

การสร้างภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจน D จากการรับเลือด Asian-Type DEL

Anti-D Alloimmunization by Asian-Type DEL in Blood Transfusion

ปาริชาติ เดตพิชัย, วท.ม., ชฎาพร จุติชอบ, วท.บ.

Parichat Detpichai, M.Sc, Chadaporn Chutichob, B.Sc.

Abstract

Asian-Type DEL phenotype is a common type of Del phenotype found in Asian populations. It results from very low expression of the RhD antigen, primarily associated with a mutation in the RHD gene at position 1227 of exon 9, changing from Guanine (G) to Adenine (A) (c.1227G>A). This leads to very low expression of the D antigen compared to Rh-positive individuals, with only about 3,000 loci per red blood cells. Standard serological tests yield negative results, similar to Rh(D)-negative blood. Only adsorption-elution or molecular techniques can differentiate Asian-Type Del phenotype from Rh negative patients. This article aims to study research reported on anti-D alloimmunization from Rh DEL phenotype blood transfusions in Rh negative patients. This is crucial for guiding blood transfusion strategies, preventing antibody production, and efficiently managing blood resources. The study compiled published research data from PubMed and Scopus databases using the keywords Rh negative, Asian-Type DEL, Del phenotype and alloimmunization. Studies have shown that Rh negative patients, particularly those in Asian countries, can develop anti-D alloimmunization against antigen D by receiving Asian-Type DEL blood transfusions. Screening to distinguish Asian-Type Del donors from true D-negative

is therefore crucial. Furthermore, studies have not found primary or secondary anti-D alloimmunization in Asian-Type Del individuals from Rh-positive blood exposure. Considering Rh-positive blood transfusions for Asian-Type Del patients is thus a promising future approach, pending further research. This approach would benefit patients by providing faster blood transfusions, reducing waiting times for scarce blood, and would also improve blood services by managing the shortage of Rh-negative blood. It also benefits in blood collection and transfusions service to maximize the utilization of available RhD-negative blood resource. Furthermore, it also brings benefit to blood services in managing the scarcity of RhD-negative blood to maximize benefits for patients.

Keywords: Rh Negative, Rh Del Phenotype, Asian type Del, alloimmunization

บทคัดย่อ

Asian-Type Del Phenotype เป็นชนิดหนึ่งของ Del Phenotype ที่พบได้บ่อยในประชากรเอเชีย เกิดจากการแสดงออกของแอนติเจน Rh(D) ในระดับต่ำมาก โดยส่วนใหญ่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน RHD ตำแหน่ง 1227 ของ exon 9 จาก Guanine (G) เป็น Adenine (A) (c.1227G>A) ส่งผลให้มีการแสดงออกของแอนติเจน D น้อยมากเพียง 3,000 ตำแหน่งต่อเซลล์เม็ดเลือดแดง เมื่อตรวจด้วยวิธีทางซีโรโลยีในห้องปฏิบัติการทั่วไป จะให้ผล Rh เป็น Negative จำเป็นต้องใช้เทคนิค Adsorption-elution หรือเทคนิคทาง Molecular เท่านั้นในการแยก Asian-Type Del Phenotype ออกจาก Rh Negative บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษางานวิจัยที่ได้มีการรายงานเกี่ยวกับการสร้าง Anti-D Alloimmunization จากการรับเลือด Rh DEL Phenotype ในผู้ป่วย Rh Negative เนื่องจากมีความสำคัญต่อการกำหนดแนวทางการให้เลือด การป้องกันการสร้างแอนติบอดี และการบริหารจัดการทรัพยากรโลหิตได้อย่างมีประสิทธิภาพได้ โดยการศึกษารวบรวมข้อมูลงานวิจัยที่ได้รับการเผยแพร่ตีพิมพ์ในระบบฐานข้อมูล PubMed, Scopus ซึ่งใช้คำสืบค้น ได้แก่ Rh Negative, Asian Type DEL,

วันที่รับ (received) 27 มีนาคม 2569

วันที่แก้ไขเสร็จ (revised) 4 สิงหาคม 2569

วันที่ตอบรับ (accepted) 10 สิงหาคม 2569

Published online ahead of print 19 สิงหาคม 2569

ภาคบริการโลหิตแห่งชาติที่ 11 จังหวัดนครราชสีมา
Regional Blood Centre XI, Thai Red Cross Society,
Nakhon Sri Thammarat

Corresponding Author: ปาริชาติ เดตพิชัย

ภาคบริการโลหิตแห่งชาติที่ 11 จังหวัดนครราชสีมา

Email: parichat.det@hotmail.com

doi:

Del Phenotype, Alloimmunization ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย Rh Negative สามารถกระตุ้นให้มีการสร้างภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจน D จากการรับเลือด Asian-Type Del ได้ โดยเฉพาะประเทศในแถบเอเชีย การตรวจคัดกรองเพื่อระบุผู้บริจาคที่มี Asian-Type Del ออกจาก “True D-negative” จึงมีความสำคัญ นอกจากนี้จากการศึกษากลับไม่พบภาวะ Primary หรือ Secondary Anti-D Alloimmunization ในผู้ที่มี Asian-Type Del จากการได้รับหรือสัมผัสเลือด Rh Positive เลยการพิจารณาการให้เลือด Rh Positive แก่ผู้ที่เป็น Asian-Type Del จึงเป็นอีกแนวทางหนึ่งที่เป็นประโยชน์ในอนาคตที่ยังคงรอข้อมูลยืนยันจากการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม ซึ่งแนวทางดังกล่าวจะส่งผลดีทั้งต่อผู้ป่วยในแง่ของการได้รับโลหิตรวดเร็วขึ้น ลดระยะเวลาการรอคอยโลหิตหายาก อีกทั้งยังส่งผลดีต่องานบริการโลหิตในด้านการบริหารจัดการเลือด Rh Negative ที่มีความขาดแคลนให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วย

