



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การศึกษาระดับและระยะเวลาตรวจพบเชื้อมาลาเรียระยะ gametocyte ในเลือดของผู้ป่วย
ฟาลซิพาร์มมาลาเรีย หลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านมาลาเรีย (artesunate-mefloquine
combination plus primaquine)

Dynamics of microscopic and submicroscopic *P. falciparum* gametocytemia
after early treatment of artesunate-mefloquine combination and primaquine

โดย ดร.พญ.สารนาถ ล้อพูลศรี และคณะ

28 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2556

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การศึกษาระดับและระยะเวลาตรวจพบเชื้อมาลาเรียระยะ gametocyte ในเลือดของผู้ป่วย
ฟาลซิพาร์มาลาเรีย หลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านมาลาเรีย (artesunate-mefloquine
combination plus primaquine)

Dynamics of microscopic and submicroscopic *P. falciparum* gametocytemia
after early treatment of artesunate-mefloquine combination and primaquine

คณะผู้วิจัย

สังกัด

- | | |
|----------------------------------|--|
| 1. ดร.พญ.สารนาถ ล้อพูลศรี | ภาควิชาสุขวิทยาเขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล |
| 2. ผศ.ดร.นพ.นัฏฐเนศวร์ ถัดเลิศลพ | ภาควิชาจุลชีววิทยาและอิมมูโนโลยี คณะเวชศาสตร์เขตร้อน
มหาวิทยาลัยมหิดล |
| 3. นายสุกลาภ พวงสอาด | ภาควิชาสุขวิทยาเขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล |
| 4. นายนิพนธ์ ธีรญาวนิช | ภาควิชาสุขวิทยาเขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล |
| 5. นายวรรณชัย มณีบุญยัง | ภาควิชาสุขวิทยาเขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล |
| 6. นางสาวพัฒน์มาศ มณีกาญจน์ | ภาควิชาสุขวิทยาเขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล |

สนับสนุนโดยสำนักงานคณะกรรมการอุดมศึกษาและสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกอ. และ สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

สารบัญ

Abstract	1
Executive Summary	3
เนื้อหางานวิจัย.....	7
Output ที่ได้จากโครงการ	11
ภาคผนวก.....	16

Abstract

Thailand has been successful in controlling malaria. Number of malaria cases has reduced to a very low level in many areas of Thailand, due to an effective early detection and prompt treatment program. The management of malaria case aims not only to eliminate asexual stage of parasite that causes symptoms in patients, but also to eliminate infective stage of parasite (gametocyte) that causes transmission. However, a little has known about the dynamic of gametocyte after treatment of malaria. The objective of this study was to describe the dynamic of gametocyte appearance in *Plasmodium falciparum* patients after receiving a standard 3-day treatment of malaria. The study was conducted at Rajanagarindra Tropical Disease International Center (RTIC), which serves as a malaria clinic in an area along the Thai-Myanmar border of Suanphung district, Ratchaburi province. Patients who were diagnosed with *P. falciparum* by microscopy were recruited in the study. Patients were treated with standard 3-day Artesunate-Mefloquine plus primaquine and were followed for 42 days to monitor malaria parasite after treatment. A total of 159 patients were recruited in the study during August 2010 to December 2012. The majority of patients were male, aged 30 years old or younger. About 20% of patients seek the treatment at the same day when symptoms developed. The most common clinical manifestations were fever and headache. Among 159 patients, only 7 of them (4%) had gametocytemia at diagnosis. All patients could eliminate malaria parasite within 3 days after treatment. During 42 days of follow-up, 3 patients had reappearance of malaria at day 14, day 21, and day 28. None of them had gametocytemia during the follow-up. Duration of fever before treatment is the only factor that was significantly associated with gametocytemia at diagnosis. Findings of this study suggested that the standard anti-malarial drug regimen is still effective in eliminating malaria parasite, both asexual stage and infective stage. Patients should be encouraged to seek treatment early to reduce the chance of gametocyte to appear in the patient blood, to reduce the transmission of malaria in the area.

Keywords: Artesunate combination therapy, Gametocyte, *Plasmodium falciparum*, malaria, Thai-Myanmar border

บทคัดย่อ

ประเทศไทยนับว่าประสบความสำเร็จในการควบคุมมาลาเรีย จำนวนผู้ป่วยมาลาเรียในประเทศไทยลดลงจนอยู่ในระดับต่ำในหลายพื้นที่ โดยการควบคุมป้องกันโรคมาลาเรียที่สำคัญคือ การค้นหาผู้ป่วยและให้การรักษาที่รวดเร็ว โดยการควบคุมโรควิธีนี้ ไม่เพียงแต่สามารถกำจัดเชื้อมาลาเรียระยะที่ก่อให้เกิดโรค แต่ยังสามารถกำจัดเชื้อมาลาเรียในระยะติดเชืื่อนำไปสู่การแพร่ของโรคในชุมชนด้วย อย่างไรก็ตาม ความรู้เกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของเชื้อมาลาเรียหลังจากได้รับการรักษาด้วยวิธีมาตรฐานในประเทศไทย ยังมีไม่มาก ดังนั้นวัตถุประสงค์หลักของการศึกษานี้คือเพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของเชื้อมาลาเรีย โดยเฉพาะระยะติดเชื้อ ในผู้ป่วยมาลาเรียชนิดพาลซิพารัมหลังจากได้รับการรักษาด้วยยา อาร์ทีซูเนต-เมโฟควิน และ ยาไพราเมควิน สูตรมาตรฐาน 3 วัน การศึกษานี้ดำเนินการที่ศูนย์โรคเขตร้อนนานาชาติราชชนินทร์ ซึ่งเป็นศูนย์ให้บริการการวินิจฉัยและรักษาโรคมาลาเรียในเขตแนวชายแดนใน อำเภอสวนผึ้ง จังหวัดราชบุรี ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อมาลาเรียชนิดพาลซิพารัมจะได้รับคำแนะนำเพื่อเข้าร่วมโครงการ ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาสูตรมาตรฐาน และได้รับการตรวจติดตามจนกระทั่ง 42 วันหลังการรักษา ในช่วงสิงหาคม 2553 ถึง ธันวาคม 2555 มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการทั้งหมด 159 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย อายุ 30 ปี หรือต่ำกว่า 30 ปี ประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยมารับการรักษา ณ วันแรกที่มีอาการไข้ อาการที่พบบ่อยในผู้ป่วยมาลาเรียคือ อาการไข้ และปวดศีรษะ ในผู้ป่วยทั้งหมด 159 ราย มีเพียง 7 ราย (ร้อยละ 4) ที่ตรวจพบเชื้อมาลาเรียระยะติดเชื้อมาในเวลาที่วินิจฉัยโรค ผู้ป่วยทุกรายสามารถกำจัดเชื้อได้ภายใน 3 วันหลังการรักษา ในระหว่างการตรวจติดตาม มีผู้ป่วย 3 รายที่พบเชื้อมาลาเรียระยะก่อโรคซ้ำ ในวันที่ 14 วันที่ 21 และวันที่ 28 หลังการรักษา อย่างไรก็ตาม ตรวจไม่พบเชื้อมาลาเรียระยะติดเชื้อในผู้ป่วยทุกรายในช่วง 42 วันหลังได้รับการรักษา ปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจพบเชื้อมาลาเรียระยะติดเชื้อคือ ระยะเวลาที่เป็นไขก่อนได้รับการรักษา การวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่า ยารักษามาลาเรียสูตรมาตรฐานที่ใช้อยู่ในพื้นที่ยังมีประสิทธิภาพในการรักษาและป้องกันโรค ประชาชนควรได้รับการแนะนำให้มารับการรักษาที่รวดเร็วหลังจากที่เริ่มมีอาการ เพราะจะช่วยลดโอกาสที่เชื้อมาลาเรียระยะติดเชื้อจะออกมาในกระแสเลือด ซึ่งช่วยลดโอกาสการแพร่เชื้อสู่ผู้อื่นในชุมชน

Executive Summary

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

การระบาดของเชื้อมาลาเรีย โดยเฉพาะตามเขตแนวชายแดน ยังคงเป็นปัญหาที่สำคัญของประเทศไทย แม้ว่าอัตราการเกิดโรคและอัตราการตายจากเชื้อมาลาเรียในประเทศไทยจะลดน้อยลงมากในช่วงยี่สิบปีที่ผ่านมา ปัจจุบันจำนวนผู้ป่วยจากเชื้อมาลาเรีย ยังมีการตรวจพบอยู่สม่ำเสมอในพื้นที่ที่มีการระบาดของโรค หลักการควบคุมโรคมาลาเรียที่สำคัญตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก (WHO) สำหรับประเทศที่มีอัตราการเกิดโรคในระดับต่ำ คือ การค้นหาผู้ป่วยและให้การรักษาที่รวดเร็ว (Early detection and prompt treatment program) เพื่อลดระยะเวลาที่ผู้ป่วยจะสามารถแพร่กระจายเชื้อมาลาเรียไปสู่ยุง และบุคคลอื่น ๆ ต่อไป ในประเทศไทย ระบบการค้นหาและให้การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อมาลาเรีย สามารถดำเนินการได้อย่างมีประสิทธิภาพ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาภายใน 2-3 วัน หลังจากมีอาการ อย่างไรก็ตาม การประเมินผลที่ได้จากการโครงการให้การรักษาผู้ป่วยที่รวดเร็ว มีความจำเป็นอย่างยิ่งในการพัฒนาประสิทธิภาพของระบบการควบคุมโรคเดิมที่มีอยู่ เพื่อลดจำนวนผู้ป่วยมาลาเรีย และนำไปสู่การกำจัดโรคมาลาเรียออกจากพื้นที่ในประเทศและตามเขตแนวชายแดน

ตัววัดผลหลักของโครงการค้นหาและให้การรักษาผู้ป่วยที่รวดเร็ว เพื่อลดการแพร่กระจายของโรคมาลาเรีย คือ ระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีเชื้อมาลาเรีย ระยะ gametocyte หลังจากได้รับการรักษา เชื้อมาลาเรียระยะ gametocyte เป็นระยะที่สามารถติดต่อจากคนไปสู่ยุงพาหะนำโรคได้ ในปัจจุบันการรักษามาลาเรีย ชนิดฟาลชิพาริม โดยทั่วไปประกอบด้วยยาที่มีผลต่อเชื้อมาลาเรีย ระยะ blood-stage asexual parasite เช่น ยา artesunate และ/หรือ mefloquine และยาที่ผลต่อเชื้อมาลาเรีย ระยะ gametocyte เช่น ยา primaquine เนื่องจากยา primaquine มีระยะเวลาออกฤทธิ์ในร่างกายสั้น หรือประมาณสามวัน หลังจากผู้ป่วยได้รับยา ช่วงเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาจึงมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อประสิทธิภาพของยาในการกำจัด gametocyte เช่น ยาจะได้ผลดี ถ้าผู้ป่วยได้รับยาในช่วงเวลาเดียวกับที่เชื้อมาลาเรีย ระยะ gametocyte ออกมาในกระแสเลือดพอดี แต่เนื่องจากระยะนำโรค (gametocyte) ของเชื้อมาลาเรียชนิดฟาลชิพาริม โดยส่วนใหญ่จะพบได้ในกระแสเลือดของผู้ป่วยประมาณเจ็ดวันหลังจากที่ผู้ป่วยมีอาการไข้ ดังนั้นการที่ผู้ป่วยได้รับยา primaquine เร็วเกินไป อาจทำให้การกำจัดเชื้อมาลาเรียระยะนำโรคไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับ gametocyte ทั้งที่จะสามารถตรวจพบโดยกล้องจุลทรรศน์ และที่ตรวจพบโดยวิธีการทาง molecular technique ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยามาลาเรียอย่างรวดเร็ว ภายใน 2-3 วันหลังจากมีอาการไข้ ผลที่ได้จากการศึกษานี้ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยมาลาเรีย เพื่อให้การควบคุมโรคมีประสิทธิภาพมากที่สุด เช่น ถ้าผลที่ได้จากการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังมีระดับ gametocyte ในกระแสเลือด หลังจากที่ได้รับการรักษาด้วย primaquine ช่วงเวลาที่จะให้ยา primaquine กับผู้ป่วย อาจจะต้องมีการปรับเปลี่ยนเพื่อให้เหมาะสมกับช่วงเวลา gametocyte ออกมาในกระแสเลือด

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับเชื้อมาลาเรียชนิดพลาสโมดิรัมระยะ gametocyte ในผู้ป่วยมาลาเรีย หลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านมาลาเรีย
2. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับของเชื้อมาลาเรียระยะ gametocyte และระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีอาการของมาลาเรียก่อนได้รับการรักษา

ระเบียบวิธีวิจัย

Study design: เป็นการวิจัยแบบติดตามผู้ป่วยไปข้างหน้า (cohort study)

สถานที่วิจัย: การวิจัยนี้จะดำเนินการในพื้นที่หมู่ที่ 3, 4 และ 6 ของตำบลตะนาวศรี อำเภอสวนผึ้ง จังหวัดราชบุรี ซึ่งอยู่ในเขตการดูแลของศูนย์โรคเขตร้อนนานาชาติราชนครินทร์ คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

Inclusion criteria

1. ผู้ป่วยมาลาเรียเชื้อพลาสโมดิรัม ตรวจพบด้วยกล้องจุลทรรศน์ ที่เข้ามารับการรักษาที่ศูนย์โรคเขตร้อนนานาชาติราชนครินทร์
2. ยินดีและให้ความยินยอมเข้าร่วมในโครงการ

Exclusion criteria

1. เด็กอายุต่ำกว่า 1 ปี
2. มีแผนที่จะเดินทางออกนอกพื้นที่ทำให้ไม่สามารถตรวจติดตามได้

การดำเนินงานวิจัย: ผู้ป่วยฟาลซิพารัมมาลาเรีย อายุ 1 ปีขึ้นไป ที่ตรวจพบเชื้อมาลาเรียโดยกล้องจุลทรรศน์ ที่มารับการรักษาที่ศูนย์โรคเขตร้อนนานาชาติราชนครินทร์ ได้รับการชักชวนให้เข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้ที่สนใจเข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการให้ข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัย และลงลายมือชื่อยินยอมเข้าร่วมวิจัย

ผู้ป่วยที่สมัครใจเข้าร่วมโครงการจะได้รับการซักประวัติ ข้อมูลพื้นฐาน และข้อมูลเกี่ยวกับการเจ็บป่วย รวมทั้งได้รับการตรวจร่างกายพื้นฐาน เช่น อุณหภูมิร่างกาย น้ำหนัก ส่วนสูง ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการรักษาด้วยยาต้านมาลาเรียตามมาตรฐานการรักษาโรคมมาลาเรียของกระทรวงสาธารณสุข คือยา อาร์ทีซูเนต-เมฟโฟควิน และ ยาไพราเมควิน สูตร 3 วัน หลังจากการรักษาทีมผู้วิจัยจะทำการเยี่ยมบ้านผู้ป่วยเพื่อตรวจติดตามผลการรักษา ในวันที่ 3, 7, 14, 21, 28, และ 42

จำนวนของเชื้อฟาลซิพารัมมาลาเรียระยะ asexual parasite และ ระยะ gametocyte ตรวจพบโดยกล้องจุลทรรศน์ (Thick and thin blood films with Giemsa stain) โดยใช้เลือดจากปลายนิ้วผู้ป่วย ด้วยวิธีการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ ดำเนินการที่ศูนย์โรคเขตร้อนนานาชาติราชนครินทร์ โดยกลุ่มผู้วิจัยที่มีความชำนาญการในการตรวจหาเชื้อมาลาเรียด้วยกล้องจุลทรรศน์

การตรวจติดตามผู้ป่วย: ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการตรวจติดตามเป็นเวลา 8 ครั้ง ในช่วงเวลา 6 สัปดาห์ แบ่งเป็นการตรวจในวันที่ 3, 7, 10, 14, 21, 28, และ 42 โดยวันที่เริ่มนับ day 0 คือวันที่ผู้ป่วยมารับการรักษาและได้เริ่มยาต้านมาลาเรีย ในแต่ละครั้งของการตรวจติดตาม คณะผู้วิจัยจะเข้าไปเก็บข้อมูลถึงบ้านของผู้ป่วย โดยผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ต้องมารับการตรวจที่ศูนย์ ซึ่งการตรวจติดตามแต่ละครั้ง ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการสัมภาษณ์เกี่ยวกับอาการมาลาเรีย และตรวจวัดอุณหภูมิร่างกาย

ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยจะได้รับการวิเคราะห์ทางสถิติ เพื่อหาการเปลี่ยนแปลงของเชื้อมาลาเรียในผู้ป่วย ในระยะเวลา 42 วันหลังจากได้รับการรักษา รวมทั้งนำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบเชื้อระยะ gametocyte และปัจจัยต่างๆ โดยเฉพาะระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีอาการมาลาเรียก่อนได้รับการรักษา

ผลการวิจัย

ระหว่างเดือนสิงหาคม 2553 ถึง เดือนธันวาคม 2555 มีผู้ป่วยมาลาเรียชนิดพาลชิปารัมเข้าร่วมโครงการทั้งหมด 159 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย อายุ 30 ปี หรือน้อยกว่า ประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วย มารับการรักษา ณ วันที่มีอาการไข้ และมากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยมารับการรักษาภายใน 3 วันหลังจากมีอาการมาลาเรีย อาการที่พบบ่อยในผู้ป่วย คือ อาการไข้และปวดศีรษะ (มากกว่าร้อยละ 90) ในจำนวนคนไข้ทั้งหมด 159 ราย มีเพียง 7 ราย (ร้อยละ 4) ที่ตรวจพบเชื้อ gametocyte ในวันที่ได้รับการวินิจฉัย ในระหว่างการตรวจติดตาม ประมาณร้อยละ 75 ของผู้ป่วยทั้งหมด ได้รับการตรวจติดตาม 14 วันหลังได้รับการรักษา และร้อยละ 55 ได้รับการตรวจติดตาม 28 วันหลังได้รับการรักษา มีเพียงร้อยละ 35 ของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจติดตาม 42 วันหลังได้รับการรักษา เนื่องจากพื้นที่ที่ทำการศึกษาคือพื้นที่ชายแดน มีการเคลื่อนย้ายของคนสูงทำให้เป็นอุปสรรคในการตรวจติดตามผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม ผลการตรวจเลือดในระหว่างการตรวจติดตาม พบว่าผู้ป่วยทุกราย ตรวจไม่พบเชื้อมาลาเรียภายใน 3 วันหลังได้รับการรักษา มีผู้ป่วย 3 รายที่พบเชื้อมาลาเรียระยะก่อโรค asexual parasite เข้า แต่ไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่ตรวจพบเชื้อ gametocyte ระหว่างการตรวจติดตาม และเมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบเชื้อ gametocyte ในวันที่วินิจฉัยโรค กับ ปัจจัยต่างๆ พบว่า มีเพียงปัจจัยด้านระยะเวลาการป่วยก่อนมารับการรักษาที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการเป็นไข้นาน (4-8 วัน) ก่อนได้รับการรักษามีโอกาสที่จะพบเชื้อ gametocyte ในกระแสเลือด มากกว่าผู้ป่วยที่มารับการรักษา ณ วันที่เป็นไข้ หรือภายใน 1-3 วันหลังจากมีอาการ

ข้อมูลจากผลการวิจัยนี้แสดงว่า ยาด้านมาลาเรียมาตรฐานที่ใช้ในพื้นที่นี้ ยังมีประสิทธิภาพดีทั้งในการกำจัดเชื้อมาลาเรียระยะก่อโรค และ ระยะติดเชื้อ (gametocyte) ซึ่งจากการตรวจหาเชื้อระหว่างการตรวจติดตาม ไม่พบเชื้อ gametocyte ในผู้ป่วยทุกรายในช่วง 42 วันหลังจากได้รับการรักษา อย่างไรก็ตาม ผลจากการวิจัยพบว่า ผู้ป่วยที่มารับการรักษาช้า มีโอกาสที่จะตรวจพบเชื้อมาลาเรียระยะติดเชื้อ ได้สูง ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้เป็นเสมือนแหล่งแพร่เชื้อมาลาเรียสู่ชุมชน ดังนั้น ควรสนับสนุนให้คนในชุมชนใส่ใจสุขภาพมากขึ้น มารับการตรวจหาเชื้อมาลาเรียในระยะแรก ๆ ที่มีอาการ เพื่อเป็นการควบคุมป้องกันโรคมาลาเรียในชุมชนได้อีกทางหนึ่ง

เนื้อหางานวิจัย

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

การระบาดของเชื้อมาลาเรีย โดยเฉพาะตามเขตแนวชายแดน ยังคงเป็นปัญหาที่สำคัญของประเทศไทย แม้ว่าอัตราการเกิดโรคและอัตราการตายจากเชื้อมาลาเรียในประเทศไทยจะลดน้อยลงมากในช่วงยี่สิบปีที่ผ่านมา จำนวนผู้ป่วยจากเชื้อมาลาเรีย ยังมีการตรวจพบอยู่เสมอ ในพื้นที่ที่มีการระบาดของโรค ในปัจจุบันแนวทางการควบคุมโรคมาลาเรียนำโดยองค์การอนามัยโลก ได้หันมาสนใจในการกำจัดโรคมาลาเรียให้หมดไปจากพื้นที่ โดยเฉพาะในประเทศที่มีอัตราการเกิดโรคมาลาเรียในระดับต่ำ [1,2] ประเทศไทยเป็นประเทศหนึ่งที่มีอัตราการเกิดโรคมาลาเรียต่ำในระดับที่มีโอกาสที่จะกำจัดเชื้อมาลาเรียได้ หลักการสำคัญเพื่อที่จะกำจัดโรคมาลาเรีย คือ การค้นหาผู้ป่วย และให้การรักษาที่รวดเร็ว (Early detection and prompt treatment program) เพื่อลดระยะเวลาที่ผู้ป่วยจะสามารถแพร่กระจายเชื้อมาลาเรียไปสู่ผู้อื่น และบุคคลอื่นๆ ต่อไป

ระยะเวลาแพร่เชื้อของผู้ป่วยโดยทั่วไปสามารถวัดได้จาก ระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีเชื้อมาลาเรียระยะ gametocyte ในกระแสเลือด ซึ่งเป็นระยะที่สามารถติดต่อจากคนไปสู่คนพาหะนำโรคได้ การรักษาด้วยยาต้านมาลาเรียในปัจจุบัน โดยเฉพาะการรักษาด้วยยา artesunate และ mefloquine พบว่าสามารถลดจำนวนเชื้อมาลาเรียระยะนำโรค (gametocyte) และระยะเวลาแพร่เชื้อของผู้ป่วยมาลาเรียชนิดพาลซิพารัมได้ [2-8] แต่เนื่องจากยา artesunate และ mefloquine ไม่มีฤทธิ์โดยตรงกับเชื้อมาลาเรียระยะ gametocyte โดยเฉพาะส่วนที่เป็นระยะสมบูรณ์ (mature gametocyte) ดังนั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่ แม้จะได้รับยา artesunate-mefloquine ก็ยังสามารถตรวจพบเชื้อมาลาเรียระยะ gametocyte ในเลือด หลังจากได้รับยา [9, 10] มีเพียงยาในกลุ่ม 8-aminoquinoline เช่น primaquine เท่านั้นที่มีฤทธิ์ทำลายเชื้อมาลาเรียระยะ mature gametocyte เหล่านี้ ปัจจุบันองค์การอนามัยโลก แนะนำให้ใช้ยา primaquine ร่วมกับยาต้านมาลาเรีย artesunate-mefloquine ในผู้ป่วยมาลาเรียเพื่อเป็นการป้องกันการแพร่กระจายโรค โดยเฉพาะในพื้นที่ที่มีอัตราการเกิดโรคต่ำ [1, 11]

ยา primaquine ได้รับการยอมรับในหลายงานวิจัยว่าสามารถกำจัดเชื้อมาลาเรียระยะนำโรคทั้งที่สามารถตรวจพบด้วยกล้องจุลทรรศน์ และที่ตรวจพบด้วยวิธีทาง molecular technique [7, 12, 13] ในประเทศไทย ผู้ป่วยมาลาเรียชนิดพาลซิพารัมทุกคนที่อยู่ในพื้นที่ที่มีการระบาดของมาลาเรีย จะได้รับยา primaquine ร่วมกับยาต้านมาลาเรียพื้นฐาน (artesunate-mefloquine) แต่เนื่องจากฤทธิ์ของยา primaquine ในการกำจัดเชื้อมาลาเรียระยะนำโรค มีระยะเวลาเพียงประมาณสามวันหลังจากผู้ป่วยได้รับยา ดังนั้นช่วงเวลาการให้ยา primaquine ในผู้ป่วยอาจมีผลต่อประสิทธิภาพของยา primaquine ในการกำจัด gametocyte ในประเทศไทย ระบบการค้นหา และให้การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อมาลาเรีย สามารถดำเนินการได้อย่างมีประสิทธิภาพ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาภายใน 2-3 วัน หลังมีอาการ [17] อย่างไรก็ตาม แต่อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพของยา primaquine ในการลดจำนวน และระยะเวลาที่พบเชื้อมาลาเรียระยะ mature gametocyte ในผู้ป่วยมาลาเรียที่ได้รับการรักษาด้วยยา artesunate-mefloquine plus primaquine ยังไม่มีการศึกษาในระดับชุมชนที่ชัดเจน ในประเทศไทย นอกจากนั้นในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับเชื้อมาลาเรียระยะนำโรคในผู้ป่วยมาลาเรียชนิดพาลซิพารัมที่เข้ามารับการรักษาในระยะเวลาที่ต่างกันหลังจากมีอาการไข้ การประเมินผลที่

ได้จากการโครงการให้การรักษาผู้ป่วยที่รวดเร็ว มีความจำเป็นอย่างยิ่งในการพัฒนาประสิทธิภาพของระบบการควบคุมโรคเดิมที่มีอยู่ เพื่อลดจำนวนผู้ป่วยมาลาเรีย และนำไปสู่การกำจัดโรคมาลาเรียออกจากพื้นที่ในประเทศและตามเขตแนวชายแดน

วัตถุประสงค์ของโครงการ

1. เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับเชื้อมาลาเรียชนิดฟาลซิพารัมระยะ gametocyte ในผู้ป่วยมาลาเรียหลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านมาลาเรีย
2. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับของเชื้อมาลาเรียระยะ gametocyte และระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีอาการของมาลาเรียก่อนได้รับการรักษา

ระเบียบวิธีวิจัย

Study design: เป็นการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้า (Prospective Cohort study)

สถานที่วิจัย: การวิจัยนี้ดำเนินการใน 7 กลุ่มหมู่บ้านของตำบลตะนาวศรี อำเภอสวนผึ้ง จังหวัดราชบุรี ซึ่งอยู่ในเขตการดูแลของศูนย์โรคเขตร้อนนานาชาติราชชนนิครินทร์ คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล โดยโรคมาลาเรียยังเป็นปัญหาทางสุขภาพที่สำคัญในพื้นที่บริเวณนี้ โดยประชากรส่วนใหญ่เป็นชาวกะเหรี่ยง ประกอบอาชีพหลักคือ เกษตรกรรมรับจ้าง และหาของป่า

ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย: มีเกณฑ์คัดเข้า และเกณฑ์คัดออก ดังนี้

เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมาลาเรียเชื้อฟาลซิพารัม ตรวจพบด้วยกล้องจุลทรรศน์ ที่เข้ามารับการรักษาที่ศูนย์โรคเขตร้อนนานาชาติราชชนนิครินทร์
2. ยินดีและให้ความยินยอมเข้าร่วมในโครงการ

เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 1 ปี
2. มีแผนที่จะเดินทางออกนอกพื้นที่ทำให้ไม่สามารถตรวจติดตามได้

การเก็บข้อมูล: ผู้ป่วยติดเชื้อ ฟาลซิพารัม มาลาเรีย ที่เข้ามารับการรักษาที่ ศูนย์โรคเขตร้อนนานาชาติราชชนนิครินทร์ จะได้รับการเชิญชวนเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ป่วยที่ยินดีและให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการ จะได้รับการรักษาตามมาตรฐานการรักษาปกติ ตามข้อแนะนำการรักษามาลาเรีย กระทรวงสาธารณสุข ซึ่งหากไม่ได้เข้าโครงการก็จะได้รับการรักษาเช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการจะได้รับการตรวจติดตามเป็นเวลา 8 ครั้ง ในช่วงเวลา 6 สัปดาห์ แบ่งเป็นการตรวจในวันที่ 0, 3, 7, 10, 14, 21, 28, 42 โดยวันที่เริ่มนับ day 0 คือวันที่ผู้ป่วยมารับการรักษาและได้เริ่มยาด้าน

มาลาเรีย ซึ่งในการตรวจติดตามแต่ละครั้ง ทีมผู้วิจัยจะเป็นผู้ไปเยี่ยมบ้านของผู้ป่วยในโครงการ และมีการบันทึกข้อมูล และเจาะเลือดจากปลายนิ้วเพื่อตรวจหาเชื้อมาลาเรีย ทั้งชนิด asexual parasite และ gametocyte โดยกล้องจุลทรรศน์ ซึ่งการตรวจหาเชื้อมาลาเรียโดยกล้องจุลทรรศน์ ดำเนินการโดยทีมผู้วิจัยที่มีความเชี่ยวชาญในการวินิจฉัยเชื้อมาลาเรียโดยใช้กล้องจุลทรรศน์ ซึ่งการวินิจฉัยวิธีนี้ถือว่าการวินิจฉัยโรคมาลาเรียมาตรฐาน (Gold Standard)

ข้อมูลที่ใช้ในการศึกษา:

ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมโครงการ

● เพศ ● อายุ ● น้ำหนัก ส่วนสูง ● อาชีพ ● หมู่บ้านที่อาศัย	● ระยะเวลาใช้ก่อนมารับการรักษา ● ยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนมารักษา ● อาการของผู้ป่วยก่อนมารับการรักษา ● อุณหภูมิร่างกาย ● ยาด้านมาลาเรียที่ผู้ป่วยได้รับ
---	--

ข้อมูลทางด้านห้องปฏิบัติการ

ชนิดและจำนวนของเชื้อมาลาเรียระยะ asexual parasite และ ระยะ gametocyte ตรวจพบโดยกล้องจุลทรรศน์ (Thick and thin blood films with Giemsa stain) โดยใช้เลือดจากปลายนิ้วผู้ป่วย

โครงการวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

การคำนวณขนาดตัวอย่าง: ขนาดตัวอย่างของการวิจัยได้รับการคำนวณตามสมมุติฐานหลักของการวิจัย ดังนี้

สมมุติฐาน: อัตราการตรวจพบเชื้อมาลาเรียระยะ gametocyte ในผู้ป่วยมาลาเรียชนิดฟาลซิพารัม ที่เวลา 7 วัน หลังจากได้รับการรักษา จะเพิ่มขึ้นเป็น 3 เท่า เมื่อเทียบกับ อัตราการตรวจพบเชื้อมาลาเรียระยะ gametocyte ในวันแรกที่ได้รับการรักษา

จากข้อมูลทางสถิติของผู้ป่วยที่เข้ามารับการตรวจมาลาเรียที่ศูนย์โรคเขตร้อนนานาชาติราชนครินทร์ในระยะเวลา ตั้งแต่ปี พ.ศ.2546 ถึงปี พ.ศ.2550 พบว่าอัตราการตรวจพบเชื้อมาลาเรียระยะ gametocyte ในวันแรกที่ได้รับ การวินิจฉัย และรักษา ในผู้ป่วยฟาลซิพารัมมาลาเรีย มีประมาณ 4% ดังนั้นจากสมมุติฐานข้างต้น การวิจัยนี้คาดว่าอัตราการตรวจพบเชื้อ มาลาเรียระยะ gametocyte ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ระยะเวลา 7 วันจะมีประมาณ 12% ซึ่งอัตรา 12% นี้ กำหนดไว้ใกล้เคียงกับค่า จากการวิจัยอื่น ๆ ในประเทศไทย ที่ศึกษาในกลุ่มคนไข้ฟาลซิพารัมมาลาเรียที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาล [7,9]

ขนาดตัวอย่างได้รับการคำนวณโดยใช้ PS Power and Sample Size Program โดยกำหนดรูปแบบการวิจัย เป็นแบบ Paired design (repeated measures) และได้กำหนดค่า parameters ดังนี้

Type I error = 0.05

Power = 80%

Probability of gametocytemia detected at day 0 = 0.04 (4%)

Correlation coefficient = 0.10

Expected RR = 3

และจากค่า parameters ข้างต้น สามารถคำนวณขนาดตัวอย่างได้ที่ 240 ซึ่งคาดว่าจะใช้เวลาประมาณ 2 ปี ในการเก็บตัวอย่าง

การวิเคราะห์ทางสถิติ: ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยจะได้รับการวิเคราะห์ทางสถิติ ดังนี้

1. Descriptive statistics: โดยการใช้สรุปข้อมูลเป็น Percent หรือ Mean(SD)
2. Analytical statistics: โดย outcome หลักของการศึกษาคือ อัตราการตรวจพบเชื้อมาลาเรียระยะ gametocyte ที่ระยะเวลาต่าง ๆ ระหว่างการตรวจติดตาม เพื่อหาความสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีอาการก่อนรับการรักษา และตัวแปรอื่น ๆ โดยใช้สถิติ chi-square test หรือ fisher's exact test

Output ที่ได้จากโครงการ

ผลการวิจัย (Results)

ระหว่างเดือนสิงหาคม ปี 2553 ถึง เดือนธันวาคม ปี 2555 มีผู้ป่วยติดเชื้อมาลาเรียชนิดพลาสโมเดียมได้รับการตรวจวินิจฉัยที่ศูนย์วิจัยโรคเมืองร้อนนานาชาติราชนครินทร์ อ.สวนผึ้ง จ.ราชบุรี (Figure 1-2) และยินยอมเข้าร่วมโครงการจำนวน 159 คน เป็นเพศชาย ร้อยละ 76 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ > ร้อยละ 80 มีอายุระหว่าง 0-30 ปี ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยมาจาก 12 กลุ่มบ้านใน ต.ตะนาวศรี และ ต.สวนผึ้ง อ.สวนผึ้ง จ.ราชบุรี (Table 1)

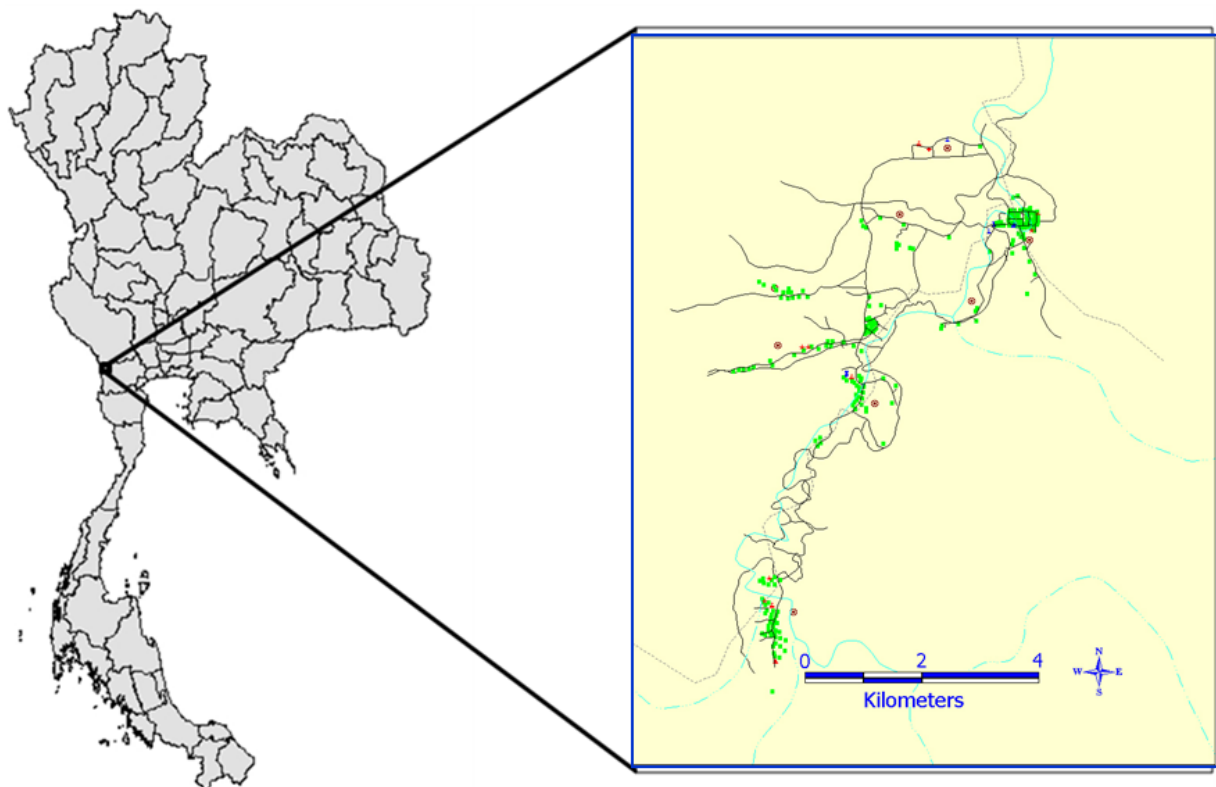


Figure 1. Study area, Suanphung district, Ratchaburi Province

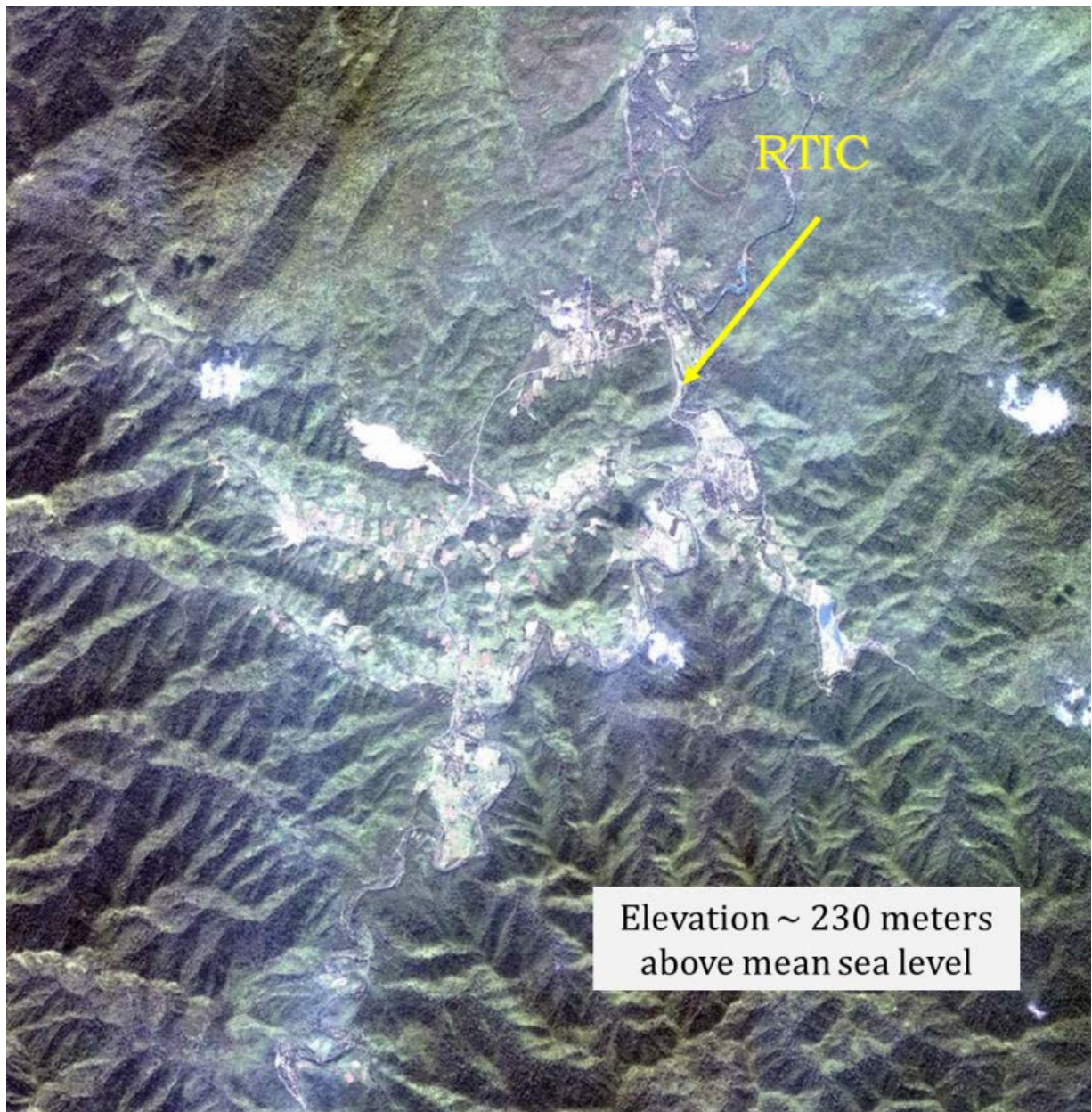


Figure 2. Satellite image of the study area

Table 1. Demographic characteristics of patients during August 2010-December 2012, Suanphung district, Ratchaburi Province

	N	%
Sex		
Male	116	76
Female	37	24
Age		
0-10	38	25
11-20	50	33
21-30	35	23
31-40	15	10
41-50	6	4
51+	7	5
Hamlet		
Borwee	21	14
Huykokmoo	6	4
Huykrawan	19	12
Huymong	2	1
Huynamnak	19	12
Huypak	40	26
Nongtadang	2	1
Ponghang	17	11
Purakam	3	2
Suanphung	1	1
Takeantong	1	1
Thamakrood	1	1
Wangko	21	14

มากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยมาลาเรีย มีอาการไข้ และปวดหัว ก่อนมารับการรักษา อาการรองอื่นๆ ได้แก่ อาการสั่น และปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (ประมาณร้อยละ 61) อาการที่พบน้อยได้แก่ อาการท้องเสีย น้ำมูกไหล และไอ (พบน้อยกว่าร้อยละ 10) แม้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีประวัติเป็นไขก่อนมารับการรักษา มีเพียงร้อยละ 35 ของคนไข้เท่านั้นที่ตรวจพบอุณหภูมิร่างกายสูงกว่า 37.5 องศาเซลเซียส ประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยมารับการรักษา ณ วันที่เริ่มมีอาการเจ็บป่วย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (มากกว่าร้อยละ 80) มารับการรักษาภายใน 3 วันหลังจากมีอาการผิดปกติ การตรวจหาเชื้อมาลาเรียระยะติดเชื้อ (gametocyte) พบผู้ป่วยเพียง 7 ราย ใน 159 ราย (ร้อยละ 4) ที่ตรวจพบเชื้อมาลาเรียระยะติดเชื้อ ในวันที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษามาลาเรีย (Table 2)

Table 2. Clinical characteristics of *Plasmodium falciparum* patients at diagnosis

	N	%
Total	159	
Symptoms		
Fever	147	92
Headache	147	92
Chill	97	61
Muscle pain	95	60
Vomiting	35	22
Diarrhea	6	4
Runny nose	6	4
Cough	11	7
Body temperature		
<37.5	103	65
>=37.5	56	35
Day of fever		
0	30	19
1	26	16
2	45	28
3	30	19
4	11	7
5	3	2
6-8	14	9
Gametocytemia		
Yes	7	4.4
No	152	95.6

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการทุกรายจะได้รับการรักษาตามวิธีมาตรฐาน ด้วยยา artesunate + mefloquine และยา primaquine (สูตร 3 วัน) ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจติดตามโดยการเยี่ยมบ้านจำนวน 7 ครั้ง ภายใน 42 วันหลังได้รับการรักษา มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ขาดการติดต่อ ไม่สามารถติดตามจนครบ 42 วันได้ โดยจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการติดตามลดลงตามระยะเวลาการตรวจติดตาม (Table 3) อย่างไรก็ตาม ผลการตรวจเลือดเพื่อหาเชื้อมาลาเรียทั้งชนิด asexual stage (trophozoite) และ infective stage (gametocyte) พบว่า ไม่พบเชื้อมาลาเรียในผู้ป่วย จำนวน 129 ราย ที่ได้รับการตรวจติดตาม 3 วันหลังรับการรักษา อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยจำนวน 3 รายที่เชื้อมาลาเรียหมดไปหลังวันที่ 3 แต่กลับมีเชื้อขึ้นใหม่ ในวันที่ 14, 21, และ 28 หลังการรักษา ผลการตรวจเชื้อ gametocyte ไม่พบเชื้อ gametocyte ในผู้ป่วยทุกรายในช่วงระหว่างการตรวจติดตาม (Table 3)

Table 3. Malaria result during the 42-day follow-up

Day of Follow-up	Total	PF positive		Gametocyte	
	N	N	%	N	%
D0	159	159	100	7	4.4
D3	129	0	0	0	0
D7	129	0	0	0	0
D10	117	0	0	0	0
D14	120	1	1	0	0
D21	89	1	1	0	0
D28	91	1	1	0	0
D42	56	0	0	0	0

ข้อมูลการพบเชื้อมาลาเรียระยะติดเชื้อ (gametocyte) ได้นำมาวิเคราะห์เพื่อหาความสัมพันธ์กับปัจจัยอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อการตรวจพบเชื้อ gametocyte ณ วันที่ได้รับการวินิจฉัย (Day 0) ผลการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ พบว่าระยะเวลาการเป็นไขก่อนมารับการรักษาสัมพันธ์กับการตรวจพบเชื้อ gametocyte อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ เชื้อมาลาเรียระยะ gametocyte สามารถตรวจพบได้มากกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาช้า ในผู้ป่วย 7 รายที่พบเชื้อ gametocyte 3 รายมารับการรักษาภายใน 1-3 วันหลังมีอาการ และอีก 4 รายมารับการรักษาหลังวันที่ 3 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในวันแรกที่มีอาการไม่มีรายใดที่ตรวจพบเชื้อ gametocyte ปัจจัยอื่นๆ ที่ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการตรวจพบเชื้อ gametocyte ได้แก่ เพศ อายุ และ อุณหภูมิร่างกาย (Table 4)

Table 4. Factors associated with gametocytemia at diagnosis

		Gametocytemia				p-value
		Yes		No		
		N	%	N	%	
Sex						
	Male	4	3	118	97	0.35
	Female	3	8	34	92	
Age						
	0-10	1	3	37	97	0.47
	11-20	4	8	48	92	
	21-30	1	3	34	97	
	31-40	0	0	15	100	
	41-50	1	17	5	83	
	51+	0	0	11	100	
Day of fever						
	0	0	0	30	100	0.027
	1-3	3	3	98	97	
	4-8	4	14	24	86	
Body temperature						
	<37.5	6	6	97	94	0.42
	>=37.5	1	2	55	98	
Having fever						
	Yes	7	5	140	95	N/A
	No	0	0	12	100	
Report at least one symptom (except runny nose and cough)						
	Yes	7	5	146	95	N/A
	No	0	0	6	100	

โครงการวิจัยนี้กำลังอยู่ในช่วงเตรียมผลงานเพื่อตีพิมพ์ในวารสารทางการแพทย์ในหัวข้อ “Dynamic of *Plasmodium falciparum* parasite after early treatment of artesunate-mefloquine combination and primaquine in a low malaria transmission area along the Thai-Myanmar border” คาดว่าจะตีพิมพ์ใน Malaria Journal

ภาคผนวก

รูปภาพกิจกรรม



