

3836501 SCBC/M: MAJOR: BIOCHEMISTRY; M.Sc.(BIOCHEMISTRY)

KEY WORDS : MALARIA/ THALASSEMIA/ ARTEMISININ/ *P. falciparum*

JUREE CHAROENTEERABOON: INACTIVATION OF ARTEMISININ BY NORMAL AND VARIANT ERYTHROCYTES. THESIS ADVISORS: PRAPON WILAIRAT, Ph.D., YONGYUTH YUTHAVONG, D.Phil. 99 p. ISBN 974-662-512-8

Malaria continues to be a major public health problem in many parts of the tropical world, including Thailand. The resistance of *P. falciparum* to antimalarial drugs, such as chloroquine, quinine, mefloquine and Fansidar, has spread rapidly. Artemisinin, an endoperoxide-containing compound, and its derivatives are effective against multidrug-resistant strains of *P. falciparum*. Thalassemia also has a high incidence in malaria endemic areas. *In vitro* studies have demonstrated resistance to artemisinin by *P. falciparum*-infected α -thalassemic erythrocytes compared with normal controls. This resistance is host specific and not due to parasites. Artemisinin was inactivated by both types of α -thalassemic erythrocytes, Hb H and Hb H/Hb CS, to a greater extent than normal cells, accounting for artemisinin resistance in *P. falciparum*-infected α -thalassemic erythrocytes. Both cytosol and membrane components from α -thalassemic erythrocytes inactivated artemisinin. Unlike α -thalassemic red cells, intact β -thalassemic erythrocytes did not behave differently from normal erythrocytes, but lysate and membrane fractions could inactivate artemisinin. The presence of 50% (v/v) human serum or greater could prevent artemisinin inactivation by normal red cells, but human serum could only retard slightly the rate of artemisinin inactivation by both types of α -thalassemic erythrocytes. Phenylhydrazine-oxidized red blood cells, an *in vitro* model of thalassemia, were also able to reduce artemisinin activity. This inactivation mechanism allows ineffective artemisinin to be present in *P. falciparum*-infected α -thalassemic individuals which may be a cause of recrudescence of malaria during artemisinin treatment, and might possibly produce artemisinin-resistant parasites in the future.

3836501 SCBC/M : สาขาวิชา : ชีวเคมี ; วท.ม. (ชีวเคมี)

จूरีย์ เจริญธีรบุรณ : การหมดประสิทธิภาพของยาอาร์ทีมิซินินโดยเม็ดเลือดแดงปกติและเม็ดเลือดแดงธาลัสซีเมีย (INACTIVATION OF ARTEMISININ BY NORMAL AND VARIANT ERYTHROCYTES) คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : ประพนธ์ วิไลรัตน์ Ph.D., ยงยุทธ ยุทธวงศ์ D. Phil., 99 หน้า. ISBN 974-662-512-8

โรคมalaria เป็นโรคที่ยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขในหลาย ๆ ส่วนของโลกเขตร้อนรวมถึงประเทศไทยและพบว่ามี การดื้อของเชื้อพลาสโมเดียมฟัลซิพาล์มต่อยาที่ใช้ต้านเชื้อ malaria เช่น คลอโรควิน ควินิน เมโฟลควิน และ ฟานซิดาร์ แพร่กระจายอย่างรวดเร็ว ยาอาร์ทีมิซินินเป็นยาที่มี หมู่เปอร้ออกไซด์อยู่ในสารประกอบซึ่งมีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อ malaria ฟัลซิพาล์มที่ดื้อต่อยา คลอโรควิน ได้ดี ในขณะที่โรคธาลัสซีเมียเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมซึ่งพบว่ามี การกระจายของโรคในพื้นที่แถบที่มีการระบาดของโรคมalaria เช่นกัน

การศึกษาในห้องปฏิบัติการได้แสดงให้เห็นว่าเกิดการดื้อยาอาร์ทีมิซินินต่อการฆ่าเชื้อ malaria ฟัลซิพาล์มที่อยู่ในเม็ดเลือดแดงจากผู้ป่วยธาลัสซีเมีย การดื้อต่อยาชนิดนี้เป็นการดื้อยาที่มี ได้เกิดจากเชื้อ malaria หากแต่เฉพาะเจาะจงต่อเซลล์เจ้าบ้าน โดยการศึกษาได้แสดงให้เห็นว่าเกิดการ ทำลายประสิทธิภาพของยาอาร์ทีมิซินินโดยเม็ดเลือดแดงอัลฟาธาลัสซีเมียมากกว่าในเม็ดเลือดแดง ปกติซึ่งสอดคล้องกับการพบการดื้อยาอาร์ทีมิซินินข้างต้น นอกจากนี้ยังพบว่าส่วนของเยื่อผิวเม็ด เลือดแดงและส่วนของน้ำเลือดจากเม็ดเลือดแดงอัลฟาธาลัสซีเมียสามารถทำให้ยานี้หมดประสิทธิ ภาพได้ การศึกษาในเม็ดเลือดแดงเบต้าธาลัสซีเมียพบว่าไม่มีผลต่อประสิทธิภาพของยา ในขณะที่ ส่วนของน้ำเลือดกลับทำลายยาได้เช่นเดียวกับส่วนของน้ำเลือดจากเบต้าธาลัสซีเมีย นอกจากนี้ใน การศึกษานี้พบว่าเม็ดเลือดแดงปกติสามารถทำลายยาอาร์ทีมิซินินได้ ทำให้มีการศึกษาถึงผลของชี รัมต่อการหมดประสิทธิภาพของยาและพบว่าการเพิ่มชีรัมมากกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ขึ้นไปช่วยป้องกัน การทำลายยาโดยเม็ดเลือดแดงปกติได้ แต่สำหรับในเม็ดเลือดแดงอัลฟาธาลัสซีเมียนั้นกลับพบว่า การเพิ่มชีรัมช่วยชะลอการทำลายประสิทธิภาพของยาให้ช้าลงเพียงเล็กน้อย ในการศึกษาโดยใช้แบบ จำลองเม็ดเลือดธาลัสซีเมียโดยสาร phenylhydrazine พบว่าเม็ดเลือดแดงจำลองนี้สามารถทำให้ยา หมดประสิทธิภาพได้เช่นเดียวกัน

กลไกในการเกิดการหมดประสิทธิภาพของยาโดยเม็ดเลือดแดงเจ้าบ้านนี้เป็นปัจจัยที่สำคัญ ที่ทำให้เกิดการดื้อยาอาร์ทีมิซินินต่อการต้านเชื้อ malaria ในเม็ดเลือดแดงอัลฟาธาลัสซีเมีย ซึ่งอาจ เป็นสาเหตุของการกลับเป็นใหม่ (recrudescence) ของโรคมalaria และอาจเป็นการเหนี่ยวนำให้ เกิดเชื้อ malaria ที่ดื้อต่อยาอาร์ทีมิซินินขึ้นได้ในอนาคต