

Thesis Title      Anti-inflammatory Activity of Alkaloid  
                          Bukittinggine from *Sapium baccatum* Roxb.

Author              Miss Yaowaluk Thitiponpunt

M.Sc.                Pharmacology

Examining Committee :

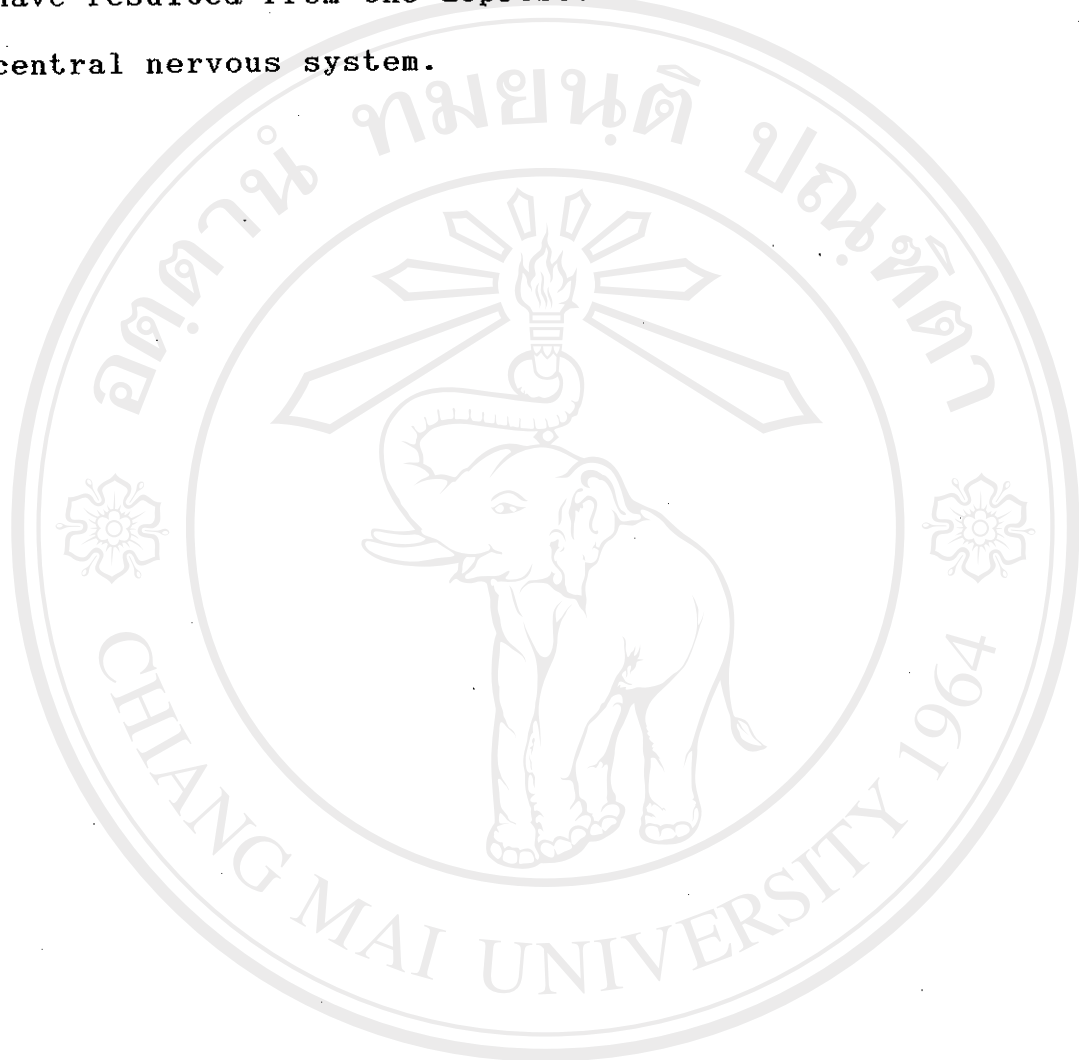
Assist.Prof.Dr. Ampai	Panthong	Chairman
Assist.Prof.Dr. Duangta	Kanjanapothi	member
Assist.Prof. Tawat	Taesotikul	member
Assoc.Prof. Dr. Udom	Boonayathap	member

#### Abstract

Bukittinggine, a major alkaloid of a plant *Sapium baccatum* Roxb. (Euphorbiaceae), was evaluated for anti-inflammatory and related activities on various experimental animal models. Bukittinggine at a dose of 100 mg/kg exhibited a profound anti-inflammatory effect on the carrageenin-induced paw edema in rats. The dose-response regression lines of both bukittinggine and ASA at the third hour after carrageenin injection were found to be parallel. The high positive correlations of the dose-response curves of both tested substances suggested the dose-related manner of their anti-inflammatory effect. In subchronic and chronic inflammatory models, bukittinggine was found to exert anti-inflammatory effect on adjuvant-induced arthritis and its effectiveness was comparable to that of ASA. Bukittinggine also showed significant inhibitory effect on the

late proliferative phase of inflammatory process when tested on cotton pellet-induced granuloma formation. Prednisolone, a steroidal drug, exerted profound inhibitory effect on both models. It is unlikely that bukittinggine possessed similar mechanism of anti-inflammatory action as steroidal drugs, since it was found to devoid of steroidal-like effects, such as decrease of thymus weight and body weight gain. In the rat pleurisy model, bukittinggine exhibited marked inhibitory effect on exudative formation, accumulation of leukocytes and on the PGE<sub>2</sub>-like activity of the exudate. From the results obtained, the mechanisms of the anti-inflammatory action of bukittinggine can be postulated to be due to an inhibition of prostaglandin biosynthesis, interaction with some mediators thereby reducing the increased vascular permeability, interference with leukocytic mobilization as well as with connective tissue proliferation. The inhibitory effect of bukittinggine on prostaglandin biosynthesis is supported by the antipyretic effect of bukittinggine in yeast-induced hyperthermia in rats, since prostaglandin production in the central nervous system is the final common pathway responsible for fever induction. In analgesic test, bukittinggine possessed comparable inhibitory activity as aspirin on acetic-induced writhing response. Bukittinggine exhibited weak effect in the tail-flick test when compared with morphine. These results rather suggest the peripheral mechanism of analgesic activity of bukittinggine. In the motor activity test, bukittinggine at the

high dose of 150 mg/kg caused a decrease of motor activity, which may have resulted from the depressive effect of bukittingine on the central nervous system.



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Copyright© by Chiang Mai University

All rights reserved

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	ฤทธิ์ระงับอาการอักเสบของอัลคาลอยด์ บั๊กกิตติงกิน		
	จากต้น <i>Sapium baccatum</i> Roxb.		
ชื่อผู้เขียน	นางสาวเขาวลีภรณ์ จิตติผลพันธ์		
วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต	สาขาวิชาเภสัชวิทยา		
คณะกรรมการตรวจสอบวิทยานิพนธ์	ผศ.ดร. อำไพ	ปิ่นทอง	ประธานกรรมการ
	ผศ.ดร. ดวงตา	กาญจนโพธิ์	กรรมการ
	ผศ. ชวีช	แต่โสติกุล	กรรมการ
	รศ.ดร. อุดม	บุญยทรัพย์	กรรมการ

#### บทคัดย่อ

บั๊กกิตติงกิน เป็นอัลคาลอยด์สำคัญตัวหนึ่งที่เกิดได้จากต้น *Sapium baccatum* Roxb. ในวงศ์ Euphorbiaceae การประเมินฤทธิ์ระงับอาการอักเสบและฤทธิ์อื่นๆ ที่สัมพันธ์กันโดยใช้วิธีการทดลองหลายวิธี พบว่าบั๊กกิตติงกินในขนาด 100 มก/กก สามารถยับยั้งการบวมของอุ้งเท้าหนูขาวที่เกิดจากสารคาราจินิน (carrageenin) เมื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยาที่ใช้กับผลของการตอบสนองในชั่วโมงที่ 3 หลังจากฉีดคาราจินิน พบว่าเส้นกราฟของบั๊กกิตติงกินและแอสไพรินขนานกัน จากการที่กราฟของสารทั้งสองชนิดมีความสัมพันธ์กันในเชิงบวกค่อนข้างสูง แสดงว่าฤทธิ์ยับยั้งการอักเสบของสารทั้งสองขึ้นอยู่กับขนาดของยาที่ใช้ ส่วนฤทธิ์ระงับอาการอักเสบในระยะเกือบเรื้อรัง และระยะเรื้อรังนั้น พบว่าบั๊กกิตติงกินมีฤทธิ์ระงับอาการบวมของอุ้งเท้าหนูที่เกิดจาก adjuvant ได้เทียบเท่ากับแอสไพริน เมื่อทำการทดลองโดยใช้ก้อนสำลีเป็นตัวกระตุ้นทำให้เกิดการสร้าง granuloma พบว่าบั๊กกิตติงกินสามารถยับยั้ง proliferation ของเซลล์ซึ่งถือเป็นกระบวนการหนึ่งของการอักเสบระยะเรื้อรังได้อย่างมีนัยสำคัญ เพรดนิโซโลนซึ่งเป็นยาในกลุ่มสเตียรอยด์สามารถระงับอาการอักเสบในการทดลองทั้งสองแบบได้ดี นอกจากนี้ เพรดนิโซโลนยังมีฤทธิ์ลดน้ำหนักของต่อม thymus และการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัว เนื่อง

จากพบว่าบักกิตติงกินไม่มีฤทธิ์เหล่านี้ ดังนั้นจึงคาดว่าบักกิตติงกินน่าจะมีการออกฤทธิ์ที่ต่างจากยาในกลุ่มสเตียรอยด์ จากการทดลองโดยทำให้เกิดการอักเสบในช่องปอดของหนูขาว (rat pleurisy) พบว่าบักกิตติงกินมีฤทธิ์สูงในการยับยั้งการเกิด exudate, การสะสมของเม็ดเลือดขาวและการสร้างสารที่มีฤทธิ์คล้ายโปรสตาแกลนดินส์ใน exudate จากการทดลองคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์ระงับการอักเสบของบักกิตติงกินนั้นอาจเป็นผลจากการยับยั้งชีวสังเคราะห์ของโปรสตาแกลนดินส์ (Prostaglandins or PGs), การทำปฏิกิริยากับสารสื่อกลาง (mediators) บางชนิด, การลดการซึมผ่านผนังเส้นเลือดที่เพิ่มขึ้น การรบกวนการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวและการยับยั้ง proliferation ของ connective tissue การคาดหมายกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ของโปรสตาแกลนดินส์มีข้อสนับสนุนจากการพบว่าบักกิตติงกินมีฤทธิ์ลดใช้ในหนูที่ใช้ยีสต์กระตุ้นให้เกิดไข้ ทั้งนี้เพราะการสังเคราะห์โปรสตาแกลนดินส์ในระบบประสาทส่วนกลาง เป็นจุดร่วมของกลไกในการทำให้เกิดไข้ ในการทดลองที่ทำให้เกิดความเจ็บปวดโดยกรดอะซิติค พบว่าบักกิตติงกินออกฤทธิ์ระงับความเจ็บปวดได้ดีพอๆกับแอสไพริน แต่บักกิตติงกินมีฤทธิ์เพียงเล็กน้อยในการทดลอง tail-flick เมื่อเทียบกับมอร์ฟีน จึงคาดว่าบักกิตติงกินน่าจะออกฤทธิ์ระงับความเจ็บปวดโดยผ่านกลไกนอกกระบบประสาทส่วนกลางมากกว่า ส่วนในการศึกษา motor activity พบว่า เมื่อให้บักกิตติงกินในขนาดสูงคือ 150 มก/กก สามารถลด motor activity ได้อย่างมีนัยสำคัญซึ่งอาจเนื่องมาจากบักกิตติงกินมีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลางได้