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

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 + 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.

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ Copyright[©] by Chiang Mai University All rights reserved ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์

ฤทธิ์ยับยั้งของทาลิโดไมด์ต่อการสร้างทูเมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์

แอลฟา : การศึกษาในผู้ป่วยวัณโรค

ชื่อผู้เขียน

นางสาว อุทัยวรรณ อุทัยพัฒน์

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต

สาขาวิชาจุลชีววิทยา

คณะกรรมการตรวจสอบวิทยานิพนธ์:

ศ.ดร. สนิท มกรแก้วเกยูร

ประธานกรรมการ

รศ.ดร. นิวัตน์ มณีกาญจน์

กรรมการ

นพ. ภาสกร อัครเสวี

กรรมการ

ผศ.ดร. ชัยชาญ แสงดี

กรรมการ

บทคัดต่อ

ได้มีรายงานถึงการนำยาทาลิโดไมด์มาใช้ในการรักษาอาการทางคลีนิคในหลายโรค ที่มี ความเกี่ยวข้องกับขบวนการการอักเสบอย่างได้ผลดี ยิ่งไปกว่านั้น ผลจากการศึกษาในหลอดทดลอง แสดงให้เห็นว่า ทาลิโดไมด์สามารถยับยั้งการสร้างสารทูเมอร์เนโครซิสแฟคเตอร์อัลฟ้า โดย่ เซลโมโน ไซท์ แต่ ไม่มีผลยับยั้งการสร้างสารอื่นที่สร้างโดยโมโนไซท์ คือ อินเตอร์ลิวคิน-1 และ อินเตอร์-ลิวคิน-6 การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อ ต้องการศึกษาถึงฤทธิ์ยับยั้งการสร้างสาร ทูเมอร์เนโครซิสแฟก เตอร์แอลฟาในผู้ป่วย ได้เลือกทำการศึกษาในผู้ป่วยวัณโรคปอด ซึ่ง พยาธิสภาพมีการแสดงอาการ ทางคลีนิคเป็นผลเนื่องมาจากร่างกายถูกกระตุ้นให้สร้างสารทูเมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์แอลฟา

การศึกษานี้ทำในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยวัณโรคปอดเพศชาย 20 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่ม ควบคุมซึ่งจะได้รับยาหลอก 5 ราย กลุ่มศึกษาซึ่งจะได้รับยาทาลิโดไมด์ 15 ราย การแบ่งกลุ่มทำโดย การสุ่ม การได้รับยาชนิดใดจะไม่เปิดเผยทั้งต่อผู้ให้และผู้รับจนกว่าจะนำมาวิเคราะห์ผล ขนาดของยา ทาลิโดไมด์ที่ให้ในผู้ป่วยคือ 300 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลานาน 14 วันติดต่อกัน การตรวจวัด ระดับสารทูเมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์แอลฟาทำ 3 ระยะคือ ก่อนการรับยา ระหว่างรับยาและหลังการ หยุดยา 3 วัน ในน้ำเลี้ยงเซลที่ได้จากการเพาะเลี้ยงเซลเม็ดเลือดขาวชนิดนิวเคลียสเดี่ยว ซึ่งถูกกระตุ้น

ด้วยตัวกระตุ้น LPS และแอนดิเจนของตัวเชื้อวัณโรคอีก 3 ชนิดคือ PPD, BCG และ MDP กลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยาทาลิโดไมด์ มีระดับการสร้างสารทูเมอร์เนโครชิสแฟกเตอร์แอลฟา (โดย mean ± S.E.) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญคือ ประมาณ 50%, ประมาณ 50% และประมาณ 40% จากการกระตุ้นด้วย PPD, BCG และ LPS ตามลำดับ การสร้างสารทูเมอร์เนโครชิสแฟกเตอร์แอลฟาจะลดลงในผู้ป่วยที่กระตุ้นด้วย PPD, BCG และ LPS 7 รายใน 8 ราย, 7 รายใน8ราย และ 5 รายใน8ราย ตามลำดับ ผลการลดลงของสารทูเมอร์เนโครชิสแฟกเตอร์แอลฟาไม่พบในกลุ่ม ผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยาหลอก หรือกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยาทาลิโดไมด์ซึ่งมีการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี ร่วมด้วย ยาทาลิโดไมด์ไม่กดหน้าที่การทำงานของเชลจากการศึกษาการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของลิมโฟ ไซท์เมื่อถูกกระตุ้นด้วย PPD, BCG และ MDP และไม่กดการตอบสนองของผู้ป่วยโดยวิธีการ ทดสอบทางผิวหนัง แต่สามารถตรวจพบการตอบสนองที่ดีขึ้นในผู้ป่วยบางราย ยาทาลิโดไมด์ไม่มีผล อย่างเด่นชัดต่อระบบโลหิต (Hematology study) ผลข้างเคียงจากฤทธิ์ยาได้แก่ ง่วงซึม ปาก แห้ง ท้องผูก พบได้ในบางราย ผู้ป่วย1รายเกิดการแพ้ยาต้านวัณโรคคือ isoniazid การศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่าทาลิโดไมด์ไม่ก่อให้เกิดอาการจากพิษชองยา ไม่กดการทำงานของเชล นอกจากนี้ สามารถพบการยับยังการสร้างสารทูเมอร์เนโครชิสแฟกเตอร์แอลฟา

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ Copyright[©] by Chiang Mai University All rights reserved