



การศึกษาระบาดของยุงที่ทนต่อยาผสมอนุพันธ์อาร์ติมิซินินบริเวณชายแดนไทย-กัมพูชา

โดยการประยุกต์ใช้ระบบสารสนเทศทางภูมิศาสตร์

(The epidemiological study of artemisinin tolerant malaria parasites

along the Thai-Cambodian border using the geographic information system)

ประยุทธ์ สุดาทิพย์ ส.ด.

Prayuth Sudathip, Dr.P.H

เสาวนิต วิชัยทกะ วท.ม.

Saowanit Vijaykadga, M.Sc.

รุ่งระวี ทิพย์มนตรี ปร.ด.

Rungrawee Tipmontree, Ph.D

สำนักโรคติดต่อนำโดยแมลง กรมควบคุมโรค

Bureau of Vector-borne Disease, Department of Disease Control

บทคัดย่อ

มาลาเรียยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขในประเทศกำลังพัฒนาโดยเฉพาะบริเวณเขตร้อนและในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ถึงแม้ว่าสถานการณ์มาลาเรียมีแนวโน้มลดลงแต่จากรายงานกลับพบว่า เชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัมคือต่อยาผสมอนุพันธ์อาร์ติมิซินิน ดังนั้นประเทศไทยจึงได้ดำเนินโครงการยุทธศาสตร์เพื่อการยับยั้งเชื้อมาลาเรียที่ทนต่อยาอนุพันธ์อาร์ติมิซินินในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้โดยดำเนินการบริเวณชายไทยและกัมพูชาระหว่างปี 2552-2554 การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาระบาดวิทยาของมาลาเรีย ความชุกของเชื้อมาลาเรียที่ต่อยาอนุพันธ์อาร์ติมิซินิน (การพบเชื้อในวันที่ 3 หลังจากรักษา) และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการพบเชื้อในวันที่ 3 หลังจากรักษาด้วยยาอนุพันธ์อาร์ติมิซินินของผู้ป่วยมาลาเรียบริเวณชายแดนไทย-กัมพูชา ข้อมูลเก็บรวบรวมจากระบบเฝ้าระวังโรคภายใต้โครงการยุทธศาสตร์เพื่อการยับยั้งเชื้อมาลาเรียที่ทนต่อยาผสมอนุพันธ์อาร์ติมิซินินในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ระหว่างเดือนมกราคม 2552- มิถุนายน 2554 การวิเคราะห์ข้อมูลใช้การแจกแจงความถี่และร้อยละสำหรับบรรยายตัวแปรแต่ละตัวและการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกเชิงพหุตัวแปรแบบ Multiple Logistic Regression Analysis สำหรับวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการพบเชื้อในวันที่ 3 หลังได้รับการรักษา ค่าความน่าจะเป็นน้อยกว่า 0.05 ($p < 0.05$) เป็นเกณฑ์การมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการศึกษาพบว่า จำนวนผู้ป่วยมาลาเรียในบริเวณชายแดนไทย-กัมพูชามีแนวโน้มลดลงและมีรูปแบบเหมือนกับส่วนอื่นของประเทศไทย จำนวนเชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่อัตราการพบเชื้อฟัลซิพารัมในวันที่ 3 หลังจากรักษากลับมีแนวโน้มสูงขึ้นในปี 2553 โดยอัตราการพบเชื้อในวันที่ 3 หลังได้รับการรักษาจะพบมากที่สุดในจังหวัดศรีสะเกษและพบน้อยที่สุดในจังหวัดอุบลราชธานี นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการค้นหาเชื้อมาลาเรียเชิงรุกมีแนวโน้มตรวจพบเชื้อมาลาเรียในวันที่ 3 คิดเป็น 1.89 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับการค้นหาเชื้อมาลาเรียแบบเชิงรับ โดยสรุปเพื่อควบคุมเชื้อมาลาเรียคือต่อยาผสมอนุพันธ์อาร์ติมิซินินไม่ให้เกิดการแพร่กระจายไปบริเวณอื่นควรเพิ่มศักยภาพการติดตามผลการรักษาให้มีประสิทธิภาพโดยเฉพาะวันที่ 3 หลังจากรักษา ทั้งนี้เพื่อประเมินผลการรักษาและประเมินสถานการณ์การติดต่อของเชื้อฟัลซิพารัม เนื่องจากในพื้นที่ศึกษาพบสัดส่วนผู้ป่วยผู้ป่วยไม่แสดงอาการจำนวนมาก ดังนั้นควรมีการค้นหาและจัดการผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการอย่างมีประสิทธิภาพและควร



มีการศึกษาเพิ่มเติม ในพื้นที่จังหวัดศรีสะเกษซึ่งเป็นพื้นที่ที่มีอัตราการพบเชื้อในวันที่ 3 มากที่สุด เพื่อหาปัจจัยที่ส่งผล
อัตราการพบเชื้อในวันที่ 3 หลังได้รับยารักษา

คำสำคัญ: ระบาดวิทยา, มาลาเรีย, อาร์ติมิซินิน, สารสนเทศภูมิศาสตร์

ABSTRACT

Malaria remains one of the infectious diseases with highest burden in developing countries. In Greater Mekong Sub-region (GMS), there is an increasing evidence that artemisinin resistant malaria parasites are present on the Thai-Cambodian border. Therefore, a project of a strategy for the containment of artemisinin tolerant malaria parasites in South-East Asia has been implemented to contain artemisinin-resistant malaria in the Thai-Cambodian border since 2009. This analysis using data from a newly-developed surveillance information system describes malaria epidemiology in the containment area for the first time, estimates the rate of Day3+, and explores risk factors associated with Day3+. Surveillance data from 1st January 2009 to 30th June 2011 are used to describe the malaria epidemiology in the containment area with a focus on *Plasmodium falciparum* (Pf). The rates of follow-up are calculated and the pattern is described. Based on followed cases, the rate of Day3+ is calculated. Multivariate logistic regressions are used to investigate risk factors for Day3+. In the containment area, malaria demonstrates similar pattern like elsewhere among Thai with an increasing species ratio (*Plasmodium vivax*/*Plasmodium Falciparum*) and proportion of foreign migrants. The follow-up rate at Day3 is estimated to be less than 61%. Although Pf cases have dropped dramatically, the rate of Day3+ among those followed shows slightly increasing trend. Residing in Si Sa Ket is associated with higher risk of Day3+ while residing in Pf-endemic Ubonatchathani is very unlikely to be Day3+. There is a strong evidence that malaria cases detected by Active Case Detection (ACD) are two-fold likely to be Day3+ than cases attending the clinic. Containment efforts should sustain as the rate of Day3+ is still high. Pf case follow-up should be prioritized and improved, especially on Day3. Special attention should be paid to Si Sa Ket where potential Day3+ cases go undetected due to low follow-up rate. More research on the association between asymptomatic cases and Day3+ is urgently needed and ACD could be conducted effectively to detect possible resistant cases and to provide treatment on time.

Keywords: Epidemiology, malaria, artemisinin, GIS

บทนำ

มาลาเรียยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขในประเทศกำลังพัฒนา โดยเฉพาะบริเวณเขตร้อน (Hay, Guerra, tatem, Noor, & Snow, 2004; 2010 ในภูมิภาคเอเชีย

ตะวันออกเฉียงใต้ สถานการณ์มาลาเรียมีแนวโน้มลดลงอย่างมีนัยสำคัญจนหลายประเทศได้ดำเนินนโยบายการขจัดเชื้อมาลาเรีย (malaria elimination) อย่างไรก็ดี ตามการคัดต่อยารักษาของเชื้อมาลาเรียเป็นประเด็นปัญหา



หลักที่ต้องดำเนินการแก้ไขอย่างเร่งด่วน (WHO, 2009) โดยเฉพาะการดื้อต่อยาผสมในกลุ่มอนุพันธุ์อาร์ติมิซินิน (Artemisinin-based Combination Therapy) สำหรับในประเทศไทย พบว่าอัตราการป่วยด้วยโรคมาลาเรียลดลงจาก 0.57 ต่อพันประชากรในปี 2551 เป็น 0.39 ต่อพันประชากรในปี 2553 โดยส่วนใหญ่จะพบผู้ป่วยบริเวณชายแดนไทยที่ติดกับประเทศเพื่อนบ้าน การอพยพเคลื่อนย้ายของแรงงานและการดื้อต่อยารักษามาลาเรียส่งผลให้การควบคุมไข้มาลาเรียเป็นไปได้ด้วยความลำบาก สำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลง, 2553

องค์การอนามัยโลกได้รายงานไว้ว่า บริเวณพื้นที่บริเวณชายแดนไทย-กัมพูชาเป็นจุดเริ่มต้นของการแพร่กระจายของเชื้อมาลาเรียหลายขนาน เช่น chloroquine, sulfadoxine, pyrimethamine และ mefloquine ในปี 2552 องค์การอนามัยโลกได้ยืนยันว่า เชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัมเริ่มดื้อต่อยาผสมในกลุ่มอนุพันธุ์อาร์ติมิซินิน (Artemisinin-based Combination Therapy) ในบริเวณชายแดนไทย-กัมพูชา ซึ่งหากเชื้อมาลาเรียดื้อต่อยาดังกล่าวแพร่กระจายไปยังบริเวณอื่นๆ ของโลกจะทำให้สถานการณ์โรคมาลาเรียรุนแรงมากยิ่งขึ้น ในปัจจุบันสาเหตุการดื้อต่อยาของเชื้อมาลาเรียตลอดจนขอบเขตการแพร่กระจายตามหลักระบาดวิทยาการยังไม่มีรายงานหลักฐานแน่ชัด (Dondorp *et al.*, 2010; Noedl, Socheat & Satimai, 2009; Vijaykadga *et al.*, 2006; WHO, 2011) ดังนั้นการศึกษาทางระบาดวิทยา ความชุกและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับเชื้อมาลาเรียดื้อยาจึงมีความจำเป็นต่อการพัฒนายุทธศาสตร์เพื่อการยับยั้งเชื้อมาลาเรียที่ทนต่อยาผสมอนุพันธุ์อาร์ติมิซินินให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาระบาดของมาลาเรียในพื้นที่ที่ดื้อต่อยาอนุพันธุ์อาร์ติมิซินินบริเวณชายแดนไทย-กัมพูชาและความชุกของเชื้อมาลาเรียดื้อต่อยาอนุพันธุ์อาร์ติมิซินิน (การพบเชื้อในวันที่ 3 หลังจากการรักษา)

รักษา) บริเวณชายแดนไทย-กัมพูชา รวมทั้งศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการพบเชื้อในวันที่ 3 หลังจากการรักษาด้วยยาอนุพันธุ์อาร์ติมิซินินของผู้ป่วยมาลาเรียบริเวณชายแดนไทย-กัมพูชา

วิธีการศึกษา

1. รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาระบาดวิทยาเชิงวิเคราะห์ (Analytical epidemiology) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ Routine to Research โดยใช้ข้อมูลจากระบบเฝ้าระวังโรคภายใต้โครงการยุทธศาสตร์เพื่อการยับยั้งเชื้อมาลาเรียที่ทนต่อยาผสมอนุพันธุ์อาร์ติมิซินินในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (A Strategy for the containment of artemisinin tolerant malaria parasites in South-East Asia) ซึ่งดำเนินการระหว่างปี พ.ศ. 2552-2554 บริเวณ 7 จังหวัดชายแดนไทย-กัมพูชา ประกอบด้วย จังหวัดตราด จันทบุรี สระแก้ว บุรีรัมย์ สุรินทร์ ศรีสะเกษและอุบลราชธานี

2. ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรและกลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยมาลาเรียทั้งหมดที่มารับการรักษาและรายงานใน 7 จังหวัดชายแดนไทย-กัมพูชา ประกอบด้วย จังหวัดตราด จันทบุรี สระแก้ว บุรีรัมย์ สุรินทร์ ศรีสะเกษและอุบลราชธานี โดยผู้ป่วยชนิดฟัลซิพารัมจะได้รับการติดตามผลการรักษาจำนวน 7 ครั้ง คือในวันที่ 0, 1, 2, 3, 7, 14, 21 และ 28 การตรวจพบเชื้อมาลาเรียในวันที่ 3 เป็นตัวชี้วัดที่แสดงแนวโน้มเชื้อมาลาเรียดื้อต่อยารักษาและหากผู้ป่วยยังพบเชื้อในวันที่ 7 จะได้รับยารักษาจำนวนที่ 2 ต่อไป ตั้งแต่ มกราคม 2552-มิถุนายน 2554 มีจำนวนผู้ป่วยรายงานในระบบเฝ้าระวังทั้งหมด 7,628 ราย จากการวิเคราะห์พบว่า เป็นผู้ป่วยนับซ้ำทั้งหมด 622 ราย ดังนั้นได้กลุ่มตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์ทั้งหมด 6,966 ราย





3. การเก็บรวบรวมและคุณภาพของข้อมูล

ข้อมูลเก็บรวบรวมจากระบบเฝ้าระวังโรคภายใต้โครงการยุทธศาสตร์เพื่อการยับยั้งเชื้อมาลาเรียที่ทนต่อยาผสมอนุพันธ์อาร์ติมิซินินในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (A Strategy for the containment of artemisinin tolerant malaria parasites in South-East Asia) ตั้งแต่เดือนมกราคม 2552 - มิถุนายน 2554 ในจังหวัดตราด จันทบุรี สระแก้ว บุรีรัมย์ สุรินทร์ ศรีสะเกษและอุบลราชธานี ข้อมูลดังกล่าวถูกบันทึกและเก็บรวบรวมโดยโปรแกรมมาลาเรียออนไลน์ซึ่งพัฒนาโดยอาศัยเทคโนโลยีสารสนเทศผสมผสานระหว่างอินเทอร์เน็ต (Web-based) โทรศัพท์มือถือ (Smart Phone) และโปรแกรม Google Earth โดยระบบฯ สามารถบันทึกและรายงานผู้ติดเชื้อเพื่อทำการสอบสวนโรคและติดตามผู้ป่วยได้ทันที (Real time) และสามารถป้องกันการนับผู้ป่วยซ้ำซ้อนได้

4. การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้ทั้งสถิติเชิงบรรยายและเชิงวิเคราะห์ดังนี้

4.1. สถิติเชิงบรรยาย (Descriptive statistics) ใช้การแจกแจงความถี่ (Frequency) ร้อยละ (Percentage) ค่าฐานนิยม (Mode) ใช้สำหรับการบรรยายตัวแปรแต่ละตัวและ Odds Ratio (OR) ใช้สำหรับอธิบายความสัมพันธ์ของตัวแปร

4.2. สถิติเชิงวิเคราะห์ (Inferential statistics) ที่ใช้ทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรประกอบด้วย the Chi-square test และ 95% confidence interval เพื่อควบคุมตัวแปรกวน (Confounding factors) การวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกเชิงพหุตัวแปร (Multiple Logistic Regression Analysis) ใช้สำหรับวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการพบเชื้อในวันที่ 3 หลังได้รับการรักษา

4.3. ค่าความน่าจะเป็นน้อยกว่า 0.05 (p-value of <0.05) เป็นเกณฑ์การมีนัยสำคัญทางสถิติและค่าความเชื่อมั่นที่ 95% (95 percent confident interval) ใช้สำหรับการประมาณค่าแบบช่วงของค่าสัดส่วน (Proportion) และค่า Odds Ratio (OR) .

ผลการศึกษา

1. ลักษณะประชากร

จากผลการวิเคราะห์โดยสรุปพบว่า ผู้ติดเชื้อมาลาเรียส่วนใหญ่จะเป็นเพศชายอายุระหว่าง 16-55 ปีประมาณร้อยละ 83 มีเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปีติดเชื้อมาลาเรียประมาณร้อยละ 2 ผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่พบจากกิจกรรมการค้นหาผู้ป่วยเชิงรุก (active case detection) ซึ่งแตกต่างจากประเทศแถบแอฟริกาที่พบการติดเชื้อมากในกลุ่มเด็กต่ำกว่า 5 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นคนไทยร้อยละ 79.3 นอกจากนี้พบผู้ป่วยชาวกัมพูชาร้อยละ 18.34 พม่าและมอญร้อยละ 2.1 และ ลาวร้อยละ 0.07 เป็นที่น่าสังเกตว่าผู้ป่วยต่างชาติที่อยู่ในประเทศไทยน้อยกว่า 6 เดือนส่วนใหญ่ได้รับการตรวจรักษามาลาเรียจากกิจกรรมการค้นหาผู้ป่วยเชิงรุก ทั้งนี้ผู้ติดเชื้อมาลาเรียประมาณร้อยละ 69.91 อาศัยในพื้นที่ไม่มีการแพร่เชื้อมาลาเรีย (B)

2. ระบาดวิทยา มาลาเรียในพื้นที่ด้อยรักษามาลาเรีย

จากข้อมูลผู้ติดเชื้อมาลาเรีย 6,925 รายระหว่างเดือนมกราคม 2552-มิถุนายน 2554 พบว่า ผู้ป่วยมาลาเรียได้รับการตรวจและรักษาจากกิจกรรมการค้นหาผู้ป่วยเชิงรับร้อยละ 83.81 และเชิงรุกร้อยละ 16.19 ผู้ป่วยได้รับการสอบสวนประวัติแหล่งติดเชื้อร้อยละ 97 นอกจากนี้ในช่วงเวลาที่ศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยติดเชื้อมากกว่า 1 ครั้งคิดร้อยละ 7.17



ตารางที่ 1 ลักษณะทางประชากรผู้ป่วยมาลาเรียในพื้นที่ศึกษาระหว่าง มกราคม 2552- มิถุนายน 2554

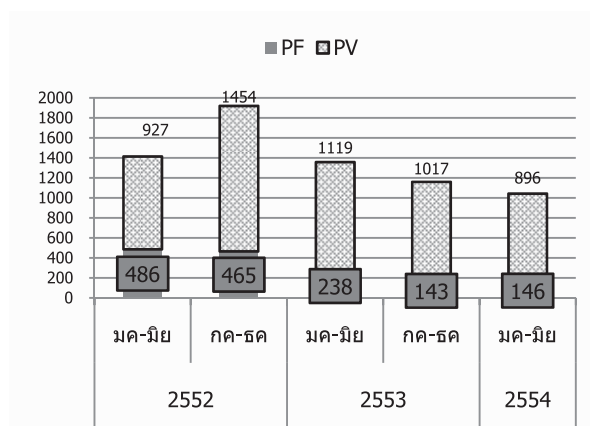
	การค้นหผู้ป่วยเชิงรับ (PCD)		การค้นหผู้ป่วยเชิงรุก (ACD)		รวม	
	จำนวน (คน)	row %	จำนวน (คน)	row %	จำนวน (คน)	Column %
รวม	5,648	(83.81)	1,091	(16.19)	6,739	(100)
เพศ						
ชาย	4,730	(83.88)	909	(16.12)	5,639	(83.68)
หญิง	918	(83.45)	182	(16.55)	1,100	(16.32)
อายุ (ปี)						
<1	17	(70.83)	7	(29.17)	24	(0.36)
1-5	58	(79.45)	15	(20.55)	73	(1.08)
6-15	433	(85.24)	75	(14.76)	508	(7.54)
>15	5,140	(83.80)	994	(16.20)	6,134	(91.02)
สถานะภาพการอาศัยในไทย						
คนไทย	4,566	(85.79)	756	(14.21)	5,322	(78.97)
ต่างชาติ 1*	383	(85.30)	66	(14.70)	449	(6.66)
ต่างชาติ 2*	699	(72.21)	269	(27.79)	968	(14.36)
เชื้อชาติ						
ไทย	4,583	(85.68)	766	(14.32)	5,349	(79.37)
พม่า	80	(67.23)	39	(32.77)	119	(1.77)
มอญ	15	(62.50)	9	(37.50)	24	(0.36)
ลาว	4	(80.00)	1	(20.00)	5	(0.07)
กัมพูชา	960	(77.67)	276	(22.33)	1,236	(18.34)
ไม่ทราบ	6	(100.00)	-	(0.00)	6	(0.09)
ที่อยู่อาศัย						
พื้นที่แพร่เชื้อสูง (A1)	465	(55.16)	378	(44.84)	843	(12.51)
พื้นที่แพร่เชื้อต่ำ (A2)	789	(66.58)	396	(33.42)	1,185	(17.58)
พื้นที่ไม่แพร่เชื้อมียุงพาหะ (B1)	1,961	(89.10)	240	(10.90)	2,201	(32.66)
พื้นที่ไม่แพร่เชื้อไม่มียุงพาหะ (B2)	2,433	(96.93)	77	(3.07)	2,510	(37.25)

* ต่างชาติ 1 หมายถึง ต่างชาติที่อาศัยในประเทศไทยนานกว่า 6 เดือนและต่างชาติ 2 หมายถึง ต่างชาติที่อาศัยในประเทศไทยน้อยกว่า 6 เดือน

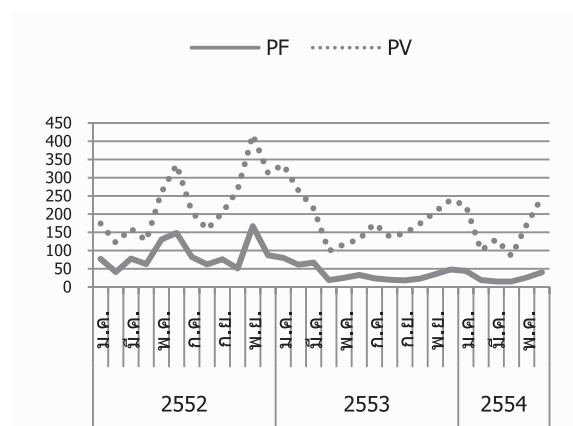
2.1. แนวโน้มโรคมาลาเรีย

จำนวนผู้ป่วยมาลาเรียบริเวณชายแดนไทยกัมพูชา มีแนวโน้มลดลงทุกปีโดยลดลงจาก 3,346 ราย ในปี 2552 เป็น 2,534 ราย ในปี 2553 และ 1,045 ราย ใน 6 เดือนแรก

ของปี 2554 เมื่อเปรียบเทียบกับปี 2552 และ 2553 พบว่า จำนวนผู้ป่วยมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัม (*P.falciparum*) ลดลงร้อยละ 59.9 และชนิดไวเวกซ์ลดลงร้อยละ 24.4 (ภาพที่ 1)



ภาพที่ 1 เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัม และไวแวกซ์ราย 6 เดือน ปี พ.ศ.2552 – 2554 (มกราคม – มิถุนายน)



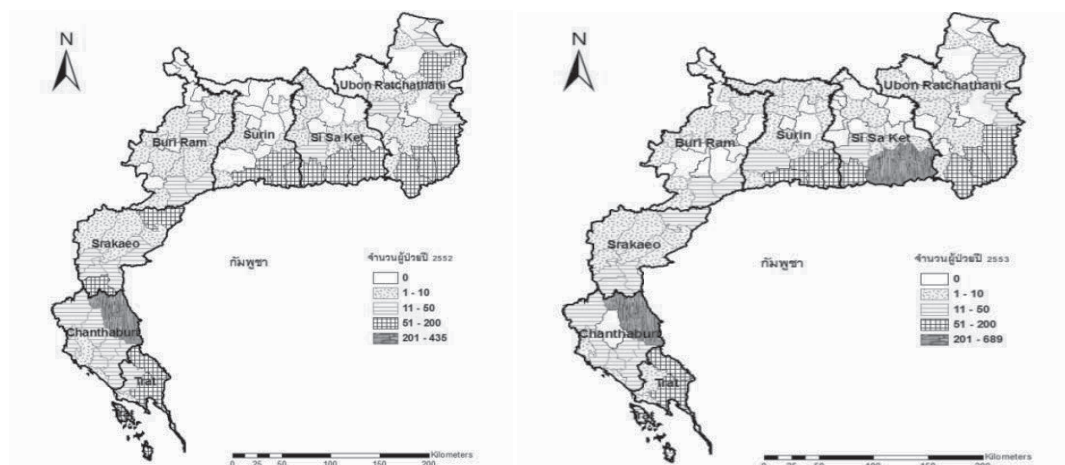
ภาพที่ 2 จำนวนผู้ป่วยมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัมและไวแวกซ์รายเดือน ปี พ.ศ.2552 – 2554 (มกราคม – มิถุนายน) การกระจายของโรค

แนวโน้มสัดส่วนของเชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกซ์ (*P.vivax*) สูงกว่าเชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัม (*P.falciparum*) โดยสัดส่วนเชื้อไวแวกซ์เพิ่มจากร้อยละ 71.4 ในปี 2552 เป็นร้อยละ 85.9 ในปี 2554 ในช่วงเวลาที่ศึกษาพบผู้ป่วยติดเชื้อมาลาเรียชนิดมาลาเรีย (*P.malariae*) จำนวน 5 ราย และพบเชื้อมาลาเรียทั้ง 2 ชนิด (Mixed infection) คือ เชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกซ์ (*P.vivax*) และชนิดฟัลซิพารัม (*P.falciparum*) จำนวน 29 ราย (ภาพที่ 2)

2.2. การกระจายของโรค

ระหว่างปี 2552-2553 การกระจายของโรคมาลาเรียในพื้นที่ติดต่อยาผสมอนุพันธ์อาร์ติมิซินินจะพบตามอำเภอที่ติดกับชายแดนกัมพูชา โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่จะพบมากในจังหวัดจันทบุรีร้อยละ 28 และศรีสะเกษร้อยละ 26 ในขณะที่จังหวัดสระแก้วและบุรีรัมย์มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 7 ของผู้ป่วยทั้งหมด นอกจากนี้พบผู้ป่วยต่างชาติซึ่งส่วนใหญ่เป็นชาวกัมพูชาประมาณร้อยละ 3.55

จังหวัดจันทบุรีซึ่งพบผู้ป่วยมากที่สุดนั้นพบว่าส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยรายงานจากอำเภอโป่งน้ำร้อนและสอยดาวโดยพบเชื้อไวแวกซ์มากกว่าเชื้อฟัลซิพารัมถึง 33 เท่า มีข้อสังเกตว่า 1 ใน 3 ของเชื้อฟัลซิพารัมทั้งหมด เป็นผู้ป่วยที่รายงานมาจากจังหวัดอุบลราชธานี อย่างไรก็ตามโดยภาพรวมแล้วจำนวนผู้ติดเชื้อฟัลซิพารัมลดลง (ภาพที่ 3-4) อย่างชัดเจน โดยเฉพาะที่จังหวัดอุบลราชธานีลดลงร้อยละ 72.24 โดยลดลงจาก 317 ราย ในปี 2552 เป็น 88 รายในปี 2553 จากการวิเคราะห์ข้อมูลโดยภาพรวมพบว่า อัตราติดเชื้อมาลาเรียใน 7 จังหวัดลดลงประมาณ 8% โดยลดลงจาก 0.4 ต่อพันประชากรในปี 2552 เป็น 0.37 ต่อพันประชากรในปี 2553 และจังหวัดที่มีอัตราการติดเชื้อลดลงมากกว่า 50 % คือ จังหวัดตราดและสระแก้ว ในขณะที่จังหวัดศรีสะเกษและจังหวัดจันทบุรีมีอัตราการติดเชื้อเพิ่มขึ้น (ตารางที่ 2)



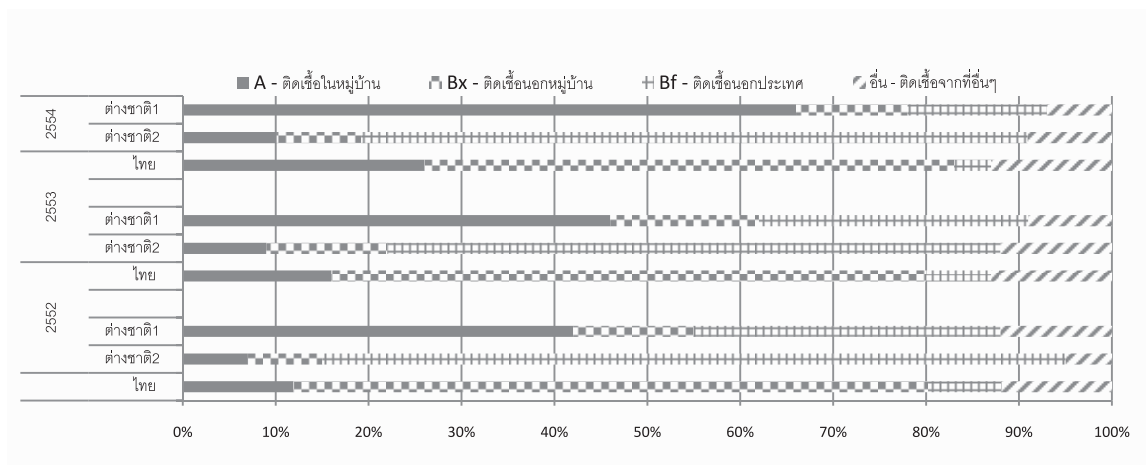
ภาพที่ 3-4 แผนที่แสดงจำนวนผู้ป่วยมาลาเรียที่ได้รับการรักษารายอำเภอ ปี 2552 และ 2553

ตารางที่ 2 จำนวนผู้ป่วยมาลาเรียและอัตราการติดเชื้อต่อพันประชากรแยกเป็นรายจังหวัดปี 2552-2554

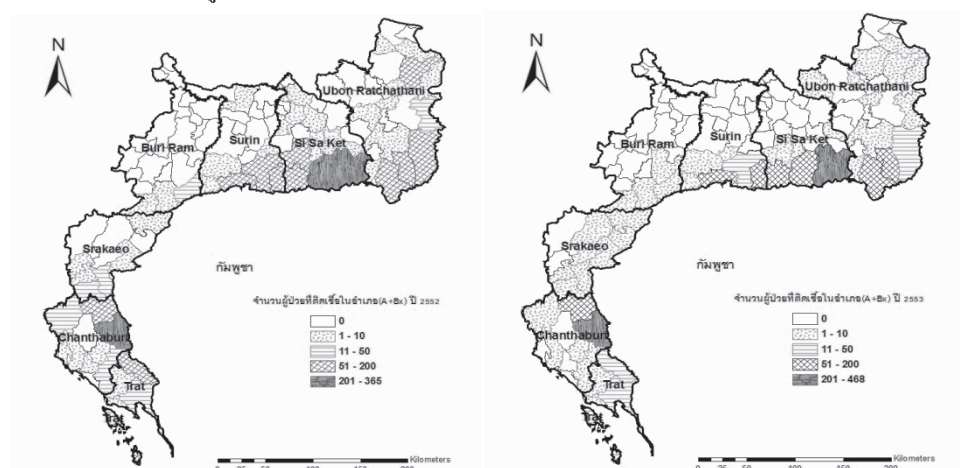
ชนิดเชื้อ							อัตราการติดเชื้อ ต่อ 1000 ประชากร		
จังหวัด	Pf	Pv	Pv/Pf	รวม	column %	ACD%	2552	2553	2554
จันทบุรี	55	1831	33.29	1,886	(27.99)	(8.27)	1.23	1.32	0.90
ตราด	200	478	2.39	678	(10.06)	(18.73)	1.43	0.56	0.78
สระแก้ว	40	293	7.33	333	(4.94)	(26.13)	0.23	0.09	0.08
บุรีรัมย์	48	87	1.81	135	(2.00)	(1.48)	0.06	0.04	0.04
สุรินทร์	218	533	2.44	751	(11.14)	(17.58)	0.48	0.48	0.23
ศรีสะเกษ	414	1360	3.29	1,774	(26.32)	(29.09)	0.47	0.58	0.42
อุบลราชธานี	447	496	1.11	943	(13.99)	(2.01)	0.30	0.20	0.14
อื่นๆ	38	201	5.29	239	(3.55)	(21.76)	-	-	-
รวม	1460	5279	3.62	6739	(100.0)	(16.19)	0.40	0.37	0.24

จากการสอบสวนโรคผู้ป่วย (case investigation) พบว่า ส่วนใหญ่ผู้ป่วยติดเชื้อมาลาเรียในอำเภอที่อยู่อาศัย (A+Bx) (73% ในปี 2552 และ 77% ในปี 2554) เป็นที่น่าสังเกตว่า สัดส่วนการติดเชื้อในหมู่บ้านเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 15 ในปี 2552 เป็นร้อยละ 22 ในปี 2554 พบว่าคนไทยมีแนวโน้มติดเชื้อในหมู่บ้านเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 12 ในปี 2552 เป็นร้อยละ 26 ในปี 2554 ระหว่างปี 2552-2553 ผู้ป่วยต่างชาติที่อาศัยในประเทศไทยมากกว่า 6 เดือนมีการ

ติดเชื้อในหมู่บ้านที่อยู่อาศัยมากกว่าร้อยละ 40 และเพิ่มเป็นร้อยละ 66 ในปี 2554 ในขณะที่ผู้ป่วยต่างชาติที่อาศัยในประเทศไทยน้อยกว่า 6 เดือน มีการติดเชื้อจากต่างประเทศประมาณร้อยละ 66 ในปี 2553 และร้อยละ 71 ในปี 2554 จังหวัดที่พบผู้ป่วยติดเชื้อในพื้นที่มากที่สุดได้แก่ จังหวัดศรีสะเกษ จังหวัดจันทบุรีและจังหวัดอุบลราชธานีตามลำดับ (ภาพที่ 5-7)



ภาพที่ 5 ร้อยละของผู้ป่วยจำแนกตามชนิดการติดเชื้อ ปี พ.ศ.2552-2554



ภาพที่ 6-7 แผนที่แสดงจำนวนผู้ป่วยมาลาเรียที่ติดเชื้อในอำเภอที่อยู่อาศัย (A+Bx) ปี 2552 และ 2553

3. การติดตามผลการรักษาและความชุกของการพบเชื้อชนิดฟัลซิพารัมในวันที่ 3 หลังได้รับยาเมโฟลควินและอาร์ติซุนต

จากตารางที่ 3 พบว่า ผู้ป่วยมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัมได้รับการติดตามผลการรักษา ณ วันที่ 3 คิดเป็นร้อยละ 60.85 และมีผู้ป่วยถึงร้อยละ 39 (608 ราย) ไม่ได้รับการติดตามผลการรักษาในวันที่ 3 ทำให้ขาดโอกาสในการตรวจหาเชื้อได้ยา มีผู้ป่วยมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัมไม่ได้รับการติดตามในวันที่ 7 คิดเป็นร้อยละ 16 (245 ราย) ซึ่ง

ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจขาดโอกาสในการได้รับยารักษาวันที่ 2 หากพบว่าเชื้อมาลาเรียคือยารักษาวันที่ 1 และมีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 18 (280 ราย) ไม่ได้รับการติดตามผลการรักษาในวันที่ 28 ซึ่งทำให้ไม่สามารถทราบประสิทธิภาพของยารักษา นอกจากนี้ยังพบว่า อัตราผู้ป่วยได้รับการติดตามในแต่ละปีไม่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและมีแนวโน้มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติใน 6 เดือนแรกของปี 2554

ตารางที่ 3 การติดตามผลการรักษาในวันที่ 3 วันที่ 7 และ วันที่ 28 หลังได้รับยาเมโฟลควินและอาร์ติซูน

	2552		2553		2554 (ม.ค.-มิ.ย.)		Pf ทั้งหมด	
	N	F/U %	N	F/U %	N	F/U %	N	F/U %
จำนวน Pf ทั้งหมด	987		419		147		1553	
วันที่ 3								
F/U	625	(63.32)	280	(66.83)	40	(27.21)	945	(60.85)
95% CI		59.54-67.10		61.32-72.34		13.42- 41.00*		57.75- 63.95
พบเชื้อ	65	(10.40)	48	(17.14)	5	(12.50)	118	(12.49)
95% CI		8.01-12.79		12.73-21.55		2.25-22.75		10.38-14.60
วันที่ 7								
F/U	817	(82.78)	383	(91.41)	108	(73.47)	1,308	(84.22)
95% CI		80.19- 85.37		88.6- 94.22		65.14- 81.8*		82.24- 86.2
พบเชื้อ	0	(0.00)	4	(1.04)	0	(0.00)	4	(0.31)
95% CI		0.00-0.00		0.02- 2.06		0.00-0.00		0.02-2.06
วันที่ 28								
F/U	806	(81.66)	365	(87.11)	102	(69.39)	1,273	(81.97)
95% CI		78.99- 84.33		83.67- 90.55		61.03-78.83*		79.86- 84.08
พบเชื้อ	17	(2.11)	8	(2.19)	1	(0.98)	26	(2.04)
95% CI		1.12- 3.10		0.69- 3.69		0.93- 2.89		1.26- 2.82

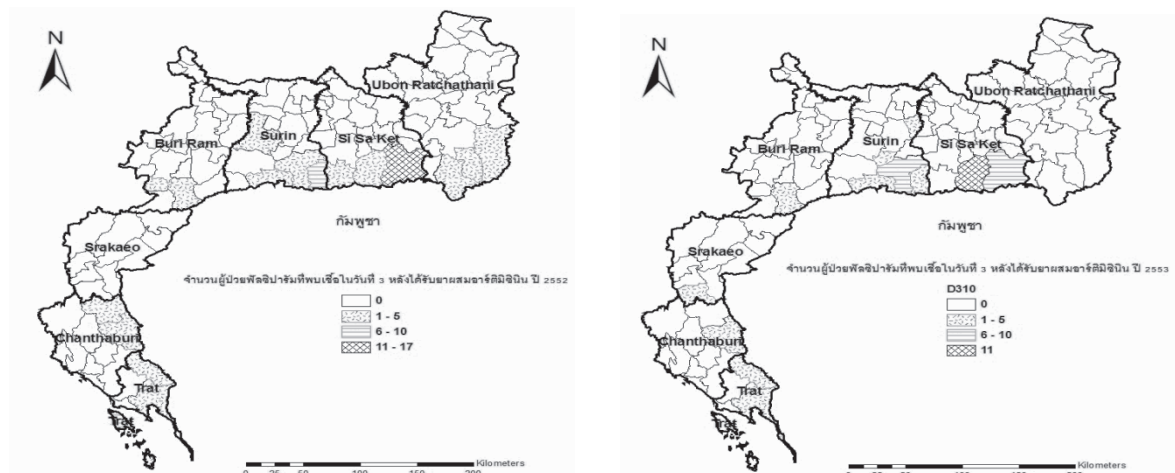
* p<0.05

บริเวณชายแดนไทย-กัมพูชา ระหว่างปี 2552-2554 พบว่า อัตราการพบเชื้อมาลาเรียฟัลซิพารัมในวันที่ 3 หลังจากได้รับยาเมโฟลควินและอาร์ติซูนเฉลี่ยประมาณร้อยละ 12.49 (95%CI = 10.38-14.60) เมื่อเปรียบเทียบกับอัตราการพบเชื้อในวันที่ 3 หลังจากได้รับยาเมโฟลควินและอาร์ติซูนระหว่างปี 2552- 2554 พบว่า อัตราการพบเชื้อเพิ่มขึ้นอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) โดยในปี 2552 พบร้อยละ 10 (95%CI = 8.01-12.79) ปี 2553 ร้อยละ 17.14 (95%CI = 12.73-21.55) และ ปี 2554 ร้อยละ 12.50 (95%CI = 2.25-22.75) การกระจายของเชื้อมาลาเรียคือยาผสมอนุพันธ์อาร์ติมิซินิน พบว่ามีการกระจายในทุกจังหวัดโดยเฉพาะอำเภอที่ติดชายแดนกับประเทศกัมพูชา ทั้งนี้จังหวัดที่มีรายงานผู้ป่วยพบเชื้อฟัลซิพารัมในวันที่ 3

หลังได้รับยาเมโฟลควินและอาร์ติซูนมากที่สุดได้แก่ ศรีสะเกษและสุรินทร์ (ภาพที่ 8-9)

4. ปัจจัยส่วนบุคคลที่เกี่ยวข้องกับการพบเชื้อในวันที่ 3 หลังการรักษาด้วยยาผสมอนุพันธ์อาร์ติมิซินินของผู้ป่วยมาลาเรียบริเวณชายแดนไทย-กัมพูชา

จากการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดี่ยว (Univariable analysis) ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการติดตาม (945 ราย หรือ 60% ของผู้ป่วยทั้งหมด) พบว่า ปัจจัยส่วนบุคคลที่มีอิทธิพลต่อการพบเชื้อในวันที่ 3 หลังการรักษาด้วยยาผสมอนุพันธ์อาร์ติมิซินินของผู้ป่วยมาลาเรียบริเวณชายแดนไทย-กัมพูชา อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ อาชีพที่ประกอบขณะติดเชื้อ



ภาพที่ 8-9 แสดงการกระจายผู้ป่วยมาลาเรียที่พบเชื้อพลาสมาในวันที่ 3 หลังจากได้รับยาฆ่าเชื้อและอาร์ติมิซินิน

($p=0.006$) ชนิดของกิจกรรมการค้นหาเชื้อมาลาเรีย ($p=0.001$) และจังหวัดที่อยู่อาศัย ($p=0.001$) เมื่อควบคุมตัวแปรกวน (Confounding factors) โดยการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงพหุ (Multivariable analysis) พบว่าตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับการพบเชื้อในวันที่ 3 หลังจากการรักษาด้วยยาผสมอนุพันธ์อาร์ติมิซินินของผู้ป่วยมาลาเรียบริเวณชายแดนไทย-กัมพูชาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่อาชีพที่ประกอบขณะติดเชื้อ ($p=0.038$) ชนิดของกิจกรรมการค้นหาเชื้อมาลาเรีย ($p=0.012$) และจังหวัดที่อยู่อาศัย ($p=0.001$) โดยพบว่าอาชีพอื่นๆ (นอกเหนือจากเด็กนักเรียน ทหาร ตำรวจ และ ทำไร่นา) มีแนวโน้มตรวจพบเชื้อมาลาเรียในวันที่ 3 คิดเป็น 1.71

เท่าของอาชีพอาชีพทำไร่นา (Adjusted OR 1.17, 95% CI= 1.03-2.83) ผู้ป่วยที่ได้รับการค้นหาเชื้อมาลาเรียแบบเชิงรุก (Active case detection) มีแนวโน้มตรวจพบเชื้อมาลาเรียในวันที่ 3 คิดเป็น 1.89 เท่าของผู้ป่วยที่ได้รับการค้นหาเชื้อมาลาเรียแบบเชิงรับ (Passive case detection) (Adjusted OR 1.89, 95% CI= 1.15-3.09) จังหวัดอุบลราชธานีมีแนวโน้มที่จะตรวจพบเชื้อมาลาเรียในวันที่ 3 น้อยกว่าจังหวัดอื่นๆ (Adjusted OR 13, 95% CI= 0.04-0.47) ในขณะที่อีกที่เหลือ 6 จังหวัดมีสัดส่วนการตรวจพบเชื้อในวันที่ 3 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 การวิเคราะห์ปัจจัยส่วนบุคคลที่เกี่ยวข้องกับการพบเชื้อในวันที่ 3 หลังจากการรักษาด้วยยาผสมอนุพันธ์อาร์ติมิซินิน

ปัจจัย	จำนวนทั้งหมด		จำนวนพบเชื้อในวันที่ 3		Univariable Analysis			Multi-variable Analysis		
	N	% column	N	% row	Crude OR	95% CI	p-value	Adjusted OR	95% CI	p-value
เพศ										
ชาย	847	(89.63)	109	(12.87)	1.46	0.71-2.98	0.278			
หญิง	98	(10.37)	9	(9.18)						

ตารางที่ 4 การวิเคราะห์ปัจจัยส่วนบุคคลที่เกี่ยวข้องกับการพบเชื้อในวันที่ 3 หลังจากการรักษาด้วยยาผสมอนุพันธ์อาร์ติมิซินิน (ต่อ)

ปัจจัย	จำนวนทั้งหมด		จำนวนพบเชื้อ ในวันที่ 3		Univariable Analysis			Multi-variable Analysis		
	N	% column	N	% row	Crude OR	95% CI	p- value	Adjusted OR	95% CI	p- value
สัญชาติ										
ไทย	849	(89.84)	106	(12.49)	1	-	0.449			
ต่างชาติ1	49	(5.19)	7	(14.29)	1.17	0.51-2.67				
ต่างชาติ2	47	(4.97)	5	(10.64)	0.83	0.32-2.15				
ชนิดพื้นที่แพร่เชื้อ										
แพร่เชื้อสูง (A1)	141	(14.92)	16	(11.35)	1.2	0.66-2.18	0.131			
แพร่เชื้อต่ำ (A2)	134	(14.18)	34	(25.37)	3.18	1.95-5.18				
ไม่แพร่เชื้อมีถุง (B1)	163	(17.25)	19	(11.66)	1.23	0.70-2.13				
ไม่แพร่เชื้อไม่มีถุง (B2)	507	(53.65)	49	(9.66)	1	-				
อาชีพ										
เด็ก/นักเรียน	59	(6.24)	3	(5.08)	0.47	0.14-1.55	0.006	0.41	0.12-1.40	0.156
ทหาร/ตรวจ	121	(12.8)	15	(12.4)	1.25	0.68-2.27		0.6	0.31-1.15	0.123
ทำนา/ทำไร่	598	(63.28)	61	(10.2)	1	-		1	-	-
อื่นๆ	167	(17.67)	39	(23.35)	2.68	1.72-4.19		1.71	1.03-2.83	0.038
ชนิดการค้นหาผู้ป่วย										
การค้นหาแบบเชิงรับ	814	(86.14)	83	(10.2)	1	-	0.001			
การค้นหาแบบเชิงรุก	131	(13.86)	35	(26.72)	3.21	2.05-5.03		1.89	1.15-3.09	0.012
จังหวัดที่อยู่อาศัย										
จันทบุรี	46	(4.87)	6	(13.04)	1	-	0.001	1	-	
ตราด	150	(15.87)	25	(16.67)	1.33	0.51-3.48		0.94	0.33-2.66	0.904
สระแก้ว	33	(3.49)	2	(6.06)	0.34	0.08-2.28		0.25	0.04-1.50	0.129
บุรีรัมย์	46	(4.87)	4	(8.7)	0.63	0.17-2.42		0.53	0.12-2.38	0.413
สุรินทร์	176	(18.62)	27	(15.34)	1.21	0.47-3.13		1.02	0.33-3.19	0.967
ศรีสะเกษ	136	(14.39)	47	(34.56)	3.52	1.39-8.91		2.99	0.98-9.17	0.055
อุบลราชธานี	357	(37.78)	7	(1.96)	0.13	0.04-0.42		0.13	0.04-0.47	0.002

อภิปรายผล

แนวโน้มจำนวนผู้ป่วยมาลาเรียบริเวณชายแดนไทย
กัมพูชาลดลงทุกปี ซึ่งสอดคล้องกับสถานการณ์ของ
ประเทศ (Phuangsoombat, 2011) อาจกล่าวได้ว่า ผลจาก

การดำเนินโครงการการยุทธศาสตร์เพื่อการยับยั้งเชื้อ
มาลาเรียที่ทนต่อยาอนุพันธ์อาร์ติมิซินินในภูมิภาคเอเชีย
ตะวันออกเฉียงใต้ (A Strategy for the containment of
artemisinin tolerant malaria parasites in South-East Asia)



บริเวณชายแดนไทย-กัมพูชาระหว่างปี 2552-2554 ทำให้จำนวนผู้ป่วยมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัม (*P.falciparum*) ลดลงร้อยละ 59.9 และจำนวนผู้ป่วยมาลาเรียชนิดไวแวกซ์ลดลงร้อยละ 24.4 โดยผู้ป่วยคนไทยมีแนวโน้มลดลงมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยต่างชาติ แนวโน้มสัดส่วนของเชื้อมาลาเรียชนิดไวแวกซ์ (*P.vivax*) เพิ่มสูงกว่าเชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัม (*P.falciparum*) ซึ่งมีลักษณะคล้ายกับสถานการณ์ทั่วไปของประเทศไทย ผู้ป่วยมาลาเรียส่วนใหญ่จะพบบริเวณอำเภอชายแดนกับประเทศเพื่อนบ้าน และมักเกิดกับกลุ่มบุคคลที่มีอาชีพเสี่ยงบางกลุ่มเท่านั้น (Cui *et al.*, 2011; Zhou *et al.*, 2005) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยมาลาเรียส่วนใหญ่ติดเชื้อนอกหมู่บ้านแต่เป็นการติดเชื้อในอำเภอที่อยู่อาศัย สอดคล้องกับสัดส่วนการติดเชื้อจากการประกอบอาชีพซึ่งพบผู้ป่วยมากในกลุ่มอาชีพเกษตรกรรมและทหาร/ตำรวจ

ในพื้นที่ที่มีการคัดกรองรักษามาลาเรียการติดตามผู้ป่วยเพื่อประเมินผลการรักษาโดยเฉพาะวันที่ 3 หลังได้รับการรักษามีความสำคัญอย่างยิ่ง เนื่องจากหากยังพบเชื้อมาลาเรียในวันที่ 3 จะเป็นตัวชี้วัดว่าเชื้อมาลาเรียมีแนวโน้มที่ดื้อต่อยารักษาและผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาขนานที่ 2 หากยังพบเชื้อมาลาเรียในวันที่ 7 ดังนั้นโครงการมาลาเรียควรหามาตรการเพิ่มประสิทธิภาพการติดตามผู้ป่วยเนื่องจากมีผู้ป่วยชนิดฟัลซิพารัมได้รับการติดตามในวันที่ 3 หลังได้รับยารักษาเพียงร้อยละ 60 เท่านั้น

ความชุกของอัตราการพบเชื้อมาลาเรียฟัลซิพารัมในวันที่ 3 หลังจากได้รับยาเมโฟลควินและอาร์ติซูเนตในพื้นที่บริเวณชายแดนไทยกัมพูชาพบประมาณปีละ 12 % ของจำนวนผู้ป่วยฟัลซิพารัมทั้งหมด (95% CI = 10.38-14.60) และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปี ซึ่งสอดคล้องกับการรายงานการพยากรณ์การดื้อต่อยาผสมอนุพันธ์อาร์ติมิซินินที่มักจะพบสัดส่วนเชื้อดื้อยาผสมอาร์ติมิซินินเพิ่มขึ้นเมื่อ

การครอบคลุมการใช้ยาดังกล่าวมีความครอบคลุมเพียงพอ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากจำนวนเชื้อที่มีความไวต่อยาผสมอนุพันธ์อาร์ติมิซินินได้ถูกกำจัดออกไป ยังคงเหลือเฉพาะเชื้อที่ดื้อต่อยาดังกล่าวทำให้ตรวจพบเชื้อในวันที่ 3 หลังการรักษามีสัดส่วนเพิ่มขึ้นเพิ่มขึ้น (Maude *et al.*, 2009) เป็นที่น่าสังเกตว่า จังหวัดอุบลราชธานีซึ่งเป็นจังหวัดที่พบเชื้อมาลาเรียฟัลซิพารัมมากที่สุด แต่กลับพบว่า มีสัดส่วนการพบเชื้อในวันที่ 3 หลังได้รับยาน้อยที่สุด (1.96 %) ซึ่งอาจกล่าวได้ว่า เป็นพื้นที่ที่ประสิทธิภาพยาผสมเมโฟลควินกับอาร์ติซูเนตยังคงมีประสิทธิภาพในการรักษามาลาเรีย ซึ่งสถานการณ์เช่นนี้มักพบในพื้นที่ที่มีเชื้อมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัมหนาแน่น (Baird, 2005; Wongsrichanalai *et al.*, 2002)

ผู้ป่วยที่ได้รับการค้นหาเชื้อมาลาเรียแบบเชิงรุก (Active case detection) มีความสัมพันธ์กับการตรวจพบเชื้อมาลาเรียในวันที่ 3 หลังจากได้รับการรักษาและส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยชาวพม่า โดยปกติแล้วผู้ป่วยจากการค้นหาแบบเชิงรุกมักเป็นผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการ (asymptomatic) และจากการวิเคราะห์พบว่า ผู้ป่วยจากกิจกรรมการค้นหาผู้ป่วยเชิงรุกได้รับการรักษาภายในวันตรวจพบเชื้อเพียงร้อยละ 59.88 เท่านั้น ซึ่งหากผู้ป่วยเหล่านี้ไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้องอาจจะทำให้เชื้อดื้อยาแพร่กระจายไปยังพื้นที่อื่น ส่งผลให้การควบคุมเชื้อดื้อยาไม่มีประสิทธิภาพสำเร็จ (Bernhards *et al.*, 2010; Wongsrichanalai *et al.*, 2002)

โดยสรุปเพื่อควบคุมเชื้อมาลาเรียดื้อต่อยาผสมอนุพันธ์อาร์ติมิซินินไม่ให้เกิดการแพร่กระจายไปบริเวณอื่น ควรเพิ่มศักยภาพการติดตามผลการรักษาให้มีประสิทธิภาพโดยเฉพาะวันที่ 3 หลังจากได้รับยารักษา ทั้งนี้เพื่อจะประเมินผลการรักษาและประเมินสถานการณ์การดื้อต่อยาของเชื้อฟัลซิพารัม เนื่องจากในพื้นที่ศึกษาพบสัดส่วนผู้ป่วยผู้ป่วยไม่แสดงอาการจำนวนมากดังนั้นควรมีค้นหา





และจัดการผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการอย่างมีประสิทธิภาพและ
ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในพื้นที่จังหวัดศรีสะเกษซึ่งเป็น
พื้นที่ที่มีอัตราการพบเชื้อในวันที่ 3 มากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

สำนักโรคติดต่อนำโดยแมลง.รายงานประจำปี 2553.

กรุงเทพฯ: สำนักโรคติดต่อนำโดยแมลง กรมควบคุมโรค
กระทรวงสาธารณสุข; 2553. 122 หน้า.

Baird JK. Effectiveness of antimalarial drugs. *New England
Journal of Medicine* 2005; 352(15):1565-77.

Bernhards O, Alfred T, Michael M, Zulfiqarali P, Adama G,
David U, *et al.* Treatment of asymptomatic carriers with
artemether-lumefantrine: an opportunity to reduce the
burden of malaria? *Malaria Journal* 2010; 9: 30.

Cui L, Yan G, Sattabongkot J, Cao Y, Chen B, Chen X, *et
al.* Malaria in the Greater Mekong Subregion:
Heterogeneity and Complexity. *Acta Tropica* 2011.

Dondorp AM, Yeung S, White L, Nguon C, Day NPJ,
Socheat D, *et al.* Artemisinin resistance: current status
and scenarios for containment. *Nature Reviews
Microbiology* 2010; 8(4): 272-80.

Hay SI, Guerra CA, Tatem AJ, Noor AM, Snow RW. The
global distribution and population at risk of malaria:
past, present, and future. *The Lancet Infectious
Diseases* 2004; 4(6): 327-36.

Maude RJ, Pontavornpinoy W, Saralamba S, Aguas R,
Yeung S, Dondorp AM, *et al.* The last man standing is
the most resistant: eliminating artemisinin-resistant
malaria in Cambodia. *Malaria Journal* 2009; 8 (1) : 31.

Noedl H, Socheat D, Satimai W. Artemisinin-resistant
malaria in Asia. *New England Journal of Medicine*
2009; 361(5): 540-1.

Phuangsoombat S. Country Profile Thai Malaria Control
Program Bangkok: Ministry of Public Health
Thailand, 2011.

Vijaykadge S, Rojanawatsirivej C, Cholpol S,
Phoungmanee D, Nakavej A, Wongsrichanalai C. In
vivo sensitivity monitoring of mefloquine
monotherapy and artesunate-mefloquine combinations
for the treatment of uncomplicated falciparum malaria
in Thailand in 2003. *Tropical Medicine & International
Health* 2006; 11(2): 211-9.

WHO. Global Plan for Artemisinin Resistance Containment.
Geneva: 2011.

WHO. Global Report on Antimalarial Drug Efficacy and
Drug Resistance: 2000–2010. Geneva.

WHO. Strategic Plan to Strengthen Malaria Control and
Elimination in the Greater Mekong Subregion: 2010
–2014. Bangkok: Mekong Malaria Programme, 2009.

WHO. World Malaria Report 2010. World Health
Organization, 2010. 9241564105.

Wongsrichanalai C, Pickard AL, Wernsdorfer WH, Meshnick
SR. Epidemiology of drug-resistant malaria. *The Lancet
Infectious Diseases* 2002; 2(4) : 209-18.

Zhou G, Sirichaisinthop J, Sattabongkot J, Jones J,
Bjornstad ON, Yan G, *et al.* Spatio-temporal
distribution of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax*
malaria in Thailand. *The American journal of
tropical medicine and hygiene.* 2005; 72(3): 256.

