



บทที่ 1

บทนำ

มาเลเรียเป็นโรคซึ่งเกิดจากสัตว์เซลล์เดียว ที่อยู่ใน Phylum Protozoa Class Sporozoa และ Genus Plasmodium มีอยู่ด้วยกันหลายชนิด สามารถทำให้เกิดโรคได้ทั้งในคนและสัตว์ ชนิดที่ทำให้เกิดโรคในคนคือ ชนิดฟัลซิพารัม (*Plasmodium falciparum*) ชนิดไวแวกซ์ (*P. vivax*) ชนิดมาเลริอี (*P. malariae*) และชนิดโอวาเล (*P. ovale*) อาการทั่วไปของโรคคือ เป็นไข้หนาวสั่น จับไข้เป็นระยะ ๆ เช่น อาจจับไข้ทุกวันหรือวันเว้นวัน หรือวันเว้นสองวันก็ได้ ทั้งนี้แล้วแต่ชนิดของเชื้อที่ทำให้เกิดโรค มีอาการโลหิตจาง และม้ามโต อาจเรียกโรคนี้ว่า "ไข้จับสั่น" หรือ "ไข้ป่า"

ในประเทศไทยพบอยู่ 3 ชนิดคือ ชนิดฟัลซิพารัม ชนิดไวแวกซ์ และชนิดมาเลริอี แต่ชนิดมาเลริอีพบน้อยมาก โดยพบเฉพาะทางภาคเหนือเท่านั้น ชนิดร้ายแรงที่สุดที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการมาเลเรียขึ้นสมอง และถึงแก่ความตายได้ คือชนิดฟัลซิพารัม โรคมาเลเรียนี้มีแพร่กระจายอยู่ทั่วประเทศ และท้องที่มีโรคมมาเลเรียชุกชุมมีประมาณ 1 ใน 10 ของพื้นที่ ซึ่งได้แก่ท้องที่ในจังหวัดต่าง ๆ ดังต่อไปนี้ คือ แม่ฮ่องสอน ตาก น่าน แพร่ นครราชสีมา สระบุรี ปราจีนบุรี ฉะเชิงเทรา ชลบุรี ตราก ระยอง จันทบุรี กาญจนบุรี ระนอง สงขลา ตรัง พังงา กระบี่ และสตูล

มาเลเรียนับว่าเป็นโรคที่เป็นปัญหาสำคัญยิ่งทางด้านสาธารณสุข ทำอันตรายต่อสุขภาพและชีวิตประชาชน ทำให้เกิดผลกระทบตอความมั่นคงของเศรษฐกิจและการพัฒนาประเทศ ตามรายงานของที่ประชุมสมัชชาใหญ่ครั้งที่ 31 ประจำปี พ.ศ. 2521 ขององค์การอนามัยโลกที่กรุงเจนีวาได้กล่าวว่ ทุก ๆ ปีประชากรโลกจำนวน 150 ล้านคนได้ป่วยเป็นโรคมมาเลเรีย และมีอัตราการตายของเด็กที่มีอายุ

ไม่เกิน 5 ขวบ เนื่องจากโรคนี้ประมาณ 1 ล้านคนต่อปี ดังนั้นทางองค์การอนามัยโลกจึงได้จัดโรคมมาเลเรียไว้เป็นอันดับหนึ่งในจำนวนโรคที่ร้ายแรงในเมืองร้อน 6 โรค และได้สนับสนุนช่วยเหลือโครงการวิจัยทางด้านมาเลเรียมากมาย อาทิเช่น ในปี พ.ศ.2522 ได้ให้ทุนสนับสนุนแก่ประเทศต่าง ๆ 24 ประเทศ รวมทั้งสิ้น 100 โครงการ โดยมีวัตถุประสงค์ที่โครงการจะลดอัตราการตาย ความทุกข์ทรมาน และกำจัดโรคนี้ให้หมดไป

ในประเทศไทย กองมาเลเรีย กรมควบคุมโรคติดต่อ กระทรวงสาธารณสุข ซึ่งเป็นหน่วยงานที่ได้รับมอบหมายให้ดำเนินการรณรงค์ปราบปรามโรคนี้ โดยมีเป้าหมายในการควบคุมพาหะนำโรค เพื่อลดอัตราการแพร่กระจาย และหยุดยั้งการติดต่อของโรค รายงานว่า ปี พ.ศ.2523 มีผู้ป่วยเป็นโรคมมาเลเรียในประเทศไทย ทั้งหมด 395,442 คน ซึ่งได้เพิ่มจากจำนวนผู้ป่วยใน พ.ศ.2522 ถึง 30.9 เปอร์เซ็นต์ และปัญหาที่เป็นสาเหตุทำให้การดำเนินการไม่สามารถสำเร็จตามเป้าหมายก็คือ การเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมของยุงที่เป็นพาหะดังกล่าวคือ ยุงก้นปล่องได้เปลี่ยนพฤติกรรมจากที่เค็มเคยคุ้ยเคี้ยว และเกาะพักอยู่ภายในบ้านเป็นการบินเข้าไปกัดคนแล้วบินออกนอกบ้านเลย ทำให้การพ่นสารเคมีที่มีฤทธิ์ตกค้างตามบ้านเรือนซึ่งสามารถทำให้ยุงตายได้นั้น ไม่ได้ผลเท่าที่ควร และยุงสามารถปรับตัวให้มีความทนทานต่อยาฆ่าแมลง โดยเฉพาะคีทีที่สูงขึ้น จนถึงขั้นดื้อยา

ประวัติการคัดลอกยาลดโรควินของเชื้อพัลซิพาร์มีได้พบครั้งแรกที่ประเทศโคลัมเบีย ทวีปอเมริกาใต้ โดย Moore & Lanier (1961) และในเวลาใกล้เคียงกันนี้เอง Harinasuta et al. ได้รายงานการคัดลอกยาลดโรควินของเชื้อพัลซิพาร์มีในประเทศไทย (Colwell, 1972) ต่อมาเมื่อสนใจศึกษาการคัดลอกยาลดโรควิน และยาที่ใช้รักษามาเลเรียชนิดอื่นของเชื้อพัลซิพาร์มีกันมากขึ้น อาทิเช่น ยาในจำพวก 4-อะมิโนควิโนลีน (4-aminoquinoline) ไพริเมตามีน (pyrimethamine) และควินิน (quinine) เป็นต้น โดยศึกษาจากการติดตามผลการรักษาผู้ป่วยและผู้ที่ถูกชักนำให้ติดเชื้อ ผลการทดลองปรากฏว่าเชื้อที่คัดลอกยาลด-

ควินนี้มีแนวโน้มที่จะคือคอตยาอื่น ๆ ซึ่งอยู่ในจำพวก 4-อะมิโนควิโนลิโนควาย (Young, 1961) นอกจากนี้รายงานว่าการที่คอตยานี้ได้แพร่กระจายออกไปในประเทศอื่น ๆ อาทิเช่น พม่า (Powell et al., 1964 b) และมาเลเซีย (deGowin et al., 1965) โดยมีระดับการคอตยาต่าง ๆ กัน ดังนั้นในปี ค.ศ.1965 ทางองค์การอนามัยโลกได้ให้คำจำกัดความของ "การคอตยาของเชื้อไซมาเลเรีย" ว่า ภายหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับประทานยาในปริมาณที่เท่าหรือมากกว่าที่ได้กำหนดไว้ แต่ยังคงพบว่ามีเชื้อไซมาเลเรียในร่างกายยังสามารถมีชีวิตอยู่และเพิ่มจำนวนได้ จำเป็นต้องมีเชื้อไซมาเลเรียที่คอตยาศูนย์นั้น ทั้งนี้ต้องคำนึงถึงสภาพร่างกายของผู้ป่วยที่สามารถทนต่อระดับยาคังกลาวได้ควาย (Beales, 1981) และในปี ค.ศ.1967 องค์การอนามัยโลกได้จัดระดับการคอตยาของเชื้อไซมาเลเรีย โดยพิจารณาจากผลของการให้ยาคลอโรควินแก่ผู้ป่วยในขนาด 25 มิลลิกรัมเบสต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เป็นเวลา 3 วัน แล้วติดตามคุณภาพในช่วง 28 วัน ไว้ดังนี้

1. ไวคอตยา (sensitive) ในพวกนี้เมื่อให้ยาคลอโรควินแล้วไซจะลดลง และเชื้อจะหมดไปจากกระแสเลือดภายใน 7 วัน และจะไม่พบเชื้อในเลือดอีก
2. คอตยาระดับหนึ่ง (R I) เมื่อให้ยาคลอโรควินแล้ว ไซจะลดลงและเชื้อจะหมดไปจากกระแสเลือดภายใน 7 วัน แต่จะกลับพบเชื้อในกระแสเลือดและมีไซอีกภายใน 28 วัน
3. คอตยาระดับสอง (R II) เมื่อให้ยาคลอโรควินแล้ว ไซจะลดลง และจำนวนเชื้อจะลดลงมาก แต่ไม่หมดไปจากกระแสเลือด แล้วจะพบเชื้อ และมีไซอีกภายใน 28 วัน
4. คอตยาระดับสาม (R III) หลังจากให้ยาคลอโรควินแล้ว ไซจะไม่ลดลง จำนวนเชื้อจะลดลงเล็กน้อยหรือไม่ลดลงเลย

การจัดระดับการคอตยานี้ สามารถที่จะนำมาคัดแปลงใช้กับยาศูนย์อื่นได้ ทั้งนี้ต้องคำนึงถึงชนิดของเชื้อไซมาเลเรีย และความเร็วในการออกฤทธิ์ของยาคอตยาคองไซมาเลเรียชนิดนั้น ๆ คว (WHO, 1979 c)

วิธีการศึกษาการคื้อยาโดยติดตามผลการรักษาจากผู้ป่วยโดยตรงนั้น เป็นวิธีที่ค่อนข้างยุ่งยาก เพราะจะต้องติดตามผลเป็นระยะเวลาานาน ไม่เหมาะที่จะนำมาใช้ปฏิบัติในภาคสนาม ไม่สามารถเห็นการเปลี่ยนแปลงรูปร่างลักษณะของเชื้อบางระยะที่อาจผิดปกติเนื่องจากยาในกระแสเลือดได้ และยิ่งกว่านั้นยังมีปัญหาเกี่ยวกับการติดเชื้อมือของผู้ป่วย และภูมิคุ้มกันในตัวผู้ป่วยด้วย ทำให้การวินิจฉัยผิดไป ดังนั้นทางองค์การอนามัยโลกจึงได้ให้ความสำคัญ และพยายามที่จะหาวิธีทดสอบการคื้อยาของเชื้อฟัลซิพารัม เพื่อศึกษาอัตราการแพร่กระจายของเชื้อที่คื้อยานี้ให้ได้ผลที่แน่นอน

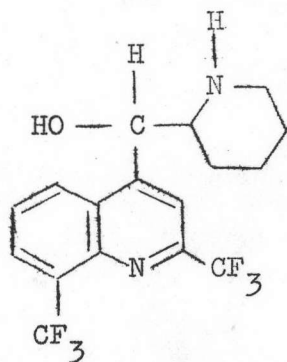
ในปี ค.ศ.1968 Rieckmann et al. ได้พัฒนาเทคนิคการทดสอบการคื้อยาในหลอดทดลองวิธีหนึ่งเรียกว่า แมโครเทคนิค (Macrotechnique) ได้สำเร็จ ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้ได้ผลดี และมีข้อดีกว่าวิธีศึกษาผลโดยติดตามผลการรักษาจากผู้ป่วยหลายประการ ดังนั้นทางองค์การอนามัยโลกจึงได้ยอมรับวิธีนี้เป็นวิธีมาตรฐาน และได้ชักชวนให้ผู้วิจัยใช้ในภาคสนาม ซึ่งได้ผลดีแต่ยังมีข้อเสียบางประการ ต่อมาปี ค.ศ.1978 หลังจากที่ Trager & Jensen (1976) ได้พบวิธีเพาะเลี้ยงเชื้อฟัลซิพารัมในจานทดลอง Reickmann et al. ได้พัฒนาเทคนิคใหม่ขึ้นอีกวิธีหนึ่ง เรียกว่าไมโครเทคนิค (Microtechnique) ซึ่งเป็นวิธีที่เหมาะสมสำหรับการปฏิบัติงานในภาคสนามมากกว่าวิธีแรก วิธีนี้ก็ได้ใช้ทดสอบการคื้อยาคลโรควินกัน้อย่างแพร่หลาย ทำให้ทราบสถานการณ์การคื้อยาของเชื้อฟัลซิพารัม คื้อยาคลโรควินในปัจจุบันนี้ว่าอยู่ในอัตราค่อนข้างสูง

ส่วนการทดสอบการคื้อยาในห้องปฏิบัติการนั้น ได้มีผู้ทำการศึกษากันอย่างกว้างขวาง อาทิเช่น Nguyen-Dinh & Trager (1978) Richards & Maples (1979) และ Thaitong & Beale (1981) วิธีการทดสอบของ Thaitong & Beale นี้เป็นวิธีการที่ดัดแปลงมาจากวิธีการที่ใช้ในห้องปฏิบัติการของ 2 วิธีแรก โดยมีข้อดีกว่าคือ เป็นวิธีที่ประหยัด เพราะใช้ปริมาณอาหารเลี้ยงเชื้อ ซีรัม ยา และเลือดสำหรับการทดสอบเพียงเล็กน้อย สามารถทำการทดสอบซ้ำได้หลายครั้งเท่าที่

จำเป็น นอกจากนั้นในการทดสอบยาแต่ละครั้งได้ใช้ไอโซเลท K_1 เป็นมาตรฐาน สำหรับการทดสอบควบคุมกันไปด้วยทุกครั้ง ซึ่งทำให้ได้ผลที่แน่นอน และสามารถนำผลการทดลองมาเปรียบเทียบกันได้

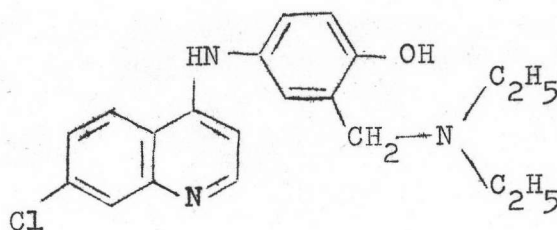
จากผลงานของ *Thaithong & Beale (1981)* ซึ่งได้ใช้วิธีการที่ดัดแปลงมานี้ ทดสอบผลของยาคลอโรควิน และไพริเมทามีนกับเชื้อพัลซิพารัม ไอโซเลท - ต่าง ๆ ที่ได้จากผู้ป่วยในประเทศไทยเปรียบเทียบกับเชื้อพัลซิพารัมจากผู้ป่วยในประเทศแอมเบีย ทวีปแอฟริกา ที่ไวต่อยาทั้งสองชนิดนี้ พบว่าเชื้อพัลซิพารัมในประเทศไทยคือต่อยาคลอโรควินและไพริเมทามีนมากกว่าเชื้อพัลซิพารัมจากประเทศแอมเบีย ถึง 10^4 และ 10^5 เท่าตามลำดับ นอกจากนี้ยังได้ทดสอบผลของยาคลอโรควิน ไพริเมทามีน และควินิน กับ เชื้อพัลซิพารัม ไอโซเลทอื่น ๆ อีก 11 ไอโซเลท และ 4 สายพันธุ์ ที่ได้จากผู้ป่วยในประเทศไทยและประเทศต่าง ๆ อีกหลายประเทศ คือ พม่า เขมร ศรีลังกา จีน อินโดนีเซีย ฮอนดูรัส และแอมเบีย (ผลงานยังไม่ได้ตีพิมพ์) ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาการดื้อยาของเชื้อพัลซิพารัม ไอโซเลทเหล่านี้ ต่อยาเมโฟลควินและอะโมโคอาควิน

ยาเมโฟลควิน เป็นยาชนิดใหม่ที่ทางองค์การอนามัยโลกกำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาเพื่อจะนำมาใช้ทดแทนยาคลอโรควิน เป็นยาในกลุ่ม 4-ควิโนลีนเมทานอล (4-quinolinemethanol) มีสูตรโครงสร้างดังนี้



α -(2-piperidyl-2,8-bis (trifluoromethyl)-4-quinolinemethanol

ผู้วิจัยมีความเห็นว่าก่อนที่จะได้มีการใช้ยาเมโฟลควินกันอย่างแพร่หลายในระยะ
 เวลาอันสั้นนี้ น่าจะได้อาศัยถึงพื้นฐานของยานี้คือเชื้อพัลซิพารัมเสียก่อน เพื่อจะได้
 เป็นข้อมูลสำหรับเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงที่อาจเกิดมีการคือยาชนิดนี้ในภายหลัง
 ยาอะโมโคอาควิน เป็นยาที่อยู่ในพวก 4-อะมิโนควิโนลีน เช่นเดียวกับ
 ยาคลอร์ควิน มีสูตรโครงสร้างดังนี้



7-chloro-4-(3'-diethylaminomethyl-4-hydroxyanilino) quinoline

ยาอะโมโคอาควินเป็นยาที่สามารถใช้รักษามาลาเรียได้ผลดีในประเทศศรีลังกา
 และยังไม่เคยมีรายงานการคือยาเลย แต่ประเทศไทยเรายังมิได้นิยมใช้กัน ผู้
 วิจัยจึงสนใจที่จะทดสอบยาเมโฟลควิน และอะโมโคอาควิน ต่อเชื้อพัลซิพารัม ไอ
 โซเลทเดียวกัน และด้วยวิธีเดียวกันกับของ Thaithong & Beale โดยมีวัตถุประสงค์คือ

1. เพื่อหาความเข้มข้นของยาเมโฟลควิน และอะโมโคอาควิน ที่
 สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อพัลซิพารัมในหลอดทดลอง
2. ศึกษาผลของยาเมโฟลควินและอะโมโคอาควิน ที่สามารถยับยั้งการ
 เจริญของเชื้อพัลซิพารัมในหลอดทดลอง
3. เปรียบเทียบผลของยาเมโฟลควิน และอะโมโคอาควิน ระหว่าง
 ไอโซเลทต่าง ๆ ทั้งหมด 11 ไอโซเลท และ 4 สายพันธุ์ ที่ได้จากประเทศไทย
 และจากต่างประเทศ

ผลที่ได้จากการทดลองนี้จะบอกได้คร่าว ๆ ถึงการออกฤทธิ์ของยาเมโฟล-
 ควิน และอะโมโคอาควิน เช่นมีผลต่อการเจริญเติบโต หรือมีผลต่อการเพิ่มจำนวน

ของเชื้อฟิลิปปารัมในหลอดทดลอง ซึ่งอาจนำไปประกอบการศึกษาถึงยาค้างกล่าวอย่าง
ละเอียดต่อไป และผลการทดลองครั้งนี้จะเป็นประโยชน์ต่อแพทย์ในการรักษาผู้ป่วย
ควยโรคมาเลเรียชนิดฟิลิปปารัม เพื่อแพทย์จะได้เลือกใช้ยาที่มีประสิทธิภาพ ซึ่งจะ
มีผลโดยตรงต่อชีวิตผู้ป่วย และมีผลทางอ้อมแก่เศรษฐกิจของชาติ