

## นิเวศระบาดวิทยาและพลวัตการแพร่ไวรัสเด็งกี

### Dengue virus eco-epidemiology and transmission dynamics

สุรชาติ โกยดุลย์\*, อติศักดิ์ ภูมิรัตน์\*\*\*\*

\*สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 11 จังหวัดนครศรีธรรมราช

\*\*คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต ปทุมธานี

\*\*\*หน่วยวิจัยสุขภาพหนึ่งเดียวและสุขภาพนิเวศแห่งมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

Surachart Koyadun\*, Adisak Bhumiratana\*\*\*\*

\*Office of Disease Prevention and Control Region 11 Nakhon Si Thammarat

\*\*Faculty of Public Health, Thammasat University, Rangsit Campus, Pathumthani

\*\*\*Thammasat University Research Unit in One Health and EcoHealth

#### บทคัดย่อ

ไวรัสเด็งกีทั้ง 4 ซีโรไทป์ เป็นเชื้อก่อโรคสำคัญที่สุดในกลุ่มอาร์โบไวรัสที่มียุ่งกลายเป็นพาหะ และเป็นสาเหตุของโรคที่เกิดจากไวรัสเด็งกี ได้แก่ ไข้เด็งกี ไข้เลือดออกเด็งกี และไข้เลือดออกช็อคเด็งกี ไวรัสเด็งกีสามารถแพร่กระจายในวงกว้างโดยเฉพาะในเขตร้อนชื้นของโลกรวมถึงประเทศไทย และทำให้ประชากรโลกเกือบหนึ่งในสามมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ การแพร่ไวรัสเด็งกีของทั้งวัฏจักรป่า และวัฏจักรเมืองนั้นเป็นพลวัตตามธรรมชาติ ทั้งสองวัฏจักรนี้แตกต่างกันโดยสิ้นเชิงทางนิเวศวิทยา และระบาดวิทยาเป็นผลที่เกิดขึ้นจากกระบวนการเปลี่ยนแปลงสภาพนิเวศสิ่งแวดล้อมที่มีอิทธิพล ต่อประชากรยุงลาย กระบวนการทางวิวัฒนาการและความหลากหลายของไวรัสเด็งกีและชนิดสัตว์ เจ้าบ้านจำเพาะ และกระบวนการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นจากกิจกรรมต่าง ๆ ของมนุษย์ ความเข้าใจ เกี่ยวกับความซับซ้อนทางนิเวศระบาดวิทยาของไวรัสเด็งกีจึงเป็นพื้นฐานสำคัญสำหรับบุคลากร สาธารณสุขในระดับต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินงานเฝ้าระวัง ป้องกัน ควบคุมโรคที่เกิดจากไวรัส เด็งกีในหลายพื้นที่ซึ่งมีความซับซ้อนทางนิเวศระบาดวิทยาแตกต่างกันอย่างมากของประเทศไทย

**คำสำคัญ :** ไวรัสเด็งกี, โรคที่เกิดจากไวรัสเด็งกี, วัฏจักรการแพร่, พลวัตการแพร่ไวรัสเด็งกี, พื้นที่ซึ่งมีความซับซ้อนทางนิเวศระบาดวิทยาแตกต่างกัน

#### Abstract

Four serotypes of dengue virus are the most important arboreal Aedes-borne pathogens causing dengue diseases such as dengue fever, dengue hemorrhagic fever, and dengue shock syndrome. They are exclusively transmitted in the tropics including Thailand and cause almost one-third of the world population at risk of

infections. Dengue virus transmission of both sylvatic and urban transmission cycles is dynamic in nature. Both cycles are absolutely different in their ecology and epidemiology as the result of ecological and environmental changes that influence *Aedes* populations, evolution and diversity of dengue viruses and their host ranges, and human activity-induced changes. Understanding eco-epidemiological complexes of dengue viruses is fundamental for different levels of public health personnel involved in surveillance, prevention and control of dengue diseases in different complex eco-epidemiological settings of Thailand.

**Key words :** Dengue virus, Dengue diseases, Transmission cycles, Dengue virus transmission dynamics, Complex eco-epidemiological settings

## บทนำ

ไวรัสเด็งกี (Dengue virus) หรือย่อว่า DENV เป็นไวรัสสปีชีส์ที่ถูกจัดอยู่ในสกุล Flavivirus วงศ์ Flaviviridae<sup>1</sup> DENV เป็นเชื้อก่อโรคสำคัญที่สุดในกลุ่มอาร์โบไวรัสที่ติดต่อโดยยุงลาย (Arboviral *Aedes*-borne pathogens) สามารถแพร่กระจายในวงกว้างโดยเฉพาะในเขตร้อนชื้นของโลก และทำให้ประชากรโลกเกือบหนึ่งในสามมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ<sup>2,3</sup> DENV จำแนกได้เป็น 4 ซีโรไทป์ (DENV-1, DENV-2, DENV-3 และ DENV-4) ทั้ง 4 ซีโรไทป์มีความสามารถในการทำปฏิกิริยาจำเพาะกับภูมิคุ้มกันที่แตกต่างกัน (Antigenicity) แต่มีพันธุกรรมที่สัมพันธ์ใกล้เคียงกัน<sup>1-4</sup> การติดเชื้อ DENV ซีโรไทป์หนึ่ง ๆ ทำให้เกิดอาการโรคที่แตกต่างกันในประชากรในพื้นที่แพร่โรคและ/หรือพื้นที่เสี่ยงต่อการแพร่โรค ตั้งแต่ไม่แสดงอาการ (Asymptomatic) จนเกิดอาการไข้เด็งกี (Dengue Fever หรือ DF) และอาจทำให้เกิดอาการรุนแรง เช่น ไข้เลือดออกเด็งกี (Dengue Hemorrhagic Fever หรือ DHF) และไข้เลือดออกช็อกเด็งกี (Dengue

Shock Syndrome หรือ DSS)<sup>4</sup> คนที่ติดเชื้อไวรัสเด็งกีหนึ่งหรือสองซีโรไทป์ในการติดเชื้อ DENV ครั้งแรก (Primary DENV infection) จะสร้างภูมิคุ้มกันจำเพาะต่อซีโรไทป์นั้นไปตลอดชั่วอายุขัย (Long lasting homotypic immunity) แต่ไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อซีโรไทป์อื่นได้อย่างสมบูรณ์ ภูมิคุ้มกันที่สร้างจำเพาะต่อซีโรไทป์หนึ่งในการติดเชื้อ DENV ในครั้งแรก สามารถต้านทานการติดเชื้อ DENV ซีโรไทป์นั้นในการติดเชื้อครั้งต่อ ๆ ไป (Sequential DENV infections) และสามารถทำปฏิกิริยาข้ามกลุ่มกับซีโรไทป์อื่นได้ แต่จะไม่สามารถต้านทานการติดเชื้อ DENV ซีโรไทป์อื่นได้ เช่น การติดเชื้อ DENV ซ้ำ (Secondary DENV infection) ด้วยซีโรไทป์อื่นที่แตกต่างไปจากการติดเชื้อ DENV ซีโรไทป์ในการติดเชื้อครั้งแรก จะทำให้มีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดอาการรุนแรงของโรคเพิ่มขึ้น ในบทความนี้ ผู้เขียนได้รวบรวมองค์ความรู้ที่เกี่ยวข้องกับนิเวศวิทยา (Ecology) และระบาดวิทยา (Epidemiology) ของ DENV เพื่อให้เกิดความเข้าใจอย่างลึกซึ้งยิ่งขึ้นเกี่ยวกับชนิดสัตว์เจ้าบ้าน (Host animal) และ

วิจัยการแพร่ DENV และเพื่อใช้เป็นกรอบแนวคิดในการศึกษาวิจัยพลวัตการแพร่ DENV ในประเทศไทย ความรู้ความเข้าใจดังกล่าวจะเป็นพื้นฐานสำคัญในการเสริมสร้างและการเพิ่มศักยภาพ ชีตความสามารถ ทางด้านการวินิจฉัย การเฝ้าระวัง การป้องกัน และการควบคุมโรคติดต่อโดยยุ่งหลายของประเทศไทย ให้แก่บุคลากรสาธารณสุข เช่น นักระบาดวิทยา นักกึ่งวิทยา รวมถึงผู้ที่เกี่ยวข้องอื่นๆ

### บัญชีรายชื่อเชื้อก่อโรคสำหรับไวรัสเด็งกี

สถาบันโรคมุมิแพ้และโรคติดเชื้อแห่งชาติ (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) ประเทศสหรัฐอเมริกา ได้บรรจุ DENV อยู่ในบัญชีรายชื่อเชื้อก่อโรคสำคัญกลุ่ม A (Category A Priority Pathogen)<sup>5</sup> ซึ่งเป็นกลุ่มเชื้อก่อโรคที่มีความสำคัญลำดับแรกที่ทำให้เกิดความเสี่ยสูงสุดต่อความมั่นคงของชาติและสาธารณสุข เนื่องจาก DENV สามารถแพร่กระจายได้โดยง่ายจากบุคคลหนึ่งไปสู่ผู้อื่นโดยมียุ่งหลายเป็นพาหะ เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดอัตราการตายสูง มีศักยภาพที่จะก่อให้เกิดผลกระทบทางสาธารณสุขในวงกว้าง สามารถทำให้ประชาชนทั่วไปเกิดความตระหนักและชุมชนสังคม มีวิธีการดำเนินชีวิตที่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิมหรือมีความผิดปกติจนถึงระดับที่ต้องประกาศให้เป็นภาวะฉุกเฉินทางสาธารณสุข ซึ่งจำเป็นต้องมีการเตรียมความพร้อมในทุกระดับ ในขณะที่ไวรัสสปีชีส์อื่นที่สำคัญและถูกจัดเป็นเชื้อก่อโรคที่ติดต่อโดยยุ่งในบัญชีรายชื่อเชื้อก่อโรคสำคัญกลุ่ม B (Category B Priority Pathogen)<sup>5</sup> เช่น ไวรัสสปีชีส์ในสกุล *Flavivirus* วงศ์ *Flaviviridae* ได้แก่ ไวรัสซิกา (Zika virus) หรือย่อว่า ZIKV ไวรัสเวสต์ไนล์ (West Nile virus) หรือย่อว่า WNV ไวรัสแจแปนนิส เอนเซฟฟาไลติส (Japanese encephalitis virus) หรือย่อว่า JE ไวรัสเซนต์หลุยส์ เอนเซฟฟาไลติส

(Saint Louis encephalitis virus) หรือย่อว่า SLEV ไวรัสไข้เหลือง (Yellow fever virus) หรือย่อว่า YFV และไวรัสสปีชีส์ในสกุล *Alphavirus* วงศ์ *Togaviridae* ได้แก่ ไวรัสชิคุนกุนยา (Chikungunya virus) หรือย่อว่า CHIKV ไวรัสก่อโรคสำคัญในกลุ่ม B เหล่านี้สามารถแพร่กระจายค่อนข้างง่ายจากบุคคลหนึ่งไปสู่ผู้อื่น เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดอัตราการตายต่ำ และอัตราป่วยปานกลาง และจำเป็นต้องมีการเพิ่มขีดความสามารถในการวินิจฉัยโรคและการเฝ้าระวังโรค

สำหรับการจัดทำบัญชีรายชื่อไวรัสเด็งกีในประเทศไทย DENV (รหัสเชื้อโรค V-2-0029) ได้ถูกบรรจุอยู่ในบัญชีรายชื่อโรคที่ประสงค์ควบคุมตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง รายการเชื้อโรคที่ประสงค์ควบคุมตามมาตรา 18 แห่งพระราชบัญญัติเชื้อโรคและพิษจากสัตว์ พ.ศ. 2558<sup>6</sup> โดยถูกจัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงที่ 2 กล่าวคือ DENV มีความเสี่ยหรืออันตรายระดับปานกลางที่สามารถทำให้เกิดโรคในคนและสัตว์ได้ หรือทำให้เกิดอันตรายที่อาจเกิดขึ้นในคน ชุมชน สัตว์พาหะ หรือสัตว์อื่น ไวรัสเด็งกีจึงเป็นเชื้อโรคที่ต้องมีการควบคุมโดยคำนึงถึงวิธีป้องกัน วิธีการรักษา และการแพร่กระจายโรคติดต่อที่เกิดจากการติดเชื้อ DENV ได้แก่ ไข้เด็งกี ไข้เลือดออกเด็งกี และไข้เลือดออกช็อกเด็งกี จัดเป็นโรคติดต่อที่ต้องเฝ้าระวัง กล่าวคือ เป็นโรคติดต่อที่ต้องมีการติดตาม ตรวจสอบ หรือจัดเก็บข้อมูลอย่างต่อเนื่อง ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ชื่อและอาการสำคัญของโรคติดต่อที่ต้องเฝ้าระวัง พ.ศ. 2559 แห่งพระราชบัญญัติโรคติดต่อ พ.ศ. 2558<sup>7</sup> นอกจากนี้ ไข้เลือดออกเด็งกี (DHF) จัดอยู่ในกลุ่มโรคไข้เลือดออก (Haemorrhagic Fever) ซึ่งเป็นโรคติดต่อต้องแจ้งความ ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง เพิ่มเติมชื่อโรคติดต่อต้องแจ้งความ<sup>8</sup>

## การกระจายทางภูมิศาสตร์

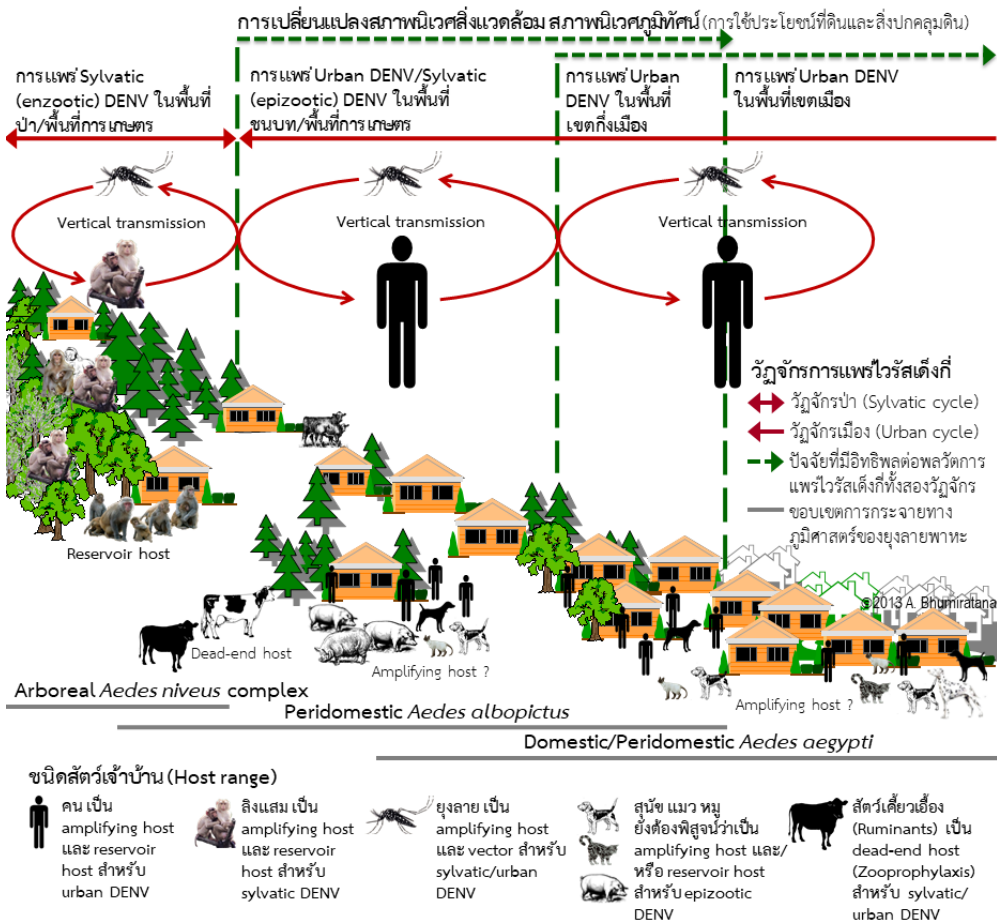
DENV สามารถติดต่อหรือแพร่ไปสู่สัตว์เจ้าบ้านรวมถึงคนโดยมียุงลายพาหะสำคัญ ได้แก่ ยุงลายบ้าน (*Aedes aegypti*) และยุงลายสวน (*Aedes albopictus*) ซึ่งมีขอบเขตการกระจายทางภูมิศาสตร์ทั่วโลก แต่พบมากในเมืองใหญ่ ๆ ทั้งในประเทศไทยและประเทศอื่นในทวีปเอเชีย รวมถึงพื้นที่ส่วนใหญ่ของทวีปอเมริกา<sup>9</sup> การแพร่กระจายของ DENV โดยยุงลายพาหะนั้น มักปรากฏขอบเขตการกระจายทางภูมิศาสตร์ทั่วโลกของผู้ป่วย DF/DHF โดยเฉพาะบริเวณเขตร้อนชื้นของทวีปเอเชีย โอเชียเนีย แอฟริกา ออสเตรเลีย และอเมริกา (อเมริกาเหนือ อเมริกากลาง และอเมริกาใต้) ดังจะเห็นได้จากผลกระทบทางสาธารณสุขที่เกิดจากการแพร่ DENV โดยยุงลายพาหะทั่วโลกในรอบ 50 ปีที่ผ่านมา มีแนวโน้มของการเกิดอุบัติการณ์ของโรคสูงขึ้น และมีขอบเขตการกระจายทางภูมิศาสตร์ไปยังพื้นที่ใหม่ๆ เพิ่มมากขึ้น<sup>2,3,9</sup>

## ชนิดสัตว์เจ้าบ้าน

ในที่นี้ ชนิดสัตว์เจ้าบ้าน (Animal host range) หมายถึง จำนวนสปีชีส์ของสัตว์เจ้าบ้านที่ติดเชื้อม DENV โดยธรรมชาติ หรือสัตว์เจ้าบ้านที่ DENV ใช้เพื่อปรับตัวให้อยู่รอดชีพได้โดยสามารถเพิ่มจำนวนแล้วแพร่กระจายไปสู่สัตว์เจ้าบ้านอื่น ชนิดสัตว์เจ้าบ้านสามารถใช้เป็นตัวชี้วัดอย่างง่ายเพื่อศึกษาและเข้าใจระบบนิเวศวิทยาและนิเวศวิทยาของ DENV เช่น การอุบัติใหม่และอุบัติซ้ำ ความสามารถในการก่อโรค (Pathogenicity) กระบวนการวิวัฒนาการ (Evolutionary process) และความหลากหลาย (Diversity) รวมถึงสมการพลวัตการแพร่ DENV (DENV transmission dynamics) DENV เป็นพลาสมาไวรัสที่สามารถติดเชื้อม เพิ่มจำนวนและแพร่กระจายในร่างกายของสัตว์มีกระดูกสันหลัง

บางชนิด เช่น สัตว์กลุ่มไพรเมตหรือสัตว์ตระกูลลิง รวมถึงมนุษย์ด้วย<sup>10,11</sup> แต่ไม่สามารถทำให้สัตว์เจ้าบ้านหลายชนิดติดเชื้อมได้ เช่น สัตว์เคี้ยวเอื้อง หรือสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมชนิดต่าง ๆ นกชนิดต่าง ๆ เป็นต้น ส่วนสัตว์ขาข้อ เช่น ยุงลายนั้น DENV สามารถทำให้ยุงลายติดเชื้อมจากการกินเลือดสัตว์เจ้าบ้านมีกระดูกสันหลังที่มีไวรัสปรากฏอยู่ในกระแสเลือด แล้ว DENV จะเพิ่มจำนวนในร่างกายยุงและทำให้ติดเชื้อมหรือแพร่ได้ในขณะที่กินเลือดสัตว์เจ้าบ้านมีกระดูกสันหลังตัวอื่น ยิ่งชนิดสัตว์เจ้าบ้านของ DENV มีจำนวนหลากหลายมาก (DENV host range) ย่อมเพิ่มโอกาสให้ DENV สามารถแพร่กระจายและปรับตัวให้อยู่รอดชีพในสัตว์เจ้าบ้านต่างชนิดกันได้ หรือสามารถเพิ่มจำนวนชนิดสัตว์กักตุนโรค (Reservoir) ที่อาศัยอยู่ในสภาพนิเวศสิ่งแวดล้อมที่แตกต่างกันมากขึ้น แล้วก็จะส่งผลให้เกิดการลดจำนวนชนิดสัตว์เจ้าบ้านจำเพาะ (Host specificity) ของ DENV เมื่อสัตว์เจ้าบ้านและ DENV สามารถวิวัฒนาการร่วมกันในสภาพนิเวศสิ่งแวดล้อมที่เอื้อต่อการติดเชื้อมหรือการแพร่กระจายได้มากขึ้น ก็จะส่งผลให้เกิดกระบวนการเปลี่ยนแปลงทางวิวัฒนาการของชนิดสัตว์เจ้าบ้านจำเพาะ หรือที่เรียกว่า host switch หรือ host shift นั่นเอง<sup>10,11</sup>

ปัจจัยต่าง ๆ ทางนิเวศวิทยาหรือปัจจัยสภาพแวดล้อมทางชีวภาพและกายภาพ จึงเป็นตัวกำหนดการกระจาย ความชุกชุมหรือความหนาแน่นของประชากรสัตว์เจ้าบ้าน การมีปฏิสัมพันธ์ระหว่างกันของสัตว์เจ้าบ้านสปีชีส์ต่าง ๆ ชนิดสัตว์เจ้าบ้านสปีชีส์ใหม่หรือชนิดสัตว์กักตุนโรคที่จะมีปฏิสัมพันธ์กับ DENV ในสภาพแวดล้อมที่เอื้ออำนวย ปริมาณของ DENV ที่ทำให้ติดเชื้อม (Infective dose) กล่าวคือ ปริมาณของ DENV ที่เพียงพอที่จะทำให้สัตว์เจ้าบ้านที่มีความไวรับ (Susceptible host)



รูปที่ 1 วัฏจักรการแพร่ไวรัสเด็งกี (DENV transmission cycle) จำแนกเป็นวัฏจักรป่า (Sylvatic cycle) และวัฏจักรเมือง (Urban cycle) การแพร่ DENV ในพื้นที่แพร่โรคและ/หรือพื้นที่เสี่ยงต่อการแพร่โรคในเอเชียรวมถึงประเทศไทยนั้นเกี่ยวข้องกับปฏิสัมพันธ์ระหว่างสัตว์เจ้าบ้าน (Host) รวมถึงยุงลายพาหะ (Vector) ไวรัสเด็งกี (DENV) และสิ่งแวดล้อม (Environment) ในที่นี้ พลวัตการแพร่ DENV สามารถเป็นผลที่เกิดขึ้นจากกระบวนการเปลี่ยนแปลงทางวิวัฒนาการของชนิดสัตว์เจ้าบ้านจำเพาะ (Host/vector switch) ที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงสภาพนิเวศสิ่งแวดล้อมที่เกิดจากการขยายตัวของเมือง พลวัตประชากรมนุษย์ และพลวัตประชากรยุงลาย เช่น host switch อาจเปลี่ยนจากลิงแสมไปเป็นสัตว์เจ้าบ้านอื่นที่เป็นสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เช่น สุนัข แมว หรือหมู ซึ่งเป็น amplify hosts ที่อาศัยอยู่ใกล้ชิดคน ส่วน vector switch เปลี่ยนจากยุงลายป่า (*Aedes niveus* complex) ที่อาศัยอยู่ตามต้นไม้ ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการแพร่ DENV ในพื้นที่ป่าหรือพื้นที่การเกษตรที่มีลิงแสมเป็นสัตว์กักตุนโรค ไปเป็นยุงลายสวน (*Aedes albopictus*) ที่อาศัยอยู่ใกล้ชิดแหล่งอาศัยของคน ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการแพร่ DENV ในพื้นที่ชนบทและเขตกึ่งเมือง รวมถึงพื้นที่การเกษตร/พื้นที่ป่า และในที่สุด ก็กลายเป็นยุงลายบ้าน (*Aedes aegypti*) ที่อาศัยอยู่กับคนหรืออาศัยอยู่ใกล้ชิดแหล่งอาศัยของคน ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการแพร่ DENV ในพื้นที่เขตเมืองและเขตกึ่งเมือง



ติดเชื้อได้ จำนวนสัตว์กักตุนโรคที่อยู่ในระดับที่ทำให้เกิดโรคได้ และขนาดประชากรสัตว์กักตุนโรคที่เป็นจุดวิกฤตสำหรับการระบาดของโรค (Outbreaks) และ/หรือการระบาดใหญ่ในวงกว้าง (Epidemics) แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาวิจัยนิเวศวิทยาและระบาดวิทยาของ DENV ที่มีสัตว์กักตุนโรคนอกเหนือไปจากคนนั้น ยังคงอยู่ในวงจำกัด ทั้งนี้ ผู้เขียนได้อธิบายเพียงประเด็นสำคัญๆไว้ในเรื่องการแพร่ DENV ต่อไป

### การแพร่ไวรัสเด็งกี

การแพร่ DENV ทั้ง 4 ซีโรไทป์ สามารถอธิบายโดยอาศัยวัฏจักรการแพร่ DENV (รูปที่ 1) คือ วัฏจักรป่า (Sylvatic transmission cycle) และ วัฏจักรเมือง (Urban transmission cycle) ซึ่งทั้งสองวัฏจักรนี้แตกต่างกันโดยสิ้นเชิงทางนิเวศวิทยาและระบาดวิทยา DENV สายพันธุ์ป่าทั้ง 4 ซีโรไทป์ (Sylvatic DENV serotypes) ที่แพร่กระจายในสภาพนิเวศสิ่งแวดล้อมตามวัฏจักรป่านั้น จะมีจีโนไทป์ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่มีลักษณะทางพันธุกรรมที่แตกต่างออกไปจากจีโนไทป์ของ DENV สายพันธุ์คนทั้ง 4 ซีโรไทป์ (Urban DENV serotypes) ที่แพร่กระจายในสภาพนิเวศสิ่งแวดล้อมเมืองตามวัฏจักรเมือง แม้ว่าแหล่งกำเนิดทางภูมิศาสตร์และวิวัฒนาการของ DENV ยังคงเป็นปริศนาอยู่จนถึงปัจจุบัน แต่ก็มีข้อสมมติฐานที่ว่า DENV สายพันธุ์คน (Human DENV) หรือ DENV สายพันธุ์เมือง (Urban DENV) ทั้ง 4 ซีโรไทป์ที่แพร่กระจายอยู่ด้วยกันในพื้นที่เขตเมืองและเขตกึ่งเมืองในเขตร้อนชื้นและเขตร้อนของโลกนั้น มีวิวัฒนาการมาจากสายพันธุ์ต้นกำเนิดของ DENV ที่เป็นสายพันธุ์ป่า (Sylvatic DENV progenitors)<sup>10,12-14</sup> DENV ทั้ง 4 ซีโรไทป์ ต่างก็มีวิวัฒนาการที่เป็นอิสระต่อกัน

โดยเชื่อกันว่า การขยายตัวของเมืองและการเพิ่มจำนวนประชากรเมืองนั้น เป็นตัวขับเคลื่อนวัฏจักรการแพร่ DENV ในคน (Human transmission cycle) หรือที่เรียกว่า urban cycle จึงทำให้เกิดกระบวนการความหลากหลาย (Diversification) ของ DENV ทั้ง 4 ซีโรไทป์ ซึ่งเกิดขึ้นซ้ำแล้วซ้ำเล่าจนทำให้เกิดความหลากหลายทางพันธุกรรม (Genetic diversity) ของ DENV จีโนไทป์ต่าง ๆ (Genotypes) หรือที่เรียกว่า variants ซึ่งมีคุณลักษณะทางพันธุกรรมบางประการแตกต่างกันในแต่ละซีโรไทป์<sup>14</sup> โดยมีความเกี่ยวข้องกับพลวัตประชากรยุงลายที่เกิดจากกระบวนการเปลี่ยนแปลงทางวิวัฒนาการของชนิดยุงลาย หรือที่เรียกว่า vector switch หรือ vector shift ความรู้ความเข้าใจวัฏจักรการแพร่ DENV จึงเป็นพื้นฐานสำคัญในการศึกษาวิจัยพลวัตการแพร่ DENV ทั้ง 4 ซีโรไทป์ที่เกิดขึ้นตามวัฏจักรป่าและวัฏจักรเมือง

การแพร่ DENV โดยยุงลายพาหะทั้งสองวัฏจักร เป็นกลไกการดำรงชีพของ DENV ในยุงลายที่เกิดขึ้นตามธรรมชาตินอกเหนือไปจากสัตว์เจ้าบ้านตามธรรมชาติซึ่งเป็นสัตว์เจ้าบ้านที่เพิ่มจำนวนไวรัสเด็งกี (Amplifying host) และสัตว์กักตุนโรค (Reservoir host) ยุงลายมีบทบาทสำคัญในการเป็นสัตว์เจ้าบ้านที่เอื้อให้เกิดกลไกการปรับตัวเพิ่มจำนวน และแพร่กระจายของ DENV ยุงลายพาหะทำหน้าที่เป็น amplifying host ซึ่งมีความไวรับต่อการติดเชื้อ DENV และสามารถเพิ่มจำนวน DENV ยุงลายยังทำหน้าที่เป็น DENV vector ซึ่งสามารถติดต่อหรือแพร่ DENV ไปสู่สัตว์เจ้าบ้านจากการกินเลือดสัตว์เจ้าบ้าน<sup>15</sup> กลไกการแพร่ DENV ทั้งสองสายพันธุ์โดยยุงลายพาหะดังกล่าว สามารถจำแนกออกเป็น 3 กลไก คือ 1) กลไกการแพร่ DENV

จากยุงลายสู่สัตว์เจ้าบ้าน หรือจากสัตว์เจ้าบ้านสู่ยุงลาย หรือที่เรียกว่า vertical transmission<sup>15</sup> (รูปที่ 1) ซึ่งเป็นกลไกหลักของการแพร่ DENV ทั้ง 4 ซีโรไทป์และการระบาดของโรค 2) กลไกการแพร่ DENV จากยุงลายตัวเต็มวัยเพศเมียสู่ลูกน้ำ หรือที่เรียกว่า transovarial transmission ซึ่งเป็นกลไกหนึ่งของการแพร่ DENV โดยการถ่ายทอด DENV จากยุงลายตัวเต็มวัยเพศเมียติดเชื้อ DENV ไปสู่ไข่และลูกน้ำ และ 3) กลไกการแพร่ DENV จากการผสมพันธุ์ระหว่างยุงลายตัวเต็มวัย หรือที่เรียกว่า venereal transmission ซึ่งเป็นอีกกลไกหนึ่งของการแพร่ DENV โดยการถ่ายทอด DENV จากยุงลายตัวเต็มวัยเพศผู้ติดเชื้อ DENV ไปสู่ยุงลายตัวเต็มวัยเพศเมีย วัฏจักรการแพร่ DENV จึงอาศัยปัจจัยต่าง ๆ ที่ควบคุมกระบวนการและกลไกการแพร่ DENV ที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติทั้งวัฏจักรป่าและวัฏจักรเมือง

### การแพร่ไวรัสตั้งที่ตามวัฏจักรป่า

การแพร่ DENV สายพันธุ์ป่า (Sylvatic DENV) ตามวัฏจักรป่านั้น เกี่ยวข้องกับสัตว์เจ้าบ้านและยุงลายป่า สัตว์กลุ่มไพรเมตที่นอกเหนือจากคน (Non-human primates) เช่น สัตว์ตระกูลลิง เป็นสัตว์เจ้าบ้านที่มีบทบาทสำคัญในการเป็นแหล่งกักตุนโรคของ DENV สายพันธุ์ป่า<sup>10,14,16</sup> นิเวศวิทยาของ DENV สายพันธุ์ป่า สามารถอธิบายได้จากรูปแบบการแพร่ DENV สายพันธุ์ป่า ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 รูปแบบ คือ การแพร่ DENV สายพันธุ์ป่าที่เกิดขึ้นระหว่างสัตว์กักตุนโรค (Enzootic DENV transmission) เช่น การติดต่อหรือการแพร่ DENV สายพันธุ์ป่าระหว่างลิงด้วยกันโดยมียุงลายป่าเป็นพาหะในสภาพนิเวศสิ่งแวดล้อมตามธรรมชาติของแหล่งที่อยู่อาศัยของลิง ส่วนการแพร่ DENV

สายพันธุ์ป่าที่เกิดขึ้นระหว่างสัตว์กักตุนโรคสู่คน (Epizootic DENV transmission) เช่น การติดต่อหรือการแพร่ DENV สายพันธุ์ป่าระหว่างลิงและคนโดยมียุงลายป่าหรือยุงลายสวนเป็นพาหะในสภาพนิเวศสิ่งแวดล้อมที่เปลี่ยนแปลงที่เกิดจากกิจกรรมต่าง ๆ ของมนุษย์หรือเกิดขึ้นโดยธรรมชาติ ยุงลายป่าบางสปีชีส์ที่อาศัยอยู่ตามยอดไม้ (Arbo-real canopy-dwelling *Aedes spp.*) เป็นสัตว์เจ้าบ้านที่เป็นสัตว์ขาข้อ ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการเป็น amplifying host (เพิ่มจำนวน DENV) และ DENV vector (ติดต่อหรือแพร่ไปสู่สัตว์เจ้าบ้านอื่น) ดังนั้นการแพร่ DENV สายพันธุ์ป่าซึ่งสามารถเพิ่มจำนวนและแพร่จากยุงลายป่าหรือยุงลายสวนไปสู่ลิงหรือสัตว์เจ้าบ้านอื่น เช่น คน หรือในทางกลับกันจากลิงหรือสัตว์เจ้าบ้านอื่นที่ติดเชื้อ DENV สายพันธุ์ป่าไปสู่ยุงลายป่าหรือยุงลายสวน เราเรียกกลไกการแพร่ DENV สายพันธุ์ป่าโดยยุงลายพาหะนี้ว่า vertical transmission (รูปที่ 1) การแพร่ DENV ตามวัฏจักรป่านี้จึงมีความแตกต่างจากการแพร่ DENV ตามวัฏจักรเมืองโดยสิ้นเชิง ทั้งด้านนิเวศวิทยา ระบาดวิทยา และวิวัฒนาการของ DENV สายพันธุ์ป่าในแหล่งแพร่ต่าง ๆ ที่มีสภาพนิเวศสิ่งแวดล้อมที่แตกต่างกัน

ในเอเชีย ยุงลายป่าที่เป็นพาหะหลัก คือ *Ae. (Finlaya) niveus sensu lato (s.l.) complex* ได้แก่ *Ae. pseudoniveus*, *Ae. subniveus*, *Ae. vanus*, *Ae. albolateralis*, *Ae. niveoides* และ *Ae. novoniveus*<sup>14</sup> กลุ่มยุงลายนิเวศคอมเพล็กซ์เหล่านี้ เป็นยุงที่อาศัยอยู่ตามยอดไม้ ชอบกินเลือดสัตว์กลุ่มไพรเมต และสามารถปรับตัวบินลงมากินเลือดคนที่อยู่บนพื้นดินได้ สัตว์เจ้าบ้านที่เป็นสัตว์กักตุนโรคคือ ลิงแหม่คแค็ก (Macaques) ได้แก่ ลิงแสม

(*Cynomolgus monkey*) หรือชื่อวิทยาศาสตร์ *Macaca fascicularis* ซึ่งเป็นสัตว์กักตุนโรคของ DENV สายพันธุ์ป่าที่สำคัญที่สุดในเอเชีย<sup>14,17,18</sup> ลิงกังใต้ (Southern pig-tailed macaque) หรือชื่อวิทยาศาสตร์ *Macaca nemestrina* และค่างได้แก่ ค่างเทา (Silvered leaf monkey) หรือชื่อวิทยาศาสตร์ *Presbytis cristata* และค่างดำสุมาตรา (Green-mitered leaf monkey) หรือชื่อวิทยาศาสตร์ *Presbytis melaphos*

สำหรับแหล่งแพร่ DENV สายพันธุ์ป่าในประเทศไทยนั้น ยังไม่มีการศึกษาการแพร่ DENV สายพันธุ์ป่าอย่างจริงจัง รวมถึงไม่มีข้อมูลสัตว์กักตุนโรคและยุงลายพาหะ แต่ก็มีข้อมูลพื้นฐานว่า ลิงแสมเป็นลิงแม่แค้กที่มีบทบาทสำคัญในการเป็นสัตว์กักตุนโรคของ DENV สายพันธุ์ป่า เนื่องจากลิงแสมมีจำนวนประชากรมากกว่าลิงกังใต้ และลิงวอก (*Rhesus monkey*) หรือชื่อวิทยาศาสตร์ *Macaca mulatta* โดยสามารถปรับตัวอยู่ได้ทั้งในป่าไม่ผลัดใบ (Evergreen forest) เช่น ป่าชายเลน ป่าพรุ ป่าชายหาด ป่าดิบเขา ป่าดิบแล้ง และป่าผลัดใบ (Deciduous Forest) เช่น ป่าเบญจพรรณ ป่าเต็งรัง ในขณะที่ยุงลายป่า เช่น *Ae. niveus* complex อาจมีบทบาทสำคัญในการแพร่ DENV สายพันธุ์ป่าชนิด sylvatic enzootic DENV ในแหล่งแพร่ที่มีลิงแสมอาศัยอยู่ตามธรรมชาติ ส่วนยุงลายสวน (*Ae. albopictus*) อาจมีบทบาทสำคัญในการแพร่ DENV สายพันธุ์ป่าชนิด sylvatic epizootic DENV ในแหล่งแพร่ที่มีลิงแสมย้ายแหล่งที่อยู่อาศัยในป่าและปรับตัวอยู่ใกล้ชิดกับคนทั้งในพื้นที่การเกษตร พื้นที่เขตกึ่งเมืองและพื้นที่เขตเมือง (รูปที่ 1)

เราสามารถเข้าใจการแพร่ DENV สายพันธุ์ป่าในบางประเทศในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้

และเอเชียใต้โดยอาศัยข้อมูลที่ได้จากการสำรวจทางซีโรโลยีและ/หรือการสำรวจทางระบาดวิทยาในระดับโมเลกุลของ DENV สายพันธุ์ป่าทั้ง 4 ซีโรไทป์จากการสำรวจทางซีโรโลยีโดย de Silva และคณะ<sup>17</sup> พบว่า ประมาณร้อยละ 94 ของลิงแสม (*Macaca fascicularis*) ในแหล่งอาศัยประจำถิ่นในศรีลังกา มีการติดเชื้อ sylvatic/enzootic DENV ซึ่งเกิดจากการแพร่ DENV สายพันธุ์ป่าระหว่างลิงแสม ในขณะที่ไม่ได้มีรายงานการติดเชื้อ DENV ในคนที่อาศัยอยู่ในรัศมี 5 กิโลเมตร sylvatic DENV transmission ที่เกิดขึ้นในแหล่งแพร่ที่มีลิงแสมนั้น อาจมีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดการแพร่เชื้อ epizootic DENV จากลิงแสมไปสู่คนได้ จากการสำรวจทางซีโรโลยีและระบาดวิทยาในระดับโมเลกุลโดย Kato และคณะ<sup>18</sup> พบว่า ลิงแสม (*Macaca fascicularis*) ในแหล่งอาศัยประจำถิ่นในฟิลิปปินส์ มีการติดเชื้อ sylvatic/enzootic DENV ร้อยละ 21 ให้ผลบวก IgM ร้อยละ 19 ให้ผลบวก IgG และร้อยละ 5 ให้ผลบวกทั้ง IgM และ IgG และจากการเพิ่มปริมาณพันธุกรรมของ DENV ด้วยวิธี reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) ที่จำเพาะต่อยีนที่สร้างโปรตีน non-structural 1 (NS1) และ envelope (E) โดยใช้ตัวอย่างพลาสมาของลิงแสมที่ให้ผลบวก IgM พบว่า มีพันธุกรรมใกล้เคียงกันกับ DENV-2 ที่ระบาดในวงกว้าง (Epidemic DENV-2 family) แต่ไม่สัมพันธ์กับ sylvatic DENV family ข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า ลิงแสมเป็นสัตว์กักตุนโรคที่เกี่ยวข้องกับการแพร่ DENV สายพันธุ์ป่าและอาจเกี่ยวข้องกับการแพร่ epidemic DENV

สำหรับการแพร่ DENV สายพันธุ์ป่าโดยเฉพาะอย่างยิ่ง sylvatic DENV-2 ซีโรไทป์ในแอฟริกาตะวันตก ยุงลายป่าที่เป็นพาหะหลัก คือ



*Ae. (Stegomyia) luteocephalus*, *Ae. (Diceromyia) furcifer* และ *Ae. (Diceromyia) taylori*<sup>19</sup> ในกลุ่มยุงลายป่าพาหะเหล่านี้ *Ae. furcifer* เป็นยุงที่อาศัยอยู่ตามยอดไม้ ชอบกินเลือดสัตว์กลุ่มไพรเมต และสามารถปรับตัวบินลงมากินเลือดคนที่อยู่บนพื้นดินได้ สัตว์เจ้าบ้านที่เป็นสัตว์กักตุนโรค ได้แก่ ลิงพาดัส (*Patas monkey*) หรือชื่อวิทยาศาสตร์ *Erythrocebus patan* ลิงเขียวแอฟริกัน (African green monkey) หรือชื่อวิทยาศาสตร์ *Chlorocebus sabaeus* ลิงบาบูน (Guinea baboon) หรือชื่อวิทยาศาสตร์ *Papio papio* และสปีชีส์ที่ใกล้เคียง เช่น *Papio anubis*, *Papio ursinus* และ *Papio cynocephalus Diallo* และคณะ<sup>19</sup> ได้รายงานการวิเคราะห์การศึกษาแบบย้อนกลับของการระบาด (Outbreaks) sylvatic DENV-2 ในรัฐ Kédougou ประเทศเซเนกัล โดยอาศัยข้อมูลจากการตรวจพิสูจน์ทางกึ่งวิทยาในช่วง 28 ปีที่ผ่านมา พบว่า การแพร่กระจายของ sylvatic DENV-2 หรือ DENV-2 epizootics ทำให้เกิดการระบาดขึ้นเป็นช่วง ๆ ซึ่งส่วนใหญ่เกิดปลายฤดูฝนในช่วงเดือนตุลาคมและพฤศจิกายน และเว้นช่วงที่ไม่มีการระบาดนานประมาณ 5-8 ปี ในขณะที่การแพร่ของ DENV 1-4 ทำให้เกิดอุบัติการณ์การติดเชื้อในคน แต่เฉพาะ sylvatic DENV-2 เท่านั้น ที่มีการแพร่กระจายตามธรรมชาติระหว่างยุงลายพาหะดังกล่าว คน และลิง นอกจากนี้ ยังพบว่าการแพร่แบบ transovarial transmission ของ sylvatic DENV-2 โดยยุงลายป่า เช่น *Ae. furcifer* และยุงลายบ้าน (*Ae. aegypti*) และอาจเกี่ยวข้องกับการเกิดระบาดเป็นรอบที่สอง หลังจากการระบาดรอบแรกลดลงแล้ว หรือที่เรียกว่า secondary transmission cycle<sup>20</sup> ในทำนองเดียวกัน sylvatic DENV-2 ก็แยกได้จากกลุ่มตัวอย่างยุงลาย

ป่าพาหะ *Ae. taylori* ในประเทศไอเวอรีโคสต์ (Côte d'Ivoire)

สำหรับการแพร่ DENV สายพันธุ์ป่าในภูมิภาคอเมริกาใต้ จากการสำรวจทางซีโรโลยีโดย de Oliveira-Filho และคณะ<sup>21</sup> ได้สำรวจทางซีโรโลยีเพื่อตรวจหาแอนติบอดีต่อ DENV และไวรัสอื่น ด้วยวิธีการทดสอบ Plaque reduction neutralization test โดยใช้ตัวอย่างซีรัมของลิงคาปูชิน 2 สายพันธุ์ ได้แก่ *Sapajus flavius* และ *Sapajus libidinosus* จากแหล่งอาศัยประจำถิ่นในรัฐ Pernambuco และพื้นที่เขตแดนของรัฐ Paraíba ซึ่งเป็นแหล่งแพร่ของไวรัส ZIKV ในประเทศบราซิล ในระหว่างปี 2558-2559 ลิงคาปูชินทั้งสองชนิดมีแอนติบอดีต่อ DENV (DENV-1, DENV-2, DENV-3 และ DENV-4), ZIKV, YFV, SLEV และ ILH virus (ILHV) แต่ไม่มีแอนติบอดีต่อ WNV และ Rocio virus (ROCV) ข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า ลิงคาปูชินเป็นสัตว์กักตุนโรคที่เกี่ยวข้องกับการแพร่ DENV สายพันธุ์ป่าทั้ง 4 ซีโรไทป์ และอาจเกี่ยวข้องกับการแพร่ epidemic DENV

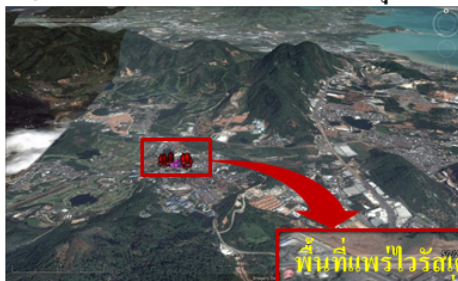
### การแพร่ไวรัสเด็งกีตามวัฏจักรเมือง

การแพร่ DENV สายพันธุ์เมือง (Urban DENV) ตามวัฏจักรเมืองในพื้นที่เขตเมืองและเขตกึ่งเมืองทั่วโลกนั้น เกี่ยวข้องกับพลวัตประชากรยุงลาย ได้แก่ *Ae. (Stegomyia) aegypti*, *Ae. (Stegomyia) albopictus* และ *Ae. (Stegomyia) polynesiensis* ในระหว่างยุงลายทั้ง 3 ชนิดนี้ *Ae. aegypti* เป็นยุงลายบ้านที่ปรับตัวอาศัยอยู่กับคนนั้นและเป็นพาหะหลักในการแพร่ DENV สายพันธุ์เมือง ในขณะที่ *Ae. albopictus* และ *Ae. polynesiensis* นั้น เป็นพาหะรอง *Ae. (Stegomyia) aegypti* ที่พบในเขตเมืองทั่วโลก สามารถจำแนกได้อย่างน้อย

2 สปีชีส์ย่อย ได้แก่ *Ae. aegypti formosus* ซึ่งเป็นสายพันธุ์ดั้งเดิม (Wild type) ที่มีแหล่งกำเนิดในแอฟริกา และ *Ae. aegypti aegypti* ซึ่งเป็นสายพันธุ์เมือง (Urban form) ที่ปรับตัวให้อยู่รอดชีพในสภาพแวดล้อมเมือง สายพันธุ์ดั้งเดิมของ *Ae. aegypti formosus* ซึ่งชอบวางไข่เพาะพันธุ์ลูกน้ำในโพรงต้นไม้และอาศัยอยู่ตามยอดไม้และสามารถต้านทานการติดเชื้อ DENV สายพันธุ์ปานนั้นมีขอบเขตการกระจายนอกแอฟริกาโดยอาศัยการติดต่อค้าขายทางเรือเดินสมุทรที่มีเส้นทางเดินเรือทั่วโลกในช่วงศตวรรษที่ 17 และเกิดการแพร่พันธุ์

เพิ่มจำนวนประชากรโดยเฉพาะแหล่งเพาะพันธุ์ที่เป็นภาชนะน้ำขังในพื้นที่เขตร้อนทั่วโลก ยุงลายชนิด wild type นี้สามารถปรับตัวแทนที่ประชากรยุงลายท้องถิ่นของเอเชียอย่างยุงลายสวนซึ่งเป็นที่พำทะเลิมของการแพร่ DENV สายพันธุ์เมืองในหลายพื้นที่ในเอเชีย และในที่สุดยุงลายบ้านก็มีวิวัฒนาการมาจาก *Ae. aegypti formosus* และกลายเป็นยุงลายบ้านที่ปรับตัวอยู่ได้ทั้งในสภาพนิเวศสิ่งแวดล้อมในบ้านและนอกบ้าน (Domestic and peridomestic environments)<sup>22,23</sup> เช่น ชอบวางไข่ในภาชนะรองรับน้ำในบ้าน ชอบกินเลือด

**A) การสำรวจการติดเชื้อ DENV ในยุงลายบ้านในพื้นที่เขตเทศบาลที่มีอุบัติการณ์ของโรคไข้เลือดออก**



- บ้านที่มียุงลายบ้านติดเชื้อ DENV-1
- บ้านละแวกที่มียุงลายบ้านในรัศมี 50 เมตรจากบ้านที่พบยุงลายบ้านติดเชื้อ DENV-1
- บ้านละแวกที่มียุงลายบ้านในรัศมี 50.1-100.0 เมตรจากบ้านที่พบยุงลายบ้านติดเชื้อ DENV-1
- บ้านละแวกที่มียุงลายบ้านและมีสมาชิกครัวเรือนเคยป่วยด้วย DEN ในรอบ 2 ปี
- บ้านละแวกที่มียุงลายบ้านและมีสมาชิกครัวเรือนเคยป่วยด้วย CHIK ในรอบ 2 ปี
- บ้านละแวกที่มียุงลายบ้านและมีสมาชิกครัวเรือนเคยป่วยด้วย DEN และ CHIK ในรอบ 2 ปี



**B) วิธีการเก็บตัวอย่างยุงลายบ้าน**



เครื่อง GPS สำหรับวัดพิกัดทางภูมิศาสตร์ของบ้านที่กำลังสำรวจ

**รูปที่ 2** วงจรการแพร่ DENV ในคนและยุงลายบ้านตามวัฏจักรเมือง<sup>22</sup> A) การสำรวจการติดเชื้อ DENV ในยุงลายบ้านในพื้นที่เขตเทศบาลที่มีอุบัติการณ์ของโรคไข้เลือดออกติดต่อกันในรอบหลายปี B) วิธีการเก็บตัวอย่างยุงลายบ้าน (*Ae. aegypti* mosquito pool) เพื่อตรวจหาการติดเชื้อ DENV ซีโรไทป์ต่าง ๆ

คนในบ้านในเวลากลางวัน ชีวนิสัยของยุงลายบ้านดังกล่าว ยิ่งทำให้เพิ่มศักยภาพในการเป็นพาหะนำโรค (Vectorial capacity) ที่สามารถแพร่ DENV ไปยังคนอื่นได้หลายคนในช่วงเวลาสั้น ๆ จึงกลายเป็นพาหะหลักที่มีบทบาทสำคัญในการแพร่ DENV สายพันธุ์เมืองในเขตร้อนชื้นทั่วโลก โดยที่คนนั้นมีบทบาทสำคัญในการเป็นสัตว์เจ้าบ้านเพียงชนิดเดียวที่เพิ่มจำนวน DENV และเป็นแหล่งกักตุนโรคของ DENV สายพันธุ์เมือง

การแพร่ DENV ตามวัฏจักรเมืองในหลายประเทศที่เป็นแหล่งแพร่โรค รวมถึงประเทศไทยนั้น สัมพันธ์กับการเพิ่มจำนวนประชากรยุงลาย *Ae. aegypti* ซึ่งฤดูกาลเป็นปัจจัยสภาพแวดล้อมทางกายภาพในการควบคุมประชากรตามธรรมชาติ จำนวนประชากรยุงลายเพิ่มขึ้นอย่างมากในฤดูฝน และลดจำนวนลงในฤดูหนาวและฤดูร้อน<sup>23</sup> แต่ในทางกลับกัน พฤติกรรมเสี่ยงของคน เช่น การสำรองน้ำในภาชนะรองรับน้ำในบ้านและนอกบ้าน การขาดประสิทธิภาพในการจัดการขยะและสุขาภิบาลสิ่งแวดล้อมในบ้านและนอกบ้าน ในบางพื้นที่อาจส่งผลให้มีความชุกและการกระจายของประชากรยุงลายอย่างต่อเนื่องโดยไม่เกี่ยวข้องกับฤดูกาล<sup>23,24</sup> การแพร่ DENV ตามวัฏจักรเมืองจึงมีความซับซ้อนทางนิเวศวิทยาและระบาดวิทยา และเพิ่มโอกาสเสี่ยงที่จะทำให้เกิดการระบาดของโรคไข้เลือดออก (Dengue outbreaks) ซึ่งเป็นการระบาดที่เกิดขึ้นในระยะเวลาใกล้เคียงกันในประชากรกลุ่มเสี่ยงในพื้นที่เสี่ยงหรือพื้นที่แพร่โรค (รูปที่ 2) โดยมีจำนวนผู้ติดเชื้อ DENV หรือผู้ป่วย DF/DHF เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องเมื่อเปรียบเทียบในช่วงระยะเวลาเดียวกันในรอบปีก่อนหน้าหรือในรอบหลายปี และอาจมีโอกาเสี่ยงที่จะเกิดการระบาดของโรคไข้เลือดออก

ในวงกว้าง (Dengue epidemics) ซึ่งจะมีวงรอบของการระบาดใหญ่ เป็นการระบาดที่เกิดขึ้นในระยะเวลาใกล้เคียงกันในประชากรกลุ่มเสี่ยงในพื้นที่เสี่ยงหรือพื้นที่แพร่โรค โดยมีจำนวนผู้ติดเชื้อ DENV หรือผู้ป่วย DF/DHF เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วและเป็นวงกว้างในช่วงระยะเวลาใกล้เคียงกันในรอบหลายปี ประเด็นที่น่าสนใจ คือ การระบาดในวงกว้างของ epidemic DENV นั้น มีสัตว์เจ้าบ้านอื่นนอกเหนือจากคนเป็น reservoir host หรือไม่ หรือมีกระบวนการ host/vector switch เกิดขึ้นหรือไม่ หรือมีการแพร่ epizootic DENV ที่อาจมีพันธุกรรมที่สัมพันธ์กับ DENV ซีโรไทป์ที่ทำให้เกิดการระบาดในวงกว้างในพื้นที่เขตเมืองและเขตกึ่งเมือง ดังนั้น ในแง่ระบาดวิทยาของ DENV เราควรเข้าใจกลไกการแพร่ DENV สายพันธุ์เมืองตามวัฏจักรเมืองที่เกี่ยวข้องกับการระบาดทั้ง dengue outbreaks และ dengue epidemics ว่า การแพร่กระจายของ DENV ทั้ง 4 ซีโรไทป์นั้น มีโอกาสที่จะเกิดการแพร่ DENV จากพื้นที่เสี่ยงที่มีประชากรสัตว์กักตุนโรค และมีจำนวนสัตว์กักตุนโรคติดเชื้อ DENV จำนวนมากไปสู่ประชากรมนุษย์ หรือที่เรียกว่า spillovers ของ epizootic DENV หรือมีโอกาที่จะเกิดการแพร่ DENV ที่เรียกว่า spillbacks ของ human DENV **แนวคิดการศึกษาเกี่ยวกับนิเวศระบาดวิทยาและพลวัตการแพร่ไวรัสเด็งกีในประเทศไทย**

ในช่วง 2 ทศวรรษที่ผ่านมา มีความพยายามที่จะพิสูจน์ข้อเท็จจริงว่า การแพร่ DENV ตามวัฏจักรเมืองที่สัมพันธ์กับ DF/DHF outbreaks นั้น มีความเกี่ยวข้องกับสัตว์กักตุนโรค เช่น สุนัข ในพื้นที่เขตเมืองและเขตกึ่งเมือง แนวคิดการศึกษานิเวศวิทยาและระบาดวิทยาของพลวัตการแพร่ DENV ตามวัฏจักรเมืองที่เกี่ยวข้องกับสัตว์กักตุนโรค เช่น

สุนัขเลี้ยง ในประเทศไทยนั้น (รูปที่ 1) เริ่มจากข้อค้นพบสำคัญที่ได้จากการศึกษาของ Thongyuan และ Kittayapong<sup>25</sup> ซึ่งได้รายงานอัตราการติดเชื้อ DENV ในสุนัขเลี้ยง (Domestic dogs) ประมาณร้อยละ 1 โดยสามารถจำแนกการติดเชื้อ DENV ซีโรไทป์ เป็น DENV-2 และ DENV-3 ในจำนวนสุนัขเลี้ยงที่ติดเชื้อ DENV นั้น คิดเป็นร้อยละ 1.2 ของสุนัขเลี้ยงในพื้นที่เขตเมือง และร้อยละ 0.65 ของสุนัขเลี้ยงในพื้นที่เพาะปลูกยางพารา จากการเพิ่มปริมาณสารพันธุกรรมของ DENV ทั้งสองซีโรไทป์ที่ได้จากสุนัขเลี้ยงที่ติดเชื้อด้วยวิธี nested RT-PCR นั้น DENV ทั้งสองซีโรไทป์มีพันธุกรรมที่สัมพันธ์กันกับ urban DENV-2 และ DENV-3 การศึกษานี้ไม่มีข้อมูลยืนยันได้ว่าสุนัขที่ติดเชื้อ DENV ทั้งสองซีโรไทป์ดังกล่าวจะมีระดับภูมิคุ้มกันจำเพาะหรือปริมาณแอนติบอดีจำเพาะต่อ DENV (DENV-specific antibody titers) มากน้อยเพียงใด เมื่อเทียบกับปริมาณแอนติบอดีจำเพาะต่อ DENV ในคนที่ติดเชื้อ urban DENV ในพื้นที่แพร่โรคนั้น ๆ แม้ว่าจะไม่มีข้อมูลวิจัยอื่น ๆ สนับสนุนว่า ความชุกหรืออุบัติการณ์ของแอนติบอดีจำเพาะต่อ DENV (Anti-DENV antibody seroprevalence) ในสุนัขในระดับใดที่จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไข้เลือดออกในคนกลุ่มเสี่ยงในพื้นที่แพร่โรคหรือพื้นที่เสี่ยงต่อการแพร่โรค

ข้อค้นพบครั้งแรก (First evidence) ของการติดเชื้อ DENV-2 และ DENV-3 ในสุนัขเลี้ยงในพื้นที่เขตเมืองและพื้นที่เพาะปลูกยางพาราในประเทศไทยดังกล่าว ย่อมชี้ให้เห็นถึงความเชื่อมโยงของการแพร่ DENV ทั้งสองซีโรไทป์ที่เกิดขึ้นตามวัฏจักรเมืองนั้น อาจจะเกี่ยวข้องกับปรากฏการณ์ spillover ของ urban DENV ที่แพร่จากสุนัขเลี้ยงกลับมาสู่คน หรืออาจเป็นวงจรการแพร่ DENV

epizootics จากสุนัขเลี้ยงซึ่งเป็นสัตว์กักตุนโรค แต่อย่างไรก็ตาม ยังคงมีประเด็นคำถามทั่วไปว่า DENV-2 และ DENV-3 สามารถติดเชื้อเพิ่มจำนวนและแพร่กระจายเชื้อในร่างกายของสุนัขได้อย่างไร หรือสามารถก่อโรคหรือทำให้ความรุนแรงของโรคในสุนัขได้หรือไม่ ยุงลายพาหะชนิดใดมีบทบาทสำคัญในการแพร่ DENV epizootics ในสภาพพื้นที่เขตเมือง เขตกึ่งเมือง และพื้นที่การเกษตร ประเด็นคำถามที่น่าสนใจ คือ การแพร่ DENV ที่เกิดขึ้นในแหล่งแพร่ urban DENV (urban DENV transmission foci) มักจะสัมพันธ์กับการแพร่ของ DENV-2 ซึ่งเป็นซีโรไทป์ที่เกี่ยวข้องกับการระบาดของ DF/DHF outbreaks ในประเทศไทยนั้น การแพร่ urban DENV จะมีส่วนเกี่ยวข้องกับสัตว์เลี้ยงที่ใกล้ชิดคน เช่น สุนัข ซึ่งเป็นสัตว์กักตุนโรคหรือไม่

ในแง่นิเวศวิทยาของพลวัตการแพร่ DENV จากสุนัขเลี้ยงที่ติดเชื้อ DENV สู่คนในแหล่งแพร่ urban DENV ในเขตเมือง เขตกึ่งเมืองหรือพื้นที่การเกษตรนั้น เราอาจต้องพิจารณาสภาพปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับระบบนิเวศป่า และระบบนิเวศเมือง ซึ่งมีอิทธิพลต่อทั้งกระบวนการและกลไกการแพร่ spillovers ของ DEN epizootics และ spillbacks ของ urban DENV โดยเฉพาะอย่างยิ่งการแพร่ DENV-2 ซีโรไทป์ ที่อาจเป็นผลจากการเกิดพลวัตการแพร่ DENV นี้ อาทิเช่น การศึกษานิเวศวิทยาและระบาดวิทยาของพลวัตการแพร่ DENV-2 อาจจำเป็นต้องวางแผนการสุ่มกลุ่มตัวอย่างยุงลายตัวเต็มวัยเพศเมีย (*Aedes female pool*) ทั้งที่กินเลือดและที่ไม่กินเลือด นอกเหนือไปจากการสุ่มตัวอย่างสุนัขเลี้ยงในละแวกบ้านผู้ป่วย DF/DHF ตัวอย่างยุงลายพาหะซึ่งคาดว่าน่าจะเป็น *Ae. aegypti* มากกว่า *Ae. albopictus* female



pool ที่เก็บได้จากบ้านที่สู่มตัวอย่างสุนัขเลี้ยง ด้วยวิธีการดูดยุงลายโดยใช้เครื่องดูดยุงลาย (Hand-held aspirator) ถ้ากรณีตัวอย่างเลือดสุนัขและตัวอย่างยุงลายตัวเต็มวัยเพศเมียให้ผลบวกด้วยวิธีการตรวจพันธุกรรมของ DENV-2 ในระดับโมเลกุล เช่น nested RT-PCR ก็ควรทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ทางพันธุกรรมของ DENV-2 จากทั้งสองชนิดสัตว์เข้าบ้านว่ามีจีโนไทป์เหมือนหรือแตกต่างกันมากน้อยเพียงใด แต่ก็มีข้อพึงระวังในการแปลผลของผลวัดการแพร่ DENV-2 ตามวัฏจักรเมือง ว่า DENV-2 ที่แยกได้จากยุงลายบ้านหรือยุงลายสวน อาจจะมีจีโนไทป์ที่คล้ายกันกับ DENV-2 ที่สัมพันธ์กับการระบาดของ urban DENV ในแหล่งแพร่โรค หรืออาจจะมีจีโนไทป์ที่คล้ายกันกับ DENV-2 ที่แยกได้จากสุนัขเลี้ยงที่ติดเชื้อ DENV ในแหล่งแพร่โรค ปรากฏการณ์ดังกล่าว อาจเกิดจากการแพร่ในลักษณะ spillbacks ของ urban DENV-2 ไม่ใช่เกิดจากการแพร่ในลักษณะ spillovers ของ epizootic DENV-2

## กิตติกรรมประกาศ

บทความนี้เป็นส่วนหนึ่งของโครงการวิจัยโรคติดต่อ นำโดยยุงลาย (รหัสโครงการ 7/59-059, 8/60-036 และ 61053) ซึ่งได้รับทุนวิจัยจากกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

## เอกสารอ้างอิง

1. Simmonds P, Becher B, Bukh J, Gould EA, Meyers G, Monath T, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Flaviviridae. J Gen Virol 2017; 98: 2-3.
2. Gubler DJ. Epidemic dengue/dengue

- hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21<sup>st</sup> century. Trends Microbiol 2002; 10: 100-3.
3. Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Gubler DJ, et al. Dengue: a continuing global threat. Nat Rev Microbiol 2010; 8(120): S7-S16.
4. Simmons CP, Farrar JJ, Chau NV, Wills Bridget. Dengue. New Eng J Med 2012; 366: 1423-32.
5. NIAID. Emerging Infectious Diseases/ Pathogens. 2016. <https://www.niaid.nih.gov/research/emerging-infectious-diseases-pathogens> [accessed 15.08.16].
6. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง รายการเชื้อโรคที่ประสงค์ควบคุมตามมาตรา 18 แห่งพระราชบัญญัติเชื้อโรคและพิษจากสัตว์ พ.ศ. 2558 <http://blqs.dmsc.moph.go.th/assets/Bpat/PATratchakitcha182561.pdf>
7. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ชื่อและอาการสำคัญของโรคติดต่อที่ต้องเฝ้าระวัง พ.ศ. 2559 ตามมาตรา 4-6 แห่งพระราชบัญญัติโรคติดต่อ พ.ศ. 2558 <http://law.ddc.moph.go.th/file/lawgcd/003.2.pdf>
8. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง เพิ่มเติมชื่อโรคติดต่อต้องแจ้งความ <http://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2552/E/106/16.PDF>
9. Kraemer MUG, Sinka ME, Duda KA, Mylne AQN, Shearer FM, Barker CM, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*.



- eLife 2015; 4: e08347.
10. Vasilakis N, Weaver SC. The history and evolution of human dengue emergence. *Adv Virus Res* 2008; 72: 1-76.
  11. Weaver SC. Host range, amplification and arboviral disease emergence. *Arch Virol Suppl* 2005; 19: 33-44.
  12. Vasilakis N, Shell EJ, Fokam EB, Mason PW, Hanley KA, Estes DM, Weaver SC. Potential of ancestral sylvatic dengue-2 viruses to re-emerge. *Virology* 2007; 358(2): 402-12.
  13. Henchal EA, Putnak JR. The dengue viruses. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3: 376-96.
  14. Chen R, Vasilakis N. Dengue - Quo tu et quo vadis? *Viruses* 2011; 3: 1562-1608.
  15. Rückert C, Ebel GD. How do virus-mosquito interactions lead to viral emergence? *Trends Parasitol* 2018; 34(4): 310-21.
  16. de Thoisy B, Lacoste V, Germain A, Munoz-Jordan J, Colon C, Mauffrey JF, et al. Dengue infection in neotropical forest mammals. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2009; 9: 157-70.
  17. de Silva AM, Dittus WP, Amerasinghe PH, Amerasinghe FP. Serologic evidence for an epizootic dengue virus infecting toque macaques (*Macaca sinica*) at Polonnaruwa, Sri Lanka. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60(2): 300-6.
  18. Kato F, Ishida Y, Kawagishi T, Kobayashi T, Hishiki T, Miura T, et al. Natural infection of cynomolgus monkeys with dengue virus occurs in epidemic cycles in the Philippines. *J Gen Virol* 2013; 94(Pt 10): 2202-7.
  19. Diallo M, Ba Y, Sall AA, Diop OM, Ndione JA, Mondo M, et al. Amplification of the sylvatic cycle of dengue virus type 2, Senegal, 1999-2000: Entomologic findings and epidemiologic considerations. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(3): 362-7.
  20. Diallo M, Ba Y, Faye O, Soumare ML, Dia I, Sall AA. Vector competence of *Aedes aegypti* populations from Senegal for sylvatic and epidemic dengue 2 virus isolated in West Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008; 102: 493-8.
  21. de Oliveira-Filho EF, Oliveira RAS, Ferreira DRA, Laroque PO, Pena LJ, Valença-Montenegro MM, et al. Seroprevalence of selected flaviviruses in free-living and captive capuchin monkeys in the state of Pernambuco, Brazil. *Transbound Emerg Dis* 2018; 65(4): 1094-7.
  22. สุรชาติ โกยกุลย์, อติศักดิ์ ภูมิรัตน์, สุนทร พิมพ์นนท์, ประภัสสร ดำแป้น, อรัญญา ภิญโญรัตน์โชติ, นันทกา แก้วประจุ และคณะ. รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์เรื่องการตรวจเชื้อไวรัสเต็งกี ไวรัสชิก้า และไวรัสชิคุนกุนยา ในระดับโมเลกุล ในยุงลายบ้าน *Aedes aegypti*

และยุงลายสวน *Aedes albopictus*, 2559.

กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข.

23. สุระชาติ โกยตุลย์, อติศักดิ์ ภูมิรัตน์, รัชพล สัมพุทธานนท์, วิชุตตา แซ่เจี๋ย, สุนทร พิมพ์นนท์, ประภัสสร ตำแป้น. รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์ เรื่องการพัฒนาแบบจำลองการแพร่โรคไข้เลือดออก ในสภาวะการเปลี่ยนแปลงสภาพภูมิอากาศและ ภูมิทัศน์ในพื้นที่ท่องเที่ยวและเขตเมืองของ จังหวัดภูเก็ต, 2561. กรมควบคุมโรค กระทรวง สาธารณสุข.
24. Koyadun S, Butraporn P, and Kittayapong P. Ecologic and sociodemographic risk determinants for dengue transmission in urban areas in Thailand. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2012; 2012: 907494.
25. Thongyuan S, Kittayapong P. First evidence of dengue infection in domestic dogs living in different ecological settings in Thailand. *PLoS One* 2017; 12(8): e0180013.