

ระบบ MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX ของผู้ป่วยโรค  
SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



นางสาวอรทัย กังวาลชिरธาดา

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาจุลชีววิทยาทางการแพทย์

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2534

ISBN 974-579-173-3

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

017874

๒๕๓๔๐๔๔๔

THE MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX  
IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS AT CHULALONGKORN HOSPITAL



MISS ORATAI KANGWANSHIRATADA

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science  
Inter - Department of Medical Microbiology

Graduate School

Chulalongkorn University

1991

ISBN 974-579-173-3



หัวข้อวิทยานิพนธ์

ระบบMAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX ของผู้ป่วยโรค  
SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

โดย

นางสาวอรทัย กังวาลชิรธาดา

สหสาขาวิชา

จุลชีววิทยาทางการแพทย์

อาจารย์ที่ปรึกษา

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงปรียาจิต เจริญวงศ์

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงฤทัย สกุลแรมรุ่ง

รองศาสตราจารย์นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง ของ  
การศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

(ศาสตราจารย์ ดร.ถาวร วัชรากัย)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์นายแพทย์ดิลก เย็นบุตร)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา

(รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงปรียาจิต เจริญวงศ์)

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงฤทัย สกุลแรมรุ่ง)

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค)

..... กรรมการ

(อาจารย์ ดร.สง่า พัฒนากิจสกุล)



พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

อรรถัย กังวาลชิรธาดา : ระบบ MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX ของผู้ป่วยโรค SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (THE MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS AT CHULALONGKORN HOSPITAL) อ.ที่ปรึกษา : รศ.พญ.ปริยาจิต เจริญวงศ์,  
อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ.พญ.ฤทัย สกุศลแรมรุ่ง, รศ.นพ.อุทิศ ดิสมโชค, 103 หน้า,  
ISBN 974-579-173-3

งานวิจัยนี้ศึกษาแอนติเจนของ HLA-A,B,DR และ C2 ชนิดต่างๆ ในผู้ป่วย systemic lupus erythematosus (SLE) 50 ราย และในคนปกติ 100 ราย แอนติเจนของระบบ HLA ที่พบบ่อยในคนปกติคือ HLA-A11,A9,B15,B40,DR2 และ DR7 กลุ่มผู้ป่วยที่เป็น SLE ไม่พบแอนติเจนของ HLA-A ต่างจากคนปกติ แต่มี HLA-B12 ลดลงมาก (4% ในผู้ป่วย, 20% ในคนปกติ,  $P=0.018$ ,  $RR=0.17$ ) และมี HLA-DR2 สูงกว่าคนปกติ (64% ในผู้ป่วย, 32% ในคนปกติ,  $PC=0.0032$ ,  $RR=3.78$ ) เมื่อวิเคราะห์ผู้ป่วยโดยจำแนกตามช่วงอายุที่เริ่มแสดงอาการของโรค พบว่า ผู้ป่วยที่มี HLA-B40 มักจะแสดงอาการของโรคในช่วงอายุน้อยกว่า 20 ปี และผู้ป่วยที่มี HLA-DR2 มักเกิดโรคในช่วงอายุน้อยกว่า 30 ปี สำหรับผลการศึกษาคอมพลีเมนต์ C2 typing ด้วยวิธี isoelectric focusing และ immunoblotting ในกลุ่มคนปกติ พบลักษณะ C2 เป็น 2 แบบ คือส่วนใหญ่ที่พบ 99% เป็น C2C (C2 common) และ 1% เป็น C2BC ไม่พบว่ามี ความแตกต่างของ C2 ชนิดต่างๆ ระหว่างผู้ป่วยและคนปกติ

จากการที่พบ HLA-DR2 เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยไทยโรค SLE ครั้งนี้ สนับสนุนรายงานการศึกษาในกลุ่มชนผิวเหลืองอื่นๆ

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาควิชา ..... สหสาขาวิชาจุลชีววิทยาทางการแพทย์  
สาขาวิชา ..... จุลชีววิทยาทางการแพทย์  
ปีการศึกษา ..... 2533

ลายมือชื่อนิสิต .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมเพียงแผ่นเดียว

ORATAI KANGWANSHIRATADA : THE MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS AT CHULALONGKORN HOSPITAL.

THESIS ADVISOR : ASSO.PROF. PREEYACHIT CHAROENWONGSE, MD., THESIS

CO-ADVISOR : ASSO.PROF. REUTAI SAKULRAMRUNG, MD. Ph.D., ASSO.PROF. UTIS

DEESOMCHOK, MD. 103 pp. ISBN 974-579-173-3

The current investigation examined the antigens of HLA-A,B,DR and C2 typing in 50 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and 100 healthy persons. The most common antigens of the HLA system in Thais were found to be HLA-A11, A9, B15, B40, DR2 and DR7. The distribution of HLA-A in SLE patients was not statistically different from normal, but there were a statistically significant decrease in the frequency of HLA-B12 (4% vs 20%,  $P=0.018$ ,  $RR=0.17$ ) and increase in the frequency of HLA-DR2 (64% vs 32%,  $P=0.0032$ ,  $RR=3.78$ ). Cluster analysis of the age of onset of disease showed positive association of HLA-B40 and HLA-DR2 in the groups of early onset (20 years and 30 years, respectively). Study of C2 typing by immunoblotting-isoelectric focusing in healthy controls revealed two variants namely C2C (C2 common, 99%) and C2BC (1%). No difference in the frequencies of these two variants between patients and controls has been observed.

The increased HLA-DR2 in Thai SLE patients in this study is consistent with others' finding in different Asian populations.

ภาควิชา ..... สหสาขาวิชาจุลชีววิทยาทางการแพทย์ .....  
สาขาวิชา ..... จุลชีววิทยาทางการแพทย์ .....  
ปีการศึกษา ..... 2533 .....

ลายมือชื่อนิติ ..... อ.ปรีชา .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ..... อ.ปรีชา .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาพร้อม ..... อ.ปรีชา .....  
..... อ.เรุตัย .....  
..... อ.อุติส .....





## กิตติกรรมประกาศ

งานวิทยานิพนธ์ครั้งนี้สำเร็จลงได้ด้วยความรู้และความช่วยเหลืออย่างดียิ่งจากบุคคลหลายฝ่ายด้วยกัน ผู้วิจัยใคร่ขอกราบขอบพระคุณและขอบคุณทุกท่านผู้มีรายนามต่อไปนี้

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงปรียาจิต เจริญวงศ์ และรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงฤทัย สุกุลแรมรุ่ง ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อาจารย์ที่ปรึกษาและที่ปรึกษาร่วม ที่ท่านทั้งสองได้กรุณาให้คำแนะนำและแนะแนวทางในการศึกษาวิจัย ตลอดจนช่วยแก้ไขอุปสรรคและปัญหาต่างๆที่เกิดขึ้นด้วยความเอาใจใส่และเต็มใจเสมอมา จนทำให้ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งและประทับใจในความกรุณาของท่านเป็นอย่างยิ่ง

รองศาสตราจารย์นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมอีกท่านหนึ่ง ที่ได้กรุณาคัดเลือกและให้ข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วยSLE ตลอดจนได้ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆ ที่เป็นประโยชน์ต่อการทำวิจัย ในโอกาสที่ผู้วิจัยใคร่ขอกราบขอบพระคุณท่านเป็นอย่างสูงที่ได้ให้ความเมตตาและสละเวลาให้กับผู้วิจัยเสมอมา

ผู้ช่วยศาสตราจารย์สุรนนท์ ตีระวัฒนพงษ์ ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้กรุณาสาธิตและให้คำแนะนำในการทำ immunoblotting ตลอดจนให้คำแนะนำปรึกษาและดูแลผู้วิจัยด้วยความเอาใจใส่เป็นอย่างดี

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงธาดา สืบหลินวงศ์ ภาควิชาชีวเคมี และผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงนันทนา ตีรित्रทรัพย์ ภาควิชานิติเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ได้กรุณาให้คำปรึกษาและสาธิตเทคนิคการทำ Isoelectric focusing

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วิจิตรา จุติดำรงค์พันธ์ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ได้กรุณาจัดส่งเอกสารเกี่ยวกับเทคนิคพื้นฐานในการทำ Isoelectric focusing มาให้แก่ผู้วิจัย

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวรรณา พรรณรักษา ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้กรุณาอนุญาตให้ใช้เครื่องมือต่างๆ ในห้องปฏิบัติการไวรัสวิทยา และ  
ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ของห้องปฏิบัติการทุกท่านที่ได้ให้ความสะดวกแก่ผู้วิจัย

คุณท้าว คร้ามมี พยาบาลหน่วยระบบโรคข้อและรูมาติสซั่ม ที่ได้กรุณาให้ความช่วยเหลือ  
อย่างดียิ่งในการนัดผู้ป่วยSLE คุณจินตนา จิระถาวร, คุณลัดดา ชุตทอง, คุณณนิตา จันทโชติ  
และคุณอรุณ สีลาพทษ์ นักวิทยาศาสตร์และเจ้าหน้าที่หน่วยวิทยานิพนธ์ที่ ได้กรุณาทำการทดสอบ  
หาระดับคอมพลีเมนต์ในคนปกติและผู้ป่วยบางราย

คุณสิริภากร เกษมสันต์ ณ อยุธยา ที่ได้กรุณาเสียสละปฏิบัติงานต่างๆ แทนในระหว่าง  
ที่ผู้วิจัยกำลังทำวิทยานิพนธ์อยู่ นอกจากนี้ยัง เป็นผู้ที่คอยให้ความช่วยเหลือ สนับสนุนและให้กำลังใจ  
แก่ผู้วิจัยด้วยดีเสมอมา

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสมใจ เจริญประยูร หัวหน้าภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทย-  
ศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ท่านได้กรุณาให้ความสำคัญกับงานวิทยานิพนธ์นี้และให้ความ  
ช่วยเหลือเกื้อกูลเป็นอย่างดี และขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ทุกท่านในภาควิชาจุลชีววิทยา ที่คอย  
ให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยอยู่เสมอๆ

คุณวิมล จันท์แจ่มและเพื่อนนักวิทยาศาสตร์ทุกคนในภาควิชาจุลชีววิทยา ที่คอยให้ความ  
ช่วยเหลือในการปฏิบัติงานวิจัยอยู่อย่างสม่ำเสมอ ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความมีน้ำใจของเพื่อนๆ เป็น  
อย่างยิ่ง

คณะกรรมการพิจารณาทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ ที่ได้กรุณาให้ทุน  
สนับสนุนการศึกษาวิจัยครั้งนี้

สุดท้ายผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ได้ให้ความรัก ความเข้าใจ และเป็น  
กำลังใจให้ผู้วิจัยตลอดมา





## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย .....	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	ข
กิตติกรรมประกาศ .....	ค
รายการตารางประกอบ .....	ช
รายการรูปประกอบ .....	ฉ
คำย่อที่ใช้ในวิทยานิพนธ์ .....	ญ
บทที่	
1. บทนำ .....	1
วัตถุประสงค์ .....	2
2. การสำรวจเอกสาร	
ระบบMajor histocompatibility complex .....	3
Systemic lupus erythematosus .....	11
ความสัมพันธ์ของระบบMHCและโรคSLE.....	17
3. วัสดุและวิธีการ	
กลุ่มประชากรที่ศึกษา .....	21
การเก็บสิ่งส่งตรวจ .....	22
การตรวจหาHLA phenotype .....	24
การทำ typing complement C2 .....	30



4. ผลการทดลอง	
การกระจายตัวของHLA-A, BและDRในคนปกติ.....	39
การศึกษาแอนติเจนHLA-A, BและDRในผู้ป่วยSLE .....	40
การศึกษาแอนติเจนของHLA-A, BและDRในผู้ป่วยSLE ที่มีอาการทางไต .....	41
การศึกษาแอนติเจนHLA-A, BและDRในผู้ป่วยSLE ที่จำแนกกลุ่มตามช่วงอายุที่เริ่มแสดงอาการของโรค .....	42
การศึกษาคอมพลีเมนต์C2ในผู้ป่วยSLE .....	43
5. วิเคราะห์ผลการทดลอง .....	57
6. สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ .....	66
เอกสารอ้างอิง .....	68
ภาคผนวก ก. ....	90
ข. ....	94
ค. ....	96
ง. ....	99
ประวัติผู้เขียน .....	103

รายการตารางประกอบ

ตารางที่	หน้า
1. แอนติเจนของHLA-class Iและclass II (10th International Histocompatibility Workshop 1987) .....	5
2. 1982 Revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus .....	14
3. แหล่งที่มาของtyping sera .....	23
4. การกระจายตัวของHLA-A, BและDRในคนปกติ .....	45
5. เปรียบเทียบการกระจายตัวของHLA-A ในผู้ป่วยและคนปกติ .....	46
6. เปรียบเทียบการกระจายตัวของHLA-B ในผู้ป่วยและคนปกติ .....	47
7. เปรียบเทียบการกระจายตัวของHLA-DR ในผู้ป่วยและคนปกติ .....	48
8. เปรียบเทียบการกระจายตัวของHLA-A ระหว่างผู้ป่วยSLE ที่มีอาการทางไต และคนปกติ .....	49
9. เปรียบเทียบการกระจายตัวของHLA-B ระหว่างผู้ป่วยSLE ที่มีอาการทางไต และคนปกติ .....	50
10. เปรียบเทียบการกระจายตัวของHLA-DR ระหว่างผู้ป่วยSLE ที่มีอาการทางไต และคนปกติ .....	51
11. เปรียบเทียบการกระจายตัวของHLA-A ระหว่างผู้ป่วยSLEที่จำแนกกลุ่ม ตามช่วงอายุที่เริ่มแสดงอาการของโรค และกลุ่มคนปกติ .....	52
12. เปรียบเทียบการกระจายตัวของHLA-B ระหว่างผู้ป่วยSLEที่จำแนกกลุ่ม ตามช่วงอายุที่เริ่มแสดงอาการของโรค และกลุ่มคนปกติ .....	53
13. เปรียบเทียบการกระจายตัวของHLA-DR ระหว่างผู้ป่วยSLEที่จำแนกกลุ่ม ตามช่วงอายุที่เริ่มแสดงอาการของโรค และกลุ่มคนปกติ .....	54



## ตารางที่

## หน้า

14. เปรียบเทียบการกระจายตัวของคอมพลีเมนต์C2ในผู้ป่วยSLEและคนปกติ .....	55
15. แสดงค่าCH <sub>50</sub> และปริมาณคอมพลีเมนต์C2, C3 และC4 ในน้ำเหลืองของผู้ป่วย ที่มีแถบโปรตีนC2 งามกว่าปกติ .....	56
16. เปรียบเทียบแอนติเจนHLA-DR ที่มีความสัมพันธ์กับโรคSLEระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไทย กับกลุ่มผู้ป่วยชาวจีนและญี่ปุ่น .....	59
17. เปรียบเทียบความถี่ของHLA-DR2 และอัตราเสี่ยงของการเกิดโรค (RR) ในระหว่างผู้ป่วยSLEกลุ่มต่างๆ .....	61
18. เปรียบเทียบการกระจายตัวของC2 ชนิดต่างๆ ที่พบในประชากรไทย และชนชาติอื่นๆ .....	63

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## รายการประกอบ

รูปที่	หน้า
1. แสดงตำแหน่งยีนโลคัสต่างๆ ของระบบMHC บนโครโมโซมคู่ที่ 6 .....	6
2. แสดง โครงสร้าง โมเลกุลของHLA-class I และclass II .....	7
3. แสดงการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์ในclassical pathwayและ alternative pathway .....	9
4. แสดงวิธีการเทเจล และอุปกรณ์ที่ใช้ในการเตรียมpolyacrylamide gel .....	31
5. แสดงวิธีการพาโปรตีนไปยังแผ่นnitrocellulose ด้วยหลักการconvection .....	34
6. ลักษณะแถบคอมพลีเมนต์ C2A, C2AC, C2C, C2BC และC2B จากการทำ C2 typing ด้วยวิธีIEFและimmunoblotting .....	36
7. แสดงภาพลักษณะC2 typing ด้วยวิธีIEF และimmunoblotting .....	44

  
 ศูนย์วิทยทรัพยากร  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## คำย่อที่ใช้ในวิทยานิพนธ์

°ซ	=	องศาเซลเซียส
ซม.	=	เซนติเมตร
มก.	=	มิลลิกรัม
มม.	=	มิลลิเมตร
มล.	=	มิลลิลิตร
3 AOHWC	=	3 rd. Asia-Oceania Histocompatibility Workshop and Conference
ARA	=	American Rheumatism Association
Bf	=	คอมพลีเมนต์แฟคเตอร์ B (properdin factor B)
C2	=	คอมพลีเมนต์ C2 (the second component of complement)
C2D	=	C2 deficiency
C4	=	คอมพลีเมนต์ C4 (the fourth component of complement)
FBS	=	fetal bovine serum
FITC	=	Fluorescein Isothiocyanate
g	=	gravity
HBSS	=	Hanks' balanced salt solution
HLA	=	Human leukocyte antigen
IC	=	Immune complexes
Ig	=	Immunoglobulin
IEF	=	Isoelectric focusing
MHC	=	Major histocompatibility complex
PAG	=	Polyacrylamide gel
PBS	=	Phosphate buffer saline
pI	=	isoelectric point

Q0	=	null allele
SLE	=	Systemic lupus erythematosus
Tc	=	cytotoxic T cell
TEMED	=	N,N,N',N',- tetramethylethylenediamine
T <sub>H</sub>	=	helper T cell
μg	=	ไมโครกรัม (microgram)
μl	=	ไมโครลิตร (microlitre)
μm	=	ไมโครเมตร (micrometre)



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย