

บทความทั่วไป

บทบทวนวิชาการ: มาลาเรีย

ยุทธนา หมั่นดี*

มาลาเรีย เป็นโรคติดต่อในคนและในสัตว์เลื้อยคลานด้วยนมบางชนิด เกิดจากการติดเชื้อปรสิตชนิดโปรโตซัวใน Genus *Plasmodium* (Family Plasmodiidae, Order Eucoccidiida, Class Sporozoa, Phylum Apicomplexa) จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลกประมาณว่า ในแต่ละปีมีประชากรทั่วโลกติดเชื้อมาลาเรียรวมไม่ต่ำกว่า 300 - 500 ล้านคน และเสียชีวิตมากถึงปีละ 1.5 - 2.7 ล้านคน โดยส่วนใหญ่ (ประมาณ 90%) เป็นเด็กในทวีปแอฟริกา ตามหลักการทางวิทยาศาสตร์ควรเรียกชื่อโรคนี้ว่า Plasmodiosis แต่คำนี้ไม่เป็นที่ยอมรับกัน คำว่า โรคมาลาเรีย (malaria) มาจากภาษาอิตาเลียน mal + aria แปลว่า bad air เนื่องจากในอดีต ก่อนที่จะทราบว่าโรคนี้เกิดจากเชื้อปรสิต มีผู้สังเกตว่าในสภาวะที่อากาศอบอุ่นและร้อนชื้นในฤดูร้อนของยุโรป มักพบมีผู้คนป่วยด้วยโรคนี้กันมาก เชื่อกันในขณะนั้นว่าเป็นเพราะอากาศที่ไม่ดีต่อมภายหลังจึงพบว่าโรคที่ติดต่อโดยยุง และฤดูร้อนเป็นฤดูที่มียุงพาหะชุกชุม

ในประเทศไทยก่อนที่จะรู้จักคำว่า มาลาเรีย มีชื่อที่ใช้เรียกโรคนี้หลายชื่อขึ้นอยู่กับท้องถิ่นได้แก่ ไข้ป่า (มักเกิดขึ้นกับผู้เข้าไปในป่า) ไข้จับสั่น (มีอาการหนาวสั่นก่อนเป็นไข้) ไข้ป่า (ป่า หมายถึง ท้องโต เนื่องจากเด็กที่เป็นโรคนี้มักมีม้ามโต) ไข้ร้อนเย็น (มีอาการเป็นไข้และหนาวสั่น) และไข้ดอกสีก (คนป่วยกันมากในช่วงต้นสัปดาห์ออกดอก ซึ่งแท้จริงเป็นช่วงฤดูฝน ซึ่งมียุงพาหะมาก)

เชื้อมาลาเรียที่พบในปัจจุบันมีทั้งหมดกว่า 100 ชนิด ในสัตว์เลื้อยคลานด้วยนม สัตว์ทะเล ค้างคาว สัตว์ปีกและสัตว์เลื้อยคลาน ในจำนวนนี้มี 22 ชนิดที่พบในสัตว์ชั้นสูง คือ ลิงและคน

เชื้อมาลาเรียที่จัดว่าเป็นปรสิตของคนมีเพียง 4 ชนิด ได้แก่

Plasmodium falciparum : Malignant tertian malaria

Plasmodium vivax : Benign tertian malaria

Plasmodium malariae : Quartan malaria

Plasmodium ovale : Ovale tertian malaria

การกระจายตัวทางภูมิศาสตร์

ประมาณ 40 % ของประชากรโลก หรือประมาณ 2 พันล้านคนในกว่า 90 ประเทศ อยู่ในพื้นที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อมาลาเรีย เชื้อมาลาเรีย *P. vivax* และ *P. malariae* พบได้ทั่วโลกในเขตอบอุ่นและเขตร้อน *P. falciparum* พบในเขตร้อนและกึ่งร้อน ส่วน *P. ovale* พบในเขตร้อนของทวีปแอฟริกาและในเอเชีย มาลาเรียทั้ง 4 ชนิดนี้ไม่พบในหมู่เกาะฮาวายและหลายๆ เกาะของมหาสมุทรแปซิฟิก ออสเตรเลียและนิวซีแลนด์ มีหลายประเทศที่เคยมีการแพร่ระบาดของมาลาเรียในอดีต แต่ในปัจจุบันได้ถูกกวาดล้างไปจนไม่มีการระบาด เช่น ญี่ปุ่น ไต้หวัน อิตาลี กรีซ เป็นต้น อย่างไรก็ตามจากปรากฏการณ์เรือนกระจกที่ทำให้โลกมีอุณหภูมิสูงขึ้น ทำให้มีความวิตก

* ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

กันว่ายุงพาหะอาจแพร่กระจายไปในประเทศเขตอบอุ่นได้มากขึ้นและอาจเกิดการแพร่ระบาดขึ้นในอนาคต

สำหรับในประเทศไทยสามารถพบได้ทั้ง 4 ชนิด โดยที่พบ *P. falciparum* มากที่สุด รองลงมาก็คือ *P. vivax*, *P. malariae* และ *P. ovale* ตามลำดับ แต่สำหรับ *P. ovale* พบได้ 2 - 3 รายเท่านั้น *P. falciparum* สามารถพบได้ทั่วประเทศ โดยเฉพาะบริเวณชายแดน สำหรับ *P. vivax* พบชุกชุมในภาคใต้ นอกจากนั้นยังพบเชื้อผสม ซึ่งมักเป็น *P. falciparum* ผสมกับ *P. vivax* ในผู้ป่วยรายเดียวกัน โดยพบปีละประมาณ 0.5 %

อาการสำคัญของโรคนี้คือ มีไข้ หนาวสั่น บางรายอาจถึงแก่ชีวิตได้ หากไม่ได้รับการรักษาอย่างทันที่ จึงนับว่าเป็นโรคที่บั่นทอนกำลังของมนุษย์ชาติอย่างมาก อย่างไรก็ตาม โรคนี้ยังเป็นโรคที่ป้องกันและควบคุมได้

การติดต่อ

โดยการถูกยุงก้นปล่องตัวเมียนำเชื้อกัด ซึ่งเป็นวิธีการติดต่อตามธรรมชาติที่พบได้มากที่สุดในประเทศไทยมียุงก้นปล่องประมาณ 68 ชนิด แต่ยุงที่เป็นพาหะหลัก (primary vector) ได้แก่

- *Anopheles minimus*
- *Anopheles dirus*
- *Anopheles maculatus*

แต่มีวิธีการติดต่อแบบอื่นๆ ที่อาจพบได้ เช่น

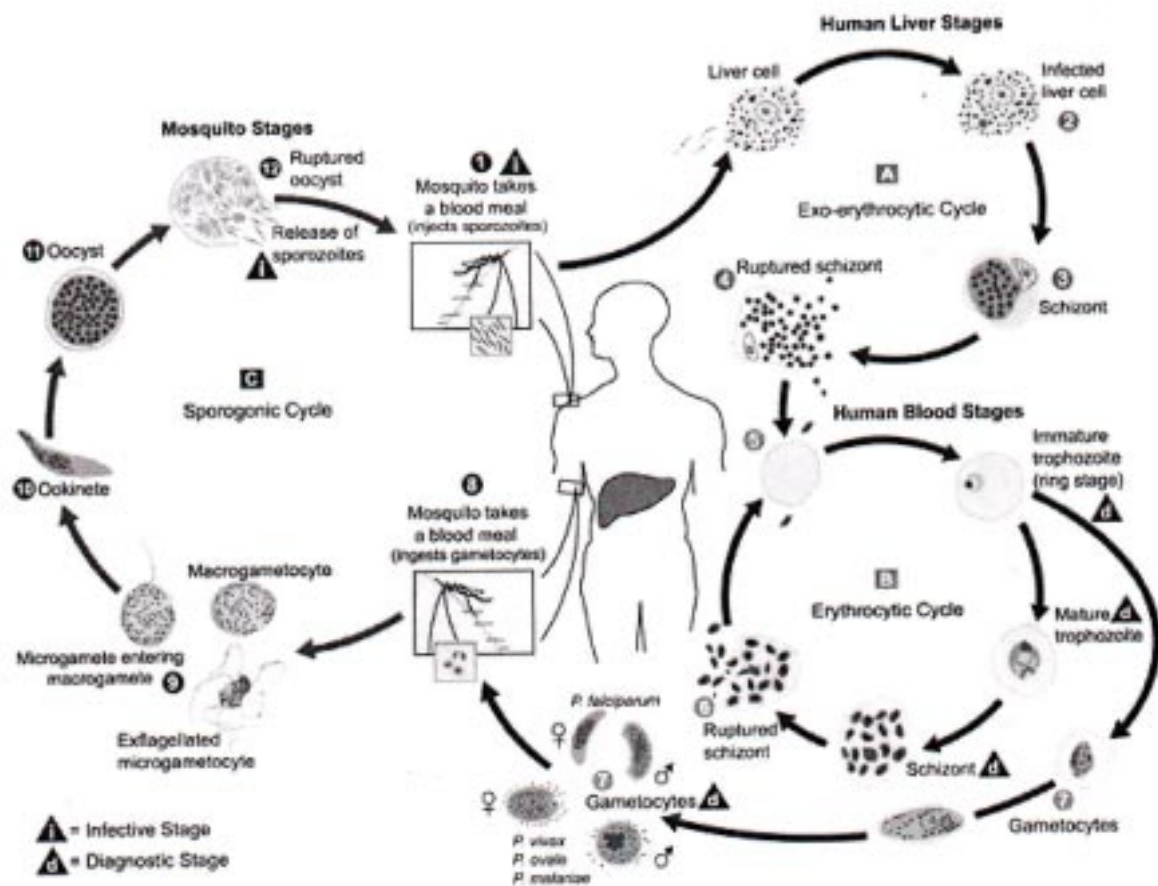
ติดต่อจากมารดาซึ่งมีเชื้อมาลาเรียในร่างกายและถ่ายทอดไปยังลูกในครรภ์ วิธีนี้พบได้น้อยมาก มักพบได้ในท้องที่ซึ่งมีมาลาเรียชุกชุม กรณีเช่นนี้จะพบระยะพักตัวสั้นกว่าวิธีที่ถูกยุงกัด ทารกแรกเกิดและมารดาจะมีเชื้อชนิดเดียวกัน นอกจากนี้ยังติดต่อได้จากการเติมโลหิต ซึ่งมักพบได้ในรายที่ผู้บริจาคมีความหนาแน่นเชื้อมาลาเรียต่ำและไม่มีอาการ ซึ่งหากไม่ตรวจโลหิตหาเชื้อมาลาเรียอย่างละเอียดก่อน การบริจาคผู้ป่วยที่ได้รับการเติมเลือดของผู้บริจาคคนนั้นเข้าไป จะติดเชื้อและอาจป่วยเป็น มาลาเรียได้

วงจรชีวิต

เชื้อมาลาเรียของคนทั้ง 4 ชนิดนี้ มีเฉพาะยุงก้นปล่อง (*Anopheles* spp.) เท่านั้นที่เป็นพาหะได้ วงจรชีวิตในยุง เป็นระยะที่ใช้เพศ (sexual phase) หรือ sporogony ส่วนวงจรชีวิตในคนเป็นระยะที่ไม่ใช่เพศ (asexual phase) หรือ schizogony ดังภาพที่ 1

ในส่วนที่เกิดขึ้นในคนนั้นยังแบ่งเป็น 2 ระยะ คือ

- ระยะที่เกิดขึ้นในเซลล์ตับ (liver parenchymal cells หรือ hepatocytes) เรียกว่า exoerythrocytic schizogony หรือ tissue schizogony
- ระยะที่เกิดขึ้นในเม็ดเลือดแดง เรียกว่า erythrocytic schizogony หรือ blood schizogony



ภาพที่ 1 แสดงวงจรชีวิตของเชื้อมาลาเรีย

(http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Frames/M-R/Malaria/body_Malaria_page1.htm)

Asexual phase (Schizogony) ในคน

(1) Exoerythrocytic Schizogony

ระยะนี้เกิดภายในร่างกายของคน จึงอาจเรียกว่า intrinsic phase เป็นการสืบพันธุ์ด้วยวิธีแบ่งตัวเพิ่มจำนวน โดยไม่มีการผสมระหว่างเซลล์สืบพันธุ์ ซึ่งเริ่มตั้งแต่เมื่อ यु่งกันปล่องที่มีเชื้อมาลาเรียระยะติดต่อกันที่เรียกว่า sporozoites กัดดูดเลือดคน sporozoites จะเข้าสู่คน โดยปะปนมากับน้ำลายของยู่งเข้าสู่กระแสเลือด หลังจากนั้นประมาณครึ่งชั่วโมง sporozoites จะเข้าไปอยู่ในเซลล์ตับ และมีการเจริญเติบโต แบ่งตัวเพิ่มจำนวนขึ้นมากมาย

เรียกระยะนี้ว่า schizont มีเส้นผ่านไซโตพลาสซึมศูนย์กลางประมาณ 40 - 60 ไมครอน ส่วนนิวเคลียสมีไซโตพลาสซึมล้อมรอบ กลายเป็น merozoite ซึ่งมีจำนวนหลายพันตัว เป็นสาเหตุให้เซลล์ตับส่วนนั้นแตก merozoites แต่ละตัวมีขนาด 1.0 - 1.8 ไมครอน นิวเคลียสของเซลล์ตับจะถูกเบียดไปด้านข้างแต่ไม่มีผลอื่นต่อเนื้อเยื่อโดยรอบ

ระยะในการเจริญเติบโต ขนาดของ schizonts และจำนวน merozoites แตกต่างกันไปแล้วแต่ชนิดของเชื้อมาลาเรีย ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ระยะเวลาการเจริญ ขนาด Schizont จำนวน Merozoite ของเชื้อมาลาเรีย ในเซลล์ตับ

ชนิดเชื้อ	ระยะเวลาการเจริญ (วัน)	ขนาดของ schizont (ไมครอน)	จำนวน merozoite (ตัว) โดยประมาณ
<i>P. falciparum</i>	5.5 – 7	60	40,000
<i>P. vivax</i>	6 – 8	45	10,000
<i>P. malariae</i>	12 – 16	45	2,000
<i>P. ovale</i>	9	70	15,000

ต่อมาประมาณ 8 - 15 วัน schizonts จะแตกตัว และมี merozoites อยู่มากมาย schizonts ที่แตกจะปล่อย merozoites เข้าสู่กระแสเลือด เจริญเติบโตต่อไปในเม็ดเลือดแดง และบางส่วนถูกทำลายโดยเม็ดเลือดขาว

Merozoites ของ *P. falciparum* และ *P. malariae* ที่อยู่ในเซลล์ตับ จะทำให้เซลล์ตับทุกเซลล์ที่มีเชื้อแตกพร้อมๆ กันและไม่มีการตกค้างอยู่เลย จึงจะไม่เกิดไข้กลับ (Relapse) แต่การมี recurrent parasitemia เป็นผลจากการเจริญแบ่งตัวของปรสิตในเม็ดเลือดแดงในกระแสโลหิต

สำหรับการติดเชื้อ *P. vivax* และ *P. ovale* เชื้อระยะ Sporozoites บางส่วนที่เข้าไปอยู่ในเซลล์ตับ จะพักตัวอยู่ในเซลล์ตับ โดยไม่มีการเจริญหรือแบ่งตัวนานเป็นสัปดาห์หรือเป็นเดือนหรือเป็นปี ก่อนจะเจริญแบ่งตัวแล้วทำให้เกิดไข้กลับ (relapse) เชื้อระยะที่พักตัวอยู่ในตับเรียกว่า hypnozoites

(2) Erythrocytic Schizogony

เมื่อ merozoites เข้าไปอยู่ในเม็ดเลือดแดง จะเจริญเติบโตและแบ่งตัวต่อไป สามารถเห็นได้จากการย้อมสี เช่น Giemsa และ Wright เป็นต้น

Merozoites ของเชื้อมาลาเรีย *P. vivax* และ *P. ovale* มักเจริญในเม็ดเลือดแดงที่มีอายุน้อย ซึ่งมีขนาดใหญ่กว่าเม็ดเลือดแดงปกติโดยทั่วไป ในทางตรงกันข้าม *P. malariae* ชอบเจริญในเม็ดเลือดแดงที่มีอายุมาก ซึ่งมีขนาดเล็ก ส่วน *P. falciparum* สามารถเจริญในเม็ดเลือดแดงได้ทุกอายุ แต่ส่วนใหญ่จะพบในเม็ดเลือดแดงขนาดปกติ

การเจริญของเชื้อในเม็ดเลือดแดง แบ่งออกเป็นระยะ trophozoite และ schizont

Trophozoite เป็นระยะที่กำลังเจริญเติบโต มีนิวเคลียสเดียว แบ่งเป็น 2 ระยะ คือ

- Early trophozoite เป็นระยะที่ merozoite เพิ่งเข้าไปในเม็ดเลือดแดงใหม่ๆ เห็นเป็นรูปร่างคล้ายวงแหวน มี chromatin (nucleus) ติดสีม่วงแดงเป็นจุด ส่วนไซโตพลาสซึมติดสีฟ้าเทาหรือสีน้ำเงิน จึงมักเรียกระยะนี้ว่า ระยะวงแหวน หรือ "ring form" ส่วนใหญ่ในหนึ่งเม็ดเลือดแดง จะมีเชื้อเพียงตัวเดียว สำหรับ *P. vivax* และ *P. ovale* บางครั้งพบว่ามีเชื้อเข้าไปเจริญในเม็ดเลือดแดงพร้อมกันสองตัว หรือ double infection (พบน้อยมากที่มี 3 ตัว) สำหรับ *P. malariae* มักพบเพียงตัวเดียว ในขณะที่ *P. falciparum* อาจพบได้หลายตัวมากกว่านั้น (2 - 5 ตัว) หรือที่เรียกว่า multiple infection โดยเฉพาะในรายที่มีเชื้อจำนวนมากในกระแสเลือด นอกจากนี้ในระยะวงแหวน อาจมีนิวเคลียส 2 อัน (double chromatin) ซึ่งยังไม่ทราบว่าเป็นเพราะเหตุใด และระยะวงแหวนบางตัว เห็นติดอยู่ที่ผนังเม็ดเลือดแดงเป็นทางยาว ไม่มีรูปร่างเป็นวงแหวน เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า accolé form

- Growing trophozoite เป็นระยะที่ต่อจาก ring form โดยไซโตพลาสซึมและนิวเคลียสขยายใหญ่ขึ้น มีรูปร่างแตกต่างกันแล้วแต่ species คือ

P. vivax มีไซโตพลาสซึมยืดยาวออกไปมาก มีรูปร่างไม่แน่นอน ดูคล้ายตัวอัมบิบา จึงมักเรียกว่า amoeboid form

P. ovale มีไซโตพลาสซึมยืดยาวออกไปไม่มากเท่า *P. vivax*

P. malariae มีไซโตพลาสซึมยืดยาวได้หลายรูปแบบ คือ

- ไซโตพลาสซึมยืดยาวไม่มากคล้ายของ

P. ovale มีรูปร่างไม่แน่นอน

- ไซโตพลาสซึมเป็นแถบยาว มักเรียกว่า band form พบเฉพาะส่วนปลายของฟิล์มบาง
- ไซโตพลาสซึมเป็นวงโค้ง มักเรียกว่า compact form

P. falciparum มีการขยายของไซโตพลาสซึมแบบค่อนข้างกลม

ในระยะ growing trophozoite นี้ ผนังเม็ดเลือดแดงที่เชื้ออาศัยอยู่ เริ่มมีการเปลี่ยนแปลงโดยมีจุด สีชมพู (stippling) เกิดขึ้นมีชื่อเรียกแตกต่างกัน

ใน *P. vivax* และ *P. ovale* เรียกว่า Schuffner's dots เป็นจุดสีชมพูละเอียด เห็นได้ง่ายและเด่นชัด ใน *P. falciparum* เรียกว่า Maurer's clefts เห็นเป็นเม็ดหยาบๆ ส่วนใน *P. malariae* เรียกว่า Ziemann's dot แต่มักมองไม่เห็นจากการย้อมสีตามปกติ ใน *P. ovale* ผนังเม็ดเลือดแดงบางตัวอาจมีการแตกเป็นแฉก (fimbriated) และใน *P. falciparum* ผนังเม็ดเลือดแดงจะมีปุ่มเล็กๆ (knobs) ซึ่งมองไม่เห็นด้วยกล้องจุลทรรศน์

ธรรมดา ปุ่มเหล่านี้สามารถยึดติดกับผนังหลอดเลือดฝอย ดังนั้นจึงมักไม่ออกมา ในการเจาะเก็บตัวอย่างเลือด ทำให้ไม่เห็นในฟิล์มเลือด ยกเว้นในรายที่มีอาการหนักมากๆ หรือมีจำนวนเชื้อสูงมาก (heavy infection)

นอกจากนี้ไซโตพลาสซึมของเชื้อมาลาเรียจะเริ่มมีเม็ดสีน้ำตาลหรือดำ ซึ่งเกิดจากการที่เชื้อมาลาเรียกินฮีโมโกลบินแล้วเปลี่ยนเป็น hemozoin เรียกเม็ดสีเหล่านี้ว่า malarial pigment เม็ดสีเหล่านี้จะมีมากขึ้นตามอายุของเชื้อ

Schizont เป็นระยะที่เชื้อมีการแบ่งนิวเคลียส เริ่มจากมี 2 ก้อนขึ้นไป นิวเคลียสจะแบ่งตัวไปเรื่อยๆ แต่ยังไม่มีการแบ่งไซโตพลาสซึม เรียกระยะนี้ว่า immature schizont ต่อมาเมื่อมีการแบ่งนิวเคลียสครบแล้ว ไซโตพลาสซึมจึงแยกไปรวมกับนิวเคลียสแต่ละอันกลายเป็น merozoites อยู่ในเม็ดเลือดแดง เรียกระยะนี้ว่า mature schizont จำนวน merozoites มีมากน้อยแตกต่างกันแล้วแต่ชนิดดังนี้

ตารางที่ 2 แสดงจำนวน Merozoite ในเม็ดเลือดแดง

เชื้อมาลาเรีย	จำนวน Merozoites
<i>P. falciparum</i>	12 – 30
<i>P. vivax</i>	12 - 24 (ส่วนใหญ่ 16)
<i>P. malariae</i>	6 – 12 (ส่วนใหญ่ 8)
<i>P. ovale</i>	4 – 14 (ส่วนใหญ่ 8)

ผนังเม็ดเลือดแดงที่มี mature schizonts แก่เต็มที่จะเริ่มแตกและปล่อย merozoites ออกสู่กระแสเลือดไปเข้าเม็ดเลือดแดงใหม่ เป็นการเริ่มวงจร erythrocytic schizogony ซ้ำอีก

ระยะเวลาตั้งแต่ merozoites เข้าไปในเม็ดเลือดแดงแล้วเจริญจน mature schizont แตกและได้ merozoites ใหม่ หรือ erythrocytic cycle ใช้เวลาประมาณ 48 ชั่วโมง ใน *P. vivax* และ *P. ovale* และ 36-48 ชั่วโมงใน *P. falciparum* ส่วนใน *P. malariae* ใช้เวลาประมาณ 72 ชั่วโมง ซึ่งระยะเวลาดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการหนาวสั่นและจับไข้ ในผู้ป่วยมาลาเรียชนิดต่างๆ

Merozoites ที่เกิดจาก erythrocytic schizogony บางตัว หลังจากเข้าสู่เม็ดเลือดแดงแล้ว แทนที่จะเจริญต่อไปแบบ schizogony กลับเจริญเป็นแบบ gametocytogony ได้เซลล์เพศ หรือ gametocytes ซึ่งมี 2 ประเภท คือ เซลล์เพศผู้ (male gametocyte หรือ microgametocyte) และเซลล์เพศเมีย (female gametocyte หรือ macrogametocyte) เซลล์เพศจะปรากฏให้เห็น หลังจากที่ถูกไขมามีอาการแล้ว ประมาณ 4 วัน ใน *P. vivax* และในกระแสโลหิต 8 วัน ใน *P. falciparum*

ลักษณะรูปร่างของเซลล์เพศที่แก่ตัวแล้วของ *P. vivax*, *P. ovale* และ *P. malariae* จะกลม ส่วนของ

P. falciparum เมื่อแก่เต็มที่จะมีรูปร่างคล้ายกล้วยหอม (banana shape) หรือพระจันทร์เสี้ยว (crescent)

Sexual phase (sporogony) ในยุงก้นปล่อง

เมื่อยุงกัดดูดเลือดคนที่มี gametocytes เข้าไปในกระเพาะ (midgut) ภายใน 5-30 นาที microgametocytes จะมีการแบ่งนิวเคลียสและไซโทพลาสซึมได้เซลล์คล้ายสเปิร์มประมาณ 6-8 ตัว แต่ละตัวเรียกว่า microgametes ซึ่งสลัดตัวออกจากเม็ดเลือดแดง พร้อมๆ กันหลายตัว ทำให้เห็นคล้ายมีหนวดยื่นออกมาหลายเส้น จึงมักเรียกกระบวนการนี้ว่า exflagellation ส่วน macrogametocytes จะกลายเป็น macrogametes โดยรูปร่างไม่เปลี่ยนแปลงมากนักและไม่มีการแบ่งตัว หลังจากผสมพันธุ์กันแล้วได้เซลล์ zygote ต่อจากนั้น 12-24 ชั่วโมง จะกลายเป็น ookinete ซึ่งเคลื่อนไหวได้ช้าๆ และไชผ่านเซลล์หรือช่องว่างระหว่างเซลล์บุผนังกระเพาะยุง เข้าไปอยู่ระหว่างผนังด้านนอกและด้านในของกระเพาะ เจริญต่อเป็นถุงที่เรียกว่า oocyst ซึ่งเริ่มเห็นได้ในวันที่ 3 ภายในมี malarial pigment เรียงตัวกันเป็นรูปแบบแล้วแต่ชนิดของเชื้อ จากนั้น oocyst จะค่อยๆ โตขึ้นพร้อมทั้งมีการแบ่งเซลล์ภายใน จนในที่สุด (ประมาณ 10 วัน) เกิดมีเซลล์

รูปกระสวยเรียกว่า sporozoites อยู่ภายในหลายพันตัว เป็นที่น่าสังเกตว่า sporozoites ที่อยู่ภายในถุงนี้ยังเป็นระยะที่ไม่ติดเชื้อ oocyst เมื่อแก่เต็มที่ (12-14 วัน) ถุงจะแตกและปล่อย sporozoites เข้าสู่ haemocoel ในที่สุดจะเข้าไปอยู่ในต่อมน้ำลายของยุง พร้อมที่จะติดต่อไปยังคนเมื่อยุงกัดคนต่อไป

ระยะเวลาที่ยุงเริ่มได้รับ gametocytes จนกระทั่งมี sporozoites อยู่ในต่อมน้ำลายใช้เวลาประมาณ 2 สัปดาห์ที่ 25 °C แต่ถ้าอุณหภูมิเย็นลง วงจรชีวิต sporogony จะยืดยาวออกไป ถ้าต่ำกว่า 20 °C จะไม่เกิด sporogony ใน *P. falciparum* และถ้าต่ำกว่า 16 °C จะไม่เกิด sporogony ในมาลาเรียทั้ง 4 ชนิด

การติดเชื้อมาลาเรีย

ระยะเวลาดังแต่คนได้รับเชื้อมาลาเรียระยะ sporozoites จากยุงก้นปล่อง ไปจนถึงเริ่มมีเชื้อปรากฏในกระแสเลือด เรียกว่า prepatent period ซึ่งจะสั้นกว่าระยะ incubation period หรือระยะเวลาที่ได้รับเชื้อ จนเริ่มมีอาการ ช่วงระยะเวลาทั้งสองช่วงของเชื้อมาลาเรียแต่ละชนิด ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดง Prepatent Period และ Incubation Period ของเชื้อมาลาเรีย

เชื้อมาลาเรีย	Prepatent Period (Days)	Incubation Period (Days)
<i>P. falciparum</i>	15 - 16	28 (18 - 40) หรือมากกว่า
<i>P. vivax</i>	11 - 13	13 (12 - 17) หรืออาจจะเป็นเดือน
<i>P. malariae</i>	9 - 16	12 (9 - 14)
<i>P. ovale</i>	10 - 14	17 (16 - 18) หรือมากกว่า

อาการและอาการแสดง

คนที่เป็นไข้มาลาเรียระยะเริ่มแรกอาจมีอาการคล้ายกับคนเป็นไข้หวัด เช่น ปวดหัว คลื่นไส้ มีไข้ ทำให้บ่อยครั้งที่ผู้ติดเชื้อไม่รู้ตัวว่าเป็นไข้มาลาเรียในระยะเริ่มต้น ต่อมาเมื่อมีจำนวนเชื้อเพิ่มมากขึ้น อาจมีอาการรุนแรง

จนถึงเสียชีวิตได้ เนื่องจากการรักษาที่ไม่ถูกต้อง อย่างไรก็ตามหากผ่านระยะเริ่มต้นไปได้ไม่กี่วัน การเป็นไข้มาลาเรียจะเริ่มมีรูปแบบเฉพาะและเป็นช่วงๆ ที่เรียกว่า malarial paroxysm มี 3 ระยะ ตามลำดับ คือ

1. ระยะหนาวสั่น (the cold stage) ผู้ป่วยรู้สึก

หนาวสั่น อาจถึงกับพั่นกระแทกกัน อาจมีปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ระยะนี้กินเวลาประมาณ 5 - 60 นาที เชื่อว่า อาการดังกล่าวเกิดจากการที่มีเม็ดเลือดแดงแตกจำนวนมาก และปล่อยสาร endogenous pyrogen ทำให้มีอาการหนาวสั่น

2. ระยะมีไข้ (the hot stage) ผู้ป่วยเริ่มรู้สึกร้อน ท้องอืด หน้าตาแดง ผิวหนังแห้ง ชีพจรเร็วและแรง หายใจเร็ว ปวดศีรษะรุนแรง คอแห้ง คลื่นไส้ บางทีอาเจียน อุณหภูมิสูงถึง 40.5 °C (105 °F) ระยะนี้กินเวลาประมาณ 2 - 6 ชั่วโมง

3. ระยะเหงื่อออก (the sweating stage) ไข้ลดลง มีเหงื่อออกจนเปียกชุ่ม ผู้ป่วยรู้สึกสบายขึ้น และอ่อนเพลียมากจนหลับไป ระยะนี้กินเวลาประมาณ 2 - 4 ชั่วโมง

หลังพ้นระยะเหงื่อออกและตื่นขึ้นแล้ว ผู้ป่วยจะรู้สึกปกติ เหมือนไม่มีอะไรเกิดขึ้น สามารถทำงานได้ตามเดิม ระยะที่ไม่มีไข้เป็นระยะที่เชื้อในเม็ดเลือดแดงกำลังเจริญเติบโตในระยะ trophozoites ไปจนถึงระยะก่อนที่ mature schizonts จะแตก และเมื่อมีการแตกของเม็ดเลือดแดง ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการในระลอกหนาวสั่น

ใหม่ เป็นวงจรอยู่อย่างนี้ ตามระยะเวลาของ erythrocyte cycle ดังกล่าว พบว่า *P. vivax* และ *P. ovale* มักมีอาการจับไข้ทุกๆ 2 วัน *P. malariae* ทุกๆ 3 วัน ส่วน *P. falciparum* มักมีการจับไข้ทุกวันหรือวันเว้นวัน อย่างไรก็ตามในระยะแรกๆ ของการติดเชื้อ ระยะเวลาที่จับไข้มักไม่แน่นอน เนื่องจากมีเชื้อที่ออกมาจากตับ เข้าสู่กระแสโลหิตอยู่เป็นระยะๆ

เชื้อมาลาเรีย *P. vivax*, *P. malariae* และ *P. ovale* ไม่ก่อให้เกิดอาการที่รุนแรงจนเสียชีวิต แต่สำหรับ *P. falciparum* พบว่าประมาณ 50% ของผู้ป่วยจะเสียชีวิต หากไม่ได้รับการรักษา เนื่องจากเชื้อทำให้เกิดพยาธิสภาพรุนแรงกว่า อย่างไรก็ตามร่างกายคนเราสามารถสร้างภูมิคุ้มกันต้านต่อเชื้อมาลาเรียได้ระดับหนึ่ง หากไม่มีอาการแทรกซ้อนจนเสียชีวิต เชื้อมาลาเรียในกระแสเลือดจะค่อยๆ ถูกทำลาย ทำให้อาการของไข้มาลาเรียค่อยๆ ลดลง จนหายไปในที่สุด ส่วนจะกินเวลานานเท่าใดขึ้นอยู่กับชนิดของเชื้อผู้ป่วยที่เป็นเรื้อรัง มักมีภาวะโลหิตจาง ม้ามโตหรืออาจมีตับโตด้วย

ตารางที่ 4 แสดงปริมาณตัวเชื้อต่อไมโครลิตรและระยะเวลาของการติดเชื้อของเชื้อมาลาเรีย

เชื้อมาลาเรีย	Parasitemia (μl) Average / Maximum	Duration of Infection Average / Maximum (years)
<i>P. falciparum</i>	20,000-50,000 / 2,000,000	1/4
<i>P. vivax</i>	20,000 / 50,000	2/8
<i>P. malariae</i>	6,000 / 20,000	4/50
<i>P. ovale</i>	9,000 / 30,000	1/5

ไข้กลับ (Relapse)

หมายถึงการกลับมามีอาการเป็นไข้มาลาเรียอีกครั้งๆ ที่ไม่ได้รับเชื้อเข้าสู่ร่างกายใหม่ เกิดขึ้นหลังจากผู้ติดเชื้อรู้สึกหายเป็นปกติ โดยการหายเองหรือได้รับยาแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ

1. Recrudescence หรือ short term relapse

เป็นไข้กลับเกิดจากเชื้อมาลาเรียที่ยังคงมีอยู่ในกระแสโลหิต แต่มีจำนวนน้อยมากจนตรวจไม่พบในฟิล์มเลือด และไม่ก่อให้เกิดอาการ สามารถเกิดขึ้นกับมาลาเรียทั้ง 4 ชนิด ทั้งนี้เนื่องจากร่างกายมีการสร้างภูมิคุ้มกันทำลายเชื้อในกระแสโลหิต ทำให้เชื้อมีปริมาณลดลงแต่ไม่สูญสิ้นไปทีเดียว เมื่อเชื้อมีจำนวนลดลงภูมิคุ้มกันก็ลดลง

ตามไปด้วย ทำให้เชื้อกลับเจริญแบ่งตัวขึ้นใหม่อีกจนทำให้เกิดลักษณะ เช่นนี้มักเกิดในระยะเวลาสั้นไม่กี่สัปดาห์ และเมื่อร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันขึ้นใหม่อีก จำนวนเชื้อลดลง และอาการก็หายไป เป็นอยู่อย่างนี้จนกว่าเชื้อจะหมดไปจากร่างกาย ซึ่งอาจกินเวลาหลายปี

นอกจากนี้อาการไข้กลับระยะสั้นอาจเกิดจากผู้ป่วยได้รับยาฆ่าเชื้อในกระแสเลือด แต่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ เนื่องจากเชื้อดื้อยา หรือรับประทานยาไม่ครบ

2. Recurrent หรือ true relapse หรือ long term relapse เป็นไข้กลับเกิดจากเชื้อที่ยังคงมีอยู่ในตับ หรือ hypnozoite ของ *P. vivax* และ *P. ovale* โดยใช้เวลา 3 – 9 เดือน ภายหลังจากไม่มีอาการแล้ว อาจเกิดร่วมกับ recrudescence อาการเช่นนี้พบบ่อย ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาฆ่าเชื้อเฉพาะในกระแสเลือดแต่ไม่ได้รับยาฆ่าเชื้อในตับ

ไข้มาลาเรียชนิดรุนแรง (Pernicious Malaria)

ผู้ติดเชื้อมาลาเรียอาจมีอาการรุนแรงจนเสียชีวิตได้ ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อ *P. falciparum* จึงเรียกเชืชนิดนี้ว่า malignant malaria ทั้งนี้เนื่องจากเชื้อในระยะ growing trophozoite ไปจนถึงระยะ mature schizont และ young gametocyte ทำให้ผนังเม็ดเลือดแดงที่อาศัยอยู่มีการเปลี่ยนแปลงเป็นปุ่มเล็ก ๆ ปุ่มดังกล่าว สามารถยึดติดกับผนังหลอดเลือดเล็กๆ และเม็ดเลือดแดงปกติ จนเกิดการอุดตันของเส้นเลือดฝอย ทำให้เนื้อเยื่อหรืออวัยวะขาดออกซิเจน โดยเฉพาะอวัยวะที่มีเส้นเลือดฝอยมากๆ เช่น สมอง ปอด ไต และลำไส้ นอกจากนี้ในเวลาเดียวกันระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายซึ่งพยายามกำจัดเชื้อที่ติดแน่นอยู่ตามผนังหลอดเลือด ทำให้มีการอักเสบทำลายผนังหลอดเลือดด้วย จึงเกิดมีเลือดออกตามอวัยวะต่างๆ ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงได้

อาการของไข้มาลาเรียชนิดรุนแรงอาจ แบ่งเป็น

1. อาการทางระบบประสาท ที่สำคัญคือ มาลาเรียขึ้นสมอง (cerebral malaria) ซึ่งมีอาการปวดศีรษะอย่างรุนแรง คลื่นไส้ อาเจียน และอาจมีอาการเพ้อคลั่ง ชัก หรือหมดสติ และอาจเสียชีวิต

2. มาลาเรียทางเดินอาหาร บางที่เรียกว่า Algid malaria มีอาการตัวเย็น ท้องเดิน เป็นตะคริว หรืออาจมีอาการช็อกด้วย

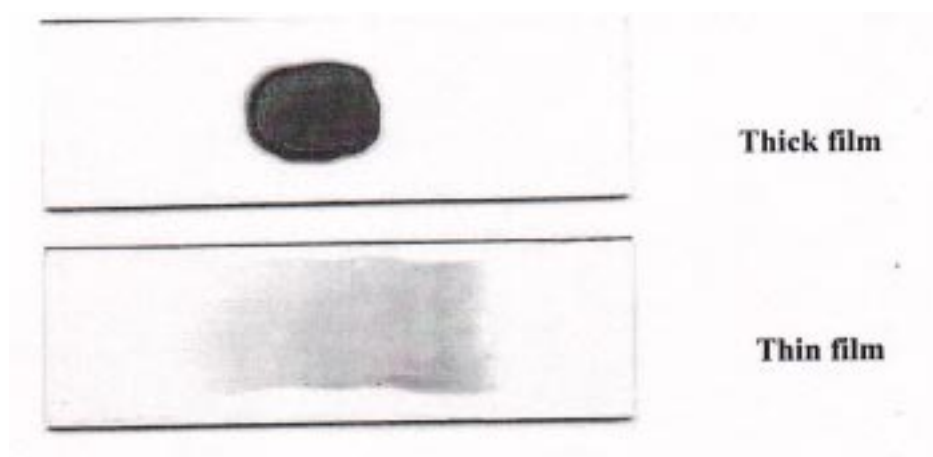
3. มาลาเรียของอวัยวะและระบบอื่นๆ เช่น มีปอดบวม น้ำ ไตวาย มีอาการซีดอย่างรุนแรง น้ำตาลในเลือดต่ำ ภาวะเลือดเป็นกรด เกล็ดเลือดต่ำ มีการติดเชื้อในกระแสโลหิต เป็นต้น

นอกจากนี้ผู้ป่วยมาลาเรียบางคนอาจมีปัสสาวะดำ (black water fever หรือ hemoglobinuria) ร่วมด้วย เนื่องจากการแตกของเม็ดเลือดแดงมากพร้อมกันทั้งเม็ดเลือดแดงที่มีและไม่มีเชื้อ ซึ่งยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่นอน ดังนั้นจึงมีฮีโมโกลบินออกมาในกระแสโลหิตมากและถูกขับออกทางไต ปัสสาวะอาจมีสีน้ำตาลแดงหรือดำ ในผู้ป่วยมาลาเรียหรือคนปกติบางรายที่มีภาวะบกพร่องเอนไซม์ G6PD เม็ดเลือดแดงจะแตกง่าย หากได้รับยาไพริมาควิน จะทำให้มีปัสสาวะดำเช่นกัน

การตรวจวินิจฉัยโรคมาลาเรีย

1. การตรวจวินิจฉัยโดยวิธีย้อมสี Giemsa

วิธีหลักในการตรวจวินิจฉัยมาลาเรียในปัจจุบันคือการตรวจหาเชื้อมาลาเรียจากฟิล์มเลือดโดยใช้กล้องจุลทรรศน์ แบ่งเป็นชนิด ฟิล์มหนาและฟิล์มบาง ซึ่งฟิล์มทั้งสองมีข้อดีและข้อจำกัดแตกต่างกัน เช่น ฟิล์มบางต้องใช้เวลาในการตรวจ แต่สามารถบอกชนิดเชื้อมาลาเรียได้ง่าย สำหรับผู้ที่ไม่มีประสบการณ์มากนัก สำหรับฟิล์มหนาต้องใช้ความชำนาญในการบอกชนิดเชื้อมาลาเรีย แต่ใช้เวลาในการตรวจสั้นกว่าและเป็นวิธีการหลักที่ใช้ในการควบคุมไข้มาลาเรีย



ภาพที่ 2 แสดงตัวอย่างของฟิล์มบางและฟิล์มหนา

การทำฟิล์มหนา (Thick Film)

หยดเลือดหนึ่งหยดเล็กๆ ลงบนแผ่นแก้วที่แห้งและสะอาด ใช้ spreader หรือปลายเข็ม เกลี่ยเลือดให้เป็นวงกลมหรือเป็นรูปสี่เหลี่ยมที่มีพื้นที่ประมาณ 1 ตารางเซนติเมตร รอให้แห้ง ฟิล์มหนาที่ดีเมื่อทาบบนหนังสือพิมพ์ จะสามารถอ่านข้อความได้ หากอ่านข้อความไม่ได้แสดงว่าหนาเกินไป เขียนหมายเลขผู้ป่วย สถานที่ และวัน/เดือน/ปี ที่เก็บเลือดลงบนแผ่นกระจก เก็บไว้ย้อมสี Giemsa หรือ Wright-Giemsa (WG) ต่อไป หากใช้ WG ในการย้อมฟิล์มหนาต้องจุ่มยกในน้ำสะอาดประมาณ 2-3 รอบเพื่อให้เม็ดเลือดแดงแตก และอีโมโกบินละลายออกไปพอสมควรก่อน จึงสามารถนำไปย้อมสี WG ได้ตามปกติ การตรวจต้องไม่ต่ำกว่า 200 วงกล้องขนาดกำลังขยาย x 1000 OPF ฟิล์มหนาที่ดีจะพบเม็ดเลือดขาวประมาณ 10-20 เซลล์ต่อ 1 oil-power field (OPF)

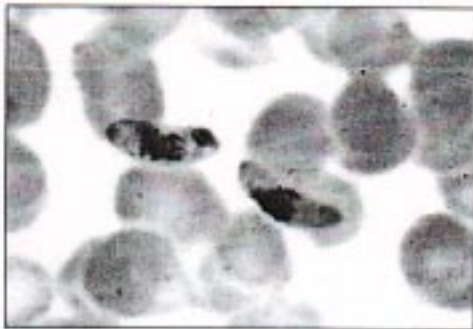
การทำฟิล์มบาง (Thin Film)

หยดเลือดหนึ่งหยดเล็กๆ ลงบนแผ่นแก้วที่แห้งและสะอาด ใช้ spreader ทาบบตรงกลาง ถอยหลังมาให้สัมผัสกับหยดเลือด แล้วไถไปข้างหน้าทำมุมประมาณ 30-45 องศา ด้วยความเร็วพอประมาณและ

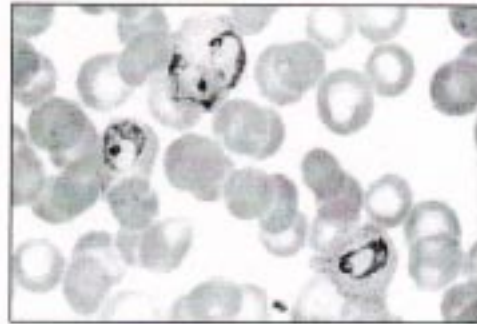
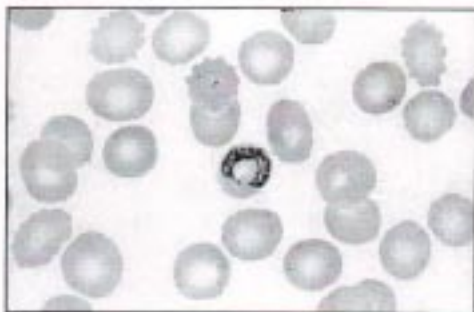
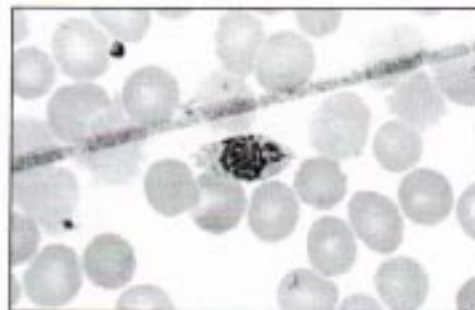
สม่ำเสมอ จะได้แผ่นฟิล์มเลือดบาง รอให้แห้ง เขียนหมายเลขผู้ป่วย สถานที่และวัน/เดือน/ปี ที่เก็บเลือดลงบนแผ่นฟิล์มเลือดบริเวณต้น นำไปย้อมสี Wright-Giemsa ตามปกติ หรือตรึงด้วย absolute methanol 1-2 นาที ก่อนย้อมสี Giemsa ต่อไป การตรวจต้องไม่ต่ำกว่า 500 วงกล้องขนาดกำลังขยาย x 1000

การรายงานผล

1. Neg (negative) เมื่อตรวจอย่างครบถ้วนตามข้อกำหนดแล้วยังไม่พบเชื้อ
2. Pos (positive) เมื่อตรวจพบเชื้อ
 - F เมื่อตรวจพบ ring forms ของ P.f. เพียงอย่างเดียว
 - F+g เมื่อตรวจพบ ring forms และ gametocytes ของ P.f.
 - Fg เมื่อตรวจพบ gametocytes ของ P.f. เพียงอย่างเดียว
 - V เมื่อตรวจพบ P.v. ไม่ว่าระยะใดก็ตาม
 - M เมื่อตรวจพบ P.m. ไม่ว่าระยะใดก็ตาม
 - Ov เมื่อตรวจพบ P.o. ไม่ว่าระยะใดก็ตาม



Plasmodium falciparum ระยะ gametocyte

Plasmodium vivax ระยะ growing trophozoite
(amoeboid form)Plasmodium malariae ระยะ growing
trophozoite (compact form)

Plasmodium ovale ระยะ schizont

ภาพที่ 3 แสดงตัวอย่างของตัวเชื้อมาลาเรีย เมื่อย้อมด้วยสี Giemsa

2. การตรวจวินิจฉัยโดยวิธี Flow Cytometry

Flow cytometry เป็นวิธีการตรวจวิเคราะห์ลักษณะต่างๆ ของเซลล์หลายลักษณะไปพร้อมๆ กัน ในขณะที่เซลล์เคลื่อนที่ผ่านลำแสงเลเซอร์ วิธี flow cytometry สามารถใช้ตรวจวิเคราะห์เซลล์ได้ทั้งคุณลักษณะภายนอก (extrinsic cellular properties) และคุณลักษณะภายใน (intrinsic cellular properties) โดยสามารถตรวจวิเคราะห์เซลล์ได้เป็นจำนวนมากในเวลาอันรวดเร็ว วิธีนี้ยังได้มีการประยุกต์เอาสารเรืองแสง (fluorochrome) มาร่วมในการตรวจวิเคราะห์และยังสามารถนำมาใช้ในการแยกเซลล์ (cell sorting) ที่มีลักษณะแตกต่างออกจากกันได้ด้วย

3. การตรวจวินิจฉัยโดยวิธีทางภูมิคุ้มกันวิทยา

เป็นการตรวจหา antigen ของเชื้อมาลาเรีย เช่น histidine rich protein (HRP), Knob protein และ malarial lactate dehydrogenase เป็นต้น หรือตรวจหา antibody ต่อเชื้อ species ต่างๆ เทคนิคในการตรวจมีทั้งแบบ ELISA, Immuno-Gold chromatography, immuno-fluorescent assay, hemagglutination และอื่นๆ

เอกสารอ้างอิง

1. กองมาลาเรีย. คู่มือการตรวจวินิจฉัยโรคมาลาเรีย. กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. กรุงเทพฯ ฯ :โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย

- ไทย, 2545.
2. จันทรา เหล่าถาวร และ ศรชัย หล่ออารีย์สุวรรณ. มาลาเรีย. คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล. กรุงเทพฯ ฯ : ศักดิ์โสภณาการพิมพ์, 2540.
 3. กลุ่มงานชันสูตร ศูนย์มาลาเรีย เชียงใหม่. ชันสูตรไข้มมาลาเรีย โรคเท้าช้าง. กรมควบคุมโรคติดต่อกระทรวงสาธารณสุข. เชียงใหม่ : หสน. ส.ทรัพยากรพิมพ์, 2539.
 4. โกวิท พัฒนาปัญญาสัตย์. โฟลโซโทเมทรี. คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล. กรุงเทพฯ ฯ : บริษัทวงตะวัน จำกัด, 2539.