บทที่2
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis)

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จัดอยู่ในกลุ่มโรคออโตอิมมูนที่มีการอักเสบเรื้อรังของข้อต่อชนิด synovial joint ทั่วร่างกายเป็นระยะเวลานาน ๆ [1,2] ทำให้เกิดการทำลายโครงสร้างของข้อจนเกิดข้อผิดรูป (joint deformity) และสูญเสียการทำงานของข้อ ในบางรายอาจจะพบอาการอื่นนอกจากอาการทางข้อร่วมด้วย (extra-articular manifestation)[1,2] ได้แก่ Sjogren's syndrome, episcleritis, pericarditis, Felty's syndrome และ rheumatoid vasculitis เป็นต้น

โรคนี้เกิดได้กับคนทั่วโลกทุกเชื้อชาติ แต่จะมีความชุกแตกต่างกันไปตั้งแต่ 0.1-5.6%[14] สำหรับในประเทศไทยพบประมาณ 1.2 ต่อ 1,000 คน [15] ส่วนใหญ่จะพบมากในช่วงอายุ 40-60 ปี พบในเพศหญิงเป็น 2-3 เท่าของเพศชาย ในปัจจุบันยังไม่พบสาเหตุที่แท้จริงแต่จากหลักฐานที่ได้ศึกษาในแง่มุมต่าง ๆพบว่ามีปัจจัยหลายอย่างที่เกี่ยวข้องกับโรคนี้คือ

1. ปัจจัยทางพันธุกรรม [3] พบโรคนี้ในพี่น้องฝาแฝดไข่ใบเดียวกัน (monozygotic twin) 30% ถ้าอีกคนหนึ่งเป็น แต่กรณีฝาแฝดไข่ต่างใบ (dizygotic twin) พบอุบัติการเพียง 5%

2. ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม เชื่อว่า ไวรัสหรือแบคทีเรียบางชนิดเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดโรค พบว่าถ้าฉีดผนังเซลของจุลชีพที่ตายแล้วเข้าไปในสัตว์ทดลองสามารถทำให้เกิดอาการคล้าย rheumatoid arthritis ได้ [4] แต่ในปัจจุบันยังไม่สามารถตรวจพบเชื้อในข้อของผู้ป่วย

3. ปัจจัยอื่น ๆร่วมด้วย พบโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย 3:1 โดยเฉพาะในวัยเจริญพันธ์จะเพิ่มเป็น 4-5:1 จึงคาดว่าฮอร์โมนเพศหญิงน่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคนี้ด้วย

กล่าวโดยสรุปสมมติฐานในปัจจุบันคือ น่าจะมีปัจจัยทางพันธุกรรมที่เสี่ยงต่อการเกิดโรคโดยมีปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมเช่นการติดเชื้อเป็นตัวกระตุ้นทำให้เกิดการตอบสนองที่ผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้เกิดภาวะ autoimmune นำไปสู่ขบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นโดยเฉพาะเยื่อบุข้อ ในบางครั้งอาจพบอาการอื่นนอกเหนือจากข้อได้

ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ พบว่าน่าจะมีความสัมพันธ์กับระบบ cell mediated immune response โดยเฉพาะเซลที่มีบทบาทอย่างมากคือ CD_4^+ T cell เนื่องจากมีหลักฐานต่าง ๆที่มาสนับสนุนคือในเยื่อบุข้อของ rheumatoid arthritis พบว่ามี T-lymphocyte แทรกซึมอยู่โดยพบปริมาณของ CD_4:CD_8 เพิ่มขึ้น [16]

และยังพบอีกว่า ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เมื่อมีการติดเชื้อ HIV อาการอักเสบของข้อจะดีขึ้นหรือหายไป[17,18]

การกระตุ้นการทำงานของ CD_4^+ T cell จะเกิดได้ก็ต่อเมื่อ เกิดจากการทำปฏิกิริยาระหว่าง T cell receptor(TCR) ที่อยู่บนผิวของ CD_4^+ T cell กับ โมเลกุลของ HLA class II ที่อยู่บนผิวของ antigen presenting cell ซึ่งจะจับอยู่กับ peptide antigen หลังจากนั้นจะเกิดสัญญาณกระตุ้นให้ CD_4^+ T cell สร้างและหลั่ง cytokine ซึ่งจะไปกระตุ้นการทำงานของเซลในระบบภูมิคุ้มกันตัวอื่นๆต่อไป จากความรู้พื้นฐานที่กล่าวมา HLA class II น่าจะมีความสัมพันธ์กับ rheumatoid arthritis ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป

HLA (Human Leukocyte Antigen) [5]

ระบบ Human leukocyte antigen(HLA) เป็นระบบพันธุกรรมซึ่งถูกควบคุมโดยกลุ่มของยีนบนแขนสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 6 โดยมี gene product เป็น glycoprotein ชนิดหนึ่ง แบ่งออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ๆ (แผนภาพที่1) คือ

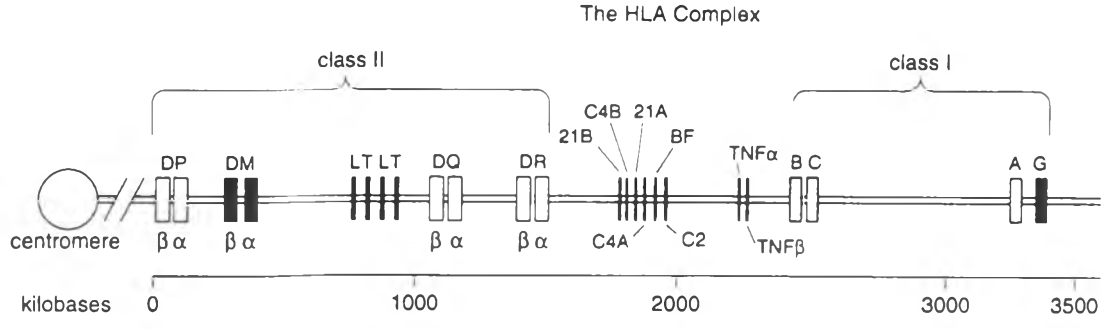
1. HLA class I molecule (แผนภาพที่2) ประกอบไปด้วย HLA-A, HLA-B และ HLA-C แต่ละโมเลกุลจะประกอบไปด้วย heavy chain(α chain) รวมตัวอยู่กับ light chain(β_2 microglobulin)โดยที่ α chain ถูกควบคุมโดยกลุ่มของยีนบนแขนสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 6 ในขณะที่ β_2 microglobulin ถูกควบคุมโดยกลุ่มของยีนบนโครโมโซมคู่ที่ 15 สามารถพบ HLA class I molecule ได้บนผิวเซลที่มีนิวเคลียสทุกชนิด

หน้าที่หลัก คือการนำเสนอแอนติเจน ที่อยู่ภายในเซล เช่นชิ้นส่วนของเชื้อไวรัสหรือโปรโตซัวบางชนิด ให้กับ CD_8^+ cytotoxic T cell ทำให้เกิดการตอบสนองทางระบบอิมมูน เช่นการทำลายเชื้อไวรัสที่อยู่ในเซล

