

Thesis Title                    The Pharmacological Activities of  
Alkaloid Bukittingine from *Sapium  
baccatum* Roxb.

Author                            Miss Kanokporn Tardsuwan

M.Sc.                              Pharmacology

Examining Committee :

Assist. Prof. Dr. Duangta Kanjanapothi	CHAIRMAN
Assist. Prof. Dr. Ampai Panthong	MEMBER
Assoc. Prof. Dr. Udom Boonayathap	MEMBER

#### ABSTRACT

Bukittingine is a major alkaloid of an Indonesian plant "*Sapium baccatum*" Roxb. (Euphorbiaceae) which has been used in folklore remedies to relief bronchial asthma. The present study was undertaken to investigate the pharmacological activities of the alkaloid "Bukittingine"(BT) by using a series of pharmacological testings consisted of the first and second levels of investigation. The first level of investigation was the rat hippocratic screening test whereas the second level of investigation consisted of five isolated and two intact experiments. The signs and symptoms observed in the rat hippocratic screening suggest that BT possesses following activities : sedative, skeletal muscle relaxant and hypotensive activities. The sedation

caused by BT was clearly observed when it was tested in the hexobarbital sleeping time in rat model. At high dose, BT caused a prolongation of hexobarbital sleeping time which rather suggests that it may depress the central nervous system. The skeletal muscle relaxant activity was later on confirmed in the isolated mice phrenic nerve-hemidiaphragm experiment. Enophthalmos which is a suggestive symptom of hypotensive effect of BT was also observed in the hippocampic screening. The cardiovascular effect of BT was further examined using the isolated guinea-pig atria and the pentobarbital anesthetized rat experiments. In guinea-pig atria *in vitro* experiment, BT was found to cause a decrease in atrial rate and an increase in force of contraction. BT elicited hypotensive effect which was associated with bradycardia when it was injected intravenously in anesthetized rats. However, neither muscarinic nor histaminic receptors seems to mediate the hypotensive effect of BT. Three types of *in vitro* experiments : the guinea-pig ileum, the guinea-pig trachea and the rat uterus were conducted in order to investigate the effect of BT on smooth muscles. BT was found to inhibit ileal contraction induced by all of various spasmogens (acetylcholine, histamine, serotonin barium chloride) used in the study and it was concluded that BT acts as a nonspecific antagonist. Smooth muscle relaxant activity of BT was also observed when it was

tested in the guinea-pig trachea and rat uterus experiments. Comparison had been made between the uterine as well as tracheal relaxant activity of BT and reference drugs (terbutaline, papaverine, aminophylline etc.) and it was found that the potencies of BT were comparable to those of aminophylline. The tracheal and uterine relaxant activity of BT is not mediated through a beta-adrenoceptor activation. The results from the guinea-pig trachea provides the evidence to substantiate the folkloric use of the plant. Further study in some specialty areas based on the premise obtained from this study in particular the bronchodilator activity is worthwhile.

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
Copyright© by Chiang Mai University  
All rights reserved

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ อัลคาลอยด์ บักกิตติงกิน จาก Sapium  
baccatum Roxb.

ชื่อผู้เขียน น.ส. กนกพร ตาดสุวรรณ

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาเภสัชวิทยา

คณะกรรมการตรวจสอบวิทยานิพนธ์:

ผ ศ. ดร. ดวงตา กาญจนโพธิ์ ประธานกรรมการ

ผ ศ. ดร. อำไพ ปั้นทอง กรรมการ

ร ศ. ดร. อุดม บุญยกรวน กรรมการ

บทคัดย่อ

บักกิตติงกิน เป็นอัลคาลอยด์สำคัญตัวหนึ่งที่เกิดได้จากต้นไม้ชื่อ Sapium baccatum Roxb. ในวงศ์ Euphorbiaceae ซึ่งในตำรายาพื้นบ้านของชาวอินโดนีเซีย ได้ใช้ใบของสมุนไพรมานี้ในการรักษาโรคหืด ในการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของอัลคาลอยด์ บักกิตติงกิน (BT) ได้ทำโดยแบ่งการศึกษาเป็น 2 ขั้นตอน ขั้นตอนแรกใช้การทดลอง "Hippocratic screening" ซึ่งเป็นการสังเกตอาการที่เกิดจากการฉีด BT เข้าทางช่องท้องของหนูขาวที่ไม่สลบ ส่วนในขั้นตอนที่สอง ประกอบด้วยการทดลองทั้งในหลอดทดลองและการทดลองในตัวสัตว์ทดลอง จากการสังเกตอาการที่เกิดขึ้นในหนูขาวที่ไม่สลบ คาดว่า BT มีฤทธิ์ทำให้เกิดการสงบ การคลายตัวของกล้ามเนื้อลาย และการลดความดันโลหิต ฤทธิ์ของ BT ในการทำให้เกิดการสงบจะปรากฏอย่างชัดเจน

