

การทดสอบการระคายเคืองของยาหยอดตา

ซัลฟาเซตตามิด I : ในกระต่าย

ปราโมทย์ ธีรพงษ์*, กฤษณา ไกรสินธุ์, ศิริวรรณ บ่อมจักรศิลป์, วีระมล บุญทด,
มัทธนา วาณิชกรพิพัฒน์, ปรีชา วรรณะพาหุณ, ประเสริฐ สวนกัน, เรณู ศรีทองแท้

* ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล และ
องค์การเภสัชกรรม กระทรวงสาธารณสุข กรุงเทพมหานคร

IRRITABILITY TEST OF SULFACETAMIDE EYE DROPS I : IN RABBIT

Pramote Teerapong*, Krisana Kraisintu, Sirivan Pomchakrasilp,
Veeramol Boonthud, Montana Vanishkornpipat, Preecha Wonnapharhoun,
Prasert Suan-gun, Raenu Srithongthae

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University* and
Government Pharmaceutical Organization, Ministry of Public Health,
Bangkok, Thailand

Abstract

Generally, sulfonamide drugs should not be used topically to prevent or to treat bacterial infections because of a high risk of sensitization, and potential irritation and other adverse reactions such as drug allergy, hypersensitivity etc. These experiments were designed to study the irritability and some other topical adverse effects of 10% sulfacetamide ophthalmic solution using rabbits ($n = 8$) as test animal. An approximate volume of 0.05 ml. (2 drops) of the sulfacetamide solution was instilled into conjunctival sacs of rabbit eyes every 2 hours, 3 times a day (9.00, 11.00 and 13.00 hr.) and 3 days a week (Monday, Tuesday and Wednesday) for 6 weeks and compared to the effects of 0.9% sodium chloride solution for injection ($n = 3$).

In all tested animals ($n = 8$) and control ($n = 3$), the sulfacetamide and sodium chloride solutions did not cause corneal cloudiness or opacity. Both solutions did not cause swelling (edema), congestion or hemorrhage of iris, did not alter pupillary light reflex, neither produced superinfection nor allergic reactions. However, only the sulfacetamide

solution produced mild and transient (15-30 min.) swelling and slight redness of nictitating membrane (grade I conjunctivitis) in 2 rabbits in the second week of testing. It was concluded that 10% sulfacetamide eye drops produced negligible eye irritation in rabbits in this study.

Prontosil (sulfaminum, sulfanilam, p'-sulfamylchrysoidine)

เป็นยาต้านจุลชีพตัวแรกที่ใช้ป้องกันและรักษาการติดเชื้อแบคทีเรีย (1) ในร่างกายยาจะสลายตัวให้ para-aminobenzenesulfonamide (sulfanilamide) ซึ่งยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย โดยยับยั้งการทำงานของ dihydropteroate synthetase ของแบคทีเรีย ในการนำ para-aminobenzoic acid (PABA) ไปสร้าง dihydropteroic acid ซึ่งจะนำไปสู่การสร้าง di- และ tetrahydrofolic acid และ/หรืออาจเข้าร่วมในโมเลกุล dihydropteroate ด้วย (2-7) ยาซัลฟา (sulfas, sulfonamides) ที่จำหน่ายอยู่ในท้องตลาดทุกตัว เข้าใจว่าออกฤทธิ์ด้วยกลไกเช่นเดียวกับ sulfanilamide (8)

ยาซัลฟาบางชนิด เช่น sulfacetamide sodium, sulfisoxazole diolamine (sulphafurazole diethanolamine), mafenide propionate, sulfamethizole, sulphasomidine เป็นต้น ทำเป็นรูปยาหยอดตา เนื่องจากมีรายงานว่ายาซัลฟาที่ใช้ทาภายนอกที่ผิวหนัง เช่น sulfathiazole, mafenide acetate, silver sulfadiazine อาจทำให้เกิดอาการระคายเคือง, คัน, เจ็บ, แสบ, แดง, พอง, หลุดลอก, ไวต่อแสงและกระตุ้นร่างกายให้ไวต่อยา เช่น ออกผื่น (urticaria, maculopapular rash), ผื่นผิวหนัง (skin eruption), ผื่นผิวหนังอักเสบ (contact dermatitis, exfoliative dermatitis) นอกจากนี้อาจทำให้เส้นเลือดหรือบริเวณรอบเส้นเลือดอักเสบ (vasculitis, arteritis, periarteritis nodosa), erythema nodosum, Stevens-Johnson syndrome (erythema multiforme), Behcet's syndrome, Lyell's syndrome, lupus erythematosus-like syndrome, toxic epidermal necrolysis, ปวดข้อ, ปวดกล้ามเนื้อ, ปวดศีรษะ, ปาก เปื่อยตา เปื่อยจมูกอักเสบ, ตาและรอบๆ ตาบวม, มีไข้, อ่อนเพลีย, อ่อนแรง เหนื่อยอ่อน, anaphylaxis เป็นต้น (9) ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้ทำการทดลองครั้งนี้ขึ้นเพื่อทดสอบว่า ยาหยอดตา

ซิลฟาเซพตาไมด์ ซึ่งมีผู้นิยมใช้มากชนิดหนึ่งอาจก่อให้เกิดอาการระคายเคืองหรืออาการข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์อื่นๆ ในสัตว์ทดลองหรือไม่

ในการทดลองครั้งนี้ได้ใช้กระต่ายขาวเป็นสัตว์ทดลอง เนื่องจากว่าเป็นสัตว์ที่หาง่าย เลี้ยงง่าย เชื่อง ราคาถูก จับถือง่าย นัยน์ตาโต กระจกตา (cornea) และเยื่อตา (conjunctiva) ไสและกว้าง ม่านตา (iris) ไม่มีเม็ดสี ทำให้เห็นลักษณะรูปร่างม่านตาและเส้นเลือดที่ม่านตาและตาขาว (sclera) ชัดเจน ซึ่งถ้าเกิดการอักเสบจะสังเกตเห็นได้ง่ายกว่านัยน์ตาคน นัยน์ตากระต่ายยังมีระบบถ่ายเทสารน้ำ (aqueous humor dynamics) เช่นเดียวกับคน และตอบสนองต่อสิ่งระคายเคืองได้ดี รายงานการทดสอบการระคายเคืองของสารต่างๆ ต่อนัยน์ตา เช่น oxalic acid, phenethyl alcohol, dimercaprol, tetraethoxysilane, colchicine, blasticidin-S, phenol, tetracycline, cytarabine hydrochloride (0.1%), polyethylene glycol ethers (2%), chlorobutanol (0.4%), sodium hypochlorite (5%), turpentine vapor, kerosene, petroleum oil เป็นต้น ใช้กระต่ายเป็นสัตว์ทดลอง และพบว่าได้ผลใกล้เคียงกับคน แม้มีรายงานสารอื่นให้ผลมากหรือน้อยกว่าของคนบ้าง ก็ยังถือได้ว่ากระต่ายเป็นสัตว์ที่เหมาะสม อย่างไรก็ตาม กระต่ายมีเปลือกตาที่ 3 (nictitating membrane) และ Harderian gland เมื่อมีการระคายเคืองเกิดขึ้น เปลือกตาที่ 3 อาจบวมและ Harderian gland ขับของเหลวลักษณะขุ่นๆ ไม่ใสเหมือนน้ำตาออกมา (10) ทำให้สังเกตเห็นความผิดปกติได้ง่าย

วิธีการ

นำกระต่ายขาวตาแดง น้ำหนักระหว่าง 2-3 กก. ที่จะทดสอบมาเลี้ยงก่อนทำการทดลองประมาณ 7 วัน เพื่อให้กระต่ายปรับตัวคุ้นเคยสถานที่ เชื่องมือ และเพื่อตรวจดูนัยน์ตาและสุขภาพทั่วไปว่าปกติหรือไม่

ในวันทดลองนำกระต่ายเข้ามาไว้ในห้องปฏิบัติการอย่างน้อย 1 ชั่วโมงก่อนเริ่มทดสอบ เพื่อให้กระต่ายสงบ คุ้นเคยกับห้องปฏิบัติการ ในขณะที่ทดลองก็พยายามไม่รบกวนหรือทำให้

ตกใจ ห้องที่ใช้ทดสอบเป็นห้องมืดสนิท มีแสงและอุณหภูมิคงที่ กระต่ายอยู่ในกล่องโดยจัดให้เฉพาะส่วนหัวถึงลำคอยื่นออกมา กระต่ายไม่สามารถหดรัดหัวกลับเข้าไปได้ เพราะขนาดของช่องเล็กกว่าขนาดของหัวแต่ใหญ่กว่าลำคอ ก่อนหยอดยาตรวจดูกระจกตา เยื่อตา ทั้งที่หิวลูกตา (bulbar conjunctiva) และด้านในเปลือกตาบนและล่าง (palpebral conjunctiva) เปลือกตาที่ 3 ม่านตาและรูม่านตา ตรวจดูการตอบสนองต่อแสงและวัดขนาดรูม่านตาก่อนหยอดซึ่งกระต่ายทุกตัวต้องปกติ

กระต่ายกลุ่มที่ 1 หยอดซิลฟาเซตาไมด์ ความเข้มข้น 10% (pH 7.13-8.12) 2 หยด (ประมาณ 0.05-0.1 มล.) เข้าที่แฉ่งเยื่อตาทั้ง 2 ข้าง ควรดึงเปลือกตาล่างออกมาให้แฉ่งใหญ่ขึ้น จับเปลือกตาบนและล่างประกบกันประมาณ 1 วินาที แล้วปล่อยมือออก กระต่ายกลุ่มที่ 2 หยอดตาด้วยน้ำเกลือบริสุทธิ์สำหรับฉีด (0.9% NaCl) (pH 6.89-6.95) ด้วยวิธีเดียวกัน ทำการหยอดยาโดยไม่ล้างออก ทุก 2 ชั่วโมง วันละ 3 ครั้ง (ที่เวลาประมาณ 9.00, 11.00 และ 13.00 น.) สัปดาห์ละ 3 วันติดต่อกัน เป็นเวลาทั้งสิ้น 6 สัปดาห์ บันทึกการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นรวมทั้งวัดขนาดรูม่านตาทันทีหลังหยอดตาที่เวลา 1, 15, 30, 60, 120 นาที และที่ 24 ชั่วโมง ถ้านัยน์ตายังมีความผิดปกติตรวจดูต่อไปที่เวลา 2, 3, 5, 7, 14 และ 21 วันหรือจนกว่าจะปกติ และใช้เกณฑ์ตัดสินความรุนแรงของการระคายเคืองที่กระจกตา เยื่อตาและม่านตา ดังนี้

การเปลี่ยนแปลงที่กระจกตา

กระจกตาทนได้จะโปร่งแสงและใส เรียบ ไม่มีแผล กระจกตาไม่มีเส้นเลือดมาเลี้ยง เมื่อมีการระคายเคืองเกิดขึ้นจะเปลี่ยนแปลงไปในลักษณะขุ่นทึบแสง และ/หรือมีแผล ความเล็กน้อยของความขุ่นทึบแสงถึงความรุนแรงของการระคายเคือง ซึ่งพอจะจัดอันดับความรุนแรงได้ดังนี้

การเปลี่ยนแปลงที่กระจกตา

อันดับความรุนแรง

- ไม่มีบาดแผล และไม่ขุ่นทึบ
- มีความขุ่นทึบเล็กน้อยกระจายเบาบางบนกระจกตา

แต่ยังเห็นรายละเอียดของม่านตาชัดเจน

1

- กระจกตามัวหรือขุ่นทึบบ้าง แต่มองผ่านเห็นม่านตาได้ง่าย

แม้รายละเอียดของม่านตาจะถูกบดบังไปบ้าง

2

- กระจกตาขาวนวลและขุ่นทึบแสงไม่สามารถเห็นรายละเอียด

ของม่านตาและเกือบมองไม่เห็นขนาดรูม่านตา

3

- กระจกตาขุ่นทึบมากจนมองไม่เห็นม่านตา

4

การเปลี่ยนแปลงที่ม่านตา

ม่านตาเป็นเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่เกาะกันหลวมๆ เป็นแผ่น เคลื่อนไหวได้ มีเส้นเลือดมาเลี้ยงมากมาย ผิวมีรอยย่นเป็นร่องและ เป็นรัศมีแผ่ออกจากรูม่านตา ด้านหลังของม่านตาเป็นชั้นเยื่อผิวซึ่งในคนมีเม็ดสี แต่ในกระต่ายที่ทดลองไม่มีเม็ดสี ห้องหน้าม่านตา (anterior chamber) และห้องหลังม่านตา (posterior chamber) มีสารน้ำซึ่งติดต่อกันทางรูม่านตา ถ้าม่านตาระคายเคืองและอักเสบจะบวม มีเลือดคั่ง ผิวแดงนูนเป็นคลื่นเล็ก เลือดออก และอาจมีการชำรุดเสียหาย อันดับความรุนแรงของการระคายเคืองแบ่งออกได้ดังนี้

การเปลี่ยนแปลงที่ม่านตา

อันดับความรุนแรง

- ไม่มีการเปลี่ยนแปลง

0

- ม่านตาเป็นคลื่นเล็กชัดเจน บวม เลือดคั่ง รอบๆ ม่านตาแดง

แต่ยังตอบสนองต่อแสงได้แม้จะช้าลง

1

- ม่านตามีเลือดออก และ/หรือ มีการชำรุดเสียหาย และ/หรือ

ไม่ตอบสนองต่อแสง

2

การเปลี่ยนแปลงที่เยื่อตา

เยื่อตาไม่มี keratin แต่มีเซลล์เมือกและ goblet cells (หรือ caliciform cells ซึ่งขับเมือกเช่นกัน) มาก เยื่อตาด้านหลังเปลือกตามี meibomian (tarsal)

glands เป็นต่อมไขมันใหญ่และยาว glands of Zeis เป็นต่อมไขมันขนาดเล็ก glands of Moll เป็นต่อมเหงื่อที่เปลี่ยนแปลงไปและ glands of Krause and Wolfring เป็นต่อมน้ำตา ย่อย (accessory lacrimal glands) เปลือกตาที่ 3 ของกระต่ายมี Harderian glands (Harder's glands) ซึ่งขับสารพวกไขมันมีลักษณะเป็น เมือกขุ่นขาว กระต่ายมีต่อมน้ำตาใหญ่มาก แต่มีน้ำตาและกระพริบตาน้อยกว่าคน (11)

เมื่อมีการระคายเคืองและอักเสบที่เปลือกตา เปลือกตาก็มีลักษณะแดง บวม โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เปลือกตาที่ 3 เปลือกตาด้านหลัง เปลือกตาบนและล่าง อันดับความรุนแรงของการระคายเคืองแบ่งออกได้ดังนี้

เมื่อดูจากการเปลี่ยนแปลงเส้นเลือดที่เปลือกตา

<u>การเปลี่ยนแปลง</u>	<u>อันดับความรุนแรง</u>
- เส้นเลือดปกติ เปลือกตาสีปกติ	0
- เส้นเลือดแดงกว่าปกติบางแห่ง เปลือกตาสีแดงกว่าปกติ	1
- เปลือกตาสีแดงจัดจนเกือบมองไม่เห็นเส้นเลือด	2
- เปลือกตาสีแดงจนออกน้ำตาล	3

เมื่อดูจากอาการบวมที่เปลือกตาบนและล่าง และเปลือกตาที่ 3

<u>การเปลี่ยนแปลง</u>	<u>อันดับความรุนแรง</u>
- ไม่บวมเลย	0
- บวมกว่าปกติ เล็กน้อยแม้แต่ที่เปลือกตาที่ 3 ก็ตาม	1
- บวมชัด เจนและ เปลือกตากลับบางส่วน	2
- บวมชัด เจนจน เปลือกตาปิดนัยน์ตาครึ่งหนึ่ง	3
- บวมชัด เจนจน เปลือกตาปิดนัยน์ตามากกว่าครึ่ง	4

ผลการศึกษา

การเปลี่ยนแปลงที่กระจกตา ม่านตาและเยื่อตา

น้ำเกลือบริสุทธิ์สำหรับฉีด ไม่ทำให้เกิดอาการระคายเคืองหรืออักเสบที่กระจกตา ม่านตาและเยื่อตาของกระต่ายในกลุ่ม เปรียบเทียบ (control) เลข ($n = 3$) (ตารางที่ 1)

ยาหยอดตาซิลฟาเซตตามิค ไม่ทำให้กระจกตาขุ่นทึบหรือมีบาดแผลหรือมีเส้นเลือดแผ่เข้าไป (pannus formation) ไม่ทำให้ม่านตาบวมแดง เลือดคั่ง เลือดออกหรือชำรุดเสียหาย ไม่ทำให้เยื่อตาที่ลูกตาและด้านในเปลือกตาบนและล่างบวมแดง แต่ทำให้เปลือกตาที่ 3 ของกระต่าย 2 ตัวในกลุ่มทดสอบยา ($n = 8$) บวมแดงเล็กน้อย นาน 15-30 นาที ในสัปดาห์ที่ 2 ของการทดลอง (ตารางที่ 1)

การตอบสนองต่อแสงและการเปลี่ยนแปลงขนาดม่านตา

น้ำเกลือบริสุทธิ์สำหรับฉีดไม่มีผลต่อการตอบสนองต่อแสงของม่านตา และไม่ทำให้ขนาดม่านตาเปลี่ยนแปลงในกลุ่ม เปรียบเทียบ ยาหยอดตาซิลฟาเซตตามิคไม่มีผลต่อการตอบสนองต่อแสงของม่านตา และไม่ทำให้ขนาดม่านตาเปลี่ยนแปลงในกลุ่มทดสอบยา (ตารางที่ 2)

การเกิดการติดเชื้อแทรกซ้อน

การติดเชื้อแทรกซ้อนอาจเกิดจากยาเตรียมที่ไม่สะอาดพอ หรือเกิดจากมีการเพิ่มจำนวนของเชื้อดื้อยาหรือเชื้อที่ยาไม่มีผลหลังจากเชื้อที่ไวต่อยาถูกทำลายหมดหรือ เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งพบได้ในการใช้ยาต้านจุลชีพซึ่งมีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้าง ในการทดลองครั้งนี้ ทั้งน้ำเกลือสำหรับฉีด และยาหยอดตาซิลฟาเซตตามิค ซึ่งมีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้าง ไม่ทำให้เกิดการติดเชื้อแทรกซ้อน

การเกิดการแพ้

ปฏิกิริยาแพ้มีหลายชนิด เช่น ปฏิกิริยาภูมิไวเกินเฉียบพลัน (type I) ปฏิกิริยาภูมิไวเกินที่มีการทำลายเซลล์ (type II) ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน เกิดสารเชิงซ้อนแอนติเจน-แอน-

ดิบอติ (type III) และปฏิกิริยาภูมิไวเกินเนิ่นนาน (type IV) มีรายงานว่ายาซัลฟาสามารถก่อให้เกิดการแพ้ได้ทั้ง 4 แบบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งซัลฟาที่มีฤทธิ์เนิ่นนาน การใช้ยาซัลฟาทางภายนอกก็อาจกระตุ้นร่างกายให้ไวต่อยาได้ สำหรับการทดลองครั้งนี้ไม่พบว่าเกิดการแพ้ใดๆ ในกระด้ายทั้ง 2 กลุ่ม

ตารางที่ 1 การเปลี่ยนแปลงที่กระจกตา ม่านตาและเยื่อตา

	กลุ่มเปรียบเทียบ (n=3) น้ำเกลือสำหรับฉีด		กลุ่มทดสอบ (n=8) ซัลฟาเซทตาไมด์ 10%	
	ความรุนแรง	อุบัติการ	ความรุนแรง	อุบัติการ
กระจกตา				
ความขุ่นทึบ ขนาดแผล	0	0/3	0	0/8
เส้นเลือดแผ่เข้าไป				
ม่านตา				
เลือดคั่ง เลือดออก	0	0/3	0	0/8
แดง บวม				
เยื่อตา				
บวม แดงที่เยื่อตา	0	0/3	0	0/8
ลูกตาและด้านใน				
เปลือกตาบนและล่าง				
บวมที่เปลือกตาที่ 3	0	0/3	2	2/8

วิจารณ์

เมื่อมีสิ่งแปลกปลอม เข้าตา ร่างกายตอบสนองด้วยการขับน้ำตาออกมาชำระผิวลูกตา อาการน้ำตาไหลจึงพบได้ทั่วไปและค่อนข้างบ่อย ซึ่งไม่สัมพันธ์กับการระคายเคือง เท่ากับการอักเสบที่

ตารางที่ 2 การเปลี่ยนแปลงขนาดรูม่านตา

	กลุ่ม เปรียบเทียบ (n=3)		กลุ่มทดสอบ (n=8)	
	ตาขวา (ม.ม.)	ตาซ้าย (ม.ม.)	ตาขวา (ม.ม.)	ตาซ้าย (ม.ม.)
ขนาดรูม่านตาก่อนหยอด	6.1±0.09	6.05±0.1	5.76±0.11	5.96±0.1
การเปลี่ยนแปลงขนาดรูม่านตาหลังหยอด				
1 นาที	- 0.28±0.07	- 0.22±0.08	- 0.06±0.05	- 0.14±0.06
15 นาที	- 0.17±0.06	- 0.08±0.06	- 0.12±0.05	- 0.09±0.06
30 นาที	- 0.11±0.05	- 0.01±0.07	- 0.06±0.06	- 0.10±0.06
60 นาที	- 0.15±0.08	- 0.08±0.05	- 0.06±0.05	- 0.05±0.06
120 นาที	- 0.02±0.03	- 0.06±0.04	0.0±0.03	- 0.02±0.03

- หมายความว่า รูม่านตาหดเล็กน้อย + หมายความว่า รูม่านตายาวกว้างขึ้น

เกิดที่กระจกตา ม่านตา และ/หรือเยื่อตา ในกระต่ายค่าปกติของอัตราการไหลของน้ำตาคือ 0.66-0.78 ไมโครลิตร/นาที (12,13) อัตราการไหลนี้ช้ากว่าของคนเล็กน้อย และเมื่อมีการระคายเคืองเกิดขึ้นน้ำตาก็ยังไหลน้อยกว่าคนแม้กระต่ายจะมีตอม่านตาใหญ่กว่า (11) ปริมาตรของน้ำตาคบนฉีกลูกตามีค่าประมาณ 7.5-8.0 ไมโครลิตร (14,15) ถ้าปริมาณมากกว่านี้เพียงเท่าตัวอาจมองเห็นนัยน์ตาเขียว (16) และถ้าเกิน 30 ไมโครลิตรน้ำตาจะล้นออกมานอกเบ้าตา การหยอดยาที่แฉ่งเยื่อตา 2 หยด (0.05-0.1 มล.) เป็นปริมาณที่มากพอที่จะทำให้เห็นว่ากระต่ายมีน้ำตาเขียว ปริมาตรที่มากเกินไปก็ถูกขับออกโดยระบบถ่ายเทน้ำตาทาง lacrimal puncta แล้วไหลไปตาม superior และ inferior lacrimal canaliculi เข้าสู่ถุงน้ำตา (lacrimal sac) ซึ่งมีท่อไปออกในโพรงจมูกบริเวณ inferior nasal meatus เรียกว่า nasolacrimal duct ทำให้กระต่ายหายใจคล้ายเป็นหวัด การกระพริบตาก็ให้ผล 2 อย่างคือ ทำให้น้ำตาคลุมคือนัยน์ตาทั่วถึงเป็นแผ่นบางๆ

และทำให้เกิดสูญญากาศหรือความดันลบขึ้นใน canaliculi และถุงน้ำตา เป็นเหตุให้น้ำตาถูกดูดออกครั้งละประมาณ 2 ไมโครลิตร (17) การระคายเคืองทำให้น้ำตาออกมากกว่าปกติและเป็นเวลานาน กระต่ายกระพริบตาถี่ขึ้นและหลายชั่วโมงต่อมา มีสารเมือกขุนขาวถูกขับออกมาจาก Harderian gland (10) สำหรับการทดลองครั้งนี้พบว่า กระต่ายมีน้ำตาเยิ้มเล็กน้อยทั้งกลุ่มเปรียบเทียบ (1 ใน 3) และกลุ่มทดสอบยา (4 ใน 8) แต่ไม่พบสารเมือกขุนขาวที่ตา จึงเป็นสิ่งหนึ่งที่ชี้บ่งว่าไม่เกิดอาการระคายเคือง

การระคายเคืองนอกจากทำให้น้ำตาไหลพรากและมีสารเมือกจาก Harderian gland แล้ว ยังอาจทำให้เยื่อตาอักเสบวมแดงที่ผิวลูกตา ที่ด้านในเปลือกตาบนและล่างและที่เปลือกตาที่ 3 มีแผลที่เยื่อตา และ/หรือกระจกตา กระจกตาขุ่นทึบ บวม และ/หรือมีเส้นเลือดแผ่เข้าไป อาจมีการติดเชื้อถ้ามีแผลที่กระจกตาและ/หรือเยื่อตา และอาจมีเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบเข้าไปด้วย ซึ่งอาจทำให้กระจกตาขุ่นทึบถาวร ม่านตาแดง บวม เลือดคั่ง เลือดออก และ/หรือมี Tyndall phenomenon ซึ่งปรากฏการณ์ที่สารน้ำในท้องหน้าม่านตามีสีแดง (aqueous flare) จากการที่มีเซลล์ สารโปรตีน ซีโมโกลบินผสมอยู่ แสดงถึงการชำรุดเสียหายของม่านตาและ blood-aqueous barrier ในกระต่ายนั้นการซ่อมแซมเซลล์เยื่อผิวกระจกตาช้ากว่าในคนและลิง (11, 18, 19) และการอักเสบที่ม่านตาข้างหนึ่งชักนำให้ม่านตาอีกข้างหนึ่งไวต่อการระคายเคืองมากขึ้น (20) การทดสอบการระคายเคืองของยา 2 ชนิดในกระต่ายตัวเดียวกันอาจให้ผลคลาดเคลื่อนได้ การทดลองครั้งนี้ใช้วิธีหยอดยาชนิดเดียวกันที่นัยน์ตาทั้งสองข้าง และพบว่าในกลุ่มเปรียบเทียบซึ่งหยอดด้วยน้ำเกลือสำหรับฉีด ไม่พบการอักเสบที่ม่านตา กระจกตา และเยื่อตาเลย ในกลุ่มที่หยอดด้วยซัลฟาเซตทาไมด์ (10%) ไม่พบอาการม่านตาบวมแดง เลือดคั่ง เลือดออก การชำรุดเสียหายหรือ Tyndall phenomenon ไม่พบความผิดปกติในการตอบสนองต่อแสง และการเปลี่ยนแปลงขนาดรูม่านตา ไม่พบกระจกตาขุ่นทึบหรือเป็นแผล ไม่พบเยื่อตาที่ลูกตาและด้านในเปลือกตาบนและล่างบวมแดง แต่พบว่าเปลือกตาที่ 3 บวมแดงเล็กน้อยชั่วคราว (15-30 นาที) อันตีบความรุนแรงเท่ากับ 1 ในสัปดาห์ที่ 2 ของการทดลองในกระต่าย 2 ตัว ($n = 8$) นอกจากนี้ไม่พบการติดเชื้อแทรกซ้อนและปฏิกิริยาภูมิแพ้เกิดขึ้น จึงเชื่อว่ายาหลอดตาซัลฟาเซตทาไมด์ไม่ทำให้เกิดการระคายเคืองหรือเกิดการระคายเคืองน้อยมากในกระต่าย

คำขอบคุณ

ผู้วิจัยขอขอบคุณองค์การเภสัชกรรมและกระทรวงสาธารณสุขที่ได้สนับสนุนการวิจัย และ
ขอขอบคุณสัควแพทย์หญิง วจิรัตน์ กังสะนันท์ หัวหน้าแผนกสัตว์ทดลอง กองชีววัตถุ องค์การเภสัช-
กรรม กระทรวงสาธารณสุข ที่ได้ให้คำแนะนำเกี่ยวกับสัตว์ทดลอง

เอกสารอ้างอิง

1. Gelmo P. Sulphamides of p-aminobenzenesulphonic acid. J Prakt Chem 1908; 77:369-82.
2. Woods DD. Relation of p-aminobenzoic acid to mechanism of action of sulphanilamide. Br J Exp Pathol 1940; 21:74-90.
3. Woods DD. The biochemical mode of action of the sulphonamide drugs. J Gen Microbiol 1962; 29:687-702.
4. Fildes P. A rational approach to research in chemotherapy. Lancet 1940; 1:955-7.
5. Miller AK, Bruno P, Berglund RM. The effect of sulfathiazol on the *in vitro* synthesis of certain vitamins by *Escherichia coli*. J Bacteriol 1947; 54:9.
6. Brown GM. The biosynthesis of folic acid. II. inhibition by sulfonamides. J Biol Chem 1962; 237:536-40.
7. Brown GM. The biosynthesis of pteridines. Adv Enzymol 1971; 35:35-77.
8. Mandell GL, Sande MA. Sulfonamides, trimethoprim-sulfamethoxazole, and agents for urinary tract infections. In : Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. The pharmacological basis of therapeutics. 7th ed. New York : Macmillan Publishing, 1985; 1095-114.
9. Zinner SH, Mayer KH. Sulfonamides and trimethoprim. In : Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. 2nd ed. New York : John Wiley & Sons, 1985:237-44.
10. Mann I, Pirie A, Pullinger BD. An experimental and chemical study of the reaction of the anterior segment of the eye to chemical injury, with special reference to chemical warfare agents. Br J Ophthalmol 1948; 13 (suppl):15-54.
11. Buehler EV, Newmann EA. A comparison of eye irritation in monkeys and rabbits. Toxicol Appl Pharmacol 1964; 6:701-10
12. Patton TF, Robinson JR. Influence of topical anesthesia on tear dynamics and ocular drug bioavailability in albino rabbits. J Pharm Sci 1975; 64:267-71.

13. Longwell A, Birss S, Keller N, Moore D. Effect of topically applied pilocarpine on tear film pH. *J Pharm Assoc* 1976; 65:1654-7.
14. Chrai SS, Patton TF, Mehta A, Robinson JR. Lacrimal and instilled fluid dynamics in rabbit eyes. *J Pharm Sci* 1973; 62:1112-21.
15. Scherz W, Doane MG, Dohlman CH. Tear volume in normal eyes and keratoconjunctivitis sicca. *Albrecht von graefes Arch Klin Ophthalmol* 1974; 192:141-50.
16. Ehlers N. Pharmacology of the conjunctival sac. In : Dikstein S, ed. *Drugs and ocular tissues*. Basel : Karger, 1977:23-56.
17. Doane MG. Blinking and the mechanics of the lacrimal drainage system. *Ophthalmology* 1981; 88:844-51.
18. Carpenter CP, Smyth HF. Chemical burns of the rabbit cornea. *Am J Ophthalmol* 1946; 29:1363-74.
19. Carter RO, Griffith JG. Assessment of eye hazard. *Toxicol Appl Pharmacol* 1965; 7(Suppl 2):60-73.
20. Davson H. The intraocular fluids. In : Davson H, ed. *The eye*. vol I. New York : Academic Press, 1969:217-8.