

Thesis Title The Inhibitory Effect of Thalidomide on the
Production of Tumor Necrosis Factor Alpha :
A Study in Tuberculosis Patients.

Author Miss Utaiwan Utaipat

M.Sc. Microbiology

Examining Committee:

Professor Dr. Sanit Makonkawkeyoon	Chairman
Associate Prof. Dr. Niwat Maneekarn	Member
Dr. Pasakorn Akarasewi	Member
Assistant Prof. Dr. Chaichan Sangdee	Member

ABSTRACT

The benefit of thalidomide in treatment of several clinical symptom associated with inflammatory process has been reported. Moreover, *in vitro* study indicated that thalidomide could inhibit TNF- α production from monocyte but not other monokines i.e. IL-1 and IL-6. The purpose of this study focused on the TNF- α inhibitory activity of thalidomide in clinical study. Pulmonary tuberculosis (TB), an obvious clinical related to TNF- α , was selected as a clinical model to evaluate for TNF- α production inhibitory activity of thalidomide.

Twenty males patients with active pulmonary tuberculosis were randomised to five placebo and fifteen thalidomide which treatment by double-blinded fashion. Duration of treatment either placebo or thalidomide at 300 mg daily was fourteen days. TNF- α in the supernatant of cultured PBMC were measured before, during and after treatments. LPS

III

and three *Mycobacterium* bacilli antigens i.e. PPD, BCG, MDP were four stimulating agents for TNF- α induction. TNF- α release, (in terms of mean \pm S.E.), induced by PPD, BCG, and LPS was significantly inhibited by approximately 50%, 50% and 40% by thalidomide respectively. However, the reduction of TNF- α production was observed in 7 out of 8, 7 out of 8 and 5 out of 8 of thalidomide treated TB/HIV-1 negative patients when stimulated with PPD, BCG and LPS, respectively. Thalidomide did not reduce TNF- α release in placebo and TB/HIV-1 positive patients. Thalidomide did not suppress cells function evaluated by lymphocyte proliferation in response to PPD, BCG and MDP. No CMI suppression but improvement in some patients during thalidomide treatment was demonstrated by skin test. Thalidomide did not significantly alter hematology of patients under study. Side effects i.e. dizziness, dry mouth and constipation, were noted in some patients and one patient had isoniazid hypersensitivity. This study demonstrated that thalidomide was nontoxic, no CMI suppression. Beside, the reduction in TNF- α production could be observed.

ด้วยตัวกระตุ้น LPS และแอนติเจนของตัวเชื้อวัณโรคอีก 3 ชนิดคือ PPD, BCG และ MDP กลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยาทาลีโดไมด์ มีระดับการสร้างสารทูเมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์แอลฟา (โดย mean \pm S.E.) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญคือ ประมาณ 50%, ประมาณ 50% และประมาณ 40% จากการกระตุ้นด้วย PPD, BCG และ LPS ตามลำดับ การสร้างสารทูเมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์แอลฟาจะลดลงในผู้ป่วยที่กระตุ้นด้วย PPD, BCG และ LPS 7 รายใน 8 ราย, 7 รายใน 8 ราย และ 5 รายใน 8 ราย ตามลำดับ ผลการลดลงของสารทูเมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์แอลฟาไม่พบในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยาหลอก หรือกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยาทาลีโดไมด์ซึ่งมีการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี ร่วมกับ ยาทาลีโดไมด์ไม่กดหน้าที่การทำงานของเซลล์จากการศึกษาการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของลิมโฟไซต์เมื่อถูกกระตุ้นด้วย PPD, BCG และ MDP และไม่กดการตอบสนองของผู้ป่วยโดยวิธีการทดสอบทางผิวหนัง แต่สามารถตรวจพบการตอบสนองที่ดีขึ้นในผู้ป่วยบางราย ยาทาลีโดไมด์ไม่มีผลอย่างเด่นชัดต่อระบบโลหิต (Hematology study) ผลข้างเคียงจากฤทธิ์ยาได้แก่ ง่วงซึม ปากแห้ง ท้องผูก พบได้ในบางราย ผู้ป่วย 1 รายเกิดการแพ้ยาต้านวัณโรคคือ isoniazid การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าทาลีโดไมด์ไม่ก่อให้เกิดอาการจากพิษของยา ไม่กดการทำงานของเซลล์ นอกจากนี้สามารถพบการยับยั้งการสร้างสารทูเมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์แอลฟา