

บทบรรณาธิการ

ความสัมพันธ์ของระบบ HLA กับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายในด้านต่างๆ

นิภาพรรณ ลีตระกูล

งานธนาคารเลือด โรงพยาบาลมหาสารคามศรีเชียงใหม่ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ความแตกต่างทางร่างกายของแต่ละคนทำให้การตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมที่ร่างกายของแต่ละคนได้รับมีความแตกต่างกัน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับ การได้รับแอนติเจนในปริมาณมากหรือน้อยแตกต่างกัน แต่บางคนได้รับสิ่งแปลกปลอมที่เหมือนกันและมีปริมาณที่ใกล้เคียงกันแต่ร่างกายยอมรับสิ่งนั้นโดยไม่ทำให้เกิดปฏิกิริยาใดๆ ในขณะที่บางคนเกิดการตอบสนองต่อแอนติเจนที่ได้รับชนิดเดียวกันโดยมีอาการแบบรุนแรงจนอาจถึงแก่ชีวิต การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อร่างกายมีการศึกษาอย่างต่อเนื่องในหลายด้านและจากการที่ระบบ human leukocyte antigen (HLA) มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายจึงมีการศึกษาความสัมพันธ์ของระบบ HLA ในด้านต่างๆ ในกลุ่มประชากรต่างๆ ทั่วโลก

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายมีหลายแบบ เช่น การตอบสนองแบบธรรมชาติ (natural immunity) ซึ่งไม่ต้องมีการกระตุ้นใดๆ จากสิ่งที่เป็นแอนติเจนหรือไม่เป็นแอนติเจน ส่วนใหญ่จะขึ้นกับปัจจัยหลายชนิด เช่น พันธุกรรม ระดับฮอร์โมน ภาวะอารมณ์ และอุณหภูมิของสิ่งแวดล้อม เป็นต้น เนื่องจากร่างกายสามารถแยกความแตกต่างระหว่างสิ่งที่เป็นของตนเองและสิ่งที่ไม่ใช่ของตนเองได้ทั้งแบบจำเพาะและแบบไม่จำเพาะ การตอบสนองต่อแอนติเจนที่ร่างกายได้รับเข้ามาอย่างจำเพาะ (specific immunity) จึงมีกลไกในร่างกายที่สร้างหน่วยความจำขึ้นมาเพื่อบันทึกสิ่งแปลกปลอมต่างๆ ที่ได้รับเข้าไปผ่านทางเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ในรูปแบบเปปไทด์ การตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมที่ได้รับเป็นครั้งแรก (primary response) มักจะไม่มีอาการรุนแรงสามารถวัดจำนวนแอนติบอดีที่ค่อยๆ เพิ่มขึ้นได้ในระยะเวลาประมาณ 7-14 วัน หลังจากนั้นจำนวนของแอนติบอดีจะค่อยๆ ลดลง ซึ่งแอนติบอดีที่ตรวจพบเป็นชนิด IgM เมื่อร่างกายได้รับแอนติเจนชนิดเดิมซ้ำ เซลล์ลิมโฟไซต์ที่เคยจดจำเปปไทด์ต่างๆ ที่เคยได้รับแล้วจะสร้างแอนติบอดีมาตอบสนองต่อสิ่งที่ได้รับเป็นครั้งที่สอง (secondary response) ในระยะเวลาที่รวดเร็วและรุนแรงขึ้นกว่าครั้งแรก แอนติบอดีที่ตรวจพบเป็นชนิด IgG ซึ่งจะ

อยู่ในร่างกายได้นานกว่าและปัจจุบันใช้เป็นหลักการในการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันให้แก่ร่างกายเป็นรูปแบบของการฉีดวัคซีนป้องกันโรค¹

การสร้างแอนติบอดีของแต่ละคนขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น อายุ เพศ ระยะเวลาที่ร่างกายสัมผัสต่อแอนติเจนนั้น ภาวะการเป็นโรคของแต่ละคนจะมีการตอบสนองต่อการสร้างแอนติบอดีไม่เหมือนกัน แม้กระทั่งการได้รับการรักษาที่แตกต่างกันก็สามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีได้มากน้อยต่างกันและที่สำคัญแอนติเจนที่สามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีได้ต้องมีคุณสมบัติเป็น immunogenicity แอนติบอดีที่ร่างกายสร้างขึ้น ความจำเพาะของแอนติบอดีต่อแอนติเจนจะอยู่ตรงบริเวณโครงสร้างของแอนติบอดีที่มีการเปลี่ยนแปลงได้ (variable region) ความแตกต่างของอิมมูโนโกลบูลินจะอยู่ที่ลำดับของกรดอะมิโนที่แตกต่างกันซึ่งจะมีความจำเพาะกับแอนติบอดีแต่ละชนิด อิมมูโนโกลบูลินมีหลายชนิด เช่น IgG, IgM, IgA, IgD และ IgE โดยพบว่า IgG ซึ่งมีจำนวนมากที่สุดและมีความสำคัญมากที่สุดในการเป็นภูมิคุ้มกันร่างกาย สามารถผ่านสายรกจากมารดาสู่ทารกได้ ส่วน IgM เป็นแอนติบอดีชนิดที่ทารกสร้างก่อน IgG และตรวจพบได้ในครรภ์ ซึ่งทั้ง IgM และ IgG มีความสามารถในการตรึงคอมพลีเมนต์ IgG มี 4 subclass คือ IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 โดยพบ IgG1 มากที่สุด และพบว่า IgG3 มี hinge region มากกว่า IgG1 ระดับของแอนติบอดีที่พบมีความแรงไม่เท่ากัน โดยเฉพาะในกรณีที่ตรวจพบแอนติบอดีหลายชนิดพร้อมกัน²

ระบบ HLA

Major histocompatibility complex (MHC) เป็นกลุ่มยีนที่กำหนดการสร้างโปรตีนที่พบบนผิวเซลล์ที่มีนิวเคลียสทั่วร่างกายในคนเรียกว่า Human Leukocyte Antigen (HLA) โดยกลุ่มของยีนอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 6 แบ่งออกเป็น 3 กลุ่มคือ MHC class I, MHC class II และ MHC class III มีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดย MHC class I (HLA-A, HLA-B และ HLA-C) จะส่งเปปไทด์ของสิ่งแปลกปลอมที่อยู่ภายในเซลล์ให้กับ T cell receptors (TCR) ชนิด CD8+ T cells

และ MHC class II (HLA-DR, -DQ และ -DP) จะส่งผ่านเปปไทด์ของสิ่งแปลกปลอมที่อยู่นอกเซลล์ให้กับ CD4+ T cells ส่วน MHC class III ประกอบด้วยยีนที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน เช่น ยีน Tumor necrosis factor, ยีนที่เกี่ยวข้องกับระบบ complements, ยีน MHC class I chain related (MIC) เป็นต้น ระบบ HLA มีความหลากหลายทางพันธุกรรมสูงมาก (highly polymorphic gene) การเปลี่ยนแปลงลำดับเบสของสาย DNA เพียงตำแหน่งเดียวก็อาจส่งผลทำให้เกิดการกลายพันธุ์เป็นอัลลีลใหม่ ในปัจจุบันมีรายงานการค้นพบมากกว่า 15,000 อัลลีล³ ซึ่ง HLA บางอัลลีลพบได้ในกลุ่มคนทั่วโลก แต่จะมีความถี่ในการพบแตกต่างกันไปในแต่ละชนชาติ ขณะที่บางอัลลีลอาจตรวจไม่พบในชนชาตินั้นเลย สำหรับ HLA อัลลีลที่พบในคนไทยในแต่ละตำแหน่งมากกว่าร้อยละ 10 เช่น HLA-A*02, A*11, A*24, A*33, B*15, B*46, DRB1*12, DRB1*15 และ DQB1*05⁴

ลักษณะการถ่ายทอดของยีน HLA จะถ่ายทอดเป็นชุด (haplotype) จากบิดาและมารดาอย่างละชุด ดังนั้นแต่ละคนจึงมียีน HLA คนละ 2 ชุด บางคนอาจมีแอนติเจน HLA ที่เหมือนกันทั้งสองข้างเรียกว่า homozygous แต่ถ้ามีแอนติเจนไม่เหมือนกันทั้ง 2 ข้าง เรียกว่า heterozygous จากการที่ยีน HLA มีการถ่ายทอดสู่รุ่นถัดไปเป็นชุดจึงมักจะพบแอนติเจนชนิดหนึ่งร่วมกับแอนติเจนอีกชนิดหนึ่งซึ่งอยู่คนละตำแหน่งมากกว่าความถี่ที่ควรพบจากการคำนวณโดยใช้ค่าร้อยละของความถี่ที่พบในประชากรกลุ่มนั้น ในลักษณะ linkage disequilibrium เช่น การพบ haplotype HLA-A1-B8-DR3 มากในชาวมิซซา⁵ ในขณะที่ haplotype ที่พบบ่อยในชาวจีนและชาวไทยคือ HLA-A33-B58-DR17, A2-B46-DR9 และ A11-B75-DR12^{6,7}

จากการที่แอนติเจน HLA มีความเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย จึงมีการศึกษาแอนติเจน HLA ในประชากรหลายประเทศทั่วโลกเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของแอนติเจน HLA ในด้านต่างๆ เช่น การศึกษาทางด้านมานุษยวิทยาเพื่อศึกษาการเคลื่อนย้ายประชากรในแต่ละภูมิภาค การพิสูจน์ความสัมพันธ์ในการเป็นครอบครัวเดียวกัน ความสัมพันธ์ของแอนติเจน HLA กับการเป็นโรคต่างๆ การแพ้ยาในผู้ที่มี HLA บางอัลลีล แต่บทบาทที่สำคัญคือ บทบาทต่อความอยู่รอดของอวัยวะภายหลังการปลูกถ่ายหรือหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก เป็นต้น

ความสัมพันธ์ของแอนติเจน HLA กับการเป็นโรค

มีรายงานการศึกษามาเป็นระยะเวลาานานมากกว่า 40 ปี เกี่ยวกับแอนติเจน HLA กับการเป็นโรคต่างๆ มากกว่า 40 โรค เช่น Rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus,

ankylosing spondylitis, acute anterior uveitis, narcolepsy เป็นต้น⁸ โดยพบว่าแอนติเจน HLA ที่นำมาใช้ในการวินิจฉัยโรคในทางประจำคือ HLA-B27 ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเป็นโรคข้อกระดูกสันหลังแข็งอักเสบยึดติด (ankylosing spondylitis) ทั้งในคนผิวขาว⁹ และชนชาติต่างๆ^{10,11} นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ของ HLA-B27 กับโรคอื่นๆ เช่น Reactive arthritis, juvenile idiopathic arthritis, anterior uveitis เป็นต้น¹²

ความสัมพันธ์ของแอนติเจน HLA กับโรคเอดส์

โรคเอดส์เกิดจากการติดเชื้อไวรัส HIV ที่ยังคงเป็นปัญหาสำคัญของโลก แม้ว่าจะมีการคิดค้นยาต้านไวรัสเพื่อใช้ในการรักษาผู้ที่ติดเชื้อ ซึ่งผู้ที่ติดเชื้อจะต้องทานยาให้ครบอย่างสม่ำเสมอและตรงเวลาไปตลอดชีวิตเพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพ มีผู้ป่วยบางรายที่ทานยาไม่ต่อเนื่องทำให้การควบคุมเชื้อไวรัส HIV ไม่ได้ผลจึงเกิดการดื้อยาต้านไวรัส แต่อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อไวรัส HIV บางรายประมาณร้อยละ 0.5 เกิดอาการของโรคเอดส์ช้ากว่าผู้ติดเชื้อรายอื่นๆหรืออาจจะไม่มีอาการเลย (long-term nonprogressors, LTNPs) แม้ว่าจะได้รับเชื้อมานานหลายสิบปี จากการศึกษพบว่าผู้ติดเชื้อกลุ่มนี้มียีนชนิดหนึ่งที่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันไม่ให้เชื้อไวรัสลุกลามได้เรียกว่า Elite controllers พบว่ายีนที่เกี่ยวข้องคือ HLA-B*57, HLA-B*58 และ HLA-B*27 ในขณะที่เดียวกันก็พบว่าผู้ที่มีแอนติเจน HLA-B*18, HLA-B*53 จะมีการดำเนินโรคที่รวดเร็ว¹³⁻¹⁵ และมีผู้สนใจศึกษา HLA-C ในผู้ติดเชื้อไวรัส HIV กับการดำเนินโรคของโรคเอดส์เพื่อใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคเอดส์ในมนุษย์¹⁶

ความสัมพันธ์ของแอนติเจน HLA กับการแพ้ยา

ผู้ป่วยบางรายเมื่อได้รับยาบางชนิดอาจเกิดการแพ้ยา (drug hypersensitivity) ได้ ซึ่งพบได้บ่อยในคนที่มีความไวแพ้ยาชนิดอื่นมาก่อน กลุ่มยาที่พบว่ามีรายงานการเกิดอุบัติการณ์สูงสุด คือ ยาปฏิชีวนะ ยาชา ยาแก้ปวดลดไข้ ยาควบคุมภูมิคุ้มกัน ยาแก้ปวดอักเสบกล้ามเนื้อ ยารักษาเมเร็ง น้ำเกลือ เลือด เป็นต้น อาการแพ้ยา 2 ชนิด คือ ชนิดที่ไม่รุนแรงและชนิดที่รุนแรง ชนิดที่ไม่รุนแรงจะมีอาการแสดงออกทางผิวหนัง เช่น ผื่นลมพิษ ผื่นคัน อาการบวมตามอวัยวะต่างๆ ส่วนชนิดที่รุนแรงจะมีอาการเป็นลมช็อค ความดันโลหิตต่ำและหยุดหายใจ เรียกว่า anaphylactic shock เช่น การได้รับยาเพนนิซิลลิน หรือเซรุ่ม หรืออาจพบการแพ้แบบกลุ่มอาการสตีเวนส์ จอห์นสัน (Stevens-Johnson Syndrome, SJS) หรือ toxic epidermal necrolysis, TEN ที่เป็นภาวะแพ้ยาที่ก่ออาการต่อผิวหนังและต่อเยื่อเมือกนอวัยวะ

ภายใน ผู้ป่วยจะมีอาการไข้ มีแผลเต็มปาก ตาอักเสบและมีผื่นขึ้นตามตัว โดย TEN เป็นภาวะที่รุนแรงกว่า โดยพบว่าผู้ที่มี HLA-B*15:02 เมื่อได้รับยาโรคลมชัก คือ carbamazepine ผู้ที่ติดเชื้อไวรัส HIV ที่มี HLA-B*57:01 และได้รับยาต้านไวรัส abacavir และผู้ที่มี HLA-B*58:01 ที่รักษาโรคเก๊าต์ ด้วยยา allopurinol จะมีความเสี่ยงที่จะเกิดการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง ดังนั้นเพื่อป้องกันการเกิดการแพ้ยา ปัจจุบันในต่างประเทศและบางโรงพยาบาลในประเทศไทยแพทย์จะส่งตรวจหาแอนติเจน HLA ที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ยาในผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาด้วยโรคดังกล่าว^{17,18}

ความสัมพันธ์ของแอนติเจน HLA กับการปลูกถ่ายอวัยวะ

ระบบ HLA มีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับการนำเสนอเปปไทด์ของสิ่งแปลกปลอมให้กับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายผ่าน T cells receptor จึงทำให้แอนติเจน HLA เข้ามามีบทบาทในการปลูกถ่ายอวัยวะ ดังนั้นการคัดเลือกแอนติเจน HLA ระหว่างผู้ให้กับผู้รับที่เหมือนกันมากที่สุด (HLA identical) จะช่วยให้โอกาสที่จะเกิดการต่อต้านอวัยวะที่ได้รับปลูกถ่าย (graft rejection) ลดลงตามไปด้วยและเป็นการป้องกันไม่ให้เกิดภาวะ graft versus host disease (GVHD) ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่ทำให้เกิดอันตรายจนถึงขั้นเสียชีวิตภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก โดย viable T lymphocyte ของผู้ให้เข้าไปเพิ่มจำนวนและทำให้เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อของผู้รับอวัยวะ แต่อย่างไรก็ตามสามารถพบภาวะ GVHD ได้แม้ว่าจะทำการปลูกถ่ายไขกระดูกจากผู้บริจาคที่มี HLA identical sibling การให้เลือดหรือส่วนประกอบของเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรมีการฉายรังสีเพื่อ inactivate T-lymphocytes หรือถ้ากรณี stem cells ต้องมีการเตรียมเป็น T cells-depleted¹⁹

จากการที่พี่น้องร่วมบิดามารดาเดียวกันจะมีแอนติเจน HLA เหมือนกันพบได้ประมาณร้อยละ 25 แต่เนื่องจากปัจจุบันครอบครัวมีขนาดเล็กโดยส่วนใหญ่จะมีลูกไม่เกิน 2 คนหรือมีลูกเพียงคนเดียว จึงทำให้โอกาสพบพี่น้องที่มีแอนติเจน HLA เหมือนกัน (HLA identical sibling) ลดลงตามไปด้วย ดังนั้นจึงมีการคัดเลือกจากประชากรทั่วไปที่ไม่ใช่ญาติ (unrelated donors) ปัจจุบันหลายประเทศได้จัดตั้งศูนย์รับบริจาคอวัยวะ (organ donation center) เพื่อแก้ไขปัญหาการขาดแคลนอวัยวะบริจาคจากผู้บริจาคที่มีชีวิตและเป็นการคัดเลือกอวัยวะที่มีแอนติเจนเหมือนกับผู้รับให้มากที่สุด ส่วนผู้บริจาคที่เป็นเครือญาติที่มีความสัมพันธ์ทางพันธุกรรมเดียวกันจะต้องมีการตรวจหาแอนติเจน HLA เพื่อพิสูจน์ว่าผู้บริจาคและผู้รับอวัยวะมีแอนติเจน HLA ที่แสดงถึงความสัมพันธ์กันก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ

ความสัมพันธ์ของแอนติเจน HLA กับการให้เลือดและส่วนประกอบของเลือด

การหาเลือดที่เข้ากันได้กับผู้ป่วยเป็นการให้เลือดที่ปลอดภัยและเกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยเป็นหน้าที่สำคัญของงานธนาคารเลือด เมื่อตรวจพบว่าผู้ป่วยมีแอนติบอดีต่อแอนติเจนของเม็ดเลือดแดงของผู้อื่นและสามารถแยกได้ว่าเป็นแอนติบอดีที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจนของหมู่เลือดชนิดใด การให้เลือดแก่ผู้ป่วยจะต้องหาเลือดที่เข้ากันได้กับผู้ป่วยและเลือดถุงนั้นต้องไม่มีแอนติเจนที่ตรงกับแอนติบอดีที่ตรวจพบในตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย เพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาจากการรับเลือด (transfusion reactions) แต่อย่างไรก็ตามแม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือดที่ทดสอบแล้วว่าเข้ากันได้กับผู้ป่วย แต่มีผู้ป่วยบางรายเกิดปฏิกิริยาจากการรับเลือดโดยไม่ได้เกิดจากการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดงแต่เกิดจากการที่เลือดหรือส่วนประกอบของเลือดถุงนั้นมีการปนเปื้อนเม็ดเลือดขาว ร่างกายของผู้ป่วยจึงสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจน HLA ที่อยู่บนผิวเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดที่ผู้ป่วยได้รับ ผู้ป่วยจะมีไข้มากกว่าหรือเท่ากับ 38 °C มีอาการหนาวสั่น มีผื่นขึ้น เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำภายหลังเติมเลือด ในผู้ป่วยบางรายอาจเกิดภาวะปอดอักเสบเฉียบพลัน (transfusion-related acute lung injury, TRALI) ภายหลังการได้รับส่วนประกอบของเลือดชนิดพลาสมาภายใน 6 ชั่วโมง ส่วนใหญ่จะเกิดจากการที่ผู้ป่วยได้รับส่วนประกอบของเลือดที่มีแอนติบอดีที่ตรงกับแอนติเจน HLA ของผู้ป่วย²⁰ ปฏิกิริยาที่อันตรายที่สุดคือการเกิดภาวะ GVHD ภายหลังการรับเลือด (transfusion associated graft versus host disease, TA-GVHD) จากผู้บริจาคที่มีแอนติเจน HLA เหมือนกับผู้ป่วย ภายใน 1-6 สัปดาห์ ปัจจุบันจึงมีการลดจำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดและส่วนประกอบของเลือดโดยการกรองเอาเม็ดเลือดขาวออกไปและสำหรับผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำต้องฉายรังสีเลือดและส่วนประกอบของเลือดก่อนให้ผู้ป่วยทุกครั้งเพื่อป้องกันภาวะ TA-GVHD²¹

ความสัมพันธ์ของแอนติเจน HLA กับการสร้างภูมิคุ้มกันต่อเม็ดเลือดแดง

จากการที่ความถี่ของแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดงมีความแตกต่างกันไปในแต่ละชนชาติ จึงทำให้การสร้างแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดแดงมีความถี่ที่พบแตกต่างกันและอาจขึ้นอยู่กับเทคนิคที่ใช้ในการตรวจด้วย แอนติบอดีที่มีความสำคัญทางคลินิก คือ แอนติบอดีที่ทำให้เม็ดเลือดแดงถูกทำลายหรือมีอายุสั้นกว่าปกติ ก่อให้เกิด hemolytic transfusion reaction (HTR), hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) เช่น ระบบ ABO, Rh,

MNS, Kidd, Kell, Duffy, Lewis, P1PK, Lutheran และ Diego²²

การสร้างแอนติบอดีต่อหมู่เลือดที่เกิดโดยธรรมชาติส่วนใหญ่เป็นชนิด IgM เช่น แอนติบอดีระบบ ABO, Lewis, P1PK เป็นต้น ส่วนในผู้ป่วยที่เคยรับเลือดหรือเคยตั้งครรภส่วนใหญ่พบว่าเป็น IgG ชนิดของอิมมูโนโกลบูลินที่สร้างขึ้นมาตอบสนองต่อหมู่เลือดและต่อเกล็ดเลือด ในผู้ป่วยที่เคยรับเลือดหรือเคยตั้งครรภส่วนใหญ่พบว่าเป็น IgG1, IgG3 ในบางรายอาจพบทั้ง 2 ชนิด²³⁻²⁵ ส่วนหมู่เลือดบางระบบ เช่น แอนติเจน P และ Pk พบว่าเป็นชนิด IgG3²⁶ นอกจากพันธุกรรม และสิ่งแวดล้อมแล้ว โรคประจำตัวและวิธีการรักษาที่มีผลต่อการสร้างแอนติบอดีด้วย²⁷ จากงานการศึกษาที่ผ่านมาทั้งในยุโรปและเอเชียพบว่า MHC class II นอกจากจะมีความสัมพันธ์ในการสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจน HLA ในผู้ที่เคยตั้งครรภหรือเคยได้รับเลือดหรือเคยได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะแล้วพบว่า มีความสัมพันธ์กับการสร้างแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดแดงหลายระบบด้วย โดยพบว่าผู้ที่มี HLA-DRB1*04 และ HLA-DRB1*15 จะสัมพันธ์กับการสร้าง anti-Fy^a ส่วน HLA-DRB1*11 และ HLA-DRB1*13 จะสัมพันธ์กับ anti-K และพบ anti-Jk^a ในผู้ที่มี HLA-DRB1*01:01, *01:02 ในประชากรภาคใต้ของยุโรป^{28,29}

จากการศึกษาในประเทศอินเดียพบว่า หญิงตั้งครรภที่มีหมู่เลือด Rh negative ผู้ที่สร้าง anti-D จะพบในคนที่มีความสัมพันธ์กับ HLA-DRB1*06³⁰ ในขณะที่การศึกษาจากประเทศสวีเดนพบ anti-D ในผู้ที่มี HLA-DRB1*15 และ HLA-DQB1*02^{31,32} ในทางตรงข้ามบางรายงานไม่พบความสัมพันธ์ของแอนติเจน HLA กับการสร้าง anti-D³³ แอนติเจน Di^a ซึ่งพบมากในชาวอเมริกันพื้นเมืองภาคใต้ ร้อยละ 5-65 และในชาวเอเชีย ร้อยละ 5-12 ในขณะที่เป็นหมู่เลือดหายากในชาวยุโรปและแอฟริกันบราซิล มีรายงานการศึกษาพบว่า HLA-DRB1*07:01 มีความสัมพันธ์กับการสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจน Di^a ในชาวบราซิล³⁴ แอนติเจน Mi^a เป็นแอนติเจนที่พบมากในชาวเอเชียโดยพบมากในชาวไต้หวัน ร้อยละ 7.3³⁵ โดยเฉพาะชาวจีนในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ พบร้อยละ 2.8-9.7^{36,37} ในขณะที่พบน้อยมากในชาวมิซอรา มิดา ชาวญี่ปุ่นและชาวอินเดีย³⁸⁻⁴¹ ส่วนในคนไทยพบแอนติเจน Mi^a ร้อยละ 9.7 โดยพบว่า anti-Mi^a เป็นแอนติบอดีที่มีความสำคัญทางคลินิกทำให้เกิด hydrop fetalis, hemolytic disease of the newborn และ hemolytic transfusion reaction^{42,43} จากการศึกษาในประเทศไต้หวันในผู้ที่เคยรับเลือดหรือเคยตั้งครรภพบว่า HLA-DRB1*09:01 มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการตรวจพบ anti-Mi^a ในขณะที่ HLA-DRB1*16:02,

DRB1*04:05 และ DRB1*04:06 ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์ต่อการสร้าง anti-Mi^a เมื่อเปรียบเทียบกับประชากรกลุ่มควบคุม⁴⁴

สรุป

จะเห็นได้ว่าระบบ HLA มีบทบาทสำคัญอย่างมากต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายในหลายๆ ด้านและยังคงมีการศึกษาอย่างต่อเนื่องเพื่อหาสาเหตุในการดำเนินโรคและหาแนวทางป้องกันแก้ไขเพื่อช่วยการรักษาที่มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Tsang JS, Schwartzberg PL, Kotliarov Y, Biancotto A, Xie Z, Germain R, et al. Global analyses of human immune variation reveal baseline predictors of postvaccination response. *Cell* 2014;157:499-513.
2. Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Front Immunol* 2014;5:1-17.
3. IMGT/HLA database. Available at <http://ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/stats.html> (accessed October 14, 2016)
4. Romphruk AV, Romphruk A, Kongmaroeng C, Klumkrathok K, Paupairoj C, Leelayuwat C. HLA class I and II alleles and haplotype in ethnic Northeast Thais. *Tissue Antigens* 2010;75:701-11.
5. Price P, Witt C, Allcock R, Sayer D, Garlepp M, Kok CC, et al. The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1, B8, DR3) with multiple immunopathological diseases. *Immunol Rev* 1999;167:257-74.
6. Yao Y, Shi L, Matsushita M, Yu L, Lin K, Tao Y, et al. Distribution of HLA-A, -B, -Cw, and -DRB1 alleles and haplotypes in an isolated Han population in Southwest China. *Tissue Antigens* 2009;73:561-8.
7. Kupatawintu P, Pheanchaen S, Srisuddee A, Tanaka H, Tado-koro K, Nathalang O. HLA-A, -B, -DR haplotype frequencies in the Thai Stem Cell donor registry. *Tissue Antigens* 2010;75:730-6.
8. Ghodke Y, Joshi K, Chopra A, Patwardhan B. HLA and disease. *Eur J Epidemiol* 2005;20:475-88.
9. Brewerton DA, Caffrey M, Hart FD, James DCO, Nichols A, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A27. *Lancet* 1973;301:904-7.
10. Browness P. HLA B27 in health and disease: a double-edged sword? *Rheumatology* 2002;41:857-68.
11. Park KS, Kang SY, Lee WI. HLA-B27 subtypes in Korean patients with ankylosing spondylitis. *Korean J Lab Med* 2008;28:46-52.
12. Pathanapitoon K, Suksomboon S, Kunavisarut P, Ausayakhun S, Wattananikorn S, Leetrakool N, et al. HLA-B27-associated acute anterior uveitis in the university referral centre in north Thailand: clinical presentation and visual prognosis. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1448-50.

13. Deeks SG, Walker BD. Human immunodeficiency virus controllers: mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. *Immunity* 2007;27:406-16.
14. Walker BD, Yu XG. Unravelling the mechanisms of durable control of HIV-1. *Nat Rev Immunol* 2013;13:487-98.
15. O'Brien SJ, Gao X, Carrington M. HLA and AIDS: a cautionary tale. *Trends Mol Med* 2001;7:379-81.
16. Bardeskar NS, Mania-Pramanik J. HIV and host immunogenetics: unraveling the role of HLA-C. *HLA* 2016;88:221-31.
17. Tassaneeyakul W, Jantararungtong T, Chen P, Lin PY, Tiamkao S, Khunarkornsiri U, et al. Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19:704-9.
18. Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen B*5701 as a marker of immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis* 2008;46:1111-8.
19. Couriel A, Caldera H, Champlin R, Komanduri K. Acute graft versus host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer* 2004;101:1936-46.
20. Bray RA, Harris SB, Josephson CD, Hillyer CD, Gebel HM. Unappreciated risk factors for transplant patients: HLA antibodies in blood components. *Hum Immunol* 2004;65:240-4.
21. Kopolovic I, Ostro J, Tsubota H, Lin Y, Cserti-Gazdewich CM, Messner HA, et al. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood* 2015;126:406-14.
22. Bejrachandra S. Clinically significant of blood group antibody. *Thai J Hematol Transf Med* 2005;4:211-5.
23. Brouwers HA, Overbeeke MA, Ouwehand WH, Keuning K, van Ertbruggen I, van Leeuwen EF, et al. Maternal antibodies against fetal blood group antigens A or B: lytic activity of IgG subclasses in monocyte-driven cytotoxicity and correlation with ABO haemolytic disease of the newborn. *Br J Haematol* 1988;70:465-9.
24. Mawas F, Wiener E, Williamson LM, Rodeck CH. Immunoglobulin G subclasses of anti-human platelet antigen 1a in maternal sera: relation to the severity of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 1997;59:287-92.
25. Pollock JM, Bowman JM. Anti-Rh(D) IgG subclasses and severity of Rh hemolytic disease of the newborn. *Vox Sang* 1990;59:176-9.
26. Soderstrom T, Enskog A, Samuelsson BE, Cedergren B. Immunoglobulin subclass (IgG3) restriction of anti-P and Pk antibodies in patients of the rare p blood group. *J Immunol* 1985;134:1-3.
27. Kormoczi GF, Mayr WR. Responder individuality in red blood cell alloimmunization. *Transfus Med Hemother* 2014;41:446-51.
28. Picard C, Frassati C, Basire A, Buhler S, Galicher V, Ferrera V, et al. Positive association of DRB1*04 and DRB1*15 alleles with Fy^a immunization in a Southern European population. *Transfusion* 2009;49:2412-7.
29. Chiaroni J, Dettori I, Ferrera V, Legrand D, Touinssi M, Mercier P, et al. HLA-DRB1 polymorphism is associated with Kell immunization. *Br J Haematol* 2006;132:374-8.
30. Shankar Kumar U, Ghosh K, Gupte SS, Gupte SC, Mohanty D. Role of HLA antigens in Rh(D) alloimmunized pregnant women from Mumbai, Maharashtra, India. *J Biosci* 2002;27:135-41.
31. Hilden JO, Gottvall T, Lindblom B. HLA phenotypes and severe Rh(D) immunization. *Tissue Antigens* 1995;46:313-5.
32. Darke C, Street J, Sargeant C, et al. HLA-DR antigens and properdin factor B allotypes in responders and non-responders to the Rhesus-D antigen. *Tissue Antigens* 1983;21:333-5.
33. Hors J, Dausset J, Gerbal A, Salmon C, Ropartz C, Lanset S. HLA phenotype and anti Rh(D) immunization. *Haematologia* 1974;8:217-21.
34. Jr WB, Ruiz MO, Jr AF, Castilho L, Giuliatti S, Donadi EA. HLA-DRB1*07:01 allele is primarily associated with the Diego a alloimmunization in a Brazilian population. *Transfusion* 2014;54:2468-76.
35. Broadberry RE, Lin M. The incidence and significance of anti-Mi^a in Taiwan. *Transfusion* 1994;34:349-52.
36. Poole J, King MJ, Mak KH, Liew YW, Leong S, Chua KM. The Mill phenotype among Chinese donors in Hong Kong: immunochemical and serological studies. *Transfus Med* 1991;1:169-75.
37. Musa RH, Ahmed SA, Hashim H, Ayob Y, Asidin NH, Choo PY, et al. Red cell phenotyping of blood from donors at the National Blood Center of Malaysia. *Asian J Transfus Sci* 2012;6:3-9.
38. Tippett P, Reid ME, Poole J, Green CA, Daniels GL, Anstee DJ. The Miltenberger subsystem: is it obsolescent? *Transfus Med Rev* 1992;6:170-82.
39. Mohn JF, Lambert RM, Rosamilia HG. Incidence of the blood group antigen Mi^a in the Caucasian and Negro populations of Western New York. *Transfusion* 1961;1:392-3.
40. Mohn JF, Lambert RM, Iseki S, Masaki S, Furukawa K. The blood group antigen Mi^a in Japanese. *Vox Sang* 1963;8:430-7.
41. Makroo RN, Bhatia A, Chowdhry M, Rosamma NL, Karma P. Frequency of Mi^a antigen: A pilot study among blood donors. *Indian J Med Res* 2016;14:633-5.
42. Lin CK, Mak KH, Szeto SC, Poon KH, Yuen CM, Chan NK, et al. First case of haemolytic disease of the newborn due to anti-Mur in Hong Kong. *Clin Lab Haematol* 1996;18:19-22.
43. Lin M, Broadberry RE. An intravascular haemolytic transfusion reaction due to anti-"Mi(a)" in Taiwan. *Vox Sang* 1994;67:320.
44. Chu CC, Ho HT, Lee HL, Chan YS, Chang FJ, Wang LW, et al. Anti-"Mi^a" immunization is associated with HLA-DRB1*0901. *Transfusion* 2009;49:472-8.

