

เคมีบำบัดของเชื้อพลาสมาโมเตียม เบอร์กี ไอที่ดื้อยาคลอโรควินในหนูถีบจักร



นางสาวกาญจนิจ วาจนะวินิจ

006774

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาจุลชีววิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2523

CHEMOTHERAPY OF CHLOROQUINE-RESISTANT PLASMODIUM BERGHEI  
IN MICE

Miss Kanchanich Vachanavinich

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirement  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy (Microbiology)

Department of Microbiology

Graduate School

Chulalongkorn University

1980

หัวข้อวิทยานิพนธ์      เคมีบำบัดของเชื้อพลาสมาโมเต็มเบอร์กีไอที่ดื้อยาคลอโรควินในหนูถีบจักร

โดย                      นางสาวกาญจนิจ      วาจนะวีริจ


ภาควิชา                      จุลชีววิทยา

อาจารย์ที่ปรึกษา      รองศาสตราจารย์ ดร. จริยา      บรอกเคลแมน

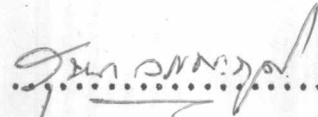
   ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สันติ      ฤงสุวรรณ


---


บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

  
..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย  
(รองศาสตราจารย์ ดร. สุประดิษฐ์      บุญนาค)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

  
.....:ประธานกรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์      สุมณา      วรรณชะอุติ)

  
.....กรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ ดร. จริยา      บรอกเคลแมน)

  
.....กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สันติ      ฤงสุวรรณ)

  
.....กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์      อรพิน      ฤทธิชัย)

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวข้อวิทยานิพนธ์     เคมีบำบัดของเชื้อพลาสโมเดียมเบอร์เกอไอที่ดื้อยาคลอโรควินในหนูถีบจักร

ชื่อนิสิต                      นางสาวกาญจนิจ วาจนะริณีจ

อาจารย์ที่ปรึกษา         รองศาสตราจารย์ ดร. จริยา บรอดเคลแมน  
  ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สันติ อุงสุวรรณ

ภาควิชา                      จุลชีววิทยา

ปีการศึกษา                 2523



บทคัดย่อ

ปัญหาสำคัญของการรักษาโรคไข้จับสันชนิดฟลซิพารัมในประเทศไทยปัจจุบัน คือ การดื้อยาของเชื้อมาเลเรียต่อยาคลอโรควิน จึงเป็นที่น่าศึกษาวิจัยว่าเชื้อที่ดื้อยานี้จะมีความไว ต่อยาแกโรคไข้จับสันตัวอื่นเพียงใด และเชื้อที่ดื้อยาคลอโรควินนี้จะเกิดดื้อยาตัวอื่น ๆ ขึ้นหรือไม่ รายงานนี้เป็นผลการวิจัยโดยการใช้เชื้อมาเลเรีย Plasmodium berghei ในหนูถีบจักรเป็น แบบอย่าง

การชักนำให้เชื้อไข้จับสัน Plasmodium berghei เกิดดื้อยา chloroquine ใน หนูถีบจักร โดยฉีดเชื้อ chloroquine sensitive Plasmodium berghei  $1 \times 10^7$  parasitised red blood cells ให้กับ Swiss albino mice อายุประมาณ 10-12 สัปดาห์ น้ำหนักประมาณ 25-30 กรัม กลุ่มละ 10 ตัว วันต่อมาให้ยา chloroquine แก่หนูจำนวน 20 mg base ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดษแบ่งการให้ยา คือ ให้ยา chloroquine 5 mg base ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุกวัน 4 ครั้ง ให้ยา chloroquine 5 mg base ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม วันเว้นวัน 4 ครั้ง ให้ยา chloroquine 10 mg base ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุกวัน 2 ครั้ง ให้ยา chloroquine 10 mg base ต่อ