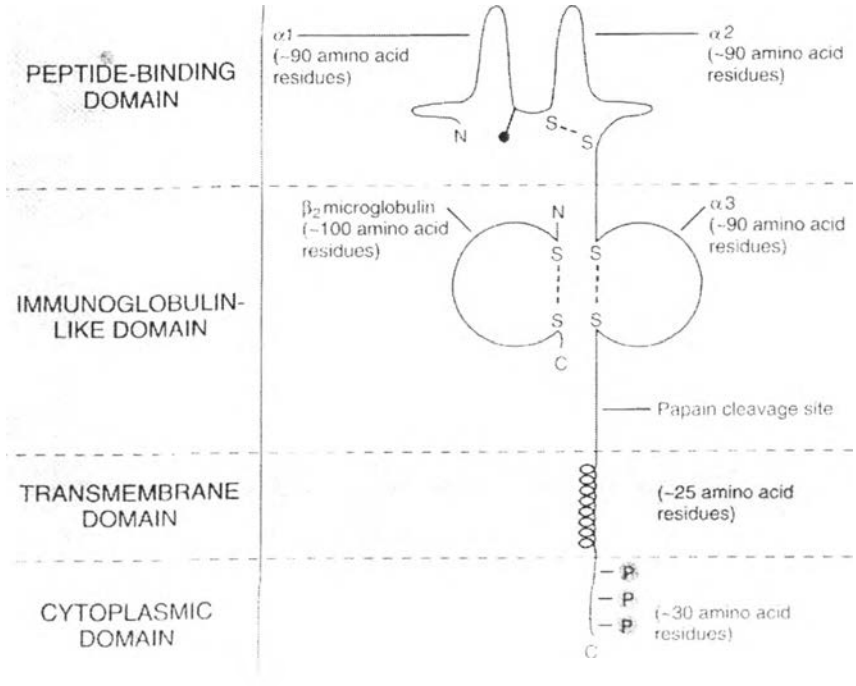
2. HLA class II molecule (แผนภาพที่3) ประกอบไปด้วย HLA-DR, HLA-DQ และ HLA-DP แต่ละโมเลกุลประกอบไปด้วย α chain และ β chain ซึ่งทั้ง α และ β chain ถูกควบคุมโดยกลุ่มของยีนบนแขนสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 6 สำหรับโมเลกุลของ HLA class II พบได้บนผิวของ antigen presenting cell ซึ่งได้แก่ monocyte, macrophage, dendritic cell, B lymphocyte และเซลบางชนิดที่ถูกกระตุ้นโดย cytokine เช่น endothelial cell, epithelial cell เป็นต้น

หน้าที่หลักคือการนำเสนอแอนติเจน ที่อยู่ภายนอกเซล(เช่น แบคทีเรีย)ให้กับ CD_4^+ helper T cell ทำให้เกิดสัญญาณกระตุ้นการสร้างและหลั่ง cytokine จาก CD_4^+ helper T cell ซึ่งจะไปกระตุ้น T และ B cell ให้เกิดการตอบสนองทางระบบอิมมูน

แผนภาพที่1 แสดงกลุ่มยีนที่ควบคุมการสร้าง HLA class I และ class II molecule บนโครโมโซมคู่ที่ 6

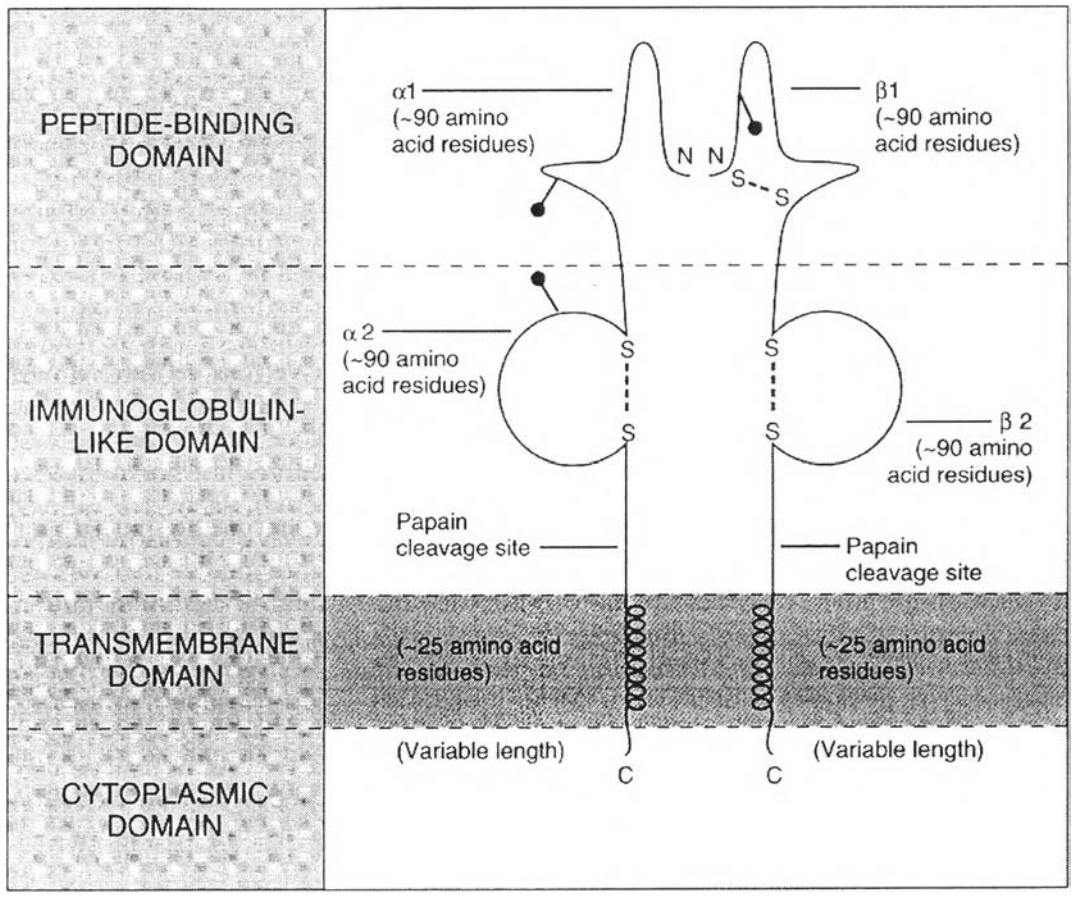


แผนภาพที่2 แสดงส่วนประกอบของ HLA class I molecule



หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภาพที่3 แสดงส่วนประกอบของ HLA class II molecule



3. HLA class III molecule ประกอบไปด้วยกลุ่มของยีนที่อยู่บนแขนสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 6 ระหว่าง class I และ class II ทำหน้าที่ควบคุมการสร้าง complement บางตัว (C2,C4 และ factor B), heat shock protein-70 (HSP-70), tumor necrotic factor(TNF) เป็นต้น

วิธีการเรียกชื่อ HLA (Nomenclature system)[19] แบ่งตามวิธีการตรวจได้ 3 อย่างคือ

1. Serological typing โดยอาศัยปฏิกิริยาระหว่างแอนติเจนและแอนติบอดี้โดยวิธี complement dependent cytotoxicity test ตัวอย่างเช่นHLA-DR1 ถึง HLA-DR10 สำหรับ HLA-class II (DR locus)

2. Cellular typing โดยอาศัยเทคนิคที่เรียกว่า mixed lymphocyte reaction (MLR) เรียกชื่อเป็น HLA-Dw เช่น HLA-Dw1, HLA-Dw4, HLA-Dw15 เป็นต้น