เมื่อทำการทดลองในหนูขาวที่ทำให้หลับโดยการให้เอ็กโซบาร์บิทัล พบว่า BT ทำให้ระยะเวลาการนอนหลับของหนูขาวที่ได้รับเอ็กโซบาร์บิทัลยาวนานขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับผลการทดลองในกลุ่มหนูขาวที่ไม่ได้รับ BT จากผลการทดลองนี้แสดงว่า BT เมื่อให้ในขนาดสูง จะมีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลาง ส่วนฤทธิ์ในการคลายกล้ามเนื้อลายของ BT นี้ ได้มีการทดลองโดยใช้เส้นประสาทพรีนิกและกะบังลม ที่ตัดออกมาจากตัวหนูถีบจักร พบว่า BT สามารถยับยั้งการหดตัวของกะบังลมที่เกิดจากการกระตุ้นเส้นประสาทพรีนิกได้ อาการลุกนัยน์ตาเคลื่อนไหวซึ่งสังเกตเห็นในหนูขาวที่ไม่สลบเมื่อได้รับ BT โดยการฉีดเข้าทางช่องท้อง ทำให้คาดว่า BT น่าจะมีฤทธิ์ในการลดความดันโลหิต ดังนั้นจึงได้มีการศึกษาฤทธิ์ของ BT ต่อระบบหมุนเวียนโลหิต โดยทำการทดลองที่แยกเอาหัวใจห้องบนของหนูตะเภา ออกมาศึกษาฤทธิ์ของ BT ในหลอดทดลอง ร่วมกับการศึกษาฤทธิ์ของ BT ที่ให้ทางหลอดเลือดดำของหนูขาวที่สลบด้วยเฟินโตบาร์บิทัล จากการทดลองดังกล่าว พบว่า BT สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจ และเพิ่มความแรงของการบีบตัวของหัวใจ เมื่อทดลองโดยใช้หัวใจห้องบนของหนูตะเภาที่แยกออกมานอกตัว และ BT ยังมีผลลดความดันโลหิตพร้อมกับลดอัตราการเต้นของหัวใจ เมื่อให้ทางหลอดเลือดดำในหนูขาวที่สลบด้วยเฟินโตบาร์บิทัล ฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตของ BT พบว่าไม่ผ่านกลไกการกระตุ้น มีสคาร์ินิก และ ฮีสตามีนิก รีเซปเตอร์ ในการศึกษาฤทธิ์ของ BT ต่อกล้ามเนื้อเรียบได้ทดลองโดยใช้เนื้อเยื่อสามชนิดที่ตัดออกมาจากตัวสัตว์ทดลอง คือ กล้ามเนื้อลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูตะเภา กล้ามเนื้อหลอดลมของหนูตะเภา และกล้ามเนื้อดลูกของหนูขาว จากการทดลองโดยใช้ลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูตะเภาที่กระตุ้นให้หดตัวโดย อะเซทิลโคลีน ฮีสตามีน ซีโรโทนิน และแบรเวียมคลอไรด์ พบว่า BT สามารถยับยั้งการหดตัวของลำไส้เล็กส่วนปลายเป็นแบบไม่เฉพาะเจาะจง เมื่อทำการศึกษาในหลอดทดลอง

โดยใช้หลอดลมของหนูตะเภาและมดลูกของหนูขาว ก็พบว่า BT สามารถคล้ายกล้ามเนื้อเรียบทั้งสองชนิดนี้ได้ด้วย และเมื่อเปรียบเทียบความแรงในการออกฤทธิ์กับยามาตรฐาน เช่น เทอร์บิว-ตาลีน ปาปาเวอริน อะมิโนฟิลลีน พบว่าฤทธิ์ในการคลายกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมและมดลูกของ BT มีค่าใกล้เคียงกับอะมิโนฟิลลีน และฤทธิ์ดังกล่าวนี้ไม่ได้เกิดผ่านกลไกการกระตุ้น เบต้า แอดรี-เนอร์จิก รีเซพเตอร์ ฤทธิ์ในการคลายกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมของ BT นี้ เป็นหลักฐานสนับสนุนการใช้ใบของต้น Sapium Baccatum Roxb. เพื่อรักษาโรคหืดตามตำรายาพื้นบ้าน จากผลการศึกษาทั้งหมดที่กล่าวไปแล้วนั้น โดยเฉพาะฤทธิ์ในการขยายหลอดลมจะเป็นพื้นฐานในการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ BT โดยละเอียดต่อไป