รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

แผนการวิจัยเรื่อง

การศึกษาภูมิคุ้มกันวิทยาเชิงลึกของโรคเท้าช้าง:
มุ่งสู่การป้องกันภาวะเท้าช้างและการกำจัดโรคอย่างถาวร

(Advanced immunological study of lymphatic filariasis:
Towards prevention of chronic pathology and
permanent disease elimination)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวหน้าโครงการ

รศ.พญ.ดร.สุรางค์ นุชประยูร
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์
ทุนอุดหนุนการวิจัยเงินงบประมาณแผ่นดิน ประจำปี 2550

ชื่อแผนการวิจัย (Research Program)

(ภาษาไทย) การศึกษาภูมิคุ้มกันวิทยาเชิงลึกของโรคเท้าช้าง: มุ่งสู่การป้องกันภาวะเท้าช้างและการกำจัดโรคอย่างถาวร

(ภาษาอังกฤษ) Advanced immunological study of lymphatic filariasis: Towards prevention of chronic pathology and permanent disease elimination

ผู้วิจัยหลัก / หัวหน้าโครงการ

รศ.พญ.ดร.สุรางค์ นุชประยูร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะผู้ร่วมวิจัย

รศ.ดร.จินตนา จิรถาวร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

นพ.ดร.อนุพงค์ สุจริยากุล กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

น.ส.วิวรพรรณ สรรประเสริฐ หน่วยปฏิบัติการวิจัยโรคเท้าช้าง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

น.ส.พรพรรณ จรัสสิงห์ หน่วยปฏิบัติการวิจัยโรคเท้าช้าง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เลขหมู่
เลขทะเบียน 013606
วัน, เดือน, ปี 20 พ.ค. 51

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgement)

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนโดยทุนอุดหนุนการวิจัยจากเงินงบประมาณแผ่นดิน ประจำปีงบประมาณ 2550 ขอขอบพระคุณ ศ.นพ. ยง ภู่วรวรรณ และ นพ.สราวุธ สุวัณณทัพพะ ที่ให้คำแนะนำที่มีประโยชน์แก่โครงการ ขอขอบคุณนายสุเทพ มณเฑียรทอง นายกฤษณะ สุขอ่วม นายไทยบุญยงค์ พ่วงพี และเจ้าหน้าที่ประจำศูนย์โรคติดต่อนำโดยแมลงที่ 8.3 แม่สอด อำเภอแม่สอด จังหวัดตาก ที่ให้ความช่วยเหลือในการเก็บตัวอย่างภาคสนาม และขอขอบคุณ นางสาวอลิสา จันทร์ปี นายอนุวัตร ภิญญะชาติ เจ้าหน้าที่หน่วยปฏิบัติการวิจัยโรคเท้าช้าง และศูนย์วิจัยคณะแพทยศาสตร์ (CHULA-MRC) ตลอดจนเจ้าหน้าที่ภาควิชาปรสิตวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ความช่วยเหลือด้านเทคนิคทางห้องปฏิบัติการ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

โรคเท้าช้าง (Lymphatic filariasis) เกิดจากหนอนพยาธิ 2 ชนิดหลัก คือ *Wuchereria bancrofti* และ *Brugia malayi* ทางองค์การอนามัยโลกได้กำหนดให้โรคเท้าช้างเป็นโรคทางปรสิตที่ควรกำจัดให้หมดไปภายในปี พ.ศ. 2563 โดยมีแนวทางหลักในการควบคุมและป้องกันโรคเท้าช้างคือการจัดให้มีโปรแกรมการรักษาแบบหมู่ โดยให้ยา diethylcarbamazine (DEC) ร่วมกับยา albendazole แก่ประชากรในพื้นที่ที่มีความชุกของโรคสูง และการควบคุมพยาธิภาวะ ปัญหาที่สำคัญของการรักษาโรคเท้าช้าง คือ การใช้ยา DEC ที่ก่อให้เกิดปฏิกิริยาหลังการรักษา กลไกของการเกิดพยาธิสภาพของโรคและการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษายังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดได้ จึงเป็นอุปสรรคที่สำคัญอย่างยิ่งต่อการกำจัดโรคเท้าช้าง การศึกษาภูมิคุ้มกันวิทยาเชิงลึกของโรคเท้าช้างจะช่วยให้การกำจัดโรคสำเร็จลงได้อย่างยั่งยืน การศึกษานี้ได้ทำการสำรวจโรคเท้าช้างในประชากรทั้งหมด 7,898 ราย (อายุ 22.63 ± 16.56; 1-80 ปี) ที่อาศัยอยู่ใน 6 อำเภอซึ่งเป็นแหล่งชุกชุมของโรคเท้าช้าง ได้แก่ อำเภอแม่สอด พบพระ ท่าสองยาง แม่ระมาด อุ้มผาง ในจังหวัดตาก และอำเภอสังขละบุรีในจังหวัดกาญจนบุรี พบโรคเท้าช้างในประชากรจำนวน 49 ราย คิดเป็นอัตราความชุกร้อยละ 0.62 โดยเป็นเพศชาย 36 ราย (ร้อยละ 73.5) (อายุ 32.22±17.47; 4-80 ปี) และเพศหญิง 13 ราย (ร้อยละ 26.5) (อายุ 33.54±16.28; 13-60 ปี) และจากการติดตามการรักษาในประชากรจำนวน 65 ราย พบการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาในประชากรจำนวน 17 ราย (ร้อยละ 26.2) จากการศึกษารูปแบบการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของโรคเท้าช้าง พบระดับไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ได้แก่ interleukin-6 (IL-6) และ tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยโรคเท้าช้างที่มีพยาธิสภาพเรื้อรัง (โครงการย่อยที่ 1) และได้ทบทวนวรรณกรรมตลอดจนค้นหาจากฐานข้อมูลได้ยีน peptidoglycan-associated lipoprotein (*pal*) และ heat shock protein 60 (*hsp60*) ที่น่าสนใจเพื่อโคลนและสร้างโปรตีนที่ใช้ศึกษาทางอิมมูนวิทยา (โครงการย่อยที่ 2) ตลอดจนได้ยีนเป้าหมาย (toll-like receptor 2; *tlr-2*) ในการทำการศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรม (โครงการย่อยที่ 3) โครงการ "การศึกษาภูมิคุ้มกันวิทยาเชิงลึกของโรคเท้าช้าง: มุ่งสู่การป้องกันภาวะเท้าช้างและการกำจัดโรคอย่างถาวร" ซึ่งประกอบด้วย 3 โครงการย่อยนี้เป็นโครงการวิจัยต่อเนื่อง 3 ปี (พ.ศ. 2550-2552) ขณะนี้อยู่ในระหว่างการศึกษาระดับไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการต้านการอักเสบและระดับแอนติบอดีต่อแบคทีเรียโวลบาเชียในผู้ป่วย นอกจากนี้ ได้ทำการศึกษาโปรตีนทั้งหมดของพยาธิโรคเท้าช้างและแบคทีเรียโวลบาเชียเพื่อหาโปรตีนเป้าหมายที่สำคัญต่อการเกิดพยาธิสภาพของโรคเท้าช้างต่อไป รวมทั้งได้ทำการคัดเลือกยีนในระบบภูมิคุ้มกันที่สัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพของโรคและการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาของโรคเท้าช้าง เพื่อศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรม และพัฒนาตัวติดตามเพื่อพยากรณ์การเกิดภาวะเท้าช้างและการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาต่อไป

Abstract

Lymphatic filariasis, caused by *Wuchereria bancrofti* and *Brugia malayi*, is targeted to be eliminated globally as a public health problem by the year 2020. The main intervention tool employed by the national elimination program is mass drug administration (MDA) of diethylcarbamazine (DEC) and albendazole to endemic populations, and control of morbidity. One of the serious concerns with this mass chemotherapeutic approach to control lymphatic filariasis is that it can be accompanied by adverse reactions, thus, compromising compliance. However, the exact etiology of the adverse reactions is largely unknown. Advanced researches on immunology, and pathogenesis in lymphatic filariasis are needed to develop potential tools to sustain success in lymphatic filariasis elimination. In this study, the results of the evaluation of the bancroftian filariasis elimination program in Thailand were analysed. All of 7,898 individuals (age 22.63 $\pm$ 16.56; 1-80 yrs) from 6 districts in Tak (Mae Sot, Phop Phra, Tha Song Yang, Mae Ramat, and Umphang districts), and Kanchanaburi province (Sangklaburi district), Thailand, were screened for circulating filarial antigenemia. The prevalence of bancroftian filariasis was 0.62%. Out of the 49 antigenemic cases, there were 36 (73.5%) males (age 32.22$\pm$17.47; 4-80 yrs) and 13 (26.5%) females (age 33.54$\pm$16.28; 13-60 yrs). Of the 65 follow-up patients, adverse reactions were recorded in 17 (26.2%). The interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) levels were significantly increased in the patients with chronic pathology compared to the endemic normals ($P < 0.05$) (subproject 1). Analysis of available database suggested that peptodiglycan-associated lipoprotein (*pal*) and heat shock protein (*hsp60*) were interesting genes for cloning and expression for immunological study (subproject 2). Furthermore, the toll-like receptor-2 (*tlr-2*) was a candidate gene to study polymorphism. (subproject 3). This project is a 3-year project (2550-2552). The levels of anti-inflammatory cytokines and antibodies against *Wolbachia* are under investigation. Furthermore, proteomic studies of filarial and *Wolbachia* proteins were performed to identify the target antigens associated with the pathology and adverse reactions. Moreover, the immunological genes associated with the pathology and adverse reactions were analysed to study single nucleotide polymorphism (SNP) and further develop the biomarkers for chronic pathology and adverse reactions.

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	2
บทคัดย่อ	3
Abstract	4
สารบัญ	5
สารบัญตาราง	6
สารบัญภาพ	7
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในการวิจัย	8
บทนำ	
ความสำคัญและที่มาของปัญหา	9
วัตถุประสงค์	15
ขอบเขตการวิจัย	16
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	17
วิธีดำเนินการวิจัย	
รูปแบบการวิจัย	18
การกำหนดพื้นที่ และ ประชากรเป้าหมาย	18
วัตถุตัวอย่างในการวิจัย	18
การเก็บรวบรวมข้อมูล	18
สถานที่ทำการทดลองและเก็บข้อมูล	18
ขั้นตอนการดำเนินงาน	19
ผลการวิจัย	21
สรุปและวิจารณ์ผลการทดลอง	38
บรรณานุกรม	40
ประวัตินักวิจัยและคณะ	45

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1	อัตราความชุกของโรคเท้าช้างโดยการตรวจหาแอนติเจนที่จำเพาะต่อพยาธิโรคเท้าช้าง จำแนกตามอำเภอที่สำรวจ	21
ตารางที่ 2	ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ตรวจพบแอนติเจนที่จำเพาะต่อพยาธิโรคเท้าช้าง จำแนกตามอำเภอที่ตรวจพบ	22
ตารางที่ 3	การเกิดพยาธิสภาพของผู้ป่วยโรคเท้าช้าง จำแนกตามจังหวัดที่ตรวจพบ	23
ตารางที่ 4	การจัดแบ่งกลุ่มประชากร	25
ตารางที่ 5	การติดตามและบันทึกการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษา	27
ตารางที่ 6	โปรตีนของแบคทีเรีย *Wolbachia* ที่วิเคราะห์ได้จาก Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight-Mass Spectrometry (MALDI-TOF-MS)	33
ตารางที่ 7	ยีนในระบบภูมิคุ้มกันที่สัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพโรคและการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาของโรคเท้าช้าง	35
ตารางที่ 8	จำนวน SNP ของยีนในระบบภูมิคุ้มกันที่สัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพโรคและการปฏิกิริยาหลังการรักษาของโรคเท้าช้างที่ได้รับการคัดสรรจากข้อมูล International HapMap	37
ตารางที่ 9	ความถี่อัลลีล (allele) ของ SNPs ในยีน TLR-2 ที่เลือกมาทำการศึกษา	37

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

หน้า

รูปที่ 1	ระดับแอนติเจนของพยาธิตัวเต็มวัยของพยาธิโรคเท้าช้าง ในกระแสเลือดของผู้ป่วยโรคเท้าช้าง	26
รูปที่ 2	ระดับของไซโตไคน์ IL-6 ในกระแสเลือดของผู้ป่วยโรคเท้าช้าง	29
รูปที่ 3	ระดับของไซโตไคน์ TNF-α ในกระแสเลือดของผู้ป่วยโรคเท้าช้าง	30
รูปที่ 4	โปรตีนของแบคทีเรีย *Wolbachia* ที่สกัดจากพยาธิโรคเท้าช้าง *Brugia malayi* ซึ่งแยกได้โดย 2-dimensional gel electrophoresis	32

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในการวิจัย

DEC	=	Diethlycarbamazine
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
ml	=	Milliliter
pg	=	Picogram
pRBCs	=	Packed red blood cells
SNPs	=	Single Nucleotide Polymorphisms
TLR	=	Toll-Like Receptor
TNF-α	=	Tumor Necrosis Factor-Alpha
WHO	=	World Health Organization

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

❑ ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ปัญหาการอุบัติใหม่ของโรคเท้าช้าง: ภาวะคุกคามสู่ประชากรไทย

โรคเท้าช้าง (Lymphatic filariasis) ซึ่งเกิดจากหนอนพยาธิ 2 ชนิดหลักคือ *Wuchereria bancrofti* และ *Brugia malayi* ซึ่งเป็นปัญหาทั้งระดับชาติและนานาชาติ ผู้ติดพยาธิโรคเท้าช้างส่วนมากจะไม่ปรากฏอาการ แต่จะมีพยาธิโรคเท้าช้างตัวเต็มวัยอยู่ในระบบทางเดินน้ำเหลือง และปล่อยตัวอ่อนระยะไมโครฟิลาเรีย (microfilaria) ออกมาสู่กระแสเลือด ทำให้สามารถแพร่เชื้อสู่ผู้อื่นได้โดยมียุงเป็นพาหะ จากการที่มักไม่ปรากฏอาการของโรค ผู้ป่วยจึงไม่ได้รับการรักษาตั้งแต่ระยะแรก จนกระทั่งเกิดพยาธิสภาพที่ก่อให้เกิดความพิการและทุพพลภาพอย่างถาวร ไม่สามารถกลับสู่สภาวะปกติได้ ผู้ป่วยจึงไม่สามารถดำเนินกิจวัตรประจำวันได้เป็นปกติ ก่อให้เกิดการว่างงานและการสูญเสียรายได้ทั้งในระดับบุคคล ครอบครัว และชุมชน เกิดความสูญเสียทางเศรษฐกิจและสังคม และส่งผลกระทบต่อการพัฒนาความเจริญและเศรษฐกิจของประเทศชาติและประชาคมโลกไม่ต่ำกว่าแสนล้านบาทต่อปี ทางองค์การอนามัยโลกได้กำหนดให้โรคเท้าช้างเป็นโรคทางปรสิตที่ควรกำจัดให้หมดไปเป็นโรคแรกภายในปี พ.ศ. 2563 ในประเทศไทยเองโดยกระทรวงสาธารณสุขได้จัดให้มีโครงการการกำจัดโรคเท้าช้างในปี พ.ศ. 2545-2549 และมีการประเมินผลในปี พ.ศ. 2550 โรคเท้าช้างในประเทศไทยจำกัดอยู่ในแหล่งโรคชุกชุมสูงในบางพื้นที่ โดยเฉพาะเขตชายแดนไทย-พม่า (จากพยาธิโรคเท้าช้าง *W. bancrofti* rural strain) และภาคใต้ (จากพยาธิโรคเท้าช้าง *B. malayi*) นอกจากนี้ ปัญหาแรงงานต่างด้าว โดยเฉพาะแรงงานชาวพม่าที่มีอัตราการตรวจพบเชื้อพยาธิโรคเท้าช้าง *W. bancrofti* urban strain ที่นำโดยยุงรำคาญในระดับสูง แม้ว่ายุงรำคาญของไทยจะไม่เคยมีรายงานว่านำโรคได้ตามธรรมชาติ แต่พบว่ามีความสามารถในการเป็นพาหะนำโรคเท้าช้างสายพันธุ์พม่าในห้องปฏิบัติการ และเนื่องจากตามเมืองใหญ่ เช่น กรุงเทพมหานครจะมีแหล่งน้ำเสียที่เป็นแหล่งเพาะพันธุ์ยุงรำคาญมาก ทำให้คนไทยมีความเสี่ยงที่จะติดโรคเท้าช้างจากพยาธิสายพันธุ์พม่าที่จะเป็นโรคอุบัติใหม่ (re-emerging disease) ถ้าไม่มีมาตรการการควบคุมและป้องกันที่เพียงพอ

ปัญหาด้านอิมมูนวิทยา การควบคุมและรักษาโรคเท้าช้าง

แนวทางการควบคุมและป้องกันโรคเท้าช้างขององค์การอนามัยโลก มีหลัก 2 ประการ ได้แก่ (1) การควบคุมการแพร่เชื้อ (control of transmission) โดยการจัดให้มีโปรแกรมการรักษาแบบหมู่ (mass drug administration; MDA) ในพื้นที่ที่มีความชุกของโรคสูง โดยการให้ยารักษาโรคเท้าช้างแก่ประชาชนทุกคนในพื้นที่ทุก 6 เดือน หรือทุกปี และ (2) การควบคุมพยาธิภาวะ (control morbidity) คือการควบคุมการอักเสบของต่อมและทางเดินน้ำเหลือง เพื่อป้องกันการเกิดภาวะเท้าช้างที่เป็นภาวะทุพพลภาพถาวรของผู้ติดเชื้อ

ยารักษาโรคเท้าช้างในปัจจุบัน คือ ยา Diethylcarbamazine (DEC) ซึ่งแม้ว่ายา DEC จะมีประสิทธิภาพสูงในการทำลายไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด (microfilaricidal effect) โดยมีผลทำให้ปลอกหุ้มตัว (sheath) ของพยาธิลอกหลุด และเกิดการสลายของออร์แกเนลล์ (organelle) ในเซลล์ของไมโครฟิลาเรีย อย่างไรก็ตาม ยาไม่สามารถทำลายตัวเต็มวัย (macrofilaricidal effect) ได้ทั้งหมด จึงทำให้ไม่สามารถรักษาโรคให้หายขาดได้ จำเป็นต้องมีการให้การรักษาซ้ำหลายครั้ง

ปัญหาที่สำคัญของการใช้ยา DEC อีกประการคือ การเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษา (drug-associated adverse reaction) เช่น ปวดศีรษะ มีไข้ อ่อนเพลีย มึนงง เบื่ออาหาร คลื่นไส้ และอาเจียน บางรายเป็นมากจนต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ซึ่งส่งผลให้ได้รับความร่วมมือในการรักษาลดลงกว่า 50% จึงเป็นอุปสรรคที่สำคัญต่อการกำจัดและควบคุมป้องกันโรคเป็นอย่างมาก กลไกการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษานี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่สันนิษฐานว่าเกิดจากแอนติเจนที่ปลดปล่อยออกมาอย่างมากมายจากตัวพยาธิที่กำลังจะตายหรือพยาธิที่ตายแล้วเนื่องจากฤทธิ์ของยาที่ได้รับเข้าไป ซึ่งแอนติเจนที่ปล่อยออกมานี้เป็นตัวกระตุ้นให้มีการสร้าง pro-inflammatory cytokines ต่างๆ จนทำให้เกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาดังกล่าว นอกจากนี้ จากการพบ *CD4+ T cells* กลุ่มใหม่คือ T regulatory-(Tr) cell ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกัน โดยการหลั่ง IL-10 และ TGF-β และพบบทบาทของ Tr cell ที่จำเพาะต่อการติดเชื้อพยาธิฟิลาเรีย *Onchocera volvulus* ที่ทำให้เกิดการกดระบบภูมิคุ้มกันในผู้ที่ติดเชื้อ แต่ยังไม่มีรายงานการศึกษากลไกการควบคุมการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของเซลล์กลุ่มนี้ในการติดเชื้อพยาธิโรคเท้าช้างทั้ง *W. bancrofti* และ *B. malayi* มาก่อน

อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาวิจัยในปัจจุบันหรือข้อมูลที่สนับสนุนที่จะอธิบายการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษานี้ยังไม่เพียงพอในการอธิบายโมเลกุลสาเหตุที่แน่ชัด ดังนั้น การศึกษาถึง

โมเลกุลที่ก่อให้เกิดปฏิกิริยาหลังการรักษา จึงเป็นสิ่งจำเป็นและเป็นประโยชน์ อันจะนำไปสู่การศึกษาถึงวิธีป้องกันการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาดังกล่าว ซึ่งจะส่งผลให้การควบคุม ป้องกันและกำจัดโรคในโครงการกำจัดโรคเท้าช้างสำเร็จได้ตามเป้าหมาย

การวิจัยทางอิมมูนวิทยาเชิงลึกเพื่อป้องกันภาวะทุพพลภาพโรคเท้าช้าง

- *พยาธิกำเนิดของโรคเท้าช้าง*

การดำเนินโรคของโรคเท้าช้างจะเป็นไปอย่างช้าๆ โดยใช้ระยะเวลานานหลายปีจนเกิดภาวะเท้าช้างในที่สุด แม้ว่าโรคเท้าช้างจะไม่เป็นอันตรายถึงชีวิต แต่พยาธิสภาพในระยะเรื้อรังของโรคเป็นสาเหตุของความทุพพลภาพเป็นอันดับสองของโลกที่ก่อให้เกิดความพิการอย่างถาวรซึ่งไม่สามารถกลับเป็นปกติได้ ดังนั้น การเข้าใจถึงกลไกการเกิดพยาธิสภาพของโรคจะมีประโยชน์อย่างยิ่งเพื่อการป้องกันและควบคุมการเกิดพยาธิสภาพเรื้อรังของโรคเท้าช้าง อย่างไรก็ตาม โรคเท้าช้างเป็นโรคติดเชื้อที่มีกลไกการเกิดพยาธิสภาพซับซ้อนที่สุดโรคหนึ่ง เนื่องจากพยาธิโรคเท้าช้างมีวงชีวิตที่ซับซ้อน อาศัยโฮสต์ตัวกลางหลายชนิด อีกทั้งมีกลไกการหลบหลีกการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่หลากหลาย ซึ่งข้อมูลสนับสนุนในปัจจุบันไม่เพียงพอในการอธิบายให้แน่ชัดถึงสาเหตุและกลไกการเกิดพยาธิสภาพของโรคเท้าช้าง ผลการศึกษาวิจัยในปัจจุบันชี้ให้เห็นว่าพยาธิสภาพของโรคในผู้ป่วยแต่ละรายจะแตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ ได้แก่ ผลของพยาธิโรคเท้าช้างโดยตรงต่อระบบทางเดินน้ำเหลือง การระคายเคืองของทางเดินน้ำเหลืองและการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อสารต่าง ๆ ที่พยาธิหลั่งออกมา รวมทั้งการติดเชื้อซ้ำ (secondary infections) จากแบคทีเรียและเชื้อรา โดยเฉพาะในบริเวณที่เท้าบวมโต ทำให้เกิดพยาธิสภาพความรุนแรงของโรคมากขึ้น ดังนั้นการศึกษาถึงปัจจัยที่เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพจึงเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่ง อันจะนำไปสู่การศึกษาถึงวิธีป้องกันการเกิดพยาธิสภาพของโรค ตามนโยบายขององค์การอนามัยโลก ซึ่งจะส่งผลให้การควบคุมและป้องกันโรคในโครงการกำจัดโรคเท้าช้างของไทยและองค์การอนามัยโลกประสบผลสำเร็จได้

- *การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของโรคเท้าช้าง*

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อพยาธิโรคเท้าช้างจะต่างจากโรคติดเชื้ออื่นๆ ซึ่งการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันมักจะสอดคล้องกับปริมาณของเชื้อที่ก่อโรค แต่สำหรับโรคเท้าช้างในผู้ป่วยซึ่งพบไมโครฟิลาเรียแต่ไม่มีอาการแสดงของโรค มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจน

ของพยาธิน้อย (antigen specific hyporesponsiveness) ในขณะที่ในผู้ป่วยที่มีอาการเรื้อรังซึ่งมักไม่พบไมโครฟิลาเรียจะมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนของพยาธิสูง

ผลจากการศึกษารูปแบบไซโตไคน์ของผู้ป่วยโรคเท้าช้างในปัจจุบันยังให้ผลที่แตกต่างกันไป แต่ในเบื้องต้นพบว่าผู้ป่วยที่ไม่มีอาการจะมีระดับของไซโตไคน์จาก T helper cells ชนิดที่ 1 (Th1 cells) (เช่น interferon-gamma; IFN-γ และ Tumor Necrosis Factor-Alpha; TNF-α) ต่ำ ส่วนในผู้ป่วยเรื้อรังมีการสร้างไซโตไคน์จาก Th1 cells สูงขึ้น จึงเชื่อว่าไมโครฟิลาเรียมีแอนติเจนที่กดการกระตุ้น Th1 cells จึงทำให้ผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงเกิดขึ้น และไม่สามารถกำจัดพยาธิออกจากร่างกายได้ ในทางกลับกัน ผู้ป่วยโรคเท้าช้างเรื้อรังซึ่งมักจะตรวจไม่พบไมโครฟิลาเรียจะกลับมีการตอบสนองทางด้าน Th1 สูงขึ้นซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดพยาธิสภาพต่างๆ แม้ว่าการศึกษาต่างๆ จะชี้ได้ว่าการตอบสนองของ T helper cells มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการเกิดพยาธิสภาพของโรคเท้าช้าง แต่ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าภูมิคุ้มกันที่สามารถป้องกันโรคได้ (protective immune response) เป็น Th cells ชนิด Th1 หรือ Th2 อีกทั้งในปัจจุบันยังมีการพบ Tr cells ซึ่งมีบทบาทต่อการเกิดโรคด้วยเช่นกัน ดังนั้น การศึกษารูปแบบการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อพยาธิโรคเท้าช้าง โดยเฉพาะภูมิคุ้มกันที่สามารถป้องกันโรค ได้ จึงเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่ง ซึ่งจะนำไปสู่การศึกษาถึงวิธีป้องกันโรค และการพัฒนาการรักษาใหม่ เช่น การประยุกต์ใช้ immunotherapy หรือการพัฒนายาใหม่ที่สามารถกำจัดพยาธิตัวเต็มวัยได้แต่ไม่เกิดผลข้างเคียง และส่งผลให้โครงการกำจัดโรคเท้าช้างของไทยและองค์การอนามัยโลกประสบผลสำเร็จได้

- ***บทบาทของแบคทีเรีย Wolbachia ในพยาธิฟิลาเรีย***

แบคทีเรีย *Wolbachia* เป็นแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ภายในเซลล์ (intracellular bacteria) ที่พบได้เฉพาะในสัตว์ขาข้อ และในพยาธิฟิลาเรียเท่านั้น จากการศึกษาโดยวิธีทางอณูชีววิทยาพบว่าแบคทีเรีย *Wolbachia* นั้นมีลักษณะลำดับเบสที่ใกล้เคียงกับแบคทีเรีย *Wolbachia* ที่พบในสัตว์ขาข้อ ซึ่งเป็นแบคทีเรียที่ทำให้สัตว์ขาข้อมีการสืบพันธุ์ผิดปกติไป จึงทำให้นักวิทยาศาสตร์สนใจศึกษาบทบาทของแบคทีเรีย *Wolbachia* ในพยาธิฟิลาเรียกันอย่างแพร่หลาย ทั้งในการเป็นเป้าหมายในการรักษาโรคเท้าช้าง เพื่อเสริมหรือทดแทนยาเดิมที่ใช้อยู่ในปัจจุบันที่มีข้อจำกัดอยู่ดังที่กล่าวแล้ว รวมถึงบทบาทของแบคทีเรีย *Wolbachia* ที่มีต่อการเกิดพยาธิสภาพของโรค โดยเฉพาะในปฏิกิริยาหลังการรักษา

- *พยาธิสภาพของโรคเท้าช้างสัมพันธ์กับแบคทีเรีย Wolbachia*

จากการศึกษาบทบาทของแบคทีเรีย *Wolbachia* ต่อการเกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย พบว่าสารสกัดจากพยาธิ *B. malayi* สามารถกระตุ้นให้เซลล์เพาะเลี้ยงแมคโครฟาจ (macrophage) หลั่งสารพวก pro-inflammatory cytokines ที่มีผลต่อการเกิดพยาธิสภาพได้มากกว่าสารสกัดจาก *Acanthocheilonema viteae* ซึ่งเป็นพยาธิฟิลาเรียที่ไม่พบแบคทีเรีย *Wolbachia* แสดงให้เห็นว่าแอนติเจนที่สำคัญต่อการกระตุ้นแมคโครฟาจให้มีการหลั่ง pro-inflammatory cytokines นั้นมาจากแบคทีเรีย *Wolbachia* จึงสันนิษฐานว่าแบคทีเรีย *Wolbachia* น่าจะมีบทบาทในการเกิดพยาธิสภาพ โดยเฉพาะในปฏิกิริยาหลังการรักษา

จากการพบแบคทีเรีย *Wolbachia* ในพยาธิโรคเท้าช้างดังกล่าว ทีมวิจัยจึงมีความสนใจในการศึกษาบทบาทต่างๆ ของแบคทีเรีย *Wolbachia* ในพยาธิโรคเท้าช้าง โดยมุ่งเน้นถึงบทบาทต่อการเกิดพยาธิสภาพของโรคเท้าช้าง และบทบาทต่อปฏิกิริยาหลังการรักษาโรคเท้าช้าง ซึ่งจะรองรับกับโครงการกำจัดโรคเท้าช้างขององค์การอนามัยโลกทั้งมาตรการในการควบคุมการแพร่กระจายของโรคและมาตรการในการป้องกันการเกิดพยาธิสภาพเรื้อรังในผู้ป่วย

เป็นที่ทราบแล้วว่าพยาธิสภาพจากการติดเชื้อโดยการกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ทำให้หลั่งสาร TNF-α, IL-12 และ IL-8 ของเชื้อเกิดจากการกระตุ้นผ่านตัวรับ Toll-Like Receptor (TLR) ชนิด TLR-2, TLR-4 และ TLR-6 การมีความหลากหลายทางพันธุกรรม (polymorphism) ของยีนดังกล่าวที่มีผลต่อการรับสัญญาณจากการกระตุ้นโดย lipopolysaccharides (LPS) ทำให้สัตว์ทดลองมีความไวรับ (susceptibility) ต่อ LPS น้อยลง และการใช้ antagonist ต่อ TLR-2, TLR-4 และ TLR-6 น่าจะมีประโยชน์ในการรักษาโรคติดเชื้อที่พยาธิสภาพเกิดจาก LPS

เนื่องจากไม่พบยีนที่ใช้สร้าง LPS จากฐานข้อมูลยีโนมของแบคทีเรีย *Wolbachia* ทำให้มีการศึกษาถึงบทบาทของโปรตีนจากแบคทีเรีย *Wolbachia* ต่อการกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง pro-inflarmmatory cytokines พบว่า *Wolbachia* surface protein (WSP) สามารถกระตุ้นการสร้าง pro-inflammatory cytokines ผ่าน TLR-2 และ TLR-6 ซึ่งแสดงความสัมพันธ์ของ WSP กับ TLR ดังนั้น การศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของ TLR-2 และ TLR-6 รวมถึงการศึกษาการแสดงออกบนผิวเซลล์ของ TLR-2 และ TLR-6 และการสร้าง inflammatory cytokines เมื่อถูกกระตุ้นด้วย WSP และโปรตีนเป้าหมายอื่น (ขณะนี้อยู่ระหว่างทดสอบ candidate proteins) เพื่อดู

ความสัมพันธ์กับอาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วย จะเป็นข้อมูลที่สำคัญในการอธิบายกลไกการเกิดพยาธิสภาพของโรคเท้าช้าง และนำไปสู่การพัฒนาการป้องกันพยาธิสภาพ และการรักษาที่เหมาะสม

อนึ่ง การค้นพบแบคทีเรีย *Wolbachia* ในพยาธิฟิลาเรีย เป็นกุญแจที่สำคัญในการศึกษาวิจัยเชิงโมเลกุล เพื่อนำไปสู่การศึกษาโมเลกุลเป้าหมายใหม่ในการพัฒนาการรักษาโรคเท้าช้าง และการศึกษาโมเลกุลที่มีความสำคัญต่อการเกิดพยาธิสภาพเพื่อตอบปัญหากลไกการเกิดพยาธิสภาพของโรคเท้าช้างที่ยังไม่ทราบแน่ชัดในปัจจุบัน ซึ่งโมเลกุลที่ค้นพบนี้จะสามารถนำไปตอบคำถามผลของแบคทีเรีย *Wolbachia* ต่อภูมิคุ้มกันของร่างกายและประยุกต์ใช้ในการพัฒนาการตรวจวินิจฉัยที่มีประสิทธิภาพ การพัฒนาตัวติดตามและพยากรณ์การเกิดพยาธิสภาพของโรค รวมไปถึงการพัฒนายาหรือวัคซีนป้องกันโรคเท้าช้างและควบคุมพยาธิสภาพที่มีประสิทธิภาพ เพื่อพัฒนาทุนทางสังคม แก้ไขปัญหาความยากจน และยกระดับคุณภาพชีวิตของคนไทยเพื่อเป็นรากฐานพัฒนาทางเศรษฐกิจ และจะส่งผลให้สามารถวางแผนการควบคุม ป้องกัน และกำจัดโรคให้หมดไปได้อย่างยั่งยืนแท้จริง อีกทั้งยังเป็นข้อมูลที่สำคัญในการประยุกต์ใช้ในโรคติดเชื้อปรสิตอื่น

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

❑ วัตถุประสงค์

1. ศึกษาปัจจัยและกลไกการเกิดพยาธิสภาพ และการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาของโรคเท้าช้าง เพื่อให้ได้องค์ความรู้ใหม่เพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนายารักษา ตลอดจนวัคซีนป้องกันการเกิดพยาธิสภาพของโรคเท้าช้างที่มีประสิทธิภาพตามนโยบายหลักในการกำจัดโรคเท้าช้างขององค์การอนามัยโลก

2. ศึกษาโมเลกุลของพยาธิโรคเท้าช้างและ/หรือแบคทีเรีย *Wolbachia* (อาศัยอยู่ภายในเซลล์ของพยาธิโรคเท้าช้าง) ที่สัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพ และการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาของโรคเท้าช้าง ซึ่งองค์ความรู้ใหม่ที่ได้จะนำไปสู่การพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ป้องกันโรคและการเกิดพยาธิสภาพของโรคเท้าช้าง เพื่อนำไปสู่การกำจัดโรคเท้าช้างได้อย่างยั่งยืน และป้องกันการอุบัติใหม่ของโรคเท้าช้าง

3. ศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนทางภูมิคุ้มกันที่สัมพันธ์กับการดำเนินโรคของการติดเชื้อพยาธิโรคเท้าช้าง และการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาของโรคเท้าช้าง เพื่อพัฒนาเป็นตัวติดตามการพยากรณ์การเกิดพยาธิสภาพของโรค และการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษา เพื่อพิจารณาแนวทางการรักษาที่ดียิ่งขึ้น

4. สร้างนักวิจัยรุ่นใหม่ที่มีศักยภาพระดับปริญญาโท-เอกที่มีความรู้คู่คุณธรรม มีความชำนาญในงานวิจัยระดับลึก ซึ่งจะเป็นทรัพยากรบุคคลที่มีคุณค่าแก่สังคม และประเทศชาติ และมีความพร้อมที่จะผลิตผลิตภัณฑ์ เทคโนโลยีการแพทย์และนวตกรรมอื่นๆ ต่อไปในอนาคต อันเป็นการสนับสนุนการดำเนินการตามนโยบายแห่งชาติ ในการพัฒนาคนและสังคมสู่การพัฒนาทางเศรษฐกิจและสังคมต่อไป

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

❑ ขอบเขตการวิจัย

การศึกษาในครั้งนี้จะศึกษาปัจจัยและกลไกการเกิดพยาธิสภาพ และการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาของโรคเท้าช้าง เพื่อให้ได้องค์ความรู้ใหม่ ซึ่งเป็นแนวทางในการศึกษาการพัฒนายารักษาตัวติดตามการพยากรณ์โรค ตลอดจนวัคซีนป้องกันการเกิดพยาธิสภาพของโรคเท้าช้างที่มีประสิทธิภาพ เพื่อป้องกันการอุบัติใหม่ของโรคเท้าช้าง และกำจัดโรคเท้าช้างอย่างยั่งยืนตามนโยบายขององค์การอนามัยโลก โดยทำการสำรวจหาผู้ที่ตรวจพบพยาธิโรคเท้าช้าง *Wuchereria bancrofti* ที่มีและไม่มีพยาธิสภาพ ในแหล่งชุกชุมของโรคเท้าช้าง รวมทั้งกลุ่มควบคุม* ที่ไม่ติดเชื้อ โดยเก็บตัวอย่างเลือดก่อนและหลังการรักษา ตัวอย่างเลือดที่ได้มาจะถูกนำมาศึกษารูปแบบการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อโรคเท้าช้าง โดยศึกษาความสำคัญและความสัมพันธ์ระหว่างไซโตไคน์ จาก Th1 และ Th2 cells ตลอดจนการสร้าง anti-WSP IgG subclass antibodies และการเกิดพยาธิสภาพ อีกทั้งการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาโรคเท้าช้าง นอกจากนี้ ยังศึกษาถึงความสัมพันธ์กับระดับไมโครฟิลาเรีย ระดับแอนติเจนที่จำเพาะต่อพยาธิโรคเท้าช้างในกระแสเลือด การเกิดพยาธิสภาพ และการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษา ข้อมูลรูปแบบการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในผู้ติดเชื้อโรคเท้าช้างกลุ่มต่างๆ จะทำให้เข้าใจถึงชนิดของภูมิคุ้มกันที่สามารถทำลายพยาธิได้ ซึ่งจะเป็นแนวทางพัฒนาการรักษาโรคเท้าช้างต่อไป

นอกจากนี้ การศึกษาโมเลกุลของพยาธิโรคเท้าช้างและ/หรือแบคทีเรีย *Wolbachia* (ซึ่งอาศัยอยู่ภายในเซลล์ของพยาธิโรคเท้าช้าง) ที่สัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพ และการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาของโรคเท้าช้าง จะทำโดยการเลือกโปรตีนซึ่งมีความสามารถในการเป็นแอนติเจนจากฐานข้อมูลเบื้องต้นที่ได้แล้วจึงโคลนยีนที่สนใจนั้นและสร้างโปรตีนในห้องปฏิบัติการ เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ต่อการเกิดพยาธิสภาพกับสิ่งตัวอย่างจากผู้ป่วยและ/หรือในสัตว์ทดลองต่อไป

สำหรับการพัฒนาตัวติดตามการพยากรณ์โรคนั้น จะทำการศึกษารูปแบบความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนในระบบภูมิคุ้มกัน ได้แก่ ยีนของตัวรับบนผิวเซลล์ และยีนของไซโตไคน์ชนิดต่างๆ รวมถึงการศึกษาการแสดงออกของยีนต่างๆ ที่สัมพันธ์กับการดำเนินโรคและ/หรือการปฏิกิริยาหลังการรักษาของการติดเชื้อหนอนพยาธิโรคเท้าช้าง

---

* กลุ่มควบคุม คือประชากรที่อาศัยอยู่ในแหล่งชุกชุมของโรค ได้รับพยาธิโรคเท้าช้างจากการกัดของยุงอย่างต่อเนื่อง แต่ตรวจไม่พบทั้งไมโครฟิลาเรีย และแอนติเจนของพยาธิโรคเท้าช้างในกระแสเลือด รวมทั้งไม่มีอาการแสดงของโรคเท้าช้างเป็นเวลานานอย่างน้อย 10 ปี

❑ ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบสถานการณ์ของโรคเท้าช้างในประเทศไทยโดยเทคนิคเชิงลึก ทั้งอัตราการติดเชื้อ อัตราการเกิดพยาธิสภาพ และอัตราการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษา เพื่อเป็นแหล่งอ้างอิงระดับชาติและนานาชาติ

2. ทราบกลไกการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของการเกิดพยาธิสภาพ และการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาของโรคเท้าช้าง ซึ่งสามารถพัฒนาไปสู่แนวทางการรักษาโรคเท้าช้างแนวใหม่โดยประยุกต์ใช้ immunotherapy

3. ทราบโมเลกุลของพยาธิโรคเท้าช้างและ/หรือแบคทีเรีย *Wolbachia* (ซึ่งอาศัยอยู่ภายในเซลล์ของพยาธิโรคเท้าช้าง) ที่มีความสำคัญต่อการเกิดพยาธิสภาพและปฏิกิริยาหลังการรักษาของโรคเท้าช้าง ซึ่งสามารถพัฒนาไปสู่การผลิตยารักษาโรคเท้าช้างและ/หรือวัคซีนป้องกันพยาธิสภาพได้

4. ทราบรูปแบบความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนทางภูมิคุ้มกันที่สัมพันธ์กับการดำเนินของโรคเท้าช้าง และการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาของโรคเท้าช้าง ซึ่งสามารถนำไปสู่การพัฒนาเป็นตัวติดตามในการพยากรณ์โรคได้

5. นักวิจัยรุ่นใหม่ที่มีศักยภาพสูง มีความรู้คู่คุณธรรม มีความชำนาญในงานวิจัยระดับลึกและมีความสามารถในสหสาขาวิชาเพื่อประยุกต์ใช้ในระดับชุมชนและสาธารณสุขได้อย่างเป็นรูปธรรม

6. ผลงานวิชาการเผยแพร่ในงานประชุมวิชาการระดับชาติและนานาชาติ อย่างน้อย 1-2 เรื่องต่อปี

7. ผลงานตีพิมพ์ทั้งระดับชาติและนานาชาติอย่างน้อย 1-2 เรื่องต่อปี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

วิธีดำเนินการวิจัย

❑ รูปแบบการวิจัย (Research design)

รูปแบบการศึกษาเป็นแบบ Analytical Research

❑ การกำหนดพื้นที่ และ ประชากรเป้าหมาย (Target population)

สำรวจผู้ที่ตรวจพบพยาธิโรคเท้าช้าง *W. bancrofti* และผู้ที่ตรวจไม่พบพยาธิโรคเท้าช้าง *W. bancrofti* จากประชากรที่อาศัยอยู่ในแหล่งชุกชุมของโรคเท้าช้าง ประชากรตัวอย่างทุกคนจะผ่านกระบวนการให้ความยินยอมโดยได้รับข้อมูล (informed consent) ในการเข้าร่วมโครงการด้วยความสมัครใจ ภายหลังการชี้แจงรายละเอียดของโครงการ โดยจะได้รับข้อมูลอย่างครบถ้วนซึ่งมีการสื่อสารโดยใช้ล่าม

❑ วัตถุตัวอย่าง

เลือดจากการเจาะปลายนิ้วเพื่อตรวจหาไมโครฟิลาเรียของพยาธิโรคเท้าช้าง *W. bancrofti* และเลือดจากการเจาะเส้นเลือดดำบริเวณข้อพับแขนประมาณ 5 มิลลิลิตรจากผู้ป่วยที่ตรวจพบไมโครฟิลาเรีย แล้วนำมาผสมกับ ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) ซึ่งเป็นสารป้องกันการแข็งตัวของเลือด เพื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการ

❑ การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data collection)

ทำการศึกษาวัดระดับไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด ระดับแอนติเจนที่จำเพาะต่อพยาธิโรคเท้าช้าง *W. bancrofti* และระดับของไซโตไคน์ต่างๆ ในกระแสเลือดของผู้เข้าร่วมโครงการ ทั้งก่อนและหลังการได้รับยารักษาโรคเท้าช้าง และเก็บรวบรวมข้อมูลแบ่งกลุ่มตามรูปแบบการติดเชื้อ และการได้รับยา เพื่อวิเคราะห์และสรุปผล โดยใช้โปรแกรมการวิเคราะห์ทางคอมพิวเตอร์ Microsoft Excel 6.0 และ SPSS 11.5

❑ สถานที่ทำการทดลองและเก็บข้อมูล

- หน่วยปฏิบัติการวิจัยโรคเท้าช้าง ภาควิชาปรสิตวิทยา และ ศูนย์วิจัย (CHULA-MRC) คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- พื้นที่ภาคสนาม: แหล่งชุกชุมของโรคเท้าช้างในความดูแลของสำนักงานควบคุมโรคที่ 8 จังหวัดนครสวรรค์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

❑ ขั้นตอนการดำเนินงาน

ขั้นที่ 1 การสำรวจประชากรภาคสนาม

สำรวจประชากรในแหล่งชุกชุมของโรค โดยมีการซักประวัติและเก็บตัวอย่างเลือดจากปลายนิ้วเพื่อตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อพยาธิโรคเท้าช้าง ทั้งการตรวจหาแอนติเจนที่จำเพาะต่อพยาธิโดยวิธี Immunochromatographic test (ICT) ผู้เข้าร่วมโครงการทุกคนจะได้รับการรักษาตามโครงการการกำจัดโรคเท้าช้างของกระทรวงสาธารณสุข โครงการนี้ได้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยแล้ว

ขั้นที่ 2 การติดตามและบันทึกประวัติ การเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษา

บันทึกประวัติพื้นฐาน ประวัติการได้รับยา ประวัติการเกิดพยาธิสภาพ และติดตามบันทึกอาการและอาการแสดงการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาโดยการสอบถาม และตรวจวัดอุณหภูมิ ความดันโลหิต ชีพจร ตรวจร่างกาย และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยแพทย์

ขั้นที่ 3 การเก็บตัวอย่างเลือด

เจาะเก็บเลือดตัวอย่างจากเส้นเลือดดำบริเวณข้อพับแขนด้วยวิธี sterile technique 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 และเก็บส่วน buffy coat ซึ่งเป็นชั้นของเม็ดเลือดขาวเพื่อทำการสกัดสารพันธุกรรมในการศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมต่อไป

ขั้นที่ 4 การตรวจหาไมโครฟิลาเรียด้วยกล้องจุลทรรศน์

นำเลือด 60 ไมโครลิตรทำฟิล์มเลือดหนา (thick blood film) และฟิล์มเลือดบาง (thin blood film) อย่างละ 2 สไลด์ นำไปย้อมสี Giemsa และตรวจนับจำนวนไมโครฟิลาเรียภายใต้กล้องจุลทรรศน์

ขั้นที่ 5 การวัดระดับของแอนติเจนของพยาธิโรคเท้าช้าง

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

ขั้นที่ 6 การวัดระดับของไซโตไคน์ในพลาสม่า

ตรวจวัดระดับของไซโตไคน์จาก Th1 cells (:- IL-6, TNF-α) และ Th2 cells (:- IL-10) โดยวิธี Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (eBioscience Inc., San Diego, CA)

ขั้นที่ 7 การรวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูล

บันทึกและวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมการวิเคราะห์ทางคอมพิวเตอร์ โดยใช้ chi-square *tests* และ unpaired Student's t-test ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างผลการตรวจวิเคราะห์ต่างๆ ที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

ขั้นที่ 8 การสกัดแบคทีเรีย *Wolbachia* จากพยาธิโรคเท้าช้าง

สกัดแยกแบคทีเรีย *Wolbachia* โดยบดพยาธิโรคเท้าช้าง *B. malayi* ให้ละเอียดใน 0.85% NaCl ผสมกับ 0.1% Nonidet P-40 (NP-40) เพื่อให้ได้แบคทีเรีย *Wolbachia* ในปริมาณมากและได้โปรตีนของแบคทีเรียที่บริสุทธิ์ปราศจากการปนเปื้อนของโปรตีนจากพยาธิ จากนั้นจึงทำการปั่นแยกเศษเซลล์ของพยาธิออก แล้วจึงปั่นเก็บเซลล์ของแบคทีเรีย *Wolbachia*

ขั้นที่ 9 การศึกษาโปรตีนของแบคทีเรีย *Wolbachia*

ศึกษาโปรตีนทั้งหมด (proteomic study) ของแบคทีเรีย *Wolbachia* โดยการแยกโปรตีนของแบคทีเรีย *Wolbachia* โดยวิธี 2-dimensional gel electrophoresis และตรวจหาโปรตีนที่จำเพาะของแบคทีเรีย *Wolbachia* โดย Western blot analysis โดยใช้ anti-*Wolbachia* antibodies และศึกษาชนิดของโปรตีนโดยวิธี Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight-Mass Spectrometry (MALDI-TOF-MS)

ผลการวิจัย

- **การสำรวจผู้ป่วยโรคเท้าช้าง**

การศึกษานี้ได้ดำเนินการสำรวจโรคเท้าช้างในประชากรจำนวน 7,898 ราย ที่อาศัยอยู่ใน 6 อำเภอซึ่งเป็นแหล่งชุกชุมของโรคเท้าช้าง ได้แก่ อำเภอแม่สอด พบพระ ท่าสองยาง แม่ระมาด อุ้มผาง ในจังหวัดตาก และอำเภอสังขละบุรีในจังหวัดกาญจนบุรี โดยการตรวจหาแอนติเจนที่จำเพาะต่อพยาธิโรคเท้าช้าง โดยวิธี immunochromatographic test (ICT) พบผู้ติดพยาธิโรคเท้าช้างจำนวน 49 ราย คิดเป็นอัตราความชุกของโรคเท้าช้างร้อยละ 0.62 (ตารางที่ 1) และพบผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพจำนวน 4 ราย คิดเป็นอัตราร้อยละ 0.05

ตารางที่ 1 อัตราความชุกของโรคเท้าช้างโดยการตรวจหาแอนติเจนที่จำเพาะต่อพยาธิโรคเท้าช้าง จำแนกตามอำเภอที่สำรวจ

พื้นที่		ประชากรที่สำรวจ (ราย)	จำนวนคนที่ตรวจพบแอนติเจน (ราย)	อัตราความชุก (%)	จำนวนผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพ (ราย)(%)
จังหวัด	อำเภอ				
ตาก	แม่สอด	2,693	29	1.08	2 (0.07)
	ท่าสองยาง	1,984	11	0.55	0
	พบพระ	1,621	0	0	0
	อุ้มผาง	1,133	2	0.18	1 (0.09)
	แม่ระมาด	217	0	0	0
กาญจนบุรี	สังขละบุรี	250	7	2.80	1 (0.4)
รวม		**7,898**	**49**	**0.62**	**4 (0.05)**

- **อายุของประชากรที่ติดเชื้อพยาธิโรคเท้าช้าง**

ในจำนวนผู้ติดเชื้อพยาธิโรคเท้าช้าง *Wuchereria bancrofti* จำนวน 49 ราย มีอายุเฉลี่ย 32.6 ± 17.0 ปี (อายุระหว่าง 4-80 ปี) (ตารางที่ 2) โดยเป็นเพศชาย 36 ราย (73.5%) อายุเฉลี่ย 32.22±17.47 ปี (4-80 ปี) เพศหญิง 13 ราย (26.5%) อายุเฉลี่ย 33.54±16.28 ปี (13-60 ปี)

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐาน ของผู้ป่วยที่ตรวจพบแอนติเจนที่จำเพาะต่อพยาธิโรคเท้าช้าง จำแนกตามอำเภอที่ตรวจพบ

พื้นที่		จำนวนคนที่ตรวจพบแอนติเจน (ราย)	เพศ		อายุเฉลี่ย ± SD (ช่วงอายุ)
จังหวัด	อำเภอ		ชาย (%)	หญิง (%)	
ตาก	แม่สอด	29	22 (75.9)	7 (24.1)	24.5 ± 13.89 (4-55)
	ท่าสองยาง	11	7 (63.6)	4 (36.4)	43.0 ± 12.53 (22-60)
	อุ้มผาง	2	2 (100)	0	40.5 ± 17.68 (28-53)
กาญจนบุรี	สังขละบุรี	7	5 (71.4)	2 (28.6)	47.3 ± 17.69 (28-80)
รวม		49	**36 (73.5)**	**13 (26.5)**	**32.6 ± 17.0 (4-80)**

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- การบันทึกประวัติการเกิดพยาธิสภาพ

จากการสำรวจผู้ป่วยโรคเท้าช้างที่มีพยาธิสภาพ พบผู้มีพยาธิสภาพจำนวน 4 ราย (ตารางที่ 3) อายุเฉลี่ย 57.50±15.55 (อายุระหว่าง 45-80 ปี) เป็นเพศชาย 3 ราย (75%) และเพศหญิง 1 ราย (25%) โดยเป็นผู้มีขาโต 3 ราย และอัณฑะโต 1 ราย

ตารางที่ 3 การเกิดพยาธิสภาพของผู้ป่วยโรคเท้าช้าง จำแนกตามจังหวัดที่ตรวจพบ

จังหวัด	จำนวนผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพ (ราย)	เพศ		อายุเฉลี่ย ± SD (ช่วงอายุ)	พยาธิสภาพที่ตรวจพบ
		ชาย (%)	หญิง (%)		
ตาก	3	2 (66.7)	1 (33.3)	50.0 ± 5.0 (45-55)	ขาโต
กาญจนบุรี	1	1 (100)	0	80	อัณฑะโต
รวม	**4**	**3 (75)**	**1 (25)**	**57.5 ± 15.55 (45-80)**	

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- **การตรวจไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดและการตรวจแอนติเจน**

จากการตรวจนับจำนวนไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดของผู้ให้ผลบวกจากการตรวจหาแอนติเจนด้วยวิธี ICT ทั้ง 49 ราย พบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดในผู้ป่วย (Ag+/Mf+) จำนวน 16 ราย อายุเฉลี่ย 26.75±15.96 ปี (อายุระหว่าง 10-55 ปี) (ตารางที่ 4) โดยเป็นเพศชาย 12 ราย (75.0%) อายุเฉลี่ย 24.42±13.19 ปี (อายุระหว่าง 10-53 ปี) เพศหญิง 4 ราย (25.0%) อายุเฉลี่ย 33.75±23.40 ปี (อายุระหว่าง 13-55 ปี) (ตารางที่ 4) โดยมีจำนวนไมโครฟิลาเรียในเลือด 17-2,133 ตัวต่อเลือด 1 มิลลิลิตร แต่ตรวจไม่พบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดของผู้ตรวจพบแอนติเจน (Ag+/Mf-) จำนวน 33 ราย การตรวจหาแอนติเจนที่จำเพาะต่อพยาธิตัวเต็มวัยของพยาธิโรคเท้าช้างด้วยวิธี ICT ให้ผลความไวกว่าการตรวจหาไมโครฟิลาเรียถึง 2.3 เท่า อย่างไรก็ตาม ตรวจไม่พบทั้งแอนติเจนและไมโครฟิลาเรียในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพ

นอกจากนี้ได้ทำการรวบรวมอาสาสมัครคนปกติที่อาศัยอยู่ในแหล่งชุกชุมของโรคเท้าช้างที่อาศัยอยู่ในพื้นที่นานกว่า 10 ปี แต่ตรวจไม่พบแอนติเจนที่จำเพาะต่อพยาธิโรคเท้าช้าง และตรวจไม่พบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด รวมทั้งไม่มีอาการแสดงของโรคเท้าช้าง เพื่อเป็นกลุ่มควบคุม จำนวน 16 ราย อายุเฉลี่ย 31.13 ± 12.26 ปี (อายุระหว่าง 14-50 ปี) เป็นเพศชาย 9 ราย (56.3%) เพศหญิง 7 ราย (43.7%) และอายุในประชากรแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4 การจัดแบ่งกลุ่มประชากร

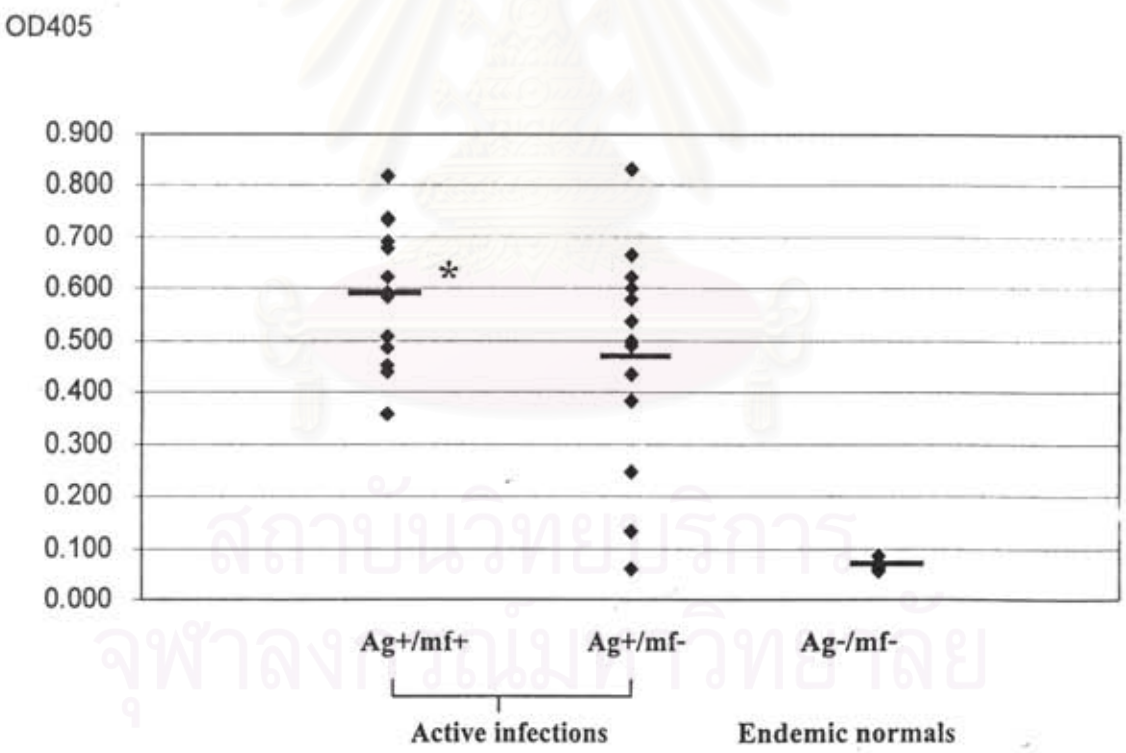
การเกิดพยาธิสภาพ	การตรวจแอนติเจน	การตรวจหาไมโครฟิลาเรีย	จำนวนไมโครฟิลาเรีย (ตัว/เลือด 1 มล.)	จำนวน (ราย)	เพศ		อายุเฉลี่ย ± SD (ช่วงอายุ)
					ชาย (%)	หญิง (%)	
ไม่มีพยาธิสภาพ	Ag +ve	Mf+ve	17-2,133	16	12 (75.0)	4 (25.0)	26.75 ± 15.96 (10-55 ปี)
		Mf-ve	0	33	24 (72.7)	9 (27.3)	32.35 ± 16.02 (4-60 ปี)
	Ag –ve	Mf-ve	0	16	9 (56.3)	7 (43.7)	31.13 ± 12.26 (14-50 ปี)
มีพยาธิสภาพ	Ag –ve	Mf-ve	0	4	3(75.0)	1 (25.0)	57.50 ± 15.55 (45-80 ปี)
รวม				**69**	**48 (69.6)**	**21 (30.4)**	**33.00 ± 15.98 (4-80 ปี)**

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- **ระดับแอนติเจนที่จำเพาะต่อพยาธิตัวเต็มวัยในผู้ป่วยโรคเท้าช้าง**

โรคเท้าช้าง

จากการตรวจวัดระดับแอนติเจนของพยาธิตัวเต็มวัยในกระแสเลือดโดยวิธี Og4C3 ELISA (TropBio Pty Ltd, Townsville, Australia) พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับแอนติเจนที่จำเพาะต่อพยาธิตัวเต็มวัยในกลุ่มผู้ป่วยโรคเท้าช้างที่ตรวจพบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด (Ag+/Mf+) (mean $\pm$ SD = 0.59$\pm$0.14) ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด (Ag+/Mf-) (mean $\pm$ SD = 0.47$\pm$0.22) ($P = 0.095$) แต่มีระดับแอนติเจนของพยาธิตัวเต็มวัยสูงกว่ากลุ่มคนปกติที่อาศัยอยู่ในแหล่งชุกชุมของโรคเท้าช้าง (endemic normals) (mean $\pm$ SD = 0.058$\pm$0.01) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 ระดับแอนติเจนที่จำเพาะต่อพยาธิตัวเต็มวัยในผู้ป่วยโรคเท้าช้างโรคเท้าช้างที่มีการติดเชื้อปัจจุบัน (active infections) ทั้งที่ตรวจพบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด (Ag+/mf+) และตรวจไม่พบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด (Ag+/mf-) และคนปกติที่อาศัยอยู่ในแหล่งชุกชุมของโรคเท้าช้าง (endemic normals) จุดแต่ละจุดแสดงระดับแอนติเจนของแต่ละคน แถบเส้นแสดงค่าเฉลี่ยของระดับแอนติเจนในแต่ละกลุ่ม * แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.01$)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- **การรักษาผู้ป่วยโรคเท้าช้างและติดตามการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษา**

ผู้ป่วยโรคเท้าช้างทุกรายจะได้รับยา diethylcarbamazine (DEC) ขนาด 300 มิลลิกรัม ทั้งในผู้ที่ตรวจพบไมโครฟิลาเรียและตรวจไม่พบไมโครฟิลาเรีย นอกจากนี้ผู้ที่อาศัยอยู่ในแหล่งชุกชุมของโรคเท้าช้างที่มีความชุกของโรคสูงจะได้รับยา DEC ทุกรายเช่นกันในการรักษาหมู่ (Mass Drug Administration; MDA) โดยกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ผลการติดตามและบันทึกการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาโดยการสอบถาม และตรวจวัดอุณหภูมิ ความดันโลหิต ชีพจร และตรวจร่างกายโดยแพทย์ พบมีผู้เกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาจำนวน 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.2% (ตารางที่ 5) โดยเป็นผู้ที่ตรวจพบทั้งแอนติเจนและไมโครฟิลาเรีย (Ag+/Mf+) 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 68.8 ในขณะที่ผู้ที่ตรวจพบเฉพาะแอนติเจน (Ag+/Mf-) ตรวจพบ 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 12.1 และผู้ที่เป็นกลุ่มควบคุม (Ag-/Mf-) มีเพียง 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 12.5

ตารางที่ 5 การติดตามและ บันทึกการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษา

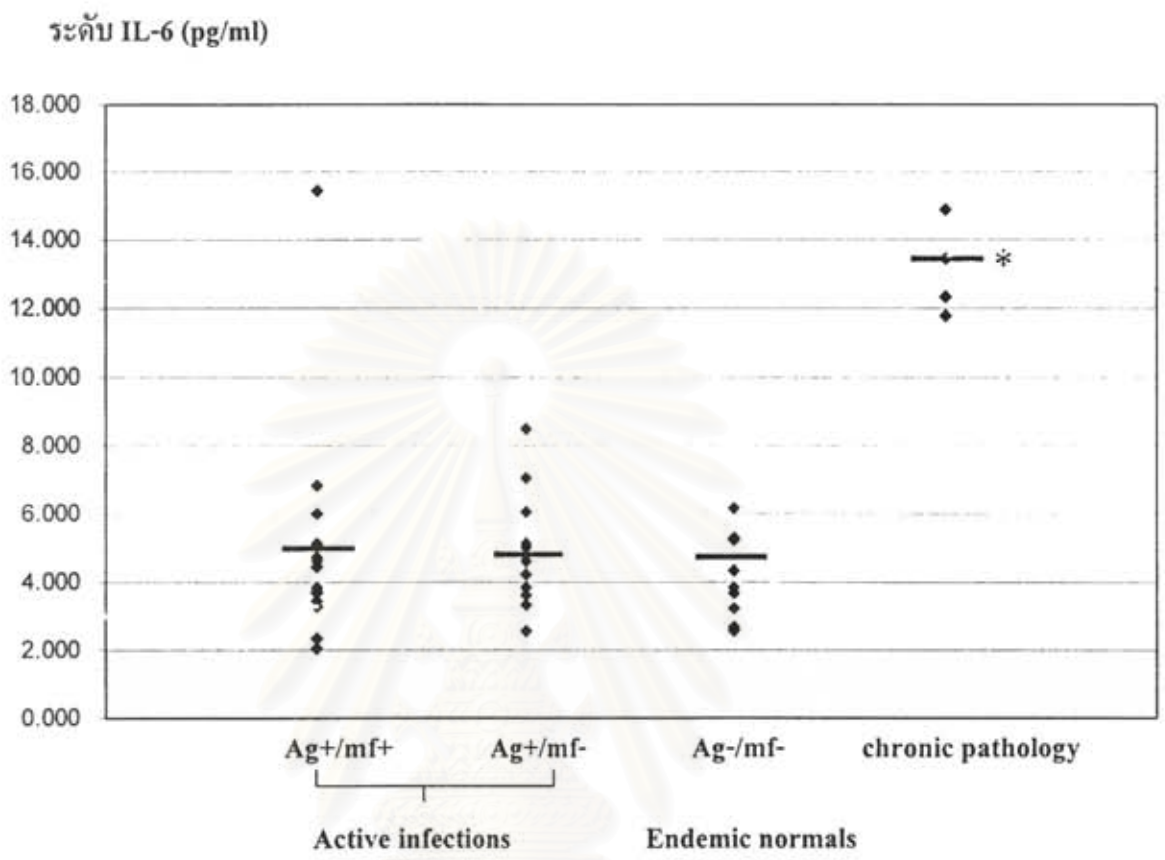
ผลการวินิจฉัย	จำนวน (ราย)	อัตราการเกิด ปฏิกิริยาหลังการรักษา (%)	ค่าเฉลี่ยความรุนแรงของ ปฏิกิริยาหลังการรักษา
Ag+ / mf+	16	11 (68.8)	1.20
Ag+ / mf-	33	4 (12.1)	0.29
Ag- / mf-	16	2 (12.5)	0.13
รวม	**65**	**17 (26.2)**	**0.60**

โครงการย่อยที่ 1 **"รูปแบบการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของโรคเท้าช้าง: บทบาทของไซโตไคน์จาก T helper cells และแอนติบอดี IgG ชนิดต่างๆ"**

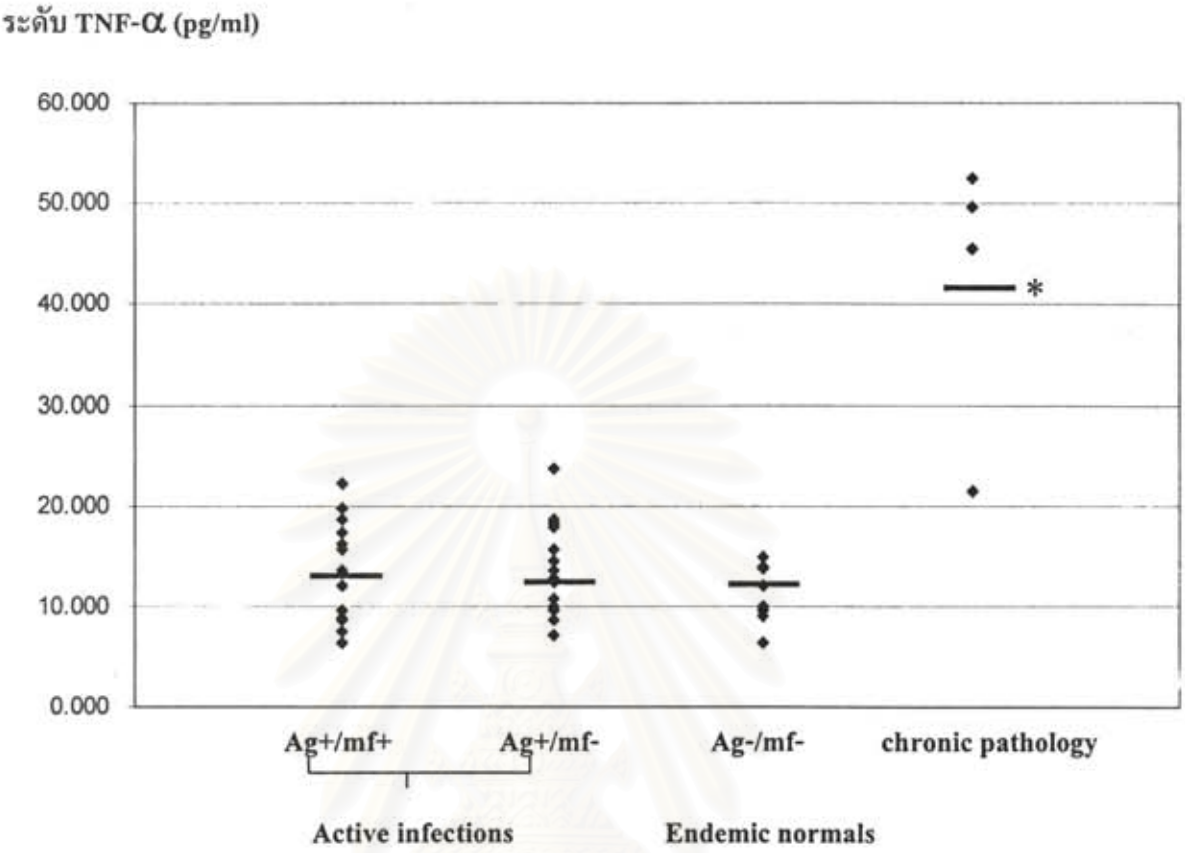
- **รูปแบบและระดับของการสร้างไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ**

การวัดระดับไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ได้แก่ interleukin-6 (IL-6) และ tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) ในประชากรกลุ่มต่างๆ พบว่าระดับไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบทั้งสองชนิดในผู้ป่วยโรคเท้าช้างทั้งกลุ่มที่ตรวจพบไมโครฟิลาเรีย (Ag+/Mf+) (IL-6: 4.89±3.18; TNF-α: 13.01±5.07) และตรวจไม่พบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด (Ag+/Mf-) (IL-6: 4.77±1.59; TNF-α: 13.81±4.64) ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากคนปกติที่อาศัยอยู่ในแหล่งชุกชุมของโรคเท้าช้าง (endemic normals) (IL-6: 4.23±1.08; TNF-α: 12.12±2.66) ($P > 0.01$) ในขณะที่ผู้ป่วยโรคเท้าช้างที่มีพยาธิสภาพเรื้อรัง มีระดับไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบทั้งสองชนิดสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) (IL-6: 13.12±1.37; TNF-α: 42.42±14.19) (รูปที่ 2 และรูปที่ 3)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 2 ระดับของไซโตไคน์ interleukin-6 ในกระแสเลือดของผู้ป่วยโรคเท้าช้างที่มีการติดเชื้อปัจจุบัน (active infections) ทั้งที่ตรวจพบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด (Ag+/mf+) และตรวจไม่พบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด (Ag+/mf-) คนปกติที่อาศัยอยู่ในแหล่งชุกชุมของโรคเท้าช้าง (endemic normals) และผู้ป่วยโรคเท้าช้างที่มีพยาธิสภาพเรื้อรัง (chronic pathology) จุดแต่ละจุดแสดงระดับแอนติเจนของแต่ละราย แถบเส้นแสดงค่าเฉลี่ยของระดับแอนติเจนในแต่ละกลุ่ม * แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.01$)



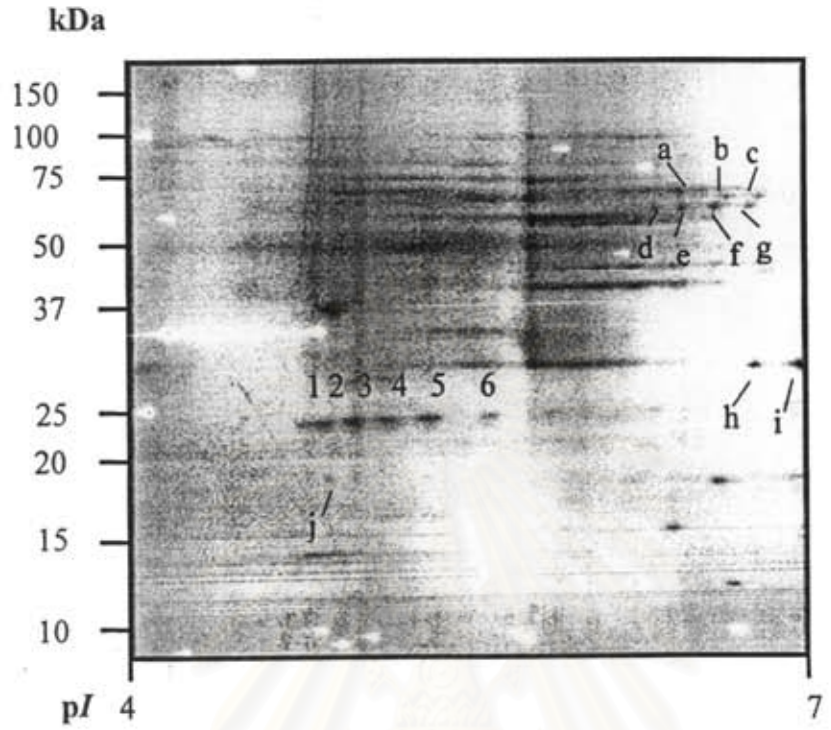
รูปที่ 3 ระดับของไซโตไคน์ tumor necrosis factor-α ในกระแสเลือดของผู้ป่วยโรคเท้าช้างที่มีการติดเชื้อปัจจุบัน (active infections) ทั้งที่ตรวจพบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด (Ag+/mf+) และตรวจไม่พบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด (Ag+/mf-) คนปกติที่อาศัยอยู่ในแหล่งชุกชุมของโรคเท้าช้าง (endemic normals) และผู้ป่วยโรคเท้าช้างที่มีพยาธิสภาพเรื้อรัง (chronic pathology) จุดแต่ละจุดแสดงระดับแอนติเจนของแต่ละราย แถบเส้นแสดงค่าเฉลี่ยของระดับแอนติเจนในแต่ละกลุ่ม *แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.01$)

โครงการที่ 2 **"การศึกษาโมเลกุลที่มีความสำคัญต่อการเกิดพยาธิสภาพและปฏิกิริยาหลังการรักษาของโรคเท้าช้าง เพื่อการพัฒนาสู่การรักษาและวัคซีนป้องกันโรค"**

- **ฐานข้อมูลโปรตีนของพยาธิโรคเท้าช้างและแบคทีเรีย *Wolbachia* ที่อาศัยอยู่ในพยาธิโรคเท้าช้าง**

ผลจากการศึกษาโปรตีนทั้งหมดของพยาธิโรคเท้าช้างและแบคทีเรีย *Wolbachia* ที่อาศัยในพยาธิโรคเท้าช้างโดยวิธี 2-dimentional electrophoresis (รูปที่ 4) และ Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time Of Flight-Mass Spectrometry (MALDI-TOF-MS) ทำให้ทราบลำดับอะมิโนเอซิดของโปรตีนแต่ละจุด โดยพบโปรตีนทั้งที่ทราบหน้าที่และโปรตีนกลุ่มใหม่ที่ยังไม่ทราบหน้าที่ (ตารางที่ 6; จุด a-j) ได้แก่ surface proteins, ribosomal protein L6P/L9E, L14, L22, L23, L31, S16, NADH dehydrogenase I chain D, Transposase IS5 family OrfB, Adenylosuccinate lyase transcriptional regulator, และ hypothetical protein อีก 2 ตัว คาดว่าโปรตีนกลุ่มนี้น่าจะเป็นโปรตีนเป้าหมายที่สำคัญต่อการเกิดพยาธิสภาพของโรคเท้าช้างต่อไป

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 4 โปรตีนของแบคทีเรีย *Wolbachia* ที่สกัดจากพยาธิโรคเท้าช้าง *Brugia malayi* ซึ่งแยกได้โดย 2-dimensional gel electrophoresis

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 6 โปรตีนของแบคทีเรีย *Wolbachia* ที่วิเคราะห์ได้จาก Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight-Mass Spectrometry (MALDI-TOF-MS)

Spots	Observed MW (kDa)/pI	Identified proteins	Calculated MW (kDa) / pI	Scores
1	24.5/4.8	Ribosomal protein L6P/L9E	20.145/ 9.38	25
2	24.5/5.0	Surface protein	26.070/ 4.89	40
3	24.5/5.1	Surface protein	26.070/ 4.89	48
4	24.5/5.3	Surface protein	26.070/ 4.89	32
5	24.5/5.6	Surface protein	26.070/ 4.89	31
6	24.5/5.9	NADH dehydrogenase I chain D	44.628/ 5.45	29
a	58.3/5.7	Transposase, IS5, family OrfB	7.357/ 9.61	18
b	58.3/5.9	Ribosomal protein S16	12.360/ 10.17	10
c	58.3/6.0	Adenylosuccinate lyase	48.932/ 7.14	26
d	58.3/5.8	Ribosomal protein L22	12.665/ 10.42	15
e	58.3/6.1	Ribosomal protein L14	12.753/ 10.21	14
f	58.3/6.2	Ribosomal protein L23	11.225/ 10.15	19
g	58.3/6.3	Ribosomal protein L31	7.926/ 8.01	26
h	45.2/6.6	Transcriptional regulator, putative	10.752/ 10.17	23
i	45.2/6.8	Hypothetical protein	15.902/ 9.39	16
j	18.5/4.9	Hypothetical protein	13.106/ 4.82	17

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โครงการย่อยที่ 3 "การพัฒนาตัวติดตามเพื่อพยากรณ์การเกิดภาวะเท้าช้างและการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษา"

- **ยีนในระบบภูมิคุ้มกันที่สัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพของโรคและการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาของโรคเท้าช้าง**

การทบทวนยีนในระบบภูมิคุ้มกันที่สัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพของโรคและการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาของโรคเท้าช้าง ทำให้ทราบได้กลุ่มโมเลกุลของ candidate cytokines/receptors เพื่อศึกษาในเชิงลึกถึงความหลากหลายทางพันธุกรรมต่อไป (ตารางที่ 7) โดยมียีนที่สำคัญของผู้ป่วยกลุ่มที่ตรวจพบไมโครฟิลาเรียแต่ไม่เกิดพยาธิสภาพ ได้แก่ ยีนของ IL-4, IL-5, และ IL-10 และยีนที่สำคัญของผู้ป่วยกลุ่มที่ตรวจไม่พบไมโครฟิลาเรีย แต่เกิดพยาธิสภาพ ได้แก่ ยีนของ IL-12, INF-γ, TNF-α, IL-2, และ IL-18 ในขณะที่ยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาของโรคเท้าช้าง ได้แก่ ยีนของ TLR-2, TLR-4, IL-6, TNF-α, IL-1β, IL-8, และ IL-12

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 7 ยีนในระบบภูมิคุ้มกันที่สัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพโรคและการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาของโรคเท้าช้าง

พยาธิสภาพ	ยีนของตัวรับบนผิวเซลล์ และ ยีนของไซโตไคน์เป้าหมาย (Candidate cytokines/receptors)
ผู้ป่วยโรคเท้าช้างที่ตรวจพบไมโครฟิลาเรีย แต่ไม่เกิดพยาธิสภาพ (Immunotolerance)	IL-4
	IL-10
	IL-5
ผู้ป่วยโรคเท้าช้างที่ตรวจไม่พบไมโครฟิลาเรีย แต่เกิดพยาธิสภาพ (Immunopathology)	IL-12
	INF-γ
	TNF-α
	IL-2
	IL-18
ผู้ป่วยโรคเท้าช้างที่เกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาของโรคเท้าช้าง (Adverse reaction)	TLR-2
	TLR-4
	IL-6
	TNF-α
	IL-1β
	IL-8
	IL-12

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- **ความหลากหลายทางพันธุกรรม (Single Nucleotide Polymorphisms; SNPs) ของยีนในระบบภูมิคุ้มกันที่สัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพโรคและการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาของโรคเท้าช้าง**

การทบทวนความหลากหลายทางพันธุกรรม (Single Nucleotide Polymorphisms; SNPs) * ของยีนในระบบภูมิคุ้มกันที่สัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพโรคและการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาของโรคเท้าช้างจากฐานข้อมูล International HapMap (www.hapmap.org) ทำให้สามารถรวบรวมข้อมูล SNP สำหรับกลุ่มประชากร 4 ชาติพันธุ์ ได้แก่ แอฟริกัน-อเมริกัน คอเคเซียน ชาวจีน และชาวญี่ปุ่น โดยได้คัดเลือก SNPs ที่มีค่าความถี่อัลลีล (allele frequency) มากกว่า 2 และ อยู่ในบริเวณ promoter และ exon จากกลุ่มประชากรชาวจีน และชาวญี่ปุ่น ซึ่งมีชาติพันธุ์ใกล้เคียงคนไทยและพม่ามากที่สุด (ตารางที่ 8)

ทั้งนี้ ในการศึกษาเบื้องต้นจะทำการศึกษา SNP ใน TLR-2 ในบริเวณ 2 ตำแหน่ง ได้แก่ rs3804099 และ rs3804100 เนื่องจาก SNPs ดังกล่าวอยู่ในบริเวณ exon และมีค่าความถี่อัลลีลสูงในกลุ่มชาวจีนและญี่ปุ่น (ตารางที่ 9) อีกทั้งมีรายงานพบว่า SNP ทั้ง 2 ตำแหน่งนี้มีความถี่ของอัลลีลที่สูงมากในชาวเวียดนามและมีความสัมพันธ์กับความไวรับ (susceptibility) ต่อการเกิดโรคสมองอักเสบจากเชื้อวัณโรค จึงเป็นที่น่าสนใจในการศึกษาเป็นลำดับแรก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

---

* Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) คือความหลากหลายทางพันธุกรรมของดีเอ็นเอระหว่างมนุษย์ในแต่ละคนที่เกิดจากความแตกต่างของนิวคลีโอไทด์เพียงตำแหน่งเดียว แต่อาจจะมีความสัมพันธ์กับลักษณะทางกายภาพที่แสดงออกมา

ตารางที่ 8 จำนวน SNP ของยีนในระบบภูมิคุ้มกันที่สัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพโรค และการปฏิกิริยาหลังการรักษาของโรคเท้าช้างที่ได้รับการคัดสรรจากข้อมูล International HapMap

พยาธิสภาพ	ยีนของตัวรับบนผิวเซลล์ และ ยีนของไซโตไคน์เป้าหมาย (Candidate cytokines/receptors)	จำนวน SNPs
ผู้ป่วยโรคเท้าช้างที่ตรวจพบไมโครฟิลาเรีย แต่ไม่เกิดพยาธิสภาพ (Immunotolerance)	IL-4	4
	IL-10	4
	IL-5	2
ผู้ป่วยโรคเท้าช้างที่ตรวจไม่พบไมโครฟิลาเรีย แต่เกิดพยาธิสภาพ(Immunopathology)	IL-12	8
	INF-γ	3
	TNF-α	0
	IL-2	0
	IL-18	0
ผู้ป่วยโรคเท้าช้างที่เกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาของโรคเท้าช้าง (Adverse reaction)	TLR-2	4
	TLR-4	3
	IL-6	2
	TNF-α	0
	IL-1β	0
	IL-8	2
	IL12	0

ตารางที่ 9 ความถี่อัลลีล (allele) ของ SNPs ในยีน TLR-2 ที่เลือกมาทำการศึกษา

gene	SNP	SNP location	Allele	Population Allele frequency			Reference
					China	Japan	Vietnam	
TLR-2	rs3804099	Exon (N199N) symnonymous	T597C	T	0.633	0.711	0.64	www.hapmap.org Thuong *et al*., 2007
				C	0.367	0.289	0.36	
	rs3804100	Exon (S450S) symnonymous	T1350C	T	0.633	0.767	0.75	www.hapmap.org Thuong *et al*., 2007
				C	0.337	0.233	0.25	

สรุปและวิจารณ์ผลการทดลอง

การสำรวจประชากรในแหล่งชุกชุมของโรคเท้าช้างรวมประชากรทั้งหมด จำนวน 7,898 ราย ใน 6 อำเภอซึ่งเป็นแหล่งชุกชุมของโรคเท้าช้างพบโรคเท้าช้าง ในอัตราความชุกร้อยละ 0.62 โดยอำเภอที่ตรวจพบโรคเท้าช้างในอัตราความชุกต่ำกว่าร้อยละ 1 ได้แก่ อำเภอพบพระ ท่าสองยาง แม่ระมาด และอุ้มผาง ในขณะที่อำเภอแม่สอดและอำเภอสังขละบุรียังคงตรวจพบโรคเท้าช้างสูงกว่าร้อยละ 1 อย่างไรก็ตาม จากการตรวจหาไมโครฟิลาเรียและแอนติเจนของโรคเท้าช้างในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 4 ปีจำนวน 520 ราย ไม่พบโรคเท้าช้างในเด็กกลุ่มนี้ แสดงให้เห็นถึงแนวโน้มความสำเร็จของโครงการกำจัดโรคเท้าช้างของประเทศไทย

ภายหลังการสำรวจโรคได้ทำการรวบรวมอาสาสมัครจำนวน 69 ราย และจัดแบ่งกลุ่มประชากรออกเป็นผู้ป่วยโรคเท้าช้างที่ตรวจพบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด ผู้ป่วยโรคเท้าช้างที่ตรวจไม่พบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด กลุ่มคนปกติที่อาศัยอยู่ในแหล่งชุกชุมของโรคเท้าช้าง และกลุ่มผู้ป่วยโรคเท้าช้างที่มีพยาธิสภาพ โดยกลุ่มประชากรทั้ง 4 กลุ่มไม่มีความแตกต่างทางสถิติของเพศ และอายุ นอกจากนี้ จากการติดตามการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาพบปฏิกิริยาหลังการรักษาในผู้ป่วยโรคเท้าช้างที่ตรวจพบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดสูงถึงร้อยละ 68.8 ในขณะที่ผู้ป่วยโรคเท้าช้างที่ตรวจไม่พบไมโครฟิลาเรีย และคนปกติที่อาศัยอยู่ในแหล่งชุกชุมของโรคเท้าช้างพบการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาได้เพียงร้อยละ 12 เท่านั้น ซึ่งผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการเฝ้าระวังการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาภายหลังการให้การรักษาแบบหมู่แก่ประชากรในแหล่งชุกชุมของโรค โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคเท้าช้างที่ตรวจพบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดซึ่งอาจเกิดอาการรุนแรงได้

จากศึกษารูปแบบและระดับของการสร้างไซโตไคน์ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ในประชากรกลุ่มต่างๆ พบระดับไซโตไคน์ IL-6 และ TNF-α สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยโรคเท้าช้างที่มีพยาธิสภาพเรื้อรัง ซึ่งสอดคล้องกับการมีการอักเสบของทางเดินน้ำเหลืองของผู้ป่วย ผลการศึกษานี้จะเป็นข้อมูลพื้นฐานที่สำคัญในการศึกษาต่อไปถึงรูปแบบและระดับของการสร้างไซโตไคน์อื่น ๆ เพิ่มเติมในประชากรกลุ่มต่างๆ เช่น ไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการต้านการอักเสบ ไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมบทบาทของ T lymphocyte เป็นต้น รวมถึงการศึกษาระดับของแอนติบอดีต่อแบคทีเรียโวลบาเชีย เพื่อวิเคราะห์รูปแบบการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของโรคเท้าช้างต่อไป

นอกจากนี้ได้ทำการศึกษาข้อมูลโปรตีนของพยาธิโรคเท้าช้างและแบคทีเรียโวลบาเชียที่อาศัยอยู่ในพยาธิโรคเท้าช้าง เพื่อคัดเลือกโปรตีนที่น่าสนใจในการศึกษาความสัมพันธ์ต่อการเกิดพยาธิสภาพและการเกิดปฏิกิริยาหลังการรักษาของโรคเท้าช้าง ได้แก่โปรตีน peptidoglycan-associated lipoprotein (PAL) และ heat shock protein 60 (HSP60) ซึ่งจะทำโคลนและสร้างโปรตีนเพื่อศึกษาบทบาททางอิมมูนวิทยาของโปรตีนในสิ่งส่งตรวจจากผู้ป่วย และ/หรือในสัตว์ทดลองต่อไป นอกจากนี้ได้ทำการทบทวนและคัดเลือกยีนทางภูมิคุ้มกันที่สัมพันธ์กับการดำเนินของโรคเท้าช้าง เพื่อทำการศึกษาความสัมพันธ์ของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนทางภูมิคุ้มกันกับการติดเชื้อและการเกิดพยาธิสภาพของโรคเท้าช้างต่อไป

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บรรณานุกรม

1. Babu S, Ganley LM, Klei TR, Shultz LD, Rajan TV. (2000) Role of gamma interferon and interleukin-4 in host defense against the human filarial parasite *Brugia malayi*. Infection and Immunity. 68: 3034-3035.

2. Behbehani K. (1998) Candidate parasitic diseases. Bulletin of the World Health Organization. 76 Suppl 2: 64-67.

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. Bhunia B, Bhandary YP, Reddy MV, Harinath BC. (2003) Analysis of IgG subclasses and IgE antibodies across the clinical spectrum of bancroftian filariasis in an endemic area. Indian journal of pathology and microbiology. 46: 113-117.

5. Das PK. (2002) Prospects of elimination of lymphatic filariasis in India. ICMR Bulletin. 32.

6. Day KP. (1991) The endemic normal in lymphatic filariasis: a static concept. Parasitology Today. 7: 341-343.

7. Dimock KA, Eberhard ML, Lammie PJ. (1996) Th1-like antifilarial immune responses predominate in antigen-negative persons. Infection and Immunity. 64: 2962-2967.

8. Dreyer G, Pires ML, de Andrade LD, Lopes E, Medeiros Z, Tenorio J, Coutinho A, Noroes J, Figueredo-Silva J. (1994) Tolerance of diethylcarbamazine by microfilaraemic and amicrofilaraemic individuals in an endemic area of Bancroftian filariasis, Recife, Brazil. Transactions of Royal Society of Tropical Medicine Hygiene. 88: 232-236.

9. Freedman DO. (1998) Immune dynamics in the pathogenesis of human lymphatic filariasis. Parasitology Today. 14: 229-234.

10. Freedman DO, Nutman TB, Ottesen EA. (1989) Protective immunity in bancroftian filariasis. Selective recognition of a 43-kD larval stage antigen by infection-free individuals in an endemic area. The Journal of clinical investigation. 83: 14-22.

11. Haarbrink M, Abadi GK, Buurman WA, Dentener MA, Terhell AJ, Yazdanbakhsh M. (2000) Strong association of interleukin-6 and lipopolysaccharide-binding protein with severity of adverse reactions after diethylcarbamazine treatment of microfilaremic patients. The Journal of Infectious Diseases. 182: 564-569.

12. Haarbrink M, Terhell AJ, Abadi GK, Mitsui Y, Yazdanbakhsh M. (1999) Adverse reactions following diethylcarbamazine (DEC) intake in 'endemic normals', microfilaraemics and elephantiasis patients. Transactions of Royal Society of Tropical Medicine Hygiene. 93: 91-96.

13. Haarbrink M, Terhell AJ, Abadi GK, Mitsui Y, Yazdanbakhsh M. (1999) Inflammatory cytokines following diethylcarbamazine (DEC) treatment of different clinical groups in lymphatic filariasis. Transactions of Royal Society of Tropical Medicine Hygiene. 93: 665-672.

14. Halma MAT, Wheelhouse NM, Barder MD, Powell JJ, Fearon KCH, Ross JA. (2005) Interferon-γ polymorphisms correlate with duration of survival in pancreatic cancer. Human Immunology. 65: 1405-1408.

15. Hise AG, Daehnel K, Gillette-Ferguson I, Cho E, McGarry HF, Taylor MJ, Golenbock DT, Fitzgerald KA, Kazura JW, Pearlman E. (2007) Innate immune responses to endosymbiotic *Wolbachia* bacteria in *Brugia malayi* and *Onchocerca volvulus* are dependent on TLR2, TLR6, MyD88, and Mal, but not TLR4, TRIF, or TRAM. Journal of Immunology. 178:1068-1076.

16. Hoerauf A, Brattig N. (2002) Resistance and susceptibility in human onchocerciasis--beyond Th1 vs. Th2. Trends in Parasitoloty. 18: 25-31.

17. Jenson JS, O'Connor R, Osborne J, Devaney E. (2002) Infection with *Brugia* microfilariae induces apoptosis of CD4(+) T lymphocytes: a mechanism of immune unresponsiveness in filariasis. European journal of immunology. 32: 858-867.

18. Jitpakdi A, Choochote W, Panart P, Insun P, Panart K, Pitasawat B, Prajakwong S. (1999) Variation in microfilariae and infective stages of two types of *Wuchereria bancrofti* from the Thai-Myanmar border. Journal of Helminthology. 73: 317-321.

19. Karnjanopas K. (1997) The susceptibility of some strains *Culex quinquefasciatus* in Thailand to nocturnal periodic *Wuchereria bancrofti*. Journal of Public Health. 27: 169-177.

20. Kwan-Lim GE, Forsyth KP, Maizels RM. (1990) Filarial-specific IgG4 response correlates with active *Wuchereria bancrofti* infection. Journal of Immunology. 145: 4298-42305.

21. Lawrence RA. (2001) Immunity to filarial nematodes. Veterinary parasitology. 100: 33-44.

22. Maizels RM, Lawrence RA. (1991) Immunological tolerance: the key feature in human filariasis? Parasitoogy Today. 7: 271-276.

23. Molyneux DH, Bradley M, Hoerauf A, Kyelem D, Taylor MJ. (2003) Mass drug treatment for lymphatic filariasis and onchocerciasis. Trends in parasitology. 19: 516-22.

24. Nuchprayoon S, Porksakorn C, Junpee A, Sanprasert V. (2003) Comparative Assessment of the Og4C3 ELISA to ICT Filariasis Test: A study in Myanmar migrants of Thailand. Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. 21: 253-257.

25. Nuchprayoon S, Sangprakarn S, Junpee A, Nithiuthai S, Chungpivat S, Poovorawan Y. (2003) 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): 67-73.

26. Nuchprayoon S, Sanprasert V, Porksakorn C, Nuchprayoon I. (2003) Bancroftian filariasisi in an endemic area of Thailand-Myanmar border. Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. 21: 179-188.

27. 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.

28. Ottesen EA, Duke BOL, Karam M, Behbehani K. (1997) Strategies and tools for the control/elimination of lymphatic flariasis. Bulletin of the World Health Organization. 75: 491-503.

29. Porksakorn C, Nuchprayoon S, Park K, Scott AL. (2007) Proinflammatory cytokine gene expression by murine macrophages in response to *Brugia malayi Wolbachia* surface protein. Mediators of Inflammation. 2007: 84318.

30. Porto I, Leone AM, Crea F, Andreotti F. (2005) Inflammation, genetics, and ischemic heart disease: focus on the major histocompatibility complex (MHC) genes. Cytokine 29: 187-196.

31. Ravichandran M, Mahanty S, Kumaraswami V, Nutman TB, Jayaraman K. (1997) Elevated IL-10 mRNA expression and downregulation of Th1-type cytokines in microfilaraemic individuals with *Wuchereria bancrofti* infection. Parasite Immunology. 19: 69-77.

32. Sartono E, Kruize YC, Partono F, Kurniawan A, Maizels RM, Yazdanbakhsh M. (1995) Specific T cell unresponsiveness in human filariasis: diversity in underlying mechanisms. Parasite Immunology. 17: 587-594.

33. Shih W, Chetty R, Tsao MS. (2005) Expression profiling by microarrays in colorectal cancer (Review). Oncol Rep. 13: 517-524.

34. Sironi M, Bandi C, Sacchi L, Di Sacco B, Damiani G, Genchi C. (1995) Molecular evidence for a close relative of the arthropod endosymbiont *Wolbachia* in a filarial worm. Molecular and biochemical parasitology. 74:2 223-7.

35. Specht S, Volkmann L, Wynn T, Hoerauf A. (2004) Interleukin-10 (IL-10) counterregulates IL-4-dependent effector mechanisms in murine filariasis. Infection and Immunity. 72: 6287-6293.

36. Sumethvanich C, Choochote W, Panart K, Jitpakdi A, Panart P. (1996) Comparative morphometry of nocturnally periodic and subperiodic *Wuchereria bancrofti* microfilaria. The Journal of Tropical Medicine and Parasitology. 19: 55-60.

37. Taylor MJ, Cross HF, Bilo K. (2000) Inflammatory responses induced by the filarial nematode *Brugia malayi* are mediated by lipopolysaccharide-like activity from endosymbiotic *Wolbachia* bacteria. The Journal of experimental medicine. 191:1429-1436.

38. Triteeraprapab S. (1997) Update in lymphatic filariasis: a re-emerging disease of Thailand. Chulalongkorn Medical Journal. 41: 611-622.

39. Triteeraprapab S, Kamjanopas 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:S182-8.

40. Triteeraprapab S, Kanjanopas K, Suwannadabba S, Sangprakarn S, Poovorawan Y and 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(1): 207-212.

41. Triteeraprapab 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.

42. Triteeraprapab 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: 735-9.

43. Triteeraprapab S, Thumpanyawat B, Sangprakarn S. (1998) *Wuchereria bancrofti*- specific circulating antigen for diagnosis of bancroftian filariasis. Chulalongkorn Medical Journal. 42:267-277.

44. Turner PF, Rockett KA, Ottesen EA, Francis H, Awadzi K, Clark IA. (1994) Interleukin-6 and tumor necrosis factor in the pathogenesis of adverse reactions after treatment of lymphatic filariasis and onchocerciasis. The Journal of Infectious Disease. 169:1071-1075.

45. Weil GJ, Lammie PJ, Weiss N. (1997) The ICT filariasis test: a rapid-format antigen test for diagnosis of bancroftian filariasis. Parasitology Today. 13: 401-404.

46. Wilson M, Seymour R, Henderson B. (1998) Bacterial perturbation of cytokine networks. Infections and Immunity. 66:2401-2409.

47. WHO (2003) Lymphatic filariasis: progress report on the program in 2002. Weekly Epidemiological Record, 2003. 78: 171-179.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัตินักวิจัยและคณะ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้วิจัยหลัก / หัวหน้าโครงการ

1. ชื่อผู้วิจัยหลัก (ภาษาไทย) รศ.พญ.ดร. สุรางค์ นุชประยูร

   (ภาษาอังกฤษ) Surang Nuchprayoon M.D., Ph.D., M.P.H.

2. ตำแหน่งปัจจุบัน

   รองศาสตราจารย์

3. **หน่วยงานที่อยู่ที่ติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ E-mail**

   หน่วยปฏิบัติการวิจัยโรคเท้าช้าง ภาควิชาปรสิตวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

   ถ. พระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

   โทรศัพท์ 0-2256-4387 โทรสาร 02-252-5944

   E-mail: fmedstt@md.chula.ac.th

4. ประวัติการศึกษา

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

5. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ (แตกต่างจากวุฒิการศึกษา) ระบุสาขาวิชา

   Molecular Parasitology and Immunology

   Lymphatic filariasis

6. **ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ โดยระบุสถานภาพในการทำวิจัยว่าเป็นผู้อำนวยการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ร่วมวิจัยในแต่ละข้อเสนอการวิจัย เป็นต้น**

   6.1 ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย

   -

   6.2 หัวหน้าโครงการวิจัย

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

   6.2.2 "การวินิจฉัยโรคเท้าช้างที่เกิดจากเชื้อ *Wuchereria bancrofti* ในระยะแรกเริ่มโดยวิธีปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอร์เรสและการตรวจทางน้ำเลือง" (หัวหน้าโครงการ)

   6.2.3 "Poylmerase chain reaction-based detection of *Wuchereria bancrofti* in *Culex quinquefasciatus*" (หัวหน้าโครงการ)

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

6.2.5 "การศึกษาเปรียบเทียบสายพันธุ์ของเชื้อพยาธิโรคเท้าช้าง *Wuchereria bancrofti* ในคนไทยและแรงงานอพยพ (Study and differentiation of *Wuchereria bancrofti* strains in Thais and migrant workers)" (หัวหน้าโครงการ)

6.2.6 "ความสัมพันธ์ของแอนติบอดี IgG ชนิดต่างๆ ที่จำเพาะต่อโปรตีน *Wolbachia* surface protein (WSP) ในผู้ป่วยโรคเท้าช้าง (Association between specific anti-WSP IgG subclasses and clinical manifestation in lymphatic filariasis patients)" (หัวหน้าโครงการ)

6.2.7 "ผลของยา Doxycycline ในการเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาและลดอาการข้างเคียงของยา Diethylcarbamazine (DEC) ในการรักษาผู้ป่วยโรคเท้าช้าง (Effects of doxycycline on increasing of efficacy and decreasing of adverse drug reactions from treatment of lymphatic filariasis patients with Diethylcarbamazine (DEC))" (หัวหน้าโครงการ)

6.2.8 "ผลของยาปฏิชีวนะต่อเชื้อ *Wolbachia* spp. เพื่อนำไปใช้ในการรักษาโรคเท้าช้าง (Effects of antimicrobial agents against *Wolbachia* spp. for treatment of filariasis)" (ผู้ร่วมวิจัย)

6.3 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว

- **Triteeraprapab** S. 1989 *Blastocystis hominis*: A neglected intestinal protozoan parasite. Chulalongkorn Medical Journal. 33: 343-348.
- **Triteeraprapab** S, Richie TL, Tuan RS, Shepley KJ, Dinman JD, Neubert TA, and Scott AL. 1995 Molecular cloning of a gene expressed during early embryonic development in *Onchocerca volvulus*. Molecular and Biochemical Parasitology. 69: 161-171.
- **Triteeraprapab** S, 1997 "Want to do research.....Who can help" Chulalongkorn Medical Journal. 41: 345-346.
- **Triteeraprapab** S. 1997 update in lymphatic filariasis: a re-emerging diesease of Thailand. Chulalongkorn Medical Journal. 41: 611-622.
- **Triteeraprapab** S, Jongwutiwes S, Chanthachume N. 1997 The prevalence rates of human intestinal parasites in Mae-la-moong, Umphang, Tak province, a rural area of Thailand. Chulalongkorn Medical Journal. 41: 649-658.
- **Triteeraprapab** S. 1998 New vaccine introduction: Summary from "The First Asia-Pacific Regional Consultation on Economic and Policy Considerations in New Vaccine Introduction" Chulalongkorn Medical Journal. 42(10): 925-933.
- **Triteeraprapab** S, Nuchprayoon I. 1998 Eosinophilia, anemia, and parasitism in a rural region of Northwest Thailand. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health. 29(3): 584-590.

- **Triteeraprapab S**, Thumpanyawat B, Sangprakarn S. 1998 *Wuchereria bancrofti*- specific circulating antigen for diagnosis of bancroftian filariasis. Chulalongkorn Medical Journal. 42: 267-277.
- **Triteeraprapab S**, and Songtrus J. 1999 High prevelence of bancroftian filariasis in Myanmar migrants : A study in Mae sot, Tak province, Thailand. Journal of Medical Association of Thailand. 82: 734-739.
- **Triteeraprapab S**, Akrabovorn P, Promtong J, Chuenta K. 1999 High prevalence of hookworm infection in a population of Northeastern Thailand after an opisthorchiasis control program. Chulalongkorn Medical Journal. 43(2): 99-108.
- **Triteeraprapab S**, Thumpanyawat B, Nuchprayoon I and Thanamun B. 2000 Eosinophilia with low prevalence of parasitism in a rural area of Maha Sarakham after yearly mass treatment with mebendazle. Chulalongkorn Medical Journal. 44(6): 423-432.
- **Triteeraprapab S**, Kanjanopas K, Suwannadabba S, Sangprakarn S, Poovorawan Y and 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(1): 207-212.
- **Triteeraprapab S**, Nuchprayoon I, C Porksakorn, Poovorawan Y and Scott AL. 2000 High prevalence of *Wuchereria bancrofti* infection among Myanmar migrants of Thailand. Annals of Tropical Medicine and Parasitology. 95(5): 535-538.
- **Triteeraprapab S**, Kamjanopas K, Porksakorn C, Sai-ngam A, Yentakan S and Loymak S. 2001 Lymphatic filariasis caused by *Brugia malayi* in am endemic area of Narathiwat province, Southern of Thailand. Journal of the Medical Association of Thailand. June 84 (suppl 1): S182-S188.
- Nuchprayoon I, Sai-Ngam A, Suntrarachun, S, Noiphrom J, Pakmanee N, Chanhome L, **Nuchprayoon S**, Sitprija V. 2001 Molecular Cloning of Phospholipase A2 from a Thai Russell's Viper Venom Gland cDNA Library. Journal of the Medical Association of Thailand. 84 (suppl 1): S99-S105.
- Saksirisampant W, Chawengkiattikul R, Kraivichain K, **Nuchprayoon S**. 2001 Specific IgE Antibody Responses to Somatic and Excretory-Secretory Antigens of Third Stage *G. spinigerum* Larvae in Human Gnathostomiasis. Journal of the Medical Association of Thailand. 84 (suppl 1): S173-S181.
- **Nuchprayoon S**, Yentakam S, Sangprakarn S and Junpee A. 2001 Endemic Bancroftion filariasis in Thailand : detection by Og4C3 antigen capture ELISA and the Polymerase Chain Reaction. Journal of the Medical Association of Thailand. September 84 (9): 1300-1307.
- Saksirisampant W, Kulkaew K, **Nuchprayoon S**, Yentakham S and Wiwanitkit V. 2002 A survey of the infective larvae of *Gnathostoma spinigerum* in swamp eels bought in a local market in Bangkok, Thailand. Annals of Tropical Medicine & Parasitology.96(2): 191-195.

- **Nuchprayoon S,** Siriyasatien P, Kraivichian K, Porksakorn C, Nuchproayoon I. 2002 Prevalence of Parasitic Infections among Thai Patients at the King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand. Journal of the Medical Association of Thailand. June 85(Suppl 1) :S415-S423.
- Saksirisampant W, **Nuchprayoon S,** Wiwanitkit V, Kraivichian K, Suwansaksri J. 2002 Prevalence and intensity of third stage *Gnathostoma spinigerum* larvae in swamp eels sold in three large markets in Bangkok, Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. June 33 (Suppl 3): 60-62.
- Saksirisampant W, Wiwanitkit V, Akrabovorn P, **Nuchprayoon S.** 2002 Parasitic infections in Thai workers that pursue overseas employment : The need for a screening program. The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health. Vol 33 (Suppl 3) :110-112.
- Nuchprayoon I, Sanpavat S, **Nuchprayoon S.** (2002) Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Thailand: G6PD Viangchan (871G>A) is the most common deficiency variant in the Thai population. Hum Mutation 19(2):185.
- Siriyasatien P, Yingyourd P, **Nuchprayoon S.** 2003 Efficacy of Albendazole against early and late stage of *Trichinella spiralis* infection in mice. Journal of the Medical Association of Thailand.86 (Suppl 2) : S257-S262.
- Saksirisampant W, **Nuchprayoon S,** Wiwanitkit V, Yenthakam S, Ampavasiri A. 2003 Intestinal parasitic infestations among children in an orphanage in Pathum Thani Province. Journal of the Medical Association of Thailand. 86 (Suppl 2) : S263-S270.
- **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,** Sangprakarn S, Junpee A, Nithiuthai S, Chungpivat S, Poovorawan Y. 2003 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) : 67-73.
- **Nuchprayoon S,** Porksakorn C, Junpee A, Sangprakarn S, 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 Brancroftian Filariasis on the Thai-Myanmar Border. Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. 21:179-188.
- Sritangratanakul S, **Nuchprayoon S,** Nuchprayoon I. 2004 Pneumocystis Pneumonia: An Update. Journal of the Medical Association of Thailand. 87 (Suppl 2) : S309-S417.

- Kraivichian K, **Nuchprayoon S**, Sitichalernchai P, Chaicumpa W, Yentakam S. 2004 Treatment of cutaneous Gnathostomiasis with ivermectin. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 71(5) : 623-628.
- Saksirisampant W, Prownebon J, Kammarnee P, Thaisom S, Yentakam S, **Nuchprayoon S.** 2004 Prevalence of Paraitism among Students of the Karen Hill-Tribe in Mae Chame District, Chaing Mai Province, Thailand. Journal of the Medical Association of Thailand. 87 (Suppl 2) : S278-S283.
- Jaijakul S, **Nuchprayoon S.** 2005 Treatment of lymphatic filariasis: An update. Chulalongkorn Medical Journal. July 49: 401-421.
- 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.
- Jaijakul S, Saksirisampant W, Prownebon J, Junpee A, Yenthakam S, Mungthin M, Leelayoova S, **Nuchprayoon S.** 2005 *Pneumocystis jiroveci* in HIV/AIDS Patients: Detection by FTA Filter Paper together with PCR in Noninvasive Induced Sputum Specimens. Journal of the Medical Association of Thailand. 88 (Suppl 4) : S294-S299.
- Siriyasatein P, Tangthongchaiwiriya K, Kraivichian K, **Nuchprayoon S**, Tawatsin A, Tahvara U. 2005 Decrease of Mosquito Salivary Gland Proteins after a Blood Meal: An Implication for Pathogenesis of Mosquito Bite Allergy. Journal of the Medical Association of Thailand. 88 (Suppl 4) : S255-S259.
- Charuruks N, Milintagas A, Watanaaboonyoungcharoen P, Kalayanachati A, **Nuchprayoon S.** 2005 Annual Labaratory Checkup: Early Signs of Health Promblems in Young and Middle-Age Adults. Bnormal Results of Annual Laboratory Checkup in Young Adults. 36 (3): 769-774.
- **Nuchprayoon S**, Junpee A, Poovorawan Y, Scott AL. Detection and differentiation of filarial parasites by universal primers PCR and RFLP analysis. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 73(5): 895-900.
- **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.
- Saksirisampant W, Prownebon J, Kulkumthorn M, Yenthakam S, Janpla S, **Nuchprayoon S.** 2006 Prevalence of intestinal parasitic infections among school children in the central region of Thailand. J Med Assoc Thai. 89(11):1928-33.
- Porksakorn C, **Nuchprayoon S**, Park K, Scott AL. 2007 Proinflammatory cytokine gene expression by murine macrophages in response to *Brugia malayi Wolbachia* surface protein. Mediators of Inflammation. 2007:84318.

- **Nuchprayoon S**, Junpee A, Poovorawan Y. 2007 Random Amplified Polymorphic DNA (RAPD) for differentiation between Thai and Myanmar strains of *Wuchereria bancrofti*. Filaria Journal. 6(1):6.
- **Nuchprayoon S**, Saksirisampant W, Jaijakul S, Nuchprayoon I. 2007. Flinders technology associates (FTA) filter paper-based DNA extraction with polymerase chain reaction (PCR) for detection of *Pneumocystis jirovecii* from respiratory specimens of immunocompromised patients. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 21(6): 382-386.
- Junpee A, **Nuchprayoon S**, Poovorawan Y. 2007 Genomic-based discovery and validation of novel anti-filarial drugs. Asian Biomedicine. 1(4): 327-344.

6.4 งานวิจัยที่กำลังทำ : ชื่อข้อเสนอการวิจัย และสถานภาพในการทำ

- "การศึกษาภูมิคุ้มกันวิทยาเชิงลึกของโรคเท้าช้าง: มุ่งสู่การป้องกันภาวะเท้าช้างและการกำจัดโรคอย่างถาวร (Advanced immunological study of lymphatic filariasis: Towards prevention of chronic pathology and permanent disease elimination)" เป็นผู้วิจัยหลัก (ระหว่างดำเนินการ)
- "ผลของยาต้านจุลชีพที่มีต่อไมโครฟิลาเรียของพยาธิโรคเท้าช้างบรูเกีย มาลาไย (Effects of antimicrobial agents on the *Brugia malayi* microfilariae)" เป็นผู้วิจัยหลัก (ระหว่างดำเนินการ)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ร่วมโครงการวิจัยคนที่ 1

1. ชื่อผู้วิจัย (ภาษาไทย) รศ. ดร. จินตนา จิรถาวร

   (ภาษาอังกฤษ) Chintana Chirathaworn, Ph.D

2. ตำแหน่งปัจจุบัน

   รองศาสตราจารย์

3. หน่วยงานที่อยู่ที่ติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ E-mail

   ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

   ถ. พระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

   โทรศัพท์ 0-2252-8181 ต่อ 3666 โทรสาร 02-252-5952

   E-mail: fmedcch@md.chula.ac.th

4. ประวัติการศึกษา

ปริญญา	สาขาวิชา	มหาวิทยาลัย	ปี พ.ศ. ที่ได้รับ
B.Sc.	Medical Technology	Chulalongkorn University	1985
Ph.D.	Microbiology	University of Kansas, USA	1999

5. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ ระบุสาขาวิชา

   Microbiology

   Immunology

6. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ โดยระบุสถานภาพในการทำวิจัยว่าเป็นผู้อำนวยการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ร่วมวิจัยในแต่ละข้อเสนอการวิจัย เป็นต้น

   6.1 ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย

   -

   6.2 หัวหน้าโครงการวิจัย

   - "การศึกษาพยาธิสภาพและพยาธิกำเนิดของโรคเล็ปโตสไปโรซิสในสัตว์ทดลองที่ได้รับเชื้อเล็ปโตสไปราที่ผ่านเข้าไปในสัตว์ทดลองจำนวนครั้งต่างกันเพื่อการพัฒนาวัคซีนการตรวจวินิจฉัย" ได้รับทุนงบประมาณแผ่นดิน ประจำปี 2548- 2549
   - การจับของเชื้อเล็ปโตสไปรากับเมตริกซ์นอกเซลล์
   - การเปรียบเทียบการตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อเล็ปโตสไปราด้วยวิธี ELISA และ dot-ELISA
   - การพัฒนาวิธี Dipstick เพื่อใช้ในการตรวจหาแอนติบอดีชนิด IgM ต่อเชื้อเล็ปโตสไปรา
   - การโคลนและการแสดงออกของโปรตีนผิวเซลล์ชั้นนอกของเชื้อเล็ปโตสไปราLipL32
   - การพัฒนาวิธี Dipstick เพื่อตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อเล็ปโตสไปราโดยใช้โปรตีนผิวเซลล์ส่วนนอก, LipL32 เป็นแอนติเจน

- การศึกษาการแสดงออกของ scavenger receptor, LOX-1 ในเซลล์เอ็นโดธีเลียมที่ได้รับเชื้อเฮอร์ปีซ์ ซิมเพล็กไวรัสไทป์ 1
- กลไกการกระตุ้น apoptosis ใน T lymphocyte ที่ได้รับเชื้อ herpes simplex virus
- การศึกษาพยาธิสภาพและพยาธิกำเนิดของโรคเล็ปโตสไปโรซิสในสัตว์ทดลองที่ได้รับเชื้อเล็ปโตสไปราที่ผ่านเข้าไปในสัตว์ทดลองจำนวนครั้งต่างกันเพื่อการพัฒนาวัคซีนและการตรวจวินิจฉัย

6.3 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว

- Siriwan T, Sukonthaman A, **Chirathaworn C**, Buranasin P, Thammanichanon C. 1988 Epidemiological study of *M. pneumoniae* infection in Nakhon Ratchasima. J Med Assco Thai. 7(2): 87-91.
- Chunhaswasdikul B, Sukonthaman A, Payanandana V, Chiewvit P, **Chirathaworn C.** 1988 Respiratory tract infection in adolescence caused by *Mycoplasma pneumoniae*. Thai J Tuberc Chest Dis. 9: 191-200.
- Tatiyakavee K, Sakulramrung R, **Chirathaworn C**. 1991 Serum immunoglobulin G subclass levels in normal Thai young adults. Chula Med J. 35(9): 557-562.
- Likitnukul S, **Chirathaworn C**. 1992 Prevalence of complement fixing antibody to *Mycoplasma pneumoniae* in Thai children. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 23(1): 147-151.
- Butler Y, Tibbetts SA, **Chirathaworn C**, Benedict SH. 1995 Modulation of T cell morphology and induction of homotypic adhesion by a protein kinase inhibitor. Cell Immunol. 163(1): 129-138.
- **Chirathaworn C**, Tibbetts SA, Chan MA, Benedict SH. 1995 Crosslinking of ICAM-1 on T cells induces transient tyrosine phosphorylation and inactivation of cdc2 kinase. J Immunol.(cutting edge) 155(12): 5479-5482.
- Sindhuphak R, Leelaprute A, **Chirathaworn C**, Issaravanich S. 1998 Immunities in heroin addicts with and without HIV-1 infections. J Health Science. 7(3): 324-329.
- Tibbetts SA, **Chirathaworn C**, Nakashima M, Joih S, Siahaan T, Chan MA, Benedict SH. 1999 Peptides derived from ICAM-1 and LFA-1 modulate T cell adhesion and immune function in mixed lymphocyte culture. Transplantation. 68(5): 685-692.
- Tirawatnapong S, and **Chirathaworn C**. 1999 Macroscopic slide cell agglutination test for rapid diagnosis of Leptospirosis. Chula Med J. 43(3): 141-146.
- Potteiger JA, Can MA, Haff GG, Mathew S, Schroeder CA, Haub MD, **Chirathaworn C**, Tibbetts SA, McDonald J, Omoike O, Benedict SH. 2001 Training status influences T cell responses in women following acute resistance exercise. Strength Cond Res. 15(2): 185-191.
- **Chirathaworn C**, Lertpokasombat K, Hanvivatvong O, Teerawatanapong S. 2001 Development of enzyme-linked immunosorbent assay and dot-enzyme-linked immunosorbent assay for detection of Leptospira specific IgM antibodies. Chula Med J. 45 (11): 965-970.
- Bhattarakosol P, **Chirathaworn C**, Chimma Pattamawan.2002 Replication of Herpes Simplex Virus in T lymphocytes J Med Assoc Thai. 85 (Suppl 1): S395-S406.
- Charuruks N, Vanavanitkun Y, Seublinvong T, Werawatanakumpa S, Eiam-oung S, Jindamaporn A, **Chirathaworn C**, Panyavorawuch V, Ruangvejvorachai P. 2002 Situation of laboratory service and instrument in Thailand: a descriptive study from questionnaires. J Med Asso Thai. 85 (Suppl 1): S253-S261.

- **Chirathaworn C**, Kohlmeier JE, Tibbetts SA, Rumsey LM, Chan MA, Benedict SH. 2002 Stimulation through intercellular adhesion molecule-1 provides a seconds signal for T cell activation. J Immunol. 168(11):5530-5537.
- Jitsurong S, **Chirathaworn C**, Brown NF, Beacham IR, Tumwasorn S. Searching for virulence Burkholderia pseudomallei genes by immunoscreening the lambda ZAPII expressed genomic library. 2003 Southeast Asian J trop Med Public Health. 34(4): 810-821.
- Chimma P, **Chirathaworn C**, Bhattarakosol P. 2004 Increased Susceptibility of Herpes simplex virus-1 Growth in Phytohemagglutinin-Activated T Lymphocytes Caused by Upregulation of Herpesvirus Entry Mediator A mRNA Expression. Intervirology. (1): 14-18.
- **Chirathaworn C**, Pongpanich A, Poovorawan Y. 2004 Herpes simplex virus 1 induced LOX-1 gene expression in an endothelial cell line, ECV304 cells. Viral Immunol. 17(2): 308-314.
- Pongpanich A, Bhattarakosol P, **Chirathaworn C**. 2004 Induction of Apoptosis by Herpesm Simplex Virus in Jurkat Cells is Partly Through Caspase-3, - 8 and - 9 activation. J Med Assoc Thai. 87(Suppl 2). S140-145.
- Kohno Y, Tanimoto A, **Chirathaworn C**, Shimajiri S, Tawara A, Sasaguri Y. 2004 GM-CSF activates RhoA, integrin and MMP expression in human monocytic cells. Pathol Int. 54(9): 693-702.
- Boonyod D, Poovorawan Y, Bhattarakosol P, **Chirathaworn C**. 2005 LipL32, an outer membrane protein of Leptospira, as an antigen in a dipstick assay for diagnosis of Leptospirosis. Asian Pacific J Allergy Immunol. 23: 133-141.
- Sa-nguanmoo P, Vejchapipat P, Chongsrisawat V, **Chirathaworn C**, Honsawek S, Theamboonlers A, Poovorawan Y. 2007 Analysis of connective tissue growth factor promoter polymorphism in Thai children with biliary atresia. J Med Assoc Thai. 90(2):251-7.

6.4 งานวิจัยที่กำลังทำ : ชื่อข้อเสนอการวิจัย และสถานภาพในการทำ

- "การจับของเชื้อเล็ปโตสไปรากับเมตริกซ์นอกเซลล์" เป็นผู้วิจัยหลัก (ระหว่างดำเนินการ)
- "การศึกษาพยาธิสภาพและพยาธิกำเนิดของโรคเล็ปโตสไปโรซิสในสัตว์ทดลองที่ได้รับเชื้อเล็ปโตสไปราที่ผ่านเข้าไปในสัตว์ทดลองจำนวนครั้งต่างกันเพื่อการพัฒนาวัคซีนและการตรวจวินิจฉัย" เป็นผู้วิจัยหลัก (ระหว่างดำเนินการ)
- "Clinical course of HIV-1 infection and steroid hormone contraception" เป็นผู้วิจัยร่วม (ระหว่างดำเนินการ)
- "การศึกษาภูมิคุ้มกันวิทยาเชิงลึกของโรคเท้าช้าง: มุ่งสู่การป้องกันภาวะเท้าช้างและการกำจัดโรคอย่างถาวร (Advanced immunological study of lymphatic filariasis: Towards prevention of chronic pathology and permanent disease elimination)" เป็นผู้วิจัยร่วม

ผู้ร่วมโครงการวิจัยคนที่ 2

1. ชื่อผู้วิจัย (ภาษาไทย) นพ.ดร.อนุพงศ์ สุจริยากุล

   (ภาษาอังกฤษ) Anupong Sujariyakul, M.D., Ph.D.

2. ตำแหน่งปัจจุบัน

   นายแพทย์ 9 ผู้อำนวยการ

3. หน่วยงานที่อยู่ที่ติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ E-mail

   สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 8 จังหวัดนครสวรรค์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

   โทรศัพท์ 056-229413 โทรสาร 056-226620

   E-mail : anupongho@yahoo.com

4. ประวัติการศึกษา

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

5. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ

   Epidemiology

6. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัย

   6.1 ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย

   -

   6.2 หัวหน้าโครงการวิจัย

   -

   6.3 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว

   - **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)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- Chongsuviwatwong V, **Sujariyakul A**, Pannarunothai S. 1999 Who gains and who loses under Thai DRG payment? Casemix Journal, 1 (3).

6.4 งานวิจัยที่กำลังทำ : ชื่อข้อเสนอการวิจัย

"การศึกษาภูมิคุ้มกันวิทยาเชิงลึกของโรคเท้าช้าง: มุ่งสู่การป้องกันภาวะเท้าช้างและการกำจัดโรคอย่างถาวร (Advanced immunological study of lymphatic filariasis: Towards prevention of chronic pathology and permanent disease elimination)" เป็นผู้วิจัยร่วม

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ร่วมโครงการวิจัยคนที่ 3

1. ชื่อผู้วิจัย (ภาษาไทย) นางสาววิวรพรรณ สรรประเสริฐ
   (ภาษาอังกฤษ) Vivornpun Sanprasert, B.Sc.
2. ตำแหน่งปัจจุบัน
   -
3. หน่วยงานที่อยู่ที่ติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ E-mail
   หน่วยปฏิบัติการวิจัยโรคเท้าช้าง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
   ถ. พระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
   โทรศัพท์ 02-256-4000 ต่อ 3567 โทรสาร -
   E-mail: vivornpun@yahoo.com

4. ประวัติการศึกษา

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

5. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ
   -
6. ประสบการณ์วิจัย
   6.1 ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย
   -
   6.2 หัวหน้าโครงการวิจัย
   -
   6.3 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.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- **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.

6.4 งานวิจัยที่กำลังทำ

- "การศึกษาภูมิคุ้มกันวิทยาเชิงลึกของโรคเท้าช้าง: มุ่งสู่การป้องกันภาวะเท้าช้างและการกำจัดโรคอย่างถาวร (Advanced immunological study of lymphatic filariasis: Towards prevention of chronic pathology and permanent disease elimination)" เป็นผู้วิจัยร่วม

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ร่วมโครงการวิจัยคนที่ 4

1. ชื่อผู้วิจัย (ภาษาไทย) นางสาวพรพรรณ จรัสสิงห์

(ภาษาอังกฤษ) Pornpun Jaratsing, M.Sc.

2. ตำแหน่งปัจจุบัน

-

3. หน่วยงานที่อยู่ที่ติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ E-mail

หน่วยปฏิบัติการวิจัยโรคเท้าช้าง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ถ. พระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

โทรศัพท์ 02-256-4000 ต่อ 3567 โทรสาร -

E-mail: noo_ying_pj@yahoo.com

4. ประวัติการศึกษา

ปริญญา	สาขาวิชา	มหาวิทยาลัย	ปี พ.ศ. ที่ได้รับ
วิทยาศาสตรบัณฑิต	ชีววิทยา	มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประสานมิตร	2545
วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต	วิทยาศาสตร์การแพทย์	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2546-2549

5. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ

-

6. ประสบการณ์วิจัย

6.1 ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย

-

6.2 หัวหน้าโครงการวิจัย

-

6.3 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว

- 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.

6.4 งานวิจัยที่กำลังทำ

- "การศึกษาภูมิคุ้มกันวิทยาเชิงลึกของโรคเท้าช้าง: มุ่งสู่การป้องกันภาวะเท้าช้างและการกำจัดโรคอย่างถาวร (Advanced immunological study of lymphatic filariasis: Towards prevention of chronic pathology and permanent disease elimination)" เป็นผู้วิจัยร่วม

ที่ปรึกษาโครงการวิจัยคนที่ 1

1. ชื่อ (ภาษาไทย) ศ.นพ.ยง ภู่วรวรรณ

(ภาษาอังกฤษ) Yong Poovorawan, M.D.

2. ตำแหน่งปัจจุบัน

ที่ปรึกษาโครงการวิจัย

3. หน่วยงานที่อยู่ที่ติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ E-mail

ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสตับอักเสบ

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทรศัพท์ 02-256-4909

4 ประวัติการศึกษา

ปริญญา	สาขาวิชา	มหาวิทยาลัย	ปี พ.ศ. ที่ได้รับ
แพทยศาสตรบัณฑิต	-	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2517

5. ผลงานวิจัยที่ตีพิมพ์เผยแพร่ย้อนหลัง 3 ปี (ระบุแหล่งพิมพ์และปีที่ตีพิมพ์)

- Chutinimitkul S, Suwannakarn K, Chieochansin T, Mai LQ, Damrongwatanapokin S, Chaisingh A, Amonsin A, Landt O, Songserm T, Theamboonlers A, Poovorawan Y. H5N1 Oseltamivir-resistance detection by real-time PCR using two high sensitivity labeled TaqMan probes. *J Virol Methods. 2006*
- Chongsrisawat V, Yoocharoen P, Theamboonlers A, Tharmaphornpilas P, Warinsathien P, Sinlaparatsamee S, Paupunwatana S, Chaiear K, Khwanjaipanich S, Poovorawan Y. Hepatitis B seroprevalence in Thailand: 12 years after hepatitis B vaccine integration into the national expanded programme on immunization. Trop Med Int Health. 2006 Oct;11(10):1496-502.
- Chieochansin T, Chutinimitkul S, Payungporn S, Theamboonlers A, Tangkijvanich P, Komolmit P, Poovorawan Y. Rapid detection of lamivudine-resistant hepatitis B virus mutations by PCR-based methods. Tohoku J Exp Med. 2006 Sep;210(1):67-78.
- *Nopporpanth S, Sablon E, De Nys K, Lien TX, Brouwer J, Van Brussel M, Smits SL, Poovorawan Y,* Osterhaus AD, Haagmans BL. Genotyping hepatitis C viruses from southeast Asia by a novel line probe assay that simultaneously detects core and 5' untranslated regions. J Clin Microbiol. 2006 Nov;44(11):3969-74.
- Hussain Z, Das BC, Husain SA, Polipalli SK, Ahmed T, Begum N, Medhi S, Verghese A, Raish M, Theamboonlers A, Poovorawan Y, Kar P. Virological course of hepatitis A virus as determined by real time RT-PCR: Correlation with biochemical, immunological and genotypic profiles. World J Gastroenterol. 2006 Aug 7;12(29):4683-8.
- Amonsin A, Chutinimitkul S, Pariyothorn N, Songserm T, Damrongwantanapokin S, Puranaveja S, Jam-On R, Sae-Heng N, Payungporn S, Theamboonlers A, Chaisingh A, Tantilertcharoen R, Suradhat S, Thanawongnuwech R, Poovorawan Y. Genetic characterization of influenza A viruses (H5N1) isolated from 3rd wave of Thailand AI outbreaks. Virus Res. 2006;122(1-2):194-9.

- Sookpotarom P, Vejchapipat P, Chittmittrapap S, Sookpotarom P, Vejchapipat P, Chittmittrapap S, Chongsrisawat V, Chandrakamol B, Poovorawan Y. Short-term results of Kasai operation for biliary atresia: experience from one institution. Asian J Surg. 2006 Jul;29(3):188-92.
- Honsawek S, Kongtawelert P, Pothacharoen P, Khongphatthanayothin A, Chongsrisawat V, Poovorawan Y. Increased levels of serum hyaluronan in patients with dengue infection. J Infect. 2006
- Thong-Ngam D, Tangkijvanich P, Lerknimitr P., Mahachai V, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Diagnostic role of serum interleukin-18 in gastric cancer patients. World J Gastroenterol. 2006. 12(28):4473-7.
- Nopporpanth S, Lien TX, Poovorawan Y, Smits SL, Osterhaus AD, Haagmans BL. Identification of a naturally occurring recombinant genotype 2/6 hepatitis C virus. J Virol. 2006. 80(15):7569-77.
- Khongphatthanayothin A, Phumaphuti P, Thongchaiprasit K, Poovorawan Y. Serum levels of sICAM-1 and sE-selectin in patients with dengue virus infection. Jpn J Infect Dis. 2006 Jun;59(3):186-8.
- Vejchapipat P, Theamboonlers A, Chongsrisawat V, Poovorawan Y. An evidence of intestinal mucosal injury in dengue infection. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2006 Jan;37(1):79-82.
- Phakdeewirot P, Payungporn S, Chutinimitkul S, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Prevalence and molecular characterization of the polymerase gene of gibbon lymphocryptovirus. J Med Primatol. 2006 Jun;35(3):136-43.
- Chutinimitkul S, Bhattarakosol P, Srisuratanon S, Eiamudomkan A, Kongsomboon K, Damrongwatanapokin S, Chaisingh A, Suwannakarn K, Chieochansin T, Theamboonlers A, Poovorawan Y. H5N1 influenza A virus and infected human plasma. Emerg Infect Dis. 2006 Jun;12(6):1041-3.
- Payungporn S, Chutinimitkul S, Chaisingh A, Damrongwantanapokin S, Nuansrichay B, Pinyochon W, Amonsin A, Donis RO, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Discrimination between highly pathogenic and low pathogenic H5 avian influenza A viruses. Emerg Infect Dis. 2006;12(4):700-1.
- Nuchprayoon S, Junpee A, Nithiuthai S, Chungpivat S, Suvannadabba S, Poovorawan Y. Detection of filarial parasites in domestic cats by PCR-RFLP of ITS1. Vet Parasitol. 2006 Sep 10;140(3-4):366-72.
- Songsermn T, Amonsin A, Jam-on R, Sae-Heng N, Meemak N, Pariyothorn N, Payungporn S, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Avian influenza H5N1 in naturally infected domestic cat. Emerg Infect Dis. 2006 Apr;12(4):681-3.
- Samransamruajkit R, Prapphal N, Deelodegenavong J, Poovorawan Y. Plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in pediatric ARDS during high frequency oscillatory ventilation: a predictor of mortality. Asian Pac J Allergy Immunol. 2005 Dec;23(4):181-8.
- Hirankarn N, Kimkong I, Kummee P, Tangkijvanich P, Poovorawan Y. Interleukin-1beta gene polymorphism associated with hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus infection. World J Gastroenterol. 2006 Feb 7;12(5):776-9.
- Poovorawan Y, Hutagalung Y, Chongsrisawat V, Boudville I, Bock HL. Dengue virus infection: a major cause of acute hepatic failure in Thai children. Ann Trop Paediatr. 2006 Mar;26(1):17-23.
- Nuchprayoon S, Junpee A, Poovorawan Y. Random Amplified Polymorphic DNA (RAPD) for differentiation between Thai and Myanmar strains of *Wuchereria bancrofti*. Filaria Journal. 2007; 6(1):6.

ที่ปรึกษาโครงการวิจัยคนที่ 2

1. ชื่อ (ภาษาไทย) นพ. สราวุธ สุวรรณธัพพะ

(ภาษาอังกฤษ) Dr. Saravudh Suvannadabba

2. ตำแหน่งปัจจุบัน

ที่ปรึกษาโครงการวิจัย

3. ที่อยู่ที่ทำงานที่อยู่ที่ติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ E-mail

กรมควบคุมโรคติดต่อ กระทรวงสาธารณสุข

โทรศัพท์ 01-8385830

4. ประวัติการศึกษา

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

5. ผลงานวิจัยที่ตีพิมพ์เผยแพร่ย้อนหลัง 3 ปี (ระบุแหล่งพิมพ์และปีที่ตีพิมพ์)

- Nuchprayoon S, Junpee A, Nithiuthai S, Chungpivat S, Suvannadabba S, Poovorawan Y. Detection of filarial parasites in domestic cats by PCR-RFLP of ITS1. Vet Parasitol. 2006 Sep 10;140(3-4):366-72.
- Sithiprasasna R, Patpoparn S, Attatippaholkun W, Suvannadabba S, Srisuphanunt M. The geographic information system as an epidemiological tool in the surveillance of dengue virus-infected *Aedes* mosquitos. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2004 Dec;35(4):918-26.
- Saelim V, Brogdon WG, Rojanapremsuk J, Suvannadabba S, Pandii W, Jones JW, Sithiprasasna R. Bottle and biochemical assays on temephos resistance in *Aedes aegypti* in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2005 Mar;36(2):417-25.
- Wongkamchai S, Choochote W, Jitpuckdee A, Suvannadabba S, Loymak S, Sakolvaree Y, Tapchaisri P, Chaicumpa W. An antigen detection assay for diagnosing filariasis. Asian Pac J Allergy Immunol. 2003 Dec;21(4):241-51.
- Bhumiratana A, Wattanakull B, Koyadun S, Suvannadabba S, Rojanapremsuk J, Tantiwattanasup W. Relationship between male hydrocele and infection prevalences in clustered communities with uncertain transmission of Wuchereria bancrofti on the Thailand-Myanmar border. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2002 Mar;33(1):7-17.
- Kanjanopas K, Choochote W, Jitpakdi A, Suvannadabba S, Loymak S, Chungpivat S, Nithiuthai S. Brugia malayi in a naturally infected cat from Narathiwat Province, southern Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2001 Sep;32(3):585-7.