

***Strongyloides stercoralis*: Hyperinfection Syndrome and Disseminated Disease**

Pongsakorn Martviset*

*Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Thammasat University (Rangsit Center),
Pathum thani Province, Thailand*

Abstract

Threadworm (*Strongyloides stercoralis*) is the nematode helminth which causes strongyloidiasis in every continent of the world, especially tropical and subtropical areas, and infects more than 100 million people. The symptoms are dependent on the patient condition, from uncomplicated to highly severe and finally lead to mortality. The severe infection can be distinguished into two patterns, hyperinfection syndrome (an amplification of normal parasite life cycle in the usual pattern) and disseminated strongyloidiasis (a massive migration of parasite larva into the organs that are not involved in normal life cycle), according to the site of pathology. Even if the infection shows mostly mild symptoms, the patient will develop more severe symptoms when immunocompromised, such as having immunosuppressive agents, malignancy, or some viral infections. The conventional laboratory diagnosis remains another limitation because of many factors. Direct wet smear, the standard detection method, has low sensitivity in detecting the parasite larvae in stool samples. Other methods such as agar plate culture, despite having higher sensitivity, are still routinely unusable because of time consumption. The detection of parasite larva in sputum is ultimately limited to severe cases only. The treatment is another concerning issue; ivermectin and azoles show inconsistent cure rates depending on many factors and also several adverse effects which need to be considered. So, the most appropriate way to avoid severe infection is to protect oneself from the parasite.

Keywords: *Strongyloides stercoralis*, Hyperinfection syndrome, Disseminated strongyloidiasis

*Corresponding author E-mail address: psktar@gmail.com, pong_m@tu.ac.th

สตรีงิลอยดิส สเตอโคราลิส: การติดเชื้ออย่างหนักและแพร่กระจาย

พงศกร มาตย์วิเศษ*

สาขาปรสิตวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ (ศูนย์รังสิต) จังหวัดปทุมธานี

บทคัดย่อ

พยาธิเส้นด้าย (*Strongyloides stercoralis*) เป็นปรสิตในกลุ่มหนอนตัวกลมที่ก่อโรค strongyloidiasis ซึ่งมีการกระจายอยู่ในทุกภูมิภาคของโลกและมีผู้ติดเชื้อมากกว่า 100 ล้านคน การติดเชื้อพยาธิชนิดนี้สามารถก่อให้เกิดพยาธิสภาพตั้งแต่มัธยस्थ्यไปจนถึงรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต การติดเชื้อที่รุนแรงมีสองลักษณะคือ การติดเชื้ออย่างหนัก (hyperinfection syndrome) และการติดเชื้อแบบแพร่กระจาย (disseminated strongyloidiasis) แม้ผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่จะไม่แสดงอาการที่รุนแรง แต่เมื่อร่างกายของผู้ป่วยอ่อนแอลง เช่น ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยมะเร็งบางชนิด หรือ ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสบางชนิด ก็อาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการหนักขึ้นได้ ข้อจำกัดอีกอย่างหนึ่งคือการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการที่ยังมีความไวต่ำ ซึ่งวิธีมาตรฐานของการตรวจหาพยาธิ คือการตรวจอุจจาระ ด้วยวิธีดูสด (direct wet smear) ส่วนการเพาะเลี้ยงในวุ้น (agar plate culture) ที่มีความไวสูงกว่ายังไม่ได้รับความนิยมเท่าที่ควรเนื่องจากต้องใช้อุปกรณ์ที่ยุ่งยากและใช้เวลานาน และการตรวจหาตัวอ่อนของพยาธิในเสมหะก็อาจทำได้เฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการในระบบทางเดินหายใจร่วมด้วย หรือในผู้ป่วยที่มีอาการวิกฤตเท่านั้น สำหรับยาที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อพยาธิชนิดนี้และให้ผลดีคือ ivermectin และยาในกลุ่ม azole แต่อัตราการหายจากการติดเชื้อไม่แน่นอน และอาจเกิดผลข้างเคียงได้ซึ่งขึ้นกับหลายปัจจัย ดังนั้นการป้องกันไม่ให้ติดเชื้อจึงน่าจะเป็นวิธีการที่ดีที่สุดเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะต่าง ๆ ดังกล่าว

คำสำคัญ: *Strongyloides stercoralis*, Hyperinfection syndrome, Disseminated strongyloidiasis

*ผู้รับผิดชอบบทความ E-mail address: psktar@gmail.com, pong.m@tu.ac.th

รับบทความ: 8 มกราคม 2562

แก้ไขบทความ: 1 มีนาคม 2562

รับตีพิมพ์บทความ: 18 พฤษภาคม 2562

บทนำ

พยาธิตัวกลมในไฟลัม Nematoda แฟมมีลี *Strongyloididae* เป็นกลุ่มของหนอนตัวกลมซึ่งมีอยู่หลายชนิดที่เป็นปรสิตของสัตว์ ทั้งสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม สัตว์ปีก รวมถึงมนุษย์ โดยมีพยาธิเส้นด้ายในจิ้งส *Strongyloides* หลายชนิดที่สามารถติดต่อกับมนุษย์และเป็นสาเหตุของการเกิดโรค เช่น *S. stercoralis*, *S. fuelleborni*, *S. venezuelensis* แต่ปรสิตที่มีความสำคัญและพบมากที่สุดคือ *S. stercoralis* ซึ่งสามารถก่อให้เกิดพยาธิสภาพได้หลายรูปแบบ ตั้งแต่ไม่แสดงอาการไปจนถึงทำให้เกิดอาการรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ⁽¹⁻³⁾ พยาธิชนิดนี้พบกระจายตัวอยู่ในทุกภูมิภาคของโลก โดยพบมากในประเทศที่อยู่ในเขตร้อน (tropical zone) จนถึงเขตอบอุ่น (sub-tropical zone) นอกจากมนุษย์แล้วพยาธิ *S. stercoralis* ยังสามารถอาศัยอยู่ในสัตว์ชนิดอื่นได้อาทิ ลิงชิมแปนซี ชะนี รวมทั้งสุนัข และแมว⁽⁴⁻⁵⁾ พยาธิในจิ้งส *Strongyloides* ทุกชนิดมีวงจรชีวิต 2 รูปแบบ คือ วงจรชีวิตแบบอาศัยโฮสต์ซึ่งมีการสืบพันธุ์และเพิ่มจำนวนในสัตว์ที่เป็นโฮสต์เฉพาะ (definitive host) และวงจรชีวิตแบบอิสระซึ่งมีการเจริญเติบโตและสืบพันธุ์ภายนอกโฮสต์^(1, 6-7) หากพิจารณาจากวงจรชีวิตและวิธีการติดต่อกันจะพบว่าการก่อให้เกิดพยาธิสภาพต่างๆ ในผู้ที่ติดเชื้อมักอยู่ในอวัยวะที่พยาธิมีการเคลื่อนที่ผ่าน ได้แก่ ใต้ผิวหนัง ปอด และอวัยวะในระบบทางเดินอาหารเป็นหลัก โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการไม่รุนแรง เช่น มีผื่นแดงตามผิวหนัง ไอ หรือมีอาการท้องเสียชนิดไม่รุนแรง⁽⁸⁻⁹⁾ แต่ในผู้ป่วยบางรายอาจพบภาวะการติดเชื้ออย่างหนัก (hyperinfection syndrome) คือมีการติดเชื้อพยาธิคราวละมาก ๆ หรือพยาธิมีการเพิ่มจำนวนอย่างมากในร่างกายของผู้ป่วยจากการติดเชื้อซ้ำๆ (re-infection) ซึ่งรวมถึงการติดเชื้อซ้ำภายในตัวเอง (autoin-

fection) ที่มักทำให้ผู้ป่วยมีพยาธิสภาพที่รุนแรงกว่า การติดเชื้อโดยทั่วไป ภาวะการติดเชื้ออย่างหนักนี้ มักจะหมายถึงการติดเชื้อพยาธิ และมีอาการแสดงในระบบหรืออวัยวะที่พยาธิเคลื่อนที่ผ่านตามวงจรชีวิตปกติของพยาธิเป็นหลัก แต่มีอาการรุนแรงมากกว่าปกติเนื่องจากมีพยาธิจำนวนมากอยู่ในร่างกาย และสามารถเกิดได้ทั้งในคนที่ภูมิคุ้มกันปกติและภูมิคุ้มกันบกพร่อง การก่อโรคที่รุนแรงอีกแบบหนึ่งของพยาธิชนิดนี้คือการก่อโรคในระบบอื่นๆ ที่ไม่เกี่ยวข้องกันกับวงจรชีวิตตามปกติของพยาธิ หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่าการติดเชื้อแบบแพร่กระจาย (disseminated strongyloidiasis) ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ได้รับความกดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยมะเร็งบางชนิด ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ รวมถึงผู้ติดเชื้อไวรัสบางชนิด ซึ่งอาจเรียกได้ว่าเป็นการติดเชื้อแบบฉวยโอกาส (opportunistic pathogen) เมื่อผู้ป่วยเหล่านี้ติดเชื้อพยาธิ *S. stercoralis* ก็มักจะมีอาการที่รุนแรงในหลายระบบ เนื่องจากพยาธิเข้าไปอาศัยอยู่ในอวัยวะที่สำคัญ เช่น ในช่องท้อง ปอด และระบบประสาทส่วนกลาง นอกจากนั้นยังมักมีการติดเชื้อร่วมกับแบคทีเรียโดยเฉพาะแบคทีเรียกลุ่มแกรมลบรูปแท่ง (gram negative bacilli) และแกรมบวกรูปกลม (gram positive cocci) ซึ่งหากไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงทีผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดมักจะเสียชีวิต⁽⁷⁻⁹⁾ ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการติดเชื้อพยาธิเส้นด้าย (strongyloidiasis) ยังเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ และส่งผลกระทบต่อประชากรในทุกภูมิภาคของโลก รวมถึงประเทศไทย

ระบาดวิทยา

ระบาดวิทยาของพยาธิ *S. stercoralis* ได้มีการศึกษาอย่างกว้างขวาง และพบว่ามีการติดเชื้อกระจายอยู่ในทุกภูมิภาคของโลกโดยเฉพาะอย่างยิ่งในเขตร้อนและเขตอบอุ่น^(3, 10) ในอดีตพื้นที่การระบาด

มักจำกัดอยู่ในเขตร้อนเป็นหลัก จนกระทั่งช่วงหลัง สงครามโลกครั้งที่ 2 ซึ่งมีการอพยพของเชลยสงคราม และทหารที่กลับจากการรบในพื้นที่ที่มีการระบาด เช่น เอเชียตะวันออกเฉียงใต้และแอฟริกา ไปยังประเทศ ในทวีปยุโรปและอเมริกา โดยได้นำพยาธิติดตัวไปด้วย ปัจจุบันจึงพบการระบาดมากขึ้นในหลายพื้นที่^(3, 10-13) ดังผลการศึกษาในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมาซึ่งพบว่าความ ชุกของการติดเชื้อยังอยู่ในระดับที่ควรเฝ้าระวัง โดยเฉพาะประเทศในแถบลาตินอเมริกา เช่น อาร์เจนตินา พบความชุกสูงถึงร้อยละ 50⁽⁴³⁾ นอกจากนี้ยังพบ การติดเชื้อสูงใน บราซิล เปรู และจาไมกา⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ เช่น เดียวกับหลายประเทศในยุโรปที่พบความชุกของพยาธิ ค่อนข้างสูง โดยพบผู้ติดเชื้อในอิตาลีสูงถึงร้อยละ 28⁽¹⁹⁾ โรมานี้อ้อยละ 30⁽²⁰⁾ และยังพบการติดเชื้อ พยาธิในประชากรของอีกหลายประเทศ เช่น สเปน ฝรั่งเศส และเบลเยียม⁽²¹⁻²⁵⁾ สำหรับประเทศในแถบ แอฟริกาและตะวันออกเฉียงใต้ยังคงพบการระบาดใน อัตราสูงเช่นกัน อาทิ ในจีเรียที่พบความชุกถึงร้อยละ 35.2⁽²⁶⁾ และอิหร่าน ร้อยละ 42⁽²⁷⁾ ในสหรัฐอเมริกา พบความชุกของการติดเชื้อส่วนมากกระจายตัวอยู่ใน รัฐทางตะวันออกเฉียงใต้ โดยในรัฐจอร์เจียพบสูงสุด ถึงร้อยละ 46⁽²⁸⁾ และยังพบในอีกหลายรัฐ เช่น แมริแลนด์ เทนเนสซี นอร์ทแคโรไลนา เคนทักกี และ มินเนโซตา⁽²⁹⁻³³⁾ สำหรับการศึกษาในประเทศไทยในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมา (พ.ศ. 2542-2561) พบความชุก อยู่ในช่วงระหว่างร้อยละ 22.2-28.9^(34-37, 41-42) ข้อมูลรายงานความชุกของการติดเชื้อในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาแสดงใน Table 1

จากการศึกษาพบว่า การติดเชื้อพยาธิ *S. stercoralis* มีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้อง เช่น การขาด สุขลักษณะที่ดี การขาดความรู้ความเข้าใจในการ ป้องกันตนเอง การเข้าถึงไม่ถึงแหล่งน้ำดื่มที่สะอาด ด้วยปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ จึงทำให้การติดเชื้อพยาธิ *S. stercoralis* ยังคงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่

สำคัญจนถึงปัจจุบัน⁽¹⁾

วงจรชีวิตและการก่อโรค

วงจรชีวิตของพยาธิ *S. stercoralis* แบ่ง เป็น 2 ลักษณะ คือ วงจรชีวิตแบบอิสระ (free-living life cycle) และวงจรชีวิตแบบปรสิตซึ่งต้องอาศัย โฮสต์ (parasitic life cycle) โดยวงจรชีวิตแบบอิสระ เริ่มจากพยาธิตัวอ่อนระยะที่ 1 (rhabditiform larvae; L1) ซึ่งอาจถูกปล่อยออกมาจากพยาธิเพศเมียที่ดำรง ชีวิตเป็นอิสระในดินหรือปนออกมากับอุจจาระของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ พัฒนาไปเป็นตัวอ่อนระยะที่ 2 และ 3 ตามลำดับ ตัวอ่อนระยะที่ 3 (filariform larvae; L3) สามารถติดต่อไปยังโฮสต์เฉพาะ (definitive host) หรืออาจเจริญเติบโตเป็นตัวเต็มวัยแล้วดำรง ชีวิตเป็นอิสระในดินต่อไป ส่วนการเข้าสู่วงจรชีวิตแบบ ปรสิตของพยาธิจะเริ่มจากการเข้าสู่ร่างกายของโฮสต์ เฉพาะ เช่น มนุษย์ โดยพยาธิระยะ L3 ซึ่งเป็นระยะ ติดต่อที่อาศัยอยู่ในดินชั้นและสามารถเข้าสู่ร่างกาย ของคนโดยการไต่ผ่านผิวหนังโดยตรง หรืออาจปนเปื้อน มากับน้ำดื่มหรืออาหารที่ไม่สะอาดแล้วไชเข้าสู่ร่างกาย ผ่านทางหลอดอาหาร หากพยาธิเข้าสู่ร่างกายผ่านทาง ผิวหนัง ผู้ที่ติดเชื้อมักมีอาการอักเสบบริเวณผิวหนัง เนื่องจากการเคลื่อนผ่านของตัวอ่อน ลักษณะคล้าย การติดเชื้อพยาธิปากขอ จากนั้นพยาธิที่เข้าสู่กระแส เลือดจะผ่านเส้นเลือดฝอยเข้าสู่หัวใจ และปอด ตามลำดับ เมื่อพยาธิเข้าไปถึงปอดจะมีการลอก คราบกลายเป็นตัวอ่อนระยะที่ 4 และปนออกมากับเสมหะ พยาธิบางส่วนจะถูกกลืนลงไปในระบบ ทางเดินอาหารและเจริญเป็นตัวเต็มวัยเพศเมียในลำไส้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าได้เล็กส่วนต้น พยาธิเพศเมียมีการ สร้างไข่โดยไม่ผ่านการผสมพันธุ์ (parthenogenesis) และไข่ที่ถูกสร้างขึ้นส่วนใหญ่จะฟักเป็นตัวในขณะ ที่กำลังจะถูกปล่อยออกจากมดลูกของพยาธิเพศเมีย ตัวอ่อนในระยะแรกนี้เรียกว่า rhabditiform larva (L1)

Table 1 Worldwide prevalence reports of *Strongyloides stercoralis* infection in the recent ten years

Continent/ Country	No. of specimen	Method	Prevalence (%)	Year of report
Asia				
China	1,397	Meta-analysis	14	2012 ⁽³⁸⁾
Iran	13,915	Agar plate culture, Nested PCR	0.03	2009 ⁽³⁹⁾
Iran	782	Formalin-ethyl acetate	2.04	2011 ⁽⁴⁰⁾
Iran	150	Formalin-ether	42	2010 ⁽²⁷⁾
Thailand	100	Formalin-ethyl acetate	28	2010 ⁽³⁴⁾
Thailand	149	Formalin-ether	2.47	2014 ⁽⁴¹⁾
Thailand	526	Agar plate culture, Formalin-ethyl acetate	23	2018 ⁽⁴²⁾
America				
Argentina	42	Direct wet smear, Ritchie's method	50	2010 ⁽⁴⁴⁾
Argentina	225	Antigen-based serology	29.4	2010 ⁽⁴³⁾
Brazil	634	Agar plate culture	6.6	2011 ⁽¹⁴⁾
Brazil	160	Baermann's method	1.3	2008 ⁽¹⁵⁾
Peru	256	Dot-ELISA	0.87	2009 ⁽⁴⁵⁾
Europe				
Belgium	2,591	Baermann's method, DNA specific probes	0.92	2009 ⁽²⁵⁾
Italy	5,351	Agar plate culture	0.07	2009 ⁽⁴⁶⁾
Italy	132	Indirect fluorescent antibody test (IFAT)	28	2009 ⁽¹⁹⁾
Africa				
Angola	230	Formalin-ether, Baermann's method	12.8	2017 ⁽⁴⁷⁾
Ethiopia	396	Formalin-ether	20.7	2016 ⁽⁴⁸⁾
Ethiopia	384	Direct wet smear, Formalin-ether, Water-emergence technique	12	2010 ⁽⁴⁹⁾
Ethiopia	378	Formalin-ether	7.4	2009 ⁽⁵⁰⁾
Ghana	212	Real-time PCR	17.9	2009 ⁽⁵¹⁾
Rwanda	539	Direct wet smear, Modified Koga agar plate culture	17.4	2018 ⁽⁵²⁾
Tanzania	368	Koga agar plate culture, Baermann's method	10.2	2009 ⁽⁵³⁾
Tanzania	342	Koga agar plate culture, Baermann's method	10.5	2008 ⁽⁵⁴⁾
Tanzania	1,078	Formalin-ether	1.6	2009 ⁽⁵⁵⁾

ตามลักษณะของหลอดอาหารที่พบ ปกติตัวอ่อนระยะนี้ จะปนออกมากับอุจจาระของผู้ป่วยและออกสู่สิ่งแวดล้อมก่อนจะพัฒนาไปเป็นตัวอ่อนระยะติดต่อ

หรือตัวเต็มวัยต่อไป^(1, 4, 6) วงจรชีวิตของพยาธิ *S. stercoralis* แสดงใน Fig. 1

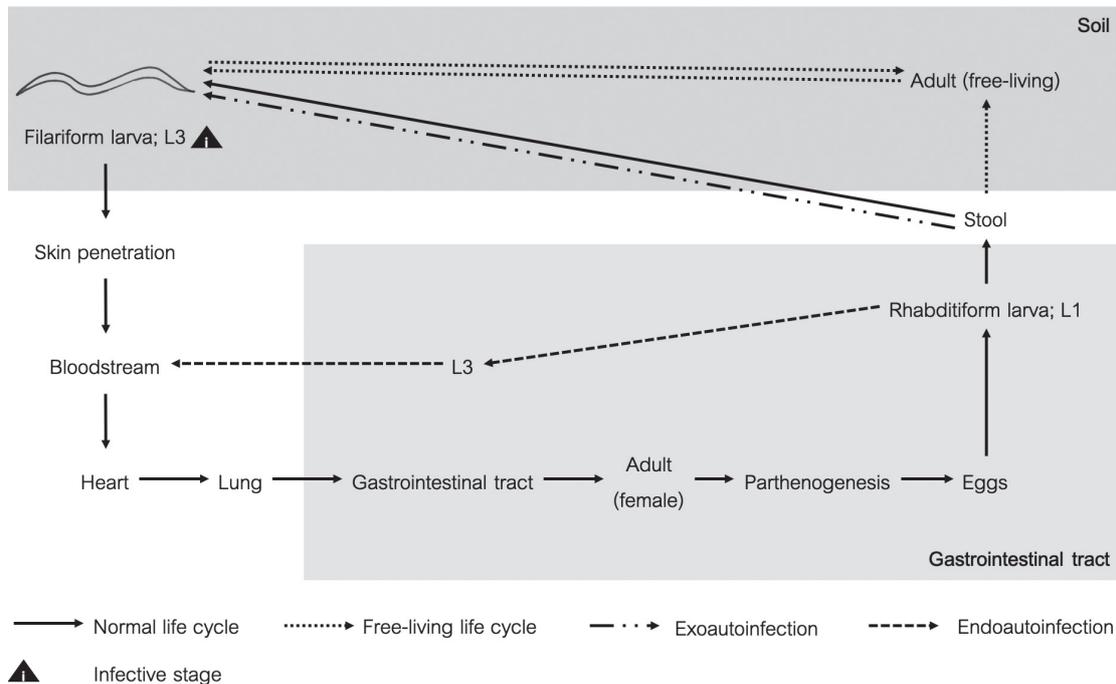


Fig. 1 Life cycle of *Strongyloides stercoralis*

การติดเชื้ออย่างหนัก และการติดเชื้อแบบแพร่กระจายของพยาธิสตรีงอิลอยดิส สเตอโคโรลิส (hyperinfection syndrome and disseminated strongyloidiasis)

การติดเชื้ออย่างหนักเป็นการเกิดพยาธิสภาพจากการติดพยาธิในวงจรชีวิตตามปกติของพยาธิ แต่มีอาการรุนแรง ผู้ป่วยจะแสดงอาการในระบบที่เกี่ยวข้องกับพัฒนาการตามวงจรชีวิตของพยาธิเป็นหลัก ได้แก่ ผิวหนัง ซึ่งโดยส่วนมากจะพบการอักเสบในชั้น submucosa ในขณะที่พยาธิซ่อนไชผ่านในรายที่มีการติดเชื้อจำนวนมาก อาจพบการอักเสบเป็นรอยแดงและมีผื่นในหลายบริเวณ เมื่อพยาธิเข้าสู่ปอดจะทำให้เกิดการฉีกขาดของเส้นเลือดฝอยในปอด

(alveolar capillary) ทำให้เกิดการอักเสบและมีเลือดออกในปอด ผู้ป่วยอาจมีอาการไออย่างหนัก และอาจพบเสมหะที่มีเลือดปนออกมา ซึ่งเมื่อตรวจจะพบมีเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิล (eosinophilic pneumonitis) จากหลอดลมฝอย (alveolar) เพิ่มขึ้น จากนั้นพยาธิจะเจริญและผ่านเข้าสู่ pulmonary tree และหลอดลมตามลำดับ เมื่อตัวอ่อนมาถึงกล่องเสียงพยาธิจะลอกคราบทำให้มีขนาดใหญ่ขึ้นและผนังลำตัวหนาขึ้นเพื่อให้ทนต่อการกดในกระเพาะอาหาร จากนั้นก็จะเข้าสู่ระบบทางเดินอาหารและพัฒนาเป็นตัวเต็มวัยดังกล่าวข้างต้น ในกรณีที่เกิดภาวะการติดเชื้ออย่างหนัก พยาธิตัวเมียในลำไส้จะมีการสร้างไข่จำนวนมาก และตัวอ่อนที่ออกจากไข่บางส่วนจะมีการ

ลอกคราบอย่างรวดเร็วจากตัวอ่อนระยะ L1 เจริญจนไปเป็นตัวอ่อนระยะ L3 ซึ่งจะไชผ่านผนังลำไส้เข้าสู่กระแสเลือดอีกครั้ง กระบวนการนี้เรียกว่า การติดเชื้อซ้ำภายในร่างกาย (endoautoinfection) หรือในบางกรณีอาจพบการติดเชื้อซ้ำภายนอกในร่างกาย (exoautoinfection) จากการได้รับตัวอ่อนระยะ L3 ซึ่งพัฒนาจากตัวอ่อนระยะ L1 ที่ปนออกมากับอุจจาระของผู้ป่วยเอง (fecal-oral route) ดังนั้นในผู้ป่วยบางรายอาจมีการติดเชื้อซ้ำไปมาหลายรอบจนทำให้มีพยาธิอยู่ในร่างกายจำนวนมาก^(7-9, 11)

พยาธิสภาพที่มักพบในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้ออย่างหนักไม่แตกต่างจากการติดเชื้อโดยปกติมากนัก เพียงแต่อาการจะรุนแรงมากกว่า เช่น มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย น้ำหนักลด ไอ มีไข้ ปวดท้อง และอาจพบอาการปอดติดเชื้ออย่างรุนแรง ท้องเสียอย่างหนัก มีเลือดออกในทางเดินอาหาร หรือบางรายอาจพบการอุดตันของท่อน้ำดี เนื่องจากมีพยาธิจำนวนมากอาศัยอยู่ในส่วนต้นของลำไส้เล็ก และบางส่วนจะเข้าไปอุดตันรูเปิดของท่อน้ำดีซึ่งอยู่บริเวณใกล้เคียงกัน สาเหตุของการเกิดภาวะการติดเชื้ออย่างหนักยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มีนักวิทยาศาสตร์บางกลุ่มเชื่อว่าเกิดจากการทำงานที่ผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันด้านเซลล์ (cell-mediated immune system) ทำให้ไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อได้อย่างเต็มที่ ซึ่งบางครั้งอาจเกิดจากการติดเชื้อทีละน้อยๆ เป็นเวลานานจนระบบภูมิคุ้มกันไม่สามารถจดจำและทำลายพยาธิได้ (immune tolerance) อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถระบุสาเหตุที่แน่ชัดได้และคำอธิบายส่วนใหญ่มีกัญญาญติเป็นสิ่งที่เกี่ยวกับการติดเชื้อซ้ำ (autoinfection)^(7-9, 11, 56)

การติดเชื้อแบบแพร่กระจายจะแตกต่างจากการติดเชื้ออย่างหนักในส่วนของอวัยวะที่เกิดพยาธิสภาพ โดยการติดเชื้อแบบแพร่กระจายปรสิตจะก่อพยาธิสภาพในอวัยวะนอกวงจรชีวิตตามปกติ สาเหตุ

ที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในลักษณะนี้ เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันที่ล้มเหลวในการยับยั้งเชื้อปรสิต อาทิ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิ ผู้ป่วยที่ผ่านการปลูกถ่ายอวัยวะ ผู้ป่วยมะเร็ง ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มสเตียรอยด์เป็นเวลานาน ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสบางชนิด เช่น human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-1) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักพบการเพิ่มจำนวนของปรสิตอย่างมหาศาลเช่นเดียวกับการติดเชื้ออย่างหนัก แต่จะมีการรุกรานอวัยวะอื่นๆ มากขึ้น โดยพยาธิตัวอ่อนระยะ L3 ที่พัฒนาจากในร่างกายของผู้ป่วยจะเคลื่อนย้ายออกจากลำไส้เข้าสู่กระแสเลือด และมักจะนำแบคทีเรียที่อยู่ในลำไส้ติดไปกับพยาธิตัวอ่อนเหล่านั้นด้วย ซึ่งโดยมากเป็นแบคทีเรียกลุ่มแกรมลบรูปแท่ง เช่น *Escherichia coli* และกลุ่มแกรมบวกรูปกลม เช่น *Enterococcus faecalis* และ *Streptococcus bovis* นอกจากนั้นอาจเกิดพยาธิสภาพจากการฝังตัวของพยาธิตัวอ่อนในอวัยวะต่างๆ เช่น ลำไส้เล็กส่วนต้น ทำให้มีการบวม และลำไส้อุดตัน (duodenal bulb and mucosal swelling) การอักเสบของหลอดลม (bronchitis) เยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis) ไตวาย (renal failure) เกิดภาวะ disseminated intravascular coagulation (DIC) ระบบหายใจล้มเหลว (respiratory failure) และมีเลือดออกในเยื่อหุ้มปอด (alveolar hemorrhage) ผู้ป่วยมักเสียชีวิตจากการติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) และระบบต่าง ๆ ในร่างกายล้มเหลว^(7-9, 56-59)

ปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดการติดเชื้ออย่างรุนแรงทั้งสองลักษณะ คือการทำงานที่ผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน ดังนั้นหากผู้ป่วยจะต้องได้รับการรักษาโดยใช้ยาที่มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันหรือยาในกลุ่มสเตียรอยด์ ควรตรวจหาการติดเชื้อพยาธิ *S. stercoralis* ก่อน เพื่อป้องกันการเกิดพยาธิสภาพที่รุนแรงตามมา อย่างไรก็ตามพบว่ายาในกลุ่ม cyclosporine

สามารถลดการเกิดภาวะการติดเชื้ออย่างหนักได้โดยยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾ นอกจากนี้สาเหตุที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาแล้ว อีกหนึ่งปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดการติดเชื้อแบบแพร่กระจาย และส่งผลให้การรักษาล้มเหลวคือการติดเชื้อ human T-lymphocyte type-1 (HTLV-1) เนื่องจากผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HTLV-1 จะกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันผ่านทาง helper T-cell type-1 (T_H1) ซึ่งตรงข้ามกับการตอบสนองตามปกติต่อการติดเชื้อพยาธิ *S. stercoralis* ที่จะกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันผ่านทาง helper T-cell type-2 (T_H2) เป็นหลัก ทำให้มีการสร้าง IFN- γ มากขึ้น ขณะเดียวกันจะส่งผลยับยั้งการสร้าง IL-4, IL-5, IL-13 และ IgE ซึ่งเป็นไซโตไคน์หลักในการตอบสนองต่อการติดเชื้อ *S. stercoralis* โดยพบว่ากลไกหลักที่ส่งผลต่อการตอบสนองในลักษณะดังกล่าวคือ การกระตุ้น regulatory T-lymphocyte

(T_{reg}) ซึ่งจะส่งผลยับยั้ง เม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิล และลดการสร้าง IL-5^(57, 60-61) ตรงข้ามกับผู้ป่วยที่ติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) ซึ่งมีความผิดปกติของ CD4+ T-lymphocyte ที่พบว่า การติดเชื้อมักจะไม่นรุนแรงเท่ากับ HTLV-1 เนื่องจาก HIV จะทำลาย T_H1 มากกว่า T_H2 จึงส่งผลให้การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันด้านเซลล์ที่ตอบสนองต่อการติดเชื้อพยาธิยังสามารถทำงานได้ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มนี้มักมีการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิล และสร้าง IgE เพิ่มขึ้น จึงทำให้การเกิดการติดเชื้อซ้ำภายในตัวเองลดลงด้วย⁽⁵⁹⁾ ดังนั้นจึงอาจพบเพียงอาการในระบบทางเดินอาหารเป็นหลัก^(57, 59) การตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน และการเกิดพยาธิสภาพจากการตอบสนองที่ผิดปกติ แสดงใน Fig. 2

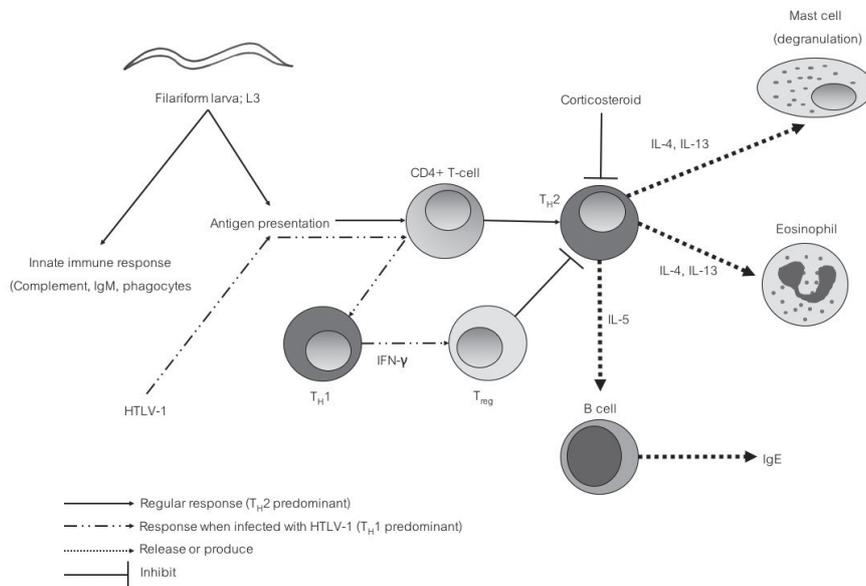


Fig. 2 Immune responses against *S. stercoralis* infection and immunological mechanisms of hyperinfection syndrome and disseminated strongyloidiasis associated with steroid and Human T-lymphocyte virus type-1; HTLV-1 co-infection (T_H1; T helper-1, T_H2; T helper-2, T_{reg}; regulatory T-cell, IL; interleukin, IFN; interferon)

การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการที่ถือเป็นวิธีมาตรฐานยังคงใช้การตรวจอุจจาระเป็นหลัก แต่จากการศึกษาพบว่า การตรวจอุจจาระด้วยการดูสเต็มมีความไวเพียงร้อยละ 40-46^(14, 62-64) ซึ่งอาจไม่มากพอสำหรับการตรวจในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อต่ำ ๆ และอาจทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาจนกว่าโรคจะพัฒนารุนแรงขึ้น ปัจจุบันจึงแนะนำให้ตรวจเสมหะร่วมกับการตรวจอุจจาระ เพื่อช่วยเพิ่มโอกาสตรวจพบพยาธิได้มากขึ้น อย่างไรก็ตามยังอาจเป็นการยากที่จะพบพยาธิในเสมหะ หากผู้ป่วยยังไม่มีอาการแสดงของระบบทางเดินหายใจ นอกจากนี้ ยังสามารถตรวจอุจจาระด้วยวิธี Baermann's method ซึ่งอาศัยการเคลื่อนที่ของพยาธิจากก้อนอุจจาระลงสู่ น้ำ แล้วนำมาตรวจหาภายใต้กล้องจุลทรรศน์ ซึ่งแม้จะให้ผลดี นิยมทำในห้องปฏิบัติการวิจัย แต่ก็ไม่เป็นที่นิยมในห้องปฏิบัติการทางการแพทย์มากนักเนื่องจากต้องใช้เครื่องมือและระยะเวลาในการตรวจนานกว่าการตรวจด้วยวิธีมาตรฐาน^(62, 64) อีกวิธีหนึ่งที่ให้ผลดีสำหรับการตรวจหาพยาธิในอุจจาระคือการเพาะเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเชื้อแบบแข็ง (agar plate culture) ซึ่งมีความไวสูง^(37, 65) แต่มีข้อเสียคือใช้เวลานานและต้องการวัสดุอุปกรณ์เพิ่มเติม ทำให้ไม่สะดวกสำหรับการใช้ในห้องปฏิบัติการทางการแพทย์จึงไม่เป็นที่นิยมมากนัก ส่วนการตรวจทางภูมิคุ้มกันวิทยาซึ่งมีการพัฒนาขึ้นหลายเทคนิค เช่น enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), indirect agglutination (IDA), immunofluorescence assay (IFA) และ Western blot analysis ซึ่งจากการศึกษาเปรียบเทียบพบว่าให้ผลการตรวจที่ดีกว่าการตรวจอุจจาระ อย่างไรก็ตามแม้จะมีความไวมากกว่าแต่ยังพบว่าอาจเกิด cross-reaction กับพยาธิชนิดอื่นได้มาก⁽³⁶⁾ อีกทั้งไม่สามารถแยกการติดเชื้อในปัจจุบันและในอดีตได้ รวมถึงราคาที่สูงกว่า

จึงทำให้ไม่เป็นที่นิยมมากนัก เทคนิคที่ถือว่ามีควมไวและความจำเพาะสูงกว่าการตรวจด้วยวิธีมาตรฐานและวิธีทางภูมิคุ้มกันวิทยา คือ การตรวจด้วยเทคนิคทางอณูชีววิทยา เช่น polymerase chain reaction (PCR) ทั้ง conventional PCR, real-time PCR และ nested-PCR อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่าผลการตรวจยังอาจขึ้นกับวิธีสกัดสารพันธุกรรมและเทคนิคที่เลือกใช้^(39, 62-65)

การรักษา

การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อพยาธิ *S. stercoralis* แตกต่างกันไม่มากนักระหว่างผู้ติดเชื้อโดยทั่วไปกับผู้ป่วยที่มีการติดเชื้ออย่างหนักและแพร่กระจาย ผู้ป่วยที่ติดเชื้อพยาธิชนิดนี้โดยทั่วไปสามารถรักษาได้ด้วยยา ivermectin และ albendazole แต่ในรายที่มีการติดเชื้ออย่างหนักและแพร่กระจายจะให้การรักษาด้วย ivermectin เป็นหลักโดยยา ivermectin จะออกฤทธิ์ต่อ glutamate-gated chloride channel (GluCl_s) บนเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทและกล้ามเนื้อของสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลังรวมถึงพยาธิ ทำให้เกิดการคั่งของคลอไรด์ไอออนในเซลล์และเกิด hyper-polarization ของเซลล์เหล่านั้น ส่งผลให้เป็นอัมพาตและตายในที่สุด⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾ โดยในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการรุนแรงจะให้ยา 200 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน เป็นเวลา 2 วัน ส่วนผู้ป่วยที่มีการติดเชื้ออย่างหนักและแพร่กระจายจะให้ยา 200 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันจนกว่าผลตรวจอุจจาระจะให้ผลลบ (ประมาณ 2 สัปดาห์) แต่ทั้งนี้ต้องคำนึงถึงอาการอื่น ๆ ของผู้ป่วยร่วมด้วยเนื่องจากยาอาจมีผลข้างเคียง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน มีผื่น มือเท้าบวม นอกจากนี้ยังพบอีกว่า แม้การให้ยาในปริมาณที่กำหนดจะไม่ส่งผลต่อการทำงานของสมองในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เนื่องจากยา ivermectin ไม่สามารถผ่าน blood-brain barrier (BBB) ได้ แต่การได้รับยาในปริมาณมากเกินไปก็อาจ

ส่งผลให้ยาผ่าน BBB และรบกวนการทำงานของสมอง จนทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้เช่นกัน⁽⁶⁹⁻⁷²⁾ นอกจากนี้ ยาในกลุ่ม azole นอกเหนือจาก albendazole เช่น triclabendazol หรือ benzimidazole ก็สามารถใช้ในการรักษาผู้ป่วยได้เช่นกัน แต่ให้ผลไม่ดีมากนักในผู้ป่วยที่มีอาการหนักเนื่องจากยาบางชนิดไม่สามารถกำจัดพยาธิที่อยู่ในอวัยวะอื่นๆ ได้ ดังนั้นปัจจุบันการวิจัยส่วนใหญ่จึงมุ่งเน้นไปสู่การพัฒนาสูตร (formulation) ของยา ivermectin เพื่อให้มีความปลอดภัยมากยิ่งขึ้น^(67, 71-72)

บทสรุป

การติดเชื้อพยาธิ *S. stercoralis* ในลักษณะที่รุนแรงสามารถเกิดขึ้นได้ทั้งในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันปกติ และผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องลักษณะต่างๆ โดยการติดเชื้ออาจแบ่งเป็น 2 แบบ ได้แก่ การติดเชื้ออย่างหนักและการติดเชื้อแบบแพร่กระจาย ซึ่งความรุนแรงของพยาธิสภาพจะขึ้นกับจำนวนของปรสิตที่อยู่ในร่างกายของผู้ป่วย ระบบภูมิคุ้มกันของตัวผู้ป่วย และอวัยวะที่ปรสิตเข้าไปอาศัยอยู่และทำให้เกิดพยาธิสภาพ หากเป็นอวัยวะที่สำคัญก็อาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการที่รุนแรง หรือหากเกิดร่วมกับการติดเชื้อในกระแสเลือดก็อาจรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ ข้อจำกัดของการตรวจวินิจฉัยในปัจจุบันยังเป็นสาเหตุสำคัญอีกประการหนึ่งที่ทำให้ยังไม่สามารถยับยั้งการเกิดการติดเชื้อที่รุนแรงได้ อีกทั้งการรักษาที่ยังให้ผลไม่แน่นอนก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยยังคงมีความเสี่ยงที่จะเสียชีวิต การป้องกันตนเองไม่ให้ติดเชื้อจึงเป็นวิธีการที่ดีที่สุดเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดพยาธิสภาพดังกล่าว

เอกสารอ้างอิง

- Bethony J, Brooker S, Albonico M, *et al.* Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis and hookworm. *Lancet* 2006; 367: 1521-32.
- Ashford RW, Barnish GB. *Strongyloides fuelleborni* and similar parasites in animals and man. In: Grove DI, editor. *Strongyloidiasis: a major roundworm infection of man*. London: Taylor & Francis; 1989. p. 271-86.
- Puthiyakunnon S, Boddu S, Li Y, *et al.* Strongyloidiasis-an insight into its global prevalence and management. *Plos Necl Trop Dis* 2014; 8: e3018.
- Dawkins HJ, Grove DI. Attempts to establish infections with *Strongyloides stercoralis* in mice and other laboratory animals. *J Helminthol* 1982; 56: 23-6.
- Grove DI (1989) Historical introduction. In: Grove DI, editor. *Strongyloidiasis: A Major Roundworm Infection of Man*. Philadelphia (Pennsylvania): Taylor & Francis.
- Page W, Judd JA, Bradbury RS. The unique life cycle of *Strongyloides stercoralis* and implications for public health action. *Trop Med Infect Dis* 2018; 3: 53.
- Ganesh S, Cruz RJ Jr. Strongyloidiasis: a multifaceted disease. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 7: 194-6.

8. Marcos LA, Terashima A, Dupont HL, Gotuzzo E. Strongyloides hyperinfection syndrome: an emerging global infectious disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008; 102: 314-8.
9. Kassalik M, Monkemuller K. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection syndrome and disseminated disease. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 7: 766-8.
10. Schar F, Trostorf U, Giardina F, *et al.* *Strongyloides stercoralis*: global distribution and risk factors. *Plos Necl Trop Dis* 2013; 7: e2288.
11. Genta RM. *Strongyloides stercoralis*. In: Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, Greenberg HB, Guerrant RL, editors. *Infections of the gastrointestinal tract*. New York: Raven Press. 1995. p. 1197-207.
12. Taranto NJ, Bonomi de Filippi H, Orione O. Prevalence of *Strongyloides stercoralis* infection in childhood. *Oran, Salta, Argentina. Bol Chil Parasitol* 1993; 48: 49-51.
13. Repetto SA, Duran PA, Lasala MB, Gonzalez-Cappa SM. High rate of strongyloidosis infection, out of endemic area, in patients with eosinophilia and without risk of exogenous reinfections. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82: 1088-93.
14. Ines Ede J, Souza JN, Santos RC, *et al.* Efficacy of parasitological methods for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* and hookworm in faecal specimens. *Acta Trop* 2011; 120: 206-10.
15. Machado ER, Santos DS, Costa-Cruz JM. Enteroparasites and commensals among children in four peripheral districts of Uberlandia, State of Minas Gerais. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41: 581-5.
16. Mendonca SC, Goncalves-Pires Mdo R, Rodrigues RM, Ferreira A Jr, Costa-Cruz JM. Is there an association between positive *Strongyloides stercoralis* serology and diabetes mellitus? *Acta Trop* 2006; 99: 102-5.
17. Lindo JF, Robinson RD, Terry SI, *et al.* Age- prevalence and household clustering of *Strongyloides stercoralis* infection in Jamaica. *Parasitology* 1995; 110: 97-102.
18. Roldan WH, Espinoza YA, Huapaya PE, *et al.* Frequency of human toxocariasis in a rural population from Cajamarca, Peru determined by DOT-ELISA test. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2009; 51: 67-71.
19. Abrescia FF, Falda A, Caramaschi G, *et al.* Reemergence of strongyloidiasis, northern Italy. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1531-33.
20. Gherman I, Oproiu A, Aposteanu G, *et al.* Observations on 35 cases of strongyloidiasis hospitalized at a clinical digestive disease unit. *Rev Med Interna Neurol Psihiatr Neurochir Dermatovenerol Med Interna* 1989; 41: 169-78.

21. Roman-Sanchez P, Pastor-Guzman A, Moreno-Guillen S, *et al.* High prevalence of *Strongyloides stercoralis* among farm workers on the Mediterranean coast of Spain: analysis of the predictive factors of infection in developed countries. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69: 336-40.
22. Sanchez PR, Guzman AP, Guillen SM, *et al.* Endemic strongyloidiasis on the Spanish Mediterranean coast. *QJM* 2001; 94: 357-63.
23. Menan EI, Nebavi NG, Adjetej TA, *et al.* Profile of intestinal helminthiasis in school aged children in the city of Abidjan. *Bull Soc Pathol Exot* 1997; 90: 51-4.
24. Gyorkos TW, Camara B, Kokoskin E, Carabin H, Prouty R. Survey of parasitic prevalence in school-aged children in Guinea (1995). *Sante* 1996; 6: 377-81.
25. ten Hove RJ, van Esbroeck M, Vervoort T, *et al.* Molecular diagnostics of intestinal parasites in returning travellers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 1045-53.
26. Agi PI. Comparative helminth infections of man in two rural communities of the Niger Delta, Nigeria. *West Afr J Med* 1997; 16: 232-6.
27. Ashrafi K, Tahbaz A, Rahmati B. *Strongyloides stercoralis*: The Most Prevalent Parasitic Cause of Eosinophilia in Gilan Province, Northern Iran. *Iran J Parasitol* 2010; 5: 40-7.
28. Franco-Paredes C, Dismukes R, Nicolls D, *et al.* Persistent and untreated tropical infectious diseases among Sudanese refugees in the United States. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77: 633-5.
29. Nutman TB, Ottesen EA, Ieng S, *et al.* Eosinophilia in Southeast Asian refugees: evaluation at a referral center. *J Infect Dis* 1987; 155: 309-13.
30. Berk SL, Verghese A, Alvarez S, Hall K, Smith B. Clinical and epidemiologic features of strongyloidiasis. A prospective study in rural Tennessee. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1257-61.
31. Goswami ND, Shah JJ, Corey GR, Stout JE. Persistent eosinophilia and *Strongyloides* infection in Montagnard refugees after presumptive albendazole therapy. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81: 302-4.
32. Walzer PD, Milder JE, Banwell JG, *et al.* Epidemiologic features of *Strongyloides stercoralis* infection in an endemic area of the United States. *Am J Trop Med Hyg* 1982; 31: 313-9.
33. Boulware DR, Stauffer WM, Hendel-Paterson BR, *et al.* Maltreatment of *Strongyloides* infection: case series and worldwide physicians-in-training survey. *Am J Med* 2007; 120: 545, e541-48.
34. Anamnart W, Pattanawongsa A, Intapan PM, Maleewong W. Factors affecting recovery of *Strongyloides stercoralis* larvae: an approach to a newly modified formalin-ether concentration technique for diagnosis of strongyloidiasis. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 97-100.

35. Kasuya S, Khamboonruang C, Amano K, *et al.* Intestinal parasitic infections among schoolchildren in Chiang Mai, northern Thailand: an analysis of the present situation. *J Trop Med Hyg* 1989; 92: 360-4.
36. Sithithaworn P, Srisawangwong T, Tesana S, *et al.* Epidemiology of *Strongyloides stercoralis* in north-east Thailand: application of the agar plate culture technique compared with the enzyme-linked immunosorbent assay. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003; 97: 398-402.
37. Jongwutiwes S, Charoenkorn M, Sitthichareonchai P, Akaraborvorn P, Putaporntip C. Increased sensitivity of routine laboratory detection of *Strongyloides stercoralis* and hookworm by agar-plate culture. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93: 398-400.
38. Wang C, Xu J, Zhou X, *et al.* Strongyloidiasis: an emerging infectious disease in China. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 88: 420-5.
39. Moghaddassani H, Mirhendi H, Hosseini M, *et al.* Molecular Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* Infection by PCR Detection of Specific DNA in Human Stool Samples. *Iran J Parasitol* 2011; 6: 23-30.
40. Nasiri V, Esmailnia K, Karim G, Nasir M, Akhavan O. Intestinal parasitic infections among inhabitants of Karaj City, Tehran province, Iran in 2006-2008. *Korean J Parasitol* 2009; 47: 265-8.
41. Jongwutiwes U, Waywa D, Silpasakorn S, Wanachiwanawin D, Suputtamongkol Y. Prevalence and risk factors of acquiring *Strongyloides stercoralis* infection among patients attending a tertiary hospital in Thailand. *Pathog Glob Health* 2014; 108: 137-40.
42. Laoraksawong P, Sanpool O, Rodpai R, *et al.* Current high prevalences of *Strongyloides stercoralis* and *Opisthorchis viverrini* infections in rural communities in northeast Thailand and associated risk factors. *BMC Public Health* 2018; 18: 940.
43. Krolewiecki AJ, Ramanathan R, Fink V, *et al.* Improved diagnosis of *Strongyloides stercoralis* using recombinant antigen-based serologies in a community-wide study in northern Argentina. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17: 1624-30.
44. Repetto SA, Duran PA, Lasala MB, Gonzalez-Cappa SM. High rate of strongyloidosis infection, out of endemic area, in patients with eosinophilia and without risk of exogenous reinfections. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82: 1088-93.
45. Roldan WH, Espinoza YA, Huapaya PE, *et al.* Frequency of human toxocariasis in a rural population from Cajamarca, Peru determined by DOT-ELISA test. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2009; 51: 67-71.
46. Masucci L, Graffeo R, Bani S, *et al.* Intestinal parasites isolated in a large teaching hospital, Italy, 1 May 2006 to 31 December 2008. *Euro Surveill* 2011; 16: 19891.

47. De Alegria MLAR, Colmenares K, Espasa M, *et al.* Prevalence of *Strongyloides stercoralis* and other intestinal parasite infections in school children in a rural area of Angola: a cross-sectional study. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 97: 1226-31.
48. Amor A, Rodriguez E, Saugar JM, *et al.* High prevalence of *Strongyloides stercoralis* in school-aged children in a rural highland of north-western Ethiopia: the role of intensive diagnostic work-up. *Parasit Vectors* 2016; 9: 617.
49. Getaneh A, Medhin G, Shimelis T. *Cryptosporidium* and *Strongyloides stercoralis* infections among people with and without HIV infection and efficiency of diagnostic methods for *Strongyloides* in Yirgalem Hospital, southern Ethiopia. *BMC Res Notes* 2010; 3: 90.
50. Assefa S, Erko B, Medhin G, Assefa Z, Shimelis T. Intestinal parasitic infections in relation to HIV/AIDS status, diarrhea and CD4 T-cell count. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 155.
51. Verweij JJ, Canales M, Polman K, *et al.* Molecular diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in faecal samples using real-time PCR. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009; 103: 342-6.
52. Tuyizere A, Ndayambaje A, Walker TD, *et al.* Prevalence of *Strongyloides stercoralis* infection and other soil-transmitted helminths by cross-sectional survey in a rural community in Gisagara district, southern province, Rwanda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2018; 112: 97-102.
53. Knopp S, Mohammed KA, Rollinson D, *et al.* Changing patterns of soil-transmitted helminthiases in Zanzibar in the context of national helminth control programs. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81: 1071-8.
54. Knopp S, Mgeni AF, Khamis IS, *et al.* Diagnosis of soil-transmitted helminths in the era of preventive chemotherapy: effect of multiple stool sampling and use of different diagnostic techniques. *PLoS Negl Trop Dis* 2008; 2: e331.
55. Kawai K, Saathoff E, Antelman G, Msamanga G, Fawzi WW. Geophagy (Soil-eating) in relation to Anemia and Helminth infection among HIV-infected pregnant women in Tanzania. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80: 36-43.
56. Anuradha R, Munisankar S, Dolla C, Kumaran P, Nutman TB, Babu S. Parasite antigen-specific regulation of Th1, Th2 and Th17 responses in *Strongyloides stercoralis* infection. *J Immunol* 2015; 195: 2241-50.
57. Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 208-17.
58. Tachamo N, Nazir S, Lohani S, Karmacharya P. Strongyloidiasis in the immunocompetent: an overlooked infection. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2016; 6: 32038.
59. Weatherhead JE, Mejia R. Immune response to infection with *Strongyloides stercoralis* in patients with infection and hyperinfection. *Curr Trop Med Rep* 2014; 1: 229-33.

60. Hayashi, J, Kishihara Y, Yoshimura E, *et al.* Correlation between human T cell lymphotropic virus type-1 and *Strongyloides stercoralis* infections and serum immunoglobulin E responses in residents of Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 71-5.
61. Satoh M, Toma H, Sato Y, *et al.* Reduced efficacy of treatment of strongyloidiasis in HTLV-1 carriers related to enhanced expression of IFN- α and TGF- β . *Clin Exp Immunol* 2002; 127: 354-9.
62. Ericsson CD, Steffen R, Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1040-7.
63. Montes M, Sawhney C, Barros N. *Strongyloides stercoralis*: there but not seen. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 500-4.
64. Rosenblatt JE. Clinical importance of adequately performed stool ova and parasite examinations. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 979.
65. Hirata T, Nakamura H, Kinjo N, *et al.* Increased detection rate of *Strongyloides stercoralis* by repeated stool examinations using the agar plate culture method. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77: 683.
66. Mendes T, Minori K, Ueta M, Miguel DC, Allegretti SM. Strongyloidiasis current status with emphasis in diagnosis and drug research. *J Parasitol Res* 2017: 5056314.
67. Newnham MS. Manifestations, diagnosis, and treatment of *Strongyloides stercoralis* infection. *Annals Pharmacotherapy* 2007; 41: 1992-2001.
68. Cruz T, Reboucas G, Rocha H. Fatal strongyloidiasis in patients receiving corticosteroids. *New Eng J Med* 1966; 275: 1093-6.
69. Marti H, Haji HJ, Savioli L, *et al.* A comparative trial of a single-dose ivermectin versus three days of albendazole for treatment of *Strongyloides stercoralis* and other soil-transmitted helminth infections in children. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55: 477-81.
70. Fox LM. Ivermectin: uses and impact 20 years on. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 588-93.
71. Marty FM, Lowry CM, Rodriguez M, *et al.* Treatment of human disseminated strongyloidiasis with a parenteral veterinary formulation of ivermectin. *Clin Infect Dis* 2005; 41: e5-8.
72. Pacanowski J, Dos Santos M, Roux A, *et al.* Subcutaneous ivermectin as a safe salvage therapy in *Strongyloides stercoralis* hyperinfection syndrome: a case report. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73: 122-4.