



วิวัฒนาการของมาลาเรีย*

นิภา จรุงเววม์

ภาควิชาชีววิทยา สำนักวิทยาศาสตร์

ราชบัณฑิตยสถาน

มีบันทึกพบโรคมาลาเรียเมื่อประมาณ ๑,๖๐๐ ปี ก่อนคริสต์ศตวรรษ. ใน ค.ศ. ๑ และ ๒ สามารถวินิจฉัยโรคมาลาเรียตามอาการได้. ค.ศ. ๑๘๘๐ ลาเวอแรนพบเชื้อมาลาเรีย. ค.ศ. ๑๘๙๗-๑๙๔๘ พบวงชีพของมาลาเรียทั้งในยุงและในคน.

เชื้อมาลาเรียมีวิวัฒนาการเริ่มตัวยาคีใช้รักษาตั้งแต่ ค.ศ. ๑๙๖๑-๑๙๖๒ มีรายงานทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ. กลวิธีการตัวยาคีคือ : (ก) เชื้อมาลาเรียสัมผัสกับยาที่มีระยะครึ่งชีวิตยาวนานเกินไป จึงเกิดการกลายของหน่วยพันธุกรรม (จีน) และมาลาเรียเปลี่ยนลักษณะโดยการสร้างแอนติบอดีทำให้ยากดไม่เปลี่ยนวิธีเมแทบอลิซึม และโพรโมโซมให้ขับยาออกจากตัวได้มากขึ้นถึง ๕๐-๕๐ เท่า; (ข) ตัวยาเองโดยไม่ต้องสัมผัสกับยา; (ค) ถ่ายทอดการตัวยาคีไปยังยาคีอื่นที่มีโครงสร้างคล้ายกัน.

ยุงที่เป็นพาหะนำโรคก็มีวิวัฒนาการโดยการเปลี่ยนนิสัยการพักหลังดูดเลือดจากพักที่ฝ้ายบ้านที่พันดัดตีมาเป็นพักที่พุ่มไม้ และต้อต้อตีตี.

การวิจัยได้มีวิวัฒนาการที่เป็นประโยชน์ สามารถวิจัยรู้ถึงพยาธิสรีรวิทยาและทราบกำเนิดพยาธิทำให้รักษาผู้ป่วยได้ถูกต้อง. นอกจากนี้ ยังสามารถเลี้ยงเชื้อมาลาเรียได้ในหลอดทดลอง, หาหน่วยพันธุกรรม และทำสำเนาเชื้อมาลาเรีย รวมทั้งหามอนโคลนัลแอนติบอดี ต่อเชื้อมาลาเรียได้ด้วย.

ด้านวิวัฒนาการของการรักษา ได้มีการผลิตยาใหม่ๆ ขึ้นเนื่องจากเกิดเชื้อมาลาเรียตัวยาคีหลายขนาน. ปัจจุบันยารักษาที่ใช้ได้ดีที่สุดคือ ควินเฮาสู ซึ่งสังเคราะห์ได้อนุพันธ์ ๓ ชนิด คือ อาร์ทีสุเนต อาร์ทีมีเธอร์, และอาร์ทีอูเออร์. การรักษาอื่นที่เข้าร่วมในการรักษาผู้ป่วยหนักคือ การถ่ายเปลี่ยนเลือด. ในปัจจุบันการป้องกันโดยใช้ยาไม่ได้ผล เพราะเชื้อมาลาเรียตัวยาคี จึงต้องใช้วิธีป้องกันไม่ให้ยุงกัด. วิวัฒนาการด้านการป้องกันต่อไปคือ การใช้วัคซีนซึ่งกำลังวิจัยและพัฒนาอยู่.

คำสำคัญ : โรคมาลาเรีย, วิวัฒนาการ

มาลาเรียเป็นโรคเกิดจากสัตว์เซลล์เดียววงศ์สปอโรซัว สกุลพลาสโมเดียม, เป็นโรคที่มีมานานแล้ว. จากบันทึกเก่าแก่ที่สุดมีคำว่า มาลาเรียเขียนไว้ในพีระมิด ตั้งแต่ ๑,๖๐๐ ปี ก่อนคริสตกาล. Edwin Smith Surgical Papyrus^๑ ได้กล่าวว่ามีโรคใช้หนวสนั้นและสามารถป้องกันได้โดยใช้น้ำมันจากต้นบาลาไนต์ทาตัว. เมื่อ ๔๐๐ ปีก่อนคริสตกาล ฮิปโปเครติส^๒ บรรยายลักษณะเวชกรรมของผู้ที่มีใช้หนวสนั้นเป็นระยะ, เหงื่อออก ม้ามโต, บางคนมีไข้ทุกวัน และมีอาการรุนแรงจนเสียชีวิต. ชาวโรมันบันทึกไว้ว่าคนที่อาศัยในป่าจะเป็นไข้บ่อย. ในคริสต์ศตวรรษต้นๆ เซลสัสได้อธิบายลักษณะไข้มาลาเรียชนิดไวแวกซ์และมาลาเรียอีไว้อย่างถูกต้อง. ค.ศ. ๘๐๐-๑๓๐๐ ชาวจีนและชาวอาหรับได้บันทึกลักษณะไข้จับสั่นไว้เช่นเดียวกัน. ในทวีปอเมริกาใต้เกิดโรคมาลาเรียเนื่องจากการรุกรานของชาวสเปนชาวโปรตุเกส และการนำทาสชาวแอฟริกาเข้ามาด้วย^{๓-๕}. มาลาเรียในประเทศไทยได้มีกล่าวไว้ในจดหมายเหตุของลาลูแบร์ (Simon de la Lou-

*บรรยายในการประชุมสำนักวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตยสถาน เมื่อวันที่ ๑๙ ธันวาคม พ.ศ. ๒๕๕๔



bère) ใน ค.ศ. ๑๖๙๑ และมีบันทึกในช่วงสงครามโลกครั้งที่ ๒ ว่าเชลยศึกทหารพันธมิตรตายเพราะโรคนี้ในการสร้างสะพานข้ามแม่น้ำแควที่จังหวัดกาญจนบุรี.

การพบเชื้อมาลาเรีย

ค.ศ. ๑๘๘๐ Laveran^๗ พบเชื้อมาลาเรียระยะ exflagellation จึงตั้งชื่อว่า *Laveraria falcipara*, ซึ่งในปัจจุบันคือ *Plasmodium falciparum* ระยะเซลล์สืบพันธุ์เพศผู้, ทำให้ได้รับรางวัลโนเบลใน ค.ศ. ๑๙๐๗. ใน ค.ศ. ๑๘๘๔ Gerhardt^๘ ได้พิสูจน์ว่ามาลาเรียสามารถติดต่อกันไปยังบุคคลอื่นได้โดยฉีดเลือดที่ได้จากผู้ป่วยที่เป็นมาลาเรียให้อาสาสมัคร, และในปีเดียวกันนี้ Marchiafara และ Celli^๙ พิสูจน์ว่าเชื้อมาลาเรียเพศผู้และเพศเมียผสมพันธุ์กันได้.

ค.ศ. ๑๘๙๑ Romanowsky^{๑๐} ได้พัฒนาวิธีการย้อมเชื้อมาลาเรียให้เห็นเชื้อมาลาเรียได้อย่างชัดเจน และทำให้แยกเชื้อมาลาเรียในสัตว์ออกจากเชื้อมาลาเรียที่เป็นสาเหตุของโรคในคนได้. ใน ค.ศ. ๑๘๙๗ Sir Ronald Ross^{๑๑} ได้พบ *Plasmodium falciparum* ในเลือดยุงก้นปล่อง และพิสูจน์ว่าการติดเชื้อมาลาเรียเกิดจาก sporozoite. ต่อมาได้มีการศึกษาในมนุษย์โดยให้ยุงก้นปล่องที่มีเชื้อมาลาเรียกัดอาสาสมัครแล้วอาสาสมัครเกิดโรคมมาลาเรีย^{๑๒} ทำให้พบว่าชีวิตของมาลาเรียในยุง. ต่อมาใน ค.ศ. ๑๙๓๔ Boyd และ Stratman Thomas^{๑๓} พบวงชีพ

ของมาลาเรียในคน โดยฉีดเชื้อมาลาเรียจากต่อมน้ำลายยุงเข้าในอาสาสมัครทำให้เป็นมาลาเรียได้. จากการทดลองดังกล่าวได้นำไปใช้รักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคสียฟิลิซขึ้นสมอง โดยการฉีดเลือดผู้ป่วยที่เป็นมาลาเรียให้ผู้ป่วยที่เป็นสียฟิลิซ^{๑๔}. ในเวลาเดียวกันวิธีดังกล่าวเป็นผลพลอยได้ทำให้เกิดวิวัฒนาการของความรู้เกี่ยวกับโรคมมาลาเรีย ทั้งปรสิตวิทยา พยาธิวิทยา กำเนิดพยาธิ และลักษณะเวชกรรม.

ต้น ค.ศ. ที่ ๒๐ ได้มีการกำจัดแหล่งเพาะพันธุ์ยุงโดยใช้ดีดีที^{๑๕} (dichloro diphenyl-trichloroethane) ต่อมาได้มีการสังเคราะห์สารฆลดริเนเตดฮัยโดรคาร์บอนอื่นๆ เช่น ดีเอลดริน, สารประกอบออร์แกโนฟอสฟอรัส เช่น มาลาไซออน, พาราไซออน, ที่มีฟอส และสารสังเคราะห์พัยริธรอยด์ เช่น เพอร์เมธริน และ เดลตาเมธริน โดยหวังให้มาลาเรียหมดไปจากโลก.

ค.ศ. ๑๙๕๕^{๑๖} สมัชชาใหญ่ขององค์การอนามัยโลกได้จัดประชุมและตั้งวัตถุประสงค์ที่จะกำจัดมาลาเรียให้หมดไปจากโลก โดยใช้วิธีกำจัดยุงและใช้ยาฆ่าเชื้อมาลาเรียชื่อโครงการว่า Malaria Eradication Programme. โครงการนี้ใช้เงินจำนวนมาก สามารถลดอัตราตายและอัตราป่วยได้ แต่ไม่สามารถกำจัดมาลาเรียให้หมดไปจากโลกได้. ดังนั้นใน ค.ศ. ๑๙๖๙^{๑๗} สมัชชาใหญ่ขององค์การอนามัยโลก จึงเปลี่ยนเป็นควบคุมมาลาเรียให้สอดคล้องกับสภาพความ

เป็นจริงของแต่ละประเทศเรียกโครงการว่า Antimalaria Programme. วัตถุประสงค์เพียงลดอัตราตายและอัตราการเจ็บป่วยเท่านั้น.

ปัจจุบันมีมาลาเรียอยู่ ๔ ชนิด คือ

๑. *Plasmodium falciparum*
๒. *Plasmodium vivax*
๓. *Plasmodium malariae*
๔. *Plasmodium ovale*

พาหะนำโรคคือ ยุงก้นปล่อง (*Anopheles*) มีหลายชนิด, ที่สำคัญคือ

๑. *Anopheles minimus* ชอบอยู่บริเวณดินภูเขา.
๒. *Anopheles dirus balabacensis* ชอบอยู่ในป่าและภูเขา.
๓. *Anopheles sandaicus* ชอบอยู่ในน้ำกร่อย ชายทะเล.
๔. *Anopheles maculatus* ชอบอยู่บริเวณสวนยาง.
๕. *Anopheles aconitus* ชอบอยู่บริเวณทุ่งนา.

การได้รับเชื้อมาลาเรียโดยการถูกยุงก้นปล่องที่มีเชื้อมาลาเรียอยู่ในต่อมน้ำลายยุงกัด.

วิทยาการระบาด

มาลาเรียมีการแพร่กระจายอย่างกว้างขวางในพื้นที่ระหว่างละติจูดที่ ๖๔ องศาเหนือ กับละติจูดที่ ๓๒ องศาใต้, ครอบคลุมพื้นที่ซึ่งอยู่ต่ำกว่าระดับน้ำทะเลถึง ๔๐๐ เมตร เช่น บริเวณ Dead sea จนถึงพื้นที่สูงกว่าระดับน้ำทะเลถึง ๒,๖๐๐ เมตร. ปัจจุบันมีประชากร ถึง ๒,๖๐๐ ล้านคนใน ๑๐๐ กว่าประเทศที่ตั้งอยู่ในบริเวณดัง



กล่าวมีโอกาสเป็นมาลาเรียได้. ในจำนวนนี้ ๒,๒๐๐ ล้านคน อาศัยอยู่ในพื้นที่ที่มีการควบคุมและป้องกันมาลาเรีย, ส่วนอีก ๔๐๐ ล้านคน อาศัยในพื้นที่ที่ปราศจากการควบคุม.

มาลาเรียเป็น ๑ ใน ๕ โรคที่เป็นปัญหาทางวิทยาการระบาดของโซนร้อนซึ่งมีประชากรอยู่ร้อยละ ๗๐ ประมาณ ๒๕๐ ล้านคนต่อปี. เชื้อมาลาเรียร้อยละ ๔๐ จากทวีปแอฟริกา, ร้อยละ ๔๐-๕๐ จากอัฟกานิสถาน บราซิล อินเดีย ศรีลังกา และไทย, ประมาณ ๑-๓ ล้านคนเสียชีวิตต่อปี.

แต่ก่อนประเทศไทยพบอัตราป่วย ๑๕๐-๓๐๐ คน ต่อประชากรแสนคน; ใน พ.ศ. ๒๕๔๓ พบ ๑:๖๐ แสนคน^{๑๔}. ดินแดนที่ติดกับประเทศกัมพูชา ได้แก่ ตราด จันทบุรี และดินแดนที่ติดกับพม่า ได้แก่ แม่ฮ่องสอน, กาญจนบุรี, ระนอง มีอัตราเป็นโรค ๑,๒๐๐-๗,๕๐๐ คนต่อประชากรแสนคน.

วงชีพของเชื้อมาลาเรียทุกชนิดจะเหมือนกันหมดคือ มีวงชีพอยู่ในยุง (sporogony) และวงชีพที่อยู่ในคน (schizogony) และไม่มีวิวัฒนาการเลยนอกจาก *Plasmodium malariae* ซึ่งในอดีตมีวงชีพเหมือน *Plasmodium vivax* คือมี *hypnozoite*, แต่ปัจจุบันเหมือน *Plasmodium falciparum*.

พยาธิสรีรวิทยาและกำเนิดพยาธิ

วิวัฒนาการของพยาธิสรีรวิทยาได้จากการวิจัยทำให้ได้รู้ถึงกำเนิดพยาธิของมาลาเรีย.

พยาธิสรีรวิทยาของมาลาเรีย พาลซิพารัมที่มีอาการแทรกซ้อนรุนแรงดังแสดงในแผนภาพ.

จากการศึกษาทางพยาธิสรีรวิทยา พบว่า

- เม็ดเลือดแดงปรกติสามารถเปลี่ยนแปลงรูปร่างได้เมื่อเลือดไหลในหลอดเลือดแคบๆ, เม็ดเลือดแดงจะรัดตัวเองให้ผ่านไปได้, แต่ในผู้ป่วยมาลาเรีย พาลซิพารัมเม็ดเลือดแดงจะเปลี่ยนแปลงรูปร่างได้น้อยลงทำให้อวัยวะปลายทางได้รับเลือดน้อยลง.

- มีสมบัติยึดติดกับเซลล์ โดยยื่นสายใยออกจากผนังด้านในของเยื่อบุหลอดเลือดฝอยไปเกาะติดกับตุ่มบนผิวเม็ดเลือดแดงที่มีเชื้อมาลาเรีย. การยึดติดกันนี้เรียกว่า cytoadherence^{๑๕} ทำให้การไหลเวียนของเลือดขัดข้อง.

- มี rosetting ของเม็ดเลือดแดง ปรกติมาล้อมเม็ดเลือดแดงที่มีมาลาเรียระยะแก่หรือระยะที่เป็น schizont ซึ่งมี merozoites อยู่ภายใน^{๑๖}, ทำให้เกิดการไหลเวียนของเลือดไม่สะดวก.

- ที ลียม์โพคัยต์กระตุ้นให้มีแมโครเฟจเพิ่มขึ้น ซึ่งจะไปกระตุ้นให้เกิด oxygen-derived free radical และสารตัวกลางการอักเสบ เช่น ปัจจัยการเน่าตายของเนื้องอก, อินเตอร์ลิวคิน-๑, พรอสตาแกลนดิน, โพรโคอะกูแลนท์, ทำให้หลอดเลือดมีความซึมผ่านได้มากขึ้น, น้ำเลือดซึมออกจากหลอดเลือดได้มากขึ้นทำให้เลือดข้นขึ้น การไหลเวียนเลือดช้าลง. ส่วน บี ลียม์โพคัยต์ถูกกระตุ้นให้สร้างแอนติบอดียี่ไอจี.

- นอกจากนั้น เม็ดเลือดแดงที่มีมาลาเรียจะแตกเมื่อมาลาเรียที่อยู่ในเม็ดเลือดแดงแก่เต็มทีปล่อยเมอโรซอइट ออกมาเข้าเม็ดเลือดแดงปรกติใหม่. เม็ดเลือดแดงที่ไม่มีมาลาเรียก็จะแตกไปด้วยเพราะสารอิมมูนเชิงซ้อนที่มาเคลือบรอบๆ ทำปฏิกิริยากับแอนติเจน, ทำให้ผู้ป่วยมีเม็ดเลือดแดงน้อยลง.

- ความเปราะออสโมติกของเม็ดเลือดแดงที่มีและไม่มีมาลาเรียจะเพิ่มมากขึ้น ทำให้เม็ดเลือดแดงแตกง่าย.

ผลทั้งหมดดังกล่าวนี้จะทำให้น้ำเยื่อต่างๆ ของร่างกายได้รับออกซิเจนจากเม็ดเลือดแดงน้อยลง เกิดภาวะพร่องออกซิเจน.

กำเนิดพยาธิเกิดจากการที่เนื้อเยื่อขาดออกซิเจน, ซึ่งถ้าเกิดขึ้นกับอวัยวะใดก็จะทำให้เกิดพยาธิสภาพในอวัยวะนั้นๆ คือ

- เกิดที่สมอง ทำให้ผู้ป่วยมีอาการไม่รู้สึกรู้ตัว, ชัก เรียกว่า มาลาเรียขึ้นสมอง.

- เกิดที่ไต ทำให้ปัสสาวะน้อยจนไม่มีปัสสาวะเลย เกิดอาการไตล้มเหลวเฉียบพลัน เนื่องจากมี acute tubular necrosis.

- เกิดที่ตับ ทำให้มีอาการเหลือง การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ และน้ำตาลในเลือดต่ำ.

- เกิดขึ้นที่กระเพาะอาหาร ลำไส้ ทำให้มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายอุจจาระเป็นน้ำ หรือเป็นมูกเลือด และทำให้เกิดภาวะเลือดมีสารพิษ หรือเลือดมีแบคทีเรียได้ เพราะผนังลำไส้ขาดเลือดไปเลี้ยงจะมีการเสียหายที่



ทำให้แบคทีเรีย และสารพิษของแบคทีเรียซึ่งมีอยู่ในลำไส้เข้าไปในกระแสเลือด.

- ถ้าเกิดขึ้นที่ปอด ทำให้มีน้ำเลือดรั่วออกไปอยู่ในถุงลมของปอด เกิดภาวะปอดบวมหน้า.

- ถ้าเกิดจากความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด, ปัจจัยที่ทำให้เกิดการแข็งตัวถูกใช้หมดไป เมื่อมีเลือดออก เลือดก็ไม่สามารถหยุดได้ ทำให้มีเลือดออกได้ทั่วตัว. บางรายเกิดการแข็งตัวของเลือดอุดตันภายในหลอดเลือดทั่วร่างกาย (disseminated intravascular coagulation).

ลักษณะเวชกรรม

ในอดีตผู้ป่วยที่เป็นไข้มาลาเรีย มักจะมีอาการไข้หนาวสั่น ปวดหลัง อาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ตัวเหลือง ตับ ม้ามโต และรายที่เป็นรุนแรงจะมีอาการชักหมดสติ และมักจะเสียชีวิต. รายที่มีอาการรุนแรงมากๆ จะพบเฉพาะในมาลาเรียฟาลซิพารัมเท่านั้น.

ปัจจุบัน พบว่าผู้ป่วยที่เป็นไข้มาลาเรียจะมีอาการไข้หนาวสั่น หรือไม่สั่นก็ได้. นอกจากอาการชักหมดสติและอาการดังกล่าวแล้ว อาจพบว่าผู้ป่วยมีอาการพร่องน้ำตาลในเลือดโดยเฉพาะหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นมาลาเรีย, อาจพบปอดบวมหน้า ไตล้มเหลวเฉียบพลัน บัสสาวะออกน้อยมาก จนถึงไม่ออกเลย, เลือดออกทั่วตัว, ช็อก และมีอาการท้องเดิน ซึ่งอาการรุนแรงนี้จะพบในมาลาเรียฟาลซิพารัม.

อาการจับไข้ทุกวันเกิดจากเชื้อมาลาเรียพลาสโมเดียมฟาลซิพารัม.

อาการไข้จับวันเว้นวันเกิดจากเชื้อไวแวกซ์และโอวาเล่. ส่วนจับไข้วันเว้น ๒ วันเกิดจากเชื้อมาลาเรียอี ยังคงพบได้เช่นเดิม.

การวินิจฉัยโรค

เจาะเลือดผู้ป่วยมาหาเชื้อมาลาเรีย. โดยเจาะเลือดจากปลายนิ้วและเลงเลือดเป็นฟิล์มบางบนแผ่นกระจกใสแล้วย้อมด้วยสี วัโรจท์ หรือ จิมส์, ส่งตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์. ถ้าใช้ฟิล์มเลือดหนาจะย้อมด้วยสีฟิลด์.

ปัจจุบันนอกจากวิธีดังกล่าวแล้ว ได้มีวิวัฒนาการการตรวจเพื่อวินิจฉัยโดยวิธีทางวิทยาอิมมูน คือ

- ตรวจโดยวิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

- ตรวจโดยวิธี radioimmunoassay (RIA) และ solid phase RIA, สามารถตรวจหาแอนติเจนมาลาเรียที่มีน้อยในเลือดได้.

- ตรวจหาสารต้านเชื้อมาลาเรีย (malaria antibody) โดยวิธี immunofluorescent assay (IFA) และ ELISA. วิธีนี้มักใช้ในงานด้านวิทยาการระบาด และตรวจกรองผู้ที่ให้เลือดเท่านั้น^{๒๑,๒๒}.

นอกจากนี้ ยังหาได้โดยวิธี quantitative buffer coat test และวิธีแท่งจุ่ม ซึ่งทำได้สะดวก รวดเร็ว และให้ผลแม่นยำ.

ยาฆ่าเชื้อมาลาเรีย

มีวิวัฒนาการดังนี้

ยุคการค้นพบยาควินิน

- ค.ศ. ที่ ๑๔-๑๗ อินเดียแดง

ในอเมริกาใต้รู้จักรักษามาลาเรียโดยใช้น้ำตาลเปลือกเปรูเวียน. Juan Lopez เป็นผู้บันทึกไว้ใน ค.ศ. ๑๖๐๐.

- ค.ศ. ๑๖๓๘ Fray Antonio de la Calancha ได้บันทึกการใช้ต้นไม้รักษาโรคนี้.

- ค.ศ. ๑๖๖๓ Bado บันทึกไว้ว่าเปลือกต้นไม้ใช้รักษาไข้จับสั่นของ Countess of Chinchon.

- ค.ศ. ที่ ๑๗-๑๘ มาลาเรียระบาดอย่างมากทั่วยุโรป และการใช้เปลือกไม้รักษาจนเป็นที่ยอมรับทั่วยุโรป.

- ค.ศ. ๑๗๕๕ Linnaeus นักวิทยาศาสตร์ชาวสวีเดนได้ตั้งชื่อต้นไม้ตามชื่อของ Countess of Chinchon แต่พยัญชนะ h ตัวแรกตกไปจึงเป็น Cinchona จนถึงปัจจุบัน.

- ค.ศ. ๑๘๒๐ Pierre Pelletier และ Joseph Caventou สามารถสกัดชิงโคนา ได้แอลคาลอยด์ควินิน และ cinchonine.

- ค.ศ. ๑๘๕๔ Justus Hasskar นักพฤกษศาสตร์ชาวเนเธอร์แลนด์นำเมล็ดชิงโคนาจากโบลิเวียและเปรูไปปลูกที่ประเทศอินโดนีเซียจนกลายเป็นแหล่งผลิตควินินที่ใหญ่ที่สุดในปัจจุบัน.

- ค.ศ. ๑๘๗๒ นักธรณีวิทยาชาวอังกฤษชื่อ Clements Markham นำเมล็ดชิงโคนาไปปลูกที่ประเทศอินเดียและศรีลังกา.

ยุคผลิตยาสังเคราะห์
- ระหว่างสงครามโลกครั้งที่ ๑



ได้มีการตัดการส่งควินินไปประเทศเยอรมนี. ดังนั้น ค.ศ. ๑๙๒๕ นักวิทยาศาสตร์ชาวเยอรมันได้สังเคราะห์ยาพามาควิน^{๓๓} และต่อมาใน ค.ศ. ๑๙๓๐ ได้สังเคราะห์ยาเมฟาควิน (อะเตปริน) ได้อีก.

- ค.ศ. ๑๙๔๒ ระหว่างสงครามโลกครั้งที่ ๒ ญี่ปุ่นตัดการส่งควินิน.

- ค.ศ. ๑๙๔๓-๑๙๔๔ เยอรมนีและสหรัฐอเมริกาผลิตยา ๔-อะมิโน-ควิโนลีน (ฆลอโรควิน) ซึ่งเป็นยาฆ่าเชื้อมาลาเรียในเม็ดเลือดแดง และต่อมาสังเคราะห์ ๘-อะมิโนควิโนลีนฆ่าเชื้อมาลาเรียที่อยู่ในตับ. อังกฤษได้ค้นพบ dihydrofolate reductase inhibitor ซึ่งประกอบด้วยไพโรกวานิลและพัยริเมตามีน.

- หลังสงครามโลกครั้งที่ ๒ ได้นิยมใช้ฆลอโรควินทั้งในการรักษาและป้องกันกันมาก และงดใช้ควินิน.

- ค.ศ. ๑๙๖๐^{๒๒,๒๔} เชื้อมาลาเรียฟาลติพารัมดื้อยาฆลอโรควิน ทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ.

- ค.ศ. ๑๙๖๐-๑๙๖๖ ได้นำเอา ยาอัลฟา เช่น สัลฟาลีน และสัลฟา-ดอกซีน ร่วมกับพัยริเมตามีน ชื่อแฟนสิดาร์ ใช้รักษามาลาเรียดื้อยาฆลอโรควิน. ต่อมาเชื้อมาลาเรียก็ดื้อยานี้ก็ จึงต้องกลับมาใช้ควินิน.

- ค.ศ. ๑๙๖๗-๑๙๗๔ สถาบันการแพทย์ทหารของอเมริกาได้ตั้งคณะกรรมการเพื่อค้นหาใหม่ ได้ยาเมโฟลควิน นำมาใช้แทนเพื่อให้เกิดการดื้อต่อยาคควินินช้าลง.

- ค.ศ. ๑๙๘๖ มาลาเรียฟาลติพารัมดื้อยาเมโฟลควินอย่างรวดเร็ว.

- ค.ศ. ๑๙๗๐ จีนได้เริ่มสกัดยาจากต้นไม้ชื่อ Qinghao^{๒๖} ซึ่งจีนใช้เป็นสมุนไพรรักษาไข้ซึ่งคิดว่าเกิดจากมาลาเรียมานานกว่า ๑,๐๐๐ ปีแล้ว และได้ยา Qinghaosu หรืออนุพันธ์ artemisinin ต่อมา.

- ค.ศ. ๑๙๘๓ ได้มีการพัฒนาวิธีการเคมีของ artemisinin ได้อนุพันธ์ที่สำคัญ ๒ ชนิด คือ artemether และ artesunate ซึ่งได้นำมาใช้รักษามาลาเรียฟาลติพารัมที่ดื้อยา. ขณะนี้เป็นยาที่ดีมาก สามารถฆ่ามาลาเรียได้ทุกชนิดรวดเร็วและมีฤทธิ์แทรกซ้อนน้อย.

- ๓๕๐ ปีแล้วที่ใช้ควินิน และก็ยังใช้ได้ดีมากอยู่จนกระทั่งหลัง ค.ศ. ๑๙๗๔ ได้เริ่มมีการตอบสนองของมาลาเรียฟาลติพารัมต่อควินินน้อยลง แต่ยังไม่ถึงกับดื้อยา.

- ยาอื่นๆ ที่ได้ผลิตและทดลองใช้ในปัจจุบันมี desferrioxamine, halofantrene, atovaquone, enpyroline, ยาใช้ร่วมกับควินินมีเตตระ-คัยคลีน, อีริยโทรมัยซิน เป็นต้น.

วิวัฒนาการด้านการรักษาอื่น

นอกจากใช้ยาฆ่าเชื้อมาลาเรีย ใช้

๑. การรักษาตามอาการและภาวะแทรกซ้อน ได้มีการพัฒนาไปมาก เช่น การล้างไตในผู้ป่วยที่มีไตล้มเหลว, การใช้เครื่องช่วยหายใจแบบแรงดันบวกช่วงสุดท้ายใจออกช่วยผู้ป่วยที่มีปอดบวมนี้.

๒. การถ่ายเปลี่ยนเลือด ซึ่งจะช่วยผู้ป่วยอาการรุนแรงที่มีเชื้อมาลาเรียมากในเลือดได้เป็นอย่างดี โดยจะกำจัดเชื้อมาลาเรียออกไปได้

มากและรวดเร็ว รวมทั้งของเสียต่างๆ และสารพิษออกไปจากตัวผู้ป่วย, สามารถช่วยชีวิตผู้ป่วยได้.

วิวัฒนาการด้านการวิจัย

- ค.ศ. ๑๙๗๖ Trager และ Jensen สามารถเลี้ยงเชื้อมาลาเรียฟาลติพารัมได้ในหลอดทดลอง.

- สามารถหาหน่วยพันธุกรรมของมาลาเรีย ทำให้รู้กลไกการดื้อยาและสายพันธุ์ของมาลาเรียได้.

- สามารถทำ DNA cloning ของ circumsporozoite (cs) protein ของมาลาเรียฟาลติพารัมได้สำเร็จ และพบแอนติเจนจำเพาะของเชื้อนี้ด้วย โดย Enea ในปี ๑๙๘๔^{๒๗}.

- สามารถหาวิธีวินิจฉัยโรคจาก DNA ของเชื้อมาลาเรีย โดยวิธี polymerase chain reaction (PCR) ซึ่งมีความจำเพาะสูง แยกชนิดเชื้อมาลาเรียได้ และหาเชื้อมาลาเรียที่มีจำนวนน้อยที่หาโดยวิธีธรรมดาไม่พบ, เหมาะในทางวิทยาการระบาด ประเมินผลการใช้วัคซีนได้ และใช้ตรวจกรองผู้บริจาคเลือดได้ด้วย.

- วิจัยเพื่อหาพยาธิสรีรวิทยาและกำเนิดพยาธิของโรคมาลาเรีย.

- งานวิจัยทางด้านวิทยาภูมิคุ้มกัน.

วิวัฒนาการของเชื้อมาลาเรียฟาลติพารัม

เกี่ยวกับเชื้อมาลาเรียที่ดื้อยา.

กลไกการดื้อยา

การใช้ยาด้านมาลาเรียอย่างแพร่หลายและผิดวิธีเป็นผลให้เกิดภาวะ



ดื้อยาได้เร็วขึ้น. เชื้อมาลาเรียที่ไม่ถูกทำลายเมื่อกลายเป็นระยะมีเพศจะมีโอกาสผสมพันธุ์ระหว่างเชื้อดื้อยาต่างชนิดในกระเพาะยุง ทำให้ได้สปอโรซอยต์ที่มีหน่วยพันธุกรรมดื้อยาซึ่งอาจจะรุนแรงกว่าสายพันธุ์พ่อและแม่.

ภาวะการดื้อยาพบได้ใน

๑. Drug induced resistance

เกิดจาก :-

ก. การใช้ยามาลาเรียทั่วไปในวงกว้าง โดยเฉพาะเมื่อครอบคลุมประชากรมากกว่าร้อยละ ๒๕^{๒๔}.

- ใช้ขนาดยาต่ำกว่ามาตรฐาน เช่น นำไปใช้ในการป้องกัน, ผู้ป่วยไม่ร่วมมือในการกินยา.

- ใช้ยาที่มีระยะเวลาครึ่งชีวิตนาน เกิดการกลายหน่วยพันธุกรรมเป็นพันธุกรรมดื้อยา.

ข. มาลาเรียเปลี่ยนแปลงลักษณะจากเดิม

- สร้างแอนติบอดีที่จะไม่ถูกจับและถูกกดด้วยยา.

- เปลี่ยนแปลงวิถีเมแทบอลิซึม.

- สร้างสารต่อต้านยึดจับด้วยยา หรือสารพิษที่เกิดจากยา.

- เปลี่ยนแปลงความซึมผ่านได้จนตัวยายาเข้าไปไม่ถึง.

- โภจรโมโซมเปลี่ยนไปสามารถขับยาออกจากตัวได้มากกว่ามาลาเรียที่ไม่ดื้อยา ๔๐-๕๐ เท่า^{๒๕}.

๒. Spontaneous point mutation ดื้อยาโดยไม่ต้องสัมผัสกับยาได้แก่ ภาวะดื้อยาในกลุ่ม dihydrofolate reductase inhibitor^{๓๐} และเชื้อ

มาลาเรียฟาลซิพาริมบางชนิดที่ดื้อต่อยาฆลอโรควิน^{๓๑}.

๓. ภูมิต้านทานไขว้ สมบัติของมาลาเรียดื้อยาตัวหนึ่งอาจถ่ายทอดสู่ยาอีกตัวหนึ่งที่มีลักษณะโครงสร้างใกล้เคียงกัน เช่น ยาควินิน และเมโฟลควิน^{๓๒,๓๓} เชื้อมาลาเรียที่ดื้อยาจะแพร่พันธุ์ต่อไปเรื่อยๆ ตามทฤษฎีของ Mendelina^{๓๔} ทำให้ภาวะดื้อยาจะคงอยู่ต่อไป แม้ว่าจะเลิกใช้ยานั้นไปนานแล้วก็ตาม.

ภาวะดื้อยาของเชื้อฟาลซิพาริมต่อยาฆลอโรควิน เริ่มมีรายงานใน ค.ศ. ๑๙๖๐ และมีรายงานเพิ่มมากขึ้นเรื่อย จนครอบคลุมประเทศส่วนใหญ่ที่เป็นถิ่นมาลาเรียรวมทั้งประเทศไทย^{๓๕,๓๖} ค.ศ. ๑๙๘๐ เชื้อเริ่มดื้อยาสัลฟาดอกซิน-พัยริเมธาซีน^{๓๗} ที่ผลิตขึ้นใช้แทนฆลอโรควิน. ใน ค.ศ. ๑๙๘๔ เกิดเชื้อดื้อยาเมโฟลควิน^{๓๘,๓๙} ซึ่งผลิตมาใช้แทนสัลฟาดอกซิน-พัยริเมธาซีน. ค.ศ. ๑๙๗๔ ประสิทธิภาพของยาควินินต่อเชื้อมาลาเรียลดลง^{๔๐} ต้องใช้ขนาดยาเพิ่มขึ้นและนานวันขึ้น และให้ร่วมกับยาเตตระซัยคลิน จึงจะทำให้หายขาดได้^{๔๑,๔๒}.

เชื้อมาลาเรียไวแวกซ์ดื้อยา

ใน ค.ศ. ๑๙๘๐ เริ่มมีรายงานมาลาเรียไวแวกซ์ระยะพักตัวในดื้อยาไพโรมาควิน^{๔๓} ต้องเพิ่มขนาดยามากขึ้นจาก ๑๕ มิลลิกรัม/วัน เป็น ๒๒-๕๐ มิลลิกรัม/วัน^{๔๔,๔๕}. ระยะไร้เพศในเม็ดเลือดแดงเริ่มดื้อต่อโปรควาโนล และพัยริเมธาซีน เชื้อไวแวกซ์ในแถบอินโดนีเซีย และปาปัวนิวกินี

เริ่มดื้อต่อฆลอโรควิน.

วิวัฒนาการของยุง

- ยุงดื้อต่อยาพ่นดีดีทีในบางพื้นที่. ปัจจุบันการพ่นยากำจัดยุงใช้เดลตาเมธริม.

- เปลี่ยนนิสัยการพักหลังดูดเลือด. แต่ก่อนหลังยุงดูดเลือดแล้วจะพักเกาะอยู่ตามฝาผนังบ้านแล้วจึงบินออกไป ดังนั้นจึงพ่นดีดีทีตามฝาบ้านหน้าต่าง เพดาน ดีดีทีจะติดปีกและขยุงทำให้ยุงตายได้. แต่ปัจจุบันยุงไม่เกาะฝาบ้านจะบินออกไปเกาะตามต้นไม้ใกล้บ้าน, ทำให้ยุงไม่ได้สัมผัสกับดีดีที.

วิวัฒนาการด้านสาธารณสุข

ในอดีต

- พ่นยาฆ่ายุง (ดีดีที) ตามฝาผนังเป็นระยะๆ.

- พ่นยาฆ่ายุงในแหล่งเพาะพันธุ์ยุง.

- แจกยาด้านเชื้อมาลาเรียให้คนที่อยู่ในแดนมาลาเรียเป็นระยะ.

ไม่ได้ผลเพราะ

๑. เจ้าหน้าที่เข้าไปพ่นยาไม่ติดต่อกัน เนื่องจาก

- การทำไร่เลื่อนลอย

- ย้ายที่ทำกินไปเรื่อยๆ

๒. เจ้าหน้าที่ไม่พ่นยา เพราะ

- บางพื้นที่เป็นป่าลึก เจ้าหน้าที่เข้าไปไม่ถึง

- เจ้าหน้าที่ไม่ทำงานเอง และเอาดีดีทีไปขาย

๓. การแจกยาทำไม่ต่อเนื่องกัน เพราะ



- ย้ายที่ทำกิน
- ไม่ยอมกินยา

- เจ้าหน้าที่ไม่ไปแจกยา กลับเอายาไปขาย, พบได้ในประเทศไทย.

๔. พื้นที่เป็นป่าเขา มีลำธารน้ำใสสะอาด มีเงาร่มไม้ ซึ่งเป็นแหล่งเพาะพันธุ์ยุงที่ดี.

- ยังคงมีคนที่มีเชื้อมาลาเรียอยู่.

การกวาดล้างมาลาเรียไม่ได้ผล. ทางองค์การอนามัยโลกจึงเปลี่ยนเป็นการควบคุมแทน.

การควบคุมได้ผลดีขึ้นทำให้อัตราการตายของผู้ป่วยมาลาเรียลดลง เพราะ

๑. พื้นที่ป่าลดลง เนื่องจากการตัดไม้ทำลายป่า

- ทำให้ขาดแหล่งน้ำเพาะพันธุ์ยุง

- ขาดร่มเงาไม้

๒. จำนวนนักทัศนมาตรไปแดนมาลาเรีย มากขึ้นทำให้น้ำสกปรก ยุงกันปล่องเพาะพันธุ์ไม่ได้.

๓. กระทรวงสาธารณสุขตั้งคลินิกมาลาเรียในแดนมาลาเรียทำให้

- วินิจฉัยโรคได้ตั้งแต่แรก เป็น

- ได้รับการรักษาทันที

๔. การควบคุมยุงไม่ได้ผลร้อยละ ๑๐๐ เพราะ

- มาลาเรียคือต่อยาป้องกันทุกชนิด ที่ยังใช้ได้ก็มีการดื้อยามากขึ้นเรื่อยๆ

- ยังคงมีคนเข้าไปทำงานในป่า เช่น ตัดต้นไม้ ขุดทอง.

วิวัฒนาการด้านการป้องกันในประเทศไทย

- อดีต การใช้ยาที่มีระยะเวลาครึ่งชีวิตยาว และใช้ขนาดต่ำในการป้องกัน จึงเกิดการดื้อยา. ปัจจุบันจึงไม่มียาที่จะใช้ป้องกันได้ผล.

- ปัจจุบันใช้วิธีป้องกันไม่ให้ยุงกัด โดยทายากันยุง, นอนกางมุ้งเข้าไปอยู่ในมุ้งลวดตั้งแต่หัวค่ำก่อนยุงออกหากิน. ถ้าตั้งค่ายพักต้องเลือกที่ตั้งให้ห่างจากบ่อน้ำ ลำธาร, และควรรสูมไฟเพื่อไล่ยุง หรือจุ่มเสื้อผ้า มุ้ง ในน้ำยาฆ่ายุงชนิดใหม่ชื่อเพอร์เมทริม เป็นสารพัยริธรอยด์ ซึ่งจะอยู่ได้นาน. ถ้ากลับกรุงเทพฯ หรือเข้ามาอยู่ในเมืองแล้วมีไข้ภายใน ๗-๑๔ วัน ต้องไปพบแพทย์และบอกแพทย์ถึงการออกไปอยู่นอกเมือง (ในสวนหรือในป่าด้วย).

- อนาคต อาจใช้วัคซีน ซึ่งเริ่มวิจัยตั้งแต่ ค.ศ.๑๙๗๕. ปัจจุบันกำลังพัฒนาการทดลอง การผลิต ปรับปรุงคุณภาพ และวิจัยอยู่อย่างแพร่หลายในคนได้แก่ วัคซีน SPF 66^{๔๖,๔๗} ซึ่งต่อมารายงานจากหลายประเทศพบว่าไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันมาลาเรีย.

เอกสารอ้างอิง

๑. Brasted JH. The Edwin Smith Surgical Papyrus. Chicago, Illinois: University of Chicago Press; 1930.

๒. Boyd MR. Malariology. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders; 1949.
 ๓. Coatney GR. The simian malarial Zoonoses anthroporoses or both. Am J Trop Med Hyg 1971; 20: 795-803.
 ๔. Sulzer AJ, Cantela R, Colichon A, Gleason NN, Wals KW. A focus of hyperendemic *Plasmodium malariae*, *P. vivax* with no *P. falciparum* in a primitive population in the Peruvian Amazonian jungle. Studies by means of immunofluorescence and blood smear. Bull WHO 1975; 52: 273-8.
 ๕. Jarcho S. Some observation on disease in pre-historic North America. Bull Hist Med 1964; 38: 1-18.
 ๖. ประทีป ชุมพล. ประวัติศาสตร์การแพทย์แผนไทย การศึกษาจากเอกสารตำรา. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยศิลปากร; ๒๕๕๑.
 ๗. Laveran A. Traite des fevers palustres. Doin Paris; 1939.
 ๘. Gerhardt E. Uber intermitten-simplugen. Z Klin Med 1884; 7: 372-7.
 ๙. Machiafava E, Celli A Nuove Ricerche sulla infezione malarica. Arch Sci Med 1885; 9:311-40.
 ๑๐. Romanowsky DI. Zue Frage der Parasitologie and therapic der Malaris St. Petusb Med Vochemschr 1891; 16: 297-707.
 ๑๑. Ross R. On some peculiar pigmented cell found in two mosquitoes fed on malaria blood. Br Med J 1987; 2: 1786-8.
 ๑๒. Garnham PCC. Malaria parasite and other haemosporidea. Oxford: Black Well; 1966.
 ๑๓. Boyd MF, Stratman-Thomas WK. Studies on benign tertian malaria. 1 Some observations on inoculation and onset. Am J Hyg 1934; 2: 488-93.
 ๑๔. Von Wagner-Jauregg J. Treatment of general paralysis of inoculation of malaria. J Neural & Ment Dis 1922; 55: 369-75.
 ๑๕. Muller P. DDT Das insektizid dichloridiphenyltrichlorathan and Seine Bedeutung. Basel: Birkhouser; 1955. p. 14-23.



๑๖. World Health Organization Resolution WHA 8:30. Off Rec WHO 1955' 63: 31.
๑๗. World Health Organization Resolution WHA 22:39 Off Rec WHO 1969; 176:18 and Annex 13.
๑๘. ประยูร ภูณาสล. การระบาดของมาลาเรียในประเทศไทย ปี ๒๕๔๓, กองควบคุมโรคติดต่อ กระทรวงสาธารณสุข (ติดต่อส่วนตัว).
๑๙. Udeinya I, Aikawa H, Schmidt JA, Miller LH, Green I. Falciparum malaria infected erythrocytes bind to cultured human endothelial cells. Science 1961; 213: 555-7.
๒๐. Krishna S. Science, medicine and the future malaria. Br Med J 315: 730-2.
๒๑. Bruce-Chwatt LJ. Essential malariology. 2nd ed. London: William Heinemann Medical Books; 1985. p. 103-26.
๒๒. Bradley DJ, Newbold CI, Warrell DA. Malaria. In: Weatherall DJ, Ledingham GG, Warrell DA, editors. Oxford textbook of medicine, 2nd ed. Oxford: Oxford Univ Press; 1987. p. 5.474-502.
๒๓. Schulemann W. Synthetic antimalarial preparations. Proc R Soc Med 1932; 25: 897-905.
๒๔. ตระหนักจิต หาริมสุด, มิคะเสน S, ดนัย บุนนาค. Chloroquine resistance plasmodium falciparum in Thailand. UNESCO 1st Regional Symposium on Scientific Knowledge of Tropical parasites Singapore 1962 DC 148-53.
๒๕. Young MD, Moore DV. Chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. Am J Trop Med Hyg 1961; 10: 317-20.
๒๖. ศรีชัย หล่ออารีย์สุวรรณ, ดนัย บุนนาค. จิงเฮาซุ : สมุนไพรจีน รักษามาลาเรีย. วารสารโรคติดต่อ ๒๕๒๕; ๓: ๑๕๕-๒๐๖.
๒๗. Enea V, Ellis J, Zavala F, et al. DNA cloning of *Plasmodium falciparum* circumsporozoite gene amino acid sequence of repetitive epitope. Science 1984; 225: 628-30.
๒๘. Cross AP, Singer B. Modelling the development of resistance of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs. Trans R Soc Trop Med Hyg 1991; 85: 349-55.
๒๙. Wellems TE. How chloroquine works. Nature 1992; 355: 108-9.
๓๐. Foote SJ, Galatis D, Cowman AF. Amino acids in the dihydrofolate reductase-thymidylate synthase gene of *Plasmodium falciparum* involved in cycloguanil resistance differ from those in pyrimethamine resistance. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 3014-7.
๓๑. Wilson CM, Serrano AE, Walsey A, Bogenschutz MP, Shankar AH, Wirth DF. Amplification of a gene related to mammalian mdr genes in drug-resistant *Plasmodium falciparum*. Science 1989; 244: 1184-6.
๓๒. World Health Organization. The role of artemisinin and its derivatives in the current treatment of malaria (1994-1995). Report of an informal consultation convened by WHO in Geneva, 27-29 September 1993; 1-49.
๓๓. Brasseur P, Kouamouo J, Brandicourt O, Moyer SR, Druilhe P. Patterns of in vitro resistance to chloroquine, quinine and mefloquine of *Plasmodium falciparum* in Cameroon 1985-1986. Am J Trop Med Hyg 1988; 39: 166-72.
๓๔. Warsame M, Wernsdorfer WH, Bjorkman A. Lack of effect of Desipramine of the response to chloroquine of patients with chloroquine-resistant falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 1992; 86: 235-6.
๓๕. White NJ, ศรีชัย หล่ออารีย์สุวรรณ, Warrell DA, et al. Quinine loading dose in cerebral malaria. Am J Trop Med Hyg 1983; 32: 1-5.
๓๖. ตระหนักจิต หาริมสุด, ดนัย บุนนาค, สุนทรสมัย P, วิวารวรรณ C. Chloroquine resistance in Thailand. Lancet 1965; 2: 657-60.
๓๗. ตระหนักจิต หาริมสุด, ดนัย บุนนาค. Drug resistant malaria with special reference to chemotherapy. Mosquito Born Dis Bull 1984; : 23-30.
๓๘. ตระหนักจิต หาริมสุด, ดนัย บุนนาค. Management of malaria special reference to drug resistance. Jpn J Trop Med Hyg 1988; 16: 121-30.
๓๙. Nosten F, Ter Kuile, แทน จงคุภชัยสิทธิ์, et al. Mefloquine resistant falciparum malaria on the Thai Burmese Border. Lancet 1991; 337: 1140-3.
๔๐. Ter Kuile F, Nosten F, Thieren M, et al. High dose Mefloquine in the treatment of multidrug resistant falciparum Malaria. J Infect Dis 1992; 166: 1363-400.
๔๑. นิภา จรูญเวสม์, ตระหนักจิต หาริมสุด, ลาวัณย์ เมืองมณี. Recrudescence poor response or resistance to quinine of falciparum malaria in Thailand. Southeast Asian J Trop Med & Pub Hlth 1974; 5: 504-9.
๔๒. Watt G, Loesuttivibool L, Shanks GD, et al. Quinine with tetracycline for the treatment of drug resistant falciparum malaria in Thailand. Am J Trop Med Hyg 1992; 47: 108-11.
๔๓. ศรีชัย หล่ออารีย์สุวรรณ, พลรัตน์ วิไลรัตน์, วานิชย์ชานนท์ S, Webster KD. Efficacy of quinine tetracycline for acute uncomplicated falciparum malaria in Thailand Lancet. 1992; 339: 369.
๔๔. ปรีชา เจริญลาภ, ตระหนักจิต หาริมสุด. Relapses of vivax malaria after a conventional course of primaquine and chloroquine : report of two cases. Southeast Asian J Trop Med & Publ Hlth. 1973; 4: 135-7.
๔๕. ดนัย บุนนาค, กาบวัง J, ธนวิบูลย์ A, et al. High dose of primaquine in primaquine resistant vivax malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994; 88: 218-9.
๔๖. Tagett GA. Spf 66 a candidate synthetic malaria vaccine : Immunogenicity versus protection. Parasitology Today 1992; 8: 354-5.
๔๗. Sempertegui F, Estrrella S, Mosoco J, et al. Safety, immunogenicity and



protective effect of the Spf 66 malaria synthetic vaccine against Plasmodium falciparum infection in a randomized doubled-blind placebo-controlled field trial in an endemic area

of Ecuador. *Vaccine* 1994; 12: 337-42.
๔๘. ปรีชา เจริญลาภ, ตระหนักจิต หะริณสูตร. Relapses of vivax malaria after a con-

ventional course of primaquine and chloroquine: report of two cases. *Southeast Asian J Trop Med Publ Hith.* 1973; 4:135-7.

Abstract

Evolution of Malaria

Nibha Jaroonvesama

Associate Member, the Academy of Science, the Royal Institute, Thailand

Malaria was recorded in the year 1600 B.C. and was diagnosed in the 1st and 2nd centuries A.D. In 1880, Laveran discovered the malaria parasite and in 1897-1948 the life cycle of malaria in mosquitoes and in humans was identified.

In 1961-1962, malaria parasites began to resist chloroquine and now resist many antimalarial drugs. The mechanisms of resistance are due to several factors (a) malaria having had a long time in contact with long half-life antimalarial drugs, gene mutation develops (b) the ability of the parasite to produce enzyme which drugs cannot inhibit and changes in the metabolic pathway and chromosomes to get rid of the drugs 40-50 times more than usual, and (c) the ability of the parasite to spontaneously mutate genes without contact with drugs and develop after biting, cross resistance to other antimalarial drugs which have similar chemical structures.

The anopheles mosquito, which is the vector of malaria, also has evolved by changing its habit: resting on a house wall which has been sprayed by DDT and their developing resistance to DDT.

The evolution of research work included the research on pathophysiology and pathogenesis, which led to useful and correct treatments, and the success in culturing malaria in vitro, as well as discovering certain genes and cloning malaria.

In the field of treatment, many antimalarial drugs have been produced and the best is qinghaosu which contains three synthetic derivatives: artemether, artesunate and arteether. The conjunctive treatment for severe cases is exchange blood transfusion. Concerning prevention of malaria, currently there is no preventive drug. Everyone who visits an area where malaria is endemic must avoid mosquito bites. The evolution of prevention in the future is likely to involve a malaria vaccine that is under development.

Key words : malaria, evolution