

รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการวิจัยเรื่อง

ผลของยา Doxycycline ในการเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา
และลดอาการข้างเคียงของยา Diethylcarbamazine (DEC)
ในการรักษาผู้ป่วยโรคเท้าช้าง

สถาบันวิจัยสุขภาพ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
รศ.พญ.ดร.สุรางค์ นุชประยูร

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

ทุนอุดหนุนการวิจัยเงินงบประมาณแผ่นดิน ประจำปี 2549

ชื่อโครงการวิจัย (Research Project)

- (ภาษาไทย) ผลของยา Doxycycline ในการเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาและลดอาการข้างเคียงของยา Diethylcarbamazine (DEC) ในการรักษาผู้ป่วยโรคเท้าช้าง
- (ภาษาอังกฤษ) Effects of Doxycycline on increasing of efficacy and decreasing of adverse drug reaction from treatment of lymphatic filariasis patients with diethylcarbamazine (DEC)

ผู้วิจัยหลัก / หัวหน้าโครงการ

รศ.พญ.ดร.สุรางค์ นุชประยูร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะผู้ร่วมวิจัย

นพ.ดร.อนุพงศ์ สุจริยากุล กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข
ผศ.พญ.ดร. กนิษฐา ภัทรกุล คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
น.ส.วิวรรพรม สรรประเสริฐ หน่วยปฏิบัติการวิจัยโรคเท้าช้าง คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgement)

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนโดยทุนอุดหนุนการวิจัยจากเงินงบประมาณแผ่นดิน ประจำปี งบประมาณ 2549 ขอขอบคุณนายสุเทพ มณเฑียรทอง นายกฤษณะ สุขอ่วม นายไทยบุญยงค์ พ่วงพี และเจ้าหน้าที่ประจำศูนย์โรคติดต่อฯ โดยแมลงที่ 8.3 แม่สอด อำเภอแม่สอด จังหวัดตาก ที่ให้ความช่วยเหลือในการเก็บตัวอย่างภาคสนาม และขอขอบคุณ นางสาวพรพรรณ จรัสสิงห์ นางสาวอลิสรา จันทร์ปี นายอนุวัตร ภิญญะชาติ เจ้าหน้าที่หน่วยปฏิบัติการวิจัยโรคเท้าช้าง และศูนย์วิจัยคณะ แพทยศาสตร์ (CHULA-MRC) ตลอดจนเจ้าหน้าที่ภาควิชาปรสิตวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย ที่ให้ความช่วยเหลือด้านเทคนิคทางห้องปฏิบัติการ



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

การรักษาโรคเท้าช้างในปัจจุบัน คือ การรักษาโดยใช้ยาไดเอทิลคาร์บามาซีนซึ่งมีประสิทธิภาพในการทำลายไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดสูง อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพในการทำลายพยาธิตัวแก่ยังจำกัด จึงไม่สามารถรักษาโรคให้หายขาดได้ จำเป็นต้องมีการรักษาซ้ำนานหลายปี ปัญหาที่สำคัญของการใช้ยาไดเอทิลคาร์บามาซีนคือ การเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษา ซึ่งกลไกการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษานี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่สันนิษฐานว่าเกิดจากแอนติเจนของพยาธิหรือแอนติเจนของแบคทีเรียโวลบาเซียที่ปลดปล่อยออกมาจากตัวพยาธิภายหลังการรักษา การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการใช้ยาดีออกซิซัยคลินร่วมกับยามาตรฐานเป็นเวลา 3-8 สัปดาห์ให้ผลดีกว่าการรักษาโรคเท้าช้างด้วยยามาตรฐานอย่างเดียว อย่างไรก็ตามการให้ยาปฏิชีวนะเป็นเวลานานอาจก่อให้เกิดปัญหาการดื้อยาได้ การศึกษานี้จึงทำการศึกษารักษาโรคเท้าช้างด้วยยาไดเอทิลคาร์บามาซีนร่วมกับยาดีออกซิซัยคลินเพียงครั้งเดียวในการเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาและลดการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษา โดยทำการศึกษาในประชากรจากจังหวัดตาก จำนวน 44 ราย ประชากรจำนวน 25 รายได้รับยาไดเอทิลคาร์บามาซีนขนาด 6 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมร่วมกับยาหลอก และประชากรอีก 19 รายได้รับยาไดเอทิลคาร์บามาซีนขนาด 6 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมร่วมกับยาดีออกซิซัยคลินขนาด 200 มิลลิกรัม ผลการรักษาพบว่าระดับไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดลดลงจนไม่สามารถตรวจพบได้ภายใน 24 ชั่วโมงหลังการรักษา ปฏิกิริยาหลังการรักษาพบได้น้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาไดเอทิลคาร์บามาซีนร่วมกับยาดีออกซิซัยคลิน (32%) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาไดเอทิลคาร์บามาซีนร่วมกับยาหลอก (44%) ปฏิกิริยาหลังการรักษาที่รุนแรงพบเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับยาไดเอทิลคาร์บามาซีนร่วมกับยาหลอกเท่านั้น (3 รายจาก 25 ราย) ระดับของไซโตไคน์อินเตอร์ลิวคิน 6 และทูเมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์แอลฟาในพลาสมาภายหลังการรักษาสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญและสูงที่สุดที่ 24 ชั่วโมงหลังการรักษา ระดับของอินเตอร์ลิวคิน 6 สัมพันธ์กับความรุนแรงของปฏิกิริยาหลังการรักษา โดยที่ระดับของอินเตอร์ลิวคิน 6 ในกลุ่มที่ได้รับยาไดเอทิลคาร์บามาซีนร่วมกับยาดีออกซิซัยคลินต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาไดเอทิลคาร์บามาซีนร่วมกับยาหลอกในทุกช่วงเวลาที่ติดตามการรักษา นอกจากนี้พบว่าระดับของแอนติเจนของพยาธิตัวแก่ในกลุ่มที่ได้รับยาไดเอทิลคาร์บามาซีนร่วมกับยาดีออกซิซัยคลินต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาไดเอทิลคาร์บามาซีนร่วมกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญที่เวลา 6 เดือนหลังการรักษา กล่าวโดยสรุปการใช้ยาดีออกซิซัยคลินร่วมด้วยในการรักษาโรคเท้าช้างให้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพมากกว่าและก่อให้เกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาน้อยกว่าการให้การรักษาโดยยามาตรฐานเพียงอย่างเดียว

Abstract

Standard treatment of lymphatic filariasis with diethylcarbamazine (DEC) is effective at killing microfilariae but show partial macrofilaricidal activity. Moreover, treatment with DEC is associated with systemic, inflammatory-mediated adverse reactions that are thought to be caused by the rapid release of microfilariae material and *Wolbachia* endosymbiotic bacteria into the blood. Combination treatments with doxycycline for 3-8 weeks are more effective than standard treatment alone. However, long-term use of antibiotics may contribute to the drug resistance. We assessed whether a single dose of doxycycline combination with standard treatment would show superior efficacy to standard treatment alone and reduce the incidence of adverse reactions. A total of 44 individuals from Tak province were recruited to the randomized double-blind clinical trial study: 25 received DEC (6 mg/kg) combination with placebo, and 19 received DEC (6 mg/kg) combination with doxycycline (200 mg). The microfilariae level was rapidly reduced to zero in both treatment groups within 24 hours after treatment. Incidences of adverse reactions to standard antifilarial treatment were lower in the doxycycline group (32%) than in the placebo group (44%). Severe reactions only occurred in the placebo group (3 of 25 subjects). Plasma levels of IL-6 and TNF- α were increased significantly after treatment, reaching maximal levels at 24 hours after treatment. Levels of IL-6 in plasma were associated with severity of adverse reaction. At all follow-up points, the IL-6 levels were significantly lower in the doxycycline group. Adult parasite antigens were significantly lower in doxycycline group than in placebo group at months 6 after treatment ($P < 0.05$). In conclusion, combination treatment with doxycycline was more effective and caused less adverse reactions than was standard treatment alone.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	2
บทคัดย่อ	3
Abstract	4
สารบัญ	5
สารบัญตาราง	6
สารบัญภาพ	7
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในการวิจัย	8
บทนำ	9
ความสำคัญและที่มาของปัญหา	9
วัตถุประสงค์	12
ขอบเขตการวิจัย	12
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	12
วิธีดำเนินการวิจัย	13
รูปแบบการวิจัย	13
การกำหนดพื้นที่ และ ประชากรเป้าหมาย	13
วัตถุตัวอย่าง	13
การเก็บรวบรวมข้อมูล	13
สถานที่ทำการทดลองและเก็บข้อมูล	13
ขั้นตอนการดำเนินงาน	14
ผลการวิจัย	16
สรุปและวิจารณ์ผลการทดลอง	24
บรรณานุกรม	26
ประวัตินักวิจัยและคณะ	27

สารบัญตาราง

		หน้า
<u>ตารางที่ 1</u>	การสำรวจประชากรจากการตรวจวินิจฉัยโรคเท้าช้างด้วยวิธี ICT และ การตรวจหาไมโครพลาสมาในกระแสเลือด	16
<u>ตารางที่ 2</u>	การจัดแบ่งกลุ่มประชากรเพื่อให้การรักษาด้วยยา DEC ร่วมกับยาหลอก (placebo) และ DEC ร่วมกับยา doxycycline	17
<u>ตารางที่ 3</u>	การติดตามและบันทึกการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาภายหลังการรักษา ด้วยยา DEC ร่วมกับยาหลอก (placebo) และ DEC ร่วมกับยา doxycycline	19
<u>ตารางที่ 4</u>	การติดตามและนับจำนวนไมโครพลาสมาในกระแสเลือดภายหลังการรักษา ด้วยยา DEC ร่วมกับยาหลอก (placebo) และ DEC ร่วมกับยา doxycycline	20



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

		หน้า
รูปที่ 1	ความสัมพันธ์ระหว่างระดับของไมโครพลาเรียในกระแสเลือดก่อนการรักษาและความรุนแรงปฏิกิริยาหลังการรักษา	18
รูปที่ 2	ระดับของแอนติเจนที่จำเพาะต่อพยาธิโรคเท้าช้างก่อนและหลังการรักษา	21
รูปที่ 3	ระดับของ IL-6 ก่อนและหลังการรักษา แบ่งกลุ่มตามความรุนแรงของปฏิกิริยาหลังการรักษา	22
รูปที่ 4	ระดับของ TNF- α ก่อนและหลังการรักษา แบ่งกลุ่มตามความรุนแรงของปฏิกิริยาหลังการรักษา	23
รูปที่ 5	ระดับของ IL-6 ก่อนและหลังการรักษา แบ่งกลุ่มตามรูปแบบการติดเชื้อและการรักษา	23
รูปที่ 6	ระดับของ TNF- α ก่อนและหลังการรักษา แบ่งกลุ่มรูปแบบการติดเชื้อและการรักษา	24

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในการวิจัย

DEC	=	Diethylcarbamazine
EDTA	=	Ethylenediamine tetraacetic acid
ELISA	=	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ICT	=	Immunochromatographic test
IL-6	=	Interleukin-6
ITFDE	=	International Task Force of Disease Eradication;
MDA	=	Mass drug administration;
MIC	=	Minimum inhibitory concentration
ml	=	Milliliter
pg	=	Picogram
pRBCs	=	Packed red blood cells
TNF- α	=	Tumor Necrosis Factor – α
WHO	=	World Health Organization

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

□ ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ปัญหาโรคเท้าช้าง: ภาวะคุกคามสู่คนไทย

โรคเท้าช้าง (lymphatic filariasis) เกิดจากพยาธิตัวกลมในกลุ่มฟิลาเรีย คือ *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* และ *B. timori* โดยมีุงเป็นพาหะนำโรค องค์กรนานาชาติเพื่อการกำจัดโรค (International Task Force of Disease Eradication; ITFDE) กำหนดให้โรคเท้าช้างเป็นโรคติดเชื้อ 1 ใน 6 โรคที่สามารถถูกกำจัดให้หมดสิ้นไปได้ (eradicable infectious diseases)⁽¹⁾ ทั้งนี้ องค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ได้กำหนดเป้าหมายให้โรคเท้าช้างควรถูกกำจัดให้หมดไปภายในปี พ.ศ. 2563 โดยกำหนดมาตรการหลักในการดำเนินการ คือ (1) การควบคุมการแพร่กระจายของโรค (transmission control) โดยการให้การบริหารยาแบบหมู่ (mass drug administration; MDA) และ (2) การควบคุมการเกิดพยาธิสภาพ (morbidities control) ในผู้ป่วย สำหรับประเทศไทยนั้น ทางกลุ่มโรคเท้าช้าง (ชื่อเดิมในขณะนั้นคือกองโรคเท้าช้าง) สำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลง กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ได้วางมาตรการกำจัดโรคเท้าช้าง ในปี พ.ศ. 2543 โดยมีแผนการดำเนินการในช่วงปี พ.ศ. 2545-2549 เพื่อควบคุมและป้องกันการแพร่ระบาดของโรค โดยมีการให้การบริหารยาแบบหมู่ควบคู่กับการประเมินสถานการณ์ของโรค พบว่าอัตราความชุกของโรคเท้าช้างในคนไทยจะลดลงอย่างต่อเนื่อง โดยในปัจจุบันมีอัตราการติดเชื้อ 0.57 คนต่อประชากรแสนคน⁽²⁾ ซึ่งพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง (ร้อยละ 66.4 และ 33.6 ตามลำดับ) และส่วนใหญ่เป็นผู้ที่มีกลุ่มอายุ 25-44 ปี (ร้อยละ 34) อย่างไรก็ตาม ในแหล่งชุกชุมของโรค (endemic area) ที่มีอยู่บริเวณชายแดนของประเทศ อยู่ห่างไกลจากหน่วยงานสาธารณสุข และเป็นพื้นที่ทุรกันดาร ตลอดจนสภาพภูมิประเทศและภูมิอากาศไม่เอื้ออำนวยสำหรับการเดินทาง ทำให้การเข้าถึงและให้การบริหารยาแบบหมู่แก่ประชากรทั้งหมดในพื้นที่เป็นไปได้ยาก ดังนั้นอัตราการตรวจพบเชื้อยังคงสูงอยู่ โดยแหล่งชุกชุมของ *W. bancrofti* ที่อยู่ทางภาคตะวันตกของ ไทยคือชายแดนไทย-พม่า โดยเฉพาะจังหวัดตาก กาญจนบุรี และแม่ฮ่องสอน ซึ่งอัตราการตรวจพบไมโครฟิลาเรียโดยใช้กล้องจุลทรรศน์สูงถึง 6 – 10%⁽³⁻⁵⁾ ในขณะที่อัตราการตรวจพบแอนติเจนที่จำเพาะของพยาธิ (Og4C3 และ AD12) สูง 20-23%⁽³⁻⁵⁾ และอัตราการตรวจพบแอนติบอดีที่จำเพาะต่อพยาธิ (IgG4) สูงถึง 54%⁽⁵⁾ สำหรับทางภาคใต้ของไทย โดยเฉพาะจังหวัดนราธิวาสที่เป็นแหล่งโรคชุกชุมของ *B. malayi* มีอัตราการตรวจพบไมโครฟิลาเรียสูง 1.38%⁽⁶⁾

ปัญหาที่สำคัญซึ่งเป็นภาวะคุกคามการควบคุมโรคเท้าช้างในประเทศไทยขณะนี้ คือการตรวจพบโรคเท้าช้างในแรงงานต่างด้าวชาวพม่าซึ่งมีอัตราการตรวจพบไมโครฟิลาเรียสูงถึง 2-8%⁽⁷⁻¹⁰⁾ โดยมีอัตราการพบแอนติเจนของพยาธิโรคเท้าช้างสูง 10-19%⁽⁹⁻¹⁰⁾ และ อัตราการพบแอนติบอดีต่อพยาธิโรค

เท้าช้างสูง 42%⁽¹⁰⁾ คาดว่าแรงงานเหล่านี้เข้ามาในประเทศไทยนับเป็นล้านคน โดยทำงานทั้งในเขต กรุงเทพฯ และเมืองใหญ่อื่นๆ ทั้งในโรงงาน ประมง ก่อสร้าง และเป็นแม่บ้าน ตลอดจนอยู่ใกล้ชิดกับคนไทย แม้ว่าพยาธิโรคเท้าช้างที่พบในคนไทยและคนพม่า นั้นเป็นคนละสายพันธุ์กันและนำโดยยุงต่างชนิดกัน⁽¹¹⁾ โดยพยาธิโรคเท้าช้าง *W. bancrofti* สายพันธุ์ไทย (rural strain) มียุงในสกุลยุงลาย เป็นพาหะหลัก ในขณะที่พยาธิโรคเท้าช้าง *W. bancrofti* สายพันธุ์พม่า (urban strain) มียุงพาหะหลักคือ ยุงรำคาญ (*Culex quinquefasciatus*) ซึ่งเป็นยุงชนิดที่พบมากในพื้นที่น้ำขังหรือแหล่งน้ำสกปรกที่พบได้ทั่วไปในเขตเมืองและชุมชนแออัด แม้ว่าในปัจจุบัน ยังไม่มีรายงานว่ายุงรำคาญไทยสามารถนำโรคเท้าช้างได้ในธรรมชาติ แต่จากการศึกษาในห้องปฏิบัติการ พบว่ายุงรำคาญของไทยมีความสามารถในการเป็นพาหะนำพยาธิโรคเท้าช้างสายพันธุ์พม่าได้⁽¹²⁻¹³⁾ นอกจากนี้ผลการเก็บตัวอย่างยุงยังพบระยะตัวอ่อนของพยาธิโรคเท้าช้างในยุงรำคาญไทย⁽¹⁴⁾ ประเทศไทยจึงจำเป็นต้องเตรียมตัวเผชิญกับการกลับมาของโรคเท้าช้าง (re-emerging disease) ในคนไทย โดยมีมาตรการการเฝ้าระวัง การวางแผนการควบคุม และการป้องกันที่มีประสิทธิภาพ

ปัญหาการควบคุมและ การรักษาโรคเท้าช้าง

มาตรการหลักในการควบคุมและป้องกันโรคเท้าช้าง 2 ประการ ได้แก่ 1) Morbidity control โดยการควบคุมการอักเสบของต่อมและทางเดินน้ำเหลือง เพื่อป้องกันการเกิดภาวะเท้าช้างจากการอุดตันอย่างถาวรของระบบทางเดินน้ำเหลือง และ 2) Transmission control โดยการทำให้มีโปรแกรมการรักษาแบบหมุนเวียนแก่ประชาชนทุกคนในพื้นที่ที่มีความชุกของโรคสูง โดยยาหลักที่ใช้ในปัจจุบันคือยา diethylcarbamazine (DEC) ทั้งนี้ ปัญหาของยา DEC คือสามารถทำลายได้เฉพาะไมโครฟิลาเรียโดยทำลายปลอกหุ้มตัว (sheath)⁽¹⁵⁾ และสลายออร์แกนเนลล์ในเซลล์ของไมโครฟิลาเรีย⁽¹⁶⁾ แต่ไม่สามารถฆ่าพยาธิตัวเต็มวัยได้ทั้งหมดในการรักษาครั้งเดียว จึงต้องมีการรักษาซ้ำทุก 6-12 เดือน นอกจากนี้ยา DEC มีผลทำให้เกิดปฏิกิริยาหลังการรักษา (drug-induced adverse reactions) เช่น ปวดศีรษะ มีไข้ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร คลื่นไส้ และอาเจียน เป็นต้น ทำให้ผู้ป่วยกว่า 50% ปฏิเสธการรักษาซ้ำ⁽¹⁷⁾ จึงเป็นอุปสรรคที่สำคัญต่อโครงการกำจัดโรคเท้าช้าง อย่างไรก็ตามกลไกการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษานี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ซึ่งสันนิษฐานว่าเกิดจากแอนติเจนที่ปล่อยออกมาจากตัวพยาธิจะกระตุ้นการสร้าง pro-inflammatory cytokines ต่างๆ จนทำให้เกิดปฏิกิริยาอักเสบดังกล่าว

Wolbachia เป็นเป้าหมายใหม่ในการรักษาโรคเท้าช้าง

การค้นพบองค์ความรู้ใหม่ว่าแบคทีเรีย *Wolbachia* ซึ่งเป็นแบคทีเรียในกลุ่มริคเกตเซียอาศัยอยู่ภายในเซลล์ (intracellular bacteria) ของพยาธิฟิลาเรียทุกระยะ ได้ก่อให้เกิดการวิจัยเชิงลึกในพยาธิโรคเท้าช้างอย่างกว้างขวางในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา งานวิจัยเชิงลึกเกี่ยวกับแบคทีเรีย *Wolbachia* ในพยาธิโรคเท้าช้างได้ก้าวหน้าอย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะการศึกษาเพื่อรองรับมาตรการหลักของโครงการกำจัดโรคเท้าช้างที่มีมาตรการการบริหารยาแบบหมุน เนื่องจาก *Wolbachia* มีความสำคัญต่อการพัฒนาระยะ

ต่างๆ จนเป็นตัวเค็มวัยและมีความสำคัญต่อการเจริญพันธุ์ของพยาธิโรคเท้าช้าง⁽¹⁸⁾ ดังนั้นการศึกษาเพื่อพัฒนาการรักษาจึงมุ่งเน้นที่บทบาทของยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ทำลาย *Wolbachia* เพื่อเป็นเป้าหมายใหม่ของการรักษา โดยคาดหวังว่ายาชนิดใหม่ที่มีเป้าหมายไปที่แบคทีเรีย *Wolbachia* จะสามารถกำจัดทั้งไมโครฟิลาเรียและพยาธิตัวแก่ได้อย่างมีประสิทธิภาพและลดการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาได้

การพัฒนาการรักษาโรคเท้าช้าง โดยมีเป้าหมายที่แบคทีเรีย *Wolbachia* สามารถใช้ยาปฏิชีวนะซึ่งมีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียกลุ่มริคเกตเซีย (anti-rickettsial antibiotics) เช่น ยาเตตราไซคลิกลิน (tetracycline) และอนุพันธ์ ยาไรแฟมพิซิน (rifampicin) และยาดีออกซิไซคลิกลิน (doxycycline) เป็นต้น การทดสอบพบว่ายาปฏิชีวนะ tetracycline สามารถยับยั้งการลอกคราบของตัวอ่อนของ *B. malayi*, *B. pahangi* และ *Dirofilaria immitis* ได้⁽¹⁹⁾ และการศึกษาต่อมาพบว่ายา doxycycline และยา rifampicin ให้ผลการทำลาย *Wolbachia* ที่ดีที่สุด โดยมีระดับความเข้มข้นยาค่าสุดท้ายที่สามารถยับยั้งแบคทีเรีย โดยมี minimum inhibitory concentration (MIC) ที่ 0.125 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร^(20, 21)

การให้ยา doxycycline ร่วมกับ ivermectin แก่ผู้ติดเชื้อ *W. bancrofti* หลังจากให้ยา doxycycline 4 เดือน สามารถลดระดับไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดได้มากกว่าการให้ยา doxycycline หรือ ivermectin อย่างเดียว และไม่พบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดหลังเริ่มรักษา 1 ปี⁽²²⁾ อย่างไรก็ตาม ในทางปฏิบัติการใช้ยา doxycycline เป็นระยะเวลานานๆ อาจทำได้ยากและไม่สะดวกสำหรับผู้ป่วย เนื่องจากผู้ป่วยอาจไม่รับประทานยาครบตามกำหนด อีกทั้งยังอาจมีผลต่อการทำงานของไตด้วย

อนึ่ง มีรายงานการรักษาโรคริคเกตเซียในผู้ป่วยด้วยยา doxycycline ครั้งเดียว ขนาด 200 มิลลิกรัม สามารถทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นภายใน 24-48 ชั่วโมง⁽²³⁾ เนื่องจาก *Wolbachia* เป็นแบคทีเรียในกลุ่มเดียวกับริคเกตเซีย ดังนั้นการให้ยา doxycycline ครั้งเดียวในขนาดเดียวกันน่าจะสามารถกำจัดเชื้อ *Wolbachia* ได้

ในปัจจุบันยังไม่มีรายงานว่า doxycycline และ DEC มีอันตรกิริยาต่อกัน (drug-interaction) ดังนั้นการให้ยา doxycycline ร่วมกับยา DEC ควรจะเป็นการเสริมประสิทธิภาพของยา DEC ในการทำลายพยาธิโรคเท้าช้างทั้งระยะไมโคร ฟิลาเรีย และพยาธิตัวแก่ได้ดีขึ้น โดยยา doxycycline จะเข้าไปทำลายแบคทีเรีย *Wolbachia* ที่อยู่ภายในพยาธิโรคเท้าช้าง นอกจากนี้ยังสามารถลดอาการข้างเคียงของยา DEC ในการรักษาผู้ติดเชื้อพยาธิโรคเท้าช้างได้ ทั้งนี้การรักษาที่ได้พัฒนาขึ้นนี้เป็นการใช้ยาพร้อมกันแบบให้พร้อมกันครั้งเดียว ซึ่งจะสามารถนำไปใช้ได้จริง สะดวกและเหมาะสมในการให้การรักษาแบบหมุนเวียนที่ที่เป็นแหล่งโรคชุกชุมของโรคเท้าช้าง

□ วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการรักษาโรคเท้าช้างเมื่อให้ diethylcarbamazine (DEC) อย่างเดียวเปรียบเทียบกับเมื่อให้ doxycycline ร่วมกับ DEC ในการรักษาโรคเท้าช้างที่เกิดจากเชื้อ *Wuchereria bancrofti*
2. เพื่อเปรียบเทียบผลข้างเคียงจากยา diethylcarbamazine (DEC) อย่างเดียว กับการให้ยา doxycycline ร่วมกับการให้ยา DEC ในการรักษาโรคเท้าช้างจากเชื้อ *Wuchereria bancrofti*

□ ขอบเขตการวิจัย

การศึกษาในครั้งนี้จะศึกษาผลของยา doxycycline ในการเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาและลดอาการข้างเคียงของยา DEC ในการรักษาผู้ติดเชื้อหนอนพยาธิโรคเท้าช้าง โดยจะทำการสำรวจหาผู้ที่ตรวจพบเชื้อพยาธิโรคเท้าช้าง *W. bancrofti* และผู้ที่ตรวจไม่พบเชื้อพยาธิที่อาศัยอยู่ในเขตอำเภอแม่สอด จังหวัดตาก ซึ่งเป็นแหล่งชุกชุมของโรคเท้าช้าง จากนั้นจึงเก็บตัวอย่างเลือดจากผู้เข้าร่วมการวิจัยก่อนและหลังการรักษาด้วยยา DEC อย่างเดียว หรือด้วยยา doxycycline ร่วมกับยา DEC ครั้งเดียว (single dose) ตัวอย่างเลือดที่ได้มาจะถูกนำมาตรวจวัดระดับของไซโตไคน์ต่างๆ เพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ของระดับไซโตไคน์กับระดับไมโครฟิลาเรีย และอาการข้างเคียงหลังการรักษา

□ ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบผลของยา doxycycline ในการเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาและลดอาการข้างเคียงของยา DEC ในการรักษาผู้ป่วยโรคเท้าช้างจากเชื้อ *W. bancrofti* เพื่อนำไปประยุกต์ใช้ในการรักษาหมู่เพื่อควบคุม และกำจัดโรคเท้าช้างให้มีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้น
2. พัฒนานักวิจัยรุ่นเยาว์ให้มีศักยภาพโดยมีส่วนร่วมในโครงการ
3. ผลิตผลงานตีพิมพ์ในระดับนานาชาติ อย่างน้อย 1-2 เรื่อง
4. ลดงบประมาณของประเทศในการดูแลสุขภาพประชากรที่รัฐบาลต้องเสียไปนับแสนล้านบาทต่อปี

วิธีดำเนินการวิจัย

□ รูปแบบการวิจัย (Research Design)

รูปแบบการศึกษาเป็นแบบ Experimental Research

□ การกำหนดพื้นที่ และ ประชากรเป้าหมาย (Target population)

สำรวจผู้ที่ตรวจพบเชื้อพยาธิโรคเท้าช้าง *W. bancrofti* และผู้ที่ตรวจไม่พบเชื้อพยาธิโรคเท้าช้าง *W. bancrofti* จากประชากรที่อาศัยอยู่ในจังหวัดตาก ซึ่งเป็นแหล่งชุกชุมของโรคเท้าช้าง ประชากรตัวอย่างทุกคนจะผ่านกระบวนการให้ความยินยอม โดยได้รับข้อมูล (informed consent) ในการเข้าร่วม โครงการด้วยความสมัครใจ ภายหลังการชี้แจงรายละเอียดของ โครงการ โดยจะได้รับข้อมูลอย่างครบถ้วนซึ่งมีการสื่อสารโดยใช้ล่าม

□ วัตถุประสงค์ตัวอย่าง

เลือดจากการเจาะปลายนิ้วเพื่อตรวจหาไมโครฟิลาเรียของพยาธิโรคเท้าช้าง *W. bancrofti* และ เลือดจากการเจาะเส้นเลือดดำบริเวณข้อพับแขนประมาณ 5 มิลลิเมตรจากผู้ป่วยที่ตรวจพบไมโครฟิลาเรีย แล้วนำมาผสมกับ Ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) ซึ่งเป็นสารป้องกันการแข็งตัวของเลือด เพื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการ

□ การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data collection)

ทำการศึกษาวัดระดับไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด ระดับแอนติเจนที่จำเพาะต่อพยาธิโรคเท้าช้าง *Wuchereria bancrofti* และระดับของไซโตไคน์ต่างๆ ในกระแสเลือดของผู้เข้าร่วมโครงการ ทั้งก่อนและหลังการได้รับยารักษาโรคเท้าช้าง และเก็บรวบรวมข้อมูลแบ่งกลุ่มตามรูปแบบการติดเชื้อ และการได้รับยา เพื่อวิเคราะห์และสรุปผล โดยใช้โปรแกรมการวิเคราะห์ทางคอมพิวเตอร์

□ สถานที่ทำการทดลองและเก็บข้อมูล

- หน่วยปฏิบัติการวิจัยโรคเท้าช้าง ภาควิชาปรสิตวิทยา และ ศูนย์วิจัย (CHULA-MRC)

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- พื้นที่ภาคสนาม: แหล่งชุกชุมของโรคเท้าช้างในความดูแลของสำนักงานควบคุมโรคที่ 8

จังหวัดนครสวรรค์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

□ ขั้นตอนการดำเนินงาน

ขั้นที่ 1 การสำรวจประชากรภาคสนาม

สำรวจประชากรในจังหวัดตาก ซึ่งเป็นแหล่งชุกชุมของโรค โดยมีการซักประวัติและเก็บตัวอย่างเลือดจากปลายนิ้วเพื่อตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อพยาธิโรคเท้าช้าง ทั้งการตรวจหาแอนติเจนที่จำเพาะต่อพยาธิโดยวิธี Immunochromatographic test (ICT) และการตรวจหาไมโครฟิลลาเรียในเลือด โดยนำเลือด 60 ไมโครลิตรมาทำฟิล์มเลือดหนา (Thick blood film) และฟิล์มเลือดบาง (Thin blood film) ชนิดละ 2 สไลด์ แล้วจึงนำไปย้อมสี Giemsa และตรวจนับจำนวนไมโครฟิลลาเรียภายใต้กล้องจุลทรรศน์

ขั้นที่ 2 การจำแนกกลุ่มประชากร และการให้ยา

การคัดกรองประชากรที่ร่วมเป็นอาสาสมัคร หลังได้รับการอธิบายชี้แจงรายละเอียดถึงข้อมูลของโครงการ และให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการด้วยความสมัครใจ โดยได้รับข้อมูลอย่างครบถ้วนผ่านลุ่มสื่อสาร ทั้งนี้ประชากรที่มีลักษณะที่คัดออก ดังต่อไปนี้ จะไม่รับเข้าการศึกษา (Exclusion criteria)

1. เด็กอายุต่ำกว่า 15 ปี
2. ผู้หญิงที่ตั้งครรภ์ โดยจะซักถามประวัติประจำเดือน วันที่มีประจำเดือนครั้งสุดท้าย ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ทุกคน
3. ผู้หญิงที่อยู่ในช่วงให้นมบุตร
4. ผู้ที่เคยมีประวัติแพ้ยาในกลุ่มเดียวกับ doxycycline หรือยา DEC
5. ผู้ที่มีความเจ็บป่วยรุนแรง เช่น โรคตับ โรคไต หรือผู้ที่กำลังใช้ยาอื่นๆร่วมด้วย
6. ผู้ที่มีประวัติได้รับยาในกลุ่มเดียวกับ doxycycline หรือยา DEC ครั้งสุดท้ายภายใน 7 วันก่อนเข้าร่วมการศึกษา

เมื่อทราบผลการตรวจไมโครฟิลลาเรีย อาสาสมัครจะถูกจำแนกโดยวิธีสุ่มเพื่อรับการรักษาด้วยยา DEC ขนาด 300 มิลลิกรัม ร่วมกับยาหลอก หรือยา DEC ขนาด 300 มิลลิกรัม ร่วมกับยา doxycycline ขนาด 200 มิลลิกรัม โดยให้เพียงครั้งเดียว

หมายเหตุ อาสาสมัครทุกคนจะได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัย ไม่มีอันตรายใดๆ นอกจากอาจเกิดรอยเขียวช้ำเล็กน้อยบริเวณที่เจาะเก็บตัวอย่างเลือด ซึ่งสามารถหายได้เองหลังการเจาะ หากเกิดผลข้างเคียงใดๆ จากศึกษาดังกล่าว จะทำการรักษาพยาบาลให้โดยไม่คิดมูลค่า อาสาสมัครทุกคน จะได้รับการชดเชยการเสียเวลาตามความเหมาะสม อาสาสมัครที่ติดเชื้อจะได้รับการรักษาตามมาตรฐาน และอาสาสมัครที่เกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาจะได้รับการรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโดยไม่คิดมูลค่า

ขั้นที่ 3 การติดตามและบันทึกการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษา

ติดตามและบันทึกการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาโดยการตอบแบบสอบถาม การตรวจวัด อุณหภูมิ ชีพจร ความดันโลหิต และตรวจร่างกายโดยแพทย์

ขั้นที่ 4 การเก็บตัวอย่างเลือด

เจาะเก็บเลือดตัวอย่างจากเส้นเลือดดำบริเวณข้อพับแขนด้วยวิธี sterile technique ประมาณ 5 มิลลิลิตร ผสมกับ Ethylenediamine-tetraacetic acid (EDTA) ซึ่งเป็นสารป้องกันการแข็งตัวของเลือด โดยเจาะเลือดก่อนการให้ยา DEC และหลังการให้ยา DEC ที่ 12 ชั่วโมง, 24 ชั่วโมง, 1 สัปดาห์, 1 เดือน, และ 6 เดือนหลังการรักษา เลือดที่เก็บได้จะปั่นแยกเลือดเก็บพลาสมา และเก็บรักษาไว้ที่ -20 องศาเซลเซียส ก่อนนำมาทดสอบ และเก็บส่วน packed red blood cells (pRBCs) เพื่อใช้เก็บนับจำนวนไมโครฟิลาเรีย

ขั้นที่ 5 การศึกษาผลการทำลายไมโครฟิลาเรีย โดยนับจำนวนไมโครฟิลาเรีย

นำเลือด 60 ไมโครลิตรทำฟิล์มเลือดหนา (Thick blood film) และฟิล์มเลือดบาง (Thin blood film) อย่างละ 2 สไลด์ ทิ้งไว้ให้แห้ง 24 ชั่วโมง ย้อมสี Giemsa และตรวจนับจำนวนไมโครฟิลาเรียภายใต้กล้องจุลทรรศน์

ขั้นที่ 6 การศึกษาผลการทำลายพยาธิตัวแก่ของพยาธิโรคเท้าช้าง

ตรวจวัดระดับของแอนติเจนที่จำเพาะต่อพยาธิโรคเท้าช้าง โดย Og4C3 ELISA (TropBio Pty Ltd, Townsville, Australia)

ขั้นที่ 7 การตรวจวัดระดับของ inflammatory cytokines ใน plasma

ตรวจวัดระดับของ inflammatory cytokines เช่น Tumor Necrosis Factor (TNF- α), Interleukin (IL)-6 ใน plasma โดย Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

ขั้นที่ 8 การรวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูล

บันทึกและวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมการวิเคราะห์ทางคอมพิวเตอร์ โดยใช้ unpaired Student's t-test ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างผลการตรวจวิเคราะห์ต่างๆ ที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

ผลการวิจัย

ขั้นที่ 1 การสำรวจประชากรภาคสนาม

การสำรวจประชากรโดยการตรวจหาแอนติเจนที่จำเพาะต่อพยาธิ

ผลการสำรวจประชากรจำนวน 4,897 ราย ที่อาศัยอยู่ในเขตโรคชุกชุมจังหวัดตาก พบผู้ติดเชื้อพยาธิโรคเท้าช้าง *W. bancrofti* และรวบรวมอาสาสมัครจำนวน 54 ราย อายุเฉลี่ย 30.54 ± 15.97 ปี (อายุระหว่าง 6-71 ปี) เป็นเพศชาย 36 ราย (66.7%) อายุเฉลี่ย 28.80 ± 15.63 (6-71 ปี) เพศหญิง 18 ราย (33.3%) อายุเฉลี่ย 34.56 ± 16.60 ปี (13-65 ปี) (ตารางที่ 1) เป็นผู้ที่ให้ผลบวกในการตรวจหาแอนติเจนที่จำเพาะต่อพยาธิโดยวิธี ICT (ICT +ve) จำนวน 37 ราย อายุเฉลี่ย 30.16 ± 16.98 ปี (6-71 ปี) คิดเป็นอัตราความชุก 0.71% โดยเป็นเพศชาย 27 ราย (71.4%) อายุเฉลี่ย 28.04 ± 16.00 ปี (6-71 ปี) เพศหญิง 10 ราย (28.6%) อายุเฉลี่ย 35.90 ± 19.05 ปี (13-65 ปี)

การตรวจนับไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด

จากการตรวจนับจำนวนไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด พบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดของผู้ให้ผลบวกจากการตรวจด้วย ICT จำนวน 16 ราย อายุเฉลี่ย 26.75 ± 15.96 ปี (10-55 ปี) เป็นเพศชาย 12 ราย (75.0%) อายุเฉลี่ย 24.42 ± 13.19 ปี (10-53 ปี) เพศหญิง 4 ราย (25.0%) อายุเฉลี่ย 33.75 ± 23.40 ปี (13-55 ปี) (ตารางที่ 1) มีจำนวนไมโครฟิลาเรียในเลือด 17-2,133 ตัวต่อเลือด 1 มิลลิลิตร การตรวจด้วยวิธี ICT ให้ผลความไวว่าการตรวจหาไมโครฟิลาเรียถึง 2.3 เท่า เพศและอายุในประชากรแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 1 การสำรวจประชากรจากการตรวจวินิจฉัยโรคเท้าช้างด้วยวิธี ICT และการตรวจหาไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด

การตรวจแอนติเจน	การตรวจหาไมโครฟิลาเรีย	จำนวนไมโครฟิลาเรีย (ตัว/เลือด 1 ml)	จำนวน (ราย)	เพศ		อายุเฉลี่ย \pm SD (ช่วงอายุ)
				ชาย (%)	หญิง (%)	
ICT +ve	mf+ve	17-2,133	16	12 (75.0%)	4 (25.0%)	26.75 ± 15.96 (10-55 ปี)
	mf-ve	0	21	15 (71.4%)	6 (28.6%)	32.76 ± 17.65 (6-71 ปี)
ICT -ve	mf-ve	0	17	9 (52.9%)	8 (47.1%)	31.35 ± 13.96 (14-59 ปี)
รวม			54	36 (66.7%)	18 (33.3%)	30.54 ± 15.97 (6-71 ปี)

ขั้นที่ 2 การจำแนกกลุ่มประชากร และการให้ยา

ได้ทำการคัดประชากรที่มีลักษณะที่คัดออกจำนวน 10 ราย ได้แก่ เด็กที่มีอายุต่ำกว่า 15 ปีจำนวน 8 ราย และผู้หญิงให้นมบุตรจำนวน 2 ราย จึงเหลืออาสาสมัครเพื่อรับการรักษาจำนวน 44 ราย ทั้งนี้ได้แบ่งอาสาสมัครแต่ละกลุ่มเป็น 2 กลุ่มย่อย โดยกลุ่มแรกให้ยา DEC ร่วมกับยาหลอก และกลุ่มที่ 2 ให้ยา DEC ร่วมกับยา doxycycline (สรุปดังตารางที่ 2) เพศ อายุ และระดับไมโครพลาเรียในกระแสเลือดก่อนการรักษาของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยา DEC ร่วมกับยาหลอก ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับยา DEC ร่วมกับยา doxycycline

ตารางที่ 2 การจัดแบ่งกลุ่มประชากรเพื่อให้การรักษาด้วยยา DEC ร่วมกับยาหลอก (placebo) และ DEC ร่วมกับยา doxycycline

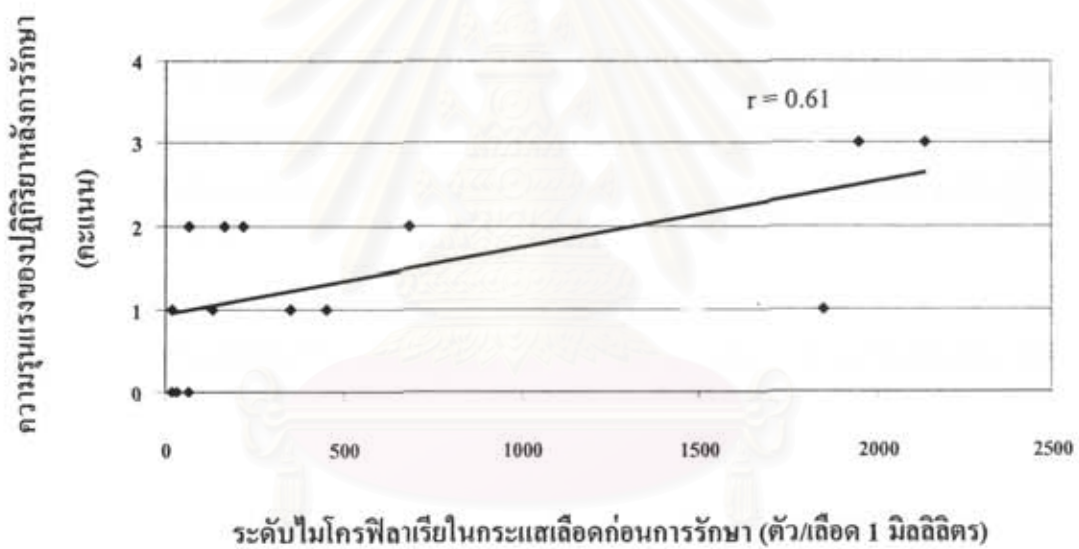
ผลการวินิจฉัย	การรักษา	จำนวน (ราย)	จำนวน ไมโครพลาเรีย (ตัว/เลือด 1 ml)	เพศ		อายุเฉลี่ย (ช่วงอายุ)
				ชาย (%)	หญิง (%)	
ICT+ / mf+	DEC	9	670 (67-1,950)	5 (55.6%)	4 (44.4%)	33.33 ± 17.47 (15-55 ปี)
	DEC/Doxy	5	130 (17-450)	4 (80%)	1 (20%)	24.60 ± 8.08 (17-36 ปี)
ICT+ / mf-	DEC	8	0	6 (75%)	2 (25%)	42.88 ± 16.88 (25-71 ปี)
	DEC/Doxy	6	0	5 (83.3%)	1 (16.7%)	31.33 ± 14.04 (15-50 ปี)
ICT- / mf-	DEC	8	0	5 (62.5%)	3 (37.5%)	27.63 ± 13.19 (15-46 ปี)
	DEC/Doxy	8	0	4 (50%)	4 (50%)	31.88 ± 11.69 (16-47 ปี)
Total		44		29 (65.9%)	15 (34.1%)	32.50 ± 14.66 (15-71 ปี)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ขั้นที่ 3 การติดตามและบันทึกการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษา

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับของไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดก่อนการรักษาและความรุนแรงปฏิกิริยาหลังการรักษา

ภายหลังให้การรักษาได้ติดตามและบันทึกการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษา โดยการสอบถามอาการทางคลินิก และตรวจวัดอุณหภูมิ ความดันโลหิต ชีพจร และตรวจร่างกายโดยแพทย์ พบว่าระดับของไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดก่อนการรักษาสัมพันธ์กับความรุนแรงปฏิกิริยาหลังการรักษา (รูปที่ 1) โดยผู้ป่วยที่มีระดับไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดก่อนการรักษาค่ำ จะมีความรุนแรงของปฏิกิริยาหลังการรักษาค่ำ และผู้ที่มีระดับไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดก่อนการรักษาสูง จะมีความรุนแรงของปฏิกิริยาหลังการรักษาสูง โดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) = 0.61



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับของไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดก่อนการรักษาและความรุนแรงปฏิกิริยาหลังการรักษา

การติดตามและบันทึกการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาภายหลังการรักษาด้วยยา DEC ร่วมกับ ยาหลอก (placebo) และ DEC ร่วมกับยา doxycycline

จากการศึกษาเปรียบเทียบผลของยา doxycycline ในการลดอัตราการเกิดและความรุนแรงของปฏิกิริยาหลังการรักษา พบว่าการให้ ยา DEC ร่วมกับยา doxycycline สามารถลดอัตราการเกิดและความรุนแรงของปฏิกิริยาหลังการรักษาได้ในผู้ป่วยที่ตรวจพบไมโครพลาเรียในกระแสเลือด โดยผู้ป่วยที่ตรวจพบไมโครพลาเรียในกระแสเลือด เมื่อได้รับยา DEC ร่วมกับยาหลอก จำนวน 9 ราย เกิดปฏิกิริยาหลังการรักษา 8 ราย (88.9%) (ตารางที่ 3) โดยมีอาการรุนแรงต้องได้รับการพักผ่อนและ การรักษา (3 คะแนน) จำนวน 1 ราย โดยมีอาการปวดศีรษะ เป็นไข้ คลื่นไส้อาเจียน หายใจเหนื่อยหอบ อีก 5 ราย มีอาการปานกลางโดยยังสามารถทำกิจวัตรได้เป็นปกติ (2 คะแนน) และอีก 2 รายมีอาการเล็กน้อยเพียงรู้สึกได้ (1 คะแนน) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ตรวจพบไมโครพลาเรียในกระแสเลือดที่ได้รับยา DEC ร่วมกับยา doxycycline จำนวน 5 ราย ตรวจพบปฏิกิริยาหลังการรักษาเพียง 3 ราย (60%) ซึ่งทั้งหมดมีอาการเพียงเล็กน้อย (1 คะแนน) เท่านั้น โดยมีคะแนนเฉลี่ยความรุนแรงของปฏิกิริยาหลังการรักษาเพียง 0.6 และน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา DEC ร่วมกับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในอัตราการเกิดและความรุนแรงของปฏิกิริยาหลังการรักษาภายหลังการให้ยา DEC ร่วมกับยาหลอก หรือยา DEC ร่วมกับยา doxycycline ในผู้ป่วยโรคเท้าช้างที่ตรวจไม่พบไมโครพลาเรียในกระแสเลือด และกลุ่มคนปกติที่อาศัยอยู่ในพื้นที่เดียวกัน

ตารางที่ 3 การติดตามและบันทึกการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาภายหลังการรักษาด้วยยา DEC ร่วมกับ ยาหลอก (placebo) และ DEC ร่วมกับยา doxycycline

ผลการวินิจฉัย	การรักษา	จำนวน (ราย)	อัตราการเกิดปฏิกิริยา หลังการรักษา (%)	ค่าเฉลี่ยความรุนแรงของ ปฏิกิริยาหลังการรักษา	P value
ICT+ / mf+	DEC	9	8 (88.9%)	1.7	0.01*
	DEC/Doxy	5	3 (60%)	0.6	
ICT+ / mf-	DEC	8	2 (25%)	0.25	0.76
	DEC/Doxy	6	2 (33.3%)	0.33	
ICT- / mf-	DEC	8	1 (12.5%)	0.125	1.00
	DEC/Doxy	8	1 (12.5%)	0.125	
Total		44	17 (38.6%)	0.60	

* มีนัยสำคัญทางสถิติ

ขั้นที่ 4 การตรวจนับไมโครฟีลาเรียในกระแสเลือดภายหลังการรักษา

จากการศึกษาเปรียบเทียบผลการลดจำนวนไมโครฟีลาเรียในกระแสเลือดของการให้ยา DEC ร่วมกับยาหลอกกับการให้ยา DEC ร่วมกับยา doxycycline พบว่าไม่สามารถตรวจพบไมโครฟีลาเรียในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา DEC ร่วมกับยา doxycycline เมื่อติดตามการรักษาเป็นเวลา 1 สัปดาห์ (ตารางที่ 4) ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา DEC ร่วมกับยาหลอก ยังคงสามารถตรวจพบไมโครฟีลาเรียในกระแสเลือดหลังการรักษาได้ โดยที่ 12 ชั่วโมงและที่ 24 ชั่วโมงหลังการรักษา ตรวจพบไมโครฟีลาเรีย 17 ตัวในเลือด 1 มิลลิลิตรในผู้ป่วย 1 ราย และที่ 48 ชั่วโมงหลังการรักษาตรวจพบไมโครฟีลาเรียในกระแสเลือด 34 ตัวในเลือด 1 มิลลิลิตรในผู้ป่วย 1 ราย และพบไมโครฟีลาเรีย 17 ตัว ในเลือด 1 มิลลิลิตรในผู้ป่วย 1 ราย อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา DEC ร่วมกับยา doxycycline

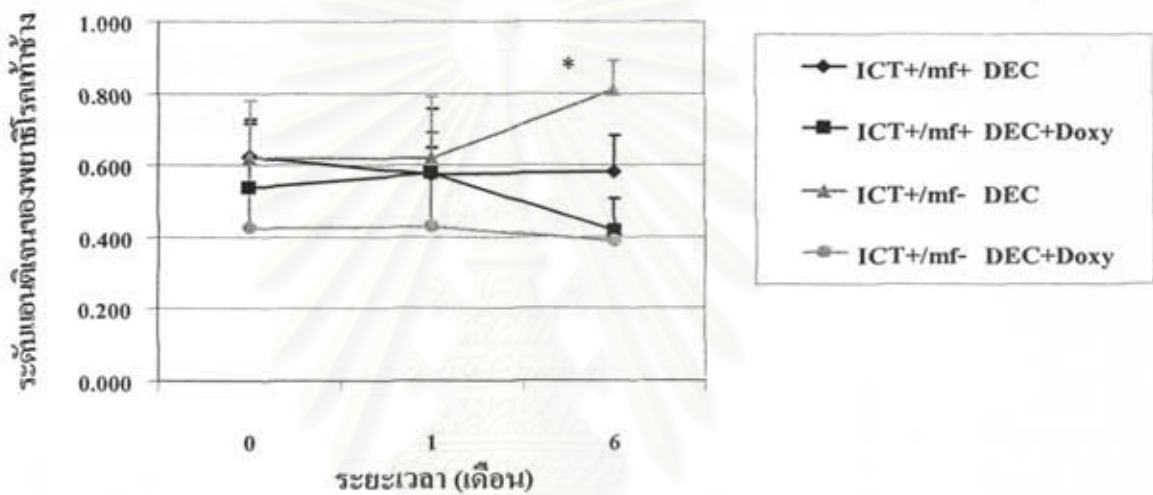
ตารางที่ 4 การติดตามและนับจำนวนไมโครฟีลาเรียในกระแสเลือดภายหลังการรักษาด้วยยา DEC ร่วมกับยาหลอก (placebo) และ DEC ร่วมกับยา doxycycline

ผลการวินิจฉัย	การรักษา	จำนวน (ราย)	ค่าเฉลี่ยจำนวนไมโครฟีลาเรีย (ตัว/เลือด 1 ml)				
			0 h	12 h	24 h	48 h	1 wk
ICT+ / mf+	DEC	9	670 (67-1,950)	2 (0-17)	2 (0-17)	5 (0-51)	0
	DEC/Doxy	5	130 (17-450)	0	0	0	0
ICT+ / mf-	DEC	8	0	0	0	0	0
	DEC/Doxy	6	0	0	0	0	0
ICT- / mf-	DEC	8	0	0	0	0	0
	DEC/Doxy	8	0	0	0	0	0

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ขั้นที่ 5 การวัดระดับแอนติเจนที่จำเพาะต่อพยาธิโรคเท้าช้างภายหลังการรักษา

จากการศึกษาเปรียบเทียบผลของยา doxycycline ในการทำลายพยาธิตัวแก่โรคเท้าช้าง โดยศึกษาระดับของแอนติเจนที่จำเพาะต่อพยาธิโรคเท้าช้างหลังการรักษา ไม่พบความแตกต่างของระดับแอนติเจน ภายหลังจากได้รับยา DEC ร่วมกับยาหลอก หรือการได้รับยา DEC ร่วมกับยา doxycycline ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจพบไมโครฟิลาเรียใน กระแสเลือดทั้งที่ 1 เดือน และที่ 6 เดือนภายหลังการรักษา (รูปที่ 2) ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด พบว่า การให้ยา DEC ร่วมกับยา doxycycline สามารถลดระดับแอนติเจนได้มากกว่าการให้ยา DEC ร่วมกับยาหลอกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ภายหลังจากการรักษา 6 เดือน ($P < 0.05$)



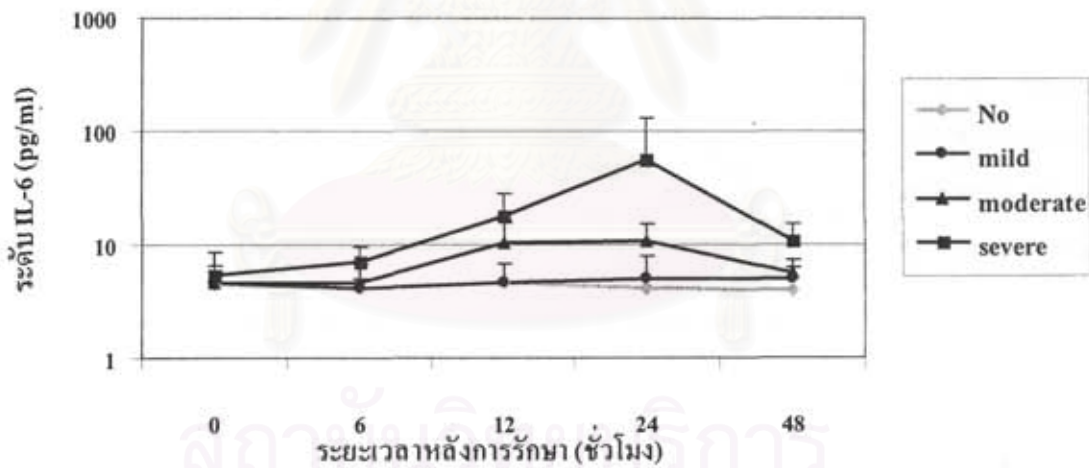
รูปที่ 2 ระดับของแอนติเจนที่จำเพาะต่อพยาธิโรคเท้าช้าง *W. bancrofti* ก่อนและหลังการรักษา
* ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

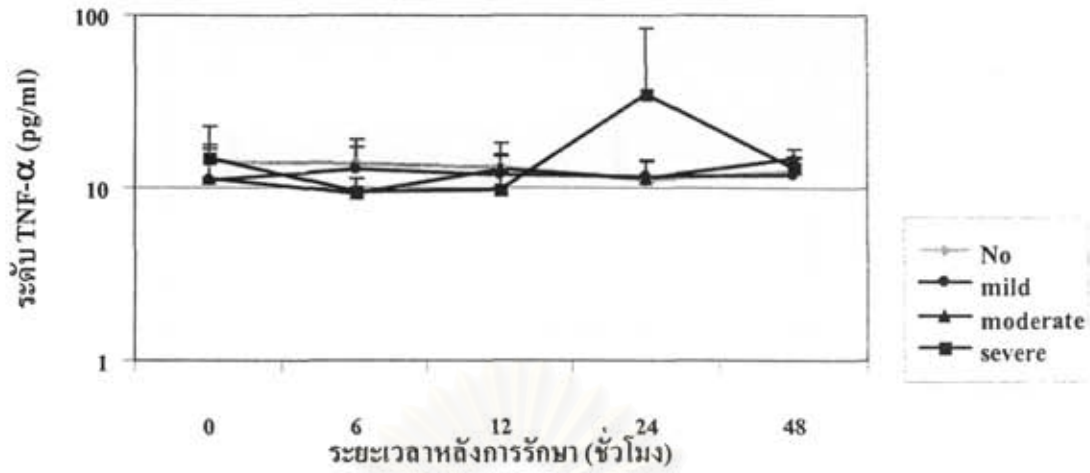
ขั้นที่ 6 การวัดระดับ pro-inflammatory cytokines ภายหลังการรักษา

การศึกษาาระดับของ pro-inflammatory cytokines ในผู้ป่วยหลังการรักษา พบการเพิ่มขึ้นของระดับ IL-6 ภายหลังการรักษาสัมพันธ์กับความรุนแรงของปฏิกิริยาหลังการรักษา (รูปที่ 3) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวของระดับ TNF- α อย่างไรก็ตามสามารถพบการเพิ่มขึ้นของระดับ TNF- α ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง (รูปที่ 4)

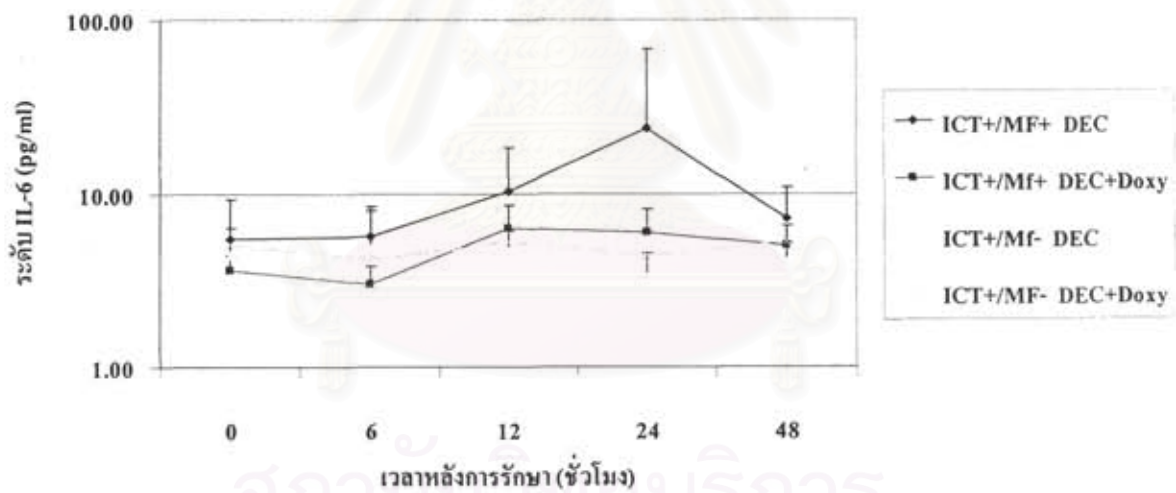
จากการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา doxycycline ในการลดการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาในระดับไซโตไคน์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา DEC ร่วมกับยา doxycycline สามารถลดการเพิ่มขึ้นของไซโตไคน์ IL-6 ได้ที่ 24 ชั่วโมงภายหลังการรักษา เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา DEC ร่วมกับยาหลอก (รูปที่ 5) อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างของระดับไซโตไคน์ TNF- α ภายหลังการได้รับยา DEC ร่วมกับยาหลอก หรือการได้รับยา DEC ร่วมกับยา doxycycline ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจพบไมโครฟิลาเรียและตรวจไม่พบไมโครฟิลาเรีย (รูปที่ 6)



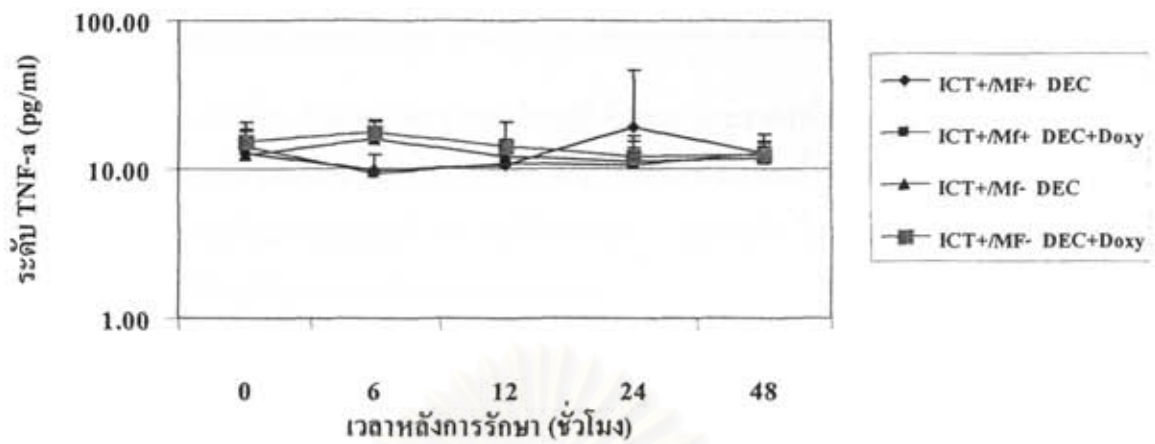
รูปที่ 3 ระดับของ IL-6 ในผู้ป่วยก่อนและหลังการรักษา แบ่งตามความรุนแรงของปฏิกิริยาหลังการรักษา



รูปที่ 4 ระดับของ TNF- α ในผู้ป่วยก่อนและหลังการรักษา แบ่งตามความรุนแรงของปฏิกิริยาหลังการรักษา



รูปที่ 5 ระดับของ IL-6 ในผู้ป่วยก่อนและหลังการรักษา แบ่งกลุ่มตามรูปแบบการติดเชื้อและการรักษา



รูปที่ 6 ระดับของ TNF- α ในผู้ป่วยก่อนและหลังการรักษา แบ่งกลุ่มตามรูปแบบการติดเชื้อและการรักษา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สรุปและวิจารณ์ผลการทดลอง

การสำรวจประชากรในแหล่งชุกชุมของโรคเท้าช้างรวมประชากรทั้งหมด จำนวน 4,897 ราย ได้จัดแบ่งกลุ่มอาสาสมัครจำนวน 44 ราย แบบสุ่มเพื่อให้ได้รับการรักษาทั้ง 2 แบบ โดยไม่มีอคติ กลุ่มอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างทางสถิติของเพศ อายุ ระดับ ไมโครฟิลาเรีย และระดับของแอนติเจนของพยาธิตัวแก่ในกระแสเลือดก่อนการรักษา

จากการศึกษาประสิทธิภาพของยา doxycycline ร่วมกับยา DEC ในการทำลายไมโครฟิลาเรีย และพยาธิตัวแก่ของพยาธิโรคเท้าช้าง พบว่ายา doxycycline สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคเท้าช้างของยา DEC ได้ แม้ว่าผลการเพิ่มประสิทธิภาพในการทำลายไมโครฟิลาเรีย จะไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากยา DEC มีประสิทธิภาพในการทำลายไมโครฟิลาเรีย สามารถลดระดับไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดได้อย่างรวดเร็ว ภายใน 24 ชั่วโมงภายหลังการรักษา แต่ในผู้ป่วยบางรายที่มีไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดในระดับที่สูงมาก ยังอาจพบไมโครฟิลาเรียในเลือดได้ภายหลังการรักษา สำหรับประสิทธิภาพการทำลายพยาธิตัวแก่นั้น พบว่ายา doxycycline สามารถให้ผลการทำลายพยาธิตัวแก่ได้มากกว่าการให้ยา DEC เพียงอย่างเดียวเมื่อติดตามการรักษาจนครบ 6 เดือน อย่างไรก็ตามควรติดตามผลการรักษาในระยะยาวต่อไป

สำหรับการศึกษาการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษา พบว่าการให้ยา DEC ร่วมกับยา doxycycline สามารถลดอัตราการเกิดและความรุนแรงของปฏิกิริยาหลังการรักษาได้ในผู้ป่วยที่ตรวจพบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด ทั้งจากการศึกษาทางคลินิกและการวัดระดับไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้อง

โดยสรุป การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงผลของยา doxycycline ในการลดอาการข้างเคียงของยา DEC และเพิ่มประสิทธิภาพของยา DEC ในการรักษาผู้ป่วยโรคเท้าช้าง ทั้งการทำลายไมโครฟิลาเรีย (microfilaricidal effect) และการทำลายพยาธิตัวแก่ (macrofilaricidal effect) ซึ่งจะมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อโครงการกำจัดโรคเท้าช้างขององค์การอนามัยโลก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บรรณานุกรม

1. Behbehani K. (1998) Candidate parasitic diseases. Bulletin of the World Health Organization. 76 Suppl 2:64-67.
2. Filariasis Division. (2003) CDC Department, Ministry of Public Health, Thailand. Annual Report.
3. Bhumiratana A, Koyadun S, Suvannadabba S, Karnjanopas K, Rojanapremsuk J, Buddhirakkul P, Tantiwattanasup W. (1999) Field trial of the ICT filariasis for diagnosis of *Wuchereria bancrofti* infections in an endemic population of Thailand. The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health. 30:562-568.
4. Nuchprayoon S, Yentakam S, Sangprakarn S, Junpee A. (2001) Endemic bancroftian filariasis in Thailand: detection by Og4C3 antigen capture ELISA and the polymerase chain reaction. Journal of the Medical Association of Thailand. 84:1300-1307.
5. Nuchprayoon S, Sanprasert V, Porksakorn C, Nuchprayoon I. (2003) Prevalence of bancroftian filariasis on the Thai-Myanmar Border. Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. 21:179-188.
6. Tritteeraprapab S, Karnjanopas K, Porksakorn C, Sai-Ngam A, Yentakam S, Loymak S. (2001) Lymphatic filariasis caused by *Brugia malayi* in an endemic area of Narathiwat Province, southern of Thailand. Journal of the Medical Association of Thailand. 84 Suppl 1:S182-188.
7. Swaddiwudhipong W, Tatip Y, Meethong M, Preecha P, Kobasa T. (1996) Potential transmission of bancroftian filariasis in urban Thailand. The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health. 27 (4): 847-849.
8. Tritteeraprapab S, Songtrus J. (1999) High prevalence of bancroftian filariasis in Myanmar-migrant workers: a study in Mae Sot district, Tak province, Thailand. Journal of the Medical Association of Thailand. 82:735-739.
9. Tritteeraprapab S, Nuchprayoon I, Porksakorn C, Poovorawan Y, Scott AL. (2001) High prevalence of *Wuchereria bancrofti* infection among Myanmar migrants in Thailand. Annals of Tropical Medicine and Parasitology. 95:535-538.
10. Nuchprayoon S, Porksakorn C, Junpee A, Sanprasert V, Poovorawan Y. (2003) Comparative assessment of an Og4C3 ELISA and an ICT filariasis test: A study of Myanmar migrants in Thailand. Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. 21: 253-257.
11. Tritteeraprapab S. (1997) Update in lymphatic filariasis: a re-emerging disease of Thailand. Chulalongkorn Medical Journal. 41: 611-622.
12. Karnjanopas K. (1997) The susceptibility of some strains *Culex quinquefasciatus* in Thailand to nocturnal periodic *Wuchereria bancrofti*. Journal of Public Health. 27: 169-177.
13. Tritteeraprapab S, Kanjanopas K, Suwannadabba S, Sangprakarn S, Poovorawan Y, Scott AL. (2000) Transmission of the nocturnal periodic strain of *Wuchereria bancrofti* by *Culex quinquefasciatus*: establishing the potential for urban filariasis in Thailand. Epidemiology and Infection. 125:207-212.
14. Filariasis Division. (1999) CDC Department, Ministry of Public Health, Thailand Annual Report.

- 15 Peixoto CA, Alves LC, Brayner FA, Florencio MS. Diethylcarbamazine induces loss of microfilarial sheath of *Wuchereria bancrofti*. *Micron* 2003; 34:381-5.
- 16 Peixoto CA, Rocha A, Aguiar-Santos A, Florencio MS. (2004) The effects of diethylcarbamazine on the ultrastructure of microfilariae of *Wuchereria bancrofti* in vivo and in vitro. *Parasitology Research.*; 92:513-517.
- 17 Das PK. (2002) Prospects of elimination of lymphatic filariasis in India. *ICMR Bulletin.* 32.
- 18 Taylor MJ, Bandi C, Hoerauf A. (2005) *Wolbachia* bacteria endosymbionts of filarial nematodes. *Advances in Parasitology.* 60: 245-284.
- 19 Smith HL, Rajan TV. (2000) Tetracycline inhibits development of the infective-stage larvae of filarial nematodes in vitro. *Exp Parasitol.*; 95:265-270.
- 20 Hermans PG, Hart CA, Trees AJ. (2001) In vitro activity of antimicrobial agents against the endosymbiont *Wolbachia pipientis*. *J Antimicrob Chemother.*; 47:659-663.
- 21 Fenollar, F., Maurin, M., and Raoult, D. 2003. *Wolbachia pipientis* growth kinetics and susceptibilities to 13 antibiotics determined by immunofluorescence staining and real-time PCR. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 47: 1665-1671
- 22 Hoerauf A, Mand S, Fischer K, Kruppa T, Marfo-Debrekyei Y, Debrah AY, Pfarr KM, Adjei O, Buttner DW. (2003) Doxycycline as a novel strategy against bancroftian filariasis- depletion of *Wolbachia* endosymbionts from *Wuchereria bancrofti* and stop of microfilaria production. *Med Microbiol Immunol*; 192:211-216.
- 23 Sirisanthana T, Pinyopornpanit V, Sirisanthana V, Strickman D, Kelly DJ, Dasch GA. (1994) First cases of spotted fever group rickettsiosis in Thailand. *Am J Trop Med Hyg*; 50:682-686.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ประวัตินักวิจัยและคณะ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้วิจัยหลัก / หัวหน้าโครงการ

1. ชื่อผู้วิจัยหลัก (ภาษาไทย) พญ.ดร. สุรางค์ นุชประยูร
(ภาษาอังกฤษ) Surang Nuchprayoon M.D., Ph.D., M.P.H.
2. ตำแหน่งปัจจุบัน
รองศาสตราจารย์
3. หน่วยงานที่อยู่ติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ E-mail
ภาควิชาปรสิตวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ. พระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์ 0-2256-4387 โทรสาร 02-252-4963
E-mail: fmedsrt@md.chula.ac.th

4. ประวัติการศึกษา

ปริญญา	สาขาวิชา	มหาวิทยาลัย	ปี พ.ศ. ที่ได้รับ
แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยม)		จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2530
Master of Public Health	Immunology and infectious Disease	Johns Hopkins University, USA	2535
Doctor of Philosophy	Molecular Parasitology and Immunology	Johns Hopkins University, USA	2538
อนุมัติบัตร	พยาธิวิทยาคลินิก	แพทยสภา	2546

5. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ

Molecular Parasitology and Immunology

6. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัย

6.1 ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย

-

6.2 หัวหน้าโครงการวิจัย

6.2.1 "Early detection of bancroftian filariasis in children and young individuals using IgG4 assays"

ได้รับทุนจากองค์การอนามัยโลก (พ.ศ. 2537-2538)

6.2.2 "การวินิจฉัยโรคเท้าช้างที่เกิดจากเชื้อ *Wuchereria bancrofti* ในระยะแรกเริ่ม โดยวิธีปฏิบัติยาสูบไซโทลิเมอร์เรสและการตรวจทางน้ำเหลือง" ได้รับทุนจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย รุ่นที่ 4 (2540-2543)

6.2.3 "Polymerase chain reaction-based detection of *Wuchereria bancrofti* in *Culex quinquefasciatus*"

ได้รับทุนจากโครงการวิจัยและพัฒนาเพื่อการป้องกันและบำบัดโรคเขตร้อน (2541)

6.2.4 "บทบาทของ Wolbachia เกี่ยวกับการเกิดพยาธิสภาพหลังข้างเคียงต่อยารักษาโรคเท้าช้าง (The role of *Wolbachia* in the pathogenesis of chemotherapy-induced adverse reactions in lymphatic filariasis)"

ได้รับทุนจากโครงการวิจัยและพัฒนาเพื่อการป้องกันและบำบัดโรคเขตร้อน (2544-2547)

6.3 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว

ผลงานวิจัย (3 ปีย้อนหลัง)

1. **Nuchprayoon S**, Junpee A, Nithiuthai S, Chungpivat S, Suvannadabba S, Poovorawan Y. 2006 Detection of filarial parasites in domestic cats by PCR-RFLP of ITS1. *Veterinary Parasitology*. 140: 366-372.
2. **Nuchprayoon S**, Junpee A, Poovorawan Y, Scott AL. 2005 Detection and differentiation of filarial parasites by universal primers PCR and RFLP analysis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 73 (5): 895-900.
3. Jaijakul S, **Nuchprayoon S**. Treatment of Lymphatic filariasis: An update. *Chulalongkorn Medical Journal*. 2005; 49 (7): 401-421.
4. Saksirisampant W, Prownebon J, Kammarnee P, Thaisom S, Yentakam S, **Nuchprayoon S**. Prevalence of Parasitism among Students of the Karen Hill-Tribe in Mae Chame District, Chaing Mai Province, Thailand. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2004; 87 (Suppl 2) : S278-S283.
5. Kraivichian K, **Nuchprayoon S**, Sitichalerchai P, Chaicumpa W, Yentakam S. Treatment of cutaneous *Gnathostomiasis* with ivermectin. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2004; 71(5):623-628.
6. Sritangratanakul S, **Nuchprayoon S**, Nuchprayoon I. Pneumocystis Pneumonia: An Update. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2004; 87 (Suppl 2): S309-S417.
7. **Nuchprayoon S**, Porksakorn C, Junpee A, Sanprasert V. Comparative assessment of the Og4C3 ELISA to ICT Filariasis Test: A study in Myanmar migrants of Thailand. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2003; 21: 253-257.
8. **Nuchprayoon S**, Sanprasert V, Porksakorn C, Nuchprayoon I. Prevalence of Bancroftian Filariasis on the Thai-Myanmar Border. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2003; 21:179-188.
9. **Nuchprayoon S**, Sanprasert V, Suntravat M, Kraivichian K, Saksirisampant W, Nuchprayoon I. Study of specific IgG subclass antibodies for diagnosis of *Gnathostoma spinigerum*. *Parasitology Research* 2003; 91:137-143
10. **Nuchprayoon S**, Sangprakarn S, Junpee A, Nithiuthai S, Chungpivat S, Poovorawan Y. Differentiation of *Brugia malayi* and *Brugia pahangi* by PCR-RFLP of ITS-1 and ITS-2. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 34 (Suppl 2) 2003.
11. Saksirisampant W, **Nuchprayoon S**, Wiwanitkit V, Yenthakam S, Ampavasiri A. Intestinal parasitic infestations among children in an orphanage in Pathum Thani Province. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2003; 86 (Suppl 2) : S263-S270
12. Siriyasatien P, Yingyouard P, **Nuchprayoon S**. Efficacy of Albendazole against early and late stage of *Trichinella spiralis* infection in mice. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2003; 86 (Suppl 2) : S257-S262

6.4 งานวิจัยที่กำลังทำ: ข้อข้อเสนอการวิจัย และสถานภาพในการทำ

“Advanced immunological study of lymphatic filariasis: Towards prevention of chronic pathology and permanent disease elimination.” เป็นผู้วิจัยหลัก

ผู้ร่วมโครงการวิจัยคนที่ 1

1. ชื่อผู้วิจัย (ภาษาไทย) นพ.ดร.อนุพงษ์ สุจริยากุล
(ภาษาอังกฤษ) Anupong Sujariyakul, M.D., Ph.D

2. รหัสประจำตัวนักวิจัยแห่งชาติ (ถ้ามี)

3. ตำแหน่งปัจจุบัน

นายแพทย์ 9 ผู้อำนวยการ

4. หน่วยงานที่อยู่ติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ E-mail

สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 8 จังหวัดนครสวรรค์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

โทรศัพท์ 056-229413 โทรสาร 056-226620

E-mail : anupongho@yahoo.com

5. ประวัติการศึกษา

ปริญญา	สาขาวิชา	มหาวิทยาลัย	ปี พ.ศ. ที่ได้รับ
แพทยศาสตรบัณฑิต	-	ม. สงขลานครินทร์	2525
อนุมัติบัตร	เวชศาสตร์ป้องกันคลินิก	แพทยสภา	2536
ปริญญาปรัชญาดุษฎีบัณฑิต	ระบาดวิทยา	ม. สงขลานครินทร์	2543

6. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ

Epidemiology

7. ผลงานวิจัยที่ตีพิมพ์เผยแพร่ย้อนหลัง 3 ปี (ระบุแหล่งพิมพ์และปีที่ตีพิมพ์)

- Sujariyakul A, Wonghiranrachata W. 2003 Surveillance of Vector-Borne Disease in Prakphanang Basin Project Area. *Journal of Health Science*. 12(1): P68-74 (in Thai)
- Sujariyakul A, et al. 2003 Efficiency and acceptance of using Zeta-cypermethrin 2.5% mixed with Dichlorvos 20% in *Aedes* spp. Control. *Journal of Medical Science*. (in Thai)
- Sujariyakul A., Wonghiranrachata W. Efficiency of Temephos on *Aedes aegypti* Linnaeus (1762) larvae in 14 Southern provinces. *Disease Control Journal* 2003: 29 (2) April – June, P115-119 (in Thai)
- Sujariyakul A, Thongsri K. 2002 Sensitivity of *P. falciparum* in vivo on the Thai -Myanmar Border in 2001. *Journal of Health Science*. 11(6): P843-851 (in Thai)
- Chongsuwiatwong V., SuJariyakul A., Pannarunothai S. Who gains and who loses under Thai DRG payment? *Casemix Journal*, 1999: 1 (3)

ผู้ร่วมโครงการวิจัยคนที่ 2

1. ชื่อผู้วิจัย (ภาษาไทย) พญ.ดร. กนิษฐา ภัทรกุล
(ภาษาอังกฤษ) Kanitha Pararakul, M.D., Ph.D
2. หมายเลขประจำตัวประชาชน
3249900005280
3. ตำแหน่งปัจจุบัน
ผู้ช่วยศาสตราจารย์
4. หน่วยงานที่อยู่ติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ E-mail
ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ. พระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์ 02-256-4132 โทรสาร 02-252-4963
E-mail: fmedkpk@md.chula.ac.th
5. ประวัติการศึกษา

ปริญญา	สาขาวิชา	มหาวิทยาลัย	ปี พ.ศ. ที่ได้รับ
M.D.	Doctor of Medicine	Chulalongkorn University	2536
Ph.D	Microbiology	Georgetown University, USA	2542
วุฒิปัต	อายุรศาสตร์	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2546
อนุปริญญา	เวชศาสตร์ครอบครัว	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2546

6. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ

Microbiology

7. ประสบการณ์วิจัย

7.1 ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย

-

7.2 หัวหน้าโครงการวิจัย

7.2.1 วิทยานิพนธ์ปริญญาเอกเรื่อง "Complement resistance in *Borrelia burgdorferi* strain 297: outer membrane proteins prevent MAC formation at lysis susceptible sites."

7.2.2 "การตรวจหาเชื้อ *Leptospira* ในปัสสาวะโดยวิธี Polymerase Chain Reaction (PCR)" ทุนวิจัยชีวโมเลกุล คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประจำปีงบประมาณ 2542

7.2.3 "การศึกษาความเหมือนกันของยีน *mce* และ *invA* ระหว่างเชื้อ *Leptospira interrogans* serovars ต่างๆ" ทุนวิจัยงบประมาณแผ่นดิน สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ประจำปีงบประมาณ 2548

7.3 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว

- Patarakul K, Cole MF, Hughes CAN. Complement resistance in *Borrelia burgdorferi* strain 297: outer membrane proteins prevent MAC formation at lysis susceptible sites. *Microbial Pathogenesis*. 1999; 27:25-41.

7.4 งานวิจัยที่กำลังทำ

- "การศึกษาความเหมือนกันของยีน *mce* และ *invA* ระหว่างเชื้อ *Leptospira interrogans* serovars ต่างๆ" ทุนวิจัยงบประมาณแผ่นดิน สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ประจำปีงบประมาณ 2548

ผู้ร่วมโครงการวิจัยคนที่ 3

1. ชื่อผู้วิจัย (ภาษาไทย) นางสาววิวิธพรพรณ สรรประเสริฐ
(ภาษาอังกฤษ) Vivompun Sanprasert, B.Sc.

3. หมายเลขประจำตัวประชาชน

3100601868092

3. ตำแหน่งปัจจุบัน

-

4. หน่วยงานที่อยู่ติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ E-mail

หน่วยปฏิบัติการวิจัยโรคเท้าช้าง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ถ. พระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

โทรศัพท์ 02-256-4000 ต่อ 3567

โทรสาร -

E-mail: vivompun@yahoo.com

5. ประวัติการศึกษา

ปริญญา	สาขาวิชา	มหาวิทยาลัย	ปี พ.ศ. ที่ได้รับ
วิทยาศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับหนึ่ง)	เทคนิคการแพทย์	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2544
วิทยาศาสตรคุณวุฒิบัณฑิต	สหสาขาวิชาจุลชีววิทยาทางการแพทย์	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2544-ปัจจุบัน

6. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ

-

7. ประสบการณ์วิจัย

7.1 ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย

-

7.2 หัวหน้าโครงการวิจัย

-

7.3 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว

- Nuchprayoon S, **Sanprasert V**, Suntravat M, Kraivichian K, Saksirisampant W, Nuchprayoon I. 2003 Study of specific IgG subclass antibodies for diagnosis of *Gnathostoma spinigerum*. *Parasitology Research*. 91: 137-143.
- Nuchprayoon S, Porksakorn C, Junpee A, **Sanprasert V**, Poovorawan Y. 2003 Comparative assessment of an Og4C3 ELISA and an ICT filariasis test: A study of Myanmar in Thailand. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 21: 253-257.
- Nuchprayoon S, **Sanprasert V**, Porksakorn C, Nuchprayoon I. 2003 Prevalence of bancroftian filariasis on the Thai-Myanmar border. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 21(3):179-88.
- Sanprasert V, jaratsing P, Nuchprayoon I, **Nuchprayoon S**. 2005 Computer-assisted instruction in parasitology: A cross-over design. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 88 (Suppl 4): S214-S219.

7.4 งานวิจัยที่กำลังทำ

"Advanced immunological study of lymphatic filariasis: Towards prevention of chronic pathology and permanent disease elimination." เป็นผู้ช่วยวิจัย

ที่ปรึกษาคนที่ 1

1. ชื่อ (ภาษาไทย) นพ. สราวุธ สุวรรณเทพะ
(ภาษาอังกฤษ) Saravudh Suvannadabba, MD., MPH.

2. รหัสประจำตัวนักวิจัยแห่งชาติ (ถ้ามี)

3. ตำแหน่งปัจจุบัน

ผู้ทรงคุณวุฒิด้านเวชกรรมป้องกัน กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

4. หน่วยงานที่อยู่ติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ E-mail
กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

5. ประวัติการศึกษา

ปริญญา	สาขาวิชา	มหาวิทยาลัย
แพทยศาสตรบัณฑิต		จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
MPH	Epidemiology	University of Hawaii, USA
Bachelor in Public Health	Gen. Adm	Sukhothaihammathirat University, Thailand

ผลงานวิจัย (3 ปีย้อนหลัง)

1. Detection of *Wuchereria bancrofti* in *Culex quinquefasciatus* using a sensitive PCR base assay: 1999
2. Study of the using diethylcarbamazine citrate 300 annaul single dose for mass treatment in controlling the filariasis for migrants in Thailand: 1999
3. Mosquitoes : Important Vectors in Thailand: 1999

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ที่ปรึกษาคนที่ 2

1. ชื่อ (ภาษาไทย) ศ. นพ. ยง ภู่วรวรรณ
(ภาษาอังกฤษ) Yong Poovorawan, MD.

2. รหัสประจำตัวนักวิจัยแห่งชาติ (ถ้ามี)

38-20-0615

3. ตำแหน่งปัจจุบัน

ศาสตราจารย์

4. หน่วยงานที่อยู่ติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ E-mail

โครงการชีวโมเลกุล คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทรศัพท์ 0-2256-4929

โทรสาร 02-252-4963

E-mail: yong.p@chula.ac.th

5. ประวัติการศึกษา

ปริญญา	สาขาวิชา	มหาวิทยาลัย	ปีพ.ศ.ที่ได้รับ
แพทยศาสตรบัณฑิต		จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2517

ผลงานวิจัย (3 ปีย้อนหลัง)

1. **Poovorawan Y**, Tangkijvanich P, Theamboonlers A, Hirsch P. Transfusion transmissible virus TTV and its putative role in the etiology of liver disease. *Hepato-Gastroentero* 2001;48:256-259.
2. **Poovorawan Y**, Theamboonlers A, Vimolket T, Sinlaparatsamee S, Chaiear K, Siraprasiri T, Khwanjaipanich S, Owatanpamch S, Hirsch P, Chunsuttiwat S. Impact of hepatitis B immunization as part of Thailand's EPI. *Vaccine* 2000;19:943-949
3. Theamboonlers A, T Chinchai, K Bedi, P Jantaramee, M. Sripontong, V Chongsrisawat and **Y. Poovorawan** Molecular characterization of HCV core region in Thai blood donor. *Acta virologica* 2002;46:169-173
4. Teeraporn Chinchai, Joost Labout, Suwanna Noppornpanth, Apiradee Theamboonlers, Bart L Haagmans, Albert D. M. E. Osterhaus, **Yong Poovorawan**. Comparative study of different methods to genotype hepatitis C virus type 6 variants. *J Viol Methods* 2003;109:195-201
5. Suwanna Noppornpanth, Bart L. Haagmans, Parvapan Bhattarakosol, Parntep Ratanakorn, Albert D.M.E. Osterhaus and **Yong Poovorawan**. Molecular epidemiology of gibbon hepatitis B virus transmission. *J Gen Virol.* 2003;84:147-155
6. Klanrit P, Thongprasom K, Rojanawatsirivej S, Theamboonlers A, **Poovorawan Y**. Hepatitis C virus infection in patients with oral lichen planus. *Oral Diseases.* 2003;9:292-297
7. **Yong Poovorawan**, Pantipa Chatchatee, Voranush Chongsrisawat, Epidemiology and prophylaxis of viral hepatitis - a global perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:S156-167
8. **Poovorawan Y**, Theamboonlers A, Vimolket T, Sinlaparatsamee S, Chaiear K, Siraprasiri T, Khwanjaipanich S, Owatanpamch S, Hirsch P, Chunsuttiwat S. Persistence of antiHBs in children subjected to the EPI including HB vaccine in Thailand. *Ann Trop Med Parasitol* 2000;94:615-621