



610853219

**STUDIES ON THE PATHOGENESIS OF  
ERYTHROCYTE DYSFUNCTION IN MALARIA**

**KESINEE THANIKKUL**

**With compliments**  
of  
*Faculty of Graduate Studies*  
**MAHIDOL UNIVERSITY**

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT  
OF THE REQUIREMENTS FOR  
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PATHOBIOLOGY)  
FACULTY OF GRADUATE STUDIES  
MAHIDOL UNIVERSITY**

**1998**

**ISBN 974-589-314-5**

**COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

3837069 SCPB/D: MAJOR: PATHOBIOLOGY; Ph.D. (PATHOBIOLOGY)

KEY WORD : MALARIA/ ERYTHROCYTE/ PATHOGENESIS

KESINEE THANIKKUL: STUDIES ON THE PATHOGENESIS OF ERYTHROCYTE DYSFUNCTION IN MALARIA. THESIS ADVISOR: RACHANEE UDOMSANGPETCH, Ph.D., TONGTAVUCH ANUKARAHANON TA, MD., Ph.D., WITAYA THAMAVIT, D.V.M., M.S., PEERAPAN TAN-ARIYA, Ph.D. 86 p. ISBN 974-589-314-5

Deformability of red cells plays a major role in the maintenance of physiological function of all tissues and organs. During malaria infection the deformability of *P. falciparum*-infected red cells was reduced significantly corresponding to the parasite maturation. The deformability of uninfected red cells was also decreased significantly after exposure to parasite-released products. At high shear, both quinine and artesunate inhibited reduction of deformability of the ring/ trophozoites-infected red cell ( $p=0.05$ ). However, artesunate showed a greater effect than quinine ( $p=0.005$ ). Antigenic alteration on the surface of infected red cells was investigated. There was no significant increase in antimalarial antibodies binding to the infected red cell after artesunate exposure. In blood obtained from patients with falciparum malaria, ring-infected erythrocyte surface antigen (RESA) was observed on the membrane of the red cells without intracellular parasites (RESA-RBC). In patients with uncomplicated malaria, the number of RESA-RBC increased significantly ( $p=0.002$ ) 24 hours after treating with qinghaosu derivatives. With quinine, significant increase ( $p=0.002$ ) was observed within 7 days. In severe malaria, the number of RESA-RBC was significantly increased ( $p=0.001$ ) at 8 hours after treating with qinghaosu derivatives but not with quinine ( $p=0.43$ ). Although parasitaemia was negative, RESA-RBC was still observed in the blood up to day 21. There was no RESA-RBC in the parasite culture with or without the addition of the qinghaosu derivatives.

In conclusion, the rapid parasite clearance by qinghaosu derivatives does not result from either the changes of red cell deformability or increased antibody binding to the infected red cells. The innate mechanism of the spleen in removal of parasites without red cell destruction may have an important role for parasite clearance and qinghaosu derivatives can enhance this process. This can explain why the fall in hematocrit is less than predicted in relation to the loss of parasites in hyperparasitaemic patients.

3837069 SCPB/D: สาขาวิชา: พยาธิชีววิทยา; ปรัชญาคุษฎีบัณฑิต (พยาธิชีววิทยา)

เกศินี ธนิกกุล: พยาธิกำเนิดของความบกพร่องของเม็ดเลือดแดงในโรคมalariaเรื้อ

(Studies on the pathogenesis of erythrocyte dysfunction in malaria) คณะกรรมการควบคุม  
วิทยานิพนธ์: รัชนิย์ อุดมแสงเพชร, Ph.D., ธงวัช อนุเคราะห์านนท์, M.D., Ph.D., วิทยา ธรรมวิทย์,  
D.V.M., M.S., พิระพันธ์ ตันอารีย์, Ph.D. 86 หน้า ISBN 974-589-314-5

เชื้อมalariaเรื้อทำให้เม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อสูญเสียความยืดหยุ่นและเม็ดเลือดแดงที่ไม่ติดเชื้อจะสูญเสียความยืดหยุ่น เมื่ออยู่ร่วมกับเม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อ ทั้งนี้เป็นผลเนื่องมาจากสารละลายบางชนิดที่ถูกหลั่งออกมาจากเชื้อมalariaเรื้อ ยาควินินและยาอาร์ติซูนเนทช่วยยับยั้งมิให้เม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อมีความยืดหยุ่นลดลง ยาอาร์ติซูนเนทมีผลในการยับยั้งดังกล่าวมากกว่าควินินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ยาอาร์ติซูนเนท ไม่ได้ชักนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ผิวเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้นจากเดิม ดังนั้นแอนติบอดีที่มาจับกับเม็ดเลือดแดงติดเชื้อจึงไม่เพิ่มมากขึ้นในการศึกษานี้พบว่าเลือดผู้ป่วยติดเชื้อมalariaเรื้อชนิดพัลซิปาร์ม มีแอนติเจน RESA (ring-infected erythrocyte surface antigen) บนผิวเม็ดเลือดแดงซึ่งไม่มีเชื้อมalariaเรื้ออยู่ เราเรียกเม็ดเลือดแดงชนิดนี้ว่า RESA-RBC ในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อมalariaเรื้อชนิดไม่รุนแรงจะมีจำนวน RESA-RBC เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังจากได้รับการรักษาด้วยยาควินิน 7 วัน หรือได้รับการรักษาด้วยยาอาร์ติซูนเนท 24 ชั่วโมง แต่ในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อมalariaเรื้อชนิดรุนแรง จำนวน RESA-RBC จะเพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญภายใน 8 ชั่วโมง หลังจากได้รับการรักษาด้วยยาอาร์ติซูนเนท แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงจำนวน RESA-RBC หลังจากได้รับการรักษาด้วยควินินในการศึกษาต่อเนื่องกัน 1 เดือน พบว่า RESA-RBC จะตรวจพบ ได้นานถึง 21-28 วัน ในระหว่างได้รับการรักษาโรคมalariaเรื้อ นอกจากนี้ยังพบว่าไม่มี RESA-RBC ปรากฏให้เห็นใน continuous parasite culture *in vitro* ถึงแม้ว่าจะใส่ยาอาร์ติซูนเนทลงไป

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการกำจัดเชื้อมalariaเรื้อถูกทำลายอย่างรวดเร็วหลังจากการรักษาด้วยยาอาร์ติซูนเนท มิได้เกิดจากยา ทำให้เม็ดเลือดแดงติดเชื้อ มีความยืดหยุ่นลดลง หรือยาชักนำให้แอนติบอดีมาจับและทำลายเชื้อมalariaเรื้อแต่ยาจะช่วยให้เกิดกลไกกำจัดเชื้อออกจากเม็ดเลือดแดงได้เร็วขึ้น แต่ไม่ทำลายเม็ดเลือดแดงนั้นกลไกดังกล่าวนี้อาจช่วยอธิบายว่าผู้ป่วยที่มีจำนวนเชื้อมalariaเรื้อสูงในกระแสเลือดและที่ได้รับการรักษาด้วยยาอาร์ติซูนเนทแต่ไม่เกิดภาวะซีดในขณะที่ระดับเชื้อลดลงอย่างรวดเร็ว หลังจากได้รับการรักษา