

เปรียบเทียบผลการขยายรูม่านตาของ 1% Tropicamide Eyedrop ในการขยายรูม่านตาระหว่างบริหารยาแบบหยอดและแบบใส่ตำลึ สอดใต้เปลือกตาล่างในผู้ป่วยโรคเบาหวาน

แพทย์หญิง รวิวาร จารุกษตรพร

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ อาจารย์ นายแพทย์ ฌวพล กาญจนารัตน์

ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

บทนำ

การตรวจหาความผิดปกติในลูกตา เช่น จอประสาทตามีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องขยายรูม่านตา โดยทั่วไปจักษุแพทย์นิยมใช้ยาสองชนิดร่วมกัน ได้แก่ ยาที่มีผลกระตุ้นระบบ sympathetic ได้แก่ phenylephrine และยาที่มีผลยับยั้งระบบ parasympathetic (cholinergic) ได้แก่ tropicamide โดยที่แผนกตา ผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลธรรมศาสตร์นิยมใช้ 1% tropicamide ร่วมกับ 10% phenylephrine

1% tropicamide เป็นยาที่มีฤทธิ์ทำให้รูม่านตาขยาย (mydriasis) โดยยับยั้งการทำงานของกล้ามเนื้อหูรูดม่านตามีฤทธิ์ระยะสั้น โดยมีฤทธิ์ maximum mydriasis ภายใน 20-40 นาที โดยเฉลี่ยรูม่านตาจะขยายเพิ่มขึ้น 4 มิลลิเมตร โดยประมาณที่ระยะเวลา 30 นาทีหลังจากหยอดยา จากนั้นรูม่านตาจะเริ่มหดเล็กลงกลับเป็นขนาดก่อนหยอดยาที่ระยะเวลา 6 ชั่วโมง¹

เนื่องจากผู้ป่วยเบาหวานมีความจำเป็นจะต้องหยอดยาขยายรูม่านตาเพื่อตรวจภาวะเบาหวานจอตา แต่ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักพบรูม่านตาที่มีขนาดเล็ก ซึ่งมักจะไม่ว่ายในที่มีด โดยปรากฏการณ์นี้สามารถอธิบายได้เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีภาวะ neuropathy of sympathetic innervation ของกล้ามเนื้อที่ทำหน้าที่ขยายรูม่านตา² นอกจากนี้ยังพบว่าการลดลงของ sympathetic activity สัมพันธ์กับอายุ เนื่องจาก degenerative process ซึ่งพบว่าการเกิดเร็วมากขึ้นในผู้ป่วยเบาหวานอีกด้วย^{1,2}

เนื่องจาก 1% tropicamide ซึ่งทำหน้าที่ paralyzing parasympathetic constrictor drive ทำให้ sympathetic input ต่อกลิ้ามเนื้อขยายรูม่านตาทำงานได้เด่นกว่าแต่เนื่องจากภาวะ neuropathy of sympathetic innervation ในผู้ป่วย diabetic neuropathy จึงทำให้ประสิทธิภาพของยา 1% tropicamide ลดลง การใช้ยาที่มีฤทธิ์ directly acting sympathomimetic เช่น phenylephrine จึงสามารถช่วยให้รูม่านตาขยายได้มากกว่า² แต่เนื่องจาก 10% phenylephrine มีผลข้างเคียงที่อันตรายและมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจ และยังมีอาการข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ ปวดศีรษะ, ใจสั่น, หัวใจเต้นผิดจังหวะ, เป็นลม, เหงื่อออก, ความดันโลหิตสูงขึ้นอีกด้วย¹

ดังนั้นการวิจัยครั้งนี้จึงเลือกใช้ 1% tropicamide eyedrop โดยเลือกวิจัยเฉพาะในผู้ป่วยเบาหวาน (diabetes mellitus type2) ที่มีความจำเป็นจะต้องหยอดยาขยายรูม่านตาเพื่อตรวจเช็คภาวะเบาหวานขึ้นจอตา (diabetic retinopathy) อยู่แล้วและยังเป็นกลุ่มที่มีภาวะรูม่านตาขนาดเล็กและขยายยาก จึงมีความจำเป็นต้องใช้ในการหยอดยาหลายๆ ครั้ง จึงจะมีการขยายของรูม่านตาที่มีประสิทธิภาพพอที่จะตรวจจอตา แต่เนื่องจากการหยอดยาหลายๆ ครั้งจะสามารถเพิ่มอาการข้างเคียงให้แก่ผู้ป่วยได้ รวมทั้งต้องใช้จำนวนบุคลากรที่มีหน้าที่หยอดยาเพิ่มขึ้นและปริมาณยาที่ต้องใช้เพิ่มขึ้น

ดังนั้นผู้วิจัยจึงคิดงานวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา 1% tropicamide eyedrop ระหว่างการหยอดยาตามปกติ (conventional technique) คือ ใช้ 1% tropicamide eyedrop (Mydracyl®, AlconCo.,USA) หยอดทุก 5 นาที จำนวน 6 ครั้ง กับ หยอดยาใส่สำลีแล้วสอดไว้ใต้เปลือกตาล่าง (inferior fornix) เพื่อเพิ่ม residence time ของยาซึ่งจะช่วยเพิ่มการดูดซึมของยาเข้าตาได้มากขึ้น และยังลดจำนวนการหยอดตาลง โดยหยอดทุก 10 นาที จำนวน 4 ครั้ง เพื่อลด systemic side effect ประเมินผลจากขนาดของรูม่านตาหลังจากหยอดยาที่ระยะเวลา 40 นาที ซึ่งเป็นระยะเวลาที่ 1% tropicamide มีฤทธิ์ขยายรูม่านตาได้มากที่สุด เพื่อที่จะได้ทราบถึงความแตกต่างระหว่างประสิทธิภาพของยาในการขยายรูม่านตาของการบริหารยาที่แตกต่างกันใน 2 วิธีนี้และสามารถนำหลักการหรือผลการวิจัยที่ได้มาประยุกต์ใช้ในโรงพยาบาล เพื่อช่วยประหยัดระยะเวลาในการรอขยายรูม่านตา ลดจำนวนบุคลากรที่มีหน้าที่หยอดยาประหยัดปริมาณยาที่ต้องใช้ และลดผลข้างเคียงจากยาหากได้รับปริมาณยามากเกินความจำเป็น

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบสุ่ม

สถิติที่ใช้ Paired -T test กำหนดเปอร์เซ็นต์ความแตกต่างของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน > 50

จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา 40 คน

วิธีการเลือกผู้ป่วย

คัดเลือกผู้ป่วยที่มีเบาหวาน (diabetes mellitus type 2) ที่ต้องได้รับการหยอดยาขยายรูม่านตาเพื่อตรวจจอตาอยู่แล้ว ผู้ป่วยมีความสมัครใจเข้าร่วมการวิจัย ผู้ป่วยจะได้รับอธิบายถึงแนวทางและวิธีการรักษาภาวะแทรกซ้อนหรือผลข้างเคียงจากยาที่ผู้ป่วยจะต้องหยอด

เกณฑ์การรับอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ (Inclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่มีภาวะเบาหวาน (diabetes mellitus type2) ทุกกลุ่มอายุ

เกณฑ์การไม่รับอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ (Exclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่อาจมีโอกาเสี่ยงจากยา เช่น เคยมีประวัติแพ้ยา หรือมีโรคประจำตัวที่ระบุในข้อห้ามของการใช้ยา
- ผู้ป่วยเคยได้รับการผ่าตัดตา
- เคยมีอุบัติเหตุที่ตา
- ผู้ป่วยที่รับประทานยาหรือหยอดยาที่มีผลต่อขนาดรูม่านตายุ่งก่อน
- ผู้ป่วยโรคอื่นๆที่มีความผิดปกติของรูม่านตา เช่น complete/incomplete pupillary block ใน glaucoma, uveitis ที่มี posterior synerchia, iris coloboma, pupil ectopia จากทุกสาเหตุ
- ผู้ป่วยที่อาจมีอันตรายจากการขยายรูม่านตา เช่น angle closure glaucoma, iritis

เกณฑ์การยุติเข้าร่วมโครงการ (Discontinuation criteria)

- ผู้ป่วยแพ้ยา หรือมีผลข้างเคียงจากยา เช่น แสบตามากหลังหยอด
- วัด intraocular pressure แล้วสูงกว่า 20 mmHg
- มี corneal problem เช่น punctate epithelial erosion

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

ก่อนได้รับยาผู้ป่วยจะได้รับการบันทึกข้อมูลพื้นฐานทั่วไป เช่น อายุ เพศ โรคประจำตัว ระยะเวลาที่เป็นโรคเบาหวาน ระดับน้ำตาลในเลือด fasting blood glucose , Hb A1C ครั้งล่าสุด (ถ้ามี)

ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจเช็ค ความดันลูกตา (IOP), anterior chamber dept (Van Herick test), blood pressure, surface corneal lesion ผู้ป่วยจะได้รับการสอบถามอาการต่างๆ เช่น อาการแสบตา ระคายเคือง ตาขณะหยอดยา มีการวัดขนาดรูม่านตา horizontal pupil diameter ของผู้ป่วยในที่สว่างทั้ง 2 ข้าง โดยใช้ slit lamp มีหน่วยเป็นมิลลิเมตร และหยอด tetracaine eyedrop จำนวน 1 หยด ทั้ง 2 ตาก่อนหยอดยาขยายรูม่านตา

โดยเริ่มจากสุ่มตาข้างใดข้างหนึ่ง หยอดยา 1% tropicamide eyedrop จำนวน 1 หยด ทุก 5 นาที รวมทั้งหมด 6 ครั้ง มีการกดหัวตา วัดขนาดรูม่านตาทุก 10 นาที โดยใช้ slit lamp มีหน่วยเป็นมิลลิเมตร มีการวัดความดันลูกตาและตรวจ corneal staining ทุก 20 นาที รวมทั้งหมดเป็นระยะเวลา 40 นาที ตาข้างที่เหลือ หยอดยา 1% tropicamide eyedrop จำนวน 1 หยดที่สำลีที่สอดไว้ใต้ inferior fornix หยอดยาทุก 10 นาที รวมทั้งหมด 4 ครั้ง มีการกดหัวตา วัดขนาด

รูม่านตาทุก 10 นาที โดยใช้ slit lamp มีหน่วยเป็นมิลลิเมตร มีการวัดความดันลูกตาและตรวจ corneal staining ทุก 20 นาที รวมทั้งหมดเป็นระยะเวลา 40 นาที ขณะทดสอบ มีการสอบถามอาการข้างเคียงของยา ตรวจวัดความดันโลหิต ก่อนและหลังหยอดยา สอบถามความพึงพอใจของผู้ป่วย ถึงวิธีการบริหารยาทั้ง 2 วิธี

ผลการศึกษา

จากจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 40 คน เป็นเพศชายทั้งหมด 17 คน คิดเป็นร้อยละ 42.5 เพศหญิง 23 คนคิดเป็นร้อยละ 57.5 อายุอยู่ในช่วง 31-75 ปี อายุเฉลี่ย 58.48 ปี ระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวานอยู่ในช่วง 1-20 ปี ค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 4.8 ปี ระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ในช่วง 100-368 mg% ค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 155.80 mg% ระดับ HbA1C อยู่ในช่วง 6.2-12.9 ค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 7.919 ระดับความดันโลหิต อยู่ในช่วง 120/70-150/100 mmHg ค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 136/86 mmHg

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด	ค่าเฉลี่ย
เพศชาย เพศหญิง	17 (ร้อยละ 42.5) 23 (ร้อยละ 57.5)	-	-	-
อายุ (ปี)	-	31	75	58.48
ระยะเวลาการเป็น เบาหวาน (ปี)	-	1	20	4.80
FBS (mg%)	-	100	368	155.80
HbA1C	-	6.2	12.9	7.919
ความดันโลหิต	-	120/70	150/100	136/86

ผลการเปรียบเทียบขนาดรูม่านตาระหว่างการ
บริหารยาโดยการหยอดตาตามปกติทุก 5 นาที (วิธีที่ 1)
และการบริหารยาใส่สำลีสอดใต้เปลือกตาล่าง ทุก 10 นาที

(วิธีที่ 2) พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
ทั้งก่อนหยอดยาและหลังหยอดยาในนาทีที่ 10, 20,
30, 40

ตารางที่ 2 ผลการเปรียบเทียบขนาดรูม่านตาระหว่างการบริหารยาโดยการหยอดตาตามปกติทุก 5 นาที (วิธีที่ 1)
และการบริหารยาใส่สำลีสอดใต้เปลือกตาล่าง ทุก 10 นาที (วิธีที่ 2)

ก่อนหยอดยายายรูม่านตา		ระยะเวลา (นาที)	ขนาดรูม่านตา (มิลลิเมตร)	Sig. (2-tailed)
	วิธีที่ 1	0	2.75	-
	วิธีที่ 2	0	2.75	
หลังหยอดยายายรูม่านตา				
1	วิธีที่ 1	10	4.65	0.446
	วิธีที่ 2	10	4.73	
2	วิธีที่ 1	20	5.83	0.133
	วิธีที่ 2	20	5.95	
3	วิธีที่ 1	30	6.33	0.096
	วิธีที่ 2	30	6.45	
4	วิธีที่ 1	40	6.60	0.660
	วิธีที่ 2	40	6.63	

เมื่อเปรียบเทียบอาการแสบเคืองตาหลังจาก
หยอดยา พบอาการแสบเคืองตาในวิธีการบริหาร
ยาแบบใส่สำลีสอดใต้เปลือกตาล่าง ทุก 10 นาที
(วิธีที่ 2) มากกว่าการหยอดตาตามปกติทุก 5 นาที
(วิธีที่ 1) คิดเป็นจำนวนร้อยละ 2.5 และ ร้อยละ 17.5

ตามลำดับ และมีจำนวนผู้ป่วยจำนวน 1 คนที่ตรวจ
พบ punctate epithelial erosion ในตาข้างที่บริหารยา
โดยหยอดยาใส่สำลีสอดใต้เปลือกตาล่าง ทุก 10 นาที
และตรวจไม่พบผู้ป่วยที่มีความดันลูกตาที่สูงกว่า 20
มิลลิเมตรปรอท

ตารางที่ 3 ผลการเปรียบเทียบอาการหลังจากหยอดยาขยายรูม่านตาระหว่างการบริหารยาโดยการหยอดยาตาม
ปกติทุก 5 นาที (วิธีที่ 1) และการบริหารยาใส่สำลีสอดใต้เปลือกตาล่าง ทุก 10 นาที (วิธีที่ 2)

อาการหลังจากหยอดยาขยายรูม่านตา		จำนวน (คน)	ร้อยละ
วิธีที่ 1	ปกติ	39	97.5
	เคืองตาเล็กน้อย	1	2.5
	Punctate epithelial erosion	-	0
วิธีที่ 2	ปกติ	32	82.5
	เคืองตาเล็กน้อย	7	17.5
	Punctate epithelial erosion	1	2.5

วิจารณ์

จากผลการวิจัยพบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างการบริหารยาทั้งแบบหยอดยาตามปกติทุก 5 นาทีจำนวน 6 ครั้งและการบริหารยาโดยใส่สำลีสอดใต้เปลือกตาล่างทุก 10 นาทีจำนวน 4 ครั้ง ในทุกระยะเวลาหลังการหยอดยา และเพียงพอสำหรับการตรวจภาวะเบาหวานขึ้นจอตา ทำให้เราสามารถนำวิธีการบริหารยานี้มาประยุกต์ใช้ในการหยอดยาขยายรูม่านตาในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ซึ่งจะช่วยลดจำนวนปริมาณที่ใช้ ผลข้างเคียงของยา และลดจำนวนบุคลากรที่ใช้ในการหยอดยาได้

แต่อย่างไรก็ตาม เราไม่สามารถบอกได้ว่าการหยอดยาขยายรูม่านตาโดยการหยอดยาทุก 5 นาทีจำนวน 4 ครั้งนั้นมีประสิทธิภาพในการขยายรูม่านตาเท่ากับการหยอดยาใส่สำลีสอดใต้เปลือกตาล่างทุก 10 นาที จำนวน 4 ครั้ง อยู่แล้วหรือไม่ ซึ่งหากมีการทำงานวิจัยครั้งนี้ร่วมด้วยจะทำให้ผลการวิจัยครั้งนี้ชัดเจนยิ่งขึ้น และจากการทำ pilot study ของผู้วิจัย พบว่า การหยอดยาขยายรูม่านตาทุก 5 นาที จำนวน 6 ครั้ง เปรียบเทียบกับการหยอดยาใส่สำลีสอดใต้เปลือกตาล่างทุก 10 นาทีจำนวน 3 ครั้ง พบว่า การหยอดยาขยายรูม่านตาทุก 5 นาที

จำนวน 6 ครั้งนั้นให้ประสิทธิภาพในการขยายรูม่านตาที่ดีกว่าทำให้การวิจัยในครั้งนี้เลือกใช้การหยอดยาขยายรูม่านตาใส่สำลีสอดใต้เปลือกตาล่าง จำนวน 4 ครั้ง ซึ่งพบว่าจำนวนหยดของยาต่างกันค่อนข้างน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับการหยอดยาตามปกติจำนวน 6 ครั้ง อาจทำให้ไม่ค่อยได้ประโยชน์มากนัก

นอกจากนี้ผลความสัมพันธ์ของผลข้างเคียงของยา 1% Tropicamide ทาง systemic ทำให้ยาที่หยอดอาจมีผลกับขนาดรูม่านตาของตาอีกข้างได้จึงควรทิ้งระยะเวลา (wash out period) ประมาณ 6 ชั่วโมง ดังนั้นควรทำการทดลองที่ละตา ห่างกัน 6 ชั่วโมง หรืออาจใช้วิธีสุ่มวิธีหยอดยาขยายรูม่านตามากกว่าสุ่มข้างของตา

จากการวิจัยครั้งนี้ไม่มีผู้เข้าร่วมวิจัยรายใดที่มีความดันลูกตาสูงกว่า 20 มิลลิเมตรปรอท อาจเป็นเพราะจากกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ถูกคัดเลือกได้รับการตรวจ anterior chamber dept (Van Herick test) ก่อนเพื่อที่จะคัดผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่มี angle closure หรือกลุ่มที่น่าสงสัยออก และจากการวิจัยมีผู้ป่วยจำนวน 1 คนที่ต้องถูกคัดออกจากการวิจัยเนื่องจากมีอาการเคืองตามาก และตรวจพบ corneal punctate epithelial erosion ในตาข้างที่หยอดยาใส่สำลีสอดใต้เปลือกตาล่าง ส่วนอาการ

เคื่องตาที่เกิดจากการหยอดยานั้น พบอาการเคื่องตามากในกลุ่มผู้ป่วยที่หยอดยาใส่สัปดาห์ที่สอได้เปลือกตาล่าง จากผลการวิจัยทั้งหมด ทำให้ทราบว่าเราสามารถลดจำนวนการหยอดยาขยายรูม่านตาในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่หน่วยตรวจตาผู้ป่วยนอกจาก 6 ครั้งเป็น 4 ครั้ง โดยใช้การหยอดยาแบบสัปดาห์ที่สอได้เปลือกตาล่าง ทำให้ช่วยลดปริมาณยาจำนวนบุคลากรที่ใช้หยอดยา ลดผลข้างเคียง (systemic side effect) แต่การหยอดยาโดยวิธีนี้อาจทำให้ผู้ป่วยรู้สึกเคื่องตาได้มากกว่าวิธีการบริหารยาตามปกติ แม้จะมีการหยอดยาจากก่อนใส่สัปดาห์ที่สอได้เปลือกตาล่างก็ตาม และยังต้องการงานวิจัยอื่นๆ ที่มีจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยที่มากขึ้นเพื่อกำหนดเปอร์เซ็นต์ความแตกต่างของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานที่มากกว่าเดิม เพื่อให้งานวิจัยน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Blansett DK. Dilation of the pupil. In: Bartlett JD, Jannus SD, editors. Clinical Ocular Pharmacology. 4th ed. Boston: Butterworth; 2001. pp.125–139.
2. Smith SA, Smith SE. Evidence for a neuropathic aetiology in the small pupil of diabetes mellitus. Br J Ophthalmol 1983;67:89–93.
3. Indu Pal Kaur, Meenakshi Kanwar. Review ocular preparations: the formulation approach. Drug Development and Industrial Pharmacy. 2002; 473–93.
4. American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course. Section 2; 2008–2009; 381–83.
5. DPittasch, RLobmann, HLehnert, WBehrens-Bauman. Pupillary autonomic denervation and diabetes mellitus. Br J Ophthalmol 2002;86:1319.
6. Jung BH, Kim SY. Pupillary dilation with mydriatics in diabetic retinopathy. J Korean Ophthalmol Soc 1992;33:495–500. 2004;88:920–24.
7. Mark Cahill, Peter Eustace, Victor de Jesus. Pupillary autonomic denervation with increasing duration of diabetes mellitus. Br J Ophthalmol 2001;85:1225–30
8. Van Herick W, Shaffer RN, Schwartz A. Estimation of width of angle of anterior chamber. Incidence and significance of the narrow angle. Am J Ophthalmol 1969; 68:626–29
9. John V. Forrester. The eye: basic sciences in practice; 265–72.

Comparitive Study of Mydriatics Effect of 1% Tropicamide Eyedrop between Instillation and Cotton-Applicator Methods in Patients with Diabetes Mellitus

Ravivarn Jarukasetrporn, MD.

Navapol Kanchanaranya, MD.

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Thammasat University

Abstract

Aim: To compare the efficiency of 1% tropicamide eyedrop with different techniques between 5-minute instillation and 10-minute instillation with cotton-tipped applicator methods in diabetic patients.

Method: In a randomized controlled study, one drop of 1% tropicamide was instilled in one eye for every 5 minutes while maintaining a 10-minute instillation with cotton-tipped applicator in another eye. Horizontal pupil diameter was measured before instillation and 10, 20, 30 and 40 minutes after instillation and compared between groups. Duration of diabetes, level of fasting blood sugar and HbA1C were recorded in each group. Anterior chamber depth grading was done to exclude angle closure group. Blood pressure, ocular surface irritation and degree of discomfort were also collected before and after the instillation.

Results: A cohort of 40 patients with 17 male and 23 female had a mean age of 58.48 years old. Mean horizontal pupil diameter after 40 minutes in 5-minute and 10-minute instilled eyes with cotton-tipped applicator were 6.60 mm and 6.63 mm respectively ($P = 0.66$, Pair-T Test). 17.5 percent of 10-minute instillation with cotton-tipped applicator methods had a mild degrees of discomfort compared to 2.5 percent of 5-minute instillation method.

Conclusions: Both techniques had an equal effect in terms of mydriasis. Pupil size dilation at every interval after instillation in both methods had no significant difference and was sufficient for successful ophthalmoscope.

Key words: tropicamide, pupil dilation, diabetes mellitus, instillation

