



# Lymphatic Filariasis: Morphology, Biology and Mosquito Vectors

Atiporn Saeung<sup>1\*</sup>, Watcharatip Dedkhad<sup>1</sup>, Kritsana Taai<sup>1</sup>,  
Chayanit Hempolchom<sup>1</sup>, Kittipat Aupalee<sup>1</sup>, Sorawat Thongsahuan<sup>2</sup>,  
Wichai Srisuka<sup>3</sup>, Udom Chaithong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand

<sup>2</sup>Faculty of Veterinary Science (Establishment Project), Prince of Songkhla University  
Songkhla 90110, Thailand

<sup>3</sup>Entomology Section, Queen Sirikit Botanic Garden, P.O. Box 7, Chiang Mai 50180, Thailand

## Abstract

Lymphatic filariasis (LF) or elephantiasis is caused by infection from three filarial parasite species, namely, *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, and *B. timori*. Currently, an estimated 120 million people in over 81 tropical and subtropical countries are infected with this disease. The nocturnally subperiodic (NSP) *W. bancrofti* has focal distribution in endemic areas along Thailand-Myanmar border, whereas, the nocturnally periodic (NP) is highly prevalent in Myanmar migrant workers in Thailand. Two physiological races of *B. malayi*, i.e., nocturnally subperiodic (NSP) and diurnally subperiodic (DSP), have been detected in southern Thailand. The mosquito vectors of LF in Thailand are within five genera, including *Aedes*, *Anopheles*, *Culex*, *Mansonia* and *Coquillettidia*. The important determinant of filariasis transmission is the immune responses against invading filarial parasites. In mosquitoes, the innate immune responses are divided into two main components, namely, the humoral component that consists mostly of pattern recognition receptors (PRRs) and anti-microbial peptides (AMPs), and the cellular component which consists of blood cells or hemocytes that circulate in the hemolymph or attach to visceral tissue in the mosquitoes. The positive microfilaremia cases are continuously reported from endemic areas in Thailand. Thus, it is essential to understand the basic biology of parasites and vector-parasite interactions before developing an effective control strategy to eliminate this disease.

**Keywords:** Lymphatic Filariasis, *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, Mosquito vectors

**\*Corresponding author:** Atiporn Saeung  
Department of Parasitology, Faculty of Medicine,  
Chiang Mai University, Chiang Mai 50200,  
Thailand  
E-mail: atisaeng.noi@gmail.com;  
atiporn44@yahoo.com  
Tel: +66-53-935342 ext 555;  
Fax: +66-53-935347

โรคเท้าช้าง (Lymphatic filariasis, LF) หรือที่เรียกว่า elephantiasis ถูกจัดอยู่ในกลุ่มโรคที่ถูกมองข้าม (Neglected tropical diseases, NTDs) ซึ่งเป็นปัญหาทางด้านสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศแถบเขตร้อนและกึ่งเขตร้อนทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย โรคเท้าช้างมีสาเหตุมาจากการติดเชื้อพยาธิตัวกลมในกลุ่มฟิลาเรีย คือ *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* และ *Brugia timori* โดยมีผู้เป็นพาหะนำโรค ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก (WHO) [1] ได้รายงานสรุปสถานการณ์

โรคเท้าช้างในปัจจุบันว่า มีประชากรประมาณ 120 ล้านคน ติดพยาธิโรคเท้าช้าง กระจายอยู่ใน 81 ประเทศทั่วโลก [1] โดย ประชากรชายประมาณ 25 ล้านคน พบภาวะถุงอัณฑะบวมน้ำ (hydrocele) และอีกประมาณ 15 ล้านคน ซึ่งส่วนใหญ่เป็น เพศหญิง พบภาวะบวมน้ำเหลือง (lymphedema) และมีภาวะ เท้าช้าง การติดเชื้อร้อยละ 90 ของโรคเท้าช้าง มีสาเหตุจากพยาธิ พิลารีเรีย *W. bancrofti* และอีกประมาณร้อยละ 10 เกิดจากพยาธิ พิลารีเรีย *B. malayi* ในขณะที่พยาธิฟิลารีเรีย *B. timori* พบน้อย กว่าร้อยละ 1 และพบในประชากรที่อาศัยอยู่ในประเทศอินโดนีเซีย และติมอร์-เลสเต [2] อย่างไรก็ตาม มีรายงานพบการติดพยาธิ พิลารีเรีย *W. bancrofti* และ *B. malayi* ในผู้ป่วยคนเดียวกันที่ ประเทศอินโดนีเซียอีกด้วย [2] ทั้งนี้มีประชากรประมาณ 1,230 ล้านคน ใน 58 ประเทศทั่วโลกที่อาศัยอยู่ในพื้นที่เสี่ยงต่อการติด พยาธิโรคเท้าช้าง ดังนั้นองค์การอนามัยโลกจึงจัดตั้งโครงการกำจัด โรคเท้าช้างขึ้นในปี พ.ศ. 2543 ซึ่งมีเป้าหมาย คือ การกำจัดโรค เท้าช้างที่เป็นปัญหาให้หมดไปภายในปี พ.ศ. 2563 [1]

พยาธิสภาพและอาการทางคลินิกของผู้ป่วยโรคเท้าช้างจะ มีลักษณะที่แตกต่างกันออกไป ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายด้าน เช่น การกระจายตัวของระบบน้ำเหลืองที่เกิดจากตัวพยาธิ การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย และการติดเชื้อซ้ำจาก แบคทีเรียหรือเชื้อรา [4] โดยพยาธิสภาพที่เกิดจากพยาธิฟิลารีเรีย *W. bancrofti* ส่วนใหญ่พบบริเวณระบบน้ำเหลืองเหนือเข่าขึ้นไป จนถึงอวัยวะสืบพันธุ์ ในขณะที่พยาธิฟิลารีเรีย *B. malayi* ทำให้ เกิดพยาธิสภาพที่บริเวณต่ำกว่าเข่าลงมา

ลักษณะอาการทางคลินิกของโรคเท้าช้าง แบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม คือ

(1) ระยะเวลาไม่แสดงอาการ เป็นระยะที่ผู้ป่วยไม่แสดงอาการ ผิดปกติใดๆ อาจตรวจพบหรือไม่พบไมโครฟิลารีเรียในกระแสเลือด ก็ได้ แต่สามารถตรวจพบแอนติเจนของพยาธิตัวเต็มวัยในกระแส เลือดของผู้ป่วย (circulating filarial antigen, CFA)

(2) ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงเฉียบพลัน เป็นระยะที่พยาธิ ตัวเต็มวัยมีการเจริญเต็มที่ และปล่อยไมโครฟิลารีเรียออกมา ในกระแสเลือด ผู้ป่วยจะมีไข้ร่วมกับการอักเสบของต่อมและ หลอดน้ำเหลืองเกิดขึ้นซ้ำๆ เรียกว่า adenolymphangitis (ADL) [4,5] ซึ่งสามารถแบ่งระยะเฉียบพลันนี้ออกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ ADL ที่เกิดจากสารที่พยาธิตัวเต็มวัยหลั่งออกมา (Acute filarial adenolymphangitis: AFL) อาการและอาการแสดงในระยะ นี้ ได้แก่ มีอาการบวมแดง และปวดเฉพาะที่จากการอักเสบ ของระบบน้ำเหลือง ต่อมน้ำเหลืองโตและอักเสบ ตำแหน่งที่พบ การอักเสบได้บ่อย ได้แก่ เต้านม แขน ขา และอวัยวะสืบพันธุ์ นอกจากนี้ผู้ป่วยจะมีอาการไข้ หนาวสั่น ซึ่งผู้ป่วยจะแสดง อาการเหล่านี้นานประมาณ 3-5 วัน และเมื่ออาการดังกล่าวหาย ไปแล้ว อาจกลับเป็นซ้ำอีกประมาณ 5-10 ครั้งต่อปี และ ADL ที่เกิดตามหลังการติดเชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อรา (Acute dermatolymphangioadenitis: ADLA) ในระยะนี้จะพบอาการ

และอาการแสดงที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย ได้แก่ เซลล์ เนื้อเยื่ออักเสบ (cellulitis) ต่อมน้ำเหลืองอักเสบเฉพาะที่ ผิวหนัง มีลักษณะเป็นผื่นแดงนูนหนา (plaque-like lesions) ร่วมกับการ อักเสบของชั้นผิวหนัง (diffuse cutaneous inflammation) และ พบว่าการเกิด ADLA ซ้ำๆ เป็นปัจจัยสำคัญที่ก่อให้เกิดภาวะ เท้าช้าง [4]

(3) ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงเรื้อรัง คือ ระยะที่มีการอุดตัน ของระบบทางเดินน้ำเหลืองเนื่องจากเกิดภาวะ ADL ซ้ำๆ หลาย ครั้ง เป็นเวลานานหลายปี โดยเฉลี่ย 10-15 ปี กลไกที่ทำให้เกิด พยาธิสภาพดังกล่าว ได้แก่ สารที่พยาธิตัวเต็มวัยหลั่งออกมา จะกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันมากขึ้น ต่อมน้ำเหลือง และหลอดน้ำเหลืองจะถูกแทรกซึมด้วยเซลล์เม็ดเลือดขาว และ กระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์บุผนังหลอดน้ำเหลือง (lymphatic endothelium) ส่งผลให้ผนังหลอดน้ำเหลืองหนาตัวและ ตีบแคบลง ทำให้น้ำเหลืองไหลเวียนช้าลง หลอดน้ำเหลืองขยาย โป่งพองออก และน้ำเหลืองคั่ง (lymph blockage) ส่งผลให้หลอด น้ำเหลืองแตกออกแล้วไหลไปสู่อวัยวะข้างเคียง เกิดภาวะต่างๆ เช่น ภาวะน้ำเหลืองปนมากับปัสสาวะ เรียกว่า chyluria ทำให้ มีปัสสาวะขาวขุ่นปนไขมัน หรืออาจพบภาวะ chylocele ที่เกิด จากการรั่วของน้ำเหลืองไหลเข้าสู่ testicular tunica vaginalis ทำให้น้ำเหลืองมีสีขาวขุ่น นอกจากนี้ยังเกิดจากการตอบสนองของ ร่างกายโฮสต์ ทำให้เกิดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันต่างๆ มา ล้อมพยาธิไว้ โดยเฉพาะพยาธิที่ตายแล้วอาจมีหินปูนมาเกาะ ทำให้ เกิดการอุดตันของระบบน้ำเหลือง การเสียสภาพ ไม่ยืดหยุ่น ทำให้ผิวหนังบริเวณนั้นหนาตัว แข็งและขรุขระเหมือนหนังช้าง เนื่องจากเกิดพังผืด (fibrosis) ภายใน ผลสุดท้ายอวัยวะที่เป็น โรคจะบวมโตซึ่งเรียกว่าภาวะหรือโรคเท้าช้าง (elephantiasis) อวัยวะที่พบบ่อยได้แก่ แขน ขา และอวัยวะเพศหญิง ในผู้ชายมี อาการถุงอัณฑะบวมน้ำ

