



โรคซัลโมเนลลา และการเกิดพาหะเรื้อรัง

รัชนิพร ชื่นสุวรรณ*

บทคัดย่อ

การบริโภคผลิตภัณฑ์อาหารจากสัตว์ที่ปนเปื้อน เป็นที่มาหลักของการก่อโรคที่เกิดจากอาหาร (foodborne disease) โดยการก่อโรคของเชื้อ Nontyphoidal Salmonellae นั้นพบได้บ่อยที่สุด อาการแสดงของโรคเป็นได้ทั้ง ภาวะเพาะอาหารลำไส้อักเสบ การติดเชื้อในกระแสเลือด และการติดเชื้อเฉพาะจุด โดยในกลุ่มคนไข้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจะมีอาการแสดงที่รุนแรงและเกิดภาวะแทรกซ้อนมากยิ่งขึ้น ในปัจจุบันในกลุ่มคนไข้ Nontyphoidal Salmonellae ที่มีการติดเชื้อเฉพาะจุด ได้แก่ ติดเชื้อ endovascular ติดเชื้อเฉพาะที่ในกระดูก หรือในอวัยวะภายในช่องท้อง ยังเป็นกลุ่มที่เป็นปัญหาและยากต่อการรักษา ดังนั้นการประเมินแผนการรักษาจำเป็นต้องคำนึงถึงชนิดของการติดเชื้อและภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยประกอบด้วยเพื่อการรักษาที่มีประสิทธิภาพ ดังนั้นโรคที่เกิดจากอาหารจึงถือเป็นภาวะที่สำคัญทางเวชปฏิบัติ แพทย์ผู้ดูแลรักษาควรมีความรู้ ความเข้าใจเป็นอย่างดีในการดูแลรักษาผู้ป่วยเพื่อลดการเกิดภาวะแทรกซ้อน จึงเป็นที่มาของบทความทางวิชาการนี้

คำสำคัญ: Nontyphoidal Salmonella, จุลชีพก่อโรคในอาหาร, โรคที่เกิดจากอาหาร

*ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา จังหวัดชลบุรี



Nontyphoidal Salmonella: Gastrointestinal infection and carriage

Rachaneeporn Chueansuwan*

Abstract

Food-producing animals are the major reservoirs for many foodborne pathogens including non-Typhi serotypes of *Salmonella enterica*. Nontyphoidal *Salmonellae* are foodborne gram-negative bacteria that primarily cause gastroenteritis, bacteremia, and focal infection. These bacteria are especially problematic in immunocompromised individuals, including patients with malignancy, human immunodeficiency virus, or diabetes, and those receiving corticosteroid or immunotherapy treatments. Patients with salmonellosis can develop endovascular infection and deep bone or visceral that may be difficult to treat. Therefore, when evaluating treatment choices, it is important to consider the site of infection and the individual's immune status. The current report presents a brief overview of the problems and trends associated with salmonellosis that are of interest to the infectious diseases clinician.

Keywords: Nontyphoidal *Salmonella*, foodborne pathogens, foodborne disease

* Division of Internal medicine, Faculty of medicine, Burapha University, Chonburi, Thailand

บทนำ

โรคที่เกิดจากอาหาร (foodborne disease) เกิดจากการการบริโภคอาหาร หรือ ผลิตภัณฑ์อาหารจากสัตว์ที่ปนเปื้อนเชื้อก่อโรค การก่อให้เกิดโรคเกิดจากการรุกรานจากเชื้อ หรือจากสารพิษที่เชื้อสร้างขึ้น โดยอาหารทำหน้าที่เป็นตัวกลางนำเชื้อก่อโรคเข้าสู่ร่างกาย อย่างไรก็ตาม อาหารประเภทผักและผลไม้พบว่าสามารถมีเชื้อปนเปื้อนได้เช่นกัน โรคที่เกิดจากอาหาร (foodborne disease) สามารถเกิดการระบาดได้หลายแบบ แต่หากเป็นระบาดที่เป็นลักษณะกระจัดกระจาย (sporadic) มักไม่ทราบ ที่มาของการติดต่อ ที่ชัดเจน ซึ่งเป็นลักษณะการระบาดที่พบได้บ่อยที่สุด ซึ่งแพทย์ผู้ดูแลรักษาจะตระหนักถึงสาเหตุจากโรคที่เกิดจากอาหารไว้ด้วย เมื่อผู้ป่วยมาด้วยอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ถ่ายเหลว ปวดท้อง และ คลื่นไส้ อาเจียน โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากมีผู้เจ็บป่วยหลายราย ที่มีประวัติรับประทานอาหารร่วมกัน ในอดีตสาเหตุของการระบาดของโรคที่เกิดจากอาหาร มักพบสาเหตุสำคัญจากการปนเปื้อนใน อาหารสด และ แป้ง เป็นหลัก⁽¹⁾ แต่ปัจจุบันมีที่มาของการติดต่อมากขึ้น เช่น แหล่งน้ำ การสัมผัสกับสัตว์ และการติดเชื้อจากคนสู่คนโดยตรงหรือผ่านทางวัตถุที่ปนเปื้อน ทั้งนี้เชื้อก่อโรคหลายชนิดมีรายงานการดื้อยาปฏิชีวนะมากขึ้นในปัจจุบัน ดังนั้นโรคที่เกิดจากอาหารจึงถือเป็นภาวะที่สำคัญทางเวชปฏิบัติ แพทย์ผู้ดูแลรักษาควรมีความรู้ ความเข้าใจเป็นอย่างดีในการดูแลรักษาผู้ป่วย โดย Nontyphoidal Salmonellosis เป็นสาเหตุของโรคที่เกิดจากอาหาร (foodborne disease) ที่พบบ่อยที่สุด

Nontyphoidal Salmonellosis โดยทั่วไปแล้ว Salmonella พบได้ทั่วไปในสิ่งแวดล้อม โดยเป็นเชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่สำคัญทั้งในคนและในสัตว์ โดยเป็นสาเหตุหลักที่ก่อให้เกิดภาวะท้องเสียทั่วโลก โดยพบผู้ป่วย 153 ล้านรายต่อปีที่เกิดภาวะท้องเสีย และพบอัตราการเสียชีวิตถึง 57,000 รายต่อปีทั่วโลก จึงถือว่าเป็นเชื้อก่อโรคที่สำคัญที่ทำให้เกิดโรคที่เกิดจากอาหาร รวมทั้งปัจจุบันยังมีรายงานเชื้อดื้อยามากขึ้น^(2,3)

เชื้อก่อโรค

Salmonella เป็นเชื้อในกลุ่ม gram-negative rod ไม่สร้าง spore อยู่ใน family Enterobacteriaceae เจริญได้ทั้งที่มีและไม่มีออกซิเจน พบในลำไส้ของคนและสัตว์ เจริญได้ดีในช่วง 4-47 องศาเซลเซียส จะถูกทำลายเมื่อได้รับความร้อนมากกว่า 55 องศาเซลเซียส นานมากกว่า 1 นาที มีมากกว่า 2,500 serotypes โดยแบ่งออกเป็น 2 species ได้แก่ Salmonella enterica และ Salmonella bongori โดย S. enterica ยังแบ่งออกได้เป็นอีก 6 subspecies ปัจจุบันมีรายงานมากกว่า 150 serotypes สามารถก่อโรคในคนที่พบได้บ่อยได้แก่ S. Typhimurium และ S. Enteritidis⁽⁴⁾ โดยพบว่าอุบัติการณ์ของ S. Enteritidis ยังคงที่ แต่ S. Infantis พบอุบัติการณ์มากขึ้นแต่พบเชื้อดื้อยาเพิ่มขึ้น ส่วน S. Typhimurium พบอุบัติการณ์ลดลงเป็นผลจากการที่มีการให้วัคซีนในไก่งามเพิ่มมากขึ้น⁽⁵⁾

ระบาดวิทยา

พบได้ทั้งในประเทศที่กำลังพัฒนาและพัฒนาแล้ว ซึ่งมีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ พบได้ทั้งใน domestic และ wild animal โดยเชื้อก่อโรคจะอาศัยอยู่ในลำไส้ของสัตว์เหล่านี้ได้แก่ S. Gallinarum (สัตว์ปีก) S. Choleraesuis (หมู), S. Dublin (วัว) S. Abortusequi (ม้า) และ S. Abortus-ovis (แกะ) จึงถือได้ว่าสัตว์เป็น reservoir ที่สำคัญของ nontyphoidal Salmonella (NTS) และถือเป็น zoonotic disease⁶ ด้วย และพบว่า S. Choleraesuis และ S. Dublin จะก่อให้เกิด septicemia and metastatic foci of infection

มากกว่าที่จะเกิด gastroenteritis ในประเทศไทย สถานการณ์โรคอาหารเป็นพิษ (food poisoning) เป็นโรคติดต่อที่ต้องเฝ้าระวังตามพระราชบัญญัติควบคุมโรคติดต่อ พ.ศ. 2558 ซึ่งกำหนดให้มีอยู่ในระบบเฝ้าระวังโรคของสำนักโรคระบาดวิทยา (รายงาน 506 หรือ รง.506) จากข้อมูลการเฝ้าระวังพบว่า อัตราป่วยของโรคอาหารเป็นพิษอยู่ในอันดับต้น ๆ ของโรคที่อยู่ในระบบเฝ้าระวังจากข้อมูล รง.506 (ไม่เกิน 10 อันดับแรก) จากสถานการณ์โรคอาหารเป็นพิษย้อนหลัง 5 ปี (ปีพ.ศ. 2556-2560) พบว่าแนวโน้ม

อัตราป่วยต่อประชากรแสนด้วยโรคอาหารเป็นพิษลดลง โดยในปีพ.ศ. 2556-2560 มีอัตราป่วยต่อประชากรแสนคน เป็น 205.51, 209.61, 199.06, 211.83 และ 167.11 ตามลำดับ ปีพ.ศ. 2560 กลุ่มอายุที่พบมากที่สุด เรียงตามลำดับ คือ 15-24 ปี (ร้อยละ 14.01) >65ปี (ร้อยละ 12.18) และ 25-34 ปี (ร้อยละ 11.85) ตามลำดับ สัญชาติเป็นไทย ร้อยละ 98.3 อื่น ๆ ร้อยละ 0.7 และพม่า ร้อยละ 0.5 ตามลำดับ ภาคที่มีอัตราป่วยสูงสุด คือ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ภาคเหนือ ภาคกลาง ภาคใต้ตามลำดับ ปัจจัยเสี่ยงตั้งแต่ปีพ.ศ. 2556-2560 พบว่าเกิดจากการทานอาหารร่วมกัน รองลงมาคือจากเมนูเสี่ยง และจาก การทานอาหารค้างมื้อ โดยโรคอาหารเป็นพิษ สามารถพบได้ตลอดทั้งปีส่วนใหญ่พบจำนวนผู้ป่วยสูงในเดือน มกราคมของทุกปีและเพิ่มขึ้นอีกครั้งในเดือน พฤษภาคมถึงกรกฎาคม เชื้อแบคทีเรียก่อโรคอาหารเป็นพิษ จาก สิ่งส่งตรวจในปี 2560 ส่วนใหญ่เป็นพบว่าเป็น *Vibrio parahaemolyticus*, *Staphylococcus* และ *Salmonella* spp. ตามลำดับ⁽⁷⁾

พยาธิกำเนิด

Salmonella เข้าสู่ร่างกายทางการรับประทานอาหาร หรือน้ำที่ปนเปื้อนเข้าไป โดยเชื้อบางส่วนจะถูกทำลายจากกรดในกระเพาะอาหารส่วนที่เหลือจะไปยัง small intestine เกิดเป็นแผลทำให้ท้องเสียเล็กน้อย อาจมีอุจจาระปนเลือดได้ และหากเชื้อเข้าสู่กระแสโลหิตโดยไม่จำเป็นต้องมี mucosal damage ก่อให้เกิด sepsis มีรอยโรคที่ผิวหนังเรียก rose-colored spots ส่วนการติดเชื้อในระบบทางเดินอาหารจะผ่านทาง microfold (M) cell ใน payer's patches ไปสู่ submucosal lymphoid system และไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันแบบ innate immune system ที่ phagocytes บริเวณ basolateral surface ของ intestinal epithelia ผ่านทาง Toll-like receptor 4 (TLR4) ผ่าน Lipopolysaccharide และ TLR5 ผ่าน bacterial flagellin ซึ่งการกระตุ้นจะทำให้เกิด intestinal inflammation จึงเกิดการหลั่งสารน้ำทำให้เกิดภาวะถ่ายเหลว ตามมาจากการ disruption ของ epithelial barrier และ increased water flux ผ่านทาง neutrophilic inflammation ใน Nontyphoidal *Salmonella* (NTS) ซึ่งแตกต่างกับ enteric

fever ที่เกิดจากเชื้อ *S. Typhi* จะเด่นที่ monocytic inflammation จึงพบภาวะถ่ายเหลวได้น้อยกว่า⁽⁸⁾

นอกจากนี้ยังมีหลายการศึกษาพบว่า *salmonellae* นั้นใช้ SPI-1 T3SS ได้กระตุ้นโปรตีนซึ่งไปก่ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้ตอบสนองลดลงทำให้ *Salmonella* สามารถรุกรานได้มากขึ้น จึงเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ asymptomatic colonization ของการติดเชื้อ Nontyphoidal *Salmonella* (NTS) พบได้เป็นระยะเวลานาน⁽⁹⁾ โดยเมื่อผ่าน epithelial barrier เชื้อ *salmonellae* จะถูกกำจัดโดย macrophages เมื่อเชื้อเข้าไปอยู่ใน intracellular จะไปอยู่ใน vacuolar compartment ซึ่งสามารถมีชีวิตอยู่ได้หลายวัน โดยเชื้อสามารถทนต่อ antimicrobial peptides, nitric oxide, และ oxidative killing ได้ นอกจากนี้เชื้อบางส่วนยังปรับตัวเป็น persisters คือลดการแบ่งตัวลง ซึ่งจะทำให้เชื้อทนทานต่อ antimicrobial โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มที่ออกฤทธิ์ที่ผนังเซลล์ ซึ่งการเกิด persisters นั้นเกิดจาก toxin-antitoxin modules ซึ่งเป็นการยับยั้ง protein translation โดย acetylation ของ transfer RNA molecules⁽¹⁰⁾ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดความรุนแรงของการติดเชื้อมากขึ้น ไม่ว่าจะเป็นความสามารถ ในการสังเคราะห์ essential nutrients รวมถึง iron acquisition โดย virulence plasmids สามารถพบได้ใน Nontyphoidal *Salmonella* (NTS) serotype หลายชนิดเช่น *S. Typhimurium*, *S. Dublin*, *S. Choleraesuis*, และ *S. Enteritidis* จะมี virulence plasmids ตำแหน่ง 8-kilobase region ซึ่งทำให้เกิดการติดเชื้อนอกเหนือจากระบบทางเดินอาหารเกิดการติดเชื้อแบบแพร่กระจายตามมา⁽¹¹⁾

อาการแสดง

Gastroenteritis

การติดเชื้อ Nontyphoidal *Salmonella* (NTS) ส่วนใหญ่มักมาด้วย self-limited acute gastroenteritis หลังรับประทานอาหารหรือน้ำที่ปนเปื้อน โดยเกิดอาการหลังจากได้รับเชื้อ 8-72 ชั่วโมง ตามระยะฟักตัวของเชื้อ *Salmonella* โดยอาการแสดงจะมาด้วย ถ่ายเหลว ลักษณะเป็นน้ำไม่มีเลือดปน ร่วมกับมีกลิ่นเหม็นได้ แต่มีส่วนน้อยที่มาด้วยถ่ายเป็นน้ำปริมาณมาก (cholera-like) หรือ ปริมาณ



น้อยร่วมกับมี tenesmus (dysentery-like) ได้ อาจมีคลื่นไส้ อาเจียน มีอาการปวดศีรษะ หนาวสั่นเหงื่อออก ร่วมกับไข้ได้ มีบางรายสามารถมาด้วย pseudoappendicitis ได้ การตรวจทางห้องปฏิบัติการสามารถตรวจพบ neutrophils และอาจพบ red blood cells ได้ในการตรวจอุจจาระ⁽¹²⁾ ระยะเวลาการดำเนินโรคอาการถ่ายเหลวจะหายได้เองภายใน 4-10 วัน และไข้จะหายภายใน 72 ชั่วโมง หากไม่มีภาวะแทรกซ้อน ภายหลังจากการติดเชื้อสามารถตรวจพบ Nontyphoidal Salmonella (NTS) carrier ใน stool ได้นานถึง 4-5 สัปดาห์ ในผู้ใหญ่ และ 7 สัปดาห์ในเด็ก มีรายงานการตรวจพบ random single nucleotide mutation ในเชื้อ S. Typhimurium มีผลทำให้ระยะเวลาการ carrier นานมากขึ้น รวมถึงการใช้ยาปฏิชีวนะด้วย⁽¹³⁾

Enteric Fever

เป็นภาวะ severe systemic illness มาด้วยอาการไข้ และ ปวดท้องซึ่งเกิดจากการติดเชื้อ S. Typhi หรือ S. Paratyphi A, B, และ C แบบ disseminated infection การวินิจฉัยภาวะนี้ทำได้ด้วยการตรวจพบเชื้อ S. Typhi หรือ S. Paratyphi A, B, และ C จากเลือด ไขกระดูก sterile site ต่าง ๆ สารคัดหลั่งจากลำไส้ และ punch biopsy ของ rose spots (ผื่น maculopapular ลักษณะสี faint salmon-colored พบที่บริเวณลำตัวมักพบในช่วงปลายสัปดาห์แรกของการดำเนินโรค)

Bacteremia และ vascular infection

ร้อยละ 8 ของผู้ป่วยที่มาด้วย Nontyphoidal Salmonella (NTS) gastroenteritis จะมีภาวะ bacteremia โดยการเปลี่ยนแปลงของระบบทางเดินอาหาร อาทิเช่น รับประทานยาที่มีผลยับยั้งการหลั่งกรด มีภาวะทุโภชนาการ ใช้ยาปฏิชีวนะ เป็นต้น จะส่งเสริมให้เกิดภาวะ bacteremia ได้ง่าย โดยภาวะ bacteremia จะพบได้บ่อยใน S. choleraesuis และ S. heidelberg นอกจากนี้ใน antibiotic resistant strains of S. typhimurium จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด bacteremia ขึ้น 2-3 เท่าจากปกติ และพบว่า 5% ถึง 10% ของคนไข้กลุ่มนี้จะเกิดการติดเชื้อแบบเฉพาะที่ตามมา (localized infection) ซึ่งการติดเชื้อแบบแพร่กระจาย (metastatic infection) นั้นจะพบได้บ่อยใน serotypes

Choleraesuis, Dublin, Enteritidis, HeidelbergPoona, และ Schwarzengrund โดยมักพบในผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคประจำตัว ผู้ป่วย immunocompromised และเด็กแรกเกิด โดยจะพบ localized infection และอัตราการตายที่สูงกว่าในผู้ใหญ่มากกว่าในเด็ก โดยปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการตายได้แก่ ระยะเวลา bacteremia ภาวะ coma และ septic shock⁽¹⁴⁾

ใน sub-Saharan Africa Nontyphoidal Salmonella (NTS) เป็นสาเหตุที่สำคัญสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิด bacteremia โดยจะพบ invasive infection ได้มากขึ้นในผู้ป่วย HIV infection, malaria coinfection, sickle cell disease, และ malnutrition

การติดเชื้อในระบบ endovascular แพทย์ผู้ดูแลต้องสงสัยในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ preexisting valvular heart disease, atherosclerotic vascular disease, prosthetic vascular graft และ aortic aneurysms โดยอัตราในการเกิดอยู่ที่ร้อยละ 9-25% ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป ตำแหน่งที่พบได้บ่อยได้แก่ aorta อัตราการตายในภาวะนี้พบได้มากถึง 14-60% โดยอัตราการตายสัมพันธ์กับความเร็วในการวินิจฉัยและการรับการรักษาด้วย combined medical และ surgical therapy⁽¹⁵⁾

การติดเชื้อนอกระบบทางเดินอาหาร

สามารถพบได้ ร้อยละ 5-10 ในผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะ Salmonella bacteremia

Chronic carrier

ถ้าจำกัดความ ภาวะ chronic carrier หมายถึง การตรวจพบเชื้อ Salmonella ใน stool หรือ urine มากกว่า 12 เดือน หลังจากการติดเชื้อแบบเฉียบพลัน ในภาวะนี้จะตรวจพบเชื้อ Salmonella ใน stool ได้

ขณะที่ไม่มีอาการทางคลินิก พบได้ ร้อยละ 0.2-0.6 ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ Nontyphoidal Salmonella (NTS) โดยมักจะสัมพันธ์กับภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ S. Typhi ที่มาด้วย enteric fever หากไม่ได้รับการรักษาสามารถตรวจพบ S. Typhi ใน stool ได้นานถึง 3 เดือน และพบมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในระบบทางเดินน้ำดี หรือนิวในทางเดินน้ำดี (ร้อยละ 1-4)⁽¹⁶⁾



Salmonellosis and HIV infection

การติดเชื้อ Nontyphoidal Salmonella (NTS) infection เป็นสาเหตุที่สำคัญของ community-acquired bacteremia ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV โดยเฉพาะในประเทศที่ยังไม่พัฒนาและประเทศที่พัฒนาแล้วในยุค pre-antiretroviral therapy (ART) era โดย Nontyphoidal Salmonella (NTS) bacteremia พบได้มากขึ้น 20-100 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ติดเชื้อ HIV การติดเชื้อสัมพันธ์กับระดับ CD4 lymphocyte counts และสัมพันธ์กับ metastatic complications, recurrent bacteremia และทำให้อัตราการตายสูงขึ้น⁽¹⁷⁾

การติดเชื้อซ้ำ recurrent NTS bacteremia

นับว่าเป็น AIDS-defining illness โดยเกิดจากความสามารถในการกำจัดเชื้อที่ลดลง จากความผิดปกติของภูมิคุ้มกันชนิด cell-mediated immunity และ dysregulation ของ proinflammatory cytokines แต่ในปัจจุบันอุบัติการณ์ recurrent Nontyphoidal Salmonella (NTS) bacteremia นั้นลดลงมากกว่าร้อยละ 96.1 ซึ่งเป็นผลมาจากการใช้ ART และการใช้ prophylactic ด้วย trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) ร่วมด้วย⁽¹⁸⁾

การวินิจฉัย

โดยทั่วไปผู้ป่วยที่มาด้วยอาการถ่ายเหลว ไม่จำเป็นต้องส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ แต่แนะนำให้ส่งตรวจอุจจาระในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการถ่ายเหลวที่อาการรุนแรง มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือมีโรคประจำตัวที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน ส่วนการตรวจเพาะเชื้อในกระแสเลือดควรทำในทุกรายที่มีความรุนแรงจนถึงขั้นต้องรับการรักษาตัวใน โรงพยาบาล และในรายที่สงสัยภาวะ sepsis, enteric fever หรือ สัมผัสคนที่สงสัยภาวะ enteric fever, ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง และผู้ป่วยอื่น ๆ ที่มีความเสี่ยงสูงส่วนในผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อ Nontyphoidal Salmonella (NTS) โดยที่ไม่มีอาการแสดงมาก่อน อาจต้องมองหา unappreciated immunological dysfunction อย่างเช่นการติดเชื้อ HIV มีมะเร็งซ่อนเร้น เบาหวาน หรือ โรคทางภูมิคุ้มกัน เป็นต้น และในผู้ป่วยที่ได้รับ

ยากภูมิ จะเกิดการติดเชื้อ Nontyphoidal Salmonella (NTS) ได้บ่อยขึ้นเช่นกัน

การรักษา

Gastroenteritis โดยปกติสามารถหายได้เองโดยไม่ต้องได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ หัวใจของการรักษาคือการรักษาด้วยสารน้ำและเกลือแร่ชดเชย โดยการประเมินภาวะความรุนแรงสามารถแบ่งความรุนแรงได้ 3 ระดับ โดยประเมินจากอาการและอาการแสดง ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การประเมินความรุนแรงของภาวะขาดน้ำและเกลือแร่

	ไม่รุนแรง	รุนแรงปานกลาง	รุนแรงมาก
อาการ	ไม่อ่อนเพลีย รู้สึกไม่ซึม ทำงานหนักได้ ไม่กระหายน้ำ	อ่อนเพลียไม่มีแรง ทำงานเบาๆได้ กระหายน้ำบ้าง	อ่อนเพลียมาก ต้องนั่งหรือนอนอยู่กับเตียง มีอาการซึม กระหายน้ำมาก ปัสสาวะออกน้อย
อาการแสดง			
ชีพจร	ปกติ	เร็ว	เร็ว
ความดันโลหิต	ปกติ	ปกติหรือต่ำลง 10-20 mmHg	ต่ำลงมากกว่า 20 mmHg
Postural hypotension	ไม่มี	มี หรือไม่มีก็ได้	มี
Jugular venous pressure	มองเห็นได้ในท่านอนราบ	อาจมองเห็นหรือไม่เห็นในท่านอนราบ	มองไม่เห็นในท่านอนราบ
ปากคอแห้ง	ไม่มี	มีบ้าง	มีมาก
Skin turgor	ดี	ปานกลาง	ผิวหนังตั้งนานเกิน 2 วินาที
Sunken eye ball	ไม่มี	มีเล็กน้อย	มากชัดเจน
Capillary refill	กลับคืนสู่ปกติใน 2 วินาที	กลับคืนสู่ปกติใน 3 วินาที	กลับคืนสู่ปกติใน 4 วินาที
เปอร์เซ็นต์ของภาวะขาดน้ำ	น้อยกว่า 5 % ของน้ำหนักตัว	5-10 % ของน้ำหนักตัว	มากกว่า 10 % ของน้ำหนักตัว
ปริมาณน้ำที่ขาด	น้อยกว่า 50 ml/kg	50-100 ml/kg	>100 ml/kg

 คัดแปลงจาก World Health Organization, Geneva 2005 ⁽¹⁹⁾

มีข้อมูลจากการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าการให้ การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ไม่ว่าจะเป็น oral fluoroquinolones, cefixime, TMP-SMX หรือ azithromycin ไม่ลดระยะเวลาของการดำเนินโรค ระยะของไข้และถ่ายเหลว แต่เพิ่มผลข้างเคียงจากยาปฏิชีวนะ และยังคงพบการเพาะเชื้อใน stool ที่ 1 เดือนหลังรับการรักษามากขึ้น⁽²⁰⁾

การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะควรพิจารณาในรายที่มีความเสี่ยงสูง เนื่องจากสามารถพบภาวะ

bacteremia น้อยกว่า ร้อยละ 5 ในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁽²¹⁾ โดยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง คือ ถ่ายเหลวมากกว่า 9-10 ครั้งต่อวัน มีไข้สูงลอย กลุ่มผู้ป่วยทารกแรกเกิด (Neonates) ผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 50 ปีร่วมกับมีภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน โรคลิ้นหัวใจ (cardiac valvular) หรือ มีความผิดปกติของหลอดเลือด (endovascular abnormalities) หรือ โรคข้อ (significant joint disease) โดยแนะนำให้ยาปฏิชีวนะ

ระยะเวลาประมาณ 48-72 ชั่วโมงร่วมกับอาการดีขึ้นและไม่ มีไข้แล้ว แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันหรือผู้ป่วย HIV อาจต้องให้ระยะเวลา 7-14 วัน โดยพิจารณาใช้ fluoroquinolone, TMP-SMX, cefixime หรือ azithromycin ขึ้นกับผลการตรวจความไวต่อยา⁽²²⁾ อย่างไรก็ตามอุบัติของการดื้อยาของ Nontyphoidal Salmonella (NTS) พบเพิ่มขึ้น โดยพบถึง 7%-10 % ที่ดื้อต่อ ciprofloxacin⁽²³⁾ 3% ใน ceftriaxone และ 0.5 % ใน azithromycin และพบถึง 16% ที่ดื้อยาอย่างน้อยหนึ่งชนิด 2% ที่ดื้อยาสามชนิดที่จำเป็นในการรักษา⁽²⁴⁾

Bacteremia เนื่องจากปัจจุบันมีการรายงานการดื้อยาในเชื้อกลุ่มนี้มากขึ้น จึงแนะนำให้ยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมไปก่อน โดยแนะนำให้เป็น third-generation cephalosporin จนกว่าจะทราบผลการเพาะเชื้อถ้าหลังให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะไปยังมีอาการไม่ตอบสนอง หรือ ยังตรวจพบผลเพาะเชื้อยังให้ผลบวกอยู่ ต้องทำการตรวจ

เพิ่มเติมเพื่อมองหาการติดเชื้อแบบเฉพาะที่ (Localized infection) เช่น echocardiogram หรือ computerized tomography เพื่อมองหา endovascular Infection ระยะเวลาในการให้ยาปฏิชีวนะ 7-14 วัน (ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน) และ 6 สัปดาห์ (ในผู้ป่วย endovascular Infection สามารถปรับเป็นยาชนิดรับประทานได้ถ้าอาการผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา)⁽²⁵⁾

Chronic carrier การรักษาในคนไข้กุ่มนี้ปัจจุบันข้อมูลยังไม่ชัดเจน มีข้อมูลการศึกษาในประเทศไทยในคนทำงานประกอบอาหารที่ไม่มีอาการแสดง เปรียบเทียบระหว่างการให้ยาปฏิชีวนะเป็นระยะเวลา 5 วัน เทียบกับยาหลอก (norfloxacin, 400 mg วันละสองครั้ง และ azithromycin, 500 mg วันละครั้ง) พบว่าไม่มีความแตกต่างกับกลุ่มยาหลอก ในแง่ของการกำจัดเชื้อ Nontyphoidal Salmonella (NTS) carriage แต่เพิ่มอุบัติการณ์ของการติดเชื้อซ้ำด้วยเชื้อคือยามากขึ้น⁽²⁶⁾

CONSIDERATIONS FOR SPECIFIC POPULATIONS

Pregnant women and their neonates

ในหญิงตั้งครรภ์พบการติดเชื้อ Nontyphoidal Salmonella (NTS) ได้เท่ากับประชากรทั่วไป⁽²⁷⁾ และการศึกษาครั้งถัดมาไม่ได้เพิ่มความรุนแรงของโรค แต่มีรายงานการติดเชื้อผ่านไปยังทารกในครรภ์ อาจก่อให้เกิดภาวะคลอดก่อนกำหนด และภาวะแทรกซ้อนในทารกได้⁽²⁸⁾ อย่างไรก็ตามการรักษาในคนไข้กุ่มนี้ยังคงเป็นการรักษาตามอาการจะพิจารณาการให้ยาปฏิชีวนะในรายที่อาการรุนแรง มี bacteremia หรือติดเชื้อตอนใกล้คลอด เพื่อลดการเกิดการติดเชื้อแพร่กระจายในทารกแรกเกิด (systemic neonatal salmonellosis)⁽²⁹⁾

Food handlers and healthcare workers

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำงานในอุตสาหกรรมอาหาร และบุคลากรทางการแพทย์ แนะนำให้หยุดรักษาตัวที่บ้านในช่วงที่มีอาการเพื่อลดอัตราการแพร่เชื้อ แต่อย่างไรก็ตามการดูแล การทำความสะอาดมือ (Hand hygiene) เป็นหลักสำคัญในการลดการแพร่เชื้อในขณะที่ป่วยหรือหายป่วยแล้ว

การป้องกัน (Prevention)

เนื่องจาก Nontyphoidal Salmonella (NTS) พบปนเปื้อนในอาหาร ดังนั้นควรบริโภคอาหารที่ปรุงสุกสะอาด หลีกเลี่ยงอาหารค้างคืน นอกจากนี้เชื้อยังสามารถติดต่อจากสัตว์ ดังนั้นควรล้างมือด้วยสบู่ทุกครั้งสัมผัสสัตว์ของใช้ต่าง ๆ และ ของเล่นของสัตว์ ไม่ควรให้เด็กอายุน้อยกว่า 5 ขวบ ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผู้สูงอายุ สัมผัสกับสัตว์ที่เป็นกลุ่มเสี่ยง อันได้แก่ เต่า กบ ไก่ เป็ด เป็นต้น และเชื้อนี้ยังสามารถติดต่อจาก คนสู่คนได้ ดังนั้น เมื่อใกล้ชิดหรือดูแล สัมผัสผู้ป่วยที่มีอาการท้องเสียอาหารเป็นพิษ ควรล้างมือด้วยสบู่ทุกครั้ง และในกรณีที่เจ็บป่วยด้วย Nontyphoidal Salmonella (NTS) ก็ควรงดการประกอบอาหารและเครื่องดื่มจนกว่าจะหายป่วยเพื่อลดการแพร่กระจายเชื้อ⁽³⁰⁾

สรุป

Nontyphoidal Salmonella ควรคิดถึงเมื่อมีภาวะท้องเสียเฉียบพลันที่มีอาการปวดท้องมีไข้และอยู่ในที่ระบาดของโรค ส่วนการวินิจฉัยต้องอาศัยการเพาะเชื้อออกจากรูจากระ ซึ่งพิจารณาส่งตรวจในรายที่จะมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรค อันได้แก่ ผู้ป่วยที่อาการรุนแรง มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง มีโรคร่วมที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน เป็นต้น ส่วนในด้านการรักษาสิ่งที่สำคัญคือการทดแทนสารน้ำและเกลือแร่ให้เพียงพอ การให้ยาปฏิชีวนะ พิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคเท่านั้นเนื่องจากการให้ยาปฏิชีวนะโดยไม่จำเป็นจะก่อให้เกิดเป็นพาหะเรื้อรังของโรคต่อไป โดยยาปฏิชีวนะหลักของโรคนี้คือ Fluoroquinolones ส่วน trimethoprim-sulfamethoxazole, cefixime, and azithromycin เป็นตัวเลือกรองลงมาตามผลการตรวจความไวต่อยา ในด้านการป้องกัน ควรบริโภคอาหารที่ปรุงสุกสะอาด หลีกเลี่ยงอาหารค้างคืน ล้างมือทุกครั้งสัมผัสสัตว์หรือผู้ป่วย และในกรณีที่เจ็บป่วยด้วย Nontyphoidal Salmonella (NTS) ก็ควรงดการประกอบอาหารและเครื่องดื่มจนกว่าจะหายป่วยเพื่อลดการแพร่กระจาย และใน



กรณีที่ทำงำนด้านอาหาร หรือ บุคคลากรด้านสาธารณสุข อาจต้องหยุดงำนจนกว่าไม่มีอาการ

เอกสารอ้างอิง

1. Lynch MF, Tauxe RV, Hedberg CW. (2009). **The growing burden of foodborne outbreaks due to contaminated fresh produce: risks and opportunities.** Epidemiol Infect, 137(3):307-15.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) GWB, and Jeffrey B. Nemhauser. (2020). **CDC Health Information for International Travel 2020 (Yellow Book)** : Oxford University Press.
3. Heredia N, Garcia S. (2018). **Animals as sources of food-borne pathogens: A review.** Anim Nutr,4(3):250-5.
4. Chlebicz A, Slizewska K. (2018). **Campylobacteriosis, Salmonellosis, Yersiniosis, and Listeriosis as Zoonotic Foodborne Diseases: A Review.** Int J Environ Res Public Health, 15(5):863.
5. Danielle M. Tack, Logan Ray, Patricia M. Griffin, Paul R. Cieslak, John Dunn, Tamara Rissman, et al. (2020). **Preliminary Incidence and Trends of Infections with Pathogens Transmitted Commonly Through Food - Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. Sites, 2016-2019.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 69(17):509-14.
6. Taddese D, Tolosa T, Deresa B, Lakow M, Olani A, Shumi E. (2019). **Antibiograms and risk factors of Salmonella isolates from laying hens and eggs in Jimma Town, South Western Ethiopia.** BMC Res Notes, 12(1):472.
7. กระทรวงสาธารณสุข. (2562). **แผนงานวิจัยด้านการป้องกัน ควบคุมโรคและภัยสุขภาพ พ.ศ. 2562 - 2564.** นนทบุรี : กองนวัตกรรมและวิจัย กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข.
8. Rubin RH WL. (1977). **Salmonellosis: Microbiologic, Pathologic, and Clinical Features.** New York : Stratton Intercontinental Medical Book Corp.
9. Collier-Hyams LS, Zeng H, Sun J, Tomlinson AD, Qin Bao ZQ, Chen H, et al. (2002). **Cutting edge: Salmonella AvrA effector inhibits the key proinflammatory, anti-apoptotic NF-kappa B pathway.** J Immunol, 169(6):2846-50.
10. Cheverton AM, Gollan B, Przydacz M, Wong CT, Mylona A, Hare SA, et al. (2016). **A Salmonella Toxin Promotes Persister Formation through Acetylation of tRNA.** Mol Cell, 63(1):86-96.
11. Fierer J, Krause M, Tauxe R, Guiney D. (1992). **Salmonella typhimurium bacteremia: association with the virulence plasmid.** J Infect Dis, 166(3):639-42.
12. Saphra I, Winter JW. (1957). **Clinical manifestations of salmonellosis in man; an evaluation of 7779 human infections identified at the New York Salmonella Center.** N Engl J Med, 256(24):1128-34.
13. Octavia S, Wang Q, Tanaka MM, Sintchenko V, Lan R. (2015). **Genomic Variability of Serial Human Isolates of Salmonella enterica Serovar Typhimurium Associated with Prolonged Carriage.** J Clin Microbiol, 53(11):3507-14.
14. Hsu RB, Tsay YG, Chen RJ, Chu SH. (2003). **Risk factors for primary bacteremia and endovascular infection in patients without acquired immunodeficiency syndrome who have nontyphoid salmonellosis.** Clin Infect Dis, 36(7):829-34.
15. Shimoni Z, Pitlik S, Leibovici L, Samra Z, Konigsberger H, Drucker M, et al. (1999). **Nontyphoid Salmonella bacteremia: age-related differences in clinical presentation, bacteriology, and outcome.** Clin Infect Dis, 28(4):822-7.



16. Musher DM, Rubenstein AD. (1973). **Permanent carriers of nontyphosa salmonellae.** Arch Intern Med, 132(6):869-72.
17. Gordon MA, Banda HT, Gondwe M, Gordon SB, Boeree MJ, Walsh AL, et al. (2002). **Non-typhoidal salmonella bacteraemia among HIV-infected Malawian adults: high mortality and frequent recrudescence.** AIDS, 16(12):1633-41.
18. Hung CC, Hung MN, Hsueh PR, Chang SY, Chen MY, Hsieh SM, et al. (2007). **Risk of recurrent nontyphoid Salmonella bacteremia in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy and an increasing trend of fluoroquinolone resistance.** Clin Infect Dis. 2007;45(5):e60-7.
19. World Health Organization. (2005). **The treatment of diarrhoea : a manual for physicians and other senior health workers.** 4th rev. World Health Organization.
20. Onwuezobe IA, Oshun PO, Odigwe CC. (2012). **Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal Salmonella infection.** Cochrane Database Syst Rev, 2012(11):CD001167.
21. Blaser MJ, Feldman RA. (1981). **From the centers for disease control. Salmonella bacteremia: reports to the Centers for Disease Control, 1968-1979.** J Infect Dis, 143(5):743-6.
22. Leibovitz E, Janco J, Piglansky L, Press J, Yagupsky P, Reinhart H, et al. (2000). **Oral ciprofloxacin vs. intramuscular ceftriaxone as empiric treatment of acute invasive diarrhea in children.** Pediatr Infect Dis J, 19(11):1060-7.
23. Stevenson JE, Gay K, Barrett TJ, Medalla F, Chiller TM, Angulo FJ. (2007). **Increase in nalidixic acid resistance among non-Typhi Salmonella enterica isolates in the United States from 1996 to 2003.** Antimicrob Agents Chemother, 51(1):195-7.
24. Centers for Disease Control and Prevention. (2019). **Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019.** Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; Available at: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threatsreport/2019-ar-threats-report-508.pdf>. [Accessed April 6, 2020].
25. Lao WF, Huang CH, Lin CH, Lu MJ, Hung CR. (2012). **Endovascular stent graft repair for a Salmonella-infected aneurysm of thoracic aorta.** Ann Vasc Surg, 26(5):731.e5-8
26. Sirinavin S, Thavornnuth J, Sakchainanont B, Bangtrakulnonth A, Chongthawonsatid S, Junumporn S. (2003). **Norfloxacin and azithromycin for treatment of nontyphoidal salmonella carriers.** Clin Infect Dis, 37(5):685-91.
27. Citernes A, Spinelli G, Piazzesi G, Innocenti S, Curiel P. (1994). **Screening for Salmonella in pregnancy.** Minerva Ginecol, 46(12):681-6.
28. Rai B, Utekar T, Ray R. (2014). **Preterm delivery and neonatal meningitis due to transplacental acquisition of non-typhoidal Salmonella serovar montevideo.** BMJ Case Rep, 2014:bcr2014205082.
29. Sirinavin S, Chiemchanya S, Vorachit M. (2001). **Systemic nontyphoidal Salmonella infection in normal infants in Thailand.** Pediatr Infect Dis J, 20(6):581-7.
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **GWB, and Jeffrey B. Nemhauser. Salmonella Homepage.** Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases (DFWED). <https://www.cdc.gov/salmonella/general/prevention.html>. Updated February 8, 2019. Accessed.