

บทความปริทัศน์

พลาสโมเดียม โนวัลซาย : โรครีบจากสัตว์ ภัยร้ายที่คนไม่นึกถึง

มรกต แก้วธรรมสอน

หน่วยปรสิตวิทยา ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**บทคัดย่อ** *Plasmodium knowlesi* เป็นเชื้อก่อโรคมาลาเรียที่พบในลิงแสม (*Macaca fascicularis*) และลิงกัง (*Macaca nemestrina*) ในตามธรรมชาติ ก่อนหน้านั้น เป็นที่เข้าใจกันว่าเชื้อชนิดนี้มีโอกาสติดต่อสู่คนน้อยมาก จนในปี ค.ศ. 2004 ได้มีการใช้ปฏิกิริยาลูกโซ่ (PCR) ตรวจสอบฟิล์มเลือดผู้ป่วยมาลาเรีย ที่แต่เดิมถูกวินิจฉัยว่าเป็น เชื้อมาลาเรียชนิด *Plasmodium malariae* หรือ *Plasmodium falciparum* ซึ่งเป็นเชื้อมาลาเรียที่พบได้ปกติ ของคนอยู่แล้ว พบว่าในเลือดผู้ป่วยจำนวนมาก ที่นำกลับมาตรวจสอบนั้น เป็นเชื้อมาลาเรียชนิด *Plasmodium knowlesi* มากกว่าร้อยละ 80 ต่อมาได้มีการสำรวจลักษณะเดียวกันไปในหลายประเทศในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ก็พบผลลักษณะคล้ายๆ กัน ซึ่งในประเทศไทยได้มีการพบเชื่อดังกล่าว ในเลือดคนและเลือดลิงในหลายจังหวัด ดังนั้นจึงเป็นที่ยืนยันแน่นอนแล้วว่า *Plasmodium knowlesi* เป็นโรครีบจากสัตว์ (zoonosis) และถือเป็นมาลาเรีย ที่ก่อโรคในคนชนิดที่ 5 ที่อาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ หากได้รับการตรวจวินิจฉัยได้ตั้งแต่นั้นๆ ก็สามารถรักษาได้ทัน การณ์ผู้ที่มีโอกาสเข้าไปใกล้แหล่งที่มีโรครีบ หรือมีพาหะนำเชื้อ เช่น นักท่องเที่ยว สัตวแพทย์ที่ปฏิบัติงานกับสัตว์ป่า นักอนุรักษ์ เจ้าหน้าที่กรมอุทยาน สัตว์ป่าและพรรณพืช หรือนักนิเวศน์วิทยา ควรต้องให้ความตระหนักในการป้องกัน ตัว เชียงใหม่สัตวแพทยสาร 2556; 11(3): 289-300

**คำสำคัญ:** *Plasmodium knowlesi*, โรครีบจากสัตว์, ลิง, เอเชียตะวันออกเฉียงใต้

**ติดต่อสอบถามความได้ที่ :** มรกต แก้วธรรมสอน หน่วยปรสิตวิทยา ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนอังรีดูนังต์ แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทรศัพท์ 0-22189667 โทรสาร 0-22189666 E-mail: morakot.k@chula.ac.th ได้รับบทความวันที่ 1 กรกฎาคม 2556

***Plasmodium knowlesi* คืออะไร?**

คือหนึ่งในเชื้อโปรโตซัวในสกุล *Plasmodium* spp. ที่เป็นสาเหตุของโรคมาลาเรียในลิง และได้รับความสนใจเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ในขณะนี้ เชื้อในสกุลนี้ทั้งหมดอาศัยอยู่ใน reticulo-endothelial cells และ เม็ดเลือดแดง (Antinori et al., 2012) โปรโตซัวสกุลนี้พบได้ทั้งในคน และสัตว์ที่มีวิวัฒนาการใกล้เคียงกับคนคือลิง และยังพบได้ในสัตว์ฟันแทะ สัตว์ปีกและจัดอยู่ในไฟลัม Apicomplexa

เช่นเดียวกับ *Babesia* spp., *Toxoplasma* spp., *Cryptosporidium* spp. และ *Isospora* spp. ในคน *Plasmodium* spp. เป็นสาเหตุของโรคมาลาเรียหรือมีอีกชื่อหนึ่งคือโรคไข้จับสั่น ในต่างประเทศอาจเรียกอีกชื่อคือ blackwater fever สำหรับใช้กับผู้ป่วยที่มีอาการขั้นรุนแรงคือ เกิด hemolysis อย่างมากจนปัสสาวะที่ออกมาเป็นสีดํา ซึ่งทั้งสองชื่อหลังนี้ ในคนไม่เป็นที่นิยมใช้แล้ว เชื้อ *Plasmodium* spp. ต้องการโฮสต์ที่ไม่มีกระดูก

สันหลัง และสัตว์ที่มีกระดูกสันหลังเพื่อให้การเจริญครบวงจรชีวิต คือต้องอาศัยยุงเป็นพาหะถ่ายทอดเชื้อระยะมีเพศคือ gametocyte จากเลือดผู้ป่วย ไปสู่ยุง (Coatney et al., 1971) ซึ่งในเลือดจะมีทั้ง macrogametocyte: MAC (เซลล์สร้างเซลล์สืบพันธุ์เพศเมีย) และ microgametocyte: MIC (เซลล์สร้างเซลล์สืบพันธุ์เพศผู้) *P. knowlesi* มีพาหะตามธรรมชาติ ที่ได้รับการยืนยันคือยุงก้นปล่อง (Collins et al., 1971) จะกล่าวถึงต่อไปในหัวข้อการถ่ายทอดเชื้อจากลิงสู่คนเมื่อยุงดูดเลือดเข้าไปแล้ว เชื้อทั้ง MAC และ MIC จะเปลี่ยนเป็นเซลล์สืบพันธุ์เพศเมียและเพศผู้แล้วผสมพันธุ์กัน พัฒนาไปเป็นระยะ zygote และต่อมาจะกลายเป็น ookinete เคลื่อนที่ไปอยู่ใต้เยื่อบุผนังทางเดินอาหารส่วนกลางจากนั้นถึงจะเริ่มแบ่งตัวเพิ่มจำนวน กลายเป็นเชื้อระยะ oocyst ต่อมาเป็น sporozoite และเคลื่อนที่ไปที่ต่อมน้ำลาย เมื่อยุงเพศเมียไปดูดเลือดโฮสต์ที่มีกระดูกสันหลัง จะปล่อย sporozoite ซึ่งเป็นระยะติดต่อให้เข้าไปพัฒนาและเพิ่มจำนวนในตับ (Garnham, 1966) จากนั้นจึงเข้าไปเจริญในเม็ดเลือดแดง เพิ่มจำนวนแบบไม่อาศัยเพศ (schizogony) (Collins, 2012) โดยจะเริ่มพัฒนาจากระยะที่เรียกว่า trophozoite จนเป็นระยะ schizonts ที่ภายในจะมีเซลล์ที่เรียกว่า merozoite จำนวนมาก (Garnham et al., 1957) พบว่า *P. knowlesi* มีวิวัฒนาการใกล้เคียงกับเชื้อมาลาเรียชนิด *P. vivax* คือมีลักษณะชีววิทยาในการเข้าสู่เม็ดเลือดแดง (erythrocyte invasion) ของโฮสต์เหมือนกัน คือต้องการ receptor ของเชื้อ (Duffy Antigen Receptor for Chemokine; DARC) ที่อยู่บนผิวของเซลล์เม็ดเลือดแดงเช่นเดียวกับกรณีของ *P. vivax* (Miller et al., 1975, 1976) นอกจากนี้ *P. knowlesi* ยังมีวงจรการพัฒนาในเม็ดเลือดแดง (schizogonic cycle) ที่สั้นเพียง 24 ชั่วโมง (Sinton and Mulligan, 1932, 1933) ดังนั้นจะทำให้จำนวนเชื้อระยะที่อยู่ในกระแสเลือด (erythrocytic stage) เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว (schizogonic cycle ของ *P. falciparum*, *P. vivax* และ *P. ovale* ใช้เวลาประมาณ 48 ชั่วโมง *P. malariae* 76 ชั่วโมง (Garnham,

1966)) เมื่อเชื้อพัฒนาไปเป็นเซลล์สร้างเซลล์สืบพันธุ์ (gametogony) จะเป็นระยะติดต่อกับโฮสต์ถัดไป

### ศักยภาพในการเป็นโรครับจากสัตว์ (zoonotic potential)

เชื้อมาลาเรียในลิงชนิดต่างๆ เช่น *P. cynomolgi*, *P. schwetzi*, *P. brasilianum*, *P. inui* และ *P. knowlesi* สามารถถ่ายทอดเชื้อสู่คนผ่านทางกรงให้เลือดที่มีเชื้อโดยตรง รวมทั้งการให้ยุงถ่ายทอดเชื้อ (ตารางที่ 1) ในทางกลับกัน เชื้อทุกชนิดที่กล่าวมา ยกเว้น *P. schwetzi* ที่ไม่มีข้อมูล พบว่าลิงสามารถติดเชื้อจากคนเช่นกันผ่านการให้เชื้อเข้ากระแสเลือดมีเชื้อมาลาเรียของลิงเพียงสองชนิดคือ *P. cynomolgi* และ *P. knowlesi* ที่พบว่าลิงสามารถติดเชื้อจากคน ผ่านทางการให้ยุงถ่ายทอดเชื้อ และมีเพียงชนิดเดียวที่ได้รับการยืนยันว่าเป็นโรครับจากสัตว์ คือเชื้อมาลาเรียชนิด *P. knowlesi* ในระยะแรกๆ พบเชื้อชนิดนี้ในลิงแสม (*Macaca fascicularis*) ที่นำเข้าไปประเทศอินเดีย โดยลิงมีแหล่งกำเนิดมาจากประเทศสิงคโปร์ (Knowles and Gupta, 1932) ในอดีตเข้าใจแต่เพียงว่าเชื้อมาลาเรียชนิดนี้ เป็นเชื้อมาลาเรียที่ติดตามธรรมชาติของสัตว์ป่า มีลิงแสม (*M. fascicularis*) และลิงกัง (*M. nemestrina*) เป็นโฮสต์หลัก ซึ่งลิงทั้งสองชนิดพบได้ในทุกภาคของประเทศไทยเช่นกัน การติดเชื้อโดยธรรมชาติ (naturally infection) คือผ่านการถ่ายทอดเชื้อของยุง ถูกตรวจพบโดยบังเอิญ ในเลือดทหารอเมริกันตั้งแต่ปี ค.ศ. 1965 โดยมีประวัติการค้นพบโดยย่อดังนี้ ทหารคนดังกล่าวมีอายุขณะนั้น 37 ปี ได้เข้าไปปฏิบัติภารกิจนาน 5 วัน ในเขตป่าของประเทศมาเลเซีย ในระหว่างเดินทางกลับประเทศ ได้มีอาการไข้ขึ้น หนาวสั่น พอเดินทางถึงฐานทัพอากาศในรัฐแคลิฟอร์เนีย (California) ในเบื้องต้น แพทย์ที่ปฏิบัติงานขณะนั้นให้การวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อของระบบหายใจส่วนต้น (upper respiratory infection) หลังจากนั้น เนื่องจากอาการไข้ยังไม่ลด ผู้ป่วยคนดังกล่าวได้ไปพบแพทย์ประจำครอบครัวที่แมริแลนด์ (Maryland) แพทย์ผู้ตรวจได้เจาะเลือดและ

ทำฟิล์มเลือดบาง (thin blood smear) พบเชื้อที่มีรูปร่างคล้ายกับ *P. falciparum* (ring form) จึงได้ส่งต่อผู้ป่วยไปที่โรงพยาบาลทหารบก Water Reed ในกรุงวอชิงตัน ดีซี (Washington D.C.) แต่เนื่องจากวันนั้นตรงกับวันหยุดเสาร์อาทิตย์ ทางโรงพยาบาลจึงส่งต่อผู้ป่วยไปที่คลินิกศูนย์ของสถาบันสุขภาพแห่งชาติ (Clinical Center of NIH) ซึ่งแพทย์ผู้ตรวจได้ให้ความสนใจมาก และได้วินิจฉัยเบื้องต้นว่าเป็น *P. malariae* แพทย์และนักวิจัยได้เจาะเลือดผู้ป่วยและส่งเลือดต่อไปที่ทัณฑสถาน (US penitentiary) ที่แอตแลนต้า และได้ฉีดเลือดดังกล่าวเข้าสู่ร่างกายนักโทษที่เป็นอาสาสมัคร (เข้าใจว่านักโทษไม่มีทางเลือก) ในที่สุดนักวิจัยได้สรุปว่าเป็นเชื้อมาลาเรียชนิด *P. knowlesi* หลังจากที่ได้ passage เชื้อไปสู่คนอีก 6 คน และลิงอีก 3 ตัว (Chin et al., 1965) โดยอาสาสมัครสามารถฟื้นจากอาการป่วยเมื่อได้รับยาต้านมาลาเรีย แต่ลิงทั้งหมดตายเนื่องจากปริมาณเชื้อในกระแสเลือดที่สูง และผู้วิจัยต้องการศึกษาอาการ ต่อมาโรคมาลาเรียในลิงได้รับความสนใจมากขึ้นเนื่องจากว่าอาจจะเป็นโรครับจากสัตว์ อีกทั้งยังมีผู้ป่วยติดเชื้อมาลาเรียชนิด *P. cynomolgi* โดยบังเอิญ (accidental infection) เพราะมีผู้ได้รับเชื้อจากลิงมากัด (Coatney et al., 1971) และมีผู้ค้นคว้าด้านต่างๆ เพิ่มขึ้นอีกมากมายตั้งแต่นั้นเป็นต้นมา

ต่อมา Singh และคณะ (2004) ได้รายงานการพบเชื้อมาลาเรีย *P. knowlesi* ในประชากรคนที่อาศัยอยู่ในเกาะบอร์เนียวในประเทศมาเลเซีย จำนวน 116 (82%) คนจากทั้งหมด 141 คน ที่แต่เดิมถูกวินิจฉัยด้วยวิธีการดูแผ่นฟิล์มเลือดว่าติดเชื้อมาลาเรียชนิด *P. malariae* แต่เมื่อเอาเลือดผู้ป่วยจากสไลด์ที่เก็บไว้มาตรวจด้วย PCR กลับพบว่า เป็นเชื้อ *P. knowlesi* ต่อมา Lee และคณะ (2009) ได้ตรวจตัวอย่างสไลด์ที่เก็บจากเมือง Sarawak ประเทศมาเลเซียด้วย PCR เช่นกันตัวอย่างดังกล่าวเก็บไว้ตั้งแต่ปี 1996 จากผู้ป่วยจำนวน 36 คน โดยก่อนหน้านั้นฟิล์มเลือดเหล่านี้ ถูกวินิจฉัยว่าเป็น *P. malariae* พบว่าเกือบทั้งหมดเป็น *P. knowlesi* (97%) ซึ่งหลังจากนั้นจึงเป็นที่แน่ชัดว่า *P. knowlesi* เป็นโรครับจากสัตว์มานาน

แล้วก่อนที่จะเป็นที่ตระหนักรู้กัน ต่อมาในปี 2008 ได้มีการถอดรหัสลำดับพันธุกรรมจีโนม (genome) ของ *P. knowlesi* สำเร็จ (Pain et al., 2008) เมื่อไม่นานมานี้ Moon และคณะ (2013) พบว่า *P. knowlesi* สามารถปรับตัวให้สามารถรุกราน (invade) เม็ดเลือดแดงคนจากเดิมที่ต้องอาศัยเม็ดเลือดลิงอย่างเดียวในการเพาะเลี้ยงเชื้อ การเพิ่มสัดส่วนเม็ดเลือดแดงคนปนไปกับเม็ดเลือดแดงลิง พบว่าสามารถเลี้ยง *P. knowlesi* แบบต่อเนื่องในหลอดทดลองได้เช่นเดียวกับเชื้อ *P. falciparum* อันจะนำไปสู่การพัฒนางานวิจัยมาลาเรียในเชิงลึกต่อไป เพราะเป็นที่ทราบว่าการใช้ลิงเป็นสัตว์ทดลองในยุคปัจจุบัน ได้รับการยอมรับน้อยลง และมีความค่าใช้จ่ายที่สูงมาก

#### แหล่งระบาดของ *P. knowlesi*

เชื้อมาลาเรียชนิดนี้พบได้น้อยในประเทศแถบแอฟริกา โดยเฉพาะแถบประเทศทางฝั่งตะวันตกของทวีป ซึ่งมีสาเหตุมาจากที่ประชากรในประเทศแถบนี้ไม่มี receptor ของเชื้อ (Duffy Antigen Receptor for Chemokine; DARC) ชนิดนี้บนผิวของเซลล์เม็ดเลือดแดงเช่นเดียวกับกรณีของ *P. vivax* โรคนี้ถ้าพิจารณาจากหลักฐานสไลด์ฟิล์มเลือด ที่เก็บไว้นานย้อนหลังกลับไปหลายๆ ปี พบว่าไม่ใช่เป็นโรคอุบัติใหม่ หากแต่เป็นโรคที่ “unrecognized” คือมีเชื้ออยู่แล้วทั้งในลิงและในคน แต่เนื่องจากการตรวจวินิจฉัยเชื้อมาลาเรียเมื่อก่อนไม่ได้ใช้เทคนิคทางอณูชีวภาพมากนัก ทำให้การวินิจฉัยผิดพลาดไป มีแหล่งระบาดในหลายประเทศในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ตั้งแต่ชายแดนประเทศจีน-พม่า (Zhu, 2006; Jiang, 2010) มาเลเซีย (Singh et al., 2004; Anderios et al., 2008; Cox-Singh et al., 2008; Joveen-Neoh et al., 2011; Naing et al., 2011; Rajahram et al., 2012; Singh et al., 2011; William et al., 2011) กัมพูชา (Khim et al., 2011) เวียดนาม (Van den Eede et al., 2009; Nakazawa et al., 2009; Merchand et al., 2011) สิงคโปร์ (Ng, 2008; Ong, 2009; Jeslyn, 2011) อินโดนีเซีย (Figtree et al., 2010;

Sulistyaningsih et al., 2010) พิลิปปีนส์ (Lu-chavez et al., 2008; Ennis et al., 2008; Kuo et al., 2009) บรูไน (UK Health Protection Agency, 2011) ในประเทศไทย มีจังหวัดที่พบรายงานเชื้อมาลาเรียในลิงที่จังหวัดนราธิวาส ซึ่งจังหวัดที่มีรายงานการพบเชื้อมาลาเรียในลิงได้แก่ ยะลา นราธิวาส ประจวบคีรีขันธ์ และจันทบุรี (Jongwutiwes et al., 2004, 2011; Putaporntip et al., 2009; Sermwittayawong et al., 2012)

### การถ่ายทอดเชื้อมาลาเรียจากสัตว์สู่คนของ

#### *P. knowlesi*

การถ่ายทอดเชื้อเข้าสู่ร่างกายโฮสต์ต้องอาศัยยุงเป็นพาหะทางชีวภาพ (biological vector) เพื่อเพิ่มจำนวนและพัฒนาเป็นระยะติดต่อกัน มียุงก้นปล่อง (*Anopheles* spp.) เป็นพาหะ การถ่ายทอดเชื้อเกิดขึ้นในแหล่งที่มีพาหะนำโรคคือยุงก้นปล่องอาศัยอยู่ การถ่ายทอดเชื้อเกิดขึ้นได้สองแบบคือ ถ่ายทอดจากลิงสู่คน และ จากคนสู่คน ซึ่งภายหลังจากที่ถูกยุงกัดแล้ว สามารถตรวจพบเชื้อระยะมีเพศ (gametocytes) ได้ในกระแสเลือดภายใน 10-12 วัน ยุงที่มีรายงานว่าตรวจพบเชื้อได้แก่ *Anopheles hakeri* พบในประเทศมาเลเซีย (Wharton and Eyles 1961) จากรายงานในประเทศสิงคโปร์ คาดว่ายุง *A. kochi* มีศักยภาพในการเป็นพาหะ (Jeslyn et al., 2011) การศึกษาศักยภาพในการเป็นพาหะนำเชื้อ *P. knowlesi* พบว่ายังมียุงก้นปล่องหลายสายพันธุ์ที่สามารถเป็นพาหะนำเชื้อได้แก่ *A. balabacensis*, *A. stephensi*, *A. maculatus*, *A. freeborni* (Hawking and Mellanby, 1953; Collins et al., 1967, 1971) โดยยุง *A. balabacensis* สามารถถ่ายทอดเชื้อได้ทั้งจากลิงสู่คน และจากคนสู่ลิง *A. latens* เป็นพาหะตามธรรมชาติ ที่ดูดเลือดได้ทั้งของลิงและคน (Vythilingam et al., 2006; Tan et al., 2008; Vythilingam, 2010) มีผู้ศึกษา ยุงก้นปล่องสายพันธุ์ *A. dirus* ในประเทศเวียดนาม พบว่าสามารถตรวจพบเชื้อ *P. knowlesi* ร่วมกับ *P. falciparum* และ *P. vivax* ในต่อมน้ำลายยุงชนิดนี้ (Nakazawa et al., 2009; Merchand et al.,

2011) ซึ่งทำให้เป็นที่น่าตกใจว่า ยุงสายพันธุ์นี้อาจเป็นพาหะนำเชื้อจากคนสู่คน เพราะยุงก้นปล่องสายพันธุ์ดังกล่าวเป็นพาหะนำเชื้อมาลาเรียในที่พบอยู่ในประเทศไทยอยู่แล้ว (ตารางที่ 1)

#### ระยะฟักตัวของโรค

ระยะฟักตัวของโรคในลิงพบว่าใช้เวลาประมาณ 7-8 วัน (Vythilingam et al., 2008) ส่วนระยะฟักตัวของโรคในคน ใช้ระยะเวลา 3-14 วัน (Van Rooyen and Pile, 1935) ซึ่งสั้นมากที่สุดในการติดเชื้อมาลาเรียที่ก่อโรคในคนและลิง เชื้อชนิดนี้มีวงจรระยะไม่อาศัยเพศ (asexual cycle) 24 ชั่วโมง ซึ่งเร็วกว่า *P. falciparum*, *P. vivax* และ *P. ovale* อยู่ประมาณ 24 ชั่วโมง และ *P. malariae* 48 ชั่วโมง (Garnham, 1966)

#### อาการของผู้ป่วย

การติดเชื้อ *P. knowlesi* ไม่แสดงอาการจำเพาะที่จะแยกออกจากอาการของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *P. falciparum* หรือ *P. vivax* (William et al., 2011) ผู้ป่วยจะมีอาการปวดศีรษะ มีไข้ หนาวสั่น มีเหงื่อออก ปวดหลัง ปวดกล้ามเนื้อ (Ng et al., 2008; Luchavez et al., 2008; Lee et al., 2010) ในผลตรวจเลือดมักพบผู้ป่วยมีเกล็ดเลือดต่ำด้วย ในรายที่เสียชีวิต พบว่าผู้ป่วยมีอาการทางระบบทางเดินอาหารด้วย เช่นท้องเสีย อาเจียน (Cox-Singh et al., 2010) หลายครั้งมีสาเหตุมาจากการวินิจฉัยที่ล่าช้า หรือเข้าใจว่าเป็น *P. malariae* ทำให้ไม่สามารถให้การรักษาได้ทันท่วงที (Rajahram et al., 2012, 2013) อาการในลิงก็มีความคล้ายคลึงกับที่พบในคนเช่นกัน (Chin et al., 1965)

#### รูปร่างลักษณะของเชื้อ *P. knowlesi*

เชื้อมาลาเรียชนิดนี้มีรูปร่างที่คล้ายกับเชื้อมาลาเรียชนิด *P. malariae* และ *P. falciparum* มาก ทำให้ในอดีตซึ่งใช้การวินิจฉัย โดยดูจากรูปร่างลักษณะของเชื้ออย่างเดียว ทำให้วินิจฉัยผิดพลาด ลักษณะที่คล้ายคลึงกับ *P. falciparum* คือในระยะ early trophozoite

ตารางที่ 1 เชื้อมาลาเรียที่พบในลิง แผลงลิงที่พบ และเชื้อปรสิตที่เฝ้าระวังซึ่งกักเก็บไว้ (Kevin Baird, 2009)

Species	Home range	Natural hosts	Blood stage challenge		Sporozoite challenge		Accidental human infection	Shared vectors	Human-host contact probability	Likely microscopic diagnosis	Zoonosis potential
			M to H	H to M	M to H	H to M					
Macaques and leaf											
<i>P. cynomolgi</i>	SEA	monkeys	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High	<i>P. vivax</i>	High
<i>P. eylesi</i>	SEA	White-handed gibbon	?	?	?	?	No	Yes	Very low	<i>P. vivax</i>	Low
<i>P. gonderi</i>	AF	Mangabey and drills	?	?	?	?	No	Yes	Moderate	<i>P. vivax</i>	Low
<i>P. hylobati</i>	SEA	Gibbon	?	?	No	na	No	Yes	Very low	<i>P. falciparum</i>	Low
<i>P. jefferyi</i>	SEA	Gibbon	?	?	No	na	No	Yes	Very low	<i>P. falciparum</i>	Low
<i>P. silvaticum</i>	SEA	Orangutan	?	?	?	?	No	Yes	Low	<i>P. vivax</i>	Low
<i>P. pitheci</i>	SEA	Orangutan	?	?	?	?	No	Yes	Low	<i>P. falciparum</i>	Low
<i>P. schwezei</i>	AF	Chimpanzee, gorilla	Yes	?	Yes	?	No	?	Low	<i>P. vivax</i>	Moderate
Howler and woolly											
<i>P. simium</i>	SA	monkeys	?	?	No	na	No	?	Low	<i>P. vivax</i>	High
<i>P. youngi</i>	SEA	White-handed gibbon	?	?	?	?	No	Yes	Very low	<i>P. vivax</i>	Low
<i>P. fieldi</i>	SEA	Macaques	?	?	No	?	No	Yes	Moderate	<i>P. vivax</i>	Moderate
<i>P. simiovale</i>	IS	Macaques	?	?	?	?	No	Yes	Moderate	<i>P. vivax</i>	Moderate
Wide variety of											
Macaques and leaf											
<i>P. brasilianum</i>	SA	monkeys	Yes	Yes	Yes	?	No	Yes	High	<i>P. malariae</i>	High
Macaques and leaf											
<i>P. inui</i>	SEA	monkeys	Yes	Yes	Yes	?	No	Yes	High	<i>P. malariae</i>	High
<i>P. rhodahi</i>	AF	Chimpanzee	?	?	?	?	No	?	Low	<i>P. malariae</i>	Low
<i>P. cootneyi</i>	SEA	Ka macaque	No	na	No	na	No	Yes	High	<i>P. falciparum</i>	Low
<i>P. fragile</i>	IS	Macaques	No	na	?	?	No	Yes	Moderate	<i>P. falciparum</i>	Moderate
<i>P. reichenowi</i>	AF	Chimpanzee, gorilla	?	?	?	?	No	?	Very low	<i>P. falciparum</i>	Low
Macaques and leaf											
<i>P. knowlesi</i>	SEA	monkeys	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High	<i>P. malariae</i>	Confirmed

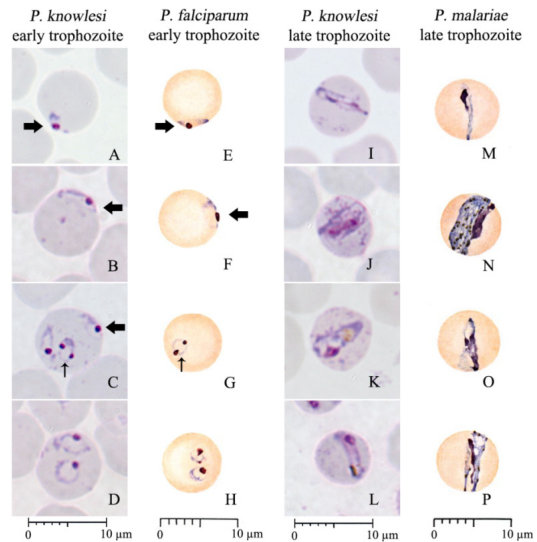
M to H; monkey to human, H to M; human to monkey

SEA; Southeast Asia, AF; Africa, SA; South America, IS; Indian subcontinent

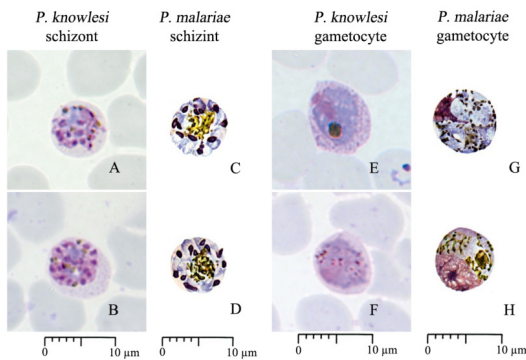
มักจะพบ “*accollé forms*” (รูปที่ 1A, 1B และ 1C, ลูกศรหนา เทียบกับลักษณะของ *P. falciparum* ในรูปที่ 1E, 1F) หรือ chromatin dot มีจำนวน 2 จุดเห็นเป็นรูป “head phone” (รูปที่ 1C ลูกศรบาง เทียบกับลักษณะของ *P. falciparum* ในรูปที่ 1G) นอกจากนี้ใน *P. falciparum* มักพบลักษณะ “multiple infections” ของเม็ดเลือดแดง ซึ่งก็พบลักษณะนี้เช่นกันใน *P. knowlesi* (รูปที่ 1C และ 1D เทียบกับลักษณะของ *P. falciparum* ในรูปที่ 1H) เชื้อ *P. knowlesi* ระยะ late trophozoites พบลักษณะรูปร่างที่คล้ายกับ *P. malariae* คือมีลักษณะที่เม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อไม่มีการขยายขนาด จะมีการยึดตัวออกที่เรียกว่า “band forms” (รูปที่ 1I-1K เทียบกับลักษณะของ *P. falciparum* ในรูปที่ 1M-1P) ระยะ schizonts ของ *P. knowlesi* (รูปที่ 2A และ 2B) นั้นมีรูปร่างลักษณะคล้ายคลึงกับ *P. malariae* (รูปที่ 2C และ 2D) คือเม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อไม่มีการขยายขนาด มีจำนวน merozoite รวม 8-10 ตัว เรียงตัวในลักษณะ rosette pattern โดยมี malarial pigment อยู่ตรงศูนย์กลาง ส่วนระยะ macrogametocyte ของ *P. knowlesi* (รูปที่ 2E) นั้นเมื่อย้อมสี Giemsa จะติดสีออกสีฟ้าหรือม่วง “basophilic” มีรูปร่างลักษณะคล้ายคลึงกับ *P. malariae* เช่นกัน (รูปที่ 2H) คือ chromatin อัดแน่นหรือมีลักษณะ “compact” มีลักษณะรูปร่างกลมหรือรี กิ่งเนื้อที่เกือบเต็มเม็ดเลือดแดง ซึ่งตรงกันกับลักษณะของ *P. malariae* สำหรับ microgametocyte ของ *P. knowlesi* (รูปที่ 2F) นั้นติดสีออกสีแดงชมพู “acidophilic” มีรูปร่างลักษณะใกล้เคียงกับ *P. malariae* เช่นกัน (รูปที่ 2H) คือมีลักษณะรูปร่างคล้ายกับที่อธิบายไปใน macrogametocyte ยกเว้น chromatin กระจายตัว หรือมีลักษณะ “diffuse” และเม็ดสีน้ำตาลกระจายตัว (brown pigment scattered) (Coatney et al., 1971) ส่วนรูปร่างของเชื้อ *P. knowlesi* ในเม็ดเลือดแดงของลิงแสมและลิงกังนั้นไม่สามารถแยกความแตกต่างได้จากรูปร่างของเชื้อชนิดเดียวกันที่อยู่ในเลือดคน ผู้สนใจสามารถศึกษาเพิ่มเติมได้จาก Coatney et al., 1971

## การตรวจวินิจฉัย

เนื่องจากเป็นที่เข้าใจกันมานานว่าสาเหตุของโรคมาลาเรียในคนนั้นเกิดจากการติดเชื้อโปรโตซัว 4 ชนิด ได้แก่ *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* และ *P. malariae* โดยในประเทศไทย พบได้ทั้ง 4 ชนิด โดย 2 ชนิดแรกพบได้บ่อยที่สุด ทำให้การตรวจวินิจฉัยโรคมาลาเรียที่การตรวจทางกล้องจุลทรรศน์ยังเป็นวิธีที่เป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยโรคมาลาเรียมีการวินิจฉัยผิดพลาด (Lucchi et al., 2013) ในทุกประเทศที่มีอุบัติการณ์ของโรคมาลาเรียจึงต้องเน้นไปที่การวินิจฉัยเชื้อทั้งสี่ชนิดข้างต้น เมื่อพบว่ามีมาลาเรียอีกชนิดเพิ่มขึ้นมาทำให้การตรวจวินิจฉัยทำได้ด้วยความลำบาก (Sulistyaningsih et al., 2010; Barber et al., 2013) การวินิจฉัยด้วยชุดตรวจสำเร็จรูปต่างๆ เพื่อหาแอนติเจนหรือแอนติบอดีในกระแสเลือด ที่พัฒนามาใช้กับการ



รูปที่ 1 รูปร่างลักษณะที่คล้ายคลึงกันของ *P. knowlesi* ระยะ early trophozoite (1A-1D) จากเลือดผู้ป่วย เทียบกับรูปร่างลักษณะของ *P. falciparum* ระยะ early trophozoite (1E-1H) และ *P. knowlesi* ระยะ late trophozoite (1I-1L) เปรียบเทียบกับ *P. malariae* (1M-1P) (รูปถ่าย *P. knowlesi* ทั้งหมด ดัดแปลงมาจาก Lee et al., 2009 ส่วนรูปวาด *P. falciparum* และ *P. malariae* ดัดแปลงมาจาก Coatney et al., 1971 ซึ่งใช้เป็น Guideline ที่ใช้โดย US CDC ในการวินิจฉัยมาลาเรีย)



**รูปที่ 2** รูปร่างลักษณะของ *P. knowlesi* ระยะ schizont (2A-2B) จากเลือดผู้ป่วย เทียบกับรูปร่างลักษณะของ *P. malariae* ระยะ schizont (2C-2D) macrogametocyte ของ *P. knowlesi* (2E) เปรียบเทียบกับ macrogametocyte ของ *P. malariae* (2G) และ microgametocyte ของ *P. knowlesi* (2F) เปรียบเทียบกับ microgametocyte ของ *P. malariae* (2H) (รูปถ่าย *P. knowlesi* ทั้งหมด ตัดแปลงมาจาก Lee et al., 2009 ส่วนรูปวาด *P. malariae* ตัดแปลงมาจาก Coatney et al., 1971)

ตรวจหาเชื้อมาลาเรียก่อนข้างมีปัญหา ในเรื่องความไม่จำเพาะ หรือมี cross reaction และ สร้างความสับสนในกรณีมีการติดเชื้อร่วมกันหลายชนิด (Baber et al., 2013) แต่อาจจะมีประโยชน์มากขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับการวินิจฉัยจากกล้องจุลทรรศน์ (McCutchan et al., 2008) ในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของไข้เลือดออกสูง การวินิจฉัยจากอาการของโรคนี้จากผู้ป่วย อาจสับสนกับโรคไข้เลือดออก (Ng, 2008 และ Cox-Singh, 2010) ส่วนในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของโรคมาลาเรีน้อย อาจสับสนกับโรคอื่น เช่น Babesiosis (US CDC, 2009) การวินิจฉัยเบื้องต้นของเชื้อมาลาเรียทั้งสี่ชนิดนี้ อาศัยการดูจากรูปร่างลักษณะของเชื้อที่อยู่ในเม็ดเลือดแดง ทำเช่นเดียวกับการวินิจฉัยมาลาเรียชนิดอื่น ๆ คือ การวินิจฉัยจากฟิล์มเลือดบางตามรูปร่างลักษณะที่กล่าวมาข้างต้นและตรวจฟิล์มเลือดหนาควบคู่ไป ซึ่งอาจจะไม่เหมาะสมกับการดูรูปร่างลักษณะของเชื้อเนื่องจาก ฟิล์มเลือดต้องผ่านขั้นตอน hemolysis แต่การทำฟิล์มเลือดหนา ยังเป็นมาตรฐาน

การตรวจมาลาเรียอยู่ควบคู่กับการทำฟิล์มเลือดบาง มีประโยชน์ในกรณีที่ parasitemia ต่ำๆ จะมีความไวมากกว่าการตรวจฟิล์มเลือดบางอย่างเดียว สำหรับประเทศในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อมาลาเรียชนิด *P. malariae* ควรจะต้องตรวจยืนยันด้วยวิธีการทางอนุชีวภาพ ที่มีความแม่นยำกว่า เช่นการตรวจด้วยปฏิกิริยาลูกโซ่ โดยใช้นิวคลีโอไทด์ small subunit ribosomal RNA (SSUrRNA) ที่มีความจำเพาะต่อเชื้อมาลาเรียชนิดนี้ (Anderios et al., 2008; Ong et al., 2009) เนื่องจากเชื้อมาลาเรีย *P. knowlesi* และ *P. malariae* มีลักษณะคล้ายๆกันดังที่กล่าวมาข้างต้น

### การรักษา

การรักษาจะได้ผลดีที่สุดหากตรวจวินิจฉัยโรคได้เร็ว เนื่องจากเชืชนิดนี้ต้องการเวลา 24 ชั่วโมง ในการพัฒนาให้ครบระยะที่อยู่ในเม็ดเลือดแดง (erythrocytic stage) ซึ่งหมายถึงเชื้อจะเพิ่มจำนวนไปได้มากมายหากไม่รีบรักษาผู้ป่วย อาจทำให้ผู้ป่วยถึงตายได้ อย่างไรก็ตามเชื้อชนิดนี้ตอบสนองดีต่อยาต้านมาลาเรียที่มีอยู่ในปัจจุบัน อยู่แล้ว เช่นยา Quinine ใช้เวลาในการกำจัดเชื้อ (parasite clearance time) ภายใน 2-4 วัน (Singh et al., 2004; Cox-Singh, 2008) mefloquine (Bronner et al., 2009; Schlagenhauf, 2010) chloroquine เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อแทรกซ้อนใช้เวลาในการกำจัดเชื้อภายใน 1-3 วัน (Singh et al., 2004) นอกจากนี้ยังมี Dihydroartemisinin-piperquine, Artemether mefloquine, Artemether-lumefantrine ซึ่งจะใช้เวลาในการกำจัดเชื้อสั้น ภายใน 1-2 วัน (Barber et al., 2013) ส่วนการรักษาในลิง แม้ว่าข้อมูลปัจจุบันจะไม่มี การทดสอบความไวรับของเชื้อ ต่อยาต้านมาลาเรีย แต่ก็ไม่เคยมีรายงานการดื้อยาเช่นกัน ดังนั้นยาต้านมาลาเรียที่ใช้กับผู้ป่วยในปัจจุบัน จึงมีโอกาสสูงที่จะใช้รักษาได้ผล

## สรุป

*P. knowlesi* เป็นโรครับจากสัตว์ที่มีมานานแล้วในแถบประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ที่มีโฮสต์กักเก็บโรคคือลิงแสมและลิงกังที่กระจายทั่วไปในหลายประเทศในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ในประเทศไทยพบลิงเหล่านี้ได้ทั่วไปเกือบทุกภาค นอกจากนี้ประเทศในแถบนี้ยังมีการกระจายตัวของยุงก้นปล่องที่มีศักยภาพในการเป็นพาหะนำเชื้อจากลิงสู่คน หรือแม้กระทั่งจากคนสู่คน เช่นที่ได้มีการยืนยันแล้วในยุง *A. dirus* สำหรับในประเทศไทยได้มีการพบเชื้อนี้ทั้งในลิงและคน และยังมีผู้ป่วยอีกมากที่อาจถูกวินิจฉัยว่าเป็นเชื้ออื่น เนื่องจากใช้การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อย่างเดียวในยุคก่อนๆ ควรมีการยืนยันด้วยปฏิกิริยาลูกโซ่ การวินิจฉัยว่าเป็นเชื้อ *P. malariae* หรือ *P. falciparum* อาจทำให้แพทย์ตัดสินใจรักษาล่าช้า เพราะทั้ง 2 ชนิดมี schizogonic cycle ในกระแสเลือดผู้ป่วยที่นานกว่า อาจจะไม่ระวังจนผู้ป่วยถึงแก่ความตาย ผู้ที่มีโอกาสเข้าใกล้แหล่งที่มีโรคระบาด ที่มีพาหะนำเชื้อ เช่นนักท่องเที่ยว สัตวแพทย์ที่ปฏิบัติงานกับสัตว์ป่านักอนุรักษ์ เจ้าหน้าที่กรมป่าไม้ หรือนักนิเวศวิทยา ควรต้องให้ความตระหนัก การแลกเปลี่ยนสัตว์ป่าพวกลิงกับประเทศต่างๆ ควรต้องมีการเจาะเลือดตรวจสุขภาพก่อน

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ อาจารย์ ดร. สิทธิพร ภัทรดิกรรัตน์ ภาควิชาชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ความกรุณาตรวจทานต้นฉบับ ขอขอบคุณโครงการวิจัยเงินทุนคณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประจำปีงบประมาณ 2556 (RG 16/2556) และทุนพัฒนาอาจารย์ใหม่ กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประจำปีงบประมาณ 2556 (GDNS 56-020-31-001)

## เอกสารอ้างอิง

- Anderios, F., Noor Rain, A., Vythilingam, I. (2010). In vivo study of human *Plasmodium knowlesi* in *Macaca fascicularis*. *Experimental Parasitology*, 124 (2):181-189.
- Antinori, S., Galimberti, L., Milazzo, L., Corbellino, M. (2012). Biology of human malaria plasmodia including *Plasmodium knowlesi*. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 4(1):e2012013.
- Antinori, S., Galimberti, L., Milazzo, L., Corbellino, M. (2013). *Plasmodium knowlesi*: the emerging zoonotic malaria parasite. *Acta Tropica*. 125(2):191-201.
- Anderios, F., Mohamed, Z., Ratnam, S., Ibrahim, M.Y., Awang, T.A.M. (2008). Detection of malaria parasites in Sabah by nested polymerase chain reaction: a focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections. *Sains Malaysiana*. 37:137-141.
- Baird, J.K. (2009). Malaria zoonoses. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 7(5):269-77.
- Barber, B.E., William, T., Grigg, M.J., Piera, K., Yeo, T.W., Anstey, N.M. (2013). Evaluation of the sensitivity of a pLDH-based and an aldolase-based rapid diagnostic test for diagnosis of uncomplicated and severe malaria caused by PCR-confirmed *Plasmodium knowlesi*, *Plasmodium falciparum*, and *Plasmodium vivax*. *Journal of Clinical Microbiology*. 51 (4):1118-1123.
- Barber, B.E., William, T., Grigg, M.J., Menon, J., Auburn, S., Marfurt, J., Anstey, N.M., et al. (2013). A prospective comparative study of *knowlesi*, *falciparum* and *vivax* malaria in Sabah, Malaysia: high proportion with severe disease from *Plasmodium knowlesi* and *P. vivax* but no mortality with early referral and artesunate therapy.



- Clinical Infectious Diseases. 56:383–397.
- Barber, B.E., William, T., Grigg, M.J., Yeo, T.W., Anstey, N.M. (2013). Limitations of microscopy to differentiate *Plasmodium* species in a region co-endemic for *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* and *Plasmodium knowlesi*. *Malaria Journal*.12:8.
- Bronner, U., Divis, P.C.S., Färnert, A., Singh, B. (2009). Swedish traveller with *Plasmodium knowlesi* malaria after visiting Malaysian Borneo. *Malaria Journal*. 8:15.
- Chin, W., Contacos, P.G., Coatney, R.G., Kimbal, H.R. (1965). Naturally acquired quotidian-type malaria in man transferable to monkeys. *Science*. 149:865.
- Coatney, G.R., Collins, W.E., Warren, M., Contacos, P.G. (1971). The Primate Malaria. U.S. Department of Health, Education and Welfare, Bethesda. 43-362.
- Collins, W.E. (2012). *Plasmodium knowlesi*: a malaria parasite of monkeys and humans. *Annual Review of Entomology*.57:107-21.
- Collins, W.E., Contacos, P.G., Skinner, J.C., Guinn, E.G. (1971). Studies on the transmission of simian malaria. IV. Further studies on the transmission of *Plasmodium knowlesi* by *Anopheles balabacensis balabacensis* mosquitoes. *Journal of Parasitology*. 57 (5):961-966.
- Collins, W.E., Contacos, P.G., Guinn, E.G. (1967). Studies on the transmission of simian malaria. II. Transmission of the H strain of *Plasmodium knowlesi* by *Anopheles balabacensis balabacensis*. *Journal of Parasitology*. 53:841–844
- Cox-Singh, J. (2012). Zoonotic malaria: *Plasmodium knowlesi*, an emerging pathogen. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 25(5):530-6.
- Cox-Singh, J. (2009). Knowlesi malaria in Vietnam. *Malaria Journal*.8 (1): 269
- Cox-Singh, J., Davis, T.M., Lee, K.S., Shamsul, S.S., Matusop, A., Ratnam, S., et al. (2008). *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clinical Infectious Diseases*. 46:165–171.
- Cox-Singh, J., Hiu, J., Lucas, S.B., Divis, P.C., Zulkarnaen, M., Chandran, P., et al. (2010). Severe malaria - A case of fatal *Plasmodium knowlesi* infection with post-mortem findings: A case report. *Malaria Journal*. 9 (1): 10
- Daneshvar, C., Davis, T.M.E., Cox-Singh, J., Rafa' Ee, M.Z., Zakaria, S.K., Divis, P.C.S., et al. (2010). Clinical and parasitological response to oral chloroquine and primaquine in uncomplicated human *Plasmodium knowlesi* infections. *Malaria Journal*. 9(1):238
- Ennis, J.G., Teal, A.E., Habura, A., Madison-Antenucci, S., Keithly, J.S., Arguin, P.M., et al. (2009). Simian malaria in a US traveler—New York, 2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 58:229–232.
- Figtree, M., Lee, R., Bain, L., Kennedy, T., Mackertich, S., Urban, M., et al.(2010). *Plasmodium knowlesi* in human, Indonesian Borneo. *Emerging Infectious Diseases*. 16 (4):672-674.
- Garnham, P.C.C. (1966). *Malaria parasites and other haemosporidia*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, United Kingdom.
- Garnham, P.C.C., Lainson, R., Cooper, W. (1957). The tissue stages and sporogony of *Plasmodium knowlesi*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 51 (5):384-396.
- Hawking, F. and Mellanby, H. (1953). Transmission of *Plasmodium knowlesi* through *Anopheles stephensi*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 47 (5):438-439.
- Hawking, F., Worms, M.J., Gammage, K. (1968). 24- and 48-hour cycles of malaria parasites in the blood; their purpose, production and control. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 62 (6): 731-738.
- Jeslyn, W.P., Huat, T.C., Vernon, L., Irene, L.M., Sung, L.K., Jarrod, et al. (2011). Molecular epidemiological investigation of *Plasmodium knowlesi* in humans and macaques in Singapore. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 11:131–135.
- Jiang, N., Chang, Q., Sun, X., Lu, H., Yin, J., Zhang, Z., et al. (2010). Co-infections with *Plasmodium*

- knowlesi* and other malaria parasites, Myanmar. *Emerging Infectious Diseases*. 16:1476–1478.
- Jiram, A.I., Vythilingam, I., Noorazian, Y.M., Yusof, Y.M., Azahari, A.H., Fong, M.Y. (2012). Entomologic investigation of *Plasmodium knowlesi* vectors in Kuala Lipis, Pahang, Malaysia. *Malaria Journal*.11: 213
- Jongwutiwes, S., Buppan, P., Kosuvin, R., Seethamchai, S., Pattanawong, U., Sirichaisinthop, J., et al. (2011). *Plasmodium knowlesi* malaria in humans and macaques, Thailand. *Emerging Infectious Diseases*. 17(10):1799-806.
- Jongwutiwes, S., Putaporntip, C., Iwasaki, T., Sata, T., Kanbara, H. 2004. Naturally acquired *Plasmodium knowlesi* malaria in human, Thailand. *Emerging Infectious Diseases*. 10:2211–2213.
- Joveen-Neoh, W.F., Chong, K.L., Wong, C.M., Lau, T.Y. 2011. Incidence of malaria in the interior division of Sabah, Malaysian Borneo, based on nested PCR. *Journal of Parasitology Research*. 104284.
- Khim, N., Siv, S., Kim, S., Mueller, T., Fleischmann, E., Singh, B., et al. (2011). *Plasmodium knowlesi* infection in humans, Cambodia, 2007–2010. *Emerging Infectious Diseases*. 17:1900–1902.
- Kuo, M.C., Chiang, T.Y., Chan, C.W., Tsai, W.S., Ji, D.D. (2009). A case report of simian malaria *Plasmodium knowlesi*, in a Taiwanese traveler from Palawan Island. *Taiwan Epidemiology Bulletin*. 25:178–191.
- Lambrecht, F.L., Dunn, F.L., Eyles, D.E. (1961). Isolation of *Plasmodium knowlesi* from Philippine Macaques. *Nature*.191 (4793):1117-1118.
- Lee, C.E., Adeeba, K., Freigang, G. (2010). Human *Plasmodium knowlesi* infections in Klang valley, Peninsula Malaysia: A case series. *Medical Journal of Malaysia*.65 (1): 63-65.
- Lee, K.S., Cox-Singh, J., Brooke, G., Matusop, A., Singh, B. (2009). *Plasmodium knowlesi* from archival blood films: further evidence that human infections are widely distributed and not newly emergent in Malaysian Borneo. *International Journal for Parasitology*. 39:1125–1128.
- Lee, K.S., Cox-Singh, J., Singh, B. (2009). Morphological features and differential counts of *Plasmodium knowlesi* parasites in naturally acquired human infections. *Malaria Journal*. 8 (1):73
- Lucchi, N.W., Oberstaller, J., Kissinger, J.C., Udhayakumar, V. (2013). Malaria diagnostics and surveillance in the post-genomic era. *Public Health Genomics*. 16(1-2):37-43.
- Luchavez, J., Espino, F., Curameng, P., Espina. R., Bell, D., Chiodini, P., et al. (2008). Human infections with *Plasmodium knowlesi*, the Philippines. *Emerging Infectious Diseases*. 14:811–813.
- Marchand, R.P., Culleton, R., Maeno, Y., Quang, N.T., Nakazawa, S. (2011). Co-infections of *Plasmodium knowlesi*, *P. falciparum*, and *P. vivax* among humans and *Anopheles dirus* mosquitoes, Southern Vietnam. *Emerging Infectious Diseases*. 17 (7):1232-1239.
- McCutchan, T.F., Piper, R.C., Makler, M.T., (2008). Use of malaria rapid diagnostic test to identify *Plasmodium knowlesi* infection. *Emerging Infectious Diseases*. 14:11.
- Miller, R.H., Mason, S.J., Dvorak, J.A., McGinnis, M.H., Rothman, I.K.(1975). Erythrocyte receptors for *Plasmodium knowlesi* malaria: the Duffy blood group determinants. *Science*. 189(4202):561-3.
- Miller, R.H., Mason, S.J., Clyde, D.F., McGinnis, M.H. (1976). The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks: Duffy blood group genotype, FyFy. *The New England Journal of Medicine*. 295:302–304.
- Moon, R.W., Hall, J., Rangkuti, F., Ho, Y.S., Almond, N., Mitchell, G.H., et al. (2013). Adaptation of the genetically tractable malaria pathogen *Plasmodium knowlesi* to continuous culture in human erythrocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 110(2):531-6.
- Ng, O.T., Eng, E.O., Cheng, C.L., Piao, J.L., Lee, C.N., Pei, S.W., et al. (2008). Naturally acquired human *Plasmodium knowlesi* infection, Singapore. *Emerging Infectious Diseases*. 14 (5):814-816.

- Nakazawa, S., Marchand, R.P., Quang, N.T., Culleton, R., Manh, N.D., Maeno, Y. (2009). *Anopheles dirus* co-infection with human and monkey malaria parasites in Vietnam. *International Journal for Parasitology*. 39(14):1533-7.
- Naing, D.K.S., Anderios, F., Lin, Z. (2011). Geographic and ethnic distribution of *P. knowlesi* infection in Sabah, Malaysia. *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health*. 3:391-400.
- Ong, C.W., Lee, S.Y., Koh, W.H., Ooi, E.E., Tambyah, P.A. (2009). Monkey malaria in humans: a diagnostic dilemma with conflicting laboratory data. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 80:927-928.
- Pain, A., Bohme, U., Berry, A.E., Mungall, K., Finn, R.D., Jackson, A.P., et al., (2008). The genome of the simian and human malaria parasite *Plasmodium knowlesi*. *Nature*. 455:799-803.
- Putapornpit, C., Hongsriruang, T., Seethamchai, S., Kobasa, T., Limkittikul, K., Cui, L., et al. (2009). Differential prevalence of *Plasmodium* infections and cryptic *Plasmodium knowlesi* malaria in humans in Thailand. *The Journal of Infectious Diseases*. 199(8):1143-50.
- Rajahram, G.S., Barber, B.E., William, T., Menon, J., Anstey, N.M., Yeo, T.W.(2012). Deaths due to *Plasmodium knowlesi* malaria in Sabah, Malaysia: Association with reporting as *Plasmodium malariae* and delayed parenteral artesunate. *Malaria Journal*. 11: 284
- Rajahram, G.S., Barber, B.E., Yeo, T.W., Tan, W.W., William, T. (2013). Case report: Fatal *Plasmodium knowlesi* malaria following an atypical clinical presentation and delayed diagnosis. *Medical Journal of Malaysia*. 68 (1): 71-72.
- Schlagenhauf, P., Adamcova, M., Regep, L., Schaerer, M.T., Rhein, H.G. (2010). The position of mefloquine as a 21st century malaria chemoprophylaxis. *Malaria Journal*. 9:357.
- Sermwittayawong, N., Singh, B., Nishibuchi, M., Sawangjaroen, N., Vuddhakul, V. (2012). Human *Plasmodium knowlesi* infection in Ranong province, southwestern border of Thailand. *Malaria Journal*. 8;11:36.
- Singh, B. and Daneshvar, C. (2013). Human infections and detection of *Plasmodium knowlesi*. *Clinical Microbiology Reviews*. 26(2):165-84.
- Singh, B. and Daneshvar, C. (2010). *Plasmodium knowlesi* malaria in Malaysia. *Medical Journal of Malaysia*. 65(3):166-72.
- Singh, B., Lee, K.S., Matusop, A., Radhakrishnan, A., Shamsul, S.S.G., Cox-Singh, J., et al. (2004). A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. *The Lancet*. 363: 1017-24.
- Sinton, J.A. and Mulligan, H.W.(1932). A critical review of the literature relating to the identification of the malaria parasites recorded from monkeys of the families Cercopithecidae and Colobidae. *Records of Malaria Survey of India III*:357-380.
- Sinton, J.A. and Mulligan, H.W.(1933). A critical review of the literature relating to the identification of the malaria parasites recorded from monkeys of the families Cercopithecidae and Colobidae. *Records of Malaria Survey of India III*:381-443.
- Sulistyaningsih, E., Fitri, L.E., Löscher, T., Berens-Riha, N. (2010). Diagnostic difficulties with *Plasmodium knowlesi* infection in humans. *Emerging Infectious Diseases*. 16 (6): 1033-1034.
- United Kingdom Health Protection Agency. (2011). Imported malaria cases and deaths, United Kingdom: 1992-2011. Health Protection Agency UK, London, United Kingdom.
- United States Centers for Disease Control and Prevention. (2009). Simian malaria in a US traveler – New York, 2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 58:229-232.
- Van den Eede, P., Van, H.N., Van Overmeir, C., Vythilingam, I., Duc, T.N., Hung, L.X., et al. (2009). Human *Plasmodium knowlesi* infections in young children in central Vietnam. *Malaria Journal*. 8:249.

- Van Rooyen, C.E. and Pile, G.R.(1935). Observations on infection by *Plasmodium knowlesi* (ape malaria) in the treatment of general paralysis of the insane. *British Medical Journal*. 2:662–666.
- Verhulst, N.O., Smallegange, R.C., Takken, W. (2012). Mosquitoes as potential bridge vectors of malaria parasites from non-human primates to humans. *Frontiers in Physiology*.197
- Vythilingam, I. (2010). *Plasmodium knowlesi* in humans: a review on the role of its vectors in Malaysia. *Tropical Biomedicine*. 27(1):1-12.
- Vythilingam, I., Noorazian, Y.M., Huat, T.C., Jiram, A.I., Yusri, Y.M., Azahari, A.H., et al., (2008) *Plasmodium knowlesi* in humans, macaques and mosquitoes in Peninsular Malaysia. *Parasites & Vectors*.1: 26.
- Vythilingam, I., Tan, C.H., Asmad, M., Chan, S.T., Lee, K.S., Singh, B. (2006). Natural transmission of *Plasmodium knowlesi* to humans by *Anopheles latens* in Sarawak, Malaysia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 100 (11):1087-1088.
- Wharton, R.H. and Eyles, D.E. (1961). *Anopheles hackeri*, a vector of *Plasmodium knowlesi* in Malaya. *Science*. 134:279–280
- William, T., Menon, J., Rajahram, G., Chan, L., Ma, G., Donaldson, S., et al. (2011). Severe *Plasmodium knowlesi* malaria in a tertiary care hospital, Sabah, Malaysia. *Emerging Infectious Diseases*. 17(7):1248-55.
- Zhu, H.M., Li, J., Zheng, H. (2006). Human natural infection of *Plasmodium knowlesi*. *Chinese Journal of Parasitology & Parasitic Diseases*. 24:70–71.

## *Plasmodium knowlesi* : an unrecognized zoonotic threat

Morakot Kaewthamasorn

*Parasitology unit, Department of Pathology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University*

---

**Abstract** *Plasmodium knowlesi* is a malaria parasite that is found in nature in long-tailed and pig-tailed macaques. Naturally acquired human infections were originally thought to be extremely limited. Recently, a large focus of human infections was reported in 2004 using PCR based method. These human bloods were originally diagnosed as *Plasmodium malariae* or *Plasmodium falciparum* infections based on microscopic appearance of the parasite in blood films, turned out more than 80% of them were actually classified as *Plasmodium knowlesi* by PCR. Human bloods and archival slides have since been investigated and revealed throughout Southeast Asia. *Plasmodium knowlesi* is now recognized as the fifth species of human malaria. *Plasmodium knowlesi* infections are potentially fatal, but if detected early, infections in humans are readily curable. All veterinarians who involve in wild macaques, zoologists, forest travelers are recommended to be vigilant.

**Keywords:** *Plasmodium knowlesi*, zoonosis, macaques, Southeast Asia

---