



## ภูมิหลัง

งานวิจัยมาลาเรียที่จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยได้เริ่มขึ้นเมื่อปี พ.ศ. 2520 โดยมี Professor GH Beale จากมหาวิทยาลัยเอดินเบอระ สหราชอาณาจักร (ขณะนั้นเป็น Visiting professor ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย) และ ศาสตราจารย์ นพ. จรัส สุวรรณเวลา (ขณะนั้นดำรงตำแหน่ง ผู้อำนวยการสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์) เป็นผู้ให้คำแนะนำและสนับสนุน และในปี พ.ศ. 2521 ก็เริ่มได้รับทุนสนับสนุนจากองค์การอนามัยโลก (TDR - CHEMAL) ให้ทำการศึกษาเรื่อง Enzyme Typing of Human Malaria ซึ่งในขณะนั้นผู้เขียนและคณะสนใจในผลงานของ Dr Richard Carter ซึ่งได้ทำการศึกษาเชื้อมาลาเรียในสัตว์ฟันแทะและรายงานว่ ความแตกต่างของไอโซเอนไซม์ที่พบในมาลาเรียชนิดดังกล่าว สามารถใช้เป็นเครื่องบ่งบอก (marker) ถึงการกระจายทางภูมิศาสตร์ของเชื้อมาลาเรียของสัตว์ฟันแทะในทวีปแอฟริกา และยังได้รายงานไว้อีกว่ เชื้อมาลาเรียในคนชนิดฟัลซิพาร์มที่พบในแอฟริกันนั้นมีรูปแบบของเอนไซม์หลายรูปแบบ<sup>(1,2)</sup> จากข้อคิดดังกล่าวนี้เอง ทำให้ผู้เขียนและคณะมีความสนใจที่จะนำวิธีการดังกล่าวมาศึกษากับเชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิพาร์มในประเทศไทยบ้าง โดยหวังว่าการวิจัยดังกล่าว จะสามารถให้ข้อมูลด้านชีววิทยาโดยเฉพาะลักษณะทางพันธุกรรม เพื่อเป็นแนวทางที่จะหาความสัมพันธ์ของลักษณะทางพันธุกรรมกับการดื้อยา และความรุนแรงของเชื้อมาลาเรียในประเทศไทยได้

เชื้อมาลาเรียที่ใช้ในการศึกษาวิจัยทั้งหมดเป็นเชื้อที่ได้จากผู้ป่วยในท้องที่ที่มีไข้มาลาเรียชุกชุม ตามภูมิภาคต่าง ๆ ของประเทศไทย แล้วนำมาเพาะเลี้ยงในห้องทดลองด้วยวิธี candle jar เพื่อเพิ่มจำนวน แล้วจึงนำมาศึกษาคุณลักษณะดังต่อไปนี้

1. ไอโซเอนไซม์โดยวิธี เซลลูโลส อะซีเตทอิเล็กโตรโฟรีส
2. การตอบสนองต่อยา โดยวิธีไมโครคัลเจอร์
3. โปรตีน โดยวิธีอิเล็กโตรโฟรีซิส สองมิติ
4. ปฏิกิริยาต่อกลุ่มของโมโนโคลนอล โดยวิธีอิมมูโนฟลูออเรสเซน แอสเสย์ (กลุ่มของโมโนโคลนอลที่ใช้ผลิตโดย Dr. Jana McBride จาก Department of Zoology, Edinburgh University)

เชื้อมาลาเรียที่ใช้ในการทดลองศึกษาในโครงการต่าง ๆ ทุกโครงการ จะต้องเป็นเชื้อที่ได้ศึกษาคุณลักษณะทั้ง 4 คุณลักษณะนี้แล้ว

ในปัจจุบันนี้มีเชื้อมาลาเรียฟัลซิพาร์มที่ได้ศึกษาและรวบรวมไว้เพื่อเป็น Reference Centre อยู่ถึง 600 กว่า ไอโซเลท และ 150 สายพันธุ์ ซึ่งได้เก็บรักษาไว้ให้คงสภาพมีชีวิตอยู่ในไนโตรเจนเหลวซึ่งมีอุณหภูมิ -178 องศาเซลเซียส

## ผลงานวิจัย

เนื่องจากการวิจัยมาลาเรียที่จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยนี้ได้ทำต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน จึงใคร่ขอสรุปผลงานที่ได้ทำตามลำดับระยะเวลาโดยแบ่งเป็น 3 ช่วงระยะเวลาดังนี้:-

ระยะที่ 1 (พ.ศ. 2521-2525) ทำโครงการวิจัยเรื่อง Typing of Human Malaria by Enzyme Electrophoresis and Other Methods ได้รับทุนสนับสนุนจาก WHO/UNDP/WORLD BANK (TDR - CHEMAL) เป็นจำนวนเงิน 148,810 เหรียญสหรัฐอเมริกา โครงการนี้มีรศ.พญ.ธาดา สืบหลินวงศ์ เป็นผู้ร่วมวิจัย โดยมีจุดประสงค์ที่จะศึกษาความหลากหลายของเชื้อมาลาเรียในประเทศไทย โดยใช้รูปแบบของเอนไซม์ 6 ชนิด ซึ่งได้แก่ GPI (glucose phosphate isomerase), LDH (lactate dehydrogenase), 6PGD (6-phosphogluconate dehydrogenase), GDH (glutamate dehydrogenase) และ PEP (peptidase) เป็นเครื่องบ่งบอก โดยการเก็บรวบรวมตัวอย่างเลือดผู้ป่วยที่มีเชื้อมาลาเรียชนิด *P. falciparum* จากท้องที่ ๆ มีไข้มาลาเรียชุกชุมทั่วประเทศ แล้วนำมาเพาะเลี้ยงในห้องทดลองเพื่อเพิ่มปริมาณของเชื้อให้พอเพียงแก่การทดสอบ แล้วนำเชื้อดังกล่าวมาศึกษาเพื่อหารูปแบบที่แตกต่างกัน โดยวิธี Starch gel electrophoresis (ภายหลังใช้วิธี cellulose acetate electrophoresis) ซึ่งผลที่ได้พบว่า เชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิพาร์มในประเทศไทยมีความหลากหลายในรูปแบบของเอนไซม์พอสมควร คือพบว่าเอนไซม์ GPI, ADA, PEP มีชนิดละ 2 รูปแบบ แต่เอนไซม์

LDH, GDH, และ PGD พบแต่เพียงรูปแบบเดียวและในช่วงปี 2530-3531 ได้พบ GPI รูปแบบที่ 3 ขึ้นมาอีกรูปแบบหนึ่ง ซึ่งยังไม่เคยพบที่ใดมาก่อนเลย

ผลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้พอสรุปได้ว่า เชื้อไข้มาลาเรียชนิดฟัลซิพารัมที่พบในประเทศไทยในแต่ละภูมิภาค มีการกระจายทางด้านภูมิศาสตร์คล้ายคลึงกัน คือไม่สามารถที่จะใช้รูปแบบของเอนไซม์เป็นคุณสมบัติบ่งบอกสภาพ ภูมิศาสตร์ของประเทศไทยได้ แต่อย่างไรก็ตาม พบว่าความถี่ในการพบเอนไซม์แต่ละรูปแบบแตกต่างกันในแต่ละท้องถิ่น ที่มีไข้ชุกชุม และไม่พบรูปแบบเอนไซม์ LDH-2 ในประเทศไทย ซึ่ง Carter ได้เคยรายงานว่าพบในประเทศแอมบิเย เมื่อได้เปรียบเทียบผลจากการศึกษากับนักวิจัยกลุ่มอื่น ๆ ที่ได้ทำการวิจัยเรื่องเดียวกันนี้ ทำให้ได้ข้อคิดว่า เชื้อมาลาเรีย ชนิดฟัลซิพารัมในโลกนี้เป็นชนิดเดียวกัน (single world-wide species) ซึ่งสามารถผสมพันธุ์และแลกเปลี่ยนยีนซึ่งกัน และกันได้ ซึ่งการแลกเปลี่ยนยีนนี้เกิดขึ้นในระยะที่เชื้อมาลาเรียอยู่ในยุงพาหะ<sup>(3)</sup> ในขณะเดียวกันกับการศึกษาไอโซเอนไซม์ ได้ทำการทดสอบความไวต่อยาของเชื้อมาลาเรียต่อยาที่ใช้รักษาไข้มาลาเรียจำนวน 5 ชนิด ซึ่งได้แก่ คลอโรควิน คิวินิน ไพริเมทามีน อะโมโดอาควิน และเมโฟลควิน จากผลการทดลองพบว่า เชื้อมาลาเรียในประเทศไทยเกือบจะทั้งหมด คือต่อยาคโลโรควินและไพริเมทามีนค่อนข้างสูง ส่วนอะโมโดอาควินและคิวินินนั้น อยู่ในระดับปานกลาง สำหรับ เมโฟลควินที่อยู่ในขั้นทดลองใช้นั้นเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดี แต่ักพบว่าเชื้อบางไอโซเลทที่มีระดับตอบสนองต่อยา ค่อนข้างต่ำ<sup>(4,5)</sup>

ระยะที่ 2 (พ.ศ. 2526-2528) ได้วิจัยเรื่อง Biological Characterization of Recrudescence of *P. falciparum* which Occurred in Clinical Trials Conduct by CHEMAL, BANGKOK ได้รับทุนสนับสนุนจาก WHO/UNDP/ WORLD BANK (TDR-CHEMAL) เป็นจำนวนเงิน 100,224 เหรียญสหรัฐ โดยทำการวิจัยร่วมกับ Institute of Animal Genetics, University of Edinburgh, Scotland, UK.

จากข้อมูลที่ได้จากการศึกษาวิจัยใน 4 ปีแรก พบว่า เชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัมที่ได้จากผู้ป่วยในพื้นที่ที่มี ไข้มาลาเรียชุกชุมนั้นส่วนใหญ่จะเป็นประชากรมาลาเรียชนิดผสม ซึ่งถ้านำมาศึกษาคุณสมบัติทางชีววิทยาแล้วจะทำให้ ไม่เห็นข้อแตกต่างได้ชัด จึงได้ทำการแยกสายพันธุ์ของเชื้อไข้มาลาเรียออกมาเป็นสายพันธุ์บริสุทธิ์ (clone) แล้วทำ การศึกษาคุณสมบัติทางชีววิทยาแต่ละสายพันธุ์โดยใช้คุณสมบัติของเอนไซม์ โปรตีน การตอบสนองต่อยา ปฏิกริยา ต่อกลุ่มโมโนโคลนอล และการเปลี่ยนแปลงของชนิดเม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้ออีกทีหนึ่ง พบว่าในผู้ป่วยบางรายเช่น ผู้ป่วยจาก อ.แม่สอด จังหวัดตาก ซึ่งมีไข้มาลาเรียชุกชุมเป็นอันดับหนึ่งของประเทศไทย (ในขณะนั้น) จะมีสายพันธุ์ของเชื้อมาลาเรีย ที่มีคุณสมบัติที่แตกต่างกันอยู่ถึง 7 แบบ<sup>(7)</sup> และในแต่ละสายพันธุ์มีระดับความไวต่อยาที่ใช้ในการรักษาชนิดต่าง ๆ แตกต่าง<sup>(6)</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาที่ยังไม่มีผู้ใดได้ทำการศึกษามาก่อน และข้อมูลนี้สามารถตอบข้อสงสัยของนักวิจัย มาลาเรียคลินิกได้ว่า เพราะเหตุใดการรักษาผู้ป่วยเป็นไข้มาลาเรียชนิดฟัลซิพารัมด้วยยาชนิดเดียวกัน ขนาดยาเท่ากัน แต่มีระดับตอบสนองต่อยาต่างกัน ซึ่งทางมาลาเรียคลินิกได้จัดไว้เป็น  $R_1$ ,  $R_2$  และ  $R_3$  ตามลำดับ

เนื่องจากการที่พบว่าเชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัมในประเทศไทยคือต่อยาที่ใช้รักษาหลายชนิด จึงได้ทดลอง ใช้เชื้อมาลาเรียที่ต่อยาล่าช้าทดสอบกับยา Quinghaosu & derivative คือ Artemisinin และ Artemether ซึ่งเป็น ยาที่สกัดได้จากพืช *Artemisia annua* ในประเทศจีน และทางประเทศจีนได้ใช้น้ำรักษาโรคมมาลาเรียได้เป็นผลดี จาก ผลการทดลองได้พบว่า เชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัมในประเทศไทยยังคงมีความไวต่อยานี้<sup>(8)</sup>

ในปี พ.ศ. 2526-2528 ทางองค์การอนามัยโลกได้นำยาคิวินินใหม่คือ เมโฟลควิน มาทดลองใช้กับผู้ป่วย ในประเทศไทย โดยมีคณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล เป็นผู้วิจัย ซึ่งได้รายงานผลการทดลองไว้ว่า ได้ผลดี 95% ส่วนอีก 5% นั้นผู้ป่วยมีไข้กลับ จึงทำให้คณะผู้วิจัยมีความสนใจที่จะศึกษาเปรียบเทียบประชากรมาลาเรียก่อนทำการรักษา ด้วยยาดังกล่าวและภายหลังจากที่เกิดไข้กลับ ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ จึงได้ทำการศึกษาร่วมกับ US Army, Medical Component, AFRIMS, Bangkok ผลที่ได้แสดงให้เห็นว่าในธรรมชาตินั้นมีสายพันธุ์ที่ต่อยาเมโฟลควินอยู่แล้ว และเมื่อนำยาตัวนี้ออกมาใช้ก็เกิดการคัดเลือกสายพันธุ์ขึ้น โดยสายพันธุ์ที่ไวต่อยาจะหายไป และจะเหลือแต่สายพันธุ์ที่ต่อ

ต่อยา<sup>(9)</sup> ซึ่งในขณะเดียวกันก็ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบรูปแบบของโปรตีนของสายพันธุ์ที่ได้จากการศึกษาดังกล่าว ซึ่งผลที่ได้แสดงให้เห็นว่าข้อสรุปที่กล่าวมาแล้วเป็นความจริง<sup>(10)</sup>

ระยะที่ 3 (พ.ศ. 2529-2532) ได้ทำโครงการวิจัยเรื่อง Drug Susceptibility of *Plasmodium falciparum* ซึ่งได้รับทุนสนับสนุนจากองค์การอนามัยโลกเช่นเคย (TDR-FIELDMAL) เป็นจำนวนเงิน 134,480 เหรียญสหรัฐอเมริกา โดยมีจุดประสงค์ที่จะทำการศึกษาอย่างต่อเนื่อง ถึงสถานการณ์ของการตอบสนองต่อยาของเชื้อไข้มาลาเรีย ในสภาพความเป็นจริงในท้องถิ่นที่มีไข้มาลาเรียชุกชุม ทั้งนี้เพราะจากการที่ได้ทำการทดสอบการตอบสนองต่อยาของเชื้อมาลาเรีย ชนิดดังกล่าวต่อเนื่องกันมาเป็นเวลา 8 ปีแล้วนั้น ได้พบเหตุการณ์ที่น่าสนใจว่า ในขณะที่ประเทศไทยได้หยุดการใช้ยาคลอโรควินรักษาไข้มาลาเรียชนิดพีลชีปาร์มาเป็นระยะเวลาอนานนั้น ประชากรเชื้อมาลาเรียมีแนวโน้มที่มีระดับการดื้อต่อยากลอโรควินลดลง (มีความไวต่อยามากขึ้น)<sup>(12)</sup> คณะผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาการดื้อต่อยาทั้ง 5 ชนิด ในพื้นที่ที่มีไข้มาลาเรียชุกชุม 2 พื้นที่ คือ ที่ด.ทับไทร อ.โป่งน้ำร้อน จ.จันทบุรี และที่ ด.ด่านมะขามเตี้ย อ.เมือง จ.กาญจนบุรี เป็นระยะเวลา 3 ปี (2529-2532) ผลที่ได้พบว่า ระดับการดื้อต่อยากลอโรควิน ควินิน และ อะโมโดอะควินไมด์ลดลง แต่ระดับการดื้อต่อยาเมโฟลควินและไพริเมทามีนเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะยาดังหลังนี้มีระดับเพิ่มมากขึ้นซึ่งทั้งนี้อาจเป็นเพราะยาทั้งสองตัวหลังนี้เป็นยาที่ทางกองมาลาเรีย กรมควบคุมโรคติดต่อ ยังใช้อยู่ในรูปของยาแฟนซิเมฟ ซึ่งใช้เป็นยารักษา และยาแฟนซิคาร์ซึ่งใช้เป็นยาป้องกัน ในขณะเดียวกันผู้เขียนและคณะก็ได้ทำการศึกษาความคงทน (stability) ของเชื้อมาลาเรียที่ได้เพาะเลี้ยงในห้องทดลองอย่างต่อเนื่องมาเป็นระยะเวลาอนาน ๆ โดยต้องการจะทราบว่า คุณสมบัติต่าง ๆ อาทิเช่น เอนไซม์ โปรตีน การตอบสนองต่อยา และปฏิกิริยาต่อกลุ่มของโมโนโคลนอลจะเปลี่ยนแปลงหรือไม่ โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างสายพันธุ์บริสุทธิ์และไอโซเลทที่ประกอบด้วยประชากรผสมในช่วงระยะเวลา 1 ปี และได้ติดตามศึกษามาจนปัจจุบันนี้เป็นระยะเวลา 4 ปี โดยทำการทดสอบคุณสมบัติต่าง ๆ เป็นระยะ ๆ พบว่า คุณสมบัติต่าง ๆ ของสายพันธุ์บริสุทธิ์จะไม่มีเปลี่ยนแปลง แต่ในไอโซเลทจะพบว่าการเปลี่ยนแปลง<sup>(11)</sup> ซึ่งผลการทดลองนี้ชี้ให้เห็นว่า ในการทำการทดลองในห้องปฏิบัติการเพื่อการศึกษาอะไรก็ตามควรจะใช้สายพันธุ์บริสุทธิ์ ซึ่งได้ศึกษาคุณสมบัติไว้แล้ว และในช่วงทำการทดลอง ควรจะได้มีการทดสอบเป็นระยะ ๆ ด้วย

งานวิจัยอีกด้านหนึ่งที่ผู้เขียนมีความสนใจมากเป็นพิเศษในขณะนั้นก็คือ การชักนำให้เกิดการดื้อต่อยาในห้องทดลอง ทั้งนี้เพื่อต้องการที่จะศึกษาเปรียบเทียบเพื่อหาข้อมูลเกี่ยวกับทางด้านชีวเคมี และพันธุกรรมของเชื้อที่ดื้อต่อยา ซึ่งการศึกษาดังกล่าวนี้มีความจำเป็นที่จะต้องศึกษาจากสายพันธุ์เดียวกัน โดยมีคุณสมบัติอื่น ๆ เหมือนกัน แต่มีความแตกต่างกันเพียงการตอบสนองต่อยาเท่านั้น ซึ่งเราไม่สามารถที่จะหาสายพันธุ์ดังกล่าวได้ในธรรมชาติ จึงจำต้องชักนำให้เกิดขึ้นในห้องทดลอง โดยใช้สารก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutagen) การทดลองที่กล่าวมานี้เป็นการทดลองที่ยากลำบากมาก ผู้เขียนและคณะได้ใช้เวลาหลายปีในการที่จะให้ได้สายพันธุ์ที่กลายพันธุ์ (mutant) ซึ่งในขณะนี้ก็ได้ประสบความสำเร็จ โดยสามารถชักนำให้สายพันธุ์ที่ไวต่อยาไพริเมทามีนได้โดยมีระดับการดื้อต่อยาสูงขึ้นประมาณ 100 เท่า ถึงแม้ว่าจะไม่สูงเท่าระดับที่ดื้อต่อยาในธรรมชาติก็ตาม แต่ก็คาดว่าจะจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการศึกษาถึงมูลเหตุของการดื้อยาได้ ซึ่งตามทฤษฎีนั้น ระดับความทนต่อยาของเชื้อมาลาเรียนั้นมีอยู่หลายทฤษฎี อาทิเช่น 1) การเปลี่ยนโครงสร้าง (structure) ของเอนไซม์ที่จำเป็นต่อเมตาบอลิซึมของเชื้อมาลาเรีย ซึ่งจะไปจับหรือหยุดยั้งไม่ให้ยามีผลต่อโปรตีน หรือ 2) เกิดจากการเปลี่ยนแปลงปริมาณของเอนไซม์ดังกล่าว หรือ 3) โดยการเปลี่ยนแปลงอัตราการรับยา (uptake) และการกำจัดยาออกจากเซลล์ เป็นต้น และยังมีทฤษฎีอื่น ๆ อีกมากมาย ซึ่งเป็นสิ่งที่น่าสนใจค้นคว้ากันต่อไป โดยผู้เขียนและคณะได้ทำการศึกษา ร่วมกับผู้เชี่ยวชาญหลายคณะ อาทิเช่น ภาควิชาชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, Department of Molecular Biology, University of Edinburgh, Scotland, UK และที่ The Walter Eliza Hall Institute of Medical Research, Melbourne, Australia งานในโครงการนี้ได้รับทุนเริ่มต้นจากฝ่ายวิจัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และได้รับทุนสนับสนุนต่อเนื่องจากองค์การอนามัยโลก งานวิจัยนี้ยังจัดอยู่ในขั้นเริ่มต้น ซึ่งยังคงมีคำถามที่ต้องการที่จะค้นหาคำตอบอีกมากมายเกี่ยวกับสาเหตุของความเปลี่ยนแปลงที่เชื้อมาลาเรียดื้อต่อยาที่ใช้รักษา หากได้ข้อมูลเพิ่มเติม ก็จะเป็นทางหนึ่งซึ่งจะใช้ความรู้ทางด้านวิทยาศาสตร์พื้นฐานให้เป็นประโยชน์ทางการแพทย์ได้

10. รศ.วิมล พานิชยการ
11. ผศ.นันทินี จิรกาลวสาน
12. รศ.นพ.ภิรมย์ กมลรัตนกุล
13. ผศ.นพ.บดี ธนมัน
14. อ.ดร.รัชนีย์ อุดมแสงเพชร

ดังนั้น ผู้ที่มีนามข้างต้นนี้จึงเป็นผู้ที่สมควรได้ร่วมรับเกียรติในครั้งนี้ด้วย

### คำขอขอบคุณ

ผู้เขียนสำนึกในพระคุณของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล สถาบันศึกษาเบื้องต้นและครูบาอาจารย์ทุกท่าน ที่ได้ประสิทธิประสาทความรู้ให้จนสามารถนำมาใช้เป็นประโยชน์ได้ ผลงานวิจัยเหล่านี้จะไม่มีโอกาสปรากฏออกมาให้เห็นถ้าปราศจาก ศาสตราจารย์ นพ.จรัส สุวรรณเวลา Prof GH Beale คณะผู้ร่วมวิจัย องค์การอนามัยโลก และหน่วยงานที่ให้ทุนสนับสนุน ฝ่ายวิจัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ คณะวิทยาศาสตร์ ภาควิชาชีววิทยา คุณแสนสุขและคุณลักษณะย์ สารสาส ซึ่งได้บริจาคเงินเป็นจำนวนสองแสนบาท เพื่อปรับปรุงห้องปฏิบัติการ และที่ขาดเสียไม่ได้ คือ คณะกรรมการมูลนิธิส่งเสริมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี ในพระบรมราชูปถัมภ์ ผู้เขียนจึงขอขอบคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้ด้วย

### เอกสารอ้างอิง

1. Carter R. 1978. Studies on enzyme variation in murine malaria parasites *Plasmodium burghiei*, *P.yoelei*, *P.vinckel* and *P.chabaudi* by starch gel electrophoresis. Parasitol 76: 24-267.
2. Carter R, and McGregor IA. 1973. Enzyme variation in *Plasmodium falciparum* in the Gambia. Trans R Soc Trop Med Hyg 67: 830-837.
3. Thaithong S, and Beale GH 1981. Resistance of ten Thai isolates of *Plasmodium falciparum* to chloroquine and pyrimethamine by *in vitro* test. Trans R Soc Trop Med Hyg 75: 271-273.
4. Thaithong S, Seublingong T, and Beale GH. 1981. Enzyme typing of some isolates of *Plasmodium falciparum* from Thailand. Trans R Soc Trop Med Hyg 75: 268-270.
5. Thaithong S, Beale GH, and Chutmongkonkul M. 1983. Susceptibility of *Plasmodium falciparum* to five drugs: an *in vitro* study of isolates mainly from Thailand. Trans R Soc Trop Med Hgy 75: 228-231.
6. Thaithong S. 1983. Drug resistant isolates of *Plasmodium falciparum* contain clones of different sensitivities. Bull World Health Organ 61(4): 709-712.
7. Thaithong S, Beale GH, Fenton B, McBride J, Rosario V Walker A and Walliker D. 1984. Clonal diversity in a single isolates of the malaria parasites *Plasmodium falciparum*. Trans R Soc Trop Med Hyg 78: 242-245
8. Thaithong S, and Beale GH. 1985. Susceptibility of Thai isolates of *Plasmodium falciparum* to artemisinin (qinghaosu) and artemether. Bull World Health Organization 63(3): 617-619.
9. Webster KH, Thaithong S, Pavanand K, Yongvanitchit K, Pinswasdi C, and Boudreau EF. 1985. Clonal and characterization of mefloquine-resistant *Plasmodium falciparum* from Thailand. Amer J Trop Med Hyg 34(6): 1022-1027.
10. Pinswasdi C, Thaithong S, Beale GH, Fenton B, Webster KH, and Pavanand, K. 1987. Polymorphism of proteins in malaria parasites following mefloquine treatment. Mol Biochem Parasitol 23: 159-164.
11. Thaithong S, Beale GH, and Chutmongkonkul M. 1988. Variability in drug susceptibility amongst clones and isolates of *Plasmodium falciparum*. Trans R Soc Trop Med Hyg 82: 33-36
12. Thaithong S, Seubsang L, Rooney W, and Beale GH. 1988. Evidence of increased chloroquine sensitivity in Thai isolates of *Plasmodium falciparum*. Trans R Soc Trop Med Hyg 82: 37-38

## งานวิจัยปัจจุบัน

นอกเหนือจากงานวิจัยเกี่ยวกับการชักนำให้เกิดการดื้อยาแล้ว ผู้เขียนและคณะได้รับทุนสนับสนุนจากองค์การอนามัยโลก และมูลนิธิร็อกกี้เฟลเลอร์ (TDR/RF) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2531 ให้ทำงานวิจัยเรื่อง Epidemiology and Immune Response to Potential Candidate Vaccine Antigen for *P.falciparum* Blood Stage Vaccine การวิจัยโครงการนี้เป็นการศึกษาร่วมระหว่างนักวิจัย 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีความถนัดทางอิมมูโนโนวิทยา ซึ่งได้แก่กลุ่มของ Prof Peter Perlman, Department of Immunology, University of Stockholm ประเทศสวีเดน และกลุ่มที่ 2 คือกลุ่มผู้เชี่ยวชาญระบาดวิทยา มาลาเรีย ได้แก่ กลุ่มของ Dr Brian Greenwood, Medical Research Council ประเทศแอมบิเย และ รศ. นพ. ภิรมย์ กมลรัตนกุล และคณะจากภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกัน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และกลุ่มที่ 3 ที่มีความถนัดทางด้านชีววิทยาของเชื้อมาลาเรีย ได้แก่ กลุ่มของผู้เขียนและคณะฯ โดยมีจุดประสงค์ของการศึกษาคือ เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของการตอบสนองทางต้านน้ำเหลืองและทางด้านเซลล์ ต่อเชื้อมาลาเรียชนิดพลาสโมเดียมของกลุ่มประชากร ที่อาศัยในถิ่นที่มีการติดเชื้อมาลาเรียในระดับต่างกัน และหาความสัมพันธ์ของผลที่ได้ในเชิงเปรียบเทียบกับอาการทางคลินิก โดยหวังว่าข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้ จะใช้เป็นประโยชน์ในการพัฒนาคุณสมบัติของวัคซีน เพื่อการทดลองใช้วัคซีนป้องกันโรคมาลาเรียในอนาคต โครงการนี้มีระยะเวลาในช่วงแรก 3 ปี คือ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2531-2534 โดยได้รับทุนสนับสนุนเป็นจำนวน 221,542 เหรียญสหรัฐอเมริกา

ในปี 2533-2536 ผู้เขียนและคณะฯ ได้มีแผนงานทำงานวิจัยร่วมกับกลุ่มของ National Institute of Medical Research, Mill Hill, London สหราชอาณาจักร ในการวิจัยเรื่อง The Development of New Approaches to the Study of the Immunology of Malaria in Man Using Gene Probes with Differing Levels of Specificity ซึ่งได้รับทุนสนับสนุนจากสมาคมองค์การตลาดร่วมยุโรป ซึ่งขณะนี้เพิ่งอยู่ในขั้นวางแผนการวิจัย

นอกจากงานทุนวิจัยที่ทางองค์การอนามัยโลก (TDR) ได้ให้กับศูนย์วิจัยมาลาเรียแล้ว ทางองค์การอนามัยโลก ได้ให้ศูนย์วิจัยมาลาเรียทำหน้าที่เป็น WHO Collaborating Centre on the Biological Characterization of Malaria Parasites ตั้งแต่ปี 2528 เป็นต้นมาจนถึงปัจจุบัน จากการที่มีฐานะเป็นศูนย์ร่วมวิจัยดังกล่าว ทางคณะผู้วิจัยจึงมีหน้าที่ที่จะรับอบรมฝึกงานชาวต่างประเทศที่ทางองค์การอนามัยโลกส่งมา อาทิเช่น จากประเทศสหพันธ์สาธารณรัฐเยอรมัน เนเธอร์แลนด์ อินโดนีเซีย มาเลเซีย ลาว พม่า จีน และเวียดนาม เป็นต้น (ทั้งนี้ต้องเป็นผู้ที่ทางองค์การอนามัยโลกส่งมาเท่านั้น และเป็นครั้งคราวไปเพราะทางศูนย์ไม่สามารถจะเปิดรับทั่วไปได้ เนื่องจากมีงานวิจัยล้นมือและสถานที่จำกัด) หน้าที่อีกประการหนึ่งคือ แจกจ่ายเชื้อมาลาเรียและสายพันธุ์ให้แก่ห้องปฏิบัติการวิจัยมาลาเรียทั้งในและต่างประเทศตามคำขอ จนถึงปัจจุบันนี้ได้แจกจ่ายไปเป็นจำนวนมาก และไอโซเลทที่มีชื่อเสียงและนิยมใช้กันแทบจะทั่วโลก คือ K<sub>1</sub> ส่วนสายพันธุ์ที่นิยมใช้กันมาก คือ T<sub>9</sub>/94 และ T<sub>9</sub>/96 เป็นต้น

งานวิจัยที่กล่าวมาทั้งหมดโดยสรุปนี้มิใช่เป็นของผู้เขียนแต่ผู้เดียวแต่เป็นของคณะผู้วิจัย ซึ่งประกอบด้วยผู้มีรายนามข้างท้ายนี้ :-

1. Professor GH Beale
2. รศ. พญ.ธาดา สืบหลินวงศ์
3. อ. มาลินี ภัตตรมงคล
4. คุณจุฬาพันธุ์ พิณสวัสดิ์
5. คุณอารีย์ เสือก้อน
6. คุณนภาพร ศิริพูล
7. คุณเนาวรัตน์ สีสด
8. คุณกาญจนา วรวิทย์วัฒน์
9. คุณอรัญญา ดันติปัญญาพร