

ไวรัสเดงกี จีโนม และระบาดวิทยาเบื้องต้น

วีระชัย วัฒนวิโรต

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

โรคติดเชื้อเดงกี เกิดจาก dengue virus เป็น single stranded, positive sense, enveloped ribonucleic acid (RNA) virus มี icosahedral capsid อยู่ในวงศ์ (family) Flaviviridae สกุล (genus) *Flavivirus* นักวิทยาศาสตร์ยุคใหม่พบว่าวงศ์ Flaviviridae มีสมาชิกถึง 70 ตัว ในจำนวนนี้มีอยู่เป็นพาหะ 34 ตัว มีเห็บเป็นพาหะ 17 ตัวและไม่ทราบชนิดของพาหะมากกว่า 22 ตัว¹ สกุล *Flavivirus* อาจประกอบด้วยมากกว่า 40 species ที่เกิดโรคในมนุษย์ ไวรัสเดงกีเป็นหนึ่งในนั้นซึ่งยังอาจแบ่งย่อยได้อีกอย่างน้อยถึง 47 strains² สกุล *Flavivirus* ที่เกิดโรคในมนุษย์และเป็นที่รู้จักกันดีได้แก่ Japanese encephalitis virus (JEV), Zika virus, West Nile virus, yellow fever virus, tick-borne encephalitis virus และ hepatitis C virus เป็นต้น บางครั้งไวรัสเดงกียังเกิดการติดเชื้อร่วมกับไวรัสตัวอื่นในสกุลเดียวกันหรือต่างสกุลที่นำโดยยุงลายเช่นกัน ได้แก่ Zika virus และ chikungunya virus ไวรัสเดงกีที่เกิดโรคในมนุษย์มี 4 ซีโรทัยป์ (serotypes) คือ DEN-1, DEN-2, DEN-3 และ DEN-4 ไวรัสทั้งหมดสามารถก่อโรคแสดงอาการอย่างสมบูรณ์รุนแรงพอ ๆ กัน³ การแบ่งไวรัสเดงกีเป็นซีโรทัยป์ทำได้โดยใช้ antigen บนพื้นผิวของไวรัส และไวรัสแต่ละซีโรทัยป์จะมีสารพันธุกรรมที่เหมือนกันราวร้อยละ 60-80^{4,5} ตัวไวรัสเดงกีมีรูปร่างทรงกลม ขนาด 50 นาโนเมตร มี envelope เป็นสารประกอบของ glycoprotein และมี lipid membrane อยู่ด้านนอกสุด โครงสร้างภายในประกอบด้วยสาย RNA สายเดี่ยวที่ถูกหุ้มด้วย capsid

Dengue virus genome

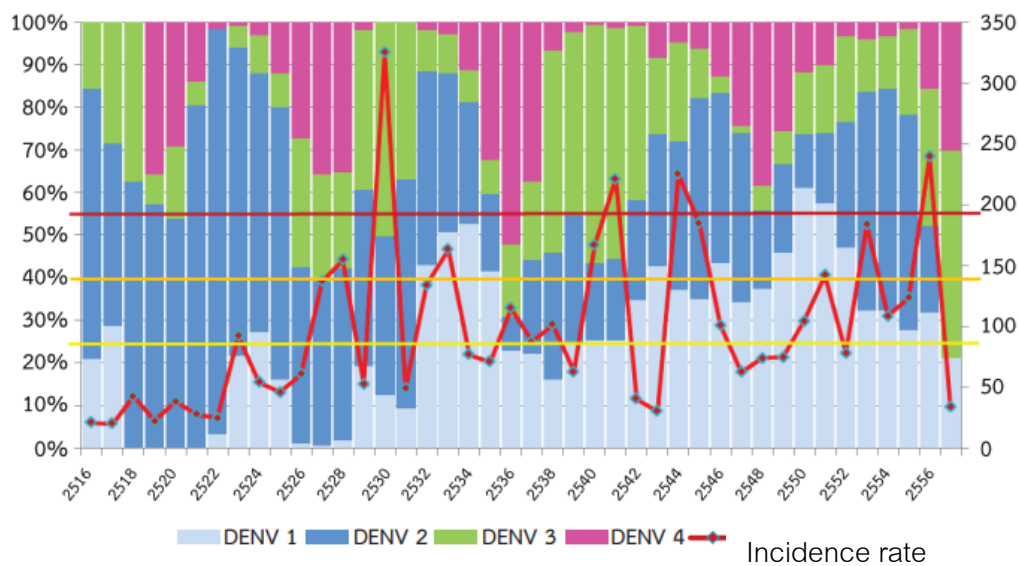
จีโนม (genome) ของไวรัสในสกุล *Flavivirus* จะมีลักษณะเดียวกัน ไวรัสเดงกีเป็น RNA สายเดี่ยวมีขนาดประมาณ 10,700 เบส กำหนดการสร้างโปรตีนที่แบ่งได้เป็น 2 ส่วนใหญ่ ๆ คือส่วนโครงสร้าง (structural protein) และส่วนที่ไม่ใช่โครงสร้าง (non-structural protein)

- โปรตีนส่วนโครงสร้างประกอบด้วย 3 ส่วนย่อยคือ capsid protein (C), membrane precursor (prM) ที่จะถูกเอนไซม์ protease ในเซลล์ย่อยแล้วกลายเป็น membrane (M) เมื่อเป็น mature virion และ envelope protein (E)

- โปรตีนที่ไม่ใช่โครงสร้างประกอบด้วย 7 ส่วนย่อยคือ NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b และ NS5 ทั้งหมดจะเกี่ยวกับการสร้างเอนไซม์ต่าง ๆ ของไวรัสโดยเฉพาะเอนไซม์การเจริญพันธุ์ของตัวไวรัส (viral replication enzyme) ปลายจีโนมทั้ง 2 ข้าง ทั้งส่วน 3' และ 5' ยังมีบริเวณที่ไม่ถอดรหัสสายสั้น ๆ อยู่ด้วย^{3,5} envelope เป็น primary target ของร่างกายที่สร้างแอนติบอดี (antibody, Ab) มาต่อต้านไวรัสที่อาจเกิดจากการติดเชื้อตามธรรมชาติหรือภายหลังการฉีดวัคซีน นักวิทยาศาสตร์นำมาเป็นเป้าที่ใช้ในการตรวจหา neutralizing Ab⁶ นอกจากนี้มีผู้พบว่า monoclonal antibody ของ prM protein ก็ช่วยป้องกันการติดเชื้อได้ในหนูทดลอง⁷ มีการค้นพบว่า NS1 นอกจากมีส่วนสำคัญเกี่ยวกับการสร้างเอนไซม์การเจริญพันธุ์ของตัวไวรัส และยังมีส่วนเกี่ยวข้องในพยาธิกำเนิดของไวรัส เซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสจะมีการปล่อยโปรตีน NS1 ออกมาในระยะมีไข้เฉียบพลัน ถ้าพบ NS1 ปริมาณมากจะสัมพันธ์กับโรคที่รุนแรง จนเรียก NS1 ได้ว่าเป็น “viral toxin”

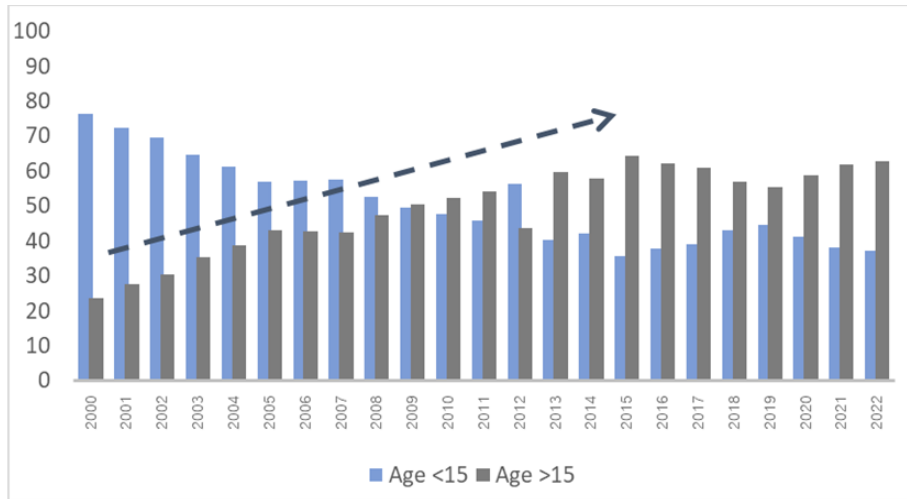
ระบาดวิทยา

โรคติดเชื้อเดงกีพบได้ทั่วโลก มีการระบาดในประเทศใกล้เส้นศูนย์สูตร พบผู้ป่วยมากในฤดูฝน จัดเป็นโรคติดเชื้อไวรัสในกลุ่ม arboviruses ที่พบมากที่สุดในโลก⁴ (ไวรัสที่มีแมลงเป็นพาหะเรียกว่า arboviruses หรือ arthropod-borne viruses) ไวรัสเดงกีทำให้เกิดการติดเชื้อในมนุษย์ได้ประมาณ 50-200 ล้านคนต่อปี ทำให้จำนวนคน 3.6 พันล้านคนที่อาศัยอยู่ในเขตภูมิอากาศร้อนชื้น (tropical region) อยู่ในความเสี่ยงต่อการติดเชื้อและเสียชีวิตราว 20,000 คนต่อปี ประเทศไทยพบ DEN-2 เป็นสายพันธุ์ที่พบมากที่สุดในระยะแรก (ปี พ.ศ. 2516-2532) ในปี พ.ศ. 2533-35 พบสายพันธุ์ DEN-1 มากขึ้น หลังจากนั้นมีการสลับไปมาสำหรับการระบาดจนครบทั้ง 4 สายพันธุ์ สายพันธุ์ละ 2-4 ปี (รูปที่ 1) DEN-2 เป็นสายพันธุ์ที่มีความรุนแรงมากที่สุด โดยมีผู้ป่วยช็อกมากกว่าสายพันธุ์อื่น⁵



รูปที่ 1 สายพันธุ์ไวรัสเดงกีที่พบในประเทศไทยใน ปี พ.ศ. 2516-2556 กราฟเส้นเป็นอุบัติการณ์ของโรค หน่วยเป็น จำนวนการติดเชื้อต่อประชากรแสนคน⁵

ยุงลายที่นำเชื้อไวรัสเดงกีที่สำคัญคือยุงสายพันธุ์ *Aedes aegypti* (ยุงลายบ้าน) และ *Aedes albopictus* (ยุงลายสวน) จากรบบเฝ้าระวังโรค (รายงาน 506) สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค ในระยะแรกพบผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเด็ก ในระยะหลัง ๆ นี้พบผู้ป่วยผู้ใหญ่มากขึ้น (รูปที่ 2) ปัจจุบันพบมากกว่าร้อยละ 60 เป็นผู้ป่วยผู้ใหญ่ ระยะฟักตัวของโรค 4-6 วัน (ตั้งแต่ 3-14 วัน) ประเทศไทยรายงานพบผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกครั้งแรกในปี พ.ศ. 2492 เกิดการระบาดครั้งแรกในปี พ.ศ. 2501 และการระบาดใหญ่ที่สุดเกิดในปี พ.ศ. 2530 มีผู้ป่วยมากกว่า 170,000 ราย เสียชีวิตมากกว่า 1,000 ราย มีแนวโน้มการระบาดเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องแม้มีการพยายามควบคุมยุงและลูกน้ำมาโดยตลอด ในปีที่มีการระบาดใหญ่จะพบผู้ป่วยมากกว่า 100,000 ราย และเสียชีวิตมากกว่า 100 ราย



รูปที่ 2 อุบัติการณ์ของโรคติดเชื้อไวรัสเดงกีในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2543-2565 แยกแยะตามอายุน้อยกว่า 15 ปี และที่อายุ 15 ปี ขึ้นไป

รายงานสถานการณ์โรคไข้เลือดออก พ.ศ. 2567						
ประจำสัปดาห์การระบาดที่ 10						
	2567	2566	2565	2564	2563	2562
ป่วย (ราย)	19,386	9,318	1,123	2,135	7,862	13,768
อัตราป่วย (/100,000 ปช.)	29.31	14.09	11.45	19.63	11.85	20.71
ตาย (ราย)	18	13	3	5	0	18
อัตราป่วยตาย (ร้อยละ)	0.10	0.23	0.25	0.09	0.06	0.13

จำนวนผู้ป่วย พ.ศ.2567 มากกว่า พ.ศ.2566 ณ ช่วงเวลาเดียวกัน 2.1 เท่า

ข้อมูลจากรายงานการเฝ้าระวังโรคทางระบาดวิทยา (506) กองระบาดวิทยา ณ วันที่ 13 มีนาคม 2567
จัดทำโดย กลุ่มเฝ้าระวังสถานการณ์และสื่อสารความเสี่ยง กองโรคติดต่อภายใน กรมควบคุมโรค โทร. 0 2590 3151, 3133 Email: dvbresponse@dcdc.mail.go.th

รูปที่ 3 รายงานสถานการณ์โรคไข้เลือดออก พ.ศ. 2567 ประจำสัปดาห์การระบาดที่ 10 เปรียบเทียบช่วงเวลาเดียวกัน 5 ปีก่อนหน้า

พบผู้ป่วยโรคเดงกีแปรผันตามฤดูกาล (seasonal variation) มักเริ่มในเดือนเมษายนและสูงสุดในฤดูฝนราวเดือน มิถุนายน - สิงหาคม หลังจากนั้นแนวโน้มผู้ป่วยจะลดลง หากช่วงปลายปีจำนวนผู้ป่วยไม่ลดลง อาจทำให้เกิดการระบาดต่อเนื่องต่อไปถัดมา ในรอบปี พ.ศ. 2566 ที่ผ่านมามีประเทศไทยพบผู้ป่วยเกือบ 1.6 แสนราย เสียชีวิตมากกว่า 180 ราย ช่วงอายุที่เสียชีวิตมาก คือช่วงก่อนอายุ 5 ปี หรือหลังอายุ 35 ปี ผู้ใหญ่ที่เสียชีวิตอาจมีเพียงอาการแบบ dengue fever มักไม่มีภาวะช็อกแต่ผู้ป่วยเหล่านี้มักมีโรคประจำตัวอื่นร่วมด้วย คาดว่าปี พ.ศ. 2567 น่าจะเป็นอีกปีที่จะมีการระบาดของโรคเดงกี เพราะ ไตรมาสแรกพบผู้ป่วยแล้ว 19,383 ราย สูงเป็น 2.1 เท่าของจำนวนผู้ป่วยเวลาเดียวกันของปีก่อนหน้า (รูปที่ 3)

เอกสารอ้างอิง

1. Lindenbach BD, Rice CM. Flaviviridae. The viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM. eds. Fields virology 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001;991-1042.
2. Whitehead SS, Blaney JE, Durbin AP, Murphy BR. Prospects for a dengue virus vaccine. Nat Rev Microbiol. 2007;5:518-28.
3. Mukhopadhyay S, Kuhn RJ, Rossmann MG. A structural perspective of the *Flavivirus* life cycle. Nat Rev Microbiol. 2005;3:13-22.
4. Halstead SB. Dengue. Lancet. 2007;370:1644-52.
5. Qi RF, Zhang L, Chi CW. Biological characteristics of dengue virus and potential targets for drug design. Acta Biochimica et Biophysica Sinica. 2008;40:91-101.
6. Roehrig IT, Bolin RA, Kelly RG. Monoclonal antibody mapping of the envelope glycoprotein of the dengue 2 virus, Jamaica. Virology. 1998;246:317-28.
7. Kaufman BM, Summers PL, Dubois DR, Cohen WH, Gentry MK, Timchak RL, et al. Monoclonal antibodies for dengue virus prM glycoprotein protect mice against lethal dengue infection. Am J Trop Med Hyg. 1989;41:576-80.
8. จรณิต แก้วก้งวาน, จิระพัฒน์ เกตุแก้ว, ชีราวดี กอพยัคฆินทร์. ระบาดวิทยา. คู่มือวิชาการโรคติดต่อเฉียบพลันและโรคไข้เลือดออกแดงกึ่งด้านการแพทย์และสาธารณสุข ปี พ.ศ. 2558 สำนักโรคติดต่อฯ โดยแมลง กรมควบคุมโรค. 2558: หน้า 1-10.
9. กลุ่มเฝ้าระวังสถานการณ์และสื่อสารความเสี่ยง กองโรคติดต่อฯ โดยแมลง กรมควบคุมโรคกระทรวงสาธารณสุข. สถานการณ์โรคไข้เลือดออก พ.ศ. 2567. (เข้าถึงเมื่อ 15 มีนาคม 2567) เข้าถึงได้จาก <https://lookerstudio.google.com/reporting/43e588b997734918a56b76d446496e61/page/IjbnD>