



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK
LİSANS
TEZİ**

**PIYASADAN TEMİN EDİLEN BAZI ZENCEFİL
ÖRNEKLERİNİN FARMAKOPE ANALİZİ**

MELİKE SUCU

**FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
FİTOTERAPİ PROGRAMI**

AĞUSTOS 2018



**PİYASADAN TEMİN EDİLEN BAZI ZENCEFİL ÖRNEKLERİNİN
FARMAKOPE ANALİZİ**

Melike SUCU

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
FİTOTERAPİ PROGRAMI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

AĞUSTOS 2018

Melike SUCU tarafından hazırlanan “Piyasadan Temin Edilen Bazı Zencefil Örneklerinin Farmakope Analizi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Farmakognozi Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. İlhan GÜRBÜZ

Farmokognozi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum



Başkan : Prof. Dr. Didem DELİORMAN ORHAN

Farmokognozi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

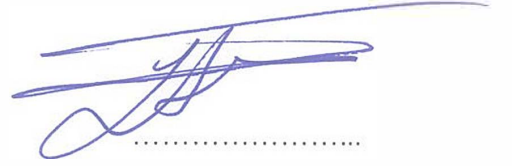
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye : Prof. Dr. Levent ALTUN

Farmokognozi Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum



Tez Savunma Tarihi: 01/08/2018

Jüri üyeleri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Melike SUCU

01.08.2018

PİYASADAN TEMİN EDİLEN BAZI ZENCEFİL ÖRNEKLERİNİN FARMAKOPE
ANALİZİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Melike SUCU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ağustos 2018

ÖZET

Zencefilin ülkemizde özellikle şifa amacıyla çeşitli rahatsızlıklarda kullanımı yaygındır. Ülkemizde insanlar tedavi amacıyla veya gıda olarak kullanılan zencefili aktar, market ve internetten temin etmektedir. Bu şekilde temin ettikleri zencefillerin tedavide kullanımının uygunluğu ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Maalesef ülkemizde farmasötik kalitede drog bulmak zordur. Zencefil için de bu durum geçerlidir. Bu tezde piyasadan temin edilen on adet zencefil (*Zingiber officinale* Roscoe) rizomu örneği Avrupa Farmakopesi 8.0'a göre analiz edilmiş ve fitoterapi için kullanıma uygun olup olmadıkları değerlendirilmiştir. Avrupa Farmakopesinde zencefil monografında yer alan morfolojik analiz, mikroskopik analiz ve ITK analizleri, su miktar tayini, toplam kül miktarı ve uçucu yağ miktar tayinleri yapılmıştır. Diğer kriterlere uymasına rağmen uçucu yağ miktarı istenen düzeyde olmadığı için on örnekten sadece dört tanesi Avrupa Farmakopesi'ne uygunluk göstermektedir. Bu tezde ayrıca zencefil rizomu ile ilgili başlıca kimyasal çalışmalar, biyoaktivite çalışmaları sunulmuş ve zencefil rizomunun kullanımı ile ilgili bilgiler verilmiştir.

Bilim Kodu : 1017.101
Anahtar Kelimeler : *Zingiber officinale*, zencefil, fitoterapi, bulantı ve kusma, osteoartrit, dismenore,
Sayfa Adedi : 129
Danışman : Prof. Dr İlhan GÜRBÜZ

EUROPEAN PHARMACOPOEIA ANALYSIS OF MARKET-SUPPLIED SOME
GINGER SAMPLES

(M. Sc. Thesis)

Melike SUCU

GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

August 2018

ABSTRACT

Ginger in our country especially for the purpose of healing in a variety of disorders are common used. People in our country supply ginger from herbalists, markets and internet which are used for purpose of treatment purpose or as food. There is no information about the suitability of these supplied ginger for therapeutic use. Unfortunately, pharmaceutical-quality drugs in our country is difficult to find. This is also valid for ginger. Ten ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) rhizome samples supplied from the markets were analyzed according to the European Pharmacopoeia 8.0 and evaluated whether they were suitable for phytotherapy. Morphological analysis, microscopic analysis and TLC analysis, water amount, total ash amount and essential oil amount in the European Pharmacopoeia monograph were made. Only four of the ten samples are eligible for European Pharmacopoeia, as the amount of essential oil is not at the desired level, even though comply with other criteria. In this thesis, the main chemical studies, bioactivity studies related to ginger rhizome were also presented and information on the use of ginger rhizome was given.

Science Code	: 1017.101
Key Words	: <i>Zingiber officinale</i> , ginger, phytotherapy, nausea and vomiting, osteoarthritis, dysmenorrhea
Page Number	: 129
Advisor	: Prof. Dr. İlhan GÜRBÜZ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimde her konuda bana yardımcı olan, bilgilerini, emeğini ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. İlhan GÜRBÜZ'e,

Farmakognozi Anabilim Dalı Laboratuvarlarını kullanmama imkan sağlayan Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Didem DELİORMAN ORHAN'a,

Çalışmalarım esnasında mesuliyetindeki mikroskopla çalışmama imkan tanıdığı için Prof.Dr. Güven ÇETİN, Dr.Öğr.Gör. Ece SEVGİ ve Dr. Gülderen YILMAZ'a ve mikroskop çalışmalarımda desteğinden dolayı Dr.Öğr.Gör. Gülsen KENDİR'e,

Desteğini ve bilgisini hiçbir zaman esirgemeyen Farmakognozi Anabilim Dalı Öğretim üye ve yardımcılara,

Tez çalışmalarım sırasında bana destek olan çalışma arkadaşım Ecz. Gonca Cömert ATALAY'a,

Eğitim ve meslek hayatım boyunca bana sürekli destek olan anneme, babama, kardeşime ve tüm arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	x
RESİMLERİN LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Botanik Bölüm	5
2.1.1. Zingiberaceae familyası	5
2.1.2. <i>Zingiber</i> cinsi	6
2.1.3. <i>Zingiber officinale</i> Roscoe	8
2.1.4. <i>Zingiber officinale</i> 'ye dünyada verilen isimler	10
2.1.5. <i>Zingiber officinale</i> bitkisinin sinonim isimleri	10
2.2. Kimyasal Bölüm	11
2.2.1. Oleorezin	11
2.2.2. Uçucu yağ	18
2.2.3. Diğer bileşikler	23
2.3. Zencefil Bitkisinin Kullanılışı	23
2.3.1. Zencefil bitkisinin geleneksel kullanımları	23
2.3.2. Zencefil bitkisinin modern tıpta kullanımları	25
2.4. Zencefil Bitkisinin Biyolojik Etkileri Üzerine Yapılmış Çalışmalar	29
2.4.1. <i>In vitro</i> ve <i>in vivo</i> deneyler	29

	Sayfa
2.4.2. Klinik alışmalar	55
3. GEREÇ VE YÖNTEM	85
3.1. Zingiberis rhizoma Örnekleri	85
3.2. Yapılan Analizler	85
3.2.1. Özellikler	86
3.2.2. Drogların morfolojik analizi	86
3.2.3. Drogların mikroskopik analizi	86
3.2.4. İnce tabaka kromatografisi	86
3.2.5. Su miktar tayini	87
3.2.6. Toplam kül miktar tayini	87
3.2.7. Uçucu yağ miktar tayini	88
4. BULGULAR	89
4.1. Özellikler	89
4.2. Drogların Morfolojik Analizi	89
4.3. Drogların Mikroskopik Analizi	92
4.4. İnce Tabaka Kromatografisi	96
4.5. Su Miktar Tayini	96
4.6. Toplam Kül Miktar Tayini	97
4.7. Uçucu Yağ Miktar Tayini	98
5. SONUÇ VE TARTIŞMA	99
KAYNAKLAR	107
ÖZGEÇMİŞ	129

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. <i>Zingiber officinale</i> 'ye farklı dillerde verilen isimler	10
Çizelge 2.2. Farklı kaynaklı zencefil rizomlarından elde edilen uçucu yağda bulunan başlıca maddelerin kıyaslaması	22
Çizelge 2.3. Zencefil rizomunun çeşitli monograflardaki kullanımı	26
Çizelge 3.1. Zencefil rizom örneklerinin alındığı yer ve tarihler	85
Çizelge 4.1. İncelenen zencefil rizom örneklerinin en, boy, kalınlık ve rengi	89
Çizelge 4.2. İncelenen zencefil rizom örneklerinde tespit edilen su miktarı	97
Çizelge 4.3. İncelenen zencefil rizom örneklerinde tespit edilen toplam kül miktarı ..	97
Çizelge 4.4. İncelenen zencefil rizom örneklerinde tespit edilen uçucu yağ miktarı ...	98
Çizelge 5.1. 2009-2018 yılları arasında ithal edilen zencefil rizomu miktarı ve ithal edildiği ülkeler	100

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Gingerol, şogaolün genel yapısı ve zencefil rizomlarındaki başlıcalarının kimyasal formülü.....	12
Şekil 2.2. Zencefil rizomlarındaki [6]-paradol ve zingeronun genel kimyasal formülü	13
Şekil 2.3. Zencefil rizomlarındaki [6]-gingerdiol, [6]-gingerdion, [6]-gingermonoasetat, [6]-gingerdiasetatın genel kimyasal formülü	14
Şekil 2.4. Zencefil rizomlarındaki gingerenon (A ve B) ile galanolaktonun genel kimyasal formülü.....	15
Şekil 2.5. Zencefil rizomlarından elde edilen uçucu yağdaki zingiberen, ar-kurkumen, β -bisabolen ve β -seskifellandrenin kimyasal formülleri	20

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. <i>Zingiber officinale</i> 'ye ait çiçeğin yakından görünüşü (Fotoğraf Alastair Culham).....	7
Resim 2.2. <i>Zingiber officinale</i> çiçeklerinin genel görünümü (Fotoğraf Alastair Culham)	7
Resim 2.3. Melike SUCU tarafından yetiştirilen zencefile ait görüntüler	8
Resim 4.1. Analizlerde kullanılan zencefil rizomlarının görüntüsü (örnek 1-4)	90
Resim 4.2. Analizlerde kullanılan zencefil rizomlarının görüntüsü (örnek 5-8)	91
Resim 4.3. Analizlerde kullanılan zencefil rizomlarının görüntüsü (örnek 9 ve 10)	92
Resim 4.4. Piyasadan temin edilen örneklerin mikroskobik incelemesi	93
Resim 4.5. Piyasadan temin edilen örneklerin mikroskobik incelemesi: Nişasta içeren parenkima ve kahverengi pigment içeren ince duvarlı, küçük hücrelerin eşlik ettiği ağsı kalınlaşmış odun boruları içeren parçalar.....	94
Resim 4.6. Piyasadan temin edilen örneklerin mikroskobik incelemesi: Toz edilmiş zencefil rizom örneklerinde görülen nişasta taneleri	95
Resim 4.7. İncelenen zencefil rizom örneklerine ait kromatogram	96

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
°C	Santigrat derece
µg	Mikrogram
µL	Mikrolitre
µm	Mikrometre
µM	Mikromolar
cm	Santimetre
g	Gram
Gy	Gray
HCl	Hidroklorik asit
IU	Internasyonal ünite
kg	Kilogram
L	Litre
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
NaCl	Sodyum klorür
NaOH	Sodyum hidroksit
ppm	Milyonda bir birim (parts per million)
psi	İnç kare başına kuvvet

Kısaltmalar	Açıklama
5-HT ₃	5-hidroksitriptamin tip 3
5-HT ₄	5-hidroksitriptamin tip 4
AAPH	2,2'-azobis(2-amidinopropan)dihidroklorit
ABTS	2,2'-azino-bis-3-etilbenztiazolin-6-sulfonik asit
¹⁴ C	Carbon 14 isotope

Kısaltmalar	Açıklama
CAT	Catalase enzyme
CRP	C-reactive protein
CUPRAC	Cupric reducing antioxidant capacity
DMPD	Dimetil-p-fenilendiamin
DNA	Deoksiribo nükleik asit
DPPH	1,1-difenil-2-pikrilhidrazil
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta medica database
ESCOP	European Scientific Cooperative on Phytoterapy
FRAP	Ferric reducing ability of plasma
GC/MS	Gas chromatography mass spectrometry
GPx	Glutathione peroxidase
GSH/GSSG	Total glutathione
HbA1c	Hemaglobulin A1c
HDL	High density lipoprotein
HeLa	Henrietta Lacks
h/h	Hacim/hacim
HIV	Human immunodeficiency virus
HOMA-IR	Homeostatic model of assessment-insulin resistance
HPLC	High pressure liquid chromatography
hs-CRP	High sensitivity C-reactive protein
IC₅₀	%50'sini inhibe eden konsantrasyon
IL-1	İnterlökin 1
IL-1β	İnterlökin 1 β
IL-6	İnterlökin 6
IL-8	İnterlökin 8
İTK	İnce tabaka kromatografisi
LD₅₀	Letal doz 50
LDL	Low density lipoprotein
LTB4	Lökotrien B4

Kısaltmalar	Açıklama
M₃	Muskarinik 3
MBC	Minumum bakterisidal konsantrasyon
MDA	Malondialdehyde
MIC	Minumum inhibitör konsantrasyon
NO	Nitrik oksit
NO₂	Nitrojen dioksit, nitrit
NO₃	Nitrat
NSAI	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
OSI	Oksidasyon stabilite indeksi
p	Probability value
PDR	Physician's Desk Reference
PGE₂	Prostaglandin E2
pH	Power of hydrogen
PVAS	Pain visual analogue scale
QUICKI	Quantitative insulin-sensitivity check index
R	Reajan
SOD	Superoxide dismutase enzyme
TNF-α	Tumor necrosis factor alpha
WHO	World Health Organization
VAS	Visual analogue scale
VLDL	Very low density lipoprotein

1. GİRİŞ

Dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de çeşitli nedenlerle tıbbi bitkilerin ve bitkisel ilaçların şifa amacıyla kullanımı oldukça artmış olup, doğaya dönüş olarak da nitelendirilen bu artış süreci halen devam etmektedir. Bunun bir sonucu olarak fitoterapiye olan ilgi ve bu konudaki bilimsel çalışmalar da hızla artmıştır. Günümüzde akılcı fitoterapi uygulamaları ile pek çok rahatsızlık giderilebilmekte veya tedaviye yardımcı olunabilmektedir. Ancak bu süreç beraberinde suistimalleri de getirmiş, bitkisel kaynaklı pek çok ürün abartılı ifadelerle satışa sunulmuş, bazen de her türlü hastalığa şifa olarak gösterilmiş, zararlarının olabileceği gerçeği göz ardı edilmiştir. Bu nedenle pek çok bitki veya bitkisel kaynaklı ürünün kontrolsüz bir şekilde kullanıldığı görülmektedir. İnsanlar genellikle konunun uzmanı olmayan kişilerce önerilen bitki veya bitkisel ürünleri kullanmaktadır. Burada kullanacağı bitkileri nadiren kendi imkânları ile doğadan toplamakla birlikte, genellikle çeşitli satış kanalları aracılığı ile temin etmektedir. Bu satış kanalları vasıtasıyla sayısız bitkisel ürün de satışa sunulmaktadır. Günümüzde her türlü satış yöntemi ile satılabilen bu tip ürünler, halk sağlığı açısından da ciddi bir tehlike oluşturabilmektedir.

Zencefil, güneydoğu Asya (Endonezya, Malezya) kaynaklı tıbbi bir bitki olup bugün tüm dünyada kullanılmaktadır. Tüccarlar tarafından 1'inci yüzyılda Akdeniz Bölgesine getirilmiş, 13'üncü yüzyılda Araplar tarafından doğu Afrika'ya tanıtılmış, sonraları Portekizliler tarafından Batı Afrika ve Pasifik adalarına yayılmıştır (Kizhakkayil ve Sasikumar, 2011).

Zencefil, antik Hint dili Sanskritçe'de "sringavera" olarak bilinir. Bazı yazarlar bitkinin Yunanca "Zingiberi" ve Latince "Zingiber" isimlerinin buradan geldiğini düşünmektedir. Ravindran ve Babu ise, Latince "Zingiber" kelimesinin, Tamil dilinde zencefil rizomu anlamına gelen "ingiver" kelimesinden türetildiğini belirtmekte ve Sanskritçe'nin bölgede o dönemde popüler olmaması nedeniyle "Zingiber" kelimesinin "sringavera" kelimesinden türetilmesinin mümkün olmadığı belirtilmiştir (Baliga ve diğerleri, 2011; Ravindran ve Babu, 2005: 4). Zingiberaceae familyası üyesi olan bitki, İngiliz botanikçi William Roscoe tarafından 1807'de *Zingiber officinale* Roscoe olarak adlandırılmıştır (Banerjee, Mullick ve Banerjee 2011).

Henrik van Rheede tarafından 1692’de yazılmış olan ve Hindistan’ın batı sahili bitkilerinin yer aldığı ilk kaynak niteliğindeki “Hortus Indicus Malabaricus” adlı eserde, zencefilden “inschi” adıyla bahsedilmiştir (Kizhakkayil ve Sasikumar, 2011). Zencefilin Ayurveda’da “Mahaoushadhi (muhteşem ilaç anlamına), Sunthi” gibi isimlerle bilindiği, Charaka, Sushruta, Vagbhatta ve Chakra-dutta gibi eski metinlerde bitkinin tasvirinin olduğu ve sindirim problemlerini tedavi etmek için kullanılan ünlü bir Ayurvedik ilaç olan Trikatu’nun terkiibinde yer aldığı belirtilmiştir (Agrahari, Panda, Verma, Khan, ve Darbari, 2015; Ravindran ve Babu, 2005: 12). Droğun Dioscorides’in *Materia Medica* isimli eserinde sindirim sistemini rahatlattığı ve antidot karışımların içinde bulunduğu belirtilmesinin yanı sıra (Gunther, 1959: 200), Galen ve Plinius’un eserlerinde de yer aldığı bilgisi mevcuttur (Bartels ve diğerleri, 2015). Döneminin en önemli bilim adamlarından olan İbn-i Sina’nın yazdığı *El-Kanun fi’t-Tıbb* (Tıbbın Kanunu) isimli eserde yine zencefilin sindirime yardımcı olduğu, hıçkırığı giderdiği, hafızayı kuvvetlendirdiği, zehirli böcek sokmalarına karşı yararlı olduğu, göz hastalıklarında kullanıldığı, afrodizyak, gaz söktürücü, laksatif etkileri olduğu, bağırsak kurtlarına karşı kullanılan bir karışımın içerisinde yer aldığı kayıtlıdır (Kahya, 2009). Droğun Osmanlı’da tıbbi bitki olarak kullanımının olduğu ve çeşitli formülasyonların terkiibinde yer aldığı da kayıtlıdır (Konuklugil ve Özçelikay, 2004). Geleneksel Hint, Çin, Japon ve Yunani (Rai ve diğerleri, 2006) tıp sistemlerinde zencefil halen en geniş kullanımı olan tıbbi bitkilerden birisi olup (Ravindran ve Babu, 2005: 12), Çin, Yunan, Roma ve Arap antik tıp metinlerinde bitkinin tıbbi kullanımlarına dair kayıtlar bulunmaktadır (Montazeri ve diğerleri, 2013b). Zencefilin Siddha, Srilanka, Tibet tıp sistemlerinde ve Afrika’da kullanıldığı (Baliga ve diğerleri, 2011), ayrıca Hindistan ve Çin’de 2500 yıldan fazla zamandır tıbbi amaçlarla kullanıldığı bilinmektedir (Minaiyan, Ghannadi, Mahzouni ve Nabi-Meibodi, 2008).

Alman, Amerikan, Avrupa, Avusturya, Çin, Gana, Hint, İngiliz, İsviçre, Japon, Mısır farmakopelerinde yer alan drog, Alman Komisyon E, ESCOP, WHO, EMA, PDR monograflarında bulunmaktadır. Droğun başlıca Hindistan’da kültürü yapılmakla birlikte Fiji, Brezilya, Afrika, Çin ve bazı Karayip adalarında da üretilmektedir. Fakat en iyi kalitedeki zencefilin Jamaika kaynaklı olduğu belirtilmektedir (Ahmad ve diğerleri, 2008; “Herbal Medicine: Expanded Commission E, Ginger root,” 2000; Konuklugil ve Özçelikay, 2004; Wohlmuth, Leach, Smith, ve Myers, 2005).

Drog, antik çağlardan beri soğuk algınlığı, öksürük, çeşitli enfeksiyonlar, ateş, astım, bronşit, iştahsızlık, artrit, romatizma, ödem, ağrılar, kramplar, bulantı, kusma, şişkinlik, gastrit, peptik ülser, bağırsak parazitleri, basur, kabızlık ve diğer bazı sindirim sorunları, hipertansiyon, bunama, dismenore, inme, diyabet, çeşitli sinir sistemi rahatsızlıkları gibi rahatsızlıklarda kullanılmaktadır. Ayrıca droğun balgam söktürücü, diüretik, afrodizyak, gaz giderici, tonik, antispazmotik, diaforetik, periferel dolaşım stimülanı, antiinflamatuvar ve sakinleştirici olarak kullanıldığı belirtilmektedir (Ahmad ve diğerleri, 2008; Ali, Blunden, Tanira ve Nemmar, 2008; Baliga ve diğerleri, 2011; Kizhakkayil ve Sasikumar, 2011; Rai ve diğerleri, 2006; Sharifi-Rad ve diğerleri, 2017; Ravindran ve Babu, 2005: 12; G. Kumar, Karthik ve Rao, 2011). Yunanlı hekim Galen'in vücudu arındırmak için zencefil kullandığı bilinmektedir (Indian Council of Medicinal Research, 2003: 57).

Zencefil modern fitoterapide de çeşitli preparatları hazırlanarak kullanılmakta olan droglar arasındadır. Amerika'da en yaygın kullanılan bitkisel desteklerden biri olduğu belirtilmektedir. Drog uçucu yağ (ana bileşik olarak zingiberen), oleorezin (gingeroller ve şogaoller), fenolik bileşikler (gingeol, zingeron), proteolitik enzim (zingibain) gibi maddeler taşımaktadır. Başlıca gingerol ile şogaol içeriği sayesinde antiemetik özellik gösteren drog farklı kaynaklı bulantılarda ve bazı sindirim rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Ahmad ve diğerleri, 2008). Çeşitli bilimsel monograf kitaplarında da bu özellikleri nedeniyle yer almaktadır.

Tedavi edici özelliğinin yanında zencefil kurutulup öğütülür ve özellikle Asya mutfağında baharat olarak çokça kullanılır. Soyulduktan sonra çiğ olarak yenilebilen zencefil, yağda kızartılarak, çikolata ile kaplanarak, salamura veya şekerleme yapılarak da gıda olarak kullanılabilir (Ahmad ve diğerleri, 2008).

Yüzyıllardır çok yaygın bir şekilde kullanımı olan zencefil, ülkemizde de oldukça iyi tanınan, gıda ve daha ziyade tıbbi amaçlarla çokça kullanılan bir drogdur. Tıbbi amaçlar için ülkemizde çeşitli preparatları olmakla birlikte, daha ziyade piyasadan temin edilen drogların kullanılması yaygındır. Türkiye florasında bulunmayan ancak süs bitkisi olarak yetiştirilen zencefil, tedavide kullanılmak üzere kültürü yapıldığı ülkelerden ithal edilmektedir (Baytop, 1999). Değişik ülkelerden ithal edilerek piyasaya sürülen zencefil rizomlarının kalitesi bilinmemekle birlikte, konu üzerinde yapılan bir araştırmaya da rastlanılmamıştır. Zencefil, tedavi amacıyla kullanılacaksa tedavide kullanılacak bitkilerin hepsinde olduğu gibi, bazı

ölçütlere uygun olması gereklidir. Bu ölçütler ülkemizde de geçerli resmi referans kaynak olan Avrupa Farmakopesi'nde belirtilmiştir (European Directorate for the Quality of Medicines, 2014). Ancak ülkemizde farmakopede belirtilen niteliklere uygun zencefil rizomu temin etmek pek mümkün değildir. Her ne kadar mevcut şekillerde satışa sunulmuş olan örneklerin standart drog olması beklenmemekteyse de, daha ziyade tıbbi amaçlarla kullanılmakta olan droğun piyasa örneklerinin bir kısmının günümüzdeki durumunun tespiti ve farmakope ile kıyaslanması önemlidir. Bunun için Avrupa Farmakopesi (8.0) içerisinde yer alan zencefil monografi kullanılarak istenen analizlerin piyasadan temin edilen örnekler üzerinde yapılması hedeflenmiş ve halkın çoğunlukla tıbbi amaçlarla kullandığı bu drogların kalite açısından genel bir değerlendirilmesinin yapılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Bu çalışmada, ülkemizde piyasada bulunan *Zingiber officinale* bitkisinin kurutulmuş rizomlarının bir kısmının Avrupa Farmakopesi'ne (8.0) uygunluğunun araştırılması amaçlanmıştır. Deneysel çalışmalardan önce bitki ve rizomları ile ilgili bazı genel bilgiler derlenerek aşağıda sunulmuştur. Genel bilgiler başlığı altında öncelikle bazı botanik bilgiler yer almaktadır. Ardından droğun kimyasal içeriği, biyolojik etkileri üzerindeki bazı klinik çalışmalar ve tedavide kullanımı ile ilgili bilgilere yer verilmiştir.

2.1. Botanik Bölüm

Bu kısımda zencefilin bağlı olduğu Zingiberaceae familyasına dair bazı genel özelliklerin yanı sıra, *Zingiber* cinsi ve *Zingiber officinale* türüne ait bilgiler kısaca derlenerek sunulmuştur.

2.1.1. Zingiberaceae familyası

Zingiberaceae familyası, tropiklerde yetişen etli ve sürünücü rizomlu ya da yumrulu, çok yıllık bitkilerdir. Rizomlar sinpodiyal şekilde dallanmıştır. Gövde kısa ve az gelişmiş, çoğunlukla yaprak kınlarının oluşturduğu yalancı gövde şeklinde uzar. Yapraklar iki sıralı, bazen küme teşkil etmiş şekilde görülen, sürgünlerin alt kısmında genellikle laminasız; yaprak kını genellikle açık; dilcik var veya yok; lamina tam, eliptik, bazen lineer veya genişçe eliptik, glaber veya tüylü; orta damar belirgin; yan damarlar pinnat-paralel; petiol var veya yok; pulvinus genellikle yok (*Zingiber* hariç). Çiçek durumu yapraklı sürgünlerde uçta bulunur (terminal durumdadır) ya da direkt olarak rizomdan çıkan kısa, ayrı, kın ile kaplı, yapraksız bir sürgünde terminal durumdadır, gevşek veya sıkışık, silindirik veya iğ şeklinde, bazen küresel, (1-)az veya çok sayıda çiçeklidir. Çiçek epigin, hermafrodit, zigomorftur. Kaliks tübüler, genellikle 3 loblu veya 3 dişli, bazen bir tarafından aşağıya doğru yarılmıştır. Korolla tabanda tübülerdir, lob sayısı 3'tür, loblar farklı şekil ve boyuttadır, orta arkada bulunan lob genellikle diğer ikisinden daha büyüktür ve külâh şeklindedir. Sadece iç halkanın orta arka kısmındaki stamen fonksiyoneldir, diğer ikisi körelmiştir ve petaloid labellumu oluşturmak üzere birleşmiştir; dış halkadaki iki lateral staminodyum petaloiddir veya fark edilmez, stamenle yan yanadır veya labellum ile bitişik

gelişmiştir. Fonksiyonel stamen uzun veya kısa filamentlidir, bazen filament bulunmaz. Ginekeum 3 karpellidir ve ovaryum ilk evrelerde her zaman 3 gözlüdür, tam olarak geliştiğinde ya aksil plasentasyonu olan 3 gözlü veya pariyetal ya da bazal plasentasyonu olan tek gözlü şeklinde olabilir. İki adet nektaryum epigindir. Ovüller çok sayıdadır. Meyve kuru veya bazen de etli kapsül şeklinde olabilir, 3 valfle açılan lokulusit kapsül tipindedir ya da düzensiz olarak açılır, açılmayan tipte de olabilir. Tohumlar az veya çok sayıda, ovoiden, elipsoide kadar şekilli veya küreseldir, bazen köşelidir (Larsen, Lock, Maas ve Maas, 1998: 474).

2.1.2. *Zingiber* cinsi

“*Zingiber*” adı, Tamil dilinde zencefil rizomu anlamına gelen “ingiver” kelimesinden gelmektedir. Arap tüccarları vasıtası ile antik Yunan ve Roma’ya yayılan bu isim oradan da Batı Avrupa’ya ulaşmıştır. Bu cinse ait 141 tür tanımlanmıştır, çoğunlukla tropik Asya’ya yayılmıştır. Hindistan’da *Zingiber officinale* dâhil 12 tür bulunur ve *Zingiber officinale* çeşitli ayurvedik ilaçların hazırlanmasında büyük bir role sahiptir (K. M. P. Kumar, Asish ve Balachandran, 2013).

Zingiber cinsine ait bitkilerde rizomlar dallı, yumrulu ve aromatiktir. Yalancı gövde dik ve liflidir. Yapraklar 180 derece açı ile dizilmiştir ve rizoma paralel şekildedir. Petiol şişmiş, yastıkçık oluşmuştur. Yaprak ayası oblong, lanseolat veya lineardır. Çiçek durumu koni şeklindedir, rizomdan gelişir, pedinkul bulunur, nadir olarak bulunmaz. Brakte yeşil veya başka renklerde, bir çiçeklidir ve kalıcıdır. Kaliks tübülerdir, bir tarafından yarılmıştır ve tepesi üç dişlidir. Korolla tüpü uzun incedir, ana lob beyaz veya krem rengi, genellikle yan loblardan daha büyüktür. Lateral staminodlar labellumla birlikte gelişmiştir, üç loblu bir labellum oluştururlar. Ana lobun tepesi çökük veya yarıktır. Filament kısadır, ovaryum 3 gözlüdür, her gözde çok sayıda ovül bulunur, plasentalanma aksildir. Stilus ince uzundur ve anter tekalarının arasından uzanır. Meyve kapsül şeklindedir, tohumları siyahtır ve beyaz bir tohum zarı ile kaplıdır (Shu, 2017). Resim 2.1, Resim 2.2. ve Resim 2.3.’te *Zingiber officinale*’ye ait görüntüler bulunmaktadır.



Resim 2.1. *Zingiber officinale*'ye ait çiçeğin yakından görünüşü (Fotoğraf Alastair Culham)



Resim 2.2. *Zingiber officinale* çiçeklerinin genel görünümü (Fotoğraf Alastair Culham)



Resim 2.3. Melike SUCU tarafından yetiştirilen zencefile ait görüntüler

2.1.3. *Zingiber officinale* Roscoe

Rizomlar yassı ve dallanmış bir yapıya sahiptir. Taze rizomun iç kısmı tamamen açık sarı renklidir veya dış yüzeyinde kırmızı bir harici tabaka bulunur (Ravindran ve Babu, 2005: 17). Kuru rizomun dış kısmı yeşilimsi sarı veya soluk yeşilimsi kahverengine sahiptir, iç kısmı yeşilimsi beyaz veya sarımsı beyaz renktedir; rizomun dış yapısı pürüzlü, uzunlamasına kırışık, boğumları olan bir görünüme sahiptir. İç kısmı nişastalıdır, dağınık damar demetleri ve sarı yağ damlacıklarına sahiptir. Kokusu aromatik ve karakteristik, tadı acıdır (Wagner, Püls, Barghouti, Staudinger ve Melchart, 2017: 135). *Zingiber officinale* otsu, çok yıllık bir bitkidir, 100 – 120 cm yüksekliğe erişebilir (Hassanpouraghdam, Aazami,

Shalamzari ve Baneh, 2011). Yapraksı gövdeler yaklaşık 50 cm'ye kadar boylanabilir, 5 mm çapındadır. Her yaprak ayasının tabanındaki tüylü kısım hariç yaprağın kalan kısmı tüysüzdür. Yaprak ayası yaklaşık 17 cm uzunlukta ve 1,8 cm genişliktedir, koyu yeşil renge sahiptir, yaprak ucuna doğru silindir şeklinde daralmıştır (Ravindran ve Babu, 2005: 17). Yapraklar sesil veya kısa saplıdır. Yaprak ayası oblong lanseolat şekildedir (Sabu, 2003). Yaprak dizilişi alternandır (Hassanpouraghdam ve diğerleri 2011). Ligula geniş, ince yapılı, tüysüz, 5 mm uzunlukta ve kısmen çift lobludur. Bitki sapı silindir şeklinde ve 12 cm uzunluktadır, üst tarafta yaprak kınlarında kısa yapraksı uçlar bulunabilir (Ravindran ve Babu, 2005: 17). Çiçek durumu ayrı bir yapraksız bir sürgünde, nadiren de yapraklı bir sürgünün uç kısmında yer alır. Pedunkul kısa veya uzundur, genelde kınlarla kaplıdır. Spika kısa veya uzun, oval veya silindirik şekildedir, yavaş yavaş uzar (Sabu, 2003). Çiçek durumu yaklaşık 4,5 cm uzunlukta 15 mm çaptadır, brakteler yaklaşık olarak 2,5 cm'e 1,8 cm boyutlarındadır, yeşil renkteki braktelerin dış sınırı şeffaf renktedir, yukarı kavislidir. Alt braktelerin ucu beyaz silindir şeklindedir (Ravindran ve Babu, 2005: 17). Brakteler kiremit gibi üst üste geçmiş haldedir, kalıcıdır, her biri kısa ömürlü tek bir kırılğan çiçeği altından uzanarak destekler (Sabu, 2003). Brakteoller brakteler kadar uzundur, kaliks ovaryumdan itibaren 12 mm uzunluktadır (Ravindran ve Babu, 2005: 17). Kaliks tüp şeklinde silindirik, 3 kısa lobludur, genellikle brakteolden daha kısadır, fakat bazen daha uzun olabilir. Korolla genellikle braktelerle hemen hemen aynı boydadır, 3 lobludur (Sabu, 2003), ince bir tüp şeklindedir, 2,5 cm uzunluktadır ve sarımsı renklidir. Arkadaki lob 18 mm'ye 8 mm boyutlarında basıktır, anter boyunca kıvrılır ve uca doğru daralır. Yandaki diğer loblar arkadaki loba göre daha dardır (Ravindran ve Babu, 2005: 17). Yan loblar linear lanseolat şeklindedir, labellumun altından uzanırlar. Labellum derin şekilde yarılmış 3 lobludur, bazen yan loblar orta loba kaynamış haldedir; yan loblar stamenin her iki yanından dik bir şekilde uzanırlar; orta lob lateral korolla loblarından daha kısa veya onlara eşit boydadır, tepesi emarginattır (Sabu, 2003). Orta lob, neredeyse dairesel şekilde, yaklaşık 12 mm uzunlukta ve genişliktedir, soluk mor renktedir, krem rengi benekleri vardır ve tabanı krem rengindedir. Yan loblar 6 x 4 mm boyutlarındadır, orta lob ile aynı renklerdedir. Anter krem rengindedir, 9 mm uzunluktadır (Ravindran ve Babu, 2005: 17). Filament kısadır; anter uzundur, ince gaga şeklinde eğri ve ince bir çıkıntının içine bağlıdır. Bu çıkıntı kıvrılmış kenarları ile polen keselerini ve stilusun üst kısmını çevreler. İki adet olan nektaryum epigindir. Ovaryum 3 gözlüdür ve her bir gözde çok sayıda ovül bulunur. Meyve taze iken etli, kuru iken derimsidir, glaber veya tüylüdür, kalıcı bir brakte ve brakteol içerisinde bulunan bir lokulusit kapsüldür, olgunlaştığında koyu kırmızı renklidir. Tohum çok sayıdadır, elipsoid ya da

küreye benzer şekillidir, siyah veya koyu kahverengidir (Sabu, 2003). Zencefil tohumları verimsizdir, bu nedenle tomurcuklanmış rizomları aracılığı ile üretilirler (Hassanpouraghdam ve diğerleri, 2011; Ravindran ve Babu, 2005: 17).

2.1.4. *Zingiber officinale*'ye dünyada verilen isimler

Bitkinin rizomlarının yaygın bir kullanımı olması ve pek çok ülkede kültürü yapılması nedeniyle farklı isimler verildiği görülmektedir. Bu isimlerden bir kısmı Çizelge 2.1.'de verilmiştir (Lim, 2016; Ravindran ve Babu, 2005: 4)

Çizelge 2.1. *Zingiber officinale*'ye farklı dillerde verilen isimler

Dil	Zencefile verilen isim	Dil	Zencefile verilen isim
Almanca	Ingwer	İngilizce	Ginger
Arapça	zanjabil	İspanyolca	Jengibre
Çince	Jiang	İtalyanca	Zenzero
Danca	Ingefær	Japonca	Shouga
Endonezce	Jae, Jahe	Malayca	Atuja, Halia
Flamenkçe	Gember	Rusça	Imbir
Fransızca	Gingembre	Taice	Kinkh
Hintçe	Adi, Adrak, Sonth	Tibetçe	Gamug

2.1.5. *Zingiber officinale* bitkisinin sinonim isimleri

Bitkinin bilimsel isimleri incelendiğinde, çok sayıda sinonim adına rastlanmıştır. Bunlar aşağıda alfabetik olarak listelenmiştir ("*Zingiber officinale* synonym. The Plant List," 2018).

Amomum zingiber L.

Amomum zinziba Hill

Curcuma longifolia Wall

Zingiber cholmondeleyi (F.M.Bailey) K.Schum.

Zingiber majus Rumph.

Zingiber missionis Wall.

Zingiber missionis Wall

Zingiber officinale var. *cholmondeleyi* F.M.Bailey

Zingiber officinale f. *macrorhizonum* (Makino) M.Hiroe

Zingiber officinale var. *macrorhizonum* Makino

Zingiber officinale f. *rubens* (Makino) M.Hiroe

Zingiber officinale var. *rubens* Makino

Zingiber officinale var. *rubrum* Theilade

Zingiber officinale var. *sichuanense* (Z.Y.Zhu, S.L.Zhang & S.X.Chen)

Z.Y.Zhu, S.L.Zhang & S.X.Chen

Zingiber sichuanense Z.Y.Zhu, S.L.Zhang & S.X.Chen

2.2. Kimyasal bölüm

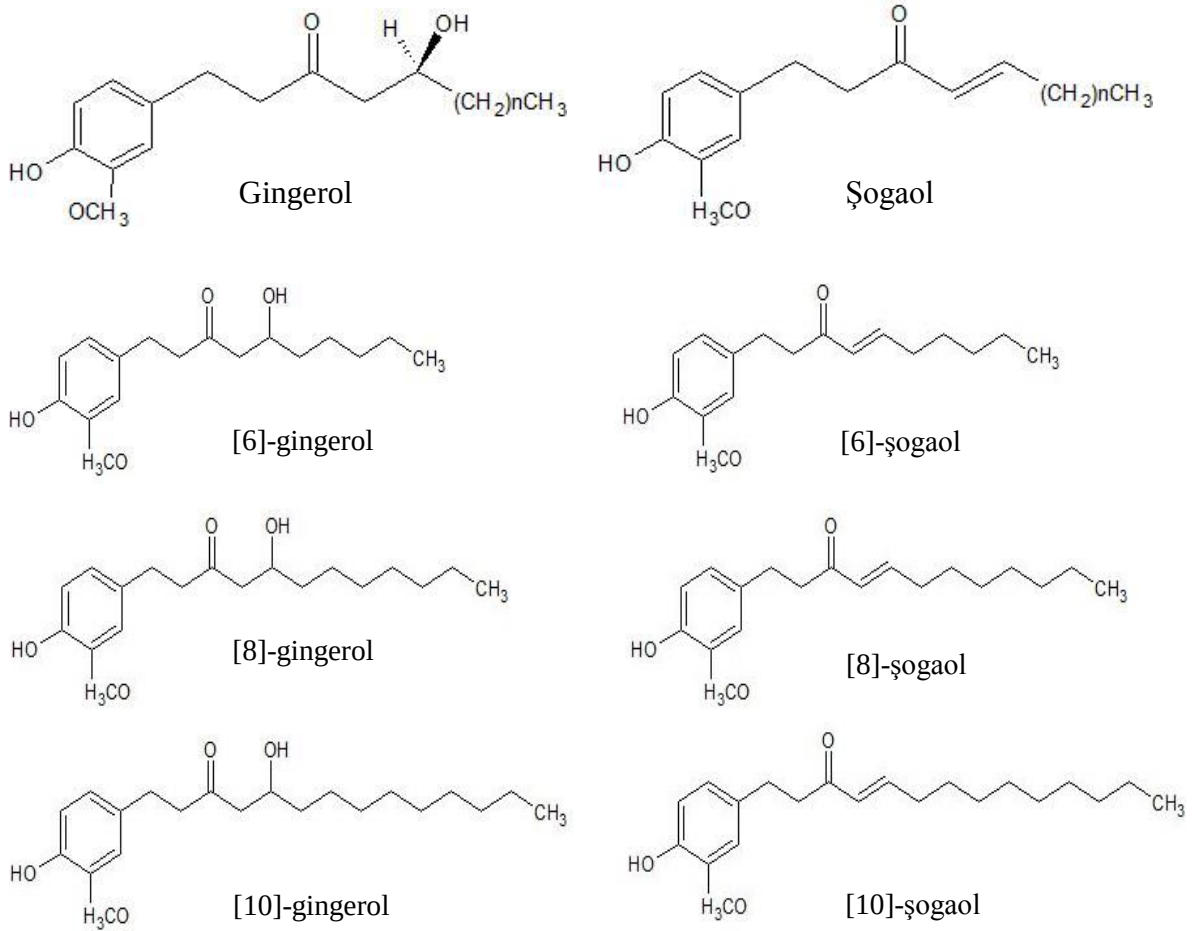
Zencefil rizomları sekonder metabolit açısından incelendiğinde başlıca uçucu yağ ve oleorezin kısımlarının ön plana çıktığı görülmektedir. Diğer droglarda olduğu gibi zencefilde de droğun fitokimyasal içeriği pek çok faktöre bağlı olarak değişmekle birlikte, bunlar arasında özellikle menşei, taze veya kuru olması en önemli hususlar olarak görülmektedir (Ali ve diğerleri, 2008). Bu bölümde droğun fitokimyasal yapısından genel hatları ile bahsedilecektir.

2.2.1. Oleorezin

Zencefil rizomları üzerindeki kaynaklar incelendiğinde, genellikle bitkiden oleorezin elde edildiği ve bunun kimyasal içeriği üzerinde çalışıldığı görülmektedir. Bununla birlikte fitoterapi kaynaklarında bitkinin kimyasal içeriğinden bahsedilirken genellikle oleorezin bir bütün halinde ele alınmıştır. Bu nedenle oleorezin içerisindeki maddeler kimyasal gruplarına göre ayrı gruplar halinde değil, oleorezin içerisinde değerlendirilmiştir.

Oleorezinin elde edilmesinde başlıca etanol ve asetonun yanında farklı solvanların da kullanıldığına sıkça rastlanmaktadır (Ambrose ve diğerleri, 2016; Indian Council of Medicinal Research, 2003: 58; Ravindran ve Babu, 2015: 91). Oleorezin içerisinde kullanılan çözücüye göre farklılık göstermekle birlikte, temel olarak uçucu yağ, acı maddeler (başlıca gingerol türevleri) ve uçucu olmayan bazı bileşikler bulunmaktadır (European Medicines Agency [EMA], 2012; Gruenwald, Brendler ve Jaenicke, 2000: 339; “Herbal Medicine: Expanded Commission E, Ginger root,” 2000; World Health Organization

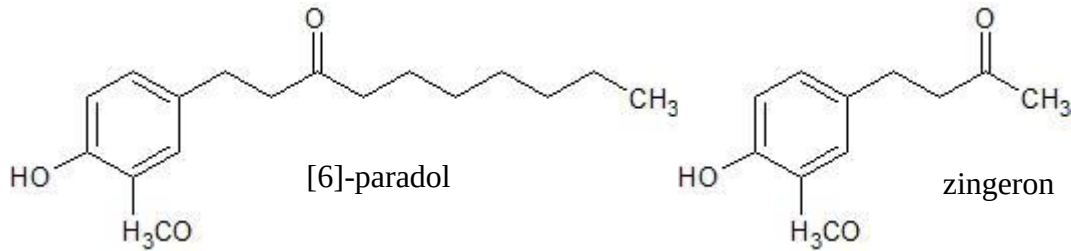
[WHO], 1999: 277). Gingerollerin ve bunlarla birlikte sıkça anılacak olan şogaollerin genel yapıları (Şekil 2.1) ve başlıcalarının formülleri (Şekil 2.1) aşağıda verilmiştir (Kikuzaki, 2000; 81). Gingerollerden en yüksek miktarda bulunanı ise [6]-gingerol olmakla birlikte [8]-gingerol, [10]-gingerol ve [12]-gingerol da oleorezinde yer alan diğer gingerol türevlerindendir (Gruenwald ve diğerleri, 2000: 339).



Şekil 2.1. Gingerol, şogaolün genel yapısı ve zencefil rizomlarındaki başlıcalarının kimyasal formülü

Zencefil rizomlarındaki oleorezinin oranı bitkinin genotipine, ekstraksiyon şartlarına, rizomun kuru veya taze olmasına, bitkinin orijinine ve hasat mevsimine bağlıdır (Janick, 2012; Kizhakkayil ve Sasikumar, 2011). Zencefil aseton veya etanol ile ekstre edildiğinde %4-7,5 kadarı oleorezin olup bu oleorezinde gingerol, şogaol, zingeron, paradol (Şekil 2.2) gibi acı maddeler önemli oranda bulunmaktadır. Taze hazırlanmış oleorezinde %33 civarında gingerol türevi maddeler bulunur. Zingeron ve şogaol ise taze bitkide düşük miktarda bulunurken, kurutulmuş bitki ve ekstraksiyon ürünlerinde daha yüksek miktarda

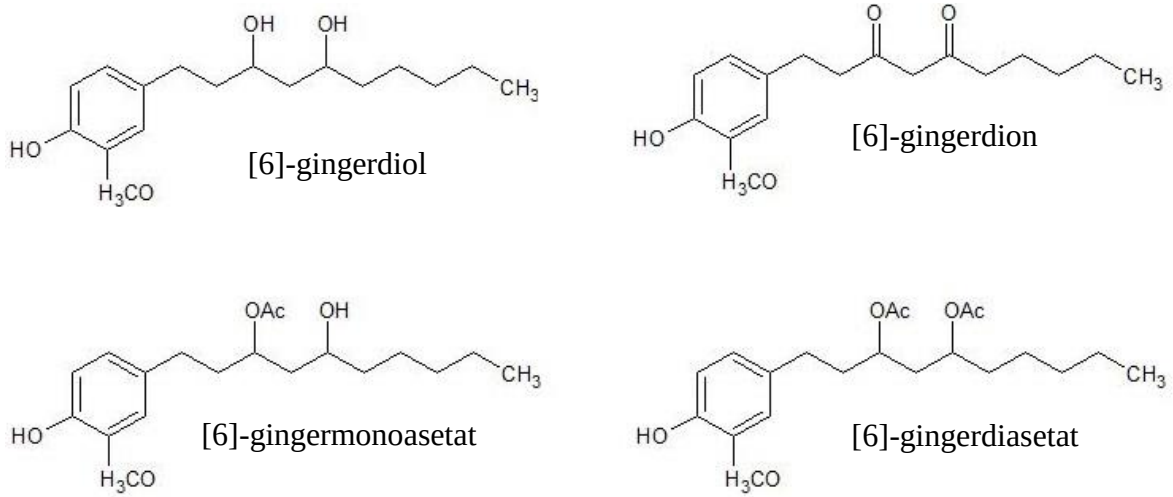
bulunur. Bu sekonder metabolitler ve türevlerinin bitkiye acı tadını veren temel bileşikler olduğu belirtilmektedir. Drogda en fazla bulunan türev olan [6]-gingerol başta olmak üzere çeşitli kaynaklarda gingerol türevlerinin şogaol türevlerine göre daha acı olduğu, aralarında acılığı en az olanın ise zingeron olduğu ifade edilmektedir. Bununla birlikte Lim (2016) ise şogaollerin gingerollerden 2 kat daha acı olduğunu belirtmektedir. Kuru zencefil rizomunun acılığının ise başta [6]-şogaol olmak üzere şogaol türevlerinden kaynaklandığı ifade edilmektedir (Ahmad ve diğerleri, 2008; Ali ve diğerleri, 2008; Ambrose ve diğerleri, 2016; Indian Council of Medicinal Research, 2003: 58; Mbaeyi-Nwaoha, Okafor ve Apochi, 2013; Parthasarathy, Chempakam ve Zachariah, 2008: 82, 84, 85; Ravindran ve Babu, 2005: 87).



Şekil 2.2. Zencefil rizomlarındaki [6]-paradol ve zingeronun genel kimyasal formülü

Rizomlardan hazırlanan lipofilik ekstraktların temel bileşeni olan gingeroller, sıcaklığın artması (özellikle 80°C üzerinde), ortamın pH'sı veya depolama sırasında şogaollerin yanında, zingeron ve paradol bileşiklerine dönüşebilmektedir (Ahmad ve diğerleri, 2008; Gruenwald ve diğerleri, 2000: 339; T. C. Huang, Chung, Wang, Law ve Chen, 2011; Minaiyan ve diğerleri, 2008). Gingerolün dehidrasyonu ile şogaol oluşurken, şogaolün hidrojenasyonu ise paradolu meydana getirir. Şogaol türevleri dilimlenmiş halde kurutulmuş zencefil rizomlarına göre, bütün halde kurutulmuş zencefil rizomunda kurutma süresinin uzaması nedeniyle daha fazla bulunur. Şogaol türevlerinin asidik pH ve ısıya daha dayanıksız olmaları, bu etkenlere maruz kaldığında acı olmayan polimerlere dönüşmesine neden olur. Böylece depolama sürecinde zencefilin acılığı gittikçe azalır. Zingeron genellikle uzun süre depolanan veya iyi işlenmemiş ekstraktlarda, yanısıra pişirme ve kurutma sırasında da oluşur (Mbaeyi-Nwaoha ve diğerleri, 2013; Parthasarathy ve diğerleri, 2008: 82, 84, 85). Dolayısıyla süperkritik karbondioksit ekstraksiyonu ile elde edilen ekstraktlarda, düşük sıcaklıkta işlem yapılmasından dolayı gingeroller çok daha az bozulur, yüksek kalitede ekstraktlar için bu yöntem tercih edilir (Janick, 2012). Diğer taraftan genel olarak zencefilin acılığının %5'lik NaOH ile muamele edilmesiyle azaltılabileceği de belirtilmektedir (Ambrose ve diğerleri, 2016). Gingerdioller, gingerdionlar,

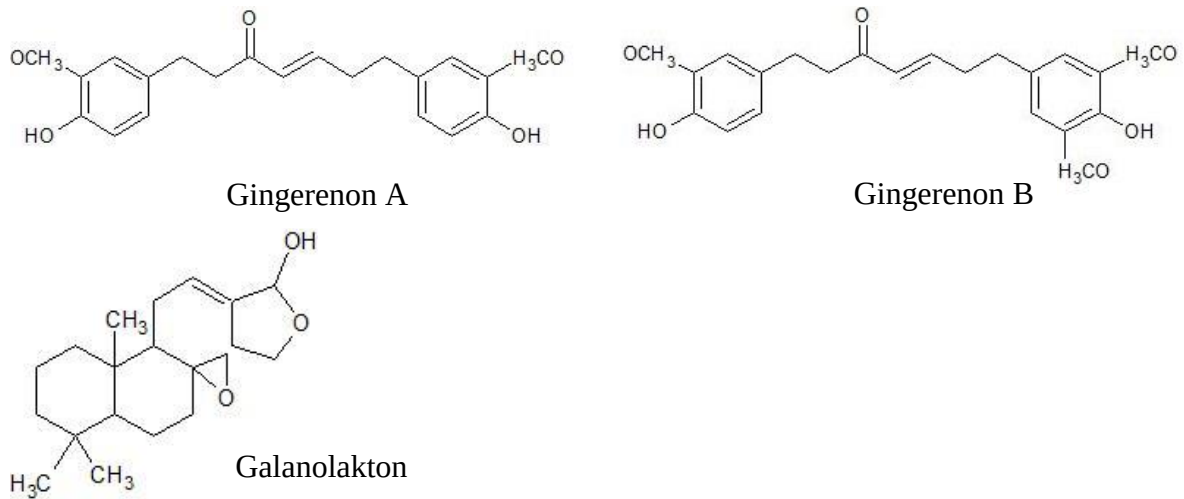
gingermonoasetatlar, gingerdisasetatlar ve monoaçıldigalaktozil gliseroller oleorezinde az miktarda bulunan diğer uçucu olmayan bileşiklerdir. Şekil 2.3.'te başlıcalarının yapıları verilmiştir (Kikuzaki, 2000: 80, 84; Suthar, Banavalikar ve Biyani, 2003).



Şekil 2.3. Zencefil rizomlarındaki [6]-gingerdiol, [6]-gingerdion, [6]-gingermonoasetat, [6]-gingerdiasetatın genel kimyasal formülü

Yukarıdaki maddelere ilaveten literatürde [3]-, [4]-, [5]-, [7]-, [12]-, [14]- gingeroller, [6]- (4), [8]-, [10]-, [12]-metilgingeroller, [6]-demetoksigingero, [6]-, [10]- dehidro gingerdionlar, [10]-metilşogaol, [10]-gingerdiol, [10]-gingerdion, [6]-metilgingerdiol, [8]-, [10]- dehidroşogaoller, metilgingerdiasetatlar, [6]-gingersulfonik asit, [6]-demetoksi gingerol, [6]-metilgingerol, [6]-demetoksişogaol, [6]-metilşogaol, [6]-hidroksişogaol, [6]-dehidroşogaol, 2-propil-5[β-(3-metoksi-4-hidroksifenil)etil]furan, heksahidrokurkumin, demetilheksahidrokurkumin, demetoksiheksahidrokurkumin, metoksiheksahidrokurkumin, metoksigingerenon A, demetoksigingerenon A, gingerenon C, izogingerenon B, gingerglikolipidler (A, B ve C), [12]-şogaol, [7]-paradol, [9]-paradol, [10]-paradol da zencefil rizomlarından izole edilen bileşikler arasında olduğu belirtilmektedir (Banerjee ve diğerleri, 2011; Kikuzaki, 2000: 77; G. Kumar ve diğerleri, 2011; Ravinran ve Babu, 2005: 96, 106, 109). Araya ve arkadaşları kuru zencefil rizomunun diklorometan ekstresinden [6]-, [8]-, [10]-gingerolün pürin yapısı içeren ve sırasıyla [6]-, [8]-, [10]-zingerin olarak adlandırılan analoglarını izole etmiştir (Araya, Zhang, Prisinzano, Mitscher ve Timmermann, 2011).

Kikuzaki ve Nakatani, zencefil rizomları üzerindeki çalışmaları esnasında daha önce drogda tespit edilmemiş olan diarilheptanoid türevi 3-asetoksi-1,5-epoksi-1-(3,4-dihidroksi-5-metoksifenil)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)heptan ve bu bileşiğin C3 pozisyonuna göre epimeri, 1,5-epoksi-3-hidroksi-1-(3,4-dihidroksi-5-metoksifenil)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)heptan ve epimeri, 1,5-epoksi-3-hidroksi-1-(4-hidroksi-3,5-dimetoksifenil)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)heptanı tespit ettiklerini belirtmiştir. Bununla birlikte literatürde droğun diarilheptanoid yapısında olan gingerenon A, gingerenon B'yi (Şekil 2.4.) taşıdığı da belirtilmektedir (Gruenwald ve diğerleri, 2000: 339; Kikuzaki ve Nakatani, 1996; Koh ve diğerleri, 2009; Lim, 2016; Rampogu, 2018). Yine drogda labdan tipi diterpen yapısındaki galanolaktonun (Şekil 2.4.) bulunduğu belirtilmekle birlikte, Kikuzaki bu maddenin sadece “kintoki” olarak da adlandırılan Japon zencefilinde bulunduğunu ifade etmektedir (Kikuzaki, 2000: 83; Q. Huang ve diğerleri, 1991; Montazeri ve diğerleri, 2013b).



Şekil 2.4. Zencefil rizomlarındaki gingerenon (A ve B) ile galanolaktonun genel kimyasal formülü

Singh ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı çalışmada Hindistan'ın Gorakhpur bölgesinden temin edilen zencefil rizomları ince bir şekilde kesilerek ayrı ayrı 4 farklı çözücü (etanol, metanol, karbondioklorür ve izooktan) ile Soxhlet apereyinde elde edilen oleorezinler GC/MS cihazı ile analiz edilmiştir. Etanolle elde edilen oleorezinde 55 adet, metanolle elde edilen oleorezinde 72 adet, karbondioklorürle elde edilen oleorezinde 69 adet, izooktanla elde edilen oleorezinde 51 adet bileşik tanımlanmıştır. Etanolle elde edilen oleorezinin ana bileşeni %49,8 ile öjenolken, metanol, karbondioklorür ve izooktandan elde edilen oleorezinlerin ana bileşenleri sırasıyla %33,6, %33,3 ve %30,5 oranlarıyla zingerondur. Diğer maddeler etanolle elde edilende %14,5 zingeron, %5,9 trans-[6]-şogaol, %3,7

geraniol, %1,9 borneol; metanolden elde edilende %33,6 zingeron, %14,9 trans-[6]-şogaol, %4,9 diasetoksi-[6]-gingerdiol, %3,8 dekanal, %2,7 α -zingiberen; karbontetraklorürden elde edilende %33,3 zingeron, %10,4 trans-6-şogaol, %7,5 geranial, %4,9 neral, %3,5 metildiasetoksi-[6]-gingerdion ve izooktanla elde edilende %30,5 zingeron, %9,3 trans-[6]-şogaol, %3,3 diasetoksi-[6]-gingerdioldür (Singh ve diğerleri, 2008).

Sekiwa ve arkadaşları taze zencefil rizomlarının metanol ekstresinden aglikonu [6]-gingerdiol olan glukozit türevi 2 yeni bileşik [1-(4-O- β -D-glikopiranozil-3-metoksifenil)-3,5-dihidroksidekan ve 5-O- β -D-glikopiranozil-3-hidroksi-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil) dekan] izole etmiştir (Sekiwa, Kubota ve Kobayashi, 2000). Hori ve arkadaşları ise Japonya'dan temin ettikleri kuru zencefilden yine metanol ile hazırladıkları ekstreden [4]-gingersulfonik asit ve şogasulfonik asit A, B, C ve D'yi izole etmiştir (Hori ve diğerleri, 2003).

Jolad ve arkadaşları 2004 yılında yaptıkları çalışma zencefilin 2 varyetesinin (Çin-beyaz, Japon-sarı) taze rizomlarını metanol ile muamele ettikten sonra diklorometan ekstresini hazırlamıştır. Her iki varyeteye ait diklorometan ekstrelerinde GC/MS cihazı ile 20 tanesi ilk defa bu çalışmada bulunan {[11]-paradol, [13]-paradol, metil-[6]-paradol, asetoksi-[4]-gingerol, asetoksi-[8]-gingerol, asetoksi-[10]-gingerol, 1-dehidro-[3]-gingerdion, 5-asetoksi-[4]-gingerdiol, 5-asetoksi-[7]-gingerdiol, metil-5-asetoksi-[4]-gingerdiol, metil-5-asetoksi-[6]-gingerdiol, metil-diasetoksi-[4]-gingerdiol, metil-diasetoksi-[10]-gingerdiol, 3-dihidro-[6]-demetoksişogaol, 5-metoksi-[6]-gingerol, 1,7-bis-(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-3,5-heptadion, 1-dehidro-3-dihidro-[10]-gingerdion, 6-dihidroparadol, asetoksi-6-dihidroparadol, [4]-izogingerol}} toplam 63 bileşik tespit etmişlerdir (Jolad ve diğerleri, 2004). Aynı grubun 2005 yılında yaptığı bir diğer çalışmada ise, zencefil rizomu ilk çalışmadan farklı olarak kuru olarak temin edilip drogdan diklorometan ekstresi hazırlanmış ve benzer şekilde bir çalışma daha yapılmıştır. Bu diğer çalışmada 45 tanesi daha önceki çalışmada bulunan bileşikler olmak üzere toplam 115 bileşik tespit edilmiştir. Araştırmacıların çalışmasında belirttikleri bileşiklerden 31 tanesi (metil-[8]-paradol, metil-[6]-izogingerol, metil-[4]-şogaol, [6]-izoşogaol, 6-hidroksi-[8]-şogaol, 6-hidroksi-[10]-şogaol, 6-dehidro-[6]-gingerol, 5-metoksi-[4]-gingerol, 5-metoksi-[8]-gingerol, 5-metoksi-[10]-gingerol, 3-asetoksi-[4]-gingerdiol, 5-asetoksi-[6]-gingerdiol, diasetoksi-[8]-gingerdiol, metildiasetoksi-[8]-gingerdiol, 6-(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-2-nonil-2-hidroksi tetrahidropiran, 3-asetoksidihidro-[6]-paradol metil eter, 1-(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-2-

nonadesen-1-on ve metil eter türevi, 1,7-bis-(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-5-metoksiheptan-3-on, 1,7-bis-(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-3-hidroksi-5-asetoksiheptan, asetoksi-3-dihidrodemetoksi-[6]-şogaol, 5-asetoksi-3-deoksi-[6]-gingerol, 1-hidroksi-[6]-paradol, [4]-gingerdiol-(2E)-geranial asetal, [6]-gingerdiol-(2E)-geranial asetal, [6]-gingerdiol-(2Z)-neral asetal, [6]-gingerdiol-asetaldehit asetal, 1-(4- hidroksi-3-metoksifenil)-2,4-dehidro-6-dekanon, [6]-gingerdiol siklik metil orto ester, [10]-gingerdiol siklik metil orto ester) ise ilk defa bu çalışmada yine kendileri tarafından zencefilde bulunduğu gösterilen bileşiklerdir (Jolad, Lantz, Chen, Bates ve Timmermann, 2005).

Ma ve arkadaşları Çin'in Hui bölgesinden toplanan zencefil rizomlarının etanollü ekstresinden çeşitli kromatografik tekniklerle 6'sı yeni olmak üzere {(3S,5S)-3,5-diasetoksi-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)heptan, (3R,5S)-3-asetoksi-5-hidroksi-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)heptan, (3R,5S)-3,5-dihidroksi-1-(4-hidroksi-3,5-dimetoksifenil)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)heptan, (5S)-5-asetoksi-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)heptan-3-on, 5-hidroksi-1-(3,4-dihidroksi-5-metoksifenil)-7-(4-hydroxy-3-metoksifenil)heptan-3-on, 5-hidroksi-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-7-(3,4-dihidroksi-5-metoksifenil)heptan-3-on}, 8'i bilinen olmak üzere {(3R,5S)-3,5-diasetoksi-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)heptan, (3R,5S)-3,5-diasetoksi-1-(4-hidroksi-3,5-dimetoksifenil)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)heptan, (3S,5S)-3,5-dihidroksi-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)heptan, (3R,5S)-3,5-dihidroksi-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)heptan, 5-hidroksi-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-7-(3,4-dihidroksifenil)heptan-3-on, hekzahidrokurkumin, 3-asetoksi-1,5-epoksi-1-(3,4-dihidroksi-5-metoksifenil)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)heptan, 1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)hept-4-en-3-on} toplam 14 adet diarilheptanoid türevi bileşik izole etmiştir. Aynı araştırmacılar çalışmalarında 14 gingerol türevi {paradol, (3S,5S)-[6]-gingerdiol, (3R,5S)- [6]-gingerdiol, (3R,5S)-3,5-diasetoksi-[6]-gingerdiol, [4]-gingerol, [6]-gingerol, 5-asetoksi-[6]-gingerol, 1-(3,4-dimetoksidenil)-5-hidroksi-dekan-3-on, [8]-gingerol, [10]-gingerol, dehidrogingerdion, [6]-şogaol, [10]-şogaol, 1-(3-metoksi-4-hidroksifenil)-propan-1,2-diol} ve 1 diterpen (galanolakton) yapısında madde daha izole ettiklerini belirtmiştir (Ma, Jin, Yang ve Liu, 2004).

Zhao ve arkadaşları 2007 yılında Çin'in Luoping bölgesinden temin ettikleri zencefil rizomlarında biri siklik diarilheptanoid [1,5-epoksi-3-hidroksi-1-(3-metoksi-4,5-

dihidroksifenil)-7-(4-hidroksifenil)-heptan], diğeri monoterpen (10-O-b-D-glukopiranozil-hidroksi sineol) yapısında 2 yeni bileşik tespit etmiştir (Zhao ve diğeri, 2007).

Feng ve arkadaşları 2011 yılında yaptıkları çalışmada Çin'in Tongling bölgesinde (bu bölge Çin'de geleneksel olarak ideal kültür alanı kabul edilir) yetiştirilen ve Çin'deki en iyi zencefillerden biri olarak kabul edilen zencefilin taze rizomlarından %90 aseton ekstresi hazırlamıştır. Yaptıkları fitokimyasal çalışmalarda bu ekstreden 2 yeni gingerdion türevi (bisgingerdion A ve bisgingerdion B), 2 yeni gingerol türevi {(5R)-5-asetoksi-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)heptan-3-on ve metil (Z)-neral asetal-[6]-gingerdiol} ve daha önce bilinen 38 bileşik daha izole etmişlerdir (Feng ve diğeri, 2011).

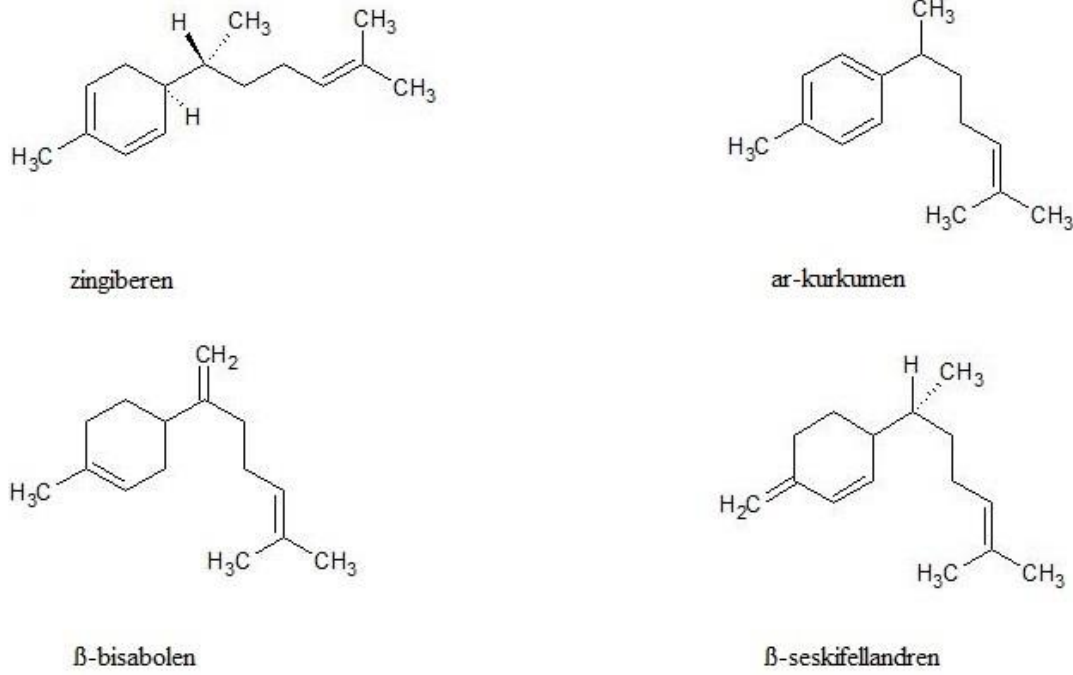
Li ve arkadaşları 2018 yılında yayımladıkları çalışmalarında Çin'den temin edilen kuru zencefil rizomlarından etil asetat ekstresi hazırlayıp analiz ederek 9 yeni gingerol türevi {(Z)-6-okso-[6]-şogaol, (Z)-6-okso-[8]-şogaol, (Z)-6-okso-[10]şogaol, 6-okso-[6]-paradol, (E)-[4]-izoşogaol, (4E,6Z)-[4]-paradoldien, (4E,6E)-[6]-paradoldien, (4E,6E)-[8]-paradoldien, (4E,6Z)-[8]-paradoldien}, 8 adet daha önce zencefilde olduğu bilinen bileşik {(4E)-[4]-şogaol, (4E)-[6]-şogaol, (4E)-[8]-şogaol, (4E)-[10]-şogaol, [8]-paradol, (1E,4E)-[6]-dehidroşogaol,(3E)-[6]-izoşogaol,(4E,6Z)-[4]-paradoldien} tespit etmiştir (Z. Li ve diğeri, 2018).

2.2.2. Uçucu yağ

Zencefil rizomlarında kaynağına bağlı olarak %0,20-3,3 arasında değişen oranlarda uçucu yağ bulunduğu kayıtlıdır (Ambrose ve diğeri, 2016; The European Scientific Cooperative on Phytotherapy [ESCOP], 2009: 547). Avrupa Farmakopesine göre kuru drog en az %1,5 uçucu yağ içermelidir (European Directorate for the Quality of Medicines, 2014). Uçucu yağın ana bileşeni droğun kaynağına göre değişebilmektedir (Gruenwald ve diğeri, 2000: 339; "Herbal Medicine: Expanded Commission E, Ginger root," 2000). Uçucu yağ kompozisyonu zencefilin yetiştiği yere göre değişiklik göstermesine rağmen ana seskiterpen hidrokarbonların [(-)-zingiberen, ar-kurkumen, β -seskifellandren ve β -bisabolen] aynı olduğu (Çizelge 2.2) görülmektedir ki bunlar aromadan başlıca sorumlu bileşiklerdendir. Şekil 2.5.'te uçucu yağda bulunan başlıca seskiterpenlerin yapıları verilmiştir (Parthasarathy ve diğeri, 2008: 78; WHO, 1999: 339).

Subuharı distilasyonu ile elde edilen uçucu yağda başlıca seskiterpenler, monoterpenler ve oksijenli monoterpenler bulunur. Monoterpenlerin zencefilin aroması için çok önemli olduğu düşünülmektedir. Oksijenli monoterpenler ise uçucu yağda minör bileşenler olarak bulunmasına rağmen, droğun kokusu için oldukça önemli içeriklerdendir. Rizomun taze veya kuru olmasına göre uçucu yağın bileşimi değişmektedir. Taze drogdan elde edilen uçucu yağda monoterpen yapısındaki bileşikler daha fazla bulunurken, kuru drogdan elde edilende daha az orandadır. Aroma ve tat ile ilgili yapılan araştırmalar genellikle kuru zencefil rizomundan buhar distilasyonu ile elde edilen uçucu yağ üzerinde yapılmaktadır. Depolama da uçucu yağdaki bileşiklerin kompozisyonunu değiştiren başlıca faktördür (Parthasarathy ve diğerleri, 2008: 75). Depolama esnasında, ar-kurkumen miktarı artarken, zingiberen ve seskifellandren miktarları düşer. Taze zencefilden elde edilen uçucu yağın daha baharatlı bir kokusu vardır, bu yoğun aromanın taze zencefilede bulunan α -zingiberen miktarının kuru zencefile göre daha yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Zencefil yağını elde etmek için çeşitli metotlar kullanılabilir. En yaygın kullanılan yöntem distilasyondur. Çözücü ekstraksiyonu ile oleorezin elde edilir (etil eter, aseton, etanol, hekzan gibi çözücüler kullanılabilir). Elde edilen bu oleorezinde hem uçucu yağ hem uçucu de olmayan bileşikler bir arada bulunur. Süperkritik karbondioksit ekstrasyonu ile de uçucu yağ elde edilebilir. 1991 yılında yapılan bir çalışmada süperkritik karbondioksit ekstrasyonu ve hekzan ekstraksiyonu ile elde edilen uçucu yağlarda, seskiterpenlerin oranı daha düşük bulunmuştur (Ravindran ve Babu, 2005: 408; Suthar ve diğerleri, 2003).

Ali ve diğerleri zencefil uçucu yağında elliden fazla bileşik tespit etmiş olup, bunların başlıca monoterpen ve seskiterpen yapısında maddelerden oluştuğunu belirtmektedir (Ali ve diğerleri, 2008). Zencefile aromasını veren uçucu yağdır; özellikle bisabolen, zingiberen ve zingiberol isimli bileşikler aromadan sorumludur. Uçucu yağda ayrıca sineol, fellandren, sitral, borneol, sitranellol, geranial, linalol, limonen ve kamfen gibi bileşikler de bildirilmiştir (Ahmad ve diğerleri, 2008; Indian Council of Medicinal Research, 2003: 58; Ramakrishnan, 2013).



Şekil 2.5. Zencefil rizomlarından elde edilen uçucu yağdaki zingiberen, ar-kurkumen, β-bisabolen ve β-sesquifellandrenin kimyasal formülleri

2006 yılında Wang ve arkadaşları zencefilin kurutulmuş rizomlarından geliştirilmiş çözücüsüz mikrodalga ekstraksiyonu ile uçucu yağ elde etmiştir. Bu yöntem ile uçucu yağ eldesi yaklaşık 30 dakika sürmüştür. Yaptıkları çalışmada farklı yöntemlerle (klasik çözücüsüz mikrodalga ekstraksiyonu, geliştirilmiş çözücüsüz mikrodalga ekstraksiyonu, mikrodalga yardımıyla distilasyon ve klasik distilasyon yöntemleri) uçucu yağ elde edip içeriklerini GC/MS ile karşılaştırmışlardır. Kullanılan 4 yöntemde de elde edilen uçucu yağda aynı bileşikler elde edilip oranları farklı bulunmuştur. Uçucu yağın temel içeriği α-zingiberen, ar-kurkumen, β-bisabolen, ve β-sesquifellandren olarak tespit edilmiştir. Buna ilaveten α-pinen, kamfen, β-pinen, mirsen, α-fellandren, α-terpinen, p-simen, β-fellandren, γ-terpinen, linalol, endo-borneol, α-terpineol, perilaldehit, (E)-anetol, siklosativen, α-kopaen, β-elemen ve neril asetat da tespit edilmiştir (Wang ve diğerleri, 2006).

2008 yılında Singh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Avrupa Farmakopesi tarafından önerilen yöntemine uygun olarak bir Clevenger tipi cihaz yardımıyla hidrodistilasyon metodu ile zencefil uçucu yağı elde edilmiştir (çalışmada taze veya kuru materyalden hangisini kullandıkları belirtilmemiştir). Uçucu yağ açık sarı renkli olup, içerisinde 57 adet bileşik GC/MS cihazı ile tanımlanmıştır. Geraniol %25,9 oranla elde edilen uçucu yağın ana bileşenidir. Yanısıra araştırmacıların uçucu yağda en yüksek oranda tespit ettikleri bileşikler

α -zingiberen (%9,5), (E,E)- α -farnesen (%7,6), neral (%7,6), ar-kurkumen (%6,6), β -seskifellandren (%5,1), geraniol (%3,4), kamfen (%3), borneol (%2,1), 1,8-sineol (%1,9), zingiberenol (%1,7), trans-nerolidol (%1,5), β -fellandren (%1,4) ve β -ödesmol (%1) olarak belirtilmiştir (Singh ve diğerleri, 2008).

El-Baroty ve arkadaşları 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada, zencefil rizomlarından Clevenger apereyi kullanarak 3 saat boyunca yaptıkları hidrodistilasyon ile uçucu yağ elde ederek analiz etmiştir. Analizler GC/MS cihazı ile yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre uçucu yağ içeriği β -seskifellandren (%25), karyofillen (%15), α -zingiberen (%13), α -farnesen (%10), α -(Z) bisabolen (%7), ar-kurkumen (%6), limonen (%5), apo farnesal-2-dihidro (%5), γ -bisabolen (Z) (%4), β -bisabolen (%3), 1,8-sineol (0,6), nerol (%0,3), geraniol (%0,2), β -fellandren (%0,1) ve α -pinen (%0,1) olarak tespit edilmiştir (El-Baroty, Abd El-Baky, Farag ve Saleh, 2010).

Hassanpouraghdam ve arkadaşları 2011 yılında yaptıkları çalışmada İran'dan temin edilen zencefil rizomlarından elde ettikleri uçucu yağın bileşimini incelemiştir. Araştırmacılar rizomları küçük parçalara ayırdıktan sonra, açık havada, gölgede yaklaşık 30°C'de ve 1 hafta süresince kurutmuştur. Rizomlar kuruduktan sonra öğütülmüş ve 3 saatlik hidrodistilasyon yöntemi ile uçucu yağ elde edilmiştir. Elde edilen uçucu yağ GC/MS cihazı ile analiz edilmiş ve içerisinde 49 bileşik tespit edilmiştir. Bunlar arasında seskiterpenler %61,3 oranıyla en fazla bulunan bileşik grubu olarak tespit edilmiş, bunu %25,4 oranıyla monoterpenlerin izlediği görülmüştür. Seskiterpen hidrokarbonlar %56,9 oranla uçucu bileşenlerin baskın alt sınıfıdır, bunu %19,9 oranı ile monoterpen hidrokarbonlar izlemektedir. Seskiterpen hidrokarbon yapısında olan α -zingiberen (%23,8) uçucu yağın ana bileşenidir. Bunu monoterpen hidrokarbonlar ve seskiterpen hidrokarbonlar (%9,2 ar-kurkumen, %8,8 β -seskifellandren, %8,7 sabinen, %8,5 (E-E)- α -farnesen, %6,3 kamfen ve %2,6 α -pinen) takip etmektedir. Sital (neral + geraniol) %5,9'lük bir oranla uçucu yağın küçük bir miktarını oluşturmaktadır. Oksijenli bileşikler olan borneol (%2,3), E,E-farnesol (%1,5) ve 6-metil-5-hepten-2-on (%1,3) uçucu yağda çok az miktarda bulunmaktadır (Hassanpouraghdam ve diğerleri 2011).

Çizelge 2.2. Farklı kaynaklı zencefil rizomlarından elde edilen uçucu yağda bulunan başlıca maddelerin kıyaslaması

UY içerisinde bulunan başlıca maddeler	Farklı kaynaklı taze zencefil rizomlarından distilasyon ile elde edilen uçucu yağ					Farklı kaynaklı kuru zencefil rizomlarından distilasyon ile elde edilen uçucu yağ				
	Brezilya	İngiltere	Hindistan -I	Hindistan -II	Mauritius	Nijerya	Çin-I	Çin-II	İran	Hindistan
α -Zingiberen	16,2	31,5	15,6	21,1	9,5	29,5	21,8	17,4	28	16,3
ar-Kurkumen	3,2	12,3	10,7	3,8	5,1	-	0,2	4,3	14	1,5
α -Terpineol	1	-	-	-	3,3	0,6	5,6	-	-	0,4
α -Pinen	3,6	1,8	1,4	5,4	-	0,2	0,2	-	-	2,5
β -Pinen	-	-	1,1	2,7	-	0,6	-	-	-	-
β -Bisabolen	-	-	6,1	6,2	3	-	7,9	-	13,2	1,4
Borneol	0,9	1,2	-	-	4,7	1,3	5,4	-	-	0,4
1,8 Sineol	6,5	3,1	2,5	2,8	2	0,4	6,2	-	-	-
β -Fellandren	7,6	-	3,3	5,1	1,7	1	3,1	10,9	-	1,8
β - Sesquifellandr en	-	14,4	7,4	9,1	6,3	18,4	-	-	-	2,8
Elemol	-	-	-	-	2,7	0,4	0,2		0,8	-
(E,E)- α - Farnesen	7,4	-	-	-	2,4	1,9	-	12,7	-	3,3
Geraniol	3,4	-	-	-	3,1	0,8	9,4	-	-	4
Geranial	15,3	-	15,1	5,9	16,3	3,5	9,9	2,2	-	8,2
Geranil asetat	3	1,1	-	-	2,2	-	0,2	-	-	18,8
γ -Kadinen	-	-	4	3,5	1,8	-	-	-	-	-
Kamfen	9,3	3,5	3,7	16,5	-	0,6	1,4	11,9	4,1	1,8
Neral	7,7	5,9	5,1	1,8	10,3	2,5	-	4,2	-	1,2
Germakren- D	0,7	-	-	-	-	3,6	-	-	-	2,4
Linalool	0,8	-	-	-	1,2	0,4	1,7	12,2	-	1
Sabinen	0,2	-	-	-		-	-	-	9,3	2
p-Simen	-	-	2,6	2,8	-	-	0,1	-	-	-
Sitronellol	0,5	-	-	-	1,3	0,6	0,1	-	-	0,7
Sitronellal	-	-	3,6	1,2	-	0,1	-	-	-	0,4
Limonen	-	4	1,2	2,4	-	0,3	1	-	-	2
	Damião ve diğerleri , 2013	Racoti ve diğerleri , 2017	Kiran ve diğerleri, 2013	Kiran ve diğerleri, 2013	Gurib- Fakim ve diğerleri, 2002	Onyen ekwe ve Hashi moto, 1999	Miyaza wa ve Kameo ka, 1988	Zhou, Deng ve Xie, 2006	Rash idian ve diğer leri, 2014	Sasidhara n, Venugop al ve Menon, 2012

2.2.3. Diğer bileşikler

Zencefil rizomlarının oldukça yüksek oranda (kuru rizom %50 oranında) nişasta içerdiği bilinmektedir (Gruenwald ve diğerleri, 2000: 339; Janick, 2012; Parthasarathy ve diğerleri, 2008: 71). Toz edilmiş rizomların %3-6 sabit yağ, %9 protein, %60-70 karbonhidrat, %3-8 lif, %9-12 su ve %2-3 uçucu yağ içerdiği belirtilmektedir. Drog ayrıca mineraller, vitaminler, enzim gibi maddeler de içermektedir. İçerisindeki başlıca mineraller demir, kalsiyum, magnezyum, potasyum ve fosfordur. Vitamin olarak ise tiamin, riboflavin, niasin, A ve C vitamini bulunur. Basit fenolik bileşikler (gallik asit, vanillik asit, ferulik asit, tannik asit, sinnamik asit, salisilik asit), flavonoidler (kersetin, rutin, kateşin, epikateşin, kemferol, naringenin, fisetin, morin), saponinler, kardiyak glukozitler, polifenoller ve antrakınonları içerdiği de tespit edilmiştir. Droğun içeriğinin kaynak, varyete, kültür, kurutma yöntemi, saklama koşulları gibi faktörlere göre değiştiği belirtilmektedir (Ambrose ve diğerleri, 2016; Indian Council of Medicinal Research, 2003: 57; Lim, 2016; Ravindran ve Babu, 2005; Singh ve diğerleri, 2008). Ayrıca “zingibain” adı verilen güçlü bir proteolitik enzim içerir (Ahmad ve diğerleri, 2008; Baliga ve diğerleri, 2011; Shukla ve Singh, 2007).

Bunların dışında zencefil rizomlarında β -sitosterol, β -sitosterol palmitat, 6 β -hidroksistigmast-4-en-3-on, izovanillin, glikol monopalmitat, heksakosanoik asit 2,3-dihidroksipropil ester, maleimid-5-oksim ve p-hidroksibenzaldehit de tespit edilmiştir (Agrahari ve diğerleri, 2015; Ma ve diğerleri, 2004).

2.3. Zencefil Bitkisinin Kullanılışı

2.3.1. Zencefil bitkisinin geleneksel kullanımları

Drog, antik çağlardan beri soğuk algınlığı, ateş ve iştah kaybını tedavi etmek için kullanılır (Ahmad ve diğerleri, 2008). Artrit, romatizma, kas ağrısı, çeşitli ağrılar, boğaz enfeksiyonu, kramplar, konstipasyon, kusma, diğer bazı sindirim sorunları, hipertansiyon, bunama, enfeksiyonlar ve bağırsak parazitlerinde yüzyıllardır kullanıldığı bilinmektedir (Ali ve diğerleri, 2008). Asya’da özellikle kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarındaki ağrıların azaltılmasında kullanılan karışım halindeki ürünler için yüzlerce yıldan beri önemli bir bileşen olmuştur (Bartels ve diğerleri, 2015). Geleneksel Hint Tıbbında zencefilin özel bir yeri vardır; Charaka Samhita, Shushruta Samhita ve Ashtangahridaya gibi eserlerde

zencefilin tıbbi değerinden bahsedilmiştir. Drog, 5000 yıllık geçmişi olan, yaşam bilimi anlamına gelen geleneksel Hint Tıbbı Ayurveda’da (taze veya kuru şekilde) başlıca iştah açıcı, karminatif ve stomaşik etkilerinin yanı sıra ağrı kesici, antiromatizmal, balgam söktürücü, diüretik, afrodizyak, gaz giderici, antidiyareik olarak ve korneanın saydamlığını sağlamak için de kullanılır. Ayrıca astım, bronşit, basur, kabızlık, öksürükde de kullanıldığı belirtilmektedir (Kizhakkayil ve Sasikumar, 2011; Sharifi-Rad ve diğerleri, 2017). Ravindran ve Babu 2005 yılında yayımladıkları eserlerinde zencefilin Ayurvedik sistemde anoreksiyada da kullanıldığını, bununla birlikte ödem, kulak ağrısı, baş ağrısı, astım, soğuk algınlığı, kolik, diyare, şişkinlik, bulantı ve kusma durumlarında daha ziyade kuru zencefilin kullanıldığını belirtmiştir (Ravindran ve Babu, 2005: 12). Geleneksel Hint Tıbbı Siddha’da öksürük, bulantı, ağrı ve diyarede kullanılır. Diğer bitkilerle karışım halinde ise kusma, gastrit, iştah kaybı, sindirim şikâyetleri, baş ağrısı, öksürük, sırt ağrısı, karın ağrısı, hepatomegali, sinüzit, dişeti iltihabı, otit, farenjit, peptik ülser, dismenore ve yüksek ateş tedavisinde kullanılır (G. Kumar ve diğerleri, 2011).

Geleneksel Çin Tıbbında taze zencefil antiemetik, antitussif, ekspektoran, terletici, soğuk algınlığına karşı, kuru zencefil ise karın ağrısı, bulantı ve diyarede kullanılır. Benskey ve Gamble’ye ait “Chinese Materia Medica” isimli eserde bu bilinen etkileri dışında bazı zehirli drogların bu toksik etkilerini azaltmak için kullanıldığından bahsedilmiştir (Sharifi-Rad ve diğerleri, 2017). Li ve Wei’ye ait “Chinese Materia Medica Combinations and Applications” isimli eserde “Sheng Jiang” taze zencefil rizomunu, “Gang Jiang” kurutulmuş zencefil rizomunu, “Pao Jiang” kavru olarak hızlıca kurutulmuş zencefil rizomunu, “Wei Jiang” hafif kavru olarak az kurutulmuş zencefil rizomunu (Gang Jiang kadar kuru değildir), “Shang Jiangpi” taze zencefil rizom korteksini ifade etmekte olup kullanımları da buna göre değişmektedir (X. Li ve Wei, 2002: 39). Çin’de Gang Jiang’ın karbonize edilmesi ile zencefil rizom kömürünü ifade eden “Jiangtan” isimli bir drog daha vardır (H. Liao, 2015).

Zencefilin Yunani Tıpta başlıca antihelmentik, afrodizyak, karminatif, sindirime yardımcı ve sakinleştirici özelliği için kullanımı olmakla birlikte, çeşitli ağrılar (baş, diş, romatizma gibi), lumbago, nezle, dişeti iltihabı, astım, inme, kabızlık, diyabet, çeşitli sinir sistemi rahatsızlıkları ve unutkanlık gibi rahatsızlıklarda tedavi edici veya koruyucu etkileri nedeniyle kullanıldığı belirtilmektedir (Rai ve diğerleri, 2006; Sharifi-Rad ve diğerleri, 2017).

Geleneksel Malay kültüründe zencefil rizomlarının inflamasyon, ağrılı rahatsızlıklar, bağırsak kurtları ve diyarede kullanımı vardır (Sharifi-Rad ve diğerleri, 2017). Myanmar ve Kongo’da nezle, bulantı (taşıt tutması ve bulantı), şişkinlik, romatizmal rahatsızlıklarda kullanılır. Endonezya’da bu kullanımlara ilave olarak antihipertansif ve yorgunluğu gidermek amacıyla kullanıldığı da kayıtlıdır. Srilanka’da ve Tibet’te karminatif, diaforetik, antispazmotik, ekspektoran, iştah açıcı, periferel dolaşım stimülanı, antiinflamatuvar, diüretik ve sindirime yardımcı olarak kullanılır (Baliga ve diğerleri, 2011). Yunanlı hekim Galen’in vücudu arındırmak için ve vücuttaki dengesizliklerden kaynaklı sorunları tedavide zencefil kullandığı bilinmektedir (Indian Council of Medicinal Research, 2003: 57).

Bunların dışında droğun katarakt, uykusuzluk, saç dökülmesi, hemaroid gibi rahatsızlıkların tedavisinde, ömrü uzatmak için, sağlıklı yaşamak için ve ayrıca astrenjan etkisi nedeniyle kullanıldığı belirtilmektedir (Gruenwald ve diğerleri, 2000: 339; “Herbal Medicine: Expanded Commission E, Ginger root,” 2000; WHO, 1999: 277).

2.3.2. Zencefil bitkisinin modern tıpta kullanımları

Zencefil modern tıpta da oldukça fazla kullanılmakta olan droglar arasındadır. Başlıca toz edilmiş halde veya infüzyon, tentür ve uçuğu yağı elde edilerek taşıt tutması, deniz tutması, gebelikteki bulantı, kemoterapi kaynaklı bulantı, postoperatif bulantılarda kullanılmaktadır. Yine çeşitli sindirim rahatsızlıklarının tedavisinde (dispepsi, intestinal sistem enfeksiyonları, gıda zehirlenmelerinde ve gaz giderici olarak) oldukça önemli bir yeri vardır (Ahmad ve diğerleri, 2008; Gruenwald ve diğerleri, 2000: 339). Çeşitli monograf kitaplarında da bu özellikleri nedeniyle yer almaktadır. Alman Komisyon E monografında dispepsi, taşıt tutması şikâyetlerinde, ayrıca karışım halinde iştahsızlık ve sindirim şikâyetlerinde kullanılabileceği yazılıdır (“Herbal Medicine: Expanded Commission E, Ginger root,” 2000). ESCOP monografında; profilaktik olarak taşıt tutmasında ve minör cerrahi girişimlerde postoperatif antiemetik olarak önerilir (ESCOP, 2009: 547). WHO monografına göre taşıt tutması, postoperatif bulantı, hamilelikteki bulantı ve deniz tutmasına karşı antiemetik olarak kullanımı kayıtlıdır (WHO, 1999: 277). EMA monografında yine taşıt tutmasında antiemetik olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (EMA, 2012).

Doz ve uygulama şekli

Droğun çeşitli kaynaklarda yer alan benzer dozları bulunmaktadır. Komisyon E monografında eğer başka şekilde tavsiye edilmemişse, kesilmiş rizom veya kuru ekstresinden günde 2-4 g kullanılabileceği belirtilmektedir. Bununla birlikte bazı kaynaklar, 18 yaşının altındakilerde kullanılmamasını tavsiye etmektedir. Diğer taraftan droğun yurt içi ve yurt dışında toz edilmiş şeklinin dışında ekstre, kapsül, çiğneme tableti, tentür, çay, yağ formlarında bulunduğu belirtilmektedir (EMA, 2012; Gruenwald ve diğerleri, 2000: 339; “Herbal Medicine: Expanded Commission E, Ginger root,” 2000; WHO, 1999: 277). Çizelge 2.3.’te zencefilin çeşitli monograflardaki kullanım amaçları ve dozları verilmiştir.

Çizelge 2.3. Zencefil rizomunun çeşitli monograflardaki kullanımı

	Kullanım amacı	Gereken drog miktarı (toz edilmiş rizom)
ESCOP	Postoperatif bulantı ve kusmalar; taşıt tutması	Toz edilmiş rizom: 0,5-2,0 g/gün (tek doz veya bölünmüş halde, taşıt tumasında seyahatten 30 dakika önce) (yetişkin ve 6 yaşından büyük çocuklarda)
Komisyon E	Dispepsi; taşıt tutması	Toz edilmiş rizom: 3 x 0,25-1 g/gün İnfüzyon veya dekoksiyon: 3 x 0,25-1 g/gün (150 mL kaynamış su ile hazırlanır) Sıvı ekstre 1:1 (g/mL); 3 x 0,25-1 mL/gün Tentür 1:5 (g/mL): 3 x 1,25-5 mL/gün
PDR	Antiemetik; postoperatif bulantı ve kusmalar	Toz edilmiş rizom: 0,5-2 g/gün
	Dispepsi	Toz edilmiş rizom: 2-4 g/gün
	Gebelikteki şiddetli bulantı ve kusma (<i>Hiperemesis gravidarum</i>)	Toz edilmiş rizom: 1 g/gün (4 gün)
	Kemoterapi kaynaklı bulantı ve kusma	1,5 g
	Taşıt tutması	Toz edilmiş rizom: Seyahatten 30 dakika önce 1 g, semptomlar tekrar ederse her 4 saatte bir 0,5-1 g daha.
WHO	Dispepsi	Toz edilmiş rizom veya ekstre: 2-4 g/gün

Çizelge 2.3. (devam) Zencefil rizomunun çeşitli monograflardaki kullanımı

	Gebelikteki şiddetli bulantı ve kusma (<i>Hiperemesis gravidarum</i>); postoperatif bulantı ve kusmalar	Doz belirtilmemiş
	Taşıt tutması	Toz edilmiş rizom: 2-4 x 0,5 g/gün (yetişkin ve 6 yaşından büyük çocuklarda)
EMA	Taşıt tutması	Seyahatten 1 saat önce 1-2 g (18 yaş altındakilerin kullanımına tavsiye edilmemektedir)

(EMA, 2012; ESCOP, 2009: 547; Gruenwald ve diğerleri, 2000: 339; “Herbal Medicine: Expanded Commission E, Ginger root,” 2000; WHO, 1999: 277).

Kullanımda bilinmesi gerekenler

6 g’den fazla kuru zencefil rizomu alımı gastrik epitelyal hücre dökülmelerini arttığı için ülsera sebep olabilir. Bu nedenle aç karna 6 g’den fazla alınmaması gerektiği kayıtlıdır. Yüksek miktarda alımının santral sinir sistemi depresyonu ve kardiyak aritmiye sebep olabileceği belirtilmektedir. Droğun hipersensitiviteye (dermatit) ve hafif gastrointestinal rahatsızlıklara (mide yanması, karın ağrısı, gaz, dispepsi, bulantı) neden olabileceği bilinmektedir (EMA, 2012; ESCOP, 2009: 547; Gruenwald ve diğerleri, 2000: 339; WHO, 1999: 277). EMA monograflarında, yeterli bilgi olmadığı için 18 yaş altındakilerde kullanımı tavsiye edilmemekteyse de, Dünya Sağlık Örgütü bu uyarıyı 6 yaşından küçük çocuklar için yapmaktadır (EMA, 2012; WHO, 1999: 277).

Kolagog etkisinden dolayı safra taşı olanların ve ayrıca tromboksan sentezini inhibe ettiği için kanama riski bulunanların kullanmaması gerektiği ifade edilmektedir (Gruenwald ve diğerleri, 2000: 339; “Herbal Medicine: Expanded Commission E, Ginger root,” 2000; WHO, 1999: 277).

Araç ve makine kullanımı üzerine etkisi ile alakalı herhangi bir bilgi bulunmamaktadır (ESCOP, 2009: 547; EMA, 2012).

Serin, kuru yerde ışıktan korunarak saklanmalıdır. Toz edilmiş zencefil plastik kaplarda muhafaza edilmemelidir (Gruenwald ve diğerleri, 2000: 339; WHO, 1999: 277).

Gebelik ve laktasyon bilgileri

Gebelikteki şiddetli bulantı ve kusma (*Hiperemesis gravidarum*) sorunu yaşayan 27 gebe üzerinde günlük 4 kez 250 mg toz edilmiş droğun uygulanmasıyla 4 gün süresince herhangi bir yan etki görülmediği bildirilmiştir. Bir tane doğal düşük meydana geldiği, ancak zencefil kullanımı ile düşük arasında herhangi bir ilişki kurulamadığı, yenidoğanlarda da bir anormali görülmediği belirtilmiştir (Gruenwald ve diğerleri, 2000: 339; WHO, 1999: 277). Japonya’da 1980 ve 1982 yılında yapılan 2 çalışmada ise zencefilden elde edilen [6]-gingerolün yüksek dozda *in vitro* mutajenite gösterdiği, yine 1978 yılında yapılan bir diğer çalışmada ise zencefil içerisindeki diğer maddelerin antimutajenik olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte Çin’de geleneksel tedavide uzun yıllardır kullanılan zencefilin hamilelik üzerinde herhangi bir negatif etkiye sebep olmadığı belirtilmektedir. Tüm bunların ışığında bilimsel veya tıbbi olarak zencefilin hamilelikte kontraendike olduğuna dair kanıt olmamakla birlikte, Komisyon E monograflarında zencefilin hamilelik ve laktasyonda kullanımı önerilmemektedir (ESCOP, 2009: 547; “Herbal Medicine: Expanded Commission E, Ginger root,” 2000).

Diğer taraftan 490 hamile kadın üzerinde yapılan bir çalışmada zencefil rizomlarının herhangi bir malformasyona veya fetüs/yenidoğan toksisitesine neden olmadığı belirtilmiştir (EMA, 2012). Ancak yine de yeterli bilgi olmadığı için EMA monografında da hamilelikte ve laktasyonda kullanılmaması tavsiye edilmektedir.

İlaç ve besinlerle etkileşimi

Droğun *in vitro* antitrombotik etkisi tespit edildiği için, kanama riski olan veya antikoagülan alan hastaların yüksek dozda zencefil kullanmaması gerektiği belirtilmektedir (Gruenwald ve diğerleri, 2000: 339; WHO, 1999: 277). Sulfaguanidinlerin absorpsiyonunu arttırabileceği bilgisi mevcuttur (ESCOP, 2009: 547).

Doz Aşımı

LD₅₀ değeri [6]-gingerol ve [6]-şogaol için normal yetişkin insan dozunun 3500-9000 katı olan 250 mg/kg ve 680 mg/kg’dır. Farelerde yapılan deneylerde zencefil ekstresinin oral yolla 2,5 g/kg’a kadar olan dozları 7 güne kadar uygulandığında mortalite ve advers etki

gözlenmediği bildirilmiştir. Doz 3-3,5 g/kg arasına çıkarıldığında ise %10-30 arasında mortalite görülmüştür (Gruenwald ve diğerleri, 2000: 339, Suthar ve diğerleri, 2003).

2.4. Zencefil Bitkisinin Biyolojik Etkileri Üzerine Yapılmış Çalışmalar

Zencefil rizomunun yüzyıllardır kullanılmakta olan droglardan biri olması nedeniyle, üzerinde oldukça fazla bilimsel çalışma da yapılmıştır. Bu çalışmaların ışığında, droğun farmakolojik aktivitesinin içerisindeki başlıca aktif bileşikler olan gingerol ve şogaol türevlerinden kaynaklandığı anlaşılmaktadır. Droğun geleneksel olarak kullanımlarının yanında, bilimsel çalışmalarla da başlıca bulantı, kusma, diğer dispeptik şikâyetler, çeşitli inflamasyonlarda etkili olduğu gösterilmiştir (Ahmad ve diğerleri, 2008; Minaiyan, Ghannadi ve Karimzadeh, 2006; Montazeri ve diğerleri, 2013a). Droğ üzerinde çok fazla çalışma olması nedeniyle *in vivo* ve *in vitro* çalışmaların bir kısmı burada ele alınmıştır. Bununla birlikte fitoterapi açısından çok daha önemli olduğu için klinik çalışmalara ağırlık verilmiştir.

2.4.1. *İn vitro* ve *in vivo* deneyler

Antioksidan etkisi

Zencefil rizomlarından elde edilen etit asetat ekstresinin DPPH yönteminde kersetin ile karşılaştırılabilecek düzeyde antioksidan etki gösterdiği belirtilmiştir (Nile ve Park, 2015). Bir başka araştırma ekibi yüksek basınçlı karbondioksit ekstraksiyonu yöntemiyle elde ettikleri oleorezinin antioksidan aktivitesini DPPH yöntemi ile test ederek, oleorezinin butilhidroksi toluenden daha etkili olduğunu belirtmiştir (Stoilova, Krastanov, Stoyanova, Denev ve Gargova, 2007). Benzer bir diğer çalışmada ise, araştırmacılar taze materyalden etanol kullanarak oleorezin, hidrodistilasyonla uçucu yağ ve sıkma yöntemi ile özsuyu elde etmiş, bunların DPPH yönteminde sırasıyla %72, %62, %40 antioksidan aktivite gösterdiğini belirtmiştir (Saeed, Iqbal, Mehmud, Ejaz ve Nisa, 2009). Yine yapılan bazı çalışmalarda rizomların metanol veya etanol ekstresinin DPPH ve ABTS yöntemlerinde güçlü aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Ansari ve diğerleri, 2016; Subramani ve Baradwaj, 2016).

Hidroksil radikallerinin inhibisyonu deoksiriboz üzerinden değerlendirildiğinde, zencefil rizomlarından elde edilen oleorezinin aktivitesinin kersetinden daha yüksek olduğu ve ısı arttıkça ekstrenin etkinliğinin azaldığı (Stoilova ve diğerleri, 2007) görülmüştür. Nile ve Park, rizomlardan hazırlanan etil asetat ekstresinin deoksiriboz üzerinden hidroksil radikal süpürücü yöntemi üzerinde, aynı ekstre ve [6]-gingerolün FRAP yönteminde güçlü antioksidan aktivitesi olduğunu bulmuştur (Nile ve Park, 2015).

Zencefil rizomlarından hidrodistilasyonla elde edilen uçucu yağın ve Soxhlet yöntemi ile elde edilen çeşitli ekstrelerin (etanol, metanol, karbontetraklorür, izooktan ile elde edilen oleorezinleri) çeşitli antioksidan aktivite tayin yöntemleri üzerinde (peroksit, anisidin, tiyobarbiturik asit, demir tiyosiyanat ve DPPH radikal süpürücü etki) antioksidan aktivitesi değerlendirildiğinde, standart antioksidan butilhidroksi anisole göre daha yüksek aktiviteye sahip olduğu belirtilmektedir (Singh ve diğerleri, 2008).

Kuru zencefil rizomlarından kaynar su ile hazırlanan ekstredeki antioksidan bileşikler (polifenoller, flavonoidler, total tanen) pek çok ekstreye göre (etanol, metanol, aseton, %80 metanol, %80 etanol ve 30°C su ile hazırlanan) daha yüksek bulunmuş, demir (II) indirgeme gücü ve DPPH radikal süpürme aktiviteleri baz alınarak yapılan antioksidan etkinlik sırası ise %80 metanol > %80 etanol > metanol > etanol > 30°C su > 100°C su > aseton olarak tespit edilmiştir (Adel ve Prakash, 2010). Tohma ve diğerleri, kısmen benzer bir çalışma tasarlayarak FRAP, CUPRAC, demir (II) şelasyon, DMPD ve DPPH radikal süpürme testleri üzerinde zencefil rizomlarından hazırladıkları etanol ekstresinin, sulu ekstresine göre daha yüksek bir antioksidan aktiviteye sahip olduğunu belirtmiştir (Tohma ve diğerleri, 2017).

Zencefil rizomlarında bulunan maddeler üzerinde de çeşitli antioksidan aktivite testleri yapılmıştır. Örneğin rizomlarda bulunan majör kimyasal madde olan [6]-gingerolün, çeşitli serbest radikallere (hidroksil, oksijen, DPPH ve ABTS) karşı aktivitesi olduğu, bakır (II) iyonunu indirgediği ve hidroksil kaynaklı DNA hasarına karşı koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir (J. Lin ve diğerleri, 2014). Yapılan bir başka çalışmada DPPH, ABTS ve FRAP yöntemleri ile [6]-, [8]-, [10]-şogaoller ve [6]-, [8]-, [10]-gingerollerin antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. İncelenen tüm bileşikler kuvvetli antioksidan aktivite göstermekle birlikte, [6]-şogaolün en yüksek aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar genel olarak şogaollerin gingerollerden daha yüksek aktivite gösterdiğini, gingeroller içerisinde

ise en kuvvetli antioksidan aktivitenin [6]-gingerolde tespit edildiğini belirtmiştir (Guo, Wu, Du, Zhang ve Yang, 2014).

Höferl ve diğerleri bileşiminde başlıca geranial (%19,6), α -zingiberen (%17,4), kamfen (%7,8), α -farnesen (%6,8), β -seskifellandren (%6,7) içeren zencefil uçucu yağının antioksidan aktivitesini farklı *in vitro* deneylerle çalışmıştır. Araştırmacılar denedikleri modellerde elde ettikleri IC₅₀ değerlerine göre aktivitenin “hidroksil radikali süpürme aktivitesi > şelat kapasitesi > ABTS radikal süpürme aktivitesi > ksantin oksidaz inhibisyonu > oksijen radikal süpürme aktivitesi > DPPH radikal süpürme aktivitesi” şeklinde sıralandığını belirtmiştir (Höferl ve diğerleri, 2015).

Taze, Çin Farmakopesine göre kurutulmuş, çeşitli ısı işlemlerine tabi tutulmuş zencefil örneklerinin antioksidan özellikleri DPPH, ABTS ve FRAP yöntemleri ile incelenmiş ve içerdikleri total fenolik bileşiklerin miktarları ile benzer olarak antioksidan aktivitenin taze zencefile göre kuru zencefilde daha fazla olduğu belirtilmiştir. Ayrıca ısıtma işlemleri sırasında gingerollerin şogaollere dönüşümü sebebiyle, antioksidan etkinin azaldığı da ifade edilmiştir (Y. Li, Hong, Han, Wang ve Xia, 2016).

Günlük hayatta sıklıkla kullanılan 5 baharatın sulu ekstralarının dâhil edildiği ve ABTS yöntemi ile yapılan antioksidan aktivite çalışmasında, en kuvvetli aktivitenin zencefilde görüldüğü, bunu sırasıyla kırmızı biber (*Capsicum annuum*), pırasa (*Allium porrum*), yeşil soğan (*Allium fistulosum*) ve sarımsağın (*Allium sativum*) izlediği bulunmuş, total fenolik içerik miktarı ile söz konusu aktivitenin paralellik gösterdiği tespit edilmiştir (Tsai, Tsai ve Ho, 2005). Benzer bir çalışmada bu sefer kimyon (*Cuminum cyminum*) ve zencefil uçucu yağlarının aktiviteleri DPPH ve FRAP yöntemleri ile karşılaştırılmış ve her iki yöntem ile de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte en yüksek aktivitenin kimyon uçucu yağında görüldüğü, kuru zencefil uçucu yağının aktivitesinin ise taze zencefilden daha yüksek olduğu belirtilmiştir (El-Ghorab, Nauman, Anjum, Hussain ve Nadeem, 2010). Ürdün’de sıklıkla kullanılan 12 tıbbi bitkinin (*Pistacia palaestina* Boiss., *Arbutus andrachne* L., *Hypericum triquetrifolium* Turra, *Zingiber officinale* Roscoe, *Mentha spicata* L., *Rosmarinus officinalis* L., *Salvia triloba* L.f., *Verbena triphylla* L’H’er., *Origanum syriacum* L., *Teucrium polium* L., *Nigella sativa* L., *Ceratonia siliqua* L.) %80 metanol ile hazırlanan ekstralarının çeşitli *in vitro* yöntemlerle antioksidan tayinleri yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre zencefil demir indirgeme kapasitesine göre 5’inci sırada, demir şelasyon

aktivitesine göre 3'üncü sırada, total fenolik içeriğe göre 4'üncü sırada, total flavonoid içeriğe göre 5'inci sırada, DPPH radikal süpürme aktivitesinde 10'uncu sırada yer almıştır (Bilto, Alabdallat ve Salim, 2015). Pakistan'da sıklıkla kullanılan baharatların (su, etanol ve sulu etanol ekstraları) total antioksidan aktiviteleri FRAP yöntemi kullanılarak değerlendirildiğinde karanfil, biberiye, kekik, mercanköşk, tarçın, kimyon, çörekotu, kırmızıbiber, rezene, siyah kakule, zerdeçal, kişniş, zencefil, sarımsak sıralaması ile zencefilin adı geçen baharatlara göre genel olarak bu yöntemde daha düşük aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (Abid ve diğerleri, 2017). Yapılan bir başka çalışmada zencefil (*Zingiber officinale*), karanfil (*Syzygium aromaticum*), tarçın (*Cinnamomum zeylanicum*), yıldız anasonun (*Illicium verum*) etanol ve etanol:su ekstralarının (1:1) etkisi başta ABTS radikal süpürme aktivitesi olmak üzere çeşitli yöntemlerle çalışılmış ve çalışılan baharatlara göre zencefilin daha düşük antioksidan kapasiteye sahip olduğu belirtilmiştir (Przygodzka, Zielinska, Ciesarová, Kukurová ve Zielinski, 2014).

Zhu ve arkadaşları, zencefil rizomlarının klasik yöntemlerle veya ultra ince öğütme teknolojisiyle öğütülmesi sonucu elde edilen örneklerin antioksidan aktivitelerini kıyaslamıştır. Araştırmacılar ultra ince öğütme sonucunda elde edilen örneğin oksijen radikali süpürücü aktivitesi ve total fenolik içeriğinin daha yüksek olduğunu, ABTS yönteminde aktivitesinin azaldığını, DPPH ve FRAP yöntemlerinde ise elde edilen sonucun değişmediğini belirtmiştir (Zhu, He, Zhao., Du ve Liu, 2015).

Masuda ve arkadaşları 2004 yılında yaptıkları çalışmada zencefil rizomundan 50 adetten fazla antioksidan bileşik izole etmiştir. Bu bileşikler gingerol türevi bileşikler ve diarilheptanoidler olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışmada gingerol türevi bileşikler değerlendirilmiştir. Tekrarlanan kromatografik tekniklerle, zencefil rizomlarının diklorometan ekstralarından gingerolün 10, 12, 14 karbonlu zincir taşıyan alkil gruplarının bağlı olduğu gingerol türevleri izole edilmiştir. Bu türevlerin antioksidan aktiviteleri 3 yöntemle değerlendirilmiştir. Bunlar DPPH radikal süpürme aktivitesi, oksidasyon stabilite indeksi (OSI) metodu ile metil linoleatın oksidasyonunun inhibisyonu, AAPH indüklü lipozom oksidasyonu inhibisyonudur. Sonuçlar değerlendirildiğinde gingerol türevlerindeki alkil zincirlerine bağlı yapıların radikal süpürme aktivitesi ve yağların otooksidasyona karşı gösterilen inhibisyona katkısı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca AAPH indüklü oksidasyona karşı inhibitör etkinin alkil zinciri uzunluğundan etkilendiği ve antioksidan

aktivitenin sadece radikal süpürücü aktivite sebebiyle değil, substratlara olan afinite ile olabileceği de ileri sürülmüştür (Masuda, Kikuzaki, Hisamoto ve Nakatani, 2004).

Sekiwa ve arkadaşlarının zencefil rizomlarından izole ettiği 2 glukozit türevinden 5-O- β -D-glikopiranozil-3-hidroksi-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)dekanın güçlü antioksidan aktiviteye sahip olduğu 2 ayrı yöntem ile (DPPH radikal süpürme aktivitesi ve linoleik asit oksidasyon modeli) gösterilmiştir (Sekiwa ve diğerleri, 2000).

Kuo ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı çalışmada zencefil rizomlarından elde edilen 2 bileşik olan zingeron ve dehidrozingeronun DPPH ile radikal süpürücü ve tirozinaz inhibitörü etkisi araştırılmıştır. Bu bileşikler her iki yöntemde de kuvvetli etki göstermiştir. Ardından uygun benzaldehitler ve aseton kullanılarak dehidrozingeronun sentetik türevleri oluşturularak bu türevlerin yine söz konusu aktivite yöntemleri ile etkileri karşılaştırılmıştır. C3-C4 arasındaki çifte bağın ve aromatik halkaya bağlı her iki hidroksil grubunun pozisyonlarının radikal süpürücü ve tirozinaz inhibitörü aktivitenin ortaya çıkmasında kritik rol oynadığı görülmüştür (Kuo ve diğerleri, 2005).

Antikanser etkisi

Zencefilin antikanser etkisi üzerinde çeşitli biyolojik aktivite çalışmaları bulunmaktadır. Tümör oluşumunun inflamasyon ve oksidatif stresle yakından alakalı olması nedeniyle, bir bileşiğin antiinflamatuvar ve/veya antioksidan özellikler göstermesinin antikarsinogenik ajan olarak etki gösterebileceğinin işareti olabileceği de düşünülmektedir (Shukla ve Singh, 2007). Dolayısıyla antikanser aktivite ile ilgili çalışmaların bir kısmı, sözkonusu diğer aktiviteleri de içermektedir. Bunlardan uygun olanlara ilgili aktivitelerinin olduğu başlıklar altında yer verilmiştir.

Unnikrishnan ve Kuttan'ın 1988 yılında yaptığı çalışmada, zencefilin alkollü ve sulu ekstresinin Dalton lenfoma hücreleri, insan lenfositleri, hamster ovaryum hücreleri ve Vero hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi çalışılmıştır. Çalışmada etanollü ekstrenin sulu ekstreden daha fazla sitotoksik etkili olduğu gözlenmiş, hücre büyümesini doku kültüründe 0,12-0,3 mg/mL konsantrasyonlarda inhibe ettiği, ayrıca DNA'ya timidin alımını da inhibe ettiği belirtilmiştir (Unnikrishnan ve Kuttan, 1988).

Mahady ve arkadaşları 2003 yılında yaptıkları çalışmada, kolon kanseri gelişmesine sebep olarak gösterilen *Helicobacter pylori*'nin CagA+ suşlarında zencefil ve bundan elde edilen bazı bileşiklerin etkisini incelemiş, gingerolün bu bakterinin gelişimini önlediğini tespit etmiştir. Araştırmacılar bu bulgular ışığında zencefilin kolon kanserine karşı kemopreventif etkisinin olabileceğini ileri sürmüştür (Mahady, Pendland, Yun, Lu ve Stoia, 2003). Kim ve arkadaşları, [6]-gingerolün insan endotelyal hücrelerinin angiogenezi inhibe ettiğini belirtmiştir (E. C. Kim ve diğerleri, 2005). Bir başka çalışmada, yine zencefilde bulunan [6]-paradol bileşiğinin 25 µM'a kadar düşük konsantrasyonlarda fare epidermal JB6 hücrelerinde apoptozisi indüklediği, yüksek konsantrasyonda nekrotik hücre ölümlerine sebep olduğu ifade edilmiştir (C. Huang, Ma ve Dong, 1996). Bode ve arkadaşları öncelikle [6]-paradolün apoptozisi indüklemesi sayesinde hücre transformasyon inhibisyonu yaptığını bildirmiştir (Bode, Ma, Surh ve Dong, 2001).

Liu ve Zhu 2002 yılında yaptıkları çalışmada zencefilin alkollü ekstresini oral olarak 10 g/kg ve 40 g/kg dozlarda tümörlü farelere uygulamıştır. Farelerde immünsistem üzerinde rolü olan çeşitli parametreleri (timus indeksi, dalak indeksi, fagositoz yüzdesi, alfa naftil asetat esteraz oranı ve immunglobulin M düzeyi gibi) incelemiş, ekstrenin tümörlü farelerde immün fonksiyonlarda olumlu etkilere sebep olduğu ve böylece tümörün gerilemesinde yararlı olabileceğini ifade etmişlerdir (Liu ve Zhu, 2002).

Feng ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmada izole ettikleri 4 yeni bileşiğin (bisgingerdion A, bisgingerdion B, (5R)-5-asetoksi-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)heptan-3-on, metil (Z)-neral asetal-[6]-gingerdiol) sitotoksik aktiviteleri değerlendirilmiştir. Sitotoksik aktivitenin tespiti için insan hücre kültürleri (meme kanseri SK-BR-3, hepataselüler karsinom SMMC-7721, myeloid lösemi HL-60, pankreas kanseri PANC-1 ve akciğer kanseri A-549) kullanılmış ve denenen bileşiklerin zayıf sitotoksik aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (Feng ve diğerleri, 2011).

Yapılan bir çalışmada Kore'den temin edilen zencefil rizomlarından biyoaktiviteyle yönlendirilen fraksiyonlama çalışmaları ile [4]-gingerol, [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol, [6]-paradol, [4]- şogaol, [6]-şogaol, 1-dehidro-[10]-gingerdion, [10]-gingerdion, heksahidrokurkumin, tetrahidrokurkumin, gingerenon A, 1,7-bis-(4'hidroksi-3' metoksifenil)-5-metoksiheptan-3-on ve metoksi-[10]-gingerol olarak belirlenen 14 bileşik izole edilmiştir. Bu bileşiklerin RAW 264.7 (makrofaj) hücre kültürü kullanılarak

lipopolisakkaritle indüklenen NO üretimi üzerine inhibitör etkileri ve fagositozu stimüle edici etkileri değerlendirilmiştir. [6]-şogaol, 1-dehidro-[10]-gingerdion ve [10]-gingerdion lipopolisakkaritle uyarılan nikrik oksit üretimini önemli ölçüde azaltmıştır. [6]-şogaol ve 1-dehidro-[10]-gingerdion, indüklenbilir NO sentaz ekspresyonunu önemli ölçüde azaltırken, 1-dehidro-[10]-gingerdion fagositoz stimülasyonu yapmıştır (Koh ve diğerleri, 2009).

Cheng ve arkadaşları, buharda pişirilmiş zencefilin kimyasal profili ve antikanser potansiyelinin değiştiği hipotezinden yola çıkarak taze, kurutulmuş ve buğulanmış zencefil örneklerinin insan Hela kanser hücreleri kullanılarak antiproliferatif etkisi ve HPLC ile de kimyasal içeriğini değerlendirmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde, 120°C’de 4 saat buharda pişirilmiş zencefilin antiproliferatif etkisinin, sırasıyla kurutulmuş ve taze zencefilden yaklaşık 1,5 ve 2 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Kimyasal analizlerde buharda pişirilmiş zencefilde 22 bileşik tespit edilmiş, gingerollerin konsantrasyonunun azalması ve şogaollerin konsantrasyonunun artmasının, antikanser potansiyelinin artmasına katkı sağladığı ifade edilmiştir (Cheng, Liu, Peng, Qi ve Li, 2011).

Surh ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı çalışmada zencefil rizomunun içerdiği [6]-gingerol ve [6]-paradol gibi maddelerin 12-O-tetradekanoilforbol-13-asetat uygulanan dışı farelerde TNF- α oluşumunu baskıladığı belirtilmektedir (Surh ve diğerleri, 1999).

Çeşitli çalışmalarda zencefil ve ana bileşeni olan [6]-gingerolün laboratuvar hayvanlarında deri karsinogenezisinin oluşumunu baskıladığı gösterilmiştir (Katiyar, Agarwal ve Mukhtar, 1996; K. K. Park, Chun, Lee, Lee ve Surh, 1998). Yoshimi ve arkadaşları, erkek sıçanların diyetlerine 3 hafta boyunca %0,02 konsantrasyonda gingerol eklemek suretiyle azoksimetanla oluşturulan intestinal karsinogenez üzerindeki etkilerini incelemiş ve droğun kanser oluşumunu azalttığını belirtmiştir (Yoshimi ve diğerleri, 1992). Bir diğer çalışmada 1,2-dimetilhidrazinle oluşturulan kolon kanserinin başlangıç ve sonraki evresinde zencefilin etkisi incelenmiş ve sıçanlardaki tümör insidansının düşük olduğu, zencefil desteğinin lipid peroksidasyonunu azaltmak ve enzimatik/nonenzimatik antioksidanların seviyelerini arttırmak suretiyle kolon karsinogenezisini baskıladığı belirtilmiştir (Manju ve Nalini, 2005). Nagasawa ve arkadaşları farelerde doğal olarak oluşan meme tümörleri üzerinde zencefil rizomunun kronik uygulaması ile etkisini araştırdıkları çalışmalarında, rizomlardan sıcak su ile hazırladıkları ekstreyi %0,125 oranında içme sularına eklemiştir. Araştırmacılar bu uygulamanın meme tümörü oluşumu anlamlı bir şekilde engellediğini rapor etmiştir

(Nagasawa, Watanabe ve Inatomi, 2002). Kim ve arkadaşları bunu destekler bir şekilde, [6]-gingerolün *in vivo* deneylerde antianjiyogenik etkisi sebebiyle tümör büyümesi ve metastazı inhibe ettiğini belirtmektedir (E. C. Kim ve diğerleri, 2005; S. O. Kim ve diğerleri, 2005).

Rizomlardan hazırlanan etanol ekstresi meme kanseri hücrelerinde (MCF-7) doz bağımlı olarak 24 saatten fazla hücre çoğalmasını inhibe etmiş ve antikanser aktivite göstermiştir (Subramani ve Baradwaj, 2016). Başka bir çalışmada metanol ile elde edilen rizom ekstresi MDA-MB-231 meme kanser hücreleri ve servikal kanser HeLa hücrelerinin doz bağımlı olarak çoğalmasını ve koloni oluşturmalarını inhibe etmiş, apoptozise neden olmuştur (Ansari ve diğerleri, 2016).

Radyoprotektif etkisi

Rao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, fibroblast V79 hücrelerinde 10 Gy radyasyon nedenli apoptozisin, hücreler 25 mg/mL derişimde zingeron ile muamele edildiğinde inhibe olduğu belirtilmiştir. Zingeron muamelesi ile antiapoptotik moleküllerden olan B hücresi lenfoma 2 seviyesi artmıştır, Bax gibi proapoptotik moleküllerin seviyesi azalmış ve kaspaz-3'ün aktivasyonu inhibe olmuştur (Rao ve Rao, 2010). *İn vivo* çalışmaların da bu sonucu desteklediği belirtilmektedir.

Jagetia ve arkadaşları, iyonize radyasyona karşı zencefilin farelerde koruyucu bir etkisi olup olmadığını test etmeye çalışmıştır. Bunun için zencefil rizomlarının sulu-alkollü ekstresi farelere 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg ve 40 mg/kg dozlarda intraperitoneal yolla 5 ardışık gün uygulanmıştır. Zencefil ekstresi uygulanması bittikten sonra, deney hayvanlarının vücutları 10 Gy radyasyona maruz bırakılmış ve farelerin gastrointestinal ve hematopoetik hasardan korunduğu belirtilmiştir. Diğer dozların uygulandığı gruplarda da etki olmakla birlikte, en iyi etki 10 mg/kg ekstre alan grupta görülmüş, bu grupta radyasyon hastalığı oranı düşmüş, aynı zamanda farelerin hayatta kalma oranı %33 artmıştır (Jagetia, Baliga, Venkatesh ve Ulloor, 2003). Aynı araştırmacılar bir sonraki çalışmalarında insanlarda olduğu gibi oral yolla uygulandığındaki etkiyi değerlendirmek istemiş ve bunun için zencefil ekstresini oral yolla yine ardışık 5 gün 125 mg/kg, 250 mg/kg, 375 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarda verdikten sonra, fareleri 10 Gy radyasyona maruz bırakmıştır. Deney sonuçlarına göre optimum radyoprotektif etki 250 mg/kg zencefil ekstresi verilen grupta görülmüş olup hayatta kalma oranı %37,5 olarak bulunmuştur. Ardışık olarak 3, 5 ve 7 gün 250 mg/kg

dozda zencefil verilmesi ile zencefil uygulanan gün sayısı ile hayatta kalma oranının da arttığı belirtilmektedir. Radyasyon verilmesinden sonra 250 mg/kg dozda zencefil ekstresi verilmesinin ise, koruyucu etkisi olmadığı tespit edilmiştir (Jagetia, Baliga ve Venkatesh, 2004).

Bir başka çalışmada intraperitoneal olarak 75 mg/kg ve 100 mg/kg dozda dehidrozingeron verilen albino farelerde, 3 Gy gamma radyasyon nedenli DNA klastojenezisinin ve kemik iliğinde “polikromatik eritrosit hücreleri/normokromatik eritrosit hücreleri” oranının azaldığı rapor edilmiştir (Parihar ve diğerleri, 2007).

Antiinflamatuvar ve analjezik etkisi

Sharma ve Srivastava, deneysel olarak şiddetli kronik artrit yapılan sıçanlar üzerine 26 gün boyunca oral yoldan 33 mg/kg zencefil uçucu yağı uygulamış, elde ettikleri sonuçlara göre zencefil uçucu yağının antiinflamatuvar ve antiromatizmal özellikleri olduğunu belirtmiştir (J. N. Sharma ve Srivastava, 1994). Zencefilin IL-1, TNF- α ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini baskıladığı ve önlediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca siklooksijenaz ve 5-lipooksijenaz üzerinde inhibitör rolü olduğu, inflamatuvar genlerin indüklenmesinde down regülasyonu yaptığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Rahmani ve diğerleri, 2014).

Penna ve arkadaşları taze zencefil rizomlarından %70 alkol ile hazırladıkları ekstrenin pençe ve deri ödemi modelinde antiinflamatuvar etkisini araştırmıştır. Deney hayvanlarında karragen ve serotonin ile oluşturulan pençe ödeminin, intraperitoneal uygulanan zencefil ekstresi ile inhibe edildiği belirtilmiştir. Zencefil ekstresi P maddesi ve bradikinin ile oluşturulan cilt ödeminde etki göstermemiştir. Serotonin enjeksiyonundan 1 saat önce uygulanan ekstre serotonin kaynaklı cilt ödemi belirgin düzeyde düşürmüştür. Sonuçlar değerlendirildiğinde zencefil ekstresinin kısmen serotonin reseptörlerine antagonist etki ile ödem oluşumunu önlediği düşünülmektedir (Penna ve diğerleri, 2003).

Lantz ve arkadaşları kuru zencefil rizomlarından elde ettikleri diklorometan ekstresi, fraksiyonları ve saf maddelerin {[6]-, [8]-, [10]-gingeroller, [6]-şogaol} antiinflamatuvar etkisini U937 hücreleri üzerinde araştırmıştır. Ekstrede en fazla bulunan bileşikler [6]-, [8]-, [10]-gingeroller [6]-, [8]-, [10]-şogaoller olarak belirlenmiştir. Ekstre ve standartlar PGE₂

üretimini inhibe etmiştir. Gingerol veya şogaol bakımından zengin fraksiyonlar PGE₂ üretiminin inhibisyonunda yüksek aktivite gösterirken, tayin edilemeyen bileşiklerin bulunduğu fraksiyonlar daha az inhibisyon göstermiştir. Gingerolce zengin fraksiyonlar ve standartlar siklooksijenaz-2 ekspresyonunu inhibe ederken, şogaol içeren ekstrelerde bu etki görülmemiştir (Lantz ve diğerleri, 2007). Başka bir çalışmada ise zencefil rizomunun içerdiği [6]-gingerol ve [6]-paradolün güçlü antiinflamatuvar etki gösterdiği belirtilmektedir (Surh ve diğerleri, 1999).

Tsai ve arkadaşları, yaygın olarak kullanımı olan 5 baharatın ayrı ayrı sulu ekstrelerini hazırlamış ve bunların antiinflamatuvar etkisini, makrofajlarda NO üretiminin inhibisyonu yoluyla test etmiştir. Çalışmada yer alan bitkilerde aktivitenin sırasıyla (büyükten küçüğe doğru) sarımsak (*Allium sativum*), zencefil (*Zingiber officinale*), yeşil soğan (*Allium fistulosum*), pırasa (*Allium porrum*), kırmızıbiber (*Capsicum annuum*) şeklinde olduğu belirtilmiştir (Tsai ve diğerleri, 2005).

Anosike ve arkadaşları 2009 yılında yayımladıkları çalışmalarında, kuru zencefil rizomlarından maserasyonla hazırladıkları etanollü ekstrenin 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg dozlarda, taze yumurta albümini kaynaklı pençe ödemi indometazinden daha fazla önlediğini belirtmiştir (Anosike, Obidoa, Ezaanyika ve Nwuba, 2009).

Choi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ise, kuru zencefil rizomlarından kaynar su ile hazırladıkları ekstrenin *in vivo* olarak antiinflamatuvar etkisini araştırmıştır. Deneyde farelere 3 gün boyunca günde 100 mg/kg ve 1000 mg/kg oral zencefil ekstresi verilmiş, 3'üncü gün ise intraperitoneal olarak lipopolisakkarit uygulanmıştır. Zencefil ekstresinin uygulandığı gruptaki farelerin kanlarında ekstrenin proinflamatuvar sitokinler olan interferon- γ ve IL-6'yı düşürdüğü, aynı zamanda indüklenbilir NO sentaz ve siklooksijenaz-2 ekspresyonunu azaltarak antiinflamatuvar etki gösterdiği tespit edilmiştir (Y. Y. Choi, Kim, Hong, Kim ve Yang, 2013).

Hsiang ve arkadaşları zingeron ve kuru zencefil rizomlarından hazırladıkları etanol ekstresinin lipopolisakkarit ile farelerde oluşturulan sistemik inflamasyon üzerindeki etkisini test etmiş ve hücrelerde bulunan nükleer faktör κ B aktivitesinin doz bağımlı olarak baskılandığını kaydetmiştir (Hsiang ve diğerleri, 2015).

Antiemetik etkisi

Yamahara ve arkadaşları zencefilin aseton ekstrelerinin izole kobay ince bağırsağında antiseratonerjik etki gösterdiğini bulmuştur. Elde edilen bu ekstre saflaştırıldığında aktif bileşiklerin [6]- , [8]- ve [10]- gingeroller olduğu görülmüştür (Yamahara ve diğerleri, 1989). Benzer bir çalışma daha sonra Huang ve arkadaşları tarafından da yapılmıştır. Araştırmacılar zencefil rizomlarından elde ettikleri aseton ekstresinin ve bu ekstrenin fraksiyonlarının antiseratonin etkileri olduğunu, aktif fraksiyonlarda yapılan çalışmalar sonucu aktif bileşiklerden birisi olan galanolaktonun, izole kobay ince bağırsağında 5-HT₃ reseptör antagonisti olduğu gözlemişlerdir (Q. Huang ve diğerleri, 1991).

Qian ve Liu çalışmalarında rizomlardan elde edilen zencefil özsuynunun hareket sebebiyle oluşan bulantı üzerindeki antiemetik etkisini araştırmıştır. Zencefil özsuynunda bulunan acı bileşiklerin sinir liflerinden P maddesi salınmasına yol açtığını, P maddesinin ise geçici olarak muskarinik ve histamin reseptörlerini inaktive edip santral/periferik antikolinerjik ve antihistaminik etkiye sebep olabileceğini belirtmişlerdir (Qian ve Liu, 1992).

Sharma ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kurutulmuş zencefil rizomlarından ayrı ayrı aseton ile etanol (%50) ekstreleri hazırlamıştır. Bunlarla birlikte hazır olarak temin ettikleri bir sulu ekstreyi de deneylerinde kullanmışlardır. Araştırmacılar köpeklerle 3 mg/kg dozda sisplatin uygulayarak oluşturdukları emezise karşı test materyallerinin antiemetik etkisini incelemiştir. Aseton ve etanol ile elde edilen ekstrelerin 25 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozlarda oral verilmesi ile sisplatin kaynaklı emezisin önlendiğini, ancak sulu ekstrenin bu dozlarda etkisiz kaldığını belirtmişlerdir. Aktif bulunan iki ekstreten aseton ekstresi, etanol (%50) ekstresine göre çok daha etkili bulunmuştur. Bununla birlikte etkili bulunan her iki ekstrenin etkisinin, 5-HT₃ reseptör antagonisti olan granisetrondan daha az olduğu ve apomorfin kaynaklı emezisi önlemede etkisiz kaldığı rapor edilmiştir (S. S. Sharma, Kochupillai, Gupta, Seth ve Gupta, 1997).

Abdel-Aziz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 100-105°C'de kurutulan zencefil rizomlarından *n*-hekzan, etanol ve su ile ekstraksiyon yapılmış, aynı zamanda su buharı distilasyonu ile uçucu yağ elde edilmiştir. 5-HT₃ reseptörü inhibisyonu aktivitesini değerlendirmek için elde edilen tüm ekstreler ve uçucu yağ, fare nöroblastoma N1E-115 hücreleri {serotonin kaynaklı [¹⁴C]guanidinium akışı ölçülerek} ve izole sıçan ince

bağırsağında test edilmiş, *n*-hekzan ekstresinin en yüksek aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. *n*-Hekzan ekstresinde bulunan bileşiklerin 5-HT₃ reseptörü inhibisyonu etkileri sırasıyla [6]-gingerdiol $\approx$ diasetil-[6]-gingerdiol $\approx$ [6]-dehidrogingerdion $\approx$ [6]-şogaol $\geq$ [8]-şogaol $\approx$ [8]-gingerol $>$ [10]-gingerol $\geq$ [6]-gingerol $>$ [4]-gingerol olarak bulunmuştur (Abdel-Aziz ve diğerleri, 2005).

Yamahara ve arkadaşlarının 1989'da yaptığı bir çalışmada, farelere oral olarak uygulanan [6]-gingerolün siklofosfamide karşı gelişen kusmayı (muhtemelen santral etki yoluyla) önlediği görülmüştür (Ali ve arkadaşları, 2008).

Pertz ve arkadaşları zencefilde bulunan [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol ve [6]-şogaolün kobay M₃ ve 5-HT₃, sıçan 5-HT₄ reseptörlerine etkisini incelemiştir. Zencefildeki kimyasalların bulantı ve kusmayı önlemesinin M₃ ve 5-HT₃ reseptörlerine zayıf bir inhibitör etki göstermesi ile alakalı olduğu, 5-HT₄ reseptörlerine ise herhangi bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (Pertz, Lehmann, Roth-Ehrang ve Elz, 2011).

Antimikrobiyal etkisi

Mahady ve arkadaşları 2003 yılında yaptıkları çalışmada, zencefil ve içindeki bileşiklerin *Helicobacter pylori* üzerindeki etkisini araştırmış ve gingerolün *Helicobacter pylori* CagA+ suşlarının gelişimi üzerinde inhibitör bir etkiye sahip olduğunu tespit etmiştir (Mahady ve diğerleri, 2003). Benzer bir çalışma Nostro ve arkadaşları tarafından yapılmış, zencefil rizomlarının etanollü ekstresinin tek başına veya klaritromisin ile birlikte *Helicobacter pylori*'nin 25 suşu üzerindeki etkisi dama tahtası sinerji yöntemiyle incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar ışığında zencefil ekstresinin tek başına da *Helicobacter pylori*'ye karşı etkili olduğu 10-160 µg/mL konsantrasyonlarda, klaritromisin ile birlikte uygulandığında sadece bir suş hariç sinerjik etki gösterdiği belirtilmiştir (Nostro ve diğerleri, 2006).

Nagoshi ve arkadaşları zencefil rizomlarından *n*-hekzan ile hazırlanan ekstrenin *in vitro* olarak vankomisine dirençli enterokoklara karşı kullanılan bazı aminoglukozitlerin (arbakain, gentamisin, tobramisin), basitrasin ve polimiksin B'nin minimum inhibitör konsantrasyonunu düşürdüğünü tespit etmiştir. Araştırmacılar yaptıkları çalışmalar sonucunda ekstrede etkiden sorumlu bileşiğin [10]-gingerol olduğunu tespit etmiştir (Nagoshi ve diğerleri, 2006).

2006 yılında difüzyon yöntemi ile (cup-plate) yapılan bir *in vitro* çalışmada araştırmacılar taze zencefil rizomundan farklı ekstraktlar hazırlayarak 0,1 ile 0,8 g/mL arasındaki konsantrasyonlarda *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* ve *Bacillus subtilis* üzerindeki muhtemel inhibitör etkilerini test etmiştir. Soğuk su ve etanol ekstraktlarının *Escherichia coli* (8-18 mm) ile *Salmonella typhi* (10-20 mm) üzerinde değişik büyüklüklerde inhibisyon zonu gösterdiği, özsu ile sıcak su ekstraktının ise sadece *Salmonella typhi* üzerinde 7-14 mm arasında inhibisyon zonuna sahip olduğu tespit edilmiştir (Azu ve Onyeagba, 2006).

Zencefil rizomundan elde edilen etanol ekstraktının disk difüzyon yöntemi ile 2 mg/10 µL konsantrasyonda *Candida albicans*, *Microsporum gypseum*, *Pseudallescheria boydii*, *Rhizopus* sp., ve *Trichophyton mentagrophytes*'e karşı etkili olduğu gösterilmiştir. *Mycobacterium avium* ve *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı [10]-gingerolün etkili olduğu çalışmalar da mevcuttur (Rahmani ve diğerleri, 2014). Yine yapılan başka bir çalışmada disk difüzyon (50-250 µg/mL konsantrasyonlarda) ve agar dilüsyon yöntemi (MIC = 0,625-5 mg/mL, MBC = 1,25-10 mg/mL) ile droğun *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio cholera*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Escherichia coli* ve *Salmonella typhi*'ye karşı inhibitör etki gösterdiği belirtilmiştir (Subramani ve Baradwaj, 2016).

Park ve arkadaşları yaptıkları çalışmada zencefil rizomlarını kurutup etanol ile ekstre etmiş, bu ekstreyi yoğunlaştırdıktan sonra *n*-hekzan ile tüketerek elde ettikleri *n*-hekzan ekstresinden çeşitli kromatografik tekniklerle [10]-gingerol, [12]-gingerol, 5-asetoksi-[6]-gingerol, 3,5-diasetoksi-[6]-gingerdiol ve galanolaktonu izole etmiştir. Periodontal hastalıklardan sorumlu anaerobik gram negatif *Porphyromonas gingivalis* ATCC 53978, *Porphyromonas endodontalis* ATCC 35406 ve *Prevotella intermedia* ATCC 25611 patojenlerine karşı test edilen bu 5 bileşikten, [10]-gingerol ve [12]-gingerol *in vitro* güçlü antibakteriyel aktivite göstermiştir (M. Park, Bae ve Lee, 2008).

Zencefil rizomlarından uçucu yağ ve ayrıca çeşitli çözücülerle farklı ekstraktlar hazırlanmıştır. Elde edilen uçucu yağ ve karbontetraklorür ekstresi *Fusarium moniliforme* isimli mantar üzerine 6 µL uygulandığında %100 inhibisyon göstermiştir. Uçucu yağ ve hazırlanan ekstraktların hepsi (etanol, metanol, karbontetraklorür, izooktan) test edilen diğer bakteri (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) ve mantarlara (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus solani*, *Aspergillus*

oryzae, *Aspergillus niger*) karşı denenilen yöntemlerde iyi-orta derecede inhibisyon göstermiştir (Singh ve diğerleri, 2008).

Malu ve arkadaşları taze zencefil rizomlarını güneşte kurutup öğüttükten sonra *n*-hekzan, etil asetat, su ve Soxhlet yöntemi kullanılarak hazırlanan etanol ekstralarının antibakteriyel aktivitelerini disk difüzyon yöntemi ile %0,125-1,000 arasındaki konsantrasyonlarda test etmiştir. Su ile elde edilen hariç diğer ekstralar *Coliform bacillus*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Streptococcus viridans*'a karşı %0,500 ve %1,000 konsantrasyonlarında *in vitro* antibakteriyel aktivite göstermiştir (Malu, Obochi, Tawo ve Nyong, 2009).

Yassen ve İbrahim zencefil rizomlarını Çin'den taze olarak temin ettikten sonra 80°C'de kurutup, öğütüp, su ve organik çözücüler (etanol, metanol, hekzan, aseton, kloroform) ile ayrı ayrı ekstralarını hazırlamıştır. Elde ettikleri ekstraların 2 enterik bakteri olan *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel etkilerini agar difüzyon yöntemi ile araştırmışlardır. *Escherichia coli* 'ye üzerinde *in vitro* olarak etanol, metanol ve hekzan ile hazırlanan ekstralar aktif çıkarken, etanol ve hekzan ekstraları 1000 mg/mL konsantrasyonda *Staphylococcus aureus*'a karşı en geniş inhibisyon zonuna sahiptir. Kalan ekstralardan ise sadece kloroform ekstresi *Escherichia coli* üzerinde zayıf da olsa bir inhibisyon göstermiştir (Yassen ve İbrahim, 2016).

Ficker ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Afrika'dan temin ettikleri kuru zencefil rizomlarını etanolla ekstre edip bu ekstrelerden [6]-, [8]-, [10]-gingeroller ve [6]-gingerdiolü ana antifungal bileşikler olarak tespit etmiştir. Elde ettikleri bu bileşikler 1 mg/mL ve daha düşük konsantrasyonlarda *Candida albicans*'ın 3 suşu, *Cryptococcus neoformans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Wangiella dermatitidis*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Fusarium oxysporum*, *Microsporum gypseum*, *Pseudallescheria boydii*, *Rhizopus* sp., *Trichophyton mentagrophytes*'e karşı inhibitör etki göstermiştir (Ficker ve diğerleri, 2003).

Takahashi ve arkadaşları olgunlaşmış, havada kurutulmuş, haşlanmış gibi farklı şekil ve aşamalardaki rizomlardan uçucu yağ, taze olgun rizomlardan ise etanol yardımıyla oleorezin elde etmiştir. Bununla birlikte Hindistan'dan süperkritik karbondioksit yöntemi ile elde edilmiş oleorezinden de temin etmişlerdir. Etanol ve süperkritik karbondioksit ekstraksiyonu ile elde edilen oleorezinlere göre, özellikle üretimde çekirdek niyetiyle kullanılan ve

kurutulmuş rizomlardan elde edilenler olmak üzere, tüm uçucu yağların *Candida albicans*'a karşı *in vitro* antifungal etkisi daha kuvvetli bulunmuştur. Oleorezinden elde edilen [6]-şogaol *Candida albicans*'a karşı en etkili bileşik olarak bulunmuş, onu uçucu yağdan elde edilen sitral ve yine oleorezinden elde edilen [6]-gingerol takip etmiştir (Takahashi, Inouye ve Abe, 2011).

Hasan ve arkadaşları, kuru zencefil rizomlarından Soxhlet apareyi ile *n*-hekzan ve metanol ekstresi hazırlamış, ekstrelerde bulunan bileşikler zingiberen, β -bisabolen, α -farnesen, β -seskifellandren, ar-kurkumen, gingerol, şogaol olarak tespit edilmiştir. İki ekstre de *Candida albicans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus* sp., *Klebsiella* sp., *Escherichia coli*, *Enterococcus* sp., *Pseudomonas fluorescent*'a karşı metanol ekstresi daha etkili olmak üzere *in vitro* agar kuyucuk yöntemi ile 12,5-50,0 mg/mL konsantrasyonlarda antimikrobiyal etkinlik göstermiştir (Hasan, Raauf, Razik ve Hassan, 2012).

Denyer ve arkadaşları Endonezya kaynaklı zencefilden izole edilen seskiterpenlerin Rinovirüsler üzerindeki etkisini *in vitro* olarak HeLa kanser hücrelerinde incelemiştir. Zencefil rizomları hekzan ile ekstre elde edildikten sonra uçucu kısımda bulunan ar-kurkumen, α -zingiberen, β -bisabolen ve β -seskifellandrenden rinovirüs IB'ye karşı en aktif olan bileşik IC₅₀ değeri 0,44 μ m olan β -seskifellandren olarak tespit edilmiştir (Denyer, Jackson, Loakes, Ellis ve Young, 1994).

Sharma ve arkadaşları kuru zencefil rizomlarından su ile elde edilen ekstrenin Dang ateşi etkeni olan virüs üzerindeki etkisini Velo hücrelerinde incelemiştir. Zencefil ekstresi doz bağımlı olarak Dang virüsü ile enfekte olmuş hücrelerdeki artmış metalloproteinaz-2, metalloproteinaz-9 gen ekspresyonunu azaltıp, metalloproteinaz doku inhibitörü-1 ve metalloproteinaz doku inhibitörü-2 gen ekspresyonunu arttırmıştır. Zencefil ekstresinin bu etkileri sayesinde Dang virüsü kaynaklı plazma sızıntılarını iyileştirip, virüsün şiddetli komplikasyonlarının azaltılmasını sağlayabileceği ileri sürülmüştür (B. K. Sharma, Klinzing ve Ramos, 2015).

Antiparazitik etkisi

2010 yılında Lin ve arkadaşları zencefilin *Angiostrongylus cantonensis* isimli parazite karşı etkisini araştırmıştır. *Angiostrongylus cantonensis* güneydoğu Asya ve Pasifiklerde görülen

eosinofilik menenjitin en yaygın nedenidir. Çalışmada zencefil rizomlarından izole edilen [6]-gingerol, [6]-şogaol, [10]-gingerol, [10]-şogaol ve heksahidrokurkuminin larvasidal aktivitesi araştırılmış ve [10]-gingerolün larvasidal etkisi heksahidrokurkumin, mebendazol, albendazola göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı araştırmacılar drogdan elde ettikleri bu maddelerin, balık ve bazı deniz memelilerini insanların çiğ olarak tüketmesi ile enfekte olmasına sebep olan (anisakiasis) *Anisakis simplex* isimli nematodun larvalarına karşı da larvisidal etkisini araştırmıştır. Araştırmacılar denenen bileşiklerin tamamının *Anisakis simplex* üzerinde larvisidal etkiye sahip olduğunu, en kuvvetli etkiyi ise %100 inhibisyon oranı ile [10]-gingerolün gösterdiğini belirtmiştir (R. J. Lin, Chen, Chung ve Yen, 2010a; R. J. Lin, Chen, Lee, Lu, Chung ve Yen, 2010b).

Zencefil rizomundan izole edilen bileşiklerin larvasidal aktivitesinin araştırıldığı bir diğer çalışmada, *Adese aegypti* ve *Culex quinquefasciatus*'a karşı etkili bulunan bileşikler rapor edilmiştir. [4]-gingerol, [6]-dehidrogingerdion ve [6]-dihidrogingerdion dördüncü evrede olan *Adese aegypti* ve *Culex quinquefasciatus* larvalarına karşı larvasidal etki göstermiştir. *Adese aegypti* için letal dozun sırasıyla 4,25 ppm, 9,80 ppm, 18,20 ppm ve *Culex quinquefasciatus* için ise 5,52 ppm, 7,66 ppm, 27,24 ppm olarak bulunduğu belirtilmiştir (Rahuman, Gopalakrishnan, Venkatesan, Geetha ve Bagavan, 2008).

Forouzan ve arkadaşları güneşte kurutulmuş zencefil rizomlarından Soxhlet apareyi ile elde ettikleri metanollü ekstreyi *Limnatis nilotica*'ya karşı test etmiş ve bu parazit için 32×10^4 ppm dozda ortalama ölüm süresinin 24 dakika olduğunu bulmuştur. Çalışmada karşılaştırma amacıyla klor, formalin ve savlon kullanılmıştır. Bu kimyasallarla karşılaştırıldığında güvenilir bir doğal seçenek olarak antiparazitik ve dezenfektan özelliğinden dolayı zencefilin tercih edilebileceği belirtilmektedir (Forouzan ve diğerleri, 2012).

Choi ve arkadaşları kuru zencefil rizomlarından elde ettikleri metanol ekstresinin ve bu ekstreden silika jel kolondan kloroform-metanol ile alınan ve içeriği belirlenmemiş olan bir fraksiyonun *Toxoplasma gondii* üzerinde antiparazitik etkisini araştırmak için *in vitro* ve *in vivo* deneyler yapmıştır. Fraksiyon *Toxoplasma gondii* ile enfekte sıçan C6 beyin tümörü hücrelerinin çoğalmasını doz bağımlı olarak inhibe etmiştir. Fraksiyonun 500 µg/mL konsantrasyonda uygulandığı *Toxoplasma gondii* ile enfekte farelerde, interferon- γ , IL-8 seviyeleri ve yaşama süresinin, enfekte olmayan farelerle benzer düzeyde olduğu belirtilmiştir (W. Choi, Jiang ve Chu, 2013).

Lin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada zencefil rizomunu kurutup metanolle ekstre etmiş ve bu ekstreten gingerenon A, [6]-dehidrogingerdion, [4]-şogaol, 5-hidroksi-[6]-gingerol, [6]-şogaol, [6]-gingerol, [10]-şogaol, [10]-gingerol, heksahidrokurkumin, 3R,5S-[6]-gingerdiol ve 3S,5S-[6]-gingerdiolü izole etmiştir. Araştırmacılar bu bileşiklerin *Hymenolepis nana*'ya karşı antihelmentik aktivitesi olup olmadığını araştırmıştır. Deneyde *in vitro* sestosomal aktivite gösteren ve doğal parazit hareketini durduran en etkili bileşikler olarak [10]-şogaol (en güçlü etki) ve [10]-gingerol belirlenmiştir. Ayrıca elde edilen metanol ekstresi 10 gün boyunca 1 g/kg dozda *Hymenolepis nana* ile enfekte edilen farelere uygulanmış ve güçlü sestosomal aktivite gösterdiği belirlenmiştir (R. J. Lin ve diğerleri, 2014).

Glukoz ve lipid metabolizması üzerine etkisi

Ghlissi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kuru zencefil rizom tozunu alloxanla diyabetik yaptıkları erkek sıçanlara günlük besinlerinin %3'ü oranında 1 ay boyunca vermiştir. Süre sonunda kan örnekleri incelendiğinde kan şekeri ve testis MDA seviyelerinin düştüğü, üreme organlarının ve testosteron seviyelerinin arttığı, semen kalitesinin ve hareketinin düzeldiği, testisteki SOD, CAT, GPx, aspartat amino transferaz, alanin amino transferaz, laktat dehidrogenaz, alkalen fosfotaz aktivitelerini düzeldiği görülmüştür (Ghlissi ve diğerleri, 2013).

Bhandari ve arkadaşları yaptıkları çalışmada taze zencefil rizomlarından elde ettikleri etanol ekstresinin streptozotosin ile diyabetik yaptıkları sıçanlar üzerindeki etkisini incelemiştir. Diyabetik sıçanlara 20 gün boyunca 200 mg/kg dozda etanol ekstresi uygulandığında, karaciğer pankreas tiyobarbitürik asit reaktif maddeler düzeyinin düştüğü görülmüş ve bu sonuç zencefil ekstresinin dokuları lipid peroksidasyondan koruyabileceğinin işareti olarak yorumlanmıştır (Bhandari, Kanojia ve Pillai, 2005). Aynı araştırma grubu zencefilin antioksidan etkilerini de çalıştıkları bir diğer çalışmalarında, etanol ekstresinin sıçanlarda total kolesterol, total trigliserit ve kan şekeri değerlerini düşürüp, HDL seviyesini yükselttiğini ve bu sonuçların antihiperglisemik ilaç olan glikazid ile mukayese edilebilir ölçüde olduğunu da belirlemiştir (Bhandari ve diğerleri, 2005).

Al-Amin ve arkadaşları taze zencefil rizomlarını soğukta %0,9 izotonik NaCl ile ekstre ettikten sonra, streptozotosin ile diyabetik yaptıkları sıçanlara intraperitoneal olarak 7 gün boyunca 500 mg/kg dozda uygulamıştır. Zencefil ekstresi uygulanan grupta açlık kan şekeri,

total kolesterol, total trigliserit, idrar protein seviyesi, su alımı ve idrar çıkış miktarı zencefil ekstresi uygulanmayan gruba göre daha düşük bulunmuş, ayrıca diyabetten kaynaklanan kilo kaybı da görülmemiştir (Al-Amin, Thomson, Al-Oattan, Peltonen-Shalaby ve Ali, 2006).

Saraswat ve arkadaşları zencefil rizomlarını streptozotosin ile diyabet oluşturdukları sıçanların günlük diyetlerine 2 ay süresince %0,5-3 oranında eklemiştir. Süre sonunda zencefil uygulanan grupta diyabetik katarakt oluşumunun önlendiği görülmüştür (Saraswat ve diğerleri, 2010).

ElRokh ve arkadaşları sıçanları 8 hafta boyunca yüksek kolesterol diyeti ile besledikten sonra, toz edilmiş zencefil rizomlarından su ile hazırladıkları infüzyonu üç gruba sırasıyla günde 100 mg/kg, 200 mg/kg ve 400 mg/kg dozlarda, bir gruba ise referans antihiperkolestrolemik ilaç olan atorvastatini 0,18 mg/kg dozda oral yolla 4 hafta boyunca vermiştir. Zencefil infüzyonu ve atorvastatin verilen 4 haftalık sürede yüksek kolesterol diyeti uygulanmaya devam edilmiştir. Tedavinin 2'nci ve 4'üncü haftasında total kolesterol, LDL, total trigliserit değerlerinin düştüğü, HDL değerlerinin ise yükseldiği ve her dozdaki zencefil infüzyonunun oldukça etkili olduğu görülmüştür (ElRokh, Yassin, El-Shenawy ve Ibrahim, 2010).

Kazeem ve arkadaşları zencefil rizomlarından aseton ile elde ettikleri serbest ve bağlı polifenolik bileşiklerin streptozotosin ile diyabet oluşturdukları sıçanlarda kan şekeri ve hipolipidemik potansiyelini araştırmak için bir çalışma tasarlamıştır. Çalışmada 42 gün boyunca günde 500 mg/kg dozda serbest polifenol içeren zencefil ekstresi verdikleri sıçanlarda kan glukoz seviyesinin, glikasyon ürünlerinin, lipid profilinin (total kolesterol, trigliserit ve LDL değerlerinin) düştüğü, HDL değerlerinin yükseldiği ve elde edilen sonuçların glibenklamid ile mukayese edilebilir ölçüde olduğu gözlenmiştir. Serbest olmayan polifenol içeren zencefil ekstresi verilen sıçanlarda ise LDL hariç lipid profilinde önemli bir değişiklik olmadığı görülmüştür (Kazeem, Akanji, Yakubu ve Ashafa, 2015).

Antiülserojenik etkisi

Yamahara ve arkadaşları zencefilin aseton ekstresini 1000 mg/kg, zingibereni 100 mg/kg, [6]-gingerolü 100 mg/kg dozda sıçanlara uyguladıklarında, HCl/etanol ile oluşturulan gastrik lezyonları sırasıyla, %97,5, %53,6 ve %54,5 oranında önlediğini bulmuştur. Bu

sonuçlara göre, zingiberen ve [6]-gingerol zencefil içerisindeki önemli antiülserojenik etkili bileşenlerdendir (Yamahara, Mochizuki, Rong, Matsuda ve Fujimura, 1988).

Minaian ve arkadaşları 2006 yılında sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, zencefilin duodenumda antiülserojenik etkisini araştırmıştır. Oral ve intraperitoneal olarak 2 farklı uygulama yolu seçilmiştir. Sisteamin ile ülser oluşturulmadan 1 saat önce farklı deney gruplarına oral olarak zencefilin sulu-alkollü ekstresi (100 mg/kg, 350 mg/kg, 700 mg/kg dozlarda), ranitidin (50 mg/kg), sukralfat (500 mg/kg) verilmiştir. İntraperitoneal denemede ise yine farklı deney gruplarına 300 mg/kg sulu-alkollü zencefil ekstresi veya 50 mg/kg ranitidin verilmiştir. Ardışık 5 gün süresince oral yolla 350 mg/kg sulu-alkollü ekstre verilen kronik uygulama grubuna, son doz verildikten 1 saat sonra ülser oluşturulmuştur. Sonuçlar değerlendirildiğinde intraperitoneal 300 mg/kg ekstre, oral 5 gün 350 mg/kg ekstre ve intraperitoneal/oral 50 mg/kg ranitidin verilen gruplarda mukoza harabiyetinin oldukça düşük olduğu gözlenmiştir. Oral yolla uygulanan 350 mg/kg ve 700 mg/kg ekstrenin ülser indeksini düşürmede etkili, fakat 100 mg/kg dozun etkisi olmadığı görülmüştür. Zencefilin sulu alkollü ekstresinin duodenum ülserine karşı koruyucu etki gösterdiği belirtilmektedir. Ayrıca intraperitoneal uygulamanın, referans olarak kullanılan ranitidin ile karşılaştırılabilir düzeyde kronik uygulama kadar etkili olduğu kaydedilmiştir (Minaian ve diğerleri, 2006).

Anosike ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada etanol ile masere edilen kuru zencefilden elde edilen ekstrenin 100 mg/kg, 200 mg/kg ve 400 mg/kg dozlarda uygulandığında indometazin kaynaklı gastrik erozyonu azalttığı ve bu azalmanın 100 mg/kg dozda verilen ranitidin ile kıyaslanabilir düzeyde olduğu görülmüştür (Anosike ve diğerleri, 2009).

Khushtar ve arkadaşları, *in vivo* aspirin ve pilorik ligasyon ülser modellerinde zencefil uçucu yağını 0,5-1,0 g/kg dozlarda sıçanlara uygulamıştır. Deneylerde ülser indeksi, serum γ -glutamiltranspeptidaz, gastrik total asidite ve gastrik duvar mukus kalınlığı ölçülerek uçucu yağın bu yöntemlerde ülserden gastrik koruma sağladığı görülmüştür (Khushtar, Kumar, Javed ve Bhandari, 2009).

Nanjundaiah ve arkadaşları kurutulmuş ve öğütülmüş zencefil rizomlarını önce hekzan ile yağından arındırıp sonra su ile kaynatmak suretiyle bir ekstre hazırlamıştır. Elde ettikleri ekstreyi 200 mg/kg dozda, yüzme stresi ve etanol ülser modellerinde gastroprotektif etkisini incelemek amacıyla deney hayvanlarına uygulamışlardır. Deneyde zencefil rizom

ekstresinin 30 mg/kg dozda lansoprol ile benzer oranda bir koruyucu etkisi olduğunu görmüşlerdir. Elde edilen ekstre aynı zamanda musin hasarını önlemeye yardımcı olmuştur. Ekstrede bulunan sinnamik asitin proton pompa ve *Helicobacter pylori* inhibitörü olduğu, gallik asidin ise antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Nanjundaiah, Annaiah ve Dharmesh, 2011).

Antihipertansif ve antitrombotik etkisi

Nurtjahja-Tjendraputra ve arkadaşları [6]-, [8]-, [9]-, [10]-, [12]-gingeroller, [6]-, [8]-gingerdioller [6]-, [8]-şogaoller ve [6]-, [8]-paradollerin araşidonik asit kaynaklı platelet aktivasyonunu inhibe etme yeteneklerini insan beyaz kan hücrelerinde test etmiştir. En güçlü aktiviteyi [8]-paradol göstermiş olmakla birlikte, [10]-gingerol ve [8]-gingerdiol dışındaki tüm bileşikler, asetil salisilik asite göre daha güçlü siklooksijenaz-1 inhibitör ve antiplatelet aktivite göstermiştir (Nurtjahja-Tjendraputra, Ammit, Roufogalis, Tran ve Duke, 2003).

Ghayur ve Gilani yaptıkları çalışmada zencefil ekstresinin arter kan basıncını doz bağımlı (0,3-3 mg/kg) olarak düşürdüğünü bulmuştur. Kobaylarda zencefil ekstresinin kardiyodepresan etki ile kalp atım hızı ve kalp kasılma gücünü baskıladığı belirtilmiştir (Ghayur ve Gilani, 2005).

Liao ve arkadaşları zencefil rizomlarından elde ettikleri ekstreten izole ettikleri maddelerin tavşan kanında antiplatelet aktivitesini incelemiştir. Bu bileşiklerden [6]-gingerol ve [6]-şogaolün güçlü antiplatelet aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir (Y. R. Liao, Leu, Chan, Kuo ve Wu, 2012).

Hemalatha ve Prince yaptıkları çalışmada 14 gün boyunca 6 mg/kg dozda zingeron uyguladıkları sıçanlarda uygulama sonrasında deneysel olarak miyokard infarktüsü oluşturmuş ve zingeron uygulanan sıçanlarda koroner tromboz oluşumunun önlendiğini belirtmiştir (Hemalatha ve Prince, 2016).

Bir başka çalışmada zingeronun antitrombotik aktivitesi incelenmiştir. Zingeron *in vitro* olarak anti-faktör Xa aktivitesini, adenosin difosfat ile oluşturulan platelet agregasyonunu inhibe etmiştir. Bununla birlikte kuyruk ampütasyonu sonrası zingeron uygulanan farelerde kanama süresi uzamamıştır. Ayrıca zingeron, arteriyel ve pulmoner tromboz deney

modellerinde antitrombotik etki göstermiştir. Yine fareler üzerinde antikoagülan etki gösterdiği belirtilmektedir. Araştırmacılar zingeronun yeni anti-faktör Xa ve antiplatelet ilaç geliştirilmesinde aday olabileceğini belirtmektedir (Lee, Ku, Kim ve Bae, 2017).

Antiaştmatik ve antitussif etkisi

Ghayur ve arkadaşları taze zencefil rizomlarından %70 metanol ile elde ettikleri ekstrenin izole fare akciğerlerinde kalsiyum kanallarını bloke etmek suretiyle asetilkolin kaynaklı havayolu kontraksiyonunu ve kalsiyum iyonu sinyalini engellediğini bulmuştur (Ghayur, Gilani ve Janssen, 2008).

Mangprayool ve arkadaşları, taze zencefil rizomlarından hidrodistilasyon yöntemiyle elde ettikleri uçucu yağın bronkodilatör etkisi olduğunu belirtmiştir. Zencefil uçucu yağı ve içerisinde bulunan sitral, izole sıçan trakesinde karbakol kaynaklı kontraksiyonu baskılamış, az miktarda bulunan ökaliptol ise havayolunu rahatlatıcı etki yapmıştır. Etki mekanizmasının ise muhtemelen β -adrenerjik reseptörler sayesinde olduğu düşünülmüştür (Mangprayool, Kupittayanant ve Chudapongse, 2013).

Khan ve arkadaşları gölgede kurutulmuş zencefil rizomlarından %70 etanol ve su ile elde ettikleri ekstreleri, sırasıyla 500 mg/kg ve 720 mg/kg dozlarda 1 hafta boyunca farelere uygulamış ve bu uygulamanın alerjik havayolu inflamasyonunu azalttığını belirtmiştir (Khan, Shahzad, Asim, Imran ve Shabbir, 2015).

Bera ve arkadaşları kuru zencefil rizomlarından su ile ekstraksiyon sonucu elde ettikleri polisakkaritleri kobaylara 25 mg/kg ve 50 mg/kg dozda oral yolla uyguladıklarında, öksürüğü inhibe ettiğini belirtmiştir (Bera, Nosalova, Sivova ve Ray, 2016).

Bilişsel fonksiyon üzerine etkisi

Joshi ve Parle 2006 yılında zencefilin alkollü ekstresinin farelerde bunama üzerine etkisini incelemiştir. Ardışık 8 gün boyunca oral yoldan 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozda zencefil ekstresi genç ve yaşlı farelere verilmiştir. 100 mg/kg dozda ekstre verilen genç farelerde öğrenme ve hafızanın arttığı, ayrıca diazepam (1 mg/kg, intraperitoneal) ve skopolamin (0,4 mg/kg, intraperitoneal) kaynaklı hafıza kaybının tersine döndüğü gözlenmiştir. Yaşlı

farelerde, yaşa bağımlı olarak görülen hafıza kaybı zencefil ekstresi ile tersine dönmüştür. Zencefil ekstresi uygulaması ile beyinde asetilkolinesteraz inhibisyon aktivitesi önemli ölçüde artmıştır. Araştırmacılar tarafından zencefilin demanstaki tedavi edici etkisinin, antioksidan ve asetilkolinesteraz inhibisyonu etkisine dayandırılabilceği ileri sürülmüştür (Joshi ve Parle, 2006).

Waggas'ın yaptığı çalışmada zencefil rizomlarından su ile elde edilen ekstrenin 100 mg/kg dozda intraperitoneal yolla sıçanlara 30 gün uygulanmasının (ekstrenin muhtemel seratonin reseptör inhibisyonu ve kalsiyum kanal blokajı yapması sebebiyle) epinefrin, norepinefrin, dopamin ve seratonin nörotransmitterlerinin salınmasını azaltıp hücrelerdeki içeriğini artırdığı bulunmuştur. Zencefil ekstresi monosodyum glutamat ile birlikte kullanıldığında da aynı şekilde nörotransmitterlerin hücrelerdeki içeriğini artırmış ve monosodyum glutamat toksisitesine karşı nöroprotektif bir role sahip olduğu gözlenmiştir (Waggas, 2009).

Wattanathorn ve arkadaşları 2011 yılında zencefilin beyin hasarı ve iskemik sıçanlarda azalan hafıza üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Yetişkin erkek Wistar sıçanlara sağ orta serebral arterin tıkanmasından önce 14 gün boyunca ve tılandıktan sonra 21 gün boyunca zencefil alkollü ekstresi oral olarak verilmiştir. Bilişsel fonksiyonların artarken, beyindeki enfarktüs hacminin azaldığı belirlenmiştir. Bilişsel fonksiyonun artması ve nöroprotektif etkinin meydana gelmesinin kısmen zencefil ekstresinin antioksidan etkisinden olduğu sonucuna varılmıştır (Wattanathorn, Jittiwat, Tongun, Muchimapura ve Ingkaninan, 2011).

Mahdy ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sıçanlarda deneysel olarak Alzheimer hastalığı oluşturup, bunlara zencefil rizomlarından hazırladıkları infüzyonu günde 108 mg/kg ve 216 mg/kg dozda ve 2-12 hafta arasında uygulamıştır. Süre sonunda sıçanların davranışlarında düzelme gözlenmiş, beyindeki asetilkolin seviyeleri artmış ve asetilkolinesteraz seviyeleri düşmüştür. Bu sonuçlara bakılarak zencefilin Alzheimer hastalığında nörodejenerasyonu düzelttiği ileri sürülmüştür (Mahdy, Gouda, Marrie, Yassin, El-Shenawy, Farrag ve İbrahim, 2014).

Sharma ve arkadaşları kuru zencefil rizomlarından Soxhlet yöntemi ile etanol ekstresi elde etmiş ve farelerde labirent testi, barbitürat uyuma süresi, hot-plate, kuyruk sıkıştırma gibi modellerde 50 mg/kg ve 200 mg/kg dozlarda denemiştir. Sonuçlar zencefil ekstresinin anksiyolitik aktivite göstererek uyku gecikmesini arttırdığı fakat uyku süresini kısalttığı,

kuyruk testinde antidepresan bir ilaç olan imipramine benzer şekilde hareketsiz sürede azalmayı sağladığı, hot plate ve kuyruk sıkıştırma testlerinde morfine benzer etki gösterdiği bulunmuştur. Zencefilin santral sinir sistemi modellerinde gösterdiği bu etkilerinin antioksidan potansiyeline bağlanabileceği düşünülmüştür (P. K. Sharma, Singh, Ali ve Kumar, 2016).

Antikonvülzan etkisi

Hosseini ve arkadaşları kuru zencefil rizomlarından %80 etanol kullanarak perkolasyon yöntemi ile bir ekstre hazırlamıştır. Bu ekstreyi 2 hafta boyunca intraperitoneal yolla 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozlarda pentilen tetrazol ile nöbet oluşturdıkları diyabetik ve diyabetik olmayan farelere uygulamış ve farelerde nöbet eşiğini arttırarak antikonvülzan bir etkiye sahip olduğunu görmüşlerdir. Diyabetik farelerde, diyabetli olmayan farelere göre kan şekeri yüksek ve nöbet eşiği daha düşüktür. Zencefil ekstresi diyabetli ve diyabetli olmayan farelerde pentilen tetrazol ile oluşturulan nöbetlerin başlama zamanını uzatmış olup, klonik nöbetleri ve önayak tonik uzatma nöbetini engellemiştir (A. Hosseini, Miraze ve Gomar, 2016).

Morfinin analjezik toleransına etkisi

2012 yılında Darvishzadeh-Mahani ve arkadaşları yetişkin erkek Wistar sıçanlara, 8 gün boyunca günde 2 x 10 mg/kg dozda morfin uygulayarak analjezik etkisine tolerans gelişmesini sağlamaya çalışmıştır. Morfin toleransı gelişmesine karşı zencefilin etkisinin belirlenebilmesi için, morfin uygulamasından önce değişen dozlarda zencefil ekstresi verilmiştir. Çalışmada kuru zencefilden hazırlanan alkollü ekstre kullanılmış, 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozlarda zencefil ekstresinin morfine karşı tolerans gelişmesini engellediği tespit edilmiştir (Darvishzadeh-Mahani, Esmaeili-Mahani, Komeili, Sheibani ve Zare, 2012).

Antialerjik etkisi

Chen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada taze olarak temin ettikten sonra kuruttukları zencefil rizomlarının kloroform ekstresinden hekzahidrokurkumin, [6]-dehidrogingerdion, [6]-gingerol, [10]-gingerol ve [6]-şogaolü izole ederek sıçan bazofilik lösemi hücreleri

üzerinde antialerjik etkilerini β -hekzosaminidaz salımı üzerinden araştırmış ve bu bileşiklerin güçlü antialerjik etkileri olduğunu belirtmiştir (B. H. Chen ve diğerleri, 2009).

Kawamoto ve arkadaşları 2016 yılında yaptıkları bir *in vivo* çalışmada, zencefil ve [6]-gingerolün antialerjik etkisini araştırmıştır. Diyetlerine %2 oranında eklenen zencefil ile farelerde ovalbuminle oluşturulan alerjik rinit kaynaklı hapşırma, kaşıntı, serum immunglobulin E düzeyi, azaltılmış ve nazal mukozaya sızan mast hücreleri baskılanmıştır (Kawamoto ve diğerleri, 2016).

İmmünomodulör etkisi

2009 yılında yapılan bir çalışmada zencefil uçucu yağı, 7 gün boyunca farelere oral yoldan tek doz verilmiştir. İmmün sistemi baskılanmış farelerde zencefil yağı humoral immün cevabı düzeltirken hücrel immün cevabı değiştirmemiştir (Carrasco ve diğerleri, 2009).

Nefroprotektif etkisi

Ajith ve arkadaşlarının 2006 yılında farelerde yaptığı çalışmada, sisplatinle (10 mg/kg, intraperitoneal tek doz) oluşturulan akut böbrek hasarı üzerinde zencefil rizomlarının etanolü ekstresinin tek başına ve α -tokoferol ile birlikte etkisi araştırılmıştır. Zencefil ekstresi (oral 250 mg/kg ve 500 mg/kg) ve zencefil ekstresi (250 mg/kg) + α -tokoferol (250 mg/kg) kullanılan gruplarda, böbrek antioksidan seviyesini gösteren SOD, CAT, GPx, glutatyon S-peroksidaz aktiviteleri, redükte glutatyon seviyeleri artmış, MDA, serum kreatin ve üre seviyeleri azalmıştır. Koruyucu etki bakımından kuvvetliden daha aza doğru 250 mg/kg zencefil ekstresi + α -tokoferol > 250 mg/kg zencefil ekstresi > 250 mg α -tokoferol olarak sıralanabileceği belirtilmiştir. Zencefil rizomlarından elde edilen etanol ekstresinin böbrek antioksidan seviyesinin azalmasını önlemesi veya doğrudan radikal süpürücü aktivitesi sebebiyle böbrekleri koruduğu sonucu çıkarılmıştır (Ajith, Nivitha ve Usha, 2006).

Hepaprotektif etkisi

Ajith ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada, zencefil rizomlarından elde edilen sulu etanol ekstresinin sıçanlarda tek doz asetaminofen uygulanması ile (3 g/kg, oral) oluşturulan hepatoksisiteye karşı koruyucu etkisi araştırılmıştır. Asetaminofen

uygulanmasından önce oral yolla 200 mg/kg veya 400 mg/kg zencefil ekstresi verilmesinin serum transaminaz ve alkalen fosfataz seviyelerini kontrol gruplarına göre oldukça düşürdüğü gözlenmiştir. Ayrıca hepatik antioksidan seviyesini gösteren SOD, CAT, GPx, glutatyon S-peroksidaz aktiviteleri ve redükte glutatyon seviyeleri zencefil ekstresi verilen grupta artmıştır. Bu durum zencefil rizomlarından elde edilen sulu etanol ekstresinin hepatik antioksidan seviyelerinin azalmasını önlemesi veya doğrudan radikal süpürücü aktivitesi sebebiyle hepatoksisiteden koruduğu sonucunun çıkarılmasını sağlamıştır (Ajith, Hema ve Aswathy, 2007).

Termojenik etkisi

Westerterp-Plantenga ve arkadaşları, bazı baharatların metabolik etkileri üzerinde yaptıkları derlemede, gingerollerin ve şogaollerin *in vivo* deneylerle termojenik özellikleri olduğunu, fakat insan deneylerinde bu etkinin tespit edilemediğini belirtmiştir (Westerterp-Plantenga, Diepvens, Joosen, Bérubé-Parent ve Tremblay, 2006).

Ağır metal birikimi üzerindeki etkisi

Egwurugwu ve arkadaşları sıçanların yemlerine %5 oranında eklenen zencefil rizom tozunun 1-6 hafta arasında kullanılmasının içme suyuna eklenen ve böylece karaciğerde biriken kadmiyum üzerindeki detoksifikasyon etkisini araştırmıştır. Zencefil ekstresi verilen deney hayvanlarında karaciğerde kadmiyum birikiminin, serum glutamat okseloasetat ve glutamat piruvat transaminaz seviyelerinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Özellikle kadmiyum alımı durdurulduğunda, zencefilin karaciğerde kadmiyum birikimindeki terapötik etkisinin detoksifikasyon etkisinden daha iyi olduğunu tespit ettiklerini belirtmişlerdir (Egwurugwu ve diğerleri, 2007).

Toksik etkisi

Günde 2-3 defa 0,5-1 g toz edilmiş zencefilin 3 hafta ile 2,5 yıl arası uygulanmasının herhangi bir advers etkiye sebep olmadığı belirtilmektedir. Sıçanlarda akut oral LD₅₀ değerinin kavrulmuş zencefil için 170 g/kg, kuru zencefil için ise 250 g/kg olduğu tespit edilmiştir (G. Kumar ve diğerleri, 2011). Hayvan deneylerinde günde 2,5 g/kg dozda zencefilin mortalite olmadan tolere edilebildiği, dozun 3-3,5 g/kg arasına çıkarılmasının

%10-30 arasında mortaliteye sebep olduğu ifade edilmiştir (Gruenwald ve diğerleri, 2000: 339; Rahmani ve diğerleri, 2014).

Weidner ve Sigwart'ın 2001 yılında yaptığı çalışmada, patentli zencefil ekstresi EV.EXT33'ün (Standardize 170 mg zencefil ekstre), 100 mg/kg, 333 mg/kg ve 1000 mg/kg dozlarda oral yoldan her grupta 22 hamile sıçan bulunan deney hayvanlarına verildiği belirtilmiştir. Deney, hamileliğin 6 ve 15'inci günleri arasında yapılmıştır. Hamileliğin 21'inci gününde incelenen fetüslerde ölüm veya advers etki gözlenmemiştir. Embriyotoksik etki, teratojenik etki veya gebe sıçanlarda herhangi bir toksisite gözlenmemiştir (Weidner ve Sigwart, 2000). Bu çalışmanın aksine Wilkinson'un 2000 yılında yaptığı çalışmada, içme sularına 15 g/L, 20 g/L, 50 g/L dozlarda zencefil çayı katılan hamile sıçanlar incelenmiştir. İlk çalışmada olduğu gibi yine gebeliğin 6 ve 15'inci günleri arasında zencefil çayı uygulanmıştır. Gebeliğin 20'nci gününde sıçanlar incelenmiştir. Hamile sıçanlarda herhangi bir toksisite gözlenmemesine rağmen, embriyo kaybı kontrol grubunun 2 katı olarak bulunmuş, zencefil uygulanan gruplarda özellikle dişi fetüslerde fetüs ağırlığı daha fazla bulunmuştur (Wilkinson, 2000). Benzer bir çalışmada yine hamile sıçanlara hamileliğin 5 ve 15'inci günleri arasında uygulanan 500-1000 mg kurutulduktan sonra toz edilmiş zencefilin, embriyo rezorbsiyonunu arttırdığı görülmüştür. Deneyde anne sıçanlarda herhangi bir toksisite veya fetal toksisite gözlenmemiştir (Dissubandara ve Chandrasekara, 2007).

Sıçanlarda zencefil rizomlarının sulu ekstresi 8 gün boyunca günde 600 mg/kg dozda uygulandığında testis ağırlığının ve testislerdeki testesteron seviyelerinin arttığı gözlenmiştir (Kamtchouing, Fandio, Dimo ve Jatsa, 2002). Yine sıçanlarda 20 gün boyunca günde 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozlarda toz edilmiş rizom uygulandığında testis morfolojisi ve ağırlığında kontrol grubuna göre herhangi değişiklik gözlenmemiştir. Kronik toksisite çalışmalarının diğer organlarda değişikliklerin olduğuna dair kuşku uyandırmadığı, üreme toksisitesi, genotoksisite ve karsinogenisite ile alakalı ise yeterli çalışma yapılmadığı belirtilmiştir (EMA, 2012). Zencefil uçucu yağının sıçanlarda akut oral LD₅₀ ve tavşanlarda akut dermal LD₅₀ değerlerinin 5 g/kg'dan fazla olduğu belirtilmektedir (ESCOP, 2009: 547).

2.4.2. Klinik çalışmalar

Drog üzerinde pek çok klinik çalışma da yapılmıştır. Bunlardan ulaşılabilenler derlenerek aşağıda sunulmuştur.

Bulantı ve kusma üzerine etkisi

Bulantı ve kusma, droğun en yaygın kullanıldığı rahatsızlıklardır. Antiemetik etkinin birkaç farklı mekanizma ile olduğu düşünülmektedir. Abdominal kasılmayı azaltma ve gastrointestinal aktiviteyi arttırmak bu mekanizmalardan ikisidir (Montazeri ve diğerleri, 2013a; Montazeri ve diğerleri 2013b). Yapılan literatür taramasında droğun çeşitli sebeplerle meydana gelen bulantı ve kusmalar üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çeşitli klinik çalışmalara rastlanılmış olup, bunlara kısa bir şekilde aşağıda yer verilmiştir.

Hamilelikteki bulantı ve kusma

1991 yılında Fischer-Rasmussen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gebelikteki şiddetli bulantı ve kusma olarak tanımlanabilen *hiperemesis gravidarum* üzerinde zencefilin etkisini randomize, çift kör çapraz bir klinik çalışma tasarlayarak araştırmıştır. Çalışmaya 30 hamile kadın dâhil edilmiş, 4 günlük tedavi periyodunda deney grubuna 250 mg zencefil, plasebo grubuna ise 250 mg laktoz içeren kapsüller verilmiştir. Verilen 2 günlük aradan sonra denekler diğer tedaviyi aldıkları 4 günlük periyoda geçmiş, 2 skorlama sistemi ile tedavi öncesi ve sonrasında bulantı şiddeti değerlendirilmiştir. Zencefil grubu ve plasebo grubu karşılaştırıldığında, zencefilin *hiperemesis gravidarum* semptomlarını azaltmada başarılı olduğu görülmüş ve herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Araştırmacıların *Escherichia coli* üzerinde yapılmış olan zencefilin olası mutajenik ve antimutajenik etkilerinin rapor edildiği bir çalışması bulunmasına rağmen, bunun insanlarda önem arz ettiğine dair bir değerlendirme yapılmamıştır (Fischer-Rasmussen, Kjaer, Dahl ve Asping, 1991).

Zencefilin hamilelikteki bulantı ve kusma üzerindeki etkisini belirlemek için 2001 yılında yapılan benzer bir çalışmada, gebeliğin 17'nci haftasında ve öncesinde bulantı ve kusma şikâyeti ile kliniğine başvuran kadınlar çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmaya katılan 70 denek, randomize olarak zencefil grubu (32 denek) ve plasebo grubu (38 denek) olarak ikiye ayrılmıştır. Deneklere 4 gün boyunca günde 1 g zencefil veya plasebo verilmiş ve bulantı

şiddeti değerlendirilmiştir. Tedaviden 24 saat önceki zaman diliminde ve yine 4 günlük tedavi süresinde kusma sayısı da kaydedilmiştir. 7 gün sonra semptomların şiddeti değerlendirilmiştir. Plasebo grubundaki 3 denek hariç kalan denekler çalışmaya devam etmiştir. Neticede tedavi sonrası bulantının plasebo grubuna göre zencefil grubunda oldukça düştüğü tespit edilmiştir. Kusma sayısı da aynı şekilde zencefil grubunda daha az bulunmuştur. Zencefil grubundaki 32 denekten 28'inde, plasebo grubundaki 35 denekten 10'unda bulantı semptomları düzelmiş ve zencefil ile ilgili herhangi bir advers etki gözlenmemiştir. Araştırmacılar zencefilin hamilelerde bulantı ve kusma şiddetini azaltmada etkili olduğunu belirtmiştir (Vutyavanich, Kraissarin ve Ruangsri, 2001).

Willetts ve arkadaşları 2003 yılında yayımladıkları çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmalarında, zencefil ekstresi EV.EXT35'in (1,5 g zencefil rizomuna eş 125 mg ekstre) hamilelerdeki sabah bulantıları üzerine etkisini araştırmıştır. En az 1 haftadır sabah bulantısı yaşayan, beslenme alışkanlıklarını değiştirmenin faydasını görmeyen ve gebelik süresi 20 haftanın altında olan 120 denek çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmada zencefil grubuna 4 gün boyunca günde 4 defa 125 mg zencefil ekstresi, plasebo grubuna ise aynı şekilde soya fasulyesi yağı verilmiştir. Tedavinin 1'inci gününden sonra ve diğer günlerde tespit edilen bulantı skoru zencefil grubunda plasebo grubuna göre oldukça düşük bulunmuştur. Yine öğürme zencefil grubunda daha düşük bulunurken, kusmada herhangi bir anlamlı fark gözlenmemiştir. Çalışmaya dâhil edilen hamilelerin doğurduğu infantlarla aynı zamanlarda aynı hastanede doğan diğer infantlar arasında karşılaşma yapıldığında; doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, Apgar skoru ve konjenital anormali açısından fark gözlenmemiştir. Çalışmanın sonucunda sabah bulantısı yaşayan hamilelerde zencefilin uygun bir tedavi seçeneği olarak düşünülebileceği belirtilmiştir (Willetts, Ekangaki ve Eden, 2003).

2009 yılında Basirat ve arkadaşlarının İran'da yaptığı çalışmada zencefil içeren bisküvi ile hamilelikteki bulantı ve kusmanın engellenmesi araştırılmıştır. Gebelik süresi 17 haftadan az ve kliniğe kusma ve bulantı şikâyetleri ile başvuran hastalardan 65'i çalışmaya dâhil edilmiştir. Randomize çift kör olarak tasarlanan çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış, test grubuna her bisküvide 0,5 g zencefil rizom tozu bulunan bisküvilerden verilmiştir. Denekler 4 gün boyunca günde beşer adet zencefilli bisküvi veya içinde zencefil bulunmayan plasebo bisküvi yemiştir. Bulantı şiddeti ve kusma sayısı tedaviden 24 saat önce ve tedavinin yapıldığı her gün kaydedilmiştir. Başlangıç değerine göre semptomların zencefil grubunda plasebo grubuna göre daha fazla azaldığı görülmüştür. Kusma sayısı her iki grupta da

azalmış olup aradaki fark önemsiz bulunmuş ve 4 günlük tedavi sonrasında zencefil bisküvisi alan grupta deneklerin %34'ünde, plasebo alan deneklerin %18'inde kusma görülmemiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde zencefil bisküvisinin bulantı şiddeti ve belirli bir düzeye kadar kusmayı azaltmada yardımcı olduğu görülmüştür (Basirat, Moghadamnia, Kashifard ve Sharifi-Razavi, 2009).

2014 yılında Thomson ve arkadaşları hamileliğin erken dönemlerinde zencefilin bulantı ve kusma üzerine etkisini yaptıkları meta analizle değerlendirmiştir. Veri tabanlarında yapılan araştırmalar sonucu seçilen 6 randomize plasebo kontrollü deneyde 508 denekten 256'sı zencefil, 252'si plasebo grubunda yer almıştır. En az 4 gün günde yaklaşık 1 g zencefil alımı, hamileliğin erken dönemlerinde bulantı ve kusmayı 5 kat azaltmıştır. Sonuçların nihai yorumunda klinik çalışmalarda heterojenlik bulunduğu kabul edilmekle birlikte yine de zencefil etkili bir tedavi olarak önerilmiştir (Thomson, Corbin ve Leung, 2014).

2009 yılında Ozgoli ve arkadaşları İran'da tek kör klinik bir çalışma yapmıştır. Hamilelik nedeniyle bulantı ve kusma şikâyeti ile hastaneye gelen 67 kadın deneye alınmıştır. Denekler rastgele olarak zencefil veya kontrol grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Bulantının durumu 4 gün boyunca günde 2 defa ve çalışma öncesi yapılan anket ile değerlendirilmiştir. Zencefil grubuna 4 gün boyunca günde 4 defa 250 mg zencefil kapsülü verilmiş ve zencefil grubunda plaseboya göre oldukça yüksek iyileşme gözlenmiştir (zencefil grubu %85, plasebo %56). Kusma sayısı da zencefil grubunda plaseboya göre daha çok azalmıştır (zencefil grubu %50, plasebo %9). Bu sonuçlara göre günde toplam 1 g zencefil alınmasının hamilelik kaynaklı bulantı ve kusmanın tedavisinde önerilebileceği ifade edilmiştir (Ozgoli, Goli ve Simbar, 2009a).

İran'da 2014 yılında Saberi ve arkadaşları tarafından yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmada, gebelik süresi 16 haftadan az olan hafif/orta şiddette bulantı ve kusma şikâyeti ile başvuran 120 denek yer almış ve deney 7 gün sürmüştür. Denekler zencefil, plasebo ve kontrol grubu olarak üçe ayrılmıştır. Deneklerden 3 gün boyunca bulantı ve kusmayı kaydetmeleri istenmiş, ardından denekler 4 gün boyunca günde 3 defa zencefil (250 mg Zintoma®) veya plasebo kapsülü almıştır. Kontrol grubu herhangi bir kapsül almamış, toplanan veriler çeşitli yöntemlerle analiz edilmiştir. Deneye dâhil edilen üç gruptaki kadınlar arasında evlilik yaşı ve istenen/istenmeyen gebelik durumları hariç yaş, gebelik yaşı, meslek, eğitim durumu açısından istatistiksel fark bulunmamaktadır. Sonuçlara

bakıldığında ise üç grup arasında kayda değer fark olduğu görülmüş ve zencefilin hamilelik kaynaklı bulantı, kusma ve öğürme refleksini azaltmada etkili olduğu (sırasıyla %46, %51, %26) belirtilmiştir (Saberi, Sadat, Abedzadeh-Kalahroudi ve Taebi, 2014).

Sripramote ve Lekhyananda Tayland'da 2003 yılında yaptığı randomize, çift kör kontrollü çalışmada, zencefil ve B6 vitaminin antiemetik etkisini mukayese etmiştir. Gebelik aşaması 16 haftanın altında olan bulantı ve kusma şikâyeti ile hastaneye başvuran hamile kadınlar deneye dâhil edilmiştir. Antiemetiklere ihtiyaç duyan, herhangi bir sağlık problemi olmayan, hastane yatışı olmayan ve 1 haftalık takibe katılabilecek 138 hamile kadın denek olarak seçilmiştir. Denekler 3 gün boyunca günde 3 defa 500 mg zencefil veya 10 mg B6 vitamini almıştır. Deneklerin bulantı şiddeti değerlendirilmiş, kusma sayısı tedaviden 24 saat önce ve tedavinin yapıldığı süre boyunca her gün kaydedilmiştir. Her iki grupta 64 denek çalışmayı tamamlamıştır. Bulantı skoru zencefil için 5'ten 3,6'ya, B6 vitamini için 5,3'ten 3'e düşmüştür. Ortalama skor değişikliği zencefil verilen grupta 1,4, B6 vitamini verilen grupta 2'dir. Kusma sayısı zencefil grubunda 1,9'dan 1,2'ye, B6 vitamininde ise 1,7'den 1,2'ye düşmüştür. Ortalama sayısal değişiklik zencefil grubunda 0,7, B6 vitamini grubunda 0,5'tir. Her iki grupta da sedasyon ve mide yanması gibi önemsiz yan etkiler görülmüştür. Sonuçlara bakıldığında zencefil ve B6 vitamininin hamilelikteki bulantı ve kusmayı iyileştirmede başarılı olduğu, ikisi arasında anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür (Sripramote ve Lekhyananda, 2003).

Keating ve Chez (2002) randomize çift kör plasebo kontrollü bir deney tasarlayarak, hamileliğin ilk trimesterindeki 26 kadın (3 tanesi deneyi tamamlamamıştır) üzerinde zencefilin antiemetik etkisini incelemiştir. Zencefilin kapsül veya katı yiyecek olarak kullanımına nazaran, şurup formunun uygulanmasının daha kolay olacağı düşünülerek, deneklere günde 4 defa 15 mL zencefil şurubu (120-240 mL sıcak veya soğuk su içine) kullandırılmış, 2 hafta boyunca bulantı ve kusmanın süresi ve şiddeti 10 puanlı bir skala ile değerlendirilmiştir. Deney başladıktan 9 gün sonra zencefil alan 13 kadının 10'unda bulantı skalasında en az 4 puanlık bir iyileşme gözlenmiştir. Plasebo grubundaki 10 kadından sadece 2'sinde aynı iyileşme gözlenmiş, 7'sinde ise ancak 2 puan ve altında bir iyileşme görülmüştür. Tedavinin 6'ncı gününde zencefil alan 12 kadından 8'inde, plasebo grubundakilerden ise 2'sinde kusma durmuştur. Sonuçlara bakılarak günde 1 g zencefilin bölünmüş dozlar halinde ve şurup formunda, hamilelerin bir kısmında ilk trimesterdeki bulantı ve kusmayı önlemede yardımcı olabileceği düşünülebilir (Keating ve Chez, 2002).

Benzer bir randomize kontrollü klinik çalışma 2004 yılında Smith ve arkadaşları tarafından yapılarak yine zencefil ve B6 vitaminin hamilelikteki bulantı ve kusmayı tedavide eşdeğer olup olmadıkları incelenmiştir. Deneye gebelik süresi 16 haftadan az olan 291 kadın dâhil edilmiş, 3 hafta boyunca günde 1,05 g zencefil veya 75 mg B6 vitamini almıştır. Deneyin 0, 7, 14 ve 21'inci günlerindeki bulantı ve kusma skorları kaydedilmiştir. Deney sonuçlarına göre bulantı, kusma ve öğürmeyi azaltma açısından zencefil ve B6 vitamini eşdeğer bulunmuştur. Bu sonuçlara bakılarak gebelik semptomlarını azaltmada zencefilin, B6 vitaminine alternatif olabileceği belirtilmiştir (Smith, Crowther, Willson, Hotham ve McMillian, 2004).

Borrelli ve arkadaşları 2005 yılında yayımladıkları bir meta analizde, mevcut antiemetiklerin kritik embriyojenik dönemdeki potansiyel teratojenik etkileri sebebiyle alternatif tedavi seçeneklerini incelemiştir. MEDLINE, EMBRASE, Cochrane veritabanlarından literatür taraması yapıp uygun bulunan çift kör randomize kontrollü çalışmalar derlemeye dâhil edilmiştir. 675 deneğin yer aldığı 6 çift kör randomize kontrollü çalışma ve 187 deneğin bulunduğu bir prospektif çalışma kriterlere uygun bulunmuştur. Randomize deneylerin 4'ünde metodolojik kalite yüksektir. 246 denek içeren 4 randomize çalışmada zencefil plaseboya göre daha etkili, 429 denek içeren diğer 2 randomize deneyde ise referans ilaç (B6 vitamini) kadar etkili bulunmuştur. Gözlemsel çalışma ve randomize deneyler ciddi yan etki ve advers etki gözlenmediğini göstermiştir. Bu çalışmada zencefilin hamilelik kaynaklı bulantı ve kusmada etkili bir tedavi olabileceği, bununla birlikte güvenli kullanım açısından daha büyük gruplarda yapılan gözlemsel çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Borrelli, Capasso, Aviello, Pittler ve Izzo, 2005).

Yine 2007 yılında Chittumma ve arkadaşları da randomize çift kör kontrollü bir klinik çalışmada hamilelik kaynaklı bulantı ve kusma üzerinde zencefil ve B6 vitaminin etkilerini mukayese etmiştir. Bunun için bulantı ve kusma şikâyeti ile antiemetik kullanımı gereken, herhangi bir sağlık problemi olmayan, hastane yatış öyküsü olmayan ve gebelik süresi 16 haftadan az 126 hamile kadın rastgele ikiye ayrılarak çalışmaya dâhil edilmiştir. Denekler 4 gün boyunca günde 3 defa 650 mg zencefil veya 25 mg B6 vitamini almıştır. Bulantı ve kusma derecesi Rhodes indeksine göre belirlenmiştir (bulantı, bulantı süresi ve kusma sayısı kaydedilmiştir). Deneyden 24 saat önce ve tedavinin uygulandığı 4 gün boyunca veriler kaydedilmiştir. Deney sonunda yapılan değerlendirmelere göre, zencefil ve B6 vitaminin her ikisi de bulantı ve kusma skorunu oldukça düşürmüştür (zencefil $8,7 \pm 2,2$ 'den $5,4 \pm 2,0$ 'a; B6

vitamini $8,3 \pm 2,5$ 'ten $5,7 \pm 2,3$ 'e). Her iki grupta da yan etkiler görülmüş (zencefil grubunda %25,4; B6 vitamini grubunda %23,8). Bu yan etkiler sedasyon, mide yanması ve aritmidir. Sonuçlar değerlendirildiğinde zencefil ve B6 vitamini hamilelikteki bulantı ve kusmada etkili bulunmuştur (Chittumma, Kaewkiattikun ve Wiriyasiriwach, 2007).

Benzer bir çift kör randomize kontrollü klinik çalışma 2009 yılında da yapılmış ve zencefil ile yine B6 vitaminin antiemetik etkisi mukayese edilmiştir. Deneye gebelik süresi 17 haftadan az olan, bulantı ve kusma şikâyeti ile hastaneye başvuran 70 hamile kadın dâhil edilmiş ve iki grup oluşturulmuştur. Denekler 4 gün boyunca günde 1g zencefil veya 40 mg B6 vitamini almış, bulantı şiddeti ve kusma sayısı takip edilmiştir. Kusma sayısı tedaviden 24 saat önce ve tedavinin yapıldığı her gün kaydedilmiştir. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, uygulama sonrası bulantı değerleri zencefil grubunda B6 vitaminine göre daha fazla düşmüştür. Kusma sayısı her iki grupta da düşmüş olup aralarında fark bulunamamıştır. Zencefil grubunda 29 denek (toplam 35), B6 vitamini grubunda 23 denek (toplam 34) bulantının iyileştiğini bildirmiştir. Bu sonuçlara bakılarak her ikisi de etkili olmakla birlikte, zencefilin erken hamilelik semptomlarını azaltmada daha etkili olduğu bulunmuştur (Ensiyeh ve Sakineh, 2009).

Javadi ve arkadaşları 2013 yılında zencefil ve B6 vitaminin antiemetik etkisini mukayese etmiştir. Randomize olarak ikiye ayrılan 102 hamile kadın, günde 2 defa 40 mg B6 vitamini veya 4 defa 250 mg zencefil almıştır. Her iki grupta da Motherisk Hamilelik Bulantı ve Kusma skoru oldukça düşmüştür. Tedaviden 24 saat önce B6 vitamini ve zencefil gruplarında sırasıyla $9,35 \pm 1,97$ ve $9,80 \pm 2,03$ olan skor, tedavinin 4'üncü günü sırasıyla $5,98 \pm 1,45$ ve $6,28 \pm 1,63$ 'e düşmüştür. İki grup arasında bu açıdan anlamlı bir fark bulunmamaktadır. B6 vitamini grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kusmanın biraz daha azaldığı belirtilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde bulantı ve süresi açısından herhangi bir fark olmadığı ve yan etki gözlenmediği belirtilmiştir (Javadi ve diğerleri, 2013).

2014 yılında Viljoen ve arkadaşları oral zencefil alımının hamilelikte kusma ve bulantı üzerine etkilerini ve güvenli olup olmadığını araştırmak üzere meta analiz yapmıştır. 1278 hamile kadının dâhil olduğu 12 randomize kontrollü deney, meta analize dâhil edilmiştir. Elde edilen bulgulara göre plasebo ile karşılaştırıldığında zencefilin hamilelikteki bulantı semptomlarını istatistiksel olarak önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir. Günde 1500 mg'dan

düşük zencefil dozları hamilelikteki bulantıyı engellemede yeterli bulunmuştur. Kusmanın önlenmesinde ise zencefil yeterince etkili bulunmamıştır. Plasebo ve B6 vitamini ile karşılaştırıldığında spontan düşük riskinde önemli bir değişiklik görülmemiştir. Aynı zamanda mide yanması ve uyuşukluk yan etkileri de zencefil grubunda önemsiz düzeydedir (Viljoen, Visser, Koen ve Musekiw, 2014).

Pongrojapaw ve arkadaşları 2007 yılında dimenhidrinat ve zencefilin hamilelikteki bulantı ve kusma tedavisi üzerindeki etkinliğini karşılaştıran çift kör randomize kontrollü bir çalışma yapmıştır. Bulantı ve kusma şikâyeti ile kliniğe gelen 170 hamile kadın rastgele olarak iki gruba ayrılmıştır. Bunlardan birine günde 2 defa 500 mg zencefil rizom tozu kapsülü, diğerine günde 2 defa 50 mg dimenhidrinat kapsülü verilmiştir. Tedavinin başlangıcı ve 7'nci gününde semptomlar değerlendirilmiş ve her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir. Tedavinin 1'inci ve 2'nci günlerinde zencefil verilen grupta kusma istatistiksel olarak daha fazla olmakla birlikte, 3'üncü ve 7'nci günler arasında her iki grupta fark bulunmamaktadır. Diğer taraftan dimenhidrinat verilen grupta, yan etki olarak görülen sersemliğin istatistiksel olarak önemli ölçüde yüksek (%77,64) bulunduğu belirtilmiştir (zencefil verilen grupta %5,88). Bu deney sonuçlarına bakıldığında hamilelikte bulantı ve kusma tedavisinde, zencefilin dimendihrinat kadar etkili ve daha az yan etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Pongrojapaw, Somprasit ve Chanthasenanont, 2007).

Mohammadbeigi ve arkadaşları 2011 yılında randomize çift kör klinik bir çalışma tasarlayarak zencefil uçucu yağı ve metoklopramidin hamilelikte bulantı, kusma tedavisinde etkilerini karşılaştırmıştır. Denekler günde 3 defa metoklopramid (10 mg), zencefil uçucu yağı (200 mg) veya plasebo uygulanmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Deney sonunda bulantı ve kusmadaki değişikliklerin, zencefil ve metoklopramid gruplarında istatistiksel olarak benzer olduğu, bu iki gruptaki iyileşmenin plasebo grubuna göre yine istatistiksel olarak daha yüksek bulunduğu belirtilmiştir. Tüm sonuçlara göre metoklopramidin zencefilden biraz daha etkili olduğu belirtilmekle birlikte, hamilelik kaynaklı bulantı ve kusma tedavisinde iyi bir alternatif olabileceği ileri sürülmüştür (Mohammadbeigi, Shahgeibi, Soufizadeh, Rezaiie ve Farhadifar, 2011).

İlaç kullanımı nedeniyle oluşan bulantı ve kusma

2003 yılında Sontakke ve arkadaşları zencefilin kemoterapide meydana gelen bulantı ve kusmalarda antiemetik olarak kullanımını araştıran bir çalışma yapmıştır. Randomize çapraz çift kör çalışma, diğer kemoterapötiklerle birlikte siklofosfamid kullanan hastalar dâhil edilerek yapılmıştır. Hastalar daha önceki kürlerinde en az 2 bulantı olayı yaşamıştır. Çalışma başlangıcında hastalar ilk kürde randomize olarak 3 antiemetikten (zencefil, metoklopramid, ondansetron) birini almıştır. Hastalar 24 saat gözlem altında tutularak bulantı ve kusma sıklığı ve olası advers etkiler gözlenmiş, sonraki 2 kürde diğer antiemetikleri de almıştır. Bulantıyı azaltmada zencefil %62, metoklopramid %58, ondansetron %86; kusmayı azaltmada ise zencefil %68, metoklopramid %64, ondansetron %86 oranında etkili bulunmuştur. Araştırmacılar zencefile bağlı herhangi bir advers etkinin görülmediğini, diğer kemoterapötiklerle birlikte düşük doz siklofosfamidin neden olduğu orta düzeydeki bulantı ve kusmada zencefilin etkili olduğunu belirtmiştir. Zencefilin antiemetik etkisi metoklopramide eşdeğer bulunmuş, ondansetronun ise diğer ikisinden daha etkili olduğu belirtilmiştir (Sontakke, Thawani ve Naik, 2003).

2011 yılında Fahimi ve arkadaşları diğer kemoterapötiklerle kombine halde sisplatin alan hastalarda zencefilin bulantı ve kusma üzerine etkisini randomize, çift kör plasebo kontrollü çapraz bir çalışma tasarlayarak incelemiştir. Hastalar rastgele zencefil veya plasebo grubu olarak ayrılmış ve ilk doz kemoterapiden 1 saat önce olmak üzere 3 gün süresince, günde 2 defa, 2 adet 250 mg'lık zencefil kapsül/plasebo almıştır. Tüm hastalar aynı zamanda standart antiemetik tedavisi almaya da devam etmiştir. Sonraki kürde zencefil grubu ile plasebo grubundaki hastalar yer değiştirerek çalışmaya devam edilmiştir. Her iki kürü de alan 36 hasta bulantı şiddeti ve süresi bakımından değerlendirildiğinde, standart antiemetik tedaviye ek olarak zencefil kullanılmasının sisplatin bazlı kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmanın azaltılmasında ilave bir avantajı olmadığı belirtilmiştir (Fahimi ve diğerleri, 2011).

Ghanbari ve arkadaşları 2010 yılında kemoterapi alan 44 kanser hastasının yer aldığı randomize, çapraz, çift kör bir çalışma tasarlamıştır. Gelişigüzel olarak iki gruba ayrılan hastalardan birinci kürde bir gruba standart antiemetik + 1 g zencefil, diğer gruba standart antiemetik + 1 g plasebo uygulanmıştır. İlk kürden 28 gün sonra uygulanan ikinci kürde antiemetik ilaç tedavisi iki hasta grubu arasında yer değiştirmiştir. Uygulanan her iki kürde de bulantı ve kusmanın şiddeti ilk doz antiemetik tedavi uygulanmasından 24 saat sonra ve

ikinci doz antiemetik tedavi uygulanmasını takiben ilk 4 saat, saat başı olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlara bakıldığında zencefil ve standart antiemetik kullanılan kürlerde bulantı ve kusma sıklığı açısından bir fark olmadığı, fakat bulantı skorunun zencefil uygulanması ile oldukça düştüğü belirtilmiştir. Güvenli ve basit olması bakımından kemoterapi alan hastalarda zencefilin antiemetik olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Ghanbari ve diğerleri, 2010).

2011 yılında Pillai ve arkadaşları yüksek emetojenik kemoterapi alan çocuk ve genç yetişkinlerde, zencefil desteğinin antiemetik etkisini araştırmıştır. Araştırmacılar daha önce çocuk ve genç yetişkinlerde zencefilin etkinliği ile ilgili bir çalışma bulunmadığını belirtmiştir. Sisplatin, doksorubisin alan 60 kemik sarkoma hastası çift kör çalışmaya dâhil edilmiş, hastalar randomize olarak zencefil ve plasebo grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Çalışmada standart antiemetik tedaviye (ondansetron ve deksametazon) ek olarak zencefil kapsülü veya plasebo uygulanmıştır. Sonuçlar Edmonton Symptom Değerlendirme Skalası ve Ulusal Kanseri Enstitüsü kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Plasebo grubundaki 30 hastanın 28'inde, zencefil grubundaki 27 hastanın 15'inde akut beliren orta/yüksek şiddette bulantı gözlenmiştir. Akut beliren orta/yüksek şiddette kusma ise plasebo grubundaki 30 hastanın 23'ünde, zencefil grubundaki 27 hastanın 9'unda görülmüştür. Plasebo grubunda 22, zencefil grubunda 7 hastada gecikmiş orta/yüksek şiddette bulantı gözlenmiştir. Gecikmiş orta/yüksek şiddette kusma ise plasebo grubunda 14, zencefil grubunda 4 hastada gözlenmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde yüksek emetojenik kemoterapi alan hastalarda standart antiemetik tedaviye ek olarak zencefil kullanılması akut ve gecikmiş bulantı ve kusmanın şiddetini düşürmede etkili bulunmuştur (Pillai, Sharma, Gupta ve Bakhshi, 2011).

2012 yılında Panahi ve arkadaşları, zencefilin henüz üzerinde çalışma olmayan ileri derece meme kanserli hastalardaki kemoterapinin neden olduğu akut ve gecikmiş bulantı ve kusmadaki etkisini araştırmıştır. Randomize, açık etiketli deneye, 100 kadın hasta dâhil edilmiştir. Dosetaksel, epirubisin ve siklofosfamid ile standart kemoterapi alan hastalara, standart antiemetik tedavi (granisetron ve deksametazon) veya buna ek olarak zencefil (8 saatte bir 500 mg) uygulanmıştır. Kemoterapinin başından itibaren 4 gün süresince zencefil tedavisi verilmiştir. Rhodes indeksi kullanılarak ilk 6 saatte, 6 ve 24'üncü saatler arasında, 2, 3 ve 4'üncü günlerde bulantı, kusma ve öğürme prevalans, skor ve şiddeti belirlenmiştir. Zencefil grubunda 6 ve 24'üncü saatler arasında bulantı prevalansında önemli ölçüde düşme gözlenmiş olmakla birlikte, belirlenen dönemlerin tümü değerlendirildiğinde bulantı, kusma

ve öğürme prevalans ve şiddetinde zencefilin ilave bir yarar sağlamadığı görülmüştür. Günlük toplam 1,5 g zencefil desteği sadece kemoterapinin 6 ve 24'üncü saatleri arasında bulantı prevalansını düşürmüştü, akut ve gecikmiş bulantı ile kusma prevalans ve şiddetinde ek bir avantaj sağlamamıştır (Panahi ve diğerleri, 2012).

Montazeri ve arkadaşları 2013 yılında, 50-100 mg sisplatini tek başına veya diğer kemoterapötiklerle kombine halde içeren 2 kemoterapi kürünü almış ve bulantı-kusma şikâyeti oluşan kanser hastaları üzerinde randomize bir çapraz klinik çalışma tasarlamıştır. İki kemoterapi kürü boyunca devam ettirilen deneyde hastalar ilk kürde zencefil, diğer kürde plasebo almıştır. Ayrıca standart antiemetik tedavi de (granisetron + deksametazon) uygulanmıştır. Kemoterapiden 30 dakika önce ve 6 saat sonra 2 adet zencefil (Zintoma® 250 mg) veya 2 adet plasebo (nohut tozu) kapsül verilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde zencefilin plaseboya göre bulantı ve kusma sayısını ve şiddetini düşürdüğü görülmüştür (Montazeri ve diğerleri, 2013a).

Ryan ve arkadaşları 2012 yılında yine kemoterapide oluşan bulantıda zencefilin etkisini araştırmak için doz bağımlı, plasebo kontrollü ve çift kör bir çalışma yapmıştır. Daha önce en az 1 defa kemoterapi alıp standart antiemetik tedavi rejimine rağmen bulantı yaşayan hastalar deneye dâhil edilmiştir. Deneyde kullanılan zencefil kapsülü 250 mg zencefile eşdeğer 8,5 mg gingerol + zingeron + şogaol ve saf zeytinyağı içermektedir. Plasebo kapsülde sadece saf zeytinyağı bulunmaktadır. Toplam 744 denek dört gruba ayrılmıştır. Zencefil/plasebo uygulanmasına kemoterapiden 3 gün önce başlanıp, kemoterapiden sonra 3 gün daha devam edilmiştir. Denekler aynı zamanda standart antiemetik tedavi rejimi almaya da devam etmiştir. Grup I, günde 2 defa 3 plasebo kapsül; Grup II, günde 2 defa 2 plasebo kapsül + 1 zencefil kapsül; Grup III, günde 2 defa 1 plasebo kapsül + 2 zencefil kapsül; Grup IV, günde 2 defa 3 zencefil kapsül almıştır. Denekler bulantı şiddetini 7 puanlık skalaya göre kemoterapi kürünün 1 ile 4'üncü günleri arası rapor etmiştir. Son değerlendirmede 576 denek yer almıştır. Grup II, III ve IV'de kemoterapi kürünün 1'inci günü akut bulantı şiddeti plasebo grubuna göre oldukça düşük bulunmuş olup en kuvvetli etki Grup II ve III'te görülmüştür. Araştırmacılar günlük 0,5 g – 1 g zencefil desteğinin yetişkin kanser hastalarında akut bulantı şiddetini azaltmak için yardımcı olduğunu ileri sürmüştür (Ryan ve diğerleri, 2012).

2013 yılında yapılan bir diğer çalışmada, zencefilin kemoterapi kaynaklı bulantılardaki etkileri araştırılmıştır. Randomize çift kör plasebo kontrollü deneye meme kanseri olan 80 kadın dâhil edilerek, zencefil ve plasebo grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Deneklere kemoterapiden 3 gün önce ve 3 gün sonra toplam 6 gün süresince, zencefil (günde 4 defa 250 mg) veya plasebo (günde 4 defa 250 mg nişasta) kapsülü verilmiştir. Değerlendirme için üç bölümden oluşan anket yapılmış ve sonuçlara bakıldığında beklenti bulantısı ve akut bulantı şiddeti ve sıklığının zencefil grubunda önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında zencefilin önemli bir komplikasyonu olmadığı ifade edilmektedir. Sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde standart antiemetik tedavi ile birlikte 6 gün, 1 g/gün zencefil alınması, beklenti ve akut bulantı kusmasını önlemede başarılı bulunmuştur (Ebrahimi ve diğerleri, 2013).

2015 yılında Giacosa ve arkadaşlarının yaptığı derlemede özellikle kemoterapi nedeniyle meydana gelen ve hamilelikte görülen bulantı, kusma şikâyetleri üzerinde durulmuştur. Zencefilin hamilelikte görülen bulantı, kusma tedavisi için makul ve güvenli bir alternatif olabileceği belirtilmiş, kemoterapi nedeniyle meydana gelen bulantı, kusmalarda ise yararlı olabilme ihtimali üzerinde durulmuştur. Zencefil ekstresinin prokinetik etkisinden dolayı özellikle fonksiyonel dispepsi gibi sindirim hastalıklarının tedavisinde önerilebileceği, aynı zamanda domperidon, levosulpirid ve metoklopromid gibi prokinetik ilaçların nörolojik ve endokrinolojik yan etkilerinin görüldüğü hastalarda kullanılabileceği belirtilmiştir. Tüm bu etkilere ilaveten, zencefil ekstrelerinin (günde 30 mg'dan daha yüksek dozlarda) domperidonla tedavi edilen yaşlı hastalarda görülen kardiyak nedenli ani ölümü engelleyebileceği de belirtilmiştir (Giacosa ve diğerleri, 2015).

Daha yeni bir araştırma 2016 yılında yayımlanmış olup, adrimisin-siklofosfamid tedavisi alan 34 meme kanserli hastada, randomize çift kör plasebo kontrollü çapraz bir çalışma şeklinde planlanmış, zencefilin bu hastalarda bulantı ve kusmayı azaltmada etkinliği incelenmiştir. Öncelikle ilk adrimisin-siklofosfamid kemoterapi küründe orta/şiddetli bulantı ve kusma şikâyeti olan meme kanserli hastalar kayıt altına alınmıştır. Kemoterapinin 2'nci küründe randomize olarak zencefil ve plasebo grubu oluşturulmuştur. Hastalar 2'nci kürün ilk gününden itibaren 5 gün boyunca günde 2 defa 500 mg zencefil veya plasebo almış, 3'üncü kürde zencefil ve plasebo grubundaki hastalar yer değiştirmiştir. Tüm hastalar bu kemoterapi kürleri sırasında aynı zamanda ondansetron ve deksametazon da almıştır. Her kürde yapılan 5 günlük zencefil/plasebo uygulaması boyunca bulantı şiddeti kaydedilmiştir.

Zencefil/plasebo verilmemiş olan 1'inci adrimisin-siklofosfamid küründe ortalama maksimum bulantı skoru 58 olarak bulunmuştur. Zencefil/plasebo verilen 2 ve 3'üncü adrimisin-siklofosfamid kürlerinde 33 hasta aynı kemoterapi dozlarını almış, 12 hastada kemoterapi kaynaklı nötropeni olduğu için kemoterapi dozu düşürülmüş, bu iki kürde ortalama bulantı skoru zencefil ve plasebo grupları için sırasıyla 35 ve 32 olarak bulunmuştur. Günde 2 defa 500 mg zencefil alınması güvenli bulunurken, adrimisin-siklofosfamid uygulanan meme kanseri hastalarında bulantı şiddetinin azaltılmasında ondansetron ve deksametazonun etkisine ek bir yarar sağlamadığı görülmüştür (Thamlikitkul ve diğerleri, 2016).

Emrani ve arkadaşlarının 2016 yaptığı klinik çalışmada tüberküloz tedavisi kaynaklı gastrointestinal yan etkilerde zencefillin potansiyel yararı araştırılmıştır. Zencefil ve plasebo olarak ikiye ayrılan hastalar (her grupta 30 hasta) 4 hafta boyunca tüberküloz ilaçlarını almadan yarım saat önce 500 mg zencefil (Zintoma®)/plasebo almıştır. Çalışma boyunca hastaların gastrointestinal şikâyetlerinin (bulantı, kusma, dispepsi ve karın ağrısı) yanısıra tüberküloz ilaçları nedeniyle oluşan hepatotoksisite de kayıt altına alınmıştır. Tüberküloz ilaçları nedeniyle oluşan en yaygın yan etki bulantı olup, hastaların %80'inde vardır. Plasebo grubunda ise bulantı daha yaygındır. Çalışma boyunca 16 hastada tüberküloz ilaçları nedeniyle oluşan hepatotoksisite gözlenmiştir. Zencefil grubundaki hastalarda hepatotoksisite daha az gözlenmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildir (plasebo grubunda %36,7 ve zencefil grubunda %16,7; $p = 0,07$). Sonuç olarak tüberküloz ilaçları nedeniyle oluşan gastrointestinal yan etkileri önlemede zencefillin potansiyel bir seçenek olabileceği düşünülmüştür (Emrani, Shojaei ve Khalili, 2016).

Dabaghzadeh ve arkadaşları 2014 yılında İran'da yaptıkları çalışmada antiretroviral ilaçların neden olduğu bulantı ve kusmada zencefillin etkisini araştırmıştır. Bu amaçla Temmuz 2011 – Haziran 2013 tarihleri arasında 102 adet HIV pozitif olan hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Çift kör çalışmada hastalar randomize bir şekilde ikiye ayrılmıştır. Deney grubuna 14 günlük antiretroviral ilaç rejimi boyunca, antiretroviral ilaçtan 30 dakika önce ve günde 2 defa 500 mg zencefil uygulanmıştır. Bulantı şiddeti ve kusma sayısı çalışma boyunca takip edilmiştir. Deney sonunda plasebo grubunda %90,2, zencefil grubunda ise %56,4 oranında çeşitli derecelerde bulantı hissi tespit edilmiş, hafif, orta ve şiddetli bulantı sıklığının zencefil uygulanan grupta anlamlı derecede düştüğü görülmüştür. Plasebo grubundaki hastaların %47,1'i, zencefil grubundaki hastaların %9,8'i en az bir kez kusma yaşamıştır. Sonuçlara

bakıldığında zencefilin antiretroviral ilaç kaynaklı bulantı ve kusmayı azaltmada başarılı olduğu bulunmuştur (Dabaghzadeh, Khalili, Dashti-Khavidaki, Abbasian ve Moeinifard, 2014).

Postoperatif bulantı ve kusma

1993 yılında Phillips ve arkadaşları randomize, çift kör bir çalışma tasarlayarak zencefilin etkisini metoklopramid ve plasebo ile karşılaştırmıştır. Laparoskopik olarak jinekolojik cerrahi işlemi gören ve gününbirlik yatışı olan 120 kadın hasta deneye dâhil edilmiştir. Deneyde bulantı ve kusma sıklığı ölçülmüştür. Metoklopramid ve zencefil verilen hastalarda bulantı ve kusma sıklığı sırasıyla %27 ve %21, plasebo grubunda ise %41'dir. Postoperatif ağrı kesiciye ihtiyaç, iyileşme süresi ve taburcu olma süresi tüm gruplarda aynıdır. Sedasyon, abdominal rahatsızlık, kaşıntı ve görmede bozukluk gibi olası yan etkiler açısından üç grupta da farklılık bulunmamıştır. Araştırmacılar zencefilin etkili ve ümit veren profilaktik bir antiemetik olabileceğini belirtmiştir (Phillips, Ruggier ve Hutchinson, 1993).

Ernst ve Pittler'in zencefilin bulantı ve kusma üzerine etkisini incelemek için çeşitli kriterlere göre seçtiği 6 çalışma üzerinde yaptığı bir meta analiz bulunmaktadır. Postoperatif bulantı ve kusmayı gidermedeki etkiyi inceleyen çalışmalardan ikisinde, plasebodan daha fazla ve metoklopramid eşdeğer etki görülmüştür. Operasyon öncesi yaklaşık 1 g zencefil alan ve plasebo alan grup arasında mutlak risk düşüşü açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. İnceledikleri tüm çalışmalarda, zencefilin verilen gruplarda söz konusu şikâyetlerin plaseboya göre oldukça azaldığı belirtilmiştir (Ernst ve Pittler, 2000).

Daha sonra yapılan bir meta analizde, 24 saat post-operatif bulantı ve kusma üzerinde sabit dozlarda zencefil uygulanmasının etkisi incelenmiştir. Toplam 363 hastanın yer aldığı 5 farklı randomize çalışmada zencefil kullananlarda post-operatif bulantı/kusma ve post-operatif kusma için risk oranı sırasıyla 0,69 ve 0,61 olarak ifade edilmiştir. Sadece 1 yan etki (abdominal rahatsızlık) rapor edilmiştir. Bu meta analiz 1 g ve üzerindeki sabit dozlarda zencefil kullanımının plaseboya göre daha etkili olduğunu ortaya koymuştur (Chaiyakunapruk, Kitikannakorn, Nathisuwan, Leeprakoboon ve Leelasettagool, 2006).

2013 yılında Montazeri ve arkadaşlarının yaptığı randomize çift kör bir çalışmada, 160 denek iki gruba ayrılarak biri zencefil (Zintoma® kapsül), diğeri ise plasebo (nohut tozu

kapsülleri) grubu olarak tasarlanmıştır. Operasyondan 1 saat önce denekler 4 adet zencefil veya plasebo kapsül almıştır. Bulantı ve kusmanın şiddeti postoperatif 2, 4 ve 6'ncı saatlerde VAS skoru kullanılarak ve bir anket uygulanarak değerlendirilmiştir (0 = bulantı yok, 1-3 = zayıf şiddette bulantı, 4-6 = orta şiddette bulantı, 7-9 = şiddetli bulantı, 10 = çok şiddetli bulantı). Postoperatif ortalama bulantı skoru 2'nci saatte zencefil grubunda oldukça düşük bulunmuş olup, 4 ve 6'nci saatlerde zencefil grubunda daha düşük olmakla birlikte her iki grup arasında önemli bir fark görülmemiştir. Operasyondan 2, 4, 6 saat sonra VAS skoru sırasıyla zencefil için $2,9 \pm 2,1$; $3,1 \pm 2,1$; $3,4 \pm 2,1$, plasebo için $3,5 \pm 1,9$; $3,4 \pm 1,9$; $3,7 \pm 2,3$ olarak bulunmuştur. Kusma açısından iki grup arasında önemli bir fark bulunmamaktadır. Sonuçlar değerlendirildiğinde zencefilin postoperatif bulantıyı azaltmada etkili olduğu belirtilmiştir (Montazeri ve diğerleri, 2013b).

Hunt ve arkadaşlarının 2012 yılında Amerika'da yaptığı çalışmada, günübirlik cerrahi operasyonlar geçiren hastalardaki postoperatif bulantının zencefil uçucu yağının da kullanıldığı aromaterapi uygulamaları ile tedavi edilemeyeceği araştırılmıştır. Erişkin, deneye rızası olan, koagülasyon bozukluğu veya aromaterapi ajanlarına alerjisi olmayan hastalar çalışmaya alınmış, bir gruba zencefil uçucu yağı, diğer gruba uçucu yağ karışımı (zencefil + nane + kakule) ve üçüncü gruba ise izopropil alkol uygulanmıştır. Bulantı 1-3 arası derecelendirilmiştir. Aromaterapi ajanı bir gazlı beze emdirilmiş, hastalara 3 defa kuvvetlice inhale ettirilmiş, inhalasyondan 5 dakika sonra bulantının tekrar derecelendirilmesi istenmiştir. Kusma durumu görülen hastalarda kusma sayısı kaydedildikten sonra hastanın talebine göre antiemetik ilaçlar da verilmiştir. Toplam 1151 hastadan 303'ü çalışmaya dâhil edilmiş, 301 tanesi değerlendirmeye alınmıştır. Plasebo (tuzlu su) ile karşılaştırıldığında karışım ve zencefil uçucu yağı bulantı derecesini önemli ölçüde düşürmüştür, izopropil alkolde böyle bir düşme gözlenmemiştir. Karışım uçucu yağ ve zencefil uçucu yağı inhale eden hastalarda antiemetik ilaç talebi plaseboya göre azalmıştır. Sonuçlara bakıldığında aromaterapinin postoperatif bulantı için etkili bir tedavi olarak değerlendirilebileceği, aynı zamanda ucuz, noninvaziv olmasının avantaj olduğu ve hastaların kendi başlarına gerektiğinde uygulayabileceği belirtilmiştir (Hunt ve diğerleri, 2012).

Bir diğer çalışmada, günübirlik cerrahi operasyon geçiren hastalara ondansetrona ek olarak verilen zencefilin kusma ve bulantı üzerine etkisi araştırılmıştır. Çift kör randomize kontrollü olarak tasarlanan deneye her iki cinsiyetten, 20 - 45 yaşları arasında, 100 hasta

dâhil edilmiştir. Anestezi indüksiyonundan 1 saat önce bir gruba 4 mg intravenöz ondansetron ve 2 plasebo kapsül, bir başka gruba 4 mg intravenöz ondansetron ve 2 zencefil kapsül (500 mg toz edilmiş zencefil içerir) verilmiştir. Kusma ve bulantı durumu 0,5, 1, 2, 4, 6, 12 ve 18'inci saatlerde kaydedilmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde zencefil + ondansetron kombinasyonunun postoperatif bulantı ve kusma insidansını anlamlı derecede düşürdüğü görülmüştür. Bu sebeple gününbirlik cerrahi operasyonlarda profilaktik amaçlı kullanılabileceği belirtilmiştir (Mandal ve diğerleri, 2014).

2015 yılında Adib-Hajbaghery ve Hosseini nefrektomi sonrası bulantı ve kusma üzerine zencefil uçucu yağının inhale edilmesinin etkisini araştırmıştır. Toplam 120 nefrektomi hastası randomize olarak tedavi (zencefil) ve kontrol (plasebo) grubu olarak ikiye bölünmüştür. Tedavi grubunda; 2x2 boyutlarında gazlı beze 2 damla zencefil uçucu yağ damlatılarak nefrektomiden sonra hastanın yakasına iliştilmiş, 2 saat süresince her 30 dakikada bir uçucu yağ tatbiki tekrar edilmiştir. Kontrol grubunda tuzlu su kullanılmıştır. Bulantı derecesi tedavi uygulanan 2 saat süresince her 30 dakikada bir ve operasyondan 6 saat sonra belirlenmiştir. Operasyondan 30 dakika sonra ortalama bulantı yoğunluğu tedavi ve kontrol gruplarında sırasıyla $7,09 \pm 1,59$ ve $7,40 \pm 1,71$ olarak bulunmuştur. 2 saat ve 6 saat sonra ise tedavi grubunda sırasıyla $0,88 \pm 0,78$, $2,58 \pm 1,35$; kontrol grubunda $4,80 \pm 1,87$, $2,58 \pm 1,35$ olarak bulunmuştur. Zencefil uçucu yağının inhale edilmesi postoperatif bulantı ve kusmada yararlı bulunmuş olup kullanımı tavsiye edilmiştir (Adib-Hajbaghery ve Hosseini, 2015).

Kalava ve arkadaşları 2013 yılında Amerika'da yaptıkları çift kör randomize çalışmada, zencefilin sezaryan hastalarında bulantı ve kusmayı tedavi edici etkisini araştırmıştır. Spinal epidural anestezi altındaki 239 hamile kadın deneye dâhil edilmiştir. Zencefil grubunda 116 denek, plasebo grubunda 123 denek bulunmaktadır. Denekler standart preoperatif antiemetik tedaviye ek olarak, anesteziden 30 dakika önce ve ameliyattan 2 saat sonra 1 g zencefil veya plasebo almıştır. İntraoperatif bulantı insidansı zencefil grubunda %52 ve plasebo grubunda %61, kusma insidansı zencefil grubunda %27,35 ve plasebo grubunda %36,59 olarak bulunmuştur. Zencefil grubunda kusma sayısı plaseboya göre daha azdır. Postoperatif 0, 2, 2,5 ve 24'üncü saatlerde bulantı ve kusma insidansının istatistiksel olarak farklı olmadığı, aynı zamanda ağrı ve ateşte de fark bulunmadığı belirtilmiştir. Zencefil grubunun plaseboya karşı intraoperatif bulantıyı azalttığı, fakat bulantı insidansı, kusma insidansı veya ağrıda intraoperatif ve postoperatif bir fark görülmediği belirtilmiştir (Kalava ve diğerleri, 2013).

Amouee ve arkadaşları da benzer çalışmayı 2016 yılında yapmış, spinal anestezi altındaki sezaryan hastalarında zencefilin bulantı ve kusmayı tedavi edici etkisini incelemek üzere randomize çift kör çalışma tasarlamıştır. Hastaneye başvuran 70 hamile kadın rastgele olarak iki gruba ayrılmıştır. Denekler sezaryandan 1 saat önce 30 mL su ile kendilerine verilen kapsülü almıştır (zencefil kapsülü 250 mg zencefil rizom tozu, plasebo 250 mg pirinç unu içermektedir). Deneye dâhil edilen kadınlarda tekli gebelik olup, enine abdominal-rahim kesisi ve %5 lidokain ile spinal anestezi uygulanması yapılmıştır. Kusma sıklığı, sezaryan sırasında ve sonrasındaki 0,5, 1, 2, 4 ve 6'ncı saatlerde antiemetik ihtiyacı değerlendirilmiştir. Bulantı şiddeti ve kusma sezaryan sonrası zencefil grubunda daha düşük bulunmuştur. Sezaryan sırasında zencefil grubunda % 31,4 oranında orta derecede bulantı, plasebo grubunda %51,4 oranında şiddetli derecede bulantı olmuştur. Yine sezaryan sırasında kusma oranı zencefil grubunda %20, plasebo grubunda %62,9'dir. Sezaryan sırasında VAS skoru belirlenen bulantı şiddeti ve kusma şiddeti zencefil grubu için sırasıyla $2,8 \pm 2,8$ ve $1 \pm 0,5$; plasebo grubu için $6,3 \pm 3,4$ ve $2,7 \pm 2,7$ olarak belirlenmiştir. Aynı şekilde sezaryandan yarım saat sonra bulantı şiddeti ve kusma şiddeti sırasıyla zencefil grubu için $1,3 \pm 0,6$ ve $0,6 \pm 0,3$, plasebo grubu için $3,1 \pm 3$ ve $1,6 \pm 0,7$ olarak tespit edilmiştir. Zencefil grubunda sezaryan sırasında ve sonrasında antiemetiklere anlamlı olarak daha az ihtiyaç duyulmuş ve herhangi bir yan etki görülmemiştir. Bu sonuçlara göre zencefilin spinal anestezi sırasında oluşan bulantı ve kusmayı azaltmada etkili olduğu ifade edilmiştir (Amouee, Montazeri, Zadeh ve Ghorbani, 2016).

Aynı yıl Zeraati ve arkadaşları da benzer bir çalışma yayımlamıştır. Çift kör randomize deneyde, spinal anestezi altında sezaryan olan 92 hamile kadın zencefil ve plasebo grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Sezaryandan 1 saat önce zencefil grubu 30 mL su içinde 25 damla zencefil ekstresi, plasebo grubu 30 mL su içmiştir. Operasyon sırasında, operasyondan 2 ve 4 saat sonra bulantı ile kusma şiddeti değerlendirilerek istatistiksel analiz yapılmıştır. Sezaryan sırasında bulantı ve kusmayı önlemede zencefil başarılı bulunurken, operasyondan 2 saat ve 4 saat sonra zencefil ve plasebo grubu arasında bulantı ve kusmayı önlemede anlamlı bir fark bulunmamıştır. Zeraati ve arkadaşları elde ettikleri sonuçların ışığında, zencefil ekstresinin spinal anestezi altındaki sezaryanda bulantı ve kusmayı önlemek için kullanılabileceğini rapor etmiştir (Zeraati, Shahinfar, Hesari, Masrorniya ve Nasimi, 2016).

Analjezik ve antiinflamatuvar etkisi

2010 yılında Black ve arkadaşları zencefilin kas ağrılarındaki etkisini araştırmak için çift kör plasebo kontrollü randomize bir çalışma yapmıştır. Deney gruplarından ilkinе çiğ (34 denek), ikincisine ise su banyosunda 100°C’de 3 saat ısıtıldıktan sonra oda sıcaklığında kurutulmuş zencefil (40 denek) verilmiştir. Denekler 11 gün boyunca günde 2 g zencefil (çiğ veya ısıya maruz bırakılmış) veya plasebo almıştır. Deneklerde ağrı ve inflamasyonu indüklemek için 18 eksantrik dirsek hareketi yaptırılmıştır. Ağrı yoğunluğu, algılanan efor, plasma PGE₂ seviyesi, kas hacmi, hareket alanı ve izomerik güç egzersiz öncesinde ve egzersizden 3 gün sonra ölçülmüştür. Plasebo ile karşılaştırıldığında çiğ ve ısıya maruz bırakılmış zencefil alımı eksantrik egzersizden 24 saat sonra ağrıda benzer oranda anlamlı bir istatistiksel azalma sağlamıştır. Bu çalışma günlük zencefil desteğinin, çiğ veya ısıtılmış olması fark etmeksizin, egzersiz indüklü kas incinmelerinden kaynaklanan ağrıyı orta/yüksek derecede azalttığını göstermiştir (Black, Herring, Hurley ve O’Connor, 2010).

Benzer bir çalışma daha sonra Matsumura ve arkadaşları tarafından yapılarak egzersiz öncesi alınan zencefil desteğinin kas hasarında ve gecikmiş kas ağrısındaki etkisi araştırılmıştır. Bunun için rastgele olarak ayrılan zencefil ve plasebo grubundaki denekler, egzersiz öncesi 5 gün boyunca günde 4 g zencefil/plasebo almıştır. Toplam 20 denek kas hasarını indüklemek için yüksek yoğunluklu dirsek eksantrik egzersiz protokolünü uygulamıştır. Kas hasarı ve gecikmiş kas ağrısı ile alakalı parametreler zencefil desteği öncesinde ve egzersizden sonraki 4 gün boyunca ölçülmüştür. Sonuçlar değerlendirildiğinde zencefil desteğinin ağır egzersiz sonrası kas kuvvetinin düzelmesi için kullanılabileceği fakat kas hasarı ve gecikmiş kas ağrısı ile alakalı parametrelere etki etmediği belirtilmiştir (Matsumura, Zavorsky ve Smoliga, 2015).

Terry ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı derlemede zencefilin analjezik etkisi gözden geçirilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen 6 deneyin 2’si osteoartrit, 1’i dismenore kalan 3’ü deneysel olarak oluşturulmuş akut kas ağrısında zencefilin etkisini araştırmıştır. Dâhil edilen makalelerin metodolojik kalitesi çok değişken olmakla birlikte, deneylerde zencefilin sübjektif olarak ağrıyı azalttığı rapor edilmiştir. Ancak deneylerin iyi tasarlanmaması sebebiyle zencefilin analjezik etkisi ile ilgili bulgular yetersiz olarak değerlendirilmiştir (Terry, Posadzki, Watson ve Ernst, 2011).

Mahluji ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada zencefilin tip-2 diyabet hastalarında antiinflamatuvar etkisini araştırmıştır. Tip-2 diyabetli hastalarda pro-inflamatuvar sitokinler (IL-6 ve TNF- α) ve akut faz proteini hs-CRP üzerinde zencefilin etkisi değerlendirilmiştir. Zencefil ve plasebo grubu olarak ikiye ayrılan 64 hasta, 2 ay boyunca günde 2 adet zencefil/plasebo tableti almıştır. IL-6, TNF- α ve hs-CRP düzeyleri deney öncesinde ve sonrasında ölçülmüştür. Zencefil desteği IL-6, TNF- α ve hs-CRP düzeylerini başlangıç değerlerine göre önemli ölçüde düşürmüştür. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında TNF- α ve hs-CRP düzeyleri zencefil grubunda istatistiksel olarak daha düşüktür ($p = 0,016$). IL-6 düzeylerinde ise zencefil grubu ve plasebo grubu arasında anlamlı bir fark yoktur. Sonuç olarak oral zencefil desteğinin inflamasyonu azalttığı için tip-2 diyabet hastalarında görülen bazı kronik komplikasyon risklerini düşürebileceği belirtilmiştir (Mahluji, Ostadrahimi, Mobasseri, Attari ve Payahoo, 2013a).

Maghbooli ve arkadaşları 2014 yılında zencefilin migren ataklarını önlemedeki etkisini sumatriptan ile karşılaştırmak için bir çalışma yapmıştır. Çift kör randomize klinik deneyde aurasız migreni olan 100 hasta zencefil (250 mg tek doz) ve sumatriptan (50 mg tek doz) grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Ağrının başlama zamanı, şiddeti, başlaması ve ilaç alımı arasındaki süre, ardışık 5 migren atağındaki cevap hastalar tarafından kaydedilmiştir. Deneyin başlamasından 1 ay sonra, hastaların tedavinin etkinliğinden memnuniyeti ve devam etmek konusunda istekli olup olmadıkları değerlendirilmiştir. Her iki grupta da ilacın alınmasından 2 saat sonra baş ağrısı önemli ölçüde azalmıştır. Zencefil ve sumatriptanın etkisi benzer bulunmuştur. Klinik yan etkiler zencefil kullananlarda daha az gözlenmiştir. Hastaların memnuniyeti ve devam etme konusundaki istekleri arasında fark bulunmamaktadır. Bu sebeplerle zencefilin migren ataklarının tedavisinde etkinliği sumatriptanla karşılaştırılabilir düzeydedir ve daha iyi yan etki profiline sahip olduğu için migren atakları için uygun bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir (Maghbooli, Golipour, Moghimi-Esfandabadi ve Yousefi, 2014).

Zehsaz ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları çalışmada zencefilin uzun mesafe koşucularında plazma IL-1 β , IL-6 ve TNF- α üzerindeki etkisini araştırmıştır. Bu amaçla, 28 uzun mesafe koşucusu zencefil ve plasebo grubu olarak rastgele ikiye ayrılmış, 12 haftalık deney süresince koşuculara aynı egzersiz programı uygulanmıştır. Deney başlamadan 3 gün önce, deney başladıktan sonra 6 ve 12'inci haftalarda Bruce testi ile egzersizlerin ve zencefil desteğinin fizyolojik etkileri değerlendirilmiştir. İlk 6 haftalık

egzersiz protokolü tamamlandığında, koşucular 6 hafta boyunca günde 3 defa 500 mg zencefil kapsülü veya plasebo almıştır. Bruce testi öncesinde ve sonrasında alınan kan örneklerinde IL-1 β , IL-6 ve TNF- α seviyeleri ölçülmüş, bu parametrelerin 12'nci hafta sonunda ve 6-12'nci haftalar arasında ölçülen ortalama seviyeleri zencefil grubunda anlamlı ölçüde değişmiştir. Bulgular 6 hafta boyunca zencefil desteği alınmasının, egzersiz sonrası artan plazma pro-inflamatuvar sitokin seviyelerini azalttığını göstermektedir (Zehsaz, Farhangi ve Mirheidari, 2014).

2015 yılında Lakhan ve arkadaşları aralarında zencefilin de olduğu Zingiberaceae familyasına ait bazı bitkiler üzerinde bir meta analiz yapmıştır. Daha önce prelinik çalışmalarda bu familyadaki bazı bitkilere ait çeşitli ekstrelerin analjezik etkileri gösterilmiştir. Elektronik veritabanlarından randomize çift kör plasebo kontrollü deneyler seçilmiştir. Günde 510 mg dozda 3 ay süresince kullanılan zencefil ekstresi plaseboya göre ağrı üzerinde kaydadeğer bir azalmaya neden olmazken, 1000-2000 mg arasında kullanılan dozlar oldukça başarılı bulunmuştur. Bununla birlikte zencefil ekstresi ve NSAİ grubu ilaçlarda artmış kanama riski bulunmakta olup bu riski karşılayacak herhangi bir deney yoktur (Lakhan, Ford ve Tepper, 2015).

Dismenore ve menorajide kullanımı

Ozgoli ve arkadaşları 2009 yılında İran'da yaptıkları çalışmada primer dismenore tedavisinde zencefil, mefenamik asit ve ibuprofenin etkilerini mukayese etmiştir. Çift kör karşılaştırılmalı bir deney olarak tasarlanan çalışmada üniversite öğrencileri (150 kişi, 18 yaş ve üstü) üç eşit gruba ayrılmıştır. Menstrüasyonun başlangıç gününden itibaren denekler 3 gün boyunca günde 4 defa 250 mg toz edilmiş zencefil rizomu, 250 mg mefenamik asit veya 400 mg ibuprofen almıştır. Sözel çok boyutlu skorelama sistemi kullanılarak primer dismenore şiddeti belirlenmiştir. Bir menstrual döngü sonrasında gruplar arasındaki ağrının şiddeti, azalması ve tedaviden memnuniyet karşılaştırılmıştır. Tedavi uygulanan tüm gruplarda primer dismenore semptomları azalmış olmakla birlikte, ağrının şiddeti, azalması ve tedaviden memnuniyet açısından bir fark bulunmamıştır. Tedavi gruplarında herhangi önemli bir yan etki de görülmemiştir (Ozgoli, Goli ve Moattar, 2009b).

2012 yılında Rahnama ve arkadaşları benzer bir çalışma yapmıştır. Orta veya şiddetli primer dismenore yaşayan 120 kız öğrenci deneye dâhil edilmiş, 1 aylık aralıklarla iki farklı tedavi

protokolü uygulanan denekler, zencefil ve plasebo olarak eşit iki gruba ayrılmıştır. Denekler her iki protokolde de günde 3 defa 500 mg zencefil/plasebo içeren kapsüller almıştır. Deneyde 1'inci protokolde menstrual periyodun başlamasından 2 gün öncesinden itibaren ve menstrual periyodun ilk 3 günü zencefil/plasebo verilmiştir. Sonrasında (2'nci protokolde) sadece menstrual periyodun ilk 3 günü zencefil/plasebo verilmiştir. Ağrı şiddeti VAS ile tespit edilmiş, ağrı şiddetinde 1'inci protokolde 1,4 puan, 2'nci protokolde 2 puan düşme gözlenmiştir. Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde her iki protokolde de ağrı şiddeti önemli derecede azalırken, ağrı süresi sadece protokol 1 de önemli düzeyde azalmıştır (Rahnama, Montazeri, Huseini, Kianbakht ve Naseri, 2012).

Daily ve arkadaşları 2015 yılında, PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Kore, Çin ve Hindistan veritabanlarını da içeren 12 veritabanında literatür çalışması yaparak, zencefilin primer dismenore semptomlarını hafifletici etkisini kanıtlayan çalışmaların bir meta analizini yapmıştır. PVAS kullanılarak değerlendirme yapılmıştır. Menstrüal siklusun ilk 3-4 gününde alınan 750 mg-2000 mg toz edilmiş zencefil ve plasebonun etkileri karşılaştırıldığında, primer dismenore semptomlarında PVAS skorunun önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir (Daily, Zhang, Kim ve Park, 2015a). 2016 yılında Chen ve arkadaşları benzer bir meta analiz yapmıştır. Randomize kontrollü deneylerde oral zencefilin etkisi plasebo veya oral ilaç tedavisi (NSAI veya oral kontraseptif) alan kadınlarla karşılaştırılmıştır. Meta analize 6 çalışma dâhil edilmiştir. Deneylerin 4'ünde sadece primer dismenore yaşayan kadınlar bulunmaktadır. Plasebo ve zencefil karşılaştırıldığında ağrı şiddetini azaltmada zencefil daha etkili bulunmuştur. NSAI olan mefenamik asit ve zencefil arasında kayda değer bir fark bulunmamıştır. Mevcut verilere bakılarak oral zencefil uygulanması dismenoredeki menstrual ağrıda etkili bir tedavi olarak önerilebilir (C. X. Chen, Barrett ve Kwekkeboom, 2016).

Kashefi ve arkadaşları 2015 yılında zencefilin menoraajide etkisini araştırmak için 92 lise öğrencisinin katıldığı bir çalışma yapmıştır. Denekler ardışık 6 menstrual siklus boyunca takip edilmiş ve 4 gün boyunca (siklustan 1 gün önce başlayıp siklusun 3'üncü günü dâhil) günde 3 defa 250 mg zencefil veya plasebo almış, 3 siklus boyunca bu uygulamaya devam etmiştir. Zencefil grubunda menstrual kanama miktarı 3 siklus boyunca başlangıca ve plasebo grubuna göre belirgin derecede azalmıştır. Sonuçlara bakıldığında zencefilin menoraaji için etkili bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir (Kashefi, Khajehei, Alavinia, Golmakani ve Asili, 2015).

Osteoartritte kullanımı

Altman ve Marcussen 2001 yılında *Zingiber officinale* ve *Alpinia galanga*'nın standardize ekstresi olan EV.EXT77'nin (2,5 g zencefil/0,5 g havlıcan rizomuna eş 255 mg ekstre) osteoartrit hastalarında etkinlik ve güvenliğini araştırmıştır. Osteoartritli orta/yüksek ağrı duyan 261 hastada, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çok merkezli ve paralel gruplu 6 haftalık bir çalışma tasarlanmıştır. Hastalar günde 2 defa zencefil/plasebo almıştır. Değerlendirme yapılan 247 hastada, diz ağrısı azalan deneklerin oranı zencefil grubunda plasebo grubuna göre daha fazladır (sırasıyla %63 ve %50). Ayrıca asetaminofen tedavisine zencefil grubunda daha az ihtiyaç olmuştur. İki grubun da yaşam kalitesindeki değişiklik eşit düzeyde bulunmuştur. Zencefil grubundaki deneklerde gastrointestinal yan etki daha fazladır (zencefil grubu 59, plasebo grubu 21). Yüksek saflıktaki standardize zencefil ekstresi osteoartrit semptomlarını azaltmada istatistiksel olarak önemli ölçüde etkili bulunmuş olup, güvenlik profili iyi ve gastrointestinal yan etkileri ılımlıdır (Altman ve Marcussen, 2001).

2005 yılında Haghighi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada osteoartritli hastalarda zencefil ekstresi ve ibuprofenin etkileri karşılaştırılmıştır. Orta şiddette ağrısı olan 120 osteoartritli hasta, çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmaya dâhil edilmiş, 40'ar kişilik üç gruba ayrılmıştır (zencefil, ibuprofen ve plasebo). Çalışma başlangıcında 1 haftalık arınma periyodundan sonra hastalara 1 ay boyunca 2x15 mg zencefil ekstresi, plasebo veya 3x400 mg ibuprofen verilmiştir. Klinik değerlendirmede ağrı (VAS), dinlenme ağrısı, eklem şişlik ölçüsü ve eklem hareket açısı dikkate alınmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında, zencefil ve ibuprofen gruplarında semptomlar anlamlı derecede azalmıştır. Uygulanan 1 aylık tedavi sonrası VAS skoru ve dinlenme ağrısı plasebo grubunda oldukça yüksektir, ancak zencefil ve ibuprofen grupları arasında bu değerler açısından herhangi bir fark bulunmamaktadır (Haghighi, Khalvat, Toliat ve Jallaei, 2005).

Leach ve Kumar, konu üzerinde 2008 yılında yayımladıkları meta analizde, yapılan çalışmaların yeterince homojen olmadığından yakınmıştır. Ağrı şiddeti açısından zencefil ekstresi (110 denek), plasebo (111 denek) ile kıyaslandığında kullanılabileceğini destekleyen ve desteklemeyen sonuçlar olduğu görülmüştür. İbuprofen alan denekler (96 denek), zencefil alan deneklerle (110 denek) karşılaştırıldığında, ibuprofen grubunda ağrı şiddetinde daha fazla azalma olmuştur. Bunun dışındaki yine plasebo kontrollü iki ayrı çalışma değerlendirildiğinde, plasebo (71 denek) veya zencefil alan (70 denek) gruplar

arasında sakatlık ve fonksiyonel kapasite açısından çalışmalardan sadece birinde sonuçların kayda değer olduğu belirtilmiştir. Bir diğer çalışmada, sakatlanma ve fonksiyonel kapasite açısından ibuprofen grubu (56 denek) zencefil grubuna (56 denek) göre daha etkili çıkmıştır. Bununla beraber gastrointestinal yan etki açısından zencefil grubunun ibuprofene göre daha tolere edilebilir ifade edilmiştir. Bu meta analizde zencefilin osteoartritte kullanımını destekleyecek yeterli kanıt bulunamamıştır. Fakat çalışmalar arasındaki heterojenlik oldukça fazladır. Yöntem ve dozajla ilgili gerekli düzenlemeler yapılarak tasarlanacak yeni çalışmaların, zencefilin osteoartritte kullanımının değerlendirilmesinde yararlı olabileceği belirtilmiştir (Leach ve Kumar, 2008).

2013 yılında Paramdeep, NSAI ilaçların yan etkileri sebebiyle alternatif olarak zencefilin osteoartrit hastalarında aynı amaçla kullanılmasındaki etkinliğini ve tolere edilebilirliğini araştırmıştır. 60 deneğin katıldığı çalışmada denekler rastgele üç gruba ayrılmıştır. Grup I'e 50 mg diklofenak tablet ve plasebo kapsül, Grup II'ye 750 mg toz edilmiş zencefil içeren kapsül ve plasebo kapsül, Grup III'e 750 mg toz edilmiş zencefil içeren kapsül ve 50 mg diklofenak tablet verilmiştir. Etkinlik değerlendirmesi 12 hafta süresince 2 haftada bir yapılmıştır. Tüm çalışma boyunca yan etkiler kaydedilmiştir. Her üç grupta da önemli ölçüde düzelme görülmüştür. Bu üç grup karşılaştırıldığında Grup III'deki hastalar daha fazla iyileşme göstermiştir. Yan etki bakımından üç grupta da önemli bir istatistiksel fark bulunmamaktadır. Araştırmacılar zencefilin osteoartrit semptomlarının azalmasına katkı sağladığını ve kabul edilebilir güvenlik profiline sahip olduğunu belirtmiştir (Paramdeep, 2013).

Bartels ve arkadaşları 2015 yılında osteoartritli hastalarda oral zencefil kullanımının güvenilirliği ve etkinliği üzerinde bir meta analiz yapmıştır. Erişkin osteoartritli hastalarda randomize kontrollü deneylerde oral zencefil tedavisinin etkisi incelenmiş, ağrı ve sakatlıkta azalmalar meydana geldiği gözlenmiştir. Taranan 122 çalışmadan 117'si çıkartılmış ve ancak kalan 5 çalışma (593 hasta) meta analizde kullanılmıştır. Zencefil alınmasını takiben ağrının ve sakatlığın istatistiksel olarak önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Sonuç olarak zencefil, osteoartrit tedavisinde makul derecede etkili ve güvenli bulunmuştur (Bartels ve diğerleri, 2015).

2016 yılında Naderi ve arkadaşları zencefil desteğinin bazı inflamasyon markerları üzerine etkisini araştırmıştır. Çift kör, randomize plasebo kontrollü 3 ay süren deneye, 120 orta

şiddetli ağrılı osteoartrit hastası dâhil edilmiştir. Hastalar zencefil ve plasebo grubu olarak ikiye bölünmüş, her iki grup 3 ay boyunca günde 2 defa 500 mg'lık kapsüller almıştır. Plasebo grubunun aldığı kapsülde 500 mg nişasta bulunmaktadır. Başlangıçta ve deney sonrasında alınan serum örnekleri deneyin sonuna kadar -70°C 'de saklanmıştır. Başlangıçta ölçülen inflamasyon markerları (NO ve hs-CRP) her iki grupta da benzer değerlerde çıkmıştır. 3 aylık uygulama süresinin sonunda zencefil grubunda serum NO ve hs-CRP değerleri plasebo grubuna göre daha fazla azalmıştır. Günlük 1 g toz edilmiş zencefilin osteoartrit hastalarında uygun bir destek olarak tavsiye edilebileceği belirtilmiştir (Naderi, Mozaffari-Khosravi, Dehghan, Nadjarzadeh ve Huseini, 2016).

Kan glukoz ve lipid metabolizması üzerine etkisi

Alizadeh-Navaei ve arkadaşları 2008 yılında zencefilin kan lipid profili üzerine etkisini incelemiştir. Çift kör deneyde hastalar randomize olarak zencefil (45 denek) veya plasebo (40 denek) grubu olarak ikiye ayrılmıştır. 45 gün süresince zencefil grubu günde 3 defa 1 g toz edilmiş zencefil içeren kapsül, plasebo grubu günde 3 defa 1 g laktoz kapsülü almıştır. Peptik ülser, diyabet, hipotroid, nefrotik sendrom hastaları, alkol kullanan veya hamile olan denekler çalışmaya dâhil edilmemiştir. Tedavi öncesi ve sonrası lipid profili enzimatik olarak tahlil edilmiştir. Zencefil grubunda LDL seviyesindeki düşüş ve HDL seviyesindeki yükseliş plasebo grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Ancak plasebo grubunda VLDL seviyesindeki düşüş zencefil grubuna göre daha yüksektir (Alizadeh-Navaei ve diğerleri, 2008).

2013 yılında Mahluji ve arkadaşları zencefilin kan glukoz seviyesi, HbA1c ve insülin direncine etkisini araştırmıştır. Randomize çift kör plasebo kontrollü deneyde 64 hasta zencefil ve plasebo grupları olarak ikiye ayrılmış, günde 2 g zencefil/plasebo almıştır. Diyet kaydı, antropometrik ölçümler, açlık kan şekeri, HbA1c, kan lipid profili (total kolesterol, total trigliserit, LDL, HDL), HOMA-IR, QUICKI ölçümleri deney başlangıcı ve 8 haftalık deney süresinden sonra ölçülmüştür. Deney sonrası zencefil ile plasebo grupları karşılaştırıldığında, zencefil grubunda insülin (sırasıyla $11,0 \pm 2,3$; $12,1 \pm 3,3$; $p = 0,001$), LDL (sırasıyla $67,8 \pm 27,2$; $89,2 \pm 24,9$; $p = 0,04$), total trigliserit (sırasıyla $127,7 \pm 43,7$; $128,2 \pm 37,7$; $p = 0,03$) seviyeleri ve HOMA-IR indeksi (sırasıyla $3,9 \pm 1,09$; $4,5 \pm 1,8$; $p = 0,002$) daha düşük bulunmuştur. QUICKI ($0,313 \pm 0,012$; $0,308 \pm 0,012$; $p = 0,005$) değeri ise zencefil grubunda daha yüksek çıkmıştır. Açlık kan şekeri, total kolesterol, HDL ve HbA1c

seviyelerinde önemli değişiklikler olmamıştır. Sonuç olarak zencefil desteğinin insülin duyarlılığını arttırdığı ve lipid profilinde bazı parametreleri düzelttiği, bu sebeple tip-2 diyabet komplikasyonlarını azaltmada yararlı olabileceği belirtilmiştir (Mahluji ve diğerleri, 2013b).

Khandouzi ve arkadaşları 2015 yılında tip-2 diyabet hastalarında açlık kan şekeri, HbA1c, apolipoprotein B, apolipoprotein A-I ve MDA seviyeleri üzerinde zencefilin etkilerini araştırdıkları bir çalışma yayımlamıştır. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü deneyde toplam 41 hasta (zencefil grubunda 22 hasta, plasebo grubunda 19 hasta) 12 hafta boyunca günde 2 g toz edilmiş zencefil/plasebo almıştır. Deneyden önce ve sonra açlık kan şekeri, HbA1c, apolipoprotein B, apolipoprotein A-I ve MDA seviyeleri ölçülmüştür. Başlangıç değerleri ve plasebo grubu ile karşılaştırıldığında zencefil grubunda açlık kan şekeri, HbA1c, apolipoprotein B, apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ve MDA seviyeleri oldukça düşmüş, apolipoprotein A-I seviyesi ise yükselmiştir. Bu bulgular ışığında oral zencefil alımının tip-2 diyabet hastalarında bazı kronik komplikasyon risklerini azaltmada yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır (Khandouzi ve diğerleri, 2015).

Benzer bir çalışmayı Arablou ve arkadaşları da 2014 yılında yayımlamıştır. Araştırmacılar zencefilin tip-2 diyabetli hastalar üzerinde etkisini araştırdıkları çalışmayı, 70 tip-2 diyabet hastası üzerinde çift kör plasebo kontrollü olarak tasarlamıştır. Hastalar zencefil ve plasebo grubu olarak ikiye ayrılmış, 12 hafta boyunca günde 2 defa 800 mg toz edilmiş zencefil veya 1600 mg buğday unu (plasebo) almıştır. Deneyden önce ve sonra kan glukoz düzeyi, lipid parametreleri, CRP, PGE₂ ve TNF- α değerleri ölçülmüştür. Zencefilin plasebo grubuna göre HbA1C, insülin, HOMA-IR, trigliserit, total kolesterol, CRP and PGE₂ seviyelerini oldukça düşürdüğü görülmüştür. HDL, LDL ve TNF- α seviyeleri açısından ise zencefil ve plasebo grubunda anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Araştırmacılar elde ettikleri sonuçlar ışığında zencefilin diyabet komplikasyonlarını önlemede etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini ileri sürmüştür (Arablou ve diğerleri, 2014).

2014 yılında Mozaffari-Khosravi ve arkadaşlarının yaptığı randomize çift kör plasebo kontrollü bir deneyde, 88 diyabetli hastadan zencefil ve plasebo grupları oluşturulmuştur. Zencefil grubuna 8 hafta süresince günde 3 g zencefil rizom tozu içeren kapsül verilmiştir. Deneyin başında ve sonunda HbA1c, fruktozamin, açlık kan şekeri seviyesi, açlık insülin düzeyi ve benzeri parametreler ölçülmüştür. Açlık kan şekeri seviyesinin ortalaması zencefil

grubunda %10,5 düşerken, plasebo grubunda %21 artmış, HbA1c seviyesindeki ortalama değişimleri de buna paralellik göstermektedir. Sonuç olarak günde 3 g zencefil desteğinin diyabetli hastalar için yararlı bulunduğu belirtilmiştir (Mozaffari-Khosravi, Talaei, Jalali, Najarzadeh ve Mozayan, 2014).

Daily ve arkadaşları 2015 yılında zencefil kullanımının diyabet tedavisinde etkisini araştırmak için 5 adet randomize kontrollü deney kullanarak bir meta analiz yapmıştır. Zencefil rizomununun açlık kan şekeri ile HgbA1c değerlerini önemli ölçüde düşürdüğü, fakat açlık kan insülini ve HOMA-IR değerlerinde önemli bir değişikliğe sebep olmadığı belirtilmiştir. Çalışmada zencefilin, diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte tip-2 diyabette etkili bir destek olabileceği öngörülmüştür (Daily, Yang, Kim ve Park, 2015b).

Mazidi ve arkadaşları 2016 yılında yaptıkları meta analizde zencefil desteğinin serum CRP konsantrasyonu, kan lipid profili ve glisemi üzerindeki etkisini araştırmıştır. Temmuz 2016'ya kadar yayımlanan tüm araştırmalar gözden geçirilmiş ve aralarından 9'u bu çalışma için seçilmiştir. Zencefil desteği, serum CRP konsantrasyonunu önemli ölçüde düşürmüştür. Açlık kan şekeri ve HbA1c değerlerindeki düşüşler azdır. CRP seviyelerindeki düşüşün dozdan bağımsız olduğu gösterilmiştir. Ayrıca HDL ve trigliserit değerleri önemli ölçüde düzelmiştir (Mazidi, Gao, Rezaie ve Ferns, 2016).

Jafarnejad ve arkadaşlarının İran'da, 2017 yılında yaptığı meta analiz 9 adet randomize kontrollü deney içermektedir. Analizde açlık kan şekeri, kan lipid değerleri (total kolesterol, total trigliserit, LDL, HDL) incelenmiştir. Zencefil desteklerinin (tablet, kapsül, toz veya rizom) açlık kan şekeri, total trigliserit ve total kolesterol değerlerini önemli ölçüde düşürdüğü, HDL değerini ise önemli ölçüde yükselttiği gözlenmiştir. Ancak bu sonuçların daha fazla klinik deney ile desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir (Jafarnejad ve diğerleri, 2017).

Attari ve arkadaşları 2016 yılında yaptıkları çalışmada, obez kadınlarda zencefil desteğinin vücut ağırlığına ve serum adipositokin değerlerine etkisini araştırmıştır. Yaşları 18-45 arasında değişen 80 obez kadın zencefil ve plasebo grubu olarak ikiye ayrılmış, 12 hafta boyunca zencefil grubu günde 2 g toz edilmiş zencefil, plasebo grubu ise günde 2 g'lık nişasta tableti almıştır. Her 4 haftada bir vücut kütle indeksi ile yağ-protein-su oranı; deneyin başında ve sonunda ise serum leptin, adiponektin, resistin, insülin ve glukoz seviyeleri

ölçülmüştür. Zencefil grubunda 12 hafta sonunda vücut kütle indeksi, serum insülin seviyesi, HOMA-IR değerlerinin plaseboya göre önemli ölçüde düştüğü ve insülin duyarlılığının arttığı görülmüştür. Bununla birlikte serum leptin, resistin ve glukoz seviyeleri her iki grupta düşmüş, yağ-protein-su oranı ile serum adiponektin seviyeleri ise iki grupta da anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Sonuç olarak, 12 hafta boyunca günde 2 g toz edilmiş zencefil uygulamasının obezlerde kilo verme ve bazı metabolik özellikleri değiştirmede fazla etkisi olmadığı, ancak zencefilin etkinliğini daha iyi araştırmak için yeni klinik deneylerin gerekliliği belirtilmiştir (Attari, Ostadrahimi, Jafarabadi, Mehralizadeh ve Mahluji, 2016).

Antioksidan ve kemoproventif etkisi

Atashak ve arkadaşları 2014 yılında obezlerde zencefil desteği ve egzersizin bazı kan oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkilerini araştırdıkları bir makale yayımlamıştır. Aşırı şişmanlığın oksidatif stresi arttırdığı, bunun ise obezite ilişkili komorbiditelerin (ateroskleroz, diyabet, hipertansiyon...) gelişimi ve patogenezinde kritik rol oynadığı belirtilmiştir. Egzersiz ve diyetin, bu oksidatif stresi önemli ölçüde düşürdüğü bilinmektedir. Zencefil gibi yüksek antioksidan içeren gıdaların alınmasının, oksidatif stresin azaltılmasına katkı sağladığı belirtilmektedir. Bu çalışmada zencefilin ve direnç egzersizinin obez erkeklerde total antioksidan kapasite ve MDA gibi bazı nonenzimatik kan oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Vücut kütle indeksi ≥ 30 ve 18-30 yaş arası 32 obez erkek, rastgele dört gruba ayrılmıştır [plasebo grubu (PL), direnç egzersizi ve plasebo grubu (RTPL), direnç egzersizi ve zencefil grubu (RTGI), zencefil grubu (GI)]. RTGI ve GI grubundaki denekler 10 hafta boyunca günde 1 g zencefil almıştır. RTPL ve RTGI grubu haftada 3 defa egzersiz yapmıştır. Başlangıçta ve 10 hafta sonra kan örnekleri analiz edilmiştir. 10 haftalık süre sonundaki analizler, zencefil veya egzersizin oksidatif strese karşı koruyucu olduğunu, ancak birlikte uygulanmalarının ilave bir etki göstermediğini ortaya koymuştur (Atashak, Peeri, Azarbayjani ve Stannard, 2014).

2015 yılında Zick ve arkadaşları kolorektal kanser riski yüksek olan bireylerde zencefil ekstresinin kolorektal mukoza aykasanoitleri üzerindeki etkisini araştırmıştır. Siklooksijenaz inhibisyonu, PGE₂'nin de inhibisyonunu sağlayıp kolorektal kanser riskini düşürmektedir. Zencefilin siklooksijenaz inhibitörü olduğu için adenom insidansını ve çeşitliliğini azaltabileceği, PGE₂ seviyesini düşürüp kolorektal kanser riskini normal seviyeye indirebileceği düşünülmüştür. Bu nedenle yüksek kolorektal kanser riskine sahip bireylerde

günlük 2 g oral zencefil (%5 gingerol içeren) uygulanmasının PGE₂, LTB₄, 13-hidroksi oktadekadienoik asit, 5- 12- ve 15-hidroksiyakasetraenoik asit seviyeleri üzerinde etkisini incelemek üzerine bir çalışma kurgulanmıştır. 20 denek rastgele olarak ikiye ayrılmış, 28 gün boyunca günde 2 g zencefil veya plasebo almıştır. Başlangıçta ve 28 gün sonunda kolon biyopsileri alınmış, bazı kan değerlerine bakılmıştır. Advers etki bakımından iki grupta farklılık bulunmamaktadır. Araştırmacılar zencefilin aykasanoit seviyelerinde azalma yapmadığını, kemopreventif etkilerinin başka mekanizmalar ile olabileceğini belirterek ileriki çalışmalarda başka parametrelere odaklanılabileceğini ifade etmiştir (Zick ve diğerleri, 2015).

2017 yılında Danwilai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yeni teşhis koyulmuş kanser hastalarında plasebo ve oral zencefil ekstresinin antioksidan aktivitesinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Orta veya yüksek emetojenik adjuvan kemoterapi alan yeni teşhis koyulmuş kanser hastalarından oluşan denekler, rastgele olarak zencefil (20 mg 6-gingerol içerecek şekilde standardize edilmiş zencefil/gün) ve plasebo grubu olarak ikiye ayrılmış, kemoterapiden 3 gün önce uygulamaya başlanmıştır. Oksidan/antioksidan parametreler (SOD, CAT, GPx, GSH/GSSG, MDA ve NO₂⁻/NO₃⁻) deneyin başlangıcında, 1, 22, 43 ve 64'üncü günlerde ölçülmüştür. Deneye katılan 43 hastadan 19 tanesi zencefil, 24 tanesi plasebo grubunda yer almaktadır. Antioksidan aktivite parametreleri SOD, CAT, GPx, GSH/GSSG seviyeleri başlangıç değerleri ve 64'üncü gündeki plasebo grubunun değerlerine göre önemli ölçüde artmış, MDA ve NO₂⁻/NO₃⁻ seviyeleri önemli ölçüde azalmıştır. Plaseboya göre orta/yüksek emetojenik kemoterapi rejimi alan hastalarda zencefil ekstresinin antioksidan aktiviteyi önemli düzeyde arttırdığı, oksidatif parametreleri ise azalttığı belirtilmiştir (Danwilai, Konmun, Sripanidkulchai ve Subongkot, 2017).

Antiplatelet etkisi

Marx ve arkadaşlarının, 2015 yılında zencefilin platelet agregasyonu üzerindeki etkisini inceledikleri derlemede ele aldıkları 10 araştırmadan 8'i klinik, 2'si ise gözlemsel çalışmadır. Klinik deneylerden 4'ünde zencefilin platelet agregasyonunu azalttığı, kalan 4'ünde ise her hangi bir etki göstermediği rapor edilmiştir. Gözlemsel çalışmalarda ise bulgular karışıktır. Çalışmalar arasında zaman aralığı, kullanılan zencefil dozu ve denekler arası bireysel farklılıklar gibi önemli farklılıklar bulunmaktadır. Çalışma sonunda zencefilin

platelet agregasyonunu ve koagülasyonu etkilediğini kanıtlayabilmek için yeni deneylere ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Marx ve diğerleri, 2015).

Yutkunma fonksiyonu üzerine etkisi

Hirata ve arkadaşları 2016 yılında yaptıkları çalışmada, ağızda dağılan zencefil tabletlerinin yaşlı insanlarda yutkunma fonksiyonu üzerine etkisini araştırmıştır. Önce ağızda dağılan zencefil tabletleri hazırlanmış, yaşları 20-50 arasında değişen sağlıklı yetişkinlerde bu tabletlerin tükürük salgısı miktarı ve yutkunma fonksiyonu üzerine etkisi araştırılmıştır. Sonra ağızda dağılan zencefil tabletinin yine yutma fonksiyonu üzerine etkisini yaşları 63-90 arası değişen 80 gönüllü insanda değerlendirmişlerdir. Ağızda dağılan tabletler %1 zencefil, yardımcı madde olarak eşit miktarda mannitol ve sukroz içermektedir. Plasebo tabletler sadece mannitol ve sukroz içermektedir. Ağızda dağılan zencefil/plasebo tabletini almadan önce ve aldıktan 15 dakika sonra deneklerden tükürük salgısı toplanmıştır. Ağızda dağılan zencefil/plasebo tableti almadan önce ve aldıktan 15 dakika sonra endoskopu yutma performansı bir skorlama yöntemi ile değerlendirilmiştir. Zencefil tabletini aldıktan 15 dakika sonra tükürük miktarı, tableti almadan önceki ve plaseboya göre oldukça artmıştır. Ayrıca zencefil tableti alındıktan sonra hiç aspirasyon olmamış ve yutma fonksiyonunda önemli ölçüde düzelme gözlenmiştir. Bu bulgulara göre, yutma fonksiyonu azalan yaşlı insanlarda zencefil tableti kullanmanın tükürük miktarını arttırdığı ve yutma fonksiyonunu iyileştirdiği ileri sürülmüştür (Hirata ve diğerleri, 2016).

İnfertilite üzerine etkisi

Hosseini ve arkadaşları 2016 yılında zencefilin infertil erkek deneklerde sperm DNA hasarı üzerine etkisini inceleyen bir çalışma yapmıştır. Randomize çift kör plasebo kontrollü deney kliniğe başvuran 100 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastalara 3 ay boyunca oral olarak günde 2 defa 250 mg toz edilmiş zencefil/plasebo uygulanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrasında alınan semen örneklerinde sperm konsantrasyonu, hareketliliği ve DNA hasarı belirlenmiştir. Başlangıçta kontrol ve zencefil gruplarında sperm DNA hasarı açısından belirgin bir fark bulunmamakla birlikte, 3 aylık tedavi sonrası zencefil alan hastalarda plaseboya göre ortalama sperm DNA hasarı yüzdesi daha düşük bulunmuştur ($p = 0,02$). Çok değişkenli analizlerde ise sperm DNA hasarı yüzdesi zencefil alan hastalarda plaseboya göre önemli ölçüde düşük ($p = 0,009$) bulunmuş ama semen parametreleri açısından iki grupta anlamlı

bir fark bulunmamıştır. Bu deney zencefilin infertil erkeklerde sperm DNA hasarını düşürmede etkili olduğunu göstermiştir (J. Hosseini ve diğerleri, 2016).

Bilişsel fonksiyon üzerine etkisi

Saenghong ve arkadaşları 2012 yılında zencefilin antioksidan etkisinden dolayı orta yaşta sağlıklı kadınlarda bilişsel fonksiyon üzerindeki etkisini inceledikleri bir çalışma yapmıştır. Deneyde yer alan 60 denek rastgele olarak 2 zencefil ve 1 plasebo olarak üç gruba ayrılmıştır. Denekler 2 ay boyunca günde tek doz plasebo, 400 mg zencefil ekstresi { %7,33 [6]-gingerol; %1,34 [6]-şogaol } veya 800 mg zencefil ekstresi almıştır. Deneyden önce, başladıktan 1 ay sonra ve 2 ay sonra olmak üzere üç defa değerlendirme yapılmıştır. Bilgisayarlı değerlendirme testleri ile bellek ve bilişsel fonksiyon ölçülmüştür. Sonuçlar değerlendirildiğinde zencefil ekstresinin orta yaşta kadınlarda bilişsel fonksiyonu arttırmak için potansiyel bir seçenek olabileceği görülmüştür (Saenghong ve diğerleri, 2012).

Topikal uygulamadaki etkisi

Ding ve arkadaşları zencefilin popüler medya tarafından sıkça gündeme getirdiği topikal kullanımının etkisini değerlendirmek için bir derleme yapmıştır. Elektronik veritabanlarından 3 tanesi randomize kontrollü ve 1 tanesi non-randomize kontrollü 4 çalışma seçilmiştir. Deneylerde denek sayısı, doz, preparat şekli gibi farklılıklar olması sebebiyle meta analiz yapılamamış ve topikal kullanım ile ilgili sınırlı kanıt bulunmuştur. Derlemedeki 3 randomize kontrollü deneyde romatoid artrit, kemoterapi nedeniyle oluşan bulantı/kusma ve doğum sancısı süresinin kısaltmasında olası terapötik etkisi sebebiyle zencefilin topikal uygulaması önerilmiştir (Ding, Leach ve Bradley, 2013).

Ağız hastalıklarında etkisi

Tip-2 protez stomatiti (*Candida albicans* kaynaklı) üzerine etkinin araştırıldığı randomize bir klinik deneyde, iki gruba ayrılan 30 hasta yer almıştır. Grup I'de denekler günde 3 defa 20 gün, 20 mL zencefil içeren gargara, Grup II'de günde 3 defa 20 gün, 500 000 IU nistatin içeren gargara kullanmıştır. Deneyin 5, 10, 15 ve 20'nci günlerinde dijital kumpas ile eritemin genişlik ve uzunluğu ölçülmüştür. Her iki grupta da 20 günlük tedavi sırasında

eritem boyutlarında azalma görülmüş olup, anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Fakat zencefil içeren gargarayı kullanan deneklerin genel olarak daha memnun olduğu belirtilmiştir (Eslami, Pakroo, Maleki, Sadeghi ve Fakhrzadeh, 2015).

Haghpanah ve arkadaşları 2015 yılında tekrarlayan aftöz stomatit üzerine randomize çift kör plasebo kontrollü bir deney yapmıştır. Zencefil içeren muko-biyoadhesif ve plasebo muko-biyoadhezif kullanılan hastalarda her iki tedavide de birinci günde inflamasyon çapında belirgin azalma tespit edilmiştir. Zencefilin ağrıyı azaltmada etkili olduğu fakat ülser çapı, inflamasyon çapı ve iyileşme zamanı üzerindeki etkisinin plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (Haghpanah, Moghadamnia, Zarghami ve Motalebnejad, 2015).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Zingiberis rhizoma Örnekleri

Analizlerde kullanmak üzere 2016 yılında Ankara ile İstanbul'daki aktarlar ve internetten kuru zencefil rizomları alınarak 10 tanesi çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu örneklerin uygun özellikleri taşıyıp taşımadığını tespit etmek amacıyla Avrupa Farmakopesi 8.0 monografında yer alan deneyler yapılmıştır. Çalışmalara başlamadan önce muhtemel karışıklıkları önlemek üzere temin edilen örnekler numaralandırılmış, alındıkları yer ve tarih Çizelge 3.1.'de belirtilmiştir.

Çizelge 3.1. Zencefil rizomlarının alındığı yer ve tarihler

Örnek No	Alınan Yer	Tarih	Örnek No	Alınan Yer	Tarih
1	Ankara Kızılay-1	24/10/2016	6	İnternet-2	12/10/2016
2	İnternet-1	12/10/2016	7	İstanbul Fatih-2	03/10/2016
3	Ankara Kızılay-2	24/10/2016	8	İstanbul Fatih-3	04/10/2016
4	İstanbul Fatih-1	13/10/2016	9	İstanbul Fatih-4	04/10/2016
5	Ankara Kızılay-3	24/10/2016	10	İstanbul Fatih-5	04/10/2016

3.2. Yapılan Analizler

Bu kısımda Zingiberis rhizoma droğunun Avrupa Farmakopesi 8.0'daki monografında yer alan analizler, farmakopedeki şartlar sağlanarak yapılmıştır.

3.2.1. Özellikler

İncelenen zencefil rizomu örneklerinde Avrupa Farmakopesi 8.0 monografında belirtildiği şekilde kokusuna ve tadına bakılmıştır.

3.2.2. Drogların morfolojik analizi

Her örnekten alınan üç numunenin görünüşleri, boyutları ve renkleri değerlendirilmiştir. Avrupa Farmakopesi 8.0 monografında zencefil rizomlarında bulunması gereken özellikler olan rizomların yandan görünüşleri, dallanma yapıp yapmadığı, eni, boyu, kalınlığı soyulmuş rizomlarda gözlenmesi gereken çizgili lifli yapının veya soyulmamış rizomlarda gözlenmesi gereken boyuna ve enine çıkıntılı kahverengi mantar tabaka, enine kesitin görünümü, oleorezin hücrelerinin varlığı açısından değerlendirilmiştir.

3.2.3. Drogların mikroskopik analizi

Toz haline getirilen örneklerin rengi kaydedilip kloralhidrat çözeltisi R ve %50 gliserol R kullanılarak mikroskopta (Leica CME binoküler mikroskop, objektifler x10 ve x40, Leica DM500 binoküler mikroskop, objektifler x10 ve x40, Nikon Eclipse Ni binoküler mikroskop, objektifler x10 ve x40) incelenmiştir. Avrupa Farmakopesi 8.0 monografında zencefil rizomları için ayırıcı nitelikte olduğu bir duvarı sıklıkla dentat olan ince çeperli, septat büyük sklerenkima lifleri, sıklıkla nişasta içeren parenkima ve kahverengi pigment içeren ince duvarlı, küçük hücrelerin eşlik ettiği ağsı kalınlaşmış odun boruları içeren parçalar, bol miktarda serbest halde ağsı, oldukça büyük odun boruları, bazı hücreleri kahverengi oleorezin içeren bol miktarda ince duvarlı parenkima hücreleri, kahverengi mantar parçaları kloralhidrat R çözeltisi kullanılarak, nişasta tanelerinin varlığı ise %50 gliserol R kullanılarak araştırılmıştır.

3.2.4. İnce tabaka kromatografisi

Deney için öğütülmemiş drog örnekleri elektrikli öğütücüde toz haline getirilmiştir. Test çözeltisi hazırlamak için 1,0 g tam olarak tartılmış toz örnekler, ayrı ayrı 5 mL metanol R ile ekstre edilmiş, 15 dakika çalkalanmış ve süzgeç kâğıdından süzülerek flakonlara alınmıştır. Referans çözelti olarak tatbikten hemen önce 10 µL sitral R ve 10 mg rezorsinol R, 10 mL

metanol R içinde çözülmüştür. Referans çözeltisi ve test çözeltisi sabit faz olan İTK silika jel plaklara 20 µL hacimde, 1 cm'lik bantlar halinde kapiler tatbik ünitesi (Camag Nanomat 4) vasıtasıyla (Resim 4.7) ile tatbik edilmiştir. Mobil faz olarak hekzan R: eter R (40:60 h/h) karışımı hazırlanmıştır. Doymamış tankta 15 cm sürüklenen plaklar açık havada kurutulmuştur. Teşhis için plak kuruduktan sonra, sülfürik asit R'de 10 g/L derişimde hazırlanan vanilin R çözeltisi püskürtölüp, 100°C'de ısıtılmış etüve alınarak lekelerin belirgin hale geçmesi sağlanmıştır. Her örnek için 3 paralel deney yapılmıştır.

3.2.5. Su miktar tayini

Deneyde Avrupa Farmakopesi 8.0'daki monografda yer alan 0,1 mL taksimatlı su miktar tayini aparatı ve geri çeviren soğutucu, ısı kaynağı olarak reostalı elektrikli ısıtıcı kullanılmıştır. Drog örnekleri elektrikli öğütücüde toz haline getirilmiştir. Kullanılan tüm malzemeler su ile iyice durulanıp 120°C'de etüvde kurutulmuştur. 500 mL hacimli bir balona 200 mL toluen R ve 2 mL su R koyulup, 2 saat distilasyon yapılmıştır. 30 dakika soğumaya bırakılan aparatdaki su hacmi 0,05 mL hassasiyette okunmuştur. 20,0 g tam tartılmış toz drog örnekleri kaynama taşı ile birlikte soğutulmuş balonlara alınmıştır. Kaynama başlayınca distilasyon hızı saniyede 2 damla olacak şekilde ayarlanmıştır. Örnekteki suyun büyük kısmı distillendikten sonra distilasyon hızı saniyede 4 damla olacak şekilde arttırılmıştır. Tüm su distillendiğinde geri çeviren soğutucu toluen R ile yıkanıp, 5 dakika sonra distilasyona son verilmiştir. Aparatın oda sıcaklığına gelmesi beklenip, kenarda kalan su damlacıkları bir baget yardımı ile bir araya toplanmıştır. Toluene-su karışımı tam olarak ayrılınca su hacmi okunmuştur. Suyun yüzde miktarı kg'da mL olarak hesaplanmıştır. Her örnek için 3 paralel deney yapılmıştır.

3.2.6. Toplam kül miktar tayini

Temizlenmiş boş krozelere 600°C'deki kül fırınında 75 dakika kor hale gelinceye kadar kızdırılıp, desikatörde soğutulup ve tartılmıştır. 1,00 g tam tartılmış toz drog örnekleri krozelere alınıp, krozelere kül fırınına koyulup 600°C'de sabit tartıma gelene kadar (135 dakika) yakılmıştır. Her yakma sonrası desikatörde kroze soğumaya bırakılmıştır. Her örnek için 3 paralel deney yapılmıştır.

3.2.7. Uçucu yağ miktar tayini

Deneyde Avrupa Farmakopesi 8.0'daki monografa yer alan 0,01 mL taksimatlı uçucu yağ miktar tayin aparatı ve geri çeviren soğutucu kullanılarak Avrupa Farmakopesi'nde tarif edildiği şekilde yapılmıştır. Drog örnekleri elektrikli öğütücüde kabaca toz haline getirilmiştir. Kullanılan tüm malzemeler su ile iyice durulanıp 120°C'deki etüvde kurutulmuştur. 1000 mL hacimli yuvarlak tabanlı balona 500 mL su R koyulup, doldurma hunisi (N) yardımıyla (B seviyesine kadar) su R doldurulup, (K borusundan) 0,5 mL ksilen R ilave edilmiştir. 30 dakika distilasyon yapıp, 10 dakika bekleme süresinden sonra dereceli tüpte bulunan ksilen hacmi kaydedilmiştir. 20,0 g tam tartılmış toz drog örnekleri, kaynama taşı ve köpük kesici olarak 10 damla sıvı parafin R ile birlikte balonlara alınıp, 4 saat distilasyon yapılmıştır. 30 dakika sonra dereceli tüpte bulunan ksilen hacmi kaydedilmiştir. Her örnek için 3 paralel deney yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Özellikler

İncelenen zencefil rizomu örneklerinde Avrupa Farmakopesi 8.0 monografında belirtildiği şekilde kendine özgü aromatik koku, baharatlı ve yakıcı tat bulunmaktadır.

4.2. Drogların Morfolojik Analizi

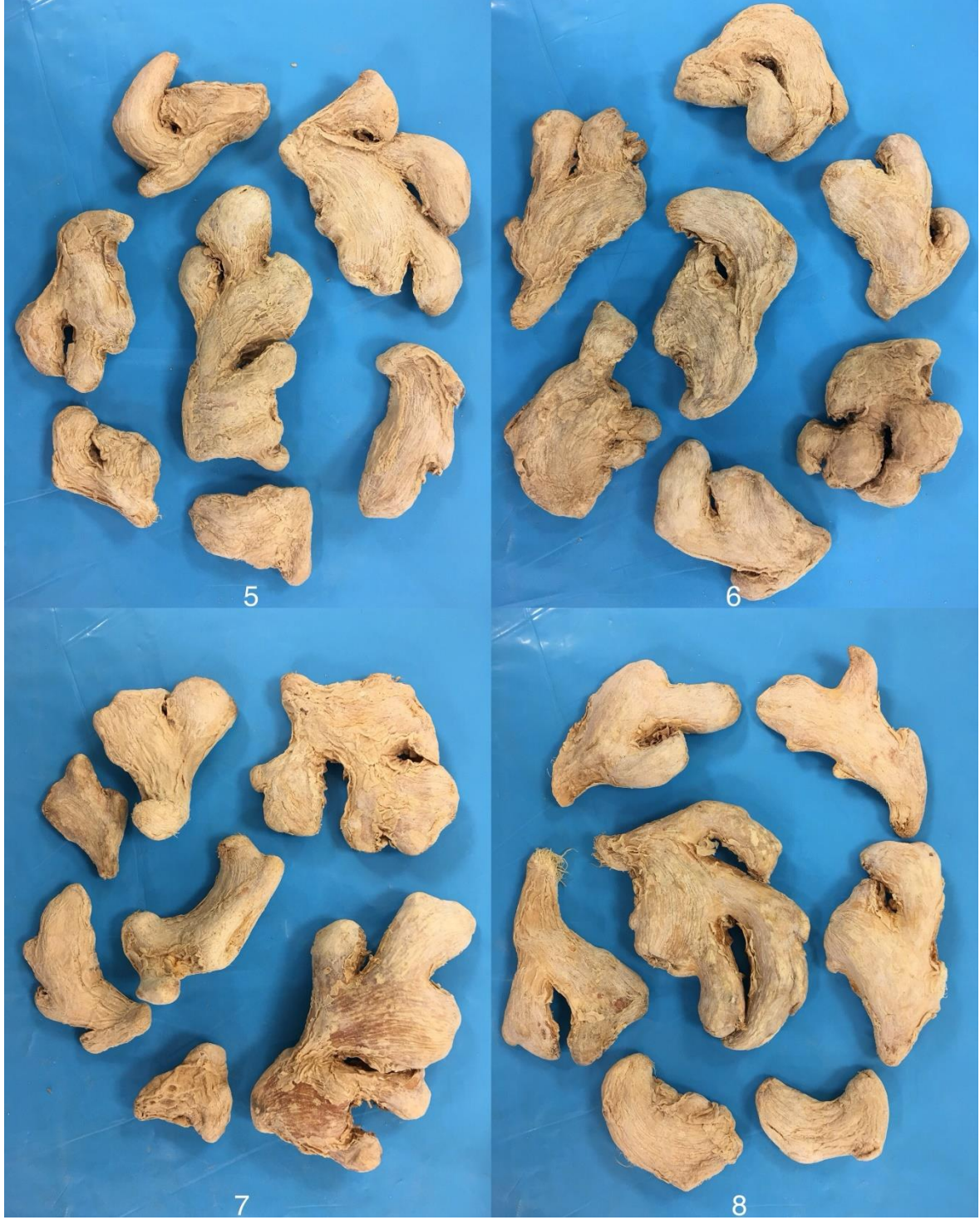
İncelenen tüm örneklerde rizomlar yandan yassı görünümde, yassı obovata meyilli dallanmalara sahiptir. Bütün haldeki rizomlar 5-10 cm arasındadır. Diğer ölçüleri Çizelge 4.1.'de yer almaktadır. Dış yüzeyi sarımsı-kahverengi olup, uzunlamasına çizgillere sahiptir. Mantar tabaka yüzeylerden dökülmüş ama dallar arasında kalmıştır. Kırılışı lifli, kısa şekilde ve tozlu görünümündedir. Yüzeyden alınan enine keside vasküler dokudan endoderma ile ayrılan dar korteks tabakası bulunmaktadır. Mikroskopla bakıldığında çok sayıda dağıntık iletim demetleri ve oleorezin görülmüştür. Droglardan alınan örneklere ait fotoğraflar Resim 4.1., Resim 4.2. ve Resim 4.3.'te bulunmaktadır.

Çizelge 4.1. İncelenen zencefil rizom örneklerinin en, boy, kalınlık ve rengi

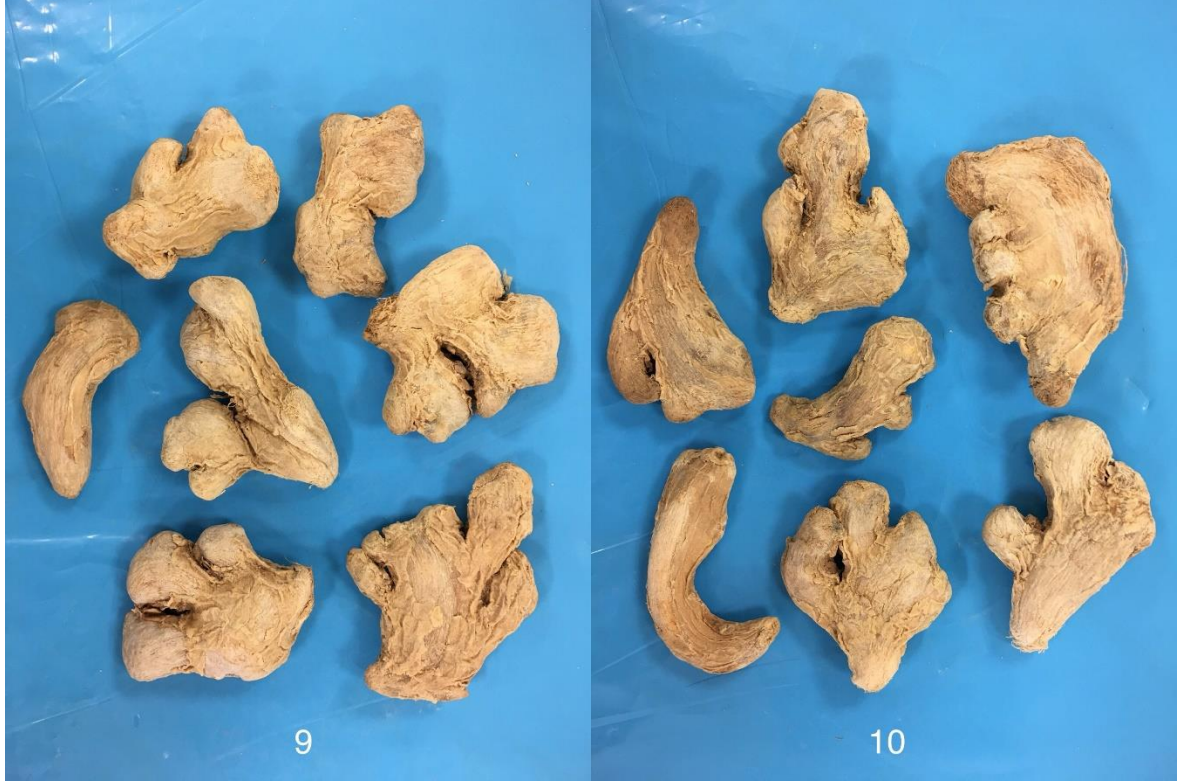
Örnek No	En (cm)	Boy (cm)	Kalınlık (cm)	Renk
1	2,1	6,1	1,1	Açık kahverengi
2	2,5	6,0	1,4	Açık kahverengi
3	2,0	5,8	1,2	Açık kahverengi
4	2,0	6,0	1,4	Açık kahverengi
5	3,0	7,1	1,0	Açık kahverengi
6	2,9	6,0	1,1	Açık kahverengi
7	3,0	7,5	1,1	Açık kahverengi
8	2,5	6,5	1,0	Açık kahverengi
9	2,5	5,0	1,1	Açık kahverengi
10	2,6	6,1	1,2	Açık kahverengi



Resim 4.1. Analizlerde kullanılan zencefil rizomlarının görüntüsü (örnek 1-4)



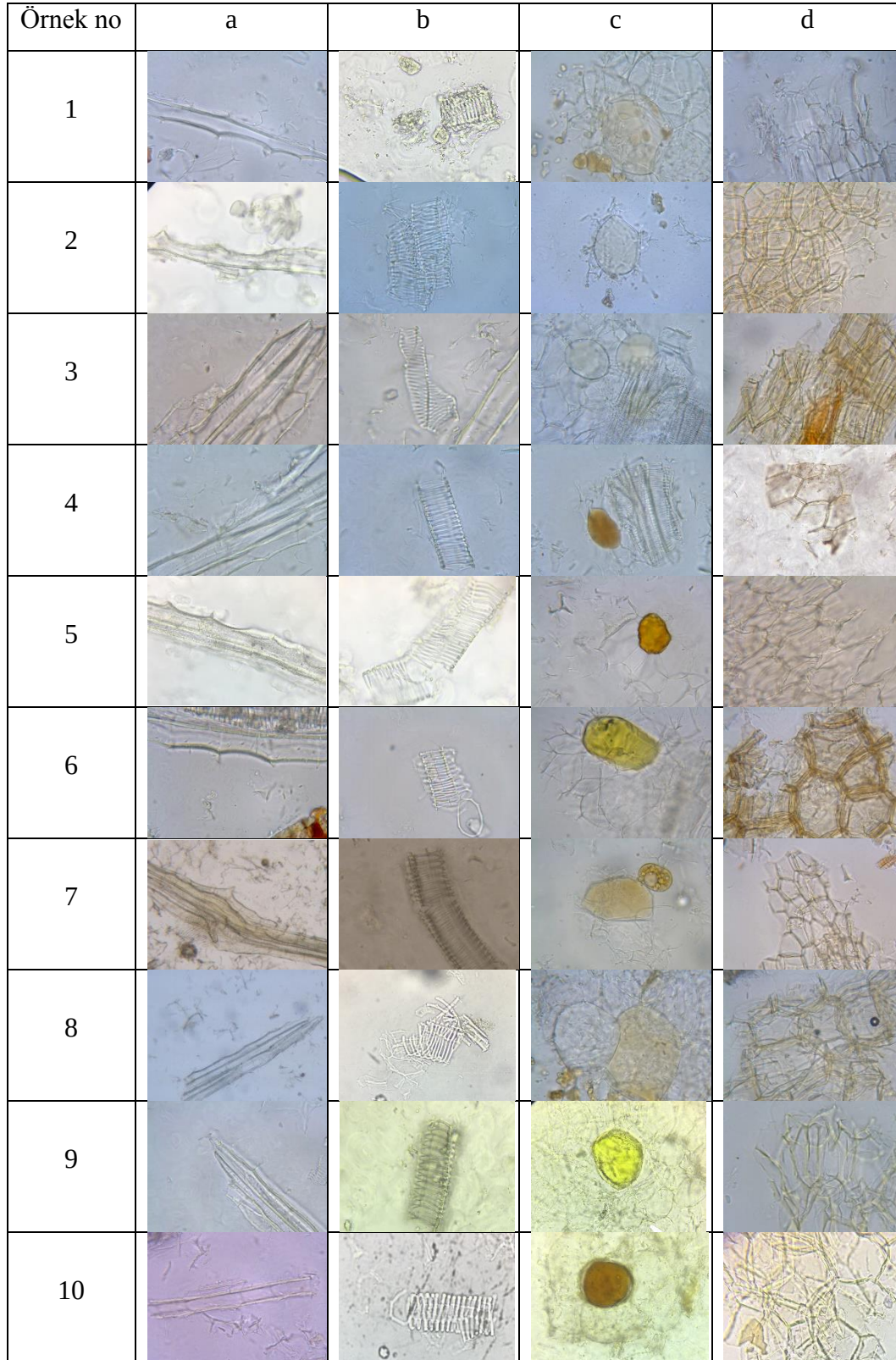
Resim 4.2. Analizlerde kullanılan zencefil rizomlarının görüntüsü (örnek 5-8)



Resim 4.3. Analizlerde kullanılan zencefil rizomlarının görüntüsü (örnek 9 ve 10)

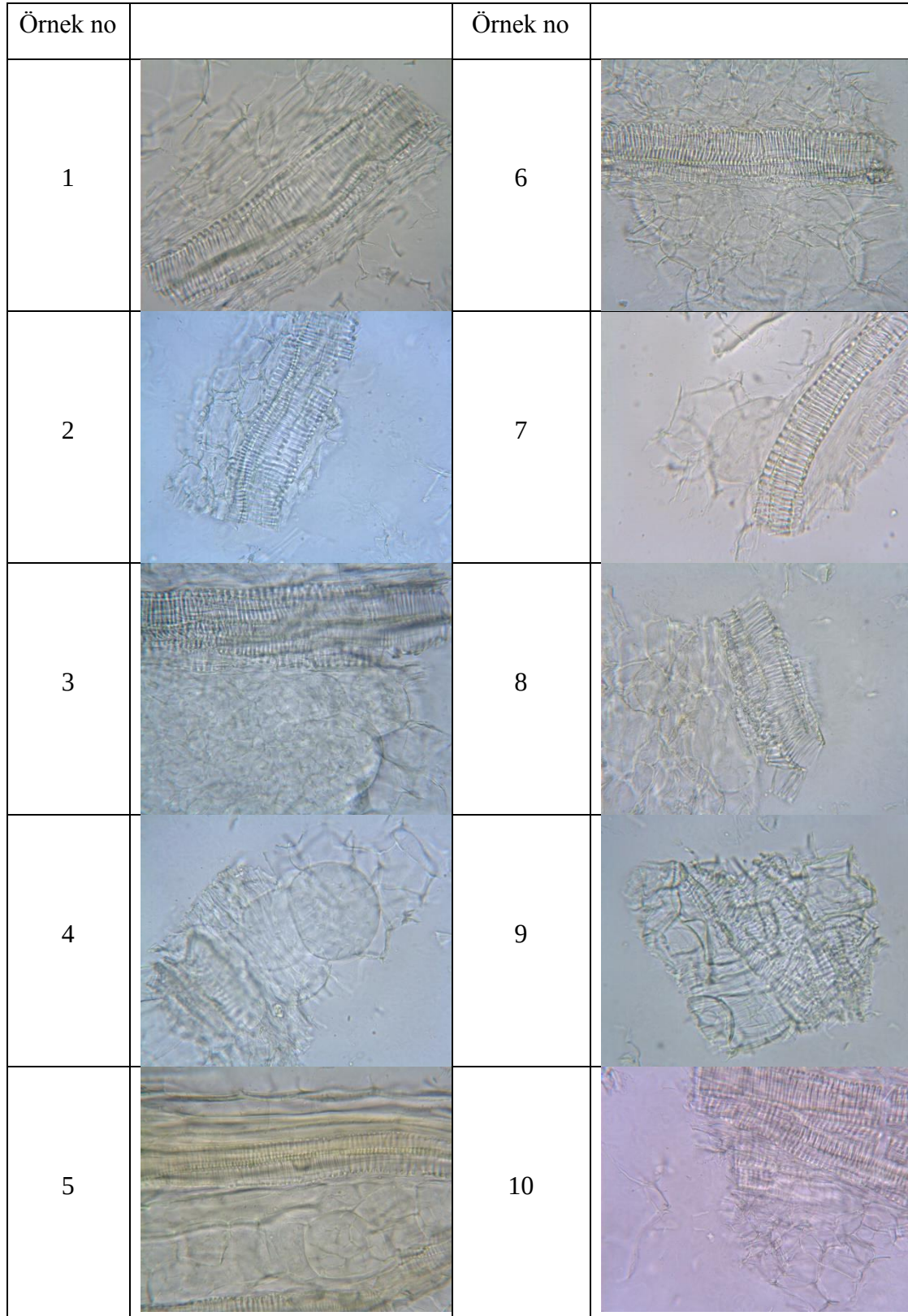
4.3. Drogların Mikroskopik Analizi

Rizomlar toz edildiğinde elde edilen tozun rengi açık sarı – kahverengimsidir. Avrupa Farmakopesi 8.0'a göre mikroskopta incelendiğinde bazı ayırıcı özellikler göstermelidir. Kloralhidrat R çözeltisi kullanılarak incelen tüm örneklerde bir duvarı sıklıkla dentat olan ince çeperli, septat büyük sklerenkima lifleri, sıklıkla nişasta içeren parenkima ve kahverengi pigment içeren ince duvarlı, küçük hücrelerin eşlik ettiği ağsı kalınlaşmış odun boruları içeren parçalar, bol miktarda serbest halde ağsı, oldukça büyük odun boruları, bazı hücreleri kahverengi oleorezin içeren bol miktarda ince duvarlı parenkima hücreleri, kahverengi mantar parçaları görülmüştür. İncelenen örneklere ait görüntüler Resim 4.4. ve Resim 4.5.'te bulunmaktadır. %50 gliserol R kullanılarak incelenen tüm örneklerde nişasta taneleri görülmüştür. Nişasta taneleri mikroskopta net olarak görülmüştür, ancak fotoğrafta yeterince belirgin çıkmamaktadır. Resim 4.6.'da zencefil rizomuna ait nişasta tanelerinin görüntüleri bulunmaktadır.

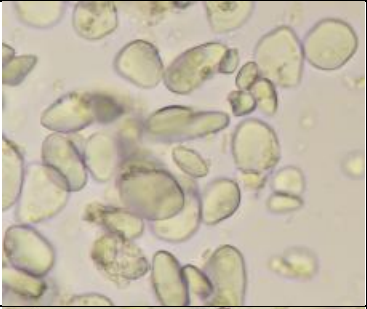
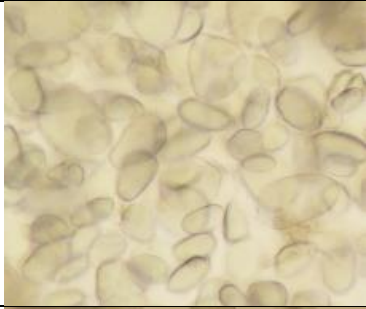
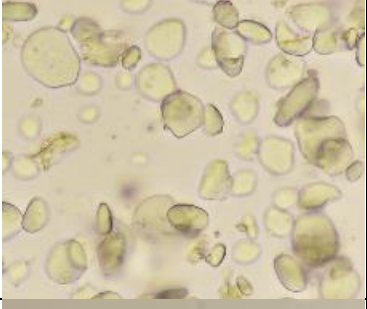
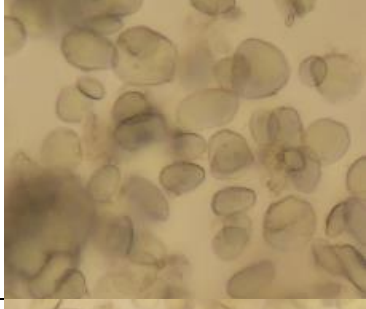
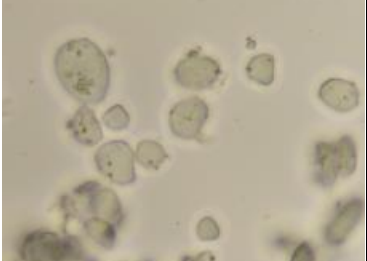
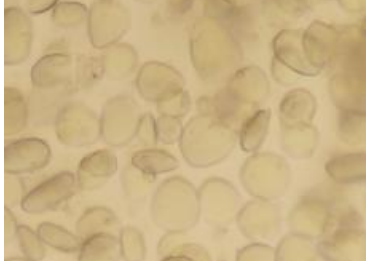
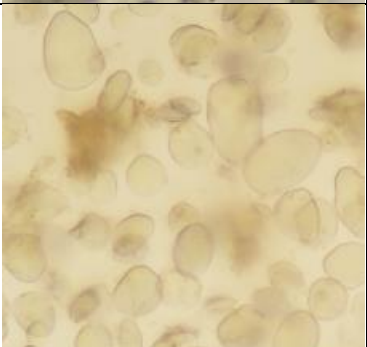
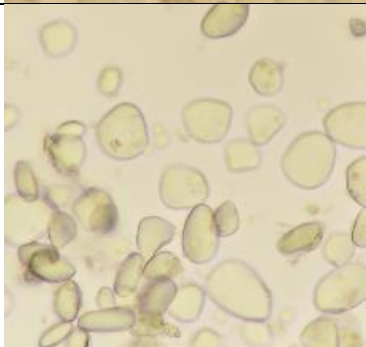
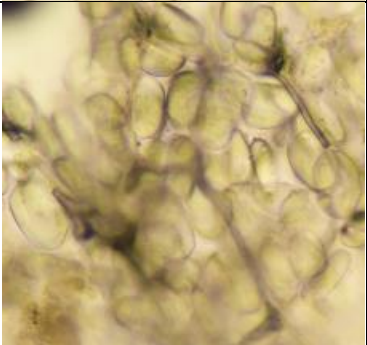
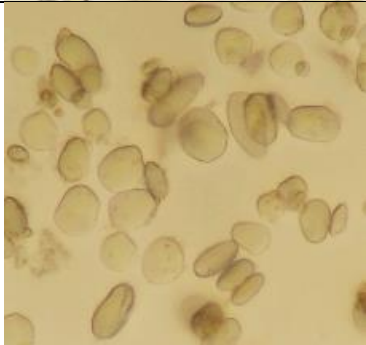


Resim 4.4. Piyasadan temin edilen örneklerin mikroskobik incelemesi:

- a. Bir duvarı sıklıkla dentat olan ince çeperli, septat büyük sklerenkima lifi (yer yer odun boruları ile birlikte)
- b. Serbest halde ağsı, oldukça büyük odun boruları
- c. Bazı hücreleri kahverengi oleorezin içeren ince duvarlı parenkima hücreleri
- d. Mantar parçaları



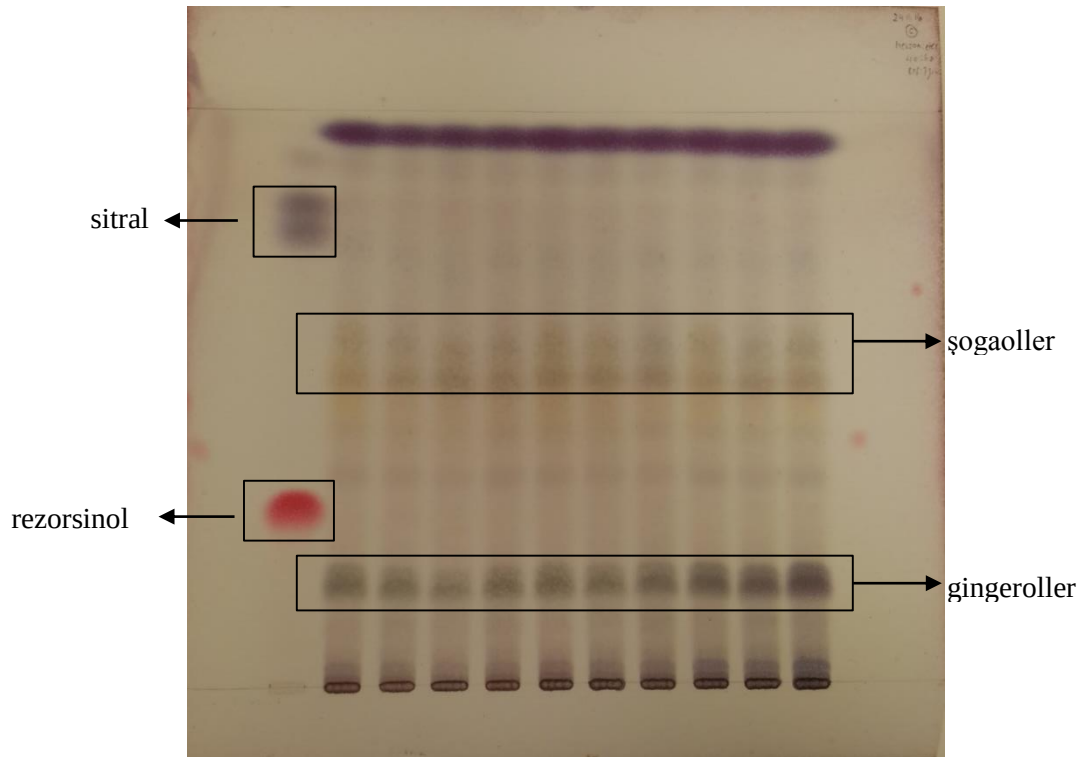
Resim 4.5. Piyasadan temin edilen örneklerin mikroskopik incelemesi: Nişasta içeren parenkima ve kahverengi pigment içeren ince duvarlı, küçük hücrelerin eşlik ettiği ağsı kalınlaşmış odun boruları içeren parçalar

Örnek No	Nişasta Taneleri	Örnek No	Nişasta Taneleri
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

Resim 4.6. Piyasadan temin edilen örneklerin mikroskobik incelemesi: Toz edilmiş zencefil rizom örneklerinde görülen nişasta taneleri

4.4. İnce Tabaka Kromatografisi

Avrupa Farmakopesi 8.0 monografına göre hazırlanan referans çözeltisi ile elde edilen kromatogramın alt yarısında belirgin kırmızı leke (rezorsinol) ve üst yarısında 2 mor leke (sital) gözlenmiştir (Resim 4.7). Ayrıca test çözeltisi ile elde edilen kromatogramda şahit çözeltideki rezorsinolün aşağısında gingerollere ait 2 belirgin mor leke ve şahit çözeltideki rezorsinol ve sital lekeleri arasında şogaole ait 2 soluk mor leke gözlenmiştir.



Resim 4.7. İncelenen zencefil rizom örneklerine ait kromatogram

4.5. Su Miktar Tayini

Farmakopede belirtilen yöntemle göre yapılan üç paralel deneyin ortalaması alınarak su miktarı hesaplanmıştır. Bulunan değerler Çizelge 4.2.'te verilmiştir.

Çizelge 4.2. İncelenen zencefil rizom örneklerinde tespit edilen su miktarı

ÖRNEK NO	Su Miktarı (mL/20 g drog)		mL/kg
	Ortalama	Standart Sapma	
1	1,8667	0,0577	93,335
2	1,8333	0,1527	91,665
3	1,5500	0,1322	77,500
4	1,5666	0,1755	78,330
5	1,7000	0,1322	85,000
6	1,6000	0,1000	80,000
7	1,3833	0,2362	69,165
8	1,5333	0,1258	76,665
9	1,4833	0,1258	74,165
10	1,3833	0,0763	69,165

4.6. Toplam Kül Miktar Tayini

Farmakopede belirtilen yönteme göre yapılan üç paralel deneyin ortalaması alınarak toplam kül miktarı hesaplanmıştır. Bulunan değerler  izelge 4.3.'da verilmiştir.

Çizelge 4.3. İncelenen zencefil rizom örneklerinde tespit edilen toplam kül miktarı

ÖRNEK NO	Toplam Kül Miktarı (%)	
	Ortalama	Standart Sapma
1	3,9666	0,0101
2	4,1666	0,0060
3	4,8433	0,0029
4	3,3700	0,0060
5	3,9066	0,0021
6	4,5866	0,0010
7	4,4200	0,0092
8	4,3800	0,0055
9	4,1133	0,0013
10	4,7566	0,0028

4.7. Uçucu Yağ Miktar Tayini

Farmakopede belirtilen yönteme göre yapılan üç paralel deneyin ortalaması alınarak uçucu yağ miktarı hesaplanmıştır. Bulunan değerler  izelge 4.4.'de verilmiştir.

Çizelge 4.4. İncelenen zencefil rizom örneklerinde tespit edilen uçucu yağ miktarı

ÖRNEK NO	Uçucu Yağ Miktarı (mL/20 g drog)		mL/kg
	Ortalama	Standart Sapma	
1	0,3400	0,0529	17,000
2	0,0833	0,0288	4,165
3	0,3000	0,0500	15,000
4	0,3333	0,1357	16,665
5	0,3166	0,0208	15,830
6	0,2800	0,0264	14,000
7	0,1900	0,0608	9,500
8	0,2733	0,0702	13,665
9	0,2166	0,1040	10,830
10	0,2666	0,0288	13,330

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Rizomlarının kullanımından dolayı çok eski zamanlardan beri son derece önemli bir tıbbi bitki olan *Zingiber officinale*, başlıca tropik Asya’da yetişen yassı, dallanmış bir şekilde etli rizomlara sahip, sürünücü, boyu 100-120 cm civarında, çok yıllık otsu bir bitkidir (Hassanpouraghdam ve diğerleri, 2011; K. M. P. Kumar ve diğerleri, 2013; Larsen ve diğerleri, 1998: 474; Wagner ve diğerleri, 2017: 135). Bitkinin rizomları tüm dünyada kullanılmakla birlikte, en yaygın kullanıldığı ve yetiştiği ülkelerden olan Hindistan’da, ayurvedik ilaçların hazırlanmasında da büyük öneme sahiptir (K. M. P. Kumar ve diğerleri, 2013).

Ilık, nemli ve iyi yağış alan ortamları seven zencefilin çeşitli ticari varyeteleri de bulunmaktadır. Örneğin Nijerya zencefili daha koyu renkli, küçük boyutlarda ve daha acı bir tada sahiptir. Afrika zencefili, Jamaika zencefine göre daha koyu renkli, daha acı, fakat daha az aromalıdır (Banerjee ve diğerleri, 2011). Ülkemizde sadece süs amaçlı yetiştirilen zencefilin rizomları, kültürü yapılan ülkelerden ithal edilmektedir. Çizelge 5.1.’de zencefilin son 10 yılda ithal edildiği ülkeler ve ithalat miktarları verilmiştir. Çizelgeden de görülebileceği gibi son 5 yılda zencefil rizomu ithalatı giderek artmış olup (2013’te 1162 ton, 2014’te 1744 ton, 2015’de 1951 ton, 2016’da 2712 ton, 2017’de 2933 ton) bu da droğun ülkemizde giderek daha fazla kullanıldığını ve öneminin arttığını göstermektedir.

Zencefil, ülkemizde doğal olarak yetişmese dahi, rizomlarından çok uzun zamanlardan beri yararlanılıyor olması nedeniyle iyi bilinen ve soğuk algınlığı, grip, mide bulantısı gibi çeşitli hastalıklarda tek başına veya diğer bitkilerle birlikte kullanımı olan tıbbi bir bitkidir. Bilinen kullanımlarının yanında, son yıllarda, zencefil rizomlarındaki suda çözünebilen poliholozitler yüksek antioksidan aktiviteleri ve yorgunluk önleyici etkileri nedeniyle de dikkat çekmektedir. Bu nedenle droğun farmasötik ve nutrasötik olarak uygulamasında gingerol ve poliholozitlerin biyoaktif bileşikler olarak daha da dikkate alınması gerektiği de belirtilmektedir. Zencefilde bulunan gingeroller hidrofobik, poliholozitler ise hidrofilik bileşiklerdir. Bu bileşikler arasındaki büyük fizikokimyasal farklılıklar ve gingerollerin ısıya dayanıksız olması, geleneksel yöntemler kullanılarak bu maddelerin bir arada hızlı ve etkin bir şekilde ekstraksiyonlarını önlemektedir. Bunun için çeşitli ekstraksiyon yöntemleri geliştirilmiştir (Kou ve diğerleri, baskıda).

Çizelge 5.1. 2009-2018 yılları arasında ithal edilen zencefil rizomu miktarı ve ithal edildiği ülkeler

Yıl	İthal Edilen Ülke	İthalat Miktarı (kg)	İthalat Tutarı (TL)
2009	Avusturya	67	2 290
	Brezilya	2 682	1 474
	Çin	600 955	602 765
	Hindistan	6 000	1 839
	Nijerya	20 000	16 770
	Singapur	72 947	64 846
	Tayland	2 000	5 692
2010	Birleşik Arap Emirlikleri	10 150	5 404
	Brezilya	6 913	17 509
	Çin	693 538	998 839
	Etiyopya	23 000	45 851
	Hindistan	30 221	35 009
	Nijerya	79 865	96 039
	Singapur	61 320	50 451
	Tayland	8 078	21 877
2011	Amerika Birleşik Devletleri	47	1 041
	Çin	554 864	786 583
	Hindistan	117 500	185 237
	Nijerya	69 714	109 202
2012	Almanya	250	3 210
	Brezilya	9 526	15 996
	Çin	830 414	1 082 342
	Hindistan	273 147	537 417
	Hollanda	135	2 451
	Nijerya	4	219
	Singapur	26 656	26 690
	Tayland	1 716	2 300
	Vietnam	9 462	44 373
2013	Almanya	125	2 507
	Çin	905 938	1 492 950
	Etiyopya	39 000	80 255
	Fransa	454	9 231
	Hindistan	111 050	207 365
	Hollanda	15	207
	İran	4 549	6 861
	Kenya	1 944	2 375
	Nijerya	39 835	64 106
	Singapur	54 880	52 942
	Tayland	4 257	5 342
2014	Almanya	25	718
	Brezilya	30 864	44 326
	Çin	1 391 351	3 281 145
	Hindistan	60 450	63 534
	İran	23 430	5 893
	Kostarika	6 000	12 810
	Nijer	21 000	8 807
	Nijerya	106 581	372 155
	Romanya	120	952
	Singapur	101 479	113 246

Çizelge 5.1. (devam) 2009-2018 yılları arasında ithal edilen zencefil rizomu miktarı ve ithal edildiği ülkeler

	Tayland	2 448	3 139
2015	Almanya	541	8 437
	Brezilya	35 781	76 416
	Çin	1 637 486	4 094 490
	Hindistan	100 329	147 324
	Kostarika	11 160	26 237
	Nijerya	114 361	508 168
	Singapur	50 960	59 984
2016	Brezilya	42 210	100 670
	Çin	2 556 636	6 721 088
	Endonezya	10 000	33 825
	Hindistan	35 550	149 229
	Hollanda	60	1 964
	Nijerya	53 000	190 103
	Tayland	8 330	38 954
	Vietnam	6 050	3 732
2017	Amerika Birleşik Devletleri	97	23 451
	Almanya	1 100	50 808
	Brezilya	21 761	53 086
	Çin	2 657 185	10 487 195
	Endonezya	9 000	24 649
	Hindistan	175 500	1 068 731
	Hollanda	60	2 045
	Nijerya	31 825	117 225
	Peru	15 071	42 140
	Sudan	30	821
	Tayland	21 030	57 122
2018	Almanya	200	17 162
	Çin	875 266	3 714 586
	Endonezya	9 000	26 526
	Hindistan	9 100	15 470
	Nijerya	146 481	724 198
	Tayland	20 000	50 004

*2018 yılı verileri ilk 4 aylıktır.

Drog ülkemizde başlıca aktar, market, internet gibi satış kanallarından temin edilmekte ve bu şekilde temin edilen droğun tedavide kullanımının uygunluğu, bir başka deyişle farmasötik açıdan kalitesi ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bahsedilen kanallardan satışa sunulan bitkilerin aynı zamanda gıda amaçlı kullanımının olması, kalitelerinin belirlenmesinde ve denetlenmesinde çeşitli sorunlara neden olmaktadır. Tıbbi amaçlarla kullanılacak drogların farmasötik kalitede, bir başka ifadeyle farmakopeye uygun olması gereklidir. Ancak zencefilde de olduğu gibi ülkemizde çoğu drog için farmasötik kaliteye sahip olanını temin etmek pek mümkün olamamaktadır. Bu durumda yukarıda bahsedilen satış kanalları vasıtasıyla piyasaya sürülmüş olan droglar tıbbi amaçlarla da

kullanılmaktadır. Dolayısıyla ülkemiz piyasasında bulunan drogların nitelikleri hakkında bilgi sahibi olmak son derece önemli bir hal almıştır. Piyasada bu şekilde satışa sunulmuş olan örneklerin farmakope kalitesinde olması beklenmemekle birlikte, aralarından bu kalitede olanlarının çıkması da muhtemeldir. Farmakopeye uygun olmayanların ise hangi parametreleri açısından farmakope ölçütlerine ne kadar uzak olduğunun anlaşılabilmesi de piyasanın genel durumunu değerlendirilebilmesi açısından önemli olacaktır.

Bu nedenlerle ülkemizin en yüksek nüfus yoğunluğuna sahip illerinin başında gelen İstanbul piyasasından 5, Ankara piyasasından 3 ve internetten 2 örnek temin edilerek çalışma materyali olarak belirlenmiş ve Avrupa Farmakopesi 8.0'a göre gereken analizleri (özellikleri, morfolojik analiz, mikroskopik analiz, İTK, su miktar tayini, toplam kül miktar tayini ve uçucu yağ miktar tayini) yapılarak tedavide kullanıma uygun olup olmadığı değerlendirilmiştir.

İç piyasadan temin edilen örneklerin öncelikle genel özellikleri incelenmiştir. İncelenen zencefil rizomu örneklerinde Avrupa Farmakopesi 8.0 monografında belirtildiği şekilde kendine özgü aromatik koku, baharatlı ve yakıcı tat bulunmaktadır.

Örneklerin farmakopede belirtildiği gibi morfolojik incelemeleri yapılmıştır. Çizelge 4.1.'de üzerinde çalışılan örneklerin en, boy ve kalınlıkları yer almakta ve morfolojik özellikleri ile ilgili detaylar "4.1. Drogların Morfolojik Analizi" başlığı altında yer almaktadır. Bu hususlar göz önüne alındığında örneklerimizin morfolojik açıdan farmakopeye uygun olduğu görülmüştür.

Avrupa Farmakopesi 8.0'a göre zencefil rizomları mikroskopta kloralhidrat R çözeltisi ile incelendiğinde ayırıcı kriterler olarak bir duvarı sıklıkla dentat olan ince çeperli, septat büyük sklerenkima lifleri, sıklıkla nişasta içeren parenkima ve kahverengi pigment içeren ince duvarlı, küçük hücrelerin eşlik ettiği ağsı kalınlaşmış odun boruları içeren parçalar, bol miktarda serbest halde ağsı, oldukça büyük odun boruları, bazı hücreleri kahverengi oleorezin içeren bol miktarda ince duvarlı parenkima hücreleri, kahverengi mantar parçaları ve % 50 gliserol R çözeltisi ile incelendiğinde nişasta taneleri görülmelidir. İncelenen örneklere ait Resim 4.4., Resim 4.5. ve Resim 4.6.'da görüldüğü üzere örneklerimiz bu açıdan Avrupa Farmakopesi kriterlerini karşılamaktadır.

İnce tabaka kromatografisinde örnek zencefil rizomunlarına ait kromatogramda gözlenmesi gereken lekeler, renkleri ve yerleri belirtilmiştir. Avrupa Farmakopesi 8.0 monografına göre hazırlanan referans çözeltisi ile elde edilen kromatogramın alt yarısında belirgin kırmızı leke (rezorsinol) ve üst yarısında 2 mor leke (sital) görülmüştür (Bkz. Resim 4.7). Ayrıca test çözeltisi ile elde edilen kromatogramda şahit çözeltideki rezorsinolün aşağısında gingerollere ait 2 belirgin mor leke ve şahit çözeltideki rezorsinol ve sital lekeleri arasında şogaole ait 2 soluk mor leke görülmüştür. Bunların dışında da başka maddelere ait lekeler görülmüştür. Elde edilen sonuçlarına göre, incelenen örneklerin İTK analizleri Avrupa Farmakopesi'ne uygun bulunmuştur.

Avrupa Farmakopesi 8.0'da zencefil rizomu için müsaade edilen su miktarı en fazla 100 mL/kg'dır. Çalışmaya dâhil ettiğimiz örneklerle, farmakopede belirtilen şartlarda yaptığımız su miktar tayini deneyine göre, tüm örnekler bu açıdan Avrupa Farmakopesi'ne (8.0) uygun bulunmuştur (deneyde kullanılan 20,0 g örnek için su miktarı 2 mL'nin altında çıkmıştır, Bkz. Çizelge 4.2).

Avrupa Farmakopesi'ndeki (8.0) zencefil monografında istenen ölçütlerden biri de toplam kül miktarının % 6.0'ı geçmemesidir. Farmakopede belirtilen ve deneysel kısımda da yazdığımız şartlarda yapılan toplam kül miktarı, tüm örneklerde istenen değerin altında bulunmuştur (Bkz. Çizelge 4.3).

Zencefil rizomları, yüksek oranda uçucu yağ içeren bir drog olup, biyoaktiviteleri ve tedavideki kullanımı açısından bu uçucu yağ içeriği oldukça önemlidir. Hal böyle olunca Avrupa Farmakopesi de zencefil rizomundaki uçucu yağ miktarı için bir ölçüt geliştirmiş ve uçucu yağ miktarının kuru drogda en az 15 mL/kg olması gerektiğini belirtmiştir. Çizelge 4.4.'den de görülebileceği gibi analizlerde yer alan örneklerimizden sadece 4 tanesini (Örnek 1, 3, 4, 5) bu kriteri karşılamaktadır.

Yapılan analizler neticesinde 2, 6, 7, 8, 9, 10 numaralı örnekler istenen miktarda uçucu yağ içermedikleri için Avrupa Farmakopesi (8.0) kriterlerine uygun değildir. Bir başka pencereden bakıldığında İstanbul'dan temin edilen 5 örnekten 4'ü ve internetten satın alınan her 2 örnek yeterli miktarda uçucu yağ içermediği için Farmakopeye uygun bulunmamıştır. Ankara'dan temin edilen örneklerin tamamı ise tüm kriterleri sağladığı için Farmakopeye

uygun bulunmuştur. Çizelge 5.2.'de incelenen örneklere ait bulgular toplu olarak sunulmuştur.

Çizelge 5.2. İncelenen zencefil rizom örneklerinde yapılan farmakope analizleri ve sonuçları

Örnek No	Özellikler	Morfolojik inceleme	Mikroskobik inceleme	İTK	Su Miktar Tayini	Kül Miktar Tayini	Uçucu Yağ Miktar Tayini	Sonuç
1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Farmakopeye uygun
2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	Farmakopeye uygun değil
3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Farmakopeye uygun
4	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Farmakopeye uygun
5	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Farmakopeye uygun
6	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	Farmakopeye uygun değil
7	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	Farmakopeye uygun değil
8	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	Farmakopeye uygun değil
9	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	Farmakopeye uygun değil
10	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	Farmakopeye uygun değil

Zencefil 2017 yılında ülkemize 2933 ton ithal edilmiş ve bunun karşılığında 11 927 273 TL ödenmiştir. Tamamı yurtdışından ithal edilen zencefilin çalışmalarımıza göre yarıdan çoğunun maalesef farmasötik kalitede olmadığı görülmektedir. Oysa ülkemizde neredeyse

tamamının çeşitli hastalıklarda şifa için kullanıldığı bilinmektedir. Bu durumda, daha kaliteli droğun ithal edilmesinin sağlanması gereklidir. Diğer taraftan ithal eden firmalarca ithalattan önce farmakope analizlerinin yapılması veya bu analizleri yapılarak belgelenmiş olan drogların ithalatına gidilmesinin yanı sıra, droğun kalitesine dair bilgilerin ambalaj üzerinde yer alması, zencefilden tıbbi amaçla beklenen etkilerin sağlanabilmesi, tüketicinin korunması, tüketicinin ve üreticilerin bilinçlenmesi adına da son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

- Abdel-Aziz H., Nahrsteidt, A., Petereit, F., Windeck, T., Ploch, M., and Verspohl, E. C. (2005). 5-HT₃ receptor blocking activity of arylalkanes isolated from the rhizome *Zingiber officinale*. *Planta medica*, 71, 609-616.
- Abid M.A. Ashfaq, M., Sharif, M. J. H., Rauf, K., Mahmood, W., Khan, I., and Abbas, G. (2017). Total antioxidant capacity of commonly used fruits, vegetables, herbs and spices of Pakistan. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 30(6), 2147-2150.
- Adel, S., and Prakash, J. (2010). Chemical composition and antioxidant properties of ginger root (*Zingiber officinale*). *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(24), 2674-2679.
- Adib-Hajbaghery, M., and Hosseini, F. S. (2015). Investigating the effects of inhaling ginger essence on post-nephrectomy nausea and vomiting. *Complementary Therapies in Medicine*, 23(6), 827-31.
- Agrahari, P., Panda, P., Verma, N. K., Khan, W. U., and Darbari, S. (2015). A brief study on *Zingiber officinale* - a review. *Journal of Drug Discovery and Therapeutics*, (3)28, 20-27.
- Ahmad I., Zahin, M., Aqil F., Hasan, S., Khan, M. S. A., and Owais, M. (2008). Bioactive compounds from *Punica granatum*, *Curcuma longa* and *Zingiber officinale* and their therapeutic potential. *Drugs of the Future*, 33(4), 329-346.
- Ajith, T. A., Nivitha, V., and Usha, S. (2006). *Zingiber officinale* Roscoe alone and in combination with α -tocopherol protect the kidney against cisplatin-induced acute renal failure. *Food and Chemical Toxicology*, 45(6), 921-927.
- Ajith, T. A., Hema, U., and Aswathy, M. S. (2007). *Zingiber officinale* Roscoe prevents acetaminophen-induced acute hepatotoxicity by enhancing hepatic antioxidant status. *Food and Chemical Toxicology*, 45(11), 2267-2272.
- Al-Amin, Z. M., Thomson, M., Al-Oattan, K. K., Peltonen-Shalaby, R., and Ali, M. (2006). Anti-diabetic and hypolipidaemic properties of ginger (*Zingiber officinale*) in streptozotocin-induced diabetic rats. *British Journal of Nutrition*, 96, 660-666.
- Ali, B. H., Blunden, G., Tanira, M. O., and Nemmar, A. (2008). Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research. *Food and Chemical Toxicology*, 46, 409-420.
- Alizadeh-Navaei, R., Roozbeh, F., Saravi, M., Pouramir, M., Jalali, F., and Moghadamnia, A. A. (2008). Investigation of the effect of ginger on the lipid levels. A double blind controlled clinical trial. *Saudi Medical Journal*, 29(9), 1280-1284.
- Altman, R. D., and Marcussen, K. C. (2001). Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 44(11), 2531-2538.

- Ambrose I., Essien, J. P., Ekong, U., Braide, W., Chidiebere, G., and Edem, D. (2016). Antibacterial and phytochemical properties of crude extract of *Zingiber officinale*. *Journal of Biotechnological Resources*, 1(1), 1-10.
- Amouee, M., Montazeri, S., Zadeh, R. A., and Ghorbani, M. (2016). The effect of ginger capsule on nausea and vomiting during and after caesarean section under spinal anesthesia. *International Journal of Clinical Medicine*, 7, 106-112.
- Anosike, C. A., Obidoa, O., Ezaanyika, L. U. S., and Nwuba, M. M. (2009). Anti-inflammatory and anti-ulcerogenic activity of the ethanol extract of ginger (*Zingiber officinale*). *African Journal of Biochemistry Research*, 3(12), 379-384.
- Ansari J. A., Ahmad, M. K., Khan, A. R., Fatima, N., Khan, H. J., Rastogi, N., Mishra, D. P., and Mahdi, A. A. (2016). Anticancer and antioxidant activity of *Zingiber officinale* Roscoe rhizome. *Indian Journal of Experimental Biology*, 54, 767-773.
- Arablou T., Aryaeian, N., Valizadeh, M., Sharifi, F., Hosseini, A., and Djalali, M. (2014). The effect of ginger consumption on glycemic status, lipid profile and some inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 65(4), 515-20.
- Araya, J. J., Zhang, H., Prisinzano, T. E., Mitscher, L. A., and Timmermann, B. N. (2011). Identification of unprecedented purine-containing compounds, the zingerines, from ginger rhizomes (*Zingiber officinale* Roscoe) using a phase-trafficking approach. *Phytochemistry*, 72, 935-941.
- Attari, V. E., Ostadrahimi, A., Jafarabadi, M. A., Mehralizadeh, S., and Mahluji, S. (2016). Changes of serum adipocytokines and body weight following *Zingiber officinale* supplementation in obese women: A RCT. *European Journal of Nutrition*, 55(6), 2129-2136.
- Atashak, S., Peeri, M., Azarbayjani, M. A., and Stannard, S. R. (2014). Effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) supplementation and resistance training on some blood oxidative stress markers in obese men. *Journal of Exercise Science & Fitness*, 12(1), 26-30.
- Azu, N., and Onyeagba, R. (2006). Antimicrobial Properties of extracts of *Allium cepa* (Onions) and *Zingiber officinale* (Ginger) on *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* and *Bacillus subtilis*. *The Internet Journal of Tropical Medicine*, 3(2), 1-7.
- Baliga M. S., Haniadka, R., Pereira, M. M., D'Souza, J. J., Pallaty, P. L., Bhat, H. P., and Popuri, S. (2011). Update on the chemopreventive effects of ginger and its phytochemicals. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 51(6), 499-523.
- Banerjee, S., Mullick, H. I., and Banerjee, J. (2011). *Zingiber officinale*: A natural gold. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 2(1), 283-294.

- Bartels E. M., Folmer, V. N., Bliddal, H., Altman, R. D., Juhl, C., Tarp, S., Zhang, W., and Christensen, R. (2015). Efficacy and safety of ginger in osteoarthritis patients: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis and Cartilage*, 23(1), 13-21.
- Basirat, Z., Moghadamnia, A., Kashifard, M., and Sharifi-Razavi, A. (2009). The effect of ginger biscuit on nausea and vomiting in early pregnancy. *Acta Medica Iranica*, 47(1), 51-56.
- Baytop, T. (1999). *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi Geçmişte ve Bugün* (İkinci baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 366-367.
- Bera, K., Nosalova, G., Sivova, V., and Ray, B. (2016). Structural elements and cough suppressing activity of polysaccharides from *Zingiber officinale* rhizome. *Phytotherapy Research*, 30, 105-111.
- Bhandari, U., Kanojia, R., and Pillai, K. K. (2005). Effect of ethanolic extract of *Zingiber officinale* on dyslipidaemia in diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 97, 227-230.
- Bilto, Y. Y., Alabdallat, N. G., and Salim, M. (2015). Antioxidant properties of twelve selected medicinal plants commonly used in Jordan. *British Journal of Pharmaceutical Research*, 6(2), 121-130.
- Black, C. D., Herring, M. P., Hurley, D. J., and O'Connor, P. J. (2010). Ginger (*Zingiber officinale*) reduces muscle pain caused by eccentric exercise. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 11(9), 894-903.
- Bode, A.M., Ma, W.Y., Surh, Y.J., and Dong, Z. (2001). Inhibition of epidermal growth factor-induced cell transformation and activator protein 1 activation by [6]-gingerol. *Cancer Research*, 61, 850-853.
- Borrelli F., Capasso, R., Aviello, G., Pittler, M. H., and Izzo, A. A. (2005). Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Obstetrics & Gynecology*, 105(4), 849-56.
- Carrasco F. R., Schmidt, G., Romero, A. L., Sartoretto, J. L., Caparroz-Assef, S. M., Bersani-Amado, C. A., and Cuman, R. K. (2009). Immunomodulatory activity of *Zingiber officinale* Roscoe, *Salvia officinalis* L. and *Syzygium aromaticum* L. essential oils: Evidence for humor- and cell-mediated responses. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 61(7), 961-967.
- Chaiyakunapruk, N., Kitikannakorn, N., Nathisuwan, S., Leeprakobboon, K., and Leelasattagool, C. (2006). The efficacy of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 194(1), 95-9.
- Chen B. H., Wu, P. Y., Chen, K. M., Fu, T. F., Wang, H. M., and Chen, C. Y. (2009). Antiallergic potential on RBL-2H3 cells of some phenolic constituents of *Zingiber officinale* (Ginger). *Journal of Natural Products*, 72(5), 950-953.

- Chen, C. X., Barrett, B., and Kwekkeboom, K. L. (2016). Efficacy of oral ginger (*Zingiber officinale*) for dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, ID 6295737.
- Cheng, X. L., Liu, Q., Peng, Y. B., Qi, L. W., and Li, P. (2011). Steamed ginger (*Zingiber officinale*): Changed chemical profile and increased anticancer potential. *Food Chemistry*, 129, 1785-1792.
- Chittumma, P., Kaewkiattikun, K., and Wiriyasiriwach, B. (2007). Comparison of the effectiveness of ginger and vitamin B6 for treatment of nausea and vomiting in early pregnancy: A randomized double-blind controlled trial. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 90(1), 15-20.
- Choi, W., Jiang, M., and Chu J. (2013). Antiparasitic effects of *Zingiber officinale* (Ginger) extract against *Toxoplasma gondii*. *Journal of Applied Biomedicine*, 11, 15-26.
- Choi, Y. Y., Kim, M. H., Hong, J., Kim, S. H., and Yang, W. M. (2013). Dried ginger (*Zingiber officinalis*) inhibits inflammation in a lipopolysaccharide-induced mouse model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, ID914563.
- Dabaghzadeh, F., Khalili, H., Dashti-Khavidaki, S., Abbasian, L., and Moeinifard, A. (2014). Ginger for prevention of antiretroviral-induced nausea and vomiting: A randomized clinical trial. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13(7), 859-66.
- Daily, J. W., Zhang, X., Kim, D. S., and Park, S. (2015a). Efficacy of ginger for alleviating the symptoms of primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Pain Medicine*, 16(12), 2243-55.
- Daily, J. W., Yang, M., Kim, D. S., and Park, S. (2015b). Efficacy of ginger for treating type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Ethnic Foods*, 2(1), 36-43.
- Damião M. J., Giannocco, G., Grespan, R., Silva, E. L., Duarte, J. S., Maciel, R. M. B., Yamada, A. N., Bersani-Amado, C. A., and Cuman, R. K. N. (2013). Ginger essential oil ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity in mice. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 12(6), 959-965.
- Danwilai, K., Konmun, J., Sripanidkulchai, B., and Subongkot, S. (2017). Antioxidant activity of ginger extract as a daily supplement in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A pilot study. *Cancer Management and Research*, 9, 11-18.
- Darvishzadeh-Mahani, F., Esmaeili-Mahani, S., Komeili, G., Sheibani, V., and Zare, L. (2012). Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) prevents the development of morphine analgesic tolerance and physical dependence in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 141(3), 901-907.
- Denyer, C. V., Jackson, P., Loakes, D. M., Ellis, M. R., and Young, D. A. B. (1994). Isolation of antirhinoviral sesquiterpenes from ginger (*Zingiber officinale*). *Journal of Natural Products*, 57(5), 658-662.

- Ding, M., Leach, M. J., and Bradley, H. (2013). A systematic review of the evidence for topical use of ginger. *Explore*, 9(6), 361-4.
- Dissubandara, D. L. O., and Chandrasekara, M. S. (2007). Effects of prenatal ginger rhizome extract treatment on pregnancy outcome and postnatal development of Sprague Dawley rats. *The Ceylon Journal of Medical Science*, 50, 1-7.
- Ebrahimi S. M., Parsa-Yekta, Z., Nikbakht-Nasrabadi, A., Hosseini S. M., Sedighi, S., and Salehi-Surmaghi, M. H. (2013). Ginger effects on control of chemotherapy induced nausea and vomiting. *Tehran University Medical Journal*, 71(6), 395-403.
- Egwurugwu J. N., Ufearo, C. S., Abanobi, O. C., Nwokocha, C. R., Duruibe, J. O., Adeleye, G. S., Ebunlomo, A. O., Odetola, A. O., and Onwufuji, O. (2007). Effects of ginger (*Zingiber officinale*) on cadmium toxicity. *African Journal of Biotechnology*, 6 (18), 2078-2082.
- El-Baroty, G. S., Abd El-Baky, H. H., Farag, R. S., and Saleh, M. A. (2010). Characterization of antioxidant and antimicrobial compounds of cinnamon and ginger essential oils. *African Journal of Biochemistry Research*, 4(6), 167-174.
- El-Ghorab, A. H., Nauman, M. N., Anjum, F. M., Hussain, S., and Nadeem, M. (2010). A comparative study on chemical composition and antioxidant activity of ginger (*Zingiber officinale*) and cumin (*Cuminum cyminum*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58, 8231-8237.
- ElRokh, E. S. M., Yassin, N. A. Z., El-Shenawy, S. M. A., and Ibrahim, B. M. M. (2010). Antihypercholesterolaemic effect of ginger rhizome (*Zingiber officinale*) in rats. *Inflammopharmacology*, 18, 309-315.
- Emrani, Z., Shojaei, E., and Khalili, H. (2016). Ginger for prevention of antituberculosis-induced gastrointestinal adverse reactions including hepatotoxicity: A randomized pilot clinical trial. *Phytoterapy Research*, 30(6), 1003-9.
- Ensiyeh, J., and Sakineh, M. A. (2009). Comparing ginger and vitamin B6 for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy: A randomised controlled trial. *Midwifery*, 25(6), 649-53.
- Ernst, E., and Pittler, M. H. (2000). Efficacy of ginger for nausea and vomiting: A systematic review of randomized clinical trials. *British Journal of Anaesthesia*, 84(3), 367-71.
- Eslami, H., Pakroo, S., Maleki, T. E., Sadeghi, N., and Fakhrzadeh, V. (2015). Is ginger (*Zingiber officinale*) mouthwash a convenient therapeutic for denture stomatitis? *Advances in Bioscience & Clinical Medicine*, 3(3), 17-23.
- European Directorate for the Quality of Medicines. (2014). *Anonymus. European Pharmacopoeia 8.0*. Strasbourg: 1256,1257.
- European Medicines Agency (EMA). (2012). *Community herbal monograph on Zingiber officinale* Roscoe, *rhizoma*. London: 1-6.

- Fahimi F., Khodada, K., Aminib, S., Naghibid, F., Salamzadehb, J., and Baniasadie, S. (2011). Evaluating the effect of *Zingiber officinalis* on nausea and vomiting in patients receiving cisplatin based regimens. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 10(2), 379-384.
- Feng T., Su, J., Ding, Z. H., Zheng, Y. T., Li, Y., Leng, Y., and Liu, J. K. (2011). Chemical constituents and their bioactivities of “Tongling white ginger” (*Zingiber officinale*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59, 11690-11695.
- Ficker, C. E., Smith, M. L., Susiarti, S., Leaman, D. J., Irawati, Ç., and Arnason, J. T. (2003). Inhibition of human pathogenic fungi by members of Zingiberaceae used by the Kenyah (Indonesian Borneo). *Journal of Ethnopharmacology*, 85, 289-293.
- Fischer-Rasmussen, W., Kjaer, S., Dahl, C., and Asping, U. (1991). Ginger treatment of hyperemesis. *Article in European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 38(1), 19-24.
- Forouzan, S., Bahmani, M., Parsaei, P., Mohsenzadegan, A., Gholami-Ahangaran, M., Sadeghi, E., Saki, K., and Delirrad, M. (2012). Anti-parasitic activities of *Zingiber officinale* methanolic extract on *Limnatis nilotica*. *Global Veterinaria*, 9(2), 144-148.
- Ghanbari A., Montazeri, A. S., Niknami, M., AtrkarRoshan, Z., Najafi, B., and Sobhani, A. (2010). Effect of adding ginger to routine treatment on the intensity of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients who referred to Razi Hospital, Rasht. *Journal of Ardabil University of Medicinal Sciences*, 10(4), 352-361.
- Ghayur, M.N., and Gilani, A. H. (2005). Ginger lowers blood pressure through blockade of voltage dependent calcium channels. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 45, 74-80.
- Ghayur, M. N., Gilani, A. H., and Janssen, L. J. (2008). Ginger attenuates acetylcholine-induced contraction and Ca^{+2} signalling in murine airway smooth muscle cells. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 86, 264-271.
- Ghlissi, Z., Atheymen, R., Boujbiha, M. A., Sahnoun, Z., Ayedi, F. M., Zeghal, K., El Feki, A., and Hakim, A. (2013). Antioxidant and androgenic effects of dietary ginger on reproductive function of male diabetic rats. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 64(8), 974-978.
- Giacosa, A., Morazzoni, P., Bombardelli, E., Riva, A., Bianchi Porro, G., and Rondanelli, M. (2015). Can nausea and vomiting be treated with ginger extract. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19, 1291-1296.
- Gruenwald, J., Brendler, T., and Jaenicke, C. (Editörler) (2000). *Physician's Desk Reference (PDR) for herbal medicines*. (Second edition). New Jersey: Medical economics comp; 339-342.
- Gunther, R. T. (1959). *The Greek herbal of Dioscorides*. New York: Hafner Publishing Company, 200.

- Guo, J., Wu, H., Du, L., Zhang, W., and Yang, J. (2014). Comparative antioxidant properties of some gingerols and shogaols, and the relationship of their contents with the antioxidant potencies of fresh and dried ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Journal of Agricultural Science and Technology*, 16, 1063-1072.
- Gurib-Fakim, A., Maudarbaccus, N., Leach, D., Doimo, L., and Wohlmuth, H. (2002). Essential oil composition of Zingiberaceae species from Mauritius. *Journal of Essential Oil Research*, 14, 271-273.
- Haghighi, M., Khalvat, A., Toliat, T., and Jallaei, S. (2005). Comparing the effects of ginger (*Zingiber officinale*) extract and ibuprofen on patients with osteoarthritis. *Archives of Iranian Medicine*, 8(4), 267 – 271.
- Haghpahan, P., Moghadamnia, A. A., Zarghami, A., and Motalebnejad, M. (2015). Muco-bioadhesive containing ginger officinal e extract in the management of recurrent aphthous stomatitis: A randomized clinical study. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 6, 3-8.
- Hasan, H. A., Raauf, A. M. R., Razik, B. M. A., and Hassan, B. A. R. (2012). Chemical composition and antimicrobial activity of the crude extracts isolated from *Zingiber officinale* by different solvents. *Pharmaceutica Analytica Acta*, 3(9), 1-5.
- Hassanpouraghdam, M. B., Aazami, M. A., Shalamzari, M. S., and Baneh, H. D. (2011). Essential oil composition of *Zingiber officinale* Rosc. rhizome from the Iranian herb market. *Chemija*, 22(1), 56-59.
- Hemalatha, K. L., and Prince, P. S. M. (2016). Anti-inflammatory and anti-thrombotic effects of zingerone in a rat model of myocardial infarction. *European Journal of Pharmacology*, 791, 595-602.
- Hirata A., Funato, H., Nakai, M., Iizuka, M., Abe, N., Yagi, Y., Shiraishi, H., Jobu, K., Yokota, J., Hirose, K., Hyodo, M., and Miyamura, M. (2016). Ginger orally disintegrating tablets to improve swallowing in older people. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 39(7), 1107-11.
- Hori Y., Miura, T., Hirai, Y., Fukumura, M., Nemoto, Y., Toriizuka, K., and Ida, Y. (2003). Pharmacognostic studies on ginger and related drugs-part 1: Five sulfonated compounds from Zingiberis rhizome (Shokyo). *Phytochemistry*, 62, 613-617.
- Hosseini, A., Mirazi, N., and Gomar, A. (2016). Protective effect of ginger against the pentylenetetrazoleinduced seizure threshold model in streptozocin treated diabetic mice. *Physiology and Pharmacology*, 20, 108-116.
- Hosseini J., Mardi-Mamaghani, A., Hosseinifar, H., Sadighi-Gilani M. A., Dadkhah, F., and Sepidarkish, M. (2016). The influence of ginger (*Zingiber officinale*) on human sperm quality and DNA fragmentation: A double-blind randomized clinical trial. *International Journal of Reproductive Medicine*, 14(8), 533-540.

- Höferl M., Stoilova, I., Wanner, J., Schmidt, E., Jirovetz, L., Trifonova, D., Stanchev, V., and Krastanov, A. (2015). Composition and comprehensive antioxidant activity of ginger (*Zingiber officinale*) essential oil from Ecuador. *Natural Product communications*, 10(6), 1085-1090.
- Hsiang C. Y., Cheng, H. M., Lo, H. Y., Li, C. C., Chou, P. C., Lee, Y. C., and Ho, T. Y. (2015). Ginger and zingerone ameliorate lipopolysaccharide-induced acute systemic inflammation in mice, assessed by nuclear factor- κ B bioluminescent imaging. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63, 6051-6058.
- Huang, C., Ma, W.Y., and Dong, Z. (1996). Requirement for phosphatidylinositol 3-kinase in epidermal growth factor-induced AP-1 transactivation and transformation in JB6 P+ cells. *Molecular and Cellular Biology*, 16, 6427-6435.
- Huang Q., Iwamoto, M., Aoki, S., Tanaka, N., Tajima, K., Yamahara, J., Takaishi, Y., Yoshida, M., Tomimatsu, T., and Tamai, Y. (1991). Anti-5-hydroxytryptamine effect of galanolactone, diterpenoid isolated from ginger. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 39(2), 397-399.
- Huang, T. C., Chung, C. C., Wang, H. Y., Law, C. L., and Chen, H. H. (2011). Formation of 6-shogaol of ginger oil under different drying conditions. *Drying Technology*, 29(16), 1884-1889.
- Hunt R., Dienemann, J., Norton, H. J., Hartley, W., Hudgens, A., Stern, T., and Divine, G. (2012). Aromatherapy as treatment for postoperative nausea: A randomized trial. *Anesthesia and Analgesia*, 117(3), 597-604.
- Indian Council of Medicinal Research. (2003). *Ginger: Its role in xenobiotic metabolism*. New Delhi: ICMR Offset Press, 33(6), 57-63.
- İnternet: Culham, A. *Zingiber officinale* appearance. Tropical Biodiversity. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fblogs.reading.ac.uk%2Ftropical-biodiversity%2F2012%2F07%2Fginger%2F&date=2018-07-26>, Son Erişim Tarihi: 26.07.2018.
- İnternet: Herbal Medicine: Expanded Commission E, Ginger root. (2000). URL: <http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fcms.herbalgram.org%2FexpandedE%2FGingerroot.html%3Fts%3D1526297737%26signature%3D8f38a6d00917ecaaff07a1e0419205f0%26ts%3D1526297760%26signature%3Dfc880d76f88fac347df67d7c74cc21fb&date=2018-05-14>, Son Erişim Tarihi: 14.05.2018.
- İnternet: Shu, J. *Zingiber* Miller, Gard. Dict. Abr., ed. 4. vol. 3. 1754. *eFloras*. URL: http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.efloras.org%2Fflorataxon.aspx%3Fflora_id%3D2%26taxon_id%3D135325&date=2017-12-17, Son Erişim Tarihi: 17.12.2017.
- İnternet: *Zingiber officinale* synonym. The plant list. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.theplantlist.org%2Ftpl%2Frecord%2Fkew-273361&date=2018-05-14>, Son Erişim Tarihi: 14.05.2018.

- Jafarnejad S., Keshavarz, S. A., Mahbubi, S., Saremi, S., Arab, A., Abbasi, S., and Djafarian, K. (2017). Effect of ginger (*Zingiber officinale*) on blood glucose and lipid concentrations in diabetic and hyperlipidemic subjects: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Functional Foods*, 29, 127-134.
- Jagetia, G. C., Baliga, M. S., Venkatesh, P., and Ulloor, J. N. (2003). Influence of ginger rhizome (*Zingiber officinale* Rosc) on survival, glutathione and lipid peroxidation in mice after whole-body exposure to gamma radiation. *Radiation Research*, 160, 584-592.
- Jagetia, G. C., Baliga, M. S., and Venkatesh., P. (2004). Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.), a dietary supplement, protects mice against radiation-induced lethality: Mechanism of action. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 19, 422-435.
- Janick, J., (Editor). (2012). *Horticultural reviews volumes 39,102*. New Jersey: Wiley Blackwell, chapter 7.
- Javadi, E. H. S., Salehi, F., and Mashrabi, O. (2013). Comparing the effectiveness of vitamin B6 and ginger in treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Obstetrics and Gynecology International*, 2013, ID927834.
- Jolad S. D., Lantz, R. C., Solyom, A. M., Chen, G. J., Bates, R. B., and Timmermann, B. N. (2004). Fresh organically grown ginger (*Zingiber officinale*): Composition and effects on LPS-induced PGE₂ production. *Phytochemistry*, 65, 1937-1954.
- Jolad, S. D., Lantz, R. C., Chen, G. J., Bates, R. B., and Timmermann B. N. (2005). Commercially processed dry ginger (*Zingiber officinale*): Composition and effects on LPS-stimulated PGE₂ production. *Phytochemistry*, 66, 1614-1635.
- Joshi H., and Parle, M. (2006). *Zingiber officinale*: Evaluation of its nootropic effect in mice. *African Journal of Traditional*, 3(1), 64-74.
- Kahya, E. (2009). *El-Kânûn Fi't-Tıbb - İkinci Kitap*. Ankara: Atatürk Kültür Merkezi Yayınları, 223, 224, 294.
- Kalava A., Darji, S. J., Kalstein, A., Yarmush, J. M., SchianodiCola, J., and Weinberg, J. (2013). Efficacy of ginger on intraoperative and postoperative nausea and vomiting in elective cesarean section patients. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, 169(2), 184-8.
- Kamtchouing, P., Fandio, G. Y. M., Dimo, T., and Jatsa, H. B. (2002). Evaluation of androgenic activity of *Zingiber officinale* and *Pentadiplandra brazzeana* in male rats. *Asian Journal of Andrology*, 4, 299-301.
- Kashefi, F., Khajehei, M., Alavinia, M., Golmakani, E., and Asili, J. (2015). Effect of ginger (*Zingiber officinale*) on heavy menstrual bleeding: A placebo-controlled, randomized clinical trial. *Phytoterapy Research*, 29(1), 114-9.

- Katiyar, S. K., Agarwal, R., and Mukhtar, H. (1996). Inhibition of tumor promotion in sencar mouse skin by ethanol extract of *Zingiber officinale* rhizome. *Cancer Research*, 56, 1023-1030.
- Kawamoto Y., Ueno, Y., Nakahashi, E., Obayashi, M., Sugihara, K., Qiao, S., Iida, M., Kumasaka M. Y., Yajima, I., Goto, Y., Ohgami, N., Kato, M., and Takeda, K. (2016). Prevention of allergic rhinitis by ginger and the molecular basis of immunosuppression by 6-gingerol through T cell inactivation. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 27, 112-122.
- Kazeem, M., Akanji, M. A., Yakubu, M. T., and Ashafa, A. O. T. (2015). Antiglycation and hypolipidemic effects of polyphenols from *Zingiber officinale* Roscoe (Zingiberaceae) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 14(1), 55-61.
- Keating, A., and Chez, R. A. (2002). Ginger syrup as an antiemetic in early pregnancy. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 8(5), 89-91.
- Khan, A. M., Shahzad, M., Asim, M. B. R., Imran, M., and Shabbir, A. (2015). *Zingiber officinale* ameliorates allergic asthma via suppression of Th2-mediated immune response. *Pharmaceutical Biology*, 53(3), 359-367.
- Khandouzi, N., Shidfar, F., Rajab, A., Rahideh, T., Hosseini, P., and Mir-Taheri, M. (2015). The effects of ginger on fasting blood sugar, hemoglobin A1c, apolipoprotein B, apolipoprotein A-I and malondialdehyde in type 2 diabetic patients. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 14(1), 131-40.
- Khushtar, M., Kumar, V., Javed, K., and Bhandari, U. (2009). Protective effect of ginger oil on aspirin and pylorus ligation-induced gastric ulcer model in rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71(5), 554–558.
- Kikuzaki, H., and Nakatani, N. (1996). Cyclic diarylheptanoids from rhizomes of *Zingiber officinale*. *Phytochemistry*, 43(1), 273-277.
- Kikuzaki, H. (2000). Ginger for drug for spice purposes, Mazza, G., and Oomah, B. D. (editors). *Herbs, botanicals & teas*. Lancaster: Technomic Publishing Company, 77, 80, 81, 83, 84.
- Kim E. C., Min, J. K., Kim, T. Y., Lee, S. J., Yang, H. O., Han, S., Kim, Y. M., and Kwon, Y. G. (2005). [6]-Gingerol, a pungent ingredient of ginger inhibits angiogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 335, 300-308.
- Kim S. O., Kundu, J. K., Shin, Y. K., Park, J. H., Cho, M. H., Kim, T. Y., and Surh, Y. J. (2005). [6]-Gingerol inhibits COX-2 expression by blocking the activation of p38 MAP kinase and NF-kappaB in phorbol ester-stimulated mouse skin. *Oncogene*, 24, 2558-2567.

- Kiran, C. R., Chakka, A. K., Amma, K. P. P., Menon, A. N., Kumar, M. S. S., and Venugopalan, V. V. (2013). Essential oil composition of fresh ginger cultivars from North-East India. *Journal of Essential Oil Research*, 25(5), 380-387.
- Kizhakkayil, J., and Sasikumar, B. (2011). Diversity, characterization and utilization of ginger: A review. *Plant Genetic Resources*, 9(3), 464-477.
- Konuklugil, B., ve Özçelikay, G. (2004). Zencefil' in (*Zingiber officinale*) tarih boyunca önemi ve günümüzdeki kullanımı. *Ankara Üniversitesi Osmanlı Tarihi Araştırma ve Uygulama Merkezi Dergisi*, 16, 173-189.
- Koh E. M., Kim, H. J., Kim, S., Choi, W. H., Choi, Y. H., Ryu, S. Y., Kim, Y. S., Koh, W. S., and Park, S. Y. (2009). Modulation of macrophage functions by compounds isolated from *Zingiber officinale*. *Planta Medica*, 75, 148-151.
- Kou X., Ke, Y., Wang, X., Rahman, R. T., Xie, Y, Chen, S., and Wang, H. (in press). Simultaneous extraction of hydrophobic and hydrophilic bioactive compounds from ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Food Chemistry*, 257, 223-229.
- Kumar, G., Karthik, L., and Rao, K. V. B. (2011). A review on pharmacological and phytochemical properties of *Zingiber officinale* Roscoe (Zingiberaceae). *Journal of Pharmacy Research*, 4(9), 2963-2966.
- Kumar, K. M. P., Asish, G. R., and Balachandran, I. (2013). Significance of gingers (Zingiberaceae) in Indian system of medicine - Ayurveda: An overview. *Ancient Science of Life*, (32)4, 253-261.
- Kuo P. C., Damu, A. G., Cherng, C. Y., Jeng, J. F., Teng, C. M., Lee, E. J., and Wu, T. S. (2005). Isolation of a natural antioxidant, dehydrozingerone from *Zingiber officinale* and synthesis of its analogues for recognition of effective antioxidant and antityrosinase agents. *Archives of Pharmacal Research*, 28(5), 518-528.
- Lakhan, S. E., Ford, C. T., and Tepper, D. (2015). Zingiberaceae extracts for pain: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition Journal*, 14, 50.
- Lantz, R. C., Chen, G. J., Sarihan, M., Sólyom, A. M., Jolad, S. D., and Timmermann, B. N. (2007). The effect of extracts from ginger rhizome on inflammatory mediator production. *Phytomedicine*, 14, 123-128.
- Larsen, K., Lock, J. M., Maas, H., and Maas, P. J. M. (1998). *Flowering plants monocotyledons Volume IV*. Berlin, Heidelberg: Springer, 474,475.
- Leach, M. J., and Kumar, S. (2008). The clinical effectiveness of ginger (*Zingiber officinale*) in adults with osteoarthritis. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 6(3), 311-20.
- Lee, W., Ku, S. K., Kim, M. A., and Bae, J. S. (2017). Anti-factor Xa activities of zingerone with anti-platelet aggregation activity. *Food and Chemical Toxicology*, 105, 186-193.

- Li, X., and Wei, W. (2002). *Chinese Materia Medica Combinations and Applications*. United Kingdom: Donica Publishing, 39.
- Li, Y., Hong, Y., Han, Y., Wang, Y., and Xia, L. (2016). Chemical characterization and antioxidant activities comparison in fresh, dried, stir-frying and carbonized ginger. *Journal of Chromatography B*, 1011, 223-232.
- Li Z., Wang, Y., Gao, M., Cui, W., Zeng, M., Cheng, Y., and Li, Y. (2018). Nine new gingerols from the rhizoma of *Zingiber officinale* and their cytotoxic activities. *Molecules*, 23(2), 315-325.
- Liao, H. (2015). Effects of Shengjiang (*Zingiberis Rhizoma Recens*) and its processed products on nitric oxide production in macrophage RAW 264.7 cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, ID 828156.
- Liao, Y. R., Leu, Y. L., Chan, Y. Y., Kuo, P. C., and Wu, T. S. (2012). Anti-platelet aggregation and vasorelaxing effects of the constituents of the rhizomes of *Zingiber officinale*. *Molecules*, 17, 8928-8937.
- Lim, T. K. (2016). *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants, Volume 12 Modified Stems, Roots and Bulbs*. Switzerland: Springer International Publishing, 469-560.
- Lin J., Li, X., Chen, L., Lu, W., Chen, X., Han, L., and Chen, D. (2014). Protective effect against hydroxyl radical-induced DNA damage and antioxidant mechanism of [6]-gingerol: A chemical study. *Bulletin Of The Korean Chemical Society Journal*, 35(6), 1633-1638.
- Lin, R. J., Chen, C. Y., Chung L.Y., and Yen C. M. (2010a). Larvicidal activities of ginger (*Zingiber officinale*) against *Angiostrongylus cantonensis*. *Acta Tropica*, 115(1-2), 69-76.
- Lin R. J., Chen, C. Y., Lee, J. D., Lu, C. M., Chung, L.Y., and Yen C.M. (2010b). Larvicidal constituents of *Zingiber officinale* (ginger) against *Anisakis simplex*. *Planta Medica*, 76(16), 1852-1858.
- Lin R. J., Chen, C. Y., Lu, C. M., Ma, Y. H., Chung, L. Y., Wang, J. J., Lee, J. D., and Yen, C. M. (2014). Anthelmintic constituents from ginger (*Zingiber officinale*) against *Hymenolepis nana*. *Acta Tropica*, 140, 50-60.
- Liu, H., and Zhu, Y. (2002). Effect of alcohol extract of *Zingben officinale* rose on immunologic function of mice with tumor. *Wei Sheng Yan Jiu*, 31, 208-209.
- Ma, J., Jin, X., Yang, L., and Liu, Z. L. (2004). Diarylheptanoids from the rhizomes of *Zingiber officinale*. *Phytochemistry*, 65, 1137-1143.
- Maghbooli, M., Golipour, F., Moghimi-Esfandabadi, A., and Yousefi, M. (2014). Comparison between the efficacy of ginger and sumatriptan in the ablative treatment of the common migraine. *Phytoterapy Research*, 28(3), 412-5.

- Mahady, G. B., Pendland, S. L., Yun, G. S., Lu, Z. Z., and Stoia, A. (2003). Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and the gingerols inhibit the growth of Cag A+ strains of *Helicobacter pylori*. *Anticancer Research*, 23, 3699-3702.
- Mahdy, K. A., Gouda, N. A. M., Marrie, A. E. H., Yassin, N. A. Z., El-Shenawy, S. M. A., Farrag, A. R. H., and Ibrahim, B. M. M. (2014). Protective effect of ginger (*Zingiber officinale*) on alzheimer's disease induced in rats. *Journal of Neuroinfectious Diseases*, 5(2).
- Mahluji, S., Ostadrahimi, A., Mobasseri, M., Attari, V. E., and Payahoo, L. (2013a). Anti-inflammatory effects of *Zingiber officinale* in type 2 diabetic patients. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 3(2), 273-276.
- Mahluji S., Attari, V. E., Mobasseri, M., Payahoo, L., Ostadrahimi, A., and Golzari, S. E. (2013b). Effects of ginger (*Zingiber officinale*) on plasma glucose level, HbA1c and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 64(6), 682-6.
- Malu, S. P., Obochi, G. O., Tawo E. N., and Nyong, B. E. (2009). Antibacterial activity and medicinal properties of ginger (*Zingiber officinale*). *Global Journal of Pure and Applied Sciences*, 15(3), 365-368.
- Mandal P., Das, A., Majumdar, S., Bhattacharyya, T., Mitra, T., and Kundu, R. (2014). The efficacy of ginger added to ondansetron for preventing postoperative nausea and vomiting in ambulatory surgery. *Pharmacognosy Research*, 6(1), 52-7.
- Mangprayool, T., Kupittayanant, S., and Chudapongse, N. (2013). Participation of citral in the bronchodilatory effect of ginger oil and possible mechanism of action. *Fitoterapia*, 89, 68-73.
- Manju, V., and Nalini, N. (2005). Chemopreventive efficacy of ginger, a naturally occurring anticarcinogen during the initiation, post-initiation stages of 1,2 dimethylhydrazine-induced colon cancer. *Clinica Chimica Acta*, 358, 60-67.
- Marx W., McKavanagh, D., McCarthy, A. L., Bird, R., Ried, K., Chan, A., and Isenring, L. (2015). The effect of ginger (*Zingiber officinale*) on platelet aggregation: A systematic literature review. *Plos One*, 10(10), e0141119.
- Masuda, Y., Kikuzaki, H., Hisamoto, M., and Nakatani, N. (2004). Antioxidant properties of gingerol related compounds from ginger. *Biofactors*, 21(1-4), 293-296.
- Matsumura, M. D., Zavorsky, G. S., and Smoliga, J. M. (2015). The effects of pre-exercise ginger supplementation on muscle damage and delayed onset muscle soreness. *Phytoterapy Research*, 29(6), 887-93.
- Mazidi, M., Gao, H., Rezaie, P., and Ferns, G. A. (2016). The effect of ginger supplementation on serum C-reactive protein, lipid profile and glycaemia: A systematic review and meta-analysis. *Food and Nutrition Research*, 60, 10.

- Mbaeyi-Nwaoha, I. E., Okafor, G. I., and Apochi, O. V. (2013). Production of oleorezin from ginger (*Zingiber officinale*) peels and evaluation of its antimicrobial and antioxidative properties. *African Journal of Microbiology Research*, 7(42), 4981-4989.
- Minaian, M., Ghannadi, A., and Karimzadeh, A. (2006). Anti-ulcerogenic effect of ginger (rhizome of *Zingiber officinale* Roscoe) on cysteine induced duodenal ulcer in rats. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(2), 97-101.
- Minaian, M., Ghannadi, A., Mahzouni, P., and Nabi-Meibodi, M. (2008). Anti-ulcerogenic effect of ginger (rhizome of *Zingiber officinale* Roscoe) hydroalcoholic extract on acetic acid-induced acute colitis in rats. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 3(2), 15-22.
- Miyazawa, M., and Kameoka, H. (1988). Volatile flavor components of *Zingiberis rhizoma* (*Zingiber officinale* Roscoe). *Agricultural and Biological Chemistry*, 52(11), 2961-2963.
- Mohammadbeigi, R., Shahgeibi, S., Soufizadeh, N., Rezaie, M., and Farhadifar, F. (2011). Comparing the effects of ginger and metoclopramide on the treatment of pregnancy nausea. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 14(16), 817-20.
- Montazeri A. S., Raei, M., Ghanbari, A., Dadgari, A., Montazeri, A. S., and Hamidzadeh, A. (2013a). Effect of herbal therapy to intensity chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 15(2), 101-6.
- Montazeri A. S., Hamidzadeh, A., Raei, M., Mohammadiun, M., Montazeri A. S., Mirshahi, R., and Rohani, H. (2013b). Evaluation of oral ginger efficacy against postoperative nausea and vomiting: A randomized double - blinded clinical trial. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 15(12), e12268.
- Mozaffari-Khosravi, H., Talaei, B., Jalali, B. A., Najarzadeh, A., and Mozayan, M. R. (2014). The effect of ginger powder supplementation on insulin resistance and glycemic indices in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 22(1), 9-16.
- Naderi, Z., Mozaffari-Khosravi, H., Dehghan, A., Nadjarzadeh, A., and Huseini, H. F. (2016). Effect of ginger powder supplementation on nitric oxide and C-reactive protein in elderly knee osteoarthritis patients: A 12-week double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 6(3), 199-203.
- Nagasawa, H., Watanabe, K., and Inatomi, H. (2002). Effects of bitter melon (*Momordica charantia* L.) or ginger rhizome (*Zingiber officinale* Rosc) on spontaneous mammary tumorigenesis in SHN mice. *The American Journal of Chinese Medicine*, 30, 195-205.
- Nagoshi C., Shiota, S., Kuroda, T. Hatano, T., Yoshida, Y., Kariyama, R., and Tsuchiya, T. (2006). Synergistic effect of [10]-gingerol and aminoglycosides against vancomycin-resistant enterococci (VRE). *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 29(3), 443-447.

- Nanjundaiah, S. M., Annaiah, H. N. M., and Dharmesh, S. M. (2011). Gastroprotective effect of ginger rhizome (*Zingiber officinale*) extract: Role of gallic acid and cinnamic acid in H⁺, K⁺-ATPase/*H. pylori* inhibition and anti-oxidative mechanism. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, ID 249487.
- Nile, S. H., and Park, S. W. (2015). Chromatographic analysis, antioxidant, anti-inflammatory, and xanthine oxidase inhibitory activities of ginger extracts and its reference compounds. *Industrial Crops and Products*, 70, 238-244.
- Nostro A., Cellini, L., Di Bartolomeo, S., Cannatelli, M. A., Di Campi, E., Procopio, F., Grande, R., Marzio, L., and Alonzo, V. (2006). Effects of combining extracts (from propolis or *Zingiber officinale*) with clarithromycin on *Helicobacter pylori*. *Phytotherapy Research*, 20, 187-190.
- Nurtjahja-Tjendraputra, E., Ammit, A. J., Roufogalis, B. D., Tran, V. H., and Duke, C. C. (2003). Effective anti-platelet and COX-1 enzyme inhibitors from pungent constituents of ginger. *Thrombosis Research*, 111, 259-265.
- Onyenekwe, P. C., and Hashimoto, S. (1999). The composition of the essential oil of dried Nigerian ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *European Food Research and Technology*, 209, 407-410.
- Ozgoli, G., Goli, M., and Simbar, M. (2009a). Effects of ginger capsules on pregnancy, nausea, and vomiting. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 15(3), 243-6.
- Ozgoli, G., Goli, M., and Moattar, F. (2009b). Comparison of effects of ginger, mefenamic acid, and ibuprofen on pain in women with primary dysmenorrhea. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 15(2), 129-32.
- Panahi Y., Saadat, A., Sahebkar, A., Hashemian, F., Taghikhani, M., and Abolhasani, E. (2012). Effect of ginger on acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: A pilot, randomized, open-label clinical trial. *Integrative Cancer Therapies*, 11(3), 204–211.
- Paramdeep, G. (2013). Efficacy and tolerability of ginger (*Zingiber officinale*) in patients of osteoarthritis of knee. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 57(2), 177-83.
- Parihar V. K., Dhawan, J., Kumar, S., Manjula, S. N., Subramanian, G., Unnikrishnan, M. K., and Rao, C. M. (2007). Free radical scavenging and radioprotective activity of dehydrozingerone against whole body gamma irradiation in Swiss albino mice. *Chemico-Biological Interactions*, 170(1), 49-58.
- Park, K. K., Chun, K. S., Lee, J. M., Lee, S. S., and Surh, Y. J. (1998). Inhibitory effects of [6]-gingerol, a major pungent principle of ginger, on phorbol ester-induced inflammation, epidermal ornithine decarboxylase activity and skin tumor promotion in ICR mice. *Cancer Letters*, 129, 139-144.

- Park, M., Bae J., and Lee D. S. (2008). Antibacterial activity of [10]-gingerol and [12]-gingerol isolated from ginger rhizome against periodontal bacteria. *Phytotherapy Research*, 22, 1446-1449.
- Parthasarathy, V. A., Chempakam, B., and Zachariah T. J. (Editors). (2008). *Chemistry of spices*. United Kingdom: Biddles Limited, 71,75, 82, 84, 85.
- Penna S. C., Medeiros, M.V., Aimbire, F. S. C., Faria-Neto, H. C. C., Sertie, J. A. A., and Lopes-Martins, R. A. B. (2003). Anti-inflammatory effect of the hydroalcoholic extract of *Zingiber officinale* rhizomes on rat paw and skin edema. *Phytomedicine*, 10, 381-385.
- Pertz, H. H., Lehmann, J., Roth-Ehrang, R., and Elz, S. (2011). Effects of ginger constituents on the gastrointestinal tract: Role of cholinergic M₃ and serotonergic 5-HT₃ and 5-HT₄ receptors. *Planta Medica*, 77, 973-978.
- Phillips, S., Ruggier, R., and Hutchinson S. E. (1993). *Zingiber officinale* (ginger)-an antiemetic for day case surgery. *Anaesthesia*, 48, 715-717.
- Pillai, A. K., Sharma, K. K., Gupta, Y. K., and Bakhshi, S. (2011). Anti-emetic effect of ginger powder versus placebo as an add-on therapy in children and young adults receiving high emetogenic chemotherapy. *Pediatric Blood Cancer*, 56, 234-238.
- Pongrojapaw, D., Somprasit, C., and Chanthasenanont, A. (2007). A randomized comparison of ginger and dimenhydrinate in the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 90(9), 1703-1709.
- Przygodzka, M., Zielinska, D., Ciesarová, Z., Kukurová, K., and Zielinski, H. (2014). Comparison of methods for evaluation of the antioxidant capacity and phenolic compounds in common spices. *Food Science and Technology*, 58, 321-326.
- Qian D. S., and Liu, Z. S. (1992). Pharmacologic studies of antimotion sickness actions of ginger. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 12(2), 95-98.
- Racoti, A., Buttress, A. J., Binner, E., Dodds, C., Trifan, A., and Calinescu, I. (2017). Microwave assisted hydro distillation of essential oils from fresh ginger root *Zingiber officinale* Roscoe. *Journal of Essential Oil Research*, 29(6), 471-480.
- Rahmani, A. H., Al Shabrmi, F. M., and Aly, S. M. (2014). Active ingredients of ginger as potential candidates in the prevention and treatment of diseases via modulation of biological activities. *International Journal of Physiology Pathophysiology and Pharmacology*, 6(2), 125-136.
- Rahnama, P., Montazeri, A., Huseini, H. F., Kianbakht, S., and Naseri, M. (2012). Effect of *Zingiber officinale* R. rhizomes (ginger) on pain relief in primary dysmenorrhea: A placebo randomized trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12, 92.

- Rahuman, A. A., Gopalakrishna, G., Venkatesan, P., Geetha, K., and Bagavan, A. (2008). Mosquito larvicidal activity of isolated compounds from the rhizome of *Zingiber officinale*. *Phytotherapy Research*, 22(8), 1035-1039.
- Rai S., Mukherjee, K., Mal, M., Wahile, A., Saha, B. P., and Mukherjee, P. K. (2006). Determination of 6-gingerol in ginger (*Zingiber officinale*) using high-performance thin-layer chromatography. *Journal of Separation Science*, 29, 2292-2295.
- Ramakrishnan, R. (2013). Anticancer properties of *Zingiber officinale* – ginger: A review. *International Journal of Medicine and Pharmaceutical Sciences*, 3(5), 11-20.
- Rampogu S., Baek, A., Gajula, R. G., Zeb, A., Bavi, R. S., Kumar, R., Kim, Y., Kwon, Y. J., and Lee, K. W. (2018). Ginger (*Zingiber officinale*) phytochemicals-gingerenone-A and shogaol inhibit SaHPPK molecular docking, molecular dynamics simulations and *in vitro* approaches. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 17(1), 16.
- Rao, B. N., and Rao, B. S. (2010). Antagonistic effects of zingerone, a phenolic alkanone against radiation-induced cytotoxicity, genotoxicity, apoptosis and oxidative stress in Chinese hamster lung fibroblast cells growing *in vitro*. *Mutagenesis*, 25, 577-587.
- Rashidian, A., Mehrzadi, S., Ghannadi, A. R., Mahzooni, P., Sadr, S., and Minaian, M. (2014). Protective effect of ginger volatile oil against acetic acid-induced colitis in rats: A light microscopic evaluation. *Journal of Integrative Medicine*, 12(2), 115-120.
- Ravindran, P. N., and Babu, K. N. (Editors). (2005). *Ginger: The Genus Zingiber*. United States of America: CRC Press, 3, 12, 17, 87, 490.
- Ryan J. L., Heckler, C. E., Roscoe, J. A., Dakhil, S.R., Kirshner, J., Flynn, P. J., Hickok, J. T., and Morrow, G. R. (2012). Ginger (*Zingiber officinale*) reduces acute chemotherapy-induced nausea: A URCC CCOP study of 576 patients. *Supportive Care in Cancer*, 20, 1479–1489.
- Saberi, F., Sadat, Z., Abedzadeh-Kalahroudi, M., and Taebi, M. (2014). Effect of ginger on relieving nausea and vomiting in pregnancy: A randomized, placebo-controlled trial. *Nursing and Midwifery Studies*, 3(1), e11841.
- Sabu, M. (2003). Revision of the genus *Zingiber* in South India. *Folia Malaysiana*, 4(1), 25-32.
- Saeed, M. K., Iqbal, Z., Mehmud, S., Ejaz, N., and Nisa, W. (2009). Antioxidant activity of *Zingiber officinale* Roscoe's extract, oleoresin and essential oil from Pakistan. *International Conference on Complex Medical Engineering*, 447.
- Saenghong N., Wattanathorn, J., Muchimapura, S., Tongun, T., Piyavhatkul, N., Banchonglikitkul, C., and Kajsongkram, T. (2012). *Zingiber officinale* improves cognitive function of the middle-aged healthy women. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, ID 383062.

- Saraswat M., Suryanarayana, P., Reddy, P. Y., Patil, M. P., Balakrishna, N., and Reddy, G. B. (2010). Antiglycating potential of *Zingiber officinalis* and delay of diabetic cataract in rats. *Molecular Vision*, 16, 1525-1537.
- Sasidharan, I., Venugopal, V. V., and Menon, A. N. (2012). Essential oil composition of two unique ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) cultivars from Sikkim. *Natural Product Research*, 26(19), 1759-1764.
- Sekiwa, Y., Kubota, K., and Kobayashi, A. (2000). Isolation of novel glucosides related to gingerdiol from ginger and their antioxidative activities. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48, 373-377.
- Sharifi-Rad M., Varoni, E. M., Salehi, B., Sharifi-Rad, J., Matthews, K. R., Ayatollahi S. A., Kobarfard F., Ibrahim S. A., Mnayer D., Zakaria Z. A., Sharifi-Rad M., Yousaf, Z., Iriti, M., Basile, A., and Rigano, D. (2017). Plants of the genus *Zingiber* as a source of bioactive phytochemicals: From tradition to pharmacy. *Molecules*, 22(12), 1-20.
- Sharma, B. K., Klinzing, D. C., and Ramos, J. D. (2015). *Zingiber officinale* Roscoe aqueous extract modulates matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases expressions in Dengue virus-infected cells: Implications for prevention of vascular permeability. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 14(8), 1371-1381.
- Sharma, J. N., Srivastava, K. C., and Gan, E. K. (1994). Suppressive effects of eugenol and ginger oil on arthritic rats. *Pharmacology*, 49(5), 314-318.
- Sharma, P. K., Singh, V., Ali, M., and Kumar, S. (2016). Effect of ethanolic extract of *Zingiber officinale* Roscoe on central nervous system on mice. *Indian Journal of Experimental Biology*, 54, 664-669.
- Sharma, S. S., Kochupillai, V., Gupta, S. K., Seth, S. D., and Gupta, Y. K. (1997). Antiemetic efficacy of ginger (*Zingiber officinale*) against cisplatin-induced emesis in dogs. *Journal of Ethnopharmacology*, 57, 93-96.
- Shukla, Y., and Singh, M. (2007). Cancer preventive properties of ginger: A brief review. *Food and Chemical Toxicology*, 45, 683-690.
- Singh, G., Kapoor, I. P. S., Singh, P., Heluani, C. S., Lampasona M. P., and Catalan, C. A. N. (2008). Chemistry, antioxidant and antimicrobial investigations on essential oil and oleoresins of *Zingiber officinale*. *Food and Chemical Toxicology*, 46, 3295-3302.
- Smith C., Crowther C., Willson, K., Hotham, N., and McMillian, V. (2004). A randomized controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 103(4), 639-45.
- Sontakke, S., Thawani, V., and Naik, M. S. (2003). Ginger as an antiemetic in nausea and vomiting induced by chemotherapy: A randomized, cross-over, double blind study. *Indian Journal of Pharmacology*, 35, 32-36.

- Sripramote, M., and Lekhyananda, N. (2003). A randomized comparison of ginger and vitamin B6 in the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 86(9), 846-53.
- Stoilova, I., Krastanov, A., Stoyanova, A., Denev, P., and Gargova, S. (2007). Antioxidant activity of a ginger extract (*Zingiber officinale*). *Food Chemistry*, 102, 764-770.
- Subramani, B., and Baradwaj, R. G. (2016). Antibacterial, anti-oxidant and *in vitro* anticancer analysis of *Zingiber officinale* (L.) Rosc. *Journal of Advanced Applied Scientific Research*, 1(6), 33-49.
- Surh, Y.J., Park, K.K., Chun, K.S., Lee, L.J., Lee, E., and Lee, S.S. (1999). Anti-tumor-promoting activities of selected pungent phenolic substances present in ginger. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 18, 131-139.
- Suthar, A. C., Banavalikar, M. M., and Biyani, M. K. (2003). A review on ginger (*Zingiber officinale*): Pre-clinical and clinical trials. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 2(1), 51-61.
- Takahashi, M., Inouye, S., and Abe, S. (2011). Anti-candida and radical scavenging activities of essential oils and oleoresins of *Zingiber officinale* Roscoe and essential oils of other plants belonging to the family Zingiberaceae. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 5(5), 238-245.
- Terry, R., Posadzki, P., Watson, L. K., and Ernst, E. (2011). The use of ginger (*Zingiber officinale*) for the treatment of pain: A systematic review of clinical trials. *Pain Medicine*, 12(12), 1808-18.
- Thamlikitkul L., Srimuninnimit, V., Akewanlop, C., Ithimakin, S., Techawathanawanna, S., Korphaisarn, K., Chantharasamee, J., Danchaivijitr, P., and Soparattanapaisarn, N. (2016). Efficacy of ginger for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients receiving adriamycin–cyclophosphamide regimen: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Supportive Care in Cancer*, 25(2), 459-464.
- The European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) Monographs. (2003). *The scientific foundation for herbal medicinal products*. (Second edition supplement). Great Britain: Biddles Ltd, Guildford and King's Lynn, 547-553.
- Thomson, M., Corbin, R., and Leung, L. (2014). Effects of ginger for nausea and vomiting in early pregnancy: A meta-analysis. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 27(1), 115-22.
- Tohma, H., Gülçin, İ., Bursal, E., Gören, A. C., Alwasel, S. H., ve Köksal, E. (2017). Antioxidant activity and phenolic compounds of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) determined by HPLC-MS/MS. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 11(2), 556-566.
- Tsai, T. H., Tsai, P. J., and Ho, S. C. (2005). Antioxidant and anti-inflammatory activities of several commonly used spices. *Journal of Food Science*, 70(1), 9-97.

- Unnikrishnan, M.C., and Kuttan, R. (1988). Cytotoxicity of extracts of spices to cultured cells. *Nutrition and Cancer*, 11, 251-257.
- Viljoen, E., Visser, J., Koen, N., and Musekiw, A. (2014). A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutrition Journal*, 13, 20-34.
- Vutyavanich, T., Kraissarin, T., and Ruangsri, R. (2001). Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: Randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, 97(4), 577-82.
- Waggas, A. M. (2009). Neuroprotective evaluation of extract of ginger (*Zingiber officinale*) root in monosodium glutamate-induced toxicity in different brain areas male albino rats. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 12(3), 201-212.
- Wagner, H., Püls, S., Barghouti, T., Staudinger, A., and Melchart, D. (Editors). (2017). *Chromatographic fingerprint analysis of herbal medicines thin-layer and high performance liquid chromatography of Chinese drugs*, vol. 5. Switzerland: Springer, 135.
- Wang Z., Wang, L., Li, T., Zhou, X., Ding, L., Yu, Y., Yu, A., and Zhang, H. (2006). Rapid analysis of the essential oils from dried *Illicium verum* Hook. f. and *Zingiber officinale* Rosc. by improved solvent-free microwave extraction with three types of microwave-absorption medium. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 386(6), 1863-1868.
- Wattanathorn, J., Jittiwat, J., Tongun, T., Muchimapura, S., and Ingkaninan, K. (2011). *Zingiber officinale* mitigates brain damage and improves memory impairment in focal cerebral ischemic rat. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, ID 429505.
- Westerterp-Plantenga, M., Diepvens, K., Joosen, A. M. C. P., Bérubé-Parent, S., and Tremblay, A. (2006). Metabolic effects of spices, teas, and caffeine. *Physiology & Behavior*, 89, 85-91.
- Weidner, M. S., and Sigwart, K., (2000). The safety of a ginger extract in the rat. *Journal of Ethnopharmacology*, 73, 513–520.
- Wilkinson, J.M., (2000). Effect of ginger tea on the fetal development of Sprague-Dawley rats. *Reproductive Toxicology*, 14, 507–512.
- Willetts, K. E., Ekangaki, A., and Eden, J. A. (2003). Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: A randomised controlled trial. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 43, 139-144.
- Wohlmuth, H., Leach, D. N., Smith, M. K., and Myers S. P. (2005). Gingerol content of diploid and tetraploid clones of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53, 5772-5778.

- World Health Organization. (1999). *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants – Volume 1*. Geneva; 277-287.
- Yamahara, J., Mochizuki, M., Rong, H. Q., Matsuda, H., and Fujimura, H. (1988). The anti-ulcer effect in rats of ginger constituents. *Journal of Ethnopharmacology*, 23, 299-304.
- Yamahara J., Rong, H. Q., Iwamoto, M., Kobayashi, G. Matsuda, H., and Hajime, F. (1989). Active components of ginger exhibiting anti- serotonergic action. *Phytoterapy Research*, 3(2), 70-71.
- Yassen, D., and Ibrahim A. E. (2016). Antibacterial activity of crude extracts of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*: A study *in vitro*. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 6(6), 5830-5835.
- Yoshimi N., Wang, A., Morishita, Y., Tanaka, T., Sugie, S., Kawai, K., Yamahara, J., and Mori, H. (1992). Modifying effects of fungal and herb metabolites on azoxymethane-induced intestinal carcinogenesis in rats. *Japanese Journal of Cancer Research*, 83, 1273-1278.
- Zehsaz, F., Farhangi, N., and Mirheidari, L. (2014). The effect of *Zingiber officinale* R. rhizomes (ginger) on plasma pro-inflammatory cytokine levels in well-trained male endurance runners. *Central European Journal of Immunology*, 39(2).
- Zeraati, H., Shahinfar, J., Hesari, S., Masrorniya, M., and Nasimi, F.(2016). The effect of ginger extract on the incidence and severity of nausea and vomiting after cesarean section under spinal anesthesia. *Anesthesiology and Pain Medicine*, 6(5), e38943.
- Zhao Y., Tao, Q. F., Zhang, R. P., Zhou, C. X., Dou, H., Shi, S. Y, Xiao, Y. C., Sun, L. L., Zeng, S., Huang, K. X., Zhang, X. D., and Li, X. K. (2007). Two new compounds from *Zingiber officinale*. *Chinese Chemical Letters*, 18, 1247-1249.
- Zhou, H., Deng, Y., and Xie, Q. (2006). The modulatory effects of the volatile oil of ginger on the cellular immune response *in vitro* and *in vivo* in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 105, 301-305.
- Zhu, F., He, B., Zhao, X., Du, B., and Liu, S. (2015). Influence of ultrafine grinding treatment on the physicochemical and antioxidant properties of Chinese ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) dietary fiber. *Agro Food Industry Hi Tech*, 26(2), 42-45.
- Zick S. M., Turgeon, D. K., Ren, J., Ruffin, M. T., Wright, B. D., Sen, A., Djuric, Z., and Brenner, D. E. (2015). Pilot clinical study of the effects of ginger root extract on eicosanoids in colonic mucosa of subjects at increased risk for colorectal cancer. *Molecular Carcinogenesis*, 54, 908-915.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : SUCU, Melike
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 1987, Ankara
Medeni hali : Bekâr
Telefon : 0541 355 13 42
e-posta : melikesucu@windowlive.com



Eğitim Derecesi

Yüksek lisans
Lisans
Lise

Okul/Program

Gazi Üniversitesi /Fitoterapi Programı
Gazi Üniversitesi /Fitoterapi Programı
Süleyman Demirel Anadolu Lisesi

Mezuniyet yılı

Devam ediyor
2010
2005

İş Deneyimi, Yıl

2010 - 2018

Çalıştığı Yer

Bezmialem Tıp Fakültesi Hastanesi

Görev

Eczacı

Yabancı Dili

İngilizce



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

