



## ความสัมพันธ์ของสถานการณ์การติดต่อยา ผสมอาร์ติซูเนต-เมฟโฟควินในการรักษามาลาเรีย ชนิดฟัลซิพารัม กับการคงอยู่ของเชื้อในวันที่ 3 หลังจากการได้รับยา พื้นที่ชายแดนประเทศไทย-พม่า

Relation of artesunate-mefloquine combination resistance by uncomplicated *Plasmodium falciparum* and parasitemic on day 3 along Thai-Burma border.

รุ่งนรินทร์

สุขอร่าม

Rungniran

Sugaram

สำนักโรคติดต่อไทยแมลง กรมควบคุมโรค  
กระทรวงสาธารณสุข

Bureau of Vector Borne Diseases,

Department of Disease Control, Ministry of Public Health

### Abstract

*Plasmodium falciparum* malaria develops rapid resistance to antimalarial drugs. Ten sentinel sites have been set for the antimalarial *in vivo* monitoring in Thailand since 1980. The antimalarial *in vivo* monitoring methodology was performed according to the standard protocol recommended by the World Health Organization. Every year, 6-7 sentinel sites were selected for the studies of the efficacy of antimalarials. Unfortunately, the data were not sufficient to draw any solid conclusion. Previous study showed that parasitemia on day 3 can be used as a proxy measurement of *P. falciparum* resistance to artemisinin derivatives.

In this study, focus will be placed on the relationship between parasitemia on day 3 and 3-day treatment course using artesunate-mefloquine with respect to resistance in *P. falciparum* during 2008-2011. Mae hong son, Tak, Kanchanaburi Ratchaburi and Ranong were designated as sites for the collection of data from patients. The patients who came in this project were followed 10 times (Day 0, 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 35 and 42). Blood samples were collected on slides and as dried blood spot on filter papers. They were used for monitoring the treatment and observed for the relationship between drug resistance and parasitemia on day 3 of infection.

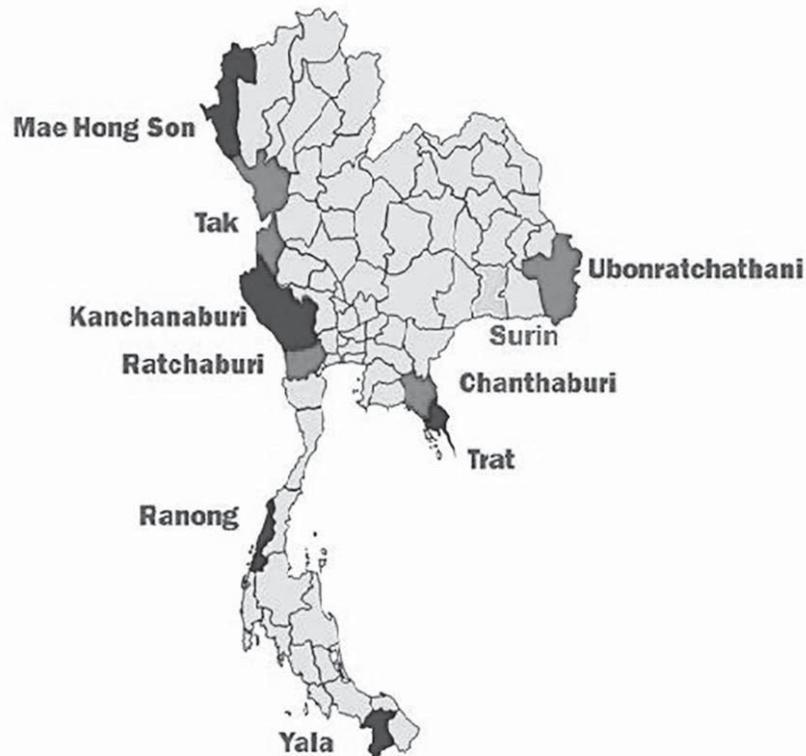


## ที่มาและความสำคัญของการวิจัย

ตามนโยบายยาของประเทศไทย ยาผสมอาร์ติซุเนต-เมฟโฟลควิน ถูกนำมาใช้รักษาผู้ป่วยมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัมที่ไม่มีอาการแทรกซ้อนมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2538 โดยเริ่มใช้ที่จังหวัดตราด จันทบุรี และสระแก้ว โดยใช้อาร์ติซุเนตขนาด 12 มก./กก. ร่วมกับเมฟโฟลควินขนาด 25 มก./กก. ระยะเวลาการให้ยา 2 วัน ส่วนจังหวัดอื่นๆ ของประเทศในขณะนั้นยังใช้เมฟโฟลควินขนาด 15 มก./กก. ในการรักษาผู้ป่วยมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัม แต่การดื้อยาเมฟโฟลควินที่เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จนกระทั่งปี พ.ศ. 2548 ประเทศไทยมีนโยบายให้ทุกจังหวัดได้เปลี่ยนมาใช้ยารักษาชนิดเดียวกัน คือ ยาผสมอาร์ติซุเนต-เมฟโฟลควิน โดยใช้อาร์ติซุเนตขนาด 12 มก./กก. ร่วมกับเมฟโฟลควินขนาด 25 มก./กก. ระยะเวลาการให้ยา 2 วัน ซึ่งต่อมาในปี 2551 องค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้เปลี่ยนมาใช้ยาผสมอาร์ติซุเนต-เมฟโฟลควินขนาดที่ใช้ระยะเวลาการรักษา 3 วัน โดยขนาดยาเท่าเดิม ผลของการใช้ยาผสมอาร์ติซุเนตร่วมกับยารักษาคู่ผสม (Partner medicine) ในการรักษา 3 วัน พบว่าสามารถกำจัดเชื้อมาลาเรียได้หมดใน 3 วัน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับยารักษาคู่ผสม<sup>(9,11)</sup> นอกจากนี้ยาผสมอาร์ติซุเนต-เมฟโฟลควินแล้ว ประเทศไทยมีการให้ยาไพราเมควิน 30 มก.ร่วมด้วย

ตลอดระยะเวลาที่ผ่านมา เชื้อมาลาเรียฟัลซิพารัมมีการพัฒนาการดื้อต่อยาที่ใช้ในการรักษาอย่างรวดเร็ว ดังนั้นองค์การอนามัยโลกจึงได้

แนะนำให้มีการติดตามการดื้อยาของเชื้อมาลาเรียในประเทศที่มีการแพร่ของเชื้อมาลาเรีย<sup>(8)</sup> ประเทศไทยมีโครงการเฝ้าระวังประสิทธิภาพของยารักษามาลาเรียมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2523 จนปัจจุบันโดยเพิ่มงานเฝ้าระวังจากการดำเนินงานปกติของมาลาเรียคลินิกในจุดที่มีการดื้อยา หรือต้องสงสัยว่ามีแนวโน้มเกิดการดื้อยา การศึกษาใช้วิธีมาตรฐานขององค์การอนามัยโลกในการศึกษาประสิทธิภาพของยารักษามาลาเรีย<sup>(5, 6, 7)</sup> การเฝ้าระวังประสิทธิภาพของยารักษามาลาเรียในปัจจุบันของประเทศไทยทำการเฝ้าระวังใน 10 จุดเฝ้าระวัง (รูปที่ 1) แต่เนื่องจากมีงบประมาณจำกัดจึงสามารถทำได้เพียงปีละ 4-5 จุดเฝ้าระวัง และใช้วิธีสลับจังหวัดในการดำเนินงาน เกณฑ์ในการคัดเลือกตามองค์การอนามัยโลกแนะนำให้พิจารณา คือ 1. ความหนาแน่นของประชากร 2. การเข้าถึงและความเป็นไปได้ในการนิเทศงาน 3. การระบาดของมาลาเรีย ความรุนแรงของโรค ฤดูกาลระบาด และ 4. การเคลื่อนย้ายของประชากร<sup>(8)</sup> นอกจากข้อกำหนดดังกล่าวนี้ ในการประชุมติดตามเลือกพื้นที่ดำเนินงานมักนำเรื่องสถานการณ์การดื้อยาในพื้นที่เฝ้าระวังมาพิจารณาร่วมด้วยเสมอ ความท้าทายที่เกิดขึ้น คือ นอกจากพื้นที่จุดเฝ้าระวังสถานการณ์การดื้อยาแล้ว สิ่งที่ควรนำมาพิจารณาเพิ่มเติม ได้แก่ สถานการณ์ในพื้นที่อื่นเป็นอย่างไร ควรพิจารณาติดตามการดื้อยาของเชื้อมาลาเรียหรือไม่ และตัวชี้วัดใดสามารถใช้เป็นตัวชี้วัดบอกถึงสถานการณ์การดื้อยาในพื้นที่ได้



**รูปที่ 1** แผนที่ประเทศไทยแสดงจังหวัดที่เป็นจุดเฝ้าระวังเชื้อมาลาเรียคือยา 10 แห่ง คือ แม่ฮ่องสอน ตาก กาญจนบุรี ราชบุรี ระนอง ยะลา อุบลราชธานี จันทบุรี สุรินทร์ และ ตราด

จากรายงานการวิจัยของ Satimai และคณะ ปี 2555<sup>(3)</sup> ได้รายงานการศึกษาการตอบสนองต่อยาผสมอาร์ติซูเนต-เมฟโฟลควินของมาลาเรียฟัลซิพารัมในพื้นที่ชายแดนไทยติดประเทศกัมพูชา และเสนอว่าการพบเชื้อมาลาเรียในผู้ป่วยหลังได้รับยาในวันที่ 3 สามารถนำมาใช้ประมาณการเกิดสถานการณ์การดื้อยาได้ เพราะโดยปกติผู้ป่วยมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัมที่ได้รับยาผสมอาร์ติซูเนต-เมฟโฟลควินเชื้อมาลาเรียจะหมดไปใน 48 ชั่วโมงหลังจากการได้รับยา<sup>(2)</sup> การพบเชื้อหลังจาก 48 ชั่วโมงแสดงให้เห็นว่าเชื้อสามารถทนต่อยา และมีโอกาสที่จะพัฒนาเป็นเชื้อที่ดื้อต่อยาต่อไปได้ แต่เมื่อศึกษาในรายละเอียด

ของงานวิจัยของ Satimai และคณะ พบว่าจากจำนวนผู้ป่วยที่พบเชื้อในวันที่ 3 ทั้งหมดที่มีในรายงาน มีผู้ป่วยเพียงหนึ่งรายเท่านั้นที่พบเชื้อในวันที่ 3 แล้วสามารถพบเชื้อมาลาเรียในวันที่ 7 หลังจากการรักษา ทำให้การพิจารณานำผลการพบเชื้อมาลาเรียในวันที่ 3 หลังการรักษามาใช้ในการสรุปสถานการณ์การดื้อยาของเชื้อมาลาเรียนั้นยังไม่ชัดเจน และอาจมีปัจจัยอื่นๆ เกี่ยวข้อง<sup>(9)</sup> อย่างไรก็ดี หากสามารถทำการศึกษาเพิ่มเติมในหลายๆ พื้นที่ หลายๆ ปีอย่างต่อเนื่อง เพื่อหาความสัมพันธ์ของการเกิดสถานการณ์การดื้อยา และการพบเชื้อในวันที่ 3 หลังจากรักษา แล้วนำไปวิเคราะห์ทาง

สถิติ ผลวิเคราะห์ที่ได้จะเป็นประโยชน์ในหลายๆ ด้าน เช่น สามารถนำมาบูรณาการ การทำงานในปัจจุบันของสำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลงตามแนวทางการดำเนินงานโครงการยับยั้งการแพร่เชื้อ มาลาเรียที่ดื้อต่อยาพสมอนุพันธ์อาร์ติมิซินิน ภายใต้โครงการกองทุนโลกด้านมาลาเรีย (SSF-M) ที่ดำเนินการใน 22 จังหวัด ที่มีการเกิดโรคมาลาเรีย และการติดตามผลการรักษาหลังจากการได้รับยาในผู้ป่วยทุกราย และมีข้อมูลจำนวนเชื้อของผู้ป่วยวันที่ 3 หลังจากการได้รับยา จะสามารถใช้เป็นข้อมูลพยากรณ์สถานการณ์การดื้อยาได้ครอบคลุมพื้นที่ที่มีการระบาดของเชื้อมาลาเรียทั้งหมดในประเทศไทย นำไปสู่การชี้เป้าและมาตรการแก้ไขต่อไป หรือสามารถนำไปใช้กำหนดพื้นที่การดำเนินงาน ฝ้าระวังเชื้อมาลาเรียดื้อยา ซึ่งโดยปกติการฝ้าระวังเชื้อมาลาเรียดื้อยาจะเลือกดำเนินการในบางพื้นที่ที่มีแนวโน้มเกิดการดื้อยา โดยยังขาดหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่น่าเชื่อถือ ซึ่งหากการพบเชื้อในผู้ป่วยหลังจากการรักษาในวันที่ 3 มีความสัมพันธ์กับการเกิดสถานการณ์ดื้อยา จะทำให้สามารถใช้ในการพบเชื้อในผู้ป่วยหลังจากการรักษาในวันที่ 3 เป็นตัวกำหนดพื้นที่เป้าหมายในการฝ้าระวังเชื้อมาลาเรียดื้อยาได้อย่างแม่นยำมากขึ้น และสามารถลดค่าใช้จ่ายในการศึกษาวิจัยในพื้นที่ที่ไม่มีความจำเป็นได้ เป็นต้น

ดังนั้นในการศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาความสัมพันธ์ของการพบเชื้อในวันที่ 3 หลังจากการรักษาด้วยยาพสมอนุพันธ์อนุขนาด 12 มก./กก. ร่วมกับเมฟโฟลควินขนาด 25 มก./กก กับสถานการณ์การเกิดการดื้อยาในพื้นที่ชายแดนไทย-พม่า ตามจุดฝ้าระวังในช่วงปี พ.ศ. 2551-2554 . เพื่อใช้เป็นแนวทางในการดำเนินการฝ้าระวังประสิทธิภาพพยากรณ์มาลาเรียให้มีประสิทธิภาพตามที่ได้กำหนดไว้ และ

ทำให้สามารถประเมินสถานการณ์การดื้อยาของเชื้อมาลาเรียเร็ว สามารถปรับขนาดและวิธีการใช้ยาให้เหมาะสมเพื่อยืดอายุยาให้สามารถใช้ได้จนกว่าจะมีการค้นพบยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพดีกว่า

## วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของสถานการณ์การดื้อยาของเชื้อมาลาเรียในปี พ.ศ. 2551-2554 และการคงอยู่ของเชื้อมาลาเรียฟัลซิพาร์มในผู้ป่วยในวันที่ 3 หลังจากการได้รับยา ในพื้นที่จังหวัด แม่ฮ่องสอน ตาก กาญจนบุรี ราชบุรี และระนอง

## วัสดุ และวิธีการศึกษา

### 1. พื้นที่ศึกษา

พื้นที่ ฝ้า ระวัง ในโครงการศึกษาประสิทธิภาพพยากรณ์มาลาเรียในประเทศไทย จังหวัดแม่ฮ่องสอน ตาก กาญจนบุรี ราชบุรี และระนอง

### 2. ประชากรที่ศึกษา

ผู้ป่วยติดเชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิพาร์มที่ได้รับการรักษาด้วยยาพสมอนุพันธ์อนุขนาด-เมฟโฟลควิน ในจังหวัดแม่ฮ่องสอน ตาก กาญจนบุรี ราชบุรี และระนอง ระหว่างปี พ.ศ. 2551-2554 ที่สามารถมารับการติดตามผลการรักษาได้ในวันที่ 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 35, และ 42 และยินดียินยอมในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการ

### 3. ข้อมูลที่นำมาใช้ในการศึกษา

ข้อมูลที่นำมาใช้ในการศึกษาประกอบด้วย เพศ อายุ จำนวนของเชื้อมาลาเรียในกระแสเลือด และผลการวิเคราะห์การดื้อยา โดยคัดเลือกเฉพาะ

ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการมาลาเรียรุนแรง และได้รับยาอาร์ติซูนต-เมฟโฟควิน ชนิด 3 วันเท่านั้น

#### 4. การดำเนินการศึกษา

4.1 คัดเลือกอาสาสมัครผู้ป่วย โดยคัดเลือกตามเกณฑ์ดังต่อไปนี้

- เป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัมเพียงชนิดเดียว ความหนาแน่นของเชื้อระยะไม่มีเพศ 500 - 100,000 ตัวต่อเลือด 1 ไมโครลิตร

- อุณหภูมิร่างกายตั้งแต่ 37.5°C ขึ้นไป หรือมีประวัติไข้ใน 24 ชม. ที่ผ่านมา

- สามารถรับประทานยาเม็ดได้

- สามารถมารับการติดตามผลการรักษาได้ในวันที่ 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28 และ 42

- ยินดีลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการ

4.2 โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยโดยกรอกประวัติผู้ป่วยลงในแบบบันทึกรายงานการติดตามการรักษาประจำตัวผู้ป่วย

4.3 เก็บตัวอย่างเลือดผู้ป่วยลงในกระดาษกรอง (filter paper) และทำสไลด์ฟิล์มเลือดหนา-บางซึ่งนำไปย้อมด้วยสีซิมซ่า 3 % เป็นเวลา 30 นาที สำหรับตรวจเชื้อมาลาเรีย

4.4 จ่ายยารักษาตามมาตรฐานการรักษาด้วยยาผสมอาร์ติซูนต-เมฟโฟควินสูตร 3 วัน โดยกำหนดให้ทานยาต่อหน้าเจ้าหน้าที่ ทุกครั้งที่ทานยากำหนดให้วันที่อาสาสมัครมารับการตรวจรักษาวันแรกเป็นวันที่ 0 วันที่รับประทานยาในวันถัดไปเป็นวันที่ 1 และวันที่ทานยารวันสุดท้ายเป็นวันที่ 2

4.5 ทำการติดตามการรักษา และเก็บข้อมูลติดตามผลการรักษาอย่างต่อเนื่องลงในแบบ

บันทึกรายงานการติดตามการรักษาประจำตัวผู้ป่วย พร้อมทั้งเก็บตัวอย่างเลือดในกระดาษกรอง และทำสไลด์ฟิล์มเลือดหนา-บาง ในวันที่ 3, 7, 14, 21, 28, 35 และ 42 กรณีที่มีการพบเชื้อมาลาเรียในเลือดผู้ป่วยตั้งแต่วันที่ 7 เป็นต้นไป ให้เก็บข้อมูลผู้ป่วยในวันที่พบเชื้อ ทำฟิล์มเลือด เก็บเลือดลงในกระดาษกรอง และส่งต่อผู้ป่วยไปรักษาต่อที่โรงพยาบาล โดยกำหนดให้ผู้ป่วยรายนั้นสิ้นสุดการศึกษาในทันที

4.6 สไลด์ฟิล์มเลือดหนาบางของผู้ป่วยทุกราย นำไปตรวจด้วยพนักงานจุลทรรศน์กล้องรายเพื่อยืนยันการติดเชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัม และนับความหนาแน่นของเชื้อ

4.7 เลือดแห้งบนกระดาษกรองของผู้ป่วยในเฉพาะรายที่พบเชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัม หลังจากการรักษาตั้งแต่วันที่ 7 เป็นต้นไป จะถูกตรวจ genotyping ด้วยการทำ Nested PCR ในตัวอย่างวันที่ 0 และวันที่พบเชื้อซ้ำ เพื่อแยกแยะผู้ป่วยที่พบเชื้อซ้ำนั้น ว่าเชื้อที่พบเป็นเชื้อดื้อยา (recrudescence) หรือเป็นการติดเชื้อใหม่ (reinfection) โดยอาศัยยีน msp1, msp2 และ glurp ของเชื้อมาลาเรีย โดยใช้ primers ตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก<sup>(8)</sup> และงานวิจัยของ Snounou และคณะ ปี ค.ศ. 2002

4.8 เมื่อได้ผลผลิตจากการทำปฏิกิริยานested PCR แล้วให้นำผลิตภัณฑ์ที่ได้ทำ Electrophoresis เพื่อวินิจฉัยเป็นเชื้อดื้อยา หรือติดเชื้อใหม่

4.9 ข้อมูลที่ได้นำไปวิเคราะห์หาสถานการณ์การเกิดการดื้อต่อยาของเชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัม จำนวนผู้ป่วยที่มีเชื้อในวันที่ 3 หลังจากรักษา จำนวนผู้ป่วยที่รักษาหาย และปัจจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง

## ผลการศึกษา

### 1. ข้อมูลประชากร

จำนวนอาสาสมัครที่ผ่านการคัดกรองเข้าร่วมโครงการศึกษาประสิทธิภาพยาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2551-2554 ในแต่ละจังหวัดที่เป็นจุดเฝ้าระวังชายแดนไทย-พม่า มีอาสาสมัครรวมทั้งสิ้น 551 ราย เป็นชาย 409 ราย และเป็นหญิง 142 ราย คิดเป็นร้อยละ 74.23 และ 25.77 ตามลำดับ ซึ่งทุกจังหวัดในแต่ละปีจะมีอาสาสมัครที่เป็นผู้ชายเข้าร่วมโครงการมากกว่าอาสาสมัครหญิง โดยสอดคล้องกับรายงานจำนวนผู้ป่วยมาลาเรียทั้งหมดที่มีรายงานในระบบมาลาเรียออนไลน์ พบว่าเป็นผู้ป่วยชายมากกว่าผู้ป่วยหญิง (<http://www.biophics.org/malariar10/>) แสดงให้เห็นว่ากิจกรรมประจำวันของผู้ชายมีโอกาสที่จะสัมผัสกับพาหะนำโรค ได้มากกว่าผู้หญิง

เมื่อศึกษาช่วงอายุของอาสาสมัครพบว่าอาสาสมัครมีอายุอยู่ในช่วง 1-80 ปี (ตารางที่ 1)

ซึ่งมีทุกช่วงวัยทั้งวัยเด็กเล็ก และวัยทำงาน แสดงให้เห็นว่าในพื้นที่เสี่ยงมีโอกาสติดโรคมมาลาเรียสามารถเกิดทั้งในหมู่บ้านและนอกหมู่บ้าน แต่ไม่สามารถสรุปได้ว่าประชากรช่วงอายุใดมีความเสี่ยงในการติดเชื้อมากกว่าเนื่องจากการวิจัยเป็นการคัดเลือก โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาเท่านั้น และไม่มีการชักชวนให้เข้าโครงการแต่อย่างใด

สำหรับช่วงเวลาในการศึกษา มีเพียงจังหวัดตาก และระนองเท่านั้นที่มีการศึกษาการดื้อยาของเชื้อมาลาเรียอย่างต่อเนื่อง ในขณะที่จังหวัดอื่นๆ มีการเว้นช่วงการศึกษา 2 ปีต่อครั้ง และเมื่อศึกษาขนาดของตัวอย่างพบว่าจำนวนส่วนใหญ่ น้อยกว่าเป้าหมายที่ได้ตั้งไว้ที่ 50 ตัวอย่าง โดยจังหวัดกาญจนบุรีปี พ.ศ. 2552 จังหวัดตากปี พ.ศ. 2551 จังหวัดตากปี พ.ศ. 2553 และ ราชบุรีในปี พ.ศ. 2551 เท่านั้นที่จำนวนตัวอย่างได้ตามที่ตั้งเป้าหมายไว้

**ตารางที่ 1** แสดงจำนวนอาสาสมัครที่ผ่านการคัดกรองเข้าร่วมโครงการตั้งแต่ปี 2551-2554 ในพื้นที่จังหวัดกาญจนบุรี ตาก แม่ฮ่องสอน ระนอง และราชบุรี

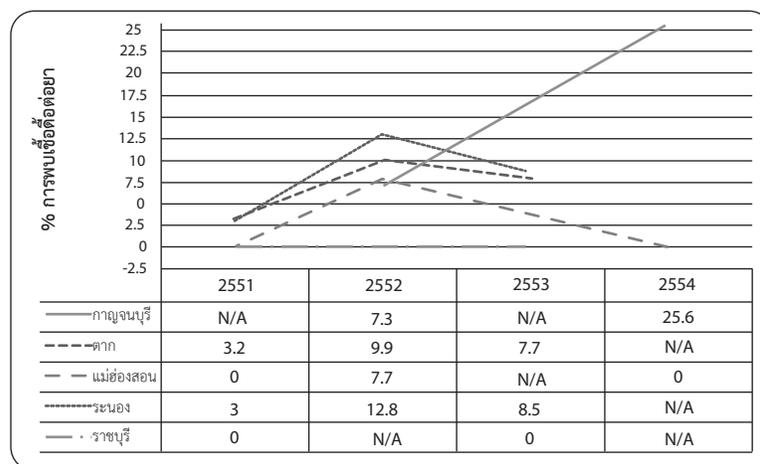
จังหวัด	พ.ศ.	จำนวนอาสาสมัคร	ชาย (%)	หญิง (%)	อายุ (ปี)
กาญจนบุรี	2552	55	78.18 (43)	21.82 (12)	6-80
	2554	43	83.72 (36)	16.28 (7)	13-54
ตาก	2551	62	82.26 (51)	17.74 (11)	4-63
	2552	52	84.62 (44)	15.38 (8)	13-55
	2553	39	69.23 (27)	30.77 (12)	7-53
แม่ฮ่องสอน	2551	42	76.19 (32)	23.81 (10)	10-68
	2552	26	84.62 (22)	15.38 (4)	10-66
	2554	8	62.50 (5)	37.50 (3)	45-73

จังหวัด	พ.ศ.	จำนวนอาสาสมัคร	ชาย (%)	หญิง (%)	อายุ (ปี)
ระนอง	2551	35	60.00 (21)	40.00 (14)	11-49
	2552	48	60.42 (29)	39.58 (19)	1-66
	2553	47	74.47 (35)	25.53 (12)	12-64
ราชบุรี	2551	50	68.00 (34)	32.00 (16)	9-72
	2553	44	68.18 (30)	31.82 (14)	3-63
<b>รวม</b>		<b>551</b>	<b>74.23 (409)</b>	<b>25.77 (142)</b>	

## 2. ผลการศึกษาการติดต่อยาผสมอาร์ติซูน-เมฟโฟลควินแบบได้รับยา 3 วันของเชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัม

ผลการศึกษาการติดต่อยาผสมอาร์ติซูน-เมฟโฟลควินของเชื้อมาลาเรียฟัลซิพารัมในกลุ่มอาสาสมัครโดยใช้วิธี nested PCR เปรียบเทียบ genotype ของ gene *msp1* (merozoite surface protein I) *msp2* (merozoite surface protein II) และ *glurp* (glutamate-rich protein) ของเชื้อมาลาเรียในวันที่ 0 และวันที่พบเชื้อซ้ำ เพื่อตัดสินว่าเชื้อที่พบเป็นเชื้อดื้อยา หรือติดเชื้อใหม่ พบว่าในจังหวัดระนองในปี พ.ศ. 2552 และจังหวัดกาญจนบุรีในปี พ.ศ. 2554

พบเชื้อดื้อยาผสมอาร์ติซูน-เมฟโฟลควินเป็น 12.8 และ 25.6 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่าเกณฑ์ที่องค์การอนามัยโลกแนะนำให้มีการพิจารณาเปลี่ยนยาที่ใช้ในการรักษา ในขณะที่จังหวัดอื่นๆ ยังคงอยู่ในเกณฑ์มาตรฐานคือไม่พบเชื้อดื้อยารักษามาลาเรียเกิน 10 เปอร์เซ็นต์ (รูปที่ 2) และในภาพรวมแนวโน้มการเกิดการติดต่อยาของเชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัม ยังคงที่ มีเพียงจังหวัดกาญจนบุรีเท่านั้นที่การติดต่อยามีการเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ทำให้อัตราการรักษาหายขาดลดลงจากร้อยละ 92.7 ในปี พ.ศ. 2552 เป็นร้อยละ 74.4 ในปี พ.ศ. 2554

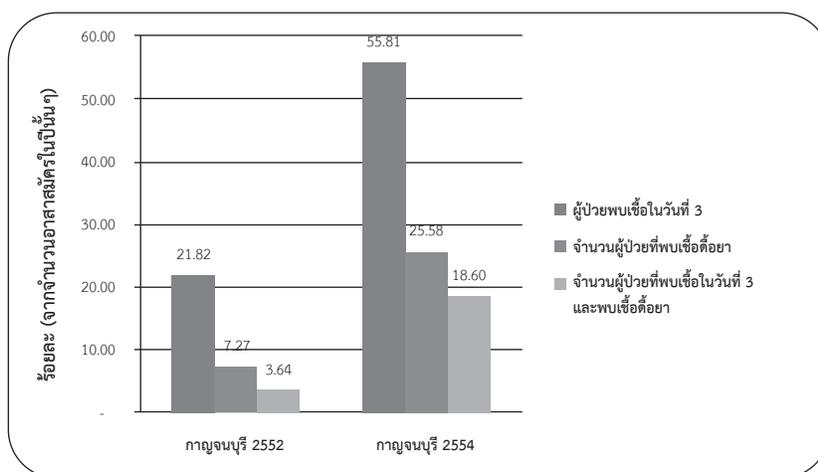


**รูปที่ 2** แสดงการพบเชื้อฟัลซิพารัมดื้อยาผสมอาร์ติซูน-เมฟโฟลควินในอาสาสมัครผู้ช่วยมาลาเรียพื้นที่จังหวัดกาญจนบุรี ตาก แม่ฮ่องสอน ระนอง และราชบุรี ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2551-2554

### 3. ผลการศึกษาความสัมพันธ์การพบเชื้อมาลาเรียชนิดพลาสโมเดียมในวัณที่ 3 หลังจากการรักษา กับการพบเชื้อต่อต่อยารักษามาลาเรีย

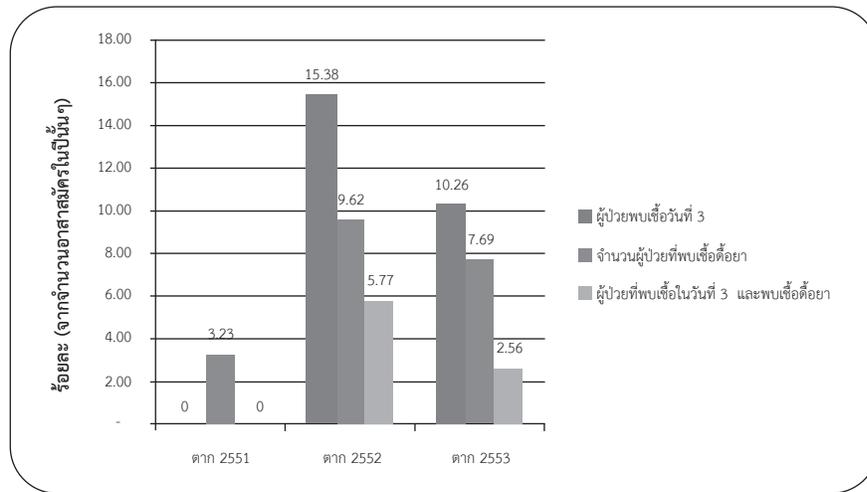
ความสัมพันธ์ของการพบเชื้อในวัณที่ 3 และการเกิดการติดต่อยาผสมอาร์ติซูน-เมโฟโลควินของเชื้อมาลาเรียชนิดพลาสโมเดียมในแต่ละจังหวัดเป็นดังนี้

จังหวัดกาญจนบุรี พบว่าผู้ป่วยที่พบเชื้อในวัณที่ 3 เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วจากร้อยละ 21.82 ในปี พ.ศ. 2552 เป็นร้อยละ 55.81 ในปี พ.ศ. 2554 โดยสอดคล้องกับอัตราผู้ป่วยที่พบเชื้อต่อยา ที่สูงขึ้นจากร้อยละ 7.27 ในปี พ.ศ. 2552 เป็นร้อยละ 25.58 ในปี พ.ศ. 2554 และเมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่พบเชื้อในวัณที่ 3 และพัฒนาเป็นเชื้อต่อยามีจำนวนร้อยละ 3.64 และร้อยละ 18.60 ในปี พ.ศ. 2552 และ ปี พ.ศ. 2554 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบจุดเฝ้าระวังศึกษาประสิทธิภาพยารักษามาลาเรียอื่นๆ จังหวัดกาญจนบุรีเป็นจุดเฝ้าระวังที่พบการติดต่อยาอาติซูน-เมโฟโลควินสูงที่สุดในพื้นที่ชายแดนไทย-พม่า



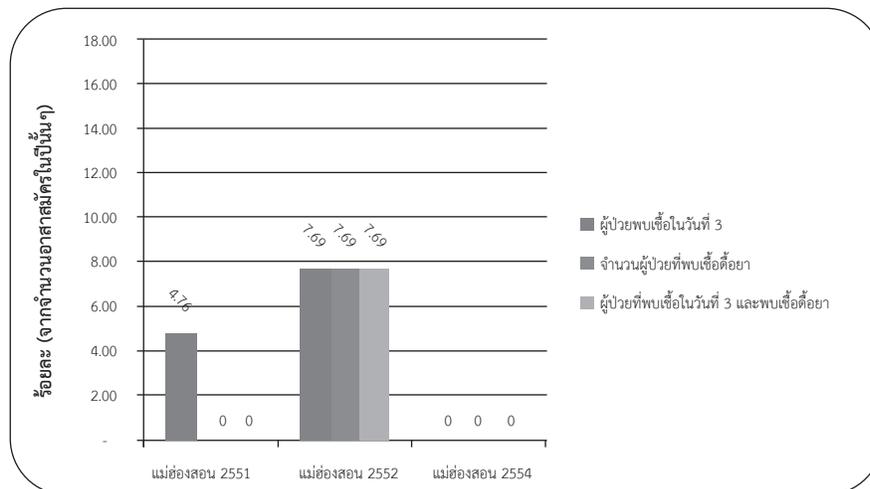
**รูปที่ 3** แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่พบเชื้อในวัณที่ 3 หลังจากการรักษา จำนวนผู้ป่วยที่พบเชื้อต่อยา และผู้ป่วยที่พบเชื้อในวัณที่ 3 และพบเชื้อต่อยาในจังหวัดกาญจนบุรี ในปี พ.ศ. 2552 และปี พ.ศ. 2554

จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการพบเชื้อในวัณที่ 3 หลังจากการรักษาในผู้ป่วยมาลาเรียชนิดพลาสโมเดียม ที่จังหวัดตาก พบว่าปี พ.ศ. 2552 และปี พ.ศ. 2553 พบเชื้อในวัณที่ 3 หลังจากการรักษาของผู้ป่วยที่มีลักษณะคล้ายกับจังหวัดกาญจนบุรี ที่อัตราการพบเชื้อต่อยาของเชื้อมาลาเรียแปรผันตามร้อยละผู้ป่วยที่พบเชื้อในวัณที่ 3 คือเมื่อร้อยละของผู้ป่วยที่พบเชื้อในวัณที่ 3 ลดลงจากร้อยละ 15.38 ในปี พ.ศ. 2552 คงเหลือร้อยละ 10.26 ในปี พ.ศ. 2553 ค่าร้อยละของผู้ป่วยที่มีเชื้อต่อยาได้ลดลงจากร้อยละ 9.62 เป็น 7.69 ตามไปด้วย และพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 5.77 ที่พบเชื้อในวัณที่ 3 เชื้อสามารถพัฒนาเป็นเชื้อต่อยาได้ สำหรับปี พ.ศ. 2551 ไม่พบผู้ป่วยที่พบเชื้อในวัณที่ 3 แต่ยังคงพบเชื้อต่อยาร้อยละ 3.23 (รูปที่ 4)



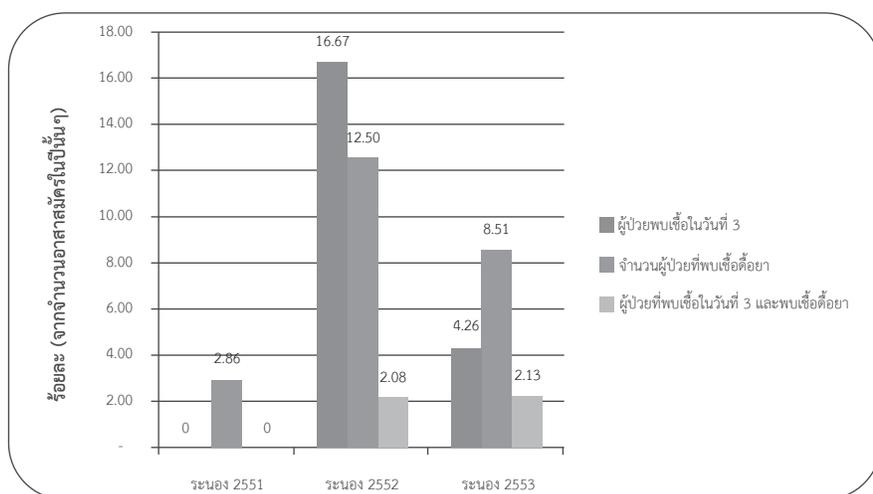
**รูปที่ 4** แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่พบเชื้อในวันที่ 3 หลังจากรักษา จำนวนผู้ป่วยที่พบเชื้อดื้อยา และผู้ป่วยที่พบเชื้อในวันที่ 3 และพบเชื้อดื้อยาในจังหวัดตาก ระหว่างปี พ.ศ. 2551 ถึงปี พ.ศ. 2553

สำหรับจังหวัดแม่ฮ่องสอน ในปี พ.ศ. 2552 พบว่ามีผู้ป่วย 2 รายที่พบเชื้อในวันที่ 3 และมีการพัฒนาของเชื้อฟัลซิพารัมเป็นเชื้อที่ดื้อต่อยาอาร์ติซูนีต-เมโฟโลควิน คิดเป็นร้อยละ 7.69 ของจำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการในปีนั้น ทำให้อัตราการรักษาหายของผู้ป่วย ลดลงจาก 100 เปอร์เซ็นต์ในปี พ.ศ. 2551 เหลือ 92.31 เปอร์เซ็นต์ ในปี พ.ศ. 2552 ส่วนปี พ.ศ. 2554 มีจำนวนอาสาสมัครที่สามารถเข้าร่วมโครงการมีเพียง 8 ราย และทุกรายไม่พบเชื้อในวันที่ 3 และไม่พบการดื้อยาในผู้ป่วย (รูปที่ 5)



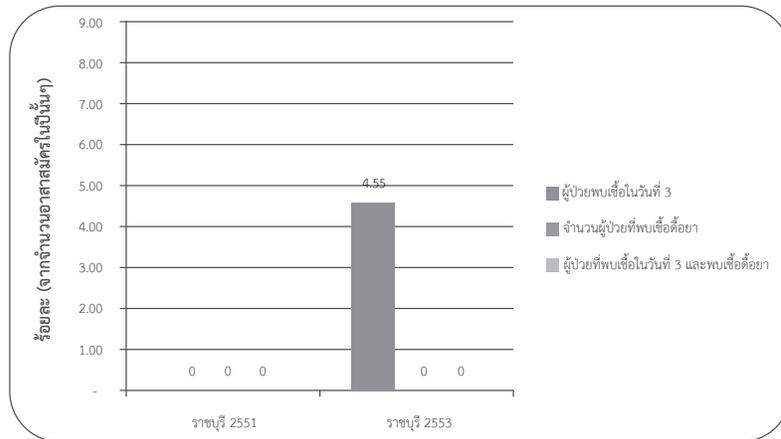
**รูปที่ 5** แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่พบเชื้อในวันที่ 3 หลังจากรักษา จำนวนผู้ป่วยที่พบเชื้อดื้อยา และผู้ป่วยที่พบเชื้อในวันที่ 3 และพบเชื้อดื้อยาในจังหวัดแม่ฮ่องสอน ในปี พ.ศ. 2551 ปี พ.ศ. 2552 และปี พ.ศ. 2554

ในจังหวัดระนอง เมื่อศึกษาร้อยละการพบเชื้อในวันที่ 3 หลังจากการรักษาของผู้ป่วย พบว่ามีร้อยละการพบสูงสุดอยู่ในปี พ.ศ. 2552 คือร้อยละ 16.67 ซึ่งเป็นปีเดียวกับที่พบการติดต่อของเชื้อมาลาเรียฟัลซิพารัมสูงสุดเช่นกัน โดยพบผู้ป่วยที่มีการติดอัยาร้อยละ 12.50 อย่างไรก็ตามการพบเชื้อในวันที่ 3 และการติดต่อของเชื้อมาลาเรียฟัลซิพารัมได้มีแนวโน้มลดลงในปี พ.ศ. 2553 มีค่าร้อยละ 4.26 และร้อยละ 8.51 ตามลำดับ แม้อุณหภูมิโดยรวมพบว่าการเพิ่มและลดลงของการพบเชื้อในวันที่ 3 และการติดต่อของเชื้อมาลาเรียจะแปรผันตามกัน แต่เมื่อศึกษาในส่วนของเชื้อที่พบในวันที่ 3 และพัฒนาต่อเป็นเชื้อดื้อยากลับพบว่าร้อยละที่พบกลับค่อนข้างคงที่อยู่ที่ประมาณ 2 เปอร์เซ็นต์ (รูปที่ 6)



**รูปที่ 6** แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่พบเชื้อในวันที่ 3 หลังจากการรักษา จำนวนผู้ป่วยที่พบเชื้อดื้อยา และผู้ป่วยที่พบเชื้อในวันที่ 3 และพบเชื้อดื้อยาในจังหวัดระนอง ระหว่างปี พ.ศ. 2551 ถึงปี พ.ศ. 2553

จังหวัดราชบุรีเป็นจุดเฝ้าระวังเพียงจุดเดียวที่ ยังไม่พบผู้ป่วยที่มีเชื้อดื้อยาในพื้นที่ และยังเป็นพื้นที่ที่มีการพบเชื้อในวันที่ 3 หลังจากการรักษาของผู้ป่วยพบเพียง 2 รายในการติดตามอาสาสมัครผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาผสมอาร์ติซูน-เมฟโฟควินจำนวนทั้งสิ้น 44 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.55 ในปี พ.ศ. 2553



**รูปที่ 7** แสดงร้อยละของผู้ป่วยที่พบเชื้อในวันที่ 3 หลังจากรักษา จำนวนผู้ป่วยที่พบเชื้อดื้อยา และผู้ป่วยที่พบเชื้อในวันที่ 3 และพบเชื้อดื้อยาในจังหวัดราชบุรี ปี พ.ศ. 2551 และปี พ.ศ. 2553

#### 4. การศึกษาจำนวนเชื้อมาลาเรียพลาสมา- ริ่มในผู้ป่วยที่พบการดื้อยาอาร์ติซูนต- เมฟโฟลควินชนิดรักษาให้ยา 3 วัน

เมื่อทำการศึกษาในรายละเอียดความสัมพันธ์ของจำนวนเชื้อมาลาเรียพลาสมาริ่มในผู้ป่วยที่พบเชื้อในวันที่ 3 และ/หรือพบการดื้อยา พบว่าจำนวนเชื้อเฉลี่ยในช่วงที่ได้รับยาใน 3 วันแรก (D0 D1 และ D2) ของประชากรทั้งสามกลุ่ม (กลุ่มที่พบการดื้อยาแต่ไม่พบเชื้อในวันที่ 3 กลุ่มที่พบการดื้อยาและพบเชื้อในวันที่ 3 และกลุ่มไม่พบการดื้อยาแต่พบเชื้อในวันที่ 3)

ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยจำนวนเชื้อเฉลี่ยในแต่ละกลุ่มในช่วงสามวันแรกลดอย่างต่อเนื่องหลังจากได้รับยา

สำหรับกลุ่มที่พบเชื้อในวันที่ 3 และพบการดื้อยามีจำนวนเชื้อเฉลี่ย 881.72 ตัว/ไมโครลิตร ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่พบเชื้อในวันที่ 3 แต่ไม่พบการดื้อยาที่มีจำนวนเชื้อเฉลี่ยเพียง 246.11 ตัว/ไมโครลิตร แต่เมื่อทำการวิเคราะห์ผลทางสถิติที่ช่วงความเชื่อมั่น 95% พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ

**ตารางที่ 2** แสดงจำนวนเชื้อมาลาเรียชนิดพลาสมาริ่มเฉลี่ยในผู้ป่วยที่พบการดื้อยาอาร์ติซูนต-เมฟโฟลควิน

การดื้อยา	จำนวนเชื้อเฉลี่ย ตัว/ไมโครลิตร*				จำนวนให้ผลบวก							รวม
	D0	D1	D2	D3	D7	D14	D21	D28	D35	D42	D อื่นๆ	
ดื้อยา - Neg.D3	28,708.70 a	3,878.00 a	927.35 a	0.00 a	0	0	8	7	4	0	1	20
ดื้อยา - Pos.D3	44,893.00 a	6,665.11 a	907.39 a	881.72 b	2	0	5	7	2	2	0	18
ไม่ดื้อ - Pos.D3	34,388.52 a	7,949.89 a	810.70 a	246.11 ab	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

\*Tukey's multiple comparison test ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %

การศึกษาวันที่ผู้ป่วยพบการดื้อยา พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จะพบเชื้อดื้อยาในช่วงวันที่ 21-35 หลังจากเข้ารับการรักษา โดยมีจำนวนมากที่สุดในวันที่ 28 ในการศึกษาพบสิ้น 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 36.84 ของจำนวนผู้ที่พบการดื้อยาทั้งหมด (ตารางที่ 2) โดยเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่พบการดื้อยา แต่ไม่พบเชื้อในวันที่ 3 กับกลุ่มที่พบการดื้อยา และพบเชื้อในวันที่ 3 พบว่ากลุ่มที่ดื้อยาแต่ไม่พบเชื้อในวันที่ 3 เชื้อดื้อยาส่วนใหญ่จะปรากฏในวันที่ 21 ในขณะที่กลุ่มที่พบเชื้อในวันที่ 3 จะตรวจพบเชื้อมากที่สุดในวันที่ 28 หลังจากการรักษา

### สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา

จากการคัดเลือกประชากรเข้าในโครงการในแต่ละปี ส่วนใหญ่สามารถดำเนินการได้เกินกว่าค่าที่คำนวณไว้ แต่ยังไม่ถึงตามจำนวนขั้นต่ำที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโลก ทั้งนี้เป็นเพราะปัจจัยที่สำคัญหลายประการเช่น ปัจจัยแรก ประชากรกลุ่มเป้าหมายเป็นประชากรเคลื่อนย้ายเมื่ออาการดีขึ้น ประชากรกลุ่มนี้จะย้ายถิ่นเพื่อไปประกอบอาชีพ ทำให้ไม่สามารถติดตามหลังการรักษาได้ ปัจจัยที่ 2 การคมนาคมระหว่างสถานที่ติดตามการรักษาและบ้านของอาสาสมัครผู้ป่วยไม่สะดวก ทำให้อาสาสมัครไม่กลับมารับการติดตาม ปัจจัยที่ 3 ประชากรผู้ป่วยเป้าหมายส่วนหนึ่งเป็นประชากรต่างดาวเข้าเมืองโดยผิดกฎหมาย ทำให้ประชากรกลุ่มนี้ตัดสินใจที่จะไม่เข้ารับการติดตามเนื่องจากกลัวเจ้าหน้าที่ตำรวจหรือเจ้าหน้าที่ฝ่ายปกครองติดตามจับกุม ปัจจัยที่ 4 สถานการณ์ของโรคมาลาเลียบางพื้นที่เปลี่ยนไปทำให้ผู้ป่วยเป้าหมายลดลง เป็นต้น นอกจากนี้ปัจจัยต่างๆ

เหล่านี้ อาสาสมัครผู้ป่วยส่วนหนึ่งได้ถูกคัดออกจากโครงการเนื่องจากขาดคุณสมบัติ เช่น มารับการติดตามไม่ครบ ติดเชื้อมาลาเลียชนิดอื่นระหว่างการติดตามการรักษา มีอาการป่วยเป็นโรคมาลาเลียขั้นรุนแรง หรือตั้งครรรภ์ เป็นต้น จากปัจจัยและข้อจำกัดต่างๆ เหล่านี้ ทำให้จำนวนอาสาสมัครที่นำมาวิเคราะห์ในบางปีไม่เป็นไปตามเป้าหมายที่กำหนด

การศึกษาสถานการณ์การดื้อยาอาร์ติซูนเต-เมโฟควิน ของเชื้อมาลาเลียฟัลซิพาร์มในพื้นที่ชายแดนไทย-พม่า ในครั้งนี้พบว่าพื้นที่จังหวัดกาญจนบุรี สถานการณ์การดื้อยาสูงเกินกว่าที่องค์การอนามัยโลกแนะนำ<sup>(9)</sup> ซึ่งอาจนำไปสู่การพิจารณาในการนำยารักษามาลาเลียแบบผสมสูตรอื่นมาใช้ในพื้นที่ เช่นยา dihydroartemisinin-piperazine (DHA/PPQ) ยา artesunate-sulfadoxine-pyrimethamine (AS+SP) และยา artemether-lumefantrine (AM-L) เป็นต้น อย่างไรก็ตามในพื้นที่อื่นๆ ปีเดียวกันในการศึกษานี้ ยาผสมอาร์ติซูนเต-เมโฟควินยังคงมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยฟัลซิพาร์มตามเกณฑ์มาตรฐานขององค์การอนามัยโลก แสดงให้เห็นว่าสถานการณ์การดื้อยาไม่ได้เกิดพร้อมกันทั่วประเทศ และยังไม่ได้แพร่กระจายออกไป ทั้งนี้ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดการดื้อยาและการแพร่กระจาย มาจากปัจจัยต่างๆ สามารถแยกได้เป็น 3 ปัจจัยหลัก ดังนี้ ปัจจัยที่ 1 ด้านเชื้อมาลาเลีย เช่น การเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรมของเชื้อ ความสามารถและกลไกในการดื้อยาของเชื้อที่พัฒนาขึ้น ความสามารถในการถ่ายทอดลักษณะที่ดื้อยานั้น เป็นต้น ปัจจัยที่ 2 ด้านยา ความเข้มข้นของยาที่เชื้อสัมผัส จำนวนเชื้อที่สัมผัสกับยา กลไกการทำงาน

ของยาที่มีต่อเชื้อ คุณภาพของยาและลักษณะการนำไปใช้ ปัจจัยสุดท้าย คือ ผู้ป่วย ระบบ immune ของผู้ป่วยในพื้นที่นั้นๆ การสะสมของยาในผู้ป่วย เป็นต้น<sup>(10)</sup>

การศึกษาเปรียบเทียบสถานการณ์การติดเชื้อและการพบเชื้อในวันที่ 3 หลังจากรักษาพบว่า 4 ใน 5 จังหวัด ที่มีสถานการณ์เชื้อดื้อยา คือ กาญจนบุรี ตาก แม่ฮ่องสอน และระนอง ร้อยละของการพบเชื้อในวันที่ 3 แปรผันตรงกับการพบเชื้อดื้อยาในพื้นที่ โดยเมื่อมีการพบเชื้อในวันที่ 3 หลังจากรักษาเพิ่มขึ้น สถานการณ์การติดเชื้อจะเพิ่มขึ้น และถ้าการพบเชื้อในวันที่ 3 หลังจากรักษาลดลง สถานการณ์การติดเชื้อก็จะลดลงตามไปด้วย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Satimai และคณะในปี 2555<sup>(3)</sup> ซึ่งพบว่าในช่วงปี 2552-2554 ชายแดนไทย-กัมพูชา ปี 2553 อัตราการพบเชื้อในวันที่ 3 สูงที่สุด และเกิดการดื้อยามากที่สุดในช่วง 3 ปี โดยปกติเมื่อผู้ป่วยได้รับยาแล้วความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดจะลดลงเรื่อยๆ จนต่ำกว่าระดับที่จะกำจัดเชื้อได้ 50 เปอร์เซ็นต์ (IC<sub>50</sub>) เชื้อจะมีโอกาสเกิดการกระตุ้นให้ดื้อยา หากได้อยู่ในสภาวะที่ระดับความเข้มข้นยาดำกว่าค่า IC<sub>50</sub> เป็นเวลานาน โดยยาอาร์ติซูนเตมิดีครึ่งชีวิตเป็น 4.34 ชั่วโมง<sup>(1)</sup> ซึ่งในวันที่ 3 ยาอาร์ติซูนเตมิดียังคงค้างอยู่ในกระแสเลือด หากยังคงมีเชื้อมาลาเรีย และเชื้อนั้นสามารถมีชีวิตอยู่ได้ ย่อมมีโอกาสพัฒนาต่อไปให้เกิดการดื้อยาได้ จากการศึกษาในครั้งนี้นับว่ามีเชื้อที่พบในผู้ป่วยในวันที่ 3 สามารถมีชีวิตอยู่ และเพิ่มจำนวนก่อโรคได้ภายใน 42 วันหลังจากรักษา โดยส่วนใหญ่จะสามารถตรวจพบด้วยกล้องจุลทรรศน์หลังจากวันที่ 21 เป็นต้นไป

ปัจจัยหนึ่งที่น่าจะมีผลร่วมกับการพบเชื้อในวันที่ 3 คือจำนวนเชื้อมาลาเรียเริ่มต้น

ในกระแสเลือด เมื่อทำการศึกษาในผู้ป่วยอาสาสมัครที่พบการติดเชื้อ และ/หรือพบเชื้อในวันที่ 3 พบว่าจำนวนเริ่มต้นไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในช่วง 3 วันแรกที่เข้ารับการรักษา และมีการลดลงใกล้เคียงกัน โดยกลุ่มผู้พบเชื้อในวันที่ 3 จะมีจำนวนเชื้อลดลงช้ากว่า แต่ถ้าพิจารณาเฉพาะในวันที่ 3 จะพบว่ากลุ่มที่พบเชื้อดื้อยาร่วมด้วยจำนวนเชื้อเฉลี่ยในกระแสเลือดจะใกล้เคียงวันที่ 2 ของการรักษา ในขณะที่กลุ่มที่พบเชื้อในวันที่ 3 แต่ไม่พบการดื้อยา มีจำนวนเชื้อเฉลี่ยเป็น 2 ใน 3 ของจำนวนเชื้อวันที่ 2 เท่านั้น แม้จำนวนเชื้อในกระแสเลือดของทั้งสองกลุ่มนี้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่กรณีที่พบเชื้อในวันที่ 3 ที่มีจำนวนไม่ลดลงเมื่อเทียบกับวันที่ 2 มีโอกาสที่เชื่อนั้นสามารถพัฒนาเป็นเชื้อดื้อยาได้สูงขึ้น

จากข้อมูลที่ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างสถานการณ์การติดเชื้อ และการพบเชื้อมาลาเรียฟัลซิพารัมในวันที่ 3 พบว่ามีความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกัน กล่าวคือมีการเพิ่มและลดตามกัน แต่ไม่ได้เป็นสัดส่วนกัน และพอสรุปได้ว่าการพบเชื้อในวันที่ 3 หลังจากรักษาสามารถใช้ในการประเมินทิศทางของสถานการณ์ของการติดเชื้อได้

### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณนายแพทย์วิชัย สติมัย ผู้ทรงคุณวุฒิกรมควบคุมโรค ดร.พงษ์วิทย์ บัวล้อมไบร รองผู้อำนวยการสำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลง ดร.คณินิจ คงพวง อาจารย์คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยราชภัฏบ้านสมเด็จเจ้าพระยา และอดีตนักเทคนิคการแพทย์ชำนาญการพิเศษสำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลง Dr. Maria Dorina

G. Bustos ตำแหน่ง Malaria technical officer ของ WHO-Mekong Malaria Programme ที่ได้ให้คำแนะนำเป็นที่ปรึกษา อบรมสั่งสอน อำนวยความสะดวก และร่วมดำเนินงานวิจัยนี้

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ เจ้าหน้าที่ประสานงานภาคสนาม และเจ้าหน้าที่มาลาเรียคลินิกที่เก็บข้อมูลทุกคน ที่ให้ความร่วมมือและดำเนินการร่วมกันอย่างดีเสมอมา

สุดท้ายขอขอบคุณองค์การอนามัยโลก ผู้เป็นเจ้าของทุนในการดำเนินงานโครงการเฝ้าระวังประสิทธิภาพยารักษามาลาเรียในประเทศไทย ที่เป็นโครงการร่วมใหญ่ของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้

## เอกสารอ้างอิง

1. Benakis A. Paris M. Loutan L. Plessas CT. Plessas ST. Pharmacokinetics of artemisinin and artesunate after oral administration in healthy volunteers. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 1998. 56(1).17-23.
2. Dondorp AM. Nosten F. Yi P. et al. Artemisinin Resistance in *Plasmodium falciparum* Malaria. The new England journal of medicine. 2009. 361:5.
3. Satimai W. Sudathip P. Vijaykadga S. et al. Artemisinin resistance containment project in Thailand. II: responses to mefloquine artesunate combination therapy among falciparum malaria patients in provinces bordering Cambodia. Malaria Journal. 2012. 11:300.
4. Snounou G. Genotyping of *Plasmodium* spp. Nested PCR. Methods in Molecular Medicine. 2002. 72:10316.
5. World Health Organization. Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. Geneva. World Health Organization.2003. (WHO/RBM/HTM/2003.50).(<http://www.who.int/malaria/resistance>).
6. World Health Organization. Susceptibility of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs. Report on global monitoring 1996–2004. Geneva. World Health Organization. 2005. (WHO/HTM/MAL/2005.110) (<http://www.who.int/malaria/resistance>).
7. World Health Organization. Methods and techniques for clinical trials on antimalarial drug efficacy: genotyping to identify parasite populations. Geneva, World Health Organization. 2008 (<http://www.who.int/malaria/resistance>).
8. World Health Organization. Method for surveillance of antimalarial drug efficacy. World Health Organization. Geneva. 2009.
9. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria 2 nd ed. Treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria. World Health Organization. Geneva. 2010. 13–34.
10. World Health Organization. Global report on antimalarial drug efficacy and drug resistance: 2000–2010. World Health Organization. Geneva. 2010.
11. วิชัย สติมัย เสาวนิต วิชัยชัชตะ สุภาวดี คนชม เกษณี กัลดพวง อาภาภรณ์ เตชรัตน์ พวงทิพย์ บุตรรักษ์. คู่มือการรักษามาลาเรีย ชนิดที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน ฉบับ พ.ศ. 2551. สำนักโรคติดต่อ นำโดยแมลง. 2551.