Content List Available at ThaiJo

Khon Kaen Agriculture Journal

Journal Home Page : https://li01.tci-thaijo.org/index.php/agkasetkaj

ผลของการเสริมสารฟลาวาโนนต่อสมรรถภาพการเจริญเติบโต สภาวะความเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน และภาวะการอักเสบในลูกสุกรหย่านม

Effect of flavanone supplementation on growth performance, oxidative stress and inflammatory of weanling pigs

ญาณิกา แสนท้าว[1], อรประพันธ์ ส่งเสริม[1] และ ยุวเรศ เรืองพานิช[1]*

Yanika Saentao[1], Ornprapun Songserm[1] and Yuwares Ruangpanit[1]*

[1] *ภาควิชาสัตวบาล คณะเกษตร กำแพงแสน มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ วิทยาเขตกำแพงแสน จังหวัดนครปฐม 73140*
[1] *Department of Animal Science, Faculty of Agriculture at Kamphaeng Saen, Kasetsart University, Kamphaeng Saen Campus, Nakhon-Pathom 73140*

บทคัดย่อ: งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการเสริมฟลาวาโนน (FVA) ในอาหารลูกสุกรหย่านมต่อสมรรถภาพการเจริญเติบโต ความเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน และภาวะการอักเสบ โดยใช้ลูกสุกรหย่านม (ลาร์จไวท์ × แลนด์เรซ × ดูร็อค) ที่อายุ 4 สัปดาห์ น้ำหนัก 6-7±0.6 กก. จำนวน 180 ตัว ทำการสุ่มแบ่งลูกสุกรออกเป็น 3 กลุ่ม ๆ ละ 6 ซ้ำ ๆ ละ 10 ตัว (เพศผู้ตอน 5 ตัวและเพศเมีย 5 ตัว) ใช้แผนการทดลองแบบสุ่มสมบูรณ์ ทำการสุ่มลูกสุกรหย่านมแต่ละกลุ่มให้ได้รับอาหารทดลองที่แตกต่างกัน 3 สูตร ได้แก่ สูตรที่ 1 อาหารพื้นฐาน (กลุ่มควบคุม) สูตรที่ 2 และสูตรที่ 3 อาหารพื้นฐานเสริม FVA 0.25 และ 0.50 ก./กก. ตามลำดับ ลูกสุกรได้รับอาหารและน้ำอย่างเต็มที่ตลอดการทดลอง จากการศึกษาพบว่าอาหารที่เสริม FVA 0.25 และ 0.50 ก./กก. ช่วยปรับปรุง BW, ADG และ FCR ($P<0.05$) ของลูกสุกรหย่านมที่อายุ 4-6 สัปดาห์ แต่ไม่ส่งผลที่อายุ 7-9 สัปดาห์ ($P>0.05$) อย่างไรก็ตามตลอดช่วงการทดลอง (อายุ 4-9 สัปดาห์) พบว่าการเสริม FVA ในอาหารลูกสุกรหย่านม ช่วยปรับปรุง BW, ADG และ FCR ($P<0.05$) ให้ดีขึ้น ในส่วนของดัชนีบ่งชี้ความเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชันในซีรั่มของลูกสุกรหย่านมที่อายุ 6 และ 9 สัปดาห์ พบว่าการเสริม FVA ส่งผลให้ระดับ MDA และ IL-6 ในซีรั่มลดลง ($P<0.05$) แต่ไม่ส่งผลต่อระดับ SOD, GPx, TNF-α และ IL-10 ($P>0.05$) ดังนั้นการเสริม FVA ที่ระดับ 0.25 และ 0.50 ก./กก. ในอาหาร จึงเป็นแนวทางหน้าที่ที่สามารถช่วยลดความเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชันและภาวะการอักเสบในลูกสุกรหย่านม ซึ่งจะสามารถนำไปสู่การปรับปรุงสุขภาพทางเดินอาหารและสมรรถภาพการเจริญเติบโตที่ดีขึ้นตามไปด้วย
คำสำคัญ: ฟลาวาโนน; ลูกสุกรหย่านม; ปฏิกิริยาออกซิเดชัน; การอักเสบ

ABSTRACT: The objective of this study was to investigate the effects of flavanone (FVA) supplementation in the diet of weanling pigs on growth performance, oxidative stress, and inflammatory status. A total of 180 weanling pigs (Landrace × Large White × Duroc) at 4 weeks of age with an initial body weight ranging from 6 to 7 kg were used and randomly assigned into 3 dietary treatments with 6 replicates per treatment with 10 piglets each (5 castrated males and 5 females). The experimental design was a completely randomized design (CRD). The 3 dietary treatments were a basal diet (control) and a control supplemented with 0.25 and 0.5 g/kg FVA, respectively. Feed and water were provided *ad libitum* throughout the experiment. The supplementation of FVA at 0.25 and 0.50 g/kg improved BW, ADG, and FCR ($P<0.05$) of weanling pigs during the 4-6 weeks of age but not the 7-9 weeks of age ($P>0.05$). Consequently, the supplementation of FVA improved BW, ADG, and FCR ($P<0.05$) throughout the experimental period (4–9 weeks). In the serum of weanling pigs at 6 and 9 weeks, the supplementation of FVA significantly

* Corresponding author: agryos@ku.ac.th

Received: date; March 26, 2024 Revised: date; August 15, 2024

Accepted: date; August 15, 2024 Published: date;

decreased the MDA and IL-6 levels (P<0.05) but had no significant effect (P>0.05) on SOD, GPx, TNF-α and IL-10. Therefore, the supplementation of FVA at 0.25 and 0.50 g/kg can alleviate oxidative stress and the inflammatory response, which could lead to an improvement in the gut health and growth performance of weanling pigs.
Keyword: flavanone; weanling pigs; oxidative stress; inflammation

บทนำ

ความเครียดของลูกสุกรจากการหย่านม (post weaning stress) เกิดได้จากหลายปัจจัย เช่น การเคลื่อนย้าย สภาพแวดล้อมที่เปลี่ยนแปลง พฤติกรรมทางสังคม และการเปลี่ยนรูปแบบอาหารอย่างกะทันหัน เป็นต้น กระบวนการดังกล่าวส่งผลให้เกิดอาการท้องเสีย การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันลดลง เหนี่ยวนำให้เกิดความเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidative stress) ในร่างกายส่งผลให้มีอนุมูลอิสระเกินสมดุล ก่อให้เกิดการเสื่อมสภาพของเซลล์จากการทำลายของอนุมูลอิสระ และนำไปสู่ภาวะการอักเสบระดับเซลล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์วิลไล (villi) บริเวณลำไส้เล็กที่มีความสำคัญในกระบวนการย่อยและดูดซึมสารอาหาร (Campbell et al., 2013; Tang et al., 2022) จะถูกทำลายและหดสั้นลง เนื่องจากมีการหลุดลอกเพิ่มขึ้นและมีการสร้างเซลล์ใหม่ที่ช้าลง ส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพการทำงานของเอนไซม์ในระบบทางเดินอาหารของลูกสุกร ทำให้ประสิทธิภาพการย่อยและการดูดซึมสารอาหารลดลง นำไปสู่ผลเชิงลบต่อสมรรถภาพการเจริญเติบโตของลูกสุกร (Pluske and Williams, 1996; Campbell et al., 2013; Heo et al., 2013) ทั้งนี้จากปัญหาดังกล่าวข้างต้นในอุตสาหกรรมการผลิตสุกรจึงมีการใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อเร่งการเจริญเติบโต (antibiotics growth promotor) ในลูกสุกรระยะหย่านมอันส่งผลให้เกิดเชื้อดื้อยาและเกิดการตกค้างในผลิตภัณฑ์ (Vondruskova et al., 2010; Heo et al., 2013) ปัจจุบันการใช้สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพเป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่นิยมนำมาใช้ในสูตรอาหารเพื่อทดแทนการใช้ยาปฏิชีวนะในการพัฒนาสมรรถภาพการเจริญเติบโตของลูกสุกรหย่านม

ฟลาวาโนน (flavanone; FVA) เป็นสารในกลุ่มฟลาโวนอยด์ (flavonoid) ซึ่งเป็นสารประกอบฟีนอล (phenolic compound) ที่พบได้ในพืชและผลไม้ เช่น โกโก้ ชา ส้ม และองุ่น เป็นต้น ฟลาโวนอยด์สามารถแบ่งออกเป็นกลุ่มย่อย ได้แก่ FVA, ฟลาวานอล (flavanols) ฟลาวาน-3-ออล (flavan-3-ols) ฟลาโวน (flavones) ไอโซฟลาโวน (isoflavones) และแอนโทไซยานิน (anthocyanins) (Tsanova-Savova et al., 2019; Williamson, 2020) ทั้งนี้ FVA พบปริมาณมากในเปลือกส้มเมื่อเทียบกับผลไม้ชนิดอื่น ๆ ซึ่งมีสารออกฤทธิ์สำคัญคือ hesperidin และ naringin โดยสาร hesperidin มีฤทธิ์ในการลดการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบ ส่วนสาร naringin ช่วยต้านอนุมูลอิสระและลดความเครียดที่เกิดจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน โดยจะทำหน้าที่ให้ไฮโดรเจนอะตอมแก่อนุมูลอิสระทำให้อนุมูลอิสระเกิดความเสถียรและหยุดการเกิดปฏิกิริยาลูกโซ่ (Terra et al. 2017; Ma et al. 2020) จากการศึกษาของ Zeng et al. (2022) พบว่าการเสริม naringin ที่สกัดจากเปลือกส้มโอในอาหารลูกสุกรหย่านมช่วยเพิ่มกิจกรรมของเอนไซม์ซูเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเตส (superoxide dismutase; SOD) และกลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดส (glutathione peroxidase; GPx) นอกจากนี้การเสริมฟลาโวนอยด์ในอาหารสุกรช่วยลดระดับมาลอนไดอัลดีไฮด์ (malondialdehyde; MDA) ที่เกิดจากปฏิกิริยาเปอร์ออกซิเดชันภายในร่างกาย (Hao et al., 2015; Liu et al., 2022) เพิ่มภูมิคุ้มกัน และสามารถลดการเกิดภาวะอักเสบในสุกรได้อีกด้วย (Cui et al., 2019) นอกจากนี้จากการศึกษาของ Cui et al. (2020) ที่ได้ทำการเสริมสารสกัดจากส้มที่มีสารออกฤทธิ์หลักคือฟลาโวนอยด์ในอาหารลูกสุกรหย่านม พบว่า สามารถช่วยปรับปรุงสัณฐานวิทยาของลำไส้และช่วยปรับปรุงการทำงานของเอนไซม์ที่ช่วยย่อยอาหารได้ และการศึกษาของ Chang et al. (2022) ที่ได้ทำการเสริมสารสกัดจากพืช ได้แก่ ฟลาโวนอยด์จากเปลือกส้ม ไทมอล คาร์วาครอล ฟลาโวนอยด์จากเมล็ดองุ่น และซาโปนินจากเมล็ดฟีนูกรีก ในอาหารลูกสุกรหย่านมที่ได้รับเชื้อ *E.coli* พบว่า การเสริมฟลาโวนอยด์ร่วมกับไทมอลและคาร์วาครอลส่งผลให้ระดับ TNF-α และ IL-6 ที่พบในซีรั่มลดลงได้มากกว่ากลุ่มอื่น ๆ นอกจากนี้การศึกษาของ Paniagua et al. (2023) ที่ได้การเสริมฟลาโวนอยด์จากส้มร่วมกับยาปฏิชีวนะ พบว่าช่วยปรับปรุงระบบย่อยอาหารและระบบภูมิคุ้มกันของลำไส้ช่วยลดการอักเสบและการเกิดออกซิเดชัน ส่งผลให้สมรรถภาพการเจริญเติบโตของลูกสุกรหย่านมดีขึ้น จะเห็นได้ว่าการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะหรือร่วมกับสารสกัดจากพืชชนิดอื่น ๆ ขณะที่จากข้อมูลการศึกษาการใช้สารฟลาโวนอยด์ที่สกัดจากส้มเพียงอย่างเดียวในลูกสุกรหย่านม พบว่ามีอยู่อย่างจำกัด ดังนั้น

การศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการใช้ FVA ในอาหารลูกสุกรหย่านมต่อสมรรถภาพการเจริญเติบโตและความเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชันที่ก่อให้เกิดภาวะการอักเสบ

วิธีการศึกษา

การอนุญาตวิจัยในสัตว์

การศึกษาในครั้งนี้จัดทำขึ้น ณ ศูนย์เรียนรู้วิชาการด้านสัตวศาสตร์ ภาควิชาสัตวบาล คณะเกษตร กำแพงแสน จังหวัดนครปฐม ขั้นตอนการวิจัยเกี่ยวข้องกับสัตว์ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจรรยาบรรณและมาตรฐานการเลี้ยงและการใช้สัตว์เพื่องานทางวิทยาศาสตร์ของมหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ (เลขที่ ACKU64-AGK-022)

สัตว์ทดลองและแผนการทดลอง

การทดลองครั้งนี้ใช้ลูกสุกรหย่านมลูกผสมสามสายพันธุ์ (ลาร์จไวท์ × แลนด์เรซ × ดูร็อค) อายุ 4 สัปดาห์ มีน้ำหนักตัวเฉลี่ย 6-7±0.6 กก. จำนวน 180 ตัว (เพศผู้ตอน 90 ตัว และเพศเมีย 90 ตัว) โดยแบ่งลูกสุกรเข้าสู่แผนการทดลองแบบสุ่มสมบูรณ์ ประกอบด้วย 3 กลุ่มๆ ละ 6 ซ้ำๆ ละ 10 ตัว (เพศผู้ตอน 5 ตัว และเพศเมีย 5 ตัว) โดยลูกสุกรแต่ละกลุ่มได้รับการสุ่มให้ได้รับอาหารได้แก่ ดังนี้ สูตรที่ 1 อาหารพื้นฐาน (CON) สูตรที่ 2 อาหารพื้นฐานเสริม FVA 0.25 ก./กก. (FVA 0.25) และสูตรที่ 3 อาหารพื้นฐาน FVA 0.50 ก./กก. (FVA 0.50) โดยทำการศึกษาฟลาโวนอยด์กลุ่มของฟลาวาโนนที่ระดับที่ผู้ผลิตแนะนำให้ใช้ คือ แนะนำการใช้ผลิตภัณฑ์ 0.25 ก./กก. และเพิ่มระดับจากระดับที่แนะนำเท่าตัวคือที่ระดับ 0.50 ก./กก.อาหาร ซึ่ง FVA เป็นผลิตภัณฑ์ของบริษัท ซานิมอลส์ จำกัด มีสารออกฤทธิ์ 45% ที่ประกอบด้วย สารออกฤทธิ์หลัก คือ naringin 25-27% และ neohesperidin 11-15% โดยลูกสุกรแต่ละกลุ่มได้รับอาหารทดลองพื้นฐานประกอบไปด้วยปลายข้าวและกากถั่วเหลืองเป็นวัตถุดิบหลัก แบ่งออกเป็น 2 ระยะ คือ ระยะที่ 1 อาหารลูกสุกรหย่านมในช่วงอายุ 4-6 สัปดาห์ มีค่าพลังงานที่ใช้ประโยชน์ได้ 3,400 กิโลแคลอรี่/กก. และโปรตีนรวม 22% และระยะที่ 2 อาหารลูกสุกรหย่านมในช่วงอายุ 7-9 สัปดาห์ มีค่าพลังงานที่ใช้ประโยชน์ได้ 3,350 กิโลแคลอรี่/กก. และโปรตีนรวม 20% ตามคำแนะนำของ NRC (2012) ดังแสดงรายละเอียดใน **Table 1** โดยการทดลองครั้งนี้ทำการเลี้ยงลูกสุกรหย่านม 6 สัปดาห์ภายในโรงเรือนระบบปิด (evaporative cooling system) ที่มีพื้นคอกเป็น สแลทพลาสติก ขนาดคอก 2.0 x 2.0 x 0.8 ม. ทั้งนี้ลูกสุกรหย่านมจะได้รับอาหารและน้ำอย่างเต็มที่ตลอดการทดลอง โดยใช้ถังอาหารรางกลและการให้น้ำด้วยนิปเปิล ลูกสุกรทุกตัวได้รับการทำวัคซีน porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS), circovirus, swine fever (SF) และ pseudorabies, Aujeszky's disease (AD) ที่อายุ 5, 7, 8 และ 9 สัปดาห์ ตามลำดับ

การศึกษาด้านสมรรถภาพการเจริญเติบโต

ทำการชั่งน้ำหนักลูกสุกรหย่านมที่อายุ 4 (เริ่มการทดลอง), 6 สัปดาห์ และชั่งน้ำหนักสุดท้ายที่อายุ 9 สัปดาห์ โดยตลอดการทดลองจะมีการบันทึกปริมาณการกินได้ของลูกสุกรหย่านมและชั่งปริมาณอาหารเหลือเมื่อมีการเปลี่ยนอาหาร รวมทั้งทำการบันทึกจำนวนสุกรที่ตายตลอดช่วงการทดลอง จากนั้นนำข้อมูลไปคำนวณหาน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น (body weight gain: BWG) อัตราการเจริญเติบโตต่อตัวต่อวัน (average daily gain: ADG) อัตราการกินได้เฉลี่ยต่อวัน (Average Daily Feed Intake: ADFI) อัตราการเปลี่ยนอาหารเป็นน้ำหนักตัว (feed conversion ratio: FCR) และอัตราการตาย (mortality rate)

Table 1 Ingredient composition of the experimental diets

Ingredient (%)	4-6 weeks	7-9 weeks
Broken rice	43.43	20.00
Soybean meal 48% CP	22.67	21.82
Wheat grain	-	15.00
Corn	5.00	22.59
Sweet whey	10.00	5.00
Soybean oil	1.00	0.50
Full-fat soybean	12.50	10.00
L-lysine	0.29	0.23
DL-methionine	0.24	0.12
L-threonine	0.18	-
Choline chloride (60%)	0.004	0.008
Monocalcium phosphate	1.45	2.09
Calcium carbonate	2.23	1.48
Salt	0.31	0.48
Vitamin-Mineral premix[1]	0.70	0.70
Total	100.00	100.00
Calculated nutrient composition (%)		
ME for swine (kcal/kg)	3,350.00	3,250.00
Protein	21.05	20.00
Fat	6.63	4.12
Fiber	2.40	2.29
Calcium	1.00	1.00
Total phosphorus	0.74	0.78
Available phosphorus	0.45	0.45
Salt	0.50	0.64
Lysine	1.40	1.25
Methionine	0.55	0.43
Methionine + Cystine	0.87	0.76
Threonine	0.98	0.76
Choline (mg/kg)	1,500.00	1,500.00
Sodium	0.24	0.25

[1] The premix contains minerals and vitamins per kilogram of the vitamin-mineral premix as follows: vitamin A 4,000,000 IU, vitamin D3 500,000 IU, vitamin E 15,000 mg, vitamin K 500 mg, vitamin B1 500 mg, vitamin B2 2,000 mg, vitamin B3 8,000 mg, vitamin B5 4,000 mg, vitamin B6 1,500 mg, vitamin B12 10,000 mg, folic acid 400 mg, biotin 10 mg, choline 50,000 mg, iron 3,000 mg, manganese 2,000 mg, copper 2,000 mg, zinc 5,000 mg, iodine 100 mg, and selenium 10 mg.

การศึกษาด้านความเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชันและภาวะการอักเสบ

ที่อายุ 6 และ 9 สัปดาห์ ทำการสุ่มลูกสุกรหย่านม 2 ตัว จากแต่ละคอกทดลอง (รวม 18 ตัว) เพื่อศึกษาค่าทางเคมีที่บ่งชี้ความเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชันและระดับสารต้านอนุมูลอิสระในซีรั่ม โดยเก็บตัวอย่างเลือดจากเส้นเลือดดำบริเวณระหว่างคอและหน้าอกตอนบน 4 มล./ตัว แล้วนำตัวอย่างเลือดที่ได้มาวางไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 4-6 ชั่วโมง เพื่อให้เกิดการตกตะกอน แยกชั้นระหว่างซีรั่มกับเม็ดเลือดแดง จากนั้นนำไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็ว 1000 x g เป็นเวลา 15 นาที และแยกซีรั่มนำมาเก็บรักษาไว้ที่อุณหภูมิ 20 ℃ เพื่อนำมาวิเคราะห์ระดับมาลอนไดอัลดีไฮด์ (malondialdehyde: MDA) (Grotto et al. 2007) เพื่อใช้เป็นดัชนีบ่งชี้ความเครียดที่เกิดจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน ทำการวิเคราะห์ซูเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเตส (superoxide dismutase; SOD) (MyBiosource, pig superoxide dismutase ELISA Kit, Cat. No. MBS2801884, San Diego, USA) และกลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดส (glutathione peroxidase; GPx) (MyBiosource, pig glutathione peroxidase ELISA Kit, Cat. No. MBS280881, San Diego, USA) เพื่อประเมินระดับสารต้านอนุมูลอิสระ และทำการวิเคราะห์ระดับทูเมอร์เนคโครซิสแฟค-เตอร์อัลฟา (Tumor Necrosis Factor-alpha: TNF-α) (MyBiosource, pig tumor necrosis factor-alpha ELISA Kit, Cat. No. MBS262753, San Diego, USA) อินเตอร์ลิวคิน-6 (interleukin-6: IL-6) (MyBiosource, pig interleukin 6 ELISA Kit, Cat. No. MBS2887370, San Diego, USA) และอินเตอร์ลิวคิน-10 (interleukin: IL-10) (MyBiosource, pig interleukin 10 ELISA Kit, Cat. No. MBS703035, San Diego, USA) เพื่อใช้เป็นดัชนีบ่งชี้ภาวะการอักเสบในร่างกาย

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

นำข้อมูลทั้งหมดวิเคราะห์ความแปรปรวน (analysis of variance: ANOVA) ตามแผนการทดลองแบบสุ่มสมบูรณ์ (completely randomized design: CRD) และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างค่าเฉลี่ยด้วยวิธี Tukey multiple comparison test ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% และวิเคราะห์แนวโน้มของข้อมูล (Trend analysis) ด้วย Orthogonal polynomial โดยใช้โปรแกรมวิเคราะห์ทางสถิติสำเร็จรูป SAS (SAS® OnDemand for Academics, 2021)

ผลการศึกษา

สมรรถภาพการเจริญเติบโต

ผลของการเสริม FVA ต่อสมรรถภาพการเจริญเติบโตของลูกสุกรหย่านม แสดงใน **Table 2** พบว่า การเสริม FVA ที่ระดับ 0, 0.25 และ 0.50 ก./กก.ไม่ส่งผลให้น้ำหนักตัวสุดท้ายและ ADFI ในลูกสุกรหย่านมที่อายุ 4-6 สัปดาห์ และ 4-9 สัปดาห์ ($P>0.05$) แตกต่างกัน แต่พบว่า BWG, ADG และ FCR ถูกปรับปรุงให้ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม การเพิ่มระดับ FVA ที่สูงขึ้นในอาหารมีผลให้ BWG และ ADG เพิ่มขึ้น และ FCR ลดลงในลักษณะสมการเส้นตรง ($P<0.05$) อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างด้านสมรรถภาพการเจริญเติบโตของลูกสุกรหย่านมระหว่างกลุ่มทดลองที่อายุ 7-9 สัปดาห์ ($P>0.05$) ส่งผลให้ตลอดช่วงการทดลองลูกสุกรหย่านมที่ได้รับอาหารที่เสริม FVA 0.25 และ 0.50 ก./กก. มีค่าของ BWG, ADG และ FCR ที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยพบว่า BWG และ ADG ของลูกสุกรเพิ่มขึ้น ขณะที่ FCR ของลูกสุกรลดลงในลักษณะสมการเส้นตรง ($P<0.05$) เมื่อมีการเพิ่มระดับ FVA ในอาหาร

Table 2 Effect of flavanone supplementation on growth performance of weanling pigs

Parameters[1]	Treatments[2]			SEM	P - value		
	Control	FVA 0.25	FVA 0.50		ANOVA	Linear	Quadratic
Initial weight (kg)	6.173	6.174	6.175	0.135	1.000	0.994	0.999
4-6 weeks							
Final weight (kg)	12.840	13.512	13.519	0.149	0.098	0.060	0.268
BWG (kg/pig)	6.668[b]	7.338[a]	7.344[a]	0.101	0.001	0.001	0.039
ADFI (g/pig)	399.457	399.448	400.065	1.729	0.988	0.895	0.937
ADG (g/day)	317.509[b]	349.439[a]	349.708[a]	4.800	0.001	0.001	0.039
FCR	1.261[a]	1.145[b]	1.145[b]	0.019	0.005	0.005	0.074
Mortality (%)	0.000	0.000	0.000	-	-	-	-
7-9 weeks							
Final weight (kg)	24.634	25.334	25.370	0.197	0.239	0.136	0.425
BWG (kg/pig)	11.794	11.822	11.851	0.123	0.984	0.860	0.998
ADFI (g/pig)	802.129	803.962	797.400	3.542	0.761	0.610	0.601
ADG (g/day)	561.601	562.941	564.349	5.868	0.984	0.860	0.998
FCR	1.430	1.431	1.415	0.014	0.884	0.688	0.781
Mortality (%)	0.000	0.000	0.000	-	-	-	-
4-9 weeks							
Final weight (kg)	24.634	25.334	25.370	0.197	0.239	0.136	0.425
BWG (kg/pig)	18.461[b]	19.160[a]	19.195[a]	0.149	0.068	0.040	0.258
ADFI (g/pig)	1201.586	1203.410	1197.465	4.342	0.864	0.718	0.695
ADG (g/day)	879.110[b]	912.380[a]	914.057[a]	7.117	0.068	0.040	0.258
FCR	1.368[a]	1.320[b]	1.311[b]	0.012	0.098	0.047	0.398
Mortality (%)	0.000	0.000	0.000	-	-	-	-

[1]BWG = body weight gain; ADFI = average daily feed intake; ADG = average daily gain; FCR = feed conversion ratio

[2]CON = basal diet; FAV 0.25 = basal diet with 0.25 g/kg FVA; FAV 0.50 = basal diet with 0.50 g/kg FVA

SEM, standard error of means.

[a, b] Means in the same row with different superscripts differ (P<0.05)

ความเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชันและภาวะการอักเสบ

ผลการเสริม FVA ต่อดัชนีบ่งชี้ความเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชันและภาวการณ์อักเสบในซีรั่มของลูกสุกรหย่านมแสดงใน **Table 3** พบว่า การเสริม FVA ที่ระดับ 0.25 และ 0.50 ก./กก.ในอาหารลูกสุกรหย่านมไม่ส่งผลให้ระดับของ SOD, GPx, TNF-**α** และ IL-10 แตกต่างกันระหว่างกลุ่มการทดลอง (P>0.05) อย่างไรก็ตามที่อายุ 6 และ 9 สัปดาห์ การเสริม FVA 0.25 และ 0.50 ก./กก.ช่วยลดระดับ MDA และ IL-6 ในซีรั่มของลูกสุกรหย่านมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.05) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งจะเห็นได้ว่า MDA และ IL-6 ของลูกสุกรลดลงในลักษณะสมการเส้นตรง (P<0.05) เมื่อมีการเพิ่มระดับ FVA ในอาหาร

Table 3 Effect of flavanone supplementation on oxidative stress and inflammatory status of weanling pigs

Parameters[1]	Treatment[2]			SEM	P-value		
	Control	FVA 0.25	FVA 0.50		ANOVA	Linear	Quadratic
6 weeks							
MDA (nmol/mL)	7.656[a]	6.906[b]	6.513[b]	0.152	0.010	0.003	0.577
SOD (IU/ml)	1366.833	1412.356	1453.066	111.050	0.798	0.509	0.998
GPx (IU/ml)	25.107	29.092	32.647	2.240	0.465	0.230	0.857
TNF-**α** (pg/ml)	91.216	75.583	63.967	12.007	0.392	0.197	0.745
IL-6 (pg/ml)	441.493[a]	298.397[ab]	182.830[b]	38.789	0.011	0.003	0.694
IL-10 (pg/ml)	17.783	18.468	20.462	3.984	0.992	0.927	0.930
9 weeks							
MDA (nmol/mL)	7.388[a]	6.263[b]	6.188[b]	0.195	0.029	0.020	0.187
SOD (IU/ml)	1049.275	1132.793	1164.731	92.687	0.856	0.602	0.862
GPx (IU/ml)	32.735	33.061	39.427	2.369	0.617	0.379	0.690
TNF-**α** (pg/ml)	84.891	67.093	55.376	8.353	0.556	0.318	0.799
IL-6 (pg/ml)	429.326[a]	261.420[ab]	210.836[b]	36.271	0.049	0.021	0.380
IL-10 (pg/ml)	14.944	16.560	18.668	2.540	0.895	0.644	0.970

[1] MDA = malondialdehyde; SOD = superoxide dismutase; GPx = glutathione peroxidase; TNF-**α** = tumor necrosis factor alpha; IL-6 = interleukin-6; IL-10 = interleukin-10

[2]CON = basal diet; FAV 0.25 = basal diet with 0.25 g/kg FVA; FAV 0.50 = basal diet with 0.50 g/kg FVA

SEM, standard error of means.

[a, b] Means in the same row with different superscripts differ (P<0.05)

วิจารณ์

จากการศึกษาผลของการเสริม FVA ต่อสมรรถภาพการเจริญเติบโตของลูกสุกรหย่านม พบว่าที่อายุ 4-6 สัปดาห์ BW, ADG และ FCR ของลูกสุกรที่ได้รับอาหารเสริม FVA 0.25 และ 0.50 ก./กก.ถูกปรับปรุงให้ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (P<0.05) แสดงให้เห็นว่าการเสริม FVA ช่วยปรับปรุงสมรรถภาพการเจริญเติบโตของลูกสุกรหย่านมได้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Paniagua et al. (2023) และ Zeng et al. (2022) พบว่าการเสริมฟลาโวนอยด์จากเปลือกส้มในอาหารลูกสุกรหย่านมสามารถช่วยเพิ่ม ADG ให้ดีขึ้น การศึกษาของ Liu et al. (2022) และ Chen et al. (2020) พบว่าการเสริมฟลาโวนอยด์ที่สกัดได้จากใบหม่อนในอาหารสุกรระยะรุ่นและลูกสุกรหย่านมช่วยปรับปรุง ADG และ FCR ให้ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.05) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม เช่นเดียวกับการศึกษาของ Cui et al. (2019) พบว่าการเสริมฟลาโวนอยด์ที่สกัดจากบัควีทในอาหารลูกสุกรหย่านมช่วยปรับปรุงระดับของ ADG และ FCR ให้ดีขึ้น ซึ่งโดยปกติการพัฒนาระบบภูมิคุ้มกันของชั้นเยื่อเมือกในลำไส้ของลูกสุกรจะเริ่มพัฒนาตั้งแต่แรกเกิดและพัฒนาจนสมบูรณ์ที่อายุ 7 สัปดาห์ (Wong, 2021) อีกทั้งลูกสุกรหย่านมจะใช้เวลาประมาณ 2 สัปดาห์ ในการฟื้นฟูระบบทางเดินอาหารภายหลังความเครียดจากกระบวนการหย่านม (St-Pierre et al., 2023) เนื่องจากกระบวนการหย่านมส่งผลให้เกิดความเครียดในลูกสุกร จากการที่ลูกสุกรต้องเปลี่ยนอาหารจากน้ำนมซึ่งมีโปรตีน ไขมัน และแลคโตสที่ย่อยได้ง่ายมาเป็นอาหารที่แข็งและย่อยได้ยากขึ้น ส่งผลให้การบริโภคอาหารลดลงในช่วงแรกหลังหย่านม ลูกสุกรได้รับสารอาหารไม่เพียงพอ ความเครียดยังก่อให้เกิดการอักเสบในลำไส้และมีผลให้สัณฐานวิทยาลำไส้เกิดการเปลี่ยนแปลง โดยความสูงวิลไลจะหดสั้นลงและความลึกของคริปท์เพิ่มสูงขึ้น

(Yang et al., 2013) ลูกสุกรที่หย่านมที่อายุ 21 วัน ความสูงของวิลไลลดลงอย่างรวดเร็วประมาณ 25-35% ภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังหย่านมและยังคงสั้นลงประมาณ 5 วันหลังหย่านม (Campbell et al., 2013) Lalles et al. (2004) รายงานว่ากิจกรรมของแลคเทสและอะมิโนเพปทิเดสในทางเดินอาหารของลูกสุกรจะลดลง 2-15 วันหลังหย่านม ในขณะที่มอลเทสลดลง 2 วัน หลังหย่านม ขณะที่การหลั่งเอนไซม์ของตับอ่อนจะลดลงชั่วคราวเป็นเวลา 15 วันหลังหย่านม นอกจากนี้ความเครียดจากการหย่านมยังส่งผลให้เซลล์เยื่อบุผิวและชั้นเยื่อเมือกในลำไส้ซึ่งเป็นด่านแรกในการป้องกันจุลินทรีย์ สารพิษหรือแอนติเจนที่เป็นอันตรายต่อลำไส้ลูกสุกรมีจำนวนลดลงและมีการผลิตเมือกลดลง ส่งผลให้การทำงานของเยื่อบุผิวถูกขัดขวาง ลดการแสดงออกของโปรตีนไทท์จังชันเกิดภาวะเสี่ยงต่อ การเกิดลำไส้รั่ว (gut-leaking) และเพิ่มความไวโรคในลูกสุกรหย่านม (Xiong et ai., 2019) ทั้งนี้เนื่องจากฟลาโวนอยด์มีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระและการอักเสบในระบบทางเดินอาหาร โดยทำหน้าที่เป็นสารรีดิวซ์และยับยั้งสารที่เร่งการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ลดการเกิดอนุมูลอิสระและการอักเสบที่เกิดขึ้นบริเวณเซลล์เยื่อบุลำไส้ (Terra et al., 2017) จึงสามารถช่วยปรับปรุงวิลไลให้สูงขึ้น และปรับปรุงอัตราส่วนความสูงของวิลไลต่อความลึกของคริปท์ดีขึ้น ช่วยปรับปรุงการทำงานของเอนไซม์การย่อยและการดูดซึมสารอาหารให้ดีขึ้นได้ (Terra et al., 2017; Cui et al., 2020; Chang et al., 2022) ทำให้ลูกสุกรได้รับสารอาหารได้ดีขึ้นส่งผลให้สมรรถภาพการเจริญเติบโตดีขึ้น ทางด้านการเสริม FVA ที่อายุ 7-9 สัปดาห์ นั้นพบว่าไม่มีผลให้เกิดความแตกต่างของสมรรถภาพการเจริญเติบโตระหว่างกลุ่มทดลอง เนื่องจากในช่วงอายุอายุ 4-6 สัปดาห์นับว่าเป็นช่วงที่ลูกสุกรได้รับผลกระทบจากภาวะเครียดจากการหย่านมสูงที่สุด ส่งผลให้ระบบทางเดินอาหารถูกทำลายการย่อยและดูดซึมสารอาหารของลูกสุกรด้อยประสิทธิภาพลง อย่างไรก็ตามลูกสุกรสามารถฟื้นฟูระบบทางเดินอาหารได้หลังหย่านมประมาณ 2 สัปดาห์ ดังนั้น การเสริม FVA ในลูกสุกรหย่านมช่วงอายุ 7-9 สัปดาห์จึงไม่แสดงผลในการปรับปรุงสมรรถภาพการเจริญเติบโตได้อย่างชัดเจน เนื่องจากระบบทางเดินอาหารมีการพัฒนาและปรับสภาพดีขึ้นแล้ว จึงอาจกล่าวได้ว่าการเสริม FVA สามารถช่วยปรับปรุงระบบทางเดินอาหารของลูกสุกรหย่านมได้ ช่วงหลังหย่านม คือ 4-6 สัปดาห์ ส่งผลให้สมรรถภาพการเจริญเติบโตที่ของลูกสุกรตลอดช่วง 4-9 สัปดาห์ดีขึ้นได้

ความเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชันที่เกิดขึ้นภายในร่างกายสัตว์ เกิดจากภาวะอนุมูลอิสระที่เกินสมดุล สามารถวัดได้จากระดับของ MDA ซึ่งเป็นสารที่ได้จากการเกิดปฏิกิริยาเปอร์ออกซิเดชันของกรดไขมันไม่อิ่มตัวบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ (lipid peroxidation) (Del Rio et al., 2005; Mansouri et al., 2018) โดยทั่วไปแล้วร่างกายจะมีกลไกในการลดและป้องกันการเกิดอนุมูลอิสระโดยการหลั่งเอนไซม์เพื่อปรับสมดุล เช่น SOD และ GPx เป็นต้น (Del Rio et al., 2005; Pomarede and Chandramouli, 2009; Mansouri et al., 2018) จากการศึกษาครั้งนี้ พบว่า การเสริม FVA ส่งผลให้ระดับของ MDA ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม สอดคล้องกับการศึกษาของ Liu et al. (2022) ที่พบว่าการเสริมสารฟลาโวนอยด์จากใบหม่อนในอาหารลูกสุกรหย่านมที่ระดับ 0, 0.2, 0.4, 0.8 และ 1.6 ก./กก.ช่วยลดระดับ MDA และช่วยเพิ่มระดับของ SOD และ GPx ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกับการศึกษาของ Hao et al. (2015) ที่พบว่าการเสริมสารฟลาโวนอยด์จากเมล็ดองุ่นในอาหารลูกสุกรหย่านมที่ระดับ 0.15 ก./กก.ช่วยลดระดับ MDA และช่วยเพิ่มระดับ SOD และ GPx ในซีรั่มได้ดีกว่ากลุ่มที่ไม่เสริมและกลุ่มที่เสริมยาปฏิชีวนะ และพบว่าระดับของ SOD และ GPx ที่ตรวจวัดในวันที่ 28 ของการทดลองมีค่าสูงกว่าวันที่ 14 แสดงว่าการที่ลูกสุกรหย่านมได้รับฟลาโวนอยด์เป็นระยะเวลานานจะสามารถช่วยเพิ่มระดับของสารต้านอนุมูลอิสระได้ดียิ่งขึ้น ส่งผลให้ความเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชันลดลงตามไปด้วย โดยฟลาโวนอยด์จะทำหน้าที่ ดักจับอนุมูลอิสระและเป็นสารรีดิวซ์ถ่ายเทไฮโดรเจนให้แก่อนุมูลอิสระ นอกจากนี้ฟลาโวนอยด์ยังเป็นสารคีเลตที่ทำหน้าที่จับกับไอออนของโลหะหนักที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาการก่อตัวของอนุมูลอิสระ (Tsanova-Savova et al., 2019) อีกทั้งฟลาโวนอยด์ยังไปยับยั้งทำงานของเอนไซม์ที่กระตุ้นให้เกิดกระบวนการออกซิเดชัน เช่น เอนไซม์แซนทีนออกซิเดส (xanthine oxidase; XO) เอนไซม์ไลพ็อกซีจีเนส (lipoxygenase; LOX) และไนตริกออกไซด์ซินเทส (nitric oxide synthase; NOS) เป็นต้น (Pei et al., 2020)

ไซโตไคน์ (cytokine) เป็นโปรตีนที่ถูกหลั่งออกมาจากเซลล์เพื่อตอบสนองต่อการอักเสบ ซึ่งมีตัวสำคัญได้แก่ IL-1α, IL-1β, IL-6, และ TNF-α เป็นต้น ความเครียดจากการหย่านมกระตุ้นให้ระดับของไซโตไคน์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบในลูกสุกรหย่านมเพิ่มขึ้น (Lallès et al. 2004) จากการศึกษาครั้งนี้ พบว่าการเสริมสาร FVA ส่งผลต่อระดับของ IL-6 ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม สอดคล้องกับการศึกษาของ ของ Chang et al. (2022) ที่ทำการเสริมสารสกัดจากพืชในอาหารลูกสุกรหย่านมที่ได้รับเชื้อ *E.coli* พบว่า

เสริมฟลาโวนอยด์ร่วมกับไทมอลและคาวโวคอล ส่งผลให้ระดับ TNF-α ลดลงได้มากกว่ากลุ่มอื่น ๆ และในกลุ่มที่เสริมฟลาโวนอยด์ร่วมกับไทมอลและคาร์วาครอลยังช่วยลดระดับของ IL-6 ที่พบในซีรั่ม เนื่องจากฟลาโวนอยด์เกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณและการแสดงออกของยีนอักเสบ โดยปรับการทำงานของกรดอะราคิโดนิก (arachidonic acid) ได้แก่ phospholipase A2, cyclooxygenase, lipoxygenase โดยการยับยั้งไซโตไคน์ที่กระตุ้นการอักเสบ (Ballard and Junior, 2019) และการแสดงออกของ เอมไซม์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบ เช่น เอนไซม์อินดิวซิเบิลไนตริกออกไซด์ซินเทส (inducible nitric oxide synthase; iNOS) และไซโคออกซิจิเนส-2 (cyclo-oxygenase-2; COX-2) เป็นต้น (Terra et al., 2017) และฟลาโวนอยด์ยังสามารถยับยั้งเส้นทางการส่งสัญญาณการอักเสบ เช่น NF-**K**B, MAPK เป็นต้น (Ysrafil et al., 2023)

สรุป

จากการศึกษาครั้งนี้ สรุปได้ว่าการเสริม FVA 0.25 และ 0.50 ก./กก.ในอาหารลูกสุกรหย่านมช่วยบรรเทาความถดถอยด้านสมรรถภาพการผลิตหลังหย่านม โดยส่งผลให้น้ำหนักตัวสุดท้ายเพิ่มขึ้น อัตราการเจริญเติบโตเฉลี่ยต่อตัวต่อวันดีขึ้น และปรับปรุงอัตราการเปลี่ยนอาหารเป็นน้ำหนักตัวในช่วงอายุ 4-6 สัปดาห์ให้ดีขึ้น เนื่องจากส่งผลช่วยลดความเครียดจากปฏิกิริยาออกซิแดชันและภาวะการอักเสบจากการลดระดับ MDA ในซีรั่มและ IL-6 จึงสรุปได้ว่าการเสริม FVA ในอาหารลูกสุกรหย่านมสามารถต้านอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นในกระบวนการหย่านมและลดการเกิดภาวะการอักเสบซึ่งสามารถนำไปสู่การปรับปรุงสุขภาพของระบบทางเดินอาหารและสมรรถภาพการเจริญเติบโตของลูกสุกรที่เผชิญสภาวะความเครียดจากการหย่านมให้ดีขึ้นได้ ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่าสามารถใช้ FVA ที่ระดับ 0.25 ก./กก.ในสูตรอาหารมีประสิทธิภาพเพียงพอต่อการปรับปรุงสมรรถภาพการผลิตสัตว์ได้

คำขอบคุณ

ขอขอบคุณบริษัท ซานิมอลส์ จำกัด ที่ให้ทุนสนับสนุนทุนวิจัย และข้อมูลที่ใช้ในการศึกษา อีกทั้งขอขอบคุณศูนย์การเรียนรู้ทางสัตวศาสตร์ ภาควิชาสัตวบาล คณะเกษตร กำแพงแสน มหาวิทยาเกษตรศาสตร์ วิทยาเขตกำแพงแสน จังหวัดนครปฐม ที่เอื้อเฟื้อสถานที่ในการปฏิบัติการวิจัย

เอกสารอ้างอิง

Ballard, C. R., and M. R. M. Junior. 2019. Health benefits of flavonoids. p. 185-201. In: Bioactive compounds. Woodhead Publishing, UK.

Campbell, J. M., J. D. Crenshaw, and J. Polo. 2013. The biological stress of early weaned piglets. Journal of Animal Science and Biotechnology. 4: 19.

Catarino, M. D., O. Talhi, A. Rabahi, A. M. S. Silva, and S. M. Cardoso. 2016. The antiinflammatory potential of flavonoids: Mechanistic aspects. p.65-99. In: Atta-ur-Rahman. Studies in Natural Products Chemistry. Elsevier, UK.

Chang, S. Y., M. H. Song, J. H. Lee, H. J. Oh, Y. J. Kim, J. W. An, and J. H. Cho. 2022. Phytogenic feed additives alleviate pathogenic *Escherichia coli-induced* intestinal damage through improving barrier integrity and inhibiting inflammation in weaned pigs. Journal of Animal Science and Biotechnology. 13: 107.

Chen, G., S. Shui, M. Chai, D. Wang, Y. Su, H. Wu, and Y. Yin. 2020. Effects of paper mulberry (*Broussonetia papyrifera*) leaf extract on growth performance and fecal microflora of weaned piglets. BioMed Research International. 2020: 6508494.

Cui, K., Q. Wang, S. Wang, Q. Diao, and N. Zhang. 2019. The facilitating effect of tartary buckwheat flavonoids and *Lactobacillus plantarum* on the growth performance, nutrient digestibility, antioxidant capacity, and fecal microbiota of weaned piglets. Animals. 9: 986.

Cui, Y., Z. Tian, G. Wang, X. Ma, and W. Chen. 2020. Citrus extract improves the absorption and utilization of nitrogen and gut health of piglets. Animals. 10: 112.

Del Rio, D., A. J. Stewart, and N. Pellegrini. 2005. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 15: 316-328.

Grotto, D., L. D. Santa Maria, S. Boeira, J. Valentini, M. F. Charão, A. M. Moro, P. C. Nascimento, V. J. Pomblum, and S. C. Garcia. 2007. Rapid quantification of malondialdehyde in plasma by high performance liquid chromatography-visible detection. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 43: 619–624.

Hao, R., Q. Li, J. Zhao, H. Li, W. Wang, and J. Gao. 2015. Effects of grape seed procyanidins on growth performance, immune function and antioxidant capacity in weaned piglets. Livestock Science. 178: 237-242.

Heo, J. M., F. O. Opapeju, J. R. Pluske, J. C. Kim, D. J. Hampson, and C. M. Nyachoti. 2013. Gastrointestinal health and function in weaned pigs: a review of feeding strategies to control post weaning diarrhoea without using in-feed antimicrobial compounds. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition. 97: 207-237.

Lallès, J. P., B. Sève, S. Pié, F. Blazy, J. Laffitte, and I. P. Oswald. 2004. Weaning is associated with an upregulation of expression of inflammatory cytokines in the intestine of piglets. The Journal of Nutrition. 134: 641-647.

Lalles, J.P., G. Boudry, C. Favier, N. Le Floc'h, I. Luron, L. Montagne, I. P. Oswald, S. Pié, C. Piel, and B. Sève. 2004. Gut function and dysfunction in young pigs: physiology. Animal Research. 53: 301-316.

Liu, Y., Y. Xiao, J. Xie, Y. Peng, F. Li, C. Chen, and Y. Yin. 2022. Dietary supplementation with flavonoids from mulberry leaves improves growth performance and meat quality and alters lipid metabolism of skeletal muscle in a chinese hybrid pig. Animal Feed Science and Technology. 285: 115211.

Ma, G., L. Zhang, M. Sugiura, and M. Kato. 2020. Citrus and health. p.495-511. In: M. Talon, M. Caruso, and F. G. Gmitter Jr. The Genus Citrus. Woodhead Publishing, UK.

Mansouri, M. R. M., S. Abbasian, and M. Khazaie. 2018. Melatonin and exercise: their effects on malondialdehyde and lipid peroxidation. p.105-120. In: C. M. Dragoi, and A. C. Nicolae. Melatonin-Molecular Biology, Clinical and Pharmaceutical Approaches. IntechOpen, UK.

Paniagua, M., S. Villagómez-Estrada, F. J. Crespo, J. F. Pérez, A. Arís, M. Devant, and D. Solà-Oriol. 2023. Citrus flavonoids supplementation as an alternative to replace zinc oxide in weanling pigs' diets minimizing the use of antibiotics. Animals. 13: 967.

Pei, R., X. Liu, and B. Bolling. 2020. Flavonoids and gut health. Current Opinion in Biotechnology. 61: 153-159.

Pluske, J. R., and I. H. Williams. 1996. Reducing stress in piglets as a means of increasing production after weaning: administration of amperozide or co-mingling of piglets during lactation?. Animal Science. 62: 121-130.

Pomarede, N., and M. Chandramouli. 2009. Enhancing the skin's natural antioxidant enzyme system by the supplementation or upregulation of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase. p.245-265. In: A. Tabor and R. M. Blair. Nutritional Cosmetics. William Andrew Publishing, UK.

St-Pierre, B., J. Y. Perez Palencia, and R. S. Samuel. 2023. Impact of early weaning on development of the swine gut microbiome. Microorganisms. 11: 1753.

Tang, X., K. Xiong, R. Fang, and M. Li. 2022. Weaning stress and intestinal health of piglets: A review. Frontiers in Immunology. 13: 1042778.

Terra, X., A. Ardevol, M. Blay, M. Pinent, and J. Salvadó. 2017. Flavonoids as protective agents against diet-induced oxidative damage at gastrointestinal tract. p.327-338. In: Masucci, S. Gastrointestinal Tissue. Academic Press, UK.

Tsanova-Savova, S., P. Denev, and F. Ribarova. 2018. Flavonoids in foods and their role in healthy nutrition. p.165-198. In: A. M. Holban, and A. M. Grumezescu. Diet, Microbiome and Health. Academic Press, UK.

Vondruskova, H., R. Slamova, M. Trckova, Z. Zraly, and I. Pavlik. 2010. Alternatives to antibiotic growth promoters in prevention of diarrhoea in weaned piglets: a review. Veterinarni Medicina. 55: 199-224.

Williamson, G. 2020. Dietary flavonoids. p.561-572. In: Present Knowledge in Nutrition. Academic Press, UK.

Wong, B. T. 2021. Effects of botanicals on diarrhea, systemic immunity, and intestinal health of weaned pigs. University of California, Davis.

Xiong, X., B. Tan, M. Song, P. Ji, K. Kim, Y. Yin, and Y. Liu. 2019. Nutritional intervention for the intestinal development and health of weaned pigs. Frontiers in Veterinary Science. 6: 46.

Yang, H., X. Xiong, and Y. Yin. 2013. Development and renewal of intestinal villi in pigs. p. 29-47. In: Nutritional and physiological functions of amino acids in pigs. Vienna.

Ysrafil, Y., Z. Sapiun, N. s. Slamet, F. Mohamad, H. Hartati, S. A. Damiti, F. D. Alexandra, S. Rahman, S. Masyeni, H. Harapan, and S. S. Mamada. 2023. Anti-inflammatory activities of flavonoid derivates. ADMET and DMPK. 11: 331-359.

Zeng, Y., X. Dai, Q. Chen, Y. Liu, Z. B. Gifty, W. Sun, and Z. Tang. 2022. Effect of dietary pomelo peel powder on growth performance, diarrhea, immune function, antioxidant function, ileum morphology, and colonic microflora of weaned piglets. Animals. 12: 3216.