# สรุปและวิจารณ์ผลการทดลอง

โครงการวิจัยนี้เป็นการศึกษาผลของ piperine ที่มีต่อระดับของ NMDA และ $GABA_A$ receptors ในสมองของหนูขาวเล็กที่กระตุ้นให้เกิดการชักโดยใช้ pentylenetetrazole และวิธีการศึกษาระดับ receptor ดังกล่าวทำโดยอาศัยเทคนิค autoradiography ซึ่งการกระตุ้นให้เกิดการชักโดยใช้ pentylenetetrazole (PTZ) นั้นเป็นวิธีที่ใช้อย่างแพร่หลายในการศึกษาพยาธิสภาพของการเกิดโรคลมชักและการค้นหายาหรือสารที่มีฤทธิ์ลดการเกิดโรคลมชักในสัตว์ทดลอง (Demeter et al., 2012; Júnior et al., 2011; Pavlova et al., 2010) จากรายงานการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า PTZ ทำให้เกิดการชักในสัตว์ทดลองและทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ NMDA receptor ในสมองของสัตว์ทดลองโดยเฉพาะสมองส่วน frontal cortex, hippocampus และ temporal cortex (Cremer et al., 2009; Ekonomou and Angelatou, 1999; Zhu et al., 2004) และสมองส่วนดังกล่าวเกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคลมชักในมนุษย์ (Liu et al., 2007; Sherwin, 1999) จากการศึกษานี้พบว่าเมื่อหนูขาวเล็กได้รับ PTZ ติดต่อกันเป็นเวลา 30 วัน ระดับ NMDA receptor มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นโดยไม่มีนัยสำคัญในสมองส่วน frontal cortex, hippocampus และ temporal cortex ซึ่งผลการทดลองดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาที่รายงานถึงผลของ PTZ ที่มีต่อระดับ NMDA receptor ในสัตว์ทดลอง

Sodium valproate เป็นยารักษาโรคลมชักที่มีประสิทธิภาพและออกฤทธิ์รักษาโรคลมชักได้หลายชนิด กลไกในการออกฤทธิ์รักษาโรคลมชักของ sodium valproate มีหลายแบบ ได้แก่ ยับยั้งการทำงานของ sodium channels, เพิ่มการทำงานของ GABA และยับยั้งการทำงานของ NMDA receptor (Porter and Meldrum, 2002) แต่จากผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการให้ sodium valpoate ร่วมกับ PTZ มีผลเพิ่มระดับ NMDA receptor ในสมองส่วน frontal cortex และ hippocampus ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่า sodium valproate มีผลไปลดฤทธิ์ของการทำลายสมองส่วน frontal cortex และ hippocampus ของ PTZ เนื่องจากสมองทั้งสองส่วนนี้สัมพันธ์กับการเรียนรู้และความจำ (Lee et al., 2011; Tronel and Sara, 2003) ซึ่งในสัตว์ทดลองที่ได้รับ PTZ จะเกิดบกพร่องขบวนการต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความจำ และการบกพร่องดังกล่าวสัมพันธ์กับการลดลงของการทำงานของ NMDA receptor (Palizvan et al., 2006; Szyndler et al., 2006) จึงเป็นไปได้ว่าในการศึกษานี้ระดับ NMDA receptor ในสมองหนูขาวเล็กส่วน frontal cortex และ hippocampus ที่เพิ่มขึ้นเป็นผลส่วนหนึ่งจากการได้รับ sodium valproate สำหรับการลดลงของระดับ NMDA receptor ในสมองส่วน temporal cortex จากการได้รับ sodium valproate ร่วมกับ PTZ นั้น อาจอธิบายได้จากการที่โรคลมชักที่เกิดจากความผิดปกติที่ temporal cortex (temporal lobe epilepsy) เป็นโรคลมชักที่เกิดขึ้นมากที่สุดคือประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยโรคลมชักทั้งหมด (Semah et al., 1998) และพบการเพิ่มขึ้นของระดับ NMDA receptor ในสมองส่วน temporal cortex ของผู้ป่วยโรคดังกล่าว (Liu et al., 2007) และสัตว์ทดลองที่ได้รับ PTZ (Zhu et al., 2004) การลดลงของระดับ NMDA receptor ในสมองส่วน temporal cortex จากการศึกษานี้ อาจเป็นผลจากการที่ sodium valproate ไปต้านฤทธิ์ของ PTZ ในการเหนี่ยวนำให้เกิดการชักในหนูขาวเล็กที่สมองส่วน temporal cortex และการที่ sodium valproate ให้ผลที่แตกต่างกันในสมองแต่ละส่วนอาจเกิดจากกลไกในการออกฤทธิ์ที่ต่างกันของ sodium valproate ในสมองแต่ละส่วน ซึ่งจะมีผลต่อการรักษาอาการที่หลากหลายซึ่งเกิดขึ้นในขณะที่เกิดโรคลมชักหรืออาการชัก

Piperine เป็นสารจำพวก alkaloid ที่พบในพริกไทย จากการศึกษาที่ผ่านมามีรายงานฤทธิ์ลดอาการชักของ piperine ในสัตว์ทดลอง (D'Hooge et al., 1996; Mori et al., 1985) ในโครงการวิจัยนี้มีการให้ piperine ในขนาดต่างๆ แก่หนูขาวเล็กร่วมกับ PTZ ซึ่งจากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า piperine ในขนาด 20 และ 40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม มีผลต่อระดับ NMDA receptor ในสมองส่วน frontal cortex, hippocampus และ temporal cortex ของหนูขาวเล็กในทิศทางเดียวกับ sodium valproate ซึ่งแม้ว่ายังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ที่แน่ชัดของ piperine ในการลดอาการชัก แต่ผลการศึกษาที่ได้จากโครงการวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่าการออกฤทธิ์ในการลดอาการชักของ piperine อาจเกี่ยวข้องกับการทำให้ระดับ NMDA receptor เกิดการเปลี่ยนแปลงในสมองของหนูขาวเล็กแต่ละส่วนที่แตกต่างกันเช่นเดียวกับ sodium valproate โดยที่ piperine จะเกิดผลดังกล่าวเมื่อให้ในขนาด 20 และ 40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ส่วน piperine ในขนาด 60 มิลลิกรัม/กิโลกรัม มีผลเพิ่มระดับ NMDA receptor ในสมองของหนูขาวเล็กทั้ง 3 ส่วน ซึ่งเป็นไปได้ว่าการให้ในขนาดสูงขึ้นอาจทำให้ความแตกต่างในการออกฤทธิ์ของ piperine แต่ละส่วนของสมองลดลง และจากการที่ระดับของ NMDA receptor ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคลมชัก (Cremer et al., 2009; Ekonomou and Angelatou, 1999; Zhu et al., 2004) ดังนั้นการให้ piperine ในขนาดสูงจึงอาจนำไปสู่ประสิทธิภาพที่ลดลงในการลดการเกิดโรคลมชักของ piperine และ piperine ขนาด 60 มิลลิกรัม/กิโลกรัม อาจเป็นขนาดที่ไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในการศึกษาประสิทธิภาพในการลดการเกิดโรคลมชักในสัตว์ทดลองที่เหนี่ยวนำให้เกิดการชักโดย pentylenetetrazole