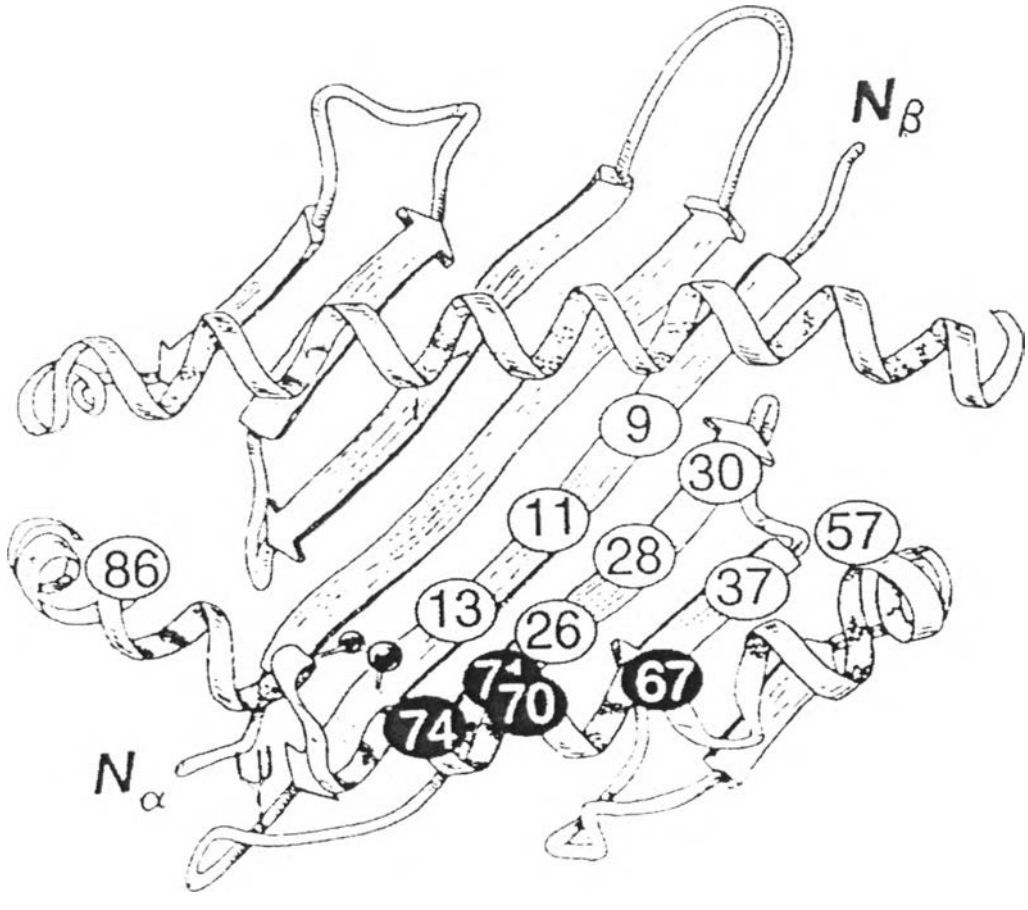
3. Molecular typing เป็นการวิเคราะห์หา allele ที่ควบคุมการสร้าง HLA molecule ตัวอย่างเช่น HLA-DRB1*0401 หมายถึง allele ที่ควบคุมการสร้าง β_1 chain ของ HLA-DR4 จะมีตัวเลข 4 หลัก, 2 ตัวหน้าหมายถึง HLA-DR4, 2 ตัวหลังหมายถึงชนิดย่อย

ตัวอย่างการเรียกชื่อ HLA-DR4 และ HLA-DR4 subtypes

Serological typing	Cellular typing	Genomic typing
HLA-DR4	HLA-Dw4	HLA-DRB1*0401
	HLA-Dw10	HLA-DRB1*0402
	HLA-Dw13	HLA-DRB1*0403
	HLA-Dw14	HLA-DRB1*0404
	HLA-Dw15	HLA-DRB1*0405
	HLA-Dw'KT2'	HLA-DRB1*0406
	HLA-Dw13	HLA-DRB1*0407
	HLA-Dw14	HLA-DRB1*0408
	-	HLA-DRB1*0409
	-	HLA-DRB1*0410

จะเห็นว่า HLA-DR4 มี subtype อยู่หลายชนิดซึ่งเกิดจากมีความหลากหลายของส่วน third hypervariable region ของ exon 2 ที่ควบคุมการสร้าง β_1 chain (polymorphism of β_1 chain) ดังแผนภาพที่ 4

แผนภาพที่4 แสดงส่วน polymorphic สำหรับตำแหน่งของ amino acid บน HLA-class II molecule (HLA-DR4) มองจากด้านบนลงมา



ตัวอย่างแสดง polymorphism ของ HLA-DR4 subtype[6] ซึ่งควบคุมการสร้าง amino acid บน β_1 chain

	Amino acid position in DR-β_1 chain						
HLA-DRB1*	37	57	67	70	71	74	86
0401	Y	D	L	Q	K	A	G
0402	Y	D	I	D	E	A	V
0403	Y	D	L	Q	R	E	V
0404	Y	D	L	Q	R	A	V
0405	Y	S	L	Q	R	A	G
0406	S	D	L	Q	R	E	V
0407	Y	D	L	Q	R	E	G
0408	Y	D	L	Q	R	A	G
0409	Y	S	L	Q	K	A	G
04010	Y	S	L	Q	R	A	V

Y = tyrosine; S = serine; I = isoleucine; D = aspartic acid;
R = arginine; L = leucine; V = valine

HLA และ rheumatoid arthritis

Peter Stastny และคณะ 1978[20] ได้รายงานไว้เป็นครั้งแรกถึงความสัมพันธ์ของ HLA-DR4 กับ โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ คือได้ศึกษา HLA typing ของคนอเมริกันผิวขาวในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 80 คน เปรียบเทียบกับคนปกติ 70 คน พบ HLA-DR4 (Dw4) ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ รูมาตอยด์ 54% ในขณะที่พบในคนปกติ 16% ($p < 0.001$) และมีค่า relative risk เท่ากับ 6.1

หลังจากนั้นได้มีรายงานจากประเทศต่าง ๆตามมา เกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่าง HLA-DR4 กับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ [6] ตัวอย่างเช่น

Robert W. Karr และคณะ 1980 [21] ได้ศึกษา HLA typing ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสรูมาตอยด์ที่เป็นคนอเมริกันผิวขาว 35 คน และคนอเมริกันผิวดำ 35 คน เปรียบเทียบกับคนปกติที่เป็นคนอเมริกันผิวขาว 50 คน และคนอเมริกันผิวดำ 49 คน พบ HLA-DR4 (Dw4) ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ที่เป็นคนอเมริกันผิวดำ 45.7% ในขณะที่พบในคนปกติ 14.3% ($p<0.005$) โดยมีค่า relative risk เท่ากับ 5.1 ซึ่งข้อมูลที่ได้คล้ายกับที่พบในคนอเมริกัน ผิวขาวโดยพบในในผู้ป่วย

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 71% ในขณะที่พบในคนปกติ 40% ($p<0.05$) โดยมีค่า relative risk เท่ากับ 3.8

Othmar Scherak และคณะ 1980[22] ได้ศึกษา HLA typing ของคนออสเตรียในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 40 คน เปรียบเทียบกับคนปกติ 35 คน พบ HLA-DR4 (Dw4) ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ รูมาตอยด์ 55% ในขณะที่พบในคนปกติ 23.2% ($p = 0.001$) โดยมีค่า relative risk เท่ากับ 4.5

Hiroo Maeda และคณะ 1981[23] ได้ศึกษา HLA typing ของคนญี่ปุ่นในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 80 คน และคนปกติ 104 คน พบ HLA-DR4 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 70.5% ในขณะที่พบในคนปกติ 46.1% ($p < 0.001$) โดยมีค่า relative risk เท่ากับ 2.8

B. Sanchez และคณะ 1990[24] ได้ศึกษา HLA typing ของคนสเปนในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 90 คน และคนปกติ 200 คน พบ HLA-DR4 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 40% ในขณะที่พบในคนปกติ 26% ($p < 0.05$) โดยมีค่า relative risk เท่ากับ 1.8

Jacob Seglias และคณะ 1992[8] ได้ศึกษา HLA typing ของคนจีนตอนใต้ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 66 คน และคนปกติ 45 คน พบ HLA-DR4 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 42.4% ในขณะที่พบในคนปกติ 17.8% ($p < 0.05$) โดยมีค่า relative risk เท่ากับ 3.4

เชื้อชาติ	อัตราเสี่ยงต่อการเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เมื่อมี HLA-DR4
คนอเมริกันผิวขาว	3.8 [21]
คนออสเตรีย	4.0 [22]
คนสเปน	1.8 [23]
คนญี่ปุ่น	2.8 [24]
คนจีน	3.4 [8]
คนไทย	2.4 [13]

เมื่อศึกษาถึงรายละเอียดเกี่ยวกับ HLA-DR4 subtype พบว่ามีเพียง HLA-DR4 subtype บางชนิด เท่านั้นที่มีความสัมพันธ์กับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ซึ่งจะแตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติ ตัวอย่างเช่น

