

รายการอ้างอิง

1. LiVolsi V. Thyroid Pathology. In: Braverman L, Utiger R, editors. The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, ed7. **Philadelphia:Lippincott-Raven** 1996:497.
2. Berry MJ, Banu L, Larsen PR. Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme. **Nature** 1991;349:438-40.
3. Mendel CM. The free hormone hypothesis: A physiologically based mathematical model. **Endo Rev** 1989;10:232-74.
4. Motomura K, Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. In: Kaplan MM, editor. Endocrinology and metabolism clinics of North America: Thyrotoxicosis. **Philadelphia:Saunders** 1998: 1-23.
5. Tietgens ST, Leinung MC. Thyroid Storm. In: Ober KP, editor. The medical clinics of North America: Endocrine emergency. **Philadelphia: Saunders** 1995: 169-84.
6. Solomon B, Glinoe D, Lagasse R. Current trend in the management of Graves' disease. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;70:1518-9.
7. Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan and the United States. **Thyroid** 1991;1:129-31.
8. Tallstedt L, Lundell G, Torring O. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. **Thyroid** 1992;326:1733-5.
9. Alexander WD, Evans V, MacAulay A, Gallagher TF Jr, Londono J. Metabolism of ³⁵S-labelled antithyroid drugs in man. **Br Med J** 1969;2:290-1.
10. Okamura Y, Shigemasa C, Tatsuhara T. Pharmacokinetics of methimazole in normal subjects and hyperthyroid patients. **Endocrinol Jpn** 1986 Oct;33 (5):605-15.
11. Cooper DS. Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. In Kaplan MM, editor. Endocrinology and metabolism

- clinics of North America: Thyrotoxicosis. **Philadelphia:Saunders** 1998: 225-47.
12. Davidson B, Soodak M, Neary JT. The irreversible inactivation of thyroid peroxidase by methylmercaptoimidazole, thiouracil, and propylthiouracil in vitro and its relationship to in vivo findings. **Endocrinology** 1978;103:871-5.
 13. Taurog A, Dorris M. A reexamination of the proposed in activation of thyroid peroxidase in the rat thyroid by propylthiouracil. **Endocrinology** 1989 1; 124:3038-43.
 14. VanderLaan JE, VanderLaan WP. The iodide concentrating mechanism of the rat thyroid and its inhibition by thiocyanate. **Endocrinology** 1947;40: 403-16.
 15. Chopra IJ. A study of extrathyroidal conversion of thyroxine (T4) to 3, 3', 5-triiodothyronine (T3) in vitro. **Endocrinology** 1977;101:453-63.
 16. Cooper DS, Saxe VC, Meskell M, Maloof F, Ridgway EC. Acute effects of propylthiouracil (PTU) on thyroidal iodide organification and peripheral iodothyronine deiodination: Correlation with serum PTU levels measured by radioimmunoassay. **J Clin Endocrinol Metab** 1982;54:101-6.
 17. McGregor AM, Petersen MM, McLachlan SM, Rooke P, Smith BR, Hall R. Carbimazole and the autoimmune response in Graves' disease. **N Engl J Med** 1980;303:302-7.
 18. Wall JR, Manwar GL, Greenwood DM, Walters BA. The in vitro suppression of lectin induced H-thymidine incorporation into DNA of peripheral blood lymphocyte after the addition of propylthiouracil. **J Clin Endocrinol Metab** 1976;43:1406-9.
 19. Merchant B, Alexander WD, Lazarus JH, Lees J, Clark DH. The accumulation of ³⁵S-antithyroid drugs by the thyroid gland. **J Clin Endocrinol Metab** 1972;34 :847-51.
 20. Cooper DS, Bode HH, Nath B, Saxe V, Maloof F, Ridgway EC. Methimazole pharmacology in man: studies using a newly developed radioimmunoassay for methimazole. **J Clin Endocrinol metab** 1984;58:473-8.

21. Aungst BJ, Vesell ES, Shapiro JR. Unusual characteristics of dose-dependent uptake of propylthiouracil by thyroid gland in vivo: effects of thyrotropin, iodide or phenobarbital pretreatment. **Biochem Pharmacol** 1979;28:1479-84.
22. Jansson R, Dahlberg PA, Johansson H, Linstrom B. Intrathyroidal concentrations of methimazole in patients with Graves' disease. **J Clin Endocrinol metab** 1983;57:129-32.
23. Lazarus JH, Marchant B, Alexander WD, Clark DH. ³⁵S-antithyroid drug concentration and organic binding of iodine in the human thyroid. **Clin Endocrinol (oxf)** 1975; 4: 609-15.
24. Barnes HV, Bledsoe T. A simple test for selecting the thionamide schedule in thyrotoxicosis. **J Clin Endocrinol Metab** 1972;35:250-5.
25. Okamura K, Ikenoue H, Shiroyu A. Reevaluation of the effects of methylmercaptoimidazole and propylthiouracil in patients with Graves' hyperthyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 1987;65:719-25.
26. Sridama V, Pattanaungkul S, Yongprapakorn S, Sritipawawan S. Effect of very low dose versus conventional dose methimazole therapy on thyroid hormone levels in thyrotoxic patients. **Chula Med J** 1989;33:54.
27. Cooper DS. Antithyroid drugs. **N Engl J Med** 1984 Nov;311(21):1353-62.
28. Momotani N, Noh J, Oyanagi H. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. **N Engl J Med** 1986;315:24-30.
29. Cooper DS. Antithyroid drugs: To breast-feed or not to breast-feed. **Am J Obstet Gynecol** 1987;157:234-7.
30. Cooper DS. Which antithyroid drug?. **Am J Med** 1986 Jun;80:1165-8.
31. Cooper DS, Goldminz D, Levin AA. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. **Ann Intern Med** 1983;26:26-8
32. Nabil N, Miner DJ, Amatruda JM. Methimazole: and alternative route of administration. **J Clin Endocrinol Metab** 1982 Apr;54(1):180-1.
33. Walter RM Jr, Bartle WR. Rectal administration of propylthiouracil in the treatment of Graves' disease. **Am J Med** 1990 Jan;88:69-70.

34. Bartle WR, Walker SE, Silverberg JDH. Rectal absorption of propylthiouracil. **Int J Clin Phar Ther Toxiol** 1988 Jun;26(6):285-7.
35. Cansler CL, Latham JA, Brown PM Jr, Chapman WHH, Magner JA. Duodenal obstruction in thyroid storm. **South Med J** 1997 Nov;90(11):1143-6.
36. Shargel L., Yu BC. Physiologic Factor Related to Drug Absorption. In: Davis KW. Editor. Applied Biopharmaceutics and pharmacokinetics, ed 3. **Stamford:Appleton & Lange** 1993; 111.
37. De Boer, Moolenaar L, de Leede LGJ., et al. Rectal Drug Administration : Clinical pharmacokinetic Considerations. **Clin Pharmacokinetics** 1982; 7: 285-311.

ภาคผนวก

แบบฟอร์มคำอธิบายประกอบหนังสือยินยอม

โครงการศึกษาวิจัย: "การเปรียบเทียบระดับยาในพลาสมาของยาเมธิมาโซลระหว่างการให้ทางปากและการสวนเก็บทางทวาร"

โรคต่อมธัยรอยด์เป็นพิษเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยมากในประชากรทั่วไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งในคลินิกต่อมไร้ท่อ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อาการของโรคมีสาเหตุมาจากการมีระดับฮอร์โมนจากต่อมธัยรอยด์สูงขึ้นมากกว่าปกติ สามารถถูกกระตุ้นให้กำเริบหรือมีอาการรุนแรงจนเกิดอาการโคม่าได้ ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถรับการรักษาด้วยยาด้านธัยรอยด์ก็อาจทำให้ผู้ป่วยมีอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ แต่เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีการผลิตยาด้านธัยรอยด์ในรูปแบบอื่นๆ ออกมาเพื่อการรักษาในทางคลินิก คงมีแต่รูปแบบของยาเกิน(ยาเม็ด)เพียงอย่างเดียว ดังนั้นถ้ามีผู้ป่วยธัยรอยด์เป็นพิษที่จำเป็นต้องงดการให้อาหารหรือน้ำทางปาก (เช่น หลังผ่าตัด, มีอาการปวดท้องมาก, หมดสติ, ช็อค) การรักษาจึงต้องดัดแปลงเป็นการรับยาด้านธัยรอยด์ที่มีแต่ในรูปแบบเป็นเม็ดนี้โดยการสวนเก็บทางทวาร ซึ่งมีข้อมูลการศึกษาในลักษณะนี้มาบ้างแล้วในต่างประเทศ แต่ยังไม่มีการศึกษาในประเทศไทย ทางหน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิสม ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จึงได้จัดทำโครงการศึกษาวิจัยนี้ขึ้น โดยคาดว่าจะการให้ยาด้านธัยรอยด์ด้วยการสวนเก็บจะมีผลเช่นเดียวกันกับการกินยาโดยการพิจารณาจากระดับยาในเลือด

ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาด้านธัยรอยด์"เมธิมาโซล"ที่จะนำมาใช้ในโครงการศึกษาวิจัย มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างธัยรอยด์ฮอร์โมนจากต่อมธัยรอยด์ อยู่ในกระแสเลือดได้นาน 5 ชั่วโมง และโดยปกติเมื่อต่อมธัยรอยด์สร้างและปล่อยธัยรอยด์ฮอร์โมนออกมาแล้วจะอยู่ในร่างกายได้นานประมาณ 7 วัน ดังนั้นผู้ที่ได้รับยาเมธิมาโซลเป็นครั้งคราวจะไม่มีผลกระทบต่อการทำงานของต่อมธัยรอยด์ ทั้งนี้คุณสมบัติของผู้ที่เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยจะคัดเลือกเฉพาะผู้ที่มีอายุไม่เกิน 40 ปี มีสุขภาพร่างกายแข็งแรงสมบูรณ์จากการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ไม่มีโรคระบบทางเดินอาหาร และไม่ได้รับยาใดเป็นประจำ การให้ยาจะแบ่งเป็น 2 ช่วง โดยทำการสวนเก็บเมธิมาโซลมือครั้งเดียวในตอนเช้าก่อน นอนพักตะแคง 1 ชั่วโมงหลังได้รับยา ต่อมาเว้นระยะไป 2 สัปดาห์ แล้วให้เมธิมาโซลกินตอนเช้าก่อนอาหารเช้าอีกครั้งหนึ่ง หลังจากที่ได้รับยาในแต่ละรูปแบบจะทำการเจาะเลือดผ่านทางสายน้ำเกลือเป็นระยะจนครบ 5 ชั่วโมงเพื่อนำไปตรวจวัดหาระดับยาในเลือด

ผู้เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยทุกท่านสามารถที่จะหยุดการศึกษา ยกเลิก หรือปฏิเสธไม่เข้าร่วมการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ได้ตลอดระยะเวลาที่เข้าร่วมในการศึกษาวิจัยโดยไม่มีเงื่อนไขใดๆ และผู้ทำการศึกษาก็สามารถหยุดการรักษา ยกเลิกการศึกษา ในกรณีที่เหมาะสมเช่นกัน

หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ขอขอบพระคุณทุกท่านที่ให้ความสนใจและเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ เราหวังว่าผลที่ได้จากการศึกษานี้จะสามารถนำไปใช้ให้เกิดประโยชน์ได้จริงในการรักษาผู้ป่วยด้วยโรคธัยรอยด์เป็นพิษที่ไม่สามารถรับยาด้านธัยรอยด์ด้วยวิธีการกินตามปกติได้ต่อไป

แบบฟอร์มหนังสือยินยอม

ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย

หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม
ภาควิชาอายุรศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์

วันที่..... เดือน..... พ.ศ.

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว อายุปี
ได้รับทราบข้อมูลและรายละเอียดเกี่ยวกับเรื่องการศึกษาวิจัยการเปรียบเทียบระดับยา
เมธิมาโซลในเลือดระหว่างการให้ทางปากและการสวนเก็บทางทวารแล้ว

ข้าพเจ้ามีความประสงค์ที่จะเข้าร่วมในการศึกษาครั้งนี้ด้วยความเต็มใจ โดยไม่ได้ถูก
บังคับแต่ประการใด ข้าพเจ้าจะให้ความร่วมมือในการศึกษาวิจัยอย่างเต็มที่ อย่างไรก็ตาม
ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะยกเลิกไม่เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยนี้ได้ตลอดเวลา ในกรณีที่ข้าพเจ้าเห็นว่า
ไม่เกิดประโยชน์ หรือมีผลแทรกซ้อนเกิดขึ้น

ลงชื่อ ผู้เข้าร่วมโครงการศึกษา
(.....)

ลงชื่อ พยาน
(.....)

ลงชื่อ พยาน
(.....)

Laboratory:**CBC** - Hbmg/dL Hct % Plt. /cu.mm.

MCV MCH MCHC

WBCDiff.:N % L % E % M % B %

Chemistry - BUN mg/dL Cr mg/dL**LFT** - TP gm/dL Albumin gm/dL TB DB

SGOT SGPT Alkaline phosphatase

TFT - FT3(1.5-3.6 pg/ml) FT4(0.8-1.8 ng/dl)

TSH(0.3-4.1 ug/ml)

แบบฟอร์มที่ใช้ในการเก็บข้อมูลแบบที่ 2ผลการวิจัย

หมายเลข

Time (min.)	Retention enema	Oral administration
0		
30		
60		
90		
120		
180		
240		
300		
360		

ประวัติผู้ทำวิทยานิพนธ์

นาวาอากาศตรีหญิงอุษณีย์ ริงคะนานนท์ เกิดเมื่อวันที่ 6 พฤษภาคม พ.ศ. 2509 ที่กรุงเทพมหานคร จบการศึกษาระดับปริญญาตรี จากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เมื่อปี พ.ศ. 2534 หลังจากนั้นเข้ารับราชการในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ กระทรวงกลาโหม เป็นเวลา 2 ปี จากนั้นเข้าเป็นแพทย์ประจำบ้าน กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช เป็นเวลา 3 ปี ได้รับวุฒิบัตรสาขาวิชาชีพอายุรกรรมเมื่อปี 2539 และเข้าเป็นเฟลโลว์สาขาอายุรศาสตร์โรคต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นเวลา 2 ปี ได้รับวุฒิบัตรสาขาอายุรศาสตร์โรคต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึมเมื่อปี 2543

