

تأثیر عصاره هیدروآلکلی شقایق کوهی (*Glaucium flavum*) بر غلظت سرمی TSH در موش‌های صحرایی دیابتی شده با آلوکسان

- **علیرضا بانثنی:** دانشکده دامپزشکی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران
- **اردوان نوری اصل:** گروه علوم بالینی، دانشکده دامپزشکی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران
- **غلامحسین دریا*:** باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران
- **سیده مریم موسوی:** دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

تاریخ دریافت: آذر ۱۳۹۷ تاریخ پذیرش: اسفند ۱۳۹۷

چکیده

اختلال در ترشح TSH از غده هیپوفیز همواره یکی از عوارض بحث برانگیز دیابت بوده است. این مطالعه به منظور بررسی تأثیر عصاره خوراکی گیاه شقایق کوهی بر هورمون TSH در موش‌های نر مبتلا به دیابت در مقایسه با موش‌های سالم می‌باشد. در این مطالعه تجربی، ۵۶ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار به صورت تصادفی در ۷ گروه ۸ تایی تقسیم شدند: شاهد، سالم تیمار با عصاره شقایق کوهی به دوزهای ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، شاهد دیابتی، دیابتی تیمار با عصاره به دوزهای ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و دیابتی تیمار با داروی گلین کلامید با دوز ۵ میکروگرم بر کیلوگرم. دیابت با تزریق تک دوز آلوکسان القاء گردید. پس از گذشت ۳۰ روز نمونه‌های خون جمع‌آوری و غلظت TSH سرمی اندازه‌گیری شد و در نهایت، داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. نتایج نشان می‌داد که میانگین گروه دیابتی +۲۵۰ به‌طور معنی‌داری از گروه شاهد دیابتی بیش‌تر است ($P < 0/01$)، هم‌چنین میانگین‌ها در دو گروه دیابتی +۵۰۰ و دیابتی + دارو فاقد رابطه معنی‌دار با گروه شاهد بودند ($P > 0/05$). جمع‌بندی نتایج حاکی از آن است که، عصاره شقایق کوهی احتمالاً قادر به افزایش سطح TSH خون در موش‌های دیابتی بوده به‌نحوی که در دوز بیش‌تر خود می‌تواند این عارضه را تا سطح گروه شاهد بهبود بخشد.

کلمات کلیدی: دیابت، شقایق کوهی، TSH، آلوکسان، موش صحرایی



مقدمه

گلوکوسین از دیدگاه فارماکولوژیک، واجد خواص گشادکنندگی نای، ضدالتهابی و ضدسرفه اثبات شده است، به نحوی که از مشتقات این گیاه در صنعت به عنوان داروی مسکن و آرام‌بخش بهره گرفته می‌شود (Cortijo و همکاران، ۱۹۹۲؛ Dargan و همکاران، ۲۰۰۸). مطالعه بر روی خواص درمانی این گیاه خواص هایپوگلیسمیک آن را نشان داده است (Cabo، ۱۹۸۸). بربرین مشتق شده از پروتوبربرین، یکی دیگر از آلکالوئیدها است که در بسیاری از گیاهان تیره شقایقیان یافت می‌شود. توانایی این آلکالوئید در کاهش قند خون زمانی کشف شد که از آن برای درمان اسهال در بیماران دیابتی استفاده می‌گردید (Neag، ۲۰۱۸). آلوکسان یکی از آنالوگ‌های سمی گلوکز است که با انتقال توسط گیرنده GLUT2 (Glucose Transmitter 2) به داخل سلول‌های بتای پانکراس رخنه نموده، در سیتوپلاسم آن‌ها مجتمع و در حضور تیول‌ها باعث ایجاد ROS (Reactive Oxygen Specious) می‌شود، که برآیند این فرآیند در نهایت به القای دیابت منجر می‌گردد (Lenzen، ۲۰۰۸). هدف این مطالعه بررسی تاثیر عصاره خوراکی گیاه شقایق کوهی و داروی گلیبن کلامید بر هورمون TSH در موش‌های نر دیابتی شده با ماده شیمیایی آلوکسان منوهیدرات در مقایسه با موش‌های سالم می‌باشد.

مواد و روش‌ها

ابتدا به منظور تهیه عصاره، برگ و ساقه خشک شده شقایق کوهی را پودر کرده و پودر گیاه را درون ارلن ریخته و به آن به نسبت پنجاه پنجاه آب و الکل ۹۶ درصد (ساخت ایران) اضافه می‌شود تا به مدت ۷۲ ساعت خیسانده و صاف شود، سپس در دستگاه تقطیر در خلاء در دمای ۵۰ درجه و سرعت چرخش ۷۰ دور در دقیقه گذاشته که آب و الکل آن تبخیر شده و یک شیره قهوه‌ای غلیظ باقی می‌ماند. عصاره حاصل به منظور مصرف خوراکی با سرم فیزیولوژی تا رسیدن به رقت‌های مدنظر رقیق می‌گردد. در این مطالعه تجربی، ۵۶ سر موش صحرايي نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم در محدوده سنی ۲/۵ الی ۳ ماه از خانه پرورش حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون تهیه گردید و در همان مرکز نگهداری شدند. سپس به طور تصادفی به ۷ گروه ۸ تایی به شرح زیر تقسیم شدند: (۱) شاهد، (۲) سالم تیمار شده با عصاره شقایق کوهی با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (سالم+۲۵۰)، (۳) سالم تیمار با عصاره با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (سالم+۵۰۰)، (۴) شاهد دیابتی، (۵) دیابتی تیمار با عصاره با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (دیابتی+۲۵۰)، (۶) دیابتی تیمار با عصاره با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (دیابتی+۵۰۰) و نهایتاً (۷) دیابتی تیمار با داروی گلیبن کلامید با دوز ۵ میکروگرم بر کیلوگرم (دیابتی+دارو). تجویز عصاره به مدت یک ماه پس از تایید وقوع

دیابت ملیتوس به گروهی از بیماری‌ها گفته می‌شود، که غلظت بالای قند خون در نتیجه نارسایی در ترشح انسولین، کارکرد گیرنده انسولین یا هر دو رخ می‌دهد. در این بیماری ناهنجاری در سوخت و ساز (متابولیسم) کربوهیدرات، پروتئین و چربی نیز وجود دارد (Guyton، ۲۰۱۵). یکی از مهم‌ترین مسیرهای کنترل سوخت و ساز، رشد و تولید مثل، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید (HPT Hypothalamic Pituitary Thyroid Axis) است (Zoeller و همکاران، ۲۰۰۷). در این مسیر ابتدا هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH Thyrotropin Releasing Hormone) که پپتیدی عصبی است، در هسته فوق بطنی هیپوتالاموس تولید می‌شود و آزاد شدن هورمون تحریک کننده تیروئید TSH (Thyroid Stimulating Hormone) را از هیپوفیز قدامی کنترل می‌کند. هورمون تیروتروپین یا همان TSH به مقدار طبیعی از هیپوفیز ترشح می‌شود تا مقادیر کافی ید در اختیار تیروئید قرار داده شود. در غده تیروئید، جذب ید، ساخت هورمون‌ها، ذخیره و سپس ترشح آن‌ها تحت کنترل تیروتروپین صورت می‌پذیرد. تیروئید دو هورمون مهم تیروکسین و تری‌یدوتیرونین را ترشح می‌کند که معمولاً به ترتیب T4 و T3 خوانده می‌شوند. این دو، اثر عمیقی در افزایش میزان متابولیسم بدن دارند (Guyton، ۲۰۱۵). اختلال در محور فوق‌الذکر در طول دیابت بالاخص در دوره‌های کوتاه مدت دیابت اثبات شده است، چنان‌که پژوهشگران بسیاری این اختلالات را ناشی از نقص در ترشح TSH از غده هیپوتالاموس می‌دانند (González و همکاران، ۱۹۸۰؛ Rondeel و همکاران، ۱۹۹۲). قبل از کشف انسولین و هم‌چنین داروهای ضد دیابت رایج، بیماران دیابتی با گیاهان دارویی و درمان‌های سنتی معالجه می‌شدند. تاکنون تاثیر مثبت بیش از ۱۲۰۰ گیاه دارویی در کاهش میزان قند خون و یا کاهش عوارض ناشی از آن شناخته شده است (Subramoniam، ۲۰۱۶). با توجه به عوارض داروهای شیمیایی مانند ایجاد هیپوگلیسمی، عوارض خونی، افزایش وزن و غیره و نیز از سویی دیگر، موارد منع مصرف آن‌ها در بیماران کبدی و کلیوی، می‌توان از جایگزین‌های گیاهی که ارزان‌تر، در دسترس‌تر و کم‌عارضه‌تر هستند، بهره جست (Hasani-Ranjbar و همکاران، ۲۰۰۸). گونه شقایق کوهی (شقایق شاخدار زرد یا کلاتین) (*Glaucium flavum Crantz*) یک گیاه یک‌ساله با ظاهری غیرمعمول و دارای برگ‌های سبز مایل به زرد است که در طول لبه‌های خود پیچیده و گره خورده‌اند (Bercu و همکاران، ۲۰۰۶). این گیاه سرشار از ترکیبات آلکالوئیدی هم‌چون آپورفین (Aporphine)، پروتوپین (Protopine) و پروتوبربرین (Protoberberine) بوده که در این میان گلوکوسین (Glaucine) از زیرخانواده آپورفین مهم‌ترین ترکیب آلکالوئیدی آن به‌شمار می‌رود (Nikolova، ۲۰۱۸).



از ۲ ساعت انکوباسیون در دمای اتاق، به مدت یک دقیقه توسط دستگاه شمارشگر گاما شمارش شدند. داده‌های TSH در نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۰ با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست تعقیبی tukey مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج

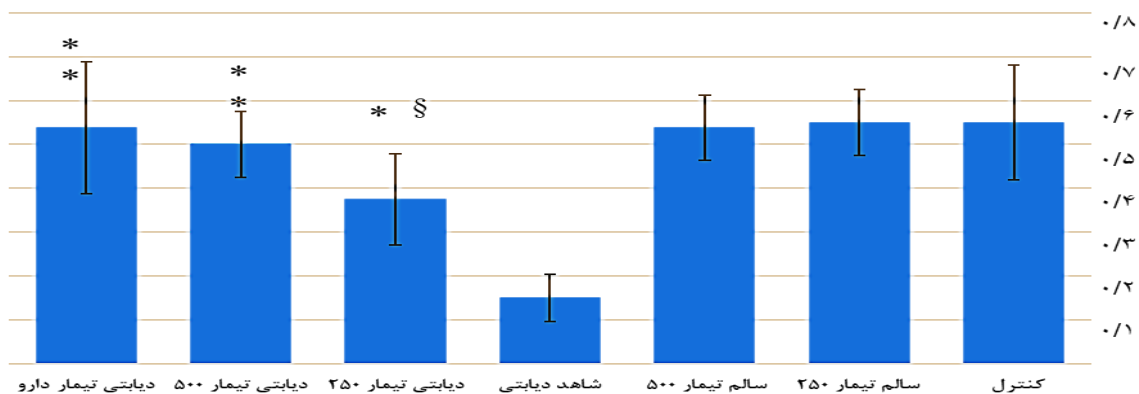
مقایسه تمامی گروه‌ها با کمک آنالیز واریانس یک‌طرفه حاکی از وجود تفاوت معنی‌دار در میان آن‌ها بود ($P=0/001$). طبق نتایج جدول ۱ میزان هورمون TSH گروه‌های سالم تیمار با عصاره تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد (شاهد سالم) نشان ندادند ($P>0/05$). اما میانگین به دست آمده برای گروه شاهد دیابتی به‌طور معنی‌داری از تمام گروه‌های سالم و دیابتی تحت درمان کم‌تر بود ($P<0/001$) (جدول ۱). نتایج به دست آمده از گروه دیابتی +۲۵۰ به‌طور معنی‌داری کم‌تر از گروه دیابتی +۵۰۰ بود ($P=0/03$). هم‌چنین نتایج این گروه به شکل معنی‌داری کم‌تر از گروه دیابتی +دارو بود ($P=0/05$). نهایتاً در مقایسه میان دو گروه دیابتی تیمار +۵۰۰ و دیابتی +دارو تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P>0/05$) (جدول ۱، شکل ۱).

دیابت به‌طول انجامید. با هدف القای دیابت، ابتدا به مدت ۱۲ ساعت برای موش‌ها محدودیت غذایی اعمال شد. بعد از آن پودر آلوکسان (Sigma، آلمان) را با آب مقطر حل کرده و به میزان ۱۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت داخل صفاقی به موش‌ها تزریق گردید. سه روز بعد از القاء دیابت، انتهای دو با استفاده از تیغ اسکالپل تمیز خراش داده و به میزان یک قطره خون خارج گردید. میزان قندخون توسط گلوکومتر (کره جنوبی، Easygluco) اندازه‌گیری شد. غلظت گلوکز بالای ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان دیابتی تلقی شد. در پایان یک دوره سی روزه، موش‌ها با اتر (کیمیا مواد، ایران) بی‌هوش و خونگیری از ناحیه بطن راست قلب انجام شد. خون گرفته شده جهت تهیه سرم در دستگاه سانتریفیوژ مدل ۳۰۱ (Sigma، آلمان) loborzentrifugen gmbh با دور ۳۰۰۰ و به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ گردید. سرم آن به‌وسیله پیپت پاستور (ساخت ایران) جدا و تا زمان انتقال آن‌ها به آزمایشگاه جهت سنجش TSH در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد. اندازه‌گیری هورمون به‌روش رادیوایمیونواسی (RIA) (Radio Immuno Assay) با استفاده از کیت‌های پارس آزمون و دستگاه شمارشگر گاما (RIA ۱۰۰۰، آمریکا) اندازه‌گیری شد. در این روش، نمونه‌ها با محلول رقیق‌کننده TSH محتوی ید ۱۲۵ نشان‌دار تا رقت ۱/۱۰ رقیق و پس

جدول ۱: مقایسه تغییرات (میانگین \pm انحراف معیار) غلظت سرمی TSH در موش‌های صحرایی در ۷ گروه ($n=8$)

گروه‌ها							TSH (nUI/ml)
شاهد	سالم تیمار ۲۵۰	سالم تیمار ۵۰۰	شاهد دیابتی	دیابتی تیمار ۲۵۰	دیابتی تیمار ۵۰۰	دیابتی تیمار دارو	
۰/۵۵ \pm ۰/۱۳	۰/۵۵ \pm ۰/۰۷	۰/۵۳ \pm ۰/۰۷	۰/۱۵ \pm ۰/۰۵	۰/۳۷ \pm ۰/۱۰	۰/۵۰ \pm ۰/۰۷	۰/۵۳ \pm ۰/۱۵	
			a*b*c*	abcd*	d*e	d*e	

نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه: حروف لاتین بیان‌گر روابط معنی‌داری در سطح ($P<0/05$)، a: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل، b: تفاوت معنی‌دار با گروه سالم ۲۵۰، c: تفاوت معنی‌دار با گروه سالم ۵۰۰، d: تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد دیابتی، e: تفاوت معنی‌دار با دیابتی ۲۵۰، f: تفاوت معنی‌دار با دیابتی ۵۰۰، g: تفاوت معنی‌دار با دیابتی دارو، علامت * بیان‌گر روابط معنی‌داری در سطح ($P<0/001$)



شکل ۱: نمودار مقایسه میانگین تغییرات غلظت هورمون TSH بر حسب نانو واحد بر میلی‌لیتر در میان ۷ گروه ($n=8$) نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه: §: تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد در سطح ($P<0/05$); §§: تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد در سطح ($P<0/001$); *: تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد دیابتی در سطح ($P<0/05$); **: تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد دیابتی در سطح ($P<0/001$).



بحث

را تایید می‌کند. Boelen و همکاران (۲۰۰۸) با مطالعه بر روی مسیر HPT در وضعیت هایپوگلیسمی ناشتا، این پدیده را به تاثیرپذیری هورمون TRH از غلظت قند خون می‌دانند. Everson و همکاران (۲۰۰۲) فرضیه دیگری را عامل ایجاد اختلال در ترشح هورمون‌های مسیر HPT دانسته و عنوان می‌کنند که دیابت باعث آسیب بافت تیروئید و کبد از طریق مهار آنزیم MAO (Mono Amin Oxidase) شده و از این طریق در عمل نوروترانسمیتر مغز اختلال ایجاد می‌کند. این آنزیم در غشای خارجی میتوکندری قرار دارد و مکان اصلی آن در کبد و تیروئید است. مهار آنزیم MAO آزاد شدن TSH را تغییر می‌دهد که در ادامه خود منجر به کاهش انتقال ید می‌شود. از طرف دیگر، مطالعات نشان می‌دهد دیابت باعث می‌شود که دوپامین به داخل رگ‌های باب هیپوفیز - هیپوتالاموس ترشح شده، می‌تواند هم در سطح هیپوتالاموس با کاهش ترشح TRH و هم در سطح هیپوفیز به‌طور مستقیم از ترشح TSH جلوگیری کرده و باعث کاهش سطوح پلاسمایی هورمون TSH چه به‌صورت آزاد و چه به‌صورت متصل شده به پروتئین‌های پلاسمایی گردد (Panda, ۲۰۰۸). در ادامه، نتایج حاصل از مقایسه گروه‌های تیمار شده، چه با عصاره و چه داروی گلیبن‌کلامید با گروه شاهد دیابتی، حاکی از اثر مثبت و بهبودی بوده است. با توجه به فرض Ala و همکاران (۲۰۱۵) که همراهی دیابت با کم کاری تیروئید (Hypothyroidism) را به‌علت مهارکننده تبدیل محیطی T4 به T3 در کبد و اختلال عملکرد محور HPT می‌دانستند، می‌توان این گونه برداشت نمود که بهبود ترشح انسولین حاصل از عملکرد داروی گلیبن‌کلامید و عصاره شقایق کوهی توانسته باشد مانع از بروز عوارض جانبی دیابت از جمله هایپوتیروئیدیسم با محوریت مسیر HPT شده باشد. اما برای ظهور اثر ضددیابتی شقایق کوهی مکانیسم‌های متعددی براساس قابلیت‌های عوامل آلوئیدی این گیاه بیان شده است که از آن جمله، Gyurkovska و همکاران (۲۰۱۵) در پژوهشی سرکوب مسیر JAK/STAT و سایتوکاین‌های IL-1، IL-6، IL-7، IL-12 و M-CSF و در نتیجه سرکوب التهاب را به گلوکوکورتیکوئید استخراج شده از گیاه شقایق کوهی نسبت دادند. Gurzov و همکاران (۲۰۱۶) پیش‌تر اثبات کرده بودند، اختلال در مسیر JAK/STAT در پانکراس، کبد، ماهیچه و بافت چربی یک عامل مهم در ایجاد چاقی و دیابت می‌باشد، هم‌چنین Yoshida و همکاران (۲۰۱۵) ضمن مشاهده غلظت بالاتر IL-12 و M-CSF در بیماران دیابتی، این فاکتورها را عامل ایجاد فیبروز دیواره عروقی با واسطه ماکروفاژها در این بیماران دانستند. Panveloski و همکاران (۲۰۱۶) ادعا نمودند که هورمون‌های تیروئیدی می‌توانند در نقش سرکوب‌کننده عوامل التهابی در موش‌های مبتلا به دیابت القاء شده با آلوکسان نقش آفرینی کند، یافته فوق می‌تواند با یادآوری این واقعیت که گیاه شقایق کوهی سرشار از آلوکالوئیدهای سرکوبگر

دیابت قندی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های سیستم غدد درون‌ریز بدن محسوب می‌شود. براساس پیش‌بینی به‌عمل آمده، شیوع آن در جامعه انسانی در آینده افزایش خواهد یافت (Gardner و همکاران، ۲۰۱۷). عوارض دیابت بسیار گسترده است و اندام‌های مختلف و مسیرهای متابولیسمی عمده بدن را درگیر می‌کند هم‌چنین با گذر زمان و عدم کنترل آن وخیم‌تر می‌شود (Štrbák, ۲۰۱۸). یکی از مهم‌ترین مسیرهای متابولیکی بدن که تاثیرپذیری آن از دیابت همواره مورد بحث بوده مسیر HPT (Hypothalamic Pituitary Thyroid Axis) است (Maratou و همکاران، ۲۰۱۰). هورمون TSH هورمون محوری در مسیر HPT است و هرگونه تغییر در سنتز آن نسبت به تغییرات در هورمون‌های بالادست یا پایین‌دست آن آگاهی‌دهنده می‌باشد (Zoeller و همکاران، ۲۰۰۷). با توجه به پیشرفت‌های حاصله در مورد چند عاملی بودن بیماری دیابت، نیاز برای یافتن ترکیبات مؤثر در درمان بیماری دیابت با عوارض جانبی کم‌تر، ضروری است (Chia, ۲۰۰۷). ترکیبات گیاهان دارویی از گذشته در درمان دیابت قندی و عوارض ناشی از آن مطرح بوده‌اند، اما در مورد اثربخشی قطعی بسیاری از آن‌ها تاکنون شواهد تحقیقاتی و معتبر یافت نشده است (Subramoniam, ۲۰۱۶). هر چند که در حال حاضر درمان اصلی و مؤثر برای دیابت ملیتوس استفاده از انسولین و داروهای هایپوگلیسمیک می‌باشد ولی این ترکیبات دارای عوارض نامطلوب متعدد نیز هستند و نیز قادر به پوشش بهبودی در تمام جنبه‌های عوارض گسترده این بیماری نمی‌باشند (Kesavadev, ۲۰۱۷). امروزه با توجه به اثرات جانبی داروهای شیمیایی، مطالعه بر روی گیاهان مورد استفاده در طب سنتی با هدف رسیدن به داروهای جدید در اولویت قرار دارد. داروهای گیاهی به‌خاطر کم بودن اثرات جانبی، در دسترس بودن، هزینه نسبتاً کم و مؤثر بودنشان، به‌طور وسیع در سرتاسر جهان تجویز می‌شوند. هدف این مطالعه، بررسی تاثیر عصاره خوراکی گیاه شقایق کوهی و داروی گلیبن‌کلامید بر هورمون TSH در موش‌های نر مبتلا به دیابت از طریق تزریق داخل صفاقی ماده شیمیایی آلوکسان منوهیدرات در مقایسه با موش‌های سالم بود. González و همکاران (۱۹۸۰) در مطالعه‌ای بر روی تغییرات غلظت هورمون TSH در موش‌های دیابتی، کاهش در غلظت TSH را گزارش نمودند. هم‌چنین در مطالعه دیگری توسط Nascimento-Saba و همکاران (۱۹۹۷) که هورمون مذکور را در بازه‌های زمانی کوتاه و بلند مدت در موش‌های دیابتی اندازه‌گیری کرده بودند، کاهش در غلظت خونی هورمون در بازه‌های زمانی کوتاه مدت و بازگشت به غلظت‌های نزدیک به وضعیت طبیعی در بازه‌های بلندمدت مشاهده شد. جمع‌بندی مطالعات بالا، نتایج به‌دست آمده از گروه شاهد دیابتی در این مطالعه

۹. Gardner, D.G. and Shoback, D.M., 2017. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, 10th Ed. McGraw-Hill Education. pp: 681-683.
۱۰. GonzÁlez, C.; Montoya, E.; Jolin, T. and Gonzalez, 1980. Effect of Streptozotocin Diabetes on the Hypothalamic Pituitary-Thyroid Axis in the Rat. Endocrinology. Vol. 107, No. 6, pp: 2099-20103.
۱۱. Gurzov, E.; Stanley, j.; Pappas, G.; Thomas, E. and Gough, D. J., 2016. The JAK/STAT pathway in obesity and diabetes. The FEBS journal. Vol. 283, No. 16, pp: 3002-3015.
۱۲. Guyton M. and Hall, J.E., 2015. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology: Elsevier Health Sciences. pp: 912-915.
۱۳. Gyurkovska, V.; Philipov, S.; Kostova, N. and Ivanovska, N., 2015. Acetylated derivative of glaucine inhibits joint inflammation in collagenase-induced arthritis. Immunopharmacology and immunotoxicology. Vol. 37, No. 1, pp: 56-62.
۱۴. Hasani-Ranjbar, S.; Larijani, B. and Abdollahi, M., 2008. A systematic review of Iranian medicinal plants useful in diabetes mellitus. Archives of Medical Science. Vol. 4, No. 3, pp: 285.
۱۵. Kesavadev, J., 2017. Efficacy and safety concerns regarding complementary and alternative medicine use among diabetes patients. JPMA. Vol. 67, pp: 316-319.
۱۶. Lenzen, S., 2008. The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. Diabetologia. Vol. 51, No. 2, pp: 216-26.
۱۷. Maratou, E.; Hadjidakis, D.; Peppas, M.; Alevizaki, M.; Tsegka, K.; Lambadiari, V. and Mitrou, P., 2010. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. European journal of endocrinology. Vol. 163, No. 4, pp: 625-630.
۱۸. Nascimento-Saba, A.; Breitenbach, M.M.D. and Rosenthal, D., 1997. Pituitary-thyroid axis in short-and long-term experimental diabetes mellitus. Brazilian journal of medical and biological research. Vol. 30, pp: 269-274.
۱۹. Neag, M. A.; Mocan, A.; Echeverría, J.; Pop, R. M.; Bocsan, C. I.; Crişan, G. and Buzoianu, A. D., 2018. Berberine: Botanical Occurrence, Traditional Uses, Extraction Methods, and Relevance in Cardiovascular, Metabolic, Hepatic, and Renal Disorders. Frontiers in pharmacology. Vol. 9, pp: 557.
۲۰. Nikolova, T.; Berkov, S. H.; Doycheva, I. V.; Stoyanov, S. and Stanilova, I., 2018. GC/MS based metabolite profiling of five populations of *Glaucium flavum* (Ranunculales: Papaveraceae) from the Black Sea coast of Bulgaria. acta zoologica bulgarica. Vol. 11, pp: 91-94.
۲۱. Panda, S., 2008. The effect of Anethum graveolens L.(dill) on corticosteroid induced diabetes mellitus: involvement of thyroid hormones. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological

سایتوکاین‌های التهابی است، از این طریق می‌تواند به نقش آفرینی مشابه در عدم حضور موثر هورمون‌های تیروئیدی در موش‌های دیابتی صحنه بگذارد. آن‌گونه که از نتایج این مطالعه برداشت می‌شود، تجویز خوراکی عصاره شقایق کوهی احتمالاً قادر است، نه تنها غلظت TSH خون را در موش‌های دیابتی تیمار شده با آن نسبت به موش‌های درمان نشده افزایش دهد، بلکه بهبودی مشاهده شده قابل قیاس با نتایج حاصل از گروه دیابتی تیمار شده با داروی تجاری گلین کلامید بود.

منابع

۱. Ala, S.; Akha, O.; Kashi, Z.; Bahar, A.; Askari Rad, H.; Sasanpour, N. and Shiva, A., 2015. Changes in Serum TSH and T4 Levels after Switching the Levothyroxine Administration Time from before Breakfast to before Dinner. International Journal of Endocrinology. Vol. 15, pp: 1-5.
۲. Bercu, R.; Făgăraş, M.; Jianu, L. and Dana, M., 2006. Anatomy of the endangered plant *Glaucium flavum* Cr., occurring on the Romanian Black Sea littoral Nature Conservation. pp: 273-280
۳. Boelen, A.; Wiersinga, W. and Fliers, E., 2008. Fasting-Induced Changes in the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. Thyroid. Vol. 18, No. 2, pp: 123-129.
۴. Cabo, J.; Cabo, P.; Jimenez, J. and Zarzuelo, A., 1988. *Glaucium flavum* Crantz. Part v: Hypoglycemic activity of the aqueous extract. Phytotherapy Research. Vol. 2, No. 4, pp: 198-200.
۵. Chia, C.; Chen, W.; Chic, T.; Kuod, T.; Leeb, S. and Cheng, J., 2007. phosphatidylinositol -3- kinase is involved in the antihyperglycemic effect induced by resveratril in streptozotocin induced rats. Life Science. Vol. 80, pp: 1713-1720.
۶. Cortijo, J.; Villagrasa, V.; Pons, R.; Berto, L.; Martí Cabrera, M.; Martínez-Losa, M. and Domenech, T., 1999. Bronchodilator and anti-inflammatory activities of glaucine: In vitro studies in human airway smooth muscle and polymorphonuclear leukocytes. British journal of pharmacology. Vol. 127, No. 7, pp: 1641-1651.
۷. Dargan, P.; Button, J.; Hawkins, L.; Archer, J. R.; Ovaska, H.; Lidder, S. and Ramsey, J., 2008. Detection of the pharmaceutical agent glaucine as a recreational drug. European Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 64, No. 5, pp: 553-554.
۸. Everson, A.; Nowak, J. and Thaddeus, S., 2002. Hypothalamic thyrotropin-releasing hormone mRNA responses to hypothyroxinemia induced by sleep deprivation. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. Vol. 283, No. 1, pp: 85-93.



- Evaluation of Natural Product Derivatives. Vol. 22, No. 12, pp: 1695-1697.
۲۲. **Panveloski-Costa, A.C.; Silva Teixeira, S.; Ribeiro, I.M.R.; Serrano-Nascimento, C.; Das Neves, R.X.; Favaro, R.R.; Seelaender M.; Antune, V. and Nunes, M., 2016.** Thyroid hormone reduces inflammatory cytokines improving glycaemia control in alloxan-induced diabetic wistar rats. *Acta Physiologica*. Vol. 217, No. 2, pp: 130-140.
۲۳. **Rondeel, J.M.; de Greef, W.J.; Heide, R. and Visser, T.J., 1992.** Hypothalamo-hypophysial-thyroid axis in streptozotocin-induced diabetes. *Endocrinology*. Vol. 130, No. 1, pp: 216-220.
۲۴. **Štrbák, V., 2018.** Pancreatic Thyrotropin Releasing Hormone and Mechanism of Insulin Secretion. *Cellular Physiology and Biochemistry*. Vol. 50, No.1, pp: 378-384.
۲۵. **Subramoniam, A., 2016.** Plants with Anti-Diabetes Mellitus Properties: CRC Press.
۲۶. **Yoshida, S.; Kobayashi, Y.; Nakama, T.; Zhou, Y.; Ishikawa, K.; Arita, R.; Miazaki, M.; Sassa, Y. and Oshima, Y., 2015.** Increased expression of M-CSF and IL-13 in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy: implications for M2 macrophage-involving fibrovascular membrane formation. *British Journal of Ophthalmology*. Vol. 99, No. 5, pp: 629-634.
۲۷. **Zoeller, R.T.; Tan, S. and Tyl, R.W., 2007.** General background on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. *Critical reviews in toxicology*. Vol. 37, No. 12, pp: 11-53.