Gerald T. Nepom และคณะ 1989 [7] ได้ศึกษา HLA-DR4 subtype ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 26 คนและคนปกติ 30 คน ในคนอเมริกันผิวขาวที่มี HLA-DR4 พบ HLA-DRB1*0401 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 50% ขณะที่พบในคนปกติ 17% ($p<0.001$) โดยมีค่า relative risk เท่ากับ 6.1 และ พบ HLA-DRB1*0404 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 35% ขณะที่พบในคนปกติ 5% ($p<0.05$) โดยมีค่า relative risk เท่ากับ 4.6

Xiaojiang Gao และคณะ 1990 [25] ได้ศึกษา HLA-DR4 subtype ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 52 คนและคนปกติ 59 คน ในคนอเมริกันผิวขาวที่มี HLA-DR4 พบ HLA-DRB1*0401 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 86.9% ขณะที่พบในคนปกติเพียง 55.9% ($p<0.001$) โดยมีค่า relative risk เท่ากับ 5.31

JL. Nelson และคณะ 1991 [26] ได้ศึกษา HLA-DR4 subtype ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 55 คนและคนปกติ 61 คน ในคนอเมริกันผิวขาวที่มี HLA-DR4 พบ HLA-DRB1*0401 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 80% ขณะที่พบในคนปกติเพียง 30%($p<0.005$) โดยมีค่า relative risk เท่ากับ 3.7

Zhao Y และคณะ 1996 [27] ได้ศึกษา HLA-DR4 subtype ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 42 คนและคนปกติ 19 คน ในคนจีนที่มี HLA-DR4 พบ HLA-DRB1*0405 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 61.9% ขณะที่พบในคนปกติ 21.1% ($p<0.01$)

Saruhan-Direskeneli G. และคณะ 1998 [28] ได้ศึกษา HLA-DR4 subtype ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 101 คนและคนปกติ 101 คน ในคนตุรกี พบ HLA-DRB1*0401 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาดอยด์ 19% ในขณะที่พบในคนปกติเพียง 4% ($p=0.001$) โดยมีค่า relative risk เท่ากับ 5.6 และพบ HLA-DRB1*0404 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 12% ขณะที่พบในคนปกติน้อยมากเพียง 1% ($p<0.005$) โดยมีค่า relative risk เท่ากับ 13.5

นอกจาก HLA-DR4 subtype บางชนิด ได้แก่ HLA-DRB1*0401, 0404 และ 0405 จะพบในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มากกว่าในคนปกติในแต่ละเชื้อชาติต่าง ๆ ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้นแล้ว ยังพบอีกว่า HLA-DR4 subtype บางชนิดนี้จะพบมากในกลุ่มผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีความรุนแรงของโรคมากตัวอย่างเช่น ในคน สิงคโปร์[10] ญี่ปุ่น[11] และ เกาหลี[12] พบว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มี HLA-DRB1*0405จะมีการสึกกร่อนของข้อ (joint erosion) มากกว่ากลุ่มที่ไม่มี HLA-DRB1*0405 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากจะพบว่า HLA class II ที่เป็น HLA-DR4 มีความสัมพันธ์กับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ตามที่ได้กล่าวมาแล้ว จากการศึกษาเพิ่มเติมในระยะต่อมายังพบอีกด้วยว่าในเชื้อชาติต่างๆ ยังมี HLA-DR อื่นอีกที่ไม่ใช่ HLA-DR4 ที่มีความสัมพันธ์กับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์[6] ดังตัวอย่างเช่น

B. Schiff และคณะ 1982 [29] ได้ศึกษา HLA typing ในคนอิสราเอลที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 49 คน เปรียบเทียบกับคนปกติ 90 คน พบว่า HLA-DR1 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 30.6% ในขณะที่พบในคนปกติเพียง 11.1% ($p<0.001$) โดยมีค่า relative risk เท่ากับ 3.5

Nelson JL และคณะ 1992 [30] ได้ศึกษา HLA typing ในคนอินเดียนแดงเผ่า Tlingit ที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 32 คน และคนปกติ 62 คน พบ HLA-DR6 (HLA-DRB1*1402) ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 91% ในขณะที่พบในคนปกติ 80% โดยมีค่า relative risk เท่ากับ 2.4

Jose' Yelamos และคณะ 1993 [31] ได้ศึกษา HLA typing ในคนสเปนที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 70 คน และคนปกติ 184 คน พบ HLA-DR10 (HLA-DRB1*1001) ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 12.9% ในขณะที่พบในคนปกติ 3.7% ($p<0.01$) โดยมีค่า relative risk เท่ากับ 3.84

Carthy D. และคณะ 1993 [32] ได้ศึกษา HLA typing ในคนกรีก พบ HLA-DRB1*0101 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 23.3% ในขณะที่พบในคนปกติ 7.0% ($p<0.05$) โดยมีค่า relative risk เท่ากับ 4.0 และพบ HLA-DRB1*1001 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 20.9% ในขณะที่พบในคนปกติ 5.8% ($p<0.05$) โดยมีค่า relative risk เท่ากับ 4.3

จากข้อมูลที่ได้ข้างต้นจะพบว่า HLA class II บางชนิดเท่านั้นที่มีรายงานว่ามีความสัมพันธ์กับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในคนเชื้อชาติต่างๆ ซึ่งได้แก่

HLA-DR1 ชนิดย่อยคือ HLA-DRB1*0101

HLA-DR4 ชนิดย่อยคือ HLA-DRB1*0401, 0404 และ 0405

HLA-DR6 ชนิดย่อยคือ HLA-DRB1*1402

HLA-DR10 ชนิดย่อยคือ HLA-DRB1*1001

เหตุผลที่แต่ละเชื้อชาติมี HLA-DR subtype ต่างชนิดกันที่มีความสัมพันธ์กับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ แตกต่างกันอาจอธิบายโดยใช้ทฤษฎี "Shared Epitope Hypothesis"[6,33,34] คือ
เมื่อศึกษารายละเอียดจะพบว่า HLA-DRB1 เหล่านี้ทำหน้าที่ควบคุมการสร้าง amino acid ที่เหมือนกันบนตำแหน่งที่ 70-74 บนสาย β-chain

HLA-DRB1	Amino acid Position					
	70	71	72	73	74	86
*0101	Q	R	R	A	A	G
*0401	Q	K	R	A	A	G
*0404	Q	R	R	A	A	V
*0405	Q	R	R	A	A	G
*1402	Q	R	R	A	A	G
*1001	R	R	R	A	A	G

Q = glutamine; R = arginine; K = lysine; A = alanine; G = glycine; V = valine

amino acid ที่ตำแหน่งนี้จะอยู่บริเวณร่อง (groove) ของ HLA-DR4 molecule ซึ่งเป็นบริเวณที่นำเสนอแอนติเจนที่กระตุ้นให้เกิดข้ออักเสบ (arthritogenic peptide antigen) ต่อ CD_4^+ helper T cell ผลทำให้เกิดการสร้างและหลั่ง cytokine จาก CD_4^+ helper T cell ซึ่งจะไปกระตุ้น T และ B cell ให้เกิดการตอบสนองทางระบบอิมมูนต่อไป

ในประเทศไทยพบว่าโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีความสัมพันธ์กับ HLA-DR4 [13] โดย รศ. พญ. ปรียาจิต เจริญวงค์ และคณะ 1991 ได้ศึกษาระบบ HLA ในคนไทยที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 100 คนเปรียบเทียบกับคนปกติ 100 คน พบ HLA-DR4 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 47% ในขณะที่พบในคนปกติ 21% ($p<0.05$) โดยมีค่า relative risk เท่ากับ 2.61 แต่ยังไม่ได้มีโอกาสศึกษา subtype ของ HLA-DR4 กับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จึงเห็นควรจะมีการศึกษาและวิจัยใน หัวข้อนี้ ซึ่งจะทำให้ได้ข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่าง subtype ต่างๆ ของ HLA-DR4 กับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในคนไทย