

การศึกษาระดับปริญญา วิชา โคร คินน้ำไขสันหลัง และ เซอัมของ ผู้ป่วย ไข้ โร คของ เยื่อหุ้มสมอง



นางสาว กิ่งฟ้า ทรัพย์มณชัย

วิทยานิพนธ์นี้ เป็นส่วนหนึ่งของ การศึกษาตามหลักสูตรปริญญา เกสซ์ค่า สตรีมหาบัณฑิต

ภาควิชา เกสซ์กรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2528

ISBN 974-564-193-6

009016

STUDIES OF CEREBROSPINAL FLUID AND SERUM LEVELS OF
ANTITUBERCULOUS DRUGS IN TUBERCULOUS MENINGITIS

Miss Kingfah Supmonchai

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

Department of Pharmacy
Graduate School
Chulalongkorn University

1985

Thesis Title Studies of Cerebrospinal Fluid and Serum Levels of
Antituberculous Drugs in Tuberculous Meningitis

By Miss Kingfah Supmonchai

Department Pharmacy

Thesis Advisor Assistant Professor Sming Kaojarern
Assistant Professor Sarinee Krittiyanunt



Accepted by the 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

.....*S. Sangtherapitikul*.....Chairman
(Associate Professor Sumalee Sangtherapitikul, M.S.)

.....*Sming Kaojarern*.....Member
(Assistant Professor Sming Kaojarern, M.D.)

.....*Sarinee Krittiyanunt*.....Member
(Assistant Professor Sarinee Krittiyanunt,
M.Sc. in Clinical Pharmacy)

.....*U. Suvanakoot*.....Member
(Assistant Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.)

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาระดับยารักษา วัณโรคในน้ำไขสันหลัง และ เชื้อรุ่มของผู้ป่วย วัณโรคของ เยื่อหุ้มสมอง
ชื่อ นิสิต	นางสาว กิ่งฟ้า ททรัพย์มนชัย
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยคณบดี อาจารย์ นายแพทย์ ส้มมิ่ง เก้า เจริญ ผู้ช่วยคณบดี อาจารย์ สารีณี กฤตยานันต์
ภาควิชา	เภสัชกรรม
ปีการศึกษา	2527



บทคัดย่อ

ในการศึกษา ผู้ป่วย วัณโรค ของ เยื่อหุ้มสมอง จำนวน 16 คน ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยา ไอโซไนอาซิด, ไพราซิनाไมด์ และไรแฟมปีน ชนิดรับประทาน, และ สเตรปโตมัยซิน ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ โดยการวัดความเข้มข้นของยาแต่ละตัวในน้ำไขสันหลัง และ เชื้อรุ่มในเวลาเดียวกันที่ 3 ชั่วโมง หลังจากได้รับยาที่ช่วง เวลาต่าง ๆ โดยใช้วิธีทางชีวเคมี สำหรับ ไอโซไนอาซิดและไพราซิनाไมด์ และใช้วิธีทางจุลชีววิทยาสำหรับไรแฟมปีนและ สเตรปโตมัยซิน พบว่า ความเข้มข้นเฉลี่ยทั้งหมด ในน้ำไขสันหลังของ ไอโซไนอาซิด, ไพราซิनाไมด์, ไรแฟมปีน และ สเตรปโตมัยซิน เป็น 2.40, 34.78, 0.29 และ 3.78 ไมโครกรัม/ซีซี ตามลำดับ ซึ่งมากกว่าความเข้มข้นต่ำสุดในการยับยั้งเชื้อ (MIC) ของยาทั้งหมดตั้ง กล่าวข้างต้นต่อเชื้อ Mycobacterium tuberculosis ส่วนความเข้มข้นเฉลี่ยในน้ำไขสันหลังที่ช่วง เวลาต่าง ๆ กันของ ไอโซไนอาซิดและไพราซิनाไมด์ มีค่ามากกว่า MIC ของยาต่อเชื้อ M. tuberculosis ในขณะที่ความเข้มข้นเฉลี่ยในน้ำไขสันหลังที่ช่วง เวลาต่าง ๆ ของไรแฟมปีนและ สเตรปโตมัยซินมีค่าไม่แน่นอน คือ ขึ้น ๆ ลง ๆ จาก MIC ของยาต่อเชื้อนี้ ความเข้มข้นเฉลี่ยในน้ำไขสันหลัง และ เชื้อรุ่มและ อัตราส่วนเฉลี่ยของยาในน้ำไขสันหลังต่อเชื้อรุ่มที่ช่วง เวลาต่าง ๆ นั้น ต่างกันอย่างไม่มีความสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) สำหรับ ความเข้มข้นของยา ในน้ำไขสันหลัง และ เชื้อรุ่มของ ไพราซิनाไมด์และไรแฟมปีนนั้นสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ 0.8922 และ -0.4223 ตามลำดับ ($p < 0.05$) แต่ความเข้มข้นของ ไอโซไนอาซิดและ สเตรปโตมัยซินในน้ำไขสันหลัง และ เชื้อรุ่มสัมพันธ์กันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ 0.1654 และ 0.2934 ตามลำดับ ($p > 0.05$)

นอกจากนี้ ความเข้มข้นเฉลี่ยของไอโซโทปในอาซิด, ไพรอซิมาไมด์, โรแฟมบิน และสเตรปโตมัยซิน ในน้ำไขสันหลังมีค่าคิดเป็นร้อยละ 89, 91, 5 และ 20 ของความเข้มข้นของยาในเซรัม ตามลำดับ

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายรอยตัวร่วมกับยารักษาวัณโรค พบว่า ความเข้มข้นเฉลี่ยในน้ำไขสันหลังและเซรัม และอัตราส่วนเฉลี่ยของยาในน้ำไขสันหลังต่อเซรัมของยาทั้ง 4 ชนิด ที่ช่วงเวลาต่าง ๆ กัน แตกต่างกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยารักษาวัณโรคเพียงอย่างเดียวอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

ในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 16 คน มี 4 คน (กลุ่มละ 2 คน) ที่มีความผิดปกติทางระบบประสาทเกิดขึ้น โดยผู้ป่วย 1 คนในกลุ่มแรก มีอาการชัก ในขณะที่ผู้ป่วยอีกคนมีอาการฝ่อลีกลงของสมอง ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มที่สอง 1 คนมีอาการกลอกตาขวาไม่ได้ และอีก 1 คนมีอาการหนังตาข้างขวาตก

rifampin were statistically significant with the correlation coefficients of 0.8922 and -0.4223, respectively ($p < 0.05$). The correlations between CSF and serum concentrations of isoniazid and streptomycin were not statistically significant as shown by the correlation coefficients of 0.1654 and 0.2934, respectively ($p > 0.05$). The average percent penetration into CSF of isoniazid, pyrazinamide, rifampin and streptomycin were about 89, 91, 5 and 20, respectively.

In a group of patients who received antituberculous drugs in combination with steroids, the mean CSF and serum concentrations as well as CSF/serum ratios at various intervals of each antituberculous drug were not statistically different ($p > 0.05$) from another group who received only antituberculous drugs.

of 16 patients, four (two in each group) had neurological deficits as follows : in group I, one had generalized seizure and another had cerebral atrophy; in group II, one had rectus palsy and another had ptosis of the right eye.

ACKNOWLEDGEMENT



I would like to express my gratitude and thanks to the members of the supervisory committee, Associate Professor Sumalee Sangtherapitukul, Assistant Professor Sming Kaojarern, Assistant Professor Sarinee Krittiyanunt and Assistant Professor Uthai Suvanakoot for their valuable criticisms, suggestions and comments.

I wish to express my sincere gratitude and thanks to Assistant Professor Sming Kaojarern, Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Department of Medicine, Ramathibodi Hospital for his supervision, helpful guidance and continual encouragement throughout the course of the study including excellent suggestions, criticisms and reviewing this manuscript

I am deeply indebted and grateful to Assistant Professor Vimolmas Lipipun for her keen interest, guidance, invaluable suggestions and encouragement during the course of this study.

My deep appreciation and thanks are also extended to Assistant Professor Sarinee Krittiyanunt, my co - advisor, for giving me the opportunity to carry on the study and for her kindness, cooperation, encouragement and suggestions including criticism and reveiwing this manuscript.

My special thanks are also due to Associate Professor Dr. Santi Thoongsuan, Associate Dean of Administrative Affairs, and Head of the Department of Microbiology for allowing me to use the facilities and operate the microbiology laboratory at his department and to all staffs of the department for their cooperation and assistance.

I desire to express my sincere gratitude to Assistant Professor Chintana Mookhavesa, Chief of Toxicology Section, Department of Pathology, Ramathibodi Hospital for allowing me to use the facilities in the Section and to Mrs. Malinee Thaveevatch and Miss Somsri Monkong for their kind assistances and helpful suggestions in biochemical laboratory techniques.

The clinical study would never have succeeded without great help from Assistant Professor Preeda Puapradit, Division of Neurology, Department of Medicine, Ramathibodi Hospital and Assistant Professor Theerawat Hemachuta, Division of Neurology, Department of Medicine, Chulalongkorn Hospital for their counseling and providing me the specimens in this study.

I am mostly thankful to all nurses, interns and residents for their cooperation.

A grateful acknowledgement is extended to the Graduate School, Chulalongkorn University for granting financial support to conduct this project.

Finally, I would like to express my thanks to all of those whose names have not been mentioned and to those who in one way or another helped to make this work a reality.



CONTENTS

	PAGE
Thai Abstract	iv
English Abstract	vi
Acknowledgements	viii
Contents	x
List of Tables	xi
List of Figures	xiii
List of Abbreviations	xiv
Chapter	
1. Introduction	1
2. Review of Literature	6
3. Materials and Methods	28
4. Results	46
5. Discussion	84
6. Summary and Conclusion	92
References	94
Appendices	103
Vita	114

LIST OF TABLES

Table	page
1 CSF INH concentrations after 3-hour administration at various intervals in patients with tuberculous meningitis	49
2 Serum INH concentrations after 3-hour administration at various intervals in patients with tuberculous meningitis	50
3 CSF pyrazinamide concentrations after 3-hour administration at various intervals in patients with tuberculous meningitis	51
4 Serum pyrazinamide concentrations after 3-hour administration at various intervals in patients with tuberculous meningitis	52
5 CSF rifampin concentrations after 3-hour administration at various intervals in patients with tuberculous meningitis	53
6 Serum rifampin concentrations after 3-hour administration at various intervals in patients with tuberculous meningitis	54
7 CSF streptomycin concentrations after 3-hour administration at various intervals in patients with tuberculous meningitis	55
8 Serum streptomycin concentrations after 3-hour administration at various intervals in patients with tuberculous meningitis	55
9 CSF/serum ratios of INH after 3-hour administration at various intervals in patients with tuberculous meningitis	57
10 CSF/serum ratios of pyrazinamide after 3-hour administration at various intervals in patients with tuberculous meningitis	58
11. CSF/serum ratios of rifampin after 3-hour administration at various intervals in patients with tuberculous meningitis	59
12 CSF/serum ratios of streptomycin after 3-hour administration at various intervals in patients with tuberculous meningitis	60
13 The average concentrations in serum and CSF and the average percent penetration into CSF of Antituberculous drugs	61

Table	page
14 Comparison of the overall mean concentrations of antituberculous drugs in CSF with MIC against <u>M. tuberculosis</u>	62
15 Comparison of the mean concentrations in CSF and serum and CSF/serum ratios of isoniazid at various intervals	73
16 Comparison of the mean concentrations in CSF and serum and CSF/serum ratios of pyrazinamide at various intervals	74
17 Comparison of the mean concentrations in CSF and serum and CSF/serum ratios of rifampin at various intervals	75
18 Comparison of the mean concentrations in CSF and serum and CSF/serum ratios of streptomycin at various intervals	76
19 The distribution of the patients' age	81
20 The admission signs and symptoms	81
21 The admission values in CSF	82
22 The results of treatment	83

LIST OF FIGURES

Figure		page
1	The mean CSF and serum concentrations of isoniazid at various intervals in patients with tuberculous meningitis	63
2	The mean CSF and serum concentrations of pyrazinamide at various intervals in patients with tuberculous meningitis	64
3	The mean CSF and serum concentrations of rifampin at various intervals in patients with tuberculous meningitis	65
4	The mean CSF and serum concentrations of streptomycin at various intervals in patients with tuberculous meningitis	66
5	Correlation between CSF and serum concentrations of pyrazinamide	67
6	Correlation between CSF and serum concentrations of isoniazid	68
7	Correlation between CSF and serum concentrations of rifampin	69
8	Correlation between CSF and serum concentrations of streptomycin	70

LIST OF ABBREVIATIONS

° C	=	degree Celsius
AFB	=	Acid-Fast Bacillus
A.M.	=	ante meridiem; before noon
ATCC	=	American Type Culture Collection
cm.	=	centimeter
CNS	=	Central Nervous System
CSF	=	Cerebrospinal Fluid
cu mm.	=	cubic millimeter
d	=	day
etc.	=	etcetera
g., gm.	=	gram
GI	=	Gastrointestinal
hr	=	hour
i.e.	=	that is
INH	=	Isoniazid
kg	=	kilogram
mcg.	=	microgram
mg	=	milligram
MIC	=	Minimum Inhibitory Concentration
min	=	minute
ml	=	milliliter
mm	=	millimeter
mm H ₂ O	=	millimeter of water
N	=	Normal
nm.	=	nanometer
no	=	number
PAS	=	Para Aminosalicic acid

rpm = revolutions per minute
TBM = Tuberculous Meningitis
v/v = volume by volume