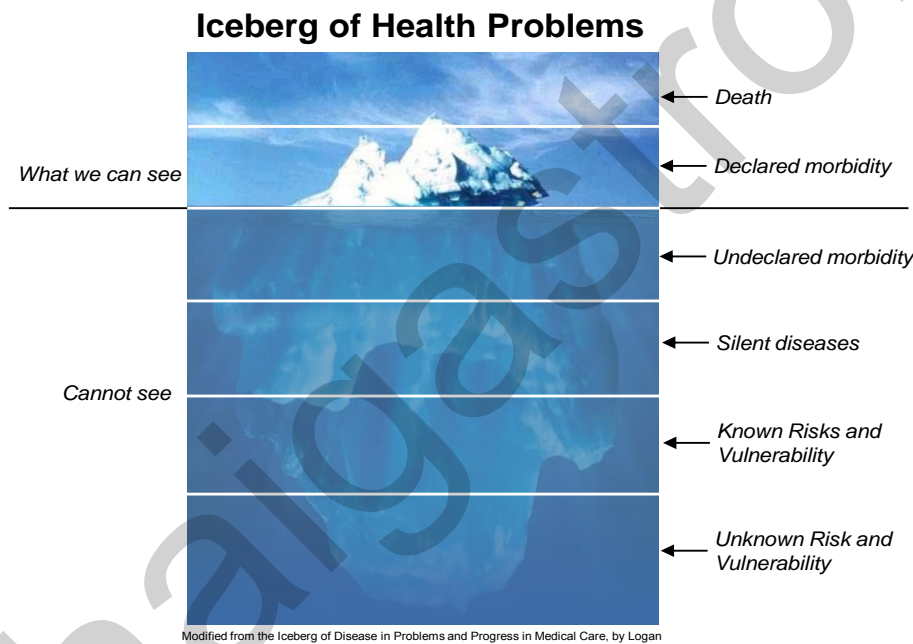


Diarrhea: Host Perspective

ศาสตราจารย์เกียรติคุณ พญ. วันดี วราวิทย์

ในประเทศไทยภาระของโรคอุจจาระร่วงรุนแรงที่ต้องรับเข้าไว้รักษาในโรงพยาบาลยังสูงอยู่มาก
อุบัติการณ์ของโรคอุจจาระร่วงของสำนักระบาดวิทยา กระทรวงสาธารณสุข ว่าทารกและเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี
เป็นโรคอุจจาระร่วง 7140.9 รายต่อประชากรแสนคนในปี พ.ศ. 2543 และ เพิ่มขึ้นเป็น 10,000 รายต่อ ประชากร
แสนคนใน พ.ศ.2553 ขณะที่อัตราการตายที่เกี่ยวข้องกับอุจจาระร่วงลดจาก 0.35 ต่อประชากร แสนคนในปี พ.ศ
2544 เป็น 0.10 ต่อประชากรแสนในปี พ.ศ 2554, ร้อยละ12 เข้านอนรักษาในโรงพยาบาล ข้อมูลจากรายงาน
อุบัติการณ์ด้านการตายและเจ็บป่วย เป็นเสมือนยอดภูเขาน้ำแข็งที่โผล่พ้นน้ำ (ภาพที่ 1.) ยังมีกรเจ็บป่วยที่ไม่ได้
แจ้งอีกมากเหมือนก้อนน้ำแข็งที่อยู่ข้างใต้



ภาพที่ 1. Iceberg of Health Problems

สุมิตร สุตราและคณะได้ศึกษาภาระและรูปแบบของโรคอุจจาระร่วงในเด็กไทยอายุน้อยกว่า 5 ปี
อันเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลสภาพของสุขภาพของประชาชนชาวไทย พ.ศ. 2553 (กำลังรอ
ตีพิมพ์ใน จ.พ.ส.ท.ฉบับพิเศษ 2555) โดยวิธีเก็บข้อมูลจาก ICD10: A00-A09 แล้วแบ่งออกเป็นสองกลุ่ม 1,
Infectious diarrhea: A04, A05, A08, A09 และกลุ่ม 2, Dysentery: A02, A03 ได้ข้อมูลผู้ป่วยอุจจาระร่วงที่มารักษา
ที่หอผู้ป่วยนอก ผู้ป่วยใน อัตราตาย ระยะเวลาที่นอนรักษาในโรงพยาบาล โรคร่วมในรายที่ป่วยหนัก พบว่าภาระ
โรคอุจจาระร่วงของเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี จำนวนครั้งของการป่วยและอัตราป่วยต่อประชากร: 3.7 ล้านครั้ง (1:1)

ผู้ป่วยนอก 756,552 ครั้ง (1:5) ผู้ป่วยใน 124,403 ครั้ง (1:30) อุจจาระร่วงเรื้อรัง 202 ครั้ง (1:18,460) เสียชีวิต 48 คน (1:77,685) โรคนี้มีอุบัติการณ์สูงสองครั้งในช่วงฤดูฝนและฤดูหนาว อัตราการครองเตียงรวม 309,398 วัน ผู้ป่วยอุจจาระร่วงเรื้อรัง 1.6 ครั้งต่อการป่วยในโรงพยาบาล 1,000 ครั้ง มีปัจจัยร่วม คือ อายุ การติดเชื้อในกระแสเลือด ภาวะช็อค โรคเรื้อรัง ทูโภชนาการ และ HIV ความเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตได้แก่ อายุต่ำกว่า 1 ปี การติดเชื้อในกระแสเลือด และการขาดน้ำ ข้อมูลนี้มีประโยชน์มากได้เห็นภาพการเจ็บป่วยด้วยโรคอุจจาระร่วงใกล้ตัวที่เป็นจริงมากขึ้นดังเห็นได้จากผู้ป่วยโรคอุจจาระร่วงที่ได้รับการรักษาที่หอผู้ป่วยนอก (ตารางที่ 1.)

ตารางที่ 1. Number of OPD visits of intestinal infectious diseases (diarrhea) (ICD 10: A04, A05, A08 and A09) and rate per 1,000 Thai children under five years in 2010

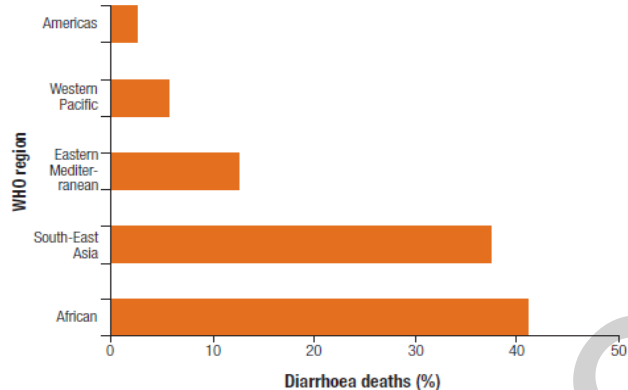
(สุมิตร สุตราและคณะ J Med Assoc Thai ,2555)

Age (year)	1	2	3	4	5
A04 Other bacterial intestinal infections	3,614	4,014	2,345	1,555	1,162
A05 Other bacterial foodborne intoxications not elsewhere	5,724	10,477	7,474	5,801	4,693
A08 Viral and other specified intestinal infections	23,564	23,155	11,393	7,540	4,921
A09 Diarrhea and gastroenteritis of presumed infectious origin	195,595	212,671	110,082	71,198	49,574
Total OPD visits	228,497	250,317	131,294	86,094	60,350
Population covered by UC schemes 2010	662,944	717,039	737,870	746,410	746,243
OPD visits rate per 1,000 children	334.7	349.1	177.9	115.3	80.9

เด็กอุจจาระร่วงอายุต่ำกว่า 5 ปี ได้รับการรักษาที่หอผู้ป่วยนอกจำนวนมาก เด็กอายุต่ำกว่า 2 ปีป่วยด้วยสูงถึง 344.7 ต่อ 1,000 ในทารก อายุ 0- 1 ปี, 349.1 ในเด็กอายุ 1-2 ปี , 177.9 ในเด็กอายุ 2- 3 ปี, 115.3 ในเด็กอายุ 3-4 ปี และ 80.9 ในเด็กอายุ 4-5 ปี 1 ใน 6 ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ผู้วิจัยสรุปว่า อุตบัติการณ์ของโรคอุจจาระร่วงสูงกว่าในรายงานของกระทรวงสาธารณสุขมาก และมีอัตราตายต่ำ เมื่อเทียบกับอัตราตายในแถบประเทศกำลังพัฒนารายงานในWHO Bulletin, 2008 ดังแสดงในภาพที่ 2. การเสียชีวิตขึ้นอยู่กับวัยทารก การเจ็บป่วยเรื้อรังและการเกิดโรคร่วม

Estimating child mortality due to diarrhoea in developing countries

Fig. 2. Distribution of deaths due to diarrhoea in low- and middle-income countries in 5 WHO regions



Bulletin of WHO 2008;86:710-7.

ภาพที่ 2. อัตราการเสียชีวิตจากอุจจาระร่วงในประชากรที่มีรายได้ต่ำและรายได้ปานกลางในอเมริกา ปาซิฟิกตะวันตก ตะวันออกกลาง เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และแอฟริกา

แม้ว่ามีอัตราตายต่ำแต่โรคอุจจาระร่วงยังมีอุบัติการณ์สูง เห็นได้ว่า อุจจาระร่วงเกิดในทารกอายุน้อยกว่า 1 ปี และเด็กอายุ 1-2 ปีสูงกว่าช่วงอายุอื่น เด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี เป็นช่วงวิกฤติของการเติบโตและการพัฒนา การควบคุมโรคต้องอาศัยกระบวนการทางสาธารณสุขควบคู่ไปกับการปรับปรุงสุขภาพ ความรู้เรื่องการตอบสนองของ Host ต่อเชื้อ enteropathogen เกี่ยวกับผลกระทบด้านการเติบโตและสติปัญญา ยีนที่มีความไวต่อการติดเชื้อ ระบาดวิทยา host susceptibility, host-pathogen interaction, pathophysiology, molecular diagnosis, biomarker ของการอักเสบ และ barrier disruption การรักษา และวัคซีน เพื่อกุมารแพทย์ผู้ดูแลเด็กได้เข้าใจและเกิดความคิดในการให้บริการ ควบคุมและหรือทำการวิจัยเรื่องโรคอุจจาระร่วงได้อย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

ผลกระทบด้านการเติบโตและสติปัญญา

เด็กที่เป็นอุจจาระร่วงยึดเชื้อหรือซ้ำซาก หรือ มีพยาธิลำไส้เรื้อรังจะรบกวนการย่อยและการดูดซึมสารอาหารทำให้เติบโตได้ไม่ดี ที่ประเทศบราซิลแถบตะวันออก ได้มีการติดตามการเจริญเติบโตของเด็กที่เป็นโรคอุจจาระร่วงไปจนถึงอายุ 7 ปี พบว่าเด็กที่เป็นโรคอุจจาระร่วงซ้ำซาก ช่วงอายุ 0-2ปี เป็นซ้ำซากถึง 9.1 episodes มีตัวเตี้ยกว่าเด็กวัยเดียวกัน 3.6 ซม. เด็กที่มีอุจจาระร่วงซ้ำซากจากหนอนพยาธิลำไส้ ตัวเตี้ยกว่าเด็กปกติ 4.6 ซม. ผลกระทบด้านสติปัญญาโดยการทดสอบและคำนวณเป็นไอคิวพบว่าไอคิวลดลง เรียนรู้ช้ากว่า

เพื่อนไป 1 ปี เด็กเปป्टูที่ติดเชื้อ EAE C และ *Cryptosporidium spp.* แต่ไม่มีอาการทำให้ไม่ได้รับการรักษา ซึ่งส่งผลกระทบต่อการทำงานของไตและสติปัญญา เด็กที่เป็นโรคอุจจาระร่วงซ้ำซากจึงอยู่ในวงจรรูบาทซึ่งพบได้ในประเทศไทยเมื่อ 40 ปีก่อน คือ ขาดอาหาร ตัวเล็ก ความต้านทานต่ำ เจ็บป่วยบ่อยๆ ปัญญาทึบ ปัจจุบันยังพบได้ในชุมชนห่างไกล และในค่ายผู้ลี้ภัย

การศึกษาด้านอื่น พบว่า *APOE4* เป็นยีนมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและอัลไซเมอร์ในผู้ใหญ่ แต่ *APOE4* เป็นยีนที่ป้องกันสมองไม่ให้เกิดความเสียหายด้านการเรียนรู้ (cognitive) ได้ เมื่อเกิดอุจจาระร่วงซ้ำซากและเรื้อรัง เชื่อว่า *APOE4* เร่ง Arginine selective transport, Glutamine เป็นสารตั้งต้นของ Arginine ได้มีการนำ Glutamine มาใช้กระตุ้นให้เยื่อลำไส้พื้นตัวในกรณีที่เป็นอุจจาระร่วงซ้ำซากหรือเรื้อรัง อาจเกิดผลพลอยได้ในด้านการป้องกันสมองไม่ให้เกิดการสูญเสียด้านสติปัญญาได้ เรื่องนี้ต้องทำการศึกษาต่อไป

ระบาดวิทยา

องค์การอนามัยโลกได้ตั้ง Child Head Epidemiology Research Group (CHERG) ขึ้นในปี ค.ศ.2001 เพื่อหาสาเหตุของการเสียชีวิตในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี CHERG (ค.ศ.2005) ประเมินการจากข้อมูลที่มีอยู่ว่า การตายของเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปีที่เกี่ยวข้องกับอุจจาระร่วงร้อยละ 18 เด็กที่ตายทั้งหมดมีภาวะทุโภชนาการร่วมด้วยร้อยละ 53

เชื้อที่พบว่าเป็นสาเหตุของ acute diarrhea, persistent diarrhea ได้แก่

- Enteric pathogen ที่ก่อให้เกิดอุจจาระร่วงรุนแรงทำให้ขาดน้ำ มี Rotavirus พบว่าเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี ร้อยละ 90 ติด Rotavirus และแบคทีเรียมี *Vibrio cholerae*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, EPEC และ EAEC
- Enteric pathogen และพยาธิที่ก่อให้เกิดอุจจาระร่วงยืดเยื้อจนทำให้เด็กเกิดทุโภชนาการ ส่งผลกระทบต่อสติปัญญา การเรียนรู้ ได้แก่ EPEC และ EAEC, *Shigella spp.*, *Ascaris lumbricoides*, *Cryptosporidium spp.*, *Entertamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* และ *Trichuris trichiura*

CHERG ได้ทบทวนสาเหตุของอุจจาระจากรายงานที่ตีพิมพ์แยก community-based และ hospital-based

- ในชุมชนเชื้อที่เป็นสาเหตุได้แก่ ETEC ร้อยละ 14, EPEC ร้อยละ 9, *Giardia lamblia* ร้อยละ 10
- หอผู้ป่วยนอก Rotavirus ร้อยละ 18, *Campylobacter spp.* ร้อยละ 12.6, EPEC ร้อยละ 9
- หอผู้ป่วยใน Rotavirus ร้อยละ 25, EPEC ร้อยละ 16, ETEC ร้อยละ 9

CHERG พบว่า เด็กที่ตายส่วนใหญ่อยู่ในประเทศอินเดีย จีน และหลายประเทศในลาตินอเมริกา สาเหตุของอุจจาระร่วงที่สำคัญได้แก่ Rotavirus, *Salmonella spp.*, and *V. cholerae* 01 และ 0139, ETEC และ *Salmonella typhi* ประเทศที่พัฒนาอย่างรวดเร็วในเอเชียและลาตินอเมริกาสามารถกำจัดเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของโรคอุจจาระร่วงได้โดยวิธีการทางสาธารณสุข ปรับปรุงอนามัยส่วนบุคคล การมีน้ำดื่มน้ำใช้ที่สะอาด ประเทศไทย

เองก็ได้อาศัยน้ำสะอาดบรรจุขวดดื่มอย่างทั่วถึงในสถานการณ์น้ำท่วมใหญ่ พ.ศ.2554 ไม่เกิดโรคระบาด แม้ว่ามีคนจำนวนหนึ่งเกิดอาหารเป็นพิษเนื่องจากเตรียมปริมาณมาก ถึงมือผู้บริโภค อย่างไรก็ตามประเทศไทยที่พัฒนาแล้วยังไม่สามารถลดสาเหตุที่เกิดจาก Rotavirus ได้ต้องอาศัยวัคซีน ในเอเชียฟิลิปปินส์เป็นประเทศแรกที่นำโรต้าวัคซีนเข้าใน EPI คาดว่าจะมีการใช้โรต้าวัคซีนในประเทศอื่นๆของเอเชียในอนาคตอันใกล้

Host susceptibility

แต่ละคนมีความไวต่อการติดเชื้อไม่เท่ากันและต่อเชื้อแต่ละชนิดก็ไม่เท่ากัน เมื่อติดเชื้อแล้ว มีตั้งแต่ไม่มีอาการ จนมีอาการรุนแรงถึงเสียชีวิต มีเหตุผลหลายอย่างที่แต่ละคนมีความแตกต่างในด้านความไวต่อ Enteropathogen ได้แก่ พันธุกรรมและความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันที่ล่าช้า

พันธุกรรม

จากการสังเกตเกี่ยวกับความต้านทานต่อโรคติดเชื้อในบุตรบุญธรรมตั้งแต่สมัยยังไม่มีการปฏิบัติจนพบว่าพ่อแม่แท้จริงของลูกที่ยกให้เป็นบุตรบุญธรรมเสียชีวิตจากโรคติดเชื้อ บุตรบุญธรรมของพ่อแม่ดังกล่าวมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ 5.8 เท่า ขณะที่พ่อแม่บุญธรรมเสียชีวิตก่อนเวลาจากโรคติดเชื้อไม่เพิ่มความเสี่ยงในลูกบุญธรรม การเปรียบเทียบฝาแฝดไข่ใบเดียวกับไข่สองใบ ฝาแฝดไข่ใบเดียวพบว่ามี ความไวต่อโรคติดเชื้อเหมือนกันเป็นส่วนใหญ่

การศึกษา human genome พบว่ายีนส์มีอิทธิพลต่อความไวของโรคติดเชื้อในทารก วิทยาการของโรคติดเชื้อต่อ human genome ที่มีการตอบสนองด้านภูมิคุ้มกันโดยทั่วไป และ HLA locus ตัวอย่างเช่น specific HLA alleles ของตัวนำ microbial antigen (antigen presenter cell) ไปยัง T cells มีส่วนทำให้คนๆนั้นไวต่อการติดเชื้อ *E. histolytica* และ *Cryptosporidium parvum*

ความไวของการติดเชื้อภายใต้อิทธิพลของยีนส์มีดังนี้

ยีนส์ ที่เกี่ยวข้องกับความไวต่อการติดเชื้อโรคทางเดินอาหารได้แสดงไว้ในตารางที่ 2. ตอบสนองที่มากเกินไป อาจทำให้เกิดโรค ตัวอย่างเช่น การอักเสบที่จัดตั้งโดยมี IL-8 เป็นศูนย์กลาง พบในแบคทีเรียหลายชนิด เช่น *Clostridium difficile*, EAEC และ *Helicobacter pylori*. SNP ใน *IL-8* gene 251 base ผลักดันให้มี transcription ร่วมกับมี IL-8 เพิ่มในการตอบสนองต่อการติดเชื้อ polymorphism นี้ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคอุจจาระร่วงด้วยเชื้อ *C. difficile* และ EAEC เช่นเดียวกับ *H. pylori* ทำให้เสี่ยงต่อการเป็นแผลที่กระเพาะอาหาร และมะเร็ง ในอนาคตต้องพยายามหาวิธีการต่างๆที่สามารถต้านการอักเสบการโดยมุ่งขัดขวาง IL-8

Receptor ของ Host หากไม่มี receptor เฉพาะสำหรับเชื้อ มักจะไม่ติดเชื้อ ถ้ามี receptor จะไวต่อการติดเชื้อ เช่น คนที่มีเลือดกลุ่ม O มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *V. cholerae* คนที่มีเลือดกลุ่ม A และ B จะไม่ค่อยเกิดอาการเมื่อติดเชื้อ Norwalk virus ๗(Norovirus)ซึ่งจับที่ H type-1 oligosaccharide บนเยื่อบุกระเพาะและคูโอดินัม H type-1 oligosaccharide สังเคราะห์โดยใช้ enzyme fucosyltransferase ซึ่งเป็น enzyme ในที่ใช้สังเคราะห์เลือดกลุ่ม A และ B antigen คนที่มีเป็น homozygous ไม่มี การเปลี่ยนแปลง enzyme fucosyltransferase จะต้านทานต่อการติดเชื้อ Norwalk virus

ตารางที่ 2. ยีนส์ที่เกี่ยวข้องกับความไวของ Host ต่อการติดเชื้อแบคทีเรีย ไวรัสและพยาธิ

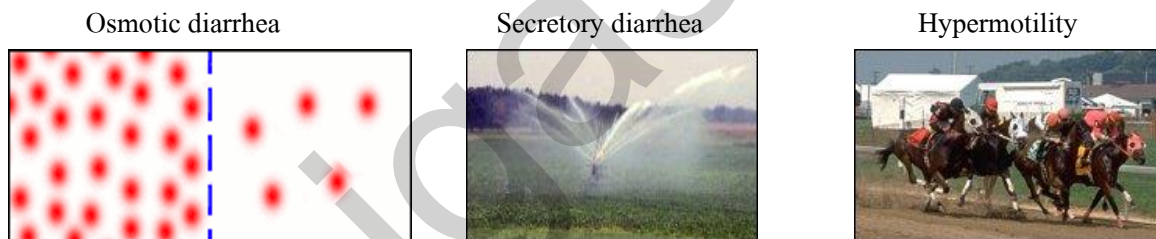
โรคติดเชื้อ	ยีนส์ที่ทำให้ไวต่อการติดเชื้อ
<i>C.difficile</i>	IL-8
EAEC	IL-8
<i>H.pylori</i>	IL-10, IFNG, TNFA, IL-10 และ IL-1, IL-IL13,IFNGR1
<i>Salmonella spp.</i>	IL-8, IL=12RB1, CARDB, HLA-DRB1,IL-8 ,HLA-DQB10201- 3allele, TFNA
<i>V.cholerae</i>	O blood group , Le(a+b2) blood group
Virus (Norwalk)	FUT2
Traveller's diarrhea	LTF
IBD	CARD15, IL-23R,IRGM,MST1,PIP2
Cognitive sequelae of diarrhea	ApoE4
Parasite	
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Chromosome 13p at 113cm, Chromosome 11 at43cm, STAT6, ADRB2
<i>C. parvum/hominis</i>	DQB1*0301allele , DQB1*1101 haplotype, HLA class1B*15
<i>E. histolytica</i>	Colitis-DBQ1/* 0601/DRB1*1501 haplotype Liver abscess – HLA-DR3

Gut Immunity

เนื้อเยื่อน้ำเหลืองใต้เยื่อบุลำไส้มี microfold (M) เซลล์กลุ่มอยู่ นับเป็นศูนย์กลางใหญ่ของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย M เซลล์มีคุณสมบัติพิเศษในการนำเข้าตัวอย่าง antigen และยังมี dendritic cell สามารถส่ง toll-like receptor เข้ามารับตัวอย่างสารในโพรงลำไส้ แล้วส่ง antigen ต่อ ไปยังเนื้อเยื่อน้ำเหลืองซึ่งทำการตอบสนอง

ต่อไป M เซลล์มีบทบาทสำคัญสำหรับวัคซีนชนิดกิน มีวัคซีนหลายชนิดสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้สูงพอที่จะป้องกันการติดเชื้อที่ทางเดินอาหารได้ วัคซีนชนิดนี้คือต้องเป็นวัคซีนที่มีประสิทธิภาพในการกระตุ้นให้มีระดับ antigen-specific IgG สูง antibodies จึงผ่านเข้ามาที่ผิวเยื่อบุลำไส้ได้มากพอที่จะขัดขวางการติดเชื้อของ enteric pathogen เมื่อให้วัคซีนชนิดกิน เยื่อบุลำไส้ตอบสนองโดยการสร้าง secretory IgA ตัวอย่างเช่น ไรต้า วัคซีน วัคซีนอหิวาต์ และวัคซีนป้องกันโรคบิดมีตัว (*E. histolytica*) ระดับ IgA-mediated B cell responses ที่ถูกกระตุ้นวัดได้จากระดับ IgA ในอุจจาระหรือจำนวน IgA-secreting B cells ในเลือด IgA-secreting cells ที่สร้าง IgA specific ต่อวัคซีน antigens ตรวจพบได้ใน monocyte หลังให้กินวัคซีน 7-10 วัน เซลล์เหล่านี้ express $\alpha_4\beta_7$ integrin homing receptors อยู่บนผิวเซลล์ เคลื่อนย้ายไปที่อวัยวะต่างๆแล้วกลับมาในเลือดใหม่ เมื่อผ่านไปทีลำไส้ monocyte ซึ่งมี mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM1) molecules จะจับบน endothelial venules แล้ว เซลล์ trained monocyte จะเคลื่อนตัวกลับไปประจำอยู่ที่เยื่อบุลำไส้ตามเดิม(homing) ทำหน้าที่สร้าง specific IgA คลุมผิวเยื่อบุลำไส้ ป้องกันเชื้อที่ได้ให้วัคซีนไว้ เช่น ไรต้าวัคซีน monocyte จะสร้าง specific IgA สำหรับไวรัสไรต้า

พยาธิสรีรวิทยาของอุจจาระร่วง



ภาพที่ 3. กลไกของอุจจาระร่วง

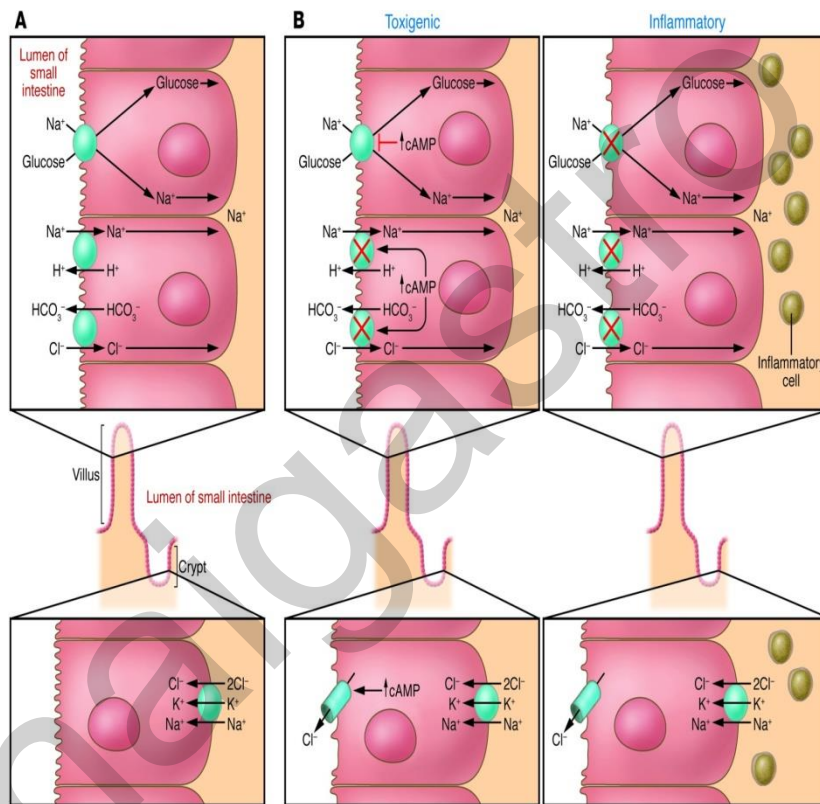
กลไกหลักของอุจจาระร่วง (ภาพที่ 3.)

1. Osmotic มีการดึงน้ำเข้ามาในโพรงลำไส้
2. การดูดซึมลดลง
3. มีภาวะหลังเกิน
4. มีการเคลื่อนไหวบีบตัวของลำไส้เร็วขึ้น

เมื่อมีอาการอุจจาระร่วงไม่ว่าจะเกิดจากไวรัส หรือ แบคทีเรีย เป็นผลจากการรบกวนการขนย้ายของของเหลวและอิเล็กโทรลัยต์ที่ลำไส้เล็ก และ/หรือ ลำไส้ใหญ่ การเคลื่อนตัวของของเหลวเข้ามาในโพรงลำไส้มีกลไกหลายแบบดังแสดงในภาพที่ 4. เชื้อต่างๆก่อการอักเสบเกิดความรุนแรงของการเสียน้ำและเกลือออกมาใน

อาการไม่เท่ากัน ขึ้นอยู่กับปฏิสัมพันธ์ของเชื้อกับเซลล์เยื่อบุลำไส้ Enterotoxin-mediated ทำให้มีการหลั่งของเหลวรุนแรงที่สุดได้แก่ *V. cholerae* (120-240 mL/kg/day) ส่วน Rotavirus มีหลายกลไก ทำให้เสียของเหลวรองลงมา (60-90 mL/kg/day) เชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิด inflammation ได้แก่ *Salmonella* spp. และ *Shigella* spp. ที่รูก้ำเข้าไปในเซลล์เยื่อบุลำไส้ของลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ เกิดการปล่อย cytokines ก่อการอักเสบ มีการเสียของเหลวน้อยกว่า (30-60 mL/kg/day) เชื้อบางชนิด เช่น EPEC ไม่ปล่อย toxin ที่สำคัญและไม่รูก้ำเข้าเซลล์เยื่อบุลำไส้ แต่ฉีด injectosome เข้าเซลล์ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของการทำหน้าที่ของเซลล์เยื่อบุลำไส้ เสียของเหลวพอกับไวรัสโรต้าแต่น้อยกว่าอหิวาต์

Rotavirus, *Cryptosporidium* spp. และ EAEC ทำลายหรือก่อกองการอักเสบที่เยื่อบุลำไส้ โดยกระตุ้น Host ให้สร้าง cytokines ในขณะที่ *C. difficile* และ enterohemorrhagic *E. coli* สร้างและปล่อย cytotoxins



ภาพที่ 4. กระบวนการเคลื่อนย้าย Na^+ และ Cl^- ที่เยื่อบุลำไส้ที่ลำไส้เล็ก

(Electrolyte transport in the mammalian colon. โดย Binder HJ, and Sandle GI. In Physiology of the Gastrointestinal Tract. LR. Johnson, editor. Raven Press. New York, USA. 2007; 2133–2172.)

A)ภาวะปกติ Na^+ ถูกดูดซึมโดย glucose-stimulated absorption กลูโคสจับกับ Na^+ และโดยกลไกของ electroneutral NaCl absorption ได้แก่การแลกเปลี่ยนระหว่าง Na/H และ Cl/HCO_3

B)Toxigenic diarrhea เช่น *V. cholerae* ปล่อย enterotoxinกระตุ้นให้มี cAMP เพิ่ม การดูดซึมแบบ glucose-

stimulated Na^+ ยังคืออยู่ แต่ มี Cl^- hypersecretion ที่ crypt เซลล์ และรบกวนการแลกเปลี่ยนระหว่าง Na/H และ Cl/HCO_3 ส่งผลให้การหลั่งของเหลวออกมากกว่าการดูดซึมเข้า

Inflammatory พบใน invasive diarrhea มีการอักเสบของเยื่อบุลำไส้ เช่น เกิดจาก enterotoxin ของ *Shigella* spp. or *Salmonella* spp. มีการลดลงของ glucose-stimulated Na^+ , การแลกเปลี่ยนระหว่าง Na/H และ Cl/HCO_3 และ crypt เซลล์หลั่ง Cl^- ทำให้อุจจาระเป็นน้ำในช่วงที่เชื้อผ่านลำไส้เล็ก เมื่อเชื้อถึงลำไส้ใหญ่จะทำให้เกิดแผล อุจจาระเป็นน้ำมีมูกเลือดปน

ผลของ Toxin ต่อการเคลื่อนย้าย Na^+ และ Cl^- ที่เยื่อบุลำไส้ที่ลำไส้

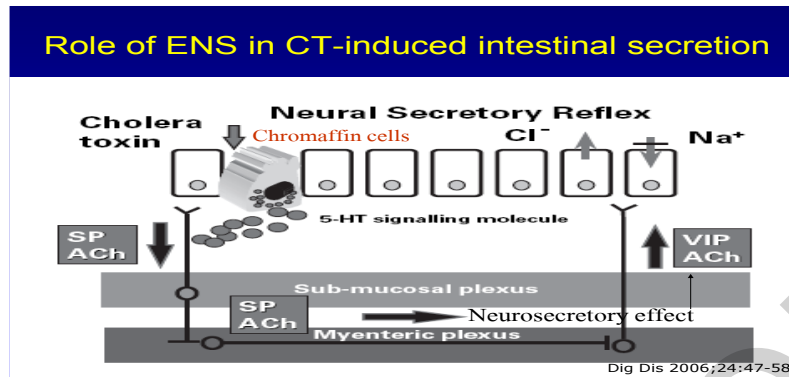
ในการศึกษาระยะแรกๆเพื่อทดสอบของ enterotoxins เกี่ยวกับ ion transport ที่พบในอหิวาต์ พบว่ามีการเสียน้ำของเหลวโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงทาง histology, cholera toxin (CT) จับที่ apical membrane Gm1 ganglioside receptor, CT activates adenylate cyclase ทำให้ cAMP เพิ่มขึ้น (cAMP ระดับ ปกติทำให้การดูดซึมของเซลล์เยื่อบุติ ระดับ cAMP ลดลงการดูดซึมลดลง) จะกระตุ้นเยื่อบุลำไส้ให้หลั่ง Cl^- หรือ เปิด Cl^- channels ที่ apical membrane ของ crypt cells และขัดขวาง electroneutral NaCl absorption รบกวนการแลกเปลี่ยนของ Na/H และ Cl/HCO_3 ที่ villous เซลล์ แต่ไม่รบกวน glucose-stimulated Na absorption ความรู้นี้ได้นำมาพัฒนา ORS เพื่อใช้ในการป้องกันและรักษาภาวะขาดน้ำ ในผู้ป่วยอหิวาต์อย่างได้ผล

เมื่อเชื้อ *V. cholerae* เข้าสู่ลำไส้ จะเติบโตเพิ่มจำนวน ต้องใช้เวลาช่วงหนึ่งก่อน (incubation period) แล้วปล่อย CT ออกมาจับที่เซลล์เยื่อบุลำไส้ Toxin เองก็ต้องใช้เวลาในการจับกับตัวรับของเซลล์เยื่อบุจึงออกฤทธิ์ ส่งผลให้เกิด hypersecretion แตกต่างจาก enterotoxin ของ *Staphylococcus aureus* ถูกปล่อยไว้ในอาหาร เมื่อคนกินเข้าไปจะเกิดอาการไม่นานหลังกินอาหารนั้น

E. coli และ ETEC ผลิต enterotoxins 2 ชนิด heat labile (LT) และ heat stable (STa) พบใน traveler's diarrhea, LT มีโครงสร้างและหน้าที่เหมือน CT คือกระตุ้น adenylate cyclase, STa กระตุ้น guanylate cyclase ทำให้ cyclic GMP เพิ่มขึ้น cGMP มีผลต่อ ion transport คล้ายกับ cAMP

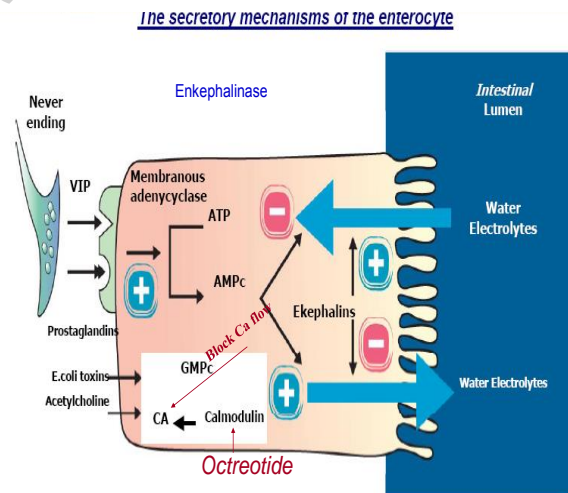
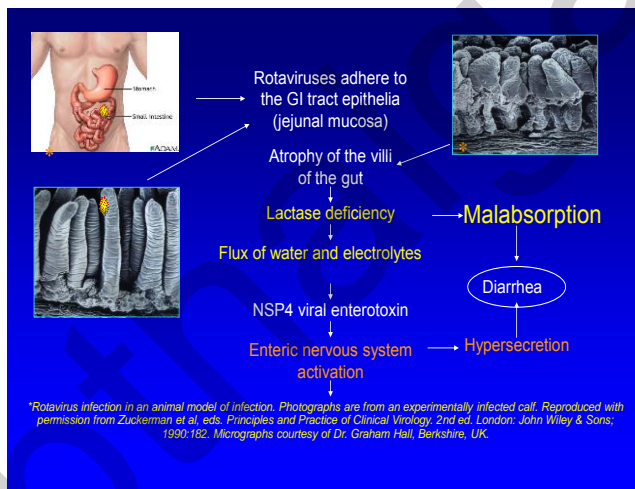
CT กระตุ้น Cl^- secretion เป็นเรื่องซับซ้อน จากการศึกษา tetrodotoxin, TTX (สารพิษที่พบในปลาปักเป้าทะเล) จะขัดขวาง neurotransmission ลดการหลั่งที่เกิดจาก CT ได้ร้อยละ 50 บ่งชี้ว่า CT มีปฏิสัมพันธ์กับ enteric nervous system (ENS) ปัจจุบันคิดว่า CT ชักนำให้ ENS ปล่อย vasoactive intestinal peptide (VIP) ออกมา (ภาพที่ 5.) activates adenylate cyclase และเพิ่ม cAMP ในเซลล์เยื่อบุ ส่งผลให้มีการหลั่งเกินอีกกลไกหนึ่งด้วย

EPEC ไม่รุกรานเซลล์และไม่สร้าง enterotoxin, EPEC ขัดขวางการแลกเปลี่ยนของ $\text{Na}-\text{H}$ exchange และ $\text{Cl}-\text{OH}/\text{HCO}_3$ แต่ไม่กระตุ้น Cl^- secretion การเปลี่ยนแปลงนี้เป็นผลจากโปรตีนของเชื้อ EPEC ที่ฉีดเข้าเซลล์ เรียกว่า injectosome เป็น type III secretion system (TTSS) พบใน EPEC และแบคทีเรียแกรมลบ



ภาพที่ 5. บทบาทของ ENS ที่ถูกชักนำโดย Cholera Toxin

Rotavirus มีกลไกที่ทำให้เสียของเหลวคือ รุกλάทำลายเซลล์เยื่อที่ยอดของ villi ปล่อย Ca²⁺-dependent enterotoxin, NSP4 ขัดขวาง brush border disaccharidases และ glucose-stimulated Na⁺ absorption ด้วยเหตุนี้เอง ผลของการรักษาด้วยโอ อาร์ เอสเมื่อเกิดอาการร่วงจาก Rotavirus ไม่ได้เท่าอหิวาต์ มี osmotic diarrhea จากการย่อยแลคโทสบกพร่องเมื่อกินนม (ภาพที่ 6.) และยังทำให้มี enkephalinase เพิ่มขึ้นทำให้ระดับ enkephalin ลดลง ทำให้มีแคลเซียม flow เข้าเซลล์ส่งผลให้ทำให้มีการหลั่งน้ำ และ อิเล็กโทรลัยต์เข้าโพรงลำไส้



ภาพที่ 6. ติดเชื้อ Rotavirus เกิด lactase deficiency, osmotic diarrhea+malabsorption, Enteric nervous system activation + Enkephalinase เพิ่มขึ้นทำให้ Enkephalin ลดลง เกิด hypersecretion

Barrier disruption

Shigella spp. รุกล้ำเซลล์เยื่อของลำไส้ใหญ่ เกิดการอักเสบอย่างมากและมีเซลล์ตาย ลอกหลุดเกิดแผลเล็กๆเป็นหย่อมๆ เชื้อเข้าตรง M เซลล์ผ่านเซลล์ไปยังฐานเซลล์ด้านข้างไปกระตุ้นเนื้อเยื่อให้ปล่อย cytokines และ chemokines ทำให้เกิดการอักเสบ ส่งผลให้ Intercellular Tight Junction แยกออกจากกัน เซลล์ตายลง ลอกหลุดเกิดแผล มีมูกและเลือดออกมาในอุจจาระ บางคนมีอาการปวดเบ่ง เหมือนถ่ายไม่สุด (Tenesmus) ซึ่งเป็นอาการของโรคบิด (Dysentery)

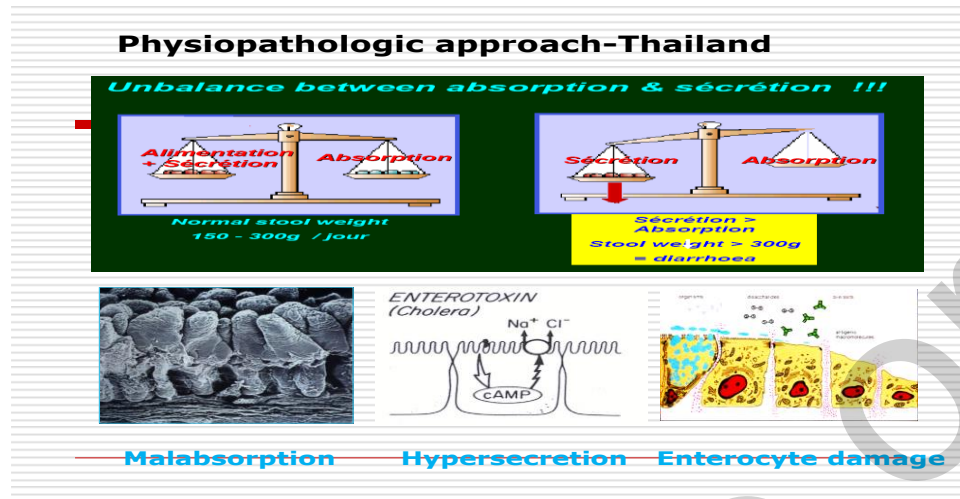
Noroviruses มีกลไกการเกิดโรคอีกแบบหนึ่ง การศึกษาจากชิ้นเนื้อที่ตัดจากคู โอดินัมของผู้ติดเชื้อ Norovirus ไม่พบการเปลี่ยนแปลงด้าน histology แต่พบการทำหน้าที่ของ tight junction เปลี่ยนแปลงไป เกิดจาก expression ของ occludin และ claudin-4

Molecular diagnostics, biomarkers ของ inflammation และ barrier disruption

พัฒนาการด้าน PCR สำหรับตรวจ enteric pathogen ในอุจจาระตั้งแต่ตรวจสอบหาไวรัส แบคทีเรีย จนถึงพยาธิ ช่วยให้ข้อมูลด้านระบาดวิทยาและด้านคลินิก

- PCR ตรวจหาเชื้อ EAEC เชื้อ EAEC
- Fecal lactoferrin เป็นตัวบ่งชี้ของลำไส้อักเสบ lactoferrin พบในอุจจาระจากการติดเชื้อ EAEC lactoferrin เป็น iron-binding glycoprotein ที่ป้องกันการติดเชื้อ Gram-negative โดย ยึดจับธาตุเหล็กที่เปลือกชั้นนอกและทำลายเปลือกนอกของแบคทีเรีย assay lactoferrin ได้ในอุจจาระในกรณีสงสัยว่าการติดเชื้อ เช่น ผู้ป่วยที่มี inflammatory bowel disease (IBD) ใช้ระดับ lactoferrin แยกได้ว่าอาการที่เกิดขึ้นนั้นจากการติดเชื้อหรือเกิดจากโรคกำเริบ และยังใช้เป็นตัวชี้วัดการตอบสนองต่อการรักษา
- Fecal calprotectin, cytoplasmic protein ที่ถูกปล่อยออกมาจาก macrophages ใช้เป็น marker ที่ดีสำหรับลำไส้อักเสบโดยเฉพาะผู้ป่วย IBD
- Lactulose/mannitol ratio ใช้วัด intestinal permeability ให้ข้อมูลอีกมิติหนึ่งของผลกระทบจากการติดเชื้อ โดยการคำนวณ lactulose/mannitol ratio เพื่อประเมินการดูดซึมและพื้นที่การดูดซึมของลำไส้ของเยื่อ lactulose เป็น disaccharide ที่ไม่ถูกดูดซึมโดย healthy enterocytes หากมีการดูดซึมมากแสดงว่าเซลล์เยื่อลำไส้มีความผิดปกติ mannitol เป็น monosaccharide ที่ดูดซึมแบบ passive, การดูดซึมสัมพันธ์กับ surface area ของลำไส้ lactulose และ mannitol ซึ่งวัดระดับสารทั้งสองได้ได้จากปัสสาวะ
- d-xylose เป็นน้ำตาลอีกชนิดที่บอกพื้นที่การดูดได้เหมือนกัน ตรวจวัดได้จากเลือดและปัสสาวะ

การรักษาผู้ป่วยโดย Physiologic approach



ภาพที่ 7. ลำไส้อักเสบทำให้เกิด Malabsorption, Hypersecretion, Enterocyte damage

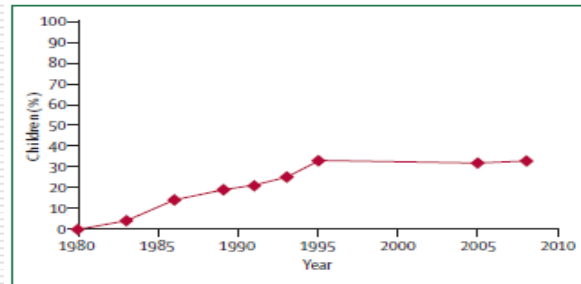
การย่อยบกพร่อง (maldigestion) และการดูดซึมบกพร่อง (malabsorption)

การแก้ไขต้องพิจารณาให้อาหารที่ย่อย และดูดซึม ได้ง่ายในภาวะลำไส้อักเสบเฉียบพลัน อาหารพวก แป้งจะย่อย และดูดซึม ได้มากกว่าร้อยละ 70 ในทุกสาเหตุ ในทารกและเด็กที่ติดเชื้อ Rotavirus มีแลคเทสลดลง นมให้ได้แต่ ต้องลดปริมาณลง ให้ออกคืบกับน้ำย่อยแลคเทสที่มีอยู่ กรณีที่ผู้ป่วยมีทุโภชนาการต้องให้อาหารที่ไม่ทำให้ป่วย หนักขึ้น ควรให้นมที่ไม่มีน้ำตาลแลคโทส เช่น นมถั่ว หรือนมแลคโทสฟรี ทารกที่อายุเกิน 4 เดือน ให้ป้อนข้าว บดใส่เกลือ เด็กโตป้อนข้าวต้มหรือ โจ๊กเป่าใส่เกลือ เมื่อดีขึ้นจึงให้เนื้อสัตว์ นับว่าหายเมื่อถ่ายอุจจาระนิ่มเป็น เส้นเหมือนยาสีฟัน จึงให้นมปกติทีละน้อยๆก่อน ผักและผลไม้ให้เมื่อหายแล้ว

Hypersecretion

สามทศวรรษที่ผ่านมาข้อมูลทางระบาดวิทยา รายงานว่ามีการเสียชีวิตประมาณปีละ 5 ล้านคน ส่วนใหญ่เป็นทารก และเด็กในประเทศที่กำลังพัฒนา สาเหตุของการตายในช่วงแรกจากภาวะขาดน้ำ ช่วงหลังจากทุโภชนาการและ ติดเชื้อ จากการศึกษาหลายๆชิ้นพบว่าอุจจาระมีความเข้มข้นอิเล็กโทรลัยต์ดังแสดงในตารางที่ 3 จึงได้พัฒนา สูตรเพื่อช่วยชีวิตผู้ป่วยอหิวาต์เป็นหลัก ประมาณปี 1980 WHO ได้แนะนำ iso-osmolar ORS ใช้ป้องกันและ รักษาภาวะขาดน้ำ อัตราตายลดลงมาก ในปี 2007 ประมาณว่า เด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี เป็นโรคอุจจาระร่วง 1.5 พันล้าน episodes ตาย 1.5-2.0 ล้านคน ประเทศไทยได้รับ WHO-ORS มาใช้ในปี 1985 ทำให้อัตราการป่วยหนัก และอัตราตายลดลงมาก แม้ว่า ORS มีประสิทธิภาพดี แก้ไขภาวะขาดน้ำได้ แต่ปริมาณอุจจาระไม่ลดลงทำให้ ผู้ใช้ทั้งผู้ให้บริการและผู้ป่วย สงสัยในประสิทธิภาพ อัตราการใช้ ORS ทั่วโลกมีประมาณร้อยละ 30 (ภาพที่ 8.)

Global percentage of children <5 y with diarrhoea who received ORS



Santosham M, et al. *Lancet* 2010;376:63-7.

ภาพที่ 8. อัตราการใช้ WHO standard-ORS. ในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี

การพัฒนาสูตร “super” โดยเติมกรดอะมิโน glycine, alanine และ glutamine ให้ในผู้ป่วยอหิวาต์สามารถลดอาการได้ ร้อยละ 25 แต่ไม่ได้ผลในเด็กที่อุจจาระร่วงจาก Rotavirus ต่อมาได้มีการพัฒนา “super-super” ORSs. โดยใส่แป้ง น้ำข้าว ลดเกลือและกลูโคสลงเพื่อลด osmolarity ได้แก่ Meal-based, Rice-based ORSs และ Reduced Osmolar-ORS เป็น hypo-osmolar เมื่อนำมาใช้พบว่ามีประสิทธิภาพในการแก้ภาวะขาดน้ำและลดอาการลงได้มากกว่า WHO-ORS และในปี 2003 WHO ได้รับรอง Low หรือ Reduced Osmolar-ORS (RO-ORS) แนะนำให้กระทรวงสาธารณสุขประเทศต่าง ๆ นำไปใช้ในการควบคุมอุจจาระร่วง ประเทศไทยได้รับนโยบายและนำ Standard-ORS มาใช้ ในปี 1985 และ ปี 2012 ได้จัด RO-ORS เข้าไว้ในบัญชียาหลัก ปัจจุบันมีสูตรสำหรับ Oral Rehydration Therapy, ORT (Na 40-60 mmol/L), RO-ORS และ Standard-ORS. ให้เลือกใช้



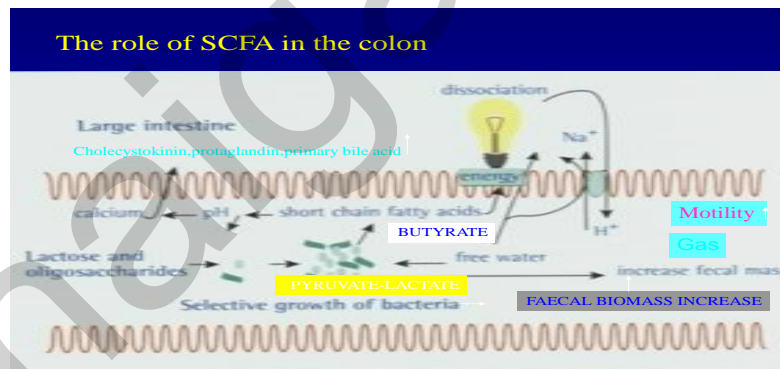
ภาพที่ 9. ORS องค์การเภสัชกรรม และ ORT ที่เตรียมได้เองที่บ้าน

ตารางที่ 3. อิเล็กโทรลัยต์ในอุจจาระ Standard WHO-ORS และ Low Osmolar -ORS

Electrolyte composition of in diarrheal stool					Standard WHO-ORS vs Low Osmolar- ORS		
Pathogen	Stool electrolytes (mmol/L)				Standard WHO-ORS	Low osmolar- ORS	
	Na	K	Cl	HCO ₃	Osmolarity	Sodium	Chloride
Cholerae	101	27	92	32	311	90	80
Rotavirus	37	38	22	6	245 mOsm/litre	75 mol/litre	65
ETEC	53	37	24	18	111	20	20
Others	56	25	55	14	10	10	10

Resistant Starch-ORS

นักวิจัยพยายามปรับปรุง ORS โดยอาศัยลำไส้ใหญ่ให้สามารถดูดซึมของเหลวที่ผ่านลงมาในลำไส้ใหญ่ได้อย่างเต็มที่ Short Chain Fatty Acid (SCFA) ให้พลังงานแก่เซลล์เยื่อบุลำไส้ใหญ่ โดยเฉพาะ butyrate เซลล์เยื่อบุลำไส้ใหญ่ใช้เป็นพลังงานเพื่อดูดซึม Na และน้ำ จาก โพรงลำไส้ใหญ่ และขัดขวาง cAMP (ดังแสดงในภาพที่ 10.)



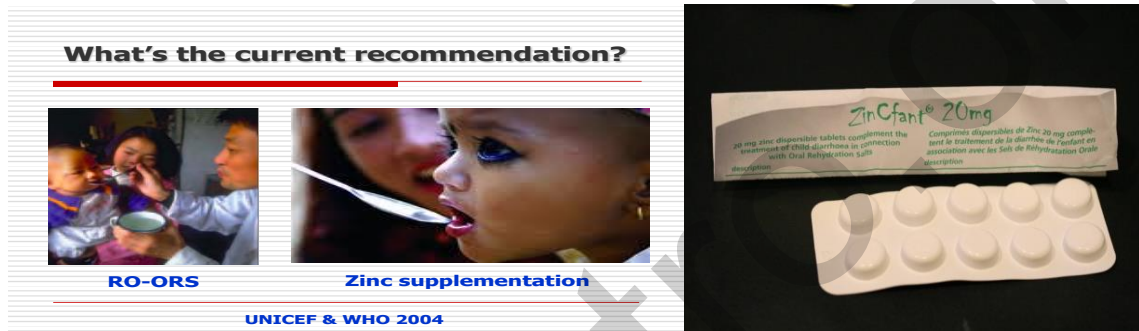
ภาพที่ 10. Butyrate เป็นพลังงานในการปั๊ม Na เข้าร่างกายที่ลำไส้ใหญ่ ร่างกายผลิต butyrate เองไม่ได้ ต้องได้จากการหมักพวกแป้งชนิดที่ amylase ย่อยไม่ได้ (resistant starch, RS) จึงใช้ RS เติมเข้าไปใน ORS, RS จะถูกหมักโดยจุลินทรีย์เกิดผลผลิตเป็น SCFAs การศึกษา ใช้ RS-ORS ในการรักษาท้องอืดในผู้ใหญ่และ non-cholera diarrhea ในเด็ก พบว่าได้ผลดี อุจจาระออกน้อยลง และอุจจาระเป็นแท่งปกติได้เร็วในผู้ใหญ่ที่เป็นท้องอืด สูตร ORSที่กำลังศึกษาอยู่นี้

- การศึกษาใน vivo ในหนู โดย เติม liposome ลงใน ORS พบว่าการดูดซึมดีขึ้นกว่าไม่เติม

- การศึกษาเติม bioactive protein ที่พบในน้ำนมแม่ ลงใน standard- ORS พบว่าได้ผลดี
- เติม recombinant human lactoferrin และ lysozyme เข้าไว้ใน rice-based ORS พบว่าทำให้หายเร็วขึ้นในเด็กที่เป็น non-cholera diarrhea

เมื่อพิจารณาถึงประสิทธิผล ความสะดวก การยอมรับด้านรสชาติ และราคา ผู้เขียนมีความเห็นว่า

- ควรเลือก Standard –ORS, Reduced osmolar - ORS สำหรับผู้ใหญ่ที่เป็นอหิวาต์
- Reduced osmolar - ORS ผู้ป่วยเด็กที่เป็นอหิวาต์ และ non-cholera
- ให้ ORT (Na 40-60mmol/L) หรือ Reduced osmolar - ORS สำหรับ Rotavirus diarrhea

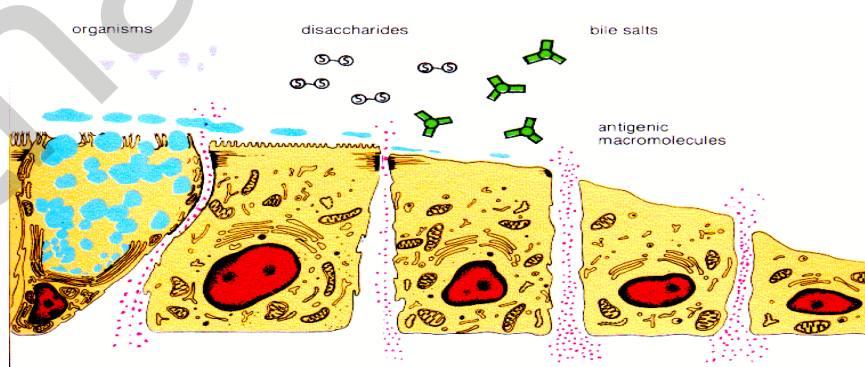


ภาพที่ 11. วิธีการป้อน ORS และ Zinc tablet

Pharmacotherapy Enkephalinase inhibitor, smectite หายเร็วขึ้น ประมาณ 1 วัน โดยเฉพาะ Rotavirus diarrhea ส่วนยาลดการเคลื่อนไหวบีบตัวของลำไส้ไม่แนะนำให้ใช้ในเด็ก

การฟื้นฟูเยื่อบุลำไส้ที่ชำรุด (Damage enterocyte ภาพที่ 12.)

พื้นผิวการดูดซึมของลำไส้มีประมาณ 300 ตารางเมตรหรือสองเท่าของสนามเทนนิส ถ้านับ microvilli หรือ brush border พื้นที่จะเพิ่มมากขึ้นเป็นทวีคูณ เซลล์ที่บุผิวเยื่อบุลำไส้จะหลุดและเซลล์ใหม่ถูกสร้างขึ้นมาทดแทนทุก 3-4 วัน เซลล์เยื่อเองก็ต้องการอาหาร สารอาหารที่ช่วยให้เซลล์เยื่อบุลำไส้แบ่งตัวได้รวดเร็วได้



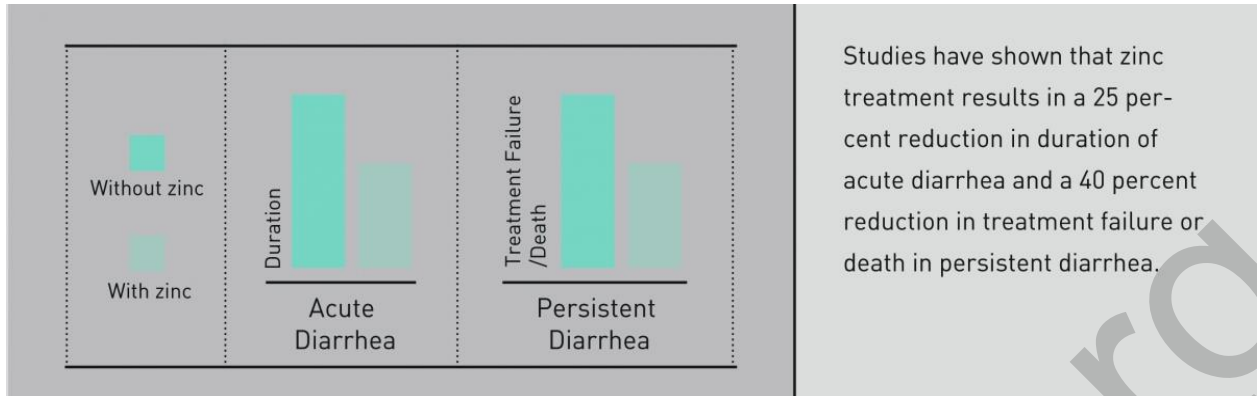
ภาพที่ 12. Damage enterocyte, tight junction แยกออกจากกัน

Glutamine เป็นกรดอะมิโนที่เป็น growth factor ของเซลล์เยื่อ เด็กทุกโภชนาการมีการฟื้นตัวของเซลล์เยื่อ ลำไส้ได้ซ้ำเพราะขาดสารอาหารหลายชนิดรวมทั้งกรดอะมิโน Glutamine และ stable derivative ; Alanyl glutamine ไม่เพียงช่วยซ่อมแซมเซลล์เยื่อ แต่ยังทำให้ electrogenic sodium absorption ดีขึ้นด้วยแม้ในภาวะที่มี villus damage, Glutamine ทำให้อาการอุจจาระร่วงดีขึ้นได้เร็วซึ่งไม่สามารถอธิบายด้วยกลไกการส่งเสริมการ ดูดซึมน้ำและ Na การศึกษาพบว่า Glutamine ช่วยทำให้ tight junction ทำหน้าที่ได้ดีขึ้น intestinal immunological barrier ดีขึ้นมี IgA เพิ่มขึ้น และป้องกันแบคทีเรียที่จะรุกรานเยื่อลำไส้ และยังมีข้อมูลว่า Glutamine ควบคุม kinase, apoptosis, cell proliferation, redox status และ heat shock protein expression, Glutamine เป็นกรดอะมิโนที่น่าสนใจ ควรนำมาใช้เป็นอาหารเยื่อลำไส้ในภาวะเซลล์เยื่อลำไส้บาดเจ็บ

Arginine เป็นกรดอะมิโนที่มีบทบาทในทารกและเด็กที่มีภาวะทุโภชนาการ arginine-selective cationic amino acid transporter ซึ่ง upregulated โดย the ApoE4 allele สัมพันธ์กับการป้องกันสมองไม่ให้เกิดการสูญเสีย ด้านการเรียนรู้เมื่อเป็นโรคอุจจาระร่วงและทุโภชนาการ และมีส่วนในการป้องกันยีน (allele) Glutamine ซึ่งเป็นสารต้นตอของ Arginine เมื่อให้ Glutamine ทำให้ ApoE4 สูงขึ้นอาจช่วยรักษาสมองเด็กที่เป็นโรคอุจจาระร่วงซ้ำซากและมีทุโภชนาการ ไม่ให้สูญเสียการเรียนรู้ได้

Probiotics ช่วยฟื้นฟูเยื่อลำไส้ได้ ได้แก่ Lactobacillus GG., Bifidobacteria lactis, plantarum และ Saccharomyces boulardii โดยสื่อสารกับเซลล์ทำให้มี SIgA เพิ่มขึ้นและ interaction กับ เซลล์ทำให้เซลล์บาดเจ็บ ฟื้นตัวเร็ว ทำให้หายได้เร็วขึ้นประมาณ 1 วัน probiotics หลายสายพันธุ์ช่วยย่อน้ำตาลแลคโทสในนมได้

Zinc เมื่อให้ร่วมกับ ORS มีประสิทธิภาพในการรักษาอุจจาระร่วง ลดปริมาณอุจจาระได้ในวันที่สอง-สามได้ร้อยละ 15-25 แต่กลไกยังไม่ชัดเจน ให้ zinc แก่ทารกขาด micronutrient ในเด็กอุจจาระร่วงได้ บางวิจัยพบว่า zinc block basolateral K⁺ channels และขัดขวาง cAMP-induced Cl⁻ secretion ทำให้อุจจาระลดลง กรณีที่มีอุจจาระร่วง มีผิวหนังแดง ปากแดง กับมีภาวะทุโภชนาการ และเป็นอุจจาระร่วงยืดเยื้อ ให้ Zinc ขนาด 10มก./วันสำหรับ ทารกอายุต่ำกว่า 6 เดือน อายุมากกว่า 6 เดือนให้ 20 มก./ วัน ต่อเนื่องไป 14 วัน WHO 2004 ได้แสดงข้อมูลให้เห็นว่าการให้ Zinc ทำให้โรคอุจจาระร่วงหายเร็วขึ้นร้อยละ 25 และลดการรักษาล้มเหลว/ตายน้อยลงร้อยละ 40 (ภาพที่ 13.) ในผู้ป่วยอุจจาระร่วงเฉียบพลันให้ Zinc ก็ได้ประโยชน์ควรพิจารณาให้ตามความเหมาะสม



ภาพที่ 13. ระยะเวลาที่เด็กเป็นอุจจาระร่วงเฉียบพลันสั้นลงเมื่อให้ Zinc และ Treatment failure/ Death ลดลงในเด็กที่เป็นอุจจาระร่วงยืดเยื้อ (UNICEF/TACRO, 2001)

การป้องกันการติดเชื้อใน Host

การป้องกันการติดเชื้อมีวิธีสำคัญๆสองวิธี

- วิธีแรกการปรับปรุงให้มีน้ำสะอาด และมีอนามัยส่วนบุคคลดี
- วิธีที่สองคือให้วัคซีนสำหรับสร้างความต้านทานให้ Host

การปรับปรุง Host ให้แข็งแรง ส่งเสริมให้ทารกกินนมแม่ ให้อาหารเด็กตามวัยเพียงพอและเหมาะสม ปรับปรุงสิ่งแวดล้อม ให้มีน้ำสะอาดและมีอนามัยส่วนบุคคลดี ล้างมือก่อนกินอาหาร ใช้ช้อนกลาง กินอาหารสุกใหม่ และร้อน ได้ผลในการลดการแพร่กระจายของเชื้อแบคทีเรีย แต่ยังไม่สามารถลดการติดเชื้อไวรัสโรต้าได้ แม้ในประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่น สหรัฐอเมริกา ญี่ปุ่น เชื่อว่า นอกจากทางการได้รับเชื้อทางปาก อาจมีการติดเชื้อจากทางเดินหายใจได้ด้วย จึงได้มีการพัฒนาวัคซีนขึ้นมากป้องกัน ปัจจุบันมีวัคซีนป้องกันโรต้าไวรัส, *V.cholerae* 01 และ *S. Typhi*

Rotavaccine

Rotarix (GSK vaccine - Rix 4414 human rotavirus strain) มี active component คือ โรต้าไวรัส ที่แยกจากอุจจาระของทารกที่เป็น rotavirus diarrhea ที่เมือง Cincinnati, USA. เป็น Rotavirus strain 89-12 , G1P[8] นำไปพัฒนาโดย multiple passage ใน tissue culture เมื่อกินแล้วเกิด immune response โดย cell-mediated immunity และมี intestinal secretory IgA , IgG antibodies specific สำหรับ G และ P serum glycoproteins และ viral antigens อื่นๆ host สร้าง neutralizing antibodies ต่อ rotavirus G1 และ non G1 ให้ทารกกินครั้งแรกที่อายุ 6 สัปดาห์และครั้งที่สองห่างไป 6-8 สัปดาห์ แต่ครั้งสุดท้ายต้องหยอดให้ทารกก่อนอายุ 6 เดือน

Roteq (Merck vaccine-Pentavalent WC3 bovine rotavirus-based reassortant vaccine) มี active component คือ bovine WC3 reassortant viruses ที่มี G1, G2, G3 และ G4 ของ P(8) RNA segment ของ human rotavirus กินแล้วกระตุ้นความต้านทาน โดย cell-mediated immunity และมี intestinal secretory IgA , IgG antibodies specific สำหรับ G และ P serum glycoproteins และ viral antigens อื่นๆ วัคซีนชนิดนี้กิน 3 ครั้งห่างกัน 6-8 สัปดาห์ ครั้งสุดท้ายก่อนอายุ 8 เดือน

ในช่วง 5 ปีที่ผ่านมาได้มีการใช้โรต้าไวรัสชนิดใหม่อย่างมากและกว้างขวางพบ ว่าทารกยังติดเชื้อได้ แต่ลดอาการและความรุนแรงในด้านอาเจียนและอุจจาระร่วงลงมาก ลดการต้องเข้ารักษาในโรงพยาบาล ประมาณร้อยละ 70-90 การตายในทารกและเด็กที่เกี่ยวข้องกับโรคอุจจาระร่วงลดลง และไม่พบว่าเกิดภาวะลำไส้กลืนกัน (intestinal intussusceptions) เพิ่ม และยังพบว่าในชุมชนที่ให้วัคซีน เกิด herd immunity ด้วย องค์การอนามัยโลก 2012 ได้ยกเลิกกรอบอายุของทารกสำหรับหยอดวัคซีนแล้ว เพื่อให้ทารกรับวัคซีนพร้อมกับวัคซีน DPT ตามตารางวัคซีนของประเทศนั้นได้

WHO, the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) 10-12 April 2012, on immunization: Following a review of new evidence on rotavirus disease burden, timeliness of vaccination and the safety and effectiveness of different immunization schedules, SAGE continues to recommend that the first dose of rotavirus vaccine be administered as soon as possible after 6 weeks of age as this maximizes disease protection and along with diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) doses. Early immunization is favored but the current age restrictions for the first and last dose of rotavirus vaccines would prevent vaccination of many vulnerable children in settings where the DTP doses are given late (i.e. after 15 weeks for DTP1 or after 32 weeks for DTP 2 or DTP3). By allowing children to be immunized at any time with DTP, programmes will be able to immunize children who are currently excluded from the benefits of rotavirus vaccines. However, timelines of vaccination remains a key attribute of effective immunization programmes. SAGE recognized that countries have different burdens of disease and may or may not have introduced rotavirus vaccines. As such, countries that have already introduced rotavirus vaccines, should develop specific plans on vaccine administration in a manner that supports existing programmes and encourages early protection of infants against rotavirus infection.

วัคซีนอหิวาต์ป้องกัน *V.cholerae 01* มี 1 ชนิดได้แก่

B subunit –inactivated whole *Vibrio* combination (Dukoral,SBL)มี active component คือ mix inactivated classical *V.cholerae 01* + El Tor biotype + Inaba + Ogawa + cholera toxin(CT) subunit B กระตุ้น intestinal secretory IgA และ IgG specificสำหรับ CT และ *V. cholerae* surface antigen (โดยเฉพาะ LPS); serum vibriocidal antibodies ให้กิน 2 ครั้ง ในเด็กที่อายุเกินกว่า 2 ปี

วัคซีนไทฟอยด์

***S.Typhi* Ty21a** (Vivotif-Berna, Biotech) มี active component คือ *gale*. Vi-negativemutant strain ของ *S.Typhi* (plus -26 other mutations) เป็นเชื้อที่มีชีวิต กระตุ้น immune response โดย cell-mediated immunity สร้าง cytokine และ CTLs และ มี IgA ในserum1 และ secretoty IgA specific สำหรับ surface antigen นอกเหนือจาก Vi ได้แก่ 0 และ H กิน 3 ครั้ง ห่างกัน48 ชั่วโมง

Vi polysaccharide (TyphimVi-Sanofi Pasteur; Typherix-GSK และยังมีการผลิตในอินเดีย จีน และคิวบา) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 1 ครั้งเนื่องจากวัคซีนนี้เป็น T cell-independent ไม่เกิด memmory ไม่ต้องฉีดกระตุ้น

ประสิทธิภาพของวัคซีนชนิดกิน ทั้งวัคซีนโรต้าและอหิวาต์ เมื่อให้คนที่อยู่ในประเทศกำลังพัฒนาให้ผลด้านการสร้างความต้านทานได้น้อยกว่าในประเทศที่พัฒนาแล้ว เนื่องจากในลำไส้ของคนที่อยู่ในประเทศที่กำลังพัฒนาหลายประเทศ มีแบคทีเรียในลำไส้หลากหลาย วัคซีนที่มีชีวิตจะถูกรบกวนจากแบคทีเรียในลำไส้ (bacterial overgrowth) วัคซีนชนิดกินที่ให้แก่ทารกกินนมแม่ หากแม่มีantibody ต่อเชื้อสูง เช่นวัคซีนโรต้าอาจได้ผลน้อยลงบ้างและกลุ่มเด็กมีทุโภชนาการตอบสนองต่อวัคซีนไม่ได้ดี ประเทศไทยกำลังอยู่ในกระบวนการทดลองใช้วัคซีนโรต้า (Rotarix) และกำลังการติดตามประเมินผล คาดว่าจะได้มีใช้ในEPI สำหรับทารกในอนาคตอันใกล้

สรุป บทความปริทัศน์นี้ได้บรรยายถึงผลกระทบระยะยาวของอุจจาระร่วงซ้ำซากและทุโภชนาการจากอุจจาระร่วงต่อการเติบโตและการพัฒนาการด้านการเรียนรู้ ความรู้และความเข้าใจเกี่ยวกับ host susceptibility, host-pathogen interaction, pathophysiology และ barrier disruption ทำให้ได้แง่คิดในการนำความรู้ต่างๆรวมทั้ง molecular genetic tools, molecular diagnosis, biomarker, การดูแลรักษา รวมทั้งวัคซีนเพื่อนำไปใช้ ในการทำ intervention การควบคุม และ/หรือวิจัย คัดค้นหาสารและ/หรือยา เพื่อให้การดูแลสุขภาพ อีเล็กโทรลิตส์และสารอาหารได้ ชัดขวางการหลังเกิดตลอดจนให้อาหารที่เหมาะสมในขณะที่เป็นและหลังเป็นอุจจาระร่วงทำให้โรคอุจจาระร่วงให้หายโดยเร็ว ไม่กลับเป็นซ้ำ เพื่อป้องกันภาวะทุโภชนาการ โดยคำนึงถึงผลกระทบด้านพัฒนาการและการเติบโตของเด็กโดยรวม

บรรณานุกรม

1. Sutra S, Kosuwon P, ChirawatkulA, Thepsuthammarat K. Burden and pattern of diarrheal disease in Thailand in children under five . J Med Assoc Thai 2012;95 :S97-S108.
2. Petri WA, Miller M, Binder HJ, Levine MM, Dillingham R, Guerrant RL. Enteric infections, diarrhea, and their impact on function and development. Clin Invest. 2008; 118(4):1277–1290
3. Schorling JB, Guerrant RL. Diarrhoea and catch-up growth. Lancet. 1990; 335:599-600.
4. Lunn PG. The impact of infection and nutrition on gut function and growth in childhood. Proc Nutr Soc. 2000. **59**:147-154.
5. Moore SR, et al. Early childhood diarrhoea and helminthiases associate with long-term linear growth faltering. Int J Epidemiol 2001; 30:1457-1464.
6. Guerrant DI, et al. Association of early childhood diarrhea and cryptosporidiosis with impaired physical fitness and cognitive function four-seven years later in a poor urban community in northeast Brazil. Am J Trop Med Hyg 1999; 61:707-713.
7. Lorntz B, et al. Early childhood diarrhea predicts impaired school performance. Pediatr Infect Dis J 2006; 25:513-520.
8. Niehaus MD, et al. Early childhood diarrhea is associated with diminished cognitive function 4 to 7 years later in children in a northeast Brazilian shantytown. Am J Trop Med Hyg 2002; 66:590-593.
9. Checkley W, et al. 1997. Asymptomatic and symptomatic cryptosporidiosis: their acute effect on weight gain in Peruvian children. Am J Epidemiol **145**:156-163.
10. Checkley W, et al. Effects of *Cryptosporidium parvum* infection in Peruvian children: growth faltering and subsequent catch-up growth. Am J Epidemiol 1998; **148**:497-506.
11. Steiner TS, Lima AA, Nataro JP, Guerran RL. Enteroggregative *Escherichia coli* produce intestinal inflammation and growth impairment and cause interleukin-8 release from intestinal epithelial cells. J Infect Dis 1998; **177**:88-96.
12. Guerrant RL, Schorling JB, McAuliffe JF, de Souza MA. Diarrhea as a cause and an effect of malnutrition: diarrhea prevents catch-up growth and malnutrition increases diarrhea frequency and duration. Am J Trop Med Hyg 1992; **47**:28-35.

13. Oria RB, et al. APOE4 protects the cognitive development in children with heavy diarrhea burdens in Northeast Brazil. *Pediatr Res* 2005; **57**:310-316.
14. Colton CA, et al. Apolipoprotein E acts to increase nitric oxide production in macrophages by stimulating arginine transport. *Biochim Biophys Acta* 2001; **1535**:134-144.
15. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet* 2003; **365**:2226-2234.
16. Bryce J, Boschi-Pinto, C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005; **365**:1147-1152.
17. Cheng AC, McDonald JR, Thielman NM. Infectious diarrhea in developed and developing countries. *J. Clin Gastroenterol* 2005; **39**:757-773.
18. Steiner TS, Samie A, Guerrant RL. Infectious diarrhea: new pathogens and new challenges in developed and developing areas. *Clin Infect Dis* 2006; **43**:408
19. Clark B, McKendrick M. A review of viral gastroenteritis. *Curr Opin Infect Dis* 2004; **17**:461-469.
20. Berkman DS, Lescano AG, Gilma RH, Lopez SL, Black MM. Effects of stunting, diarrhoeal disease, and parasitic infection during infancy on cognition in late childhood: a follow-up study. *Lancet* 2002; **359**:564-571.
21. Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. *Emerg Infect Dis* 1998; **4**:561-570.
22. Velazquez FR, et al. Diarrhea morbidity and mortality in Mexican children: impact of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; **23**:S149-S155.
23. Burgner D, Jamieson SE, Blackwell JM. Genetic susceptibility to infectious diseases: big is beautiful, but will bigger be even better? *Lancet Infect Dis* 2006; **6**:653-663.
24. Hill AV. Aspects of genetic susceptibility to human infectious diseases. *Annu Rev Genet* 2006; **40**:469-486.
25. Sorensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med* 1988; **318**:727-732.
26. Williams-Blangero S, et al. 2008. Localization of multiple quantitative trait loci influencing susceptibility to infection with *Ascaris lumbricoides*. *J Infect Dis* 197:66-71.
27. Peisong G, et al. An asthma-associated genetic variant of STAT6 predicts low burden of ascaris worm infestation. *Genes Immun* 2004; **5**:58-62.

28. Zambon CF, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines gene polymorphisms and Helicobacter pylori infection: interactions influence outcome. *Cytokine* 2005; 29:141-152.
29. Pessi T, et al. Genetic and environmental factors in the immunopathogenesis of atopy: interaction of Helicobacter pylori infection and IL4 genetics. In *Arch Allergy Immunol* 2005; **137**:282-288.
30. Kirkpatrick BD, et al. Association between *Cryptosporidium* infection and human leukocyte antigen class I and class II alleles. *J Infect Dis* 2008; 197:474-478.
31. Jiang ZD, et al. Genetic susceptibility to enteroaggregative Escherichia coli diarrhea: polymorphism in the interleukin-8 promoter region. *J Infect Dis* 2003; 188:506-511.
32. Jiang ZD, et al. A common polymorphism in the interleukin 8 gene promoter is associated with Clostridium difficile diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1112-1116.
33. Garza-Gonzalez E, et al. Assessment of the toll-like receptor 4 Asp299Gly, Thr399Ile and interleukin-8 -251 polymorphisms in the risk for the development of distal gastric cancer. *BMC Cancer* 2007; **7**:70.
34. Glass RI, et al. Predisposition for cholera of individuals with O blood group. Possible evolutionary significance. *Am J Epidemiol* 1985; 121:791-796.
35. Lindesmith L, et al. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat Med* 2003; **9**:548-553.
36. Oria RB, et al. Role of apolipoprotein E4 in protecting children against early childhood diarrhea outcomes and implications for later development. 2007; 68:1099-1107.
37. Cortes B. Roundtrip ticket for secretory IgA: role in mucosal homeostasis? *J Immunol* 2007; 178:27-32.
38. Salerno-Goncalves R, Wahid R, Sztein MB. Immunization of volunteers with Salmonella enterica serovar Typhi strain Ty21a elicits the oligoclonal expansion of CD8+ T cells with predominant Vbeta repertoires. *Infect Immun* 2005; **73**:3521-3530.
39. Holmgren J, Czerkinsky C. Mucosal immunity and vaccines. *Nat Med* 2005; **11**:S45-S53.
40. Czerkinsky C, Svennerholm AM, Quiding M, Jonsson R, Holmgren J. Antibody-producing cells in peripheral blood and salivary glands after oral cholera vaccination of humans. *Infect Immun* 1991; 59:996-1001.
41. Kantele A. Antibody-secreting cells in the evaluation of the immunogenicity of an oral vaccine. *Vaccine* 1990; 8:321-326.

42. Kantele A, et al. Unique characteristics of the intestinal immune system as an inductive site after antigen reencounter. *J Infect Dis* 2005; 191:312-317.
43. Kunkel EJ, Butcher EC. Plasma-cell homing. *Nat Rev Immunol* 2003; 3:822-829.
44. Brandtzaeg P, Johansen FE. Mucosal B cells: phenotypic characteristics, transcriptional regulation, and homing properties. *Immunol Rev* 2005; 206:32-63.
45. Coulson BS, Grimwood K, Hudson IL, Barnes GL, Bishop RF. Role of coproantibody in clinical protection of children during reinfection with rotavirus. *J Clin Microbiol* 1992; 30:1678-1684.
46. Fordtran JS. Speculations on the pathogenesis of diarrhea. *Fed Proc* 1967; 26:1405-1
47. Binder HJ, and Sandle GI. Electrolyte transport in the mammalian colon. In *Physiology of the gastrointestinal tract*. LR. Johnson, editor. Raven Press. New York, New York, USA. 2007; 2133–2172.
48. Field M, Fromm D, al-Awqati Q, Greenough (III) WB. Effect of cholera enterotoxin on ion transport across isolated ileal mucosa. *J Clin Invest* 1972; 51:796-804.
49. Guerrant RL, Chen LC, Sharp GW. Intestinal adenyl-cyclase activity in canine cholera: correlation with fluid accumulation. *J Infect Dis* 1972; 125:377-381.
50. Moss J, Vaughan M. Mechanism of action of cholera toxin and *E. coli* heat-labile enterotoxin: activation of adenylate cyclase by ADP-ribosylation. *Mol Cell Biochem* 1981; 37:75-90.
51. Mezoff AG, Giannella RA, Eade MN, Cohen MB. *Escherichia coli* enterotoxin (STa) binds to receptors, stimulates guanyl cyclase, and impairs absorption in rat colon. *Gastroenterology*. 1992; 102:816-822.
52. Hughes JM, Murad F, Chang B, Guerrant RL. Role of cyclic GMP in the action of heat-stable enterotoxin of *Escherichia coli*. *Nature* 1978; 271:755-756.
53. Cassuto J, Jodal M, Tuttle R, Lundgren O. On the role of intramural nerves in the pathogenesis of cholera toxin-induced intestinal secretion. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16:377-384.
54. Jodal M, Wingren U, Jansson M, Heidemann M, Lundgren O. Nerve involvement in fluid transport in the inflamed rat jejunum. *Gut* 1993; 34:1526-1530.
55. Ball JM, Mitchell DM, Gibbons TF, Parr RD. Rotavirus NSP4: a multifunctional viral enterotoxin. *Viral Immunol* 2005; 18:27-40.

56. Beau I, Cotte-Laffitte J, Geniteau-Legendre M, Estes MK, Servin AL. An NSP4-dependant mechanism by which rotavirus impairs lactase enzymatic activity in brush border of human enterocyte-like Caco-2 cells. *Cell Microbiol* 2007; **9**:2254-2266.
57. Sansonetti PJ, Di Santo JP. Debugging how bacteria manipulate the immune response. *Immunity* 2007; **26**:149-161.
58. Hecht G. Microbes and microbial toxins: paradigms for microbial-mucosal interactions. VII. Enteropathogenic *Escherichia coli*: physiological alterations from an extracellular position. *Am J Physiol Gastrointes. Liver Physiol* 2001; **281**:G1-G7.
59. Gill RK, et al. Mechanism underlying inhibition of intestinal apical Cl/OH exchange following infection with enteropathogenic *E. coli*. *J Clin Invest* 2007; **117**:428-437.
60. Logan C, O'Leary JJ, O'Sullivan N. Real-time reverse transcription PCR detection of norovirus, sapovirus and astrovirus as causative agents of acute viral gastroenteritis. *J Virol Method* 2007; **146**:36-44.
61. Samie A, Obi CL, Dillingham R, Pinkerton RC, Guerrant RL. Enteroaggregative *Escherichia coli* in Venda, South Africa: distribution of virulence-related genes by multiplex polymerase chain reaction in stool samples of human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative individuals and primary school children. *Am J Trop Med Hyg* 2007; **77**:142-150.
62. Nataro JP, et al. Diarrheagenic *Escherichia coli* infection in Baltimore, Maryland, and New Haven, Connecticut. *Clin Infect Dis* 2006; **43**:402-407.
63. Ochoa TJ, et al. Effect of lactoferrin on enteroaggregative *E. coli* (EAEC). *Biochem Cell Biol* 2006; **84**:369-376.
64. Guerrant RL, et al. Measurement of fecal lactoferrin as a marker of fecal leukocytes. *J Clin Microbiol* 1992; **30**:1238-1242.
65. Greenberg DE, Jiang ZD, Steffen R, Verenker MP, DuPont HL. Markers of inflammation in bacterial diarrhea among travelers, with a focus on enteroaggregative *Escherichia coli* pathogenicity. *J Infect Dis* 2002; **185**:944-949.
66. Kane SV, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**:1309-1314.

67. Venkataraman S, Ramakrishna BS, Kang G, Rajan DP, Mathan VI. Faecal lactoferrin as a predictor of positive faecal culture in south Indian children with acute diarrhoea. *Ann Trop Paediat* 2003; 23:9-13.
68. D’Inca R, et al. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22:429-437.
69. Scarpa M, et al. Fecal lactoferrin and calprotectin after ileocolonic resection for Crohn’s disease. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:861-869.
70. Amati L, et al. New insights into the biological and clinical significance of fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2006; 28:665-681.
71. Haeney MR, Culank LS, Montgomery RD, Sammons HG. Evaluation of xylose absorption as measured in blood and urine: a one-hour blood xylose screening test in malabsorption. *Gastroenterology* 1978; 75:393-400.
72. Lunn PG, Northrop-Clewes CA, Downes RM. Intestinal permeability, mucosal injury, and growth faltering in Gambian infants. *Lancet* 1991; 338:907-910.
73. Patel MM, Parashar UD. "Real World Impact of Rotavirus Vaccination". *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30 (Supplement). Retrieved 8 May 2012.
74. Dukoral www.netdoctor.co.uk > Travel health > Medicines.
75. Typhoid vaccine <http://www.patient.co.uk/doctor/Typhoid-Vaccination.htm>
76. Rotavirus immunization schedules
http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/news_sage_report_apr2012/en/index.html