Chulalongkorn Medical Journal

Volume 58
Issue 2 *March 2014*

Article 5

3-1-2014

ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และการตรวจวินิจฉัยเพื่อการรักษาโรคมาลาเรียด้วยยาไพรมาควิน

ชาลิสา หลุยเจริญ ชีพสุนทร

อิศรางค์ นุชประยูร

Follow this and additional works at: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal

Part of the Medicine and Health Sciences Commons

Recommended Citation

ชีพสุนทร, ชาลิสา หลุยเจริญ and นุชประยูร, อิศรางค์ (2014) "ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และการตรวจวินิจฉัยเพื่อการรักษาโรคมาลาเรียด้วยยาไพรมาควิน," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 58: Iss. 2, Article 5.
Available at: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol58/iss2/5

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

Chula Med J Vol. 58 No. 2 March - April 2014

ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และการตรวจวินิจฉัยเพื่อการรักษาโรคมาลาเรีย ด้วยยาไพรมาควิน

ชาลิสา หลุยเจริญ ชีพสุนทร*
อิศรางค์ นุชประยูร**

Cheepsunthorn Louicharoen C, Nuchprayoon I. G6PD deficiency in Southeast Asia and G6PD diagnostic tests in support of primaquine treatment to eliminate malaria. Chula Med J 2014 Mar – Apr; 58(2): 153 - 68

Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency is highly prevalent in Southeast Asia, a malaria-endemic region, resulting from its protective effect against malaria infection. G6PD deficiency is a disorder caused by a mutation of G6PD gene which causes hemolytic anemia after exposure to antimalarial drugs including primaquine. Although primaquine is commonly used in therapy and prevention of Plasmodium transmission, it could induce severe hemolytic anemia in G6PD deficient patients. Therefore, testing for G6PD deficiency and genotyping its mutation is essential to maximize benefit and minimize harm caused by the drug. However, screening for G6PD deficiency is not available in some malaria-endemic regions. Thus, a summary of the distribution of G6PD deficient and its mutations in Southeast Asia will provide an evidence-based guideline in primaquine therapy and controlling of malaria.

Keywords : *G6PD deficiency, mutation, malaria, primaquine*

Reprint request : Cheepsunthorn Louicharoen C. Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication : January 31, 2014.

วัตถุประสงค์ : เพื่อสรุปข้อมูลความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ชนิดของการกลายพันธุ์ของยีน *G6PD* ที่พบในชาติพันธุ์ต่าง ๆ ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ รวมทั้งวิธีการวินิจฉัยภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD เพื่อเป็นประโยชน์ต่อการประเมินความเสี่ยงในการรักษาและควบคุมมาลาเรีย

* Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University
** Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

ชาลิสา หลุยเจริญ ชีพสุนทร, อิศรางค์ นุชประยูร. ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และการตรวจวินิจฉัยเพื่อการรักษาโรคมาลาเรียด้วยยาไพรมาควิน. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2557 มี.ค. – เม.ย.;58(2): 153 – 68

ภาวะพร่องเอนไซม์กลูโคส 6-ฟอสเฟต ดีไฮโดรจีเนส (G6PD) พบมากในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ที่มีมาลาเรียชุกชุม ซึ่งเป็นผลมาจากความได้เปรียบในการอยู่รอดต่อการคุกคามของมาลาเรีย ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD มีสาเหตุมาจากการกลายพันธุ์ของยีน G6PD ส่งผลให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลันเมื่อได้รับยาต้านมาลาเรีย ไพรมาควินเป็นยาต้านมาลาเรียที่มีคุณสมบัติในการรักษาและป้องกันการติดเชื้อมาลาเรีย แต่มีผลทำให้ผู้พร่องเอนไซม์ G6PD เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกอย่างรุนแรง ด้วยเหตุนี้การตรวจภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD และชนิดของการกลายพันธุ์ จึงมีความจำเป็นเพื่อเป็นข้อมูลในการรักษาผู้ป่วยมาลาเรียที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ได้อย่างมีประสิทธิภาพและเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยน้อยที่สุด แต่อย่างไรก็ตามการตรวจคัดกรองภาวะพร่องเอนไซม์ก่อนให้ยาอาจไม่สามารถทำได้ในบางพื้นที่ที่ยังขาดเครื่องมือในการทดสอบ ดังนั้นการสรุปรูปแบบการกระจายตัวของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD รวมทั้งชนิดการกลายพันธุ์ที่พบในพื้นที่ต่าง ๆ ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้จะเป็นประโยชน์ต่อการประเมินความเสี่ยงในการรักษาและควบคุมมาลาเรียด้วยยาไพรมาควินได้

คำสำคัญ : *ภาวะพร่องเอนไซม์จีซิกพีดี, การกลายพันธุ์, มาลาเรีย, ไพรมาควิน.*

ภาวะพร่องเอนไซม์กลูโคส 6-ฟอสเฟต ดีไฮโดรจีเนส (Glucose 6-phosphate dehydrogenase: G6PD) ได้รับการค้นพบครั้งแรกราวปี ค.ศ. 1956 [1] ซึ่งเป็นการพบผู้พร่องเอนไซม์ G6PD โดยบังเอิญจากเหตุภาวะโลหิตจางเฉียบพลันภายหลังได้รับไพรมาควิน ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD พบได้มากในพื้นที่ที่มาลาเรียระบาด เช่น ทวีปเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยมีการประมาณค่าความถี่ของภาวะพร่องอยู่ระหว่างร้อยละ 5 - 20 [2] ซึ่งปัจจัยที่ทำให้พบบ่อยนั้นเป็นผลมาจากความได้เปรียบในการอยู่รอดหรือภาวะการคัดเลือกตามธรรมชาติ (natural selection) ของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ต่อการคุกคามของมาลาเรีย [3-4] ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD มีสาเหตุมาจากการกลายพันธุ์ของยีน *G6PD* โดยปัจจุบันพบการกลายพันธุ์มากกว่า 186 ชนิดทั่วโลก [5] ซึ่งส่งผลต่อลักษณะที่แสดงออก (phenotype) ที่แตกต่างกัน ตั้งแต่ระดับที่เอนไซม์ทำงานได้เป็นปกติหรือไม่แสดงอาการใด ๆ จนถึงแสดงอาการโลหิตจางอย่างเฉียบพลันและรุนแรงเมื่อได้รับสารก่ออนุมูลอิสระ (oxidant agents) หรือยาไพรมาควิน (primaquine)

ยาไพรมาควินเป็นยาต้านมาลาเรียที่มีฤทธิ์ทำลายเชื้อ *Plasmodium vivax* และ *Plasmodium ovale* ในระยะ hypnozoite อีกทั้งมีฤทธิ์ทำลายเชื้อ *Plasmodium falciparum* ในระยะมีเพศซึ่งเป็นระยะติดต่อ [6-7] ดังนั้นไพรมาควินจึงมีคุณสมบัติทั้งในด้านการรักษาและการป้องกันการติดเชื้อกลับซ้ำ [8-9] ทำให้ไพรมาควินเป็นยาที่ถูกนำไปใช้อย่างแพร่หลายในบริเวณที่มีมาลาเรียชุกชุม โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณที่มีการแพร่ของเชื้อ *P. falciparum* สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา artemisinin [10 - 12] แต่ด้วยผลเสียต่อผู้พร่องเอนไซม์ G6PD เราพึงใช้ยาไพรมาควินอย่างระมัดระวัง คือ ตรวจภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD และวินิจฉัยชนิดการกลายพันธุ์ในผู้ป่วยมาลาเรียก่อนได้รับยา เป็นต้น ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการตรวจใดที่แม่นยำและสะดวกรวดเร็วโดยเฉพาะในภาคสนาม ด้วยเหตุนี้ทำให้การรักษาผู้ป่วยมาลาเรียที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ยังเป็นปัญหาที่สำคัญทางสาธารณสุข ดังนั้นการศึกษารูปแบบการกระจายตัวของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD รวมทั้งชนิดของการกลายพันธุ์ของยีน *G6PD* ที่พบในชาติพันธุ์ต่าง ๆ ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ จะเป็นประโยชน์ต่อการประเมินความเสี่ยงในการรักษาและควบคุมมาลาเรียในภูมิภาคนี้

เอนไซม์ G6PD และภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD

เอนไซม์กลูโคส 6-ฟอสเฟต ดีไฮโดรจีเนส มีความสำคัญต่อการรักษาสมดุลปฏิกิริยาออกซิเดชั่นและรีดักชั่น (oxidation-reduction) ภายในเซลล์ [13] โดยทำหน้าที่สร้างนิโคทินามายด์ แอดีนิน ไดนิวคลิโอไทด์ รูปรีดิวซ์ (reduced nicotinamide adenine dinucleotide: NADPH) ด้วยการออกซิไดซ์กลูโคส 6-ฟอสเฟต (glucose 6-phosphate) เป็น 6-ฟอสโฟกลูโคโนแลคโตน (6-phospho-gluconolactone) ในวิถีเพนโทสฟอสเฟต (pentose phosphate pathway: PPP) นอกจากนี้เอนไซม์ G6PD ยังทำงานร่วมกับเอนไซม์ glutathione peroxidase (GSHPx) และเอนไซม์ glutathione reductase (GSR,GR) ในการรีดิวซ์กลูตาไธโอน (glutathione) รูปออกซิไดซ์ (GSSG) ให้กลับมาอยู่ในรูปรีดิวซ์ (GSH) อีกครั้ง และกำจัดสารอนุมูลอิสระอื่น ๆ ภายในเซลล์ เช่น ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (H_2O_2) ให้เป็นน้ำ โดยมี NADPH เป็นโคเอนไซม์ เนื่องจากเซลล์เม็ดเลือดแดงมีความเสี่ยงต่อการได้รับอันตรายจากออกซิเจนมากเป็นพิเศษกว่าเซลล์อื่น ๆ ด้วยเหตุผลหลายประการ ดังนี้

1. เม็ดเลือดแดงมีฮีโมโกลบิน ที่ทำหน้าที่โดยตรงในการขนส่งออกซิเจน จึงทำให้เซลล์มีโอกาสสัมผัสกับสารประกอบออกซิเจน (oxygen radical) ตลอดเวลา

2. เม็ดเลือดแดงมีโอกาสใกล้ชิดกับเซลล์เม็ดเลือดขาวที่เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชั่นของกรดไฮโปคลอรัส (HClO) สำหรับการฆ่าเชื้อโรคอยู่เป็นจำนวนมาก จึงทำให้เซลล์มีโอกาสสัมผัสกับปฏิกิริยาออกซิเดชั่นได้ง่าย

3. เม็ดเลือดแดงไม่มีนิวเคลียสจึงไม่สามารถสร้างโปรตีนขึ้นมาใหม่ได้ อีกทั้งเซลล์เม็ดเลือดแดง ไม่มีไมโตคอนเดรียจึงไม่สามารถอาศัยวิถีอื่น ๆ ที่สามารถสร้าง NADPH ให้กับเซลล์ได้เช่นกัน ด้วยเหตุนี้เอนไซม์ G6PD จึงมีความสำคัญอย่างมากต่อเซลล์เม็ดเลือดแดง [14]

ในสภาวะปกติของเซลล์เม็ดเลือดแดง เอนไซม์ G6PD ทำงานเพียงร้อยละ 2 ของความสามารถของเอนไซม์ทั้งหมด แต่เมื่อระดับของ GSH ลดลงจากปฏิกิริยาออกซิเดชั่นที่เพิ่มขึ้น เอนไซม์ G6PD จะทำงานเพิ่มขึ้นเพื่อให้ระดับของ GSH ในเซลล์กลับเข้าสู่ระดับปกติอีกครั้ง เมื่อเซลล์เม็ดเลือดแดงอายุมากขึ้น เอนไซม์ G6PD จะทำงานลดลงจากภาวะเสื่อมสภาพตามธรรมชาติของโปรตีน เอนไซม์ G6PD มีครึ่งชีวิตประมาณ 62 วัน ซึ่งน้อยกว่าอายุของเซลล์เม็ดเลือดแดงที่มีอายุประมาณ 100 - 120 วัน ถึงแม้ว่าครึ่งชีวิตของเอนไซม์ G6PD จะมีค่าน้อยกว่าเซลล์เม็ดเลือดแดงก็ตาม แต่เซลล์ยังสามารถรักษาระดับ GSH ให้เพียงพอตลอดอายุขัยของเซลล์ได้

ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD (G6PD deficiency) มีสาเหตุมาจากการกลายพันธุ์ของยีน *G6PD* ส่งผลให้โครงสร้างและการทำงานของเอนไซม์ลดลงจนเป็นเหตุให้เซลล์ไวต่อภาวะเครียดจากออกซิเดชั่น(oxidative stress) [13] โดยปกติผู้ป่วยพร่องเอนไซม์ G6PD มักจะไม่แสดงอาการใด ๆ แต่เมื่อได้รับสิ่งกระตุ้น เช่น การติดเชื้อหรือการได้รับยาบางชนิดจะส่งผลให้มีอาการต่าง ๆ เช่น โลหิตจางเฉียบพลันจากเซลล์เม็ดเลือดแดงแตก (acute hemolytic anemia) ดีซ่าน (jaundice) และ favism จากการกินถั่วปากอ้า โดยระดับความรุนแรงของอาการจะขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย [13, 15] ได้แก่

1. ชนิดของเอนไซม์ G6PD องค์การอนามัยโลกได้จำแนกความผันแปร (variant) ของเอนไซม์ เป็น 5 ประเภท (class) [13] ตามอาการและกัมมันตภาพของเอนไซม์ (G6PD activity) ดังแสดงในตารางที่ 1 ในปัจจุบันได้ค้นพบการกลายพันธุ์ที่เป็นเหตุของความผันแปรของเอนไซม์แล้วกว่า 186 ชนิด

2. รูปแบบพันธุกรรม (genotype) ยีน *G6PD* อยู่บนโครโมโซมเอกซ์ ดังนั้นภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD จึงมีการถ่ายทอดแบบเชื่อมโยงโครโมโซมเอกซ์ (X-linked) ผู้ชายที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *G6PD* เรียกว่า hemizygous mutant จะพร่องเอนไซม์อย่างชัดเจน มักจะวัดกัมมันตภาพเอนไซม์ไม่ได้ หรือต่ำกว่า 1.5 IU/g Hb ในขณะที่ผู้ชายปกติจะมีกัมมันตภาพเอนไซม์ G6PD ระหว่าง 3-12 IU/g Hb ส่วนผู้หญิงซึ่งมีโครโมโซมเพศ X สองแท่งในแต่ละเซลล์ จึงมีรูปแบบพันธุกรรม 3 แบบ คือ ผู้หญิงปกติ ซึ่งมีกัมมันตภาพเอนไซม์เช่นเดียวกับชายปกติ ผู้หญิงที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *G6PD* ทั้งสองยีนเรียกว่า homozygous mutant วัดกัมมันตภาพเอนไซม์ไม่ได้ หรือต่ำมาก และผู้หญิงที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *G6PD* เพียงหนึ่งในสองยีน หรือเรียกว่าภาวะพร่องเอนไซม์แฝง คือ heterozygous mutant ซึ่งมีกัมมันตภาพเอนไซม์ระหว่าง 1 - 6 IU/g Hb บางคนจึงจัดอยู่ในกลุ่มพร่องเอนไซม์ เนื่องจากกัมมันตภาพเอนไซม์ G6PD ต่ำมาก แต่บางคนก็อยู่จัดอยู่ในเกณฑ์ปกติ

3. อายุของเซลล์เม็ดเลือดแดงในเลือด หากมีสัดส่วนของเซลล์เม็ดเลือดแดงที่อายุมากอยู่เป็นจำนวนมาก จะส่งผลให้ระดับกัมมันตภาพเอนไซม์ G6PD ลดลงมากเช่นกัน

4. การลดฤทธิ์ของโครโมโซมเอกซ์อย่างสุ่ม (random X chromosome inactivation หรือ lyonization) ในผู้หญิงกลุ่ม heterozygous mutant เนื่องจากยีนที่อยู่บนโครโมโซมเพศ X ในผู้หญิงจะมีการแสดงออกเพียงโครโมโซมเดียว ดังนั้นระดับการแสดงออกของยีน *G6PD* จึงแตกต่างกันในแต่ละเซลล์บางเซลล์เลือกกดการแสดงออกของยีนปกติ ดังนั้นเซลล์นั้นจะแสดงลักษณะพร่องเอนไซม์ ในขณะที่บางเซลล์เลือกกดการแสดงออกของยีนกลายพันธุ์ ทำให้เซลล์นั้นแสดงลักษณะปกติ เมื่อนำเลือดของกลุ่ม heterozygous mutant ที่มีเซลล์เม็ดเลือดแดงทั้งสองลักษณะมาวัดกัมมันตภาพเอนไซม์ จึงได้ผลที่หลากหลายตามสัดส่วนของจำนวนเซลล์ปกติต่อเซลล์ที่กลายพันธุ์ เรียกสภาวะนี้ว่า mosaicism

5. การได้รับยาหรือสารกระตุ้นอนุมูลอิสระ โดยขึ้นกับชนิด ขนาด และระยะเวลาของการได้รับสาร

6. การติดเชื้อทำให้เซลล์เม็ดเลือดขาวผลิตกรดไฮโปคลอรัส ซึ่งเป็นสารก่ออนุมูลอิสระที่ใช้ในการกำจัดเชื้อทำให้เซลล์เม็ดเลือดแดงสัมผัสกับภาวะเครียดจากออกซิเดชั่น

ตารางที่ 1. ความผันแปรของเอนไซม์ G6PD 5 ประเภทตามองค์การอนามัยโลก และชนิดของการกลายพันธุ์ที่พบในกลุ่มประชากรต่าง ๆ จำแนกตามแต่ละประเภทของความผันแปร

ประเภท ลักษณะ	การกลายพันธุ์ที่พบบ่อยในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้
1. ความผันแปรของเอนไซม์ชนิดรุนแรงโดยผู้ป่วยเป็นโรคเลือดจางเรื้อรังแต่กำเนิดแบบเม็ดเลือดแดงรูปปกติไม่กลม (Congenital non-spherocytic hemolytic anemia: CNSHA) ไม่สามารถตรวจวัดระดับกัมมันตภาพเอนไซม์ได้	- "บางกอกน้อย" (1376G>T, 1502T>G; Arg459Leu, Phe501Cys) มีรายงานในคนไทย [16]
2. ความผันแปรของเอนไซม์ชนิดรุนแรงระดับกัมมันตภาพเอนไซม์ G6PD น้อยกว่าร้อยละ 10 ของกัมมันตภาพปกติ โดยผู้ป่วยมักแสดงอาการโลหิตจางเฉียบพลัน เมื่อได้รับสิ่งกระตุ้นอนุมูลอิสระ	- "สงขลานครินทร์" (196T>A; Phe66Ile) พบในคนไทย [17] - Bao Loc (352T>C; Tyr118His) พบในคนเวียดนาม [18] - Vanua Lava (383T>C; Leu128Pro) พบในแถบแปซิฟิกตะวันตกเฉียงใต้ [19] - Coimbra (592C>T; Arg198Cys) พบในชาวมาเลย์ [20] - Viangchan (871G>A; Val291Met) พบในคนไทย ลาว และเขมร [21-24] - Chatham (1003G>A; Ala335Thr) พบในคนเอเชีย [25] - Union (1360C>T; Arg454Cys) พบในคนไทย ลาว จีน [26, 22, 24] - Canton (1376G>T; Arg459Leu) พบในคนไทย ลาว จีน [27, 28, 22, 24] - Kaiping (1388G>A; Arg463His) พบในคนไทย ลาว จีน [28, 22, 24]
3. ความผันแปรของเอนไซม์ชนิดปานกลางระดับกัมมันตภาพเอนไซม์ G6PD ระหว่างร้อยละ 10 - 60 ของกัมมันตภาพปกติ ผู้ป่วยมักแสดงอาการโลหิตจางเฉียบพลันเมื่อได้รับสิ่งกระตุ้นอนุมูลอิสระ	- Gaohe (95A>G; His32Arg) พบในคนไทย จีน [29] - Mahidol (487G>A; Gly163Ser) พบในคนไทย พม่า กระเหรี่ยง มอญ [30-32, 22] - Bajo Maumere (844G>T; Asp282Tyr) พบในคนอินโดนีเซีย [33] - Kalyan-Kerala (949G>A; Glu317Lys) พบในคนอินเดีย มาเลย์ [34-35] - Chinese-5 (1024C>T; Leu342Phe) พบในคนไทย จีน [20, 22]
4. ความผันแปรของเอนไซม์ชนิดอ่อนถึงปกติระดับกัมมันตภาพเอนไซม์ร้อยละ 60 - 100 ของกัมมันตภาพปกติ ผู้ป่วยมักไม่แสดงอาการใด ๆ	ไม่พบการกลายพันธุ์ประเภทนี้ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้
5. ความผันแปรของเอนไซม์ชนิดปกติระดับกัมมันตภาพเอนไซม์ G6PD สูงกว่าระดับกัมมันตภาพปกติ	ไม่พบการกลายพันธุ์ประเภทนี้ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้

ความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD และการกลายพันธุ์ของยีน *G6PD* ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้

ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD พบเป็นจำนวนมากในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยแต่ละประเทศจะพบความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ที่แตกต่างกัน อีกทั้งมีภาวะวิวิธพรรณของยีน *G6PD* (heterogeneity) และมีลักษณะที่จำเพาะต่อชาติพันธุ์ แต่อย่างไรก็ตามการกลายพันธุ์ที่พบในชาวเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ได้บ่อยที่สุดมี 2 ชนิด คือ การกลายพันธุ์ชนิดมหิดล (G6PD Mahidol) และการกลายพันธุ์ชนิดเวียงจันทน์ (G6PD Viangchan) ส่วนการกลายพันธุ์ชนิดอื่นที่พบมากในชาวจีน และอินเดียสามารถพบได้ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้เช่นกัน ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2. ความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD และการกลายพันธุ์ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้

ประเทศ	ความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ในชาติพันธุ์ หรือพื้นที่ย่อย	ความถี่ของรูปแบบการกลายพันธุ์
ไทย	คนไทย : 11.1% ชาย (38/350) 5.8% หญิง (10/172) [22] ภาคตะวันตก: 6.6% (21/317, ชาย 84) [36]	คนไทย : เวียงจันทน์ 54% (21/39), Canton 10% (4/39), มหิดล 8% (3/39), Kaiping 5% (2/39), Union 2.6% (1/39), Chinese-5 2.6% (1/39) [22] ภาคใต้ : เวียงจันทน์ 31% (42/134), Kaiping 27% (20/134), มหิดล 17% (23/134), Canton 10% (13/134), Union 2% (3/134)[17] ภาคตะวันตก: มหิดล 38.1% (8/21), เวียงจันทน์ 19.0% (4/21), Chinese-4 14.3% (3/21), Canton 9.5% (2/21), Union 9.5% (2/21), Kaiping 4.8% (2/21), Gaohe 4.8% (2/21) [36]
	กระเหรี่ยง: 22.6% (85/397) [32]	: มหิดล 89 % (76/85) [32]
พม่า	คนพม่า : 14.2% (26/183, ชาย 11) [36] : 10% (17/178) [31] : 11% (121/1000) [38] : 7.3% (39/490) [24] คนฉาน : 10.8% (4/33) [24] คนอินเดีย : 7.8% (5/59) [24] คนดนุ : 7.1% (2/26) [24] คนมอญ : 6.7% (3/42) [24] 12% (19/162) [31] คนคะฉิ่น : 6.3% (8/120) [24] คนจีน : 4.4% (4/86) [24] คนลิซู : 2.6% (1/37) [24] คนอาข่า : 0.0% (0/45) [24]	คนพม่า : มหิดล 96.2% (25/26), Kaiping 3.8% (1/26) [36] : มหิดล 70.6% (12/17), Coimbra 5.9% (1/17), Kerala-Kalyan 5.9% (1/17), Valladolid 5.9% (1/17) [31] : มหิดล 17.5% (160/916) [37] : มหิดล 90.0% (45/50), Coimbra 4.0% (2/50), Union 4.0% (2/50), Canton 2.0% (1/50) [38] : มหิดล 87.5% (14/16), Union 6.3% (1/16), Canton 6.3% (1/16) [24] Bamar : มหิดล 21.2% (66/311) [37] คนฉาน : มหิดล 100.0% (2/2) [24] คนดนุ : มหิดล 100.0% (1/1) [24] คนมอญ : มหิดล 63.2% (12/19), Jammu 5.2% (1/19), Kaiping 5.2% (1/19), Mediterranean 5.2% (1/19), 94C>G 5.2% (1/19) [31] : มหิดล 100.0% (2/2) [24] คนคะฉิ่น: มหิดล 100.0% (5/5) [24] คนลิซู : มหิดล 100% (2/2) [24] คนอินเดีย : มหิดล 100% (2/2) [24]
	คนลาว : 7.2% (21/270) [24]	คนลาว : เวียงจันทน์ 100% (9/9) [24]

ตารางที่ 2. ความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD และการกลายพันธุ์ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (ต่อ)

ประเทศ	ความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ในชาติพันธุ์ หรือพื้นที่ย่อย	ความถี่ของรูปแบบการกลายพันธุ์
กัมพูชา	เหนือ : 26% (31/119) [23] ตะวันตก : 15% (64/425) [52] Khmer : 12.6% (25/199) [39] Tum Pun : 1.1% (1/93) [39] Cha Ray : 3.2% (2/63) [39]	เหนือ : เวียงจันทน์ 82% (28/34), Union 3% (1/34), Coimbra 3% (1/34) [23] ตะวันตก : เวียงจันทน์ 94% (63/66), Khmer : เวียงจันทน์ 98% (46/47), Union 2.1% (1/47) [39]
มาเลเซีย	Malaysian Orang Asli : 9% (44/486) [40]	คนมาเลย์ : เวียงจันทน์ 28.7% (22/80) [41] : มหิดล 66.7% (2/3), เวียงจันทน์ 33.3% (1/3) [24] Orang-Asli : Coimbra 100% (2/2) [24] คนจีน : Kaiping 100% (1/1) [24] คนจีน : Canton 50% (19/38), Kaiping 34% (13 /38), Gaohe 5.2% (2/38), Chinese-5 2.2% (1/ 38) [42]
สิงคโปร์	คนจีน : 3.94% [43] คนมาเลย์: 2.95% [43] คนอินเดีย : 0.66% [43]	คนจีน : Canton 24%, Kaiping 21%, Mediterranean 10% [44] : Canton 24% (15/62), Kaiping 21% (13/62) Mediterranean 10% (6/62), Gaohe 5% (3/62), Chinese-5 3% (2/62) [45]
เวียดนาม	Kinh : 8.7% (23/266) S'tieng : 14% (36/258)	Kinh : เวียงจันทน์ 31.6% (6/19), Canton 26.3% (5/19), Kaiping 15.8% (3/19), Gaohe 5.3% (1/19), Quing Yuan (392G>T) 5.3% (1/19), Union 10.5% (2/19) [18] K'Ho : เวียงจันทน์ 100.0% (5/5) [18]
อินโดนีเซีย	Amboinese : 6.0% (42/654) [24]	Amboinese : Vanua Lava 100.0% (11/11) [24] Javanese : Coimbra 100% (1/1) [24] Chinese : Gaohe 20.0% (1/5), Canton 20.0% (1/5), Kaiping 20.0% (1/5), Chatham 20.0% (1/5), Surabaya (1291G>A;Val431Met) 20.0% (1/5) [24]
ฟิลิปปินส์	Filipinos 3.9% [46]	Filipinos : Canton 60.0% (3/5) [47]

จากตารางความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD และการกลายพันธุ์ของยีน *G6PD* จากหลายชาติพันธุ์ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ พบว่าการกลายพันธุ์ชนิดมหิดลพบได้บ่อยที่สุด และมักจะกระจายตัวอยู่ในกลุ่มชาติพันธุ์ที่อาศัยอยู่บริเวณฝั่งซ้ายของคาบสมุทรอินโดจีน คือ พม่า มอญ กะเหรี่ยง ส่วนการกลายพันธุ์ชนิดเวียงจันทน์พบหนาแน่นในกลุ่มชาติพันธุ์ที่อาศัยอยู่บริเวณฝั่งขวาของคาบสมุทรฯ คือ ในชาวเขมร และลาว และพบบ่อยในชาวไทย มาเลย์ ซึ่งอยู่ตอนกลางของคาบสมุทร นอกจากนี้การกลายพันธุ์ชนิดที่พบได้บ่อยในคนจีนสามารถพบได้ในชาวจีนโพ้นทะเลในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เช่น ไทย สิงคโปร์ และมาเลเซีย เป็นต้น แต่มักพบในปริมาณที่ไม่มากเมื่อเทียบกับการกลายพันธุ์ชนิดมหิดลและเวียงจันทน์ แสดงให้เห็นว่าการกลายพันธุ์ของยีน *G6PD* ในภูมิภาคนี้ส่วนหนึ่งมาจากบรรพบุรุษจึงทำให้พบได้ในปริมาณที่สูง แต่อีกส่วนที่พบได้ไม่มากนักได้รับอิทธิพลมาจากการอพยพ

ของคนจีนและคนอินเดีย หรือการแต่งงานระหว่างชาติพันธุ์ จึงทำให้ยีน *G6PD* ของประชากรในภูมิภาคนี้มีลักษณะผสมผสาน

จากการรวบรวมข้อมูลการกลายพันธุ์ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ที่พบหลากหลายชนิดโดยที่แต่ละชนิดมีความรุนแรงที่ต่างกัน ทำให้ตระหนักได้ว่าการคัดกรองภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD และการตรวจสอบชนิดของการกลายพันธุ์ในภูมิภาคนี้มีความสำคัญอย่างยิ่ง ทั้งเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและลดผลข้างเคียงหรืออันตรายจากการรักษาด้วยยาไพรมาควินในผู้ป่วยมาลาเรียที่มีภาวะแฝงของการพร่องเอนไซม์ G6PD อย่างไรก็ตามในปัจจุบันการตรวจวินิจฉัยภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ที่สามารถตรวจในระดับปริมาณวิเคราะห์ หรือสามารถหาภาวะแฝง (heterozygote) นั้นยังมีข้อจำกัดด้วยวิธีการที่ยุ่งยากและไม่สะดวกในการปฏิบัติภาคสนาม จึงได้มีการคิดค้นวิธีการตรวจหลายวิธีที่ง่าย รวดเร็ว และพกพาสะดวก ดังตารางที่ 3 แต่ด้วยวิธีเหล่านี้ล้วนเป็นวิธีทดสอบเชิงคุณภาพ ซึ่งไม่สามารถจำแนกกลุ่มที่มีภาวะแฝงของการพร่องเอนไซม์ G6PD อีกทั้งยังมีความแม่นยำในการทดสอบต่ำ จึงทำให้การตรวจสอบภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ในผู้ป่วยมาลาเรียยังเป็นปัญหา

การวินิจฉัยภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD

ปัจจุบันวิธีการตรวจภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD มีหลายวิธีดังต่อไปนี้

1. การทดสอบการเรืองแสง (Fluorescence spot test) [48] เป็นการตรวจเชิงคุณภาพวิเคราะห์ โดยการนำตัวอย่างเลือดมาผสมกับ กลูโคส 6-ฟอสเฟตและ NADP บนกระดาษกรองและตรวจวัดปริมาณ NADPH โดยอาศัยคุณสมบัติของ NADPH ในการเรืองแสงสีฟ้าที่ความยาวคลื่น 460 นาโนเมตรเมื่อถูกกระตุ้นด้วยแสงเหนือม่วงที่ความยาวคลื่น 340 นาโนเมตร หากหยดเลือดเรืองแสงเห็นได้ด้วยตาเปล่าแสดงว่าเอนไซม์ G6PD สามารถทำงานได้เป็นปกติ แต่หากไม่มีการเรืองแสงแสดงว่าตัวอย่างเลือดนั้นพร่องเอนไซม์ G6PD วิธีนี้จึงสามารถจำแนกผู้ชายที่พร่องเอนไซม์ออกจากผู้ชายปกติได้ แต่การจำแนกผู้ที่มีกัมมันตภาพเอนไซม์ปานกลาง หญิงที่มีการกลายพันธุ์เพียงครึ่งเดียว ซึ่งจะมีการเรืองแสงเพียงเล็กน้อย นั้นอาจไม่แม่นยำ

2. การตรวจวัดกัมมันตภาพเอนไซม์ (G6PD activity assay) ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) ตามองค์การอนามัยโลก [49, 52] โดยเป็นการตรวจเชิงปริมาณวิเคราะห์ที่อาศัยหลักการวัดปริมาณ NADPH ภายหลังการเติมกลูโคส 6-ฟอสเฟต และ NADP การรายงานผลการตรวจจะแสดงผลเป็นหน่วยสากลต่อกรัมฮีโมโกลบิน (IU/g Hb) กัมมันตภาพของเอนไซม์ G6PD ในเม็ดเลือดแดงในประชากรชายจะมีการแจกแจงแบบปกติ โดยผู้ที่มีกัมมันตภาพเอนไซม์ G6PD ในเม็ดเลือดแดงต่ำกว่า 2 เท่าของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของประชากรปกติ (ต่ำกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 5) ถือว่าพร่องเอนไซม์ G6PD ค่ากัมมันตภาพเอนไซม์ G6PD ในเม็ดเลือดแดงปกติที่ได้จากห้องปฏิบัติการแต่ละแห่งถึงแม้จะไม่เท่ากัน แต่จัดว่าใกล้เคียงกัน

3. การทดสอบการรีดิวซ์เมทฮีโมโกลบิน (Methemoglobin reduction test, MRT) [50] เป็นการตรวจเชิงคุณภาพวิเคราะห์ โดยอาศัยคุณสมบัติของ NADPH ในการรีดิวซ์เมทฮีโมโกลบินที่เกิดขึ้นจากการเติมสารไนเตรท (nitrate) โดยมีเมทธีลีนบลู (methylene blue) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาการเปลี่ยนเมทฮีโมโกลบินที่มีสีน้ำตาลให้กลับเป็นฮีโมโกลบินที่มีสีแดงได้อีกครั้ง การแปลผลการตรวจจะสังเกตการเกิดสี หากผลการทดสอบให้สีน้ำตาลภายหลังเกิดปฏิกิริยา แสดงว่าตัวอย่างมีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD จึงไม่สามารถรีดิวซ์เมทฮีโมโกลบินเป็นฮีโมโกลบินได้ แต่หากผลการทดสอบให้สีแดง แสดงว่าเอนไซม์ G6PD ในตัวอย่างยังคงทำงานได้ตามปกติ

4. การสอบปฏิกิริยาเคมีในเซลล์ (cytochemical assay) [48] เป็นการตรวจเชิงปริมาณวิเคราะห์ที่ตรวจได้ทั้งกรณี hemizygous, homozygous และ heterozygous mutant เพราะสามารถตรวจการทำงานของเอนไซม์ G6PD ได้เป็นแต่ละเซลล์ โดยอาศัยคุณสมบัติของ NADPH

ในการรีดิวซ์สารไนโตรบลูเตตระโซเลียม (nitro blue tetrazolium) ที่อยู่ในรูปที่ไม่มีสีและละลายน้ำ ให้เป็นสารฟอร์มาซาน (formazan) ที่มีสีม่วงเข้มและไม่ละลายน้ำ โดยใช้สาร 1-methoxyphenazine methosulfate เป็นพาหะอีเล็คตรอนในปฏิกิริยาที่เติมกลูโคส 6-ฟอสเฟต และ NADP ลงไป ดังนั้นหากตรวจสอบเซลล์ภายใต้กล้องจุลทรรศน์ จะพบว่าเซลล์ใดที่มีเม็ดหรือผลึกสีม่วงเข้มของฟอร์มาซาน แสดงว่ามีกัมมันตภาพเอนไซม์ G6PD ปกติ ส่วนเซลล์ที่ย้อมไม่ติดสีแสดงว่าพร่องเอนไซม์ และหากนับจำนวนของเซลล์ทั้งสองชนิดด้วยเครื่อง flow cytofluorometric จะพบว่าเซลล์ปกตินั้นผลึกฟอร์มาซานจะบดบังการเรืองแสงของเซลล์ทำให้เห็นว่าเซลล์ไม่ชัดเจน ขณะที่เซลล์ผิดปกติจะสามารถตรวจวัดการเรืองแสงได้อย่างชัดเจน

5. การทดสอบการรีดิวซ์สาร WST-8 formazan [51] เป็นการตรวจเชิงปริมาณวิเคราะห์ โดยอาศัยคุณสมบัติของ NADPH ในการรีดิวซ์สาร 2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfo-phenyl)-2H tetrazolium monosodium salt (WST-8) ให้เป็นสารประกอบ WST-8-ฟอร์มาซาน ซึ่งมีสีส้ม โดยมี 1-methoxy PMS เป็นพาหะโปรตอนซึ่งทนต่อแสง สาร WST-8 จะไม่ทำปฏิกิริยากับฮีโมโกลบิน และสารฟอร์มาซานนี้ละลายน้ำได้ดี ดังนั้นการทดสอบจึงสามารถทดสอบในสารละลายน้ำที่ใช้เพียงหลอดทดลองและปิเปตก็เพียงพอ ไม่จำเป็นต้องอาศัยเครื่องมือพิเศษที่ซับซ้อนและสามารถอ่านผลการทดสอบได้ด้วยตาเปล่าหรือด้วยการวัดการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 450 นาโนเมตร ปฏิกิริยาจะใช้เวลาเพียง 15 นาทีบ่มที่อุณหภูมิห้อง ในการแปรผลหากตัวอย่างเลือดมีภาวะพร่องเอนไซม์จะไม่ปรากฏสีของสารฟอร์มาซาน แต่หากเอนไซม์ทำงานเป็นปกติจะปรากฏสีส้มของสารฟอร์มาซานและเมื่อรวมกับสีชมพูของฮีโมโกลบินในสารละลายจะได้สารละลายสีม่วง ทั้งนี้ความเข้มของสีสามารถบ่งบอกกัมมันตภาพเอนไซม์ได้

6. ชุดตรวจ Carestart [52] เป็นการตรวจเชิงคุณภาพวิเคราะห์ ด้วยวิธีโครมาโตกราฟี ที่อาศัยคุณสมบัติของ NADPH ในการรีดิวส์ไนโตรบลูเตตระโซเลียมที่ไม่มีสีให้กลายเป็นสารฟอร์มาซาน ที่มีสีเข้ม จากการหยดเลือด 2 ไมโครลิตรและบัฟเฟอร์ลงบนชุดทดสอบ จากนั้นรอเป็นเวลา 10 นาที หากเกิดสีม่วงที่ชุดทดสอบแสดงว่าตัวอย่างเลือดปกติ แต่หากไม่มีการเปลี่ยนแปลงสีหรือยังคงเป็นสีขาว แสดงว่าตัวอย่างเลือดนั้นมีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ชุดทดสอบ Carestart มีอำนาจจำแนกภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ได้ที่ค่ากัมมันภาพของเอนไซม์ 2.7 IU/g Hb

7. ชุดตรวจ BinaxNOW® [53] เป็นการตรวจเชิงคุณภาพวิเคราะห์ หรือ enzyme chromatographic test (ECT) ด้วยวิธีโครมาโตกราฟีเช่นเดียวกับชุดตรวจ Carestart ที่อาศัยคุณสมบัติของ NADPH ในการรีดิวส์ไนโตรบลูเตตระโซเลียมที่ไม่มีสี ให้กลายเป็นฟอร์มาซานซึ่งมีสีม่วงเข้ม แต่ชุดทดสอบนี้จะเคลือบสารที่จำเป็นต่อปฏิกิริยาการทดสอบ วิธีการทดสอบ คือนำตัวอย่างเลือดที่ต้องการทดสอบผสมกับสารทำเม็ดเลือดแตกและหยดลงบนชุดทดสอบ หากแสดงผลออกมาเป็นสีแดงหรือไม่มีการเปลี่ยนสี แสดงว่าพร่องเอนไซม์ G6PD แต่หากชุดทดสอบเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลหรือดำแสดงว่าเป็นเอนไซม์ทำงานได้เป็นปกติเพราะมี NAPDH มากเพียงพอในการไปริดิวส์ไนโตรบลูเตตระโซเลียม ชุดตรวจ Binax NOW® ไวต่ออุณหภูมิ โดยจะต้องทดสอบที่อุณหภูมิ 18-25 องศาเซลเซียสเท่านั้น และมีอำนาจในการจำแนกภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ที่ค่ากัมมันภาพของเอนไซม์ 4.0 IU/g Hb

8. Formazan DEAE-Sephacel™ [54] เป็นการทดสอบเชิงคุณภาพวิเคราะห์ ที่จำแนกกลุ่มที่มีค่ากัมมันตภาพเอนไซม์ต่ำกว่าร้อยละ 10 ของค่ากัมมันตภาพปกติได้ โดยอาศัยคุณสมบัติของ NADPH ในการรีดิวส์ไนโตรบลูเตตระโซเลียมที่ไม่มีสี ให้กลายเป็นฟอร์มาซานที่มีสีน้ำเงิน/ม่วงเข้ม โดยในปฏิกิริยา มีส่วนผสมของกลูโคส 6-ฟอสเฟต, NADP และสารผสมให้สีซึ่งประกอบด้วย 3 (4,5 dimethylthiazolyl 1-2) 2,5 diphenyltetra-zolium-bromide (MTT), phenazinemethosulphate (PMS), anion exchanger (DEAE-Sephacel™) oxidative glutathione (GSSG) และน้ำกลั่น สีที่จะเกิดขึ้นนั้นเกิดจากการแลกเปลี่ยนแอนไอออน ปฏิกิริยาใช้เวลา 7 ชั่วโมงที่ 70 องศาเซลเซียส

ตารางที่ 3. ข้อดี-ข้อเสีย ความไวและความจำเพาะในการตรวจภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD แต่ละวิธี

วิธีการตรวจ	ข้อดี	ข้อเสีย	ความไว-ความจำเพาะ
1. Fluorescence spot test	1. ใช้ปริมาณเลือดน้อย 2. เป็นวิธีที่ง่ายและรวดเร็ว 3. สะดวกต่อการเคลื่อนย้าย จึงเหมาะต่อการออกภาคสนาม 4. ไม่ต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญพิเศษ	1. ราคาสูง 2. เป็นการตรวจเชิงคุณภาพวิเคราะห์ที่ไม่สามารถแยกผู้ป่วยกลุ่มพร่องเอนไซม์ระดับปานกลางได้ 3. ยังมีข้อจำกัดด้านความไวและความแม่นยำในการตรวจ จึงต้องมีการตรวจวิเคราะห์ซ้ำด้วยวิธีอื่นเพื่อยืนยันผล	ความไว: - Hemi /Homo: 100% - Hetero: 32% ความจำเพาะ: - Hemi /Homo: 99% - Hetero: 99%
2. **การตรวจวิเคราะห์กัมมันตภาพเอนไซม์**	1. เป็นวิธีมาตรฐานที่น่าเชื่อได้ สามารถระบุค่ากัมมันตภาพของเอนไซม์ได้แม่นยำ	1. เป็นวิธีที่ยุ่งยาก หลายขั้นตอน 2. ใช้เวลานาน 3. ใช้เครื่องมือที่มีความจำเพาะที่เคลื่อนย้ายลำบากทำให้ไม่เหมาะต่อการออกภาคสนาม 4. อาศัยผู้เชี่ยวชาญในการตรวจวิเคราะห์	ความไว: - Hemi /Homo : 100% - Hetero: 11% ความจำเพาะ: - Hemi /Homo : 99% - Hetero: 99%
3. **การทดสอบการรีดิวซ์เมทฮีโมโกลบิน**	1. ง่ายและประหยัด	1. ใช้เวลานาน 2. ต้องใช้ตู้อบในการบ่มปฏิกิริยา จึงไม่เหมาะต่อการออกภาคสนาม	ความไว: - Hemi /Homo : 85.7% - Hetero: ND ความจำเพาะ: - Hemi /Homo: 98% - Hetero: ND
4. **การสอบปฏิกิริยาเคมีในเซลล์** (Cytochemical assay)	1. สามารถตรวจสอบการทำงานของเอนไซม์ในแต่ละเซลล์เม็ดเลือดได้ 2. สามารถแยกลักษณะ Genotype ของผู้พร่องเอนไซม์ได้อย่างแม่นยำ	1. ใช้เวลานาน 2. ต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญในการวิเคราะห์ผล 3. ต้องอาศัยเครื่องมีที่มีความจำเพาะและราคาแพง ถึงไม่เหมาะในการออกภาคสนาม	ความไว: - Hemi /Homo : ND - Hetero: 85% ความจำเพาะ: - Hemi /Homo : ND - Hetero: 100%
5. **การทดสอบการรีดิวซ์สาร** WST-8 formazan	1. เป็นวิธีที่ง่ายและรวดเร็ว 2. ราคาถูก ชุดตรวจมีราคา $10 3. สามารถใช้เครื่องมือพื้นฐานในห้องแลปได้ 4. ไม่จำเป็นต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญพิเศษ	1. ยังไม่มีผลการตรวจในกลุ่ม heterozygote 2. ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย	ความไว: - Hemi /Homo : 100% - Hetero: ND ความจำเพาะ: - Hemi /Homo: 100% - Hetero: ND
6. Carestart	1. ง่ายต่อการใช้งาน และสะดวกต่อการเคลื่อนย้าย จึงเหมาะต่อการออกภาคสนาม 2. ได้ผลการวิเคราะห์ที่รวดเร็ว	1. ไม่สามารถคัดกรองภาวะพร่องเอนไซม์ ในกลุ่มที่พร่องเอนไซม์ระดับปานกลางและต่ำได้ 2. ความแม่นยำต่ำ	ความไว: - Hemi /Homo : 68% - Hetero: ND ความจำเพาะ: - Hemi /Homo: 100% - Hetero: ND
7. BinaxNOW®	1. ได้ผลการวิเคราะห์ที่รวดเร็ว 2. ง่ายต่อการใช้งาน และสะดวกต่อการเคลื่อนย้ายจึงเหมาะต่อการออกภาคสนาม	1. ต้องใช้อุณหภูมิที่จำกัด ที่อุณหภูมิ 18°C - 25°C 2. ราคาแพง ชุดตรวจมีราคา $25 3. ยังไม่มีผลการตรวจในกลุ่มตัวอย่างเลือดที่มีเชื้อมาลาเรีย	ความไว: - Hemi /Homo : 98% - Hetero: ND ความจำเพาะ: - Hemi /Homo : 98% - Hetero: ND

ตารางที่ 3. ข้อดี-ข้อเสีย ความไวและความจำเพาะในการตรวจภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD แต่ละวิธี (ต่อ)

วิธีการตรวจ	ข้อดี	ข้อเสีย	ความไว-ความจำเพาะ
8. Formazan DEAE sephacel™	1. ง่ายต่อการใช้งาน และสะดวกต่อการเคลื่อนย้ายจึงเหมาะต่อการออกภาคสนาม 2. ราคาถูก $0.3 /1ตัวอย่าง 3. สามารถคัดกรองภาวะพร่องเอนไซม์ในกลุ่มที่พร่องเอนไซม์ระดับปานกลางได้	1. ใช้เวลานาน	ความไว: - Hemi /Homo : 81% - Hetero: 40% ความจำเพาะ: - Hemi /Homo : 97% - Hetero: 98%

ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการตรวจใดที่จะครอบคลุมทั้งการวิเคราะห์เชิงปริมาณและสามารถนำไปใช้ภาคสนามได้ในเวลาเดียวกัน แต่อย่างไรก็ตามวิธีการตรวจวิเคราะห์กัมมันตภาพเอนไซม์จัดเป็นวิธีการตรวจที่น่าเชื่อถือและเป็นที่ยอมรับมากที่สุด เนื่องจากเป็นวิธีมาตรฐานและให้ผลการวิเคราะห์ที่ถูกต้องหากในกรณีต้องตรวจวิเคราะห์ในภาคสนาม ควรเลือกใช้วิธี Fluorescence spot test แทนซึ่งสะดวกในการขนย้ายและทดสอบ

ยาไพรมาควินและผลข้างเคียงต่อผู้ที่พร่องเอนไซม์ G6PD

ไพรมาควินมีโครงสร้างเป็น 8-แอมิโนควิโนลีน (8-aminoquinoline) ซึ่งมีฤทธิ์ในการยับยั้ง cytochrome bc1 complex ในกระบวนการขนส่งอิเล็กตรอน สำหรับสร้างพลังงานในไมโตครอนเดรียของเชื้อมาลาเรีย จึงเป็นสาเหตุให้เชื้อไม่สามารถดำรงชีพอยู่ได้และตายในที่สุด ด้วยคุณสมบัติดังกล่าวทำให้ยาไพรมาควินสามารถทำลายเชื้อมาลาเรียได้ทั้งระยะ merozoite ในตับ และระยะมีเพศ gametocyte จึงมีผลป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อ อีกทั้งสามารถฆ่าเชื้อ *P. vivax* และ *P. ovale* ในระยะแฝงในตับ (hypnozoite) [55 - 57] ทำให้สามารถป้องกันการเกิดโรคกลับ หรือการที่เชื้อกลับเข้าสู่เซลล์เม็ดเลือดแดง (erythrocytic stage) อีกครั้งได้ ถึงแม้ว่าไพรมาควินจะไม่สามารถฆ่าเชื้อในระยะที่เจริญแบบไม่อาศัยเพศในเลือดได้ก็ตาม แต่ไพรมาควินก็ถูกนำมาใช้รักษา (radical cure) มาลาเรียที่เกิดจากเชื้อ *P.vivax* อีกทั้งนำมาใช้ฆ่า gametocyte ของเชื้อ *P. falciparum* เพื่อลดการติดต่อ โดยเฉพาะในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ที่เชื้อ *P. falciparum* ดื้อต่อยา artemisinin

แม้ว่ายาไพรมาควินจะถูกนำมาใช้อย่างกว้างขวางก็ตาม แต่ยังไม่มีข้อมูลใดที่จะสามารถระบุขนาดของยาที่เหมาะสำหรับการรักษาผู้ป่วยมาลาเรียอย่างมีประสิทธิภาพและปราศจากผลข้างเคียง โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยมาลาเรียที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ร่วมด้วย ผู้ป่วยในกลุ่มนี้เมื่อได้รับยาไพรมาควินที่มีสมบัติเร่งการเกิดออกซิเดชั่น จะมีความเสี่ยงต่อภาวะโลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตก (hemolytic anemia) หรือเกิดภาวะ methemoglobinemia ซึ่งขึ้นอยู่กับระดับของภาวะพร่องเอนไซม์และชนิดของการกลายพันธุ์ โดยมากมักพบในผู้ป่วยที่พร่องเอนไซม์อย่างรุนแรงหรือเอนไซม์ทำงานได้น้อยกว่าร้อยละ 10 ของค่าการทำงานปกติ แต่สำหรับผู้ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ในระดับปานกลางอาจจะไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ด้วยเหตุนี้ขนาดของยาไพรมาควินในการรักษามาลาเรียที่จะไม่ก่อให้เกิดความเป็นพิษในผู้ป่วยที่อาจมีภาวะแฝงของการพร่องเอนไซม์ G6PD จึงมีความสำคัญ

ปัจจุบันองค์การอนามัยโลก (WHO) ได้แนะนำวิธีการใช้ไพรมาควินในผู้ป่วยอย่างปลอดภัย โดยจะต้องพิจารณาควบคู่กับอาการแสดงของชนิดการกลายพันธุ์แต่ละชนิด เช่น G6PD A-, Mediterranean และมหิดล [6, 8] เพราะถึงแม้ว่าก่อนให้ยาไพรมาควิน ผู้ป่วยจะมีอาการ

แสดงของภาวะพร่องเอนไซม์ที่เหมือนกันก็ตาม แต่เมื่อได้รับยาไปแล้วผู้ป่วยอาจจะทนต่อภาวะออกซิเดชั่นของยาได้ไม่เท่ากันก็เป็นได้ ดังนั้นการตรวจเฉพาะค่าการทำงานของเอนไซม์เพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอ จำเป็นที่จะต้องตรวจการอณูพันธุศาสตร์ของการกลายพันธุ์ควบคู่ไปด้วย เพื่อให้มั่นใจว่าผู้ป่วยมีการกลายพันธุ์ชนิดใดรุนแรงหรือไม่ ซึ่งหมายความว่าจะต้องคัดกรองภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ร่วมกับการตรวจชนิดของการกลายพันธุ์ แต่ด้วยข้อจำกัดในเขตพื้นที่ที่มาลาเรียชุกชุมนั้นมักอยู่ห่างไกล ซึ่งไม่สามารถจะดำเนินการตรวจได้ด้วยปัญหาของเครื่องมือ บุคลากร งบประมาณ และเทคนิคที่ยากต่อการดำเนินการ เป็นต้น ดังนั้นการรวบรวมข้อมูลในครั้งนี้ ซึ่งประกอบด้วยความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ชนิดของการกลายพันธุ์ที่พบในกลุ่มชาติพันธุ์ต่าง ๆ ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ รวมทั้งความรุนแรงของการกลายพันธุ์แต่ละชนิด จะเป็นข้อมูลเบื้องต้นในการบอกแนวโน้มของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD และประเมินความเสี่ยงของภาวะโลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตก ภายหลังการให้ยาไพรมาควินแก่ผู้ป่วยมาลาเรียที่อาจมีภาวะแฝงของการพร่องเอนไซม์ G6PD ได้

สรุป

ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD เป็นภาวะที่พบมากในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยผู้ป่วยจะมีอาการเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลันเมื่อได้รับสิ่งกระตุ้น เช่น ยาต้านมาลาเรียไพรมาควิน ดังนั้นเพื่อป้องกันอันตรายจากยาไพรมาควิน การตรวจภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่ง ในปัจจุบันถึงแม้การตรวจวินิจฉัยจะสามารถทำได้หลายวิธีก็ตาม แต่วิธีเหล่านั้นยังมีข้อจำกัดของความแม่นยำเมื่อตรวจผู้ป่วยในพื้นที่ห่างไกล ด้วยเหตุนี้การรวมรวบข้อมูลความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ในชาติพันธุ์ต่าง ๆ ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และชนิดของการกลายพันธุ์ที่สัมพันธ์กับอาการของโรค จึงมีความสำคัญต่อการรักษาและควบคุมมาลาเรียด้วยยาไพรมาควิน

อ้างอิง

1. Alving AS, Carson PE, Flanagan CL, Ickes CE. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. Science 1956 Sep 14; 124(3220): 484-5
2. Howes RE, Piel FB, Patil AP, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M, Hogg MM, Battle KE, Padilla CD, Baird JK, et al. G6PD deficiency prevalence and estimates of affected populations in malaria endemic countries: a geostatistical model-based map. PLoS Medicine 2012; 9(11): e1001339
3. Kwiatkowski DP. How malaria has affected the human genome and what human genetics can teach us about malaria. Am J Hum Genet 2005 Aug; 77(2): 171-92
4. Beutler E. G6PD: population genetics and clinical manifestations. Blood Rev 1996 Mar, 10(1): 45-52
5. Minucci A, Moradkhani K, Hwang MJ, Zuppi C, Giardina B, Capoluongo E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations database: Review of the “old” and update of the new mutations. Blood Cells, Mol Dis 2012 Mar; 48(3): 154–65
6. Baird JK, Surjadjaja C. Consideration of ethics in primaquine therapy against malaria transmission. Trends Parasitol 2011Jan; 27(1): 11-6
7. Bousema T, Drakeley C. Epidemiology and infectivity of Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax gametocytes in relation to malaria control and elimination. Clin Microbiol Rev 2011 Apr; 24(2): 377-410
8. World Health Organization. Guidelines for the

treatment of malaria,2nd ed. Geneva: WHO, 2010

9. World Health Organization. Global plan for artemisinin resistance containment (GPARC). Geneva: WHO, 2011
10. Baird JK. Reinventing primaquine for endemic malaria. Expert Opinion on Emerging Drugs 2012 Dec; 17(4): 439-44
11. White NJ. The role of anti-malarial drugs in eliminating malaria. Malar J 2008; 7 Suppl1: S8
12. Baird JK. Evidence and implications of mortality associated with acute Plasmodium vivax malaria. Clin Microbiol Rev 2013 Jan; 26(1): 36-57
13. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet 2008 Jan; 371(9606): 64-74
14. Mason PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. Blood Reviews 2007 Sep; 21(5): 267-83
15. White NJ, Qiao LG, Qi G, Luzzatto L. Rationale for recommending a lower dose of primaquine as a Plasmodium falciparum gametocytocide in populations where G6PD deficiency is common. Malar J 2012 Dec; 14(11): 418
16. Tanphaichitr VS, Hirono A, Pung-amritt P, Treesucon A, Wanachiwanawin W. Chronic nonspherocytic hemolytic anemia due to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: report of two families with novel mutations causing G6PD Bangkok and G6PD Bangkok Noi. Ann Hematol 2011Jul; 90(7): 769–75
17. Laosombat V, Sattayasevana B, Janejindamai W, Viprakasit V, ShirakawaT, Nishiyama K, Matsuo M. Molecular heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) variants in the south of Thailand and identification of anovel variant (G6PD Songklanagarind). Blood Cells Mol Dis 2005 Mar; 34(2): 191–6
18. Matsuoka H, Thuan DT, van Thien H, Kanbe T, Jalloh A, Hirai M, Arai M, Dung NT, Kawamoto F. Seven different glucose-6-phosphate dehydrogenase variants including a new variant distributed in Lam Dong Province in southern Vietnam. Acta Med Okayama 2007 Aug; 61(4): 213–9
19. Kumakawa T, Suzuki S, Fujii H, Miwa S. Frequency of glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in Tokyo and a new variant: G6PD Musashino. Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi 1987 Feb; 50(1): 25–8
20. Chiu DT, Zuo L, Chao L, Chen E, Louie E, Lubin B, Liu TZ, Du CS. Molecular characterization ofG6PD deficiency in patients of Chinese descent and identification of new base substitution in the human G6PD gene. Blood 1993 Apr; 81(8): 2150-4
21. Poon MC, Hall K, Scott CW, Prchal JT. G6PD Viangchan: a new glucose 6-phosphate dehydrogenase variant from Laos. Hum Genet 1988 Jan; 78(1): 98–9
22. Nuchprayoon I, Sanpavat S, Nuchprayoon S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Thailand: G6PD Viangchan (871G>A) is the most common deficiency variant in the Thai population. Hum Mutat

2002 Feb; 19(2): 185

23. Louicharoen C, Nuchprayoon I. G6PD Viangchan (871G>A) is the most common G6PD-deficient variant in the Cambodian population. J Hum Genet 2005; 50(9): 448-52
24. Iwai K, Hirono A, Matsuoka H, Kawamoto F, Horie T, Lin K, Tantular IS, Dachlan YP, Notopuro H, Hidayah NI, et al. Distribution of glucose-6-phosphate dehydrogenase mutations in Southeast Asia. Hum Genet 2001 Jun; 108(6): 445-9
25. Vulliamy TJ, D'Urso M, Battistuzzi G, Estrada M, Foulkes NS, Martini G, Calabro V, Poggi V, Giordano R, Town M, et al. Diverse point mutations in the human glucose-6-phosphate dehydrogenase gene cause enzyme deficiency and mild or severe hemolytic anemia. Proc Natl Acad Sci U S A 1988 Jul; 85(14): 5171–5
26. Perng LI, Chiou SS, Liu TC, Chang JG. A novel C to T substitution at nucleotide 1360 of cDNA which abolishes a natural HhaI site accounts for a new G6PD deficiency gene in Chinese. Hum Mol Genet 1992 Jun; 1(3): 205
27. Stevens DJ, Wanachiwanawin W, Mason PJ, Vulliamy TJ, Luzzatto L. G6PD Canton a common deficient variant in South East Asia caused by a 459 Arg-Leu mutation. Nucleic Acids Res 1990 Dec; 18(23): 7190
28. Chiu DT, Zuo L, Chen E, Chao L, Louie E, Lubin B, Liu TZ, Du CS. Two commonly occurring nucleotide base substitutions in Chinese G6PD variants. Biochem Biophys Res Commun 1991 Oct; 180(2): 988–93
29. Chao LT, Du CS, Louie E, Zuo L, Chen E, Lubin B, Chiu DT. A to G substitution identified in exon 2 of the G6PD gene among G6PD deficient Chinese. Nucleic Acids Res 1991 Nov; 19(21): 6056
30. Vulliamy TJ, Wanachiwanawin W, Mason PJ, Luzzatto L. G6PD Mahidol, acommon deficient variant in South East Asia is caused by a (163) glycine–serine mutation. Nucleic Acids Res 1989 Jul; 17(14): 5868
31. Nuchprayoon I, Louicharoen C, Charoenwej W. Glucose-6-phosphate dehydrogenase mutations in Mon and Burmese of southern Myanmar. J Hum Genet 2008; 53(1): 48-54
32. Louicharoen C, Patin E, Paul R, Nuchprayoon I, Witoonpanich B, Peerapittayamongkol C, Casademont I, Sura T, Laird NM, Singhasivanon P, et al. Positively selected G6PD-Mahidol mutation reduces Plasmodium vivax density in Southeast Asians. Science 2009 Dec; 326(5959): 1546-9
33. Kawamoto F, Matsuoka H, Kanbe T, Tantular IS, Pusarawati S, Kerong HI, Damianus W, Mere D, Dachlan YP. Further investigations of glucose-6-phosphatedehydrogenase variants in Flores Island, eastern Indonesia. J Hum Genet 2006; 51(11): 952–7
34. Ahluwalia A, Corcoran CM, Vulliamy TJ, Ishwad CS, Naidu JM, Argusti A, Stevens DJ, Mason PJ, Luzzatto L. G6PD Kalyan and G6PD Kerala; two deficient variants in India caused by the same 317 Glu–>Lys mutation. Hum Mol Genet 1992 Jun; 1(3): 209–210
35. Sukumar S, Mukherjee MB, Colah RB, Mohanty D. Two distinct Indian G6PD variants G6PD

Jamnagar and G6PD Rohini caused by the same 949 G–>A mutation. Blood Cells Mol Dis 2005 Sep; 35(2): 193–5

36. Phompradit P, Kuesap J, Chaijaroenkul W, Rueangweerayut R, Hongkaew Y, Yamnuan R, Na-Bangchang K. Prevalence and distribution of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) variants in Thai and Burmese populations in malaria endemic areas of Thailand. Malar J 2011 Dec15;10: 368
37. Than AM, Harano T, Harano K, Myint AA, Ogino T, Okadaa S. High incidence of 3-thalassemia, hemoglobin E, and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in populations of malaria-endemic southern Shan State, Myanmar. Int J Hematol 2005 Aug; 82(2): 119-23
38. Matsuoka H, Wang J, Hirai M, Arai M, Yoshida S, Kobayashi T, Jalloh A, Lin K,Kawamoto F. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Myanmar: G6PD Mahidol (487G>A) is the most common variant in the Myanmar population. J Hum Genet 2004; 49(10): 544-7
39. Matsuoka H, Nguon C, Kanbe T, Jalloh A, Sato H, Yoshida S, Hirai M, Arai M, Socheat D, Kawamoto F. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Cambodia: G6PD Viangchan (871G>A) is the most common variant in the Cambodian population. J Hum Genet 2005; 50(9): 468-72
40. Amini F, Ismail E, Zilfalil BA. Prevalence and molecular study of G6PD deficiency in Malaysian Orang Asli. Intern Med J 2011 Apr; 41(4): 351-3
41. Yusoff NM, Shirakawa T, Nishiyama K, Ee CK, Isa MN, Matsuo M. G6PD Viangchan and G6PD Mediterranean are the main variants in G6PD deficiency in the Malay population of Malaysia. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2003; 34 Suppl 3: 135-7
42. Ainoon O, Joyce J, Boo NY, Cheong SK, Zainal ZA, Hamidah NH. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) variants in Malaysian Chinese. Hum Mutat 1999 Oct; 14(4): 352
43. Joseph R, Ho LY, Gomez JM, Rajdurai VS, Sivasankaran S, Yip YY. Mass newborn screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Singapore. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1999; 30 Suppl 2: 70-1
44. Quak SH, Saha N, Tay JS. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Singapore. Ann Acad Med Singapore. 1996; 25(1): 45-8
45. Saha S, Saha N, Tay JS, Jeyaseelan K, Basair JB, Chew SE. Molecular characterisation of red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Singapore Chinese. Am J Hematol 1994 Dec; 47(4): 273-7
46. Padilla C, Nishiyama K, Shirakawa T, Matsuo M. Screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency using a modified formazan method: a pilot study on Filipino male newborns. Pediatr Int 2003 Feb; 45(1): 10-5
47. Silao CL, Shirakawa T, Nishiyama K, Padilla C, Matsuo M. Molecular basis of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency among

Filipinos. Pediatr Int 1999 Apr; 41(2): 138-41

48. Peters AL, Van Noorden CJF. Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency and Malaria: Cytochemical Detection of Heterozygous G6PD Deficiency in Women. J Histochem Cytochem 2009 Nov; 57(11): 1003–11
49. Standardization of procedures for the study of glucose-6-phosphate dehydrogenase. Report of a WHO Scientific Group 1967; World Health Organ Tech Rep Ser 1967;366: 1-53
50. Brewer GJ, Tarlov AR, Alving AS. Methaemoglobin reduction test: a new simple, in vitro test for identifying primaquine-sensitive. Bull World Health Organ 1960; 22: 633-40
51. Jalloh A, Tantular IS, Pusarawati S, Kawilarang AP, Kerong H, Lin K, Ferreira MU, Matsuoka H, Arai M, Kita K, et al. Rapid epidemiologic assessment of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in malaria-endemic areas in Southeast Asia using a novel diagnostic kit. Tropical Medicine and International Health 2004 May; 9(5): 615-23
52. Kim S, Nguon C, Guillard B, Duong S, Chy S, Sum S, Nhem S, Bouchier C, Tichit M, Christophel E, et al. Performance of the CareStart™ G6PD deficiency screening test, a point-of-care diagnostic for primaquine therapy screening. Plos One 2011; 6(12): e28357
53. Tinley KE, Loughlin AM, Jepson A, Barnett ED. Evaluation of a rapid qualitative enzyme chromatographic test for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Am J Trop Med Hyg 2010 Feb; 82(2): 210–4
54. Iwai K, Matsuoka H, Kawamoto F, Arai M, Yoshida S, Hirai M, Ishii A. A rapid single-step screening method for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in field applications. Jpn J Trop Med Hyg 2003; 31(2): 93-7
55. World Health Organization. Global malaria programme. Global plan for artemisinin resistance containment (GPARC) [online]. Geneva: WHO; 2011 [cited 2012 Nov 1]. Available from: http://www.who.int/malaria/publications/atoz/artemisinin_resistance_containment_2011.pdf
56. Price RN, Nosten F, Luxemburger C, ter Kuile FO, Paiphun L, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ. Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility. Lancet 1996 Jun 15; 347(9016): 1654–8
57. Shekalaghe S, Drakeley C, Gosling R, Ndaro A, van Meegeren M, Enevold A, Alifrangis M, Mosha F, Sauerwein R, Bousema T. Primaquine clears submicroscopic Plasmodium falciparum gametocytes that persist after treatment with sulphadoxine-pyrimethamine and artesunate. PLoS One 2007 Oct 10; 2(10): e1023.