บทความฟื้นวิชา

Salmonella Infections

อังกูร เกิดพาณิช
หัวหน้าหน่วยโรคติดเชื้อ กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ต้นเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2548 ที่ผ่านมามีข่าวขึ้นหน้าหนึ่งในหนังสือพิมพ์ยักษ์ใหญ่หลายฉบับ พาดหัวข่าวว่า “ข้าวมันไก่ นร. ท้องร่วงนับร้อย หามส่ง รพ.” หรือ “พิษข้าวมันไก่” และ “อาหารเป็นพิษ” เป็นต้น เกิดขึ้นกับเด็กนักเรียนโรงเรียนเอกชนแห่งหนึ่งในกรุงเทพมหานคร ซึ่งจริงๆ แล้วถือว่าเป็นเรื่องที่สามารถเกิดขึ้นได้บ่อยๆ แต่ไม่เป็นข่าว และหลายๆ คนคงเคยเกิดขึ้นมากับตัวเองแล้ว เช่น หลังจากกลับงานเลี้ยงในตอนเย็น ตกกลางดึก ปวดท้อง และถ่ายท้องอย่างรุนแรง

ปัจจุบันนี้ การข่าวและประชาสัมพันธ์มีบทบาทมากในชีวิตประจำวัน และข่าวในวงการแพทย์เป็นที่สนใจของชาวบ้านมากขึ้น โดยเฉพาะการฟ้องร้องแพทย์ หรือมีโรคติดเชื้อที่ไม่เคยเกิดมานานแล้วกลับมาเกิดขึ้นใหม่ หรือมีโรคระบาดชนิดใหม่เกิดขึ้น ดังนั้นในกรณีที่เกิดขึ้นเหล่านี้จึงเป็นข่าวหน้าหนึ่งในหนังสือพิมพ์ ทำให้แพทย์ผู้รักษาต้องมาให้ความสำคัญกับการถูกสัมภาษณ์โดยนักข่าว ต้องให้ข้อมูลที่ถูกต้องและเหมาะสม พร้อมทั้งให้การรักษาที่ได้มาตรฐานในเวลาเดียวกัน

กรณีท้องเสียนี้ เบื้องต้นเด็กส่วนใหญ่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลเอกชนใกล้โรงเรียนในวันที่ 5 สิงหาคม 2548 เวลา 10.00 น. มีเด็ก 80 คนเข้ามารักษาพร้อม ๆ กัน จึงเป็นข่าวเกิดขึ้น และทางโรงพยาบาลได้รายงานไปยัง สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข เวลา 11.00 เจ้าหน้าที่ได้เข้ามาทำการสอบสวนโรคทันที เด็กส่วนใหญ่กลับบ้านได้ มีส่วนหนึ่งต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาล และมีเด็กอีกส่วนหนึ่งมีอาการไม่มากหรือมีอาการในวันต่อมาไปรักษาที่โรงพยาบาลอื่นใกล้บ้านอีก 4-5 แห่ง มีเด็ก 2 คนที่มารักษา ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เด็ก 1 คนมีอาการรุนแรงที่สุดในเหตุการณ์ครั้งนี้ มีรายละเอียดโดยย่อดังนี้

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 16 ตุลาคม 2549 ได้ให้ตีพิมพ์เมื่อ 11 ธันวาคม 2549
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พ.ท. อังกูร เกิดพาณิช กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

ตัวอย่างรายงานผู้ป่วย

เด็กหญิงไทย อายุ 10 ปี บ้านอยู่ กทม.

อาการสำคัญ ไข้สูง 1 วัน

ประวัติปัจจุบัน มีไข้สูง ปวดท้อง ปวดเป็นพักๆ ไม่มีอาการคลื่นไส้อาเจียน ถ่ายเหลว 2 ครั้งไม่มีมูกเลือด

มีประวัติ เมื่อวานเวลากลางวัน กินข้าวมันไก่ที่โรงเรียน วันนี้มีเพื่อนๆ หลายคนท้องเสียถูกหามส่ง โรงพยาบาล

ประวัติอดีต แข็งแรงดีมาตลอด ไม่มีโรคประจำตัวใดๆ

ตรวจร่างกาย

Temp. 39.0^{O}C BP 124/44 mmHg.

RR. 22/min PR 120/min BW. 41.6 Kg

GA: looked sick with moderate dehydration no skinrash, not pale no jaundice, no dyspnea

HEENT: within normal limits

Heart: systolic ejection murmur gr I-II at LPSB, tachypnea

Lungs: normal breath sound

Abdomen: soft no distension, mild tenderness at periumbilical area, no rebound tenderness, active bowel sound

GU: within normal limits

Extremiries: within normal limits

Neuro: within normal limits

Diagnosis Acute diarrhea with hypovolemic shock

CBC: Hb 12.1 g/dL, Hct 36.3 %, WBC 14,600 /mm^3 (PMN 90%, Lymph 7%, Mono 3%), platelet 326,000/mm^3

Stool exam: mucous not bloody, WBC TNTC, no RBC

Urine exam: sp gr. 1036, protein/sugar negative, no WBC, no RBC

Electrolyte: Na 131.9 mEq/L, K 3.62 mEq/L, CL 96.2 mEq/L, HCO_3 22.8 mEq/L, Anion gap 17

การรักษา ให้การรักษาเบื้องต้นด้วย iv-fluid เพื่อรักษาภาวะ shock ให้ยาปฏิชีวนะ ceftriaxone + norfloxacin

Hospital Course

5 ชั่วโมงหลังเข้ารับการรักษาใน รพ. ผู้ป่วยมีอาการซึมลง เรียกไม่รู้สึกตัว ต่อมามีมือซ้ายหมุนไปมา หัวเราะ และร้องเพลง (disorientation and confusion) และยังคงมีไข้อยู่

Vital sign: Temp. 39.2°C BP 75/45 mmHg. RR. 24/min PR 115/min

Electrolyte: Na 135.8 mEq/L, K 2.97 mEq/L, CL 95.4 mEq/L, HCO_3 16.7 mEq/L

คิดถึงภาวะ septic shock ได้ให้การรักษาแบบ septic shock ด้วย iv-fluid, dopamine, เปลี่ยน antibiotic เป็น ciprofloxacin อาการดีขึ้น

2 วันหลังเข้ารับการรักษาใน รพ. ผู้ป่วยมีอาการแน่นหน้าอก ได้ตรวจเพิ่มเติม

EKG: Rate 72/min, P-wave normal, QRS deep S in V2, tall R in V 5-6, depressed ST in V 4-5-6

Impression: LVH, myocardial ischemia

Echocardiogram: LVEF 26.10 %, post septic shock, myocardial injury, mild TR, mild MR, dilated LV

ให้การรักษาด้วย intravenous immonoglobulin (IVIG), aspirin, nitroderm, lanoxin

ผลการเพาะเชื้อ

Stool culture: Salmonella gr.C

Blood culture: No growth

หลังจากนั้นอาการดีขึ้นและกลับบ้านได้ โดยติดตามการรักษาที่แผนกโรคหัวใจเด็ก และหน่วยโรคติดเชื้อ

สรุป ผู้ป่วยรายนี้ Acute infectious diarrhea, septic shock and myocardial dysfunction from Salmonella gr. C

จากการสอบสวนโรคโดย สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข พบว่าอาหารที่เป็นสาเหตุของท้องเสียในครั้งนี้มาจากข้าวมันไก่ที่ทางโรงเรียนจัดเตรียมไว้ให้สำหรับเด็กทุกคน และเชื้อก่อโรคคือเชื้อ *Shigella sonnei* และ *Salmonella spp.* โรงเรียนแห่งนี้มีนักเรียนทั้งสิ้น 4,377 คน ครู 295 คน คนเตรียมอาหาร 16 คน เด็กรับประทาน "ข้าวมันไก่" เป็นอาหารกลางวัน วันที่ 4 สิงหาคม แต่อาการท้องเสียเกิดขึ้นกับเด็กส่วนใหญ่ในเช้าวันต่อมา รวมมีเด็ก 1,553 คน ที่มีอาการอาหารเป็นพิษในเหตุการณ์ครั้งนี้ (4-8 สิงหาคม 2548) เด็ก 295 คน (19%) ต้องนอนโรงพยาบาล เด็ก 842 คน (53%) ไปพบแพทย์แต่ไม่ได้นอนโรงพยาบาล คิดเป็น attack rate ร้อยละ 37 ระยะฟักตัวของการเกิดโรคในครั้งนี้ใช้เวลา 28 ชั่วโมง อาการที่พบมี ท้องเสียร้อยละ 76 ไข้ร้อยละ 72 ปวดศีรษะร้อยละ 63 ปวดท้องร้อยละ 57 อาเจียนร้อยละ 35 คลื่นไส้ร้อยละ 27

เชื้อที่แยกได้ส่วนใหญ่คือ *shigella sonnei* (18 รายจากตัวอย่างอุจจาระ 103 ราย) เชื้อมีความไวต่อยา amoxicillin, amikacin, ceftriaxone, ciprofloxacin, norfloxacin, gentamicin และพบเชื้อ salmonella group C, E (7 รายจากตัวอย่างอุจจาระ 103 ราย) salmonella gr.C ที่แยกได้คือ *S.ser corvallis*: 4 samples, *S.ser vircow*: 1 sample. salmonella gr.E ที่แยกได้คือ *S.ser senftenburg*: 1 sample, *S.ser anatum*: 1 sample. เชื้อมีความไวต่อยา amoxicillin, chloramphenicol, cefotaxime, ciprofloxacin, norfloxacin, trimethoprim/sulfamethoxazole

ถึงแม้ว่าจะแยกเชื้อได้ 2 ชนิด แต่เป็นไปได้เพราะเชื้อทั้งสองชนิดนี้สามารถพบในไก่สดที่นำมาทำอาหาร แต่ไม่เกิดโรคเนื่องจากการทำอาหารหรือการเตรียมอาหารถ้าทำถูกสุขลักษณะดี และปรุงให้สุกทุกครั้งเชื้อจะตายหมด แต่ถ้าเตรียมไม่ดี มีการปนเปื้อนของเชื้อในระหว่างการปรุงอาหาร และทำอาหารไม่สุก เชื้อที่หลงเหลืออยู่จะแบ่งตัวเพิ่มจำนวนต่อไปจนมากพอที่จะทำให้เกิดโรคได้ การเตรียมอาหารถ้าเตรียมล่วงหน้านานเกินไป หรือเก็บอาหารที่เตรียมเสร็จแล้วไว้ในที่ที่ไม่เหมาะสมเช่น ในตู้เก็บอาหารที่ร้อน เชื้อก็มีโอกาสที่จะแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้นเช่นกัน ถ้าเก็บไว้ในตู้เย็นหลังจากเตรียมเสร็จเชื้อจะหยุดการเจริญเติบโต และเมื่อนำมาอุ่นอีกครั้งก่อนการรับประทานจะปลอดภัย

อาการของโรคเกิดขึ้นไม่พร้อมกัน เนื่องจากปริมาณเชื้อที่รับเข้าไปในแต่ละคนไม่เท่ากัน ถ้ารับเชื้อมากระยะฟักตัวจะสั้นเป็นชั่วโมงและเกิดอาการให้เห็นได้รวดเร็วภายในวันนั้น แต่ถ้าได้รับเชื้อปริมาณน้อย ต้องรอให้เชื้อแบ่งตัวไปอีกระยะหนึ่ง จนเมื่อเชื้อ

มีปริมาณมากพอจึงจะแสดงอาการของโรคให้เห็น ทำให้เกิดอาการในวันต่อๆ มา

ข่าวลักษณะเช่นนี้ มีเด็กป่วยพร้อมๆ กันเป็นจำนวนมาก จึงเป็นที่สนใจของสื่อมวลชนที่จ้องหาข่าวอยู่ ดังนั้นแพทย์ผู้ดูแลต้องเผชิญกับคนไข้ครั้งละมากๆ และต้องให้ข่าวกับสื่อมวลชน การให้ข่าวต้องบอกความจริงไม่ควรปิดบัง การสอบสวนโรคแพทย์ผู้ดูแลสามารถติดต่อไปยังสำนักงานเขตพื้นที่ที่รับผิดชอบให้มาทำการสอบสวนโรคได้ ถ้าอยู่ในเขตกรุงเทพมหานครให้ติดต่อไปที่ สำนักงานอนามัยของกรุงเทพมหานคร ประจำเขตนั้นๆ แต่ถ้าอยู่ในต่างจังหวัดให้ติดต่อไปที่สำนักงานสาธารณสุขจังหวัด เพื่อให้เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องเข้ามาสอบสวนโรค ถ้าแจ้งไปที่สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข สามารถแจ้งโดยตรงที่หมายเลข 0-2590-1882 จะมีเจ้าหน้าที่ที่ทำการสอบสวนโรครับเรื่องโดยตรง กระทรวงสาธารณสุขต้องการข้อมูลการระบาดเหล่านี้ เพื่อเป็นการสอบสวนโรค และเฝ้าระวังโรครวมทั้งหาทางป้องกันต่อไป ยิ่งในปัจจุบันนี้มีโรคอุบัติขึ้นมาใหม่ และโรคเดิมกลับมาเกิดขึ้นใหม่หลายๆ โรคที่สำคัญเช่น โรคทางเดินหายใจรุนแรงเฉียบพลัน (SARS) ไข้หวัดนก แอนแทรกซ์ โรคฉี่หนู ซึ่งเป็นโรคติดต่อที่สามารถแพร่กระจายไปได้รวดเร็วและอาจจะระบาดไปได้ทั่วโลก จึงเป็นหน้าที่ของแพทย์ทุกคนที่ดูแลคนไข้ต้องรายงานให้กระทรวงสาธารณสุขทราบโดยด่วน

Salmonella

เชื้อมีลักษณะเป็นแท่ง ติดสีแกรมลบ เชื้อนี้ถูกค้นพบโดยนักวิทยาศาสตร์ชาวอเมริกันชื่อ Salmon เชื้อจัดอยู่ในแฟมมิลี่ enterobacteriacae ยีนัส salmonella มีมากกว่า 2460 ซีโรทัยป์ที่สามารถทำให้เกิดโรคในคนได้ การติดต่อส่วนใหญ่เกิดจากรับประทานอาหาร หรือน้ำดื่ม ที่มีการปนเปื้อนของเชื้อ ส่วนน้อยติดจากการสัมผัสกับสัตว์ ทุกคนสามารถติดเชื้อนี้ได้เท่ากัน แต่กลุ่มที่ติดเชื้อแล้วจะมีอาการรุนแรงหรือเกิดผลแทรกซ้อนตามมาได้แก่ในกลุ่มเด็กทารก คนแก่ และคนที่มีปัญหาเรื่องภูมิคุ้มกันบกพร่องไม่ว่าจากสาเหตุใดก็ตาม

เชื้อ salmonella อาศัยอยู่ในลำไส้ของคนและสัตว์ รวมทั้งในนกด้วย การติดต่อสู่คนส่วนใหญ่เกิดจากการรับประทานอาหารที่มีเชื้อปนเปื้อน อาหารที่มีเชื้อปนเปื้อนจะมองดูปกติกลิ่นและสีไม่เปลี่ยนแปลงจึงทำให้ไม่ทราบ อาหารส่วนใหญ่ที่พบจะเป็นอาหารจากสัตว์ต่างๆ เช่น เนื้อสัตว์ สัตว์ปีก รวมทั้งผลิตภัณฑ์จากสัตว์เช่น นม และไข่ อาหารประเภทผักและผลไม้พบว่ามีเชื้อ salmonella ปนเปื้อนได้เช่นกัน แต่ขั้นตอนการปรุงอาหารถ้าทำให้สุกจะทำให้เชื้อตายจึงไม่เกิดโรค การล้างมือและล้างอาหารทุกชนิดให้สะอาดก่อนการปรุงมีส่วนสำคัญช่วยลดจำนวนเชื้อลง ในอุจจาระของสัตว์เลื้อยคลานเช่น งู อีกัวน่า เต่า ซึ่งในปัจจุบันนิยมนำมาเลี้ยงกันเป็นสัตว์เลี้ยงสวยงามจะมีเชื้อปนเปื้อนออกมาด้วย ดังนั้นการสัมผัสกับสัตว์เหล่านี้ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งที่จะได้รับเชื้อโดยตรงและทำให้เกิดโรคขึ้นมา

ในห้องปฏิบัติการนิยมแยกชนิดของเชื้อ salmonella ด้วยวิธี agglutination โดยอาศัย O-(somatic) antigen แบ่งเป็น serogroups ต่างๆ ตามแบบดั้งเดิมของ Kauffmann-White ซึ่งจะรายงานผลเป็น serogroups ต่างๆ คือ A, B, C_1, C_2, D และ E ทั้ง 6 serogroups นี้จะครอบคลุมเชื้อ salmonella ที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคในคนและสัตว์เลือดอุ่นได้ถึงร้อยละ 99 การรายงานแบบนี้จะไม่ทราบชื่อเชื้อที่เป็นสาเหตุของโรค เพราะบอกเพียงว่าเชื้อที่แยกได้อยู่ในกลุ่มใดเท่านั้น ซึ่งในแต่ละกลุ่มมีเชื้ออีกหลายตัว ตัวอย่างชื่อเชื้อ salmonella ที่สำคัญ ได้แสดงไว้ในตารางที่ 1 จะเห็นว่าเชื้อ *S.ser typhi* อยู่ใน serogroup D ถ้าห้องปฏิบัติการรายงานว่าเชื้อ salmonella ที่แยกได้คือ salmonella ตัวอื่นๆ ในกลุ่ม D เพราะถ้าเป็น *S.ser typhi* ให้ทันทีไม่รายงานเป็น salmonella gr. D เนื่องจากมีน้ำยาใช้สำหรับแยกว่าเป็น *S.ser typhi* เฉพาะเจาะจงอยู่แล้ว แต่ถ้าไม่ใช่ *S.ser typhi* ห้องปฏิบัติการจะรายงานเป็น salmonella gr. D ต้องส่งไปกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เพื่อทำการแยกชนิดต่อไปเพื่อประโยชน์ทางระบาดวิทยา

การจัดหมวดหมู่และการเรียกชื่อเชื้อ salmonella ปัจจุบันอาศัยความเหมือนกันของสาย DNA เป็นตัวช่วยในการจำแนก สามารถจัดเชื้อได้เป็น 2 สปีชีส์ คือ Choleraesuis และ Bongori ในแต่ละสปีชีส์จะแบ่งย่อยออกอีกเป็น “ซับสปีชีส์” และแต่ละซับสปีชีส์จะแบ่งย่อยอีกเป็น “ซีโรทัยป์” (หรือเรียก “ซีโรวา” serovars ได้เช่นกัน) แต่เนื่องจากชื่อ Choleraesuis สามารถเป็นชื่อของ สปีชีส์ และ ซีโรทัยป์ ได้ทั้งสองอย่าง อาจทำให้เกิดการสับสนในการเรียกชื่อได้ ทางองค์การอนามัยโลก (world heath organization: WHO) และ American Society for Microbiology จึงใช้ชื่อ Salmonella enterica แทน Salmonella choleraesuis เพื่อไม่ให้สับสน ตัวอย่างการเรียกชื่อเชื้อ salmonella เช่นชื่อเต็ม Salmonella enterica subspecies enterica

ตารางที่ 1 ตัวอย่างชื่อ salmonella ตาม serogroups แบบ Kauffmann-White

Serogroup	Serotypes
A	S.ser paratyphi A
B	S.ser paratyphi B S.ser typhimurium S.ser derby S.ser saint-paul S.ser agona
C_1	S.ser paratyphi C S.ser choleraesuis S.ser montevideo S.ser infantis
C_2	S.ser newport
C_3	S.ser santiago
D_1	S.ser typhi S.ser enteritidis S.ser dubin
D_2	S.ser starsbourg
E_1	S.ser anatum
E_2	S.ser newington
E_3	S.ser illinois

serotype typhi คือ S. typhi เดิมที่เรียกกัน หรือชื่อ Salmonella enterica subspecies enterica serotype choleraesuis คือ S.choleraesuis ชื่อเดิมเช่นกัน แต่ทาง Centers for Disease Control (CDC) ของประเทศสหรัฐอเมริกา จะเรียกสั้นๆ ตามชื่อ "ซีโรทัยป์" แทนเพื่อให้ง่ายต่อการเรียกชื่อ เป็น *S.ser typhi* หรือ *S.ser choleraesuis* ชื่อของแต่ละซีโรทัยป์นิยมตั้งชื่อตามชื่อเมืองที่พบเชื้อเป็นครั้งแรก การจำแนกเชื้อ salmonella ทั้งหมดแสดงไว้ในตารางที่ 2 จะเห็นว่า สปีชีส์ S.enterica subspecies enterica (I) จะเป็นเชื้อที่อาศัยอยู่ในสัตว์เลือดอุ่นรวมทั้งคนเท่านั้น ส่วนสปีชีส์อื่นๆ ที่เหลือจะอาศัยอยู่ในสัตว์เลือดเย็นและสิ่งแวดล้อมทั้งสิ้น แต่ก็สามารถทำให้เกิดโรคในคนได้ถ้าบังเอิญไปรับเชื้อมา

การติดต่อ

สำหรับเชื้อ *S.ser typhi* อาศัยอยู่ในคนเท่านั้นแต่เชื้อก็สามารถมีชีวิตอยู่ในน้ำแหล่งต่างๆ เช่นน้ำในบ่อ ในทะเล ในแหล่งน้ำใต้ดิน ได้นานหลายเดือน หรือแม้แต่เชื้อที่อยู่ในไข่หรือหอยนางรมที่เก็บในตู้เย็นเชื้อจะยังคงมีชีวิตอยู่ได้นาน มากกว่าร้อยละ 95 ของการติดเชื้อ salmonella จะมาจากอาหาร มีส่วนน้อยที่ติดมาจากสัตว์เลี้ยง หรือสัมผัสโดยตรงหลายๆ ครั้งของการระบาดของโรคจากรายงานที่ผ่านมาพบว่ามีความเชื่อมโยงกับอาหารหลายชนิดเช่น ไข่ เนยแข็ง ไอศกรีม ผักสดเช่นถั่วงอก น้ำผลไม้ หรือแม้แต่ผลไม้สดเช่น แคนตาลูป เพราะในการปลูกพืชมีการใช้ปุ๋ยที่มีเชื้อ salmonella ปนเปื้อนอยู่ เช่นปุ๋ยคอกซึ่งทำจากมูลสัตว์และขยะมูลฝอย

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค salmonellosis มีหลายปัจจัย เช่น อายุ ถ้าเป็นเด็กทารกและคนแก่โอกาสจะสูง เชื้อประจำถิ่นในลำไส้เปลี่ยนไปจากการผ่าตัดหรือกินยาลดกรด โรคประจำตัวบางอย่างเช่น เบาหวาน มะเร็ง โรคไขข้อ โรคเลือด ติดเชื้อเอชไอวี การได้รับยาสเตียรอยด์ หรือเป็นโรคที่มีความผิดปกติของทางเดิน

ปัสสาวะ นิ่วในถุงน้ำดี หรือมีเส้นเลือดแข็ง (atherosclerosis)มี prosthetic devices เหล่านี้เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ salmonella ทั้งสิ้น

คนที่ติดเชื้อ *Helicobacter pylori* จะมีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อ salmonella มากกว่าคนที่ไม่ได้ติดเชื้อ เนื่องจากความเป็นกรดในกระเพาะอาหารเปลี่ยนไป การรับประทานอาหารนอกบ้านที่ไม่สะอาดเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งที่ทำให้เกิดพาราไทฟอยด์ ส่วนไทฟอยด์นั้นจะสัมพันธ์กับสุขอนามัยของคนในบ้านมากกว่า[1] เนื่องจากในพาราไทฟอยด์ต้องการเชื้อจำนวนมากกว่าในการเกิดโรคซึ่งเชื้อส่วนใหญ่จะมีจำนวนมากในอาหารที่มาจากนอกบ้านซึ่งปรุงไม่สะอาดพอ แต่ในประเทศที่มีไข้ไทฟอยด์ชุกชุมการติดเชื้อส่วนใหญ่จะมาจากอาหารและน้ำดื่มมากกว่าการสัมผัสกับคนที่เป็นพาหะของโรค เปรียบเทียบกับประเทศที่พัฒนาแล้วคนที่เป็นไข้ไทฟอยด์ร้อยละ 30 จะมีประวัติสัมผัสกับคนที่เป็นพาหะของเชื้อโดยตรง[2]

ตัวคนเป็นปัจจัยหนึ่งเช่นกันในการเกิดโรค คนที่มี HLA-DRB1*0301/6/8, HLA-DQB1*0201-3 และ tumor necrosis factor (TNFA*2-308) มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดเป็นไข้ไทฟอยด์เทียบกับคนที่มี HLA-DRQB1*04, HLA-DQB1*0401/2, TNFA*1(-308) จะมีความเสี่ยงต่ำกว่า และถ้ามี HLA-DRB1 *12 จะเป็นตัวป้องกันไม่ให้เป็นไข้ไทฟอยด์ชนิดที่รุนแรง[3,4]

อาการและอาการแสดง

เมื่อติดเชื้อ salmonella แล้วอาจจะแสดงอาการหรือไม่ก็ได้ ส่วนหนึ่งขึ้นอยู่กับ ซีโรทัยป์ ของเชื้อ เช่นถ้าเป็น *S.ser typhimurium* มักแสดงอาการของระบบทางเดินอาหารอักเสบเฉียบพลันหรือไม่มีอาการ ถ้าเป็น S.ser choleraesuis มักจะเข้าสู่กระแสโลหิต และถ้าเป็น *S.ser typhi* หรือ *S.ser paratyphi* A, B, หรือ C จะทำให้เกิดเป็นไข้ไทฟอยด์หรือพาราไทฟอยด์ อาการจะเป็นช้าหรือเร็วยังขึ้นกับจำนวนเชื้อที่รับเข้าไปด้วย และขึ้นกับตัวคนไข้ที่ได้รับเชื้อด้วยโรคที่เกิดจากเชื้อ salmonella มีได้หลากหลายดังนี้

Clinical Symptom

- Acute asymptomatic infection
- Acute gastroenteritis
- Enteric fever
- Bacteremia and vascular infection
- Localized infection
- Asymptomatic chronic carrier state

ทางเดินอาหารและลำไส้อักเสบเฉียบพลัน (Acute gastroenteritis)

เป็นอาการของโรคที่พบได้บ่อยที่สุด ส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อ nontyphoidal salmonella หลังจากรับประทานอาหารหรือน้ำดื่มที่มีการปนเปื้อนของเชื้อ salmonella เข้าไป จะเริ่มมีอาการให้เห็นได้เร็วที่สุดประมาณ 6-72 ชั่วโมง อาการเฉพาะที่เช่น ปวดท้อง บางครั้งอาจจะรุนแรงมากจนคิดว่าเป็นไส้ติ่งอักเสบได้ นอกจากนี้จะมีอาการ ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน มีไข้ อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ หรือปวดเมื่อยตามตัว อาการเหล่านี้หายเองได้ภายใน 1 สัปดาห์ แม้จะไม่ได้รับยาปฏิชีวนะ เด็กเล็กๆ อาการจะอยู่ได้นานกว่าผู้ใหญ่ ในเด็กทารกจะถ่ายเป็นมูกสีเขียว หรืออาจถ่ายเป็นมูกเลือดได้ โดยทั่วไปในเด็กโตและผู้ใหญ่อาการท้องเสียอาจเป็นเพียงการถ่ายเหลวกว่าปกติเท่านั้นและเป็นไม่มาก มักไม่มีมูกเลือดปน มีส่วนน้อยที่ถ่ายเหลวเป็นน้ำปริมาณมากคล้ายอหิวาต์ เมื่อตรวจอุจจาระจะพบมีเม็ดเลือดขาว (neutrophil) แต่มักไม่พบเม็ดเลือดแดง อาการท้องเสียเป็นอยู่นานไม่เกิน 3-7 วัน และหายเองได้ ถ้ามีไข้ร่วมด้วย ไข้จะหายไปภายใน 48-72 ชั่วโมง ถ้ามีอาการท้องเสียนานกว่า 10 วันให้คิดถึงสาเหตุอื่นเพราะไม่น่าจะใช่จากเชื้อ salmonella ยกเว้นในรายที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องเช่น ติดเชื้อเอชไอวี

ผู้ใหญ่เมื่อหายแล้วอาจมีอาการปวดข้อตามมาได้ (reactive arthritis) แต่ในเด็กไม่ค่อยพบอาการปวดข้อ หลังจากหายอาการท้องเสียในอุจจาระสามารถตรวจพบเชื้อ salmonella ได้นาน 4-6 สัปดาห์ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับซีโรทัยป์ 5 ของเชื้อด้วยการให้ยาปฏิชีวนะจะทำให้ตรวจพบเชื้อในอุจจาระได้นานขึ้น[5] เด็กทารกสามารถพบเชื้อ salmonella ในอุจจาระได้นานถึง 6 เดือน[6] แต่การที่พบเชื้อในอุจจาระของเด็กทารกเป็นระยะเวลานานๆ นั้น ไม่ได้บอกว่าเด็กคนนั้นจะกลายเป็นพาหะของเชื้ออย่างถาวร (permanent carrier) เพราะคนที่จะเป็นพาหะของเชื้อส่วนใหญ่เป็นในผู้ใหญ่มากกว่าเด็ก

ไข้ไทฟอยด์ และพาราไทฟอยด์

(Typhoid and Paratyphoid Fever)

ไข้ไทฟอยด์ และพาราไทฟอยด์ หรือ enteric fever เกิด

จากเชื้อ *S.enterica serotype typhi* หรือเชื้อ *S.enterica serotype paratyphi* การติดต่อโดยทางอาหารและน้ำดื่มที่มีการปนเปื้อนของเชื้อ ส่วนการติดต่อโดยการสัมผัสแบบ person-to-person เป็นไปได้น้อยมากการเกิดโรคได้ต้องมีประวัติสัมผัสกับคนที่เป็นโรคอยู่หรือคนที่เป็นพาหะของเชื้อ (chronic carrier) อัตราการเกิดโรคไข้ไทฟอยด์และพาราไทฟอยด์ ได้ลดลงเป็นอย่างมากหลังจากที่การสาธารณสุขดีขึ้น ดังนั้นประเทศที่พัฒนาแล้วโรคนี้ไม่เป็นปัญหา แต่ประเทศที่กำลังพัฒนาและการสาธารณสุขยังไม่ดี โรคนี้ยังคงเป็นปัญหาสำคัญอยู่ ถ้าดูทั่วโลกในปี พ.ศ. 2543 มีคนเป็นไข้ไทฟอยด์ถึง 21 ล้านคน และมีคนตายมากถึง 216,500 คน (มากกว่า 100 คนต่อประชากร 100,000 คน) ส่วนพาราไทฟอยด์พบเพียง 5.4 ล้านคนเท่านั้น[7] ในพื้นที่ที่มีโรคนี้เป็นปัญหาอยู่ มักพบในเด็กอายุ 5-19 ปี รวมทั้งผู้ใหญ่ตอนต้น แต่ในประเทศอินเดีย อินโดนีเซีย และเวียดนาม พบว่าโรคนี้เกิดได้บ่อยในเด็กเล็กอายุระหว่าง 1-5 ปีด้วย รวมทั้งข้อมูลจากประเทศไทยและบังคลาเทศ ให้ผลเช่นเดียวกัน[8,9]

จำนวนเชื้อโรคที่กินเข้าไปมีความสัมพันธ์กับระยะฟักตัว อัตราการติดเชื้อ และความรุนแรงของโรค จากการศึกษาในอาสาสมัครที่แข็งแรงดีพบว่าต้องการเชื้อจำนวน 10^5-10^{10} ตัวจึงจะทำให้เกิดโรค[10] แต่เชื้อเพียง 1,000-1,000,000 ตัวก็ทำให้เกิดโรคได้เช่นกัน โดยเฉพาะในเด็กเล็กๆ จำนวนเชื้อที่น้อยกว่านี้ก็สามารถทำให้เกิดโรคได้ การเกิดระบาดของโรคพบว่าบางครั้งเชื้อเพียง

อาการไข้เป็นอาการสำคัญ ในสัปดาห์แรกไข้จะค่อยๆไต่ระดับสูงขึ้น (stepwise manner) อาจจะสูงถึง 40.0-40.5°C ได้ ลักษณะของไข้จะเป็นแบบ “remittent fever” และมักสูงสุดในช่วงเวลาบ่าย เมื่อเข้าสัปดาห์ที่สองไข้จะเริ่มสูงลอย อาการอื่นที่พบได้เช่น ปวดหัว รู้สึกอึดอัดไม่สบายในท้อง เบื่ออาหาร ซึม อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยตามตัว ตรวจร่างกายอาจพบตับม้ามโต มีตัวเหลืองตาเหลืองได้ กดเจ็บที่ท้อง ภาวะรู้สึกตัวเปลี่ยนไป ในช่วง 2 วันแรกของไข้ ร้อยละ 75 จะมีอาการปวดหัวร่วมด้วย (frontal headache) ในสัปดาห์แรกของโรค ระยะที่มีไข้จะสังเกตเห็นว่าชีพจรจะไม่เร็วทั้งๆ ที่มีไข้สูง (relative bradycardia) ในเด็กโตและผู้ใหญ่มักพบมีอาการไอแห้งๆ (dry bronchitic cough) ร่วมด้วย

อาการท้องเสียจริงๆ พบได้เพียงร้อยละ 30 เท่านั้น อุจจาระจะมีลักษณะที่เรียกว่า “pea soup” ซึ่งมีปริมาณไม่มาก อาจมีเม็ดเลือดแดงปนได้แต่ไม่ถึงเป็นมูกเลือด ส่วนใหญ่พบเม็ดเลือดขาวในอุจจาระแทบจะทุกรายถ้ามีอาการท้องเสียร่วมด้วย[13] ท้องเสียจะพบในพาราไทฟอยด์มากกว่าไทฟอยด์[14] ส่วนอาการท้องผูกพบได้ถึงร้อยละ 50 พบในผู้ใหญ่และเด็กโตมากกว่าเด็กเล็กๆ

สัปดาห์ที่สอง ประมาณวันที่ 7-10 ของไข้อาจจะมีผื่นเกิดขึ้นที่บริเวณหน้าท้องและหน้าอก เรียกว่า “rose spots” เป็นตุ่มแดงนูนเล็กน้อย อยู่เป็นกลุ่มๆ ละ 10-15 ตุ่ม ขนาด 2-4 มิลลิเมตร ผื่นนี้จะอยู่ไม่นานเกิน 3 วัน ผื่น “rose spots” พบได้ร้อยละ 5-20[15,16] ม้ามจะโตและกดเจ็บในช่วงสัปดาห์ที่สองของโรค ถ้าไม่ได้รับการรักษา ไข้จะสูงลอยตลอดได้นานถึง 4 สัปดาห์ ไข้จะเริ่มลดลงเองเมื่อย่างเข้าสัปดาห์ที่ 3-4 แต่ถ้าไข้ลงเองเฉียบพลันอาจเป็นเพราะมีเลือดออกในลำไส้ หรือมีลำไส้ทะลุเกิดขึ้น ซึ่งมักเกิดในช่วงสัปดาห์ที่ 3-4 เช่นกัน แต่พบไม่มากเพียงร้อยละ 3 เท่านั้น ในคนที่เป็นไข้ไทฟอยด์[17] ถ้าปล่อยไว้ไม่ได้รับการรักษาในที่สุดคนไข้จะเข้าสู่ระยะท้ายบางคนเรียกว่า “comavigil” เหมือนคนป่วยโรคจิต คือจะนอนลืมตา พูดพึมพำอยู่ในลำคอ ไม่ค่อยรู้สึกตัว ไม่สนใจสิ่งแวดล้อม

อาการแทรกซ้อนมักเกิดในช่วงสัปดาห์ที่ 2-3 ของโรค อาการที่สำคัญคือ ลำไส้ทะลุ น้ำท่วมปอด เยื่อหุ้มสมองอักเสบ ตับอักเสบ ไตอักเสบ เกิดในเด็กโตมากกว่าเด็กเล็กโดยเฉพาะในรายที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตอยู่นาน มีความดันเลือดต่ำ หรือมีภาวะ hypoalbulinemia ร่วมด้วย

อาการของไข้ไทฟอยด์ อาจมีไข้เพียงอย่างเดียว หรือบางครั้งเป็นรุนแรงมาก มีอาการแทรกซ้อนของระบบอื่นร่วมด้วย คนที่ไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้องจะ ทำให้มีไข้อยู่นานจนกลายเป็น ไข้เรื้อรังหาสาเหตุไม่ได้ (prolonged fever)

เชื้อ *S.ser typh*i สามารถติดจากแม่สู่ลูกได้ ระหว่างตั้งครรภ์แต่พบน้อยมาก เด็กทารกแรกเกิดที่เป็นไข้ไทฟอยด์จะมีอาการรุนแรงมากอาจถึงตายได้ มักเกิดภายใน 3 วันหลังคลอดจะมีอาการมีไข้ อาเจียน ท้องอืด ท้องเสีย อาจพบว่ามีตัวเหลือง ตับโต หรือชักร่วมด้วย บางครั้งอาจไม่แสดงอาการแต่ตรวจพบเชื้อในอุจจาระเพียงอย่างเดียวได้ เด็กเล็กอายุน้อยกว่า 5 ปี อาการที่เกิดขึ้นอาจคล้ายกับอาการของการติดเชื้อไวรัสทำให้แยกโรคได้ยาก ในเด็กเล็กมักไม่พบอาการแทรกซ้อนที่รุนแรงเหมือนในเด็กโตและผู้ใหญ่

ติดเชื้อในกระแสโลหิต

(Bacteremia & metastatic focal infection)

เชื้อ salmonella บางซีโรทัยป์ เช่น *S.ser typhi*, *S.ser*

ตารางที่ 2 การจำแนกเชื้อ salmonella

ชื่อ	Serotypes
Salmonella enterica subspecies enterica (I)	1454 (สัตว์เลือดอุ่น)
Salmonella enterica subspecies salmae (II)	489
Salmonella enterica subspecies arizonae (IIIa)	84
Salmonella enterica subspecies diarizonae (IIIb)	324
Salmonella enterica subspecies houtenae (IV)	70
Salmonella enterica subspecies indica (VI)	12
Salmonella bongori (V)	20

choleraesuis, *S.ser paratyphi*, *S.ser typhimurium*, *S.ser dubin*, *S.ser enteritidis*, *S.ser heidelberg*, *S.ser newport* พบว่าเมื่อมีการติดเชื้อเกิดขึ้นแล้วมักจะมีการรุกล้ำเข้าไปในกระแสโลหิต (bacteremia) ทำให้มีไข้ อาจมีอาการหนาวสั่น ปวดเมื่อยตามตัว เบื่ออาหาร น้ำหนักลดร่วมด้วย อาการเหล่านี้อาจเป็นอยู่ได้นานหลายวันหรือหลายสัปดาห์ ส่วนอาการท้องเสียที่เกิดขึ้นนั้นไม่จำเป็นว่าต้องมีมาก่อนที่จะมีอาการไข้ และในบางครั้งการตรวจเพาะเชื้อจากอุจจาระอาจจะตรวจไม่พบเชื้อได้ คนปกติทั่วไปที่มีอาการท้องเสียจากเชื้อ salmonella สามารถตรวจพบเชื้อในกระแสโลหิตได้ เช่นในเด็กทารกและคนแก่ แต่ตัวเลขอัตราการเกิดที่แท้จริงไม่ทราบเพราะมีรายงานตั้งแต่ร้อยละ 2 ถึงร้อยละ 45 ยิ่งในเด็กทารกแรกเกิดอาจจะพบการติดเชื้อในกระแสโลหิตได้สูงถึงร้อยละ 30-50[18] แต่โดยทั่วไปในเด็กทารกจะอยู่ที่ประมาณร้อยละ 2-6 เท่านั้น[19 20] ในเด็กบางครั้งอาจจะมีอาการท้องเสียโดยที่ไม่มีไข้ก็ได้ แต่ตรวจพบว่ามีการติดเชื้อในกระแสโลหิตร่วมด้วย[21] ในเด็กอาจตรวจพบเชื้ออยู่ในกระแสโลหิตได้นานหลายวันโดยที่เชื้อไม่รุกล้ำไปยังอวัยวะอื่น ซึ่งต่างจากผู้ใหญ่เมื่อมีการติดเชื้อในกระแสโลหิตแล้วมักจะมีการติดเชื้อไปที่อวัยวะอื่นๆ ร่วมด้วย และอัตราการตายจะสูงกว่าในเด็กมาก[22]

กลไกการเกิดโรคนอกลำไส้นั้น ขึ้นอยู่กับจำนวนเชื้อที่รับเข้าไป ร่วมกับความรุนแรงของเชื้อ (virulence) และภาวะภูมิคุ้มกันของตัวคนไข้เอง จำนวนเชื้อที่รับเข้าไปจะสัมพันธ์กับระยะฟักตัวของโรค แต่จำนวนเชื้อต้องเป็นเท่าใดและระยะเวลานานเท่าใดที่จะทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสโลหิต (bacteremia) แล้วทำให้มีการติดเชื้อนอกลำไส้นั้นยังไม่ทราบ เชื้อที่มี virulence สูงจะสามารถรุกล้ำเข้าไปในเซลผนังลำไส้ได้ง่ายและสร้างสารเคมีออกมา (invasin) ช่วยให้เชื้อมีชีวิตรอดไม่ถูกเม็ดเลือดขาวจับกินและสามารถเจริญเติบโตแบ่งตัวต่อไปได้ในเซล ความเป็นกรดในกระเพาะอาหารก็มีความสำคัญเพราะเชื้อจะถูกทำลายที่ตำแหน่งนี้เป็นแห่งแรก โดยทั่วไปในกระเพาะอาหารมีค่าของ pH ประมาณ 3.3 ดังนั้นเชื้อจะต้องมีขบวนการที่สร้างสารเคมี (acid shock proteins) ออกมาช่วยให้เชื้อทนต่อความเป็นกรดที่สูงเช่นนี้ได้จึงจะมีชีวิตรอด เมื่อเชื้อผ่านเข้าไปถึงลำไส้เล็กแล้ว เชื้อผ่านจะเข้าไปในผนังลำไส้โดยผ่าน M-cells ที่บริเวณ Payer's patches และเข้าไปสู่ระบบน้ำเหลืองในลำไส้ ซึ่งต่อมาจะกระจายไปได้ทั่วร่างกายโดยทางระบบน้ำเหลืองหรือทางกระแสโลหิต ในระหว่างนี้เชื้อจะเจริญและแบ่งตัวใน reticuloendothelial cells และ macrophages ที่อยู่ในต่อมน้ำเหลือง ตับ ม้าม ไขกระดูก ระยะนี้จะยังไม่มีอาการให้เห็นเพราะอยู่ในระยะฟักตัวของโรค เมื่อเชื้อมีจำนวนมากพอ เชื้อจะถูกปลดปล่อยเข้าสู่กระแสเลือดอีกครั้งเกิดมี secondary bacteremia และ macrophages จะปล่อย cytokines ออกมาทำให้เกิดอาการของไข้ไทฟอยด์ขึ้น[23] ระยะนี้เองที่เชื้อจะกระจายไปสู่อวัยวะอื่นๆ ที่อยู่นอกลำไส้ เกิดเป็นการติดเชื้อเฉพาะที่นอกลำไส้ (extra-intestinal complications) ให้เห็น

การติดเชื้อเฉพาะที่นั้นจะเกิดขึ้นที่อวัยวะใด ขึ้นอยู่อายุและโรคประจำตัวที่เป็นอยู่ เช่นเป็นโรคที่ทำให้ร่างกายมีภูมิต้านทานต่ำลงจากการติดเชื้อ เอชไอวี หรือ ได้รับยาสเตียรอยด์เป็นเวลานานๆ และยังขึ้นอยู่กับชนิดของเชื้อด้วย เช่น *S.ser typhimurium*,

S.ser enteritidis, *S.ser newport*, *S.ser heidelberg*, *S.ser saint-paul* ชอบไปที่สมอง เกิดเป็นเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ซึ่งในเด็กมักจะเกิดในช่วงอายุ 4 เดือนแรก[24,25] นอกจากไปที่สมองแล้ว ในเด็กเล็กๆ อาจเกิดเป็น pneumonia, osteomyelitis, septic arthritis, pericarditi, pyelitis, peritonitis, otitis media, cholecystitis, endophalmitis, cutaneous abscess เป็นต้น ส่วนผู้ใหญ่ที่อายุมากกว่า 50 ปี เมื่อมีการติดเชื้อในกระแสโลหิตแล้ว เชื้อชอบไปที่เส้นเลือดขนาดใหญ่ เช่นที่ femoral หรือ distal aorta ในตำแหน่งที่มีพยาธิสภาพอยู่ก่อนเช่นมี atherosclerotic plaque หรือ aneurysm เมื่อเกิดการติดเชื้อที่ตำแหน่งเหล่านี้แล้ว จะทำให้มีอัตราการตายสูง ตำแหน่งของการเกิดโรคแทรกซ้อนจากเชื้อ salmonella แสดงไว้ในตารางที่ 3

มีรายงานการเกิด Hemolytic-uremic syndrome หลังการติดเชื้อ *S.ser typhimurium*, *S.ser typhi*[26-28] แต่เนื่องจากทอกซินที่เชื้อ salmonella สร้างขึ้น มีความแตกต่างจากทอกซิน จากเชื้อ enterohemorrhagic *Escherichia coli* หรือ จากเชื้อ Shigella dysenteri 1 ที่เป็นสาเหตุทำให้เกิด Hemolytic-uremic syndrome ดังนั้นในคนเหล่านี้อาจติดเชื้อ 2 ชนิดพร้อมๆ กันแต่วินิจฉัยไม่ได้ จึงเข้าใจว่าเชื้อ salmonella อาจจะทำให้เกิด HUS ได้

ไม่แสดงอาการ และเป็นพาหะเรื้อรัง

(Asymptomatic chronic carrier state)

เมื่อหายจากการติดเชื้อ salmonella ไม่ว่าจะเป็น ไข้ไทฟอยด์ หรือท้องเสียก็ตาม บางคนจะยังคงตรวจพบเชื้อ salmonella ในอุจจาระได้นานถึง 1 ปี หรือมากกว่านั้นได้ ซึ่งแสดงว่าได้กลายเป็นพาหะของเชื้อ salmonella ชนิดเรื้อรังแล้ว โดยปกติเมื่อติดเชื้อ *S.ser typhi* และไม่ได้รับการรักษา เมื่อหายจากโรคพบว่าร้อยละ 10 จะตรวจพบเชื้อในอุจจาระได้นานถึง 3 เดือน มีเพียงร้อยละ 1-4[29] เท่านั้นที่จะกลายเป็นพาหะเรื้อรัง ถ้าเป็นจากเชื้อ nontyphoidal salmonella จะตรวจพบอยู่ไม่นานประมาณ 5 สัปดาห์ และเป็นพาหะไม่มากประมาณร้อยละ 1 เท่านั้น[5,30] แต่ถ้าเป็นเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี[5] คนสูงอายุ เพศหญิง เป็นโรคที่เกี่ยวกับท่อน้ำดี หรือมีการติดเชื้อ Schistosoma haematobium ร่วมด้วย พบว่าคนเหล่านี้จะมีโอกาสเป็นพาหะได้สูงกว่าคนอื่นๆ ซึ่งคนพวกนี้จะไม่มีอาการแต่จะเป็นรังโรคที่แพร่กระจายเชื้อออกสู่ในชุมชนต่อไป การที่จะบอกว่าเป็นพาหะเรื้อรังจะต้องตรวจพบเชื้อ salmonella ปนออกมากับอุจจาระหรือปัสสาวะนานมากกว่า 1 ปีขึ้นไป คนที่เป็นพาหะเรื้อรังของเชื้อ *S.ser typhi* หรือ *S.ser paratyphi* มีโอกาสที่จะเป็นมะเร็งของระบบทางเดินน้ำดี หรือระบบทางเดินอาหารสูงกว่าคนที่ไม่เป็นพาหะของเชื้อ[31] การตรวจทางน้ำเหลืองจะช่วยบอกได้ว่าคนคนนั้นเป็นพาหะเรื้อรังหรือไม่ เพราะคนที่เป็นพาหะจะมีแอนติบอดี้ต่อ Vi antigen สูงมาก

การวินิจฉัยโรค

เนื่องจากมีเชื้อโรคหลายชนิดทำให้เกิดอาการท้องเสีย มีไข้ ปวดท้อง ได้คล้ายๆ กัน ดังนั้นต้องอาศัยการตรวจเพาะเชื้อทางห้องปฏิบัติการร่วมกับอาการทางคลินิก จึงจะบอกถึงเชื้อที่เป็นสาเหตุของท้องเสียได้

สำหรับไข้ไทฟอยด์ หรือ พาราไทฟอยด์ การยืนยันการวินิจฉัยจะต้องแยกเชื้อได้เป็น *S.ser typhi* หรือ *S.ser paratyphi* จากสิ่งส่งตรวจ เช่น เลือด ไขกระดูก sterile sites อุจจาระ หรือน้ำจากลำไส้ ตำแหน่ง rose spots สามารถพบเชื้อได้เช่นกัน

การตรวจพบเชื้อในอุจจาระเพียงอย่างเดียวไม่สามารถบอกได้ว่าคนคนนั้นเป็นไข้ไทฟอยด์หรือ พาราไทฟอยด์อยู่ ณ ขณะนั้น เพราะคนคนนั้นอาจเป็นพาหะของเชื้อ salmonella อยู่แต่ดั้งเดิม ในคนที่เป็นพาหะการตรวจหา Vi antigens ในน้ำเหลืองโดยวิธี agglutination จะช่วยยืนยันว่าคนคนนั้นเป็นพาหะจริง เพราะในคนที่เป็นพาหะจะมี Vi antigens สูง การตรวจด้วยวิธีนี้มีความไวสูงถึงร้อยละ 70-80 และความเฉพาะเจาะจงสูงถึงร้อยละ 95

ความไวในการพบเชื้อจากเลือดมีเพียงร้อยละ 50-70 เท่านั้น เพราะจำนวนเชื้อในเลือดส่วนใหญ่มีไม่มากและต้องใช้เวลานานกว่าเชื้อจะขึ้น แต่ถ้าปั่นแยกเอาส่วน buffy-coat หรือเม็ดเลือดขาวมาเพาะเชื้อแทนจะตรวจพบเชื้อได้เร็วขึ้นเนื่องจากเชื้อส่วนใหญ่อยู่ในเม็ดเลือดขาว[32] แต่ไม่ช่วยให้ความไวดีขึ้น ปริมาณเลือดที่ใช้ตรวจต้องมีสัดส่วนที่เหมาะสมกับอาหารเลี้ยงเชื้อ (broth culture) ที่ใช้ด้วย ดังนั้นในผู้ใหญ่ควรใช้เลือด 10-15 มิลลิลิตร และในเด็กควรใช้เลือด 2-4 มิลลิลิตร ควรรีบส่งห้องปฏิบัติการทันทีไม่ควรเก็บแช่ตู้เย็น เพราะต้องการอุณหภูมิ 15-40 องศาเซลเซียสในระหว่างการขนส่งเพื่อเพาะเชื้อ ในไขกระดูกมีเซลเม็ดเลือดขาวอยู่มาก ดังนั้นการเพาะเชื้อจากไขกระดูกจะให้ผลที่ดีกว่าและเร็วกว่า ให้ความไวถึงร้อยละ 80-95 การเพาะเชื้อจากน้ำในลำไส้ส่วนดูโอดินั่ม ให้ความไวร้อยละ 58 แต่ไม่นิยมทำกันเพราะคนไข้มักจะป่วยเกินไปที่จะกลืนแคปซูลที่ใช้สำหรับเก็บสิ่งส่งตรวจได้[33]

ตารางที่ 3 โรคแทรกซ้อนจากเชื้อ Salmonella enterica

Organ system	Incidence (%)	Risk Factors	Manifestation
Endocarditis	0.2-0.4	Cardiac abnormalities-eg, existing valvular abnormalities, rheumatic heart diseases, congenital heart defects	Valvular vegetation, infected mural thrombus
Arteritis	rare	Atherosclerosis, aortic aneurysm, endocarditis, prosthetic graft, myelodysplasia	Prolonged fever, pain:- back, chest, abdomen
Central nervous system	0.1-0.9	Infants (esp. neonate), malignancy, endocarditis, congenital heart disease, paranasal sinus infections, pulmonary infections, meningitis, trauma, surgery, osteomyelitis of the skull	Meningitis, brain abscess ventriculitis, encephalopathy, subdural empyema
Bone	<1 %	Sickle cell anemia, male gender, connective tissue disease, immunosuppression	Femur, tibia, humerus, lumbar vertebrae
Joints - reactive	0.6	HLA-B27, antibiotic therapy	$\geq$ 3 joints involved (esp. knee, ankle, wrist, sacroiliac)
Joints - septic	0.1-0.2	Osteoarthritis, connective tissue disease, Sickle cell anemia, prosthetic joints	Knee, hip, shoulder
Hepatobiliary system	rare	Cholelithiasis, cirrhosis, amoebic abscess, hepatocellular carcinoma, pyogenic infection, intravenous drug use, splenic trauma, HIV, haemoglobinopathy	Hepatomegaly, cholecystitis, hepatic abscess
Muscle/soft tissue	rare	Local trauma, male gender, diabetes, HIV in fection	Abscess, pyomyositis
Splenic	rare	Sickle cell anemia, splenic cyst, splenic hematoma	Splenomegaly
Urinary	0.6	Urolithiasis, malignancy, renal transplant, pelvic pathology, systemic abnormalities	Cystitis, pyelonephritis
Genital	rare	Pregnancy, renal transplant	Ovarian abscess, testicular abscess, prostatitis
Soft tissue	<1	Local trauma, immunosuppression	Pustular dermatitis, abscess, wound infection
Haematologic system	rare		Haemophagocytosis syndrome

การตรวจทางน้ำเหลือง ด้วยวิธี Widal test ที่ใช้มาแต่เดิมนั้น เป็นการตรวจหาแอนติบอดีต่อตัวเชื้อ *S.ser typhi* และ *S.ser paratyphi* มีความไวร้อยละ 64 และความจำเพาะเจาะจงร้อยละ 76 สู้การเพาะเชื้อจากเลือดไม่ได้ ความไวและความจำเพาะเจาะจงยังมีความแตกต่างกันในแต่ละห้องปฏิบัติการอีกด้วย และสามารถมี cross-react กับเชื้อ enterobacteriaceae[34] ได้ ผลการตรวจมี ลบลวง (false negative) และบวกลวง (false positive) สูง แต่ในประเทศที่กำลังพัฒนายังใช้กันอยู่ แม้แต่ในประเทศไทยโรงพยาบาลหลายแห่งยังใช้อยู่ เพราะไม่สามารถเพาะเชื้อในเลือดได้ การตรวจเพียงครั้งเดียวจะแปลผลได้ยาก ต้องส่งตรวจ 2 ครั้ง ครั้งแรกในขณะที่กำลังไม่สบายอยู่ ครั้งที่สองเมื่อหายดีแล้ว เพื่อดูว่ามี rising four-fold titer หรือไม่

ชุดตรวจทางน้ำเหลืองเพื่อหาเชื้อ S.ser typhi ที่เป็น commercial kits ปัจจุบันมี 3 บริษัท แต่ในประเทศไทยไม่มีใช้

1). Multi-test dip-sticks (PANBIO INDX, Baltimore, MD, USA) sensitivity 89%, specificity 53%

2) Typhoidot (Malaysian Biodiagnostic Research SDN BHD) sensitivity 79%, specificity 89%

3) Tubex test (IDL Bideh, Solletuna, Sweden) sensitivity 78%, specificity 89%

คณะเวชศาสตร์เขตร้อนมหาวิทยาลัยมหิดล โดย อาจารย์ วันเพ็ญ ชัยคำภา ได้การพัฒนาชุดการตรวจหาแอนติเจนของเชื้อ salmonella ในปัสสาวะของคนไข้ ด้วยวิธี dot ELISA จากปัสสาวะในตอนเช้าเป็นเวลา 3 วันติดต่อกัน โดยใช้ monoclonal antibody พบว่ามีความจำเพาะเจาะจงร้อยละ 100 ความไวร้อยละ 65 เมื่อตรวจจากปัสสาวะ 1 วัน และความไวจะเพิ่มเป็นร้อยละ 95 ถ้าตรวจจากปัสสาวะ 3 วันติดต่อกัน ช่วยในการวินิจฉัยโรคไข้ไทฟอยด์ได้ดีมาก[35,36] การตรวจโดยใช้ DNA probes หรือวิธี polymerase chain reaction (PCR) เป็นวิธีที่ดี ตรวจได้รวดเร็วและให้ความถูกต้องแม่นยำสูงเช่นกัน แต่ราคายังแพงและยังไม่สามารถนำมาใช้ตรวจได้ทั่วๆ ไป

การรักษา

การให้ยาปฏิชีวนะในคนที่ท้องเสียยังคงเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ว่าจำเป็นหรือไม่ เพราะ salmonellosis นี้สามารถหายเองได้ภายใน 5-7 วันแม้ไม่ได้ยาปฏิชีวนะ การรักษาเพียงแต่ป้องกันไม่ให้เกิดการขาดน้ำและเกลือแร่ รวมทั้งป้องกันการแพร่กระจายเชื้อไปสู่คนอื่นและชุมชน ยาปฏิชีวนะที่ให้ไปอาจจะไม่ได้ผลด้วยซ้ำไป เนื่องจากเชื้อส่วนใหญ่เริ่มดื้อยามากขึ้นเป็นเพราะมีการใช้ยาปฏิชีวนะหลายชนิดที่ใช้ในคน ให้แก่สัตว์เลี้ยงด้วย แต่ให้ในขนาดต่ำๆ เพื่อเร่งการเจริญเติบโตของสัตว์ เชื้อในสัตว์จึงดื้อยา เมื่อคนรับเชื้อเข้ามาดังนั้นยาปฏิชีวนะทั่วๆ ไปที่นิยมใช้รักษาท้องเสียจึงอาจจะไม่มีผลต่อการรักษา

เชื้อที่ตรวจพบจากอุจจาระอาจไม่ใช่เชื้อสาเหตุที่แท้จริงของท้องเสียก็ได้ และถ้าเป็นเชื้อ non-typhoidal salmonella จริง การให้ยาปฏิชีวนะจะทำให้เชื้อถูกขับออกมากับอุจจาระนานขึ้น แทนที่จะหายไปหลังจากหายอาการท้องเสีย ซึ่งเป็นผลเสียมากกว่า และในกรณีที่เกิดจากเชื้อ *Escherichia coli* O157:H7 (EHEC) การให้ยาปฏิชีวนะจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด hemolytic uremic syndrome (HUS)[37] Nelson และคณะศึกษาในเด็กที่เป็น salmonellosis พบว่าเด็กที่ได้รับยา ampicillin หรือ amoxicillin เชื้อจะออกมาในอุจจาระนานขึ้น และโรคกลับเป็นซ้ำ (relapse) สูงกว่าเด็กที่ไม่ได้รับยา[38] ซึ่งอาจเป็นเพราะยาปฏิชีวนะทำให้เชื้อประจำถิ่นตายไปหรือหยุดการเจริญเติบโตจึงไม่มี “protective effect” จากเชื้อประจำถิ่นช่วย จึงทำให้โรคกลับเป็นซ้ำ

กรณีเป็นไข้ไทฟอยด์ มีความจำเป็นต้องให้ยาปฏิชีวนะเพื่อหวังผลป้องกันอาการแทรกซ้อนที่รุนแรง ลดอัตราการตาย ช่วยให้อาการต่างๆ ดีเร็วขึ้น และช่วยป้องกันการกลับเป็นซ้ำ รวมทั้งป้องกันไม่ให้เกิดเป็นพาหะของเชื้อเมื่อหายจากโรค คนไข้ส่วนใหญ่โดยเฉพาะในผู้ใหญ่สามารถให้การรักษาที่บ้านได้ ไม่จำเป็นต้องนอนรักษาในโรงพยาบาล แต่ถ้ามีอาการ อาเจียนมาก ท้องเสียรุนแรง ปวดท้อง ท้องอืดมาก จึงจะมีความจำเป็นต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อให้ยาปฏิชีวนะทางเส้นเลือด

การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะต้องอาศัยข้อมูลการดื้อยาในแต่ละพื้นที่มาพิจารณาเป็นสำคัญ เพราะในแต่ละแห่งเชื้ออาจมีความไวต่อยาไม่เท่ากันรวมทั้งดื้อยาแตกต่างกันด้วย โดยทั่วไปถ้าเป็นเชื้อ *S.ser typhi* พบในบ้านเราน้อยลงแล้ว เพราะการสาธารณสุขดีขึ้น เรื่องเชื้อ *S.ser typhi* ดื้อยาจึงพบน้อยและไม่เป็นปัญหามากนัก แต่ถ้าเป็น non-typhoidal salmonella จะมีปัญหามากกว่าและพบเป็นสาเหตุของโรคได้มากกว่า S.ser typhi จากการศึกษาของ พญ.พจณีย์ และคณะที่ รพ. ศิริราช ระหว่างปี พ.ศ. 2534-38 พบว่าเชื้อ salmonella ที่แยกได้และทำ susceptibility นั้น ถ้าเป็น *S.ser typhi* ส่วนใหญ่ยังไวต่อยาในกลุ่มเบต้าแลคแตม

หลายชนิดดื้อยู่ ร้อยละ 100 ยกเว้น ampicillin ความไวจะลดลงเหลือร้อยละ 87.5 และ ampicillin/sulbactam จะเหลือร้อยละ 93.3 ส่วน trimethoprim/sulfamethoxazole และ chloramphenicol ความไวจะลดลงเหลือร้อยละ 87.5 ส่วนยา fluoroquinolone ความไวจะยังดีอยู่ แต่เมื่อเปรียบเทียบกับเชื้อ salmonella ชนิดอื่นๆ ที่ไม่ใช่ *S.ser typhi* เช่น *S.ser choleraesuis*, *S.ser typhimurium, S.ser enteritidis* ความไวของยาจะลดลงมากกว่า[39]

ยา Fluoroquinolone เช่น ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin เป็นยาที่ดีสำหรับฆ่าเชื้อ salmonella ถ้าเชื้อไม่ดื้อยา จึงนิยมนำมาใช้ในสำหรับรักษาอาการท้องเสียที่สงสัยว่าเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียไม่เฉพาะแต่เชื้อ salmonella อัตราการหายจะสูงถึงร้อยละ 98 ไข้จะหายไปภายใน 4 วัน และการเกิดเป็นพาหะน้อยกว่าร้อยละ 2[40] ยานี้จะช่วยทำให้อาการดีขึ้นเร็วและกำจัดเชื้อ salmonella ออกไปจากอุจจาระได้เร็วขึ้น ลดการเป็นพาหะเรื้อรังของเชื้อ salmonella แต่จากหลายๆ การศึกษาที่ให้ยาปฏิชีวนะไม่ว่าจะให้ยาเพียงครั้งเดียวหรือให้นาน 7 วัน พบว่าการให้ยาจะทำให้ช่วยอาการดีเร็วขึ้นได้เพียง 1-3 วัน[41] ดังนั้นจึงไม่ควรให้ยาปฏิชีวนะแก่คนไข้ทุกรายที่สงสัยว่าท้องเสียจากเชื้อ salmonella ควรเลือกให้เป็นรายๆ ไป ให้เฉพาะในรายที่มีอาการรุนแรงและมีความเสี่ยงที่จะเกิด bacteremia แล้วเชื้อไปก่อโรคแทรกซ้อนในอวัยวะอื่นๆ เช่นในเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 3 เดือน (ผู้เชี่ยวชาญบางท่านให้ในเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปี) หรือคนแก่อายุมากว่า 50 ปี หรือมีโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง ระยะเวลาให้ยานิยมให้เพียง 48-72 ชั่วโมง หรือจนกว่าไข้ไม่มีแล้ว หรือให้ 3-7 วัน ก็ได้ ซึ่งจะเพียงพอสำหรับการรักษาอาการ ในกรณีที่มี salmonellosis ระบาดในชุมชนหรือสถาบันเช่น โรงพยาบาล โรงเรียน หรือ nursing home การให้ยาปฏิชีวนะจะช่วยลดการแพร่เชื้อจากอุจจาระ ทำให้การระบาดหยุดลงได้เร็วกว่าการไม่ให้ยา[42]

ยา Fluoroquinolone เป็นยาที่ดีสำหรับเชื้อ salmonella ใช้ได้ดีทั้งในผู้ใหญ่และเด็ก และมียาชนิดรับประทานจึงทำให้มีการใช้ยานี้กันมาก และหลายๆ ประเทศในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ประชาชนสามารถหาซื้อยากลุ่มนี้ได้เองตามร้านขายยาทั่วไป โดยไม่ต้องมีใบสั่งยาจากแพทย์ ดังนั้นพบว่าเชื้อ salmonella ในประเทศแถบนี้ดื้อต่อยา ciprofloxacin สูงมากขึ้นเรื่อยๆ ทุกปี ดังจากรายงานของ Hakanen A และคณะ[43] ที่ได้แยกเชื้อ Salmonella enterica serotypes ต่างๆ จากประชากรของประเทศฟินแลนด์ที่เดินทางกลับจากการท่องเที่ยวในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ในระหว่าง ปี พ.ศ. 2538-2542 พบว่าเชื้อ salmonella ในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ที่แยกได้ดื้อต่อยา ciprofloxacin (MIC $\geq$ 0.125 ug/ml) เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 3.9 ในปี พ.ศ. 2538 เป็นร้อยละ 23.5 ในปี พ.ศ. 2542 ($p < 0.001$) โดยเฉพาะประชากรที่เดินทางกลับมาจากประเทศไทยเชื้อมีการดื้อยาเพิ่มขึ้นมากที่สุดคือ เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 5.6 ในปี พ.ศ. 2538 เป็นร้อยละ 50.0 ในปี พ.ศ. 2542 ($p < 0.001$) และเมื่อเปรียบเทียบกับเชื้อ salmonella ที่แยกได้จากประชากรทั่วไปในประเทศฟินแลนด์เองพบว่าเชื้อมีการดื้อยาน้อยมาก โดยเชื้อดื้อยาเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 0.0 ในปี พ.ศ. 2538 เป็นร้อยละ 4.1 ในปี พ.ศ. 2542

ยา ciprofloxacin ถือว่าเป็นยาที่ดีต่อเชื้อ salmonella เพราะก่อนหน้านี้ที่ใช้ยา ampicillin, amoxicillin, chloramphenicol หรือ TMP/SMX พบว่าจะมีอาการกลับเป็นซ้ำ (relapse) ภายใน 8 สัปดาห์ได้ประมาณร้อยละ 5-10 และเป็นพาหะเรื้อรังได้ แต่ถ้าใช้ยา ciprofloxacin รักษาครบ 14 วัน โอกาสที่จะกลับเป็นซ้ำน้อยลงเหลือประมาณร้อยละ 0-1 เท่านั้น และไม่พบว่าเป็นพาหะเรื้อรัง

มีการศึกษาทดลองใช้ยา ofloxacin ในระยะเวลาสั้นๆ 2, 3 หรือ 5 วัน ในกรณีที่เป็นเชื้อ *S.ser typhi* ดื้อยาหลายตัว (MDR) แต่ไม่ดื้อต่อยาในกลุ่ม nalidixic-acid พบว่าไข้จะหายไปภายใน 4 วัน มีอาการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่าร้อยละ 3 ดังนั้นจึงอาจนำยา ofloxacin มาใช้รักษาในกรณีที่มีการระบาดของเชื้อ S.ser typhi ในชุมชน เพื่อให้การระบาดของโรคสิ้นสุดโดยเร็ว แต่ถ้าเป็นเชื้อที่ดื้อยา nalidixic-acid การให้ ofloxacin เป็นเวลา 7 วัน จะมีอัตราการหายเพียงร้อยละ 75 เท่านั้น และต้องใช้เวลา 7 วันไข้จึงจะลง หลังจากหายแล้วยังสามารถตรวจพบเชื้อในอุจจาระได้สูงถึงร้อยละ 19[44,45] อาจเป็นเพราะยา ofloxacin ถูกขับออกมาในอุจจาระได้น้อยสู้ยา ciprofloxacin ไม่ได้

Azithromycin และยา cefixime เป็นยาที่สามารถนำมารักษาไข้ไทฟอยด์ได้ดีเช่นกัน แต่ใช้เป็น second line drug พบว่ามีอัตราการหายมากกว่าร้อยละ 90 ไข้หายไปภายใน 5-7 วัน การกลับเป็นซ้ำและการตรวจพบเชื้อในอุจจาระเมื่อหายแล้วจะน้อยกว่าร้อยละ 4[46] ขนาดยา azithromycin ที่ให้ 10 มก./กก./วัน เป็นเวลา 7 วัน และ cefixime 20 มก./กก./วัน เป็นเวลา 7-14

วัน นอกจากนี้มีการทดลองใช้ยา azithromycin ขนาด 20 มก./กก./วัน เป็นเวลา 5 วัน มารักษา *S.ser typhi* เปรียบเทียบกับการใช้ยา ceftriaxone ขนาด 75 มก./กก./วัน พบว่ายาทั้งสองให้ผลในการรักษาไม่แตกต่างกัน แต่กลุ่มที่ได้ azithromycin (32 คน) ไม่พบว่ามี relapse เกิดขึ้น เทียบกับกลุ่มที่ได้ ceftriaxone (36 คน) มี relapse เกิดขึ้น (6 คน : $p < 0.05$)[46] 5 คนที่ relapse ตรวจพบเชื้อ *S.ser typhi* ในกระแสเลือดด้วย เนื่องจาก azithromycin เป็นยาที่ดีมีระดับของยาในเม็ดเลือดขาว (macrophage, neutrophil) สูงกว่าเลือดถึง 100 เท่า ทำให้ยาสามารถฆ่าเชื้อ salmonella ได้ดีเพราะเชื้อ salmonella เป็นเชื้อที่อยู่ในเซลเช่นเดียวกัน

เชื้อ *S.ser typhi* เริ่มดื้อยาหลายๆ ตัว (multi drugs resistance: MDR) เกิดขึ้นเช่นกัน ในกรณีนี้การตอบสนองต่อการรักษาจะช้ากว่าเชื้อที่ไวต่อยา และจะมีอาการแทรกซ้อนเกิดขึ้นสูงกว่า อัตราการตายมากกว่า ในพื้นที่ที่เชื้อไม่ดื้อยา การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะสามารถให้ยาชนิดรับประทานได้เช่น amoxicillin 100 มก./กก./วัน หรือ trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) 8 มก./กก/วัน ของ TMP เป็นเวลา 14 วัน แต่ในพื้นที่ที่มีเชื้อดื้อยาสูงนิยมให้เป็น ciprofloxacin 20-30 มก./กก/วัน หรือ cefixime 20 มก./กก/วัน แบ่งให้ เช้า-เย็น เป็นเวลา 14 วัน ถ้ายาชนิดกินใช้ไม่ได้ผลควรให้เป็นชนิดฉีดแทน เช่น ceftriaxone 80-100 มก./กก/วัน เป็นเวลา 14 วัน แต่ในปัจจุบันเริ่มพบเชื้อ salmonella ดื้อยา ceftriaxone รวมทั้งยาในกลุ่ม extended-spectrum cephalosporins, aminoglycosides, aztreonam เช่นเชื้อ *S.ser typhimurium* phage type 104 (DT104)

มีการศึกษาใช้ยาปฏิชีวนะ 2 ตัวคือ ciprofloxacin และ amoxicillin ร่วมกันเพื่อรักษาไข้ไทฟอยด์ในกรณีที่เชื้อ *S.ser typhi* ดื้อยา fluoroquinolone พบว่าในหลอดทดลองค่า minimum inhibitory concentration (MIC) ของเชื้อ *S.ser typhi* ต่อยา ciprofloxacin แต่เดิมที่มากกว่า 1 mg/L จะลดลงเหลือเพียง 0.004-0.256 mg/L เท่านั้น และถ้าใช้ยา ciprofloxacin ร่วมกับ gentamicin จะให้ผลเช่นเดียวกันด้วย[47,48] แต่ในทางคลินิกการใช้ยา fluoroquinolone ร่วมกับ third-gentamicin พบว่าให้ผลไม่ดีไปกว่าการใช้ยาเพียงตัวเดียว

ระยะเวลาในการให้ยาปฏิชีวนะ ในกรณีที่มีอาการไม่รุนแรงไม่มีอาการแทรกซ้อน สามารถให้เป็นยาชนิดรับประทานที่บ้านได้ ระยะเวลาจะแตกต่างกันขึ้นอยู่กับยาที่เลือกใช้ดังตารางที่ 4 ถ้าใช้ยา ciprofloxacin หรือ ofloxacin ชนิดรับประทาน รักษาในรายที่อาการไม่รุนแรง ระยะเวลา 5-7 วันก็เพียงพอ เนื่องจากระดับยาในเม็ดเลือดขาวสูงเพียงพอที่จะฆ่าเชื้อได้ดีไม่ต้องรอถึง 14 วัน ดังเช่นยากลุ่มอื่น แต่ในกรณีที่มีอาการรุนแรงหรือมีอาการแทรกซ้อนซึ่งจำเป็นต้องรับตัวไว้ในโรงพยาบาลต้องให้เป็นยาชนิดฉีด จะเลือกใช้ ciprofloxacin ก่อนในกรณีที่พื้นที่นั้นไม่มีปัญหาเชื้อดื้อยา แต่ถ้าในพื้นที่นั้นมีปัญหาเชื้อดื้อยาควรเลือกใช้ ceftriaxone หรือ cefotaxime แทน ควรให้ยาทางเส้นเลือดดำนานอย่างน้อย 10 วัน หรือจนกว่าไข้ลงดีเป็นเวลา 5 วัน จึงจะเปลี่ยนเป็นยาชนิดรับประทานต่อจนครบ 10-14 วัน ระยะเวลาการให้ยาพบว่าถ้าให้นานจะลดอัตราการเกิดเป็นซ้ำได้ดีกว่าการให้ยาสั้น

ประเทศอินโดนีเซีย มีการใช้ยาสเตียรอยด์ (dexamethazone) กับคนไข้ไทฟอยด์ที่มีอาการรุนแรงเช่นมี delirium, obtundation, stupor, coma, shock พบว่าจะช่วยให้อัตราการรอดตายดีขึ้น จากร้อยละ 50 เหลือเพียงร้อยละ 10 ขนาดยาที่ให้ 3 มก/กก ให้ช้าๆ ภายใน 30 นาทีในครั้งแรก แล้วตามด้วยขนาด 1 มก./กก. ทุก 6 ชั่วโมง รวมทั้งสิ้น 8 ครั้ง[49,50]

ในรายที่มีลำไส้ทะลุต้องรีบให้การรักษา และรีบนำไปผ่าตัดให้เร็วภายใน 6 ชั่วโมง เพื่อป้องกันการตาย การติดเชื้อเอชไอวีหรือเป็นโรคเอดส์เป็นปัจจัยเสี่ยงอันหนึ่งที่จะเกิด salmonellosis และมีภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตตามมา เชื้อที่พบส่วนใหญ่มักเกิดจาก non-typhoidal salmonella มากกว่า S.ser typhi ผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำให้รักษาด้วยยาปฏิชีวนะนานกว่าปกติ คือให้ 4-6 สัปดาห์ เพื่อช่วยในการกำจัดเชื้อให้หมดและป้องการกลับเป็นซ้ำ ยา zidovudine มีฤทธิ์ต่อเชื้อ salmonella ด้วยในหลอดทดลอง ดังนั้นคนไข้ที่ได้รับยานี้ร่วมด้วยอาจช่วยป้องการกลับเป็นซ้ำได้[51]

การตรวจเพาะเชื้อจากอุจจาระเพื่อดูว่าเชื้อหมดไปหรือไม่นั้นไม่จำเป็นต้องทำเพราะเชื้อจะถูกปล่อยออกมาในอุจจาระเป็นระยะๆ หลังจากหายจากโรคทำให้ตรวจไม่พบเชื้อทุกครั้ง แต่การตรวจเพาะเชื้อในอุจจาระเพื่อติดตามผลการรักษาจะมีประโยชน์เฉพาะในคนที่ทำงานเกี่ยวข้องกับอาหาร เช่น แม่ครัว หรือ บุคลากรในโรงพยาบาล ซึ่งต้องตรวจไม่พบเชื้อ salmonella ในอุจจาระ 1-2 ครั้งก่อน จึงจะอนุญาตให้กลับไปทำงานได้ และถ้าได้รับยาปฏิชีวนะในระหว่างการรักษาต้องหยุดยาปฏิชีวนะไม่ต่ำกว่า 48 ชั่วโมงก่อนจึงจะตรวจเพาะเชื้อจากอุจจาระ ถ้าเป็นเชื้อ non-ty-

ตารางที่ 4 ยาสำหรับรักษา Salmonella typhi

ชื่อยา	ขนาด (mg/kg/day)		ระยะเวลา
Uncomplicated typhoid			
First line			
Ciprofloxacin	oral	20-30	5-7 วัน
Ofloxacin	oral	10	5-7 วัน
Second line			
Cefixime	oral	20	7-14 วัน
Azithromycin	oral	10	7 วัน
Amoxicillin	oral	100	10-14 วัน
Bactrim	oral	8-12 (TMP)	10-14 วัน
Chloramphenicol	oral	50-75	14-21 วัน
Complicated typhoid			
First line			
Ciprofloxacin	IV	30	10-14 วัน
Ofloxacin	IV	10	10-14 วัน
Second line			
Ceftriaxone	IV	80-100	10-14 วัน
Ampicillin	IV	200	10-14 วัน
Bactrim	IV	8-12 (TMP)	14 วัน
Chloramphenicol	IV	75-100	14-21 วัน

phoidal solmonella จะตรวจพบเชื้ออยู่นานมากกว่า 1 ปีนั้นน้อย ไม่เหมือน *S.ser typhi* ซึ่งพบได้นานกว่า บางครั้งอาจมีความจำเป็นต้องให้ยาปฏิชีวนะเพื่อกำจัดเชื้อในคนที่เป็นพาหะ ซึ่งต้องให้ยาเป็นระยะเวลานาน ในผู้ใหญ่ถ้าใช้ยา ciprofloxacin ขนาด 750 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 28 วัน ร้อยละ 80 จะหายจากการเป็นพาหะได้หรือใช้ norfloxacin ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 28 วัน พบว่าคนไข้ 11 คนใน 12 คนหายได้[52,53] แต่ถ้ามีนิ่วในถุงน้ำดีต้องตัดเอาถุงน้ำดีออกจึงจะกำจัดเชื้อได้หมดไปเพราะลำพังยาปฏิชีวนะเพียงอย่างเดียวไม่เพียงพอ

การป้องกัน

สมัยก่อนการสาธารณสุขยังไม่ดี ประชาชนในชนบทไม่มีส้วมใช้ นิยมขับถ่ายลงแม่น้ำลำคลองหรือตามทุ่งนา การประกอบอาหารทำไม่ถูกสุขลักษณะ เชื้อจึงมีโอกาสแพร่กระจายติดต่อมาสู่คนได้ง่ายจากอาหารและน้ำดื่ม จึงเป็นไข้ไทฟอยด์และมีการระบาดเป็นครั้งคราว ทำให้สมัยก่อนต้องฉีดวัคซีนป้องกันไข้ไทฟอยด์ให้แก่เด็กและผู้ใหญ่ทุกปี แต่ในปัจจุบันไม่มีการฉีดวัคซีนป้องกันไทฟอยด์ในประเทศไทยแล้ว เพราะเชื้อ *S.ser typhi* ไม่เป็นปัญหาอีกต่อไป แต่เชื้อ salmonella ตัวอื่นๆ ที่ไม่ใช่ *S.ser typhi* กลับกลายเป็นปัญหาสำคัญแทน

เด็กเล็กที่นอนป่วยในโรงพยาบาลด้วยอาการท้องเสีย การป้องกันการแพร่เชื้อจะใช้ contact precautions ร่วมกับ standard precautions จนกว่าจะตรวจเพาะเชื้อจากอุจจาระไม่พบเชื้อ 3 ครั้งติดต่อกัน และต้องทำหลังจากหยุดยาปฏิชีวนะไปแล้ว 48

ชั่วโมง ถ้าอยู่บ้านจะส่งกลับเข้าไปเลี้ยงในสถานรับเลี้ยงเด็กหรือโรงเรียนได้ต่อเมื่อตรวจไม่พบเชื้อในอุจจาระอย่างน้อย 3 ครั้งติดต่อกัน เช่นกัน

วัคซีนป้องกันที่ใช้กันอยู่มีเฉพาะป้องกัน ไข้ไทฟอยด์ ซึ่งเกิดจากเชื้อ S.ser typhi เท่านั้น ยังไม่มีวัคซีนสำหรับป้องกันการเกิดโรค salmonellosis ดังนั้นการหลีกเลี่ยงอาหารที่มีเชื้อ salmonella ปนเปื้อนจึงเป็นสิ่งสำคัญในการป้องกัน โดยการระมัดระวังในเรื่องการบริโภคอาหารที่ทำมาจากสัตว์ต่างๆ โดยเฉพาะสัตว์ปีก รวมทั้งผลิตภัณฑ์จากสัตว์เช่น นม และไข่ อาหารที่ปรุงไม่สุก อาหารที่มีไข่ดิบหรือน้ำนมที่ไม่ได้ผ่านการฆ่าเชื้อเป็นส่วนประกอบของอาหาร ซึ่งบางครั้งเราอาจจะไม่ตระหนักถึงเช่น น้ำสลัด ไอศกรีมสูตรทำเองกับบ้าน หรืออาหารประเภท homemade อื่นๆ หรือแม้แต่อาหารประเภทผลไม้ก็มีรายงานทำให้เกิดการระบาดของโรค salmonellosis ได้เช่นกัน จึงต้องปรุงให้สุกและล้างให้สะอาดก่อนการบริโภค การรับประทานอาหารนอกบ้านถ้าได้รับอาหารที่ปรุงไม่สุก หรือปรุงสุกๆดิบๆ ต้องไม่ลังเลที่จะส่งอาหารนั้นกลับไปให้พ่อครัวปรุงใหม่ให้สุกดี อย่าเกรงใจ

การเตรียมอาหารมีส่วนสำคัญ ต้องแยกอาหารที่ยังไม่ปรุงสุกออกจากอาหารที่ปรุงสุกแล้ว ไม่ควรใช้ มีด เขียง หรืออุปกรณ์ทำครัวร่วมกัน เพราะจะทำให้เกิดปนเปื้อนข้ามไปมา (cross-contamination) และควรล้างมือในระหว่างการปรุงอาหารด้วยบ่อยๆ โดยเฉพาะเมื่อไปจับอาหารดิบชนิดต่างๆ เครื่องครัวต้องล้างทันทีหลังจากใช้กับอาหารที่ดิบ คนที่เป็นพาหะของเชื้อไม่ควรทำงานในครัว

อนามัยส่วนบุคคลก็เป็นสิ่งสำคัญเช่นกัน การล้างมือทุกครั้งก่อนรับประทานอาหาร และหลังเข้าส้วมทุกครั้ง บ้านที่มีเด็กเล็ก สถานรับเลี้ยงเด็ก หรือบ้านที่ทำอาหารขาย ไม่ควรเลี้ยงสัตว์เลื้อยคลาน ไม่ควรให้อาหารแก่สัตว์เลื้อยคลานโดยตรงรวมทั้งการไปจูบ ไปลูบคลำสัตว์ประเภทนี้ อาหารประเภทไข่ก็เช่นเดียวกัน ที่เปลือกไข่ดิบจะมีเชื้อ salmonella ติดอยู่และมีชีวิตอยู่ได้นานหลายวัน จึงต้องล้างให้สะอาดก่อนการนำมาใช้ และต้องเก็บไว้ในตู้เย็นเพื่อให้เชื้อหยุดการเจริญเติบโต และเมื่อต้องสัมผัสกับไข่ดิบต้องล้างมือให้สะอาดทุกครั้ง

วัคซีนป้องกันไทฟอยด์

ถ้าเป็นเชื้อ *S.ser typhi* มีวัคซีนสำหรับใช้ป้องกันโรค 3 ชนิด ดังนี้

Heat-phenol-inactivated vaccine เป็นวัคซีนชนิดฉีด เตรียมจากเชื้อ *S.ser typhi* ที่ถูกฆ่าด้วยความร้อนและ phenol มีผลข้างเคียง (reactogenicity) หลังฉีดสูง มีไข้ร้อยละ 17-29 ปวดศีรษะมากร้อยละ 10 ปวดบวมบริเวณที่ฉีดร้อยละ 35-60 อาการเหล่านี้เกิดขึ้นหลังฉีดไม่กี่ชั่วโมงและเป็นอยู่ได้นาน 3 วัน ปัจจุบันไม่ใช้แล้วเพราะมีปฏิกิริยาสูง

Vi capsular polysaccharide vaccine ได้แก่ Typhium Vi™ ผลิตโดย Sanofi Pasteur เตรียมจาก purify Vi capsular polysaccharide มีขนาด 0.025 mg/0.5ml ฉีดครั้งเดียวเข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous) ฉีดได้ตั้งแต่อายุ 2 ปีขึ้นไป และต้องฉีดกระตุ้นทุก 3 ปี มีประสิทธิภาพประมาณร้อยละ 70 มีปฏิกิริยาข้างเคียงเล็กน้อย ส่วนใหญ่เป็นเจ็บบริเวณที่ฉีดร้อยละ 7 ปวดศีรษะร้อยละ 1.5-3 มีไข้ร้อยละ 0.1 วัคซีนชนิดนี้มีการพัฒนาต่อให้เป็น conjugated vaccine โดยนำไปรวมกับ nontoxic recombinant Pseudomonas aeruginosa exotoxin A (Vi-rEPA) วัคซีนใหม่นี้อยู่ในระหว่างการศึกษาทดลองอยู่ในประเทศเวียดนามให้ในเด็กอายุ 2-5 ปี พบมีประสิทธิภาพสูงถึงร้อยละ 91 และสามารถนำใช้กับเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 2 ปีได้ ซึ่งเหมาะสมที่จะนำไปบรรจุอยู่ในแผนการให้วัคซีน (Expanded Programme on Immunization:EPI) ในประเทศที่ไข้ไทฟอยด์ยังคงเป็นปัญหาอยู่

Oral live attenuated vaccine (Ty21a) ได้แก่ Vivotif Berna™ ผลิตโดยบริษัท Swiss Serum เป็น live attenuated vaccine เตรียมจาก *S.ser typhi* สายพันธุ์ Ty21a ซึ่งขาดเอนไซม์ UDP galactase-4 epimerase วัคซีนเป็นผงแห้งบรรจุในแคปซูล มีเชื้อมากกว่า 109 ตัว ปัจจุบันมีชนิดผงละลายน้ำ 1 ซองมีเชื้อมากกว่า 2x109 ตัว ให้โดยการกินทั้งแคปซูลวันละ 1 แคปซูล วันเว้นวัน ก่อนอาหาร 1 ชั่วโมง รวม 3 แคปซูล ห้ามแกะแคปซูล ดังนั้นเด็กที่จะรับวัคซีนได้ต้องกลืนแคปซูลได้ ซึ่งมักมีอายุ 4-5 ปีขึ้นไป สำหรับเด็กเล็กที่กลืนแคปซูลไม่ได้มีชนิดผงละลายน้ำ 1 ซองต่อน้ำ 1 แก้ว ให้รับประทานวันเว้นวัน ก่อนอาหารเช่นกัน ซึ่งใช้ได้ในเด็กอายุ 2 ขวบขึ้นไป วัคซีนนี้ต้องกระตุ้นทุก 5 ปี แต่ถ้าอยู่ในแหล่งที่โรคชุกชุมควรให้กระตุ้นทุก 3 ปี วัคซีนมีอาการข้างเคียงน้อยมาก อาจมีไข้เล็กน้อย ปวดท้อง คลื่นไส้

อาเจียน มีผื่น แต่ไม่รุนแรง วัคซีนนี้สามารถให้พร้อมกับวัคซีนชนิดเชื้อเป็น (live virus vaccine) ได้ แต่ไม่ควรให้ร่วมกับยาปฏิชีวนะ ประสิทธิภาพของวัคซีนถือว่าดีพอ พอกับ heat-phenol-inactivated vaccine ก่อนและหลังให้วัคซีนชนิดนี้ 7 วัน ต้องหลีกเลี่ยงการให้ยาปฏิชีวนะ

มีวัคซีนใหม่ที่อยู่ในระหว่างการศึกษาเช่น วัคซีนสำหรับ *S.ser typhi* ที่ทำมาจาก outer membrane proteins (porions) และวัคซีนชนิดรับประทานชนิดเชื้อเป็นชนิดใหม่ (CVD 908-htrA, Ty2) และยังมีวัคซีนสำหรับ *S.ser paratyphi A* ชนิด conjugate vaccine อีกด้วย

สำหรับประเทศไทยไม่แนะนำให้ไทฟอยด์วัคซีนในเด็กปกติ ส่วนคนที่เดินทางไปในแหล่งที่มีการสาธารณสุขไม่ดี มีเชื้อไทฟอยด์เป็นปัญหาอยู่ การให้วัคซีนก่อนเดินทางไม่ช่วยป้องกันโรคได้ทั้งหมด เพราะกรณีที่ได้รับเชื้อเป็นจำนวนมากจะเกิดเป็นโรคได้เช่นกัน ดังนั้นการป้องกันโดยการระมัดระวังในเรื่องการกินอาหารและน้ำดื่มมีความสำคัญมากกว่า และการมีสุขอนามัยส่วนบุคคลที่ดีเป็นสิ่งสำคัญ

กิตติกรรมประกาศขอบคุณ

นายสัตว์แพทย์ การุณ ชนะชัย สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ที่เอื้อเฟื้อข้อมูลการสอบสวนโรคอาหารเป็นพิษในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Vollaard AM, Ali S, van Asten HA, et al. Risk factors for typhoid and paratyphoid fever in Jakarta, Indonesia, JAMA 2004; 291:2607-15.
2. Ryan C. Salmonella typhi infections in the United States, 1975-1984: increasing role of foreign travel. Rev Infect Dis 1989;11:1-8.
3. Dunstan SJ, Stephens HA, Blackwell JM, et al. Genes of the classII and class III major histocompatibility complex are associated with typhoid fever in Vietnam J Infect Dis 2001;183:261-8.
4. Dharmana E, Joosten I, Tijssen HJ, et al. HLA-DRB1*12 is associated with protection against complicated typhoid fever, independent of tumor necrosis factor alpha. Eur J Immunogenet 2002;29:297-300.
5. Buchwald DS, Blaser MJ. A review of human salmonellosis: II Duration of excretion following infection with nontyphi Salmonella. Rev Infect Dis. 1984;6:345-56.
6. Szanton VL. Epidemic salmonellosis. Pediateics 1957;20:794-808.
7. Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. Bull World Health Organ 2004;82:346-53.
8. Thisyakorn U, Mansuwan P, Taylor DN. Typhoid and paratyphoid fever in 192 hospitalized children in Thailand. Am J Dis Child 1987;141:862-5.
9. Saha SK, Baqui AH, Hanif M, et al. Typhoid fever in Bangladesh: implications for vaccination policy. Pediatr Infect Dis J 2001; 20:521-4.
10. Blaser MJ, Newman LS. A review of human salmonellosis: I Rev Infect Dis 1982:4:1096-106.
11. Mintz ED, Cartter ML, Hadler JL, et al. Dose-response effects in an outbreak of Salmonella enteritidis. Epidemio Infect. 1994; 112:13-23.
12. Francis CL, Starnbach MN, Falkow S. Morphological and cytoskeletal changes in epithelial cells occur immediately upon interaction with Salmonella typhimurium grown under low-oxygen conditions. Mol Microbiol 1992;6:3077-87.
13. Roy SK, Speelman P, Butler T, et al. Diarrhea associated with typhoid fever. J Infect Dis 1985;151:1138-43.
14. Thisyakorn U, Mansuwan P, Taylor DN. Typhoid and paratyphoid fever in 192 hospitalized children in Thailand. Am J Dis Child 1987;141:862-5.
15. Deshmukh CT, Nadkarni UB, Karande SC. An analysis of children with typhoid fever admitted in 1991. J Postgrad Med 1994;40:204-7.
16. Hoffner RJ, Slaven E, Perez J, Magana RV, Henderson SO, Emergency department presentation of typhoid fever. J Emerg Med 2000;19:317-21.
17. Butler T, Knight J, Nath SK, et al. Typhoid fever complicated by intestinal perforation. A presenting fatal disease requiring surgical management. Rev Infect Dis 1985;7:244-56.
18. Hyams JS, Durbin WA, Grand RJ, et al. Salmonellabacteremia in the first year of life. J pediatrics 1980;96:57-9.
19. Davis RC. Salmonella sepsis in infancy. Am J Dis Child 1981; 135:1096-9.
20. Torrey S, Fleisher G, Jaffe D. Incidence of salmonella bacteremia in infants with Salmonella gastroenteritis. J Pediatr 1986; 108:718-21.
21. Katz BZ, Shapiro ED. Predictors of persistently positive blood cultures in children with “occult” Salmonella bacteremia. Pediatr Infect Dis 1986;5:713-4.
22 Shimoni Z, PitlikS, Leibovici L, et al. Nontyphoidal Salmonella bacteremia: age-related differences in clinical presentation, bacteriology, and outcome. Clin Infect Dis. 1999;28:822-7.
23. MacLennan C, FieschiC, Lammas DA, et al. Interlucin (IL)-12 and IL-23 are key cytokines for immunity against Dalmonella in humans. J Infect Fis 2004;190:1755-7.

24. Cohen JI, Bartlett JA, Corey GR. Extra-intestinal manifestations of Salmonella infections. Medicine (Baltimore) 1987;66:349-88.
25. Wilson R, Feldman RA, Davis J, et al. Salmonellosis in infants: The importance of intrafamilial transmission. Pediatrics 1982; 69:436-8.
26. Baker NM, Mills AE, Rachman I, et al. Hemolytic-uraemic syndrome in typhoid fever. Br Med J. 1974;2:84-7.
27. Dutta P, Bhattacharya SK, Dutta D, et al. Hemolytic-uraemic syndrome following Salmonella typhimurium enteritis. Indian J Pediatr 1989;56:409-10.
28. Maudgil A, Bham MK, Khoshoo V. Hemolytic-uraemic syndrome associated with Salmonella typhimurium Indian Pediatr 1987;24:608-9.
29. Merselis JG, Kaye D, Connolly CS, et al. Quantitative bacteriology of the typhoid carrier state. Am J Trop Med Hyg 1964; 13:425.
30. Challapalli M, Cherubin C, Cunningham DG. Lack of chronic carriage of Salmonella typhimurium. Pediatr Infect Dis J 1989; 8:531-40.
31. Nath G, Singh H, Shukla VK. Chronic typhoid carriage and carcinoma of the gallbladder. Eur J Cancer Prev. 1997;6:557-9.
32. Rubin FA, McWhirter PD, Burr D, et al. Rapid diagnosis of typhoid fever through identification of Salmonella typhi within 18 hours of specimen acquisition by culture of the mononuclear cell-platelet fraction of blood. J Clin Microbiol 1990;28:825-7.
33. Benavente L, Gotuzzo E, Guerra J, et al. Diagnosis of typhoid fever using a string capsule device. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1984;78:564-5.
34. Olopoenia LA, King AL. Widal agglutination test: 100 years later: still plagued by controversy. Postgrad Med J 2000;76:80-4.
35. Chaicumpa W, Ruangkunaporn Y, Burr D, et al. Diagnosis of typhoid fever by detection of salmonella typhi antigen in urine. J Clin Microbiol 1992;30:2513-5.
36. Nguyen NQ, Tapchaisri P, Chonggsa-nguan M, et al. Diagnosis of enteric fever caused by Salmonella spp. In Vietnam by a monoclonal antibody-based dot-blot ELISA. Asian Pac J Allergy Immunol 1997;15:205-12.
37. Wong C, Jelacic S, Habeeb R, et al. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157:H7 infections. N Engl J Med 2000;1930-6.
38. Nelson JD, Kusmiesz H, Jackson LH, et al. Treatment of Salmonella gastroenteritis with ampicillin, amoxicillin or placebo. Pediatrics 1980;65:1125-30.
39. Komolis P, Srifuengfung S, Dhiraputra C, et al. Salmonella bacteremi: serotype distribution and antimicrobial susceptibility during 1991-1995. J Infect Dis Antimicrob Agents 1999;16:49-52.
40. Parry CM, Hien TT, Dougan G, Whote NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. N Engl J Med 2002;347:1770-82
41. Dryden M, Gabb R, Wright S. Empirical treatment of severe acute community-acquired gastroenteritis with ciprofloxacin. Clin Infect Dis 1996;22:1019-25.
42. Lightfoot NF, Ahmad F, Cowden J. Management of institutional outbreaks of Salmonella gastroenteritis. J Antimicrob Chemother 1990;26(suppl F):37-46.
43. Hakanen A, Kotilainen P, Huovinen, Helenius H, Siitonen A. Reduced fluoroquinolone susceptibility in Salmonella enterica serotypes in travelers returning from Southeast Asia. Emerg Infect Dis 2001;7:996-1003.
44. Wain J, Hoa NT, Chinh NT, et al. Quinolone-resistant Salmonella typhi in Viet Nam: molecular basis of resistance and clinical response to treatment. Clin Infect Dis 1997;25:1404-10.
45. Parry CM. The treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid resistant typhoid fever in Viet Nam. Trans R Soc Trop Med Hyg 2004;98:413-22.
46. Frenck RW, Mansour A, Nakhla I, et al. Short-course azithromycin for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children and adolescents. Clin Infect Dis 2004;38:951-7.
47. Mandal S, Mandal M, Pal NK. In vitro efficacy of ciprofloxacin alone and in combination with amoxicillin against Salmonella typhi isolates. Indian J Exp Biol 2003;41:360-2.
48. Mandal S, Mandal M, Pal NK. Combination effect of ciprofloxacin and gentamicin against clinical isolates of Salmonella enterica serovar typhi with reduced susceptibility to ciprofloxacin. Lpn J Infect Dis 2003;56:156-7.
49. Hoffman SL, Punjabi NH, Kumala, et al. Reduction of mortality in chloramphenicol-treated severe typhoid fever by high-dose dexamethazone. N Engl J Med 1984;310:82-8.
50. Punjabi NH, Hoffman SL, Edman DC, et al. Treatment of severe typhoid fever in children with high dose dexamethazone. Pediatr Infect Dis J 1988;7:598-600.
51. Casado J, Valdezate S, Caleron C, et al. Sidovudine therapy protects against Salmonella bacteremia recurrence in HIV-infected patients. J Infect Dis 1999;179:1553-6.
52. Ferreccio C, Morris JG Jr, Valdivieso C, et al. Efficacy of ciprofloxacin in treatment of chronic typhoid carriers. J Infect Dis 1988;157:1235-9.
53. Gotuzzo E, Guerra JG, Benavente L, et al. Use of norfloxacin to treat chronic typhoid carriers J Infect Dis 1988;157:1221-5.