

การศึกษาประสิทธิภาพของยาคลอโรควินใน
การรักษาผู้ป่วยมาลาเรียไวแวกส์ที่ไม่มีอาการ
ข้างเคียง ในจังหวัดแม่ฮ่องสอน

สวาท ชลพล M.Ed

คณินิจ คงพ่วง Ph.D.(Trop.Med.)

สุภาพ ฉัตรชาติรักษาญ A.ED.

สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 1 เชียงใหม่

กรมควบคุมโรค

กระทรวงสาธารณสุข

ก
คำนำ

เชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกซ์ (*Plasmodium vivax*) เป็นเชื้อที่พบมากรองจากชนิดฟัลซิพารัม (*Plasmodium falciparum*) ในประเทศไทยเมื่อประมาณ 30-40 ปีที่ผ่านมาพบอัตราส่วนผู้ป่วยชนิดฟัลซิพารัมต่อไวแวกซ์เท่ากับ 70:30 แต่ปัจจุบันพบการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนของการติดเชื้อมาลาเรียทั้งสองชนิดในอัตราส่วนพอกันคือ 50:50 และในบางพื้นที่อาจพบอัตราส่วนของเชื้อ *P. vivax* สูงกว่า *P. falciparum* การเปลี่ยนแปลงสัดส่วนการระบาดของเชื้อในแต่ละปีทำให้มีความจำเป็นต้องมีการติดตามเพื่อประเมินสถานการณ์ของโรคมาลาเรียอย่างต่อเนื่องเพื่อวางแผนการควบคุมโรคได้อย่างมีประสิทธิภาพ ปัจจุบันยาคลอโรควินและไพรมากวินถูกใช้เป็นยามาตรฐานหลักในการรักษามาลาเรียชนิดไวแวกซ์ตั้งแต่ปีพ.ศ.2483 โดยคลอโรควินเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อระยะที่อยู่ในกระแสเลือด (bloodschizonticide) ทั้งระยะมีเพศและไร้เพศแต่ไม่มีฤทธิ์ต่อเชื้อระยะที่อยู่ในเซลล์ตับจึงต้องใช้ร่วมกับยาไพรมากวินซึ่งมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อระยะอิปโนซอยต์ที่อยู่ในเซลล์ตับ (tissue schizonticide) ใช้เป็นยาป้องกันเกิดโรคซ้ำ (antirelapse) ในประเทศไทยมีรายงานผู้ป่วยมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัมคือต่อยาคลอโรควินประมาณในปีพ.ศ.2493 หลังจากนั้นมีการกระจายไปตามภูมิภาคต่างๆทั่วโลกแต่สำหรับเชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกซ์นั้นยังไม่มีรายงานการคือยาคลอโรควินในเชื้อมาลาเรียชนิดนี้ในประเทศไทยแต่ประสิทธิภาพของยาลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับอดีตที่ผ่านมา ปัจจุบันยังไม่เป็นที่ทราบกันดีถึงสาเหตุแท้จริงที่ทำให้เกิดการคือยาคลอโรควินในเชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกซ์ ประเทศไทยได้กำหนดแนวทางการรักษามาลาเรียชนิดไวแวกซ์ด้วยยาคลอโรควิน Chloroquine (CQ) และไพรมากวิน ต่อเนื่อง 14 วัน ประเด็นเชื้อไวแวกซ์คือยาคลอโรควิน(การตรวจพบเชื้อซ้ำหลังการรักษาครบกำหนด)เป็นความท้าทายที่จะต้องคำนึงถึงประสิทธิภาพของยา จึงกำหนดวัตถุประสงค์ของการศึกษา คือต้องการศึกษาว่าเชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกซ์ตอบสนองต่อยาคลอโรควินในจังหวัดแม่ฮ่องสอนอย่างไร โดยศึกษาประสิทธิภาพยาต่อเชื้อในคน ตั้งแต่เดือนมิถุนายน 2552 ถึงเดือนธันวาคม 2553 ใน 2 พื้นที่ของจังหวัด คือ อำเภอสบเมย และอำเภอเมือง

นายสาวาท ชลพล

ข

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ศูนย์ควบคุมโรคติดต่อ นำโดยแมลงที่ 10.1 จังหวัดแม่ฮ่องสอน เจ้าหน้าที่งาน
ชั้นสูงโรคติดต่อ นำโดยแมลง สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 10 และผู้ป่วยทุกคน รวมถึงศูนย์ปฏิบัติการ
อ้างอิงโรคติดต่อ นำโดยแมลง สำนักโรคติดต่อ นำโดยแมลง กรมควบคุมโรค ที่ให้ข้อเสนอแนะ ตรวจสอบ ให้
ความร่วมมือทำการศึกษ อำนวยความสะดวกและร่วมมือในการดำเนินงานเป็นอย่างดี

สารบัญ

	หน้า
คำนำ ก	
กิตติกรรมประกาศ ข	
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ข	
บทคัดย่อภาษาไทย	ก
บทที่ 1 บทนำ	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย	4
ขอบเขตการศึกษา/พื้นที่การศึกษา 4	
นิยามศัพท์	5
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	6
บทที่ 2 แนวความคิด ทฤษฎีและการวิจัยที่เกี่ยวข้อง	7
แนวความคิดเกี่ยวกับเชื้อมาลาเรีย	7
การรักษามาลาเรีย (malaria chemotherapy)	7
งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	8
กรอบแนวคิดในการวิจัย 11	
บทที่ 3 ขั้นตอนและมาตรฐานการศึกษาในคน	12
พื้นที่การศึกษา 12	
สถานที่ศึกษา 12	
ขั้นตอนการคัดเลือกผู้ป่วยที่จะรับเข้าในการศึกษาครั้งนี้ 12	
ขั้นตอนการรักษาและการติดตามผู้ป่วย 13	
ขั้นตอนการแยกชนิดของเชื้อหรือ Parasite identification	14
ขั้นตอนการแปลผลEndpoints	14
การโปรงใสเรื่องจริยธรรม	15

บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	16	
การวิเคราะห์ข้อมูล	16	
การแปลผล		16
ข้อมูลทั่วไป	16	
ผลต่อการตอบสนองการรักษาเชื่อไม่มีเพศ	19	
ผลต่อการตอบสนองการรักษาเชื่อมีเพศ	20	
สรุปผลต่อการตอบสนองการรักษา	20	
ความปลอดภัยและความทนได้ต่อฤทธิ์ยาSafety and tolerability		21
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และ ข้อเสนอแนะ	22	
สรุปและอภิปรายผล		22
ข้อเสนอแนะจากการวิจัยในครั้งนี้		23
บรรณานุกรม		24

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคมาลาเรีย (Malaria) เป็นโรคติดต่อ ที่มียุงก้นปล่องเป็นพาหะ เกิดจากเชื้อ *Plasmodium* ซึ่งเป็นสัตว์เซลล์เดียว อยู่ใน Class sporozoa โดยโรคมาลาเรียในคนมี 4 ชนิด (Species) ได้แก่ *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* มีวงจรของการเจริญที่คล้ายคลึงกัน คือมีการสืบพันธุ์แบบอาศัยเพศในยุงก้นปล่องตัวเมีย และมีการสืบพันธุ์แบบไม่อาศัยเพศ ในเซลล์ตับและเม็ดเลือดแดงของคน จะมีความแตกต่างกันเพียงเล็กน้อยที่ช่วงระยะที่เชื้อใช้ในการเจริญเติบโตแต่ละระยะ ซึ่งแบ่งออกเป็น 4 ขั้นตอนดังนี้

1. เชื้อมาลาเรียระยะผสมพันธุ์ เป็นขั้นตอนที่เกิดขึ้นภายในยุงก้นปล่อง โดยเริ่มจากที่ยุงก้นปล่องเพศเมียกัดและดูดเลือดผู้ป่วยที่เป็นไข้มาลาเรีย เชื้อมาลาเรียที่ประกอบด้วยระยะมีเพศและไม่มีการสืบพันธุ์จะเข้าไปในกระเพาะอาหาร ของยุง เชื้อระยะไม่มีเพศถูกย่อยสลายไปพร้อมกับเม็ดเลือดแดงซึ่งเป็นอาหารของยุง ส่วนเชื้อมาลาเรียระยะมีเพศ ทั้งเพศผู้และเพศเมีย จะไม่ถูกย่อย แต่เชื้อเพศผู้จะเจริญเติบโตและสามารถเคลื่อนที่ได้ เมื่อพบกับเซลล์สืบพันธุ์ตัวเมียจะปฏิสนธิ ผลที่ได้คือตัวอ่อน (zygote) กระบวนการดังกล่าวใช้เวลาประมาณ 1 ชั่วโมงและเกิดภายในกระเพาะอาหารของยุง หลังจากนั้นตัวอ่อนจะเปลี่ยนแปลงรูปร่างให้เรียวแหลมขึ้น เพื่อพร้อมจะเคลื่อนที่แทรกผ่านผนังกระเพาะของยุง มาอยู่เยื่อหุ้มผนังกระเพาะระหว่างผนังชั้นนอกกับผนังชั้นใน

2. การแบ่งตัวแบบไม่มีเพศ เป็นขั้นตอนต่อจากขั้นที่หนึ่ง ภายในตัวอ่อนของเชื้อมาลาเรียจะแบ่งตัวเป็นรูปร่างคล้ายเข็มปลายแหลม เรียกว่าสปอโรซอइट (sporozoites) มีนิวเคลียสอยู่ตรงกลางมีการเจริญเติบโตเพิ่มขนาดและมีจำนวนมากขึ้น จากนั้นผนังเชื้อมาลาเรียแตกออก สปอโรซอइटเคลื่อนสู่ช่องว่างภายในลำตัวของยุง และเข้าสู่ต่อมน้ำลายของยุง ซึ่งในช่วงนี้อาจมีสปอโรซอइटบางตัวเคลื่อนผิดทิศทางคือไปสู่น้ำเนื้อเยื่อบางส่วนของยุง ซึ่งจะถูกทำลายด้วยกระบวนการย่อยสลายในตัวยุงเอง เชื้อระยะนี้อยู่ในต่อมน้ำลายยุงและมีอายุได้นานถึง 59 วัน แต่ความสามารถในการติดเชื้อจะลดลง ระยะเวลาที่ใช้ในการเจริญเติบโตขั้นที่ 1 และ 2 ภายในตัวยุงที่เป็นพาหะแตกต่างกันออกไป ขึ้นกับชนิดของยุง อุณหภูมิ และสภาพภูมิอากาศ โดยเฉลี่ยจะอยู่ประมาณ 8-35 วัน

3. ระยะในตับ เป็นระยะที่เชื้อมาลาเรียเจริญในคน เมื่อยุงที่มีเชื้อมาลาเรียในระยะสปอโรซอइट มากัดคนก็จะปล่อยเชื้อระยะดังกล่าวเข้าสู่กระแสโลหิต และสปอโรซอइटเข้าสู่เซลล์ตับ มีการเพิ่มขนาดโดยการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนขึ้นเรื่อยๆ มีขนาดโตขึ้นจำนวนหลายพันตัว ทั้งนี้ สปอโรซอइटของเชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกซ์ (*P. vivax*) และชนิดโอวาเล (*P. ovale*) บางส่วนเมื่อเข้าสู่เซลล์ตับแล้วจะมีการหยุดพักการเจริญชั่วคราว ระยะเวลาที่หยุดพักนี้แตกต่างกันไปตามสายพันธุ์และชนิดของมาลาเรีย เชื้อระยะหยุดพักนี้เป็น

ภาคเหนือมีแนวโน้มผู้ป่วยสูงขึ้นทุกปีตั้งแต่ปี พ.ศ. 2550 โดยเฉพาะในปี พ.ศ. 2552 พบว่าภาคเหนือเป็นภาคที่มีอัตราป่วยสูงสุดของประเทศ เท่ากับ 88.82 ต่อประชากรแสนคนและจังหวัดแม่ฮ่องสอนเป็นจังหวัดที่พบผู้ป่วยมาลาเรียสูงสุดอันดับที่3 ใน 10 อันดับแรกของประเทศและเป็นอันดับที่1 ของภาคเหนือตอนบน ในปี2552 จำนวนผู้ป่วย1,652 คนคิดเป็นอัตราป่วยต่อแสนประชากรเท่ากับ 683.08 พบผู้เสียชีวิต 4 คน อัตราป่วยตายเท่ากับ 0.2421อัตราป่วยสูงสุดคืออำเภอสบเมย รองลงคืออำเภอเมืองแม่ฮ่องสอน เท่ากับ 1052.01,1001.81 ตามลำดับ สำหรับชนิดของเชื้อตั้งแต่ปีงบประมาณ 2545-2551 สัดส่วนของเชื้อมาลาเรียชนิดไวกเวกซ์ สูงกว่าชนิดฟัลซิพารัม อยู่จำนวน 1,556 ราย โดยในปีงบประมาณ 2551 พบผู้ป่วยติดเชื้อมาลาเรียฟัลซิพารัมจำนวน 12,182 รายคิดเป็นร้อยละ 46.74 และพบผู้ป่วยติดเชื้อมาลาเรียไวกเวกซ์ จำนวน 13,738 คิดเป็นร้อยละ 52.70 ⁴โดยชนิดของเชื้อมาลาเรียในจังหวัดแม่ฮ่องสอน ปีงบประมาณ 2550- 2552 พบผู้ป่วยติดเชื้อมาลาเรียฟัลซิพารัมร้อยละ 51.72,58.08 และร้อยละ53.59และพบผู้ป่วยไวกเวกซ์คิดเป็นร้อยละ 46.89,40.66 และร้อยละ44.56 นอกนั้นเป็นการติดเชื้อร่วมฟัลซิพารัมและไวกเวกซ์หรือMixe infection และเชื้อมาลาเรียอื่น ๆ ส่วนสาเหตุอื่นๆเช่น โครงการกำจัดเชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัมบงๆโครงการกองทุนโลกอาจทำให้อัตราส่วนของเชื้อมาลาเรียชนิดไวกเวกซ์ สูงขึ้นนั้น จากการทบทวนข้อมูลที่ผ่านมากระทรวงสาธารณสุขได้พัฒนาสูตรรักษาผู้ป่วยจากเชื้อแต่ละตัวเพื่อให้หายขาด ปรากฏว่า ยาที่ใช้รักษาเชื้อไวกเวกซ์ขณะนี้ได้ผลดีมาก แต่เชื้อชนิดฟัลซิพารัม รายงานผลการเฝ้าระวังพบว่าคือยาสูตรยาเดี่ยวมาตั้งแต่ พ.ศ.2543 เป็นต้นมา⁴ ส่วนสาเหตุอื่นๆเช่นการกำจัดเชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัม โดยโครงการกองทุน โลกยังไม่พบ รายงานผลการศึกษาที่ระบุว่าทำให้อัตราส่วนของเชื้อมาลาเรียชนิดไวกเวกซ์ สูงขึ้น รวมทั้งไม่สามารถจะตั้งสมมุติฐานได้ว่าการศึกษาที่ระยะหลังมานี้สัดส่วนของเชื้อมาลาเรียชนิดไวกเวกซ์ สูงกว่าเชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัม อาจมีผลจากการที่เชื้อคือยา

นอกจากนี้จากประวัติการรักษามาลาเรียที่ผ่านมา นับตั้งแต่ปี พ.ศ.2494ประเทศไทยมีการใช้ยาคลอโรควินรักษาเชื้อมาลาเรียทั้งชนิดฟัลซิพารัมและไวกเวกซ์ ต่อเนื่องมาจนถึง ปี พ.ศ.2514จึงพบว่าเชื้อเริ่มคือยาดังนั้น ปีพ.ศ.2516 จึงเปลี่ยนไปใช้ยา ซัลฟาดอกซินกับไพรมาคิน แต่พบว่าเชื้อยังคือยา ปี พ.ศ. 2521 จึงเปลี่ยนไปใช้ ควินิน ต่อมาพบว่าเชื้อยังคือยา ปีพ.ศ.2529 จึงเปลี่ยนมาใช้ยา เมฟโฟลควินกับซัลฟาดอกซิน แต่พบว่าเชื้อคือยา ปีพ.ศ.2534 จึงเปลี่ยนไปใช้ยาเมฟโฟลควิน แต่พบว่าเชื้อคือยาปีพ.ศ.2524 จึงเปลี่ยนไปใช้ยา เมฟโฟลควินกับอาร์ติซูนต พบว่า การรักษาได้ผลดี แต่ต่อมาพบว่าเริ่มมีการคือยาเกิดขึ้น จากการศึกษาเชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัมคือยาในหลายพื้นที่ ระหว่างเดือนมกราคม ถึง มิถุนายนพ.ศ.2550 ด้วยยาเมฟโฟลควิน25mg/kg + อาร์ติซูนต12mg/kg ใน2 วันและติดตามอีก42 วัน ศึกษาทั่วประเทศ 9 จังหวัด คือ เชียงใหม่ แม่ฮ่องสอน ตาก กาญจนบุรี ราชบุรี ระนอง อุบลราชธานี จันทบุรีและจังหวัดตราด พบว่า อัตราการรักษาหายขาด (adequate clinical and parasitological response: ACPRหรือcure rate)อยู่ระหว่างร้อยละ 88- 92 ยกเว้น จังหวัดตราดที่ ACPR เท่ากับ 81 และที่จังหวัด จันทบุรี ACPR

ต่ำที่สุด คือ ร้อยละ 66 แสดงให้เห็นว่าพื้นที่ที่ทิศตะวันออก คือจังหวัดตราดและโดยเฉพาะจังหวัดจันทบุรี เริ่มมีแนวโน้มคือยาเพราะ ACPR เพียง ร้อยละ 66 ²⁷

จากที่ประมวลข้อมูลมาทั้งหมดจะพบว่าจังหวัดแม่ฮ่องสอนเป็นจังหวัดชายแดนไทย-พม่า มีการเคลื่อนย้ายของแรงงานข้ามชาติ เป็นจังหวัดที่มีผู้ป่วยและผู้เสียชีวิตจากมาลาเรียสูงสุดในภาคเหนือตอนบน ส่วนสาเหตุที่เลือกอำเภอสบเมยและอำเภอเมืองเพราะเป็นอำเภอที่มีผู้ป่วยติดอันดับสูงสุดของจังหวัด นอกจากนี้ เนื่องจากผู้วิจัยมีหน้าที่ในการเฝ้าระวังเชื้อคือยาในพื้นที่ภาคเหนือตอนบน ได้ดำเนินการศึกษาในหลอดทดลอง (Invitro) เชื้อมาลาเรียชนิดพลาสโมเดียมคือยา Mefluquine Artesunate แต่ยังไม่เคยศึกษาเชื้อมาลาเรียชนิดไวเวกซ์คือต่อยาคลอโรควินแม้แต่ในระดับประเทศยังไม่มีผู้ศึกษาประกอบกับจากทสรูปรายงานของสำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลง สถานการณ์โรคมาลาเรียปี 2552 ซึ่งให้เห็นว่า การที่แนวโน้มการติดเชื้อมาลาเรียชนิดไวเวกซ์ สูงขึ้น จึงจำเป็นต้องเพิ่มการเฝ้าระวังโรคมาลาเรียชนิดไวเวกซ์ในพื้นที่ที่พบผู้ป่วยให้มากขึ้น ดังนั้น ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาเชื้อมาลาเรียชนิดไวเวกซ์ ในพื้นที่จังหวัดแม่ฮ่องสอน ว่ามีการคือต่อยาคลอโรควินหรือไม่สำหรับเหตุผลนอกจากนี้ ผลการศึกษาบริเวณพื้นที่ชายแดน พบว่าในบางพื้นที่มีแนวโน้มการคือยากระจายไปยังชายแดนไทย – เมียนมาร์และพื้นที่อื่นๆจากการเคลื่อนย้ายแรงงาน ²⁹ ดังนั้น จากข้อมูลดังกล่าวถึงทั้งหมด จึงเป็นที่มาที่ทำให้ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของยาคลอโรควินในการรักษาผู้ป่วยมาลาเรียไวเวกซ์ที่ไม่มีอาการข้างเคียง ในจังหวัดแม่ฮ่องสอน ปี พศ.2552

วัตถุประสงค์ในการวิจัย

1. เพื่อศึกษาเชื้อมาลาเรียชนิดไวเวกซ์ (*P. vivax*) คือต่อยาคลอโรควิน (chloroquine) ในคน หรือ in vivo พื้นที่จังหวัดแม่ฮ่องสอน (Invivo เป็นวิธีการศึกษา)

ขอบเขตการศึกษา:

พื้นที่ที่ทำการศึกษา:

ศึกษาในจังหวัดแม่ฮ่องสอนซึ่งเป็นพื้นที่ที่อยู่ทางทิศตะวันตกเฉียงเหนือ จึงเป็นตัวแทนของภาคเหนือติดชายแดนพม่า โดยมี 2 อำเภอ คืออำเภอเมืองและอำเภอสบเมย จังหวัดแม่ฮ่องสอนเป็นพื้นที่ศึกษา โดยทั้งสองอำเภอกันประมาณ 100 กิโลเมตร ติดชายแดนพม่า จึงเข้าเกณฑ์พื้นที่ที่จะศึกษาทำการศึกษาในระหว่างเดือนมิถุนายน 2552 – ธันวาคม 2553

ผู้ป่วยที่จะรับเข้าในการศึกษารั้งนี้ :

กลุ่มเป้าหมายเป็นผู้ป่วยทั้งคนไทยและต่างชาติ โดยค้นหาผู้ที่อาการสงสัยน่าเป็นผู้ป่วยมาลาเรีย มาตรวจและรักษา ณ มาลาเรียคลินิกและได้รับการตรวจวินิจฉัยยืนยันว่าป่วยเป็นไข้มาลาเรียชนิดไวเวกซ์ โดยวิธีทำฟิล์มโลหิตหนาและดำเนินการตรวจตามมาตรฐาน WHO ที่ต้องติดตามถึง 28 วัน โดยเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย มีดังนี้ คือผู้ป่วยต้องไม่มีอาการแทรกซ้อน ตรวจพบเฉพาะเชื้อมาลาเรียชนิดไวเวกซ์ ต้องมีจำนวนเชื้อ อยู่ระหว่าง 250 -100,000 ตัว/เลือด 1 ไมโครลิตร อายุมากกว่า 6 เดือน อุณหภูมิมากกว่า 37.5 องศา

เซลล์เขี่ยขึ้นไป มีไข้ใน 24 ชั่วโมงที่ผ่านมา ลงนามในหนังสือยินยอมเข้าศึกษาโดยผู้ป่วยหรือญาติหรือผู้ปกครองของผู้ป่วย และสามารถมาตามนัดหรือเข้าร่วมการศึกษาวิจัยจนครบกำหนด และผู้วิจัยจะคัดผู้ป่วยที่มีอาการเหล่านี้ออกจากกรวิจัย เช่น ไม่สามารถกินหรือดื่มน้ำได้ อาเจียนบ่อยๆ ชัก หรือแสดงอาการที่ป่วยหนัก ไม่สามารถนั่งหรือยืนได้ ขาดสารอาหารอย่างรุนแรง ตั้งครรภ์ หรือมีอาการไข้ไม่สบายมากกว่าการป่วยด้วยมาลาเรีย

นิยามศัพท์

1. เชื้อมาลาเรียไวแวกส์คือยา หมายถึงหลังจากผู้ป่วยได้รับยาคลอโรควินและได้รับการเจาะเลือดตรวจหาเชื้อวัดไข้ในวันที่ 1,2,3,7,14,21 และวันที่ 28 หากตรวจพบเชื้อและแสดงอาการรุนแรงในวันที่ 1, 2, 3 หรือพบเชื้อในวันที่ 2 มากกว่าวันที่ 0 หรือพบเชื้อวันที่ 3 และมีไข้มากกว่า 37.5°C หรือพบเชื้อวันที่ 3 มากกว่า 25% ของวันที่ 0 ถือว่าเชื้อคือยาเร็วมากเรียกว่า Early treatment failure ส่วน Late treatment failure เชื้อคือยาช้า มี 2 แบบคือ 1. Late clinical failure คือพบอาการที่เป็นสัญญาณอันตรายหรือมาลาเรียรุนแรงและพบเชื้อระหว่างวันที่ 4 ถึง วันที่ 28 รวมทั้งมีประวัติมีไข้ถือว่าเป็นอาการล้มเหลวทางการรักษาช้าและ 2. Late parasitological failure คือพบเชื้อระหว่างวันที่ 7 ถึงวันที่ 28 และผู้ป่วยอาจมีไข้ต่ำกว่า 37.5°C และไม่ปรากฏอาการที่จะถูกวินิจฉัยว่าเป็น Early treatment failure หรือ late clinical failure²⁵

2. in vivo หมายถึง การศึกษาประสิทธิภาพของยาคลอโรควิน (chloroquine) ในผู้ป่วยมาลาเรียชนิดไวแวกส์ (*P. vivax*) โดยนัดผู้ป่วยตามช่วงเวลาที่กำหนดมาพบเพื่อวัดไข้และเจาะเลือดทำการ smear และย้อมด้วยสียิมซ่า (Gimza Stains) ตรวจด้วยพนักงานจุลทรรศน์กรโดยใช้กล้องจุลทรรศน์ ซึ่งถือเป็นวิธีมาตรฐานหรือวิธี Gold Standard นับจำนวนเชื้อให้ได้ตามมาตรฐานที่งานวิจัยนั้นๆ กำหนด เพื่อสรุปผลการตัดสินว่าเชื้อคือยา

3. in vitro หมายถึง การศึกษาประสิทธิภาพของยาในหลอดทดลองโดยเจาะเลือดมาทำการ smear และย้อมด้วยสียิมซ่า (Gimza Stains) ตรวจด้วยพนักงานจุลทรรศน์กรโดยใช้กล้องจุลทรรศน์ ซึ่งถือเป็นวิธีมาตรฐานหรือวิธี Gold Standard นับจำนวนเชื้อให้ได้ตามมาตรฐานที่งานวิจัยนั้นๆ กำหนด จากนั้นนำเลือดไปใส่ในหลุมยابนถาดที่เคลือบยาความเข้มข้นตั้งแต่สูงสุดจนไม่มียาในหลุมจากนั้นนำเลือดไปเลี้ยงที่อุณหภูมิตามที่มาตรฐานกำหนดจากนั้นนำเลือดมาย้อมและตรวจดูว่าความเข้มข้นของยาคือขนาดไหนที่สามารถฆ่าเชื้อได้หมด หากยังพบเชื้อในความเข้มข้นสูงสุดแสดงว่าเชื้อคือยามาก

4. Relapse หมายถึง การเกิดอาการของไข้มาลาเรีย โดยจะพบเชื้อมาลาเรียในเลือดอีกหลังจากที่หายจากการเป็นไข้มาลาเรียแล้ว โดยไม่ได้รับเชื้อใหม่ อาการไข้กลับชนิดนี้เกิดได้ใน *P. vivax* และ *p. ovale*

เพราะเชื้อทั้งสองชนิดมีHypnozoiteหลบซ่อนอยู่ในเซลล์ตับซึ่งจะเจริญขึ้นแล้วเชื้อเข้าสู่เม็ดเลือดแดงอีกทำให้เกิดไข้กลับ ส่วนเชื้อP.falciparumและP.malariae ไม่มีHypnozoiteจึง ไม่มีRelapse และไม่เกี่ยวกับคื้อยา

5.Hypnozoiteหมายถึงเชื้อระยะตัวอ่อนที่ได้จากการแบ่งเซลล์แบบ ไมอัสซิปส หรือ Merozoiteยังไม่เจริญต่อแต่จะซ่อนตัวเงียบๆอยู่ในเซลล์ตับ เมื่อมีโอกาสเหมาะจึงจะเจริญในเซลล์ตับเข้าสู่กระแสเลือดทำให้เกิดไข้กลับ และไม่เกี่ยวกับคื้อยา

6.Recrudescenceหมายถึง อาการไข้กลับที่เกิดจาก ระยะเชื้อในเม็ดเลือดแดงของเชื้อมาลาเรียที่ถูกฆ่าไม่หมดเมื่อเป็นไข้ในครั้งแรก เชื้อที่เหลืออยู่เจริญเพิ่มจำนวนขึ้นทำให้ผู้ป่วยกลับเป็นไข้ อีก ส่วนใหญ่เชื้อมาลาเรียที่เหลือจะอยู่ได้ไม่เกิน 1 ปี ในP.falciparumส่วน P.malariaeมี Recrudescenceได้และอาจเกิดได้หลังไข้ครั้งแรกหลายปี และไม่เกี่ยวกับคื้อยา

7.Reinfectionหมายถึง การเกิดอาการของไข้มาลาเรียโดยได้รับเชื้อใหม่ไม่ใช่เป็นเชื้อที่เหลือค้างจากการเป็นครั้งแรก และไม่เกี่ยวกับคื้อยา

(นิยามศัพท์ข้อ 3-7นำมาใส่เพราะใช้อธิบายประกอบการศึกษา)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1.ทราบสถานการณ์เชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกส์คือต่อยาคลอโรควินในจังหวัดแม่ฮ่องสอน ซึ่งเป็นพื้นที่ใช้สูงและเป็นตัวแทนของภาคเหนือตอนบน

2.เพื่อส่งผลการศึกษาเป็นข้อมูลให้สำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลง นำไปประกอบกับผลการศึกษาในพื้นที่ ด้านตะวันตกติดต่อประเทศพม่า ด้านตะวันออกติดต่อประเทศกัมพูชา(จังหวัดจันทบุรี) ด้านใต้ติดต่อประเทศมาเลเซีย (จังหวัดยะลา) และด้านตะวันตก(จังหวัดกาญจนบุรี) เพื่อนำข้อมูลทั้งหมดไปพิจารณาประกอบกำหนดนโยบายในการปรับเปลี่ยนการใช้ยารักษามาลาเรียชนิดไวแวกส์ได้ทันต่อสถานการณ์เชื้อคื้อยา สามารถจัดหายาได้ทันกับความต้องการเพื่อเกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วย

3.เพื่อลดเชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกส์คื้อยา และลดการแพร่ระบาดของโรคมาลาเรียในพื้นที่จังหวัดแม่ฮ่องสอน

แนวความคิด ทฤษฎี และการวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวความคิดเกี่ยวกับเชื้อมาลาเรีย

มาลาเรีย ” มีต้นกำเนิดมาจากในศตวรรษที่ 17 ที่มีคนเล่าถึงถึง “Roman Airs” แพทย์และคนอิตาเลียนต่างกล่าวว่า อากาศเสียเป็น สาเหตุของไข้ และเรียกว่า mal'aria หมายถึง อากาศเสีย; ในเวลาใดเวลาหนึ่งในยุคกลางเครื่องหมาย ' หายไปกลายเป็น malaria ซึ่งจริง ๆ แล้วไม่ใช่โรค แต่กล่าวถึงสาเหตุของโรค แต่ต่อมาเปลี่ยนแปลงจนปัจจุบันหมายถึงกลุ่มของโรคหรือไข้ที่เกิดจากปรสิตในตระกูลพลาสโมเดียม เป็นโรคมียาเหตุจากปรสิตสปอโรโซวใน genus Plasmodium ก่อโรคมลาเรียในคนและสัตว์ เชื้อพลาสโมเดียมพบได้ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม สัตว์ปีก และ สัตว์เลื้อยคลาน รวมพลาสโมเดียมมีทั้งหมดมากกว่า 120 ชนิด² โรคมลาเรีย (Malaria) เป็นโรคติดต่อ ที่มียุงก้นปล่องเป็นพาหะ เกิดจากเชื้อ Plasmodium ซึ่งเป็นสัตว์เซลล์เดียว อยู่ใน Class sporozoa มีวงจรของเชื้อระยะต่างๆสลับกัน คือระยะมีเพศและระยะไม่มีเพศ มีวงจรอยู่ทั้งในสัตว์มีกระดูกสันหลังและสัตว์จำพวกยุง¹ ปัจจุบันโรคมลาเรียในคน มีสาเหตุมาจากเชื้อโปรโตซัว 5 ชนิด (Species) ได้แก่ Plasmodium falciparum, P. vivax, P. malariae, P. ovale (แยกเป็น 2 Subspecies ได้แก่ P. ovalecurtisi และ P. ovalewallikeri) และ P. knowlesi ซึ่ง P. knowlesi นี้พบได้มากในประเทศมาเลเซีย และอินโดนีเซีย สำหรับประเทศไทยมีรายงานว่าพบ P. knowlesi ในหลายจังหวัด ได้แก่ จันทบุรี ประจวบคีรีขันธ์ ยะลา และกระบี่

การรักษา มาลาเรีย (malaria chemotherapy):

อ้างอิงคู่มือการใช้ยารักษา มาลาเรีย ในผู้ป่วยไข้มาลาเรียชนิดไม่มีภาวะแทรกซ้อนสำหรับบุคลากรสาธารณสุข ปัจจุบันการใช้ยารักษาผู้ป่วยแบ่งตามลักษณะการจ่ายยา ดังนี้

1. การรักษาหายขาด
2. การใช้ยารักษาตามอาการ

1. การรักษาหายขาด (radical treatment)

การรักษาหายขาด เป็นการจ่ายยาเมื่อทราบผลการตรวจโลหิตและชนิดของเชื้อมาลาเรีย จึงควรจ่ายยารักษาหายขาดแก่ผู้ป่วยที่ตรวจพบชนิดเชื้อ

หลักการจ่ายยา

ให้รักษาเฉพาะผู้ป่วยมาลาเรียชนิดไม่มีภาวะแทรกซ้อนเท่านั้นเนื่องจากยารักษาหายขาดที่ใช้กับเชื้อมาลาเรีย แต่ละชนิด แตกต่างกันจึงต้องนำรายละเอียดผลการตรวจโลหิตมาประกอบการเลือกจ่ายยาให้ถูกต้อง จ่ายตามน้ำหนักผู้ป่วยเป็นหลัก ในกรณีที่ไม่ทราบน้ำหนัก สามารถจ่ายตามอายุได้

การใช้ยารักษาผู้ป่วยมาลาเรียสำหรับบุคลากรสาธารณสุขที่ไม่ใช่แพทย์

เกณฑ์การส่งต่อผู้ป่วยไปรักษาในโรงพยาบาล (refer) พิจารณา ก่อนจ่ายยารักษาทุก ครั้ง ผู้ป่วยมาลาเรีย ที่สมควรส่ง ต่อ โรงพยาบาล ได้แก่ผู้ป่วยที่เข้าลักษณะข้อใดข้อหนึ่งดังนี้

1. ถ้าตรวจเลือดพบว่าจำนวนความหนาแน่นของเชื้อพลาสโมเดียมมากกว่า 2,500 ตัว ต่อเม็ดเลือดขาว 100 ตัว (เฉลี่ยเชื้อ 25 ตัวต่อเม็ดเลือดขาว 1 ตัว) หรือพบเชื้อระยะแบ่งตัว (schizont) ซึ่งเป็นสัญญาณอันตรายรวมอยู่ด้วย

2. มีอาการแทรกซ้อนที่เกิดจากไข้มาลาเรีย หรืออาการที่ไม่เกิดจากไข้มาลาเรีย ดังต่อไปนี้
 อูจากระวังอย่างรุนแรง มีอาการขาดสารน้ำ เช่น หน้ามืด เป็นลม กระจายน้ำอย่างมาก ซึม เสียความยืดหยุ่นของผิวหนัง (ผิวหนังเหี่ยวยุบ) ถ้าเป็นเด็กเล็ก กระหม่อมจะบวม ชัก หดสติ ดื่มน้ำหรือรับประทานยาไม่ได้ หอบ อ่อนเพลียมาก เลือดกำเดาออก เลือดออกตามไรฟัน หรือที่อื่นโดยไม่มี สาเหตุที่ชัดเจน มีไข้สูงเกิน 39 องศาเซลเซียส โดยเฉพาะในเด็ก ตัวซีด (ภาวะโลหิตจาง) ตัวเหลือง ตาเหลือง มีพฤติกรรมและระดับความรู้สึกเปลี่ยนแปลง อาเจียนมากกว่า 1 ครั้งภายใน 24 ชั่วโมง หรืออาเจียนเป็นเลือด ปัสสาวะมีสีเข้ม ออกน้อย หรือไม่มีปัสสาวะภายใน 4 ชม. เด็กอายุต่ำกว่า 1 ปี เด็กที่ไม่สามารถรับประทานยาได้ หญิงมีครรภ์ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานยาเม็ดได้ หรือไม่มีผู้ดูแล ผู้ป่วยที่รับประทานยาแล้วอาเจียนภายใน 1 ชั่วโมง ผู้ป่วยต้องการไปรักษาต่อ ผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาขนานแรกไม่หายผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว เช่น ภาวะพร่องเอนไซม์ จี-6-พีดี (G-6-PD) โรคอ้วน โรคตับ โรคไต โรคเบาหวาน เป็นต้น ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาต้านมาลาเรีย ในระหว่างการรักษา พบว่าผู้ป่วยมีอาการรุนแรงหรือดังกล่าวข้างต้น หากไม่แน่ใจให้ส่งต่อผู้ป่วยไปรักษาที่โรงพยาบาล

การรักษาหายขาด (Radical Treatment) เมื่อทราบผลการตรวจชนิดเชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกส์ ต้องให้การรักษาผู้ป่วยทุกรายโดยเร็วที่สุด ยา ที่ใช้ในการรักษาโรคไข้มาลาเรียที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนสำหรับเชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกส์ (Vivax Malaria) และ โอวาเล่ (Ovale Malaria) ให้ใช้ยาสูตรผสม (Fixed-Dose Combination) ใช้ยา Chloroquine ร่วมกับ Primaquine ในวันที่ 1 มือที่ 1 และมือที่ 2 ให้เฉพาะ Chloroquine มือที่ 3 ให้ทั้ง Chloroquine และ Primaquine วันที่ 2 ถึงวันที่ 3 ให้ทั้ง Chloroquine และ Primaquine วันละ 1 เวลา และวันที่ 4 -14 ให้เฉพาะยา Primaquine ให้มือใดก็ได้

2. การใช้ยารักษาตามอาการ (Supportive Drug) ที่ไม่ใช่ยารักษามาลาเรียส่วนใหญ่จะให้ยาพาราเซตามอลเพื่อบรรเทาไข้และปวดศีรษะ

งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เนื่องจากในประเทศไทยยังไม่มีผลการศึกษาเชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกส์คือยาในคนหรือ In vivo มาก่อน ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้นำผลการศึกษาคือยาของเชื้อมาลาเรียพลาสโมเดียมในหลอดทดลอง In vitro ของ

กรมควบคุมโรค ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2521 จนถึงปี 2547 โดยได้ทำการรวบรวมและจัดทำผลการศึกษาของจังหวัด ตาก แม่ฮ่องสอน อุบลราชธานี กาญจนบุรี ตราด ระนอง และจังหวัดยะลา สามารถสรุปได้ดังนี้

1. อาร์ติมิซินิน ปีพ.ศ. 2536 – 2542 ทุกจังหวัดมีแนวโน้มการดื้อยาลดลง/ไม่พบว่ามี การ ดื้อยา เพิ่มขึ้น และหลังจาก ปีพ.ศ. 2542 ยังไม่พบการเปลี่ยนแปลงการดื้อต่อยา ยกเว้นจังหวัดตาก และระนองที่ พบว่ามี การดื้อต่อยาเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ส่วนอุบลราชธานีไม่พบการ เปลี่ยนแปลงการดื้อต่อยาตั้งแต่ปีพ.ศ. 2539-2547

2. เมโฟควิน ตั้งแต่ ปี 2536 ทุกจังหวัดไม่พบการเปลี่ยนแปลงการดื้อต่อยา ยกเว้นตาก พบการดื้อต่อ ยาเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องถึงปัจจุบัน สำหรับ แม่ฮ่องสอน มีการดื้อยาเพิ่มขึ้น ตั้งแต่ ปี 2539-2542 หลังจาก นั้นไม่พบการเปลี่ยนแปลงจนถึงปี 2544

3. คลอโรควิน ในภาพรวมเฉพาะจังหวัดตาก มีการดื้อยาเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องตั้งแต่ ที่เริ่มมี การศึกษาจนถึงปัจจุบันส่วนจังหวัดแม่ฮ่องสอน ระนองและกาญจนบุรีเริ่มพบแนวโน้มการดื้อยา ช่วงก่อนปี พ.ศ. 2542 หลังจากนั้นจนถึง ปีพ.ศ. 2544 ในแม่ฮ่องสอนมีการดื้อต่อยาลดลง แต่กาญจนบุรี ไม่พบการ เปลี่ยนแปลง ส่วนจังหวัด ที่ทำการศึกษถึงปี พ.ศ. 2540 ยังไม่พบว่ามี การดื้อต่อยา

4. ควินิน ในภาพรวม ก่อนปีพ.ศ. 2542 จังหวัดอุบลราชธานี กาญจนบุรี ตราด และยะลา ไม่พบการ ดื้อต่อยา ส่วนแม่ฮ่องสอน และระนอง พบว่ามี การดื้อต่อยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ หลังปีพ.ศ. 2542 เฉพาะ ตราดพบว่ามี การดื้อต่อยาเพิ่มขึ้น ในขณะที่แม่ฮ่องสอน และระนองไม่พบว่ามี การดื้อต่อยาเพิ่มขึ้น ส่วน กาญจนบุรีและอุบลราชธานีมีพบว่ามี การดื้อต่อยา ลดลง ยกเว้นตากที่พบว่ามีแนวโน้มการดื้อยาเพิ่มขึ้น ตั้งแต่ ปีพ.ศ. 2536-2547

5. อะโตวาโคน ทำการศึกษาใน 2 จังหวัด เฉพาะจังหวัด ตากที่พบว่าแนวโน้มการดื้อยา เพิ่มขึ้น และจังหวัดแม่ฮ่องสอนมีแนวโน้มการดื้อยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ตั้งแต่ ปีพ.ศ. 2539-2544

6. เบนฟูเมนทอล ศึกษาเฉพาะที่ตาก พบว่าในปี พ.ศ. 2541-2543 เชื่อยังคงมีความ ไวต่อยาไม่ เปลี่ยนแปลง

7. ไพริเมธามีน ศึกษาใน 2 จังหวัด ที่จังหวัดระนอง ไม่พบการเปลี่ยนแปลงการดื้อต่อยา ตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2536-2538 และที่ยะลา ไม่พบการเปลี่ยนแปลงการดื้อต่อยา ตั้งแต่ ปีพ.ศ. 2536-2537¹⁰

ผลการศึกษา คณิตกิจ คงพ่วงและคณะที่ทำได้เมื่อ พศ.2544 ชื่อผลการศึกษาเรื่อง การตอบสนองของ เชื้อไวแวกส์ต่อยาลดโรควินในจังหวัดสระแก้ว”¹⁶ โดยทำการศึกษาในหลอดทดลองหรือ In vitro ตาม มาตรฐานของWHO ศึกษาผู้ใหญ่ที่ป่วยเป็นมาลาเรียชนิดไวแวกส์รุนแรง จำนวน 26 คนโดยใช้ยาลดโรควินและไพริมาควินในการรักษา ตามคู่มือการรักษา มาลาเรียชนิดไม่มีภาวะแทรกซ้อนของสำนักโรคติดต่อ นำโดยแมลง ปี พศ.2544 พบว่าอัตราการรักษา 100 % ไม่เกิดเชื้อกลับหรือ recrudescence จากการติดตามถึง 28 วัน อาการไข้หายในชั่วโมงที่ 40 ตรวจไม่พบเชื้อในชั่วโมงที่ 49 ค่าเฉลี่ย IC50 และ IC90 ของเชื้อมาลาเรีย เท่ากับ 28 และ 171 nMตามลำดับ ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า เชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกส์ในพื้นที่ ยังคง

ตอบสนองต่อยาคลอโรควิน ผู้วิจัยจึงเห็นว่าภาวะระบาดของไวแวกส์ที่ยังคงมีอยู่ จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่าเกิดจากเชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกส์คือต่อยาคลอโรควิน

สำหรับการศึกษาเชื้อคือยาในคนหรือ In vivo ในประเทศไทยงานวิจัยเชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกส์คือต่อยาคลอโรควินในคน (In vivo) ยังไม่มี ผู้ดำเนินการมีเพียงผลการศึกษา(In vivo) ของต่างประเทศ ดังนี้

Price และคณะ รายงานเรื่อง การพัฒนาตัวเองของเชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกส์ ในด้านความรุนแรงและคือต่อยา chloroquine²⁴ ในรายงานระบุว่า ผลการศึกษาจาก Indonesia, Papua New Guinea, Thailand และ India แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยประมาณ 21–27 % ที่ป่วยเป็นมาลาเรียชนิดรุนแรงเกิดจากการติดเชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกส์ โดย 0.8–1.6%. มีอาการเลือดจางอย่างรุนแรง (severe anemia) และภาวะหายใจลำบาก (respiratory distress) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยมาจากพื้นที่ที่มีมาลาเรียระบาดและไม่สามารถเข้าถึงการรักษา รวมทั้งเป็นพื้นที่ที่มีการคือยาสูง

Baird JK และคณะ ดำรงเชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกส์คือยาคลอโรควินที่ เกาะ Nias ในมหาสมุทรอินเดีย ใกล้เกาะสุมาตราทางทิศตะวันตกเฉียงเหนือของสาธารณรัฐอินโดนีเซีย¹³ จากการศึกษาผู้ป่วยไวแวกส์ที่เป็นคนอาศัยอยู่ในเกาะและติดเชื้อในพื้นที่จำนวน 21 คน อายุระหว่าง 6-50 ปี บางคนมีอาการป่วยเล็กน้อยและบางคนไม่มีอาการป่วย ทำการตรวจหาเชื้อด้วยวิธีตรวจจากฟิล์มโลหิต หลังจากได้รับยาวันที่ 0, 2, 4, 7, 11, 14, 18, 21 และวันที่ 28 พบว่า มีผู้ป่วย 3 คน คิดเป็น ร้อยละ 14 ที่ ตรวจพบเชื้อในระหว่างวันที่ 14 ถึงวันที่ 18 ซึ่งถือวาคือยาเร็วมาก

Jean-Paul Guthmann และคณะ ศึกษาเชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกส์คือยาคลอโรควินที่เมือง Dawei ใกล้ชายแดนไทย, ทางตอนใต้ของสาธารณรัฐแห่งสหภาพเมียนมาร์¹⁸ ในระหว่างเดือนธันวาคม พ.ศ.2545 ถึง เมษายน พ.ศ.2546 โดยศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่ Sonsinphyu clinic อายุ มากกว่า 6 เดือน และทำการตรวจหาเชื้อมาลาเรียสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ใน 28 วันจากผู้ป่วยทั้งหมด 2661 คน มีผู้ป่วยจำนวน 235 คน ที่ได้รับการตรวจ และพบว่า ผู้ป่วย ร้อยละ 34 มีการตรวจพบเชื้อหลังให้การรักษากรบ แสดงว่าการรักษาไม่ได้ผล และพบผู้ป่วย 2 คน ร้อยละ 0.8 พบว่าตรวจพบเชื้อในวันที่ 14 ซึ่งระดับความเข้มข้นของยา chloroquine สูง (100 ng/ml) เป็นการเกิดซ้ำกลับโดยตรวจพบเชื้อในเลือดอีกหลังจากได้รับยาครบวันที่ 14 (ไวแวกส์กินยา 14 วัน) ถือว่าเป็นซ้ำกลับที่เร็วมาก (early recurrence)

Rieckmann K.H., Davis D.R., Hutton D.C. ตั้งคำถามว่า เชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกส์ คือต่อยาคลอโรควิน จริงหรือ?²⁶ โดยพบว่าทหารชาวออสเตรเลียสองคนได้รับยาคลอโรควินขนาด 300 mg หลังกลับจาก Papua New Guinea แต่อาการไข้ไม่ลดลงหรือหายไปรวมทั้งยังคงตรวจพบเชื้อแม้ว่าจะเพิ่มความเข้มข้นของยาเป็นสองเท่าหรือ 600 mg. จึงตั้งข้อสงสัยว่าการที่รักษาไม่ได้ผลเป็นเพราะมีสายพันธุ์เชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกส์เกิดขึ้นใหม่หรือ? จึงทำให้ประสิทธิภาพของยาคลอโรควินลดลง

Baird JK, Leksana B, Masbar S, Fryauff DJ, Sutanihardja MA, Suradi, Wignall FS, Hoffman SL ได้ศึกษาเรื่องการวินิจฉัยเชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกส์คือต่อยาคลอโรควิน โดยวิธีการเลือกช่วงเวลาตรวจ

เลือดหาเชื้อและวัดระดับยาในกระแสเลือด¹⁴ ผลการศึกษาผู้ป่วยชาวอินโดนีเซีย 91 คน ระดับยาคลอโรควิน และยา desethylchloroquine (DCQ) เท่ากับ 141ng/ml พบว่าค่าเฉลี่ยของวันที่เกิดไข้กลับ คือวันที่ 23 และพบ 59 %ของผู้ป่วยที่ไข้กลับในวันที่ 30ทำให้สรุปได้ว่า หากตรวจพบเชื้อก่อนวันที่ 16 ถือว่าเกิดอาการไข้กลับที่เกิดจากเชื้อถูกฆ่าไม่หมดหรือrecrudescence แต่ถ้าตรวจพบระหว่างวันที่ 17 ถึงวันที่ 28 อาจจะเป็น Relapseหรือไข้กลับที่เกิดจากเชื้อหลบที่ดับแล้วเจริญขึ้นเพิ่มจำนวนเข้าสู่เซลล์หรืออาจเกิดrecrudescenceที่เกิดจากเชื้อไวแวกส์คือต่อยาคลอโรควิน และถ้าเกิดไข้กลับตั้งแต่ วันที่ 28 ขึ้นไป ถือว่าเกิดRelapseจากการที่เชื้อไวแวกส์ถูกกระตุ้นจากยาคลอโรควิน

กรอบแนวคิดในการวิจัย

มีกรอบแนวคิดในการวิจัยสามารถแสดงตามแผนภูมิได้ดังนี้ คือ

Input

- ความรู้เรื่องโรคมาลาเรีย
- การรักษาโรคมาลาเรีย
- สถานการณ์การดื้อยารักษาของมาลาเรีย
ไวกเวสต์
- เทคนิคการศึกษาเชื้อมาลาเรียชนิดไวกเวสต์
คือต่อยาคลอโรควินในคน(Invivo)

Process

- กำหนดวัตถุประสงค์
- กำหนดพื้นที่การศึกษาและสถานที่ศึกษา
- กำหนดวิธีดำเนินการ
- กำหนดกลุ่มเป้าหมายและการคัดเลือกผู้ป่วย
- วิธีการทำฟิล์มโลหิตหนา
- การตรวจเชื้อมาลาเรียโดยกล้องจุลทรรศน์
- การตรวจนับเชื้อมาลาเรีย
- การคำนวณเชื้อมาลาเรียต่อเม็ดเลือดขาว
- การแยกชนิดของเชื้อมาลาเรีย -การรักษาด้วยยา
คลอโรควินและการติดตามผู้ป่วย
- การแปลผล Endpoints

Output

- ทราบสถานการณ์เชื้อมาลาเรียชนิดไวกเวสต์คือ
ยาคลอโรควินในคนจังหวัดแม่ฮ่องสอน
- ส่งผลการศึกษาให้สำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลง
เพื่อเป็นข้อมูลประกอบในการกำหนดนโยบาย
การใช้รักษามาลาเรียชนิดไวกเวสต์ของประเทศ

การศึกษาประสิทธิภาพ
ของยาคลอโรควินในการรักษาผู้ป่วย
มาลาเรียไวกเวสต์ที่ไม่มีอาการข้างเคียง
ในจังหวัดแม่ฮ่องสอน

บทที่ 3

ขั้นตอนมาตรฐานการตรวจในคน

การวิจัยครั้งนี้ได้นำเทคนิคที่ได้รับการยอมรับจาก WHO โดย the Australia-New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR) No: ACTRN12610000554066. ซึ่ง ดร. คะนิงนิจ คงพวง ในฐานะผู้รับผิดชอบการศึกษาเชื้อดื้อยาทั้งในคนและในหลอดทดลอง สำนักโรคติดต่อนำโดยแมลง ได้นำมาใช้ในการศึกษาและฝึกอบรม ให้เครือข่ายในพื้นที่ ได้เข้าใจวิธีการศึกษา โดยได้เชิญผู้วิจัยในฐานะหัวหน้ากลุ่มงานซัสซูตรโรคติดต่อ นำโดยแมลงและมาตรฐานการรักษา สำนักงานป้องกันควบคุมโรคติดต่อ นำโดยแมลงที่ 2 เชียงใหม่ (ชื่อเดิม) และ นางสุภาพ นัครชาติรักษา หัวหน้างานซัสซูตร ศูนย์ควบคุมโรคติดต่อ นำโดยแมลงที่ 10.1 (ชื่อเดิม) แม่ฮ่องสอน (นอกจากนี้สำนักโรคติดต่อ นำโดยแมลงยังเชิญอีก 3 สำนักงานป้องกันควบคุมโรคคือ สคร. 5 ราชบุรี, สคร. 6 ชลบุรี และ สคร. 12 สงขลา) เข้ารับการอบรมเพื่อเรียนรู้วิธีการศึกษา

พื้นที่การศึกษา:

เนื่องจากแม่ฮ่องสอนเป็นพื้นที่ที่อยู่ทางทิศตะวันตกเฉียงเหนือ จึงเป็นตัวแทนของภาคเหนือและติดชายแดนพม่า โดยมี 2 อำเภอ คือ อำเภอเมืองและอำเภอสบเมย จังหวัดแม่ฮ่องสอนเป็นพื้นที่ศึกษา โดยทั้งสองอำเภอห่างกันประมาณ 100 กิโลเมตร ติดชายแดนพม่า จึงเข้าเกณฑ์พื้นที่ที่จะศึกษา ทำการศึกษาในระหว่างเดือนมิถุนายน 2552 – ธันวาคม 2553 กลุ่มเป้าหมายเป็นผู้ป่วยทั้งคนไทยและต่างชาติ ส่วนใหญ่จะเป็นผู้ชาย อาชีพเกษตรกร หรืออาชีพเกี่ยวกับป่า รายงานการพบเชื้อประจำปีของแม่ฮ่องสอน (API) เท่ากับ 8.34 ต่อประชากร 1,000 คน

สถานที่ศึกษา:

ณ มาลาเรียคลินิก ซึ่งตั้งอยู่ภายในหน่วยควบคุมโรคติดต่อ นำโดยแมลง (นคม.) และศูนย์ควบคุมโรคติดต่อ นำโดยแมลง (สทม.) ทำการเจาะเลือดทำฟิล์มโลหิตหนาในวันที่ 0, 1, 2, 3, และวันที่ติดตามผู้ป่วยในวันที่ 7, 14, 21 และวันที่ 28

ขั้นตอนการคัดเลือกผู้ป่วยที่จะรับเข้าในการศึกษาค้างนี้ :

โดยค้นหาผู้ที่อาการสงสัยน่าจะเป็นผู้ป่วยมาลาเรีย มาตรวจและรักษา ณ มาลาเรียคลินิก และได้รับการตรวจวินิจฉัยยืนยันว่าป่วยเป็นไข้มาลาเรียชนิดไวเวกส์ โดยวิธีทำฟิล์มโลหิตหนาและดำเนินการตรวจตามมาตรฐาน WHO ที่ต้องติดตามถึง 28 วันเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย มีดังนี้ คือ

1. ผู้ป่วยต้องไม่มีอาการแทรกซ้อน เช่น ไม่สามารถ กินหรือดื่มได้ อาเจียนบ่อยๆ ชัก หรือแสดงอาการที่ป่วยหนัก ไม่สามารถนั่งหรือยืนได้ ขาดสารอาหารอย่างรุนแรง ตั้งครรภ์ หรือมีอาการไข้ไม่สบายมากกว่าการป่วยด้วยมาลาเรีย

2. ตรวจพบเฉพาะเชื้อมาลาเรียชนิดไวเวกส์

3. ต้องมีจำนวนเชื้อ อยู่ระหว่าง 250 -100,000 ตัว/เลือด 1 ไมโครลิตร

4. อายุมากกว่า 6 เดือน

5. อุณหภูมิร่างกายมากกว่า 37.5 องศาเซลเซียสขึ้นไป

6. มีไข้ใน 24 ชั่วโมงที่ผ่านมา

7. ลงนามในหนังสือยินยอมเข้าศึกษาโดยผู้ป่วยหรือญาติหรือผู้ปกครองของผู้ป่วย และ

8. สามารถมาตามนัดหรือเข้าร่วมการศึกษาวิจัยจนครบกำหนด

ขั้นตอนการรักษาและการติดตามผู้ป่วย

การศึกษาเชื้อคือยาในคนดำเนินการตามคู่มือของ WHO ดังนี้

1. ผู้ป่วยจะได้รับยาคลอโรควินขนาด 25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ใน 3 วันต่อเนื่อง โดยคำนวณ 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม แบ่งเป็น 3 มื้อในวันที่ 0 และ 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในวันที่ 1 และวันที่ 2

2. ทำการเฝ้าระวังเชื้อและอาการอย่างต่อเนื่องถึง 28 วัน

3. ตรวจสอบว่าเวลาไหนที่เชื้อหมดหรือ parasite clearance time (PCT) โดยเริ่มจากเวลาที่เริ่มให้การรักษาด้วยคลอโรควิน จนกระทั่งไม่พบเชื้อหรือผลตรวจสไลด์ Negative

4. สังเกตหรือตรวจสอบโดยตรง กรณีที่ผู้ป่วยบ่นหรือมีความสงสัย หรือมีอาการไม่สบายต่างๆ จะได้รับการบันทึกช่วงเวลาที่มมีอาการของผู้ป่วยทุกคน

5. กรณีตรวจพบว่าอาเจียนภายใน 30 นาทีหลังกินยา จะได้รับการให้กินยาขนาดเดิมอีกครั้ง แต่ถ้าอาเจียนซ้ำอีก จะตัดผู้ป่วยคนนี้ออกจากงานวิจัย

6. ผู้ป่วยต้องไม่กินยาชนิดอื่นนอกจากยาพาราเซตามอลเท่านั้น

7. ผู้ป่วยต้องมารับการตรวจซ้ำในวันที่ 1, 2, 3, 7, 14, 21 และวันที่ 28 เพื่อมาสอบถามอาการ วัดไข้ และทำการเจาะเลือดทำฟิล์มโลหิตหนา ในวันที่ 0, 7, 28 และวันที่ผู้ป่วยมีอาการไข้กลับเพื่อตรวจหาเชื้อมาลาเรีย และวัดความเข้มข้นของยาคลอโรควินและยา desethylchloroquine (DCQ) ในเลือด

8. ผู้ป่วยคนไหนที่ไม่สามารถมาได้จะมีการติดตามไปถึงบ้านผู้ป่วย หลังจากการติดตามครบกำหนด

9. ผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับยาไพริมาควินขนาด 15 mg ติดต่อกัน 14 วัน

10. สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับขนาด 25 mg ร่วมกับไพริมาควินขนาดตามคู่มือการรักษาของประเทศ หากยังไม่หายจะได้รับยาไพริมาควินขนาด 15 mg ต่อเนื่องทุกวันติดต่อกัน 14 วัน

ขั้นตอนการแยกชนิดของเชื้อหรือParasiteidentification

เชื้อมาลาเรียจะได้รับการตรวจและแยกชนิดเชื้อโดยการตรวจผ่านกล้องจุลทรรศน์ ตรวจฟิล์มเลือดหนา ในวันที่ 0 ที่ผู้ป่วยเข้ามาร่วมการศึกษา โดย

- 1.ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดที่ปลายนิ้วมือ ทำฟิล์มโลหิตหนาและ
- 2.ย้อมด้วยสียิมซ่าGiemsa (3%, pH 7.2) นาน 45 นาทีและพอครบ45 นาทีนำมาล้างสีให้สะอาดทำให้แห้งและหยดอีเมอร์ชันออก
- 3.ทำการตรวจหาเชื้อไวแวกส์ชนิดไม่มีเพศ ต่อ200เม็ดเลือดขาวWBCหรือต่อ500WBC
- 4.ถ้าหากตรวจพบจำนวนเชื้อต่ำกว่า10ต่อ 200 WBC จะคำนวณต่อWBC 6000ต่อไมโครลิตร ซึ่งWHOถือว่าความหนาแน่นของWBC จะอยู่ระหว่าง 6000–8000/ μ mแต่ในผู้ป่วยมาลาเรียความหนาแน่นของWBC จะต่ำกว่า ค่าปกติโดยพบค่าเฉลี่ยWBCผู้ป่วยมาลาเรียในไทยอยู่ระหว่าง5,900–7,100/ μ mสำหรับเชื้อชนิดมีเพศหรือGametocytes ถูกนับต่อ6,000WBCเช่นกัน
- 5.สไลด์จะได้รับการตรวจโดยพนักงานจุลทัศน์กรที่มีประสบการณ์ในพื้นที่ และ
- 6.สไลด์ทั้งหมดจะถูกตรวจสอบอีกครั้งจากพนักงานจุลทัศน์กรผู้เชี่ยวชาญที่ศูนย์อ้างอิงทางห้องปฏิบัติการชั้นสูงตร สำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลง

ขั้นตอนการแปลผลEndpoints

ประสิทธิภาพการรักษาของยาจะยึดตามแนวทางที่WHOได้แบ่งระดับผลการรักษา เอาไว้โดยแยกเป็น 1.การรักษาล้มเหลวเร็วที่สุดหรือ earlytreatment failure (ETF)
 2.ผู้ป่วยมีอาการล้มเหลวช้าๆหรือ late clinical failure (LCF)
 3.การรักษาล้มเหลวเพราะพบเชื้อระยะท้ายหรือ late parasitological failure (LPF)
 4.การรักษาได้ผล หรือ adequateclinical and parasitological response (ACPR)
 การที่เกิดเชื้อกลับทราบจากการพบอาการป่วย และการตรวจพบเชื้อแสดงถึงประสิทธิภาพของการรักษาตามที่WHO กำหนดหลังจากที่ตรวจไม่พบเชื้อในกระแสเลือดตามแนวทางการวิเคราะห์ของโครงการวิจัยจำนวนตัวอย่างที่ผลการรักษาล้มเหลวจะถูกนำไปคำนวณเพื่อวิเคราะห์ช่วงเวลาที่ติดตามครบคือ 28 วัน ตามวิธีการของthe Kaplan-Meier analysisจะมีตรวจสอบทั้งรายที่ไม่สามารถติดตามได้หรือติดเชื้อP.faci-parumและก่อนจะตัดสินใจว่าไม่มีเชื้อต้องได้รับการตรวจและยืนยันว่าไม่มีเชื้อทั้งจากจุลทัศน์กรในพื้นที่และจากศูนย์อ้างอิงทางห้องปฏิบัติการชั้นสูงตรฯ สำหรับสไลด์ที่ไม่มีเชื้อจะถูกตรวจสอบอย่างละเอียดว่าไม่มีเชื้อจริงๆหรือPCTเพราะว่าการเจาะทำสไลด์ไม่ได้เจาะในวันที่ 4-6 การที่จะรายงานว่ามีเชื้อในวันที่ 7ตามความเป็นจริงอาจไม่มีตั้งแต่วันที่ 4เมื่อพบว่าการรักษาล้มเหลว โดยการตรวจความเข้มข้นของยาคลอโรควินในกระแสเลือด(CQ + DCQ) > 100 ng/ml,การกลับมาพบเชื้ออีกครั้งหนึ่งควรจะนึกถึงเชื้อดื้อต่อ

ยาCQไม่ใช่เชื้อกลับที่เกิดจากรelapse, recrudescence หรือติดเชื้อใหม่ reinfection เพราะยังมีระดับยา *Chloroquine (CQ)* และระดับยาดesethylchloroquine (*DCQ*) ในกระแสเลือด

การไปรงใสเรื่องจริยธรรม

การศึกษานี้ได้รับการทบทวนและตรวจสอบจากคณะกรรมการจริยธรรมของกรมควบคุมโรค โดยให้ผู้เข้าร่วมวิจัย หรือผู้ปกครองต้องลงลายมือยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรหากอายุต่ำกว่า 18 ปี

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้มาจากเทคนิคที่ได้รับการยอมรับจากWHOโดย the Australia-New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR) No: ACTRN12610000554066จะถูกนำไปวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรมของWHO วิธี Kaplan-Meiersurvival probability analysis เพื่อประเมินประสิทธิภาพผลสำเร็จของการรักษาในผู้ป่วยในแต่ละวันที่มาตามนัดเวลาที่เชื้อไม่มีเพศและเชื้อมีเพศหมดหรือ PCT จาก พื้นที่ กรณีข้อมูลมีการกระจายที่ผิดปกติ ค่าเฉลี่ยหรือmedian จะถูกนำมาใช้วัดความโน้มเอียงเข้าสู่ส่วนกลางในทุกการวิเคราะห์,ระดับความเชื่อมั่นที่p-values < 0.05

อนึ่งเนื่องจากการศึกษานี้ทำในนามของภาคเหนือตอนบน โดยใช้จังหวัดแม่ฮ่องสอนเป็นพื้นที่ศึกษา และเลือก 2 อำเภอคือเมืองและสบเมยเป็นตัวแทนจังหวัดและของภาคเมื่อได้ข้อมูลผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์หรือcriteriaจะนำเข้าสู่ศึกษา โดยรวมเป็นข้อมูลของจังหวัดแม่ฮ่องสอน แต่ไม่ได้แยกว่าผู้ป่วยจากแต่ละอำเภอมียังจำนวนเท่าไร

การแปลผล

ข้อมูลทั่วไป

จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดคือ 56 คนตามเกณฑ์การศึกษาได้รับการลงทะเบียนในอำเภอเมืองและอำเภอสบเมยจังหวัดแม่ฮ่องสอน รายละเอียดตามตารางที่ 1

ข้อมูลผู้ป่วยที่ร่วมการศึกษาใน วันที่ 0	หน่วยนับ
จำนวนตัวอย่าง	56 คน
อายุเฉลี่ย (ช่วงอายุ)	30.5 (12–66) ปี
ชาย (%)	45 (80.4) คน
หญิง (%)	11 (19.6) คน
อุณหภูมิร่างกายโดยเฉลี่ย (95% CI)	38.9°C (38.7–39.2)
อุณหภูมิร่างกายที่มีไข้ต่ำๆ > 37.5°C (%)	55 (98.2)
ค่าเฉลี่ยทางเลขาคณิตของเชื้อ (per μ l/95% CI)	3879 (2762–5446)

จากตารางที่ 1 พบว่าผู้ป่วยส่วนมากเป็นผู้ชาย (80.4%)และผู้หญิง (19.6%) มีอายุเฉลี่ย (ปี, ช่วงอายุ) 30.5 ปี (12–66) ค่าเฉลี่ยอายุสูงสุดของแม่ฮ่องสอน (30.5)ค่าเฉลี่ยทางเลขาคณิต geometric mean (GM) ของความหนาแน่นเชื้อในวันที่รับลงทะเบียนคือ3879 (2762–5446)/ μL (95% CI)ไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($p=0.001$).ผู้ป่วยส่วนมาก98.2% ($n = 55$), จะมีอาการไข้ต่ำๆอุณหภูมิประมาณ 37.5°C และเปอร์เซ็นต์จำนวนผู้ป่วยที่มีไข้ต่ำๆจะค่อยๆลดลงเป็น 37.3, 16.5, and 4.3 % ตามลำดับ ในวันที่1, 2, และวันที่ 3.ค่าเฉลี่ยอุณหภูมิร่างกายเท่ากับ 38.9°C (95% CI = 38.7–39.2)

ตารางที่2 แสดงจำนวนปริมาณเชื้อมาลาเรียในกระแสเลือดหรือParasitaemia(จำนวนเชื้อ/เลือดหนึ่งไมโครลิตร) ณ วันที่ลงทะเบียน(วันที่ เจอผู้ป่วยหรือDay0)และติดตามวันที่1ถึงวันที่ 28 และ ผลการรักษารวมของทั้งสองอำเภอ ในจังหวัดแม่ฮ่องสอน)

ลำดับผู้ป่วย	วันที่เจอผู้ป่วย(Do)	วันที่ 1	วันที่ 2	วันที่ 3	วันที่ 7	วันที่ 14	วันที่ 21	วันที่ 28	ผลการรักษา
1	10,248	916	0	0	0	0	0	0	หายหรือACPR
2	3,872	673	0	0	0	0	0	0	หาย
3	4,574	0	0	0	0	0	0	0	หาย
4	529	0	0	0	0	0	0	ติดตามตัวไม่ได้	ติดตามตัวไม่ได้
5	606	0	0	0	0	0	0	ติดตามตัวไม่ได้	ติดตามตัวไม่ได้
6	2,406	0	0	0	0	0	0	ติดตามตัวไม่ได้	ติดตามตัวไม่ได้
7	408	36	0	0	0	0	0	0	หาย
8	820	36	0	ติดตามตัวไม่ได้	ติดตามตัวไม่ได้	ติดตามตัวไม่ได้	ติดตามตัวไม่ได้	ติดตามตัวไม่ได้	ติดตามตัวไม่ได้
9	19,639	87	0	0	ติดตามตัวไม่ได้	ติดตามตัวไม่ได้	ติดตามตัวไม่ได้	ติดตามตัวไม่ได้	ติดตามตัวไม่ได้
10	459	0	0	0	0	0	0	0	หาย
11	7,088	60	36	0	0	0	0	0	หาย
12	1,413	400	0	0	0	0	0	0	หาย
13	4,435	0	0	0	พัลซิทาร์ม 653				ถอนออกจากการศึกษา
14	3,014	0	0	0	0	0	0	0	หาย
15	7,731	24	0	0	0	0	0	0	หาย
16	44,087	3,837	36	84	0	0	0	0	หาย
17	603	48	0	0	0	0	0	0	หาย

ลำดับผู้ป่วย	วันที่เจอผู้ป่วย(Do)	วันที่ 1	วันที่ 2	วันที่ 3	วันที่ 7	วันที่ 14	วันที่ 21	วันที่ 28	ผลการรักษา
18	380	12	0	0	0	0	0	0	หาย
19	1,005	594	0	0	0	0	0	0	หาย
20	686	0	0	0	0	0	0	0	หาย
21	490	0	0	0	0	0	0	0	หาย
22	3,493	779	322	24	0	0	0	0	หาย
23	2,693	448	24	0	0	0	0	0	หาย
24	6,000	4,667	48	0	0	0	0	0	หาย
25	2,601	24	0	0	0	0	0	0	หาย
26	5,791	706	0	0	0	0	0	0	หาย
27	15,845	0	0	0	0	0	0	0	หาย
28	2,452	48	0	0	0	0	0	0	หาย
29	15,059	0	0	0	0	0	0	0	หาย
30	21,178	96	0	0	0	0	0	0	หาย
31	12,158	2,825	314	0	0	0	0	0	หาย
32	12,360	1,604	48	12	0	0	0	0	หาย
33	21,104	1,018	0	0	0	0	0	0	หาย
34	713	0	0	0	0	0	0	0	หาย
35	11,243	0	0	0	0	0	0	0	หาย
36	990	6	0	0	0	0	0	0	หาย
37	8,693	683	0	0	ติดตามตัวไม่ได้	ติดตามตัวไม่ได้	ติดตามตัวไม่ได้	ติดตามตัวไม่ได้	ติดตามตัวไม่ได้
38	4,147	377	72	0	0	0	0	0	หาย
39	866	0	0	0	0	0	0	0	หาย
40	5,796	802	0	0	0	0	0	0	หาย
41	1,515	0	0	0	0	0	0	0	หาย
42	4,967	588	0	0	0	0	0	0	หาย
43	3,307	60	0	0	0	0	0	0	หาย
44	12,709	641	0	0	0	0	0	0	หาย
45	6,562	0	0	0	0	0	0	0	หาย
46	3,324	0	0	0	0	0	0	0	หาย
47	1,940	6	0	0	0	0	0	0	หาย
48	10,651	585	0	0	0	0	0	0	หาย
49	4,307	293	0	0	0	0	0	0	หาย
50	21,870	441	0	0	0	0	0	0	หาย

ลำดับผู้ป่วย	วันที่เจอผู้ป่วย(Do)	วันที่ 1	วันที่ 2	วันที่ 3	วันที่ 7	วันที่ 14	วันที่ 21	วันที่ 28	ผลการรักษา
51	15,159	1,464	0	0	0	0	0	0	หาย

ผลต่อตอบสนองการรักษาเชื่อไม่มีเพศ

ตารางที่ 3: แสดงจำนวนผู้ป่วยที่เชื่อไม่มีเพศหมดไปในวันที่ 1,2,3 และวันที่ 7 และค่าเฉลี่ยเวลาที่เชื่อหมดไปทางเลขาคณิตหรือ Geometric Mean Parasite Clearance Time (GMPCCT) ของเชื้อไวแวกส์ที่ตอบสนองต่อยาคลอโรควิน

พื้นที่ศึกษา	จำนวน(%)ของผู้ป่วยที่เชื่อหมดในวัน					GMPCCT in days(95%CI)
	วันที่1	วันที่2	วันที่3	วันที่7	รวม	
อำเภอเมืองและ สบเมย	18 (32.1)	27 (48.2)	9 (16.1)	2 (3.6)	56 (100)	1.79 (1.58-2.02)

จากตารางที่ 3 จะพบว่าเชื่อจะหมดไปในวันที่ 1 จำนวน 32.1 % วันที่ 2 48.2 % รวม 2 วันจำนวน 45 คน คิดเป็น 80.36% และค่าเฉลี่ยวันที่เชื่อหมดไปทางเลขาคณิตหรือ GMPCCT(95%CI) เท่ากับ 1.79 วัน

ตารางที่ 4: แสดงค่าเฉลี่ยทางเลขาคณิตของเชื้อไวแวกส์มีเพศในวันที่รับเข้าศึกษา

พื้นที่ศึกษา	จำนวนผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วยที่มีเชื้อมีเพศในวันแรก	ค่าเฉลี่ยจำนวนเชื้อมีเพศ/ไมโครลิตร
อำเภอเมือง และสบเมย	56	40 (71.4%)	114 (95%CI, 87-149)

จากตารางที่ 4 ประมาณ 71% ของการศึกษานี้ จะพบว่าเป็นผู้ป่วยที่มีเชื้อมีเพศ ค่าเฉลี่ยจำนวนเชื้อมีเพศเท่ากับ 114 /ไมโครลิตร

ผลต่อการตอบสนองการรักษาเชื้อมีเพศ

ตารางที่ 5: แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีเชื้อมีเพศหมดไปในวันที่ 1,2,3 และ วันที่ 7 และค่าเฉลี่ยเวลาที่เชื้อมีเพศหมดไปทางเลขาคณิตหรือGeometric Mean Parasite Clearance Time (GMPCCT) ของเชื้อไวแวกส์ที่ตอบสนองต่อยาคลอโรควิน

พื้นที่ศึกษา	จำนวน(%)ของผู้ป่วยที่มีเชื้อมีเพศหมดในวัน					GMGCT in days(95%CI)
	วันที่1	วันที่2	วันที่3	วันที่7	รวม	
อำเภอเมืองและ สบเมย	12 (27.9)	22 (51.2)	6 (14.0)	3 (7.0)	43 (100)	1.90 (1.63-2.22)

จากตารางที่ 5 จะเห็นว่า จำนวน(%)ของผู้ป่วยที่มีเชื้อมีเพศหมดไปในวันที่ 1 จำนวน 27.9% วันที่2 51.2 % รวม 2 วันจำนวน 34 คนคิดเป็น 79 %และค่าเฉลี่ยวันที่เชื้อมีเพศหมดไปทางเลขาคณิตหรือGMGCT(95%CI) เท่ากับ 1.90 วัน

สรุปผลต่อการตอบสนองการรักษา

ค่าเฉลี่ยจำนวนวันที่เชื้อไม่มีเพศหมดไปจากกระแสเลือดหรือ Mean parasite clearance time (MPCT) โดยวิธี Kaplan-Meier analysis analyzed คือ 2 วัน ส่วนค่าเฉลี่ยจำนวนวันที่เชื้อชนิดมีเพศหมดไปจากกระแสเลือดหรือ Mean Gametocytes clearance time (MGCT) คือ 2.2 วัน วันที่เชื้อหมดไปในแม่ฮ่องสอนไม่แตกต่างทางสถิติ($p < 0.0001$)

จำนวนผู้ป่วยที่มีผลการศึกษาสัมบูรณ์ครบตามจำนวนครั้งนี้นัด และให้การรักษาด้วยยา คลอโรควินตามแนวทางการรักษาการรักษาได้ผล หรือ Adequate Clinical and Parasitological Response (ACPR) ในจังหวัดแม่ฮ่องสอนพบว่าได้ผล 100 %, (49/49), รายละเอียดปรากฏตามตารางที่6และตารางที่ 7

ตารางที่ 6แสดงผลการรักษาด้วยยาคลอโรควิน ของผู้ป่วยที่นับเข้าร่วมการศึกษา ในจังหวัดแม่ฮ่องสอน ปี 2552-2553

พื้นที่ศึกษา	จำนวนผู้ป่วย	ETF	LTF	LPF	ACPR
แม่ฮ่องสอน	49	0	0	0	49(100%)

ตารางที่ 7 แสดงช่วงเวลาหรือวันที่เกิดความเสี่ยงจนต้องถอนออกจากการศึกษาหลังได้รับยาคลอโรควินใน
จังหวัดแม่ฮ่องสอน ปี 2552-2553

วันที่	จำนวนตัวอย่าง ที่มีอยู่ (N)	จำนวนตัวอย่าง ที่มีถูกถอนออก จากการศึกษา (w)	จำนวนตัวอย่าง ที่มีการรักษาไม่ ได้ผล (i)	ช่วงความเสี่ยง (IR)	รวมความเสี่ยง (CR)
Day 0	56	0	0	0	0
Day 1	56	0	0	0	0
Day 2	56	0	0	0	0
Day 3	55	0	0	0	0
Day 7	52	0	0	0	0
Day 14	52	0	0	0	0
Day 21	52	0	0	0	0
Day 28	49	0	0	0	0

หมายเหตุ: การคำนวณช่วงของความเสียหาย คัดจากสูตร: $i = [N - (w/2)] - 1$, โดย N คือจำนวนผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง ;
I คือจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาล้มเหลวและ W คือจำนวนผู้ป่วยที่ถอนออกจากการศึกษาดังนั้นช่วงของความเสียหาย
จึงเท่ากับ 0 แต่ที่ผู้ป่วยลดลงจาก 56 คนเหลือ 49 คนหายไป 7 คน นั้นเหตุผลได้อธิบายไว้ในคำอธิบายใต้ตาราง
ที่ 2

ความปลอดภัยและความทนได้ต่อฤทธิ์ยา *Safety and tolerability*

ไม่มีรายงานผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือ Serious Adverse Events (SAE) ระหว่างการศึกษาอาการที่เกิดขึ้น
หรือ Adverse Events (AE) มี ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ เบื่ออาหาร ซึ่งเป็นอาการตามปกติของโรคมalaria โดย
อาการจะปรากฏในวันที่ 2 หรือ 3 หลังการรักษา

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และ ข้อเสนอแนะ

ในระยะแรก การรักษาผู้ป่วยมาลาเรียชนิดไวแวกส์ แนะนำให้ใช้ยาที่ตอบสนองต่อการรักษาไวแวกส์ด้วยยาคลอโรควิน ในการรักษาผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแทรกซ้อนหรือมีอาการรุนแรง ด้วยขนาดยา (dosh) ต่ำเพียง 0.3 กรัมและต่อมาปี พ.ศ.2489ถึงแม้จะแนะนำให้ใช้ในขนาดยาที่สูงขึ้นเป็น 1.5 กรัม อาการล้มเหลวต่อการรักษายังคงพบ แสดงถึงว่ามีการดื้อยาสูงขึ้นการจะตัดสินใจว่าเชื้อดื้อมากคือการตรวจพบเชื้อภายใน 14 วันนับตั้งแต่วันเริ่มต้นการรักษาไวแวกส์⁷ โดยยาคลอโรควิน เป็นยาขนานแรกที่ใช้รักษามาลาเรียในประเทศไทย ซึ่งใช้รักษาเชื้อมาลาเรียทั้งชนิด *falciparum* และ *vivax* มาตั้งแต่ พ.ศ.2488 หรือ 71 ปีที่ผ่านมา โดยเชื้อมาลาเรียชนิด *falciparum* เริ่มปรากฏการดื้อยารักษามาลาเรียหลายชนิด จนทำให้มีการเปลี่ยนนโยบายการใช้ยาหลายครั้ง เช่นปี พ.ศ. 2516 เปลี่ยนไปใช้ยา *sulfadoxine – pyrimethamine*, 10 ปีต่อมาคือในปี พ.ศ. 2526 เปลี่ยนไปใช้ยา *mefloquine – sulfadoxine-pyrimethamine*, ปี พ.ศ.2534 เปลี่ยนไปใช้ยา *mefloquine* เดี่ยวๆ ,ต่อมา พ.ศ.2538 เริ่มเปลี่ยนมาใช้การรักษาแบบยาผสมระหว่าง *artesunate-mefloquine Combination*, แต่การรักษาไวแวกส์ด้วยยาคลอโรควินในระยะแรกยังคงรักษาได้ผล^{16,20,1} แต่อย่างไรก็ตาม ต่อมาเริ่มได้รับรายงานไวแวกส์ดื้อยาคลอโรควินในหญิงตั้งครรภ์ที่จังหวัดตาก²⁴ สำหรับการวัดระดับยาต่ำที่สุดจากการเจาะเลือดที่ปลายนิ้วหยดบนกระดาษกรองเปรียบเทียบกับเจาะจากเส้นเลือดดำ^{19,23} นี่คือวิธีการใช้สกัดยาอย่างง่ายในพื้นที่ที่ไม่มีเครื่องมือเพียงพอ อย่างไรก็ตามการเก็บเลือดใส่กระดาษกรองต้องได้ขนาดหยดเลือดตามมาตรฐาน โดยความเข้มข้นต่ำสุดที่ยอมรับได้หรือ The minimum effective concentration (MEC) คือต้องมียา CQ+DCQ ใช้รักษา *P. vivax* ระหว่าง 90–100ng/ml¹¹ โดยต้องมีขนาดความกว้างของหยดเลือดที่หยดจากนิ้วได้ขนาดตามมาตรฐาน

สรุปและอภิปรายผล:

การศึกษานี้ดำเนินการในสองพื้นที่ของแม่ฮ่องสอน คืออำเภอเมืองและอำเภอสบเมยเป็นพื้นที่ๆอยู่ในทิศตะวันตกเฉียงเหนือเขตชายแดนระหว่างไทยกับพม่า ซึ่งทราบกันเป็นอย่างดีว่าเป็นพื้นที่หนึ่งของประเทศไทยที่เชื้อมาลาเรียชนิด *Faciparum* ตอบสนองต่อการดื้อยารักษามาลาเรียแตกต่างกัน²², ผู้ป่วยที่เป็นมาลาเรียชนิดไวแวกส์จะได้รับการรักษาด้วยยาสองชนิดคือ คลอโรควิน (0.25 mg/kg/วัน เป็นระยะเวลา 14 วัน) และไพรมากวิน ซึ่งแนวทางการรักษาแบบนี้ได้รับการพูดถึงว่าอาจจะเป็นการสร้างแนวทางการรักษาที่จะขัดเชื้อที่พบและหรืออาจทำให้เกิดการขยายเชื้อดื้อยาคลอโรควินในภูมิภาค¹²

สำหรับอีก 3 พื้นที่ที่มีการศึกษาเช่นเดียวกันคือ 1. จังหวัดกาญจนบุรี ตัวแทนภาคตะวันตกติดชายแดนประเทศพม่า 2. จังหวัดจันทบุรี ตัวแทนภาคตะวันออกติดชายแดนประเทศกัมพูชา และ 3. จังหวัด

ยะลาตัวแทนภาคใต้ติดชายแดนประเทศมาเลเซีย โดยพบว่าพื้นที่จังหวัดจันทบุรี ซึ่งพบจำนวนเชื้อในกระแสเลือดของผู้ป่วยที่รับเข้าศึกษาเป็นจำนวนมาก เมื่อให้การรักษายพบว่าใช้เวลาช้ามากที่สุดในการกำจัดเชื้อให้หมดจากกระแสเลือดหรือPCTแต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะระบุได้ว่าเชื้อมาลาเรียไวแวกส์คือต่อยาคลอโรควินในจังหวัดจันทบุรี ส่วนในพื้นที่จังหวัดยะลา พบว่าเชื้อมีการตอบสนองต่อการรักษาดีที่สุดนอกจากนี้คณะกรรมการนโยบายของประเทศไทยแนะนำให้ใช้ยาไพโรมาควินป้องกันการเกิดเชื้อกลับให้ผู้ป่วยขนาด 15 mgต่อเนื้อ 14 วัน และถึงแม้ว่ายาไพโรมาควินจะใช้เพียงกำจัดเชื้อขนาดเล็กที่หลบในตับหรือhypnozoites ของเชื้อไวแวกส์และกำจัดเชื้อที่มีเพศหรือgametocytes ของ P. falciparumก็ตาม ประเทศไทยยังเห็นว่าการให้ยาไพโรมาควินร่วมกับยาคลอโรควินเป็นการรักษาที่ได้ผลมากและมีประสิทธิภาพในการรักษาไวแวกส์ดีกว่าการรักษาด้วยยาคลอโรควินเพียงชนิดเดียว²¹

ถึงแม้ว่าผลการศึกษาระยะยาวโดยศึกษาการตอบสนองของเชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกส์ต่อยาคลอโรควินในจังหวัดแม่ฮ่องสอนในคน (In vivo) การรักษาได้ผลหรือ adequate clinical and parasitological response (ACPR) ในจังหวัดแม่ฮ่องสอนพบว่าได้ผล 100 %แต่เมื่อเปรียบเทียบกับอีก สามพื้นที่ของประเทศพบว่าจังหวัดกาญจนบุรี ACPR เท่ากับ 93.8% (45/48), จังหวัดจันทบุรี ACPR เท่ากับ 96.1% (49/51)และจังหวัดจันทบุรี ACPR เท่ากับ 100% (53/53) ดังนั้น เมื่อพิจารณาสภาพพื้นที่ และชายแดนประเทศที่ติดต่อกันจะเห็นว่าการดื้อยาของเชื้อไวแวกส์ต่อยาคลอโรควินที่จังหวัดกาญจนบุรี ซึ่งเป็นจังหวัดที่ตั้งอยู่ในทิศตะวันตกชายแดนพม่าเขตติดต่อกับจังหวัดตากและจังหวัดตากมีพื้นที่ที่ถืออำเภอท่าสองยาง ติดต่อกับอำเภอแม่สามแลบของจังหวัดแม่ฮ่องสอนจึงทำให้ไม่สามารถนั่งนอนใจได้ว่าจะไม่เกิดการดื้อยาของเชื้อไวแวกส์ต่อยาคลอโรควินในพื้นที่แม่ฮ่องสอนเนื่องจากสภาพพื้นที่ผู้คนวิถีชีวิตหรือ Lifestyleคล้ายคลึงและมีอาณาเขตติดต่อกัน

ข้อเสนอแนะจากการวิจัยในครั้งนี้

ต้องทำการศึกษาระยะยาวเชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกส์ต่อยาคลอโรควินในพื้นที่จังหวัดแม่ฮ่องสอน โดยวิธี In vivo อย่างต่อเนื่องเพื่อเฝ้าระวังสถานการณ์การเชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกส์ดื้อยาและหากพบว่าค่า ACPR เริ่มลดลงผลการรักษาที่ได้จะทำให้สำนักโรคติดต่อนำแมลงนำไปประกอบข้อมูลเพื่อพิจารณาในการปรับเปลี่ยนนโยบายการใช้ยาหรือมีข้อมูลที่ทันในการเตรียมรับการดื้อยาและค้นหาชนิดใหม่มาทดแทน ทั้งนี้เพื่อลดการระบาดของโรคมมาลาเรียในพื้นที่ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ ศูนย์ควบคุมโรคติดต่อ นำโดมแมลงที่ 10.1 (ชื่อเดิม) จังหวัดแม่ฮ่องสอน ที่กรุณาให้ความร่วมมือในระหว่างการศึกษาวิจัย การศึกษาวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนงบประมาณโดย WHO Mekong Malaria Programme and the United States Agency for International Development (USAID)

บรรณานุกรม

1. กลุ่มงานชั้นสูตร ศูนย์มาลาเรียที่ 2 จังหวัดเชียงใหม่ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข.ชั้นสูตรไข้มาลาเรียและโรคเท้าช้าง.พ.ศ.2535
2. คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาปรสิตวิทยา มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ .โรคมาลาเรีย (Malaria):<http://www.med.cmu.ac.th/dept/parasite/public/malaria.html>
3. นพ. สมทัศน์ มะลิกุล. มาลาเรียวิทยา. โรงพิมพ์อักษรพัฒนา. กรุงเทพมหานคร, 2525 : 23 -24 .
4. พิรพรรณ ตัญจอรีย์.มาลาเรีย : โรคที่คนไทยควรทำความรู้จักให้ดีผลงานวิจัยสู่สังคม คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล.<http://www.sc.mahidol.ac.th/usr/?p=51>
5. สำนักสารนิเทศ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข ปี พ.ศ.2553 “ข่าวเพื่อสื่อมวลชน”http://pr.moph.go.th/iprg/include/admin_hotnew/show_hotnew.php?idHot_new=65108
6. สำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลง กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข.คู่มือการใช้ยารักษามาลาเรียในผู้ป่วยไข้มาลาเรียชนิดไม่มีภาวะแทรกซ้อนสำหรับบุคลากรสาธารณสุข (ปรับปรุงปี พ.ศ. 2557) พิมพ์ครั้งที่ 1 ธันวาคม 2557 โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย.
7. สำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลง กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข .แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาโรคไข้มาลาเรีย ประเทศไทย พ.ศ. 2558:: 7-8
:<https://drive.google.com/file/d/0B8Z14XfjQfmFVki4TklqeUdOcmc/view>
8. สำนักข่าว Hfocusเจาะลึกระบบสุขภาพ . เชื้อมาลาเรียคือยาตามชายแดน เหตุไม่กินยาต่อเนื่อง.<http://www.hfocus.org/content/2014/04/7021>
9. อรุมา ชองรัมย์และคณะ “ รูปแบบการใช้ ยาต้านมาลาเรียของประชากรในบริเวณ ที่มีการระบาดของเชื้อมาลาเรีย: กรณีศึกษาจังหวัดจันทบุรี ประเทศไทย”. Patterns of anti-malarial drug use among population in malaria endemic area: A case study in Chanthaburi Province in Thailand
<http://www.surveillance.cphs.chula.ac.th/attachments/article/115/% pdf>
10. Baird JK, Basri H, Subianto B, Fryauff DJ, McElroy PD, Leksana B, *et al.* Treatment of chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* with chloroquine and primaquine or halofantrine. *J Infect Dis* 1995; 171: 1678–82.
11. Baird J. Kevin ,Chloroquine Resistance in *Plasmodium vivax* ,Antimicrob. Agents Chemother.November 2004vol. 48 no. 11 4075-4083
12. Baird JK , Sustriayu Nalim MF , Basri H , Masbar S , Leksana B , Tjitra E , Dewi RM , Khairani M , Wignall FS.Survey of resistance to chloroquine by Plasmodium vivax in Indonesia. The American

journal of Tropical Medicine and Hygiene 1997, 56(6):627-631,

<http://europepmc.org/abstract/MED/8882190>

13. Baird JK, Leksana B, Masbar S, Fryauff DJ, Sutanihardja MA, Suradi, Wignall FS, Hoffman SL

.Diagnosis of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax*: timing of recurrence and whole blood chloroquine levels. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene [1997, 56(6):621-

626]:<http://europepmc.org/abstract/med/9230792>

14. Cheomung A, Na-Bangchang K. HPLC with ultraviolet detection for the determination of chloroquine and desethylchloroquine in whole blood and finger-prick capillary blood dried on filterpaper. *J Pharm Biomed Anal* 2011; 55: 1031–40.

15. Congpuong K, Na-Bangchang K, Thimasarn K, Tasanor U, Wernsdorfer WH. Sensitivity of *Plasmodium vivax* to chloroquine in Sa Kaeo Province, Thailand. *Acta Trop* 2002; 83: 117–21.

16. <http://www.cdc.gov/malaria/about/biology/>

17. Jean-Paul Guthmann, Anne Pittet, Alexandre Lesage, Mallika Imwong, Niklas Lindegardh, Myo Min Lwin, Than Zaw, Anna Annerberg, Xavier De Radiguès and François Nosten

Plasmodium vivax resistance to chloroquine in Dawei, southern Myanmar: Tropical Medicine & International Health

Volume 13, Issue 1, pages 91–98, January 2008: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3156.2007.01978.x/full>

18. Lindegardh N, Forslund M, Green MD, Kaneko A, Bergqvist Y. Automated solid-phase extraction for determination of amodiaquine, chloroquine, and metabolites in capillary blood on sampling paper by liquid chromatography. *Chromatographia* 2002; 55: 5–12.

19. Lindstrom B, Ericson O, Alvan G, Rombo L, Ekman L, Rais M, *et al.* Determination of chloroquine and its desethyl metabolite in whole blood: and application for samples collected in capillary tubes and dried on filter paper. *Ther Drug Monit* 1985; 7: 207–10.

20. *Malaria situation*. [thaivbd.org](http://www.thaivbd.org) [homepage on the Internet]. Nonthaburi: Bureau of Vector Borne Disease. Available from: <http://www.thaivbd.org/cms> [accessed on August 21, 2010].

21. McKenzie FE, Prudhomme WA, Magill AJ, Forney JR, Permpantich B, Lucas C. *et al.* White blood cell counts and malaria. *J Infect Dis* 2005; 192: 323–30.

22. Murphy GS, Basri H, Purnomo MS, Andersen EM, Bangs MJ, Mount DL, *et al.* *Vivax* malaria resistant to treatment and prophylaxis with chloroquine. *Lancet* 1991; 341: 96–100

23. Malaria Fact sheet Updated January 2016 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/>

24. Price, RicNa,b,c; Douglas, Nicholas Ma,c; Anstey, Nicholas Ma,b *Current Opinion in Infectious Diseases*: October 2009 - Volume 22 - Issue 5 - p 430–435 doi: 10.1097/QCO.0b013e32832f14c1 *Tropical and travel-associated diseases*: Edited by Joseph M. Vinetz
25. Rijken MJ, Boel ME, Russell B, Imwong M, Leimanis ML, Phyo AP, *et al.* Chloroquine resistant vivax malaria in a pregnant woman on the western border of Thailand. *Malar J* 2011;10: 113. Available from: <http://www.malariajournal.com/content/10/1/113>.
26. Ringwald P, Barrette A, Vestergaard L. Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy. Geneva: World Health Organization 2005; p. 1–90. Available from: <http://www.who.int/malaria/resistance>.
27. Rieckmann K.H., Davis D.R., Hutton D.C. . *The Lancet*, Vol. 334, No. 8673, p1183–1184 Published in issue: November 18, 1989; [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(89\)91792-3/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(89)91792-3/abstract)
28. Satimai W, Mrs Vijaykadga S. Situation of response to artemisinins in Thailand . Technical Bureau of Vector Borne Diseases, Dept. of Disease Control, Thailand. เอกสารประกอบการอบรมเชิงปฏิบัติการเทคนิคการทดสอบความไวของเชื้อมาลาเรียชนิดพลาสโมดิซึมต่อยาในหลอดทดลองด้วยวิธี HRP II ในภาคสนาม
29. Vijaykadga S, Rojanawatsirivej C, Congpuong K, Wilairatana P, Satimai W, Uaekowitchai C, *et al.* Assessment of therapeutic efficacy of chloroquine for vivax malaria in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004; 35: 566–9.
30. Vijaykadga S, Rojanawatsirivej C, Cholpol S, Phoungmanee D, Nakavej A, Wongsrichanalai C. *In vivo* sensitivity monitoring of mefloquine monotherapy and artesunate-mefloquine combinations for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Thailand in 2003. *Trop Med Int Health* 2003; 11: 211–9.

21	490	0	0	0	0	0	0	0	หาย
22	3,493	779	322	24	0	0	0	0	หาย
23	2,693	448	24	0	0	0	0	0	หาย
24	6,000	4,667	48	0	0	0	0	0	หาย
25	2,601	24	0	0	0	0	0	0	หาย
26	5,791	706	0	0	0	0	0	0	หาย
27	15,845	0	0	0	0	0	0	0	หาย
28	2,452	48	0	0	0	0	0	0	หาย
29	15,059	0	0	0	0	0	0	0	หาย
30	21,178	96	0	0	0	0	0	0	หาย
31	12,158	2,825	314	0	0	0	0	0	หาย
32	12,360	1,604	48	12	0	0	0	0	หาย
33	21,104	1,018	0	0	0	0	0	0	หาย
34	713	0	0	0	0	0	0	0	หาย
35	11,243	0	0	0	0	0	0	0	หาย
36	990	6	0	0	0	0	0	0	หาย
37	8,693	683	0	0	ติดตาม ตัวไม่ได้	ติดตาม ตัวไม่ได้	ติดตาม ตัวไม่ได้	ติดตามตัว ไม่ได้	ติดตามตัวไม่ได้
38	4,147	377	72	0	0	0	0	0	หาย
39	866	0	0	0	0	0	0	0	หาย
40	5,796	802	0	0	0	0	0	0	หาย
41	1,515	0	0	0	0	0	0	0	หาย
42	4,967	588	0	0	0	0	0	0	หาย
43	3,307	60	0	0	0	0	0	0	หาย
44	12,709	641	0	0	0	0	0	0	หาย
45	6,562	0	0	0	0	0	0	0	หาย
46	3,324	0	0	0	0	0	0	0	หาย
47	1,940	6	0	0	0	0	0	0	หาย
48	10,651	585	0	0	0	0	0	0	หาย
49	4,307	293	0	0	0	0	0	0	หาย
50	21,870	441	0	0	0	0	0	0	หาย
51	15,159	1,464	0	0	0	0	0	0	หาย

52	865	84	36	0	0	0	0	0	หาย
53	32,567	2,145	0	0	0	0	0	0	หาย
54	15,851	322	0	0	0	0	0	0	หาย
55	6,000	36	23	24	0	0	0	0	หาย
56	23,712	1,091	0	0	0	0	0	0	หาย