฉะน้ำตาไหลก่อนได้รับการแยงและล้างท่อน้ำตา ด้วยการให้ข้อมูลในแบบสอบถามที่เกี่ยวข้องกับภาวะตาแฉะน้ำตาไหลและอาการที่เกี่ยวข้อง จำนวน 7 หัวข้อ การแยงและล้างท่อน้ำตามี 3 ครั้ง คือ ในครั้งแรกเมื่อเข้าร่วมการวิจัย ในสัปดาห์ที่ 2 และ 4 ซึ่งผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการหยอดยาชาและพ่นยาชาเข้าโพรงจมูกบริเวณข้างที่จะได้รับการแยงและล้างท่อน้ำตา รวมถึงจะมีการแนะนำให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยไม่กลืนสารละลายจากการล้างท่อน้ำตา โดยจะมีน้ำเกลือให้กลั้วคอและบ้วนออก หลังจากนั้นจะมีการล้างตาภายหลังการแยงและล้างท่อน้ำตาทุกครั้ง ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานและยาหยอดสเตอรอยด์เป็นเวลา 10 วัน และผู้เข้าร่วมการวิจัยสามารถใช้ยาหยอดตาน้ำตาเทียมได้ตลอดช่วงการวิจัย นอกจากนี้ไม่มีข้อห้ามในการปฏิบัติตน สามารถใช้ชีวิตประจำวัน

ได้ตามปกติ สำหรับสัปดาห์ที่ 8 และ 12 จะเป็นการตรวจและประเมินภาวะตาแฉะน้ำตาไหล โดยการมาตามนัดแต่ละครั้งผู้เข้าร่วมวิจัยจะต้องทำแบบสอบถามเกี่ยวกับภาวะตาแฉะน้ำตาไหลและอาการที่เกี่ยวข้องเท่านั้น

ความไม่สุขสบายหรือความเสี่ยงต่ออันตรายที่อาจจะได้รับจากกรรมวิธีการวิจัยมีอะไรบ้าง และวิธีการป้องกัน/แก้ไขที่ผู้วิจัยเตรียมไว้หากมีเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น

การแยงและล้างท่อน้ำตานั้นอาจทำให้เกิดอาการระคายเคืองหรือเจ็บปวดได้บ้าง ซึ่งผู้วิจัยมีการเตรียมการที่จะลดภาวะดังกล่าวโดยการหยอดยาชาที่ตาข้างที่จะแยงและล้างท่อน้ำตา รวมทั้งพ่นยาชาในช่องจมูกก่อนทุกครั้ง

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการวิจัย

ผลของการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะตาแฉะน้ำตาไหลที่เกิดจากท่อน้ำตาอุดตันด้วยการแยงและล้างท่อน้ำตา ด้วยสารละลายน้ำเกลือ และ/หรือสารละลายไมโตมัยซิน-ซี อาจทำให้อาการของท่านดีขึ้น แต่ทั้งนี้ผู้วิจัยยังไม่สามารถรับรองผลของการรักษาได้ แต่การรักษาด้วยวิธีดังข้างต้นจะสามารถลดภาวะความเสี่ยงจากการผ่าตัด รวมทั้งความเสี่ยงจากผลข้างเคียงหรือภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดที่สามารถเกิดขึ้นได้รับ รวมทั้งลดภาระในด้านค่าใช้จ่ายที่จะเกิดขึ้นจากการผ่าตัด

ค่าใช้จ่ายที่ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยจะต้องรับผิดชอบ

ค่ายาและค่าตรวจรักษาที่รพ.เรียกเก็บตามปกติ

ค่าตอบแทนที่จะได้รับเมื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย

ไม่มี

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านมีทางเลือกอื่นอย่างไรบ้าง

เลือกวิธีการรักษาโดยการผ่าตัดท่อน้ำตา

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หากเกิดอันตรายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้ จะติดต่อกับใคร และจะได้รับการปฏิบัติอย่างไร

พันโทหญิง รวีวรรณ ชุนถนอม กองจักษุกรรม รพ.พระมงกุฎเกล้า โทรศัพท์ 02-354-7600 ต่อ 93273 ในเวลาราชการ หรือ 084-638-6556 ในและนอกเวลาราชการ รวมทั้งหากเกิดการเจ็บป่วยจากการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการดูแลรักษาเป็นอย่างดีจนหายเป็นปกติ

หากท่านมีคำถามที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย จะถามใคร ระบุชื่อผู้วิจัยหรือผู้วิจัยร่วม

พันโทหญิง รวีวรรณ ชุนถนอม กองจักษุกรรม รพ.พระมงกุฎเกล้า โทรศัพท์ 02-354-7600 ต่อ 93273 ในเวลาราชการ หรือ 084-638-6556 ในและนอกเวลาราชการ

หากท่านรู้สึกว่าได้รับการปฏิบัติอย่างไม่เป็นธรรมในระหว่างโครงการวิจัยนี้ ท่านอาจแจ้งเรื่องได้ที่

สำนักงานพิจารณาโครงการวิจัย พบ. เบอร์โทร 02-3547600-28 ต่อ 94270

ข้อมูลส่วนตัวของท่านที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้จะถูกนำไปใช้ดังต่อไปนี้

การนำเสนอข้อมูลที่ได้จากโครงการวิจัย เพื่อประโยชน์ทางวิชาการโดยไม่เปิดเผยชื่อนามสกุล ที่อยู่ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยเป็นรายบุคคล และมีมาตรการในการเก็บรักษาข้อมูลส่วนตัวและข้อมูลที่ได้จากโครงการวิจัย ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยจะถูกส่งไปให้ผู้ให้ทุนวิจัยหรือคณะกรรมการจริยธรรม ฯ และเผยแพร่เป็นความรู้ต่อไป

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ท่านจะถอนตัวออกจากโครงการวิจัยหลังจากได้ลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้วได้หรือไม่

ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย สามารถถอนตัวออกจากโครงการวิจัยได้ตลอดเวลา โดยจะไม่มีผลเสียใดๆ เกิดขึ้น

หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านจะได้รับแจ้งข้อมูลนั้นโดยผู้วิจัยหรือผู้วิจัยร่วมนั้นทันที (ในกรณีที่เป็นการวิจัยเกี่ยวข้องกับการรักษาโดยเฉพาะการใช้ยา)

หากมีการพบยาหรือสารตัวใหม่ที่สามารถใช้รักษาภาวะท่อน้ำตาอุดตัน ผู้วิจัยจะแจ้งให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทราบ

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

APPENDIX B

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Informed Consent)

รับรองโดยคณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย พบ.

ชื่อโครงการวิจัย

ประสิทธิผลของการรักษาผู้ป่วยน้ำตาไหล ที่เกิดจากภาวะท่อน้ำตาตัน โดยการแยงและล้างท่อน้ำตา ด้วยสารละลายน้ำเกลือ 3 เปอร์เซ็นต์ และ/หรือสารไมโตมัยซิน-ซี 0.2 มก./มล.

วันที่ลงนาม.....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว

ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจและไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้าเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจ โดยปราศจากการบังคับหรือชักจูง

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ และการบอกเลิกนี้จะไม่มีผลต่อการรักษาพยาบาลที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับในปัจจุบันและในอนาคต

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยเฉพาะในรูปของสรุปผลการวิจัยโดยไม่มีการระบุชื่อนามสกุลของข้าพเจ้า การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง จะกระทำด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัย ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาล ตามที่ระบุในเอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้าจะได้รับเอกสารชี้แจงและหนังสือยินยอมที่มีข้อความเดียวกันกับที่นักวิจัยเก็บไว้ เป็นส่วนตัวข้าพเจ้าเอง 1 ชุด

ข้าพเจ้าได้รับทราบข้อความข้างต้นแล้ว มีความเข้าใจดีทุกประการ และลงนามในใบยินยอมด้วยความเต็มใจ

ลงชื่อ.....**ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย**

(.....**ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง**)

ลงชื่อ .....**ผู้ดำเนินโครงการวิจัย**

(.....**ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง**)

ลงชื่อ.....**พยาน**

(.....**ชื่อ -นามสกุล ตัวบรรจง**)

ลงชื่อ.....**พยาน**

(.....**ชื่อ -นามสกุล ตัวบรรจง**)

ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ไม่สามารถตัดสินใจได้ด้วยตนเอง และไม่สามารถลงลายมือชื่อด้วยตนเอง

