บทที่ 6

วิจารณ์

จากการทดลองศึกษาผลของยาเมโฟลควิน และอะโมไดอาควินกับเชื้อฟัลซิปารัม จำนวน 11 ไอโซเลท และ 4 สายพันธุ์ พบว่ายาทั้งสองชนิดนี้มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างลักษณะและลดอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อ โดยมีผลยับยั้งต่อการแบ่งตัวของโครมาติน ซึ่งจะเห็นการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวนี้ได้ชัดเมื่อเชื้อได้สัมผัสกับยาเมโฟลควินที่ระดับความเข้มข้น 10^{-7} M และยาอะโมไดอาควินที่ระดับความเข้มข้น 5×10^{-8} M เป็นเวลา 48 ชั่วโมง และสามารถทำให้เชื้อตายหมดเมื่อได้สัมผัสยาในระดับความเข้มข้นดังกล่าวเป็นเวลา 72 ชั่วโมง ส่วนผลที่ได้ภายหลังจากที่ได้สัมผัสยาเป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมงนั้น จะเห็นได้ไม่ชัด ทั้งนี้เพราะถึงแม้ว่าผู้วิจัยจะพยายามเลือกเวลาเริ่มต้นการทดลองเมื่อเชื้อส่วนใหญ่อยู่ในระยะรูปวงแหวน ดังที่ได้กล่าวไว้ในบทวิธีดำเนินการทดลองแล้วก็ตาม แต่ในการทดสอบแต่ละครั้งจำเป็นที่จะต้องทำการทดลองพร้อม ๆ กันหลายไอโซเลทรวมทั้งไอโซเลท K_1 ซึ่งเป็นตัวควบคุมด้วย จึงไม่สามารถทำให้ทุกไอโซเลทมีเชื้อส่วนใหญ่อยู่ในระยะวงแหวนได้พร้อม ๆ กัน และเนื่องจากยาทั้งสองชนิดนี้มีผลจำเพาะต่อการแบ่งตัวของโครมาติน ถ้าในการเริ่มต้นของการทดลอง มีระยะไซซอนต์รวมอยู่ด้วย ภายใน 24 ชั่วโมงเชื้อในระยะดังกล่าวก็จะเจริญต่อไปได้ โดยจะเจริญเป็นเมอโรซอยต์ และเข้าสู่เม็ดเลือดแดงใหม่เป็นระยะรูปวงแหวน ทำให้มีจำนวนเชื้อเพิ่มขึ้นเป็นปกติใกล้เคียงกับกลุ่มควบคุม จะเห็นได้ว่าถ้าทำการทดลองจากเชื้อที่ได้ผ่านการเพาะเลี้ยงมานาน ๆ ผลที่ได้จะไม่ชัดเจนถ้าศึกษาในระยะเวลา 24 ชั่วโมง ซึ่งต่างจากวิธีของ Rieckmann **et al.** (1968, 1978) ที่สามารถอ่านผลได้ภายในระยะเวลา 24–30 ชั่วโมง ทั้งนี้เป็นเพราะวิธีของ Rieckmann **et al.** (1968, 1978) ใช้เลือดจากผู้ป่วยโดยตรงมาทำการทดลอง ซึ่งเป็นที่ทราบกันอยู่แล้วว่าในเลือดผู้ป่วยนั้นจะมีแต่ระยะรูปวงแหวนเท่านั้น จึงอ่านผลได้ง่ายกว่า แต่

การทดสอบแบบ Rieckmann et al. (1968, 1978) มีข้อเสียหลายประการ เช่น การอ่านผลจะอ่านจากการทำฟิล์มเลือดชนิดหนา ซึ่งไม่สามารถเห็นการเปลี่ยนแปลงรูปร่างที่ผิดปกติของเชื้ออันเนื่องมาจากผลของยาได้ การนับจำนวนของเชื้อก็นับสัมพันธ์กับจำนวนของเม็ดเลือดขาว แตกต่างไปจากวิธีที่ผู้วิจัยใช้ ดังนั้นการทดสอบยากับเชื้อฟัลซิปารัมด้วยวิธีที่ใช้ในการทดลองครั้งนี้ จึงจำเป็นต้องใช้ระยะเวลาในการสัมผัสยานานกว่าวิธีของ Rieckmann et al. (1968, 1978) คือ อย่างน้อยจะต้องเป็น 48 ชั่วโมง จึงจะเห็นผลได้ชัด เพราะระยะเวลาดังกล่าวเป็นช่วงระยะเวลาสำหรับการเจริญครบหนึ่งรอบของการแบ่งตัวแบบไม่มีเพศของเชื้อฟัลซิปารัม Richards & Maples (1979) ก็ได้ใช้ระยะเวลาดังกล่าวในการทดลองของเขาด้วย แต่มีข้อแตกต่างจากวิธีที่ผู้วิจัยใช้คือ ภายหลังที่เชื้อได้สัมผัสยาเป็นระยะเวลา 48 ชั่วโมงแล้ว Richards & Maples (1979) ได้ล้างอาหารเลี้ยงเชื้อที่มียาออก และทำการเลี้ยงเชื้อต่อด้วยอาหารเลี้ยงเชื้อปกติเป็นเวลา 48 ชั่วโมง ซึ่งวิธีดังกล่าวนี้ได้ผลดีกว่า เพราะสามารถจะบอกได้ว่าเชื้อที่มีรูปร่างผิดปกติภายหลังจากที่ได้สัมผัสยาเป็นเวลา 48 ชั่วโมง เมื่อนำมาเลี้ยงต่อด้วยอาหารเลี้ยงเชื้อที่ปราศจากยา แล้วยังสามารถเจริญเติบโตได้หรือไม่ วิธีดังกล่าวนี้ถึงแม้จะเป็นวิธีที่ดีแต่ผู้วิจัยไม่สามารถนำมาใช้ในการศึกษาครั้งนี้ได้ เนื่องจากผู้วิจัยต้องการเปรียบเทียบผลของยากับเชื้อฟัลซิปารัม 11 ไอโซเลท และ 4 สายพันธุ์พร้อม ๆ กัน แต่ Richards & Maples (1979) ใช้วิธีดังกล่าวกับเชื้อเพียง 2 ไอโซเลทเท่านั้น จึงไม่มีปัญหาเกี่ยวกับเนื้อที่และปริมาณงานที่จะต้องทำพร้อม ๆ กัน นอกจากนี้จำนวนเริ่มต้นของเชื้อในการทดลองของ Rieckmann et al. (1968,1978) มิได้จำกัด ซึ่งจากผลการทดลองหาจำนวนเชื้อที่เหมาะสมในการเริ่มทำการทดสอบยาของผู้วิจัยนี้ ได้แสดงให้เห็นว่าจำนวนเชื้อดังกล่าวมีผลเกี่ยวข้องโดยทำให้ผลที่ได้เปลี่ยนแปลงไปเมื่อจำนวนเชื้อมากขึ้นกว่า 0.35 % และน้อยกว่า 0.35 % อนึ่งในวิธีการทดลองครั้งนี้ใช้ไอโซเลท K_1 เป็นตัวควบคุม ทำให้สามารถนำผลของไอโซเลทต่าง ๆ มาเปรียบเทียบกันได้ แตกต่างกับวิธีของ Rieckmann et al. (1968,1978) ซึ่งในการทดสอบแต่ละครั้งไม่ได้ใช้ไอโ...

มาตรฐานเป็นตัวควบคุม ทำให้เกิดความลำบากใจในการเปรียบเทียบผล เพราะจากประสพการณ์ของผู้วิจัยพบว่า ในการทดสอบแต่ละครั้งความผิดพลาดของการเตรียมความเข้มข้นของยาอาจเกิดขึ้นได้ ซึ่งถ้าไม่มีตัวควบคุมแล้วอาจทำให้การอ่านผลผิดพลาดไปได้ เช่นถ้าเตรียมความเข้มข้นของยาต่ำไปก็อาจอ่านผลของยาต่อเชื้อไอโซเลทหนึ่งได้ว่ามีระดับการดื้อยาสูง และในทำนองเดียวกัน ถ้าเตรียมความเข้มข้นของยาสูงไป ก็อาจอ่านผลได้ว่ามีระดับการดื้อยาต่ำทั้ง ๆ ที่เป็นไอโซเลทเดียวกัน

อนึ่งในการบันทึกผลโดยการนับจำนวนเชื้อที่พบในเม็ดเลือดแดง 10,000 เม็ด ในแต่ละความเข้มข้นของยาเทียบกับกลุ่มควบคุมแล้วนำมาเขียนกราฟนี้ผู้วิจัยเห็นว่าเป็นวิธีการที่เหมาะสำหรับการศึกษารายละเอียดในจำนวนไอโซเลทเพียงจำกัดเท่านั้น และเหมาะสำหรับผู้ที่เคยทำงานวิจัยดังกล่าวมาแล้ว แต่สำหรับผู้ที่ทำการศึกษาใหม่ ๆ อาจจะประสบกับปัญหาที่ไม่สามารถบอกได้ว่าเชื้อตัวใดปกติหรือผิดปกติ ซึ่งอาจทำให้การนับจำนวนเชื้อผิดพลาดไปจากความจริงได้ ดังนั้นวิธีการบันทึกผลตามวิธีของ Thaithong & Beale (1981) ที่ได้ใช้เครื่องหมายแสดงการเจริญเติบโตของเชื้อจึงเป็นวิธีที่ใช้ได้ดี เพราะสามารถประหยัดเวลาในการศึกษา นอกจากนี้ยังสามารถทำการศึกษาได้หลาย ๆ ไอโซเลทในระยะเวลาอันสั้น ส่วนวิธีของ Rieckmann et al. (1968, 1978) ซึ่งอ่านผลจากฟิล์มเลือดชนิดหนาโดยนับจำนวนไซซอนต์สัมพันธ์กับจำนวนเม็ดเลือดขาวนั้น เป็นวิธีการที่เหมาะในการศึกษาในภาคสนามเท่านั้นเพราะผลที่ได้อาจจะไม่แน่นอน แต่ก็พอประเมินได้ว่าเชื้อฟัลซิปารัมในท้องที่ที่มีการติดเชื้อแต่ละแห่งนั้นมีแนวโน้มต่อยาที่ใช้ในการรักษาไข้มาเลเรียแต่ละชนิดอย่างไร จุดอ่อนของวิธีของ Rieckmann et al. (1968,1978) อีกอย่างหนึ่งก็คือไม่สามารถนำมาใช้ได้กับยาที่ใช้รักษาไข้มาเลเรียชนิดที่มีผลต่อระยะเมอโรซอยต์ เพราะวิธีการของ Rieckmann et al. (1968,1978) ไม่สามารถเปลี่ยนอาหารเลี้ยงเชื้อได้เพราะเชื้อไข้มาเลเรียจำเป็นจะต้องได้อาหารเพิ่มขึ้นในการเจริญเติบโตในระยะเวลา 24 ถึง 48 ชั่วโมง และไม่สะดวกในการที่จะใช้วิธีปลอดเชื้อในภาคสนาม ในทางตรงกันข้าม วิธีการของ Thaithong & Beale (1981) ซึ่งผู้วิจัยนำมา

ใช้นั้นสามารถใช้ในการทดสอบยาได้ทุกชนิด และได้ผลแน่นอนสามารถเปรียบเทียบกับไอโซเลทอื่น ๆ ได้ แต่มีข้อยุ่งยากที่จะต้องเปลี่ยนอาหารเลี้ยงเชื้อทุก 24 ชั่วโมง จึงเหมาะที่จะทำการศึกษาในห้องปฏิบัติการเท่านั้น

สำหรับผลของการตอบสนองต่อยาเมโฟลควิน และอะโมไดอาควินของเชื้อฟัลซิปารัมจำนวน 11 ไอโซเลท ซึ่งได้มาจากประเทศต่าง ๆ อาทิเช่น แกมเบีย (G_{112}) กัมพูชา (T_{17}) จีน (M_{21}) พม่า (T_{20}) ศรีลังกา (SL_3) อินโดนีเซีย (NF_{58}) ฮอนดูรัส (M_{23}) และไทย (K_1 K_{31} SK_{15} SK_{20}) สามารถกล่าวได้ว่า ระดับความเข้มข้นของยาเมโฟลควินที่มีผลทำให้เกิดการชลอหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้ออยู่ในระดับใกล้เคียงกัน คืออยู่ที่ระดับความเข้มข้น $5 \times 10^{-8} - 10^{-7}$ M ซึ่งมีช่วงความแตกต่างเพียง 2 เท่า ทั้งนี้รวมถึงผลที่ได้จาก 4 สายพันธุ์ (T_9C_4 T_9C_{16} T_9C_{80} T_9C_{96}) ด้วย ถ้าพิจารณาผลที่ได้ให้ละเอียดลงไปก็อาจกล่าวได้ว่า ไอโซเลท T_{20} มีการตอบสนองต่อยาเมโฟลควินได้ดีกว่าไอโซเลทอื่น ๆ และอีก 4 สายพันธุ์ คือสามารถลดจำนวนเชื้อให้เหลือเพียง 0.03 % ภายในระยะเวลา 48 ชั่วโมงที่ระดับความเข้มข้น 5×10^{-8} M ในขณะที่มีผลเพียงชลอการเจริญเติบโตของไอโซเลทและสายพันธุ์อื่น ๆ และเมื่อนำผลที่ได้นี้ไปเปรียบเทียบกับผลงานของ Thaithong & Beale (ยังไม่ได้ตีพิมพ์) ดังแสดงในตารางที่ 10 ที่ได้ทำการศึกษาผลของยาควินิน และคลอโรควินต่อเชื้อฟัลซิปารัมหลายไอโซเลท และ 4 สายพันธุ์ พบว่าระดับความเข้มข้นของยาควินินที่มีผลต่อเชื้อฟัลซิปารัม 11 ไอโซเลท และ 4 สายพันธุ์นี้อยู่ที่ระดับความเข้มข้นในช่วง $10^{-8} - 10^{-6}$ M ซึ่งมีช่วงของความแตกต่างกันถึง 100 เท่า จะเห็นได้ว่ายาควินินซึ่งเป็นยาที่จัดไว้ในกลุ่มเดียวกับเมโฟลควินคืออยู่ในพวก 4-ควิโนลีนเมทานอล แต่การตอบสนองของเชื้อฟัลซิปารัมต่อยาควินินจะแตกต่างกันในแต่ละไอโซเลทในช่วงกว้างกว่าเมโฟลควิน ทั้งนี้อาจเกิดขึ้นเนื่องจากควินินเป็นยาที่ได้ใช้ในการรักษาไข้มาเลเรียมาเป็นเวลานานตั้งแต่ก่อนสงครามโลกครั้งที่ 2 เป็นต้นมา สำหรับในประเทศไทยเราได้ห่างเหินการใช้ควินินไปบ้างในช่วงระยะเวลาที่ยาคลอโรควิน

และแฟนซิดาร์ใช้ได้ผลดี แต่ในปัจจุบันนี้ในท้องที่ที่พบว่าเชื้อที่ดื้อต่อยาคลอโรควินและแฟนซิดาร์นั้น ได้หันกลับมาใช้ยาควินินกันอีก ดังนั้นจึงมีแนวโน้มว่าเชื้อฟัลซิปารัมจะเริ่มมีการดื้อต่อยาควินินเพิ่มขึ้น ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้อาจเกิดขึ้นได้หลายสาเหตุดังที่ Beale (1981)ได้ให้ข้อคิดเห็นไว้ว่า การดื้อยาของเชื้อมาเลเรียอาจเกิดจาก

1. การเปลี่ยนแปลงชั่วคราวในการปรับตัวทางด้านสรีรวิทยาของเชื้อมาเลเรียต่อยาที่ใช้รักษา

2. การคัดพันธุ์ตามธรรมชาติระหว่างเชื้อมาเลเรียที่ดื้อยาและไวต่อยา ซึ่งอาจจะมีปนกันอยู่ในผู้ป่วยแต่ละราย เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษา เชื้อที่ไวต่อยาก็ตายไปเหลือแต่ที่ดื้อต่อยาแล้วเชื้อนี้ก็แพร่กระจายออกไป ทำให้อัตราการดื้อต่อยาของเชื้อที่พบเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ

3. การผ่าเหล่าที่เกิดขึ้นเอง (spontaneous mutation) ในนิวเคลียสของเชื้อตัวใดตัวหนึ่งหรือหลาย ๆ ตัว และติดตามต่อเนื่องด้วยการเกิดการคัดพันธุ์ตามสาเหตุข้อที่ 2

4. การชักนำให้เกิดการผ่าเหล่าอันเป็นผลเนื่องจากการใช้ยาบางจำพวก

5. การผ่าเหล่าของยีนภายนอกนิวเคลียสเช่น ยีนในไมโตคอนเดรียเป็นต้น

จากการศึกษาของ Thaithong & Beale สามารถแบ่งระดับการตอบสนองต่อยาควินินได้เป็น 3 ระดับคือ ระดับแรกในช่วง $10^{-8} - 10^{-7}$ M ซึ่งได้แก่ไอโซเลท SK_{20} T_{17} T_{20} ระดับที่สองช่วง $10^{-7} - 5 \times 10^{-7}$ M ซึ่งได้แก่ไอโซเลท K_1 G_{112} K_{31} SL_3 SK_{15} M_{21} NF_{58} และสายพันธุ์ T_9C_4 T_9C_{80} T_9C_{96} และระดับที่สามช่วง $5 \times 10^{-7} - 10^{-6}$ M ซึ่งได้แก่ไอโซเลท M_{23} ดังนั้นเมื่อนำผลนี้มาเปรียบเทียบกับผลของยาเมโฟลควินจึงยังไม่สามารถกล่าวได้ว่ายาทั้งสองชนิดนี้มีผลสัมพันธ์กัน ถึงแม้ว่าไอโซเลท T_{20} ซึ่งจัดว่าตอบสนองต่อ

ยาเมโฟลควินได้ดีกว่าไอโซเลท และสายพันธุ์อื่น ๆ มีการตอบสนองต่อยาควินินได้ดีเช่นเดียวกันก็ตาม ทั้งนี้เพราะเป็นเพียงไอโซเลทเดียวจาก 11 ไอโซเลท และ 4 สายพันธุ์ ส่วนไอโซเลทและสายพันธุ์อื่น ๆ ที่พบว่ามีการตอบสนองต่อยาเมโฟลควินได้ดีกว่าควินิน และคลอโรควินนั้น สอดคล้องกับผลงานของ Desjardins et al. (1979) ที่ได้พบว่าเชื้อฟัลซิปารัมที่ดื้อและไวต่อยาควินิน และคลอโรควิน ยังคงไวต่อยาเมโฟลควินและตอบสนองต่อยาเมโฟลควินที่ระดับความเข้มข้นเดียวกัน และสอดคล้องกับผลจากการใช้ยาเมโฟลควินในการรักษาผู้ป่วยด้วยเชื้อไข้มาเลเรียชนิดที่ดื้อต่อยาคลอโรควิน (Trenholmc et al., 1975 ; Doberstyn et al., 1979 ; ตระหนักจิต หะริณสุต และ คนัย บุนนาค, 2523) พบว่ายาเมโฟลควินสามารถใช้รักษาผู้ป่วยให้หายขาดได้ทุกราย

อนึ่งถ้าจะถือว่าไอโซเลทที่มาจากประเทศต่าง ๆ เป็นตัวแทนของประชากรของเชื้อฟัลซิปารัมในแหล่งติดเชื้อแล้ว ก็อาจกล่าวได้ว่าในขณะนี้เชื้อมาเลเรียชนิดฟัลซิปารัมในประเทศเหล่านี้มีการตอบสนองต่อยาเมโฟลควินใกล้เคียงกัน ดังนั้นการศึกษาผลของยาเมโฟลควินนี้ก็อาจใช้เป็นพื้นฐานสำหรับการศึกษาการเปลี่ยนแปลงการตอบสนองต่อยาเมโฟลควินซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ในอนาคตเพราะจากการศึกษาของ Brockelman et al. (1981) พบว่าสามารถชักนำให้เชื้อฟัลซิปารัมดื้อต่อยาเมโฟลควินเพิ่มขึ้น 16 เท่าในเวลาเพียง 3 เดือนโดยได้ทำการศึกษาในจานทดลอง และได้ให้ข้อเสนอแนะไว้ว่าถ้ามีการใช้ยาเมโฟลควินในการรักษาไข้มาเลเรียกันอย่างแพร่หลาย โดยไม่ถูกวิธีเชื้ออาจจะดื้อต่อยาเมโฟล-ควินได้ เนื่องจากยาเมโฟลควินเป็นยาพวก 4-ควิโนลีนเมทานอล ซึ่งมีสูตรโครงสร้างคล้ายกับควินิน ดังได้กล่าวมาแล้ว และปัจจุบันนี้ในประเทศไทย การรักษาไข้มาเลเรียชนิดที่ดื้อต่อยาที่ใช้รักษา ยังคงใช้ยาควินิน หรือควินินร่วมกับเทตรา-ซัยครินรักษาได้ผลดีที่สุด คือมีประสิทธิภาพในการรักษาให้หายขาดสูงถึงร้อยละ 80 (สดศรี ไทยทอง, 2525) ผู้วิจัยจึงมีความเห็นว่าน่าจะมีการศึกษาเพิ่มเติมว่าการดื้อต่อยาเมโฟลควินและควินินของเชื้อฟัลซิปารัมมีความสัมพันธ์กันหรือไม่

เพราะถ้ามีความสัมพันธุ์กันก็จะทำให้ไม่สามารถใช้ยาเมโฟลควินในการรักษาเชื้อไข้มาเลเรียที่ดื้อต่อควินินได้

จากผลการศึกษาการตอบสนองของเชื้อฟัลซิปารัม 11 ไอโซเลท และ 4 สายพันธุ์ต่อยาอะโมไดอาควิน พบว่าระดับความเข้มข้นของยาที่มีผลทำให้เกิดการชลอ หรือยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้ออยู่ที่ 2.5×10^{-8}–5×10^{-8} M ซึ่งมีช่วงความแตกต่างเพียง 2 เท่า ซึ่งจัดว่าเป็นความแตกต่างที่น้อยมาก ผิดกับผลของยาคลอโรควินที่ Thaithong & Beale (ยังไม่ได้ตีพิมพ์) ได้พบว่าระดับความเข้มข้นของยาคลอโรควินที่มีผลต่อเชื้อฟัลซิปารัม 11 ไอโซเลท และ 4 สายพันธุ์ดังกล่าวอยู่ที่ระดับความเข้มข้นในช่วง 10^{-7} – 1.5×10^{-6} M ซึ่งมีช่วงความแตกต่างกันถึง 15 เท่า และเมื่อนำผลของการศึกษาทั้งสองมาเปรียบเทียบกันตามตารางที่ 10 พบว่าเชื้อฟัลซิปารัมยังคงไวต่อยาอะโมไดอาควินมากกว่าคลอโรควิน คือเชื้อที่ดื้อต่อยาคลอโรควินมากที่สุด (T_{20}) ยังคงไวต่อยาอะโมไดอาควินมากกว่าคลอโรควิน 375 เท่า และเชื้อที่ไวต่อยาคลอโรควินมากที่สุด (G_{112}, M_{21}, T_9C_{96}) ไวต่อยาอะโมไดอาควินมากกว่าคลอโรควิน 25 เท่า ซึ่งความแตกต่างของการตอบสนองต่อยาอะโมไดอาควิน และกลอโรควินทั้งที่ยาทั้ง 2 ชนิดนี้เป็นยาในพวก 4-อะมิโน-7-คลอโรควิโนลีนเช่นเดียวกัน สอดคล้องกับผลงานของ Rieckmann (1971) ที่ได้ทำการทดลองแบบแมคโครเทคนิค และพบว่าเชื้อฟัลซิปารัมจากประเทศเวียตนามซึ่งดื้อต่อยาคลอโรควิน แต่ยังคงไวต่อยาอะโมไดอาควินมากกว่าคลอโรควิน 15 เท่า นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับผลงานของ Siddiqui **et al.** (1972) ซึ่งศึกษาผลของยาอะโมไดอาควินต่อเชื้อฟัลซิปารัมทั้งไอโซเลทที่ไวและดื้อต่อยาคลอโรควินในหลอดทดลองด้วยวิธีรอกเคอร์ไคลูชั่นเทคนิค พบว่าทั้งสองไอโซเลทนี้ต่างก็ยังคงไวต่อยาอะโมไดอาควิน และสอดคล้องกับการทดลองของ Eamsobhana (1976) ที่ได้ศึกษาผลของยาอะโมไดอาควิน และคลอโรควินต่อเชื้อฟัลซิปารัมในประเทศไทยด้วยวิธีแมคโครเทคนิค พบว่าความเข้มข้นของยาอะโมไดอาควินที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อได้อย่างสมบูรณ์เท่ากับ 0.25 n-moles/ml blood

ซึ่งไวกว่ายาคลอโรควินถึง 16 เท่า

นอกจากนี้ผลการศึกษาของ Hall et al. (1965) ที่ได้ใช้ยาคลอโรควินและอะโมไดอาควินในการรักษาผู้ป่วยด้วยเชื้อฟัลซิปารัมในประเทศไทย พบว่ายาอะโมไดอาควินสามารถรักษาผู้ป่วยให้หายขาดได้เพียง 38 % ส่วนใหญ่เชื้อดื้อต่อยาในระดับ R I และยาคลอโรควินไม่สามารถรักษาผู้ป่วยให้หายขาดได้เลย ส่วนใหญ่เชื้อดื้อต่อยาในระดับ R II และจากการศึกษาของ Schmidt et al. (1977) ที่ได้ทดลองใช้ยาอะโมไดอาควินในการรักษาเชื้อฟัลซิปารัมที่ดื้อต่อยาคลอโรควินในระดับต่าง ๆ ในลิง Aotus trivirgatus griseimembra พบว่าประสิทธิภาพของยาอะโมไดอาควินจะลดลงเมื่อเชื้อมีระดับการดื้อยาคลอโรควินสูงขึ้น แต่จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าเชื้อที่ดื้อต่อยาคลอโรควินยังคงตอบสนองต่อยาอะโมไดอาควินที่ระดับความเข้มข้นเดียวกัน ซึ่งความแตกต่างระหว่างการทดลองในหลอดทดลองกับการศึกษาในตัวผู้ป่วยของยาอะโมไดอาควินนี้น่าสนใจมาก ผู้วิจัยมีความเห็นว่าการดื้อต่อยาอะโมไดอาควินของเชื้อฟัลซิปารัมในการรักษาผู้ป่วยนั้นอาจเป็นการดื้อยาแบบชั่วคราว ซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงชั่วคราว ในการปรับตัวทางด้านสรีรวิทยาต่อยาที่ใช้รักษา (Beale, 1981) ดังนั้นเมื่อเชื้อได้ถูกนำมาเลี้ยงไว้ในห้องปฏิบัติการเป็นเวลานาน คุณสมบัติการดื้อยานั้นจะหมดไป ซึ่งเป็นเรื่องที่น่าจะศึกษาต่อไปว่า การดื้อต่อยาอะโมไดอาควินของเชื้อฟัลซิปารัมเกิดขึ้นได้อย่างไร เมื่อเชื้อเกิดการดื้อยานั้นมีการเปลี่ยนแปลงอย่างไรในตัวเชื้อฟัลซิปารัม ซึ่งการศึกษาเหล่านี้อาจเป็นแนวทางทำให้สามารถเลือกใช้ยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยและเป็นประโยชน์ในการศึกษาค้นคว้ายาชนิดใหม่เพื่อควบคุมและกำจัดเชื้อไข้มาเลเรียให้หมดไป

จากประสพการณ์ของผู้วิจัยที่ได้ทำการศึกษาและทดสอบยาที่ใช้รักษาไข้มาเลเรียต่อเชื้อฟัลซิปารัมในจานทดลองโดยวิธีไมโครคัลเจอร์ครั้งนี้พบว่าในการเริ่มต้นการทดลองด้วยเชื้อมาเลเรียที่ได้เลี้ยงมาเป็นเวลานานจำเป็นต้องใช้ระยะเวลาในการสัมผัสยาอย่างน้อย 48 ถึง 72 ชั่วโมง จำนวนเชื้อเมื่อเริ่มต้นควรจะอยู่ใน

ช่วงระหว่าง 0.35 ถึง 0.80 % การทดสอบควรมีไอโซเลทมาตรฐานเป็นตัวควบคุม และนอกจากนี้การใช้เม็ดเลือดแดงและซีรั่มควรจะได้มาจากผู้บริจาคคนเดียวกัน ทั้งนี้เพื่อเป็นการป้องกันการเจริญเติบโตที่ไม่สม่ำเสมอในแต่ละไอโซเลทซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ โดยจะเห็นว่าอัตราการเพิ่มจำนวนในกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้สัมผัสยาของไอโซเลท K_1 ที่ใช้เป็นไอโซเลทมาตรฐาน ตลอดการทดลองซึ่งได้ทำทั้งหมดรวม 5 ครั้งแต่ละครั้งมีจำนวนเชื้อขณะเริ่มการทดลองเท่ากับ 0.45, 0.48, 0.50, 0.57 และ 0.80 % ภายในเวลา 72 ชั่วโมงของการทดลอง จำนวนเชื้อในกลุ่มควบคุมได้เพิ่มเป็น 11.42, 15.67, 4.94, 8.70 และ 9.20 เท่าของจุดเริ่มต้น และในกลุ่มที่สัมผัสยาที่ที่ความเข้มข้น 5×10^{-8} M จำนวนเชื้อได้เพิ่มเป็น 5.87, 0.58, 1.32, 3.92 และ 5.25 เท่าของจุดเริ่มต้น ตามลำดับ ซึ่งอัตราการเพิ่มที่ไม่เท่ากันนี้อาจเนื่องมาจากผู้วิจัยมิได้ใช้เลือดและซีรั่มที่ใช้ในการทดสอบแต่ละครั้งจากผู้บริจาคคนเดียวกัน ดังนั้นผู้วิจัยจึงใคร่จะเสนอแนะว่าในการทดลองเปรียบเทียบผลของยาระหว่างไอโซเลทหรือสายพันธุ์ต่าง ๆ ที่จะทำการทดลองครั้งต่อไป ควรจะได้ใช้เลือดและซีรั่มที่มาจากผู้บริจาคคนเดียวกัน เพื่อให้ได้ผลการทดลองที่ถูกต้องแน่นอนยิ่งขึ้น แต่อย่างไรก็ตามในการทดลองครั้งนี้ได้แก้ปัญหาดังกล่าวโดยใช้ไอโซเลท K_1 เป็นมาตรฐานสำหรับการทดสอบทุกครั้ง ซึ่งไอโซเลท K_1 นี้ได้ทำการทดสอบซ้ำหลายครั้งจนกระทั่งแน่ใจว่าผลการทดลองถูกต้อง และผลที่นำมาเปรียบเทียบกันนี้จะต้องเป็นผลที่ได้จากการทดสอบเมื่อไอโซเลท K_1 ตอบสนองต่อยาอยู่ในระดับเดียวกับที่ได้เคยทดสอบมาแล้ว ดังนั้นผลที่เหมือนกันหรือแตกต่างกันใน 11 ไอโซเลทและ 4 สายพันธุ์จึงนำมาเปรียบเทียบกันได้

อนึ่งจากการศึกษาการเปลี่ยนแปลงรูปร่างลักษณะ และระยะการเจริญเติบโตของเชื้อภายหลังสัมผัสยาเมโฟลควินและอะโมไดอาควิน พบว่ายาทั้ง 2 ชนิดนี้มีผลยับยั้งการแบ่งตัวของโครมาติน ทำให้เชื้อยังคงอยู่ในระยะรูปวงแหวนที่มีขนาดใหญ่ขึ้นเพียงเล็กน้อยหรืออยู่ในระยะโทรโฟซอยต์ และในที่สุดจะตายไปเหลือแต่จุดโครมาติน ซึ่งการเปลี่ยนแปลงรูปร่างลักษณะของเชื้อนี้จะเห็นได้ชัดในกลุ่มที่สัมผัสกับยา

ที่ความเข้มข้นที่มีผลยับยั้งการเจริญของเชื้ออย่างสมบูรณ์ (ยาเมโฟลควินที่ความเข้มข้น 10^{-7} M หรือยาอะโมไดอาควินที่ความเข้มข้น 5×10^{-8} M) แต่สำหรับในกลุ่มที่สัมผัสกับยาที่ความเข้มข้น มีผลเพียงชลอการเจริญเติบโตของเชื้อ (ยาเมโฟลควินที่ความเข้มข้น 5×10^{-8} M หรือยาอะโมไดอาควินที่ความเข้มข้น 2.5×10^{-8} M) เชื้อบางตัวจะตายไปแต่มีบางตัวสามารถเจริญและเพิ่มจำนวนขึ้นได้ ซึ่งเชื้อดังกล่าวนี้เมื่อได้ศึกษาจากกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา (กำลังขยาย 10x 100) จะเห็นลักษณะรูปร่างแตกต่างจากกลุ่มควบคุมไม่ชัดเจน ผู้วิจัยจึงมีความเห็นว่าถ้าได้ศึกษาลักษณะรูปร่างของเชื้อในกลุ่มที่สัมผัสยาที่ระดับความเข้มข้นที่มีผลชลอการเจริญเติบโตของเชื้อนี้ภายใต้กล้องจุลทรรศน์อีเลคตรอน ก็อาจทำให้สามารถศึกษาลักษณะรูปร่างของเชื้อที่เปลี่ยนแปลงไปจากกลุ่มควบคุมได้ดีขึ้น ซึ่งการศึกษานี้อาจเป็นแนวทางที่ทำให้เข้าใจถึงกลไกการดื้อต่อยาของเชื้อไข้มาเลเรียชนิดฟัลซิปารัม ได้ดียิ่งขึ้นว่ายาทั้งสองชนิดนี้มีผลโดยตรงกับส่วนประกอบใดภายในเซลของเชื้อมาเลเรีย

ตารางที่ 10 แสดงความเข้มข้น (M) ของยาคลอโรควิน ควินิน เมโฟลควิน และอะโมไดอาควิน ที่มีผลชลอและยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อฟัลซิปารัม 11 ไอโซเลท และ 4 สายพันธุ์

ไอโซเลท หรือ สายพันธุ์	ความเข้มข้น (M)			
	คลอโรควิน	ควินิน	เมโฟลควิน	อะโมไดอาควิน
K_1	10^{-6} - $1.5x10^{-6}$	10^{-7} - $5x10^{-7}$	$5x10^{-8}$ - 10^{-7}	$2.5x10^{-8}$ - $5x10^{-8}$
G_{112}	10^{-7}	$5x10^{-7}$	$5x10^{-8}$ - 10^{-7}	$2.5x10^{-8}$ - $5x10^{-8}$
K_{31}	$1.7x10^{-7}$	$5x10^{-7}$	$5x10^{-8}$ - 10^{-7}	$2.5x10^{-8}$ - $5x10^{-8}$
SL_3	$3x10^{-7}$ - 10^{-6}	10^{-7}	$5x10^{-8}$ - 10^{-7}	$2.5x10^{-8}$
SK_{15}	10^{-6}	10^{-7}	$5x10^{-8}$ - 10^{-7}	$2.5x10^{-8}$ - $5x10^{-8}$
SK_{20}	$1.7x10^{-7}$-$3.3x10^{-7}$	10^{-8} - 10^{-7}	$5x10^{-8}$ - 10^{-7}	$2.5x10^{-8}$
T_{17}	$3x10^{-7}$	10^{-8} - 10^{-7}	$5x10^{-8}$ - 10^{-7}	$2.5x10^{-8}$
T_{20}	$1.5x10^{-6}$	10^{-8} - 10^{-7}	$5x10^{-8}$	$2.5x10^{-8}$
M_{21}	10^{-7}	10^{-7}	$5x10^{-8}$ - 10^{-7}	$2.5x10^{-8}$ - $5x10^{-8}$
M_{23}	$3x10^{-7}$ - 10^{-6}	$5x10^{-7}$ - 10^{-6}	$5x10^{-8}$ - 10^{-7}	$2.5x10^{-8}$ - $5x10^{-8}$
NF_{58}	$3x10^{-7}$ - 10^{-6}	$5x10^{-7}$	$5x10^{-8}$ - 10^{-7}	$2.5x10^{-8}$ - $5x10^{-8}$
T_9C_4	$3x10^{-7}$	10^{-7}	$5x10^{-8}$ - 10^{-7}	$2.5x10^{-8}$
T_9C_{16}	-	-	$5x10^{-8}$ - 10^{-7}	$2.5x10^{-8}$ - $5x10^{-8}$
T_9C_{80}	10^{-6}	$5x10^{-7}$	$5x10^{-8}$ - 10^{-7}	$2.5x10^{-8}$ - $5x10^{-8}$
T_9C_{96}	10^{-7}	$5x10^{-7}$	$5x10^{-8}$ - 10^{-7}	$2.5x10^{-8}$ - $5x10^{-8}$

หมายเหตุ ผลของยาคลอโรควิน และควินินเป็นผลงานของ Thaitheng และ Beale ซึ่งยังไม่ได้ตีพิมพ์