

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

มาลาเรียในสัตว์ปีก (Avian malaria) เกิดจากปรสิตเซลล์เดียว สกุล *พลาสโมเดียม* (*Plasmodium*) (Garnham, 1966) ชนิดที่ก่อโรคและเป็นปัญหาสำคัญสูงสุดต่ออุตสาหกรรมการเลี้ยงไก่ของประเทศไทย คือ *P. gallinaceum* (ทัศนีย์และคณะ, 2538) โดยมียุงลาย (*Aedes* spp.) ยุงรำคาญ (*Culex* spp.) ยุงเสือ (*Mansonia* spp.) ยุงป่า (*Armigeres* spp.) ยุงก้นปล่อง (*Anopheles* spp.) และยุงสกุล *Culiseta* เป็นพาหะนำโรค (Huff, 1965 ; Levine, 1985 ; Garnham, 1966)

โรคมมาเลียไก่ในประเทศไทยมีการระบาดแพร่หลายในฟาร์มไก่เนื้อและไก่ไข่ที่เลี้ยงแบบอุตสาหกรรม และเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องทุกปี ทำให้เกิดความสูญเสียทางเศรษฐกิจ โดยเกิดการระบาดขึ้นครั้งแรกในไก่เนื้อที่เลี้ยงบนเล้าลอยในเขตชานเมืองกรุงเทพฯและจังหวัดนครนายก (ทัศนีย์ และคณะ, 2538) ไก่ติดเชื้อที่แสดงอาการรุนแรงมักพบมีอุจจาระสีเขียว ซึม เบื่ออาหาร โลหิตจาง และตายในที่สุด ในการระบาดครั้งนั้นพบว่าไก่เนื้อมีอัตราการป่วยร้อยละ 50-55 และอัตราการตายร้อยละ 11-20 มูลค่าความสูญเสียที่ประเมินได้คิดเป็นเงินประมาณ 1 ล้านบาท สำหรับการระบาดของโรคมมาเลียในไก่ไข่ที่เกิดขึ้นในปี 2540 พบว่าไก่ไข่ในฟาร์มแห่งหนึ่งมีอัตราการตายสูงร้อยละ 20 อัตราการไข่ลดลงจากเดิมร้อยละ 10-30 และไข่มีคุณภาพด้อยลง (ปิยนุช และทัศนีย์, 2541) วินัย และคณะ (2542) รายงานการระบาดของโรคมมาเลียในไก่พันธุ์สยาม-ญี่ปุ่น ระหว่างเดือนพฤศจิกายน 2541 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ 2542 มีอัตราการป่วยร้อยละ 65 และอัตราการตายร้อยละ 18 การระบาดของโรคมมาเลียไก่ทั้งในไก่เนื้อ ไก่ไข่ และไก่พื้นเมือง จากแหล่งต่างๆในประเทศไทยที่มีผู้สำรวจตั้งแตปี พ.ศ. 2538 จนถึงปัจจุบัน รวมทั้งสิ้น 43 จังหวัด (ชัยศิริ, 2542; มนัสนันท์, ติดต่อส่วนตัว) คือ พระนครศรีอยุธยา สระบุรี อ่างทอง สิงห์บุรี นนทบุรี ปทุมธานี ชลบุรี นครนายก ปราจีนบุรี ฉะเชิงเทรา สมุทรปราการ นครราชสีมา สุรินทร์ ขอนแก่น ชัยภูมิ ลำพูน พิชณุโลก นครสวรรค์ กำแพงเพชร พิจิตร เพชรบุรี ราชบุรี สุพรรณบุรี นครศรีธรรมราช กระบี่ พัทลุง สงขลา ตรัง นราธิวาส กรุงเทพฯ นครปฐม ลพบุรี เชียงใหม่ บุรีรัมย์ สระแก้ว เพชรบูรณ์ ระยอง สกลนคร สุราษฎร์ธานี สมุทรสาคร ประจวบคีรีขันธ์ อุบลราชธานี และ ชัยนาท ระหว่างปี พ.ศ. 2543-2544 มีการระบาดของโรคมมาเลียมากที่สุดในพื้นที่ที่มีการเลี้ยงไก่ไข่นาน โดยเฉพาะจังหวัดฉะเชิงเทรา (ชัยศิริ, 2545) ปัจจุบันโรคมมาเลียไก่ยังคงระบาดแพร่หลายทั่วประเทศเป็นประจำทุกปีโดยเฉพาะช่วงฤดูฝน ทำให้เกษตรกรผู้เลี้ยงไก่สูญเสียรายได้เนื่องจากผลผลิตลดลง และมีรายจ่ายเพิ่มขึ้นมากกว่าปกติเนื่องจากจำเป็นต้องใช้ยาต้านมาลาเรียรักษาโรคอย่างต่อเนื่องเพื่อแก้ไขปัญหที่เกิดขึ้น

## 1.2 มุลเหตุจูงใจ

เนื่องจากโรคมมาเลียในไก่เนื้อและไก่ไข่เป็นโรคที่มีการระบาดอย่างแพร่หลายและอุบัติขึ้นเฉพาะในประเทศไทยเท่านั้น สร้างปัญหาให้กับเกษตรกรและเกิดการสูญเสียทางเศรษฐกิจในอุตสาหกรรมเลี้ยงไก่เพิ่มสูงขึ้นทุกๆปี การควบคุมป้องกันและการใช้ยารักษาโรคที่มีประสิทธิภาพและถูกต้อง จึงมีความสำคัญและจำเป็นอย่างยิ่ง ปัจจุบันยาต้านมาเลียซึ่งเป็นที่ยอมรับและมีประสิทธิภาพและหลายมากนั้นมี 2 ชนิดคือ chloroquine และ doxycycline โดยที่ยา chloroquine มีการใช้ตั้งแต่เริ่มพบเชื้อมาเลียในไก่เป็นครั้งแรกจนถึงบัดนี้ ซึ่งยาดังกล่าวสามารถออกฤทธิ์ที่ไปยังยังเชื้อระยะที่ไม่มีเพศในกระแสเลือดไม่ให้เกิดการเจริญเติบโต แต่ไม่สามารถกำจัดเชื้อให้หมดไปจากกระแสเลือดได้ (ปิยบุษ และคณะ, 2542b; คำเนิน, 2544) สำหรับยา doxycycline นั้นได้มีการใช้แพร่หลายเช่นกัน เพื่อทดแทนยา chloroquine ที่มีรสขมและมีผลกระทบต่อการทำงานของไต และผลผลิต ยา doxycycline ทำให้ไก่มีอัตราการตายลดลงและผลผลิตเพิ่มขึ้น แต่ก็ไม่สามารถกำจัดเชื้อให้หมดไปได้ (ปิยบุษ และคณะ, 2542a; คำเนิน, 2544) นอกเหนือจาก chloroquine และ doxycycline แล้วยังมียาต้านมาเลียอื่นอีกหลายชนิดที่ใช้ในคน และได้นำมาประยุกต์ใช้ในสัตว์ปีก (Kazim *et al.*, 1979 ; พรหมพร และคณะ, 2543 ; คำเนิน, 2544)

pyrimethamine เป็นยาต้านมาเลียชนิดหนึ่งที่มีการออกฤทธิ์ทำลายเชื้อมาเลียในระยะที่ไม่มีเพศในเลือดไก่ และระยะ sporogony ขณะที่มีการพัฒนาอยู่ในยุง (Goldsmith, 1998 ; Gwadz *et al.*, 1983) โดยมีกลไกที่ไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ dihydrofolate reductase (DHFR) ของเชื้อมาเลีย (Foote and Cowman, 1994) และมีประสิทธิภาพดีต่อการรักษาโรคมมาเลียในคนที่เกิดจากเชื้อ *P. falciparum* และ *P. vivax* แต่อาจทำให้เกิดปัญหาภาวะที่เชื้อคือต่อยาได้ค่อนข้างง่าย (Thaithong and Beale, 1992 ; Thaithong and Beale, 1981 ; Pinichpongse *et al.*, 1982)

การใช้ยา pyrimethamine เพื่อรักษาโรคมมาเลียที่เกิดจากการติดเชื้อ *P. gallinaceum* ในไก่เนื้อและไก่ไข่นั้นมีการศึกษาน้อยมาก ในประเทศไทยได้มีรายงานการทดลองศึกษาเบื้องต้นเกี่ยวกับการใช้ยา pyrimethamine รักษาการติดเชื้อ *P. gallinaceum* ในลูกไก่ไข่ โดยใช้ยาขนาด 25 ppm. ให้กินติดต่อกันนาน 3 วัน แต่ยังไม่สามารถหาข้อสรุปได้ว่ายามีประสิทธิผลต่อเชื้อระยะที่อยู่ในกระแสเลือดได้หรือไม่ (พรหมพร และคณะ, 2543) สำหรับรายงานอื่นๆ ในการศึกษาย้อนหลังทั้งหมด พบว่าการศึกษาประสิทธิภาพของยา pyrimethamine ต่อการติดเชื้อ *P. gallinaceum* เป็นการทดลองที่มุ่งเน้นเพื่อนำมาใช้เป็นต้นแบบในการรักษาโรคมมาเลียในคนที่เกิดจากเชื้อ *P. falciparum* (Garnham, 1980 ; Rollo 1952a, b ; Jense and Waters, 1995) และเพื่อศึกษาภาวะการคือต่อยาของเชื้อนี้เท่านั้น (Rollo 1952a, b ; Greenberg and bond, 1954 ; Singh *et al.*, 1952) โดยพบว่าเชื้อ *P. gallinaceum* ที่มีความไวต่อยา pyrimethamine เมื่อได้รับขนาด 0.04 มก.กก.<sup>-1</sup> อย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน 7 เดือน หรือการใช้ขนาด 1 ถึง 15 มก.กก.<sup>-1</sup> อย่างต่อเนื่อง 13 ครั้ง พบว่าเชื้อสามารถกลายพันธุ์และเกิดภาวะคือต่อยาขึ้นได้



จากเหตุผลดังกล่าวจึงเป็นมูลเหตุจูงใจให้มีการศึกษาในครั้งนี้เพื่อจะได้ทราบถึงประสิทธิภาพของยา pyrimethamine ต่อเชื้อ *P. gallinaceum* และผลกระทบต่อยีนที่ผลิตเอนไซม์ dihydrofolate reductase-thymidylate synthase (*dhfr-ts* gene) เพื่อพิจารณาความเหมาะสมในการใช้ยา pyrimethamine ในการรักษาและควบคุมโรคมาลาเรียในในประเทศไทย รวมทั้งภาวะการดื้อต่อยาของเชื้อที่อาจเกิดขึ้นได้ในอนาคต

### 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

- 1.3.1 เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา pyrimethamine ในการรักษาโรคมาลาเรียในไก่
- 1.3.2 เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของเชื้อ *P. gallinaceum* หลังการให้ยา pyrimethamine อย่างต่อเนื่องในขนาด minimum effective dose (MED) และขนาดที่เพิ่มขึ้นเป็น 2 4 8 และ 16 เท่าของ MED
- 1.3.3 เพื่อศึกษาลำดับเบสของยีน *dhfr-ts* ของเชื้อ *P. gallinaceum* ก่อนและหลังจากที่เชื้อได้รับยา pyrimethamine ขนาด MED หรือมากกว่า 1 MED อย่างต่อเนื่อง

### 1.4 สมมติฐานการวิจัย

- 1.4.1 ยา pyrimethamine มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคมาลาเรียในไก่
- 1.4.2 ระดับเชื้อ *P. gallinaceum* ในกระแสเลือดของไก่มีการเปลี่ยนแปลงหลังจากได้รับยา pyrimethamine ขนาด MED (หรือมากกว่า 1 MED) อย่างต่อเนื่อง
- 1.4.3 ลำดับเบสของยีน *dhfr-ts* ของเชื้อ *P. gallinaceum* ก่อนได้รับยาและหลังจากได้รับยา pyrimethamine ขนาด MED (หรือมากกว่า 1 MED) อย่างต่อเนื่อง มีความแตกต่างกัน

### 1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 1.5.1 เป็นแนวทางในการนำยา pyrimethamine มาใช้ในการรักษาและควบคุมโรคมาลาเรียในไก่
- 1.5.2 การใช้ยา pyrimethamine รักษาโรคมาลาเรียในไก่อย่างต่อเนื่อง จะทำให้เชื้อ *P. gallinaceum* ดื้อต่อยาได้หรือไม่
- 1.5.3 ทราบลำดับเบสของยีน *dhfr-ts* ของเชื้อ *P. gallinaceum* ในสภาวะปกติและสภาวะที่ได้รับยา pyrimethamine ต่อเนื่อง
- 1.5.4 ทราบความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อที่ปรากฏในกระแสเลือด และขนาดยาที่เหมาะสมในการนำมาศึกษาภาวะดื้อยาของเชื้อต่อไปในอนาคต