คำสำคัญ: Rh Negative, Rh Del Phenotype, Asian-Type DEL, alloimmunization

บทนำ

แอนติเจน D ในหมู่เลือดระบบ Rh มีความสำคัญ รองลงมาจากระบบ ABO เนื่องจากมีความเป็น Immunogenicity สูง กล่าวคือสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้มีการสร้างแอนติบอดีได้ดีกว่าแอนติเจนตัวอื่นๆ ในระบบเดียวกัน โดยหมู่โลหิตระบบ Rh ถูกค้นพบในปี ค.ศ. 1939 โดย Levine และ Stetson ต่อมาในปี ค.ศ. 1984 Okubo Y. และคณะได้มีการสังเกตว่า มีกลุ่มที่เป็น Rh(D) Negative บางกลุ่ม ให้ผล Positive กับ Anti-D จากการทดสอบด้วยวิธี Adsorption-elution และเรียกเม็ดเลือดแดงกลุ่มนี้ว่า DEL การตรวจแยกผู้ที่เป็น Rh DEL Phenotype ไม่สามารถใช้เทคนิคทาง Serology ที่ใช้ในห้องปฏิบัติการทั่วไป จำเป็นต้องใช้วิธี Adsorption-elution หรือเทคนิคทาง Molecular เท่านั้น Rh DEL Phenotype พบได้มากในประชากรแถบเอเชีย มีหลายงานวิจัยระบุว่า ผู้ป่วย Rh Negative มีการสร้าง Anti-D Alloimmunization จากการสัมผัสหรือรับเลือด Rh DEL Phenotype ซึ่งสะท้อนให้เห็นว่าการพิจารณาแนวทางการคัดแยกกลุ่มประชากร Rh DEL Phenotype ออกจากกลุ่ม Rh Negative มีความสำคัญต่อความปลอดภัยของผู้ป่วยที่ได้รับเลือด นอกจากนี้ยังมีหลักฐานทางวิชาการที่แสดงให้เห็นว่า ผู้ที่มี Asian-Type DEL Phenotype มีโอกาสในการสร้าง Anti-D Alloimmunization ต่ำมาก จากการได้รับเลือด Rh Positive ดังนั้นการบริหารจัดการในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจแตกต่างจากผู้ที่เป็น Rh Negative อย่างแท้จริง (True D-negative) ได้โดยเฉพาะในประเทศที่มีปริมาณเลือด Rh Negative จำกัดการจำแนกผู้ที่มี Rh DEL Phenotype ออกจากกลุ่ม Rh Negative จึงอาจช่วยลด

การใช้โลหิต Rh Negative ที่มีจำกัด เพิ่มประสิทธิภาพในการบริหารจัดการคลังโลหิต และเพิ่มความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วย

ดังนั้น การศึกษาข้อมูลความชุกและอุบัติการณ์ของ Rh DEL Phenotype โดยเฉพาะ Asian-Type DEL จากงานวิจัยต่างๆ จึงมีความสำคัญทั้งในด้านเวชศาสตร์การบริการโลหิตและการบริหารจัดการทรัพยากรโลหิตของประเทศ ผลการศึกษาจะเป็นข้อมูลเชิงประจักษ์ที่สามารถนำไปใช้ประกอบการกำหนดแนวทางการตรวจคัดกรอง การจัดสรรโลหิต และการพัฒนาแนวปฏิบัติที่เหมาะสมสำหรับงานธนาคารเลือดของประเทศไทยต่อไปในอนาคตได้

วิธีการศึกษา

ทำการศึกษารวบรวมข้อมูลงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์เผยแพร่ โดยการสืบค้นข้อมูลด้วยการใช้คำสืบค้นดังนี้ Rh Negative, Asian-Type DEL, Del Phenotype, Alloimmunization จากฐานข้อมูลต่อไปนี้

- ฐานข้อมูลวิชาการนานาชาติ โดยการศึกษาบทความและงานวิจัยที่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่จากฐานข้อมูล PubMed, Scopus ซึ่งเป็นฐานข้อมูลที่ครอบคลุมวารสารทางการแพทย์ มีการอัปเดตข้อมูลความรู้ใหม่ๆ ที่ได้จากการศึกษาวิจัยและเป็นฐานข้อมูลที่มีความน่าเชื่อถือ
- วารสารวิชาการต่างๆในประเทศไทย โดยค้นหาผ่านระบบ Thai Journal Online (ThaiJO)

ผลการศึกษา

หมู่โลหิตระบบ Rh เป็นโลหิตที่มีความสำคัญทางการให้เลือดระบบหนึ่ง รองจากหมู่โลหิตระบบ ABO ซึ่งถูกค้นพบในปี ค.ศ.1939 โดย Levine และ Stetson จากการตรวจพบแอนติบอดีในซีรัมของมารดาคนหนึ่ง ที่คลอดบุตรออกมาเสียชีวิตเนื่องจากภาวะ Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn (HDFN) เนื่องจากหญิงรายนี้ได้รับเลือดจากสามีซึ่งมีหมู่โลหิต ABO ตรงกัน แต่ปรากฏว่าเกิดปฏิกิริยาจากการรับเลือด (Hemolytic Transfusion Reaction; HTR) และน้ำเหลืองของหญิงรายนี้ยังทำปฏิกิริยากับเม็ดเลือดแดงของผู้บริจาครายอื่น ๆ ที่มีหมู่เลือด ABO ตรงกัน มากถึง 80% จากเหตุการณ์นี้ทำให้ได้ข้อสรุปว่าหญิงรายดังกล่าวมีแอนติบอดีต่อแฟกเตอร์ชนิดหนึ่งบนเม็ดเลือดแดงของสามีและบุตร ซึ่งนำไปสู่การค้นพบหมู่โลหิตระบบ Rh

ยีน RHD และ RHCE ในหมู่โลหิตระบบ Rh

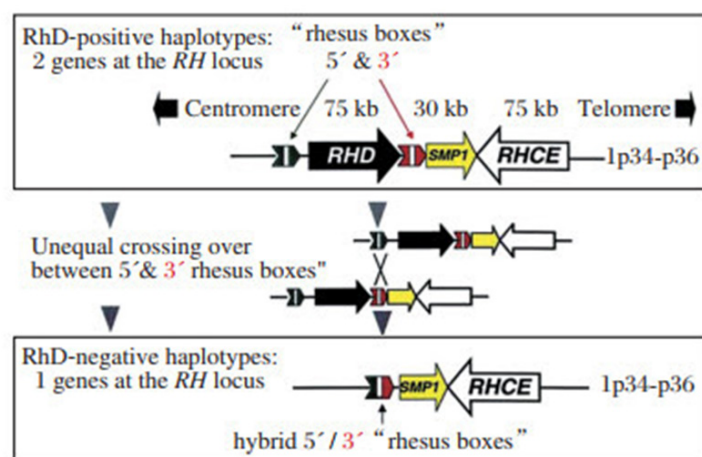
ยีนที่ควบคุมการแสดงออกของแอนติเจนในระบบ Rh ประกอบด้วยยีน 2 ตัว คือ RHD และ RHCE (Allelic genes ของตำแหน่งนี้คือ RHCE, RHCE, RHCE และ RHce) อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 1p34.1-1p36 ดังรูปที่ 1 (โครโมโซม 1, Short arm, Region 3, Band 4, Subband 1) ยีนทั้ง 2 นี้ ประกอบด้วย

10 exon¹ และเป็น Co-dominant gene สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมไปด้วยกัน โดยยีน RHD และ RHCE เป็นยีนที่ควบคุมการสร้างโปรตีนแอนติเจน D และแอนติเจน C, c, E และ e บนผิวเม็ดเลือดแดงตามลำดับ ปัจจุบันแอนติเจนในระบบ Rh ถูกค้นพบมากกว่า 56 แอนติเจน แอนติเจนที่มีความสำคัญของระบบนี้มี 5 ชนิดคือ แอนติเจน D, C, c, E และ e โดยพบว่าแอนติเจน D เป็นแอนติเจนที่มีความสำคัญมากที่สุด เนื่องจากมีความเป็น Immunogenicity มากที่สุด ทำให้เกิดปฏิกิริยา HDFN และ HTR ที่รุนแรง สามารถกระตุ้นให้สร้างแอนติบอดีได้ดีกว่าแอนติเจนอื่นๆ ของเม็ดเลือดแดง (Greater immunogenicity) และแอนติเจน D ยังเป็นตัวที่กำหนด Phenotype ของหมู่เลือดระบบนี้เป็น Rh Positive และ Rh Negative จากการมีหรือไม่มี D แอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดง ดังแสดงในตารางที่ 1

เนื่องจากยีน RHD และ RHCE ที่ควบคุมการแสดงออก

ของแอนติเจนในระบบ Rh อยู่ชิดติดกัน ทำให้เกิดการ Mutation ได้ในหลายแบบ เช่น Point Mutation, Gene Deletion หรือ Gene Insertion เป็นต้น ส่งผลให้หมู่เลือดระบบ Rh มีความหลากหลายของยีนมากและมีการแสดงออกของแอนติเจน D ในหลายรูปแบบ ทั้งในด้านปริมาณและคุณภาพ

หมู่เลือด Rh Negative เป็นตัวอย่างของการเกิด Mutation ของยีน RHD แบบ Gene Deletion มีการขาดหายไปของยีน RHD ทั้ง 10 exon ทำให้ไม่มีการแสดงออกของแอนติเจน D บนผิวเม็ดเลือดแดง เมื่อทำ DNA Typing จะไม่พบยีน RHD ใน Genomes ของผู้ที่เป็น Rh Negative ปัจจุบันวิธีที่ห้องปฏิบัติการส่วนใหญ่ใช้ในการตรวจ Rh Negative จะใช้การตรวจด้วยเทคนิคทางซีโรโลยี ซึ่งเป็นวิธีที่ไม่สามารถระบุผู้ที่เป็น Rh Del Phenotype ได้ต้องใช้เทคนิค Absorption-elution หรือ Molecular Testing



รูปที่ 1 แสดงยีน RHD และ RHCE ซึ่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 1p34.1-1p36²

Asian-Type DEL phenotype

หมู่โลหิต RhDel ถูกพบครั้งแรกที่ประเทศญี่ปุ่นเมื่อ ค.ศ. 1984 โดย Okubo และคณะ โดยพบว่าผู้ป่วยที่เป็น Rh(D) Negative ได้รับเลือด Rh(D) Negative จากผู้บริจาค แต่พบว่าผู้ป่วยมีการสร้าง Anti-D ขึ้น เมื่อนำเลือดผู้บริจาคมาทดสอบด้วยวิธี Adsorption-elution พบว่าเลือด Rh(D) Negative ที่ให้แก่ผู้ป่วยนั้น มีแอนติเจน D บนผิวเม็ดเลือดแดงแต่มีในปริมาณที่น้อยมาก ซึ่งต่อมาได้ถูกจัดเป็นกลุ่ม Rh Del Phenotype

Rh Del Phenotype เกิดจากการ Mutation ของยีน RHD รูปแบบหนึ่ง ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้มากกว่า 40 รูปแบบ ที่พบได้มากที่สุด ประมาณ 98 % ของ Rh Del Phenotype ที่พบในชาวเอเชียตะวันออก คือ Asian-type, RHD*1227A (RHD*01EL.01 allele)³ เดิมรู้จักกันในชื่อ RHD(K409K) พบได้เกือบ 2 ล้านคนในประเทศแถบเอเชีย ได้แก่ ประเทศจีน ญี่ปุ่น เกาหลี ไทย และพม่า เกิดจาก Point Mutation ของยีน RHD มีการเปลี่ยนแปลงนิวคลีโอไทด์ที่ตำแหน่ง 1227 ของ exon 9 โดยเปลี่ยนจาก

Guanine (G) เป็น Adenine (A) ซึ่งเป็นนิวคลีโอไทด์ตัวสุดท้ายของ exon 9 การมิวเตชันนี้ไม่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโน ยังคงเป็น Lysine เหมือนเดิม แต่มีผลต่อ RNA Splicing ทำให้การสร้างโปรตีนมีปริมาณน้อยกว่าปกติ เมื่อทำ DNA typing จะพบว่ามียีน RHD ใน Genomes ปกติจำนวนแอนติเจน D บนเซลล์เม็ดเลือดแดง Rh(D) Positive จะมีจำนวน 10,000–30,000 ตำแหน่ง ในขณะที่ Rh Del Phenotype จะมีน้อยกว่า 30 ตำแหน่ง ทำให้ไม่สามารถตรวจแยก Rh Del Phenotype ออกจาก Rh Negative โดยเทคนิคทางซีโรโลยีได้ จำเป็นต้องใช้เทคนิค Absorption-elution หรือการตรวจโดยใช้เทคนิค Molecular เท่านั้น ซึ่งคำว่า “DEL” มีที่มาจาก D Elution แต่ด้วยข้อจำกัดของเทคนิค Adsorption-elution ซึ่งเป็นเทคนิคที่มีความยุ่งยาก หลายขั้นตอน จะมีการตรวจเฉพาะห้องปฏิบัติการเฉพาะทางเท่านั้น ทำให้ผู้บริจาคโลหิตที่เป็น Asian-Type DEL อาจจะถูกแปลผลเป็นหมู่โลหิต Rh Negative ได้

ตารางที่ 1 แสดง Prevalence of the Principal Rh Haplotype⁴

Fisher-Race Haplotype	Modified Wiener Haplotype	Antigens Present	Prevalence (%)		
			White	Black	Asian
RhD-positive					
DCe	R ₁	D, C, e	42	17	70
DcE	R ₂	D, c, E	14	11	21
Dce	R ₀	D, c, e	4	44	3
DCE	R ₇	D, C, E	<0.01	<0.01	1
RhD-negative					
ce	r	c, e	37	26	3
Ce	r'	C, e	2	2	2
cE	r''	c, E	1	<0.01	<0.01
CE	r ^y	C, E	<0.01	<0.01	<0.01

Rh Del Phenotype มีความสัมพันธ์กับการแสดงออกของแอนติเจน C บนผิวเม็ดเลือดแดง โดยพบว่าในบางเชื้อชาติ ผู้ที่มีหมู่โลหิต Rh(D) Negative และมีการแสดงออกของ Antigen-C บนผิวเม็ดเลือดแดง มีแนวโน้มที่จะ Rh Del Phenotype ประกอบกับการทดสอบ Antigen-C Typing เป็นวิธีที่มีต้นทุนต่ำ มีขั้นตอนที่ทำได้ง่ายไม่ซับซ้อน การคัดกรองแอนติเจน C บนผิวเม็ดเลือดแดง จึงเป็นประโยชน์ในการช่วยทำนาย Rh Del Phenotype ที่น่าจะเป็นไปได้⁵

ความถี่ของ RhDel มีความแตกต่างกันไปตามเชื้อชาติ และพื้นที่ภูมิภาค จากข้อมูลการศึกษาความชุกของ Rh Del Phenotype พบว่าในชาวไต้หวัน ชาวจีน ญี่ปุ่นและเกาหลี มีรายงานความชุกอยู่ที่ 32%, 30%, 28% และ 17% ตามลำดับ มีรายงานการศึกษาความชุกของ Rh Del Phenotype ในผู้บริจาคโลหิตชาวอินเดียตอนเหนือ อยู่ที่ 0.2%–1.5% แต่เมื่อศึกษาความชุกในผู้บริจาคชาวอินเดียตะวันตกโดยใช้เทคนิคทางซีโรโลยีและ Molecular กลับไม่พบ Rh Del Phenotype เลยในขณะที่ Rh Del Phenotype ในประชากรชาวยุโรปพบได้น้อยเพียง 0.027%⁶

Anti-D Alloimmunization

การระบุผู้ที่มี Rh Del Phenotype แยกจาก “True D-negative” มีความสำคัญ เนื่องจากผู้บริจาคที่มี Rh Del Phenotype ดังกล่าวนี้อาจกระตุ้นให้เกิดการสร้างแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดแดง (Alloimmunization) ในผู้ป่วยที่เป็น Rh(D) Negative ได้มีรายงานเกี่ยวกับ Anti-D Alloimmunization ในผู้ป่วยจากการรับเลือด Asian-Type DEL มากมายซึ่งพบเจอในชาวเอเชียเป็นส่วนใหญ่ มีรายงานในปี 2005 พบหญิงชาวญี่ปุ่น อายุ 67 ปี มีการสร้าง Secondary D Alloimmunization จากการรับเลือด D Negative โดยพบว่าหญิงรายดังกล่าวมีการสร้าง

Anti-D ความแรงอยู่ที่ 1 : 8 หลังจากที่ได้รับเลือดไปแล้ว 19 ยูนิต 2 ปีต่อมาหญิงรายนี้ยังคงได้รับเลือด D Negative เพิ่มเติมอีก 40 ยูนิต และตรวจพบว่าความแรงของ Anti-D สูงขึ้นเป็น 1 : 128 เมื่อทำการวิเคราะห์ผู้บริจาคทั้ง 59 ราย ปรากฏว่ามี 2 ราย ที่ตรวจเจอเป็น RHD(K409K) ซึ่งถือเป็นผู้ป่วยรายแรกที่มีการสร้าง Secondary Alloanti-D Immunization จากการรับเลือดที่มี D(el) Phenotype⁷ ต่อมาในปี 2015 พบชายชาว Caucasian อายุ 64 ปี มีหมู่โลหิต A Rh Negative เข้ารับการผ่าตัดที่โรงพยาบาลแห่งหนึ่งในประเทศเกาหลี ไม่เคยมีประวัติการรับเลือด ก่อนการรับเลือด ผลการตรวจ Antibody Screening ให้ผล Negative ชายคนดังกล่าวได้รับเลือด A Rh Negative จำนวน 2 ยูนิต และพบว่ามีการสร้าง Anti-D ขึ้นในวันที่ 5 และ 7 หลังจากการรับเลือด เมื่อทำการตรวจ RHD Genotype ผู้บริจาคทั้ง 2 ราย พบว่าผู้บริจาคทั้ง 2 รายนี้มีเป็น RHD (c.1227G>A) และได้สรุปว่าผู้ป่วยรายดังกล่าวสร้าง Anti-D Alloimmunization จากการรับเลือด Serologically D-negative⁸

ในประเทศไทย ได้มีรายงานถึงกรณีการเกิด Alloanti-D Immunization ในผู้ป่วย Rh(D) Negative จากการรับเลือด Rh Del Phenotype โดยพบว่าเด็กชายอายุ 17 ปี มีหมู่โลหิต Rh(D) Negative ป่วยด้วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง ก่อนการรักษาด้วยการให้เลือด ผลการตรวจแอนติบอดีไม่พึงประสงค์ต่อเม็ดเลือดแดงให้ผล Negative ผู้ป่วยรายนี้ได้รับเลือด Serological D Negative จำนวน 17 ยูนิต ระหว่างการรักษา ก่อนที่จะได้รับเลือดยูนิตที่ 12 พบว่าผู้ป่วยมีการสร้าง Anti-D เกิดขึ้น หลังจากนั้นมีการรับเลือดจากผู้บริจาคที่เป็น Rh(D) Negative อีก 6 ยูนิต จึงได้ทำการตรวจซ้ำทั้งวิธี Serological Testing และตรวจหา ยีน RHD ด้วยวิธี Molecular Analysis พบว่าผู้บริจาคทั้งหมดให้ผล Negative จากการทดสอบด้วยวิธี Serological Testing

มี 12 รายที่ทดสอบด้วยวิธี Adsorption-elution ให้ผล Positive เมื่อทดสอบด้วยวิธี Molecular พบว่ามีผู้บริจาค 5 ราย ที่ให้ผลเป็น Asian-Type DEL และในจำนวนนี้มี 4 ราย ที่ได้ใช้เลือดให้กับผู้ป่วยก่อนจะพบการสร้าง Anti-D ซึ่งคาดว่า Rh Del Phenotype เป็นสาเหตุกระตุ้นให้สร้าง Alloanti-D Immunization ในผู้ป่วยรายนี้⁹

นอกจากนี้ Suksard K และคณะ¹⁰ ได้มีการรายงานการสร้าง Alloimmunization ในผู้ป่วย Rh Negative 2 ราย กรณีแรกเป็นชายวัย 73 ปี เข้ารับการรักษาที่แผนกฉุกเฉินด้วยภาวะหัวใจหยุดเต้นเนื่องจากภาวะไตวายเฉียบพลันและภาวะกรดในเลือดสูง เมื่อผู้ป่วยฟื้นตัวได้ถูกส่งตัวเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรม ระหว่างการพักรักษาตัวในโรงพยาบาลประมาณ 2 เดือน ผู้ป่วยเกิดภาวะปอดอักเสบร่วมกับภาวะช็อกจากการติดเชื้อรุนแรงและภาวะโลหิตจางที่ไม่ทราบสาเหตุ (ฮีโมโกลบิน 7.0–8.3 g/dL) จึงได้มีการให้เลือดหมู่ B RhD-Negative จำนวน 10 ยูนิต ระหว่างการรักษาตัว 6 สัปดาห์หลังจากการเข้ารับการรักษา พบว่าผู้ป่วยมีการสร้าง Anti-D เมื่อทำการย้อนกลับไปทดสอบโลหิตที่ได้ใช้กับผู้ป่วยทุกยูนิต โดยใช้เทคนิค Polymerase-chain Reaction (PCR) พบว่ามี 1 ยูนิตที่มี RHD*DEL1 (c.1227G>A) ผู้บริจาคมี Phenotype D-C+c+E-e+

และได้ทำการศึกษาปริมาณของ D Antigen ด้วยวิธี Flow Cytometry จากผู้บริจาครายนี้พบว่าบนเม็ดเลือดแดงมีการแสดงออกของ D Antigen 22 ตำแหน่งซึ่งยืนยันการเป็น RhDel ของผู้บริจาค กรณีที่ 2 เป็นเพศหญิงอายุ 38 ปี มีหมู่โลหิต A, D-C+c+E-e+, K- มีบุตร 2 คน หมู่โลหิต Rh(D) Positive (เมื่อ 10 กว่าปีที่แล้ว) ไม่ทราบประวัติการป้องกัน Rh Immunoglobulin ในการตั้งครรภ์ทั้งสองครรภ์ เมื่อ 2 เดือนก่อนหน้านี้อุปกรณ์มีการรับเลือดหมู่ A, RhD-negative 4 ยูนิตระหว่างการผ่าตัดรักษาเนื้องอกกร่วมกับ HIPEC ครั้งนี้ผู้ป่วยจำเป็นต้องเข้ารับการผ่าตัดเนื้องอกอีกครั้ง และมีการขอเลือด A RhD-negative จำนวน 6 ยูนิต 35 วัน ภายหลังการรับเลือด ตรวจพบ Anti-D ความแรง 1:1,024 เมื่อตรวจพบพบว่า มี 1 ยูนิตที่ให้ผล การตรวจทางซีรัมวิทยาเป็น DEL ด้วยเทคนิค Adsorption-elution ให้ผล Phenotype D-C+c+E-e+ การศึกษา Genotype ของผู้บริจาคพบ RHD*DEL1 Allele โดยวิธี PCR-SSP การหาปริมาณแอนติเจน D โดย Flow Cytometry แสดงตำแหน่งแอนติเจน D 32 ตำแหน่งบนเม็ดเลือดแดงของผู้บริจาคซึ่งรายงานการตรวจพบ Anti-D Alloimmunization ในภูมิภาคเอเชียยังมีรายงานอีกหลายฉบับ ดังตารางที่ 2¹⁰

ตารางที่ 2 รายงานการตรวจพบ Anti-D Alloimmunization ในผู้ป่วยทวีปเอเชียบนเม็ดเลือดแดงชนิด DEL

Recipient	Age (years)	Sex	Blood group	DEL exposure (units)	DEL allele	Alloimmunization	Prior transfusion/pregnancy
Japanese	67	F	B, D-	2 from 59	RHD*DEL 1	Secondary	D+ transfusion 40 years
Taiwanese	64	M	D-	2 from 6	n/a	n/a	n/a
Taiwanese	73	M	AB, D-	4 from 6	n/a	Secondary ? (day 6)	n/a
Korean	68	M	O, D-	1 from 4	RHD*DEL 1	Secondary ? (day 9)	None
Chinese	33	F	B, D-	1	RHD*DEL 1	Secondary	Pregnancy
Chinese	45	M	D-	1 from 2	RHD*DEL 1	Secondary	D+ transfusion 20 years
Chinese	68	M	D-	2	RHD*DEL 1	Primary (day 22)	None
Russian (Korean donor)	64	M	A, D-	2	RHD*DEL 1	Primary ? (day 5-7)	None
Chinese	44	F	D-	1 from 4	RHD*DEL 1	Secondary (day 4)	Pregnancy
Thai	73	M	B, D-	1 from 10	RHD*DEL 1	Primary (day 24-38)	None
Thai	38	F	A, D-	1 from 4	RHD*DEL 1	Secondary ? (day 35)	Pregnancy

ข้อมูลความรู้เกี่ยวกับ Rh Del Phenotype ที่ได้มีการศึกษา กว่า 40 ปีที่ผ่านมา ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างมากเกี่ยวกับแนวทางการให้เลือด ที่ผ่านมามีผู้ป่วยที่มี Rh Del Phenotype จะได้รับเลือด Rh(D) Negative แต่จากข้อมูลอ้างอิงจากงานวิจัยต่างๆ ประกอบกับการขาดแคลนโลหิต Rh(D) Negative ซึ่งเป็นอุปสรรคที่งานธนาคารเลือดและงานบริการโลหิตในภูมิภาค

เอเชียตะวันออกเฉียงใต้อยู่ และเพื่อการบริหารแผนการใช้โลหิต Rh(D) Negative ที่มีปริมาณน้อยและค่อนข้างหายากให้ได้ประโยชน์ให้มากที่สุด การให้เลือด Rh(D)-Positive แก่ผู้ป่วย Asian-Type DEL จึงถูกนำมาพิจารณา¹¹ มีงานวิจัยของประเทศจีนได้ทำการศึกษาข้อมูลทางคลินิก ระบาดวิทยา โมเลกุล และชีวเคมี เพื่อพิจารณาว่าบุคคลที่เป็น Asian-Type DEL

ควรได้รับการรักษาเช่นเดียวกับผู้ที่ เป็น D Positive หรือไม่ โดยทำการศึกษาวิจัยแบบย้อนหลังในกลุ่มประชากรขนาดใหญ่ คือหญิงตั้งครรภ์ชาวจีนที่เป็น Rh(D) Negative จำนวน 4,045 คน จากการตรวจหาการสร้างแอนติบอดีต่อหมู่เลือด Rh (Alloanti-D) พบว่ามีหญิง 79 ราย ที่มีการสร้าง Alloanti-D ซึ่งเป็นผู้ที่มี หมู่โลหิต True D- group ทั้งหมด ในขณะที่หญิงตั้งครรภ์ที่มี Asian-Type DEL Phenotype ไม่พบการสร้าง Alloanti-D เลย เมื่อทำการตรวจหา Asian-type DEL Phenotype ในหญิง ตั้งครรภ์จำนวน 127 ราย ที่มีการสร้าง Alloanti-D ผลคือไม่พบ Asian-Type DEL Phenotype ในหญิงกลุ่มนี้เลย นอกจากนี้ งานวิจัยนี้ยังทำการวิเคราะห์ RHD Transcription จาก Erythroblasts ผู้ที่เป็น Asian-type DEL Phenotype และ ตรวจสอบ Epitope ของแอนติเจน พบ Full-length RHD Transcripts ที่แสดงออกถึงแอนติเจน Rh(D) ที่มี Epitope ได้ครบ ซึ่งอาจเป็นเหตุผลสำคัญที่อธิบายถึงความสามารถในการทนทานต่อเม็ดเลือดแดง Rh(D) Positive ที่ได้รับของผู้ที่มี Asian-Type DEL Phenotype ได้¹²

วิจารณ์

ความท้าทายหนึ่งสำหรับเวชศาสตร์งานบริการโลหิตในประเทศไทยขณะนี้ คือการบริหารจัดการโลหิตบริจาคใน สถานการณ์ที่ขาดแคลนโดยเฉพาะอย่างยิ่งโลหิต Rh(D) Negative ซึ่งเป็นหมู่โลหิตหายาก ผู้วิจัยสังเกตเห็นว่าการตรวจ Rh Del Phenotype หรือ Asian-Type DEL Phenotype ในโลหิตที่ ให้ผลการตรวจทางซีโรโลยีเป็น Rh(D) Negative มีความสำคัญทางคลินิกอย่างมากทั้งในด้านเวชศาสตร์การบริการโลหิตและการบริหารจัดการทรัพยากรโลหิต Rh(D) Negative ที่มีอยู่ของ ประเทศ ซึ่งปัจจุบันศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย ได้มีการนำโลหิต Rh(D) Negative มาทดสอบเพิ่มเติมเพื่อ ตรวจหา RhDel ชนิดอัลลีล Asian-Type DEL (RHD*01EL.01, RHD*DEL1, หรือ c.1227 G>A) ในรายที่ให้ผลการทดสอบ เป็นบวก แสดงว่าเป็น RhDel (Asian-Type DEL Phenotype) จะติดฉลากซีบ่งโลหิตยูนิตดังกล่าวเป็น “Rh+(Del)” ซึ่งมีความ สำคัญ และจะนำไปให้กับผู้ป่วยที่เป็น Rh(D) Positive หรือ Asian-Type DEL เท่านั้นได้ แต่จะไม่นำไปให้ผู้ป่วยที่เป็น Rh(D) Negative เพื่อลดความเสี่ยงที่ผู้ป่วยจะสร้าง Alloanti-D จากการรับโลหิต ส่งผลต่อการหาเลือดที่มีความเข้ากันได้ยากขึ้น ในภายหลัง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องรับเลือด ต่อเนื่อง นอกจากนี้ในกรณีที่มีผู้ป่วยมี Asian-Type DEL สามารถ พิจารณาจัดหาโลหิต Rh(D) Positive ให้แก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ โดยไม่ต้องรอโลหิต Rh(D) Negative และในสตรีตั้งครรภ์ที่ เป็น Asian-Type DEL Phenotype ไม่จำเป็นต้องให้ RhIG เพื่อป้องกันการสร้าง Anti-D Alloimmunization

เมื่อพิจารณาถึงแนวทางการให้เลือดดังกล่าวมา จะก่อให้เกิดผลดีทั้งต่อด้านเวชศาสตร์การบริการโลหิต ช่วยให้ผู้ป่วยได้ รับโลหิตทดแทนและดำเนินการรักษาได้รวดเร็วขึ้น และด้าน การบริหารจัดการทรัพยากรโลหิต Rh(D) Negative ที่มีความ ขาดแคลน ทั้งนี้พบว่างานวิจัยในครั้งนี้นี้ยังมีข้อจำกัดด้านข้อมูล ทางสถิติเกี่ยวกับความชุกของผู้ที่มี Rh Del Phenotype ใน ระดับประเทศหรือระดับภูมิภาค ซึ่งจะช่วยให้การวางแผน แนวทางการบริหารจัดการโลหิตมีประสิทธิภาพมากขึ้น

สรุป

จากการศึกษาข้อมูล สรุปได้ว่าการตรวจ Rh Del Phenotype มีความสำคัญ ทั้งในผู้บริจาคโลหิตและผู้ป่วย เนื่องจากโลหิตที่ เป็น Asian-Type DEL สามารถก่อให้เกิด Anti-D Alloimmunization ในผู้รับเลือด Rh(D) Negative ได้ ทั้งนี้ควรพิจารณา ร่วมกับผล Antigen C ในการช่วยทำนาย Rh Del Phenotype ที่น่าจะเป็นไปได้ และสำหรับผู้ป่วยที่มี Asian-Type Del Phenotype อาจพิจารณาการให้เลือด Rh(D) Positive ในกรณี แรงดันไม่สามารถหาเลือด Rh(D) Negative ได้ ควบคู่กับการ เฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการให้เลือดอย่างใกล้ชิด อย่างไรก็ตามสำหรับ Del Phenotype อื่นๆ นอกเหนือจาก Asian-Type DEL ยังคงเป็นไปตามแนวทางปฏิบัติในปัจจุบัน จำเป็นต้องได้รับการรักษาเช่นเดียวกับผู้ที่มี Rh(D) Negative

เอกสารอ้างอิง

1. Wagner FF, Flegel WA. RHD gene deletion occurred in the Rhesus box. *Blood*. 2000;95(12):3662-8.
2. Van Kim CL, Colin Y, Cartron JP. Rh proteins: key structural and functional components of the red cell membrane. *Blood Rev*. 2006;20(2):93-110. Doi: 10.1016/j.blre.2005.04.002.
3. Kwon DH, Sandler SG, Flegel WA. DEL phenotype. *Immunohematology*. 2017;33(3):125-32.
4. Cohn CS, Delaney M, Johnson ST, Katz LM, Schwartz J, editors. AABB technical manual. 21st ed. Bethesda (MD): AABB; 2023.
5. Kim TY, Hong YJ, Kim MJ, Kim H, Kim TS, Park JS, et al. Recommendations regarding practical DEL typing strategies for serologically D negative Asian donors. *Transfus Med Hemother*. 2020;47(1):88-93.
6. Kaur P, Bedi RK, Sood T, Mittal K, Kaur G. DEL phenotype in RhD-negative North Indian blood donors. *Asian J Transfus Sci*. 2024;18(1):16-20. Doi: 10.4103/ajts.ajts_127_23.

7. Yasuda H, Ohto H, Sakuma S, Ishikawa Y. Secondary anti-D immunization by Del red blood cells. *Transfusion*. 2005;45(10):1581-4. Doi: 10.1111/j.1537-2995.2005.00579.x.
8. Yang HS, Lee MY, Park TS, Cho SY, Lee HJ, Lim G, et al. Primary anti D alloimmunization induced by "Asian type" RHD (c.1227G>A) DEL red cell transfusion. *Ann Lab Med*. 2015;35(5):554-6.
9. Thongbut J, Bénech C, Phiri N, Suwanwootichai P, Thongpao C, Bejrachandra S, et al. Anti-D alloimmunization by Asia type DEL red blood cell units in a D-negative Thai patient. *Transfus Apher Sci*. 2023;62(6):103837. Doi: 10.1016/j.transci.2023.103837.
10. Suksard K, Luangtrakool K, Rungroung T, Chamsai S, Saetam P, Kittisares K, et al. Two Cases of Anti-D Alloimmunization in D-Negative Thai Patients as a Result of the Asian-Type DEL on Transfused Red Cells. *Transfus Med Hemother*. 2023;51(2):122-125. Doi: 10.1159/000533625.
11. Flegel WA, Srivastava K. 40 years of researching the Del phenotype results in a change of transfusion practice. *Transfusion*. 2024;64(7):1187-90. Doi: 10.1111/trf.17913.
12. Ji Y, Luo Y, Wen J, Sun Y, Jia S, Ou C, et al. Patients with Asian-type DEL can safely be transfused with RhD-positive blood. *Blood*. 2023;141(17):2141-50. Doi: 10.1182/blood.2022018152.