مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۱، شماره ۳، پاییز ۹۰، صفحات ۱۶۲ تا ۱۶۷

Original Article

بررسی اثرات ترمیمی عصاره آویشن (*Thymus vulgaris*) برسلول‌های بتای پانکراس در رت‌های دیابتی شده نر بالغ نژاد ویستار

پریچهر یغمایی[۱]، اسفندیار حیدریان[۲]، نازنین پوربهمن[۳]

[۱] دانشیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران
[۲] دانشیار،گروه پزشکی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد
[۳] کارشناس ارشد،گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران

چکیده

سابقه و هدف: *دیابت قندی شایع‌ترین بیماری متابولیسم غیرطبیعی کربوهیدرات‌هاست که به علت نقص در ترشح انسولین توسط پانکراس، نقص در عملکرد انسولین و یا هر دو ایجاد می‌گردد. در این مطالعه، اثر هیپوگلیسمیک عصاره آویشن و همچنین اثر ترمیمی آن برسلول های بتای پانکراس مورد بررسی قرار گرفت.*

روش بررسی: *در این مطالعه، رت‌های نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم در دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری و به ۵ گروه ۶ تایی تقسیم شدند. گروه‌های تجربی با تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین با دوز ۷۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دیابتی شدند. سه گروه از رت‌ها عصاره آبی آویشن را به مدت ۲۱ روز متوالی با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از طریق گاواژ دریافت کردند. پس از پایان دریافت عصاره، خونگیری از قلب صورت گرفت و میزان گلوکز، سطح گلیکوژن کبد، سطح فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، میزان مالون‌دی‌آلوئید (MDA) و ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی پلاسما (FRAP) تعیین گردید. در پایان پانکراس حیوانات برای مطالعات بافت شناسی خارج شد.*

یافته‌ها: *میزان گلوکز و MDA سرم در گروه دیابتی افزایش (P<۰/۰۰۱) و میزان آنزیم SOD سرم و گلیکوژن کبد کاهشی (P<۰/۰۰۱) را در مقایسه با گروه شاهد نشان داد. دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کشنده بود. تیمار حیوانات دیابتی با عصاره آویشن در دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب افزایش فعالیت آنزیم SOD، FRAP، گلیکوژن کبد و کاهش میزان گلوکز و MDA در سرم شد. همچنین بررسی‌های بافت‌شناسی نشان دادند که این عصاره در رت های دیابتی سبب ترمیم بافت پانکراس شده است.*

نتیجه‌گیری: *درمان حیوانات دیابتی با عصاره آویشن علاوه بر کاهش میزان گلوکز سرم، دارای اثرات سودمندی در ترمیم بافت پانکراس است.*

واژگان کلیدی: *آویشن، دیابت قندی، پانکراس، رت.*

مقدمه

دیابت قندی از نظر بالینی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون‌ریز است که بر اساس پیش‌بینی به عمل آمده، شیوع آن در جامعه انسانی در آینده افزایش خواهد یافت. عدم کنترل صحیح آن موجب بروز اختلالاتی از قبیل نفروپاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی و بیماری های قلبی-عروقی می‌شود (۱). کمبود و یا کاهش نسبی میزان انسولین در این بیماری با بروز عوارض متابولیکی حاد و مزمنی همراه است (۲). هرچند که در حال حاضر درمان اصلی و موثر برای دیابت قندی استفاده از انسولین و عوامل هیپوگلیسمیک است، ولی این ترکیبات دارای عوارض نامطلوب متعددی نظیر افزایش ذخایر چربی (لیپوتروفی)، تحلیل رفتن بافت چربی در محل تزریق و بروز

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، گروه زیست شناسی، دکتر پریچهر یغمایی (**email**: yaghmaei_p@yahoo.com)
تاریخ دریافت مقاله: ۸۹/۸/۲۷
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۰/۳/۱۲

شوک هیپوگلیسمیک بوده و در درازمدت بر روند ایجاد عوارض ناتوان کننده دیابت تاثیری ندارند. با توجه به افزایش دانش بشری در مورد هتروژنیته این بیماری، نیاز برای یافتن ترکیبات موثر با حداقل عوارض جانبی در درمان دیابت و اختلالات ناشی از آن احساس می‌شود (۳). گیاهان دارویی و مشتقات آنها اگرچه از دیرباز در درمان دیابت قندی و عوارض ناشی از آن مطرح بوده‌اند، ولی در مورد اثربخشی قطعی بسیاری از آنها تاکنون شواهد معتبری یافت نشده است (۴). آویشن با نام علمی Thymus vulgaris از قدیمی‌ترین گیاهان دارویی جهان ومتعلق به تیره نعناعیان (Lamiaceae) و حاوی ترکیبات تانن، فلاونویید، ساپونین و مواد تلخ و ترکیب فنولی به نام تیمول، کارواکرول، پاراسمین، لینالول، سینئول، ترپنویید، گلیکوزید، کافئیک و رزمارینیک اسید می‌باشند (۵). این گیاه دارای اثر نیرو دهنده، هضم کننده، ضداسپاسم، بادشکن، ضدقارچی، ضدباکتریایی، ضدعفونی کننده، ضد تشنج، ضدکرم، ضدرماتیسم، خلط آور و آنتی‌اکسیدان می‌باشد (۶). هیپرگلیسمی حاد و مزمن موجب القاء استرس اکسیداتیو و افزایش پراکسیداسیون لیپیدها خواهد شد (۷). عصاره آویشن در جلوگیری از استرس اکسیداتیو کمک می‌کند (۸). با توجه به نقش استرس اکسیداتیو و تغییرات آنزیمی در بروز برخی تغییرات بیوشیمیایی و بافتی نامطلوب ناشی از دیابت به ویژه نوع I (۱،۲)، در این تحقیق، اثر هیپوگلیسمیک عصاره آویشن و همچنین اثر ترمیمی آن برسلول‌های بتای پانکراس در مدل تجربی دیابت قندی القا شده به وسیله استرپتوزوتوسین به مدت ۲۱ روز در موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

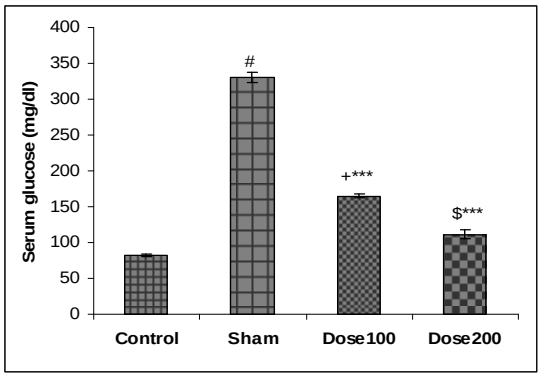
در این مطالعه، رت‌های نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم در دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. حیوانات به ۵ گروه تقسیم شدند که ۶ حیوان در هر گروه قرار داشت. گروه‌های تجربی با تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین (دوز ۷۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دیابتی شدند. گروه کنترل، رت‌های سالمی بودند که فقط آب و غذای معمولی دریافت کردند. گروه کنترل دیابتی (شم)، رت‌های دیابتی بودندکه فقط آب و غذای معمولی دریافت کردند. گروه‌های تجربی، رت‌های دیابتی بودند که عصاره آبی آویشن را به مدت ۲۱ روز متوالی با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از طریق گاواژ دریافت کردند. نحوه گاواژ کردن به این صورت بود که لوله خرطومی مخصوص گاواژ را به جای سرسوزن به سرنگ انسولینی محتوی عصاره آبی آویشن متصل و از آن برای خوراندن دارو به حیوانات استفاده شد. برای این کار، پوست ناحیه پشت گردن و گوش حیوان گرفته شد و حیوان به صورت قائم نگه داشته شد. این امر موجب شد که دهان حیوان باز و موش بی‌حرکت باشد و میله گاواژ در داخل دهان طوری قرار گرفت که وارد حلق شود. پس از پایان دریافت عصاره، خونگیری از قلب صورت گرفت و میزان گلوکزسرم و گلیکوژن کبد توسط کیت پارس آزمون و براساس دستورالعمل‌های مربوطه اندازه‌گیری شد. از طرف دیگر، اندازه‌گیری میزان مالون‌دی‌آلدئید (MDA)، ظرفیت آنتی-اکسیدانی پلاسما (FRAP) و سطح فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) با استفاده از روش‌های بیوشیمیایی و کیت-های مربوطه (سیگما آمریکا) انجام شد (۹). پس از آخرین خون‌گیری، رت‌ها بوسیله کلروفرم بیهوش و پس از شکافتن قفسه سینه، بافت پانکراس آنها خارج گردید و با محلول سرم فیزیولوژیک شسته و به منظور آب‌گیری و آماده شدن جهت مقاطع میکروسکوپی، در فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. در مرحله بعدی از بافت‌های آب‌گیری شده، برش‌هایی با ضخامت ۵-۴ میکرون تهیه و به روش هماتوکسیلین-ائوزین رنگ آمیزی گردیدند. از لام‌های آمده شده به این ترتیب، در زیر میکروسکوپ نوری (Nicon) با بزرگنمایی x ۴۰۰ عکس برداری انجام گرفت (۱۰). تمامی داده‌ها از نظر آماری با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه (One-Way ANOVA) و تست Tukey بررسی گردیدند. نتایج به صورت میانگین و خطای معیار ارائه گردیده است. معیار استنتاج آماری $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

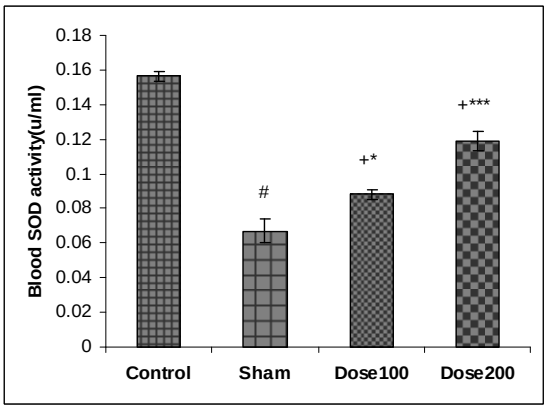
میزان گلوکز سرم به صورت معنی‌داری در موش‌های دیابتی شده در مقایسه با موش‌های سالم افزایش یافت ($p<۰/۰۰۱$) و عصاره آبی آویشن با مقادیر ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن کاهش معنی‌داری در میزان گلوکز سرم ($p<۰/۰۰۱$) در موش‌های دیابتی شده ایجاد کرد (نمودار ۱).

از طرف دیگر، مطالعه حاضر نشان داد که فعالیت آنزیم SOD سرم در حیوانات دیابتی نسبت به حیوانات سالم کاهش یافت ($p<۰/۰۰۱$) و عصاره آبی آویشن با مقادیر ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن افزایش معنی‌داری در میزان

فعالیت آنزیم SOD (p<۰/۰۰۱) در موش‌های دیابتی شده ایجاد نمود (نمودار ۲).



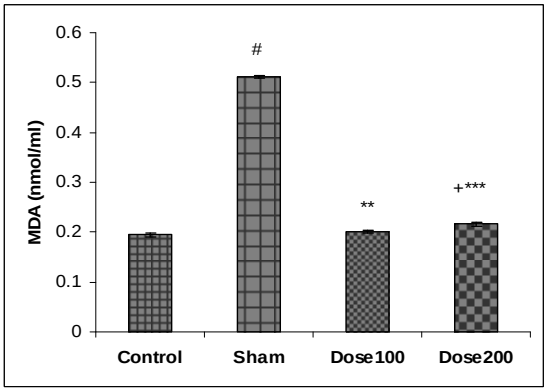
نمودار۱- مقایسه میزان گلوکز سرم میان گروه‌های تجربی با گروه کنترل و شم. #اختلاف معنی‌دار (p<۰/۰۰۱) گروه‌شم با گروه کنترل؛ ***اختلاف معنی‌دار (p<۰/۰۰۱) گروه‌های تجربی I , II با گروه شم؛ +اختلاف معنی‌دار (p<۰/۰۰۱) گروه تجربی I با گروه کنترل؛ $ اختلاف معنی‌دار(p<۰/۰۱) گروه‌تجربی II با گروه کنترل



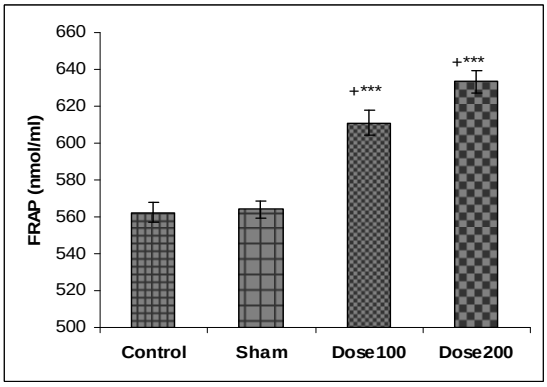
نمودار۲- مقایسه میزان فعالیت آنزیم SOD سرم میان گروههای تجربی با گروه کنترل و شم. # اختلاف معنی‌دار (p<۰/۰۰۱) گروه‌شم با گروه کنترل. ***اختلاف معنی‌دار (p<۰/۰۰۱) گروه‌تجربی II با گروه شم. * اختلاف معنی‌دار (p<۰/۰۵) گروه تجربی I با گروه شم. + اختلاف معنی‌دار (p<۰/۰۰۱) گروه‌های تجربی I و II با گروه کنترل

میزان MDA سرم در حیوانات دیابتی نسبت به حیوانات سالم افزایش یافت (p<۰/۰۰۱) و عصاره آبی آویشن با مقادیر ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن کاهش معنی‌داری در میزانMDA سرم در موش‌های دیابتی شده ایجاد کرد (p<۰/۰۰۱) (نمودار ۳).

میزانFRAP پلاسما در موش‌های دیابتی شده در مقایسه با موش‌های سالم به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. عصاره آبی آویشن با مقادیر ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن افزایش معنی‌داری در میزان FRAP پلاسما در موش‌های دیابتی شده ایجاد کرد (p<۰/۰۰۱) (نمودار ۴).



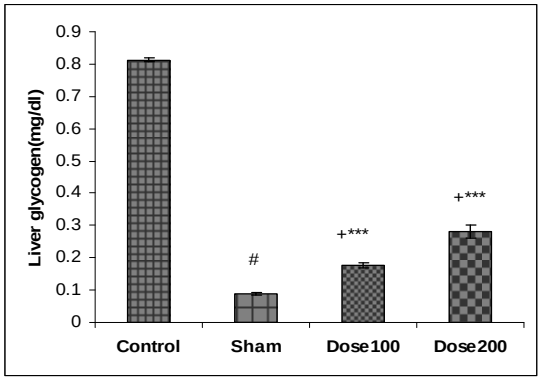
نمودار ۳- مقایسه میزان MDA سرم میان گروههای تجربی با گروه کنترل و شم. # اختلاف معنی‌دار (p<۰/۰۰۱) گروه‌شم با گروه کنترل. *** اختلاف معنی‌دار (p<۰/۰۵) گروه‌تجربیII با گروه شم. ** اختلاف معنی‌دار (p<۰/۰۵) گروه تجربی I با گروه شم. +اختلاف معنی‌دار (p<۰/۰۵) گروه‌تجربی II با گروه کنترل.



نمودار ۴- مقایسه میزانFRAP پلاسما میان گروههای تجربی با گروه کنترل و شم. *** اختلاف معنی‌دار (p<۰/۰۰۱) گروه‌های تجربی با گروه شم؛ + اختلاف معنی‌دار (p<۰/۰۰۱) گروه‌های تجربی I و II با گروه کنترل.

میزان گلیکوژن کبدی به صورت معنی‌داری در موش‌های دیابتی شده در مقایسه با موش‌های سالم کاهش یافت (p<۰/۰۰۱). عصاره آبی آویشن با مقادیر ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن کاهش معنی‌داری در میزان گلیکوژن کبدی در موش‌های دیابتی شده ایجاد نمود (p<۰/۰۰۱) (نمودار۵).

دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم برای رت‌ها کشنده بود. بررسی‌های بافت‌شناسی نشان دادند که این عصاره در رت های دیابتی سبب ترمیم بافت پانکراس شده است.



نمودار ۵- مقایسه میزان گلیکوژن کبدی میان گروه‌های تجربی با گروه کنترل و شم. # اختلاف معنی‌دار (p<۰/۰۰۱) گروه‌شم با گروه کنترل. *** اختلاف معنی‌دار (p<۰/۰۰۱) گروه‌های تجربی I و II با گروه شم؛ + اختلاف معنی‌دار (p<۰/۰۰۱) گروه‌های تجربی I و II با گروه کنترل.

بحث

تحقیق حاضر نشان داد که عصاره آبی گیاه آویشن یا Thymus vulgaris به مدت ۲۱ روز به صورت گاواژ به موش‌های صحرایی دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین، علاوه بر اثر هیپوگلیسمیک، MDA سرم را به صورت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش می‌دهد (p<۰/۰۰۱)، در حالی که سطح FRAP پلاسما وگلیکوژن کبدی و فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) را به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل دیابتی افزایش می‌دهد (p<۰/۰۰۱). همچنین از نتایج بافت‌شناسی در این تحقیق می‌توان نتیجه گرفت که از ساز و کارهای اثر عصاره آبی بخش‌های هوایی گیاه آویشن در پیشگیری از دیابت در موش‌های صحرایی، بازسازی و ترمیم جزایر لانگرهانس است. در بیماری دیابت نوع I، کاهش میزان آنتی‌اکسیدان‌ها و افزایش تولید محصولات پراکسیداسیون لیپیدی بستگی به میزان کنترل قندخون دارد (۱۳-۱۱). دیابت قندی با تشدید روند استرس اکسیداتیو همراه است (۱۴،۱۵). نتایج مطالعات Sakai در سال ۲۰۰۱ و Arabbi در سال ۲۰۰۴ نشان دادند که فلاونوییدها موجب کاهش قند پلاسما می‌شوند (۱۷،۱۶). با توجه به تجربیات ما در گروه‌های تجربی می توان نتیجه گرفت که گیاه آویشن به لحاظ داشتن فلاونوییدها موجب کاهش قند پلاسما می‌شود و مطالعات Sakai در سال ۲۰۰۱ و Arabbi در سال ۲۰۰۴ را تایید می‌کند. تحقیقی که توسط Sabu M.C و همکارانش در سال ۲۰۰۲ انجام شد، نشان داد پلی‌فنل‌های چای سبز موجب مهار پراکسیداسیون چربی و سوپراکسید رادیکال‌ها و کاهش گلوکز سرم در موش‌های دیابتی می‌گردد. پلی‌فنل‌های چای سبز موجب افزایش گلیکوژن کبدی و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی می‌گردند (۱۸). در مطالعه ما نیز در گروه‌های تجربی افزایش معنی‌داری در میزان گلیکوژن کبدی و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی آنها در مقایسه با گروه دیابتی مشاهده گردید که به دلیل وجود ترکیبات فنولی در عصاره آبی آویشن می باشد که با تجربیات Sabu M.C در سال ۲۰۰۲ هماهنگ است. در تحقیقی که در دانشگاه کالیفرنیا انجام شد، اثر آنتی‌اکسیدانی عصاره آویشن به اثبات رسید (۱۹). تحقیقات Dormana در سال ۲۰۰۳ و Lee در سال ۲۰۰۵حاکی از آن است که یکی از بهترین منابع آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی، ترکیبات فنولی موجود در اسانس‌های گیاهی است (۱۹،۲۰). Sabu A و همکارانش در سال ۲۰۰۲ ثابت کردند که خاصیت ضددیابتی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی گیاه ارتباط دارد (۲۱). همچنین در مطالعات اخیر توسط Katumi V و همکارانش در سال ۲۰۰۴ مشخص شد که ترکیبات فنولی و مشتقاتش مسئول فعالیت آنتی‌اکسیدانی گیاه آویشن یا Thymus vulgaris می‌باشند. عصاره گیاه آویشن دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی بسیار بالا می‌باشد که علاوه بر کاهش چربی خون می‌تواند در مهار اکسیداسیون LDL نقش داشته باشد (۲۲). همچنین تحقیقات Cakatay در سال ۲۰۰۶ نشان می‌دهد که میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی (FRAP) در پلاسمای حیوانات مبتلا به دیابت مزمن در مقایسه با حیوانات کنترل کاهش معنی‌داری نشان می‌دهد (۲۳). در پژوهش حاضر نیز گروه‌های تجربی در مقایسه با گروه دیابتی کاهش معنی‌داری در میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی (FRAP) نشان دادند که تحقیقات Cakatay درسال ۲۰۰۶ را تایید می‌کند. ترکیبات آنتی‌اکسیدانی گیاهی بر بازسازی و ترمیم سلول‌های بتای لوزالمعده مؤثرند. همان‌طور که نتایج مطالعه بافت‌شناسی نشان می‌دهد عصاره آبی آویشن توانسته در این نوع موش‌های دیابتی سلول‌های بتا و جزایر لانگرهانس را به طور واضح ترمیم نماید. با استناد به نتایج بیوشیمیایی و بافت‌شناسی در این تحقیق می‌توان نتیجه گرفت که یکی از ساز و کارهای اثر عصاره آبی بخش‌های هوایی گیاه آویشن در پیشگیری از دیابت در موش‌های صحرایی، بازسازی و ترمیم جزایر لانگرهانس و به دنبال آن افزایش میزان انسولین است. شواهد

نشان میدهد که استرپتوزوتوسین (STZ) می‌تواند گونه‌های اکسیژن بسیار فعال Reactive oxygen species (Ros) تولید کند. این رادیکال‌های آزاد بسیار مخرب بوده و سبب گسیختگی یا شکست DNA خواهد شد که نتیجه آن تغییرات زیان‌بار در سلول‌های بتا است (۲۴). مطالعات نشان داده است که برخی عوامل فارماکولوژیکی قادرند سلول‌های بتا را محافظت کرده و موجب بهبود موقت یا دائمی دیابت شوند (۲۵). نتایج این تحقیق بیانگر این نکته است که تیمار با عصاره آویشن در رت‌های دیابتی در مقایسه با رت‌های سالم موجب حفاظت خون و پانکراس در برابر استرس اکسیداتیو می‌شود، در حالی که هیپرگلیسمی حاد و مزمن موجب القاء استرس اکسیداتیو و افزایش پراکسیداسیون لیپیدها شد (۷). افزایش میزان پراکسیداسیون لیپیدها همراه با افزایش رادیکال‌های پراکسی و رادیکال‌های هیدروکسیل موجب القاء آسیب‌های اکسیداتیو می‌شود (۲۶). استرس اکسیداتیو در دیابت قندی همراه با کاهش قدرت اکسیدانی همراه است (۲۷). شواهد نشان می‌دهند که میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدانی FRAP بر پلاسمای حیوانات مبتلا به دیابت مزمن در مقایسه با حیوانات کنترل کاهش معنی‌داری را نشان نمی‌دهند (۲۳). نتایج این تحقیق نیز به طور مشابهی نشان می‌دهد که بینFRAP خون و پانکراس رت‌های دیابتی در مقایسه با حیوانات کنترل کاهش معنی‌داری وجود دارد و درمان با عصاره آویشن موجب افزایش قدرت آنتی‌اکسیدانی رت‌های دیابتی شده نسبت به سایر گروه‌ها می‌شود. استنباط ما از این نتایج این است که عصاره آویشن می‌تواند موجب افزایش قدرت آنتی‌اکسیدانی و یا کاهش استرس اکسیداتیو و یا هر دو در خون و یا پانکراس رت‌های دیابتی درمان شده شود. بنابراین عصاره آویشن مانع از آسیب سلول‌های پانکراس ناشی از استرپتوزوتوسین خواهد شد. ارزیابی هیستوپاتولوژیکی مقاطع پانکراس، افزایش تعداد سلول‌های بتای موجود در رت-های درمان شده در مقایسه با گروه کنترل را نشان می‌دهد. در این تحقیق مشخص شد که عصاره آویشن می‌تواند به طور نسبی، سلول‌ها را محافظت نماید. در کل، دلایل مستند نشان می‌دهند عصاره آویشن در مدل‌های دیابتی حیوانی موجب بهبود عوارض و مشکلات دیابت می‌گردد. نتایج ما نشان می-دهد که درمان با عصاره آویشن سبب بهبود هیپرگلیسمی و استرس اکسیداتیو و مانع زوال هیستوپاتولوژیکال سلول‌های بتای پانکراس در رت‌های دیابتی شده نوع ۲ القاء شده با STZ می‌گردد. بنابراین ایجاد نرموگلیسمی و حذف و دفع رادیکال‌های آزاد که ممکن است موجب کاهش پراکسیداز لیپید شود، مانع از آسیب پانکراس می‌گردد. در این رابطه مطالعات بیشتری لازم است تا اثرات مفید درمانی عصاره آویشن در بیماران دیابتی مشخص شود.

REFERENCES

1. Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. Med Sci Monit 2006; 12: 130-47.
2. Wandell PE. Quality of 1ife of patients with diabetes mellitus. An overview of research in primary health care in the Nordic countries. Scand J Prim Health Care 2005; 23: 68-74
3. Suji G, Sivakami S. Approaches to the treatment of diabetes mellitus: an overview. Cell Mol Biol 2003; 49: 635-39.
4. Shapiro K, Gong WC. Natural products used for diabetes. J Am Pharmacol Assoc 2002; 42: 217-26.
5. Blumenthal M, Editor. Herbal medicine. First ed. USA: Integrative Medicine Communications; 2000. p.519.
6. Letchamo W, Xu HL, Gosselin A. Variations in photo synthesis and essential oil in thyme. J Plant physiol 1995; 147: 29-37.
7. Baynes LW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complication: a new perspective on an old paradigm. Diabetes 1999; 48: 1-9.
8. Rana P, Soni G. Antioxidant potential of thyme extract: alleviation of N-nitrosodie thylamine - induced oxidative stress. Hum Experiment Toxicol 2008; 27: 215-21.
9. Wang SX, Xiong XM, Song T, Liu L Y. Protective effects of cariporide on endothelial dysfunction induced by high Glucose. Acta Pharmacol Sci 2005; 26: 329-33.
10. Nagappa AN, Thakurdesai PA, Venkat N, Jiwan S. Antidiabetic activity of Terminalia catappa L fruits. J Ethnopharmacol 2003; 88: 45-50.
11. Altomare E, Vendemiale G, Chicco D, Procacci V, Cirelli F. Increased lipid peroxidation in type 2 poorly controlled diabetic patients. Diabet Metaobol 1992; 18: 264-71.
12. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Dello Russo P, Lefebvre PJ. Metabolic control may influence the increased superoxide generation in diabetic serum. Diabet Med 1991; 8: 540-42.

13. Tsai EC, Hirsch IB, Brunzell JD, Chait A. Reduced Plasma peroxyl radical trapping capacity and increased susceptibility of LDL to oxidation in poorly controlled IDDM. Diabetes 1994; 43: 1010-17.

14. Cerriello A, Quatraro A, Guigliano D. Diabetes mellitus and oxidative stress. Diabetologial 1993; 36: 265-66.

15. Yanardeg R, Bolkent S, Ozsoy-Sacan O, Karabulut-Bulan O. The effect of chard (Beta vulgaris L. var. cicla) extract on the kidney tissue, serum urea, and creatinine levels of diabetic rats. Phytother Res 2002; 16: 758-61.

16. Arabbi PR, Genovese MI, Lajolo FM. Flavonodis in vegetable foods commonly consumed in Brazil and estimated ingestion by the Brazillian population. J Agric Food Chemistr 2004; 52: 1124-31.

17. Sakai I, Izumi SI, Murano T, Okuwaki S, Makino T, Suzuki T. Presence of aldose reductase inhibitors in tea leaves. Jpn J Pharmacol 2001; 85: 322-26.

18. Sabu MC, Smith K, Kuttan R. Anti diabetic activity of green tea polyphenol. J Ethnopharmacol 2002; 83: 109-16.

19. Lee KG. Determination of antioxidant potential of volatile extract isolated from herbs. J Agric Food Chemistr 2002; 50: 4947-52.

20. Choi JS, Yokozawa T, Oura H. Improvement of hyperglycemia and hyperlipemia in streptozotocin-diabetic rats by a methanolic extract of Prunus daidiana stems and its main component, prunin. Planta Med 1991; 57: 208-11.

21. Sabu AMC, Kuttan R. Medicinal plants and its relation Antidiabetic activity of ship with their antioxidant property. J Ethnopharmacol 2002; 81: 155-60.

22. Seung- Joo L, Katumi U. Identification of volatile components in basil (Ocimum basilicum L.) and thyme leaves (thymus vulgaris L) and their antioxidant properties. J Food Chem 2005; 11: 131-37.

23. Cakatay U, Kayali R. The evaluation of altered redox status in plasma and mitochondria of acute and chronic diabetic rats. Clin Biochemistr 2006; 39: 907-12.

24. Rej R, Horder M. Aspartate aminotransferase. In: Bergmeyer U, Bergmeyer J, Grassal M, Editors. Methods of enzymatic analysis. 3rd ed. Weinheim, Germany: Verlag Chemical; 1983. p.416-33.

25. Oranje WA, Roundas C. Lipid peroxidation in type 2 diabetes: relationship with macrovascular disease? Neth J Med 1999; 53: 61-68.

26. Motilla PL, Vargas JF, Tunez IF, Munoz De Agueda MC, Valdelvira ME, Cabrera ES. Oxidative stress in diabetic rats induced by sterptozotocin: preventive effects of melatonin. J Pineal Res 1998: 25; 94-100.

27. Seghrouchi I, Dari J, Bannier E, Riviere J, Calamard P, Garcia I, et al. Oxidative stress parameters in type I , type II and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficacy. Clin Chem Acta 2002; 321: 89-96.