น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม วันเว้นวัน 2 ครั้ง เชื้อที่เจริญเติบโตภายหลังการให้ยา 12 วัน คือ chloroquine resistant Plasmodium berghei จึงถ่ายเชื้อที่ดื้อยาให้แก่หนูตัวใหม่เพื่อการเลี้ยงและเพิ่มจำนวนเชื้อ เมื่อทดลองใช้ยาในการฆ่าเชื้อในหนูที่ติดเชื้อ chloroquine resistant Plasmodium berghei ปรากฏว่าถ้าให้ chloroquine เพื่อการรักษาเพียง dose เดียวต้องใช้ขนาด 630 mg base ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม จะฆ่าเชื้อได้ ส่วนในหนูที่ติดเชื้อ chloroquine sensitive Plasmodium berghei ที่ไม่เคยสัมผัสกับยา chloroquine มาก่อน ใช้ยา 280 mg base/kg ก็ฆ่าเชื้อได้ การใช้ยาตัวอื่นที่ได้ผลคือการใช้ยา Fansidar เพื่อการรักษาเพียง dose เดียวในความเข้มข้นสูง ๆ ซึ่งประกอบด้วย pyrimethamine 150 mg base และ sulfadoxine 3000 mg base ต่อน้ำหนักตัว 50 กิโลกรัม หรือยา quinine 2400 mg base ต่อน้ำหนักตัว 50 กิโลกรัม เป็นเวลา 4 วัน สามารถฆ่าเชื้อ chloroquine resistant Plasmodium berghei ในการทดลองนี้ได้ อย่างไรก็ตามการให้ยา Fansidar ในความเข้มข้นสูง ๆ นี้ได้ก่อให้เกิดผลข้างเคียงในสัตว์ทดลอง จึงไม่ควรแนะนำให้ใช้

2

Thesis Title      Chemotherapy of chloroquine-resistant Plasmodium  
berghei in mice

Name                Miss Kanchanich Vachanavinich

Thesis Advisor    Associate Professor Chariya Brockelman,  
Dr. rer. nat..  
Assistant Professor Santi Thoonsuwan, Ph.D.

Department        Microbiology

Academic year    1980

#### Abstract

The present problem of chemotherapy of malarial infection in Thailand bases mainly on the drug resistance of Plasmodium falciparum. It is therefore of interest to investigate the responsiveness of chloroquine resistant Plasmodium to other antimalarials and also to find out whether these parasites will concurrently become resistant to other drugs. The report herein is the result of experiments using Plasmodium berghei in mice as a study model.

The sensitive strain of P. berghei could be induced to become resistant to chloroquine by giving 20 mg base/kg of this drug with different regimens to Swiss albino mice originally infected (by syringe passage) with  $1 \times 10^7$  parasitised red blood cells. The drug regimens were 5 mg base/kg everyday for four days; 5 mg base/kg every other day; 10 mg base/kg everyday for

two days; and 10 mg base/kg every other day. Twelve days after drug treatment the survived parasites were transferred to the recipient mice in order to maintain and propagate chloroquine resistant P. berghei. In new mice, when tested for drug responsiveness, it required 630 mg base/kg for complete elimination of parasite from blood. When the original sensitive strain which has never been exposed to chloroquine was used for experimental infection, only 280 mg/kg was required for the complete cure. Successful treatment of chloroquine resistant P. berghei in mice could be achieved with single dose treatment of Fansidar at very high concentration, namely 150 mg pyrimethamine per 50 kg in combination with 3000 mg sulfadoxine, or quinine 2400 mg base per 50 kg for four days. However, high dose of Fansidar showed marked side effects in experimental animals and is, thus not recommended.



## กิติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. จริยา บรอดเคลแมน  
ซึ่งเป็นท่านแรกที่แนะนำหลักการวิจัย การปฏิบัติงานทางด้านวิทยาศาสตร์ให้กับผู้เขียน และ  
ให้ความกรุณาว่าเป็นอาจารย์ที่ปรึกษา ตลอดระยะเวลาการศึกษาวิจัย และการเขียนวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ อาจารย์ได้กรุณาให้คำแนะนำปรึกษาและช่วยเหลือเป็นอย่างดี กับทั้งอนุญาต  
ให้ผู้เขียนร่วมใช้วัสดุและอุปกรณ์บางส่วนในห้องปฏิบัติการของท่าน

ผู้เขียนขอกราบขอบพระคุณสำหรับความกรุณาอย่างสูงสุดของอาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สันติ อุดสุวรรณ ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำปรึกษาช่วยเหลือให้ผู้เขียน  
อย่างดียิ่งตลอดระยะเวลาการศึกษาวิจัยนี้

ผู้เขียนขอกราบขอบพระคุณด้วยความรักและเคารพอย่างสูงสุดต่อคุณแม่ พี่ชัยวัน  
วาทนะวิณี และพี่น้องท่าน ลากรัตนอนันต์ ที่ได้ให้ความรัก ความเอาใจใส่และสนับสนุนแก่  
ผู้เขียนตลอดมา

ผู้เขียนขอขอบคุณน้องเสาวนีย์ วาทนะวิณี และหลาน ๆ ที่ได้สนับสนุนให้กำลังใจ  
ต่อผู้เขียนตลอดการศึกษาวิจัยนี้

ผู้เขียนขอกราบขอบพระคุณ คุณศศิธร แก้วเกษ คุณพิรพรรณ ต้นอารีย์  
คุณอดิศักดิ์ หนูหน่าย คุณรัชชพิณ เหล่าวานิช คุณอัจฉริมา ไตรภาคาสิน ตลอดจนพี่ ๆ เพื่อน ๆ  
และน้อง ๆ ทุกคนที่ได้ให้คำแนะนำปรึกษา และช่วยเหลือตลอดระยะเวลาการศึกษาวิจัยครั้งนี้

ผู้เขียนขอขอบพระคุณอาจารย์ทุกท่านของภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้กรุณาให้ความช่วยเหลือ และความสะดวกต่าง ๆ จนกระทั่ง  
งานวิทยานิพนธ์สำเร็จ ขอขอบคุณบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ให้ทุนสนับสนุนการ  
ทำวิทยานิพนธ์เรื่องนี้ และขอขอบคุณสภาวิจัยแห่งชาติที่ให้ทุนสนับสนุนในการพิมพ์วิทยานิพนธ์นี้



สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย .....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	ฉ
กิตติกรรมประกาศ .....	ช
รายการตารางประกอบ .....	ญ
รายการรูปภาพประกอบ .....	ฉ
ศัพท์ย่อ .....	ฉ



บทที่

1. บทนำ .....	1
2. การสำรวจการวิจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องและทฤษฎี .....	5
3. อุปกรณ์และวิธีการ .....	17
4. ผลการวิจัย .....	25
5. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ .....	31
เอกสารอ้างอิง .....	40
ประวัติผู้เขียน .....	52

รายการตารางประกอบ

ตารางที่ 1 แสดงผลของยา quinine ในหนูที่ติดเชื้อ chloroquine  
resistant Plasmodium berghei ..... 39

## รายการรูปภาพประกอบ

หน้า

รูปที่ 1	วงชีพของเชื้อไขจับสั้น: . . . . .	8
รูปที่ 2	Quinine . . . . .	12
รูปที่ 3	Chloroquine . . . . .	13
รูปที่ 4	Primaquine . . . . .	13
รูปที่ 5	Pyrimethamine . . . . .	14
รูปที่ 6	แสดงผลของยา chloroquine ในหนูถีบจักรที่มีเชื้อ chloroquine sensitive <u>Plasmodium berghei</u> . . . . .	35
รูปที่ 7	แสดงผลของยา chloroquine ในหนูถีบจักรที่มีเชื้อ chloroquine resistant <u>Plasmodium berghei</u> . . . . .	36
รูปที่ 8	แสดงผลของ Single dose treatment Fansidar . . . . .	37
รูปที่ 9	แสดงผลของยา Fansidar ในหนูถีบจักรที่มีเชื้อ chloroquine resistant <u>Plasmodium berghei</u> . . . . .	38

## ศัพท์ย่อ

CR	=	chloroquine resistance
DNA	=	deoxy ribonucleic acid
gm	=	gramme
kg	=	น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม
50 kg	=	น้ำหนักตัว 50 กิโลกรัม
mg	=	milligramme
ml	=	millilitre
RNA	=	ribonucleic acid
$\mu$	=	micron