

ผลของกลุโคคอร์ติคอยด์ที่ให้ เป็นเวลานานต่อคอร์ติซอล
ในเลือดและสเตรอยด์เมตาบอไลต์ในปัสสาวะ



นางสาวมณีวรรณ จันทรโชติกส์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา เกษีษศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชา เกษีษวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. ๒๕๒๒

002295

i 16975315

THE EFFECT OF LONG TERM ADMINISTRATION OF GLUCOCORTICIDS
ON PLASMA CORTISOL AND URINARY METABOLITES

Miss Maneewan Chanphosri

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmacology

Graduate School

Chulalongkorn University

1979

Thesis Title The Effect of Long Term Administration of Glucocorticoids
on Plasma Cortisol and Urinary Metabolites
By Miss Maneewan Chanphosri
Department Pharmacology
Thesis Advisor Associate Professor Chawalit Preeyasombat

Accepted by Graduate School, Chulalongkorn University in partial
fulfillment of the requirements for the Master's degree

..... *S. Bunnag* Dean of Graduate School
(Associate Professor Supradit Bunnag, Ph.D.)

Thesis Committee

..... *K. Pengsritong* Chairman
(Professor Komol Pengsritong M.D., Ph.D.)

..... *Pisidi Sudhi-Aroma* Member
(Professor Captain Pisidi Sudhi-Aroma R.T.N.M.Sc.in Pharm.)

..... *Plengvidhya, P.* Member
(Associate Professor Prachote Plengvidhya, Ph.D.)

..... *Chawalit Preeyasombat* Member
(Associate Professor Chawalit Preeyasombat M.D.)

..... *Sodsai Asvavilai* Member
(Assistant Professor Sodsai Asvavilai, M.S.)

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลของกลูโคคอร์ติคอยด์ที่เป็นเวลานานต่อคอร์ติซอลในเลือดและ
สเตอรอยด์เมตาบอไลต์ในปัสสาวะ
ชื่อนิสิต นางสาวณิชาวรรณ จันทร์โพธิ์ศรี
อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ขวสิทธิ์ ปรียาสมบัติ
ภาควิชา เภสัชวิทยา
ปีการศึกษา ๒๕๒๒



บทคัดย่อ

ผู้รายงานได้ทำการศึกษาผลของการให้กลูโคคอร์ติคอยด์ คือ เพรดนิโซโลน ต่อระดับคอร์ติซอลในเลือด และสเตอรอยด์เมตาบอไลต์ในปัสสาวะ เพื่อประเมินผลของการทำหน้าที่ของต่อมหมวกไตในคนไข้ nephrotic syndrome, โรคหัวใจรูมาติก (rheumatic heart disease) และโรคไขข้ออักเสบ (rheumatoid arthritis) ซึ่งได้รับการรักษาด้วยเพรดนิโซโลนชั่วคราวระยะเวลาหนึ่ง

จากการศึกษาในคนไข้ nephrotic syndrome 33 คนซึ่งได้รับการรักษาด้วยเพรดนิโซโลนโดยการรับประทานในปริมาณ 2 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน เป็นเวลานาน 2 เดือน ทั้งพวกที่ได้รับยาทุกวันและได้ยารวันเว้นวัน พบว่าระดับของคอร์ติซอลในเลือด, 17-hydroxycorticosteroid และ 17-ketosteroid ในปัสสาวะของทุกคนลดลงต่ำกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในพวกที่ได้รับยาทุกวันระดับของฮอร์โมนในเลือดและสเตอรอยด์เมตาบอไลต์ในปัสสาวะจะลดลงมากกว่าพวกที่ได้รับยารวันเว้นวัน

จากการศึกษาในคนไข้โรคหัวใจรูมาติก (rheumatic heart disease) 14 คนซึ่งได้รับการรักษาด้วยเพรดนิโซโลน โดยการรับประทานทุกวันมานาน 1 เดือน แต่ปริมาณยาที่ให้แตกต่างกัน พบว่าพวกที่ได้ยาปริมาณสูงจะมีระดับของคอร์ติซอลในเลือด, 17-hydroxycorticosteroid และ 17-ketosteroid ในปัสสาวะต่ำกว่าพวกที่ได้รับยาในปริมาณน้อย แสดงว่าเพรดนิโซโลนปริมาณสูงจะทำให้การทำหน้าที่ของต่อมหมวกไตลดลงมากกว่าปริมาณน้อย

จากการศึกษาในคนไข้โรคไขข้ออักเสบ (rheumatoid arthritis) 10 คนซึ่งทุกคนได้รับการรักษาด้วยเพรดนิโซโลนโดยการรับประทานในปริมาณ ประมาณ 5 เท่าของ

physiologic dose ทุกวัน แต่ระยะเวลาที่ได้รักษามาแล้วแตกต่างกันไป พบว่าระยะเวลาของการรักษามีผลต่อระดับคอร์ติซอลในเลือด ,17-hydroxycorticosteroid และ 17-ketosteroid ในปัสสาวะโดย ถ้าการรักษาตั้งใช้เวลานานหน้าที่ของต่อมหมวกไตจะถูกกดมากกว่าการรักษาที่ใช้ระยะเวลาสั้น

Thesis Title The Effect of Long Term Administration of
Glucocorticoids on Plasma Cortisol and Urinary
Metabolites.

Name Miss Maneewan Chanphosri

Thesis Advisor Associate Professor Chawalit Preeyasombat

Department Pharmacology

Academic Year 1979



ABSTRACT

The effects of long-term administration of glucocorticoids, prednisolone, on the levels of plasma cortisol and its urinary metabolites were observed for the evaluation of adrenocortical function of the patients with nephrotic syndrome, rheumatic heart disease and rheumatoid arthritis, who had been treated with pharmacologic dose of this steroid hormone for a length of time.

Thirty-three patients with nephrotic syndrome who had received oral prednisolone in dosage of 2 mg/kg/day for 2 months, plasma cortisol, urinary 17-hydroxycorticosteroid and 17-ketosteroid were suppressed significantly ($p < 0.001$) comparing to normal subjects. Those who received daily prednisolone were more affected than those who received alternate-day therapy.

Fourteen patients with rheumatic heart disease had received oral prednisolone daily for one month in different doses. In patients receiving high dose, the plasma cortisol, urinary 17-hydroxycorticosteroid and 17-ketosteroid were lower than those receiving lower dose, suggesting more degree of adrenal suppression in the former group.

Ten patients with rheumatoid arthritis had received oral

prednisolone daily in doses equivalent to 5 times of physiologic doses for various length of time. The longer the duration of therapy, the lower the level plasma cortisol, urinary 17-hydroxycorticosteroid and 17-ketosteroid were detected.



ACKNOWLEDGEMENTS

I wish to express my sincere gratitude and appreciation to Associate Professor Chawalit Preeyasombat, Division of Endocrinology, Department of Pediatric, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, for his supervision, keen interest, guidance and encouragement during the course of this study.

I am indebted to Professor Rachit Buri, Dean of the Faculty of Medicine of Ramathibodi, Mahidol University, for providing me the opportunity and means to carry out this work, and to Assistant Professor Thep Himathongkam, Division of Endocrinology, Department of Medicine, and Dr.Kitima Sriwatanakul, Department of Pediatric for their support.

I also want to extend my gratitude to Associate Professor Pricha Tanphaichitr, Division of Nephrology, Department of Pediatric for his help in clinical evaluation of the patients.

I also wish to express my appreciation to the staffs of the Division of Endocrinology, for their kind cooperations, particularly to Mrs.Ninlawan Pitchayayothin for her advice concerning the technique of competitive protein binding, to Mrs.Aporn Sriprapadang for her advice concerning the technique in the determination of 17-hydroxycorticosteroid and 17-ketosteroid, and to Mrs.Pranee Kongsangchai for her general assistance.

Finally, this study was partly supported by a grant of the Graduate School, Chulalongkorn University, which was gratefully acknowledged.

LIST OF ABBREVIATIONS

ACTH	Adrenocorticotropic hormone
Ca	Calcium
CBG	Corticosteroid binding globulin
CNS	Central Nervous System
cm	Centimeter
cpm	Count per minute
CVS	Cardiovascular System
F	Female
GH	Growth hormone
GI	Gastrointestinal System
H ³ -F	Tritiated cortisol
hr	Hour
kg	Kilogram
nm	Nanometer
<u>M</u>	Molar
M	Male
m ²	Square meter
mg	Milligram
ml	Milliliter
mo	Month
<u>N</u>	Normal
rpm	Round per minute
S.D.	Standard deviation
S.E.M.	Standard error of mean
yr	Year

LIST OF ABBREVIATIONS (Cont.)

17-OHCS	17-hydroxycorticosteroid
17-KS	17-ketosteroid
ug	Microgram
ug/dl	Microgram per deciliter
ul	Microliter

CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT	iv
ENGLISH ABSTRACT	vi
ACKNOWLEDGEMENTS	viii
LIST OF ABBREVIATIONS	ix
LIST OF TABLES.....	xii
LIST OF FIGURES.....	xiv
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
II MATERIALS AND METHODS	19
III RESULTS.....	34
IV DISCUSSION.....	61
V CONCLUSION	68
REFERENCES	69
VITA.....	78



LIST OF TABLES

Table	Page
1. Normal values of plasma cortisol by competitive protein binding assay	36
2. Plasma cortisol levels in patients with nephrotic syndrome receiving oral prednisolone 2 mg/kg/day as single daily dose	38
3. Plasma cortisol levels in patients with nephrotic syndrome receiving oral prednisolone 4 mg/kg/day once every other day	39
4. The correlation between doses of the steroid and plasma cortisol levels in 14 patients with rheumatic heart disease treated with different doses interpreted as times of the physiologic doses	41
5. Plasma cortisol determination in patients with rheumatoid arthritis receiving oral prednisolone approximately 5 times of the physiologic doses every day in 3-4 divided dose with various duration of therapy	45
6. Normal distribution of urinary 17-hydroxycorticosteroid and 17-ketosteroid	49
7. Urinary 17-OHCS and 17-KS in patients with nephrotic syndrome receiving oral prednisolone 2 mg/kg/day as single daily dose.....	51

LIST OF TABLES (Cont.)

Table		Page
8.	Urinary 17-OHCS and 17-KS in patients with nephrotic syndrome receiving oral prednisolone 4 mg/kg/day once every other day	52
9.	The correlation between doses of the steroid and urinary 17-OHCS and 17-KS in 14 patients with rheumatic heart disease treated with different doses interpreted as times of the physiologic doses.....	54
10.	Urinary 17-OHCS and 17-KS in patients with rheumatoid arthritis receiving oral prednisolone approximately 5 times of the physiologic doses every day in 3-4 divided dose with various duration of therapy.....	58

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1.	Urinary Metabolites of Cortisol.....	7
2.	Major Urinary Metabolites of Adrenal Androgens...	9
3.	Standard curve of cortisol.....	35
4.	Correlation between the doses of prednisolone and plasma cortisol levels in the morning.....	42
5.	Correlation between the doses of prednisolone and plasma cortisol levels in the afternoon.....	43
6.	Correlation between the duration of therapy and plasma cortisol levels in the morning.....	46
7.	Correlation between duration of therapy and plasma cortisol levels in the afternoon.....	47
8.	Correlation between the doses of prednisolone and urinary 17-OHCS.....	55
9.	Correlation between the doses of prednisolone and urinary 17-KS.....	56
10.	Correlation between the duration of therapy and urinary 17-OHCS.....	59
11.	Correlation between the duration of therapy and urinary 17-KS.....	60