

ระดับของคอร์ติซอลในพลาสมาของคนไทยในกรณีปกติและเมื่อเป็นโรค



โดย

นางสาว ไพเราะ จันทรเจริญสุข

002208

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

แผนกวิชา ชีวเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2515

I16816993

Plasma Cortisol Levels of Thai people in Normal and Diseased
Conditions

Miss Pairoh Chanchareonsook

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

Department of Biochemistry

Graduate School

Chulalongkorn University

1972

หัวข้อวิทยานิพนธ์ : ระดับของคอรัทีซอลในพลาสมาของคนไทยในกรณีปกติและเมื่อเป็นโรค

ชื่อ : นางสาว ไพเราะ จันทรเจริญสุข แผนกวิชา ชีวเคมี

ปีการศึกษา : 2514

บทคัดย่อ

อัครีนัลคอรัทีซอลเป็นคอมโรทที่สังเคราะห์โดยรอยด์ฮอร์โมนหลายตัวซึ่งมีความสำคัญในการดำรงชีวิตของมนุษย์ คอรัทีซอลจัดเป็นสเตียรอยด์ฮอร์โมนตัวหนึ่งที่สังเคราะห์จากคอมนีซึ่งมีความสำคัญต่อร่างกายหลายประการ คือ มีหน้าที่ต่อการเมตาโบลิซึมของคาร์โบไฮเดรต ช่วยให้ร่างกายสามารถทนต่อภาวะบีบคั้นได้ ควบคุมไฮโปทาลามัส และต่อมใต้สมองในการรักษาระดับกลูโคสคอรัทีซอลไว้ให้อยู่ในระดับปกติ ถ้าร่างกายผิดปกติอาจจะเนื่องมาจากการทำงานของต่อมอัครีนัล หรือ ต่อมใต้สมองผิดปกติ จะทำให้ระดับของสเตียรอยด์ฮอร์โมนเหล่านี้เปลี่ยนแปลง ซึ่งจะทำให้เกิดอาการป่วยขึ้นได้ ดังนั้นการทราบระดับคอรัทีซอลจึงนับว่ามีความสำคัญมาก สามารถบอกได้ว่าต่อมอัครีนัลหรือต่อมใต้สมองผิดปกติหรือไม่ การวัดระดับคอรัทีซอลอาจกระทำได้ในเลือดและในปัสสาวะ ทั้งนี้เนื่องจากคอรัทีซอลที่หลั่งออกมาไหลเวียนอยู่ในกระแสโลหิตนั้นจะถูกนำไปเมตาโบไลส์ที่ตับ ให้สารที่มีสูตรโครงสร้างเป็นพวก 17-ไฮดรอกซีคอรัทีโคสเตียรอยด์เป็นส่วนใหญ่ และ 17-คีโตสเตียรอยด์บางส่วน สารเหล่านี้จะถูกขับถ่ายออกไปทางปัสสาวะในรูปของกลูคูโรนิกและซัลเฟต การวัดระดับคอรัทีซอลในพลาสมา 17-ไฮดรอกซีคอรัทีโคสเตียรอยด์ และ 17-คีโตสเตียรอยด์ในปัสสาวะมีผู้ทำกันมานานแล้วในต่างประเทศ (Sweat, 1954; Neher, 1958; Patterson, 1961; Norymberski, 1961; Gray et al, 1961) ส่วนในประเทศไทย การวัดระดับ 17-ไฮดรอกซีคอรัทีโคสเตียรอยด์ และ 17-คีโตสเตียรอยด์ในปัสสาวะก็ได้ทำกันมานานแล้วในโรงพยาบาลหลายแห่ง แต่การวัดระดับคอรัทีซอลในพลาสมายังไม่ได้กระทำกันมาก่อนเลย เพราะวิธีการลำบาก

เนื่องจากปริมาณคอร์ติซอลในพลาสมาขึ้นอยู่กับเป็นจำนวนน้อยมาก แต่พบว่ามีขบวนการทดลองสั้น ใช้เวลารวดเร็วกว่าการทดลองในปัสสาวะ ดังนั้น การพยายามวัดระดับของสารนี้ในพลาสมาของคนไทยทั้งที่ปกติ และป่วยเป็นโรค ย่อมจะเป็นประโยชน์ต่อการแพทย์ในประเทศเรา

ในการศึกษานี้ได้ทดลองวัดระดับคอร์ติซอลในพลาสมาโดยวิธีวัดความเรืองแสง ซึ่งได้ดัดแปลงจากวิธีของ Mattingly (1962) โดยเพิ่มชั้นล้างสารละลายที่สกัดได้จากพลาสมาด้วยสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ เพื่อขจัดสีและสิ่งเจือปนในพลาสมา ผลการศึกษาเปอร์เซ็นต์ recovery ของวิธี ได้ recovery อยู่ในช่วง 80-110 % เฉลี่ยเท่ากับ 95.25 % ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับผลงานของบุคคลอื่นที่กล่าวมาแล้ว พบว่าเปอร์เซ็นต์ recovery ที่ทดลองได้อยู่ในเกณฑ์เชื่อถือได้ วิธีนี้ sensitivity ค่อนข้างสูง สามารถวัดปริมาณคอร์ติซอลได้ต่ำถึง 0.01-0.02 ไมโครกรัม/มล. และ สูงสุดถึง 40 ไมโครกรัม/มล.

ได้วัดระดับปกติของคอร์ติซอลในพลาสมาของคนไทย ทั้งชายและหญิงอายุต่าง ๆ กันตั้งแต่ 1 $\frac{1}{2}$ - 64 ปี รวม 193 ราย มีค่าประมาณอยู่ระหว่าง 6.0-16.0 ไมโครกรัม% ซึ่งไม่แตกต่างกันทั้งเพศ และ อายุ และได้วัดระดับคอร์ติซอลในคนไข้ถูกไฟลวกรวม 5 ราย และป่วยเป็นโรค Cushing's syndrome 1 ราย พบว่ามีค่าสูงกว่าระดับปกติมาก คืออยู่ในช่วง 17.5-62.0 ไมโครกรัม %

สำหรับระดับ 17-ไฮดรอกซีคอร์ติโคสเตียรอยด์ และ 17-คีโตสเตียรอยด์ที่วัดได้ในปัสสาวะของคนปกติ จะมีค่าเพิ่มขึ้นตามอายุ และพบว่าของชายมีค่าสูงกว่าของหญิง ระดับ 17-ไฮดรอกซีคอร์ติโคสเตียรอยด์ ของผู้ชายอายุ 1 $\frac{1}{2}$ - 64 ปี และผู้หญิงอายุ 6-58 ปี มีค่าประมาณอยู่ระหว่าง 1-17 และ 2-12 มก./ปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ตามลำดับ ส่วนระดับ 17-คีโตสเตียรอยด์ของชายและหญิงอายุดังกล่าวมาแล้วนี้มีค่าประมาณอยู่ระหว่าง 1-17 และ 2-15 มก./ปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ตามลำดับ

ในคนป่วย ระดับ 17-ไฮดรอกซีคอร์ติโคสเตียรอยด์ในปัสสาวะ มีค่าเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับระดับคอร์ติซอลในพลาสมา ซึ่งมีค่าอยู่ระหว่าง 6.78-46.19 มก./ปัสสาวะ 24 ชั่วโมง

แต่ระดับ 17-คีโตสเต็มรอยด์ มีค่าอยู่ในช่วงปกติ เนื่องจากการศึกษาตัวอย่างของโรคต่าง ๆ ยังมีน้อยเกินไป จึงควรจะได้ศึกษาระดับคอร์ติซอลในพลาสมา 17-ไฮดรอกซีคอร์ติโคสเตียรอยด์ และ 17-คีโตสเต็มรอยด์ในปัสสาวะของคนไข้ที่ป่วยเป็นโรคต่าง ๆ ต่อไป

ผลงานที่ได้ศึกษานี้ทำให้ได้วิธีวัดระดับคอร์ติซอลในพลาสมาที่สะดวกและรวดเร็วเหมาะที่จะนำไปใช้เป็นงานวิเคราะห์ประจำวัน ผู้ทำการทดลองเพียงคนเดียวสามารถทำการทดลองได้ถึง 40-50 ตัวอย่าง ในเวลา 1 วัน นอกจากนี้ยังได้ค่าปกติของระดับคอร์ติซอลในพลาสมา 17-ไฮดรอกซีคอร์ติโคสเตียรอยด์ และ 17-คีโตสเต็มรอยด์ในปัสสาวะของคนไทย นับว่าเป็นประโยชน์มากที่จะนำไปใช้ในการเปรียบเทียบกับระดับของสารเหล่านี้ในคนไข้ที่สงสัยว่าป่วยเป็นโรคต่าง ๆ เกี่ยวกับระบบเอนโดไครน์ เพื่อนำไปวินิจฉัยและให้การรักษาโรคได้ถูกต้อง.

Thesis Title : Plasma Cortisol Levels of Thai people in Normal and Diseased Conditions.

Name : Miss Pairoh Chanchareonsook Department: Biochemistry

Academic year: 1971

ABSTRACT

Cortisol is one of the steroid hormones secreted by the adrenal cortex which exerts its major effect upon the carbohydrate metabolism and increases body resistance to stresses. It also controls the hypothalamus and pituitary glands in maintaining a normal level of glucocorticoids. Blood cortisol is metabolized in the liver and excreted mainly as 17-hydroxycorticosteroids and a small amount of 17-ketosteroids in urine in the form of glucuronides and sulfates. Therefore, the level of cortisol or its metabolites gives a valuable assessment of the adrenocortical and pituitary functions in man. The determinations of plasma cortisol, 17-hydroxycorticosteroids and 17-ketosteroids in urine were performed by several investigators (Sweat, 1954; Neher, 1958; Patterson, 1961; Norymberski, 1961; Gray et al, 1961). In Thailand the determinations of 17-hydroxycorticosteroids and 17-ketosteroids in urine have been carried out for many years, but no work has been done on plasma cortisol. In this investigation an attempt was made to find a suitable method for the measurement of the levels of plasma cortisol in normal and diseased Thai people.

In this investigation the plasma cortisol level was measured

by the modified fluorometric method of Mattingly (1962). The modification was made by adding one more step of washing the plasma extract with sodium hydroxide solution in order to remove the interfering color due to the impurities present in the plasma. The percentage recovery of this method ranged from 80 to 110 % with an average of 95.25 %. The reliability of this method was found to be within the acceptable range and the sensitivity appeared to be adequate. Concentrations of cortisol as low as 0.01-0.02 μ g/ml were just detectable and concentrations as high as 40 μ g/ml could be measured.

One hundred and ninety-three normal Thai people, both males and females ageing from $1 \frac{1}{2}$ - 64 years were examined and determined the plasma cortisol, 17-hydroxycorticosteroids and 17-ketosteroids contents in urine. The normal levels of plasma cortisol ranged from 6.0-16.0 μ g % and there were no significant sex and age differences. However, the normal levels of 17-hydroxycorticosteroids and 17-ketosteroids in urine increased with age and were higher in males than in females. The levels of urinary 17-hydroxycorticosteroids in males ageing from $1 \frac{1}{2}$ - 64 years and in females ageing from 6-58 years were 1-17 and 2-12 mg/24 hrs.urine respectively, whilst those of urinary 17-ketosteroids in the two respective groups of males and females were found to be 1-17 and 2-15 mg/24 hrs.urine.

Five subjects suffering from burn and scald and one case with Cushing's syndrome were also studied. Both the plasma cortisol

and urinary 17-hydroxycorticosteroids levels in these subjects were higher than normal but those of urinary 17-ketosteroids were still within the normal range. The levels of plasma cortisol and urinary 17-hydroxycorticosteroid were found to vary from 17.5-62.0 μ g % and 6.78 - 46.19 mg/24 hrs.urine, respectively. However,owing to the small number of diseased subjects studied,it was not **possible** to draw any definite conclusions.

From this investigation it will be seen that a suitable and rapid method for the determination of plasma cortisol has been established, enabling one worker to do 40-50 estimations daily, and the values of plasma cortisol, urinary 17-hydroxycorticosteroids and 17-ketosteroids obtained will be useful for the clinical diagnosis and treatment of patients suffering from endocrine diseases.



คำขอบคุณ

ผู้เขียนขอกราบขอบพระคุณ และขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ ดร.พร้อม วัชรคุปต์ ผู้ช่วย-
 ศาสตราจารย์ ดร.กำจักษ์ มงคลกุล ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง คุณหญิง ดร.ศรีจิตรา บุนนาค
 ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ขวลิต ปรียาสมบัติ อาจารย์ แพทย์หญิง ชูจิตร เปล่งวิทยา
 อาจารย์ นายแพทย์ วิชัย โปษยะจินดา อาจารย์ นายแพทย์ ดาวร จรูญสมิทธิ์ นายแพทย์ ชุมพณ
 วงศ์ประทีป อาจารย์ อรพรรณ โสภากิรตัน และ คุณ เจริญศรี วจนะมฤฑ์ ที่ได้กรุณาช่วยเป็น
 ควบคุมการวิจัย และ ให้คำแนะนำช่วยเหลือเป็นอย่างดีตลอดมา ทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จ
 ดุลวงไปควยดี

ขอขอบคุณ บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ทุนอุดหนุนในการวิจัย และขอ
 คุณผู้สละโลหิตและปัสสาวะให้แก่การวิจัยไว้ ณ โอกาสนี้ด้วย

ไพเราะ จันทร์เจริญสุข

-ผลการทดลองวัฏจักรคอกซ์ฮอลในพลาสมา 17-ไฮดรอกซีคอกซ์โทสเทียบรอยด์ และ 17 - คีโทสเทียบรอยด์ในปัสสาวะของคนป่วย	94
วิจารณ์ผลการทดลอง	95
สรุปผลการทดลองและขอเสนอแนะ	106
บรรณานุกรม	111
ภาคผนวก	119

รายการตารางประกอบ

ตารางที่		หน้า
1	การจัดชุดของฟิลาเตอร์ในการวัดคอรัทีซอล.....	38
2	การเปรียบเทียบความเรืองแสงของสารละลายมาตรฐานคอรัทีซอลที่มีความเข้มข้นเท่ากันด้วยฟิลาเตอร์ต่าง ๆ กัน 4 ชุด.....	39
3	การเปรียบเทียบความเรืองแสงของสารละลายมาตรฐานคอรัทีซอลเมื่อใช้ฟิลาเตอร์ชุดที่ 1 กับ ชุดที่ 4.....	40
4	ความเรืองแสงของสารละลายมาตรฐานคอรัทีซอลวัดโดยเครื่อง Aminco-Bowman Spectrophotofluorometer	43
5	ความเรืองแสงของสารละลายมาตรฐานคอรัทีซอลที่มีความเข้มข้นต่ำ.....	45
6	ความเรืองแสงของสารละลายมาตรฐานคอรัทีซอลที่มีความเข้มข้นสูง.....	46
7 ก	ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณคอรัทีซอลกับความเรืองแสง.....	48
7 ข	ความเปลี่ยนแปลงของความชันของ Calibration curve ในการทดลองต่างเวลากัน.....	50 ก
8	ความเปลี่ยนแปลงของฟลูออเรสเซนซ์ไอเจนต์เมื่อเก็บไว้ในระยะเวลาต่าง ๆ กัน.....	50 ข
9	precision ของวิธีวัดระดับคอรัทีซอลใน pooled plasma หลาย ๆ ตัวอย่างในเวลาเดียวกัน.....	52
10	precision ของวิธีวัดระดับคอรัทีซอลใน pooled plasma หลาย ๆ ตัวอย่างพร้อมกัน แต่ภายหลังการทดลองในข้อ 6.1.1 เป็นเวลา 1 สัปดาห์.....	53
11	percentage recovery ที่ได้จากการเติมคอรัทีซอลลงใน pooled plasma	54
12	การจับคั่งเจือปนในพลาสมาด้วยสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์.....	55
13 ก	ระดับปกติของน้ำตาลในเลือด อีเล็กโตรไลต์ในซีรัม คอรัทีซอลในพลาสมา 17-ไฮดรอกซีคอรัทีโคสเดี่ยวรอยด์และ 17-คีโตสเดี่ยวรอยด์ในปัสสาวะของเด็กผู้ชายอายุ 1 $\frac{1}{2}$ - 14 ปี.....	58

ตารางที่

หน้า

13 ข	สรุปผลจากตารางที่ 13 ก	60
14 ก	ระดับปกติของน้ำตาลในเลือด อีเล็กโทรไลต์ในซีรัม คอรัลซอลในพลาสมา 17-ไฮดรอกซีคอรัลโคสเทียบรอยด์ และ 17-คีโตสเทียบรอยด์ในปัสสาวะ ของเด็กหญิงอายุ 6-15 ปี	62
14 ข	สรุปผลจากตารางที่ 14 ก	64
15 ก	ระดับปกติของน้ำตาลในเลือด อีเล็กโทรไลต์ในซีรัม คอรัลซอลในพลาสมา 17-ไฮดรอกซีคอรัลโคสเทียบรอยด์ และ 17-คีโตสเทียบรอยด์ในปัสสาวะ ของผู้ชายอายุ 16-35 ปี	66
15 ข	สรุปผลจากตารางที่ 15 ก	70
16 ก	ระดับปกติของน้ำตาลในเลือด อีเล็กโทรไลต์ในซีรัม คอรัลซอลในพลาสมา 17-ไฮดรอกซีคอรัลโคสเทียบรอยด์ และ 17-คีโตสเทียบรอยด์ในปัสสาวะ ของผู้หญิงอายุ 16-33 ปี	72
16 ข	สรุปผลจากตารางที่ 16 ก	77
17 ก	ระดับปกติของน้ำตาลในเลือด อีเล็กโทรไลต์ในซีรัม คอรัลซอลในพลาสมา 17-ไฮดรอกซีคอรัลโคสเทียบรอยด์ และ 17-คีโตสเทียบรอยด์ในปัสสาวะ ของผู้ชายอายุ 36-64 ปี	79
17 ข	สรุปผลจากตารางที่ 17 ก	81
18 ก	ระดับปกติของน้ำตาลในเลือด อีเล็กโทรไลต์ในซีรัม คอรัลซอลในพลาสมา 17-ไฮดรอกซีคอรัลโคสเทียบรอยด์และ 17-คีโตสเทียบรอยด์ในปัสสาวะ- ของผู้หญิงอายุ 36-58 ปี	83
18 ข	สรุปผลจากตารางที่ 18 ก	85
19	ระดับคอรัลซอลในพลาสมา 17-ไฮดรอกซีคอรัลโคสเทียบรอยด์ และ 17- คีโตสเทียบรอยด์ในปัสสาวะของคนป่วย	94

รายการรูปประกอบ

รูปที่	หน้า
1 สอโรโมนคอร์ทีโคสเตียรอยด์ ที่หลั่งออกมาจากอักรีนัลคอร์เทกซ์	3
2 สอโรโมนเพศที่หลั่งออกมาจากอักรีนัลคอร์เทกซ์	4
3 การสังเคราะห์ การควบคุม และการไหลเวียนของสเตียรอยด์อโรโมน	10
4 การสังเคราะห์คอร์ติซอล คอร์ทีโคสเตียรอยด์ และ อัลโดสเตียรอยด์	12
5 เมตาโบลิซึม ของอโรโมนคอร์ทีโคสเตียรอยด์	14
6 absorption peak ของ Turner filters No.2A & No.47 B	34
7 absorption peak ของ Turner filters No.2A & No. 58	35
8 absorption peak ของ Barr-Stroud filter No.X/MD6/002	36
9 absorption peak ของ Barr-Stroud filter No.X/DAO/006	37
10 เปรียบเทียบความเรืองแสงของสารละลายมาตรฐานคอร์ติซอลเมื่อใช้ฟิลเตอร์ ชุดที่ 1 และ ชุดที่ 4	41
11 ความเรืองแสงของสารละลายมาตรฐานคอร์ติซอลวัดโดยเครื่อง Aminco- Bowman Spectrophotofluorometer	44
12 ความสัมพันธ์ระหว่างความเรืองแสงกับปริมาณคอร์ติซอลที่มีความเข้มข้นต่ำ	47
13 ความสัมพันธ์ระหว่างความเรืองแสงกับปริมาณคอร์ติซอลที่มีความเข้มข้นสูง	47
14 Calibration Curve ของคอร์ติซอล	49
15 การเปลี่ยนแปลงของฟลูออเรสเซนซ์ไอเจนต์ เมื่อเก็บไว้ในระยะเวลาต่างกัน.	51
16 ระดับปกติของน้ำตาลในเลือดของผู้ชายอายุ 1 $\frac{1}{2}$ -64 ปี	87
17 ระดับปกติของน้ำตาลในเลือดของผู้หญิงอายุ 6-58 ปี	87
18 ระดับปกติของโซเดียมในซีรัมของผู้ชายอายุ 1 $\frac{1}{2}$ -64 ปี	88
19 ระดับปกติของโซเดียมในซีรัมของผู้หญิงอายุ 6-58 ปี	88

รูปที่

หน้า

20	ระดับปกติของโปรตีนเชื่อมในซีรัมของผู้ชายอายุ $1 \frac{1}{2}$ - 64 ปี	89
21	ระดับปกติของโปรตีนเชื่อมในซีรัมของผู้หญิงอายุ 6-58 ปี	89
22	ระดับปกติของคลอไรด์ในซีรัมของผู้ชายอายุ $1 \frac{1}{2}$ - 64 ปี	90
23	ระดับปกติของคลอไรด์ในซีรัมของผู้หญิงอายุ 6-58 ปี	90
24	ระดับปกติของคอรัทีคอลินพลาสมาของผู้ชายอายุ $1 \frac{1}{2}$ - 64 ปี	91
25	ระดับปกติของคอรัทีคอลินพลาสมาของผู้หญิงอายุ 6-58 ปี	91
26	ระดับปกติของ 17-ไฮดรอกซีคอรัทีโคสเทียบรอยด์ในปัสสาวะของผู้ชายอายุ $1 \frac{1}{2}$ -64ปี	92
27	ระดับปกติของ 17-ไฮดรอกซีคอรัทีโคสเทียบรอยด์ในปัสสาวะของผู้หญิงอายุ 6-58 ปี.	92
28	ระดับปกติของ 17-คีโตสเทียบรอยด์ในปัสสาวะของผู้ชายอายุ $1 \frac{1}{2}$ -64 ปี	93
29	ระดับปกติของ 17-คีโตสเทียบรอยด์ในปัสสาวะของผู้หญิงอายุ 6-58 ปี	93
30	เครื่องมือหลอดทดลองสำหรับผสมสาร	120
31	Farrand photoelectric fluorometer Model A-2	121