

บทความพิเศษ

การเปลี่ยนแปลงของระบบโลหิตวิทยาในโรคมาลาเรีย

สิริมา ไกรสิน อรรถกร ปาละสุวรรณ และ ดวงดาว ปาละสุวรรณ

ภาควิชาจุลทรรศน์ศาสตร์คลินิก คณะสหเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

ปัจจุบันโรคมาลาเรียยังคงเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญของโลก จากรายงานขององค์การอนามัยโลก พบว่ามีผู้ติดเชื้อมาลาเรียมากกว่า 225 ล้านคนทั่วโลก และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตในผู้ป่วยประมาณ 1 ล้านคนต่อปี¹ เชื้อมาลาเรียมีทั้งหมด 4 สายพันธุ์ คือ สายพันธุ์ฟาลซิพารัม (*Plasmodium falciparum*) สายพันธุ์ไวแวกซ์ (*Plasmodium vivax*) สายพันธุ์มาลาเรียอี (*Plasmodium malariae*) และสายพันธุ์โอวาเล (*Plasmodium ovale*) โดยสายพันธุ์ที่มีความรุนแรงมากที่สุด คือ ฟาลซิพารัม เนื่องจากทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ขึ้นมากมาย ในขณะที่สายพันธุ์ไวแวกซ์ มาลาเรียอี และโอวาเล ผู้ป่วยจะไม่มีอาการรุนแรง อย่างไรก็ตามสายพันธุ์ไวแวกซ์และโอวาเล สามารถทำให้เกิดไข้กลับซ้ำ (relapsing fever) ในผู้ป่วยได้ การติดเชื้อสายพันธุ์ฟาลซิพารัม ร่างกายจะสร้างปฏิกิริยาตอบสนองต่อเชื้อดังกล่าว อันเป็นสาเหตุสำคัญในการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่สำคัญคือ การขาดออกซิเจน (anoxia) ซึ่งเกิดจากปัจจัยหลายอย่าง เช่น การอุดตันในหลอดเลือดขนาดเล็ก การซีดแบบรุนแรง การตอบสนองของเม็ดเลือดขาวที่นำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกัน ตลอดจนการเปลี่ยนแปลงในระบบกลไกการแข็งตัวของเลือด ทำให้เกิดลิ่มเลือดและเลือดออกตามมา จะเห็นว่าพยาธิสภาพที่กล่าวมามีความสัมพันธ์กับระบบโลหิตวิทยาทั้งสิ้น ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงทางระบบโลหิตวิทยาในโรคมาลาเรียที่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจึงมีความสำคัญต่อพยาธิสรีรวิทยา พยาธิกำเนิด และการพยากรณ์โรคความเข้าใจเรื่องการเปลี่ยนแปลงทางระบบโลหิตวิทยา รวมถึงกลไกเชื่อมโยงจากปัจจัยหนึ่งไปสู่ปัจจัยอื่นๆ จนเกิดเป็นภาวะแทรกซ้อนรุนแรง จึงมีความสำคัญ และนำไปสู่การรักษาที่มีประสิทธิภาพและเกิดผลดีที่สุดสำหรับผู้ป่วยต่อไป

การเปลี่ยนแปลงของระบบโลหิตวิทยา

ในระหว่างที่มีการติดเชื้อมาลาเรีย เชื้อจะอาศัยอยู่ในเม็ดเลือดแดงเพื่อการเจริญเติบโตและพัฒนาเป็นระยะต่างๆ ซึ่งนอกจากจะส่งผลกระทบต่อเม็ดเลือดแดงโดยตรงแล้ว ยังส่งผลโดยรวมต่อระบบโลหิตวิทยาในร่างกายของผู้ป่วยอีกด้วย การเปลี่ยนแปลงของระบบโลหิตวิทยาที่พบในผู้ป่วยโรคมาลาเรียที่มีอาการรุนแรง มีดังนี้

1. การเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดแดง

ภาวะโลหิตจาง (anemia) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยโรคมาลาเรีย โดยมากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อมาลาเรียสายพันธุ์ฟาลซิพารัม พบว่ามีภาวะโลหิตจางแทรกซ้อน ผู้ป่วยที่ติดเชื้อมาลาเรียและมีภาวะโลหิตจางร่วมด้วยนั้น มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 4.7 และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 34.7 ในกรณีที่พบร่วมกับอาการแทรกซ้อนทางสมองและปอด^{2,3} เชื้อมาลาเรียสายพันธุ์ฟาลซิพารัม ทำให้เกิดภาวะโลหิตจางชนิดรุนแรง (ฮีโมโกลบิน < 5 g./ดล. และฮีมาโตคริต ≤ 15%)⁴ เนื่องจากเชื้อสายพันธุ์นี้สามารถเข้าสู่เม็ดเลือดแดงทุกระยะ ทำให้มีจำนวนเชื้อมาลาเรียในเลือดสูงมาก อีกทั้งยังทำให้เม็ดเลือดแดงแตกอย่างเฉียบพลัน นำไปสู่การเกิดภาวะโลหิตจางรุนแรงได้⁵ ในทางตรงกันข้ามเชื้อมาลาเรียสายพันธุ์อื่นกลับมีจำนวนเชื้อในเลือดที่ระดับไม่สูงมาก ประกอบกับเชื้อบางสายพันธุ์จะเลือกชนิดของเม็ดเลือดในการเข้าอาศัย เช่น สายพันธุ์ไวแวกซ์ และโอวาเล จะเลือกเข้าบุกรุกเฉพาะเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนระยะ reticulocyte ซึ่งเป็นเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนที่พบได้ในกระแสเลือดของคนปกติจำนวนไม่เกินร้อยละ 1-2 ในขณะที่สายพันธุ์มาลาเรียอีบุกรุกเข้าสู่เม็ดเลือดแดงตัวแก่เท่านั้น ทำให้ปริมาณเชื้อในเลือดถูกจำกัด⁶ อย่างไรก็ตามพบว่าภาวะโลหิตจางรุนแรงมักไม่สัมพันธ์กับปริมาณเชื้อมาลาเรียในกระแสเลือด แสดงว่าการทำลายเม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อจากระบบ reticuloendothelial system เพียงอย่างเดียวอาจไม่ใช่สาเหตุทั้งหมดของการเกิดภาวะโลหิตจางแบบรุนแรง⁷ ซึ่งต่อมาพบว่าในขณะที่ติดเชื้อมาลาเรียนอกจากเม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อจะถูกทำลายแล้ว เม็ดเลือดแดงที่ไม่ติดเชื้อก็ถูกทำลายไปด้วย อีกทั้งพบความผิดปกติของกระบวนการสร้าง

ได้รับต้นฉบับ 7 ตุลาคม 2557 รับลงตีพิมพ์ 6 กุมภาพันธ์ 2558

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ผศ.ดร. ดวงดาว ปาละสุวรรณ ภาควิชาจุลทรรศน์ศาสตร์-คลินิก คณะสหเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 154 ถนนพระราม 1 แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 Email: nantadao@gmail.com

เม็ดเลือดแดงรวมถึงการหลบซ่อนของเชื้อผ่านกระบวนการ sequestration ภายในหลอดเลือดขนาดเล็ก ทำให้ตรวจพบเชื้อ มาลาเรียในกระแสเลือดน้อยกว่าปกติ

กลไกหลักที่ทำให้เกิดภาวะโลหิตจางในมาลาเรียมี 2 ประการ⁸ คือ 1) การกดไขกระดูก 2) การแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง

1.1 การกดไขกระดูก

จากการรายงานของ ศ.พญ.ธนอมศรี ศรีชัยกุล และคณะ พบว่า ระหว่างการติดเชื้อมาลาเรียมีปรากฏการณ์หลักที่แสดงถึงการกดไขกระดูกอยู่ 3 ประการ^{9,10} คือ 1) จำนวน reticulocyte ในกระแสเลือดไม่เพิ่มขึ้นทั้งๆ ที่ผู้ป่วยมีภาวะโลหิตจาง ประกอบกับพบภาวะ erythroid hypoplasia ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อมาลาเรียแบบเฉียบพลัน 2) การตรวจพบ ineffective erythropoiesis ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อมาลาเรียแบบเรื้อรัง⁹ และ 3) ภาวะ dyserythropoiesis จากการปรากฏของ normoblast ที่มีนิวเคลียสผิดปกติ ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อสายพันธุ์ไวเวกซ์และฟาลซิพาร์ม^{11,12}

ในผู้ป่วยติดเชื้อมาลาเรียแบบเรื้อรังมักพบความผิดปกติของเซลล์ภายในไขกระดูก ซึ่งสัมพันธ์กับภาวะ erythroid hypoplasia และ hypoproliferative erythropoiesis ปัจจุบันการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการสร้าง reticulocyte ที่ลดลงได้รับความสนใจอย่างแพร่หลาย มีผู้สันนิษฐานว่าเกิดจากเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนน้อยลง จึงทำให้ colony-forming unit-erythroid (CFU-E) ในไขกระดูกลดลง และในขณะเดียวกันมีการลดลงของ erythropoietin ในเลือดร่วมด้วย จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าจำนวน CFU-E ในไขกระดูกลดลงขณะติดเชื้อมาลาเรีย โดยอาจถูกกดจาก stromal cell ในไขกระดูก¹³ hemozoin ซึ่งเป็นสารพิษที่ได้จากการย่อยสลายฮีโมโกลบิน มีความเกี่ยวข้องกับการกดกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดง โดยระดับ hemozoin มีความสัมพันธ์กับภาวะโลหิตจางและการสร้าง reticulocyte¹⁴ ซึ่งสาเหตุอาจเกิดจากการที่ hemozoin สามารถยับยั้งกระบวนการเจริญเติบโตและแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของ erythroid precursors ได้โดยตรง หรืออาจกระตุ้นผ่านกระบวนการอีกเสบทำให้ erythroid precursors เกิด apoptosis^{15,16} นอกจากนี้สารพิษดังกล่าวสามารถกระตุ้นให้ macrophage หลั่งสาร macrophage migration inhibitory factor (MIF) ซึ่งสามารถยับยั้ง erythroid progenitor (BFU-E) ได้¹⁷ และสามารถกระตุ้นให้มีการหลั่งไซโตไคน์ที่สำคัญหลายชนิด^{18,19} โดยการเพิ่มขึ้นของ tumor necrosis factor (TNF)- α , interferon (IFN)- γ และ pro-inflammatory อื่นๆ รวมถึงการลดลงของ interferon (IL)-12 สัมพันธ์กับภาวะโลหิตจางในโรคมาลาเรีย¹² โดยเฉพาะอย่างยิ่ง TNF- α ซึ่งสามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวน

ของ erythroid progenitors ได้¹⁶ นอกจากนี้ยังกระตุ้นให้เซลล์ข้างเคียงหลั่ง IFN- γ ²⁰ และทำให้เม็ดเลือดแดงถูกจับกินผ่านกระบวนการ erythrophagocytosis ได้อีกด้วย²¹

นอกจาก erythroid hypoplasia แล้ว ในโรคมาลาเรียยังพบภาวะ ineffective erythropoiesis ซึ่งอาจเกิดจากสาเหตุหลายประการ เช่น จากความผิดปกติของวัฏจักรเซลล์ (cell cycle) ในขณะที่เม็ดเลือดแดงอยู่ในระยะ normoblast¹² โดยจากการศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยงไขกระดูก พบว่า normoblast ที่กำลังเจริญเติบโตสามารถนำเหล็กเข้าสู่เซลล์ได้ปกติ แต่กลับมีอัตราการตายที่สูงขึ้น และมีความผิดปกติในการสร้างฮีโม (heme) ร่วมด้วย^{22,23} อีกทั้งพบว่า normoblast และเม็ดเลือดแดงตัวแก่ที่ไม่มีเชื้อมาลาเรียอยู่ในเซลล์ มีการเปลี่ยนแปลงบริเวณผิวของเซลล์เกิดเป็น knob ขึ้น ส่งผลให้เซลล์ดังกล่าวถูกทำลายไปด้วย²³

ถึงแม้ว่ากลไกที่ทำให้เกิด dyserythropoiesis ยังไม่แน่ชัด อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าระดับ TNF- α ที่เพิ่มสูงขึ้น ทำให้เกิด dyserythropoiesis ได้ นอกจากนี้การขาดโพลีเทอมาทำให้เกิดภาวะดังกล่าวได้ ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อมาลาเรียสายพันธุ์ฟาลซิพาร์ม หรือเกิดจากยารักษาโรคมาลาเรียบางชนิดที่ต้านกรดโพลิค²⁴

โดยสรุปจากรายงานของ ศ.พญ.ธนอมศรี ศรีชัยกุลและคณะ ซึ่งพบว่าในพลาสมาที่ติดเชื้อมาลาเรียมีฤทธิ์กดการสร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก น่าจะอธิบายได้จากกลไกหลายอย่างที่กล่าวไว้ข้างต้น เช่น สาร hemozoin รวมถึงไซโตไคน์ต่างๆ โดยเฉพาะ TNF- α , IL-12 และ MIF ซึ่งกดการสร้าง BFU-E ได้

1.2 การแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง

ภาวะที่เม็ดเลือดแดงถูกทำลาย (hemolysis) พบได้ในภาวะติดเชื้อมาลาเรียทุกสายพันธุ์ แต่สายพันธุ์ที่ทำให้เกิดความเสี่ยงมากที่สุดคือ ฟาลซิพาร์ม การทำลายเม็ดเลือดแดงในมาลาเรียนั้นเกิดได้ทั้งภายในหลอดเลือด (intravascular hemolysis) และภายนอกหลอดเลือด (extravascular hemolysis) ซึ่งโดยส่วนใหญ่แล้วเป็นแบบ extravascular hemolysis เกือบทั้งหมด⁸

ในผู้ป่วยโรคมาลาเรีย เม็ดเลือดแดงที่ไม่ติดเชื้อถูกทำลายไปเป็นจำนวนมาก และเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะโลหิตจางในโรคมาลาเรีย สำหรับกลไกการทำลายเม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อนั้น ส่วนใหญ่เกิดจากการที่ม้ามจับเอาเฉพาะเชื้อมาลาเรียที่อยู่ในเซลล์เม็ดเลือดแดงออกมาทำลาย แล้วปล่อยเฉพาะเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีเชื้อแล้วออกมาในกระแสเลือด เรียกกลไกดังกล่าวว่า "pitting" ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้พบเม็ดเลือดแดงที่มีรูปร่างกลมหรือ spherocyte ในผู้ป่วยโรคมาลาเรีย²⁵ ส่วนกลไกการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดงที่ไม่ติดเชื้อนั้น เกิดจากการถูก macrophage ในม้ามจับกินเนื่องจากเม็ดเลือดแดงดังกล่าวมีการเปลี่ยนแปลงบริเวณเยื่อหุ้ม

เซลล์ทำให้คุณสมบัติในการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง (deformability) ลดลง และเกิดจาก immune hemolysis เพราะมีแอนติบอดีต่อเชื้อมาลาเรียเกาะที่ผิวของเม็ดเลือดแดงที่ไม่ติดเชื้อมากกว่า^{26,27} สำหรับ intravascular hemolysis ที่สำคัญคือ การแตกทำลายของเม็ดเลือดแดงแบบรุนแรง จนทำให้ปัสสาวะมีสีดำ (black water fever) เนื่องจากมีฮีโมโกลบินปนมาในปัสสาวะ พบได้ในผู้ป่วยที่พร่องเอนไซม์ G6PD แล้วได้รับยาฆ่าเชื้อมาลาเรีย เช่น quinine และ primaquine ซึ่งเป็นสารที่มีคุณสมบัติในการเกิด oxidation ได้

ในขณะที่มีการติดเชื้อ เม็ดเลือดแดงมีภาวะ oxidative stress และมีการสร้าง hemichrome ซึ่งได้จากการสลายฮีโมโกลบินโดย hemichrome ดังกล่าวมีคุณสมบัติในการจับกับโปรตีนชนิดหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับเซลล์ของเม็ดเลือดแดง คือ โปรตีน band 3 ทำให้โปรตีนดังกล่าวจับกันเป็นกลุ่ม คล้ายกับเม็ดเลือดแดงที่ใกล้เคียงกัน²⁸ การจับเป็นกลุ่มของโปรตีนดังกล่าวสามารถกระตุ้นให้เกิดกระบวนการ phagocytosis ได้²⁹ ทั้งนี้เม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้ออาจถูกทำลายด้วยกลไกอื่นๆ เช่น ถูกทำลายโดย macrophage ผ่านการจับกันระหว่างแอนติบอดีและแอนติเจนที่ปรากฏบนผิวของเม็ดเลือดแดงได้โดยตรง หรือผ่านกระบวนการ complement²⁹ นอกจากนี้พบว่า การขาดโปรตีน complement receptor type 1 (CR1) และ CD55 ซึ่งทำหน้าที่สำคัญในการป้องกันเซลล์ไม่ให้ถูกทำลายผ่านระบบ complement เกี่ยวข้องกับภาวะโลหิตจางแบบรุนแรงในผู้ป่วย³⁰

โดยปกติภาวะโลหิตจางที่พบในผู้ป่วยโรคมาลาเรีย เม็ดเลือดแดงจะมีรูปร่างและขนาดปกติ แต่อาจมีจำนวนเม็ดเลือดแดงน้อยลงได้ อย่างไรก็ตามอาจจะพบเม็ดเลือดแดงขนาดเล็ก (microcytosis) และเม็ดเลือดแดงที่ติดสีจาง (hypochromia) ได้ในผู้ป่วยมาลาเรียที่เป็นพาหะของโรค thalassemia หรือมีภาวะพร่องเหล็ก³¹

การเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดแดงอีกอย่างหนึ่งที่มีความสำคัญคือ เม็ดเลือดแดงที่ถูก pitting เอาเชื้อมาลาเรียออกไปแล้ว จะมีการกลับผนังเยื่อหุ้มเซลล์จากด้านในออกมาด้านนอก (flip-flop) ซึ่งผนังด้านในที่ออกมาสู่ด้านนอกดังกล่าว สามารถกระตุ้นให้เกิดลิ่มเลือด (clot) และทำให้เกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดฝอย หรือ disseminated intravascular coagulation (DIC) ตามมาได้

2. การเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดขาว

การเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดขาวในขณะติดเชื้อมาลาเรียนั้น มีทั้งการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง จำนวน และหน้าที่ ซึ่งแตกต่างกันไปตามระยะและความรุนแรงของโรค โดยทั่วไปในผู้ป่วยที่เป็น

โรคมาลาเรียแบบเรื้อรัง เม็ดเลือดขาวจะค่อนข้างต่ำ (4,000-5,000/ไมโครลิตร) และมักพบ lymphocyte มากขึ้นเล็กน้อย การลดลงของจำนวนเม็ดเลือดขาวเกิดขึ้นสูงสุดในช่วงที่เริ่มมีอาการไข้ และเริ่มตรวจพบเชื้อในสเมียร์เลือด ในขณะที่ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบบเฉียบพลัน มักพบจำนวนเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นผลจากจำนวน neutrophil ที่เพิ่มสูงขึ้น และบางครั้งอาจพบ monocyte และ transformed lymphocyte เพิ่มขึ้นร่วมด้วย ทั้งนี้ภาวะเม็ดเลือดขาวสูงนั้นสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคอย่างมีนัยสำคัญ⁸

ในกรณีที่มีเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ในกระแสเลือดลดลงอย่างเห็นได้ชัด ($\leq 1,000$ /ไมโครลิตร) คาดว่าน่าจะมาจากการที่ neutrophil ในกระแสเลือดเคลื่อนที่ไปอยู่ใน marginal pool เป็นจำนวนมาก ซึ่งการลดลงดังกล่าวทำให้จำนวนเม็ดเลือดขาวรวมในกระแสเลือดลดลงไปด้วย ในผู้ป่วยบางรายอาจพบการลดลงของ T-lymphocyte อย่างเห็นได้ชัด ร่วมกับความสามารถในการตอบสนองต่อแอนติเจนลดลงชั่วคราว โดยการลดลงดังกล่าวสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค⁸

ไซโตไคน์บางชนิดที่ถูกหลั่งออกมาระหว่างการติดเชื้อมาลาเรียสามารถกดการสร้างเซลล์เม็ดเลือดต่างๆ รวมถึงเม็ดเลือดขาว และอาจทำให้เกิดภาวะ pancytopenia ได้ นอกจากนี้สารพิษจากเชื้อมาลาเรีย เช่น glycosylphosphatidylinositol สามารถกระตุ้น monocyte และ macrophage ให้หลั่ง pro-inflammatory cytokine ได้ ซึ่งนอกจากเกี่ยวข้องกับการสร้างเม็ดเลือดของไขกระดูกแล้ว ไซโตไคน์ดังกล่าวยังทำให้เกิดความรุนแรงของโรคมากขึ้นอีกด้วย³²

จากการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบว่าเม็ดเลือดขาวหลายชนิดมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างในขณะที่มีการติดเชื้อมาลาเรีย โดยพบ knob ปรากฏบนผิวเซลล์ รวมถึงมี vacuolization ภายในไซโตพลาสซึมของเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil และ promyelocyte อีกทั้งพบการเปลี่ยนแปลงในนิวเคลียสของ monocyte และ B-lymphocyte และในไมโทคอนเดรียของ plasmoblast อีกด้วย ซึ่งสันนิษฐานว่าอาจเกิดจากสารพิษจากเชื้อมาลาเรียสายพันธุ์ฟาลซิพารัม³³

นอกจากการเปลี่ยนแปลงจำนวนและรูปร่างแล้ว หน้าที่ของเม็ดเลือดขาวในโรคมาลาเรียก็เปลี่ยนแปลงไปอีกด้วย จากการศึกษพบว่า hemozoin และ reactive oxygen species ที่หลั่งออกมาจากการกระตุ้นของ hemozoin มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ monocyte, macrophage³⁴ และ dendritic cell ได้³⁵ อีกทั้งพบว่าเม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อสามารถจับกับเซลล์ดังกล่าวผ่านทาง CD36 หรือ CD51 และทำให้เซลล์ทำหน้าที่ผิดปกติ³⁶

3. การเปลี่ยนแปลงของเกล็ดเลือด

การเปลี่ยนแปลงของเกล็ดเลือดในโรคมาลาเรีย ประกอบด้วย 2 ประการใหญ่ๆ คือ

3.1 เกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ซึ่งมีปริมาณเกล็ดเลือดน้อยกว่า 150,000/ไมโครลิตร เป็นภาวะที่พบได้บ่อยถึงประมาณร้อยละ 80.6 ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อสายพันธุ์ไวแวกซ์และฟาลซิพารัม³⁷ กลไกที่อาจเป็นสาเหตุทำให้เกล็ดเลือดลดลงต่ำลงในผู้ป่วย คือ ระบบการแข็งตัวของเลือดถูกรบกวน ตับและม้ามโต ไชกระดูกผิดปกติ เกล็ดเลือดถูกทำลาย ภาวะ oxidative stress รวมทั้งอาจเกิดจากการที่เกล็ดเลือดมีบทบาทเป็น cofactor ในภาวะติดเชื้อมาลาเรียรุนแรง³⁸ อย่างไรก็ตามกลไกการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำในภาวะติดเชื้อมาลาเรียทั้งสองสายพันธุ์ยังไม่สามารถระบุได้แน่ชัดว่าแตกต่างกันหรือไม่

จากการศึกษาชิ้นส่วนสมองของผู้ป่วยที่เสียชีวิตด้วยภาวะมาลาเรียชิ้นสมองพบมีการสะสมของเกล็ดเลือดจำนวนมากบริเวณหลอดเลือดขนาดเล็ก³⁹ นอกจากนี้จากการศึกษาวิจัยชิ้นเนื้อสมองของโดยวิธี immunohistopathology ซึ่งใช้แอนติบอดีต่อไกลโคโปรตีน GPIIb-IIIa บนเกล็ดเลือด พบมีการสะสมของเกล็ดเลือด 3 รูปแบบ คือ การสะสมของเกล็ดเลือดระหว่าง malaria pigment กับเม็ดเลือดขาว การสะสมในตำแหน่งที่มีเฉพาะ malaria pigment และการสะสมของเกล็ดเลือดเพียงอย่างเดียว จึงสันนิษฐานว่าการสะสมของเกล็ดเลือดอาจมีบทบาทสำคัญในการเกิดพยาธิสภาพของผู้ป่วยโรคมาลาเรียชิ้นสมอง⁴⁰ โดยเฉพาะอย่างยิ่งบทบาทของเกล็ดเลือดในการเกิด sequestration⁴¹

3.2 เกล็ดเลือดเสื่อมหน้าที่

การเปลี่ยนแปลงหน้าที่ของเกล็ดเลือดในโรคมาลาเรียนั้น มีทั้งการทำหน้าที่ของเกล็ดเลือดมากผิดปกติ (platelet hyperactivity) และการทำงานที่น้อยกว่าปกติ (platelet hypoactivity) สำหรับหลักฐานที่แสดงถึงการทำงานของเกล็ดเลือดที่มากผิดปกติ คือ พบการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดเป็นจำนวนมากผิดปกติ (hyperaggregation) รวมถึงมีการหลั่งสารจากแกรนูลของเกล็ดเลือดมากขึ้น เช่น β -thromboglobulin และ platelet-factor 4 รวมถึงมีการสร้าง thromboxane A2 ซึ่งเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นให้เกล็ดเลือดเกิดการเกาะกลุ่มออกมามากผิดปกติด้วย⁴² สำหรับกลไกที่กระตุ้นให้เกล็ดเลือดทำหน้าที่มากกว่าปกติ ได้แก่ การเกาะติดของ antibody immune complex รวมถึง complement ที่ผิวของเกล็ดเลือด และกลไกที่สองซึ่งมีความสำคัญมากคือ การที่เกล็ดเลือดถูกกระตุ้นจากเม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อมาแล้วหลั่งสาร adenosine diphosphate (ADP) ซึ่งเป็นสารที่สามารถกระตุ้นให้มีการเกาะกลุ่มของเม็ดเลือดแดงและเกล็ดเลือดเกิดขึ้น⁴³

สำหรับการทำหน้าที่ของเกล็ดเลือดน้อยลงในโรคมาลาเรียนั้น สังเกตได้จากการที่เกล็ดเลือดมีการตอบสนองต่อ ADP, epinephrine และ collagen น้อยลง ทำให้เกิดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดน้อยกว่าปกติ โดยภาวะดังกล่าวพบได้ใน exhausting circulating platelet กล่าวคือ พบเฉพาะ primary aggregation และไม่พบ secondary aggregation ร่วมด้วย ความผิดปกติเกิดขึ้นดังกล่าวเกิดได้จากการติดเชื้อสายพันธุ์ไวแวกซ์และฟาลซิพารัม แต่สายพันธุ์ฟาลซิพารัมจะมีการแทรกซ้อนรุนแรง ซึ่งเป็นเหตุให้เกิดอาการเลือดออกได้⁸

4. ไมโครพาทิเคิล

ไมโครพาทิเคิล (microparticle; MP) คือ ส่วนของผนังเยื่อหุ้มเซลล์ที่หลุดออกมาจากเซลล์ต้นกำเนิด เช่น เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือด และเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด มีขนาดประมาณ 0.1-1.5 μ m รูปร่างไม่แน่นอน มีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบ การแข็งตัวของเลือด รวมทั้งใน vascular homeostasis ไมโครพาทิเคิลเกิดขึ้นจากเซลล์ที่ได้รับการกระตุ้นหรือเกิดขึ้นจากกระบวนการ apoptosis กลไกการสร้างไมโครพาทิเคิล คือ การที่เยื่อหุ้มเซลล์สูญเสียลักษณะไม่สมมาตร (asymmetric distribution) ของฟอสโฟลิปิดบนผิวของเยื่อหุ้มเซลล์⁴⁴ ไมโครพาทิเคิลมีลักษณะคล้ายกับเซลล์ต้นกำเนิด โดยมีแอนติเจนที่ผิวเหมือนกัน แต่ไม่มีนิวเคลียส และมีขนาดเล็กกว่า ในคนปกติสามารถตรวจพบไมโครพาทิเคิลในกระแสเลือดได้ประมาณ 81-375 เซลล์/ไมโครลิตร⁴⁵ ปัจจุบันพบการเพิ่มขึ้นของระดับไมโครพาทิเคิลในหลายโรคหลายชนิด เช่น โรคเกี่ยวกับหลอดเลือด ธาราล์ซีเมีย⁴⁶ เอดส์⁴⁷ รวมถึงมาลาเรีย^{48,49}

จากการศึกษาบทบาทของไมโครพาทิเคิลในโรคมาลาเรียโดย Combes และคณะ พบว่าในผู้ป่วยที่มีอาการโคม่าจากการติดเชื้อสายพันธุ์ฟาลซิพารัมมีระดับของไมโครพาทิเคิลจากเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelium-derived microparticle) มากกว่าจากเซลล์ชนิดอื่น⁴⁸ ซึ่งอาจเป็นผลจากการเพิ่มขึ้นของ TNF- α ⁵⁰ ไมโครพาทิเคิลจากเกล็ดเลือด (platelet-derived microparticle) สามารถกระตุ้นให้เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดหลังตัวรับที่จับกับเม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อมาได้ คือ intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) และ vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) อีกทั้งไมโครพาทิเคิลจากเกล็ดเลือดเองยังสามารถจับกับเม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อมาได้อีกด้วย สันนิษฐานว่าไมโครพาทิเคิลจากเกล็ดเลือดอาจจะเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดการ sequestration และเกิดพยาธิสภาพของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด รวมทั้งอาจเป็นตัวการหนึ่งที่ทำให้เกิดความรุนแรงในมาลาเรียชิ้นสมอง⁵¹ นอกจากนี้ยังพบการเพิ่ม

ขึ้นของระดับไมโครพาร์ติเคิลจากเม็ดเลือดแดง (red cell-derived microparticle) ในผู้ป่วยเมื่อเทียบกับคนปกติ⁴⁹

5. การเปลี่ยนแปลงกลไกการแข็งตัวของเลือด (Coagulopathy)

ความผิดปกติของกลไกการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยติดเชื้อมาลาเรีย มีรายงานทั้งในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจากการติดเชื้อมาลาเรียสายพันธุ์พาลซิพารัมและไวแวกซ์ โดยสายพันธุ์พาลซิพารัมจะพบได้บ่อยและมีความผิดปกติมากกว่า ซึ่งตรวจพบค่า bleeding time, prothrombin time และ partial thromboplastin time ยาวขึ้น อีกทั้งตรวจพบความผิดปกติของการสร้างลิ่มเลือด (thrombosis) ร่วมด้วย จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การลดลงของ coagulation factors น่าจะเกิดจากสาเหตุหลัก 2 ประการ คือ การสลายตัวของเนื้อเยื่อจากตับเสียหายที่ และจากการถูกใช้ไปในการเกิดลิ่มเลือด สำหรับสาเหตุแรกนั้น พบว่าทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ coagulation factors ไม่รุนแรง โดยมีระดับ factor V, VII, VIII และ IX ต่ำลง และผู้ป่วยไม่มีอาการเลือดออก⁵² ซึ่งกลไกที่สำคัญกว่า คือ การที่ coagulation factors ถูกใช้ในการสร้างลิ่มเลือด ส่งผลให้ผู้ป่วยมีภาวะ DIC ได้ ซึ่งมีอาการรุนแรงมาก โดยจากการรายงานของ ศ.นพ.วิจิตร บุญพรคนาวิก, ศ.พญ.ธนอมศรี ศรีชัยกุล และคณะ พบภาวะ DIC ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อมาลาเรียสายพันธุ์พาลซิพารัมจำนวน 12 ราย จากการศึกษานี้ผู้ป่วยทั้งหมด 28 ราย และพบว่าการรักษาด้วย heparin low dose ทำให้ผู้ป่วยรอดชีวิตได้⁵³

การเปลี่ยนแปลงของกลไกการแข็งตัวของเลือดที่พบได้ในโรคมาลาเรีย คือ

5.1 ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (Procoagulant)

5.1.1 Tissue factor (TF) เป็นโปรตีนชนิดหนึ่งอยู่บริเวณ subendothelial tissue, เกล็ดเลือด และเม็ดเลือดขาวเป็นโปรตีนที่จำเป็นในการสร้าง thrombin โดยเมื่อ TF จับกับ factor VII เป็น TF-factor VIII complex เป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญในกระบวนการแข็งตัวของเลือดทันที จากการศึกษานี้ *in vitro* พบว่าเม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อมาลาเรียสายพันธุ์พาลซิพารัมสามารถกระตุ้นการแสดงออกของ TF บนเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด monocyte⁵⁴ และบนเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดได้⁵⁵ ซึ่งการแสดงออกดังกล่าว เป็นการเริ่มต้นกระบวนการเกิด coagulation cascade อีกทั้งทำให้เกิด fibrin dimer ในพลาสมา⁵⁶ ซึ่งอาจเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะเลือดออกได้ ทั้งนี้จากการศึกษาใน *in vivo* พบว่าการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของ TF มีความสัมพันธ์กับพยาธิสภาพของภาวะติดเชื้อมาลาเรียในรก (placental malaria)⁵⁷ และภาวะมาลาเรียขึ้นสมอง⁵⁵

5.1.2 von Willebrand factor (vWF) คือ โกลโคโปร

ตีนขนาดใหญ่ที่มีความสำคัญในกระบวนการแข็งตัวของเลือด และการทำให้เกิดลิ่มเลือด และเป็น cofactor ของ factor VIII เมื่อศึกษาในผู้ป่วยโรคมาลาเรียเปรียบเทียบกับคนปกติ พบว่ามีระดับ propeptide และระดับของ vWF ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น และสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค⁵⁸ เชื้อมาลาเรียสายพันธุ์พาลซิพารัม สามารถกระตุ้นให้มีการหลั่ง vWF ที่มีขนาดใหญ่ เรียกว่า ultra large vWF (ULVWF) จากเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด^{59,60} ร่วมกับการพบปริมาณและการทำงานของเอนไซม์ a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS13) ลดต่ำลง ซึ่งเอนไซม์ชนิดนี้ทำหน้าที่ cleavage vWF จาก large multimer เป็น small multimer ซึ่งการลดลงของ ADAMTS13 ทำให้มีระดับ ultra large vWF (ULVWF) สูงขึ้น ส่งผลให้มีเกล็ดเลือดมีการเกาะกลุ่มเพิ่มมากขึ้น^{60,61} โดยปรากฏการณ์ดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค^{61,62} นอกจากนี้ยังพบว่าเม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อมาลาเรียสายพันธุ์พาลซิพารัมสามารถจับกับ platelet decorated vWF string หรือเกล็ดเลือดที่จับอยู่กับ vWF บนเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดของเซลล์ที่ได้รับการกระตุ้นได้⁶³ การค้นพบข้างต้นนำไปสู่ข้อสมมติฐานว่าการเพิ่มขึ้นของระดับ ULVWF อาจมีความสำคัญในการเกิดพยาธิสภาพที่รุนแรงในโรคมาลาเรียได้

5.1.3 Fibrin เป็นโปรตีนชนิด non-globular มีบทบาทเกี่ยวข้องกับกระบวนการแข็งตัวของเลือด ในโรคมาลาเรียพบ fibrin ในผู้ป่วยบางราย แต่พบได้ไม่บ่อยหรือไม่พบเลย⁶⁴ ซึ่งอาจสูญเสียไปในกระบวนการ fibrinolysis หรือเกิดจากการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ neutrophil elastase ที่สามารถสลาย fibrin-stabilization factor XIII ได้⁶⁵ จากการศึกษานี้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อมาลาเรียพบว่ามีระดับ D-dimer สูงขึ้น ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้สำคัญของการเกิด fibrin formation และ fibrinolysis แสดงให้เห็นว่าในภาวะที่ติดเชื้อมาลาเรีย มีการสร้าง fibrin เพิ่มขึ้น และโครงสร้างดังกล่าวถูกสลายได้โดย plasmin ในพลาสมา

5.2 ปัจจัยต้านการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulant)

5.2.1 Protein C เป็นโปรตีน zymogen ชนิดหนึ่ง โดย active form ของ protein C สามารถเป็นได้ทั้ง anti-inflammatory, anticoagulant และ anti-apoptotic รวมทั้งมีส่วนช่วยในการลดการเกิด neuronal apoptosis ในภาวะขาดเลือด⁶⁶ ดังนั้นมีความเป็นไปได้ว่า protein C อาจมีบทบาทในการป้องกันไม่ให้เกิดภาวะมาลาเรียขึ้นสมองในผู้ป่วยได้ จากการศึกษานี้แบบ *in vivo* พบว่าปริมาณและ activity ของ protein C ลดต่ำลงในภาวะติดเชื้อมาลาเรียสายพันธุ์พาลซิพารัม⁶⁷ และมีความเกี่ยวข้องกับความรุนแรงของโรค

5.2.2 Endothelial protein C receptor (EPCR) จัดเป็น type 1 transmembrane glycoprotein ที่ถูกถอดรหัสมาจากยีน *PROCR* (*protein C receptor*) พบได้บนเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดในร่างกาย ทำหน้าที่ในการจับกับ protein C แล้วนำเสนอให้กับ thrombomodulin เพื่อกระตุ้นการทำงานของ protein C ให้เกิดเป็น activated protein C⁶⁸ ซึ่งเมื่อไม่นานมานี้มีการศึกษาในชิ้นส่วนสมองของเด็กชาวแอฟริกาที่เสียชีวิตจากภาวะมาลาเรียขึ้นสมอง พบว่า มีการแสดงออกของ EPCR ลดลง ในบริเวณที่มีการพบ sequestration ของเม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อ⁶⁹ และจากงานวิจัยเมื่อไม่นานมานี้มีการพิสูจน์ว่า EPCR สามารถจับกับ domain cassettes (DC) 8 และ 13 ซึ่งเป็น subtype ของ *P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1 (*PEEMP1*) ได้ โดยผ่านทาง N-terminal cysteine-rich interdomain region (CIDR α 1) ของ DC8 และ group A ของ *PEEMP1* subfamily ซึ่ง CIDR α 1 ที่จับกับ EPCR ดังกล่าว ไปรบกวนการจับกันระหว่าง EPCR และ protein C ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของกระบวนการ anti-inflammatory, anticoagulant และ anti-apoptotic ได้⁷⁰

5.2.3 Thrombomodulin หรือ CD141 เป็น integral membrane protein พบได้บนเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดส่วนใหญ่ในร่างกาย แต่พบได้น้อยในเนื้อเยื่อสมอง ทำหน้าที่เป็นโคแฟกเตอร์จับกับ protein C โดยการแสดงออกที่ลดลงของ thrombomodulin ทำให้ protein C ได้รับการกระตุ้นน้อยลงไปด้วย ที่น่าสนใจคือ side chain ตัวหนึ่งของ thrombomodulin คือ chondroitin sulphate A (CSA) สามารถจับกับ *PEEMP1* บนเม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อได้⁷¹ จากการศึกษาโดยการเลี้ยงเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดพบว่าระดับ TNF- α ที่เพิ่มขึ้น ทำให้การแสดงออกของ thrombomodulin ลดลงได้⁷²

5.2.4 Antithrombin เป็นไกลโคโปรตีนขนาดเล็ก ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ในกระบวนการแข็งตัวของเลือด และยับยั้งการอักเสบเช่นเดียวกับ protein C⁷³ จากการศึกษาพบว่าปริมาณและความสามารถในการทำงานของ antithrombin ลดลงจากการติดเชื้อมาลาเรียสายพันธุ์ฟาลซิพารัม^{74,7}

จากการที่ปัจจัยต่างๆ ในกลไกการแข็งตัวของเลือดมีการเปลี่ยนแปลงในภาวะที่ติดเชื้อมาลาเรีย ส่งผลให้พบภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยตามมา คือ ภาวะเลือดออก (hemorrhage) ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thrombosis) และภาวะ DIC ในที่สุด

ภาวะเลือดออกและลิ่มเลือดอุดตันเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วยโรคมาลาเรีย ภาวะเลือดออกนั้นพบได้น้อยมากในผู้ป่วย

เด็ก ส่วนในผู้ใหญ่พบได้ประมาณร้อยละ 5 ของผู้ป่วยที่มีภาวะมาลาเรียขึ้นสมอง โดยเกิดในระบบทางเดินอาหารเป็นส่วนใหญ่ นอกจากนี้ยังพบได้ในอวัยวะอื่นๆ เช่น บริเวณผิวหนัง ปอด รวมถึงสมอง ส่วนการเกิดลิ่มเลือดนั้นพบได้น้อยเช่นเดียวกัน โดยมีรายงานการพบมีลิ่มเลือดเกิดขึ้นบริเวณ dural sinus และในปอด จากการกระจายของก้อนลิ่มเลือด (embolism)⁸

ภาวะ DIC เป็นภาวะแทรกซ้อนทางโลหิตวิทยาที่รุนแรงที่สุดในโรคมาลาเรีย โดยภาวะดังกล่าวเกิดขึ้นเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็น non-immune และ hyperparasitemia จากการติดเชื้อมาลาเรียสายพันธุ์ฟาลซิพารัมเท่านั้น โดยอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะ DIC แทรกซ้อนสูงถึงร้อยละ 42-74 สำหรับหลักฐานที่สนับสนุนว่ามีการเกิดภาวะ DIC คือ (1) ในผู้ป่วยที่มีภาวะมาลาเรียขึ้นสมอง มีการนำเอา fibrinogen ไปใช้มากกว่าปกติ ซึ่งบ่งบอกถึงการเกิด fibrin thrombi มากขึ้นในร่างกาย⁷⁶ (2) ผู้ป่วยที่ติดเชื้อสายพันธุ์ฟาลซิพารัมมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำร่วมกับ activated partial thromboplastin time, prothrombin time และ thrombin time ยาวขึ้น มีระดับ D-dimer เพิ่มขึ้น และตรวจพบระดับของ protein C, protein S และ antithrombin ที่ต่ำลงอย่างชัดเจน และ 3) พบ fibrin thrombi เกิดขึ้นเป็นจำนวนมากในอวัยวะต่างๆ ของผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการติดเชื้อสายพันธุ์ฟาลซิพารัม เช่น สมอง ปอด ผิวหนัง กระดูก ไต และต่อมหมวกไต⁸

สรุปและข้อแนะนำในอนาคต

ปัจจุบันโรคมาลาเรียยังคงเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญของโลก โดยเฉพาะในประเทศที่ตั้งอยู่ในเขตร้อนขึ้นรวมถึงประเทศไทย ภาวะแทรกซ้อนทางโลหิตวิทยามีความสำคัญทั้งในแง่ของพยาธิสภาพและพยาธิสรีรวิทยาของโรค อีกทั้งยังสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อน DIC ซึ่งอัตราการเสียชีวิตจากการรักษาด้วยวิธีธรรมดายังคงสูงมากกว่าร้อยละ 50 การศึกษาและทำความเข้าใจการเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยาสมาถธิบายพยาธิสรีรวิทยาของภาวะแทรกซ้อนในโรคมาลาเรียได้ โดยภาวะแทรกซ้อนที่มีความรุนแรงที่สุด คือ ภาวะมาลาเรียขึ้นสมอง ซึ่งกลไกการเกิดพยาธิสภาพยังไม่ชัดเจน ปัจจุบันการศึกษาด้านโลหิตวิทยากับบทบาทในการเกิดภาวะมาลาเรียขึ้นสมอง ได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก ตัวอย่างเช่น บทบาทของเกล็ดเลือด ไมโครพาทิคเคิล รวมทั้ง vWF และ ADAMTS13 ทั้งนี้ความเข้าใจดังกล่าวนำไปสู่การคิดค้นการรักษาใหม่ๆ ที่มีประสิทธิภาพมากกว่าวิธีที่ใช้ในปัจจุบัน เช่น การรักษาด้วยวิธีที่จำเพาะเจาะจงกับพันธุกรรมของผู้ป่วย หรือรักษาด้วยวิธีธรรมดา ร่วมกับการเปลี่ยนถ่ายเลือด (exchange transfusion) ซึ่งการ

เปลี่ยนถ่ายเลือดเป็นวิธีช่วยชีวิตที่สำคัญมาก จะทำเมื่อพบว่าผู้ป่วยมีภาวะ hyperparasitemia ร้อยละ 30 หรือมีการทำงานของอวัยวะอย่างใดอย่างหนึ่งล้มเหลว (organ failure) ซึ่งภาวะเหล่านี้พบเฉพาะในผู้ป่วยที่ติดเชื้อมาลาเรียสายพันธุ์ฟาลซิพารัม หากไม่ทำการเปลี่ยนถ่ายเลือดจะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ นอกจากนี้ความรู้ดังกล่าวยังเป็นประโยชน์ในการหาแนวทางป้องกันการเกิดพยาธิสภาพที่รุนแรง อีกทั้งยังมีส่วนช่วยในการพยากรณ์โรค ติดตามการรักษา และให้การรักษาที่เหมาะสมทันการณ์ เพื่อประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณกองทุนรัชดาภิเษกสมโภช จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (RES56530154)

เอกสารอ้างอิง

1. Fact sheet on Malaria [Internet]. 2013 [cited 2013, Jun 25]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/index.html>
2. Marsh K, Forster D, Waruiru C, Mwangi I, Winstanley M, Marsh V, et al. Indicators of life-threatening malaria in African children. *N Engl J Med* 1995;332:1399-404.
3. Newton CR, Taylor TE, Whitten RO. Pathophysiology of fatal falciparum malaria in African children. *Am J Trop Med Hyg* 1998;58:673-83.
4. Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM. Clinical review: Severe malaria. *Crit Care* 2003;7:315-23.
5. Kitchen SF. The differential infection of mature and immature erythrocytes by plasmodia of human malaria. *South MJ* 1939;32:679-85.
6. Kitchen SF. The infection of reticulocytes by Plasmodium vivax. *Am J Trop Med Hyg* 1938;18:347-53.
7. Dondorp AM, Angus BJ, Chotivanich K, Silamut K, Ruangveerayuth R, Hardeman MR, et al. Red blood cell deformability as a predictor of anemia in severe falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:733-7.
8. Srichaikul T. Hematologic changes in severe malaria. In: Jongwutiwes S, Tisayakorn U, editors. *Malaria*. Bangkok: Thana press Co, Ltd. 2006:198-237.
9. Srichaikul T, Panikbutr N, Jeumtrakul P. Bone-marrow changes in human malaria. *Ann Trop Med Parasitol* 1967;61:40-51.
10. Camacho LH, Gordeuk VR, Wilairatana P, Pootrakul P, Brittenham GM, Looareesuwan S. The course of anaemia after the treatment of acute falciparum malaria. *Ann Trop Med Parasitol* 1998;92:525-37.
11. Wickramasinghe SN, Looareesuwan S, Nagachinta B, White NJ. Dyserythropoiesis and ineffective erythropoiesis in Plasmodium vivax malaria. *Br J Haematol* 1989;72:91-9.
12. Wickramasinghe SN, Abdalla SH. Blood and bone marrow changes in malaria. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13:277-99.
13. Silverman PH, Schooley JC, Mahlmann LJ. Murine malaria decreases hemopoietic stem cells. *Blood* 1987;69:408-13.
14. Casals-Pascual C, Kai O, Cheung JO, Williams S, Lowe B, Nyanoti M, et al. Suppression of erythropoiesis in malarial anemia is associated with hemozoin in vitro and in vivo. *Blood* 2006;108:2569-77.
15. Lamikanra AA, Theron M, Kooij TW, Roberts DJ. Hemozoin (malarial pigment) directly promotes apoptosis of erythroid precursors. *PloS one* 2009;4:e8446.
16. Awandare GA, Kempaiah P, Ochiel DO, Piazza P, Keller CC, Perkins DJ. Mechanisms of erythropoiesis inhibition by malarial pigment and malaria-induced proinflammatory mediators in an in vitro model. *Am J Hematol* 2011;86:155-62.
17. Martiney JA, Sherry B, Metz CN, Espinoza M, Ferrer AS, Calandra T, et al. Macrophage migration inhibitory factor release by macrophages after ingestion of Plasmodium chabaudi-infected erythrocytes: possible role in the pathogenesis of malarial anemia. *Infect Immun* 2000;68:2259-67.
18. Stevenson MM, Riley EM. Innate immunity to malaria. *Nat Rev Immunol* 2004;4:169-80.
19. Keller CC, Kremsner PG, Hittner JB, Misukonis MA, Weinberg JB, Perkins DJ. Elevated nitric oxide production in children with malarial anemia: hemozoin-induced nitric oxide synthase type 2 transcripts and nitric oxide in blood mononuclear cells. *Infect Immun* 2004;72:4868-73.
20. Means RT, Jr., Krantz SB. Inhibition of human erythroid colony-forming units by tumor necrosis factor requires beta interferon. *J Clin Invest* 1993;91:416-9.
21. Taverne J, Sheikh N, de Souza JB, Playfair JH, Probert L, Kollias G. Anaemia and resistance to malaria in transgenic mice expressing human tumour necrosis factor. *Immunology* 1994;82:397-403.
22. Srichaikul T, Siriasawakul T, Poshayachinda M, Poshayachinda V. Ferrokinetics in patients with malaria: normoblasts and iron incorporation in vitro. *Am J Clin Pathol* 1973;60:166-74.
23. Srichaikul T, Siriasawakul T, Poshayachinda M. Ferrokinetics in patients with malaria: haemoglobin synthesis and normoblasts in vitro. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1976;70:244-6.
24. Strickland GT, Kostinas JE. Folic acid deficiency complicating malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1970;19:910-5.
25. Anyona SB, Schrier SL, Gichuki CW, Waitumbi JN. Pitting of malaria parasites and spherocyte formation. *Malar J* 2006;5:64.
26. Facer CA, Bray RS, Brown J. Direct Coombs antiglobulin reactions in Gambian children with Plasmodium falciparum malaria. I. Incidence and class specificity. *Clin Exp Immunol* 1979;35:119-27.
27. Mokken FC, Kedaria M, Henny CP, Hardeman MR, Gelb AW. The clinical importance of erythrocyte deformability, a hemorheological parameter. *Ann Hematol* 1992;102:113-22.

28. Omodeo-Sale F, Motti A, Basilico N, Parapini S, Oliaro P, Taramelli D. Accelerated senescence of human erythrocytes cultured with *Plasmodium falciparum*. *Blood* 2003;102:705-11.
29. Giribaldi G, Ulliers D, Mannu F, Arese P, Turrini F. Growth of *Plasmodium falciparum* induces stage-dependent haemichrome formation, oxidative aggregation of band 3, membrane deposition of complement and antibodies, and phagocytosis of parasitized erythrocytes. *Br J Haematol* 2001;113:492-9.
30. Roestenberg M, McCall M, Molnes TE, van Deuren M, Sprong T, Klasen I, et al. Complement activation in experimental human malaria infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:643-9.
31. Newton CR, Warn PA, Winstanley PA, Peshu N, Snow RW, Pasvol G, et al. Severe anaemia in children living in a malaria endemic area of Kenya. *Trop Med Int Health* 1997;2:165-78.
32. Schofield L, Vivas L, Hackett F, Gerold P, Schwarz RT, Tachado S. Neutralizing monoclonal antibodies to glycosylphosphatidylinositol, the dominant TNF-alpha-inducing toxin of *Plasmodium falciparum*: prospects for the immunotherapy of severe malaria. *Ann Trop Med Parasitol* 1993;87:617-26.
33. el-Shoura SM. *Falciparum* malaria in naturally infected human patients: ultrastructural alterations of non-parasitized red blood cells during anaemia. *Appl Parasitol* 1993;34:173-9.
34. Schwarzer E, Arese P. Phagocytosis of malarial pigment hemozoin inhibits NADPH-oxidase activity in human monocyte-derived macrophages. *Biochim Biophys Acta* 1996;1316:169-75.
35. Millington OR, Di Lorenzo C, Phillips RS, Garside P, Brewer JM. Suppression of adaptive immunity to heterologous antigens during *Plasmodium* infection through hemozoin-induced failure of dendritic cell function. *J Biol* 2006;5:5.
36. Urban BC, Roberts DJ. Malaria, monocytes, macrophages and myeloid dendritic cells: sticking of infected erythrocytes switches off host cells. *Curr Opin Immunol* 2002;14:458-65.
37. Shaikh QH, Ahmad SM, Abbasi A, Malik SA, Sahito AA, Munir SM. Thrombocytopenia in malaria. *J Coll Physicians Surg Pak* 2009;19:708-10.
38. Lacerda MV, Mourao MP, Coelho HC, Santos JB. Thrombocytopenia in malaria: who cares? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011;106(Suppl 1):52-63.
39. Pongponratn E, Riganti M, Harinasuta T, Bunnag D. Electron microscopy of the human brain in cerebral malaria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1985;16:219-27.
40. Grau GE, Mackenzie CD, Carr RA, Redard M, Pizzolato G, Allasia C, et al. Platelet accumulation in brain microvessels in fatal pediatric cerebral malaria. *J Infect Dis* 2003;187:461-6.
41. Wassmer SC, Lepold C, Traore B, Pouvelle B, Gysin J, Grau GE. Platelets reorient *Plasmodium falciparum*-infected erythrocyte cytoadhesion to activated endothelial cells. *J Infect Dis* 2004;189:180-9.
42. Mohanty D, Marwaha N, Ghosh K, Sharma S, Garewal G, Shah S, et al. Functional and ultrastructural changes of platelets in malarial infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988;82:369-75.
43. Butthep P, Bunyaratvej A. An unusual adhesion between red-cells and platelets in falciparum malaria. *J Med Assoc Thai* 1992;75(Suppl 1):195-202.
44. Nantakomol D. Cell-derived microparticles: role in pathophysiology and pathology. *J Hematol Transf Med* 2010;20:145-52.
45. Nantakomol D, Chimm P, Day NP, Dondorp AM, Combes V, Krudsood S, et al. Quantitation of cell-derived microparticles in plasma using flow rate based calibration. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2008;39:146-53.
46. Pattanapanyasat K, Nulsri E, Fucharoen S, Lerdwana S, Lamchiagdase P, Siritanaratkul N, et al. Flow cytometric quantitation of red blood cell vesicles in thalassemia. *Cytometry B Clin Cytom* 2004;57:23-31.
47. Martin S, Tesse A, Hugel B, Martinez MC, Morel O, Freyssinet JM, et al. Shed membrane particles from T lymphocytes impair endothelial function and regulate endothelial protein expression. *Circulation* 2004;109:1653-9.
48. Combes V, Taylor TE, Juhan-Vague I, Mege JL, Mwenechanya J, Tembo M, et al. Circulating endothelial microparticles in Malawian children with severe falciparum malaria complicated with coma. *JAMA* 2004;291:2542-4.
49. Nantakomol D, Dondorp AM, Krudsood S, Udomsangpetch R, Pattanapanyasat K, Combes V, et al. Circulating red cell-derived microparticles in human malaria. *J Infect Dis* 2011;203:700-6.
50. Combes V, Simon AC, Grau GE, Arnoux D, Camoin L, Sabatier F, et al. In vitro generation of endothelial microparticles and possible prothrombotic activity in patients with lupus anticoagulant. *J Clin Invest* 1999;104:93-102.
51. Faile D, Combes V, Mitchell AJ, Fontaine A, Juhan-Vague I, Alessi MC, et al. Platelet microparticles: a new player in parasite cytoadherence to human brain endothelium. *FASEB J* 2009;23:3449-58.
52. Rojanasthien S, Surakamollear V, Boonpucknavig S, Isarangkura P. Hematological and coagulation studies in Malaria. *J Med Assoc Thai* 1992;75(Suppl 1):190-4.
53. Punyagupta S, Srichaikul T, Nitiyanant P, Petchclai B. Acute pulmonary insufficiency in falciparum malaria: summary of 12 cases with evidence of disseminated intravascular coagulation. *Am J Trop Med Hyg* 1974;23:551-9.
54. Pernod G, Polack B, Peyron F, Luisy A, Kolodie L, Ambroise-Thomas P, et al. Monocyte tissue factor expression induced by *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *Thromb Haemost* 1992;68:111-4.
55. Francischetti IM, Seydel KB, Monteiro RQ, Whitten RO, Erexson CR, Noronha AL, et al. *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes induce tissue factor expression in endothelial cells and support the assembly of multimolecular coagulation complexes. *J Thromb Haemost* 2007;5:155-65.
56. Amano H, Sano A, Araki T, Inoki S. Fibrin-degradation products in falciparum malaria. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 1981;250:242-7.

57. Imamura T, Sugiyama T, Cuevas LE, Makunde R, Nakamura S. Expression of tissue factor, the clotting initiator, on macrophages in *Plasmodium falciparum*-infected placentas. *J Infect Dis* 2002;186:436-40.
58. Hollestelle MJ, Donkor C, Mantey EA, Chakravorty SJ, Craig A, Akoto AO, et al. von Willebrand factor propeptide in malaria: evidence of acute endothelial cell activation. *Br J Haematol* 2006;133:562-9.
59. de Mast Q, Groot E, Lenting PJ, de Groot PG, McCall M, Sauerwein RW, et al. Thrombocytopenia and release of activated von Willebrand Factor during early *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* 2007;196:622-8.
60. Larkin D, de Laat B, Jenkins PV, Bunn J, Craig AG, Terraube V, et al. Severe *Plasmodium falciparum* malaria is associated with circulating ultra-large von Willebrand multimers and ADAMTS13 inhibition. *PLoS Pathog* 2009;5:e1000349.
61. de Mast Q, Groot E, Asih PB, Syafruddin D, Oosting M, Sebastian S, et al. ADAMTS13 deficiency with elevated levels of ultra-large and active von Willebrand factor in *P. falciparum* and *P. vivax* malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80:492-8.
62. Lowenberg EC, Charunwatthana P, Cohen S, van den Born BJ, Meijers JC, Yunus EB, et al. Severe malaria is associated with a deficiency of von Willebrand factor cleaving protease, ADAMTS13. *Thromb Haemost* 2010;103:181-7.
63. Bridges DJ, Bunn J, van Mourik JA, Grau G, Preston RJ, Molyneux M, et al. Rapid activation of endothelial cells enables *Plasmodium falciparum* adhesion to platelet-decorated von Willebrand factor strings. *Blood* 2010;115:1472-4.
64. Clark IA, Awburn MM, Whitten RO, Harper CG, Liomba NG, Molyneux ME, et al. Tissue distribution of migration inhibitory factor and inducible nitric oxide synthase in *falciparum* malaria and sepsis in African children. *Malar J* 2003;2:6.
65. Holst FG, Hemmer CJ, Foth C, Seitz R, Egbring R, Dietrich M. Low levels of fibrin-stabilizing factor (factor XIII) in human *Plasmodium falciparum* malaria: correlation with clinical severity. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:99-104.
66. Cheng T, Liu D, Griffin JH, Fernandez JA, Castellino F, Rosen ED, et al. Activated protein C blocks p53-mediated apoptosis in ischemic human brain endothelium and is neuroprotective. *Nat Med* 2003;9:338-42.
67. Hemmer CJ, Kern P, Holst FG, Radtke KP, Egbring R, Bierhaus A, et al. Activation of the host response in human *Plasmodium falciparum* malaria: relation of parasitemia to tumor necrosis factor/cachectin, thrombin-antithrombin III, and protein C levels. *Am J Med* 1991;91:37-44.
68. Simmonds RE, Lane DA. Structural and functional implications of the intron/exon organization of the human endothelial cell protein C/activated protein C receptor (EPCR) gene: comparison with the structure of CD1 / major histocompatibility complex alpha1 and alpha2 domains. *Blood* 1999;94:632-41.
69. Moxon CA, Wassmer SC, Milner DA, Jr., Chisala NV, Taylor TE, Seydel KB, et al. Loss of endothelial protein C receptors links coagulation and inflammation to parasite sequestration in cerebral malaria in African children. *Blood* 2013;122:842-51.
70. Turner L, Lavstsen T, Berger SS, Wang CW, Petersen JE, Avril M, et al. Severe malaria is associated with parasite binding to endothelial protein C receptor. *Nature* 2013;13:70-5.
71. Rogerson SJ, Brown GV. Chondroitin sulphate A as an adherence receptor for *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *Parasitol Today* 1997;13:70-5.
72. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Fiers W, Cotran RS, Gimbrone MA, Jr. Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: characterization and comparison with the actions of interleukin 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:4533-7.
73. Roemisch J, Gray E, Hoffmann JN, Wiedermann CJ. Antithrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:657-70.
74. Mohanty D, Ghosh K, Nandwani SK, Shetty S, Phillips C, Rizvi S, et al. Fibrinolysis, inhibitors of blood coagulation, and monocyte derived coagulant activity in acute malaria. *Am J Hematol* 1997;54:23-9.
75. Voetseder A, Ospelt C, Reindl M, Schober M, Schmutzhard E. Time course of coagulation parameters, cytokines and adhesion molecules in *Plasmodium falciparum* malaria. *Trop Med Int Health* 2004;9:767-73.
76. Devakul K, Harinasuta T, Reid HA. 125-I-labelled fibrinogen in cerebral malaria. *Lancet* 1966;2(7469):886-8.

