

## บทคัดย่อภาษาไทย

ฟลาโวนอยด์เป็นสารประกอบในกลุ่มโพลีฟีนอลที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติซึ่งพบได้ในผลไม้และผัก ฟลาโวนอยด์เป็นส่วนประกอบสำคัญของอาหารที่เรารับประทานเป็นประจำและมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่หลากหลายโดยเฉพาะอย่างยิ่งฟลาโวนอยด์สามารถเสริมฤทธิ์กับยาปฏิชีวนะในกลุ่มเบตาแลคแทม ด้านเชื้อแบคทีเรียคือยาได้ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีรายงานการศึกษาความเป็นพิษของฟลาโวนอยด์ในสัตว์ทดลอง ดังนั้นวัตถุประสงค์ของการวิจัยครั้งนี้ เพื่อศึกษาพิษกึ่งเฉียบพลันและพิษกึ่งเรื้อรังของฟลาโวนอยด์ 4 ตัวคือ เคอร์เซติน ไบคาลิน เอพิจินิน ลูทีโอลิน เมื่อใช้เดี่ยวและผสมกับยาลอกซาซอลินหรือเซฟทาซอลินในหนูถีบจักร วิธีการศึกษาพิษกึ่งเฉียบพลันโดยฉีดสารต่อไปนี้เข้าช่องท้องเป็นเวลา 14 วัน ได้แก่ เคอร์เซติน ไบคาลิน เอพิจินิน และลูทีโอลินเดี่ยวๆ ขนาด (ปกติและสูง) 20 และ 80, 10 และ 40, 20 และ 80, 1 และ 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (น้ำหนักตัว) ต่อวัน ตามลำดับ และฉีดเคอร์เซตินหรือ ไบคาลิน ผสมกับคลอกซาซอลิน ขนาด (ปกติ, สูง) 20+150, 80+600 และ 10+150, 40+600 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (น้ำหนักตัว) ต่อวัน ตามลำดับ ส่วนเอพิจินิน และลูทีโอลิน ผสมกับเซฟทาซอลิน ขนาด (ปกติ, สูง) 20+160, 80+640; 1+160และ 4+640 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (น้ำหนักตัว) ต่อวัน ตามลำดับ วิธีการศึกษาพิษกึ่งเรื้อรังโดยฉีดสารต่อไปนี้เข้าช่องท้องเป็นเวลา 90 วัน ได้แก่ เคอร์เซติน ไบคาลิน เอพิจินิน และลูทีโอลินเดี่ยวๆ ขนาด (ปกติและสูง) 20 และ 40, 10 และ 20, 20 และ 40, 1 และ 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (น้ำหนักตัว) ต่อวัน ตามลำดับ และฉีดเคอร์เซตินหรือไบคาลิน ผสมกับคลอกซาซอลิน ขนาด (ปกติ, สูง) 20+150, 40+300 และ 10+150, 20+300 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (น้ำหนักตัว) ต่อวัน ตามลำดับ ส่วนเอพิจินิน หรือลูทีโอลินผสมกับเซฟทาซอลิน ขนาด (ปกติ, สูง) 20+160, 40+320 และ 1+160, 2+320 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (น้ำหนักตัว) ต่อวัน ตามลำดับ ภายหลังจากสิ้นสุดการทดลองได้นำอวัยวะที่สำคัญและเลือดมาวิเคราะห์ผลทางชีวเคมีและโลหิตวิทยาทั้งพิษกึ่งเฉียบพลันและพิษกึ่งเรื้อรัง พบว่า น้ำหนักสัมพัทธ์และน้ำหนักของอวัยวะสำคัญ (ต่อน้ำหนักตัว) ได้แก่ หัวใจ ตับ ม้าม ปอด ไต และกระเพาะอาหาร และผลการตรวจสอบชีววิทยาของเนื้อเยื่อของหนูทดลองไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ส่วนผลทางชีวเคมีและโลหิตวิทยาของการทดสอบพิษกึ่งเฉียบพลันและกึ่งเรื้อรัง พบว่า เคอร์เซติน เอพิจินิน และลูทีโอลิน ไม่มีพิษต่อพารามิเตอร์เหล่านี้ ยกเว้น และไบคาลินทำให้ค่าฮีโมโกลบินลดลงเมื่อให้สารเหล่านี้ในขนาดปกติ เป็นเวลา 14 วัน นอกจากนี้ เอพิจินินขนาดสูงและให้เป็นเวลานานจะทำให้ค่าเม็ดเลือดขาวและฮีโมโกลบินลดลง สิ่งที่น่าสนใจอย่างยิ่งคือ สารฟลาโวนอยด์เหล่านี้สามารถลดคอเลสเตอรอลในเลือดของหนูทดลอง เมื่อให้ในปริมาณสูงและเป็นเวลานาน ค่าคอเลสเตอรอลที่ลดลงในหนูทดลองที่ได้รับไบคาลินนั้นสอดคล้องกับผลจากเอฟทีไออาร์ ที่องค์ประกอบของโครงสร้างทุติยภูมิของเอไมด์วันลดลง ผลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ จะเป็นข้อมูลที่เป็นประโยชน์ในการทดสอบความเป็นพิษในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมชั้นสูงรวมทั้งในคน

## บทคัดย่อภาษาอังกฤษ

Flavonoids are part of a family of naturally occurring polyphenolic compounds and represent one of the most prevalent classes of compounds in vegetables and fruits. Flavonoids are important constituents of normal human diet and also have various pharmacological properties. Especially, flavonoids have synergistic activity with  $\beta$ -lactam antibiotic against drugs resistant bacteria. However, *in vivo* toxicity test of these flavonoids have not been studied. Thus, the purpose of this study was to investigate the subacute and subchronic toxicity of five flavonoids (quercetin, baicalein, apigenin and luteolin) alone and in combination with cloxacillin or ceftazidime antibiotics in mice. In subacute toxicity test, the mice were administered intraperitoneally (i.p.) with the following flavonoids and/or drugs: (normal and high dose) 20 and 80 mg/kg BW/day of both quercetin and apigenin, 10 and 40 mg/kg BW/day of baicalein, 1 and 4 mg/kg BW/day of luteolin, when used singularly. In addition, quercetin plus cloxacillin at 20+150, 80+600; baicalien plus cloxacillin at 10+150, 40+600 mg/kg BW/day, and apigenin; or luteolin; in combination with ceftazidime at 20+160, 80+640; or 1+160, 4+640; mg/kg BW/day, respectively. In the subchronic toxicity test, the mice were injected (i.p.) with the following flavonoids and/or drugs: 20 and 40 mg/kg BW/day of quercetin or apigenin, 10 and 20 mg/kg BW/day of baicalein, and 1 and 2 mg/kg BW/day of luteolin alone. Moreover, the combinations of quercetin or baicalien plus cloxacillin at 20+150, 40+300; or 10+150, 20+300 mg/kg BW/day, respectively. Furthermore, apigenin or luteolin in combination with ceftazidime at 20+160, 40+320; or 1+160, 2+320, respectively. At the end of the experiments, blood and the selected main organs were collected for haematological and histological analyses. The results showed that there were no significant difference in either the relative growth rate of total body weight or weight of the selected main body organs of mice such as heart, liver, spleen, lung, kidney, stomach, and their histology treated with all doses of five flavonoids using singly and in combinations when compared to the control. The blood chemistry and haematological analysis of subacute toxicity and subchronic toxicity showed that quercetin, apigenin and luteolin exhibited no toxicity in these parameters except for baicalein resulted in MCV reduction when these flavonoids were administered at therapeutic dose for 14 days. Moreover, apigenin at high dose and long duration led to WBC and MCV decrease. Interestingly, These flavonoids provide evidence that its can reduce cholesterol in mice blood when administered at high dose and long duration. The lowering of cholesterol in baicalein treated mice are substantial agreement with the result from FTIR that the amide I secondary structure component was decreased. In summary, this study could be useful information for further investigation of toxicity in higher mammal animals, including human beings.