(4) ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางปอด ที่เรียกว่า ทีพีอี (tropical pulmonary eosinophilia, TPE) คือ ระยะที่ผู้ป่วยมี อาการของระบบทางเดินหายใจคล้ายกับเป็นโรคหอบหืด ซึ่งเชื่อ ว่าน่าจะเป็นผลมาจากการตอบสนองชนิดภูมิไวเกินของร่างกาย (hypersensitivity) ต่อแอนติเจนของไมโครฟิลารีเรีย ผู้ป่วยจะมี อาการ คือ ไอมากช่วงกลางคืน หอบเหนื่อย หายใจลำบาก ตรวจ พบเสียงหวีด (wheezing) มีเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิลสูงใน เลือด (eosinophilia) และมี serum IgE antibody ต่อแอนติเจน ของพยาธิฟิลารีเรียสูง [4,5]

การตรวจวินิจฉัยโรคเท้าช้าง แพทย์ผู้วินิจฉัยจะสอบถาม ประวัติการพักอาศัยหรือเคยอาศัยอยู่ในแหล่งระบาดของโรค (endemic area) และการตรวจร่างกายผู้ป่วย นอกจากนี้ มีการพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการอีกหลายวิธี เพื่อ ช่วยวินิจฉัยโรคเท้าช้าง [6,7] ปัจจุบันมีวิธีการตรวจวินิจฉัยโรค เท้าช้างในคน ได้แก่

(1) การตรวจหาไมโครฟิลารีเรียในกระแสเลือด ซึ่งเป็น

วิธีตรวจมาตรฐานสูง ทำโดยเจาะเลือดผู้ป่วยจากหลอดเลือดดำ หรือจากปลายนิ้ว จากนั้นนำมาผสมเมียร์บนแผ่นสไลด์ เพื่อทำฟิล์มเลือดหนาแบบวงกลม (thick blood film) ซึ่งใช้เลือดประมาณ 60 ไมโครลิตร หรือทำฟิล์มเลือดหนาแบบเส้น [8] โดยใช้เลือดประมาณ 20 ไมโครลิตร หรือทำฟิล์มเลือดบาง (thin blood film) ใช้เลือดประมาณ 20 ไมโครลิตร จากนั้นนำฟิล์มเลือดที่ได้ไปย้อมสีอิมซ้า แล้วตรวจหาไมโครฟิลาเรียภายใต้กล้องจุลทรรศน์ อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดของวิธีนี้ คือ มีความไวต่ำ เนื่องจากการเก็บตัวอย่างเลือดต้องสอดคล้องกับระยะเวลาที่ไมโครฟิลาเรียปรากฏตัวในกระแสเลือดสูงสุด โดยส่วนใหญ่พบไมโครฟิลาเรียออกมาในกระแสเลือดในช่วงเวลากลางวัน ทำให้เป็นอุปสรรคที่สำคัญของทั้งเจ้าหน้าที่ผู้ปฏิบัติการและผู้ป่วยที่มารับการตรวจวินิจฉัย และต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญด้านปรสิตวิทยาในการจำแนกชนิดของพยาธิ [4,7] นอกจากนี้ ยังมีการตรวจหาไมโครฟิลาเรียจากเลือดอีกหลายวิธี ได้แก่ การตรวจอย่างง่าย (direct smear) โดยการหยดเลือดที่เจาะจากปลายนิ้วบนสไลด์ 1 หยด และหยดน้ำเกลือ 1 หยด จากนั้นปิดด้วย cover glass จะเห็นไมโครฟิลาเรียเคลื่อนไหวเหมือนงูเลื้อยอย่างรวดเร็วตามช่องว่างระหว่างเซลล์เม็ดเลือด การตรวจหาไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดโดยการทำให้เข้มข้นด้วยวิธีของนอต (Knott's technique) [9] ทำการผสมเลือดกับฟอร์มาลินเข้มข้น 2% เพื่อให้เม็ดเลือดแดงแตกแล้วนำไปปั่น เพื่อนำตะกอนมาตรวจ การตรวจโดยวิธีใช้หลอดซีมาโตคริต (microhematocrit tube technique) โดยการปั่นเลือดในหลอดซีมาโตคริต แล้วส่องดูการเคลื่อนไหวของพยาธิในชั้น buffy coat ด้วยกล้องจุลทรรศน์ การตรวจโดยวิธีการกรองผ่านแผ่นเยื่อ (membrane filtration technique) [10] และการตรวจเลือดภายหลังให้ผู้ป่วยรับประทานยา diethylcarbamazine citrate (DEC) ขนาด 100 มิลลิกรัม เป็นเวลา 15-60 นาที หรือขนาด 300 มิลลิกรัม เป็นเวลานาน 15 นาที ซึ่งเป็นการกระตุ้นไมโครฟิลาเรียให้ออกมาในกระแสเลือด [11]

(2) การตรวจทางภูมิคุ้มกันวิทยา ได้แก่ วิธีการตรวจหาแอนติเจน (antigen) ของพยาธิฟิลาเรีย *W. bancrofti* โดยใช้โมโนโคลนอลแอนติบอดีชนิด Og4C3 และ AD12.1 ซึ่งมีการผลิตขายเป็นชุดตรวจสำเร็จรูป โดยใช้วิธี Og4C3 ELISA หรือ Immunochromatographic card test (ICT) หรือ NOW Filariasis card test (NOW® Filariasis, Binax, USA) สำหรับพยาธิฟิลาเรีย *B. malayi* ชุดตรวจฟิลาเรียแอนติบอดีสำเร็จรูปที่นิยมใช้กันอยู่ในปัจจุบัน คือ ชุดทดสอบ Brugia Rapid (BR) (Reszon Diagnostics International Sdn. Bhd., Malaysia) ซึ่งสามารถเรียกว่าวิธี indirect solid-phase immunochromatographic assay [12] และได้มีการพัฒนาชุดตรวจวิธี ELISA โดยใช้โมโนโคลนอลแอนติบอดีชื่อ 17E10 ที่มีความจำเพาะกับพยาธิ *B. malayi* [13] และการตรวจแอนติบอดีชนิด IgG4 subclass ที่จำเพาะต่อพยาธิชนิดนี้ (antifilarial IgG4 antibodies) [14,15]

(3) การตรวจด้วยวิธีทางอณูชีววิทยาของพยาธิโรคเท้าช้าง มีอยู่หลายวิธี เช่น วิธี DNA hybridization, วิธี

polymerase chain reaction (PCR), วิธี Multiplex-PCR, วิธี RAPD-PCR, วิธี PCR-linked restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP), วิธี PCR-ELISA, วิธี real-time PCR และวิธี real-time PCR-based high-resolution melting (HRM) [4,12,16-23]

### การรักษาโรคเท้าช้าง

การรักษาตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก คือ รักษาแบบกลุ่มปีละครั้ง (annual mass drug administration หรือ MDA) ด้วยยา 2 ชนิด คือ ให้กินยา albendazole 400 มิลลิกรัม ร่วมกับยา DEC 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือ albendazole 400 มิลลิกรัม ร่วมกับยา ivermectin 200 ไมโครกรัม/กิโลกรัม (พื้นที่แหล่งระบาดของ onchocerciasis) สำหรับผู้ป่วยที่อยู่ในระยะเรื้อรัง ให้รักษาแบบประคับประคองตามอาการ เช่น นวดบริเวณที่บวมโตเพื่อกระตุ้นระบบไหลเวียน และลดการคั่งของน้ำเหลือง การใส่ถุงน่องผ้ายางยืดเป็นประจำในเวลากลางวัน เพื่อลดการคั่งของน้ำเหลืองที่อวัยวะส่วนปลาย ในผู้ป่วยที่มีอาการบวมในระยะแรกควรนอนยกขาสูงในเวลากลางวัน บางรายทำการรักษาโดยการผ่าตัดต่อท่อน้ำเหลือง (Kondoleon operation) และผู้ป่วยควรทำความสะอาดบริเวณที่มีอาการบวมโตของอวัยวะสัมผัสเพื่อป้องกันการติดเชื้อราและแบคทีเรีย โดยฟอกให้สะอาดด้วยสบู่ที่ผสม 2% glycerine เป็นต้น [4]

### สัณฐานวิทยาของพยาธิโรคเท้าช้าง

ในประเทศไทย มีรายงานพบพยาธิโรคเท้าช้าง 2 ชนิด คือ *W. bancrofti* และ *B. malayi* ซึ่งตัวเต็มวัย (adult) ของพยาธิทั้ง 2 ชนิด อาศัยอยู่ในท่อน้ำเหลืองและต่อมน้ำเหลือง ตัวเต็มวัยของพยาธิฟิลาเรีย *W. bancrofti* มีลักษณะลำตัวยาวคล้ายเส้นด้าย สีขาวขุ่น ผนังลำตัวเรียบ ส่วนปลายหัวค่อนข้างกลม มีปุ่ม (papillae) ไม่มีริมฝีปาก ปลายหางเรียวยาว พยาธิตัวเต็มวัยเพศเมีย ยาว 80-100 มิลลิเมตร กว้าง 0.24-0.30 มิลลิเมตร พยาธิตัวเต็มวัยเพศผู้ ยาว 40 มิลลิเมตร กว้าง 0.10 มิลลิเมตร ปลายหางงอ มี spicules 2 อัน ซึ่งมักยาวไม่เท่ากัน ตอนปลายมีปุ่ม (papillae) รอบทวาร 12 คู่ ระยะไมโครฟิลาเรีย (รูปที่ 1A) มีขนาดยาว 244-296 ไมโครเมตร มีส่วนหัวมน ปลายหางเรียวยาว มีปลอกหุ้มตัว (sheathed) อวัยวะภายในยังไม่เจริญเห็นแต่เซลล์อยู่ทั่วไป เมื่อย้อมสีจะเห็นนิวเคลียสติดสีเข้มเป็นจำนวนมากตลอดความยาวของลำตัว ยกเว้นส่วนหัว ที่ไม่มีนิวเคลียสเรียกว่า cephalic space ลักษณะเด่นของไมโครฟิลาเรียของ *W. bancrofti* คือ ลำตัวโค้งเรียบ ไม่หงิกงอ นิวเคลียสในลำตัวมีการกระจายตัวสม่ำเสมอ ไม่ซ้อนทับกัน มีความยาวต่อความกว้างของ cephalic space เท่ากับ 1:1 [5,6]

ระยะตัวเต็มวัยของพยาธิฟิลาเรีย *B. malayi* มีลักษณะคล้ายพยาธิ *W. bancrofti* ลำตัวยาวคล้ายเส้นด้าย สีขาวขุ่น ผนังลำตัวเรียบ ส่วนปลายหัวค่อนข้างกลม มีปุ่ม (papillae) ซึ่งทำหน้าที่เป็นอวัยวะรับความรู้สึกสัมผัส ไม่มีริมฝีปาก

ปลายหางเรียวยาว พยัธิตัวเต็มวัยเพศเมีย ยาว 43-55 มิลลิเมตร กว้าง 0.16 มิลลิเมตร พยัธิตัวเต็มวัยเพศผู้ ยาว 13-23 มิลลิเมตร กว้าง 0.085 มิลลิเมตร ปลายหางขดเวียนซ้าย มี spicules 2 อัน อันซ้ายยาวกว่าอันขวา ระยะไมโครฟิลาเรีย (รูปที่ 1B) มีขนาด 177-230 ไมโครเมตร ส่วนหัวมน ปลายหางเรียวยาว มีปลอกหุ้มตัว (sheathed) อวัยวะภายในยังไม่เจริญเห็นแต่เซลล์อยู่ทั่วไป เมื่อย้อมสีจะเห็นนิวเคลียสติดสีเข้มเป็นจำนวนมากตลอดความยาวของลำตัว ยกเว้นส่วนหัว (anterior) ที่ไม่มีนิวเคลียสเรียกว่า cephalic space ลักษณะเด่นของไมโครฟิลาเรียของพยาธิตัว *B. malayi* คือ ลำตัวหงิกงอ นิวเคลียสบริเวณลำตัวมีการกระจายตัวไม่สม่ำเสมอและซ้อนทับกัน มีความยาวต่อความกว้างของ cephalic space เท่ากับ 2:1 เมื่อย้อมด้วยสียิมซ่า ปลอกหุ้มจะย้อมติดสีชมพู และมีนิวเคลียสที่ปลายหาง 2 เม็ด ใกล้กัน [5,6]

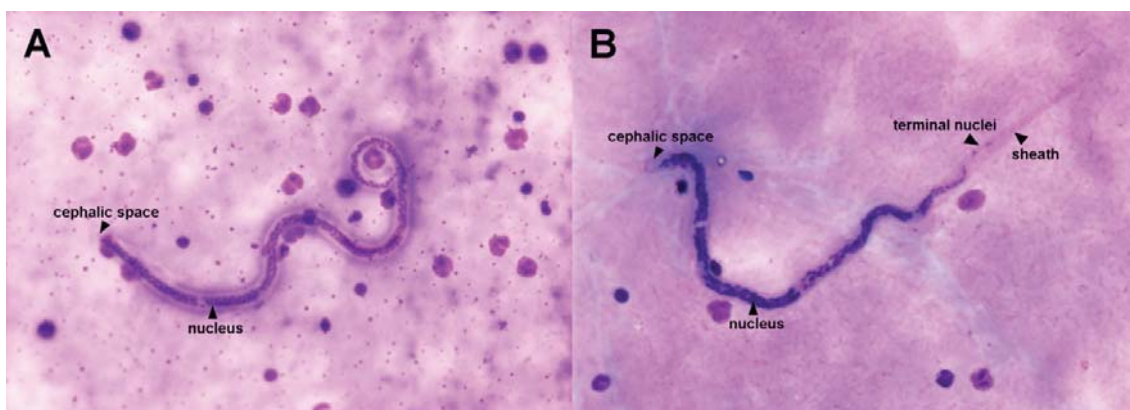
### วงจรชีวิตของพยาธิตัวโรครัดเท้าช้าง

วงจรชีวิตของพยาธิตัวโรครัดเท้าช้างทั้ง 2 ชนิด มีความคล้ายคลึงกัน โดยแบ่งเป็น 2 ระยะ คือ ระยะในยุง และ ระยะในคน (รูปที่ 2) เริ่มจาก (1) ระยะในยุง โดยยุงที่เป็นพาหะมาดูดกินเลือดผู้ป่วย และได้ไมโครฟิลาเรีย (microfilaria, mf) เข้าไปในกระเพาะอาหาร จากนั้นไมโครฟิลาเรียไชผ่านผนังกระเพาะอาหารเข้าสู่ฮีโมซีล (hemocoel) ซึ่งไมโครฟิลาเรียสลัดปลอกหุ้ม (sheathed) ได้ทั้งก่อนไชผ่านผนังกระเพาะอาหารหรือระหว่างไชเคลื่อนที่ไปยังฮีโมซีล ขึ้นอยู่กับชนิดของยุงพาหะ ต่อมาไมโครฟิลาเรียจากฮีโมซีลไชเข้าไปในกล้ามเนื้อทรวงอกของยุง (thoracic muscle) ภายใน 1-24 ชั่วโมง จากนั้น 2-3 วันถัดมา มีการเจริญเติบโตเป็นตัวอ่อนระยะที่ 1 ที่มีรูปร่างคล้ายไส้กรอก มีหางสั้น และไม่เคลื่อนที่ จากนั้นในช่วงวันที่ 6-10 หลังยุงได้รับไมโครฟิลาเรีย จะลอกคราบเป็นตัวอ่อนระยะที่ 2 ที่มีลำตัวยาวขึ้น มีระบบทางเดินอาหารชัดเจนขึ้น และในช่วงวันที่ 11-14 หลังยุงได้รับไมโครฟิลาเรีย จะลอกคราบเป็นตัวอ่อนระยะที่ 3 ซึ่งเป็นระยะติดต่อ (infective stage larvae) ที่มีรูปร่างเรียวยาว มีลำตัวยาว 1.3-

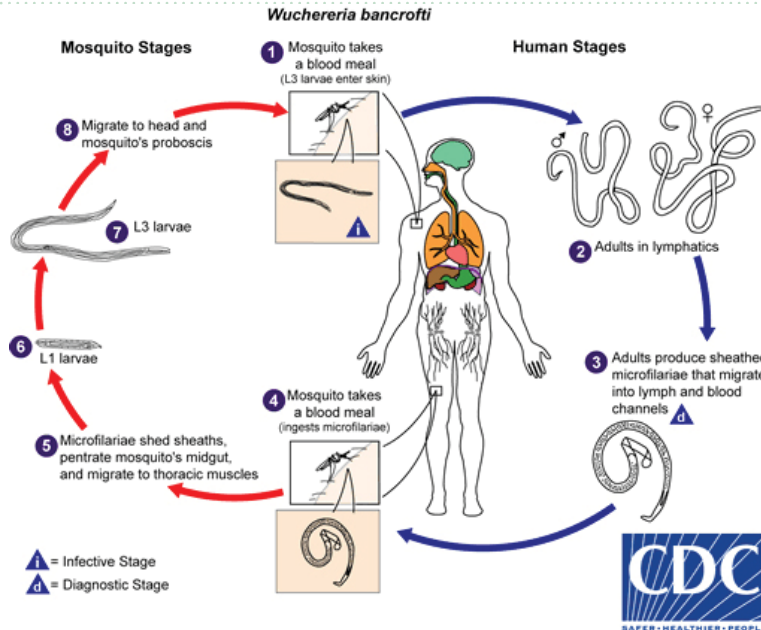
2.0 มิลลิเมตร และที่ปลายหางจะพบปุ่มหาง (caudal papillae) ขึ้นออกมาจำนวน 3 ปุ่ม และมีการเคลื่อนไหว โดยใช้เวลาในการเจริญในยุงประมาณ 2 สัปดาห์ จากนั้นตัวอ่อนระยะที่ 3 ที่กล้ำมเนื้อทรวงอกจะไชไปที่ส่วนหัวและจ้องปาก (proboscis) ของยุง และ (2) ระยะในคน เมื่อยุงดังก้าวไปดูดกินเลือดคน ตัวอ่อนระยะที่ 3 จากจ้องปากของยุง จะไชเข้าสู่แผลบริเวณผิวหนังที่ถูกยุงกัด แล้วเข้าสู่ระบบทางเดินน้ำเหลือง เพื่อเจริญต่อไปเป็นตัวอ่อนระยะที่ 4 และระยะตัวเต็มวัยต่อไป หลังการผสมพันธุ์ พยัธิตัวเต็มวัยเพศเมียจะปล่อยไมโครฟิลาเรียเข้าสู่กระแสเลือด โดยระยะเวลาตั้งแต่ตัวอ่อนระยะที่ 3 เข้าสู่ร่างกายคนจนสามารถตรวจพบระยะไมโครฟิลาเรียของพยาธิตัว *W. bancrofti* และ *B. malayi* ในกระแสเลือด (prepatent period) ประมาณ 6-12 เดือน และ 3 เดือน ตามลำดับ ระยะตัวเต็มวัยจะมีชีวิตอยู่ในระบบทางเดินน้ำเหลืองนานกว่า 5-8 ปี โดยพยาธิตัว *W. bancrofti* และ *B. malayi* มีคนเป็นโฮสต์จำเพาะ ส่วนพยาธิตัว *B. malayi* สามารถเจริญเป็นตัวเต็มวัยได้ในโฮสต์สะสมเชื้อ ได้แก่ แมว สุนัข ลิง ชะนี และค้าง [5-7]

### การปรากฏเป็นระยะ (periodicity) ของไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด

พยาธิตัวเต็มวัยเพศเมียจะปล่อยไมโครฟิลาเรียเข้าสู่กระแสเลือดภายในระยะเวลาประมาณ 3 สัปดาห์ หลังการผสมพันธุ์ โดยในระยะแรกไมโครฟิลาเรียจะเคลื่อนที่มารวมกันอาศัยอยู่ในเส้นเลือดฝอยในปอด และไมโครฟิลาเรียบางส่วนจะออกจากปอดเข้าสู่กระแสเลือด โดยการปรากฏเป็นระยะของไมโครฟิลาเรียจะปรากฏในระดับที่แตกต่างกันภายในช่วงเวลา 24 ชั่วโมง ซึ่งมีการสันนิษฐานว่าปัจจัยที่กระตุ้นการปรากฏตัวของไมโครฟิลาเรียอาจขึ้นอยู่กับระดับอุณหภูมิของร่างกายและปริมาณก๊าซออกซิเจนในกระแสเลือด ช่วงที่ไมโครฟิลาเรียปรากฏออกมาในกระแสเลือดจะมีความแตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับชนิดและสายพันธุ์ของพยาธิตัว นอกจากนี้พบว่า การปรากฏตัวของไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด



รูปที่ 1 ระยะไมโครฟิลาเรียของพยาธิตัวโรครัดเท้าช้าง (A) *Wuchereria bancrofti* และ (B) *Brugia malayi* ในฟิล์มเลือดหนาทึบที่ย้อมด้วยสียิมซ่า (ภาพถ่ายต้นฉบับโดยผู้พิมพ์)



รูปที่ 2 วงจรชีวิตของพยาธิฟิลาเรีย *Wuchereria bancrofti* (คัดลอกจาก <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>)

จะสัมพันธ์กับช่วงเวลาการกัดของยุงที่เป็นพาหะในแต่ละพื้นที่ ดังนั้น จึงแบ่งช่วงเวลาการปรากฏออกมาในกระแสเลือดได้เป็น 5 รูปแบบ [4,5] คือ

(1) Nocturnal periodicity (NP) หมายถึง ไมโครฟิลาเรีย จะปรากฏออกมาในกระแสเลือดจำนวนมากในช่วงเวลากลางคืน ส่วนในเวลากลางวันจะตรวจไม่พบไมโครฟิลาเรียในเลือดเลย หากปรากฏจะพบปริมาณร้อยละ 1-3

(2) Diurnal periodicity (DP) หมายถึง ไมโครฟิลาเรีย จะปรากฏออกมาในกระแสเลือดจำนวนมากในช่วงเวลากลางวัน ส่วนในเวลากลางคืนจะตรวจไม่พบไมโครฟิลาเรียในเลือดเลย หากปรากฏจะพบปริมาณร้อยละ 1-3

(3) Nocturnal subperiodicity (NSP) หมายถึง ไมโครฟิลาเรียจะปรากฏออกมาในกระแสเลือดจำนวนมากในช่วงเวลากลางคืน ส่วนในเวลากลางวันจะตรวจพบไมโครฟิลาเรียในเลือดได้ประมาณร้อยละ 20-30

(4) Diurnal subperiodicity (DSP) หมายถึง ไมโครฟิลาเรียจะปรากฏออกมาในกระแสเลือดจำนวนมากในช่วงเวลากลางวัน ส่วนในเวลากลางคืนจะตรวจพบไมโครฟิลาเรียในเลือดได้ประมาณร้อยละ 20-30

(5) Nonperiodicity หมายถึง ไมโครฟิลาเรียที่จะปรากฏออกมาในกระแสเลือด มีจำนวนใกล้เคียงกัน หรือไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตลอด 24 ชั่วโมง

### โรคเท้าช้างในประเทศไทย

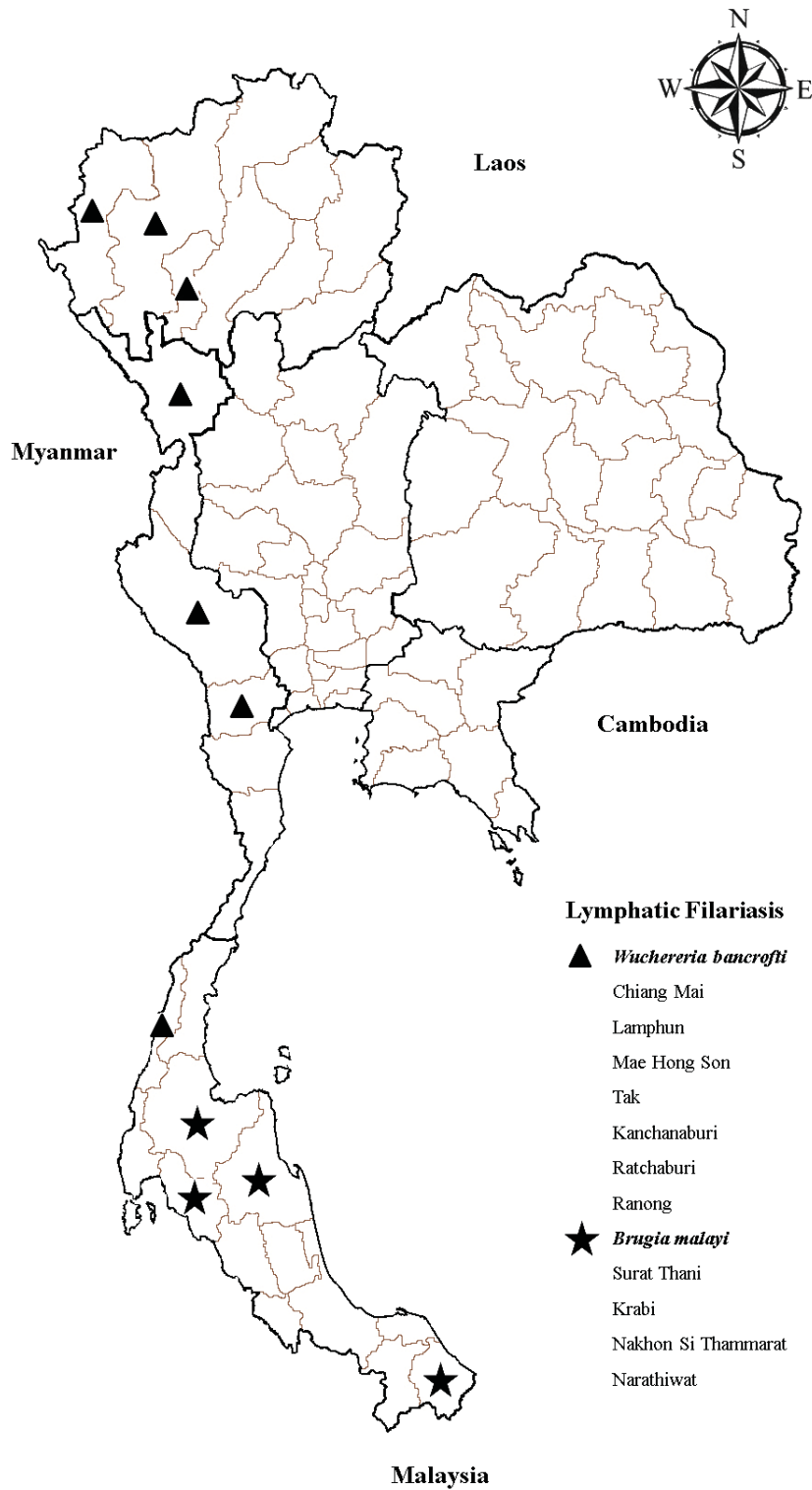
ในประเทศไทย มีรายงานพบพยาธิโรคเท้าช้างเพียง 2 ชนิด คือ พยาธิฟิลาเรีย *W. bancrofti* และ *B. malayi* ซึ่งพยาธิ

ฟิลาเรีย *W. bancrofti* สายพันธุ์ NSP พบในกลุ่มประชากรท้องถิ่นที่อาศัยอยู่ตามแนวชายแดนไทย-เมียนมาร์ (ส่วนใหญ่เป็นคนไทยเชื้อสายกะเหรี่ยง) ในจังหวัดตาก แม่ฮ่องสอน เชียงใหม่ ลำพูน กาญจนบุรี ราชบุรี และระนอง ส่วนพยาธิฟิลาเรีย *W. bancrofti* สายพันธุ์ NP พบในกลุ่มแรงงานอพยพชาวเมียนมาร์ และผู้ติดตามที่อาศัยอยู่ในพื้นที่เสี่ยงต่อการแพร่ระบาดของโรคในประเทศไทย [12] ส่วนพยาธิฟิลาเรีย *B. malayi* มีรายงานพบผู้ป่วยในพื้นที่หลายจังหวัดทางภาคใต้ของประเทศไทย ได้แก่ จังหวัดสุราษฎร์ธานี กระบี่ นครศรีธรรมราช (ไม่พบผู้ป่วยโรคเท้าช้างรายใหม่) และนราธิวาส โดยปัจจุบันพบการระบาดของโรคเท้าช้างในจังหวัดนราธิวาส เพียงจังหวัดเดียว (รูปที่ 3) (<http://www.thaivbd.org/n/home>)

### ยุงพาหะนำโรคเท้าช้าง

โรคเท้าช้างเป็นโรคติดต่อมาโดยยุงพาหะ มียุงที่เป็นพาหะหลักและพาหะรองนำโรคเท้าช้าง จำนวนมากกว่า 70 ชนิด [2,4] ขึ้นอยู่กับชนิดของพยาธิโรคเท้าช้างที่กระจายตัวในแต่ละพื้นที่ และพบว่าการปรากฏตัวของไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดจะสัมพันธ์กับช่วงเวลาการกัดของยุงที่เป็นพาหะ ซึ่งสันนิษฐานว่าเกิดวิวัฒนาการร่วมกัน (coevolution) ระหว่างปรสิตกับโฮสต์ ทำให้มีการปรับตัวของพยาธิให้สัมพันธ์กับพฤติกรรมหรือชีววิสัยในการออกหากินของยุงพาหะ เพื่อให้พยาธิสามารถอาศัยอยู่ในยุงพาหะและดำรงชีวิตต่อไปจนครบวงจรชีวิต

ความสามารถในการเป็นพาหะนำโรคเท้าช้างขึ้นอยู่กับยุงพาหะและระดับของไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือดของผู้ป่วย รวมทั้งจำนวนของตัวอ่อนระยะติดต่อยุงพาหะ



รูปที่ 3 แผนที่แสดงการกระจายตัวของพื้นที่ที่มีการรายงานพบผู้ป่วยโรคเท้าช้างในประเทศไทย (ดัดแปลงจาก Manguin และคณะ [2])

การศึกษาวิเคราะห์ความสามารถในการแพร่พยาธิโรคเท้าช้างของยุงพาหะในธรรมชาติ ทำโดยการจับยุงตัวเต็มวัยเพศเมียจากภาคสนาม ในช่วงเวลาที่ยุงออกกินเลือด จากนั้นทำการจำแนกสปีชีส์ของยุง และทำการผ่ายุง (dissection) ออกเป็น 3 ส่วน คือ ส่วนหัวและปาก ส่วนอก และส่วนท้อง ภายใต้กล้องจุลทรรศน์สเตอริโอ เพื่อตรวจหาพยาธิตัวอ่อนระยะต่าง ๆ ในแต่ละส่วน สำหรับการศึกษาวิจัยในห้องปฏิบัติการ ทำการทดลองโดยให้ยุงที่ต้องการศึกษาลงศึกษากินเลือดจากการเป็นพาหะนำโรคเท้าช้าง กินเลือดที่มีระยะไมโครฟิลาเรียของพยาธิโรคเท้าช้างผ่านเมมเบรนเทียม หลังจากยุงได้รับไมโครฟิลาเรียเป็นระยะเวลา 14 วัน ทำการผ่ายุงออกเป็น 3 ส่วนเช่นเดียวกัน และตรวจนับจำนวนตัวอ่อนพยาธิระยะติดต่อ (L3) ที่พบในแต่ละส่วนของยุง (experimental infection rates) [24] ยุงพาหะนำโรคเท้าช้างแต่ละชนิด มีความไว (susceptibility) ในการรับพยาธิระยะไมโครฟิลาเรียเข้าไปเพื่อเจริญเติบโตเป็นตัวอ่อนระยะ L3 (รูปที่ 4A-C) ได้แตกต่างกัน เช่น ยุงลาย *Aedes (Tanakaius) togoi* และยุงก้นปล่อง *Anopheles peditaeniatus* มีอัตราการตรวจพบตัวอ่อนระยะ L3 มีค่าร้อยละ 70-95 และ 70-100 ตามลำดับ [24]

**การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของยุงต่อพยาธิโรคเท้าช้าง**

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของแมลงเป็นแบบ innate immunity กล่าวคือ เป็นระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด [25] ระบบภูมิคุ้มกันแบบ innate immunity แบ่งออกเป็น 2 รูปแบบ ได้แก่ การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันชนิดผ่านสารน้ำ (humoral immune response) และการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันชนิดผ่านเซลล์ (cellular immune response) [26] อย่างไรก็ตาม Chaithong [27] ได้รายงานระบบภูมิคุ้มกันแบบ innate immunity ออกเป็น 3 รูปแบบ ได้แก่ การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันชนิดผ่านสารน้ำ การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันชนิดผ่านเซลล์ และการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันชนิดผ่านเนื้อเยื่อ (tissue immune response) การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันด่านแรกต่อการบุกรุกของเชื้อก่อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมในยุงเริ่มต้นจากเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับระบบห่อหุ้มร่างกาย (integument) ผิวปกคลุม

ลำตัวภายนอก รวมทั้งเยื่อเมือกที่บุพื้นผิวทางเดินอาหาร และทางเดินหายใจ [25] แต่หากสามารถหลบหลีกด่านกันและผ่านชั้นผิวปกคลุมเข้าสู่ฮีโมซีลของโฮสต์ เชื้อก่อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมดังกล่าวจะพบกับด่านป้องกันลำดับถัดมา ได้แก่ การจับกินและย่อยทำลายเชื้อโรคของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด phagocytes โดยวิธีฟาโกไซโตซิส และการหุ้มสิ่งแปลกปลอม (encapsulation) ที่มีขนาดใหญ่ที่ไม่สามารถจับกินได้ เช่น พยาธิโรคเท้าช้าง และการสร้างเพปไทด์ที่สามารถยับยั้งจุลชีพ (anti-microbial peptides, AMPs) โดยสร้างจาก fat body เซลล์เม็ดเลือดของยุงหรือฮีโมไซต์ (hemocytes) และ pericardial cells เป็นต้น [25-27]

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันชนิดผ่านสารน้ำของยุงต่อเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอม ประกอบด้วย AMPs, pattern recognition receptors (PRRs), phenoloxidase cascade system ที่กระตุ้นให้เกิดกระบวนการสร้างเมลานิน (melanization) ของน้ำเลือดหรือฮีโมลิมฟ์ (hemolymph) รวมทั้ง reactive oxygen และ nitrogen intermediates [28] AMPs เป็นเพปไทด์ขนาดเล็กที่มีความยาวของกรดอะมิโนขนาด 12-50 กรดอะมิโน ซึ่งส่วนใหญ่สร้างมาจาก fat body และถูกหุ้มเข้าสู่ฮีโมลิมฟ์ ได้แก่ ดีเฟนซิน (defensin), ซีโครปิน (cecropin) แกมบิซิน (gambicin) และทรานสเฟอร์ริน (transferrin) [26] จากการศึกษาของ Bartholomay และคณะ [29] พบเพปไทด์ดีเฟนซินในฮีโมลิมฟ์ของยุงลาย *Aedes (Stegomyia) aegypti* ที่ติดเชื้หอนพยาธิ *B. malayi* และ *Dirofilaria immitis* นอกจากนี้ Magalhaes และคณะ [30] ยังพบการแสดงออกของดีเฟนซิน ซีโครปิน และทรานสเฟอร์รินในฮีโมลิมฟ์ของยุงลาย *Ae. (St.) aegypti* ที่ติดเชื้หอนพยาธิ *W. bancrofti*

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันชนิดผ่านเซลล์ของยุงต่อเชื้อก่อโรค ประกอบด้วยฮีโมไซต์ ฮีโมไซต์จะผลิต PRRs, signal transduction proteins, AMPs และสารหรือเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างสารเมลานิน การเกิดฟาโกไซโตซิส และการย่อยสลาย (lysis) [31,32] ซึ่งกระบวนการผลิตและพัฒนาของเซลล์เม็ดเลือดในยุง เริ่มต้นครั้งแรกในระหว่างเจริญเติบโตเป็นระยะเอมบริโอจากส่วนหัวหรือ dorsal

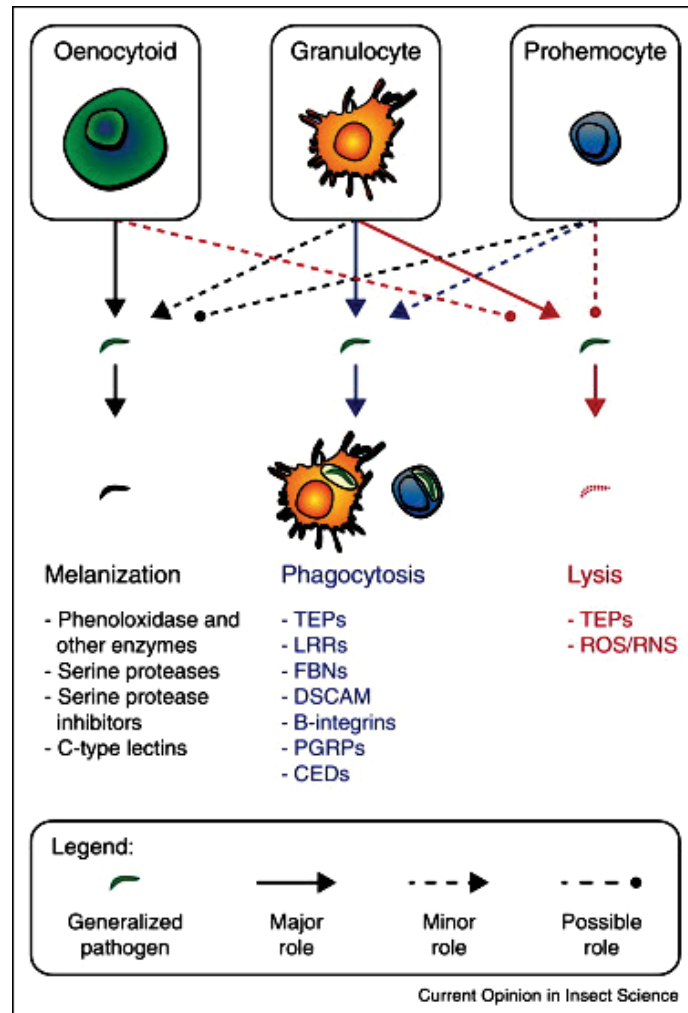


รูปที่ 4 ตัวอ่อนระยะ L3 ของพยาธิฟิลาเรีย *Brugia malayi* (A, B) พบที่ส่วนจงอยปากของยุง *Aedes (Tanakaius) togoi* (ลูกสร); (C) ตัวอ่อนระยะ L3 ที่ไซออกมาจากส่วนจงอยปากของยุง (ภาพถ่ายต้นฉบับโดยผู้พิมพ์)

mesoderm และผลิตขึ้นอีกครั้งในระยะเวลาที่พัฒนาเป็นตัวอ่อน ส่วนในระยะตัวเต็มวัยของยุง ไม่มีอวัยวะที่ใช้ในการผลิตเซลล์เม็ดเลือด (hematopoietic organ) [33]

โดยทั่วไปแล้ว การจำแนกชนิดของฮีโมไซต์ในแมลงจะอาศัยลักษณะทางสัณฐานวิทยา ลักษณะหน้าที่การทำงาน คุณสมบัติ แอนติเจน เครื่องหมายโมเลกุล และฮิสโตเคมี [34,35] พบการรายงานชนิดของฮีโมไซต์ในแมลง จำนวน 7 ชนิด ได้แก่ โปรฮีโมไซต์ (prohemocyte) พลาสมาโตไซต์ (plasmacytes) แกรนูโลไซต์ (granulocytes) โออีโนไซตอยด์ (oenocytoid) สเฟียรูโลไซต์ (spherulocytes) อะดิโพฮีโมไซต์ (adipohemocyte) และซิสโตไซต์ หรือ โคแอกกูโลไซต์ หรืออโรมโบไซตอยด์ (cystocytes, coagulocytes, thrombocytoids) [34] จากการรายงานล่าสุดของ Hillyer และ Strand [32] พบว่าจำนวนของฮีโมไซต์ใน

ยุงอยู่ในช่วงระหว่าง 500-4,000 เซลล์ และได้แบ่งฮีโมไซต์ออกเป็น 2 ประเภท ตามลักษณะของแหล่งที่พบฮีโมไซต์ ได้แก่ ฮีโมไซต์ที่หมุนเวียนอยู่ในฮีโมลิμφ (circulating hemocytes) คิดเป็นร้อยละ 75 และฮีโมไซต์ที่เกาะติดกับเนื้อเยื่อภายในของยุง (sessile hemocytes) คิดเป็นร้อยละ 25 และได้จำแนกชนิดของฮีโมไซต์ในยุงออกเป็น 3 ชนิด ได้แก่ แกรนูโลไซต์ โออีโนไซตอยด์ และ โปรฮีโมไซต์ (รูปที่ 5) โดยแกรนูโลไซต์เป็นฮีโมไซต์ชนิดที่พบจำนวนมากที่สุดในยุง (มากกว่าร้อยละ 85) นอกจากนี้ มีการรายงานว่าจำนวนของฮีโมไซต์จะแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับชนิดของยุง เช่น ยุงก้นปล่อง *Anopheles gambiae* ตัวเต็มวัย เพศเมีย มีฮีโมไซต์จำนวน 1,500 เซลล์ ในขณะที่ยุงลาย *Ae. (St.) aegypti* ตัวเต็มวัยเพศเมีย มีฮีโมไซต์จำนวน 1,000 เซลล์ เป็นต้น [35,36]



รูปที่ 5 ลักษณะสัณฐานวิทยาและหน้าที่การทำงานของฮีโมไซต์ชนิด แกรนูโลไซต์ โออีโนไซตอยด์ และโปรฮีโมไซต์ที่หมุนเวียนอยู่ในฮีโมลิμφของยุง (คัดลอกจาก Hillyer และ Strand [32])



**กระบวนการสร้างสารเมลานินในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของยุงต่อปรสิต**

กระบวนการสร้างสารเมลานินสีน้ำตาลดำมาหุ้มปรสิต ในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของยุง นอกจากจะป้องกันไม่ให้ปรสิตได้รับสารอาหารหรือแลกเปลี่ยนของเสียแล้ว สารที่หลั่งออกมาในระหว่างการสร้างเมลานินยังเป็นพิษต่อตัวปรสิตด้วย [37] กระบวนการสร้างสารเมลานินเป็นกระบวนการที่อาศัยปฏิกิริยาต่อเนื่องของระบบโปรเฟีนออกซิเดส (prophenoloxidase, ProPO) ซึ่งสร้างขึ้นโดยฮีโมไซต์ที่หมุนเวียนอยู่ในฮีโมลิมฟ์ ซึ่งระบบ ProPO จะอาศัยการทำงานร่วมกันกับ PRRs เช่น  $\beta$ -1,3-glucan recognition, serine proteases และ serine protease inhibitors โดยเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเมลานินประกอบด้วย dopachrome conversion enzyme (DCE), dopa decarboxylase (DDC), phenylalanine hydroxylase (PAH), phenoloxidase (PO) และ tyrosine hydroxylase (TH) กระบวนการสร้างสารเมลานินมาหุ้มตัวปรสิตเกิดขึ้นได้ 2 รูปแบบ ได้แก่ แบบที่ไม่อาศัยการทำงานของฮีโมไซต์ในการสร้างสารเมลานิน หรือ acellular encapsulation (หรือ humoral encapsulation) และแบบที่อาศัยการทำงานของฮีโมไซต์ในการสร้าง หรือ cellular encapsulation นอกจากนี้ Clements [38] ได้รายงานว่าการสร้างสารเมลานินมาหุ้มหนอนพยาธิฟิลาเรีย แบ่งออกได้เป็น 2 รูปแบบ ขึ้นอยู่กับตำแหน่งที่สร้างเมลานิน ได้แก่ การสร้างเมลานินมาหุ้มภายนอกเซลล์ หรือเรียกว่า extracellular encapsulation เมื่อไมโครฟิลาเรียเดินทางมาที่ฮีโมไซต์ของโฮสต์ และการสร้างเมลานินภายในเซลล์ หรือเรียกว่า intracellular encapsulation เมื่อไมโครฟิลาเรียเดินทางไปยังอวัยวะภายในของโฮสต์เพื่อพัฒนาเป็นระยะอื่นๆ ต่อไป เช่น flight muscle หรือ Malpighian tubule และการหุ้มปรสิตให้อยู่ในแคปซูลที่มีเมลานิน ซึ่งอาจมีหรือไม่มีฮีโมไซต์มาเกี่ยวข้อง เรียกว่า melanotic encapsulation

จากผลการศึกษาของ Forton และคณะ [39] พบว่าฮีโมไซต์เกี่ยวข้องกับการสร้างเมลานินมาหุ้มระยะไมโครฟิลาเรียของพยาธิ *D. immitis* ในยุงลาย *Aedes (Ochlerotatus) trivittatus* โดยฮีโมไซต์มีการสลายแกรนูลและหลั่งสารออกมาใกล้

กับไมโครฟิลาเรีย แต่ไม่ได้สัมผัสกับผิวโดยตรง และเริ่มมีเมลานินเข้ามาเกาะที่ผิวของไมโครฟิลาเรียที่ตำแหน่งต่างๆ ตลอดความยาว และเมลานินค่อยๆ หนาตัวขึ้นจนหุ้มไมโครฟิลาเรียสมบูรณ์ ภายในระยะเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้น อีก 3 วัน ถัดมา มีโครงสร้างคล้ายเมมเบรน 2 ชั้น มาหุ้มเป็นแคปซูลรอบตำแหน่งที่เกิดปฏิกิริยาขึ้น อย่างไรก็ตาม Chen และ Laurence [40] ได้รายงานว่าการสร้างเมลานินเพื่อตอบสนองต่อการติดเชื้อพยาธิฟิลาเรีย *Brugia pahangi* ในยุงก้นปล่อง *Anopheles quadrimaculatus* เกิดขึ้นแบบ humoral encapsulation และตามมาด้วยแบบ cellular encapsulation เริ่มต้นจากไมโครฟิลาเรียของพยาธิทั้งที่มีปลอกและไม่มีการหุ้มตัวที่พบในฮีโมไซต์ถูกหุ้มชั้นแรกด้วยอนุภาคขนาดเล็กที่มีลักษณะเป็นเนื้อเดียวกัน (homogenous layer) และไมโครฟิลาเรียถูกหุ้มภายใน acellular แคปซูล ภายในเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นฮีโมไซต์ชนิดแกรนูลไฮโดรเจนจะหุ้ม acellular แคปซูลดังกล่าว ซึ่งการสร้างแคปซูลหุ้มสมบูรณ์จนเกิดเป็นเมมเบรน 2 ชั้น ใช้เวลาประมาณ 24-48 ชั่วโมง

เมื่อเร็ว ๆ นี้ Saeung และคณะ [24] ได้ศึกษาถึงปัจจัยที่อาจส่งผลต่อความแตกต่างในระดับความไวของยุงก้นปล่องกลุ่มไซร์คานัส ที่ประกอบด้วยสมาชิก จำนวน 8 ชนิด ต่อการติดเชื้อหนอนพยาธิฟิลาเรีย *B. malayi* สายพันธุ์ NSP ในประเทศไทย ผลการทดลองพบว่า มีอย่างน้อย 2 กลไก ที่เกี่ยวข้องต่อการต่อต้านการติดเชื้อหรือต่อต้านการพัฒนาของตัวอ่อนพยาธิที่บริเวณกล้ามเนื้อทรวงอกของยุง ได้แก่ การสร้างแคปซูลเมลานิน (melanotic encapsulation) (รูปที่ 6B) และการเกิดพิษโดยตรงต่อตัวพยาธิ (รูปที่ 6C) ในทำนองเดียวกัน พบว่าทั้ง 2 กลไกนี้ยังเกี่ยวข้องกับศักยภาพในการเป็นพาหะที่แตกต่างกันของยุงก้นปล่อง *Anopheles sinensis* สายพันธุ์ประเทศไทยและประเทศเกาหลี ต่อการติดเชื้อหนอนพยาธิฟิลาเรีย *B. malayi* สายพันธุ์ NSP เช่นเดียวกัน [41]

การกระจายตัวของโรคเท้าช้างที่มีสาเหตุจากพยาธิ *W. bancrofti*, *B. malayi* และ *B. timori* รูปแบบการปรากฏเป็นระยะของไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด และยุงพาหะในแต่ละภูมิภาคของโลก และในประเทศไทย ได้แสดงไว้ในตารางที่ 1 และ 2



**รูปที่ 6** ตัวอ่อนพยาธิโรคเท้าช้าง *Brugia malayi* ระยะ L3 ที่พบบริเวณกล้ามเนื้อทรวงอกของยุง *Aedes (Tanakaius) togoi* (A) ตัวอ่อนพยาธิที่มีลักษณะรูปร่างปกติ (ภาพถ่ายต้นฉบับโดยผู้เขียน); (B) ตัวอ่อนพยาธิที่ตายแล้วที่ถูกหุ้มด้วยแคปซูลเมลานินสีน้ำตาลดำ (melanotic encapsulation); (C) ตัวอ่อนพยาธิที่ตายแล้วและพบช่องว่างภายในลำตัว (degeneration) (ลูกศร) (คัดลอกจาก Saeung และคณะ [24])

ตารางที่ 1 การกระจายตัวของโรคเท้าช้าง รูปแบบการปรากฏเป็นระยะของไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด และยุงพาหะนำโรคเท้าช้างแต่ละภูมิภาคของโลก

พยาธิฟิลาเรีย	การกระจายตัวทางภูมิศาสตร์	รูปแบบ	ยุงพาหะนำโรคเท้าช้าง		อ้างอิง
			ยุงพาหะหลัก	ยุงพาหะรอง	
<i>Wuchereria bancrofti</i>	Tropical Americas	NP	<i>Culex quinquefasciatus</i> <i>Anopheles darlingi</i>	<i>Aedes (Ochlerotatus) scapularis</i> <i>Aedes (Ochlerotatus) taeniorhynchus</i> <i>Anopheles albimanus</i> <i>Anopheles aquasalis</i> <i>Anopheles bellator</i> <i>Mansonia titillans</i>	[2,4]
	Tropical Africa	NP	<i>Anopheles arabiensis</i> <i>Anopheles funestus</i> <i>Anopheles gambiae</i> <i>Anopheles melas</i> <i>Anopheles merus</i> <i>Culex quinquefasciatus</i>	<i>Anopheles bwambae</i> <i>Anopheles hancocki</i> <i>Anopheles nili</i> <i>Anopheles pauliani</i> <i>Anopheles pharoensis</i> <i>Anopheles wellcomei</i> <i>Culex antennatus</i>	[2,4]
	New Guinea	NP	<i>Anopheles farauti s.l.</i> <i>Anopheles koliensis</i> <i>Anopheles punctulatus</i> <i>Culex quinquefasciatus</i>	<i>Aedes (Finlaya) kochi</i> <i>Anopheles bancrofti</i> <i>Culex annulirostris</i> <i>Culex bitaeniorhynchus</i> <i>Mansonia uniformis</i>	[2,4]
	Middle East	NP	<i>Culex pipiens pipiens</i> <i>Culex quinquefasciatus</i>	<i>Culex antennatus</i>	[2,4]
	Far East	NP	<i>Culex quinquefasciatus</i>	<i>Anopheles bancrofti</i>	[4]
	South and Southeast Asia	NP	<i>Anopheles baimaii</i> <i>Anopheles balabacensis</i> <i>Anopheles culicifacies s.l.</i> <i>Anopheles dirus</i> <i>Anopheles donaldi</i> <i>Anopheles flavirostris</i> <i>Anopheles jeyporiensis</i> <i>Anopheles lesteri</i>	<i>Anopheles aconitus</i> <i>Anopheles barbirostris</i> <i>Anopheles jamesii</i> <i>Anopheles kweiyangensis</i> <i>Anopheles latens</i> <i>Anopheles nigerrimus</i> <i>Anopheles philippinensis</i> <i>Culex bitaeniorhynchus</i>	[2,4]

ตารางที่ 1 (ต่อ)

พยาธิไลลาเรีย	การกระจายตัวทางภูมิศาสตร์	รูปแบบ	ยุงพาหะนำโรคเท้าช้าง		อ้างอิง
			ยุงพาหะหลัก	ยุงพาหะรอง	
			<i>Anopheles letifer</i>	<i>Culex sitiens spp. complex</i>	[2]
			<i>Anopheles leucosphyrus</i>	<i>Aedes (Tanakaius) togoi</i>	[2]
			<i>Anopheles maculatus</i>		
			<i>Anopheles minimus</i>		
			<i>Anopheles sinensis</i>		
			<i>Anopheles subpictus</i>		
			<i>Anopheles tessellatus</i>		
			<i>Anopheles vagus</i>		
			<i>Anopheles whartoni</i>		
			<i>Aedes (Downsiomyia) harinasutai</i>		
			<i>Aedes (Downsiomyia) niveus</i>		
			<i>Aedes (Hulecoeteomyia) harveyi</i>		
			<i>Culex pipiens pallens</i>		
			<i>Culex quinquefasciatus</i>		
			<i>Mansonia dives</i>		
			<i>Mansonia uniformis</i>		
	Andaman Nicobar Islands, India	DSP	<i>Aedes (Downsiomyia) niveus</i>		
	Samoa	DSP	<i>Aedes (Stegomyia) polynesiensis</i>	<i>Aedes (Finlaya) samoanus</i>	[4]
	Fiji	DSP	<i>Aedes (Stegomyia) polynesiensis</i>	<i>Aedes (Ochlerotatus) vigilax</i>	[4]
				<i>Aedes (Finlaya) fijiensis</i>	
<i>Brugia malayi</i>	South, East and Southeast Asia	NP	<i>Aedes (Tanakaius) togoi</i>	<i>Anopheles nigerrimus</i>	[42]
			<i>Anopheles campestris</i>		
			<i>Anopheles donaldi</i>		
			<i>Anopheles sinensis</i>		
			<i>Anopheles barbirostris</i>		
			<i>Anopheles kweiyangensis</i>		
			<i>Anopheles lesteri</i>		
			<i>Anopheles minimus</i>		
			<i>Mansonia annulata</i>		
			<i>Mansonia annulifera</i>		
			<i>Mansonia bonnea</i>		
			<i>Mansonia dives</i>		
			<i>Mansonia uniformis</i>		

ตารางที่ 1 (ต่อ)

พยาธิฟิลาเรีย	การกระจายตัวทางภูมิศาสตร์	รูปแบบ	ยุงพาหะนำโรคเท้าช้าง		อ้างอิง
			ยุงพาหะหลัก	ยุงพาหะรอง	
	South and Southeast Asia	NSP	<i>Mansonia annulata</i> <i>Mansonia bonnea</i> <i>Mansonia dives</i>	<i>Mansonia uniformis</i> <i>Coquillettidia crassipes</i>	[4]
<i>Brugia timori</i>	Timor, Flores, Alor, Rote, Timor-Leste	NP	<i>Anopheles barbirostris</i>		[2]

ตารางที่ 2 รูปแบบการปรากฏเป็นระยะของไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด และยุงพาหะนำโรคเท้าช้างในประเทศไทย

พยาธิฟิลาเรีย	รูปแบบ	ยุงพาหะนำโรคเท้าช้าง			อ้างอิง
		ยุงพาหะหลัก	ยุงพาหะรอง	ยุงที่มีศักยภาพในการเป็นพาหะ	
<i>Wuchereria bancrofti</i>	NP (urban type)	<i>Culex quinquefasciatus</i> (Myanmar strain)		<i>Aedes (Tanakaius) togoi</i> <i>Culex quinquefasciatus</i> (Thailand strain)	[43]
	NSP (urban type)	<i>Aedes (Downsiomyia) harinasutai</i> <i>Aedes (Downsiomyia) niveus</i> <i>Aedes (Stegomyia) annandalei</i> <i>Aedes (Stegomyia) desmotes</i> <i>Aedes (Stegomyia) gardnerii imitator</i> <i>Mansonia dives</i>		<i>Aedes (Tanakaius) togoi</i> <i>Aedes (Downsiomyia) albolateralis</i> <i>Anopheles maculatus</i> <i>Anopheles minimus</i> <i>Anopheles dirus</i> <i>Anopheles nigerrimus</i> <i>Anopheles philippinensis</i> <i>Anopheles sinensis</i> <i>Anopheles subpictus</i> <i>Anopheles vagus</i> <i>Culex quinquefasciatus</i> (Thailand strain)	[44-48]
<i>Brugia malayi</i>	NSP	<i>Mansonia uniformis</i> (open swamp) <i>Mansonia bonnea</i> (swamp forest)	<i>Mansonia dives</i> <i>Mansonia indiana</i>	<i>Anopheles barbirostris</i> <i>Aedes (Tanakaius) togoi</i>	[49] [24,50]

## ตารางที่ 2 (ต่อ)

พยาธิฟิลาเรีย	รูปแบบ	ยุงพาหะนำโรคเท้าช้าง			อ้างอิง
		ยุงพาหะหลัก	ยุงพาหะรอง	ยุงที่มีศักยภาพในการเป็นพาหะ	
			<i>Mansonia annulata</i> <i>Mansonia annulifera</i>	<i>Anopheles pedetaeniatus</i> <i>Anopheles lesteri</i> <i>Anopheles crawfordi</i> <i>Anopheles nigerrimus</i> <i>Anopheles argyropus</i> <i>Anopheles pursati</i>	[19,41]
DSP		<i>Coquillettia crassipes</i>			[4]

## การป้องกันและควบคุมยุงพาหะนำโรคเท้าช้าง

การป้องกันโรคเท้าช้างทำได้โดย นอนกางมุ้ง สวมใส่เสื้อผ้ามิดชิด สารทาป้องกันยุงกัด (repellent) ซึ่งไม่เป็นอันตรายต่อผู้ใช้ สำหรับการควบคุมยุงพาหะทำได้หลายวิธี เช่น การทำลายแหล่งเพาะพันธุ์ยุง การกำจัดแหล่งน้ำขัง การกำจัดวัชพืชหน้าเพื่อไม่ให้เป็นที่เกาะพักของตัวอ่อนและตัวไม่ยุง เช่น จอกแหน ผักตบชวา การใช้สารเคมีฆ่าแมลงฉีดพ่นในการควบคุมยุงระยะตัวเต็มวัย การควบคุมยุงพาหะโดยใช้วิธีทางชีวภาพ เช่น การใช้กับดักเสียงในการจับยุงตัวเต็มวัย การใช้ปลาหางนกยูงและการใช้แบคทีเรีย *Bacillus sphaericus* และ *Bacillus thuringiensis* H-14 ในการกำจัดตัวอ่อนยุง รวมทั้งการใช้วิธีทางพันธุศาสตร์ เช่น การทำให้ยุงเป็นหมันด้วยรังสีและสารแอลคาลอยด์ และการตัดแปลงพันธุกรรมยุง [4] เป็นต้น

## สรุป

โรคเท้าช้าง ยังคงเป็นโรคที่เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญในหลายประเทศทั่วโลก สำหรับสถานการณ์โรคเท้าช้างในประเทศไทยนั้น ยังต้องมีมาตรการในการเฝ้าระวังการแพร่ระบาดของโรคเท้าช้างในพื้นที่แพร่โรค ได้แก่ การสำรวจอัตราการติดเชื้อไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด อัตราการติดเชื้อฟิลาเรียแอนติเจน และแอนติบอดีของพยาธิโรคเท้าช้าง *W. bancrofti* ในกลุ่มประชากรท้องถิ่นที่อาศัยอยู่บริเวณแนวชายแดนไทย-เมียนมาร์ และในแรงงานชาวเมียนมาร์ที่อพยพเคลื่อนย้ายเข้ามาทำงานในประเทศไทย การจ่ายยารักษาแบบกลุ่มให้กับแรงงานชาวเมียนมาร์ทุกคนด้วยยา DEC ทุก 6 เดือน และการเฝ้าระวังการแพร่ระบาดของพยาธิโรคเท้าช้าง *B. malayi* ในพื้นที่แพร่โรคของจังหวัดทางภาคใต้ เช่น เดียวกัน รวมทั้งการเฝ้าระวังทางกีฏวิทยา โดยการศึกษาความสามารถในการแพร่เชื้อพยาธิโรคเท้าช้างของยุงพาหะในพื้นที่แพร่โรค

นอกจากนี้ การศึกษาระบาดวิทยาและชีววิทยาของพยาธิโรคเท้าช้าง การศึกษาวิจัยถึงนิเวศวิทยาและชีววิทยาของยุงพาหะ การศึกษาถึงความสามารถหรือศักยภาพในการเป็นพาหะนำโรคเท้าช้างของยุงแต่ละชนิด และการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของยุงต่อพยาธิโรคเท้าช้าง ให้เกิดความเข้าใจอย่างถ่องแท้ และเพื่อให้ได้มาซึ่งองค์ความรู้พื้นฐานใหม่ ที่มีความสำคัญและเป็นประโยชน์ต่อการนำไปประยุกต์ใช้เพื่อคิดค้นและพัฒนาวิธีการป้องกันและควบคุมการแพร่ระบาดของโรคเท้าช้างแบบใหม่ เพื่อให้สามารถกำจัดโรคเท้าช้างให้หมดไปในอนาคตอันใกล้ตามที่องค์การอนามัยโลกได้ตั้งเป้าหมายไว้

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้นิพนธ์ขออุทิศบทความนี้ให้แก่ ศาสตราจารย์ ดร.เวช ชูโชติ อาจารย์และนักวิจัย ผู้มีคุณูปการต่อการศึกษาชีววิทยาพื้นฐานของพยาธิโรคเท้าช้างและยุงพาหะนำโรคในประเทศไทย และกรุณาให้ความรู้และคำแนะนำที่มีคุณค่าอย่างยิ่งต่อผู้นิพนธ์ตลอดมา และขอขอบพระคุณ ทุนเมธีวิจัยอาวุโส (ศ.ดร.เวช ชูโชติ: RTA5480006) โครงการปริญญาเอก กายานาภิเษก สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) ทุนอดทนทุนการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และศูนย์ศึกษาแมลงพาหะนำโรค (Center of Insect Vector Study) ภายใต้ศูนย์ความเป็นเลิศ (Center of Excellence) มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ให้ทุนสนับสนุนในการทำวิจัย

## เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Lymphatic Filariasis. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs102/en/>. 2015. [Accessed 9 October 2015].
2. Manguin S, Bangs MJ, Pothikasikorn J,

- Chareonviriyaphap T. Review on global co-transmission of human *Plasmodium species* and *Wuchereria bancrofti* by *Anopheles mosquitoes*. *Infect Genet Evol.* 2010;10:159-77.
3. Fischer P, Supali T, Maizels RM. Lymphatic filariasis and *Brugia timori*: prospects for elimination. *Trends Parasitol.* 2004;20:351-5.
  4. สุรางค์ นุชประยูร. โรคเท้าช้าง: ความรู้พื้นฐานสู่การประยุกต์ (Lymphatic Filariasis: Basics to Applications). พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: หสน. วิทยาลัยการพิมพ์. 2549.
  5. นิมิตร มรกต, คม สุคนธสรทรัพย์, บรรณฉัตร. ปรสิติวิทยาทางการแพทย์ II. หนองคาย. พิมพ์ครั้งที่ 3. เชียงใหม่: คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่. 2554.
  6. วันชัย มาลีวงษ์, พิพรรณ มาลีวงษ์, นิมิตร มรกต. ปรสิติวิทยาทางการแพทย์โปรโตซัวและหนอนพยาธิ. ขอนแก่น: โรงพิมพ์คลังนานาวิทยา. 2544.
  7. ต้องจิตร์ ถันชมนาง. ทิศทางวิธีการการวินิจฉัยที่ทันสมัยของโรคเท้าช้างในคน. *วารสารวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยมหาสารคาม.* 2556;32:343-51.
  8. Sasa M. Human filariasis: A global survey of epidemiology and control. Tokyo: University of Tokyo Press, 1976.
  9. Knott J. A method for making microfilarial surveys on day blood. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1939;33:191-6.
  10. Bell D. Membrane filters and microfilariae: a new diagnostic technique. *Ann Trop Med Parasitol.* 1967;61:220-3.
  11. McMahon JE, Marshall TF, Vaughan JP, Kolstrup N. Tanzania Filariasis Project: a provocative day test with diethylcarbamazine for the detection of microfilariae of nocturnally periodic *Wuchereria bancrofti* in the blood. *Bull World Health Organ.* 1979;57:759-65.
  12. อติศักดิ์ ภูมิรัตน์, อภิรตี อินทรพักตร์. ความรู้พื้นฐานโรคเท้าช้าง. กรุงเทพมหานคร: มีน เซอร์วิส ซัพพลาย. 2558.
  13. Wongkamchai S, Choochote W, Jitpuckdee A, Suvannadabba S, Loymak S, Sakolvaree Y, et al. An antigen detection assay for diagnosing filariasis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2003;21:241-51.
  14. Wongkamchai S, Rochjanawatsiriroj C, Monkong N, Nochot H, Loymek S, Jiraamornimit C, et al. Diagnostic value of IgG isotype responses against *Brugia malayi* antifilarial antibodies in the clinical spectrum of brugian filariasis. *J Helminthol.* 2006;80:363-7.
  15. Wongkamchai S, Satimai W, Loymek S, Nochot H, Boitano JJ. An ELISA kit with two detection modes for the diagnosis of lymphatic filariasis. *J Helminthol.* 2015;89:552-8.
  16. Nuchprayoon S. DNA-based diagnosis of lymphatic filariasis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2009;40:904-13.
  17. Lulitanond V, Intapan PM, Pipitgool V, Choochote W, Maleewong W. Rapid detection of *Wuchereria bancrofti* in mosquitoes by LightCycler polymerase chain reaction and melting curve analysis. *Parasitol Res.* 2004;94:337-41.
  18. Rao RU, Weil GJ, Fischer K, Supali T, Fischer P. Detection of *Brugia parasite* DNA in human blood by real-time PCR. *J Clin Microbiol.* 2006;44:3887-93.
  19. Intapan PM, Thanchomnang T, Lulitanond V, Maleewong W. Rapid detection of *Wuchereria bancrofti* and *Brugia malayi* in mosquito vectors (Diptera: Culicidae) using a real-time fluorescence resonance energy transfer multiplex PCR and melting curve analysis. *J Med Entomol.* 2009;46:158-64.
  20. Rahmah N, Nurulhasanah O, Norhayati S, Zulkarnain I, Norizan M. Comparison of conventional versus real-time PCR detection of *Brugia malayi* DNA from dried blood spots from school children in a low endemic area. *Trop Biomed.* 2010;27:54-9.
  21. Fink DL, Fahle GA, Fischer S, Fedorko DF, Nutman TB. Toward molecular parasitologic diagnosis: enhanced diagnostic sensitivity for filarial infections in mobile populations. *J Clin Microbiol* 2011;49:42-7.
  22. Takagi H, Itoh M, Kasai S, Yahathugoda TC, Weerasooriya MV, Kimura E. Development of loop-mediated isothermal amplification method for detecting *Wuchereria bancrofti* DNA in human blood and vector mosquitoes. *Parasitol Int.* 2011;60:493-7.
  23. Thanchomnang T, Intapan PM, Tantrawatpan C, Lulitanond V, Chungpivat S, Taweethavonsawat P, et al. Rapid detection and identification of *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *B. pahangi*, and *Dirofilaria immitis* in mosquito vectors and blood samples by high resolution melting real-time PCR. *Korean J Parasitol.* 2013;51:645-50.
  24. Saeung A, Hempolchom C, Baimai V, Thongsahuan S, Taai K, Jariyapan N, et al. Susceptibility of eight species members in the *Anopheles hyrcanus* group

- to nocturnally subperiodic *Brugia malayi*. Parasit Vectors. 2013;6:5.
25. Christensen BM, Li J, Chen CC, Nappi. Melanization immune responses in mosquito vectors. Trends Parasitol. 2005;21:192-9.
  26. Hillyer JF. Mosquito immunity. Adv Exp Med Biol. 2010;708:218-38.
  27. Chaithong U. Immune response in mosquitoes. Ph.D. Thesis, Liver School of Tropical Medicine. 1990. 190 p.
  28. Hillyer JF, Christensen BM. Mosquito phenoloxidase and defensin colocalize in melanization innate immune responses. J Histochem Cytochem. 2005;53:689-98.
  29. Bartholomay LC, Cho WL, Rocheleau TA, Boyle JP, Beck ET, Fuchs JF, *et al.* Description of the transcriptomes of immune response-activated hemocytes from the mosquito vectors *Aedes aegypti* and *Armigeres subalbatus*. Infect Immun. 2004;72:4114-26.
  30. Magalhaes T, Oliveira IF, Melo-Santos MA, Oliveira CM, Lima CA, Ayres CF. Expression of defensin, cecropin, and transferrin in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) infected with *Wuchereria bancrofti* (Spirurida: Onchocercidae), and the abnormal development of nematodes in the mosquito. Exp Parasitol. 2008;120:364-71.
  31. Bartholomay LC, Mayhew GF, Fuchs JF, Rocheleau TA, Erickson SM, Aliota MT, Christensen BM. Profiling infection responses in the haemocytes of the mosquito, *Aedes aegypti*. Insect Mol Biol. 2007;16:761-76.
  32. Hillyer JF, Strand MR. Mosquito hemocyte-mediated immune responses. Curr Opin Insect Sci. 2014;3:14-21.
  33. Strand MR. The insect cellular immune response. Insect Sci. 2008;15:1-14.
  34. Gupta AP. Cellular elements in the hemolymph. In: Kerkut GA, Gilbert LI (Eds.), comprehensive insect physiology biochemistry and pharmacology, Pergamon Press. 1985. pp. 402-44.
  35. Hillyer JF, Christensen BM. Characterization of hemocytes from the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti*. Histochem Cell Biol. 2002;117:431-40.
  36. Castillo JC, Robertson AE, Strand MR. Characterization of hemocytes from the mosquitoes *Anopheles gambiae* and *Aedes aegypti*. Insect Biochem Mol Biol. 2006;36:891-903.
  37. Barillas-Mury C, Paskewitz S, Kanost MR. The immune response of vectors. In: the biology of disease vectors. Marquardt WC *et al.* (Eds.), second. ed., Elsevier Academic Press. 2005. pp. 363-76.
  38. Clements AN. The biology of mosquitoes: transmission of viruses and interactions with bacteria. Chapman & Hall, London. 2012. 509 p.
  39. Forton KF, Christensen BM, Sutherland DR. Ultrastructure of the melanization response of *Aedes trivittatus* against inoculated *Dirofilaria immitis* microfilariae. J Parasitol. 1985;71:331-41.
  40. Chen CC, Laurence BR. The encapsulation of the sheaths of microfilariae of *Brugia pahangi* in the haemocoel of mosquitoes. J Parasitol. 1985;71:834-6.
  41. Saeung A, Min GS, Thongsahuan S, Taai K, Songsawatkiat S, Choochote W. Susceptibility of five species members of the Korean Hyrcanus Group to *Brugia malayi*, and hybridization between *B. malayi*-susceptible and -refractory *Anopheles sinensis* strains. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2014;45:588-97.
  42. Service MW. Mosquitoes (Gulicidea). In Lanes RP, Crosskey RW (Editors). Medical insects and Arachnids. London: Chapman and Hall; 1993. 238 pp.
  43. Jitpakdi A, Choochote W, Panart P, Tookyang B, Panart K, Prajakwong S. Possible transmission of two types of *Wuchereria bancrofti* in Muang District, Chiang Mai Province, northern Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1998;29:141-3.
  44. Harinasuta C, Sucharit S, Vutikes S. Experimental studies on potential mosquito vectors of bancroftian filariasis. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. 1971;2:102-3.
  45. Choochote W, Keha P, Sukhavat K, Khamboonruang C, Sukontason K. *Aedes (Finlaya) togoi* Theobald 1907, Chanthaburi strain, a laboratory vector in studies of filariasis in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1987;18:259-60.
  46. Pothikasikorn J, Bangs MJ, Boonplueang R, Chareonviriyaphap T. Susceptibility of various mosquitoes of Thailand to nocturnal subperiodic *Wuchereria bancrofti*. J Vector Ecol. 2008;33:313-20.
  47. Chaithong U, Choochote W, Thitasut P, Siriprasert

- V, Pakdicharoen A, Sukontason K, Somboon P. Susceptibility of mosquitoes to nocturnally (early evening) subperiodic *Wuchereria bancrofti*. Chiang Mai Med Bull. 1991;30:129-33.
48. Choochote W, Leemingsawat S, Sucharit S, Kunnaphuti J, Wongkamchai S, Sukontason KL, Jitpakdi A. *Aedes albopictus*, a potential vector of nocturnally subperiodic *Wuchereria bancrofti* and dengue type 2 virus. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2001;32:621-4.
49. Choochote W, Sucharit S, Khamboonruang C, Vutikes S, Surathin K, Deesin T, Keha P. Determination of the susceptibility of *Anopheles mosquitoes* to nocturnally subperiodic *Brugia malayi* (Narathiwat, Southern Thailand). J Parasit Trop Med Ass Thailand. 1987;10:1-8.
50. Junkum A, Choochote W, Jitpakdi A, Leemingsawat S, Komalamisra N, Jariyapan N, *et al.* Comparative studies on the biology and filarial susceptibility of selected blood-feeding and autogenous *Aedes togoi* sub-colonies. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2003;98:481-85.