

การกระจายตัวของ *HLA-B* อัลลีล ในตัวอย่างจาก โครงการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยครั้งที่ 3

สุรค์เมธ มหาศิริมงคล พ.บ., วท.ม. (ระบาดวิทยาพันธุศาสตร์), ปร.ด. (พันธุศาสตร์มนุษย์)*

ชยพล สมบูรณ์ยศเดช วท.บ. (เทคโนโลยีชีวภาพ), วท.ม. (เภสัชวิทยา)*

สาณิตย์ คัมภีรศาสตร์ ค.บ. (วิทยาศาสตร์ทั่วไป)*

สุกัญญา วัฒนาโภคยกิจ วท.บ. (ชีววิทยา), ส.ม. (บริหารสาธารณสุข)*

นุสรรา สัตย์เพริศพราย วท.บ. (เทคนิคการแพทย์), ปร.ด. (จุลชีววิทยาและภูมิคุ้มกันวิทยา)*

วิมาลา อินอุ้นโชติ วท.บ. (ชีววิทยาประยุกต์)*

วิชัย เอกพลากร พ.บ., Ph.D. (Epidemiology)**

นवलจันทร์ วิจักขณ์จินดา วท.บ. (เทคนิคการแพทย์), วท.ม. (พยาธิวิทยาคลินิก),

ปร.ด. (วิทยาศาสตร์การแพทย์)*

* ศูนย์พันธุศาสตร์การแพทย์ สถาบันชีววิทยาศาสตร์ทางการแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

** ภาควิชาเวชศาสตร์ชุมชน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ ลักษณะทางพันธุกรรมของ *HLA-B* มีความสำคัญทางคลินิก การกระจายตัวของ *HLA-B* อัลลีลในแต่ละภูมิภาค เป็นข้อมูลจำเป็นในการพิจารณาส่งตรวจ *HLA-B* เพื่อหลีกเลี่ยงการให้ยาแก่ผู้มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะผื่นแพ้ยา รุนแรงชนิด Steven Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) คณะผู้วิจัยศึกษาการกระจายตัวของ *HLA-B* อัลลีลในตัวอย่างของโครงการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยครั้งที่ 3 โดยสุ่มตัวอย่าง 650 รายจาก 4 ภูมิภาคและกรุงเทพมหานคร พบ *HLA-B*15:02* อัลลีล ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิด SJS/TEN จากยา carbamazepine บ่อยที่สุดในกรุงเทพมหานคร (ร้อยละ 10.00) และภาคใต้ (ร้อยละ 9.50) และรองลงมาคือภาคกลาง (ร้อยละ 9.25) ภาคเหนือ (ร้อยละ 8.39) และภาคตะวันออกเฉียงเหนือ (ร้อยละ 7.33) ตามลำดับ พบ *HLA-B*58:01* อัลลีล ซึ่งสัมพันธ์กับ SJS/TEN จากยา allopurinol มากในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ (ร้อยละ 9.00) และกรุงเทพมหานคร (ร้อยละ 9.00) พบได้น้อยลงในภาคเหนือ (ร้อยละ 6.38) ภาคกลาง (ร้อยละ 5.00) และภาคใต้ (ร้อยละ 4.50) และพบ *HLA-B*35:05* อัลลีลที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดผื่นแพ้จากยา nevirapine ได้บ่อยที่สุดในภาคใต้ (ร้อยละ 4.00) และพบได้น้อยลงในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ (ร้อยละ 3.33) ภาคกลาง (ร้อยละ 2.25) กรุงเทพมหานคร (ร้อยละ 2.00) และภาคเหนือ (ร้อยละ 0.67) ผลการศึกษานี้บ่งชี้ว่า *HLA-B* บางอัลลีลมีการกระจายตัวต่างกันในแต่ละภูมิภาค ซึ่งอาจขึ้นอยู่กับลักษณะการอพยพของบรรพบุรุษ ข้อมูลการกระจายตัวของ *HLA-B* อัลลีลที่เสี่ยงต่อการเกิดอาการผื่นแพ้ยา รุนแรง ข้อมูลเหล่านี้เป็นประโยชน์ต่อ บริการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ในประเทศไทย

คำสำคัญ: *HLA-B* อัลลีล, ประชากรไทย, เภสัชพันธุศาสตร์, ผื่นแพ้ยา รุนแรง

บทนำ

Human leukocyte antigen (HLA) เป็นโปรตีนบนผิวของเซลล์ทั่วไป ถูกถอดรหัสมาจากยีนบนโครโมโซมคู่ที่ 6 บทบาทสำคัญของ HLA คือการนำเสนอแอนติเจน แผลกปลอม ที่เข้ามาภายในร่างกายต่อเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน HLA ประกอบไปด้วย 3 กลุ่มคือ HLA class I, class II และ class III โดยแต่ละกลุ่มจะมีความสำคัญต่างกันออกไป HLA class I เป็นกลุ่มยีนที่มีความหลากหลายทางพันธุกรรมมากที่สุดและมีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ HLA class I ประกอบไปด้วยยีนย่อยหรือโลคัส (locus) ที่สำคัญได้แก่ *HLA-A*, *HLA-B*, และ *HLA-C*

ในปัจจุบันมีรายงานการศึกษาถึง *HLA-B* อัลลีลที่สำคัญต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยเฉพาะการเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงทางระบบผิวหนังที่เรียกว่า Severe cutaneous adverse reaction (SCAR) ซึ่งรวม Steven Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) อาการดังกล่าวสามารถเกิดขึ้นได้เนื่องจากยา หรือผลิตภัณฑ์จากยามีโครงสร้างที่สามารถจับกับ HLA โมเลกุลบางอัลลีลได้แบบจำเพาะ ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงหน้าที่ทำให้ HLA โมเลกุลนั้นๆ สามารถจับกับโปรตีนบางชนิดที่มีอยู่ในร่างกายและกระตุ้นให้เกิดภาวะ hypersensitivity⁽¹⁾ โดยมีรายงานพบว่าผู้ป่วยที่มี *HLA-B*15:02* อัลลีลที่ได้รับยา carbamazepine จะมีโอกาสเกิดอาการผื่นแพ้ยาแบบ Steven Johnson's syndrome (SJS) ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี *HLA-B*15:02* อัลลีล ถึง 2504.7 เท่า⁽²⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของ *HLA-B*58:01* อัลลีลต่อการเกิดอาการ SJS ในอาสาสมัครที่ได้รับยา allopurinol^(3,4) การศึกษาถึงความสัมพันธ์ของ *HLA-B*57:01* อัลลีลต่อการเกิดภาวะ hypersensitivity ในอาสาสมัครที่ได้รับยา abacavir⁽⁵⁾ และในปี พ.ศ. 2552 มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง *HLA-B*35:05* อัลลีลต่อการเกิด skin rash ในอาสาสมัครที่ได้รับยา nevirapine⁽⁶⁾ ดังนั้นการศึกษาหาชนิดของ *HLA-B* อัลลีลและการกระจายตัวในประชากรจึงมีความสำคัญ สามารถ

นำมาประยุกต์ใช้ในการศึกษาทางเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงทางระบบผิวหนัง

การศึกษาการกระจายตัวของ *HLA-B* อัลลีล พบความแตกต่างของการกระจายตัวของ *HLA-B* อัลลีลระหว่างประชากรในเอเชียตะวันออกเฉียงเหนือ (เกาหลี ญี่ปุ่น) และประชากรในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (จีน ไทย มาเลเซีย) เช่น การกระจายตัวของ *HLA-B*15:02* อัลลีลของประชากรในเอเชียตะวันออกเฉียงเหนือ จากการศึกษาในประชากรญี่ปุ่นพบร้อยละ 0.1 เมื่อเทียบกับการกระจายตัวในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ซึ่งทำการศึกษาในประชากรจีนอื่น พบร้อยละ 7.1⁽⁷⁾ สำหรับการศึกษาการกระจายตัวของ *HLA-B* อัลลีลในประชากรไทยนั้น ในปี พ.ศ. 2553 ได้มีการศึกษาการกระจายตัวของ *HLA-B* อัลลีลในประชากรไทยในอาสาสมัครที่มีภูมิลาเนาในภูมิภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศเท่านั้น⁽⁸⁾ ทำให้ข้อมูลที่ได้ไม่เป็นตัวแทนของประชากรไทยทั้งประเทศ ในปีเดียวกันมีการศึกษาโดยใช้จำนวนอาสาสมัครที่มากขึ้น แต่ยังไม่มีการแบ่งกลุ่มประชากรตามภูมิภาคของประเทศไทย⁽⁹⁾ และเป็นการรายงานผล *HLA-B* อัลลีล ความละเอียด 2 ตำแหน่ง ทำให้ไม่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในงานทางเภสัชพันธุศาสตร์ได้อย่างเต็มที่

แม้ว่าปัจจุบันจะมีความก้าวหน้าทางด้านเทคโนโลยีในศึกษาหาชนิดของ *HLA-B* อัลลีลได้ละเอียดถึง 4-6 ตำแหน่ง แต่ยังคงไม่มีรายงานลักษณะการกระจายตัวของ *HLA-B* อัลลีลในประชากรแต่ละภูมิภาคของประเทศไทย ซึ่งข้อมูลการกระจายตัวของลักษณะพันธุกรรมที่มีความสำคัญทางคลินิกจะเป็นประโยชน์ในการพิจารณาการใช้ลักษณะทางพันธุกรรมนั้นๆ ในการดูแลรักษาผู้ป่วยหรือการป้องกันการเกิดภาวะผื่นแพ้ยารุนแรง การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการกระจายตัวของ *HLA-B* อัลลีลในภูมิภาคต่างๆของประเทศไทย โดยศึกษาจากตัวอย่างจากโครงการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยครั้งที่ 3 ซึ่งได้ดำเนินการในปี 2547 ที่ผ่านมา

วิธีการศึกษา

ตัวอย่าง

คณะผู้วิจัยได้รับอนุมัติให้ใช้ตัวอย่างเลือดจากโครงการสำรวจสุขภาพของประชาชนไทยครั้งที่ 3 จากคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวินิจฉัยในคนของกระทรวงสาธารณสุข ซึ่งโครงการสำรวจสุขภาพดังกล่าวมีการออกแบบการสุ่มตัวอย่างที่รัดกุมและเป็นไปตามหลักสถิติเพื่อให้ได้ตัวแทนประชาชนชาวไทยที่น่าเชื่อถือ โดยการสุ่มตัวอย่างเป็นแบบ multi-stage sampling ตามข้อมูลในทะเบียนราษฎร ใช้การสุ่มจากสามจังหวัดในแต่ละ 12 เขตราชการและกรุงเทพมหานคร การสุ่มตัวอย่างดำเนินการอย่างอิสระ คือโอกาสของการถูกเลือกเป็นสัดส่วนกับขนาดของประชากรของจังหวัดนั้น ๆ ผู้วิจัยได้ทำการสุ่มตัวอย่าง จำนวน 50 รายจากแต่ละเขตราชการ แบ่งเป็นเพศชาย 25 คนและเพศหญิง 25 คน (ตารางที่ 1) ซึ่งถูกสุ่มขึ้นมาโดยวิธี simple random with replacement จากกลุ่มเป้าหมาย 4 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ชายอายุ 15-59 ปี กลุ่มผู้หญิงอายุ 15-59 ปี กลุ่มผู้ชายอายุ 60 ปีขึ้นไป และกลุ่มผู้หญิงอายุ 60 ปีขึ้นไป ในกรณีนี้

ไม่พบบุคคลที่ถูกสุ่มไว้ก่อน บุคคลที่อยู่ในลำดับถัดไปที่มีอายุ เพศ จากหมู่บ้านเดียวกันจะถูกเลือกขึ้นมาทดแทน จากการสุ่มตัวอย่าง ตามเขตราชการได้จำนวนตัวอย่างของประชากรภาคเหนือจำนวน 150 ราย จำนวนตัวอย่างของประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือ 150 ราย จำนวนตัวอย่างของประชากรภาคกลาง 200 ราย จำนวนตัวอย่างของประชากรภาคใต้ 100 ราย และจำนวนตัวอย่างของประชากรกรุงเทพมหานคร 50 ราย รวมทั้งสิ้น 650 ราย

วิธีทางห้องปฏิบัติการ

ตัวอย่างเลือดที่ถูกสุ่มเลือกจะถูกนำมาสกัดสารพันธุกรรม (DNA) โดยชุดสกัดสำเร็จรูป (QIAamp DNA Blood Mini Kit, QIAGEN Group, Hilden, Germany) ตามขั้นตอนที่ระบุไว้ในคู่มือชุดน้ำยา สารพันธุกรรมที่ได้ถูกวัดปริมาณและคุณภาพด้วยเครื่อง NanoDrop™ 1000 Spectrophotometer (Thermo Scientific, DE, USA)

การตรวจวิเคราะห์ HLA-B อัลลีล ใช้เทคนิค reverse sequence-specific oligonucleotide probes (SSO)

ตารางที่ 1 ลักษณะของประชากรแยกตามภูมิภาค และ จังหวัดที่ใช้สำหรับการสุ่มตัวอย่าง

ภาคในประเทศไทย	เขตราชการ	จังหวัด	จำนวนตัวอย่าง		
			เพศชาย	เพศหญิง	รวม
กลาง	1	สมุทรปราการ, นนทบุรี, ปทุมธานี	25	25	200
		ลพบุรี, ชัยนาท, สุพรรณบุรี	25	25	
		ชลบุรี, ระยอง, ปราจีนบุรี	25	25	
		ราชบุรี, สมุทรสาคร, เพชรบุรี	25	25	
ตะวันออกเฉียงเหนือ	5	นครราชสีมา, สุรินทร์, มหาสารคาม	25	25	150
		ขอนแก่น, เลย, สกลนคร	25	25	
		อุบลราชธานี, อำนาจเจริญ, ร้อยเอ็ด	25	25	
เหนือ	8	นครสวรรค์, กำแพงเพชร, ตาก	25	25	150
		แพร่, พิชณุโลก, พิจิตร	25	25	
		เชียงใหม่, พะเยา, เชียงราย	25	25	
ใต้	11	นครศรีธรรมราช, ภูเก็ต, สุราษฎร์ธานี	25	25	100
		สงขลา, ตรัง, พัทลุง	25	25	
กรุงเทพมหานคร	13	กรุงเทพมหานคร	25	25	50
รวม					650

hybridization ด้วยชุดน้ำยาสำเร็จรูป WAKFlow® HLA Typing Kit (Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd., Hiroshima, Japan) ตามวิธีการและขั้นตอนในคู่มือที่มาพร้อมกับชุดน้ำยา ตรวจวัดปฏิกิริยาด้วยด้วยเครื่อง Luminex-100 (Luminex®, Madison, WI, USA) และแปลผลด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป WAK-Flow® Typing Software (Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd., Hiroshima, Japan)

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ความแตกต่างของการกระจายตัวของ *HLA-B* อัลลีลในแต่ละภูมิภาคนั้น วิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม UNPHASED version 3.5.1.2 โดย มีค่านัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ผลการศึกษา

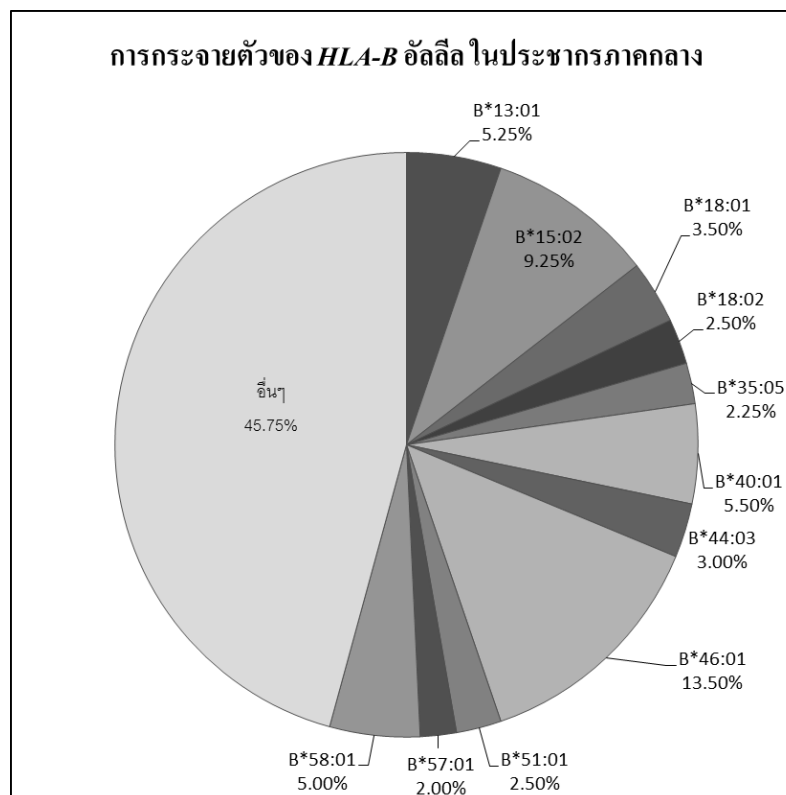
การกระจายตัวของ *HLA-B* อัลลีลในตัวอย่างจากโครงการสำรวจสุขภาพของประชาชนไทยครั้งที่ 3 จำนวน 650 ตัวอย่าง ตรวจพบ *HLA-B* อัลลีลในประเทศไทยทั้งหมด 91 อัลลีล ผลการวิเคราะห์การกระจายตัวของ

HLA-B อัลลีลในประชากรไทยภาคกลาง ภาคเหนือ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ภาคใต้ และประชากรกรุงเทพมหานครได้แสดงในภาพที่ 1-5 ตามลำดับ โดยได้เปรียบเทียบความแตกต่างของการกระจายตัวของ *HLA-B* อัลลีลที่มีความถี่การกระจายตัวมากกว่าร้อยละ 5.00 และ *HLA-B* อัลลีลที่มีความสำคัญทางคลินิก (*HLA-B*15:02*, *HLA-B*35:05*, *HLA-B*57:01* และ *HLA-B*58:01*) ดังรายละเอียดในตารางที่ 2

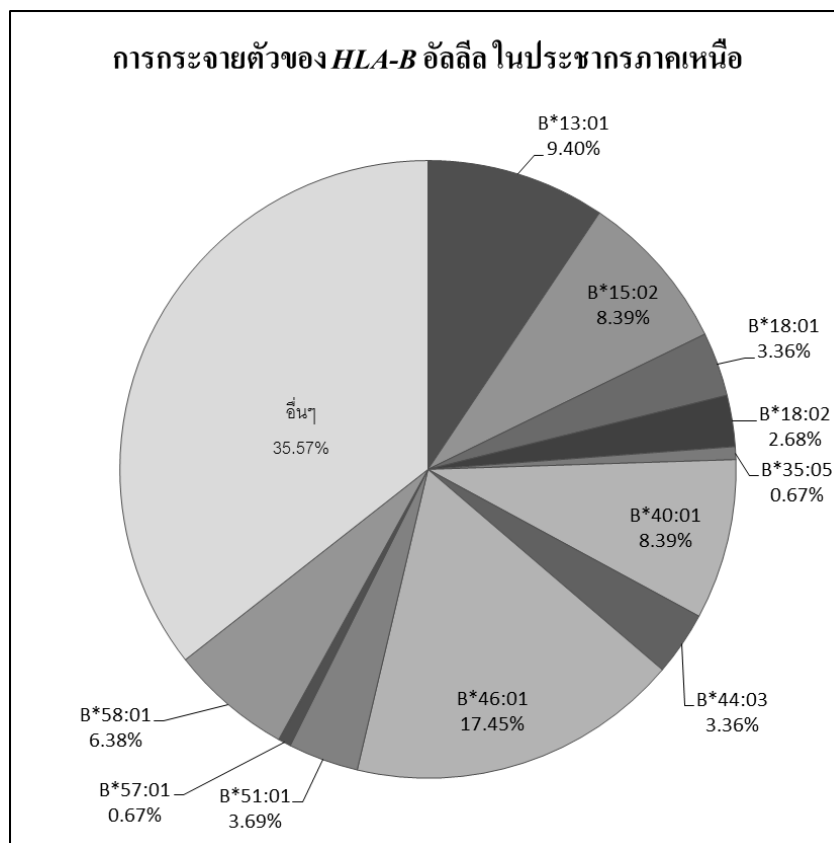
ความแตกต่างการกระจายตัวของ *HLA-B* อัลลีลในแต่ละภูมิภาคของประชากรไทย

การเปรียบเทียบการกระจายตัวของ *HLA-B* อัลลีลในแต่ละภูมิภาคของประชากรไทยพบว่ามีความแตกต่างกัน โดยพบความแตกต่างในกลุ่มประชากรต่อไปนี้ คือ ประชากรภาคกลางและประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ($p=0.03$) ประชากรภาคเหนือและประชากรกรุงเทพมหานคร ($p=0.007$) ประชากรภาคเหนือและประชากรภาคใต้ ($p=0.0002$) และพบความแตกต่างระหว่างประชากรภาคใต้และประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ($p=8 \times 10^{-5}$) (ตารางที่ 3)

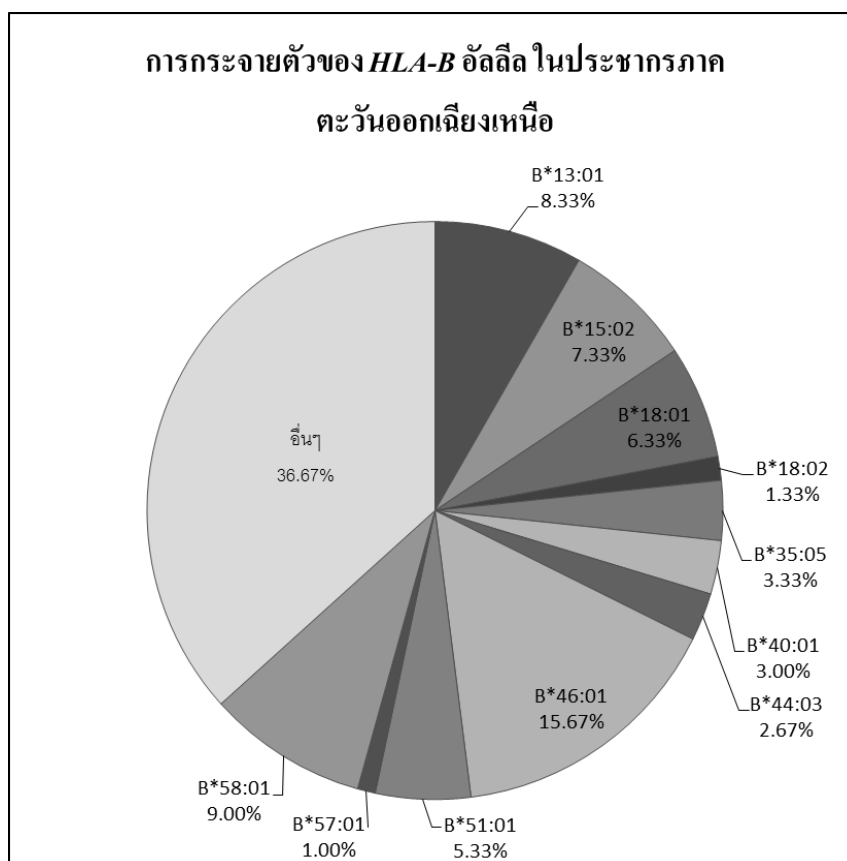
ภาพที่ 1 การกระจายตัวของ *HLA-B* อัลลีลในประชากรภาคกลาง



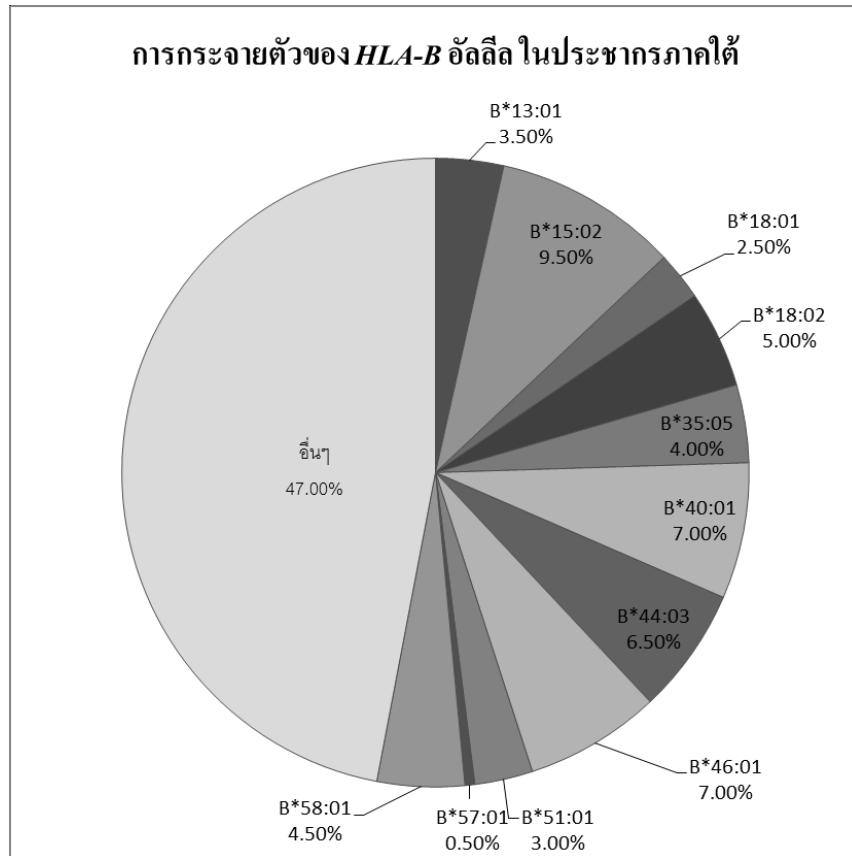
ภาพที่ 2 การกระจายตัวของ *HLA-B* อัลลีลในประชากรภาคเหนือ



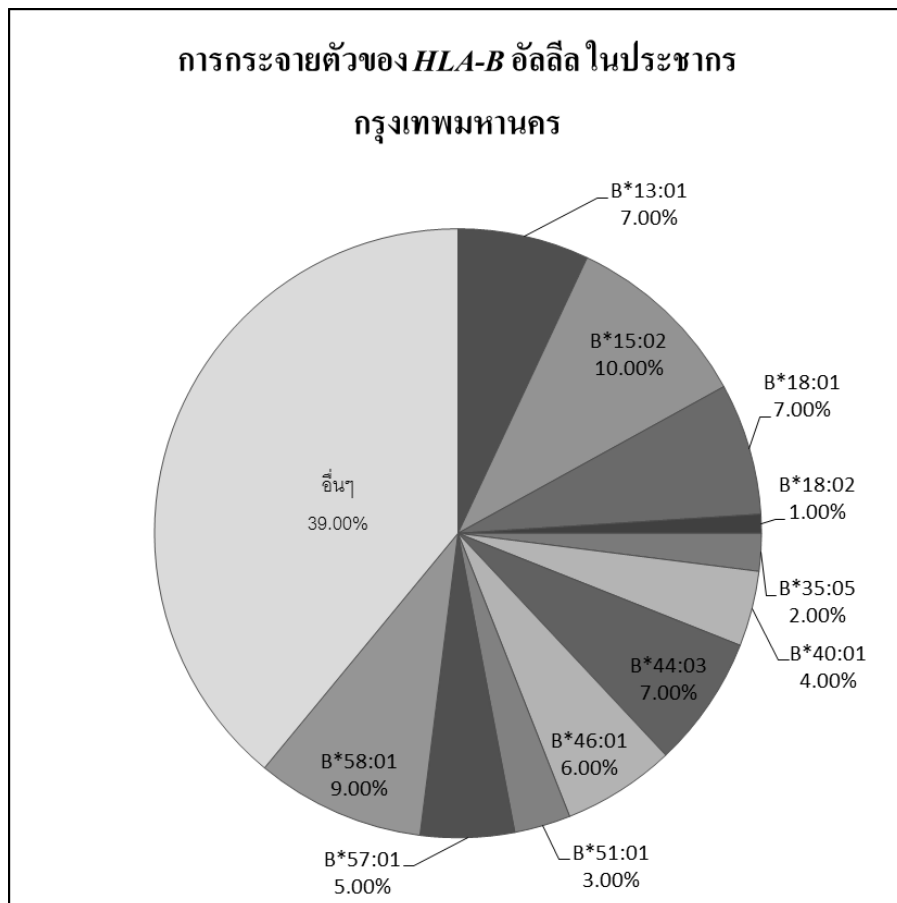
ภาพที่ 3 การกระจายตัวของ *HLA-B* อัลลีลในประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือ



ภาพที่ 4 การกระจายตัวของ *HLA-B* อัลลีลในประชากรภาคใต้



ภาพที่ 5 การกระจายตัวของ *HLA-B* อัลลีลในประชากรกรุงเทพมหานคร



ตารางที่ 2 ร้อยละความถี่การกระจายตัวของ HLA-B อัลลีลที่พบได้บ่อย 10 อันดับแรกในแต่ละภูมิภาคของประชากรไทย

อันดับที่	ภาคเหนือ		ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ		ภาคกลาง		กรุงเทพมหานคร		ภาคใต้	
	HLA-B allele	%	HLA-B allele	%	HLA-B allele	%	HLA-B allele	%	HLA-B allele	%
1	HLA-B*46:01	17.45	HLA-B*46:01	15.67	HLA-B*46:01	13.50	HLA-B*15:02	10.00	HLA-B*15:02	9.50
2	HLA-B*13:01	9.40	HLA-B*58:01	9.00	HLA-B*15:02	9.25	HLA-B*58:01	9.00	HLA-B*40:01	7.00
3	HLA-B*15:02	8.39	HLA-B*13:01	8.33	HLA-B*40:01	5.50	HLA-B*18:01	7.00	HLA-B*46:01	7.00
4	HLA-B*40:01	8.39	HLA-B*15:02	7.33	HLA-B*13:01	5.25	HLA-B*44:03	7.00	HLA-B*44:03	6.50
5	HLA-B*58:01	6.38	HLA-B*18:01	6.33	HLA-B*58:01	5.00	HLA-B*13:01	7.00	HLA-B*18:02	5.00
6	HLA-B*51:01	3.69	HLA-B*51:01	5.33	HLA-B*52:01	4.75	HLA-B*46:01	6.00	HLA-B*40:06	4.50
7	HLA-B*18:01	3.36	HLA-B*38:02	4.33	HLA-B*38:02	4.00	HLA-B*57:01	5.00	HLA-B*58:01	4.50
8	HLA-B*44:03	3.36	HLA-B*35:05	3.33	HLA-B*18:01	3.50	HLA-B*40:01	4.00	HLA-B*35:05	4.00
9	HLA-B*52:01	3.36	HLA-B*40:01	3.00	HLA-B*13:02	2.75	HLA-B*07:05	3.00	HLA-B*38:02	4.00
10	HLA-B*38:02	2.68	HLA-B*27:06	3.00	HLA-B*44:03	2.75	HLA-B*51:01	3.00	HLA-B*52:01	4.00

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบความถี่ของอัลลีลในแต่ละภูมิภาค

	ภาคเหนือ	ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ	ภาคกลาง	กรุงเทพมหานคร	ภาคใต้
ภาคเหนือ		0.00182	0.00131	0.00721	0.00742
ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ	0.069		0.00211	0.00333	0.00841
ภาคกลาง	0.093	0.03		0.00309	0.00156
กรุงเทพมหานคร	0.007*	0.09	0.081		0.00206
ภาคใต้	0.0002*	8×10^{-5} *	0.099	0.19	

□ = ค่า P-value แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ * $p < 0.05$

■ = ค่า *Fst* Pairwise Differences

สำหรับการกระจายตัวของ *HLA-B* อัลลีลในประชากรไทยภาคกลางกับภาคเหนือ ภาคกลางกับภาคใต้ ภาคกลางกับกรุงเทพมหานคร และภาคตะวันออกเฉียงเหนือกับกรุงเทพมหานคร ไม่พบความแตกต่างของการกระจายตัว

วิจารณ์

จากผลการศึกษาจะเห็นได้ว่า การกระจายตัวของ *HLA-B* อัลลีลในประชากรไทยจากแต่ละภูมิภาคนั้นมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยอัลลีลที่พบได้บ่อยที่สุดในประชากรไทยคือ *HLA-B*46:01* อัลลีล ซึ่งพบได้เป็นอันดับ 1 ของประชากรไทยภาคเหนือ (ร้อยละ 17.45) ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ (ร้อยละ 15.67) ภาคกลาง (ร้อยละ 13.50) และพบเป็นอันดับ 2 ในภาคใต้ (ร้อยละ 7.00) และเป็นอันดับ 6 ในกรุงเทพมหานคร (ร้อยละ 6.00) นอกจากนี้ ยังได้ข้อมูล *HLA-B* อัลลีลที่มีความสำคัญทางเภสัชพันธุศาสตร์ เพื่อทำนายโอกาสการเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงทางระบบผิวหนัง เช่น *HLA-B*15:02* อัลลีล ซึ่งมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดอาการ SJS ในผู้ป่วยที่ได้รับยา carbamazepine^(2,10-12) โดยสามารถพบได้ในประชากรในกรุงเทพมหานคร ภาคใต้ ภาคกลาง ภาคเหนือ และภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ร้อยละ 10.00, 9.50, 9.25, 8.39 และ 7.33 ตามลำดับ ส่วน *HLA-B*58:01* อัลลีลที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการ SJS ในผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol^(3,4) พบได้บ่อยในประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และในกรุงเทพมหานคร ร้อยละ 9.00 พบในประชากรภาคเหนือ ภาคกลาง และภาคใต้ ร้อยละ 6.38, 5.00 และ 4.50 ตามลำดับ *HLA-B*57:01* อัลลีลที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ hypersensitivity ในผู้ป่วยที่ได้รับยา abacavir⁽⁵⁾ พบได้บ่อยในประชากรในกรุงเทพมหานคร (ร้อยละ 5.00) พบในประชากรภาคกลาง ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ภาคเหนือและภาคใต้ ร้อยละ 2.00, 1.00, 0.67 และ 0.50 ตามลำดับ สุดท้าย *HLA-B*35:05*

อัลลีลที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ hypersensitivity จากยา nevirapine⁽⁶⁾ พบได้มากที่สุดในการประชากรภาคใต้ (ร้อยละ 4.00) สำหรับประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ภาคกลาง กรุงเทพมหานคร และภาคเหนือ พบร้อยละ 3.33, 2.00, 2.00 และ 0.67 ตามลำดับ

ผลการศึกษาบ่งชี้ว่าการกระจายตัวของ *HLA-B* แต่ละอัลลีลนั้นมีการกระจายตัวที่แตกต่างกันในแต่ละภูมิภาคของประเทศไทยซึ่งอาจจะขึ้นอยู่กับประวัติการเคลื่อนย้ายถิ่นฐานของประชากร เช่นการกระจายตัวของ *HLA-B*15:02* ในประชากรไทย เนื่องจากประกอบด้วยประชากรหลายเชื้อชาติที่ย้ายถิ่นฐานมาจากหลายประเทศในช่วงสมัยต้นกรุงรัตนโกสินทร์ มีการย้ายถิ่นฐานของประชากรจีนจำนวนมากเข้าสู่ประเทศไทยและส่วนใหญ่มีการตั้งถิ่นฐานในกรุงเทพมหานคร จากการศึกษาของ Hung SI และคณะ ในกลุ่มประชากรจีนฮั่น (Han Chinese population) พบการกระจายตัวของ *HLA-B*15:02* อัลลีลร้อยละ 7.1⁽⁷⁾ ส่วนในประชากรไทยภาคใต้อาจจะได้รับผลกระทบจากการเคลื่อนย้ายถิ่นฐานของประชากรมลายู การศึกษากลุ่มประชากรมาเลเซียพบการกระจายตัวของ *HLA-B*15:02* อัลลีลร้อยละ 8.4 ซึ่งมีร้อยละการกระจายตัวใกล้เคียงกับการกระจายตัวของ *HLA-B*15:02* อัลลีลในประชากรไทย⁽⁷⁾

การศึกษากการกระจายตัวของ *HLA-B* อัลลีลในประชากรไทยนั้น นอกจากจะศึกษาเพื่อเป็นฐานข้อมูลในการศึกษาทางเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อป้องกันและหลีกเลี่ยงความเสี่ยงที่เกิดขึ้นจากอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงทางระบบผิวหนังจากการใช้ยาแล้ว ยังเป็นประโยชน์ต่อการกำหนดนโยบายการให้บริการการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ในประชากรไทย ผลการศึกษานี้พบว่าความถี่ของ *HLA-B*15:02*, *HLA-B*58:01*, *HLA-B*57:01*, *HLA-B*35:05* ไม่แตกต่างกันมากในประชากรไทยดังนั้นการให้บริการทางเภสัชพันธุศาสตร์น่าจะให้บริการเหมือนกันสำหรับประชากรในแต่ละภูมิภาค

ข้อเสนอแนะ

อัลลีลของ HLA-B ที่พบบ่อยในประเทศไทยมีความแตกต่างกันระหว่างภูมิภาคอยู่บ้าง แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีผลต่อการตัดสินใจทางนโยบายสำหรับการตรวจ HLA-B*15:02, HLA-B*58:01, HLA-B*57:01 และ HLA-B*35:05

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

เอกสารอ้างอิง

- Illing PT, Vivian JP, Dudek NL, Kostenko L, Chen Z, Bharadwaj M, et al. Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. *Nature* 2012;486:554-8.
- Hung SI, Chung WH, Chen YT. HLA-B genotyping to detect carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome: Implications for personalizing Medicine. *Personalized Med* 2005; 2: 225-37.
- Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B*58:01 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:4134-9.
- Tassaneeyakul W, Jantararungton T, Chen Pei, Lin PY, Tiamkao S, Khunarkornsiri U, et al. Strong association between HLA-B*58:01 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19:704-9.
- Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*57:01 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568-79.
- Chantarangsu S, Mushiroda T, Mahasirimongkol S, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Manosuthi W, et al. HLA-B*35:05 allele is a strong predictor for nevirapine-induced skin adverse drug reactions in HIV-infected Thai patients. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19:139-46.
- Hung SI, Chung WH, Chen YT. Genetics of severe drug hypersensitivity reactions in Han Chinese. In: Pichler WJ, editor. *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007. p. 55-64.
- Romphruk AV, Rompruk A, Kongmaroeng C, Klumkrathok K, Paupairoj C, Leelayuwat C. HLA class I and II alleles and haplotypes in ethnic Northeast Thais. *Tissue Antigens* 2010;75:701-11.
- Kupatawintu P, Pheanchaoen S, Srisuddee A, Tanaka H, Tadokoro K, Nathalang O. HLA-A, -B, -DR haplotype frequencies in the Thai stem cell donor registry. *Tissue Antigens* 2010;75:730-6.
- Man CBL, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau KM, Chen ASH, et al. Association between HLA-B*15:02 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia* 2007;48:1015-8.
- Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararungton T, Chen P, Lin SY, Chen WH, et al. Association between HLA-B*15:02 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in Thai population. *Epilepsia* 2010;51:926-30.
- Chen P, Lin JJ, Lu CS, Ong CT, Hsieh PF, Yang CC, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*15:02 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011;364:1126-33.

Abstract: HLA-B Allelic Distribution in Samples from Thailand National Health Examination Survey

Surakameth Mahasirimongkol, M.D., M.S. (Genetic Epidemiology), Ph.D. (Human Genetics)*; Chayapol Somboonyosdech, B.S. (Biotechnology), M.S. (Pharmacology)*; Sanit Kumperasart, B.Ed (General Sciences)*; Sukanya Wattanapokayakit, B.S. (Biology), M.P.H. (Public Health Administration)*; Nusara Satproedprai, B.S. (Medical Technology), Ph.D. (Microbiology and Immunology)*; Wimala Inunchot, B.S. (Applied Biology)*; Wichai Aekplakorn, M.D., Ph.D. (Epidemiology)**; Nuanjun Wichukchinda, B.S. (Medical Technology), M.S. (Clinical Pathology), Ph.D. (Medical Sciences)*

*Medical Genetics Center, Medical Life Science Institute, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health; **Department of Community Medicine, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Journal of Health Science 2014;23:191-200.

HLA-B allele is a clinically relevant genetic marker in pharmacogenomics. Carrier status of at risk allele is useful information for avoidance of serious cutaneous adverse reactions. Therefore information of regional allelic distribution of *HLA-B* in Thailand is essential for consideration processes for adoption of the genetic testing to avoid drug induced severe cutaneous adverse reaction (SCAR), including Steven Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN). This study reported the distribution of *HLA-B* alleles in 650 samples, which were randomly sampled from the 3rd Thailand National Health Examination Survey to represent population of 4 regions and the capital city, Bangkok. It was found that the *HLA-B* *15:02 allele, associated with carbamazepine induced of SJS/TEN, was detected at highest prevalence in Bangkok (10.00%) and the southern region (9.50%). The frequency of *HLA-B**15:02 allele in northeast, north, and central were 7.33%, 8.39% and 9.25%, respectively. The *HLA-B**58:01, associated with allopurinol induced SJS/TEN was the most frequent allele found in the northeast area (9.00%) and Bangkok (9.00%) but its frequency was low in the northern (6.38%), central (5.00%) and southern area (4.50%). In contrast, the *HLA-B**35:05 allele, associated with nevirapine induced rash, was most commonly found in the southern area (4.00%) and less common in the northeast (3.33%), central (2.25%), Bangkok (2.00%) and northern areas (0.67%). These results indicated that the distributions of *HLA-B* alleles are different in each region of Thailand, which may depend on the pattern of ancestral migration. The data on the distribution of *HLA-B* alleles from major geographic regions of Thailand are useful information for policy adoption of pharmacogenomics testing services in Thailand.

Key words: *HLA-B* allele, Thai population, pharmacogenomics, severe cutaneous adverse reaction