ข้าพเจ้า.....ในฐานะเป็น

..... (ผู้แทนโดยชอบธรรม / ผู้ปกครอง / บิดา–มารดา / สามี – ภรรยา) ของ.....อนุญาตให้

..... เข้าร่วมในโครงการวิจัยในครั้งนี้

ลงชื่อ.....**ผู้แทนโดยชอบธรรม /ผู้ปกครอง /บิดา-มารดา/ สามี-ภรรยา)**

(.....**ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง**)

ลงชื่อ.....**พยาน**

(.....**ชื่อ -นามสกุล ตัวบรรจง**)

ลงชื่อ.....**พยาน**

(.....**ชื่อ -นามสกุล ตัวบรรจง**)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

APPENDIX C

แบบฟอร์มเก็บข้อมูลผู้ป่วย (1)

Content record form (1)

"Efficacy of lacrimal probing and syringing with 3% solution of NaCl and/or 0.2 mg/ml Mitomycin as an adjunctive treatment of epiphora in nasolacrimal duct obstruction patients"

ID ……..…..

ชื่อ ……..... **นามสกุล**..……...……

อายุ …… **ปี**..... **เดือน**

อาชีพ ……

สถานภาพ ……...……..

ที่อยู่.....

.....

.....

โทรศัพท์ ……..**โทรศัพท์มือถือ**……..

โรคประจำตัว……...

ยาที่ใช้ประจำ……

การแพ้ยา ❑ **ไม่** ❑ **แพ้ ระบุ** ……..

สูบบุหรี่หรือไม่ ❑ **ไม่** ❑ **สูบ หรือ เคยสูบ มา** ..... **เดือน** .....**ปี**

ปริมาณ ..... **มวน ต่อ** ❑ **วัน** ❑ **สัปดาห์** ❑ **เดือน** ❑ **ปี**

❑ **เลิกสูบมา** .....**เดือน** ..... **ปี**

.....

.....

.....

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แบบฟอร์มเก็บข้อมูลผู้ป่วย (2)

Content record form (2)

แบบประเมินอาการตาแฉะและน้ำตาไหลสำหรับผู้ป่วยท่อน้ำตาอุดตัน

ก่อนการรักษา

สัปดาห์ที่ 2

สัปดาห์ที่ 4

สัปดาห์ที่ 8

สัปดาห์ที่ 12

คำถามต่อไปนี้ เป็นคำถามที่ช่วยอธิบายอาการตาแฉะและน้ำตาไหลของท่าน รวมทั้งอาการนี้มีผลกระทบต่อชีวิตประจำวันของท่านเพียงใด

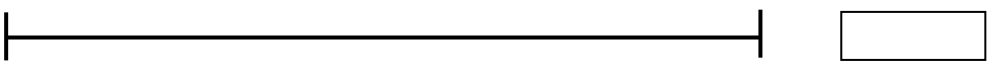
- กรุณาใช้ดินสอหรือปากกาขีดเส้นตรงในแนวตั้ง 1 เส้นผ่านเส้นตรงความยาว 10 ซม.ที่กำหนดให้ ในจุดที่ตรงกับอาการของท่านมากที่สุด โดยจุดสิ้นสุดของเส้นตรงด้านซ้ายมือคือท่านรู้สึกได้รับผลกระทบจากอาการนี้รุนแรงมากที่สุด จุดสิ้นสุดของเส้นตรงด้านขวามือคือท่านรู้สึกไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ จากภาวะนี้เลย

1. **ในช่วง 3 วันที่ผ่านมาโดยรวม ๆ แล้วท่านรู้สึกว่าน้ำตาท่านแฉะและน้ำตาไหล**

ไม่มีอาการเลย มาก สำหรับเจ้าหน้าที่

2. **โดยทั่วไปในช่วงระหว่างกลางวันของ 3 วันที่ผ่านมา ความรู้สึกของท่านที่ดวงตาที่แฉะและน้ำตาไหล**

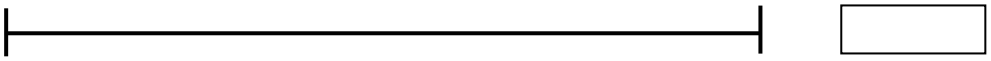
รู้สึกสบายดวงตา รู้สึกไม่สบายดวงตาอย่างมาก สำหรับเจ้าหน้าที่



