



โรคไข้จับสั่น (Malaria)

โรคไข้จับสั่นหรือบางคนเรียกว่า มาเลเรีย ได้ชื่อมาจาก Verro ในสมัยศตวรรษที่ 1 ก่อนคริสต์ศักราช ซึ่งคำว่า "Malaria" มีความหมายว่า "อากาศเสีย" (bad air) โดย Verro กล่าวว่า "In marshes there are animals too small to be seen, but which enter the mouth and nose and cause troublesome disease" (Pinder, 1973) และมีหลักฐานของอียิปต์โบราณ (the ancient Egyptian papyrus) กล่าวอ้างถึงอาการของโรคนี้แต่ไม่เป็นที่ละเอียดชัดเจน จนกระทั่งคริสต์ศตวรรษที่ 19 Hippocrates ได้อธิบายถึงโรคนี้โดยกล่าวถึงอาการไข้และม้ามโต (benign tertian, and quartan fevers, with enlargement of the spleen) ต่อมาในปี ค.ศ. 1880 นายแพทย์ชาวฝรั่งเศสชื่อ Laveran ได้พบสาเหตุของโรคนี้ และปี 1898 Bignami และคณะ ได้แสดงว่าโรคไข้จับสั่นมีวางชีพอยู่ในยุงด้วย (ตามข้อความที่อ้างถึงของ Thompson and Werbel, 1972)

เชื้อที่เป็นสาเหตุ (Etiology)

เชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคไข้จับสั่นเป็น protozoan parasites อยู่ใน Genus Plasmodium (Garnham, 1966)

เชื้อที่ทำให้เกิดโรคในคน (human plasmodia) คือ

Plasmodium falciparum

Plasmodium vivax

Plasmodium malariae

Plasmodium ovale

นอกจากนี้ยังมีเชื้อไข้จับสั้นที่ทำให้เกิดโรคในสัตว์อื่น เช่น

Plasmodium berghei ในสัตว์แทะ (rodent)

Plasmodium gallinaceum ในสัตว์ปีก

ฯลฯ

### โรคไข้จับสั้นในคน (Human Malaria)

เชื้อไข้จับสั้นในคนเกิดจากเชื้อ malarial parasite ซึ่งมี 4 species ดังกล่าว มีวงชีพในคนและมียุงก้นปล่อง (Anopheles spp.) เป็น vector.

#### ก. วงชีพในยุง

ขณะที่ยุงก้นปล่อง (Anopheles spp.) ดูดเลือดคน จะดูดเอา microgametocyte และ macrogametocyte ที่อยู่ในเม็ดเลือดแดงของคนเข้าไปด้วย เมื่อเม็ดเลือดแดงแตก microgametocyte จะแปรสภาพโดยการ exflagellate on เป็น microgamete ภายในเวลา 10-12 นาที (Pinder, 1973) และ macrogametocyte จะแปรสภาพเป็น macrogamete ซึ่ง macrogamete นี้จะถูก fertilized โดย microgamete แปรสภาพเป็น ookinetes ซึ่งเคลื่อนไหวได้ ookinete ที่มีอายุ 18 ชั่วโมง จะมีรูปร่างคล้ายกล้วย และมีความยาวประมาณ 15  $\mu$  ปลายข้างหนึ่งจะมนกว่าอีกข้างหนึ่ง มี pigment ทั้งสองข้าง Ookinete จะแทรกผ่าน epithelium ของกระเพาะยุงไปถึง basement membrane จะแปรสภาพเป็นก้อนกลม เรียกว่า oocyst ซึ่งจะเกิดภายในเวลา 48 ชั่วโมงหลังจากยุงดูดเลือดของคนที่มี gametocytes ของเชื้อไข้จับสั้นเข้าไป จากนั้น oocyst จะมีการแบ่งตัวโดย sporulation อย่างรวดเร็ว จะเกิด sporozoites จำนวนมากมายภายใน oocyst (ซึ่ง oocyst ที่มี sporozoites จำนวนมากอาจเรียกว่า sporocyst) sporozoites มีรูปร่าง slender วัดความยาวได้ 11-12  $\mu$  เมื่อ sporocyst แตก sporozoites จะ migrate ไปยังต่อมน้ำลายของยุง เชื้อไข้จับสั้นในระยะที่

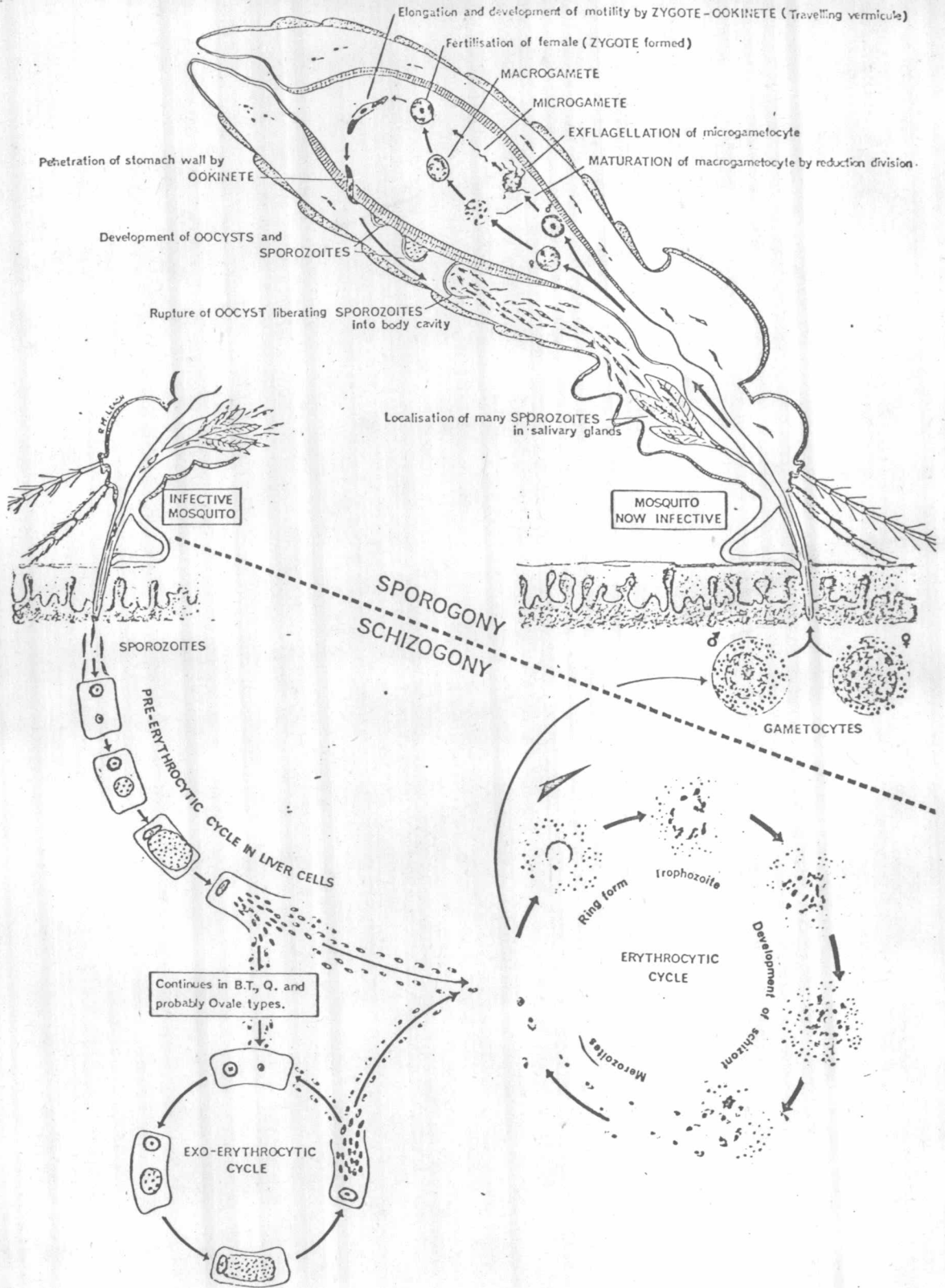
เจริญเติบโตในยุงนั้นเป็นแบบการเจริญแบบมีเพศ (Sexual development) เรียกว่า "Sporogony" .เมื่อถึงระยะ sporozoites อยู่ในต่อมน้ำลายของยุง เชื้อไขจับสั้น ระยะ sporozoites จะเข้าสู่ร่างกายของคนโดยเมื่อยุงกัดคน sporozoites จะเข้าไปในคนร่วมกับน้ำลายของยุงในขณะที่ยุงกำลังดูดเลือดของคน

#### ข. วงชีพในคน

Sporozoites จะเข้าสู่กระแสเลือดไปที่ตับเข้าไปอยู่ใน parenchymal cells เกิดการแบ่งตัวแบบ schizogony ได้ merozoites จำนวนมาก เมื่อ cell แตก merozoite บางตัวจะเข้าไปใน cell ของตับที่อยู่ข้างเคียงและแบ่งตัวแบบ schizogony อีก ระยะที่เกิดการแบ่งตัวในตับเรียก "Pre-erythrocytic stage" และ merozoite บางตัวจะเข้าไปในเม็ดเลือดแดงและแบ่งตัวแบบ schizogony เช่นเดียวกับที่ในตับ ระยะที่เกิดการแบ่งตัวในเม็ดเลือดแดงเรียกว่า "Erythrocytic cycle" เมื่อ merozoite เข้าไปแบ่งตัวในเม็ดเลือดแดง ได้ merozoites จำนวนมากจะทำให้เม็ดเลือดแดงแตก merozoites ถูกปล่อยออกมาในกระแสเลือด บางตัวจะสามารถเข้าไปในเม็ดเลือดแดงอื่นได้อีกเกิดแบ่งตัวแบบ schizogony ให้ generation ใหม่ของ merozoite เป็นวงจรดังนี้เรื่อย ๆ บางตัวจะแปรสภาพเป็น microgametocyte หรือ macrogametocyte รอเข้าสู่วงชีพในยุงโดยไม่มี การแบ่งตัว หรือแปรสภาพอีก (รูปที่ 1 หน้า 8)

ระยะเวลาการเจริญเติบโตของเชื้อไขจับสั้นนับแต่ sporozoite ออกมา พร้อมกับน้ำลายของยุงเข้าไปเจริญในตับจนได้ merozoite ของเชื้อ P. falciparum เป็นเวลา 4-6 วัน เชื้อ P. vivax เป็นเวลา 8 วัน (Fairley, 1947) เชื้อ P. ovale เป็นเวลา 9 วัน (Bray, 1957b) เชื้อ P. malariae เป็นเวลา 15 วัน (Lapasçu et al., 1967)

ช่วงระยะเวลาที่ merozoite เข้าเม็ดเลือดแดงแล้วแบ่งตัวแบบ



รูปที่ 1. วงชีวิตของเชื้อไขจับสัน (Jeffrey and Leach. 1972. Atlas of Medical Helminthology and Protozoology)



schizogony ให้ merozoite generation ใหม่มากมาย และทำให้เม็ดเลือดแดงแตก  
 ในเชื้อ P. malariae เป็นเวลา 3 วัน (quartan malaria) ส่วนเชื้อ P.  
falciparum, P. vivax และ P. ovale เป็นเวลา 2 วัน (tertian malaria)

วงชีพในคนเป็นแบบไม่มีเพศ (Asexual development)

วงชีพของเชื้อ ใช้จับสั้นในคนและสัตว์อื่น เช่น ในหนู, หรือนก ฯลฯ จะมีวงชีพ  
 คล้ายกัน จะต่างกันที่ระยะเวลาการเจริญเติบโตของเชื้อ และ species ของยุงที่เป็น  
 vector

### Plasmodium berghei

Plasmodium berghei เป็น malarial parasite ในสัตว์พวก rodent  
 Vinke and Lips พบเชื้อนี้ครั้งแรกใน Congo tree rat, Thammomys surdaster  
 และให้ชื่อว่า Plasmodium berghei เพื่อเป็นเกียรติแก่ศาสตราจารย์ L. Van den  
 Berghe (Vincke and Lips, 1948) ต่อมาได้พบว่ายุงก้นปล่อง Anopheles  
dureni ที่อาศัยอยู่บริเวณเดียวกันนั้นเป็นพาหะ (Vincke, 1946a and b; Thurston,  
 1953)

ได้มีผู้พยายามศึกษาวงชีพของ P. berghei ในห้องปฏิบัติการ แต่ไม่เป็นผล  
 สำเร็จ จนกระทั่ง Yoeli และ Wall ได้ทดลองโดยนำ hamster ที่ติดเชื้อ P.  
berghei มาให้ยุงดูดเลือดจึงพบว่ายุงก้นปล่อง A. stephensi, A. maculipennis  
 var atroparvus และ A. quadrimaculatus สามารถติดเชื้อ P. berghei และเชื้อ  
 เจริญเติบโตได้ถึง mature oocyst และจำนวน sporozoites ที่พบใน  
 salivary gland น้อยมาก แต่เมื่อนำยุงไปกัด hamster ก็สามารถทำให้ hamster  
 ติดเชื้อ P. berghei ได้ (Yoeli and Wall, 1951) ต่อมาพบว่าอุณหภูมิมีความ  
 สำคัญต่อ transmission เชื้อ P. berghei ไปสู่ยุง (Yoeli, 1965; Yoeli et  
 al., 1965) นอกจากนี้ในการทดลองในห้องปฏิบัติการพบว่า P. berghei สามารถ

ใช้ยุงกันปล่องอีกหลายชนิด เป็นพาหะได้ เช่น A. aztecus, A. albimanus (Yoeli et al., 1966)

ต่อมาได้มีการทดลองโดยวิธีการ inoculation of blood จาก rodents ไปยัง rodents โดยนักวิทยาศาสตร์หลายท่าน (Mercado, 1951; Hsu, 1952; Singer, 1954; Singer et al., 1955; Greenberg and Kendrick, 1957; Most et al., 1966; Wellde et al., 1966; Cantrel et al., 1970) rodent ที่ susceptible ต่อ P. berghei ได้แก่ muskrat, white mice (Vincke and Lips, 1948; Schneider et al., 1949; Vincke and Bulcke, 1949; Thurston, 1950; Schneider and Schneider, 1950; Schneider and Montezin, 1950), white rat (Vincke and Lips 1948, Vincke and Bulcke, 1949a), cotton rat (Rodchain, 1949), field vole, golden hamster (Adler et al., 1950), sylvatic rat, shrews, squirrel และ gerbil แต่มี rodent บางชนิดที่ไม่ติดเชื้อเมื่อได้รับ P. berghei ได้แก่ chinchilla, guinea pig, ground hog, prairie dog, capybare, aqoutipaca และ nutria (Wellde et al., 1966; Garnham, 1966)

#### วงชีพของ P. berghei

P. berghei มี rodents เป็น host และ A. dureni เป็นพาหะในธรรมชาติ P. berghei มีวงชีพเหมือนกับ human plasmodia และ plasmodia ของสัตว์อื่น จะต่างกันที่ระยะเวลา development ของเชื้อเท่านั้น

#### ก. วงชีพใน rodent

P. berghei มีวงชีพใน rodents เหมือน human plasmodia ในคน แต่ระยะเวลาตั้งแต่ sporozoites จากยุงเข้าสู่ rodent จนเจริญเป็น schizont ใน parenchyma cell ของตับ เป็นเวลา 48-52 ชั่วโมง ระยะเวลาในการเจริญเติบโตในเม็ดเลือดแดงตั้งแต่ schizonts ออกจากตับเข้าไปในเม็ดเลือดแดงจนเจริญ

เป็น merozoites เป็นเวลา 22-25 ชั่วโมง (Garnham, 1966; Thurston, 1953) และระยะเวลาตั้งแต่ blood inoculation จนเชื้อเจริญเป็น gametocyte จะเป็น เวลา 3-4 วัน (Kreier, 1966)

ข. วงชีพในยุง

P. berghei มีวงชีพในยุงและช่วงเวลาในการเจริญเติบโตของเชื้อระยะต่างๆ เหมือน human plasmodia (Garnham, 1966)

ประโยชน์ของการใช้ P. berghei ในการวิจัย

1. ในห้องปฏิบัติการ เราสามารถเลี้ยง P. berghei ต่อเนื่องไปได้โดยวิธี ฉีดเลือดที่ติด เชื้อนี้เข้าช่องท้องหนูที่ไม่เคยได้รับเชื้อมาก่อน โดยใช้เข็มฉีดยา (syringe passage) จะทำให้หนูตัวใหม่นั้นสามารถติดเชื้อ P. berghei ได้โดยตรง ไม่ต้องอาศัย ยุงเป็นพาหะ คือไม่จำเป็นต้องมี sporogonic cycle เป็นการตัดความยุ่งยากในการ เลี้ยงยุงไปได้

2. P. berghei ใน mice เลี้ยงง่าย และสามารถทำการทดลองได้หลาย replicates ในระยะเวลาสั้น ๆ ซึ่งมีผลดีต่อการทดลอง

Black (1952) ได้ศึกษาพบว่าหลังจากฉีด P. berghei เข้าช่องท้องของ mice โดยวิธี syringe passage นั้น จะพบเชื้อใน peripheral blood ของ mice ภายในเวลาเพียง 1 นาที หลังจากฉีดเชื้อเข้าไป

3. เชื้อ P. berghei ไม่ติดต่อกับคน (Garnham, 1966)

ดังนั้นการใช้ P. berghei จึงเหมาะในการทดลองเพื่อศึกษารวิจัย

ยาป้องกันและรักษาโรคมาเลเรียในคน

ยาป้องกันและรักษาโรคมาเลเรียในคนมีหลายประเภท เช่น

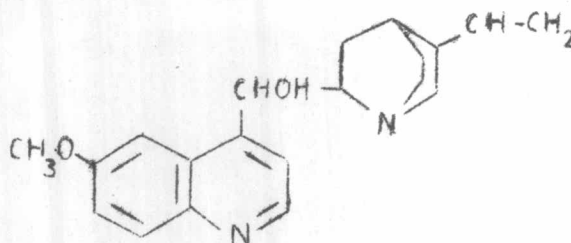
1. Quinine and Related Alkaloids

Quinine เป็นยารักษาโรคไข้จับสั่นที่รู้จักกันดีมานาน Jaramillo-Arango

(1950) พบว่าชาวพื้นเมืองของอเมริกาใต้ได้ใช้เปลือกของต้น cinchona รักษาโรคไข้จับสั่น โดยรู้ว่าจะใช้จำนวนเท่าไรจึงจะรักษาได้ และการใช้เปลือกของต้น cinchona รักษาโรคไข้จับสั่นได้ถูกแนะนำไปใช้ในยุโรปมานานแล้ว คาดว่าเป็นตอนกลางศตวรรษที่ 17

Alkaloid ที่สกัดออกจากเปลือกของต้น cinchona ในครั้งแรกโดย Caventou และ Pelletier ในปี ค.ศ. 1820 คือ quinine นอกจากนี้ยังมี alkaloids อื่นที่สกัดได้จากเปลือกของต้น cinchona เช่น cinchonine, quinidine และ cinchonidine (Hill, 1963, 1966)

Cinchona alkaloids ทั้ง 4 คือ quinine, quinidine, cinchonine และ cinchonidine ประกอบด้วย quinoline ring



รูปที่ 2. Quinine (Rabe, P. 1908. Chem. Ber. 14:62)

Cinchona alkaloid ที่ใช้กันมากในการรักษาโรคไข้จับสั่นคือ quinine เพราะ quinine จะถูกดูดซึมได้ดีกว่า cinchona alkaloid อื่น

Quinine ใช้เป็น blood schizontocide (Meyers et al, 1976)

Quinine มี side effect คือ cinchonism ทำความระคายเคืองต่อ gastric mucosa อาจทำให้ปวดท้องและอาเจียรได้

## 2. 4-aminquinolines

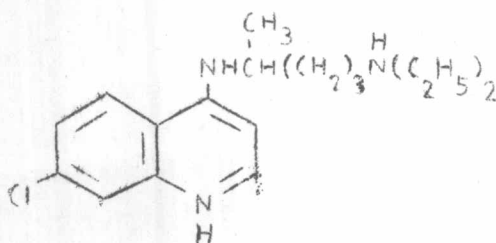
ยาในกลุ่มนี้เป็นยาที่ develop มาจาก cinchona alkaloids โดยชาวเยอรมันได้สังเคราะห์ขึ้นเมื่อปี 1934 (Meyers et al., 1976) ต่อมาพบว่ายาที่สังเคราะห์ขึ้นนั้นมีพิษต่อคน หลังจากนั้นได้มีการพยายามสังเคราะห์ยาที่รักษาโรคไข้จับสั่นในกลุ่มนี้หลายตัว



จนถึงปี 1944 คณะนักวิจัยชาวอเมริกันได้สังเคราะห์ 4-aminoquinoline derivatives ได้ถึง 25 ชนิด ซึ่งมียาที่สำคัญคือ chloroquine รวมอยู่ด้วย

ยาในกลุ่มนี้ที่สำคัญคือ chloroquine, amodiaquine, amopyroquine ฯลฯ แต่ยาที่รู้จักกันดีและใช้กันมากคือ chloroquine

Chloroquine ใช้เป็น blood schizontocide (Thompson and Werbel, 1972; Pinder, 1973) โดย chloroquine จะไปขัดขวางการสังเคราะห์ DNA และ RNA (Meyer et al., 1976)

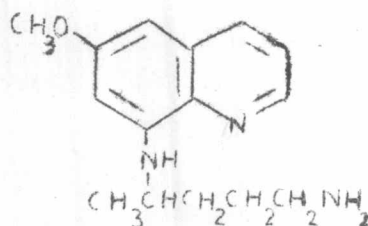


รูปที่ 3. Chloroquine (Thompson and Werbel, 1972)

Chloroquine มี side effect คือทำให้เกิดการระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหาร ถ้าใช้ยาความเข้มข้นสูง ๆ จะทำให้เกิด ocular change และ phototoxicity

### 3. 8-aminoquinolines

ปี ค.ศ. 1862 นักวิจัยชาวเยอรมันได้สังเคราะห์ยาในกลุ่ม 8-aminoquinoline โดยแทนที่ acridine ring ของ methylene blue ด้วย quinoline ring ซึ่งยานั้นได้ชื่อว่า pamaquine แต่ยานั้นมีผลเสียแก่ผู้ใช้ จึงมีการค้นคว้าต่อมา และได้ยาในกลุ่ม 8-aminoquinoline ที่ใช้กันแพร่หลายคือ primaquine



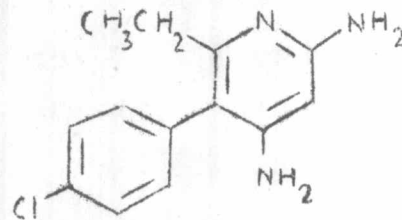
รูปที่ 4. Primaquine (Thompson and Werbel, 1972)

Primaquine มีผลในการรักษาโดยใช้ทำลาย gametocyte และเป็น tissue schizontocide ในตับ และเนื่องจากยานี้จะสลายตัวอย่างรวดเร็วภายหลังจากเข้าไปในร่างกายของคนแล้ว (Alving et al., 1962) จึงใช้เป็น causal prophylactic drug

Primaquine มี side effect คือทำให้เกิด anemia

#### 4. Dihydrofolate reductase inhibitors

ในปี ค.ศ.1946 คณะนักวิจัยชาวอังกฤษได้ศึกษา quinoline-acridine structure และ pyrimidine derivative ต่อมาในปี ค.ศ.1948 ได้มีการสังเคราะห์ pyrimidine derivative ซึ่งมีโครงสร้างคล้าย quinidine โดยมีคุณสมบัติ antagonize folic acid metabolism ให้ชื่อว่า pyrimethamine



#### รูปที่ 5. Pyrimethamine (Thompson and Werbal, 1976)

ยาในกลุ่มนี้มีหลายตัว เช่น chloroquanil, pyrimethamine, และอื่น ๆ แต่ยาที่ใช้กันมากคือ pyrimethamine

กลไกการออกฤทธิ์ของยา pyrimethamine ในการทำลายเชื้อไข้จับสั้น คือ แทรกซ้อนใน folic acid metabolism ของเชื้อ ซึ่ง folic acid metabolism นี้ มีในทุกระยะเชื้อไข้จับสั้น pyrimethamine จึงสามารถทำลายเชื้อไข้จับสั้นได้ทุกระยะคือ เป็นทั้ง tissue schizontocide, blood schizontocide และ sporontocide

ในปัจจุบันการใช้ pyrimethamine ในการรักษาโรคไข้จับสั้นจะใช้ร่วมกับยาดูอื่น เช่น Fansidar ประกอบด้วย pyrimethamine และ sulfadoxine

Pyrimethamine ในระดับสูงให้ side effect คือ ทำให้เกิดอาเจียร ท้องเดิน เจ็บหน้าท้อง และโลหิตจาง (macrocytic anemia)

การดื้อยา chloroquine ของเชื้อ P. falciparum

การดื้อยา chloroquine ของเชื้อ P. falciparum ได้มีรายงานครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1961 โดย Moore และ Lanier ในประเทศโคลัมเบีย อเมริกาใต้ (Moore and Lanier, 1961; Young and Moore, 1961) ต่อมาได้พบ chloroquine resistant P. falciparum ในที่อื่น ๆ ด้วย เช่น Brazil (Box et al., 1963), Columbia (Eyles et al., 1963; Cantacos et al., 1963; Powell et al., 1963), Vietnam (Powell et al., 1964b) และ Malaya (Cantacos et al., 1963; Montgomery and Eyles, 1963)

ในประเทศไทยได้มีรายงานการพบ chloroquine resistant P. falciparum ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1957 (Harinasuta et al., 1962) ต่อมาได้มีรายงานเกี่ยวกับ chloroquine resistant P. falciparum ในประเทศไทยอีก (Young et al., 1963; Jeffery et al., 1963; Powell et al., 1964) ในปี ค.ศ. 1965 Harinasuta และคณะ ได้พบว่า chloroquine resistant P. falciparum แพร่กระจายอยู่แถบตอนกลางของภาคใต้ลงไป ปี ค.ศ. 1968 Cadigan และคณะ ได้สำรวจภาคเหนือของประเทศไทยพบ chloroquine resistant P. falciparum ซึ่งต่อมาปรากฏว่า chloroquine resistant P. falciparum มีอยู่ทั่วไปทุกภาคของประเทศไทย ซึ่งก่อให้เกิดปัญหาทางด้านสาธารณสุขเป็นอย่างมาก จึงมีการศึกษาเกี่ยวกับปัญหานี้มากทั้งในประเทศไทยและประเทศอื่น เพราะปัญหาที่เชื้อใช้จับสันดื้อยานั้น ไม่เพียงแต่ดื้อยา chloroquine เท่านั้น ยังปรากฏว่าเชื้อใช้จับสันดื้อยาอื่นอีกด้วย ซึ่งก่อให้เกิดปัญหาทางสาธารณสุขทั่วโลกขึ้น จนองค์การอนามัยโลกได้ส่งเสริมการวิจัยเกี่ยวกับโรคใช้จับสันนี้อย่างกว้างขวาง

006774

การดื้อยา chloroquine ของเชื้อ P. berghei

มีรายงานการพบ chloroquine resistant P. berghei เป็นครั้งแรก ในปี ค.ศ. 1957 โดย Ramakrisnan และคณะ ต่อมาในปี 1962 Hawking และคณะ สามารถ induce ให้เกิด chloroquine resistant P. berghei ในหนูถีบจักร หลังจากนั้นจึงมีการศึกษาถึงการดื้อยาของเชื้อ P. berghei อย่างกว้างขวาง (Peter, 1965; Hawking, 1966; Miller, 1969)

เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าเชื้อที่ดื้อยา chloroquine สามารถดื้อยาชนิดอื่นได้อีก จึงมีการศึกษาโดยใช้เชื้อ P. berghei และหนูถีบจักรในการทดลองเพื่อเป็นข้อเปรียบเทียบ และอ้างอิงไว้พิจารณาในการใช้ยารักษาโรคใช้จับสัตว์ในคน (McFadzean, 1951; Jacob et al., 1963; Peter, 1966, 1969; Warhurst and Killick-Kendrick, 1967; Kellett, 1968; Peter et al., 1973; Kaddu et al., 1974)