บทฟื้นฟูวิชาการ

การศึกษาความสัมพันธ์ของแอนติเจนระบบเอชแอลเอ ในผู้ป่วยไทย*

ปรียาจิต เจริญวงศ์**

Charoenwongse P. Study of the association of the Human Leucocyte Antigen (HLA) in Thai Patients. Chula Med J 1988 Mar; 32(3): 273-284

The aims of the disease study were to: 1) collect data on the association of HLA antigens with SLE, psoriasis and autoimmune thyroid disease in Thai population. 2) identify the common HLA alleles associated with these diseases among different ethnic groups. 3) provide basic data for the understanding of the pathogenesis of the HLA - associated disease. No significant HLA association was found in 45 cases of Hashimoto's thyroiditis and in 60 cases of SLE. The significant increases of HLA-A1, B13 and Cw 6 in 50 Thai and Thai-Chinese psoriatic patients were coincident with the observation in Chinese patients in South China. There was an increase in the frequency of HLA-Bw 46 in 90 Thai and Thai Chinese patients with Graves' disease, when compared with the 120 normal controls.

Reprint requests: Charoenwongse P, Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10500, Thailand

Received for publication. December 18, 1987.

*บทความบรรยายพิเศษเนื่องในปิยมหาราชรำลึก ประจำปี พ.ศ. 2529

**ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Human leucocyte antigen หรือ Human leucocyte locus A มีชื่อย่อว่า HLA เป็นระบบที่มีบทบาทสำคัญต่อความสำเร็จหรือความล้มเหลวในการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อหรืออวัยวะ แอนติเจนของระบบนี้อยู่ภายใต้การควบคุมของยีนในกลุ่ม major histocompatibility complex (MHC) ที่อยู่ส่วนบนส่วนแขนสั้นของ autosomal chromosome คู่ที่ 6 สามารถแบ่งตามโครงสร้างและหน้าที่ออกเป็น 3 class[1] ด้วยกันคือ

Class I ได้แก่แอนติเจน HLA-A,B และ C

Class II ได้แก่แอนติเจน HLA-D, DP DQ และ DR[2]

Class III ได้แก่ องค์ประกอบบางส่วนของระบบคอมพลีเมนท์ คือ C2, C4 และ Bf

เนื่องจากยีนที่ควบคุมระบบ HLA มีลักษณะเป็น codominant จึงทำให้คนเรามีแอนติเจนได้ 2 ชนิดไม่ซ้ำกันในแต่ละโลคัส โดยได้รับการถ่ายทอดจากพ่อแม่ฝ่ายละ 1 haplotype ดังนั้นเมื่อตรวจครบทั้ง 5 โลคัสจึงมีแอนติเจนได้ถึง 10 ชนิดโดยไม่ซ้ำกัน ตัวอย่างเช่น HLA-A2, 9; B7, w46; Cw1, 3; Dw1, w7; DR7, w9 เป็นต้น นอกจากนี้แต่ละโลคัสยังสามารถมีแอนติเจนที่แตกต่างกันได้มากมาย multiple alleles) ระบบ HLA จึงเป็นระบบที่มี polymorphism มากที่สุดเท่าที่มนุษย์เคยพบ ปัจจุบันสามารถตรวจพบแอนติเจนรวมกันมากกว่า 100 ชนิด ทำให้แต่ละคนมีความแตกต่างกันเกิดเป็นลักษณะเฉพาะตัว (unique) จากการคำนวณประมาณได้ว่า คนเราสามารถมี phenotype ที่ต่างกันได้ถึง 30 ล้านแบบ และมี genotype ที่ต่างกันได้ถึง 300 ล้านแบบ

การตรวจแอนติเจนของระบบ HLA

การตรวจ HLA phenotype หรือที่เรียกกันว่า Tissue typing เป็นการตรวจหาแอนติเจนของระบบ HLA โดยสามารถตรวจสอบได้จาก peripheral blood lymphocyte ด้วยวิธี Microlymphocytotoxicity test[3] ส่วน HLA genotype และ haplotype สามารถทราบได้จากการทำ Tissue typing ของสมาชิกแต่ละคนในครอบครัว การตรวจหาแอนติเจนให้ครบทั้ง 5 โลคัสจะต้องอาศัย 2 วิธีควบคู่กันคือ

1. Serological Defined (SD) เป็นวิธีการตรวจหาแอนติเจน HLA-A, B,C, DR และ DQ

2. Lymphocyte Defined (LD) เป็นวิธีการตรวจแอนติเจน HLA-D และ DP

Serological Defined เป็นการตรวจหาแอนติเจนโดยอาศัยการทดสอบทางน้ำเหลืองมีด้วยกันหลายวิธี แต่วิธีที่นิยมมากที่สุดในปัจจุบันได้แก่ Microlymphocytotoxicity test อาศัยหลักการที่ว่าเมื่อเกิดปฏิกิริยาจำเพาะระหว่างแอนติเจนและแอนติบอดีย์ไปกระตุ้นระบบคอมพลีเมนท์จะมีผลทำให้ผนังเซลล์ถูกทำลายและเซลล์ตายในที่สุด เทคนิคในการทดสอบทำได้ 2 แบบ คือ

- Kissmeyer Nielsen technic (KN) หรือ one stage technic[4] : ลิมโฟซัยท์ แอนติบอดีย์ และคอมพลีเมนท์จะทำปฏิกิริยาไปพร้อม ๆ กันในขั้นตอนเดียว

- National Institute of Health (NIH) หรือ two stage technic[3] ปฏิกิริยาจะเกิดขึ้นในสองขั้นตอน คือ ลิมโฟซัยท์ และแอนติบอดีย์จะทำปฏิกริยากันก่อนในระยะเวลาและอุณหภูมิที่พอเหมาะ แล้วจึงเติมคอมพลีเมนท์เข้ามาร่วมปฏิกิริยาในภายหลัง

เปอร์เซ็นต์เซลล์ที่ตายสามารถตรวจดูได้ด้วยกล้องจุลทรรศน์ชนิด inverted phase-contrast กำลังขยาย 100-250 เท่า เซลล์ที่ตายจะมีลักษณะบวมโตกว่าเซลล์ปกติ 2-3 เท่า cytoplasm ติดสีเข้มทึบหมด ส่วนเซลล์ที่ยังมีชีวิตอยู่จะมีขนาดเล็กและเห็น cytoplasm ใส แวววาวสะท้อนแสง สำหรับการตรวจแอนติเจนของ HLA Class I จะใช้เวลาประมาณ 6 ชั่วโมง ส่วน Class II ใช้เวลาประมาณ 8 1/2 ชั่วโมง

Lymphocyte Defined เป็นการตรวจหาแอนติเจนโดยอาศัยหลักการของ mixed lymphocyte culture (MLC)[5,6] การทำ HLA-D typing อาศัยหลักที่ว่า ถ้านำเซลล์ที่ต้องการ typing มาเลี้ยงในน้ำยาเลี้ยงเซลล์ร่วมกับ Homozygous typing cell (HTC)* ซึ่งทำหน้าที่เป็นเซลล์กระตุ้น (stimulator cell) และเซลล์ที่นำมาทดสอบไม่สามารถให้ blast transformation ได้ภายใน 5-7 วัน แสดงว่าเซลล์นี้มีแอนติเจน HLA-D ชนิดเดียวกับ HTC ส่วนการทำ HLA-DP typing จะใช้เทคนิคที่เรียกว่า Primed lymphocyte typing (PLT)[5] โดยเซลล์ที่ต้องการทำ typing จะถูกเลี้ยงร่วมกับ Primed cell** ถ้าเซลล์

---

* = เซลล์ที่มียีนที่ควบคุม HLA-D โลคัสเป็น Homozygous เช่นมี HLA-D เป็น Dw3/Dw3 เป็นต้น

** = เซลล์ลิมโฟซัยท์ที่เคยได้รับการกระตุ้นด้วยแอนติเจน HLA-DP ชนิดหนึ่งมาก่อน แล้วมีการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์ที่เก็บความทรงจำ (memory cell) ซึ่งพร้อมที่จะเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ตัวอ่อน (blast cell) จำนวนมาก ภายในเวลาอันรวดเร็ว เมื่อได้รับการกระตุ้นด้วยแอนติเจนชนิดนั้นอีกครั้งหนึ่ง

นี้สามารถกระตุ้นให้ Primed cell เกิด blast transformation ภายใน 2-3 วัน แสดงว่าเซลล์นี้มีแอนติเจนชนิดเดียวกับที่ Primed cell เคยรับรู้มาก่อน

บทบาทของระบบ HLA ในปัจจุบัน[6]

1. **การปลูกถ่ายอวัยวะ** แอนติเจนของระบบ HLA มีความสำคัญควบคู่กับกับหมู่เลือด ABO ความแตกต่างกันของแอนติเจนระหว่างผู้ให้และผู้รับจะมีผลทำให้เกิดการสลัดกราฟ (graft-rejection)

2. **การให้เลือดและส่วนประกอบของเลือด** ในกรณีที่ผู้ป่วยสร้างแอนติบอดีย์ต่อเม็ดเลือดขาวหรือเกร็ดเลือด จำเป็นจะต้องคัดเลือกผู้บริจาคจากญาติพี่น้องของผู้ป่วยที่ตรวจพบว่ามีระบบ HLA เหมือนผู้ป่วยมากที่สุด

3. **การพิสูจน์ความเป็นพ่อลูก** กรณีที่มีปัญหาเกี่ยวข้องทางด้านนิติเวชวิทยาและผลการตรวจขั้นแรกจากระบบเม็ดเลือดแดงไม่สามารถยืนยันความเป็นพ่อลูกได้ ระบบ HLA จะมีบทบาทสำคัญในการพิสูจน์ความเป็นพ่อลูก และยืนยันผลได้แน่นอนถึง 99% ถ้าตรวจครบทั้ง 5 โลคัส

4. **ด้านมนุษยวิทยา** เนื่องจากระบบ HLA มีการกระจายของแอนติเจนแตกต่างกันมากในแต่ละเชื้อชาติจนทำให้เกิดเป็นลักษณะเฉพาะของเชื้อชาตินั้น ๆ ด้วยเหตุนี้จึงเป็นประโยชน์ในการสนับสนุนหลักฐานทางประวัติศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับการอพยพย้ายถิ่นฐานการศึกษาเผ่าพันธุ์ดั่งเดิมของชนชาติต่าง ๆ

5. **การศึกษาความสัมพันธ์ของโรคต่าง ๆ กับระบบ HLA** เป็นงานวิจัยที่น่าสนใจและมีผู้ศึกษาค้นคว้ากันมากมายในระยะ 15 ปีที่ผ่านมา เนื่องจากว่าระบบ HLA ถือเป็น genetic marker ที่อยู่ใกล้ชิดกับยีนที่ควบคุมการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Immune response genes) ดังนั้นจึงคาดหวังว่าข้อมูลทางระบบพันธุกรรมนี้จะสามารถช่วยอธิบายกลไกการเกิดโรคได้ดียิ่งขึ้น ตลอดจนช่วยจัดแบ่งกลุ่มผู้ป่วยและวางแนวทางการรักษาเฉพาะกลุ่มได้ถูกต้องมากขึ้น ที่สำคัญที่สุดคือ อาจเป็นประโยชน์ต่อการวางแผนป้องกันกลุ่มที่ตรวจพบว่ามีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคสูงได้อีกด้วย

การศึกษาความสัมพันธ์ของระบบ HLA ในผู้ป่วยโรคต่าง ๆ ของ ร.พ.จุฬาลงกรณ์

ในระหว่างปี พ.ศ. 2527-2529 ผู้วิจัยและคณะได้ทำการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของระบบ HLA ในผู้ป่วยไทย 3 โรค ด้วยกันคือ ในกลุ่มผู้ป่วยโรค Systemic lupus erythematosus (SLE) โรคของต่อมธัยรอยด์ชนิด autoimmune และโรค Psoriasis

I. การศึกษาแอนติเจนของระบบ Histocompatibility ในผู้ป่วยโรค SLE[7]

งานวิจัยเรื่องแรกนี้ทำการศึกษาในระหว่างปี พ.ศ. 2527-2528 ผู้วิจัยและคณะได้ศึกษาผู้ป่วยจากภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 60 คน เป็นหญิง 59 คน ชาย 1 คน อายุระหว่าง 16-54 ปี อายุเฉลี่ย 30 ปี ได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าโรค systemic lupus erythematosus (SLE) ตามหลักเกณฑ์การพิจารณาของ American Rheumatism Association (ARA) 1982.

ผู้ป่วยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ไม่มีอาการผิดปกติทางไต (non renal lupus) จำนวน 19 คน และกลุ่มที่มีอาการผิดปกติทางไต (renal lupus) จำนวน 41 คน ในกลุ่มหลังนี้ยังแบ่งออกเป็น พวกที่มีอาการทางไตอย่างรุนแรง (severe renal lupus) 31 คน และพวกที่มีอาการทางไตไม่รุนแรง (mild renal lupus) 10 คน

กลุ่มคนปกติ (normal control) ประกอบด้วย แพทย์ พยาบาล และบุคลากรทางด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ รวมทั้งสิ้น 118 คน เป็นหญิง 76 คน ชาย 42 คน อายุระหว่าง 20-54 ปี อายุเฉลี่ย 28 ปี

จากผลการตรวจ HLA phenotype ด้วยวิธี Two-stage microlymphocytotoxicity test (NIH-technic) ปรากฏว่า เมื่อศึกษาผู้ป่วย SLE ทั้ง 60 คน หรือผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการทางไตอย่างรุนแรง ไม่พบว่ามีแอนติเจนของระบบ HLA ชนิดใดที่พบบ่อยกว่าปกติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มคนปกติ แต่เมื่อทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการทางไตไม่รุนแรง (Table 1) พบว่ามีแอนติเจน 2 ชนิดที่พบได้บ่อยกว่าปกติคือแอนติเจนที่ยังไม่ทราบชนิด (undefined antigen) หรือที่เรียกว่า A "blank" (80% vs 40.7%, $p<0.05$) และ HLA-B12 (40% vs 7.6%, $p<0.01$) ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการทางผิดปกติทางไต (Table 1) พบแอนติเจน HLA-A2 บ่อยกว่าปกติ (78.9% และ 49.2%, $p < 0.05$) แต่เมื่อทำการคำนวณโดยใช้ค่า corrected P. value (Pc) ในการพิจารณา พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างแอนติเจนดังกล่าวกับผู้ป่วยโรค SLE ไม่มีนัยสำคัญ

ดังนั้นจากผลการวิจัยในครั้งนี้ จึงสรุปได้ว่าเมื่อตรวจหาแอนติเจนของระบบ HLA เฉพาะ HLA-A และ HLA-B รวม 17 ชนิด พบว่าไม่มีแอนติเจนชนิดใดของ

ระบบนี้มีความสัมพันธ์กับผู้ป่วย SLE ในชาวไทยอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ

Table 1 Frequencies of selected HLA antigens in SLE patients with mild renal involvement and non-renal involvement (Chulalongkorn hospital)

	HLA antigen	SLE patients No.	P.F(%)	Controls (n = 118) No.	P.F(%)	X^2 (Yates)	P	Pc	RR
Mild renal involvement (n = 10)	A"blank"	8	80.0	48	40.7	4.3045	< 0.05	n.s	5.8333
	B12	4	40.0	9	7.6	7.3374	< 0.01	n.s	8.0741
Non-renal involvement (n = 19)	A2	15	78.9	58	49.2	4.7007	< 0.05	n.s	3.8793

Pc = Corrected P value
RR = Relative Risk

II. การศึกษาความเกี่ยวข้องทางพันธุกรรมของ major histocompatibility antigen กับโรคของต่อมธัยรอยด์ชนิด autoimmune[8]

งานวิจัยเรื่องนี้เป็นโครงการร่วมของ Asia-Oceania Histocompatibility Workshop and Conference ครั้งที่ 3 (3rd AOHWC) ในระหว่างปี พ.ศ. 2528-2529 โดยมีประเทศสมาชิกเข้าร่วมโครงการ 23 ประเทศ

โรคของต่อมธัยรอยด์ชนิด autoimmune ในคนผิวขาว (Caucasian) มีความเกี่ยวข้องกับแอนติเจน HLA-DR3[9-15] และ DR5[16-18] ในผู้ป่วยโรค Graves และ Hashimoto's thyroiditis ตามลำดับ ส่วนการศึกษาในชาวเอเชียยังให้ผลไม่แน่นอน

จากการศึกษาผู้ป่วยโรค Graves ชาวไทย 91 ราย เปรียบเทียบกับคนไทยปกติ 120 ราย พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ HLA-Bw46 (41.8% vs 18.3%, Pc<0.02) อัตราเสี่ยงของการเกิดโรคในคนที่มีแอนติเจนนี้เท่ากับ 3.2 นอกจากนี้ยังพบว่ามีการลดลงของ HLA-DR7 (6.6% และ 28.3%, Pc<0.01) อัตราเสี่ยงของการเกิดโรคลดลงเท่ากับ 0.2 แสดงว่า HLA-DR7 ทำหน้าที่เสมือนเป็น protective gene ต่อการเกิดโรค Graves ส่วนแอนติเจน HLA-DR ชนิดอื่น ๆ ไม่พบว่ามีแอนติเจนใดแตกต่างไปจากคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ (Table 2)

Table 2 Frequencies of selected HLA antigen in Thai patients with Graves'disease

HLA antigen	Graves' (n = 91) No.	P.F. (%)	Control (n = 120) No.	P.F (%)	Pc	Relative Risk
Bw46	38	41.8	22	18.3	0.02	3.19
DR7	6	6.6	34	28.3	0.01	0.19

เมื่อเปรียบเทียบผลการศึกษาในครั้งนี้กับชนชาติอื่น ๆ ในแถบเอเชีย พบว่าการพบแอนติเจน HLA-Bw46 มีความสัมพันธ์กับโรค Graves ในคนไทย เป็นการสนับสนุนการพบความเกี่ยวข้องของแอนติเจนนี้ในผู้ป่วยชาวจีนสิงคโปร์[19] และเมื่อทำการเปรียบเทียบกลุ่มชาวเอเชียอื่น ๆ ใน 3rd AOHWC ซึ่งได้ใช้ typing antisera ชุดเดียวกันทั้งหมดทุกประเทศ[20] ก็พบว่ามีความคล้ายคลึงกับผลการศึกษาของชาวจีนแผ่นดินใหญ่ตอนใต้ ซึ่งพบว่ามีการเพิ่มสูงขึ้นของ HLA-Bw46 และ DR9 ส่วนการศึกษาในชาวจีนแผ่นดินใหญ่ตอนเหนือไม่พบว่ามีแอนติเจนแตกต่างไปจากคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Table 3)

Table 3 Distribution of selected HLA antigens in patients with Graves' disease

Ethnic origin	Antigen	Patients obs	%	Controls obs	%	X^2	RR*
Northern Chinese		(n = 71)		(n = 430)			
	B5	13	18.3	92	21.4	0.19	0.8
	Bw46	15	21.1	55	12.8	2.86	1.8
	DRw9	25	35.2	105	25.3	3.15	1.7
Southern Chinese		(n = 62)		(n = 407)			
	B5	5	8.1	65	16.0	2.1	0.5
	Bw46	28	45.2	112	27.6	7.18	2.2
	DRw9	32	51.6	120	32.5	11.04	2.6
Thai Chinese		(n = 36)		(n = 48)			
	B5	2	5.5	4	8.3	0.01	0.6
	Bw46	13	36.1	7	14.6	4.13	3.3
	DRw9	11	30.5	13	27.1	0.01	1.2
	DR7	3	8.3	11	22.9	2.19	0.32
Thai		(n = 55)		(n = 72)			
	B5	2	3.6	13	18.1	4.92	0.2
	Bw46	25	45.5	15	20.8	7.65**	3.2
	DRw9	17	30.9	16	22.2	0.82	1.6
	DR7	3	5.5	23	31.9	11.86**	0.12

*RR = Relative risk
** p corrected < 0.01

การศึกษาผู้ป่วย Hashimoto's thyroiditis ชาวไทย 45 ราย พบว่าไม่มีแอนติเจนชนิดใดของระบบ HLA ที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการศึกษา ของชนชาติอื่น ๆ ในแถบเอเชียซึ่งทำการศึกษาพร้อม ๆ กันใน 3rd AOHWC ในครั้งนี้ พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของแอนติเจน HLA-Bw46 และ DRw9 ในผู้ป่วยชาวจีนแผ่นดินใหญ่ตอนใต้ โดยมีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคเท่ากับ 3.1 และ 2.6 ตามลำดับ แต่ถ้าเป็นผู้ป่วยชาวจีนเสฉวน (Sichuan) พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ HLA-Bw46 เพียงตัวเดียว (Table 4)

Table 4 Distribution of selected HLA antigens in patients with Hashimoto's thyroiditis.

Ethnic origin	Antigen	Patients obs	%	Controls obs	%	X^2	RR*
Southern Chinese		(n = 48)		(n = 407)			
	B5	4	8.3	65	16.0	1.40	0.4
	Bw46	26	54.2	112	27.6	13.19**	3.1
	DRw9	25	52.1	120	32.5	9.09**	2.6
Sichuan Chinese		(n = 59)		(n = 145)			
	B5	9	15.3	18	12.4	0.09	1.3
	Bw46	30	50.9	40	27.6	9.06**	2.7
	DRw9	28	47.5	57	39.3	0.8	1.4
Thai Chinese		(n = 18)		(n = 86)			
	B5	4	22.2	7	8.1	1.81	3.2
	Bw46	7	38.9	17	19.8	2.08	2.6
	DRw9	8	44.4	22	25.6	1.74	2.3

Table 4 (cont.)

Ethnic origin	Antigen	Patients obs	%	Controls obs	%	X^2	RR*
Thai		(n = 27)		(n = 138)			
	B5	3	11.1	17	12.3	0.02	0.9
	Bw46	9	33.3	24	17.4	2.66	2.4
	DRw9	7	25.9	25	18.1	0.45	1.6

* RR = Relative risk

** P corrected<0.01

III. การศึกษาแอนติเจนของระบบ Major histocompatibility complex (MHC) ในผู้ป่วยโรค Psoriasis[21]

งานวิจัยนี้เป็นส่วนหนึ่งในโครงการร่วมของ Asia-Oceania Histocompatibility Workshop and Conference ครั้งที่ 3 (3rd AOHWC) ระหว่างปี พ.ศ. 2528-2529 มีประเทศสมาชิกที่ทำการศึกษาโรค Psoriasis นี้ร่วมกัน 5 ประเทศคือ ไทย, จีน, ญี่ปุ่น, ฟิลิปปินส์ และอินเดีย โดยทุกประเทศได้ใช้ typing tray ชุดเดียวกันทั้งหมด ประกอบด้วย typing sera 384 sera (3rd AOHWC-antisera) สามารถตรวจแอนติเจน HLA-A,B,C และ DR ได้รวมทั้งสิ้น 61 ชนิด

ผลการศึกษาในผู้ป่วยชาวไทย 50 ราย เปรียบเทียบกับคนไทยปกติ 120 ราย พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของแอนติเจนของ Class I รวม 4 ชนิด ที่แตกต่างไปจากคนไทยปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Table 5) คือมีการเพิ่มขึ้นของแอนติเจน 3 ชนิด ได้แก่ HLA-A1 (24% vs 9.2%, $P < 0.2$), HLA-B13 (32% vs 11.7%, $P < .005$), HLA-Cw6 (22% vs 7.5%, $P < .02$) โดยมีอัตราเสี่ยงของการเกิดโรคเท่ากับ 3.13, 3.56 และ 3.48 ลำดับ และพบว่ามีการลดลงของ HLA-A24 (18% vs 39.2%, $P < .02$) อัตราเสี่ยงของการเกิดโรคลดลงเท่ากับ 0.34 แสดงว่ายีนที่ควบคุมแอนติเจนนี้ทำหน้าที่เสมือนเป็นยีนที่ป้องกันการเกิดโรคนี้ในคนไทย สำหรับการศึกษาแอนติเจนของ Class II ไม่พบว่ามีแอนติเจนชนิดใดที่มีความสัมพันธ์กับโรค Psoriasis ในคนไทย

Table 5 Frequencies of selected HLA antigens in Thai patients with Psoriasis

HLA antigen	Psoriatic patients (n = 50)	Controls (n = 120)	X^2 (Yates')	P	RR
A1	12 (24%)	11 (9.2%)	5.43	< .02	3.13
B13	16 (32%)	14 (11.7%)	8.69	< .005	3.56
Cw6	11 (22%)	9 (7.5%)	5.82	< .02	3.48
A24	9 (18%)	47 (39.2%)	6.23	< .02	0.34

* RR = Relative risk

เมื่อเปรียบเทียบผลการศึกษาในชนชาติต่าง ๆ อีก 4 ประเทศ[22] พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างระบบ HLA และโรค Psoriasis มีความแตกต่างกันตามเชื้อชาติ (Table 6) เมื่อพิจารณาเฉพาะแอนติเจนของ Class I จะเห็นว่าเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยชาวไทย และชาวจีนให้ผลการศึกษาที่เหมือนกัน คือมีการเพิ่มขึ้นของแอนติเจน A1, B13 และ Cw 6 แสดงว่าชาวไทยและชาวจีนมีการถ่ายทอดระบบพันธุกรรมที่ใกล้เคียงกันมาก สำหรับการศึกษาในชาวญี่ปุ่นไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับแอนติเจนเหล่านี้

เมื่อเปรียบเทียบผลการศึกษาแอนติเจนของ HLA-DR พบว่ามีความแตกต่างกันมากในแต่ละชนชาติ หรือแม้กระทั่งชนชาติเดียวกันแต่ศึกษาในท้องถิ่นที่ต่างกันก็ให้ผลการศึกษาที่ต่างกัน (Table 7) แต่ก็เป็นที่น่าสังเกตว่ามีการเพิ่มขึ้นของแอนติเจน (HLA-DR7) ในผู้ป่วยได้บ่อยกว่าคนปกติใน 3 ชาติด้วยกัน คือ จีนตอนเหนือ,ฟิลิปปินส์ และอินเดียตอนใต้ นอกจากนี้ยังพบว่ามีการลดลงแอนติเจน 2 ชนิด คือ HLA-DR2 ในผู้ป่วยชาวจีนตอนเหนือและชาวอินเดีย HLA-DRw6 ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นและอินเดีย

Table 6 Association between HLA Class I (HLA-A1, B13, B17 & Cw6) and patients with Psoriasis in Asian populations (3rd AOHWC-1986)

Ethnic origin	HLA antigen	Patients No.	% P.F.	Controls No.	% P.F.	X^2 (Yates')	Relative Risk
Chinese		(n = 189)		(n = 199)			
	A1	46	24.3	14	7.0	18.8	4.25
	B13	104	55.0	33	16.6	40.6	6.15
	B17	43	22.8	14	7.0	16.3	3.89
	Cw6	26	13.8	15	7.5	3.55	1.96
Japanese	46 patients tested; no association						
Philipino		(n = 23)		(n = 75)			
	A1	2	8.7	0	0	6.52	
Thai		(n = 50)		(n = 120)			
	A1	12	24	11	9.2	5.43	3.13
	B13	16	32	14	11.7	8.69	3.56
	Cw6	11	22	9	7.5	5.82	3.47
Indian		(n = 216)		(n = 176)			
	A1	104	48.1	48	27.3	10.9	2.48
	B17	95	44.0	28	15.9	24.4	4.15
	Cw6	46	21.3	14	8.0	11.3	3.13

Table 7 Association between HLA-DR antigens and patients with Psoriasis in Asian populations (3 rd AOHWC - 1986)

Lab	Ethnic origin	HLA antigen	Patients No.	% P.F.	Controls No.	% P.F.	X^2 (Yates')	Relative Risk
SYP	Chinese (N)		(n = 49)		(n = 43)			
		DR2	9	18.4	20	46.5	5.76	0.26
		DR3	2	4.1	8	18.7	4.44	0.19
		DR7	18	36.7	4	9.3	7.21	5.66
		DRw8	0	0.0	5	11.6	5.70	0.00
THW	Chinese (N)		(n = 40)		(n = 42)			
		DR2	3	7.5	14	33.3	6.60	0.17
SAS	Japanese		(n = 46)		(n = 108)			
		DRw6	3	6.5	27	25	5.65	0.21
LIN	Philipino		(n = 17)		(n = 69)			
		DR7	4	23.5	3	4.3	6.17	6.77
		DQw2	2	11.8	0	0.0	8.12	
CHA	Thai	50 patients tested; no association						
MEH	Indian (N)		(n = 47)		(n = 105)			
		DR3	0	0.0	9	8.6	4.03	0
		DR4	18	38.3	13	12.4	10.63	4.39
		DQw2	0	0.0	10	9.5	4.48	0

Table 7

Lab	Ethnic origin	HLA antigen	Patients No.	Patients % P.F.	Controls No.	Controls % P.F.	X^2 (Yates')	Relative Risk
SEH	Indian		(n = 56)		(n = 105)			
		DR2	12	21.4	51	48.6	6.88	0.29
		DR3	13	23.2	9	8.6	5.73	3.22
		DRw6	0	0.0	10	9.5	5.33	0
		DRw9	11	19.6	0	0.0	20.60	
		DQw3	32	57.1	34	32.4	5.56	2.78
CON	Indian (N + S)		(n = 55)		(n = 105)			
		DRw9	4	7.3	0	0.0	7.64	
		DQw3	30	54.5	34	32.4	4.43	2.51
PIT	Indian (S)	36 patients tested; no association						

(N) = Northern
(S) = Southern

วิจารณ์

I. การศึกษาโรค SLE ในผู้ป่วยชายไทย

จากข้อมูลที่รวบรวมได้จากชนชาติต่าง ๆ พอจะสรุปผลการศึกษาได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

กลุ่มแรก ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างแอนติเจนของระบบ HLA กับผู้ป่วยโรค SLE ได้แก่ รายงานฉบับนี้ที่ศึกษาผู้ป่วย SLE ชาวไทย รายงานการศึกษาผู้ป่วยชาวสแกนดิเนเวียของ Kissmeyer Nielsen [23] และรายงานการศึกษาผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นของ Matsumoto [24]

กลุ่มที่สอง พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างแอนติเจนชนิดต่าง ๆ ของระบบ HLA กับผู้ป่วยโรค SLE ซึ่งมีรายงานทั้งแอนติเจนในโลคัส A และโลคัส B พบสรุปได้ดังนี้คือ

Concordant HLA-antigen in SLE	Investigators
HLA-A1	Goldberg[25]
HLA-A10	Nies[26]
HLA-A24	Stefanova[27]
HLA-B5	Nies[26] และ Stastny[28]
HLA-B8	Grumet[29], Goldberg[25] และ Dostal[30]
HLA-B13	Arnett[31]
HLA-B15	Grumet[29], Stefanova[27] และ Waters[32]

สาเหตุที่ทำให้ผลการศึกษาแตกต่างกันพอสรุปได้ 4 ประการคือ

1. **ความแตกต่างทางเชื้อชาติ** ระบบ HLA มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่เป็นลักษณะจำเพาะของแต่ละเชื้อชาติ จึงทำให้การกระจายตัวของแอนติเจนในโลคัสต่าง ๆ มีความแตกต่างกันไปในแต่ละชนชาติ แอนติเจนที่พบในชนชาติหนึ่งอาจจะไม่พบเลยในอีกชนชาติหนึ่ง

2. **คุณสมบัติของ Cross-Reactive Group (CREG)** แอนติเจนส่วนใหญ่ของระบบ HLA มีคุณสมบัติพิเศษที่สามารถทำปฏิกิริยาข้ามกลุ่มระหว่างแอนติเจนใน

โลคัสเดียวกันได้เนื่องจากมีโครงสร้างทางเคมีบางส่วนที่คล้ายคลึงกันมาก จึงจัดแอนติเจนเหล่านี้เข้าอยู่ในกลุ่มเดียวกันเรียกว่า "Cross-Reactive Group" ดังนั้นถึงแม้ผลการศึกษาจะพบว่ามีความสัมพันธ์กับแอนติเจนต่างชนิดกัน แต่ถ้าแอนติเจนเหล่านี้อยู่ในกลุ่ม CREG เดียวกันก็อาจกล่าวได้ว่าไม่มีความแตกต่างกันในผลการศึกษา

3. **การคำนวณทางสถิติ** เนื่องจากแอนติเจนของโลคัส A และ B มีมากกว่า 60 ชนิด ความสามารถในการตรวจหาแอนติเจนของแต่ละโลคัสจึงแตกต่างกันมาก มีผลทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนในการทดสอบทางสถิติ ดังนั้นจึงควรใช้ Pc (corrected P value) ในการคำนวณทางสถิติตามข้อเสนอแนะของ Svejgaard และคณะ[33]

4. **ปัญหาในการวินิจฉัยและแบ่งกลุ่มผู้ป่วย** เนื่องจากพยาธิสภาพโรคนี้เกิดขึ้นได้หลายรูปแบบและสามารถพบได้ในโรคอื่น ๆ จึงเป็นการยากที่จะแยกวินิจฉัยผู้ป่วยได้อย่างชัดเจนและเนื่องจากไม่มีกฎเกณฑ์ที่แน่นอนในการแยกผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มย่อย จึงทำให้เกิดความสับสนในการจัดแบ่งกลุ่มผู้ป่วย

การที่ไม่พบว่ามีแอนติเจนใดของโลคัส A และ B มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค SLE ในผู้ป่วยชาวไทย สันนิษฐานได้ 2 ประการคือ SLE อาจมีความเกี่ยวข้องกับแอนติเจนชนิดใดชนิดหนึ่งของโลคัส A หรือ B ที่ยังไม่สามารถตรวจพบได้ในขณะนี้ เนื่องจากไม่มีแอนติบอดีย์ชนิดนั้นใน typing tray หรือประการที่สอง โรคนี้อาจมีความสัมพันธ์กับแอนติเจนใน Class อื่น เช่น HLA-DR (Class II) ดังรายงานของกลุ่มนักวิทยาศาสตร์ชาวอเมริกันที่พบว่ามี HLA-DR2 และ DR3 สูงในผู้ป่วย SLE แถบอเมริกาเหนือ[34-36] หรืออาจเกี่ยวข้องกับ Class III ดังรายงานของ Fielder และคณะ[37] ที่พบว่าผู้ป่วย SLE ส่วนใหญ่ตรวจพบว่ามี C2 deficiency

II. การศึกษาโรคของต่อมธัยรอยด์ชนิด autoimmune

จากการศึกษาระบบ HLA ในกลุ่มคนผิวขาวที่เป็นโรค Graves พบว่ามีความสัมพันธ์กับแอนติเจน HLA-A1, B8 และ DR3[8,12,15-38,39] แต่ความสัมพันธ์ของ DR3 มีมากกว่า B8 หรือ A1 จึงตั้งสมมติฐานว่าโรค Graves ในคนผิวขาวโดยแท้จริงแล้วคงมีความสัมพันธ์กับ Immune response gene (Irgene) ที่อยู่ใกล้ชิดกับโลคัส DR มากกว่าโลคัส A และ B ส่วนการศึกษาในประชากรไทยพบว่ามีความสัมพันธ์กับ HLA-Bw 46 แต่ไม่พบการเพิ่มขึ้นของ HLA-DR อย่างมีนัยสำคัญ สำหรับในกลุ่มชาวจีนสิงคโปร์พบว่ามีความสัมพันธ์กับ Bw46 และ DR9[40] แต่มีความสัมพันธ์กับ Bw46 มากกว่า DR9 (RR เท่ากับ 8.2 และ 3.0) และผลการศึกษาในกลุ่มชาวจีนทางตอนใต้ก็ให้ผลเช่นเดียวกับชาวจีนสิงคโปร์ แต่ความสัมพันธ์ระหว่าง Bw46 และ DR9 สูงพอ ๆ กัน (RR เท่ากับ 2.2 และ 2.6) จึงสันนิษฐานว่าความสัมพันธ์ระหว่างระบบ HLA และโรค Graves ในกลุ่มชาวเอเชียโดยเฉพาะไทยและจีนอาจเป็นไปได้ 2 ทาง คือ

สมมติฐานที่ 1 Ir gene ในผู้ป่วยโรค Graves ชาวเอเชีย อาจอยู่ใกล้ชิดกับโลคัส B มากกว่าโลคัส DR

สมมติฐานที่ 2 **ยีนที่ควบคุมการเกิดโรค** Graves ในคนไทยและจีนนี้อาจมีความสัมพันธ์กับ HLA-DR ตัวอื่นหรือ HLA-DQ ซึ่งมี linkage disequilibrium กับ Bw46 แต่ยังไม่สามารถตรวจพบในขณะนี้ (undefined antigen)

ส่วนการศึกษาในผู้ป่วย Hashimoto's thyroiditis ชาวไทยไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับแอนติเจนชนิดใดของระบบ HLA อย่างมีนัยสำคัญ สันนิษฐานว่ายีนที่ควบคุมการเกิดโรคนี้ในผู้ป่วยชาวไทยอาจมีความสัมพันธ์กับแอนติเจนชนิดหนึ่งชนิดใดของ Class I หรือ Class II ที่ยังไม่สามารถตรวจพบในขณะนี้

เนื่องจากในการศึกษาครั้งนี้ไม่มีแอนติบอดีย์ที่เป็นของคนไทยที่ใช้ในการตรวจหาแอนติเจนของ Class II จึงอาจทำให้ตรวจไม่พบแอนติเจนบางชนิดที่มีเฉพาะในชนชาติไทย การจะพิสูจน์สมมติฐานเหล่านี้จึงมีความจำเป็นต้องหา typing sera ที่มีคุณภาพดีจากคนไทยด้วยกัน โดยทำการตรวจหาและคัดเลือกจากสตรีไทยที่ตั้งครรภ์และนำ typing sera เหล่านี้มาทำการตรวจหาแอนติเจน DR ในผู้ป่วยโรค Graves และ Hashimoto ในคนไทย อีกครั้งหนึ่งในอนาคต

III การศึกษาโรค Psoriasis ชนิด acute guttate และ chronic plaque

เมื่อพิจารณาผลการศึกษาระบบ HLA ในผู้ป่วยโรค Psoriasis ทั้งที่เป็นกลุ่มชนผิวขาวและชาวเอเชีย พบว่ามีแอนติเจนอยู่ 4 ชนิดที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับโรคนี้ในเกือบทุกชนชาติ คือ แอนติเจน HLA-B13, B17, Cw6 และ DR7[41-47] โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Cw6 เป็นแอนติเจนที่พบได้บ่อยกว่าแอนติเจนอื่น ๆ[46-47] จึงสันนิษฐานว่า HLA-Cw6 เป็น primary associated antigen ที่มีความสัมพันธ์กับยีนที่ควบคุมการเกิดโรคนี้ในคนผิวขาว ส่วนแอนติเจนอื่น ๆ อีก 3 ชนิด เป็น secondary associated antigen ทั้งนี้เพราะ

แอนติเจนเหล่านี้ในคนผิวขาวมี linkage disequilibrium กับ Cw6

สำหรับในคนไทยแอนติเจนทั้งสามคือ A1,B13 และ Cw6 ไม่มี linkage disequilibrium กันเลย[48] จึงสันนิษฐานว่ายีนที่ควบคุมการเกิดโรคนี้ในคนไทยคงมีอย่างน้อย 3 ยีน โดยแต่ละยีนต่างมีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชนิดกับ A1, B13 และ Cw6 ตามลำดับ จึงอาจกล่าวได้ว่า ทั้ง A1, B13 และ Cw6 เป็น primary associated antigen ของโรค Psoriasis ในคนไทย

ส่วนการไม่พบความสัมพันธ์กับ HLA-DR อาจตั้งสันนิษฐานได้ 2 ประการ คือโรคนี้ในคนไทยไม่มีความสัมพันธ์กับแอนติเจนโลคัส DR หรืออาจมีความสัมพันธ์กับแอนติเจนตัวใหม่ (new HLA-DR antigen) ซึ่งยังไม่สามารถตรวจพบในขณะนี้

สรุป

1. การศึกษาโรค Systemic lupus erythematosus ในผู้ป่วยชาวไทยโดยทำการศึกษาแอนติเจนของระบบ HLA เฉพาะโลคัส A และ B รวม 17 ชนิด พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของแอนติเจน 2 ชนิด คือ A "blank" และ B12 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการทางไต แต่การเพิ่มขึ้นของแอนติเจนในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อคำนวณโดยอาศัย corrected P value (Pc)

2. การศึกษาโรคของต่อมธัยรอยด์ชนิด autoimmune พบว่าในโรค Graves มีการเพิ่มขึ้นของ Bw46 ในผู้ป่วยชาวไทย เป็นการสนับสนุนรายงานการตรวจพบแอนติเจนนี้ในผู้ป่วยชาวจีนสิงคโปร์และสอดคล้องกับผลการศึกษาของชาวจีนแผ่นดินใหญ่ตอนใต้ ซึ่งได้ทำศึกษาร่วมกันใน 3 rd AOHWC-1986 นอกจากนี้ยังพบว่ามีการลดลงของ DR7 ซึ่งเข้าใจว่ายีนที่ควบคุมแอนติเจนนี้ทำหน้าที่เสมือนเป็นยีนที่ป้องกันการเกิดโรค Graves ในผู้ป่วยชาวไทย ส่วนการศึกษาโรค Hashimoto's thyroiditis ในผู้ป่วยชาวไทย ไม่พบว่ามีแอนติเจนใดที่มีความสัมพันธ์กับโรคนี้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

3. การศึกษาโรค Psoriasis ชนิด acute guttate และ chronic plaque ในผู้ป่วยชาวไทยพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของแอนติเจน Class I รวม 3 ชนิดคือ A1, B13 และ Cw6 อย่างมีนัยสำคัญ และผลที่ได้นี้คล้ายคลึงกับผลการศึกษาในชาวจีนแผ่นดินใหญ่ตอนใต้, อินเดีย และฟิลิปปินส์ ซึ่งเป็นการสนับสนุนการตรวจพบแอนติเจนกลุ่มนี้ในกลุ่มผู้ป่วยผิวขาวอีกด้วย นอกจากนี้ยังพบการลดลงของ HLA-A24 ซึ่งเป็นเสมือนยีนที่ป้องกันการเกิดโรคนี้ในคนไทย ส่วนการศึกษาแอนติเจนของ Class II ยังไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับแอนติเจนชนิดใด ตรงข้ามกับรายงานการศึกษาในชนชาติอื่น ๆ ที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับแอนติเจนหลายชนิดแตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้ร่วมงานทุกท่านที่ได้ร่วมมือร่วมใจกันทำให้งานวิจัยสำเร็จลงได้ด้วยดี ขอขอบคุณคณะกรรมการทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และคณะกรรมการทุนวิจัยประเภทผู้สอนในสถาบันระดับอุดมศึกษา สภาวิจัยแห่งชาติที่ให้ความสนับสนุนในการวิจัยครั้งนี้

อ้างอิง

1. Johnson AH, Hartzman RJ, Robinson MA. HLA: the major histocompatibility complex. In: Henry JB,ed. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1984. 790-806
2. Bodmer WF. The HLA system. In: Albert ED, Baur MP, Mayr WR, eds. Histocompatibility Testing 1984. Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 1984. 11-16
3. Amos DB, Pool P, Orier J. HLA-A, HLA-B, HLA-C and HLA-DR. In: Rose NR, Friedman H, eds. Manual of Clinical Immunology. 2nd ed. Washington DC: American Society for microbiology, 1980. 978-986
4. Kissmeyer-Nielsen F, Kjerbye KE. Lymphocytotoxic micro-technique. Purification of lymphocytes by floatation. In: Curtoni ES, Mattiuz PL, Tosi RM, eds. Histocompatibility Testing. Munksgaard: Copenhagen, 1967. 381-383
5. DeWolf WC, O'Leary JJ, Yunis EF. Cellular. typing In: Rose NR, Friedman H, eds. Manual of Clinical Immunology. 2nd ed. Washington D.C. : American Society for Microbiology, 1980. 1006-1025
6. ปรียาจิต เจริญวงศ์. วิทยาภูมิคุ้มกันของการปลูกถ่ายอวัยวะ. ใน : ประพันธ์ ภานุภาค บรรณาธิการ. วิทยาภูมิคุ้มกัน. กรุงเทพมหานคร : สำนักพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2527. 193-210

7. ปรียาจิต เจริญวงศ์ วิศิษฐ์ สิตปรีชา, อุทิศ ดีสมโชค, เผือดศรี วัฒนานุกูล, ประพันธ์ ภานุภาค, ประสิทธิ์ ฟูตระกูล, อรทัย กังวาลชิรธาดา, การศึกษาแอนติเจนของระบบ histocompatibility. ในโรค Systemic lupus erythematosus. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2530 สิงหาคม ; 31(8): 605-612
8. Sridama V, Charoenwongse P, Kangwanshiratada O, Noppornpunth V. Human leucocyte antigen and autoimmune thyroid diseases in Thai population. In: Aizawa M, ed. HLA in Asia-Oceania 1986: the Proceedings of the 3rd Asia-Oceania. Histocompatibility Workshop Conference. Hokkaido: Hokkaido University Press, 1986. 718-721
9. Allannic H, Fauchet R, Lorcy Y, Heir J, Gueguen M, Legnerrier AM, Genetet B. HLA and Graves' disease: an association with HLA-DRw3. J Clin Endocrinol Metab 1980 Oct; 51(4): 863-867
10. Bech K, Lumholtz B, Nerup J, Thomsen M, Platz P, Ryder LP, Svejgaard A, Siersbaek-Nielsen K, Hansen JM, Larsen JH. HLA antigens in Graves' disease. Acta Endocrinol 1977 Nov; 86(3) : 510-516
11. Dahlberg PA, Holmlund G, Karlsson FA, Safwenberg J. HLA-A -B, -C and -DR antigens in patients with Graves' disease and their correlation with signs and clinical course. Acta Endocrinol 1981 May; 97(1) : 42-47
12. Farid NR, Barnard J, Kutas C, Noel EP, Marshall WH. HL-A antigen in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. Int Arch Allergy Appl Immun 1975; 49(6) : 837-842
13. Farid NR, Bear JC. The human major histocompatibility complex and endocrine disease. Endocrin Rev 1981 Winters; 2(1): 50-86
14. Ford D, Knight JQ, Reeve JK, Stewart RDH. Histocompatibility antigens in Graves' disease. Aust NZ J Med 1976 Aug; 6(4): 297-299
15. Grumet FC, Payne RO, Konishi J. HL-A antigens as markers for disease suscepibility and autoimmunity in Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 1974 Dec; 39(6): 1115-1119
16. Weissel M, Hofer R, Zasmeta H, Mayr WR. HLA-DR and Hashimoto's thyroiditis. Tissue Antigens 1980 Sep; 16(3): 256-257
17. Farid NR, Sampson L, Moens H, Barnard JM. The assiociation of goitrous autoimmune thyroiditis with HLA-DR5. Tissue Antigens 1981 Mar; 17(3): 265-268
18. Thomsen M, Ryder LP, Bech K, Bliddal H, Feldt-Rasmussen U, Molholm J, Kappelgaard E, Nielsen H, Svejgaard A. HLA-D in Hashimoto's thyroiditis. Tissue Antigens 1983 Feb; 21(2): 173-175
19. Chan SH, Yeo PPB, Lui KF, Wee GB, Woo KT, Lim P, Cheah JS. HLA and thyrotoxicosis (Graves' disease) in Chinese. Tissue Antigens 1978 Aug; 12(2): 109-114
20. Hawkins BR, Chan SH, Charoenwongse P, Guo SS, Hammond MG, Pei J, Sun YP, Tian D, Ye GY, Yi YN, Thyroid disease - Joint report. In: Aizawa M, ed. HLA in Asia-Oceania 1986: the Proceedings of the 3rd Asia-Oceania Histocompatibility Workshop Conference. Hokkaido: Hokkaido University Press, 1986. 368-371
21. Charoenwongse P, Korkij V, Kangwanshiratada O, Noppornpunth V. HLA antigens in Thai psoriatic patients. In: Aizawa M, ed. HLA in Asia-Oceania 1986: the Proceedings of the third Asia-Oceania Histocompatibility Workshop Conference. Hokkaido: Hokkaido University Press, 1986. 657-659
22. Sasazuki T, Matsushita S, Nakamizo Y, Muta M, Matsumoto H, Susuki K. Wang TH, Contractor NM, Pitchappan RM, Charoenwongse P, Lingao AL, Schgal S, Singh T, Mehra NK, Sun YP, Song FG. HLA and psoriasis in Asian population : Joint report. In: Aizawa M, eds. HLA in Asia-Oceania 1986. Sapporo Japan: Hokkaido University Press, 1986. 349-353
23. Kissmeyer-Nielsen F, Kjerbye K.E, Anderson E, Halberg P. HL-A antigens in systemic lupus erythematosus. Transplant Rev 1975; 22: 164-174
24. Matsumoto T, Tsuda H, Hasu H, Takasaki Y. HLA antigens associated with systemic lupus erythematosus. A Japanese Experience. The fifth SEAPAL Congress of Rheumatology, Bangkok. 1984. 5
25. Goldberg MA, Arnett FC, Bias WB, Shulman LE. Histocompatibility antigens in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1976 Mar- Apr; 19(2): 129-132
26. Nies KM, Brown JC, Dubois EL, Quismorio FP, Friou GJ, Terasaki PI. Histocompatibility (HL-A) antigens and lymphocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus (SLE). Arthritis Rheum 1974 Jul-Aug; 17(4): 397-402
27. Stefanova G. Relationship between HLA and other immunological tests in nephropathy

due to SLE. First International Symposium on HLA and Disease. Paris, 1976. 211

28. Stastny P. The distribution of HL-A antigens in black patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Arthritis Rheum 1972 Jul-Aug; 15(4): 455-456
29. Grumet FC, Coukell A, Bodmer JG. Histocompatibility (HL-A) antigens associated with systemic lupus erythematosus: a possible genetic predisposition to disease. N Eng J Med 1971 Jul 22; 285(4) : 193-196
30. Dostal C, Ivanyi D, Macurova H, Hana I, Strejcek J. HLA antigens in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1977 Feb; 36(11) : 83-85
31. Arnett FC, Bias WB, Shulman LE. HL-A antigens in systemic lupus erythematosus (SLE). Arthritis Rheum 1972 Jul-Aug; 15(4): 428
32. Waters H, Konrad P, Walford RL. The distribution of HLA-A histocompatibility factors and genes in patients with systemic lupus erythematosus. Tissue Antigens 1971 Jan; 1(1) : 68-73
33. Svejgaard A, Jirsild C, Staub-Nielsen L, Bodmer H. HLA antigens and diseases: statistical and genetical considerations. Tissue Antigens 1974 Jul; 4(1): 95-105
34. Gladman DD, Terasaki PI, Park MS, Iwaki Y, Louie S, Quismorio FP, Increased frequency of HLA-DRw2 in SLE. Lancet 1979 Oct 27; 2 (8148): 902
35. Winchester RJ, Kunkel HG. The human Ia system. Adv Immunol 1979; 28: 221-292
36. Gibofsky A, Winchester RJ, Palarroya M, DuPont B, Paget S, Lahita R. Contrasting patterns of newer histocompatibility determinants in patients with rheumatoid arthritis and SLE Arthritis Rheum 1978 Jun; Suppl 21: S134-S138
37. Fielder AHL, Walport MJ, Batchelor JR, Rynes RI, Black CM, Dodi IA, Hughes GRV. Familty study of the major histocompatibility complex in patients with systemic lupus erthematosus: importance of null alleles of C4A and C4B in determining disease susceptibility. Br Med J 1983 Feb 5; 286 (6363): 426-428
38. Seignalet J, Mirouze J, Jaffiol C, Selam JL, Lipinski H. HL-A in Graves' disease and in diabetes mellitus insulin-dependent. Tissue Antigens 1975 Oct; 6(4) : 272-472
39. Whittingham S, Morris J, Martin FIR. HL-A8: a genetic link with thyrotoxicosis. Tissue Antigens 1975 Jul; 6 (1) : 23-27
40. Chan SH, Yeo PPB, Tan SH, Wee GB, Lui KF, Cheah JS. Bw46 and DRw9 associations in Singaporean Chinese Graves' disease. Third Asia-Oceania Histocompatibility Workshop Conference. Sapporo Japan, June 27-July 1, 1986. (abstract 119)
41. White SH, Newcomer VD, Mickey MR, Terasaki PI. Disturbance of HL-A antigen frequency in psoriasis. N Engl J Med 1972 Oct 12; 287(15): 740-743
42. Svejgaard A, Nielsen LS, Svejgaard E, Kissmeyer-Nielsen F, Hjortshoj A, Zachariae H. HL-A in psoriasis vulgaris and in pustular psoriasis-population and family studies. Br J Dermatol 1974 Aug; 91 (2) : 145-153
43. Krulig L, Farber EM, Grumet FC, Payne RO. Histocompatibility (HL-A) antigens in psoriasis. Arch Dermatol 1975 Jul; 111(7): 857-860
44. McMichael AJ, Morhenn V, Payne R, Sasazuki T. Farber EM. HLA-C and D antigens associated with psoriasis. Br J Dermatol 1978 Mar; 98(3): 287-292
45. Gunn I, Leheny W, Lakshmipathi T, Lamont MA, Faed M. HL-A antigens in a Scottish psoriasis population. Tissue Antigens 1979 Aug; 14(2): 157-164
46. Tiilikainen A, Lassus A, Karvonen J, Vartiainen P, Julin M. Psoriasis and HLA-Cw6. Br J Dermatol 1980 Feb; 102(2): 179-184
47. Hawkins BR, Tiwari JL, Lowe N, Wolfish P. Joint report - HLA and psoriasis. In: Terasaki PI, eds. Histocompatibility Testing 1980. Los Angeles, California: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1980. 711-714
48. Chiewsilp P, Charoenwongse P, Chandanayingyong D. HLA antigens in Thai-Chinese. In: Aizawa M, ed. HLA in Asia-Oceania 1986 : the Proceedings of the 3rd Asia-Oceania Histocompatibility Workshop Conference. Hokkaido University Press, 1986. 241-251