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3. **โดยทั่วไปในช่วง 3 วันที่ผ่านมา จากอาการตาแฉะและน้ำตาไหล มีผลกระทบต่อการมองเห็นของท่านเพียงใด**

มองเห็นชัดเจนปกติดี มองเห็นไม่ชัดอย่างมาก สำหรับเจ้าหน้าที่



4. **โดยทั่วไปเช่น ในช่วง 3 วันที่ผ่านมา จากอาการตาแฉะและน้ำตาไหลมีผลกระทบต่อการอ่านหนังสือของท่าน**

ไม่มีผลกระทบ รบกวนอย่างมาก สำหรับเจ้าหน้าที่

5. **โดยทั่วไปเช่น 3 วันที่ผ่านมา จากอาการตาแฉะและน้ำตาไหลมีผลกระทบต่อการขับรถหรือการเดินทางในที่สาธารณะอย่างไร**

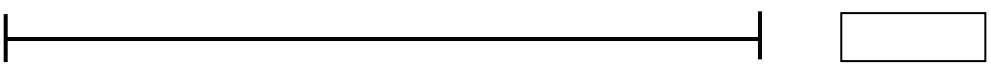
ไม่ลำบากเลย ลำบากมาก สำหรับเจ้าหน้าที่

6. **โดยทั่วไปเช่น 3 วันที่ผ่านมา จากอาการตาแฉะและน้ำตาไหล มีผลรบกวนต่อการทำงานของท่านเพียงไร**

ไม่รบกวนเลย รบกวนมาก สำหรับเจ้าหน้าที่

7. **โดยทั่วไปเช่น 3 วันที่ผ่านมา จากอาการตาแฉะและน้ำตาไหล มีผลรบกวนต่อการเข้าสังคมของท่านเพียงไร**

ไม่รบกวนเลย รบกวนมาก สำหรับเจ้าหน้าที่



ผู้ประเมินแบบสอบถาม.....**วันที่**...../...../.....

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แบบฟอร์มเก็บข้อมูลผู้ป่วย (3)

Content record form (3)

"Efficacy of lacrimal probing and syringing with 3% solution of NaCl and/or 0.2 mg/ml Mitomycin as an adjunctive treatment of epiphora in nasolacrimal duct obstruction patients"

FDDT 1st entry 2nd week 4th week 8th week 12th week	
Code	Description
0	Normal clearance time ($\leq$ 5 min.)
1	Delayed clearance time (> 5 min.)

Jones tests 1st entry 2nd week 4th week 8th week 12th week	
Code	Jones 1 (presence of dye intranasal at 5 min.)
0 1	Positive negative
Code	Jones 2 (presence of dye intranasal after syringing)
0 1	positive negative

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

VITAE

NAME	Lt. Col. Assist. Prof. Dr. Raveewan Choontanom
OFFICE ADDRESS	Department of Ophthalmology, Phramongkutklao Hospital, Phramongkutklao College of Medicine
EMAIL ADDRESS	ravee_choon@yahoo.com

EDUCATION

1979-1990	Kasetsart University Laboratory School (Satit Kaset), Bangkok, Thailand
1990-1996	Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Songkla, Thailand

POSTDOCTORAL TRAINING

1999-2002	Residency training in Ophthalmology, Phramongkutklao Hospital, Phramongkutklao College of Medicine
2003-2006	- Doctor of Medicine (Dr.med.), Westphalian Wilhelms University, Muenster, Germany - German Board of Ophthalmology (Facharzt), University Eye Hospital, Muenster, Germany - Fellowship Training in Oculoplastic and Reconstructive Surgery, Strabismus and Pediatric Ophthalmology, University Eye Hospital, Muenster, Germany

PRINCIPAL CLINICAL AND HOSPITAL SERVICE RESPONSIBILITY

1996-1999	General Practitioner, Thanarat Hospital, Prachuabkirikan
2002-2003	General Ophthalmologist, Department of Ophthalmology, Thanarat Hospital, Phrachuabkirikan
2006- To Date	Specialist in Oculoplastic and Reconstructive Surgery, Department of Ophthalmology, Phramongkutklao Hospital, Phramongkutklao College of Medicine

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย