



การสำรวจการวิจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับและทฤษฎี

โรคไข้ไทฟอยด์ (TYPHOID FEVER)

ไข้ไทฟอยด์หรือไข้รากสาดน้อยเป็นโรคเดียวกัน ในสมัยก่อนเข้าใจว่า เป็นโรคเดียวกันกับโรคไข้รากสาดใหญ่ (Typhus) จนปี ค.ศ. ๑๘๒๙ นายแพทย์ชาวฝรั่งเศสชื่อ หลุยส์ ได้เรียกโรคนี้ว่า Typhoide ซึ่งมีรากศัพท์มาจากภาษากรีก แปลว่า ซึม (๑๑)

๑. เชื้อที่เป็นสาเหตุ (ETIOLOGY)

เชื้อที่ทำให้เกิดโรคไข้ไทฟอยด์คือ Salmonella typhi เป็นแบซิลัสติดสีกรัมลบ ไม่มีสปอร์ เคลื่อนไหวได้เร็ว มีขนาดกว้าง ๐.๕ - ๐.๘  $\mu$  และขนาดยาว ๑.๐ - ๓.๕  $\mu$  เชื้อนี้ทำให้เกิดโรคในคนเท่านั้น ไม่พบว่าทำให้เกิดโรคในสัตว์ (๑๑, ๑๒) แยกเชื้อนี้ได้ครั้งแรกจากต่อมน้ำเหลืองที่ mesenteric และม้าม ในปี ค.ศ. ๑๘๘๐ โดย Eberth (๑๓) และแยกเชื้อได้จากอุจจาระในปี ค.ศ. ๑๘๘๕ โดย Pfeiffer (๑๔)

๒. ANTIGENICITY ของเชื้อ SALMONELLA

Salmonella มีส่วนประกอบแอนติเจนเฉพาะคือ "O" somatic antigen, "H" flagella antigen และ Vi-antigen

Somatic antigen (O = Ohne Haunch) คงทนต่อความร้อน เป็น polysaccharide ใช้เป็นแอนติเจนตัวแรกที่บ่งบอกว่าเชื้อ salmonella ในน้ำเหลืองโดยวิธี agglutination ส่วน flagella antigen (H = Haunch) ไม่ทนต่อความร้อน เป็นโปรตีน แอนติเจนส่วนนี้จะสัมพันธ์กับการเคลื่อนไหวของตัวเซลล์

เซลล์จะเกิด agglutination เฉพาะกับ anti-flagella antibodies (anti-H) แอนติเจนอีกส่วนของเชื้อนี้คือ Vi-antigen ไม่ทนต่อความร้อนเป็นส่วนของ envelope antigen ล้อมรอบผนังเซลล์และคลุมส่วน somatic antigen (๑๕, ๑๖) Vi-antigen มีพิษสูงมากเมื่อทดลองฉีดเข้าช่องท้องของหนู เชื้อมีพิษน้อยลงถ้าไม่มีแอนติเจนส่วนนี้อยู่ Felix และ Pitt ได้รายงานไว้ว่า Vi-antigen จะป้องกันเซลล์ของแบคทีเรียจากการถูกจับกินโดยขบวนการ phagocytosis และถูกทำลาย (๑๗)

### ๓. ENDOTOXIN ของเชื้อไทฟอยด์

Endotoxin เป็นส่วนประกอบที่สำคัญของเชื้อไทฟอยด์ เป็นสารที่มีการทำงานทางค้ำชิววิทยาและเภสัชวิทยาหลายอย่าง จึงเป็นสิ่งที่ค่อนข้างยากที่จะทราบถึงรายละเอียดเกี่ยวกับการทำงานของสารนี้ มีผู้พยายามค้นหาข้อมูลเกี่ยวกับบทบาทของ endotoxin ที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพของโรคไทฟอยด์ขึ้นโดยศึกษาถึงปฏิกิริยาการตอบสนองของร่างกายในกลุ่มอาสาสมัครที่ไม่ป่วยเป็นโรคไทฟอยด์ ว่ามีต่อการทำงานของ pyrogenic endotoxin อย่างไร

ในสมัยก่อนเชื่อกันว่า อาการไข้ของไทฟอยด์เกิดจากการที่ endotoxin กระจายเข้าสู่กระแสเลือด จึงมีผู้พยายามทดลองศึกษา ฉีด endotoxin เข้าทางเส้นเลือดเพื่อเป็นการกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกัน ขึ้นช่วยลดอาการไข้และพิษจากเชื้อไทฟอยด์เมื่อร่างกายได้รับเข้าไป แต่ผลของการทดลองปรากฏว่า ถึงแม้ทำให้กลุ่มอาสาสมัครมีความต้านทานต่อ endotoxin อย่างดีแล้วก็ตาม เมื่อให้กินเชื้อไทฟอยด์ อาการความรุนแรงของโรคไม่ได้ลดลงเลย และระยะพักตัวของเชื้อในกลุ่มทดลองก็ไม่นานไปกว่ากลุ่มควบคุม การหยุด endotoxin ของเชื้อไทฟอยด์เข้าสู่กระแสเลือดตลอดเวลาโดยให้มีอัตราการความเร็วคงที่ทำให้มีไข้ขึ้นสูงในตอนแรก แล้วไข้ลดลงภายใน ๒๔ ชั่วโมง ถึงแม้จะหยุด endotoxin จำนวนเพิ่มขึ้นในภายหลังก็ตาม จึงสรุปได้ว่า อาการไข้อยู่เป็นเวลาหลายวันไม่ได้เกิดจากสาร endotoxin เข้าสู่ในกระแสเลือดเลย (๑๘, ๑๙) จากการศึกษาในสัตว์ มีผู้รายงานไว้ว่า อาการไข้เกิดขึ้นจาก endogenous pyrogens เมื่อ

เซลล์ของร่างกายถูกกระตุ้นโดย macrophages และ polymorphonuclear leucocytes ให้หลั่งสารนี้ (๒๐) endotoxin มีผลโดยตรงต่อ reticuloendothelial system โดยกระตุ้นให้หลั่ง endogenous pyrogen จาก leucocytes, spleen cells, hepatic kupffer cell, macrophages จากเซลล์บุช่องท้อง และเซลล์ปอดของ กระจาย (๒๑,๒๒,๒๓,๒๔) ส่วนการศึกษาในคน polymorphonuclear cells และ monocytes เป็นตัวหลั่ง endogenous pyrogen สารนี้ทำให้เกิดการอักเสบเฉพาะที่ขึ้น (๒๕,๒๖) และถ้าฉีด endotoxin ให้หลาย ๆ ครั้ง ก็ไม่ทำให้เกิดความต้านทานเฉพาะ ที่ขึ้น (๒๗) ทำให้อธิบายได้ว่า กลุ่มอาสาสมัครที่ฉีด endotoxin เข้าไปแล้ว เมื่อได้รับ เชื้อก็ยังไม่เกิดมีอาการไข้และเกิด toxemia ได้ ในระหว่างการทดลองฉีด endotoxin เข้าร่างกาย ตรวจพบว่า titer ของ anti "O" antibody ขึ้นสูง จึงเป็นหลักฐานที่ บอกได้แน่ชัดว่าภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นนี้ไม่ใช่เป็น antityphoidal immunity สรุปจากการศึกษา ค้นคว้าเกี่ยวกับ endotoxin ตัวนี้ คือ endotoxin ไม่ได้เป็นตัวทำให้เกิดพยาธิสภาพขึ้น ในผู้ป่วยไทฟอยด์ แต่มีบทบาทโดยมีผลต่อเซลล์ทำให้เกิดการอักเสบเฉพาะที่ (๒๘) และอาการ ไข้ในผู้ป่วยจะขึ้นอยู่กับความสามารถของตัวเชื้อและส่วนประกอบของ endotoxin และการ หลั่ง endogenous pyrogens จากเซลล์พวก leucocytes ในบริเวณที่เกิดการอักเสบ (๒๖,๒๙)

#### ๔. การติดต่อ (TRANSMISSION)

เนื่องจากรับประทานอาหารหรือน้ำที่สัมผัสกับเชื้อโดยตรงหรือทางอ้อมกับ อุจจาระของผู้ป่วยหรือผู้ที่เป็นพาหะ สามารถตรวจพบเชื้อไทฟอยด์เป็น ๆ ในสิ่งผู้ป่วย อาเจียนออกมาหรือเสมหะและหนอง ในรายที่เป็น chronic enteric carrier จะ เป็นแหล่งเก็บเชื้อที่สำคัญมักจะขับอุจจาระที่มีเชื้อปนจำนวน  $10^6$  ตัวหรือมากกว่า ใน อุจจาระหนัก ๑ กรัม ในปีสภาวะพบมีเชื้อมากเช่นกัน เชื้อสามารถมีชีวิตอยู่ในน้ำและ อาหารเป็นเวลานานหลายสัปดาห์ (๓๐)

#### ๕. ระยะฟักตัว (INCUBATION PERIOD)

ระยะฟักตัวของโรคไม่แน่นอนโดยทั่วไป ๗-๒๑ วัน เฉลี่ย ๑๔ วัน (๓๑) จะแปรผันตามจำนวนเชื้อที่รับเข้าไป ถ้าได้รับเชื้อมากระยะฟักตัวจะสั้นและแปรผันตามแต่ละกลุ่มของเชื้อด้วย จะสัมพันธ์กับระยะเวลาที่เชื้อเข้าสู่ลำไส้และการแบ่งตัวของ phagocytes (๓๒)

#### ๖. ระยะติดต่อ (COMMUNICABLE PERIOD)

การติดต่อจะมีได้ตลอดระยะเวลาที่ผู้ป่วยขับเชื้อออกในอุจจาระพบได้นานถึง ๓ สัปดาห์ หลังจากที่เริ่มมีอาการ และหลังจากที่รับเชื้อเข้าไปนาน ๖ สัปดาห์ยังสามารถตรวจพบเชื้อได้บ้างเล็กน้อย (๓๒) มีเพียงร้อยละ ๔ ที่พบเชื้อในอุจจาระนานเกิน ๓ เดือน (๓๓)

#### ๗. อาการและอาการแสดง (SYMPTOM and SIGN)

จากการสังเกตอาการและอาการแสดงในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับเชื้อเข้าไปโดยธรรมชาติ มักจะเริ่มแรกด้วยอาการไข้และไขจะค่อย ๆ ขึ้นสูงในเวลา ๒-๓ วัน อาการอื่น ๆ คือ เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยตามตัว ชิม ปวดศีรษะ มีอาการปวดไม่สบายในท้อง พบมีอาการท้องผูกร้อยละ ๒๐ ผู้ป่วยมีอาการท้องเสียในระหว่างสัปดาห์ที่สอง (๓๐) อาการไข้เริ่มลดลงไม่เหมือนในช่วงสัปดาห์แรก ในรายที่เป็นหนักมีอาการซึม อาจเพื่อให้อาการท้องเสียไม่สบายในท้องพบได้มากในสัปดาห์ที่สอง ถ้าเป็นมากในระยะสัปดาห์ที่ ๓ ยังมีไข้อยู่ ผู้ป่วยจะมีอาการเหนื่อย อ่อนเพลียมากขึ้น ถ้าไม่เกิดโรคแทรกซ้อนอาการของผู้ป่วยค่อย ๆ ดีขึ้น ไข้เริ่มลดลงจนปกติในสัปดาห์ที่ ๔

ในช่วงระยะสัปดาห์ที่ ๒ หรือสัปดาห์ที่ ๓ มีลักษณะเฉพาะของโรคไข้ไทฟอยด์ คือ ผู้ป่วยมีลักษณะหน้าเหลือง ชิม นอกจากนี้ถ้ากดท้องผู้ป่วยจะรู้สึกเจ็บและมีท้องอืด พบมีผื่นแดง (rose spot) ขนาด ๒-๕ มม พบไม่เกิน ๒๐ จุด จุดแดงนี้อยู่ยาวนาน ๒-๔ วัน ตามรายงานร้อยละของการพบจุดแดงนี้ไม่แน่นอน ในต่างประเทศพบร้อยละ ๘-๕๐ (๓๔) ส่วนเด็กพบประมาณร้อยละ ๕ เท่านั้น (๓๕)

#### ๘. อาการและอาการแสดง (SYMPTOM and SIGN)

จากการสังเกตอาการและอาการแสดงในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับเชื้อเข้าไปโดยธรรมชาติ มักจะเริ่มแรกด้วยอาการไข้และไขจะค่อย ๆ ขึ้นสูงในเวลา ๒-๓ วัน อาการ

นอกจากนี้ตรวจร่างกายพบว่าตับโตร้อยละ ๔๔-๖๐ อาการม้ามโตพบได้น้อยกว่า คือ ร้อยละ ๑๓-๒๒ และอาการซีดพบร้อยละ ๒๐-๒๗ (๓๕)

#### ๘. กลไกการเกิดโรคและพยาธิสภาพ (PATHOGENESIS and PATHOLOGY)

ทางเข้าของเชื้อจะเข้าทางระบบทางเดินอาหารโดยการรับประทานอาหาร หรือน้ำที่สัมผัสกับเชื้อเข้าไป ถ้าได้รับเชื้อจำนวนน้อย กรดในกระเพาะอาหารสามารถทำลายและกำจัดเชื้อออกทางระบบทางเดินอาหารได้โดยเร็วจำนวนเชื้อที่จะทำให้เกิดโรค (infectious dose) พบว่า จำนวนเชื้อประมาณ  $10^6 - 10^7$  ตัว ทำให้เกิดโรคร้อยละ ๕๐ ( $ID_{50} = 10^6 - 10^7$ ) จำนวนเชื้อ  $10^8$  ตัวทำให้เกิดโรคได้ร้อยละ ๒๕ ( $ID_{25} = 10^8$ ) ถ้าได้รับเชื้อจำนวน  $10^9$  ตัวทำให้เกิดโรคได้ถึงร้อยละ ๔๕ โดยทั่วไปตามธรรมชาติ คนจะได้รับเชื้อประมาณ  $10^6$  ตัว ทำให้เกิดโรคร้อยละ ๒๕ แต่ถ้าหากได้รับเชื้อจำนวนน้อยกว่า ๑,๐๐๐ ตัว ไม่ทำให้เกิดโรคไข้ไทฟอยด์ (๑๒, ๓๖, ๓๗) โดยส่วนใหญ่คนทั่วไปได้รับเชื้อในจำนวนน้อย (๓๘) เชื้อไทฟอยด์เมื่อเข้าสู่ลำไส้จะผ่านจากลำไส้เล็กเข้าสู่ชั้น mucosa ของลำไส้ เข้า regional lymphatic เกิดมี phagocytosis เชื้อถูกจับกินทำลายไป แต่ก็ยังมีบางตัวอาจไม่ถูกทำลายหรือถูกจับกินไป เชื้อจะเข้าสู่ทางต่อมน้ำเหลืองผ่านเข้าสู่กระแสเลือดทำให้เกิดเป็น bacteriemia ดังนั้น reticulo-endothelial cells ในตับ ม้าม ไชกระดูก และต่อมน้ำเหลือง จะพยายามกำจัดเชื้อและทำลายออกไปโดยเร็ว เชื้อไทฟอยด์ทำให้ lymphoid tissues ในระบบทางเดินอาหาร ส่วน Ileum ตอนปลาย (peyer's patches) เกิดเป็นแผลและการตายของเนื้อเยื่อชั้น แผลที่เกิดบริเวณที่มีเส้นเลือด ทำให้เกิดการเสียเลือด ถ้าเชื้อทะลุเข้าชั้นกล้ามเนื้อและชั้น serosa ผลทำให้ลำไส้ทะลุได้ (๓๙) ในระยะที่เป็นโรคพบว่าตับจะโต เซลล์ของตับเกิดการบวมและตาย ต่อมน้ำเหลืองของม้ามและส่วน mesenteric จะโต เกิดมี hyperplasia ของ reticuloendothelial cells ส่วนการเกิดจุดผื่นแดงที่ผิวหนัง (maculopapular skin lesion) เป็นการอักเสบของเซลล์เนื่องจาก infiltrate ของ mononuclear cell และเส้นเลือดเกิดการบวม จุดผื่นแดงที่ผิวหนังเรียกว่า rose spot (๒๖)

## ๔. การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ (LABORATORY DIAGNOSIS)

การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญและได้ผลแน่นอน คือ การแยกเชื้อได้จากเลือด ปัสสาวะ อุจจาระ และน้ำจากส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย วิธีการแยกเชื้อโดยการเพาะเชื้อ นอกจากจะทำให้การวินิจฉัยแน่นอนแล้ว ยังทำให้ทราบผลความไวของเชื้อ แต่การเพาะเชื้อนี้ ย่อมสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายและเสียเวลามากสำหรับในประเทศที่ด้อยพัฒนา จึงจำเป็นหาวิธีการทางห้องปฏิบัติการที่สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายน้อย และสะดวกรวดเร็วเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรค ประกอบกับอาการทางคลินิกของผู้ป่วย คือ วิธี Widal test ซึ่งเป็นวิธีการตรวจทางน้ำเหลืองโดย agglutination วิธีนี้ได้ทำกันมานานกว่า ๗๕ ปีแล้ว และนิยมใช้กันมากสำหรับประเทศที่ด้อยพัฒนา (๔๐)

### ๔.๑ การเพาะเชื้อ

๔.๑.๑ การเพาะเชื้อจากเลือด (hemoculture) จะให้ผลบวกในสัปดาห์แรกถึงร้อยละ ๘๕-๙๐ ในรายที่ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อน (๔๑)

๔.๑.๒ การเพาะเชื้อจากอุจจาระ (coproculture) ในระหว่างสัปดาห์ที่ ๓ และเริ่มลดลงในสัปดาห์ที่ ๔ ให้ผลบวกในสัปดาห์ที่ ๓ ประมาณร้อยละ ๘๕.๕ (๓๕)

๔.๑.๓ การเพาะเชื้อจากปัสสาวะ (uroculture) ใช้ช่วยในการวินิจฉัยให้ผลบวกในสัปดาห์ที่ ๓ ประมาณร้อยละ ๒๕ ของจำนวนผู้ป่วย และให้ผลบวกลดลงตามระยะเวลาการเจ็บป่วย (๔๑)

### ๔.๒ Widal Agglutination Test

ปัจจุบันถือว่า ปฏิกริยา agglutination เป็น presumptive test จึงจำเป็นต้องวินิจฉัยร่วมกับประวัติและอาการทางคลินิก ประวัติการฉีดวัคซีนหรือการป่วยเป็นโรคไข้ไทฟอยด์ Salmonella typhi, Salmonella paratyphi A, B หรือ C และปฏิกริยาการตอบสนองต่าง ๆ ของ defense mechanism ในแต่ละคน ภูมิคุ้มกันเฉพาะจะเพิ่มขึ้นในปลายสัปดาห์แรก และมีความเข้มข้นจนสูงสุดในระหว่างสัปดาห์ที่ ๓ จะเกิดอยู่นาน

เป็นเค็มนหรือเป็นปี เชื้อ Salmonella typhi, Salmonella paratyphi A และ/  
หรือ Salmonella paratyphi B ให้ผลบวกต่อปฏิกิริยานี้ (๔๑)

การแปลผลของ Widal agglutination นี้ขึ้นอยู่กับแอนติเจนและวิธีที่  
ใช้ เช่น tube method มีการแปลผล agglutination test ดังนี้ (๔๒)

๔.๒.๑ น้ำเหลืองปกติจะให้ผล agglutination ของ "H" antigen  
ประมาณ 1:20 และ "O" antigen 1:80

๔.๒.๒ Agglutination ของ "H" ที่ 1:40 ให้สงสัยไว้ก่อน และ  
ที่ 1:80 หรือสูงกว่าถือว่าเป็นโรคไข้ไทฟอยด์ ทั้งนี้ต้องมีประวัติว่าไม่ได้รับการฉีดวัคซีน  
ป้องกันไข้ไทฟอยด์มาก่อน

๔.๒.๓ Agglutination ของ "O" ที่ 1:160 ให้ถือว่าเป็นโรค  
ไทฟอยด์ และไม่มีประวัติว่าเคยได้รับการฉีดวัคซีนไทฟอยด์ และ paratyphoid มาก่อน

๔.๒.๔ การให้ active immunization โดยการฉีดวัคซีนไทฟอยด์  
และพาราไทฟอยด์ทำให้เกิด H และ O agglutinin ขึ้น ถ้า titer ของ O  
agglutinin ขึ้นสูง ส่วน H agglutinin มี titer ที่ต่ำ แสดงว่าผู้นั้นเพิ่งได้รับการ  
ฉีดวัคซีน แต่ถ้า H agglutinin ให้ titer ที่สูง เช่น 1:1280, 1:2560 แสดงว่าได้  
รับการฉีดวัคซีนไทฟอยด์มาก่อน ซึ่ง H agglutinin ให้ titer ขึ้นสูงกว่า 1:640 ใน  
ระยษณานกว่า ๖ เดือนหลังจากฉีดวัคซีน ถ้าสงสัยว่าป่วยเป็นโรคไข้ไทฟอยด์ ควรจะทำซ้ำ  
ทุก ๓-๕ วัน โดยใช้แอนติเจนเดิม ถ้า titer ขึ้นสูงจากเดิม โดยเฉพาะ O agglutinin  
คิดว่่าน่าจะเป็นโรคไทฟอยด์

๔.๒.๕ การฉีดเชื้อพวก Influenza, Brucellosis และในรายที่ได้  
รับการฉีดวัคซีนไทฟอยด์มาก่อน จะให้ H agglutinin titer สูงได้ แต่ O agglutinin  
titer จะต่ำ (anamnestic reaction)

๔.๒.๖ ในรายที่ได้รับการฉีดวัคซีนแล้วตรวจพบ titer ของ H  
agglutinin ลดต่ำ และ O agglutinin อยู่ในระดับปกติ ควรแนะนำให้ฉีดวัคซีนไทฟอยด์  
ซ้ำ

๔.๒.๗ การเพิ่มระดับของ O และ H agglutinin โดยเฉพาะ O agglutinin ใช้ช่วยในการแยกผู้ที่เป็น typhoid carrier ผู้ที่ไม่ได้รับการฉีดวัคซีนไทฟอยด์ titer ของ H agglutinin ที่มีนัยสำคัญต้องสูงกว่า 1:20 และ O agglutinin สูงกว่า 1:80

จากรายงานการศึกษาในเมืองไทย เบญจวรรณ และคณะ (๔๓) ได้ศึกษา salmonella agglutinin ในคนปกติ พบว่า H agglutinin 1:200 และ O agglutinin 1:80 เป็น titer ที่ต่ำสุดที่มีนัยสำคัญในการวินิจฉัยน้ำเหลืองครั้งเดียว เบญจวรรณ และคณะ (๔๔) ได้ศึกษาต่อมา เพาะเชื้อได้จากผู้ป่วยส่วนมากอายุ ๑-๒๔ ปี ไม่ค่อยพบในผู้ป่วยอายุต่ำกว่า ๑ ปี และมากกว่า ๒๔ ปี เชื้อจากเลือดแยกได้ร้อยละ ๓๔.๔ มี H agglutinin titer ตั้งแต่ 1:200 ขึ้นไปอย่างเดียวร้อยละ ๕๘.๔ และ O agglutinin titer 1:80 ขึ้นไปอย่างเดียวยุทธ์ร้อยละ ๔๑.๖ และยังมีคณะผู้ศึกษาได้รายงานว่า การทำ Widal agglutination ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นไข้ไทฟอยด์ พบว่า H agglutinin titer ตั้งแต่ 1:200 และ O agglutinin titer ตั้งแต่ 1:80 ให้การวินิจฉัยว่าเป็นไข้ไทฟอยด์ได้ถูกต้องร้อยละ ๗๕ (๔๕,๔๖)

#### ๑๐. วัคซีนป้องกันไทฟอยด์ และผลประสิทธิภาพของวัคซีนไทฟอยด์

วัคซีนป้องกันไทฟอยด์เป็นวัคซีนทำจากเชื้อบักเตรียชนิดหนึ่งเป็นเวลานาน ๖๐-๗๐ ปี (๔๗) โดย Wright เป็นผู้ที่มีความสนใจเกี่ยวกับการทำวัคซีนไทฟอยด์ ทั้งนี้เนื่องจากได้แนวความคิดจากการทำวัคซีนอิวาห์ของ Haffkine (๔๘) ขณะนั้น มีชาวเยอรมันให้ความสนใจคิดค้นทำวัคซีนนี้เช่นกัน Wright ได้ใช้ความพยายามคิดค้นทำวัคซีนจนสำเร็จเป็นวัคซีนชนิด crude ขึ้น หลังจาก Eberth (๑๓) ได้รายงานไว้ ๑๖ ปีก่อนว่า พบเชื้อบักเตรียชนิดนี้จากส่วน mesenteric lymph node และม้าม และหลังจากรายงานของ Pfeiffer ๑๑ ปีก่อน (๑๔) ว่าสามารถตรวจพบเชื้อแยกได้จากอุจจาระ การคิดค้นทำวัคซีน Wright มีแนวความคิดว่าสามารถกระตุ้นให้ร่างกายเกิดภูมิคุ้มกันขึ้นโดยการฉีดเชื้อไทฟอยด์เข้าร่างกาย ดังมีรายงานสนับสนุนผลการศึกษาน้ำเหลืองของผู้ป่วยที่หายจากการเป็นโรคไทฟอยด์ เมื่อนำน้ำเหลือง



มาฉีดเข้าหนูตะเภา พบว่าสามารถป้องกันไม่ให้หนูตายได้หลังจากให้เชื้อไทฟอยด์แก่หนูในขนาดจำนวนหนึ่งที่ทำให้หนูตาย ภูมิคุ้มกันที่พบในน้ำเหลืองเป็น "protective bodies" พบได้หลังจากฉีดเชื้อชนิดตายเข้าร่างกาย ๑๐ วัน (๔๔) ถ้าเอาน้ำเหลืองจากหนูตะเภาที่ได้รับการฉีดวัคซีนมาผสมกับเชื้อไทฟอยด์ ผลปรากฏว่าจะรวมจับกันเป็นก้อนกลมใหญ่ขึ้น และเชื้อจะสูญเสียความสามารถในการเคลื่อนไหวด้วย จึงเรียกสารนี้ว่า "agglutinins" (๔๐) ในปีเดียวกัน Widal ได้ทดลองเติมน้ำเหลืองของผู้ป่วยที่หายจากการเป็นโรคไทฟอยด์ลงในน้ำเลี้ยงเชื้อ *Salmonella typhosa* (S.typhi) หลังจากนั้นนำไป incubate ๒๔ ชั่วโมง พบว่าเกิดเป็น gross flocculation ขึ้นเช่นกัน (๔๐) การศึกษาดังกล่าวข้างต้นนับว่าเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการค้นคว้าการทำวัคซีนเข้าร่างกายเพื่อกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันต่อโรคนั้น วัคซีนไทฟอยด์ที่ Wright ทำขึ้นครั้งแรกโดยทดลองเลี้ยงเชื้อไทฟอยด์ในน้ำเลี้ยงเชื้อ แล้วนำไปจุ่มให้ร้อนที่ ๕๓°C เพื่อฆ่าเชื้อให้ตาย และเติม lysol ๐.๔% (๔๑) เมื่อนำวัคซีนไปฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous) ต่อมาตรวจเลือดพบว่ามียาสารชนิดหนึ่งสามารถฆ่าเชื้อไทฟอยด์ได้ ข้อเสียของวัคซีนหลังฉีดทำให้เกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดและอาการไม่พึงประสงค์ทั่วไปมาก ได้ทดลองใช้วัคซีนในขณะที่เกิดสงครามบัวร์ (Boer War) ที่ประเทศอัฟริกาใต้ซึ่งเป็นแหล่งที่มีการระบาดของโรคไทฟอยด์สูง ผลการทดลองไม่นิยมใช้วัคซีนนี้ เพราะทำให้เกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์มาก (๔๑) และในขณะนั้น การใช้วัคซีนโดยวิธี active immunization ยังเป็นความคิดที่ใหม่อยู่ การทดลองจึงทำเฉพาะผู้ใหญ่ที่เป็นผู้ชาย ส่วนการประเมินผลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของวัคซีนยังไม่สามารถรายงานได้ในขณะนั้น เป็นผลทำให้แนวความคิดของ Wright ถูกคัดค้านอย่างหนักจาก Bruce และ Karl (๔๔) ทั้งยังประสพกับปัญหาต่าง ๆ อย่างมาก ต่อมา Leishman ได้รายงานผลการศึกษาว่า การให้วัคซีนไทฟอยด์ชนิด phenolised มีประสิทธิภาพให้ผลคุ้มกันโรคไทฟอยด์ได้ ดังนั้น วัคซีนชนิด phenolised จึงถูกนำเข้ามาใช้แทนวัคซีนชนิด alcoholised และกำหนดให้มีการฉีดวัคซีนให้แก่ทหารเป็นต้นมา (๔๔) หลังจากนั้น จำนวนผู้ป่วยด้วยโรคไทฟอยด์ลดลงอย่างเห็นได้ชัด แต่ก็ยังมีกลุ่มที่ยังไม่แน่ใจในประสิทธิภาพของวัคซีนไทฟอยด์ว่าให้ผลคุ้มกันโรคได้จริง องค์การอนามัยโลกให้ความสนใจศึกษาวัคซีนไทฟอยด์ครั้งแรกในปี ค.ศ. ๑๙๕๕ และ

ศึกษาคู่มานานถึง ๑๒ ปี (๔, ๕๒, ๕๓) มีวัคซีน ๒ ชนิดที่ใช้ในการศึกษา คือ วัคซีน K และ L เตรียมโดยใช้เชื้อ standard Ty2V strain K วัคซีนเป็นชนิด monovalent แบบ acetone inactivated dried typhoid bacilli ซึ่งยังคงมี Vi-antigen ส่วน วัคซีน L เป็นแบบ heat-killed formalin preserved typhoid bacilli กรรมวิธีการผลิตวัคซีน L จะทำลาย Vi antigenicity ส่วนกลุ่มควบคุมให้ tetanus toxoid การศึกษาเริ่มในประเทศยูโกสลาเวีย โปแลนด์ และ Guyana ต่อมาได้ศึกษาในประเทศไทย

ปี ค.ศ. ๑๙๕๔ รายงานผลการศึกษาคั้งแรกใน Osijek ประเทศยูโกสลาเวีย จากการติดตามในระยะเวลา ๒ ปี กลุ่มควบคุมมีผู้ป่วยด้วยโรคไทฟอยด์จำนวน ๓๑ คน กลุ่มที่ได้วัคซีนชนิด alcoholised พบมีผู้ป่วยจำนวน ๒๓ คน ส่วนกลุ่มที่ได้วัคซีนชนิด phenolised มีจำนวน ๔ คน และการฉีดวัคซีน ๒ ครั้ง ไม่ให้ผลคุ้มกันดีกว่าการฉีดครั้งเดียว (๕๔) และในปี ค.ศ. ๑๙๕๖ ได้ศึกษาเพิ่มเติมที่ Zagreb ผลการศึกษา กลุ่มที่ได้วัคซีนไทฟอยด์ชนิด phenolised ให้ H-agglutinin และ O-agglutinin titer สูงกว่ากลุ่มที่ได้วัคซีนไทฟอยด์ชนิด alcoholised

004544

ปี ค.ศ. ๑๙๖๐ ได้ศึกษาใน British Guiana และ ยูโกสลาเวีย สรุปรายงานผลการศึกษาใน British Guiana วัคซีนชนิด acetone-inactivated ชนิดแห้ง (วัคซีน K) ให้ผลคุ้มกันร้อยละ ๗๔ ส่วนวัคซีนชนิด heat-phenol inactivated ชนิดแห้ง (วัคซีน L) ให้ผลคุ้มกันร้อยละ ๗๑ ส่วนผลการศึกษาในยูโกสลาเวีย วัคซีนชนิด K ให้ผลคุ้มกันร้อยละ ๗๔ และวัคซีนชนิด L ให้ผลคุ้มกันร้อยละ ๕๑ (๑๐)

ปี ค.ศ. ๑๙๖๒-๖๓ รายงานผลการศึกษาในประเทศไทย สรุปว่า วัคซีนชนิด L ให้ผลดีกว่าวัคซีนชนิด alcoholised และมีประสิทธิภาพให้ผลคุ้มกันถึงร้อยละ ๗๓ และการฉีดวัคซีน ๒ ครั้ง ไม่ให้ผลคุ้มกันดีกว่าครั้งเดียว ซึ่งผลการศึกษาเหมือนกับใน Osijek (๕๕)

จากการติดตามในระยะเวลา ๒ ปี กลุ่มควบคุมมีผู้ป่วยด้วยโรคไทฟอยด์จำนวน ๓๑ คน การศึกษาถึงผลคุ้มกันของวัคซีนชนิด K และ L ส่วนใหญ่จะสังเกตและจดบันทึกจำนวนผู้ป่วยที่ป่วยเป็นโรคไทฟอยด์หลังจากให้วัคซีนแล้วจึงคำนวณหาประสิทธิภาพของวัคซีน มีจำนวน ๔ คน และการฉีดวัคซีน ๒ ครั้ง ไม่ให้ผลคุ้มกันดีกว่าการฉีดครั้งเดียว (๕๕) และในปี ค.ศ. ๑๙๕๖ ได้ศึกษาเพิ่มเติมที่ Zagreb ผลการศึกษา กลุ่มที่ได้วัคซีนไทฟอยด์ชนิด phenolised ให้ H-agglutinin และ O-agglutinin titer สูงกว่ากลุ่มที่ได้วัคซีนไทฟอยด์ชนิด alcoholised

แต่ Hornick ได้ประเมินประสิทธิภาพของวัคซีนชนิด K และ L โดยให้ ๓ ครั้ง ครั้งที่ ๒ ห่างจากครั้งแรก ๑ สัปดาห์ และครั้งที่ ๓ ห่างจากครั้งที่ ๒ หนึ่งเดือน หลังจากฉีดครบ แล้วจึงให้เชื้อแก่ผู้ที่ได้รับการฉีดวัคซีน ผลคือถ้าให้กินเชื้อจำนวน ID<sub>50</sub> (10,000,000) ผลคุ้มกันไม่สามารถป้องกันโรคได้ และยังพบว่าบางคนที่ได้รับวัคซีนกลับป่วยเป็นโรคเร็วกว่าคนที่ไม่ได้รับวัคซีนแต่มีระดับแอนติบอดีสูงอยู่ก่อน ส่วนความรุนแรงของโรคทั้งสองกลุ่มใกล้เคียงกัน ถ้าทดลองให้กินเชื้อจำนวน ID<sub>25</sub> (100,000) ทำให้กลุ่มที่ได้รับวัคซีนป่วยเป็นโรคร้อยละ ๔ กลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีนป่วยเป็นโรคร้อยละ ๒๗ สรุปว่า วัคซีนให้ผลคุ้มกันร้อยละ ๖๗ ถ้าให้กินเชื้อจำนวน ๑๐๐,๐๐๐ ตัว ซึ่งเป็นขนาดที่ทำให้เกิดโรคได้ ระดับของ humoral agglutinin O, H และ Vi hemagglutinin ไม่มีความสัมพันธ์ต่อกัน และ humoral antibody นี้ ไม่มีผลป้องกันโรคนี้ได้ (๑๑,๓๗)

การศึกษาปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นหลังฉีดวัคซีนชนิด heat-phenolised เกิดมากกว่าวัคซีนชนิด acetone-dried ของการฉีดครั้งแรก แต่เมื่อฉีดครั้งที่ ๒ วัคซีนชนิด acetone-dried กลับทำให้เกิดปฏิกิริยาหลังฉีดมากกว่าชนิด heat-phenolised และปฏิกิริยาหลังฉีดวัคซีนทั้งสองชนิดใน ที่ ๒ จะเกิดน้อยกว่าครั้งแรก (๔) และมีผู้ทดลองฉีดวัคซีนในหนูถีบจักรในขนาดที่สูง จะมีผลต่อน้ำหนักของหนู ทำให้น้ำหนักลดลงในช่วง ๑ วัน หลังจากนั้นน้ำหนักจะเพิ่มตามปกติ แต่ถ้าให้วัคซีนในขนาดน้อย ปรากฏว่าไม่มีผลต่อน้ำหนักของหนู (๔๖)

การศึกษาเกี่ยวกับวัคซีนไทฟอยด์ในประเทศไทย มีรายงานไว้ดังนี้คือ หลังฉีดวัคซีนไทฟอยด์ให้แก่คนปกติที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน พบว่าร้อยละ ๔๓.๖๗ มี Widal agglutinin titer ต่อเชื้อไทฟอยด์ขึ้น และร้อยละ ๑๖.๓๓ มี titer เท่าเดิม คือให้ผลลบตลอดระยะเวลาการศึกษา (๔๖) มีผู้สนใจทำการศึกษาในเด็กไทยอายุ ๗ เดือน ถึง ๒ ปี โดยฉีดวัคซีน Cholera-Typhoid-Paratyphoid ผลการตรวจแอนติบอดีโดยวิธี tube agglutination ได้ผลดังนี้คือ หลังฉีด ๑ เดือน แอนติบอดีต่อ H antigen ขึ้นสูงและนานกว่า O antigen ร้อยละ ๔๔.๖ ให้ผล H agglutinin titer 1:320 หรือมากกว่า แต่ในระยะเวลาเดียวกันและที่ titer เท่ากัน O antigen ให้เพียงร้อยละ ๑๔.๔ หลังฉีด ๖ เดือน เด็กทั้งหมดยังให้ H antibody ที่ titer 1:80 หรือมากกว่า แต่ O antibody

ให้เพียงร้อยละ ๔๑.๕ และ H agglutinin อยู่ในเลือดน้อยกว่า O agglutinin(๕๗)

นอกจากวัคซีนไทฟอยด์ชนิดฉีด มีผู้พยายามคิดค้นวัคซีนไทฟอยด์ชนิดให้ทางปาก เพื่อสะดวกในการใช้รวมทั้งประหยัดค่าใช้จ่าย โดยได้เริ่มทดลองใช้ในประเทศอินเดียเมื่อปี ค.ศ. ๑๙๖๘-๖๙ วัคซีนไทฟอยด์ ๑ เม็ด ประกอบด้วยเชื้อ Salmonella typhi จำนวน  $100 \times 10^9$  ตัว ให้กลุ่มทดลองกินยา ๓ เม็ด เมื่อเปรียบเทียบผลการศึกษาจากอัตราการเจ็บป่วยเป็นโรคไทฟอยด์กับกลุ่มควบคุมแล้ว ปรากฏว่า ไม่มีความแตกต่างที่มีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่ม จึงสรุปได้ว่าวัคซีนไทฟอยด์ชนิดเม็ดไม่มีประสิทธิภาพในการให้ผลคุ้มกันโรคไทฟอยด์ ได้ (๕๘)