



## บทที่ 4 บทสรุปและข้อเสนอแนะ

มีรายงานว่ายาหลายชนิดมีประสิทธิผลในการรักษาในเพศหญิงแตกต่างกับเพศชายโดยอาจเกิดจากความแตกต่างของกระบวนการเมตาบอลิซึมที่ตับและการขับทิ้งที่ท่อไตฝอย แต่การศึกษาที่มุ่งเน้นถึงความแตกต่างระหว่างเพศในการขจัดสารอินทรีย์ประจวบวงโดยไตยังมีอยู่ในปริมาณน้อย งานวิจัยชิ้นนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลเฉียบพลันของเทสโทสเตอโรนที่มีต่อการทำงานของโปรตีนขนส่งในท่อไตฝอยส่วนต้น ชนิดที่ 2 (organic cation transporter 2, OCT 2) เนื่องจากมีรายงานว่าฮอร์โมนเพศมีผลต่อการทำงานของ OCT2 โดยเพิ่มการแสดงออกของโปรตีนขนส่งและยังไม่มีผู้ใดรายงานถึงกลไกและความสัมพันธ์ของฮอร์โมนเพศที่เกี่ยวข้องกับ organic cation transporter 2 ในการควบคุมแบบ non-genomic มาก่อนเลย

ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา มีรายงานการในการศึกษาฤทธิ์เฉียบพลันของฮอร์โมนเพศต่อเนื้อเยื่อต่าง ๆ เพิ่มขึ้นมาก ฤทธิ์ดังกล่าวเกิดขึ้นในช่วงเวลาเป็นนาที และไม่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ protein synthesis โดยเชื่อว่ามีตัวรับฮอร์โมนอยู่ที่เซลล์เมมเบรนออกฤทธิ์ผ่าน transduction signaling ต่าง ๆ กัน ในการศึกษาฤทธิ์เฉียบพลัน หรือ non-genomic action ของเทสโทสเตอโรนที่มีต่อ OCT 2 ในรายงานนี้ทำโดยใช้เทสโทสเตอโรนที่ความเข้มข้นแตกต่างกัน preincubate กับ CHO-K1 cell ที่มีการแสดงออกของ rbOCT2 อย่างถาวร เป็นเวลา 10 และ 20 นาที ก่อนการขนส่งสาร [3H-TEA] ซึ่งเป็นสารต้นแบบของสารอินทรีย์ประจวบวง ผลการทดลองพบว่าเทสโทสเตอโรน ในขนาด 10, 100  $\mu\text{M}$  มีผลลดการทำงานของ OCT2 อย่างมีนัยสำคัญในทั้ง 2 ช่วงเวลา และเมื่อยืนยันผลการทดลองโดยใช้ actinomycin D ซึ่งเป็นสารยับยั้งการสร้างโปรตีน preincubate ร่วมกับ testosterone และการใช้ testosterone BSA ซึ่งไม่สามารถเข้าเซลล์ได้ พบว่ายังมีผลลดการทำงานของ rbOCT2 จึงเชื่อว่าผลการยับยั้ง rbOCT2 เกิดจาก non-genomic action

ในการศึกษาทั่วโลกในการยับยั้ง OCT2 ทำการทดลองโดยการศึกษาค่าทางจลนพลศาสตร์ แสดงว่าเทสโทสเตอโรน มีผลเพิ่มค่า  $K_t$  (แสดงการเปลี่ยนแปลง affinity) แต่ไม่เปลี่ยนแปลงค่า  $J_{max}$  (แสดงการเปลี่ยนแปลงจำนวนของโปรตีนขนส่ง) แสดงว่าการยับยั้ง OCT2 ของเทสโทสเตอโรนมีผลลดความสามารถในการจับกันระหว่าง OCT2 และ TEA โดยไม่มีผลต่อจำนวนโปรตีนขนส่งที่ membrane

เนื่องจากผลเฉียบพลันของเทสโทสเตอโรนสามารถเกิดผ่าน signaling pathway ได้หลายทาง ผู้วิจัยจึงทำการทดลองเบื้องต้น สํารวจทั่วโลก PI3K ว่ามีความเกี่ยวข้องกับผลเฉียบพลันที่มีต่อ OCT2 หรือไม่ ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าเมื่อใช้ wortmannin ซึ่งจะยับยั้ง signaling pathway ของ PI3K ร่วมกับเทสโทสเตอโรน พบว่าไม่มีความแตกต่างกับเมื่อใช้เทสโทสเตอโรนเพียงอย่างเดียว เนื่องจากยังไม่มีผู้ใดศึกษา signaling pathway ของฤทธิ์เฉียบพลันของเทสโทสเตอโรนที่มีต่อ OCT2 มาก่อนเลย จึงควรศึกษากลไกการส่งสัญญาณอื่นเพิ่มเติม เช่น protein kinase C , protein kinase A เป็นต้น

งานวิจัยนี้แสดงให้เห็นถึงผลเฉียบพลันของเทสโทสเตอโรนที่มีต่อการทำงานของโปรตีนขนส่ง ประจวบที่ท่อไต อันจะมีผลต่อเนื่องไปยังการขับทิ้งของยาหรือสารพิษที่จัดอยู่ในพวกสารประจวบ และจะส่งผลถึงระดับยาในเลือดอันจะแสดงถึงประสิทธิภาพในการรักษา หรืออาจพิจารณาในแง่ความเป็นพิษของยาได้ อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเช่นการทดลองในอวัยวะ หรือในร่างกายของสัตว์ทดลอง