

ผลของอะเซตามีนोเฟน, ไคอาซีแอมและนอร์ติออด
ต่อค่าการชนัรยรอกซันอิสระไนอิร้มนคน



นางสาว นงลักษณ์ ตรีพรหม

004125

วิทยานพนธนี้เป็นส่วนหนึ่ของการศึษาตามหลักศุกรษริฎญาเลส์ชศจสตร้มนหาบัตติค


ภคกวิชาสร้รวิทยา

บัตติควิทยาอัย จุฬาลงกรณมหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2523

I15849181

EFFECT OF ACETAMINOPHEN, DIAZEPAM
AND NORDIOL ON FREE THYROXINE
INDEX IN HUMAN SERUM



Miss Nonglak Triprom

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

Department of Physiology
Graduate School

Chulalongkorn University

1980

Thesis Title Effect of Acetaminophen, Diazepam and Nordiol
 on Free Thyroxine Index in Human Serum.
By Miss Nonglak Triprom.
Department Physiology.
Thesis Advisor Assistant Professor Vipa Boonnamsiri, Ph.D.

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 Prof. Supadit Bunnage, Ph.D.)

Thesis Committee

Romsai S.
..... Chairman
(Prof. Dr. Romsai Suwanik)
Vipa Boon
..... Member
(Assistant Prof. Vipa Boonnamsiri, Ph.D.)
Pongsak Kanluan
..... Member
(Assistant Prof. Pongsak Kanluan)
Makumkrong Poshyachinda
..... Member
(Associate Prof. Makumkrong Poshyachinda)

Copyright of the Graduate School, Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลของ อะเซตามิโนเฟน, ไโดอาซีแอมและนอร์ดีออล
ต่อค่าครรภ์บี รับริกซินอิสระในครรภ์คน
ชื่อผู้ผลิต นางสาว นางลักขณ์ ตรีพรหม
อาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วิภา บุญนำศิริ
ภาควิชา: สรีรวิทยา
ปีการศึกษา 2523

บทคัดย่อ



ปัญหาสำคัญที่เกี่ยวกับการวินิจฉัยภาวะหน้าท้องต่อมรับริกซิน โดยไข่ครรภ์ที่ 4 เป็นเครื่องตัดสินคือ อิทธิพลของยาบางชนิดที่สามารถทำให้ค่าที่ 4 ในครรภ์เปลี่ยนแปลง เพราะความเข้มข้นของที่ 4 ในครรภ์จะเปลี่ยนไป เมื่อปริมาณของโปรตีนในครรภ์เปลี่ยนแปลง เพื่อเป็นการป้องกันความผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้น กับคนไข้วที่มีความผิดปกติของโปรตีน ซึ่งปิด-เกาะกับรับริกซินฮอร์โมน ดังนั้นการศึกษานี้จึงได้ทำการทดลองที่เรียกว่า พี-รับริกซิน อินเด็กซ์ (เอฟ.ที.ไอ.) หรือครรภ์บี รับริกซินอิสระ ซึ่งคำนวณได้จากค่าครรภ์ที่ 4หารด้วยค่าที่ 3-ฮัพเทค (ช่องว่างของ ที.บี.เอส. ที่ไม่มีรับริกซินปิดเกาะ) จะเห็นได้ว่าการทดลองนี้ไม่ยากและน่าจะนำมาใช้วินิจฉัยโรคต่อมรับริกซินมากกว่า เพราะจากการศึกษาพบว่า ค่า เอฟ.ที.ไอ. จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับค่ารับริกซินอิสระในครรภ์ ซึ่งถือว่าเป็นส่วนที่สำคัญมากในการออกฤทธิ์ ฉะนั้นในขั้นต้นของการศึกษานี้ จึงใช้เวลาส่วนมากในการปรับปรุงและตัดแปลงหลายอย่าง เกี่ยวกับวิธีการหาครรภ์ที่ 4 โดยวิธีเรดิโออิมมูโนเอสเสย์ เช่น การใช้ โพลีเอททิสัน ไกลคอลตกตะกอนที่ 4 ที่ยึดเกาะอยู่กับที่ 4-แอนติบอดี รวมทั้งการควบคุมคุณภาพและปฏิกิริยาจำเพาะของวิธีการนี้ให้ได้มาตรฐานเป็นต้น

คณะผู้รายงานส่วนใหญ่ที่ศึกษาถึงฤทธิ์ของยาบางชนิด ที่ทำให้ระดับของรับริกซิน-ฮอร์โมนเปลี่ยนแปลงมักทดลองกับสัตว์ แต่การศึกษานี้จะทดลองผลของอะเซตามิโนเฟน

(พาราเซตามอล-ยาแก้ปวดลดไข้), ไโดอาซีแอม (วาเลียม-ยาระงับประสาท) และนอร์ดีออล (ยาคุมกำเนิด) ในคนเพราะให้ผลถูกต้องแน่นอนกว่าในสัตว์ทดลอง ดังนั้นยาและหญิงจะได้รับยาพวกอะเซตามิโนเฟนและไดอาซีแอม ติดต่อกันเป็นเวลา 5 วัน, และให้นอร์ดีออลแก่หญิงสุขภาพสมบูรณ์นาน 1 เดือน นำผลเลือดก่อนและหลังรับประทานยาของคนกลุ่มเดียวกันมาเปรียบเทียบ ผลปรากฏว่าอะเซตามิโนเฟนไม่ได้ทำให้ค่าซีรั่มที่ 4, ซี 3-ฮัพเทคและเอฟ.ที.ไอ. เปลี่ยนแปลงแต่อย่างใด ($P < 0.4-0.9$) แต่กลุ่มที่ได้รับไดอาซีแอมพบว่าค่าซีรั่มที่ 4 เท่านั้นที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$) ส่วนค่าซี 3-ฮัพเทคและเอฟ.ที.ไอ. ไม่เปลี่ยนแปลง ($P < 0.4-0.6$) สำหรับกลุ่มที่ได้รับนอร์ดีออลพบว่า ค่าซีรั่มที่ 4 และซี 3-ฮัพเทคเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$ และ $P < 0.005$ ตามลำดับ) แต่มีค่า เอฟ.ที.ไอ. เท่านั้นที่ไม่เปลี่ยนแปลง ($P < 0.1$) จากผลของการทดลองเหล่านี้จะเห็นชัดว่า ยาต่าง ๆ ดังกล่าวไม่ทำให้ค่าเอฟ.ที.ไอ. เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ฉะนั้นตรวจฉีดยาร็อกซินอีลหรือเอฟ.ที.ไอ. จึงเป็นค่าที่มีประโยชน์มากในการวินิจฉัยภาวะการทำงานของต่อมธัยรอยด์ที่แท้จริง.

Thesis Title Effect of Acetaminophen, Diazepam and Nordiol on
Free Thyroxine Index in Human Serum.

Name Miss Nonglak Triprom.

Thesis Advisor Assistant Professor Vipa Boonnamsiri, Ph.D.

Department Physiology.

Academic Year 1980

ABSTRACT

The major problem in in vitro testings of thyroid function such as by total serum T_4 is the effects of some drugs interfering with its concentration, which will be altered when the amount or the binding effectiveness of serum proteins is changed. To prevent the error in patients with abnormalities of thyrobinding proteins, a free thyroxine index (FTI) is introduced in this study as the test because it is simple and more diagnostic. FTI is derived from measurement of the total serum T_4 concentration divided by the value of T_3 -uptake or the vacant binding-sites for T_4 . Studies have suggested that FTI value is directly proportional to the concentration of free T_4 , which is the component in serum that exerts biological action. Therefore, the initial part of this work is mostly devoted to development of RIA for total serum T_4 by several important modifications, using polyethylene glycol (PEG) as precipitating agent, and also including of quality control and cross-reactivity testings.

The great majority of investigations for the effects of some drugs on the concentration of thyroid hormone has been performed in experimental animals. Studies of the effects of acetaminophen (paracetamol-analgesic), diazepam (valium-tranquilizer) and norethindrone (oral contraceptive) on total serum T_4 , T_3 -uptake and FTI in man are more realistic than those made in animals, because the results are directly applicable. Thus, short-term treatments of acetaminophen & diazepam were 5 day orally administration, but norethindrone was given for a month to healthy women. Results of the control and the treatment groups were compared. It appeared that the values of all three parameters mentioned above were not changed by acetaminophen ($P < 0.4-0.9$). For diazepam treated subjects, only total serum T_4 concentration were significantly decreased ($P < 0.001$), confirming that diazepam displaces T_4 for TBG-binding sites, but no significant difference ($P < 0.4-0.6$) was found between the values of T_3 -uptake and FTI. In case of norethindrone, an oral contraceptive drug, it significantly increases total serum T_4 ($P < 0.01$) and T_3 -uptake ($P < 0.005$), but the values of FTI are not significantly changed ($P < 0.1$), confirming that FTI is a very good index of thyroid function test because assay values for total T_4 and T_3 -uptake will be altered, whereas FTI values will be not affected by these drugs.

ACKNOWLEDGEMENT



The author would like to express her grateful thanks her major advisor, Assistant Prof. Vipa Boonnamsiri, Ph.D., for her enthusiastic guidance, patients critical review and warm relationship throughout this study. Thanks are also extended to Assistant Prof. Pongsak Kanluan, her co-advisor, for helpful advice. Deep appreciation and gratitude is expressed to Prof. Dr. Romsai Suwanik, Associate Dean of the Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, for his helps as external examiner committee member and has given valuable suggestions and helps in all education persuits for the success of this thesis.

Greatly acknowledgements are expressed to Associate Prof. Dr. Rudee Pleehachinda, Head of the Section of Nuclear Medicine, Department of Radiology, Siriraj Hospital, for her encouragement and for all facilities provided by her section during this study. Deep gratitude is expressed to Associate Prof. Dr. Makumkrong Poshyachinda, Head of the Section of Nuclear Medicine, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, for her helps as advisor committee member and to Assistant Prof. Sumlee Jaidee, Head of Department of Physiology, Faculty of Pharmacy, Chulalongkorn University. for her useful suggestions in this investigation.

The author is the most grateful to Prof. Dr. Suporn Koetsawang, Director of Family Planning Research Unit, Department of

Obstetrics & Gynaecology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Assistant Prof. Dr. Viyada Attanatho, the Section of Nuclear Medicine, Department of Radiology, Siriraj Hospital, Dr. Chayan Soonthornnond, Head of Department of Surgery and Dr. Vichai Chaturapit, Department of Medicine, Taksin Hospital, for their kindly supply of serum samples for completion of this work.

Special thanks is expressed to all member of the Section of Nuclear Medicine, Siriraj Hospital and Intensive Care Unit, Taksin Hospital for their cooperation and warm relationship.



ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

	PAGE
บทคัดย่อภาษาไทย	i
ABSTRACT	iii
ACKNOWLEDGEMENT	vi
LIST OF TABLES	viii
LIST OF FIGURES	ix
ABBREVIATION	x
CHAPTER I. "INTRODUCTION"	1
CHAPTER II. "MATERIALS & METHODS"	14
CHAPTER III. "RESULTS"	24
CHAPTER IV. "DISCUSSION"	36
SUMMARY	44
REFERENCES	46
BIOGRAPHY	54

LIST OF TABLES

TABLE	PAGE
1. Coefficient of variation (%) of intra-assay with 15 replications by T_4 RIA	32
2. Coefficient of variation (%) of inter-assay with 15 replications by T_4 RIA	32
3. The effects of Acetaminophen, Diazepam and Nordiol on total serum T_4 , T_3 -uptake and FTI between control & treatment groups	35

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ABBREVIATION

AMP	=	Adenosine monophosphate
ANS	=	8-anilino-1-naphthalene-sulphonic acid
B	=	Bound form or antigen-antibody complex of standard or unknown
B ₀	=	Bound form or antigen-antibody complex of zero standard (zero binding)
BMR	=	Basal metabolic rate
BSA	=	Bovine serum albumin
CNS	=	Central nervous system
DIT	=	Diiodotyrosine
EDTA	=	Di-sodium ethylenediaminetetra-acetate
FTI	=	Free thyroxine index
MIT	=	Monoiodotyrosine
PBS	=	Phosphate buffer saline
PEG	=	Polyethylene glycol
RIA	=	Radioimmunoassay
T	=	Total count of 50 microlitre labelled T ₄
TBG	=	Thyroxine binding globulin
TBPA	=	Thyroxine binding prealbumin
TRF	=	Thyrotropin releasing factor
TSH	=	Thyroid stimulating hormone
T ₃	=	Triiodothyronine
T ₄	=	Thyroxine