บทที่ 4

อภิปรายผลการทดลอง

การกระจายตัวของแอนติเจน HLA - A และ HLA - B ในคนปกติ

แอนติเจน HLA - A ที่พบบ่อยในคนไทย 3 อันดับแรกได้แก่ HLA - A2, HLA - A11 และ HLA - A9 มี phenotype frequency (P.F.) = 0.49, 0.48 และ 0.36 ตามลำดับ และมี genotype frequency (G.F.) = 0.29, 0.28 และ 0.20 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับรายงานของ Charoenwongse และคณะ (1986) ที่ศึกษาในคนไทยพบ HLA - A11, HLA - A2 และ HLA - A9 ซึ่งมี P.F. = 0.43, 0.41 และ 0.39 ตามลำดับ และมี G.F. = 0.21, 0.20 และ 0.19 ตามลำดับ จะพบว่าฮ่นิดของแอนติเจน HLA - A เป็นฮ่นิดเดียวกันที่พบได้บ่อยในคนไทย แต่พบในความถี่ที่แตกต่างกัน ทั้งนี้อาจเป็นเพราะกลุ่มคนที่ศึกษาแตกต่างกัน ดังนั้นจึงทำให้มีความแปรปรวนได้มาก ส่วนแอนติเจน HLA - A ที่ตรวจไม่พบ 1 แอนติเจน มี P.F. สูงถึง 0.48 และแอนติเจน HLA - A ที่ตรวจไม่พบทั้ง 2 แอนติเจนมี P.F. = 0.04 แสดงให้เห็นถึงการที่เรายังขาด antisera เฉพาะที่จะนำมาใช้ในการตรวจหาฮ่นิดของ HLA - A

แอนติเจน HLA - B ที่พบบ่อยในคนไทย 3 อันดับแรกได้แก่ HLA - B40, HLA - B15 และ HLA - Bw46 มี P.F. = 0.26, 0.24 และ 0.23 ตามลำดับ และมี G.F. = 0.14, 0.13 และ 0.10 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับรายงานของ Charoenwongse และคณะ (1986) ซึ่งศึกษาในคนไทย - จีน ที่อยู่ในกรุงเทพมหานคร 50 คน พบ HLA - B40, HLA - B17, HLA - B13, และ HLA - Bw62 มี P.F. = 0.52, 0.31, 0.17, และ 0.17 ตามลำดับ และมี G.F. = 0.27, 0.15, 0.08 และ 0.08 ตามลำดับ และได้รายงานแอนติเจน HLA - B ที่ศึกษาในคนไทยเชื้อชาติไทย 20 คน พบ HLA - Bw62, HLA - B44, HLA - B5, HLA - B17 มี P.F. = 0.32, 0.24, 0.18, 0.17 G.F. = 0.16, 0.12, 0.09, 0.08 ตามลำดับ จะพบว่าให้ข้อมูลที่แตกต่างกัน ทั้งนี้

อาจเป็นเพราะกลุ่มคนที่ศึกษาแตกต่างกัน ดังนั้นพื้นฐานทางพันธุกรรมจึงแตกต่างกัน และจำนวนตัวอย่างที่ศึกษาก็มีความสำคัญในการลดความคลาดเคลื่อนลงไปได้ส่วนแอนติเจน HLA - B ที่ตรวจไม่พบ 1 แอนติเจน มี P.F. สูงถึง 0.31 สาเหตุเพราะยังขาด antisera ที่จะนำมาตรวจหาชนิดของแอนติเจน HLA - B

<u>การกระจายตัวของแอนติเจน HLA - A และ HLA - B ในผู้ป่วยโรค SLE และการเปรียบเทียบการกระจายตัวของแอนติเจน HLA - A และ HLA - B ระหว่างผู้ป่วยและคนปกติ</u>

แอนติเจน HLA - A ที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรค SLE 3 อันดับแรกได้แก่ HLA - A11, HLA - A2 และ HLA - A9 มี P.F. = 0.62, 0.52 และ 0.22 ตามลำดับ และมี G.F. = 0.38, 0.31 และ 0.12 ตามลำดับ ส่วนแอนติเจน HLA - A ที่ทดสอบไม่พบ 1 แอนติเจน มี P.F. = 0.52 และแอนติเจนที่ทดสอบไม่ได้ทั้ง 2 แอนติเจน มี P.F. = 0.03

แอนติเจน HLA - B ที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรค SLE 3 อันดับได้แก่ HLA - B15, HLA - Bw46 และ HLA - B5 มี P.F. = 0.32, 0.27 และ 0.23 ตามลำดับ มี G.F. = 0.17, 0.14 และ 0.12 ตามลำดับ ส่วนแอนติเจน HLA - B ที่ทดสอบไม่พบ 1 แอนติเจน มี P.F. = 0.32

เมื่อนำการกระจายตัวของแอนติเจน HLA - A และ HLA - B ของผู้ป่วยทั้งหมดเปรียบเทียบกับคนปกติทั้งหมดก็พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยกับคนปกติ นั่นคือการกระจายตัวของชนิดและความถี่ของแอนติเจน HLA - A และ HLA - B ในผู้ป่วยทั้งหมดและคนปกติทั้งหมดมีค่าใกล้เคียงกัน ซึ่งตรงกับรายงานของ Kameda และคณะ (1982) ที่ศึกษาในคนญี่ปุ่นพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างแอนติเจน HLA - A และ HLA - B ของผู้ป่วยโรค SLE และคนปกติ แต่เมื่อเปรียบเทียบกับรายงานที่ศึกษาในคนผิวขาวและผิวดำพบว่า ในคนผิวขาวที่ป่วยเป็นโรค SLE พบความถี่ของแอนติเจน HLA -B8 สูง มีค่า R.R. มากกว่า 1.00 และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ (Grumet และคณะ, 1971, Dostal และคณะ, 1977, Kampf และคณะ, 1978, Whittingham และคณะ, 1983, Bell และคณะ, 1984) นอกจากนี้ยังมีผู้รายงานชนิด

ของแอนติเจน HLA กับความรุนแรงของโรค โดยพบว่าในผู้ป่วยโรค SLE ที่เป็นคนผิวขาว มี HLA phenotype A2 และ B7 เกี่ยวโยงกับโรค SLE ชนิดไม่รุนแรง และ HLA phenotype A1 และ B8 มีความเกี่ยวโยงกับโรค SLE ชนิดรุนแรง (Rigby และคณะ, 1978) ส่วนรายงานเกี่ยวกับผู้ป่วยโรค SLE ที่เป็นคนผิวดำพบความถี่ของแอนติเจน HLA - B5 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับคนปกติ (Nies และคณะ, 1974) ต่อมา Goldberg และคณะ (1976) ก็รายงานว่าความถี่ของแอนติเจน HLA - A1 มีสูงในผู้ป่วยคนผิวดำ มีผู้รายงานแอนติเจน HLA - DR ในผู้ป่วยโรค SLE โดยพบว่าความถี่ของแอนติเจน HLA - DR3 สูง ในผู้ป่วยคนผิวขาวและเป็นการเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ (Celada และคณะ, 1979; Scherak และคณะ 1980; Madsger และคณะ, 1983) นอกจากนี้ยังมีผู้รายงานการเพิ่มขึ้นของแอนติเจน HLA - DR2 ในผู้ป่วยคนผิวขาวว่ามีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ (Gladman และคณะ, 1979) ดังนั้นจะเห็นว่าในผู้ป่วยคนผิวขาวจะพบความเกี่ยวโยงกับแอนติเจน HLA - B8 และ HLA - BR3 เป็นส่วนมาก ทั้งนี้อาจเป็นเพราะแอนติเจนทั้ง 2 ชนิดนี้มักถูกถ่ายทอดไปด้วยกัน อีกทั้งแอนติเจนทั้ง 2 ชนิดนี้เป็นแอนติเจนที่พบได้บ่อยในประชากรคนผิวขาวอย่างไรก็ดีได้มีผู้เสนอว่าจากการพบความเกี่ยวโยงระหว่างแอนติเจน HLA - B8 และ HLA - DR3 ในผู้ป่วย SLE บ่อยอาจเป็นเพราะความไวต่อโรค SLE มีอิทธิพลมาจากยีน 1 ยีน หรือมากกว่า 1 ยีน ที่มักถ่ายทอดไปพร้อมกับ haplotype HLA - B8 - DR3 (Whittingham และคณะ, 1983) ส่วนรายงานในคนญี่ปุ่นที่ป่วยเป็นโรค SLE พบว่ามีความถี่ของแอนติเจน HLA - DR4 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ (Kameda และคณะ, 1982) ดังนั้นในอนาคตจึงน่าที่จะมีการศึกษาการกระจายตัวและความถี่ของแอนติเจน HLA - DR ในประชากรไทยและศึกษาโรค SLE ร่วมไปด้วย

เนื่องจากโรค SLE เป็นโรคที่มีการแสดงออกได้หลาย ลักษณะ (heterogeneous manifestation) อันส่งผลให้ผู้ป่วยมีโอกาสแสดงอาการทางคลินิกได้แตกต่างกัน ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงได้วิเคราะห์การกระจายตัวของแอนติเจน HLA - A และ HLA - B ในผู้ป่วยที่มีบางอวัยวะหรือบางระบบร่วมด้วย เกณฑ์ที่ใช้พิจารณาว่าผู้ป่วยคนใดมีอวัยวะหรือระบบใดร่วมด้วยนั้นอาศัยเกณฑ์ของ ARA (1982) (ตารางที่ 1) ผลจากการศึกษาและวิเคราะห์ข้อมูลพบความสัมพันธ์ที่น่าสนใจดังนี้คือ ในผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาทส่วนกลางร่วมด้วย

จำนวน 10 คน มีแอนติเจน HLA - A11, HLA - A2, HLA - A ที่ตรวจพบเพียง 1 แอนติเจน, HLA - A9, HLA - B ที่ตรวจพบ 1 แอนติเจน และ HLA - B17 มีความแตกต่างกับคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ ($P_c < .01$) มี R.R. = 0.17, 0.16, 0.04, 0.03, 0.16 และ 0.06 ตามลำดับ โดยผู้ป่วยจะพบแอนติเจนเหล่านี้ได้น้อยกว่าในคนปกติ เพราะ R.R. มีค่าต่ำกว่า 1.00 เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Goldberg และคณะ (1976) ในผู้ป่วยคนผิวขาวที่มีอาการทางระบบประสาทส่วนกลางร่วมด้วย พบว่ามีความเกี่ยวโยงของ phenotype HLA - A1, B8 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.025$) ดังนั้นการที่พบว่าความถี่ของแอนติเจน HLA - B ที่ตรวจพบได้เพียง 1 แอนติเจนมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ จึงจะเป็นแนวทางที่ผู้สนใจจะนำไปศึกษาให้ได้ข้อมูลเพิ่มขึ้น อันจะทำให้เกิดความเข้าใจถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรค SLE และแอนติเจน HLA มากขึ้น

ในผู้ป่วยที่มีอาการทางผิวหนังร่วมด้วยจำนวน 21 คน พบว่าความถี่ของแอนติเจน HLA - A2, HLA - A ที่ตรวจไม่พบ 1 แอนติเจนมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับคนปกติ (R.R. = 0.23 และ 0.12 ตามลำดับ, $P_c < .01$) ส่วนแอนติเจน HLA - B ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยกับคนปกติ Sontheimer และคณะ (1982) รายงานผู้ป่วยคนผิวขาวที่เป็นโรค Lupus erythematosus ที่มีรอยเป็นวงที่ผิวหนังว่าพบความสัมพันธ์ของแอนติบอดีต่อนิวเคลียส และการมี phenotype HLA - DR3

ผู้ป่วยที่มีอาการทางไตร่วมด้วยจำนวน 40 คน พบว่าความถี่ของแอนติเจน HLA - A และ HLA - B ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับคนปกติ

ผู้ป่วยที่มีอาการเกี่ยวกับข้อต่อร่วมด้วย จำนวน 27 คน พบว่าความถี่ของแอนติเจน HLA - A9 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ (R.R. = 0,20, $P_c < .01$) ส่วนแอนติเจน HLA - B ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

ฉะนั้นการกระจายตัวของแอนติเจน HLA - A ที่มีความเกี่ยวโยงอย่างมีนัยสำคัญ ($P_c < .01$) กับบางระบบหรือบางอวัยวะของผู้ป่วยโรค SLE มีดังนี้คือ HLA - A2 กับอาการทางระบบประสาทส่วนกลางและผิวหนัง HLA - A9 กับอาการทางระบบประสาทส่วนกลางและข้อต่อ HLA - A11 กับอาการทางระบบประสาทส่วนกลาง และ

HLA - A ที่ตรวจไม่พบ 1 แอนติเจนกับอาการทางระบบประสาทส่วนกลางและผิวหนัง ส่วนการกระจายตัวของแอนติเจน HLA - B ที่มีความเกี่ยวโยงอย่างมีนัยสำคัญ (P_c < .01) กับบางระบบหรืออวัยวะของผู้ป่วยโรค SLE มีดังนี้คือ HLA - B17 กับอาการทางระบบประสาทส่วนกลาง และ HLA - B ที่ตรวจพบได้เพียง 1 แอนติเจนกับอาการทางระบบประสาทส่วนกลาง การที่แอนติเจน 1 แอนติเจนมีความเกี่ยวโยงอย่างมีนัยสำคัญกับบางระบบหรืออวัยวะมากกว่า 1 ระบบหรืออวัยวะนั้นอาจเป็นเพราะผู้ป่วย 1 คน อาจมีหลายอาการร่วมด้วย ฉะนั้นโอกาสที่คิดว่า 1 แอนติเจนมีความเกี่ยวโยงกับหลายอาการจึงน่าจะเป็นไปได้

จากผลงานวิจัยนี้และรายงานอื่น ๆ จะพบว่าบางที่ให้ผลที่แตกต่างกัน ทั้งนี้อาจมีสาเหตุมาจากหลายประการ เช่น 1) ประชากรที่ศึกษามีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ เพราะแต่ละเชื้อชาติย่อมมีพันธุกรรมแตกต่างกัน แอนติเจน HLA ก็มีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติโดยที่เชื้อชาติหนึ่งจะมีบางแอนติเจนที่มีความถี่สูงกว่าแอนติเจนอื่นเด่นขึ้นมา (Van Der Tweel และคณะ, 1979) นอกจากนี้คนในประเทศไทยมีหลายเชื้อชาติปนกัน เช่น จีน ลาว เขมร และคนไทยบางคนก็มีต้นกำเนิดมาจากหลายเชื้อชาติ เช่น บางส่วนจากจีน บางส่วนจากลาว เป็นต้น จึงทำให้ค่าที่ได้ไม่ตรงกันในงานวิจัยแต่ละกลุ่ม 2) เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยยังไม่แน่นอน 100% และโรค SLE เป็นโรคที่มีการแสดงออกได้หลายลักษณะ ดังนั้นถึงแม้ว่าจะยึดถือเกณฑ์ของ ARA (1982) แล้วก็ตาม แต่ความแปรปรวนย่อมเกิดขึ้นได้ 3) จำนวนผู้ป่วยและ/หรือคนปกติที่ใช้ศึกษา ถ้ามีจำนวนน้อยไปจะทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนได้ 4) วิธีการทดสอบทางสถิติ ถ้าไม่มีการแก้ไขความคลาดเคลื่อนของค่าความน่าจะเป็นโดยการใช้ P_c แล้ว จะทำให้ผลที่ออกมาไม่ตรงกับความเป็นจริง 5) คุณภาพของ HLA - antisera ที่ใช้ในการตรวจหาชนิดของแอนติเจน HLA ที่แตกต่างกัน ย่อมมีผลต่อการแปลผล อาจเกิดความผิดพลาดได้เนื่องจากการเกิดปฏิกริยาข้าม (cross - reactivity) ของแอนติเจน

อย่างไรก็ดีทุกรายงานที่ศึกษาระบบ HLA ในผู้ป่วยก็มีความหวังที่จะหาสาเหตุที่แท้จริงของโรค SLE ซึ่งเป็นโรคที่มีสาเหตุของโรคที่ซับซ้อน โดยพยายามที่จะเสนอแนวความคิดว่าระบบ HLA และการแสดงออกของโรคถูกควบคุมโดยผ่านมาทางแอนติเจนที่ไวต่อการเป็นโรคหรือยีนที่ไวต่อการเป็นโรค หรือในทางกลับกันคือ ความเกี่ยวโยงระหว่าง

ระบบ HLA และโรคเป็นการแสดงออกของยีน Ir ที่ควบคุมการสร้างแอนติบอดีเฉพาะในขณะที่เกิดโรคนั้น (Griffing และคณะ, 1980) ซึ่งยีน Ir นี้มักถูกถ่ายทอดไปพร้อมกับยีนในระบบ HLA โดยที่ตำแหน่งของยีน Ir ในระบบ MHC นั้นยังไม่ทราบแน่ชัดว่าอยู่ที่ใด แต่มีหลักฐานบ่งชี้ว่าควรอยู่บริเวณโลคัส HLA - D/DR

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย