

KASIM DEMİR

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2018

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

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**ECZANE VE AKTARLARDAN SATIN ALINAN ZENCEFİL
ÖRNEKLERİ ÜZERİNDE FARMAKOPE ÇALIŞMALARI**

KASIM DEMİR

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. ÇAĞLAYAN GÜRER**

**FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
FİTOTERAPİ YÜKSEK LİSANSI**

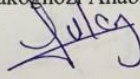
İSTANBUL-2018

TEZ ONAYI**YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI**

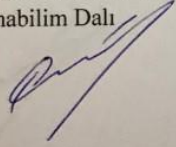
İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Fitoterapi Yüksek Lisans Programı 2701130115 numaralı öğrencisi Kasım DEMİR tarafından Doç.Dr.Çağlayan GÜRER'in danışmanlığında hazırlanan **"Eczane ve Aktarlardan Satın Alınan Zencefil Örnekleri Üzerinde Farmakope Çalışmaları"** başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 24/12/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

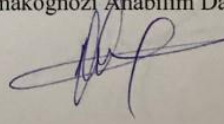
Doç.Dr.Gülay MELİKOĞLU
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı

**Jüri Danışman**

Doç.Dr.Çağlayan GÜRER
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı

**Jüri**

Dr.Öğr.Üyesi Vildan SEYHAN
Biruni Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı



BEYAN

iii

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

KASIM DEMİR



İTHAF

Beni dünyaya getirip bugünlere gelmemi sağlayan annem ve babama; kardeşim Uğur'a ve en çok da hem hayatımın her anında hem de bu akademik yolda yanımda olan eşime ve aramıza yeni katılacak kızımıza ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı'nda görevli öncelikle tez danışmanım Doç. Dr. Çağlayan Gürer hocama daha sonra Anabilim Dalı Başkanı ve diğer tüm öğretim üyesi hocalarıma bana farklı bir bakış açısı katıp akademik eczacılıkla ilgili gelişimime yaptıkları yardımları ve gerek ders dönemlerinde gerekse tez çalışmam sırasında paylaştıkları kıymetli bilgiler için;

Özellikle bana itici güç olan ve hiç aklımda yokken beni bu akademik çalışmalara yönlendiren hatta beraber başladığımız bu yolda kendinden önce bitirmem için verdiği motivasyon desteğinden ötürü eşim Banu Çiçek Demir'e,

Laboratuvar çalışmalarım sırasında her türlü desteği hiç erinmeden esirgemeyen farmakognozi laboratuvar teknisyeni Recep Karaca'ya;

çok teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 23883

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	iii
BEYAN.....	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xv
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xvii
ÖZET	xx
ABSTRACT.....	xxi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Botanik Bölüm	3
2.1.1. Sistematik Sınıflandırma.....	3
2.1.2. Zingiberales.....	3
2.1.3. Zingiberaceae	4
2.1.4. <i>Zingiber officinale</i> Roscoe	5
2.1.5. Zencefilin Adlandırılması	9
2.1.6. Zencefilin Tarihi Ve Etnofarmakolojik Geçmişi	10
2.1.7. Kayıtlı Olduğu Farmakope ve Monograflar.....	12
2.2. Fitokimyasal Bölüm.....	13
2.2.1. Zencefilin İçeriği.....	13
2.2.1.1. Kimyasal formüller - Elektronik kaynak-10	28
2.2.2. <i>Zingiber officinale</i> droğunun biyolojik aktivitesi ve etkinliği	34
2.2.3. Kullanım Dozajı.....	35
2.2.4. Doz Aşımı	35
2.2.5. İlaç Etkileşimleri	36
2.2.6. Biyolojik Aktivitesi ile ilgili yapılan bilimsel çalışmalar	36
2.2.6.1. Anti-oksidan aktivite çalışmaları	36
2.2.6.2. Üreme Sistemi Üzerine Anti-oksidan Aktivite Çalışmaları.....	41

2.2.6.3. Anti-mikobakteriyel ve Anti-mikrobiyal Aktivite	47
2.2.6.4. Anti-helminetik Aktivite	56
2.2.6.5. Anti-leishmanial Aktivite	57
2.2.6.6. Anti-şistozomiyazis Aktivite	58
2.2.6.7. Anti-nematodal Aktivite	64
2.2.6.8. Anti-hidatik aktivite	65
2.2.6.9. Diyabette Anti-inflamatuvar, Anti-oksidan ve Anti-diyabetik Aktivite	66
2.2.6.10. Diyabetik Endekslere Etkisi	67
2.2.6.11. Diyabetik Katarakta Aktivite ve Anti-glikasyon Etkisi	68
2.2.6.12. Diyabet Kaynaklı Oksidatif Stres Üzerine 6-gingerol Aktivite Çalışması 70	
2.2.6.13. Diyabetik Nefropatide Etkinlik	74
2.2.6.14. Diyabetik Nefropatide İyileştirici Etkinlik	76
2.2.6.15. Anti-diyabetik Sinerjik Etkinlik (Zerdeçal ile)	77
2.2.6.16. Peritoneal Diyaliz Alan Hastalarda Etkinlik	79
2.2.6.17. Gebelikte Anti-emetik Aktivite	79
2.2.6.18. Post-operatif Vakalarda Anti-emetik Aktivite	84
2.2.6.19. Anti-ülser Aktivite	87
2.2.6.20. Mide Asiditesine Etkisi	91
2.2.6.21. Pankreatik Etki ve İnce Bağırsak Sindirim Enzimlerine Etkisi	91
2.2.6.22. İnce Bağırsak Motilitesi Üzerine Aktivitesi	94
2.2.6.23. Bağırsaktaki Prokinetik Aktivitesi	95
2.2.6.24. Anti-tussif Aktivite	96
2.2.6.25. Migren Ağrılarında Aktivitesi	97
2.2.6.26. Anti-artritlik Aktivite	97
2.2.6.27. Anti-inflamatuvar Aktivite	100
2.2.6.28. Anti-trombotik ve Anti-inflamatuvar Aktivite	101
2.2.6.29. Anti-trombotik Aktivite ve COX-1 Enzim İnhibitörü Etkinliği	102
2.2.6.30. Anti-trombotik Aktivite ve Nifedipin ile Sinerjistik Etki	103
2.2.6.31. Hipolipidemik Etki	105
2.2.6.32. Hepatoprotektif ve Statin Türü İlaçlarla Birlikte Kullanımda Anti-kolesterol Aktivite	105
2.2.6.33. Anjiyogenez’de Aktivitesi	108
2.2.6.34. Hasar İyi Edici Aktivite	110

2.2.6.35. Radyoaktiviteye Karşı Koruyuculuk.....	111
2.2.6.36. Epileptik Falelerde Karaciğer Üzerine Aktivitesi.....	112
2.2.6.37. Akut Renal Yetmezlikte Aktivitesi	113
2.2.6.38. Aterosklerozda Koruyucu Aktivite	115
2.2.6.39. Regl Kanamasına Karşı Aktivite.....	117
2.2.6.40. Obezitede Aktivite	118
2.2.6.41. Aktivitesi Olmadığını Gösteren Çalışmalar	123
2.3. Teratojenite	124
2.4. Toksisite.....	126
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	131
3.1. Gereç	131
3.2. Çalışmalarda kullanılan cihazlar	135
3.3. Çalışmalarda kullanılan laboratuvar malzemeleri ve sarf malzemeler	135
3.4. Deneylerin yapılması	136
3.4.1. Drogun tanımlanması:.....	136
3.4.1.1. A. Makroskobik Tanımlama	136
3.4.1.2. B. Mikroskobik Tanımlama	136
3.4.2. İnce tabaka kromatografisi : (Avr. Farm. 7.0 - 2.2.27'ye göre).....	137
3.4.3. Su Miktar Tayini: (Farmakognozi Ders Kitabı Cilt 1'e göre (1986)).....	137
3.4.4. Toplam Kül Miktar Tayini: (Avr. Farm. 7.0 - 2.4.16'ya göre).....	138
3.4.5. Uçucu Yağ Miktar Tayini: (Avr. Farm. 7.0 - 2.8.12'ye göre)	138
4. BULGULAR.....	139
4.1. Makroskobik Analiz.....	139
4.2. Mikroskobik Analiz	139
4.2.1. E (Eczane) Droğu.....	140
4.2.2. T1 (Şirinyer Aktar) Droğu	141
4.2.3. T2 (Yörem Aktar) Droğu	143
4.2.4. T3 (Has Aktar) Droğu	144
4.2.5. T4 (Beşiktaş Aktar) Droğu.....	145
4.2.6. T5 (Buca Aktar) Droğu	146
4.3. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK):	147
4.4. Su Miktar Tayini:	149
4.5. Toplam Kül Miktar Tayini: (Avrupa Farmakopesi 7.0'a göre)	150

4.6. Uçucu Yağ Miktar Tayini: (Avrupa Farmakopesi 7.0'a göre)	151
5. TARTIŞMA	153
KAYNAKLAR	158
ETİK KURUL KARARI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	182
ÖZGEÇMİŞ	183



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Dünya geneli çeşitli ülkelerin üretim miktarları - Elektronik kaynak-6'den ..	5
Tablo 2-2: Zencefilin mineral içeriği – Pirvulescu ve ark. (2014)'den	15
Tablo 2-3: Zencefil yağı içeriği (%) – Jeena ve ark. (2011)'den.....	16
Tablo 2-4: Zencefilin <i>Alpinia allughas</i> ile karşılaştırmalı içeriği – Shahid ve Hussain (2012)'den.....	17
Tablo 2-5: Zencefilin <i>Alpinia allughas</i> ile karşılaştırmalı içeriği – Shahid ve Hussain (2012)'den.....	17
Tablo 2-6: Zencefilin nütrisyonel içeriği– Oluwatoyin (2014)'den	18
Tablo 2-7: Zencefilin yapısındaki yağ asiti değerleri - Oluwatoyin (2014)'den	18
Tablo 2-8: Zencefilin fitokimyasal içeriği – Mohamed ve Hashim (2015)'den.....	19
Tablo 2-9: Zencefilin iki farklı ekstresinde kantitatif inceleme – Bhargava ve ark. (2012)'den.....	20
Tablo 2-10 - Zencefilin etanol ekstresinin kantitatif biyokimyasal analizi – Bhargava ve ark. (2012)'den.....	21
Tablo 2-11: Zencefilin metanol ekstresinin kantitatif biyokimyasal analizi – Bhargava S. ve (2012)'den	23
Tablo 2-12: Zencefilin sulu-etanollü ekstresi - Abd-Alrahman ve ark. (2013)'den	24
Tablo 2-13: Zencefilin sulu-etanollü ekstresi - Abd-Alrahman ve ark. (2013)'den	26
Tablo 2-14: Zencefilin sarımsak ile karşılaştırmalı anti-oksidan etkinliği - Oluwatoyin (2014)'den.....	37
Tablo 2-15: Çeşitli zencefil ekstresi uygulaması sonucu oksidatif stres belirteçleri – Al-Kushi ve ark. (2013)'den	38
Tablo 2-16: Kilo alımındaki değişimler (%) – Ramadan ve ark. (2009)'dan.....	42
Tablo 2-17: Zencefilin etil asetat ekstresinin çeşitli mikroorganizma ve mantarları inhibisyon çapları (mm) – Emmanuel ve ark. (2014)'ten.....	48
Tablo 2-18: Zencefilin çeşitli ekstrelerinin anti-bakteriyel aktivite ölçümü inhibisyon çapları (mm) – Gull ve ark. (2012)'den	49
Tablo 2-19: Zencefil gingerollerinin minimum inhibisyon konsantrasyonları – Hiserodt ve ark. (1998)'den.....	51

Tablo 2-20: Zencefilin aktivitesinin ortalama diyetre çapı (mm) - Abd-Alrahman ve ark. (2013)'den.....	52
Tablo 2-21: Zencefilin %50 sulu-etanoldeki ekstresinin minimum inhibisyon konsantrasyon oranı - Abd-Alrahman ve ark. (2013)'den.....	52
Tablo 2-22: Etanol ekstresinin inhibisyon alanları (mm) – Ladipo M.K. ve ark. (2011)'den.....	53
Tablo 2-23: Sulu ekstrenin inhibisyon alanları (mm) – Ladipo ve ark. (2011)'den.....	54
Tablo 2-24: Zencefilin minimum konsantrasyon değlereri – Bhargava ve ark. (2012)'den.....	55
Tablo 2-25: Konsantrasyon – büyüme hızı oranları – Al-Duboni ve ark. (2013)'den ...	56
Tablo 2-26: Çeşitli dozlarda zencefilin anti-şistozomiyazis etkinliğı – Aly ve Mantawy (2013)'den.....	59
Tablo 2-27: <i>Schistosoma mansoni</i> ile enfekte olup çeşitli uygulamalarda zencefilin kan değlerlerine etkisi - Aly ve Mantawy (2013)'den.....	61
Tablo 2-28: Zencefil ekstresinin katarktta etkinliğı – Saraswat ve ark. (2010)'dan.....	69
Tablo 2-29: Arsenik'in pankreas ve karaciğerde birikimi ve zencefilin buna etkisi – Chakraborty ve ark. (2012)'den.....	72
Tablo 2-30: Zencefilin arsenik ile indüklenmiş deneğinkan değlerlerine etkisi - Chakraborty ve ark. (2012)'den.....	72
Tablo 2-31: Farklı konsantrasyonlarda arsenik uygulama sonucu kan değlerleri - Chakraborty ve ark. (2012)'den.....	73
Tablo 2-32: 3 haftalık 6-gingerol uygulama sonucu kan değlerleri - Chakraborty ve ark. (2012)'den.....	73
Tablo 2-33: Zencefilin plazma anti-oksidaan kapasitesine etkisi – Afshari ve ark. (2017)'den.....	75
Tablo 2-34: Fischer testinde zencefil ile alınan sonuçlar – Ensiyeh ve Sakineh (2009)'dan.....	81
Tablo 2-35: Bulantı ve kusma skorları (PUQE testine göre) – Javadi ve ark. (2013)'den	83
Tablo 2-36: Zencefilin anti-emetik etkisi ile oluşan bulantı skorları - Arfeen ve ark. (1995)'den.....	87
Tablo 2-37: Zencefilin midede bazı ajanlara karşı koruyucu etkinliğı – Al-Yahya ve ark. (1989)'dan.....	90

Tablo 2-38: Hipotermik stres altında bırakılan grupta zencefilin etkinliği - Al-Yahya ve ark. (1989)'dan.....	90
Tablo 2-39: Pilor ligasyonu yapılan grupta zencefilin etkinliği- Al-Yahya ve ark. (1989)'dan.....	91
Tablo 2-40: Zencefilin pankreas enzimleri üzerine etkinliği – Platel ve Srinivasan (1996)'dan.....	92
Tablo 2-41: Zencefilin ince bağırsak enzimleri üzerine etkinliği – Platel ve Srinivasan (1996)'dan.....	92
Tablo 2-42: Zencefilin ince bağırsak disakkaridaz enzimleri üzerine etkinliği – Platel ve Srinivasan (1996)'dan.....	93
Tablo 2-43: Zencefilin ödem hacminde yaptığı değişim - Prakash ve ark. (2016)'dan .	98
Tablo 2-44: Sağlıklı deneklerde agregasyonun yüzde olarak inhibisyon oranları – Young ve ark. (2006)'dan.....	104
Tablo 2-45: Hipertansif deneklerde agregasyonun yüzde olarak inhibisyon oranları – Young ve ark. (2006)'dan.....	104
Tablo 2-46: Zencefilin karaciğer değerlerine etkisi – Heeba ve Abd-Elghany (2010)'dan	106
Tablo 2-47: Zencefilin plazma ve kan değerlerine etkisi – Poorrostomi ve ark. (2014)'den.....	113
Tablo 2-48: Çalışma öncesi kanama miktarı ortalaması (ml) – Kashedi ve ark. (2015)'den.....	117
Tablo 2-49: Çalışmadan sonraki kanama miktarı ortalaması (ml) – Kashefi ve ark. (2015)'den.....	118
Tablo 2-50: Zencefilin obezitede egzersiz ile karşılaştırmalı etkinliği – Atashak ve ark. (2014)'den.....	120
Tablo 2-51: Zencefilin lokomotor aktivite çalışması – Prasad ve ark. (2016)'dan	123
Tablo 2-52: Subakut toksisite testi süresince gıda alım değişim oranları – Prosper ve ark. (2010)'dan.....	129
Tablo 3-1: Drogların kodlama ve satın alınma bilgileri	131
Tablo 3-2: Çalışmalarda kullanılan cihazların marka ve modelleri ile bulundukları laboratuvarlar	135
Tablo 4-1: Su miktar tayini çalışma sonuçları	149
Tablo 4-2: Toplam kül miktar tayini sonuçları	150

Tablo 4-3: Uçucu yağ miktar tayini çalışması sonuçları	151
--	-----



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Zingiberaceae familyasından bazı tipik rizom resimleri – Tanker ve ark. (2007)’den.....	5
Şekil 2-2: Üretim alanlarının dünya üzerindeki dağılımı - Elektronik kaynak-5’den	7
Şekil 2-3: <i>Zingiber officinale</i> Roscoe – Elektronik Kaynak-8’den	8
Şekil 2-4: Ham taze zencefil	8
Şekil 2-5: Ham ve kesilmiş halde taze zencefil	9
Şekil 2-6: Şogaol.....	28
Şekil 2-7: Gingerol.....	28
Şekil 2-8: Paradol.....	29
Şekil 2-9: Zingeron	29
Şekil 2-10: Zingiberen	30
Şekil 2-11: Gingerdiol	30
Şekil 2-12: Kürkümün	31
Şekil 2-13: β -bisabolen	31
Şekil 2-14: β - fellandren	32
Şekil 2-15: β -seskifellandren	32
Şekil 2-16: Kamfen.....	33
Şekil 2-17: Geranial	33
Şekil 2-18: Neral.....	34
Şekil 2-19: Zencefilin <i>Leishmania infantum</i> promastigotlarının üremesi üzerine etkisi – Yılmazlı (2013)’den.....	58
Şekil 2-20: Zencefil etkisiyle alınan TBARS ölçüm sonuçları - Afshari ve ark. (2017)’den.....	76
Şekil 2-21: Zencefilin çeşitli doz uygulamada elektriksel uyaran ve asetilkolin ile indüklenen dokudaki kasılmalara etkisi – Borrelli ve ark. (2004)’den.....	95
Şekil 3-1: E Droğu	132
Şekil 3-2: T1 Droğu	132
Şekil 3-3: T2 Droğu	133
Şekil 3-4: T3 Droğu	133
Şekil 3-5:T4 Droğu	134
Şekil 3-6: T5 Droğu	134

Şekil 4-1: Oleorezin	140
Şekil 4-2: Odun borusu	140
Şekil 4-3: Nişasta	141
Şekil 4-4: Oleorezin	141
Şekil 4-5: Odun borusu	142
Şekil 4-6: Nişasta	142
Şekil 4-7: Odun borusu	143
Şekil 4-8: Nişasta	143
Şekil 4-9: Odun borusu ve nişasta	144
Şekil 4-10: Oleorezin ve nişasta	145
Şekil 4-11: Odun borusu ve parenkima	145
Şekil 4-12: Odun borusu ve parenkima	146
Şekil 4-13: Nişasta	146
Şekil 4-14: İTK çalışma sonuçlarından iki adet örnek	148
Şekil 4-15: İTK çalışma sonuçlarından 1 adet örnek.....	148
Şekil 4-16: Cam krozedde toz droglar	150

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- AAS:Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi
- ABTS:2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline)-6-sulphonic acid
- ADP:Adenozin Difosfat
- AFP:Alfa-fetoprotein
- AGEs:Advanced Glication End Product/Glikasyon Son Ürünü
- AIDS:Acquired İmmune Deficiency Syndrome
- ALP:Alkalen Fosfataz
- ALT:Alanin Amino Transferaz
- As:Arsenik
- AST:Aspartat Amino Transferaz
- BHC:British Herbal Compendium
- BHT:Butil-hidroksi-toluen
- C-100:Cauvery-100
- COX:Siklooksijenaz
- CRP: C-reaktif protein
- DCFHDA:Dikloro-dihidro-fluoressein diasetat
- DMBA:7,12-dimetilbenz[a]antrasen
- DPPH:2,2-diphenyl-1-picryl hydrazyl
- ESCOP:European Scientific Cooperative on Phytotherapy
- FDA:Food and Drug Administration
- Fe:Demir
- FRAP:Ferric Reducing Ability of Plasma
- FSH:Folikül Uyarıcı Hormon
- GGT:Gama-glutamil Trans-peptidaz
- GLUT-4:Glikoz Transporter Type-4
- GPx:Glutasyon peroksidaz
- GRAS:Generally Recognized as Safe
- GSH:Glutasyon

- HbA_{1c}:Hemoglobin-A_{1c}
- HDL:High Density Lipoprotein
- HOMA-Ir:İnsülin Direnci
- IC₅₀:% 50 İnhibitör Konsantrasyon Değeri
- IFN- γ :İnterferon- γ
- IG-:İmmün-globülin
- IL-:İnterlökin
- iNOS:İndüklenebilir Nitrik Oksit
- İTK:İnce Tabaka Kromatografisi
- LD₅₀:Lethal Dose/Ölümcül Doz %50
- LDH:Laktat Dehidrojenaz)
- LDL:Low Density Lipoprotein
- LH:Lüteinleştirici Hormon
- L-NAME:N^G-nitro-L-arginine Metil Esteri
- MDA:Malonaldehit
- MIC:Minimum İnhibition Concentration/Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
- mRNA:Messenger Ribonucleic acid
- NO:Nitrik Oksit
- NOS:Nitrik Oksit Sentetaz
- NSAİİ:Nonsteroidal Anti-inflamatuvar İlaç
- PGE₂:Prostaglandin-E₂
- PGI₂:Prostasiklin
- PLA₂:Fosfolipaz-A₂
- PPAR γ :Peroxisome Proliferator-activated Receptors
- PUQE:Pregnancy-Unique Quantification of Emesis/Nausea
- R²:Korelasyon Katsayısı
- Se:Selektin
- sICAM-1:Soluble Intracellular Cell Adhesion Molecule-1
- SOD:Süperoksit Dismutaz
- sVCAM-1:Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1
- TBARS:Tiyobarbitürik Asit Reaktif İçerikleri

- TNF-:Tümör Nekroz Faktörü
- TXA₂:Tromboksan-A₂
- U:Ünite
- UCP1:Uncoupling Protein 1
- VLDL:Very Low Density Lipoprotein
- vüc. ağı.:Vücut Ağırlığı
- WHO:World Health Organization/Dünya Sağlık Örgütü
- β 3ADR: β 3 Adrenerjik Reseptör



ÖZET

Demir K. (2018) Eczane ve Aktarlardan Satın Alınan Zencefil Örnekleri Üzerinde Farmakope Çalışmaları. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi ABD. Fitoterapi Yüksek Lisans Tezi. İstanbul

Zingiber officinale Roscoe (zencefil) bitkisinin gerek tarihsel gerekse günümüzdeki kullanımı ve bu bilgileri destekleyen birçok bilimsel çalışmanın varlığı zencefilin ilaç dışı tedavi ajanı olarak düşünülmesini sağlamaktadır. Ancak güvenilirliği tam olarak ispatlanmadıkça özellikle hamilelerde ve spesifik hasta gruplarında kullanımında dikkatli olunmalı hatta kaçınılmalıdır. Ayrıca katıştırma ihtimali göz önünde bulundurularak tüketilen bitkisel ürünlerin kalite kriterlerini karşılayabilirliğine dikkat edilmelidir. Bu durumdan yola çıkılarak tez çalışmasında eczane ve aktarlardan alınan numunelerin Avrupa Farmakopesi 7.0'a uygunluğu deneysel olarak araştırılmıştır. Çıkan sonuçlar bu tür ürünlerin temini konusunda eczanelerin güvenilirliğini tekrar kanıtlamıştır.

Ayrıca *Zingiber officinale* Roscoe bitkisinin başlıca anti-emetik, anti-oksidan ve hasar giderici etkinliklerinin ve daha birçok bilimsel veri ile kanıtlanmış aktivitesi hakkında literatür taraması ve veri derlemesi yapılmıştır. Diyabetik rahatsızlıklarda karaciğer değerleri üzerine olumlu etkisi ön plana çıkan zencefilin daha çok kullanım gözlenen bulantı ve kusma rahatsızlıklarına, en çok post-operatif vakalarda ve gebelik durumlarında karşılaşıldığından teratojenite ve toksisite konuları özellikle incelenmiştir.

Laboratuvar çalışmaları sonucu elde edilen bulgular gerek yazılı gerekse fotografik olarak toplanmış ve derlenen verilerle birlikte eczacılık literatürüne katkı yapılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler : *Zingiber officinale* Roscoe, Avrupa Farmakopesi 7.0, 6-Gingerol, Bulantı, Anti-oksidan

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 23883

ABSTRACT

Demir K. (2018). Pharmacopoeia Studies on Ginger Samples Purchased From Pharmacies and Herbalists. İstanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Pharmacognosy. Master Thesis. İstanbul.

As we know the presence of historical and the present usage of *Zingiber officinale* Roscoe (ginger) and the presence of many scientific study reports which support this knowledge, make ginger a non-drug treatment agent. Especially in the case of use in pregnancy and in specific patient groups, unless the reliability is fully demonstrated, people must be careful even avoid from using ginger. In addition, consideration should be given to the ability to meet the quality and criteria of consumed herbal products for the possibility of embedding and grinding. As a result of this, in this master thesis, the samples which were taken from pharmacies and herbalists were investigated experimentally for their compliance with European Pharmacopoeia 7.0. The results have proved once again the credibility of the pharmacy for the sales of such products.

In addition, literature review and data collection were made on the major activities of *Zingiber officinale* Roscoe like anti-emetic, anti-oxidant and ameliorative activities and such many other activities that were scientific data proved. Teratogenicity and toxicity issues have been particularly investigated since ginger, which has a positive effect on liver values in diabetic conditions, is most commonly encountered with nausea and vomiting disorders, most often in post-operative cases and during pregnancy.

The findings which were obtained from laboratory studies were collected either photographed or written, and the aim was to contribute to the pharmaceutical literature together with the collected data.

Key Words: *Zingiber officinale* Roscoe, European Pharmacopoeia 7.0, 6-Gingerol, Nausea, Anti-oxidant

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 23883

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde hastalar tarafından rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlara, iyileşmek için bazen takviye olarak bazen de yerine olacak şekilde bitkisel kaynaklara başvurulmaktadır. Bitkisel ürünler tedavi ihtiyacı dışında sağlıklı beslenme, önleyici tedavi ve yaşam kalitesini iyileştirici olarak da kullanılmaktadır. Bunlar doğal ortamdan toplanıp pazarlarda ve küçük tezgahlarda satılan veya büyük miktarlarda toplanıp işlenen ve eczane, aktar ve market gibi yerlerde satılan ürünlerdir. Ancak bilindiği gibi ilaçlarda olduğu gibi bu tip bitkisel ürün kullanımında da dozaj en önemli faktördür. Çünkü bütün maddeler zehirdir, zehirle ilacın tek farkı dozdur. (Dipnot¹) Bu nedenle gerek ürünlerin kalitesi açısından gerekse kullanım düzeni açısından bu ürünler gelişigüzel ve kulaktan dolma bilgilere dayanarak kullanılmamalıdır. Bunun da önüne geçilebilmesi için standardize edilmiş ve kanıtlanmış bilgiler ışığında üretim ve tüketim yapılmalıdır. Günümüzde bu ürünleri aktarlar ve marketlerden temin etmek en yaygın ancak bir o kadar da yanlış kullanıma yol açan bir uygulamadır. Bu nedenle eczanelerin ve eczacıların yetkin ve eğitimini aldıkları bu konularda daha aktif bir rol üstlenmesi gerekmektedir. Standardize edilmiş, uygun üretim, paketlenme ve saklama koşulları altında üretilen ürünler tercih edilmelidir.

Mikrobiyal rahatsızlık ve diğer patojenik enfeksiyonlarda günümüzde ilk tercih olan anti-mikrobiyal ajanlar zaman içinde çok fazla kullanımı ve gereksiz kullanılmaları nedeniyle ilaç direnci ortaya çıkmakta ve bu ajanlar zamanla etkisiz hale gelmektedir. Hatta ilaçlarda kullanılan nitrat ve nitrit benzeri koruyucu ve diğer yan maddeler de çeşitli rahatsızlıklara yol açabilmektedir. İşte bu durumlarda başvuru gerek yan etkilerinin az olması gerekse sosyoekonomik olarak daha uygun maliyetlerde olup ulaşılabilirlikleri kolay olduğundan bitkisel kaynaklar olmaktadır.

Sayıda artış gösteren kanser vakaları anti-oksidanların önemini arttırırken, günümüzde sentetik anti-oksidanlara başvurulmaktadır. Ancak etki mekanizmaları ne kadar aydınlatılsa da güvenilirlikleri hala şüphelidir. Bu nedenle doğal maddeler yani

¹ Paracelsus – “sola dosis facit venenum”

bitkisel ürünlere yönelim ile birlikte bitkisel anti-oksidanlara yönelim de söz konusudur. Ancak ne kadar bitkisel ve doğal olmasından ötürü kulağa zararsız veya daha az zararlı gibi gelse de bitkiler ve içeriğindeki etken maddeler de ayrıntılı olarak araştırılmalıdır.

Tez konusu olan *Zingiber officinale* Roscoe Türkiye’de piyasada drog olarak “toz drog” ve “kök drog” şeklinde bulunabilmektedir. Bunun dışında birçok ilaç ve gıda takviyesi olarak satılan gerek kapsül gerekse tablet halindeki ürünün içeriğinde; şekerleme olarak, marmelat, reçel, ezme olarak kullanımı ve satışı bulunmaktadır. Kolay ulaşılabilir olduğundan zencefil, ülkemizde yaygın olarak kullanılmaktadır. Anti-oksidan, anti-mikrobiyal, anti-spazmodik, anti-inflamatuvar ve anti-karsinojenik özellikleri ile diyabet, üst ve alt solunum yolları rahatsızlıkları, gastrointestinal sistem rahatsızlıkları, artrit ve hatta kanserde kullanımları bulunmakta ve çeşitli çalışmalara da konu olmaktadır. Anavatanı Uzakdoğu olan ve büyük çoğunluğu ithal edilen ürünlerle ilgili bir standardizasyon ve kontrol bulunmadığından başka bitkilerle karıştırılması ve/veya katıştırma yapılması olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle bu tez çalışması kapsamında eczane ve aktarlardan alınan zencefil drog örneklerinin Avrupa Farmakopesi 7.0 monografında belirtilen özellikleri taşıyıp taşımadığı ve farmakopeye uygunluğunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Zencefilin (*Zingiberis rhizoma*) Avrupa Farmakopesi 7.0 monografında yer alan analizler gerçekleştirilmiştir (European Pharmacopoeia 7.0, 2011). Bu analizler; makroskobik ve mikroskobik tanımlama, ince tabaka kromatografisi, su miktar tayini, kül miktar tayini ve esansiyel yağların tespiti olarak sıralanmaktadır. Farmakopede belirtilen analizlerin yapılması ile elde edilen bulgular Avrupa Farmakopesi verileriyle karşılaştırılarak örneklerin belirtilen özellikleri taşıyıp taşımadığı belirlenmiştir.

Ayrıca zencefil hakkındaki literatür ve bilimsel araştırmaların taraması yapılarak zencefilin botanik özellikleri, kimyasal yapısı, etkileri, kullanılışı ve biyolojik aktivite çalışmaları incelenmiştir. Etkili bir anti-oksidan olarak kabul edilen zencefilin tercih ve kullanımı artış gösterdiğinden her ne kadar GRAS (Generally Recognized as Safe) listesinde güvenilir olarak yer alsa da (Kemper 1999) yapılan birçok çalışmadan güvenilirliği hakkında elde edilen bilgiler de derlenerek tezin içeriğinde sunulmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

Tez içeriğindeki “Genel Bilgiler” kısmı; Zingiberaceae familyası üyesi olan ve ülkemizde zencefil olarak tanınan *Zingiber officinale* Roscoe bitkisinin sistematikteki yeri ve botanik özellikleri hakkında bilgi verilmesi amacıyla “Botanik Bölüm” ve bitkiden izole edilen çeşitli kimyasal yapılara sahip bileşiklerin çeşitli kaynaklardan derlenilen verilerinin liste ve tablolar eşliğinde verildiği “Fitokimyasal Bölüm” olarak iki ana bölümden oluşmaktadır.

2.1. Botanik Bölüm

2.1.1. Sistematik Sınıflandırma

Tez konusu olan Zingiberis rhizoma droğunun elde edildiği *Zingiber officinale* Roscoe bitkisi, Zingiberaceae familyasında bulunmaktadır. *Zingiber officinale* Roscoe bitkisinin sistematikteki yeri şu şekilde gösterilebilir (Elektronik kaynak-1; Elektronik kaynak-2):

- Alem : Plantae (Bitkiler)
- Alt Alem : Viridiplantae (Yeşil bitkiler)
- Üst Bölüm : Embryophyta (Tohumlu bitkiler)
- Bölüm : Magnoliophyta (Kapalı tohumlular)
- Sınıf : Liliopsida (Tek çenekliler / Monokotiller)
- Takım/Takson : Zingiberales
- Familya: Zingiberaceae
- Cins : Zingiber
- Tür : *Zingiber officinale*
- Alt Tür : *Zingiber officinale* Roscoe

2.1.2. Zingiberales

Tropik bölgelerde yetişen, çok yıllık, bazen ağaç formunda fakat daha çok otsu bitkilerin bulunduğu bir taksondur. Yapraklar büyük; çoğunlukla vaginalıdır. Çiçekler

hermafrodit, zigomorf; stamenlerin bir kısmı sterildir ve staminodyumları petallere benzer (Tanker ve ark. 2007).

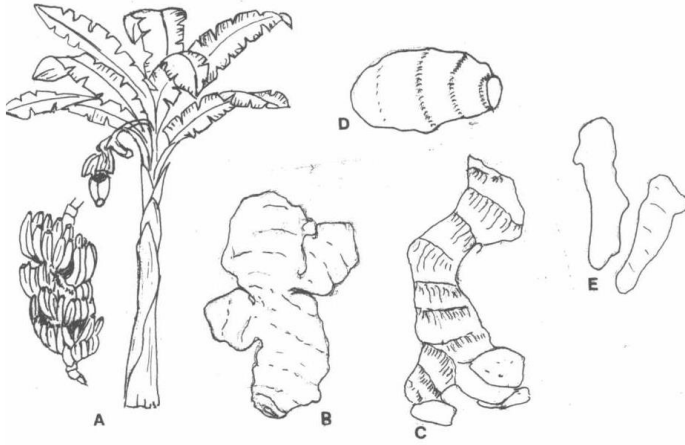
Dünya üzerinde geniş yayılım gösteren takson, birçok bilinen bitkiyi içermektedir. Zencefil, kakule, zerdeçal ve havlıcan gibi Zingiberaceae familyasına; muz gibi Musaceae familyasına, maranta bitkisi gibi Maranthaceae familyasına; gezgin palmiye (*Ravenala madascariensis*) ve cennet kuşu bitkisi gibi Strelitziaceae familyasına ve helikonya gibi Heliconiaceae familyasına; tespah çiçeği gibi Cannaceae familyasına; ateşli costus bitkisi gibi Costaceae familyasına; orkide muz gibi Lowiaceae familyasına tabi üyeleri vardır (Elektronik kaynak-3).

2.1.3. Zingiberaceae

Zingiberaceae, bulundurduğu 52 tür ve 1300 cins ile Zingiberales takımının en geniş familyasıdır (Elektronik kaynak-4).

Tropik bölgelerde yetişen, etli ve sürünücü rizomlu ya da yumrulu, çok yıllık bitkilerdir. Gövde kısa, çoğunlukla yapraksızdır, yaprak varsa saplı, eliptik veya lineer ve vajinalıdır. Bu familya bitkilerinden ilaç, baharat, süs olarak ve parfümeri ile boya sanayisinde yararlanılır. Zingiberaceae familyası bitkilerinden bazı örnekler (Tanker ve ark. 2007). (Şekil 2-1)

- *Elettaria cardamomum* (kakule), Asya ve Hindistan' da yetişen, büyük, otsu, rizomlu bir bitkidir. Çiçek durumunda 5-6 tane zigomorf çiçek bulunur. Meyva 1-2 cm boyunda, boyuna çizgili, üç köşeli bir kapsüldür; tamamen olgunlaşmadan toplanarak Fructus Cardamomi (kakule meyvası) isimli drog elde edilir.
- *Zingiber officinale*, Zingiberis rhizoma (Zencefil) isimli droğu verir. Toz edilmiş haldeki drog son yıllarda araç tutmasına karşı önerilmektedir.
- *Curcuma longa*, Curcuma rhizoma (Zerdeçöp) isimli droğu verir, sarı renkli olan bu rizomlar yün boyamada kullanılır; ayrıca Curry isimli baharata renk ve kokusunu verir.
- *Curcuma zedoaria*, Zedoariae rhizoma (Cedvar) droğunu verir. Baharat olarak kullanılır.
- *Alpinia officinarum*, Çin' de yetişir rizomları Galangae rhizoma (havlıcan) isimli baharat droğunu oluşturur.



Şekil 2-1: Zingiberaceae familyasından bazı tipik rizom resimleri – Tanker ve ark. (2007)’den

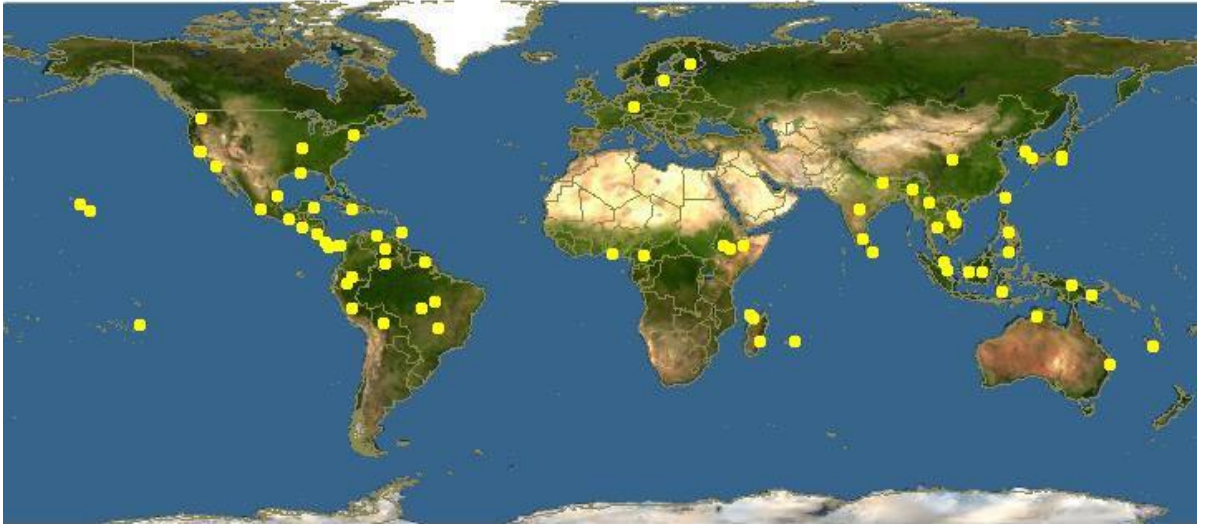
2.1.4. *Zingiber officinale* Roscoe

Kökeni Güneydoğu Asya’dır (Vaughan ve Geissler 1997). Günümüzde en çok Hindistan, Nijerya, Çin, Endonezya, Nepal ve Tayland olmak üzere (Tablo 2-1) özellikle tropikal bölgelerde ve subtropikal bölgelerde (deniz seviyesinden 1500m’ye kadar olan alanlarda) yetiştirilmektedir (Elektronik kaynak-5). (Şekil 2-2) Bilimsel tarımsal veriler (Elektronik kaynak-6; FAO 2000) ABD Florida Üniversitesinde yapılan adaptasyon denemelerinde başarı elde edildiğini gösterirken (Stephens 1994) iklim benzerliğine bakılarak ülkemizde de Antalya yöresinde narenciye, nar ve muz bahçelerinde ara bitki olarak ekilip kültürel yetiştiriciliği yapılabileceği sonucu çıkarılabilir (Kaplan 2002).

Tablo 2-1: Dünya geneli çeşitli ülkelerin üretim miktarları - Elektronik kaynak-6’dan

Ülke Adı	Üretim Miktarı (Ton)
Hindistan	1109000
Nijerya	522964
Çin	492905

Endonezya	340341
Nepal	271863
Tayland	164266
Kamerun	79273
Bangladeş	77290
Japonya	62244
Mali	38589
Tayvan	29198
Filipinler	26787
Sri Lanka	16588
Malezya	13362
Etiyopya	10892
Bütan	10182
Fildişi Sahilleri	7085
Kore Cumhuriyeti	6953
Peru	4479
Kosta Rika	3948
Fiji	3859
Guyana	2401
Mexica	1084
Jamaika	1043
Trinidad ve Tobago	802
Mauritius	726
Amerika Birleşik Devletleri	423
Kenya	349
Dominik Cumhuriyeti	235
Dominika	153
Uganda	150
Porto Rico	146
Pakistan	122
Gana	95
Madagaskar	54
Tanzanya	45
Grenada	27
Réunion	19
Saint Lucia	18



Şekil 2-2: Üretim alanlarının dünya üzerindeki dağılımı - Elektronik kaynak-5'den

Çok yıllık bir bitki olup yıllık olarak olgunlaşır. 30'dan 150 cm'ye kadar uzunlukta olabilir. Zencefil yalnızca aseksüel olarak çoğalır ve çiçekleri nadiren görülür. Yayılışı toprakaltında ve parmaklı dallanan rizomun parçalarından olur (Vaughan ve Geissler 1997; WHO 1999). Yapraklar, 5-30 cm uzunlukta ve 8-20 mm kalınlıkta, yüzeyi düz, soluk yeşil renkli, bir eksenin karşı taraflarında iki dikey sıra halinde art arda sıralı olarak mızrak şeklinde yerleşmiştir. Yaprak zırları çoğunlukla doğrusaldan eliptik paralele şekillidir ve güçlü yükselen damarlara sahiptir. Tamamı kümelenerek oval-dikdörtgen uç oluşturan, çiçek sapının en sonunda yakın sıralanmış yaprak saplarından kısa ve birkaç çiçek içeren, hepsi ince bir brakte ile çevrili ve büyük yeşilimsi-sarı braktelerin aksilerinde yerleşmiş çiçek sapları vardır. Çiçekler, biseksüel, güçlü zigomorfiktir ve çoğunlukla bir diken veya tepsi şeklinde göze çarpan çiçekli boğumlarla bağlıdır. Çiçeği iki kıvrımda, otsu ve 3 loblu ya da küme halinde boru biçiminde bir çiçek ve üç loblu bir petaloid boru kılıfı bulunur. Erkek organ genellikle 1 stamen, 2 bitişik staminoidi sunan büyük dudak yapılı bir petaloid ve iki küçük çevreleyen petaloid staminoid içerir. Dişi organ, 3 karpelin oluşturduğu tekil birleşik pistil içerir. Bunlar, her biri çoklu aksil ovül içeren ve 3 loküllü, ipçik (sapçık, filament) kanalında yerleşik tekli, stamenin başçık (anter) bölümü ve altta yumurtalık olarak gözlenir. Seyrek olarak dişi organ paryetel yerleşimli tek çember halindedir. Meyve, boyuna iki parçalı kapsüllü veya çilek benzeri yapıdadır (WHO 1999; Elektronik kaynak-7). (Şekil 2-3, Şekil 2-4 ve Şekil 2-5)

Hasadı yapılırken ilk olarak rizomlar topraktan patates hasadı gibi çıkarılır. Üzerinde bulunan toprak, sap ve benzeri bitki kısımları rizoma zarar vermeyecek şekilde temizlenir. Taze zencefil olarak tüketilecek rizomlar ayrılır, iyice yıkanarak güneşte bir gün boyunca kurumaya bırakılır.



Şekil 2-3: *Zingiber officinale* Roscoe – Elektronik Kaynak-8'den



Şekil 2-4: Ham taze zencefil



Şekil 2-5: Ham ve kesilmiş halde taze zencefil

Kuru olarak hazırlanacak olan materyal ise 6-7 saat boyunca suda bekletilir. Daha sonra üzerinde bulunan yabancı maddeler ovularak temizlenir. Sudan çıkarılan rizomların üzerinde bulunan fazlalık kabuk sıyrılır. Temizlenen rizomlar bir hafta boyunca güneşte kurumaya bırakılır. Büyük işletmelerde veya toplama yerlerinde ürün tekrar yıkanır ve kısa süreli olarak sıcak su ile muamele edilir. Böylece rizomlar mantar, bakteri ve diğer zararlılardan temizlenir. Daha sonra büyüklüklerine göre boylama yapılır (Kaplan 2002).

Kristalize olarak ise 5-7 ay sonrasında yeni genç rizomlar kazılır, şeker şurubunda korunur veya kristalize zencefil için kullanılır. 8-10 hafta sonra toplanan eski rizomlar kuru zencefil haline getirilip birçok gıda maddesinde ve aşçılık işlemlerinde kullanılır. Ayrıca oleoresin ve esansiyel yağ üretiminde kullanımı bulunmaktadır (Vaughan ve Geissler 1997).

2.1.5. Zencefilin Adlandırılması

Türkçe’de *Zingiber officinale* Roscoe bitkisi “zencefil” olarak adlandırılır. Ülkemizde doğal olarak yetişmediğinden diğer bitkilerde olduğu gibi isimlendirmede yöresel farklılıklar bulunmamaktadır. İngilizce karşılığı olan “zingiber” ismi, bitkinin rizomlarının geyik boynuzlarına benzetilmesi ile Sanskritçe’de boynuz şekilli anlamına

gelen “singabera” (srngaveram –srngam=boynuz – vera=gövde) kelimesinden gelmektedir (Jansen 1981). Zingiber ismi ilk olarak İngiliz botanikçi ve araştırmacı William Roscoe (1753-1831) tarafından 1807’de yazılan “A new arrangement of the plants of the Monandrian Class usually called Scitamineæ” adlı raporda (Roscoe 1807) kullanılmıştır.

Diğer bir bilgi de antik dönemden beri kullanılan Dravidyan dili olan Tamil ve Malayalam dillerinden “inchi/inji” adlı baharat isminden gelmektedir. Sonradan yumru kök anlamına gelen “-ver” ekinin eklenmesi ile “inchi-ver” halini almış olup “inchi-root” yani zencefil kökü anlamına gelmektedir. (Caldwell 1998).

Geleneksel olarak Çin Tıbbı’nda zencefil rizomları için kullanılan üç isime rastlanılır. Bunlar, taze rizomların adlandırılmasında kullanılan “Shokyo”, kuru rizomların adlandırılmasında kullanılan “Kanshokyo” ve kurutulup buhara maruz tutulan kökler için kullanılan “Kankyo” olmuştur (Goto ve ark. 1990).

Yerel olarak çeşitli isimleri: zingibel, zinjibil, zanzai, tshen-schibel, gingebele, zenjibil, dendabil, kundi (Jansen 1981)

Çeşitli yabancı dillerdeki adlandırmaları da aşağıda belirtilmiştir.

- Almanca: Ingwer
- Fransızca: Gingembre
- İngilizce: Ginger
- İspanyolca: Jengibre
- Portekizce: Gengibre
- Flemenkçe: Gember, Gemberwortel

2.1.6. Zencefilin Tarihi Ve Etnofarmakolojik Geçmişi

Çok eski zamanlarda özellikle Çin ve Hindistan’da baharat ve ilaç olarak kullanılmış, Yunan ve Romalılar tarafından da bilinmekte olup Avrupa’ya onlar tarafından yayılması sağlanmış ve Avrupa genelinde 10. yüzyılda bilinmeye başlanmıştır. Yunanlılar’da zencefilli ekmek tüketimi görülmektedir (Kemper 1999).

Çin ve Hindistan’da baş ağrısı, bulantı, romatizma ve soğuk algınlığı gibi durumlarda ayrıca kellik, yılan sokması gibi medikal amaçlarla 2500 yıllık bir kullanımı

görülmektedir (Kemper 1999; *Zingiber officinale* Monograph 2003). Yüzyıllar öncesinde Çin, Ayurvedik ve Yunan tıbbi bitkisel ilaçlarında önemli bir içerik olup; geleneksel Çin Tıbbı'nda soğuk ve nem kaynaklı nezle grip gibi rahatsızlıklarda; geleneksel Hint Tıbbı'nda pıhtılaşma sorunlarında, kolesterol düşürücü olarak ve artrit tedavisinde kullanımı görülmektedir. Arap Tıbbı'nda zencefilin afrodizyak olarak etkili olduğu ve ayrıca düzenli tüketildiğinde sinek kovucu özelliği olduğu düşünülmektedir. Malezya ve Endonezya'da yeni annelere 30 gün boyunca çorba şeklinde verilir; böylece annenin vücut ısını düzenler ve vücuttaki kirlilikleri ter ile attığı düşünülür. Ayurvedik tıpta “büyük ilaç” (The Great Medicament) olarak adlandırılır (Tan ve Vanitha 2004). Bunların dışında romatizma, sinirsel rahatsızlıklar, gingivit, diş ağrısı, astım, inme, konstipasyon ve diyabet gibi birçok çeşitli tedavide ve biyolojik uygulamada kullanımı vardır (Kemper 1999; Kumar ve ark 2013; Tapsell 2006; Wang ve Wang 2005).

İspanyol'ların da 1600'lü yıllarda zencefile önem verip Jamaika'da ekimini yaptırdıkları bilinmektedir (Kemper 1999). Üreticiler alkollü zencefilli fermente bira için “zencefilli bira” terimini ilk kez 1809'da kullanmışlardır. 1822'de zencefilli alkolsüz soda bazlı içecekler üretilmiş ve zencefilli kurabiye 1855'ten bu yana Amerikan İngilizcesi'nde kullanılmaktadır (Elektronik kaynak-9).

İlk Türk kodekslerinden Düstur-ül Edviye'de droğun siyah ve beyaz zencefil şeklinde kaydedildiği görülmektedir. Ayrıca Şerafettin Mağmumi'nin 1910 tarihli Kamus'u Tıbbi adlı eserinde, zencefilin toz, tentür ve ekstre halinde iştah açıcı ve uyarıcı bir madde olarak kullanıldığı belirtilmektedir (Konuklugil ve Özçelikay 2004).

Osmanlı döneminde IV. Sultan Mehmet'in (1641-1692) hekim başlarından Nasrullah oğlu Salih 17. yüzyılda yazdığı “Gayetülbeyan Fi Tedbiri Bedenil İnsan” adlı kitabında zencefil içeren formülasyonlara yer vermektedir. Mide bozukluklarına karşı kullanılan, hazırlanışları ve dozları da belirtilen üç formülasyon bulunmaktadır. Ayrıca Fatih Sultan Mehmed'in ölümüne de neden olduğu söylenen hekim Yakup Paşa tarafından hazırlanan macun formülasyonunda da yer almaktadır. Ancak bu formülasyonun Fatih Sultan Mehmed tarafından nasıl ve ne için kullanıldığı ve gerçekten kullanıp kullanmadığı bilinmemektedir. Burada formüldeki gülce bükenin (karga büken - *Strychnos nux-vomica*) içerdiği strikninin acı tadı ve kokusunu baskılamak için kullanıldığı düşünülmektedir (Konuklugil ve Özçelikay 2004).

Fu Zi Li Shong Wan isimli klasik Çin bitkisel ilacı ilk kez Tai Ping Era'nın 1078-1085 yıllarında yazdığı "Imperial Grace Formulary" isimli formülerinde bulunmaktadır. Formülde, kurtboğan otunun (*Aconitum charmicelii*) toksisitesini azaltma ve formül içeriğindeki diğer bitkisel droglarla beraber ısıtıcılığı sayesinde kurtboğan otunun soğukluğunu gidermede zencefil yer almıştır. Droglar belirli ölçüde karıştırılıp 3 g'lık dozda ilaçlar hazırlanmıştır. İlaç tek doz olarak aç karnına ılık suyla alınmakta ve dalağın güçlendirilmesi, Yang enerjisinin artırılması ve soğğun giderilmesi için kullanılmıştır (Benksy ve Barolet 1990). Formülasyon şu şekildedir:

- Aconiti radix (*Aconitum carmichaeli*) (Fu Zi) – 90 g
- Panax radix (*Panax ginseng*) (Ren Shen) – 90 g
- Atractylodes rhizoma (*Atractylodes macrocephalus*) (Bai Zhu)- 90 g
- Zingiberis rhizoma (*Zingiber officinale*) (Gan Jiang) – 90 g
- Glycyrrhizae radix (*Glycyrrhizae uralensis*) (Zhi Gan Cao) -90 g

2.1.7. Kayıtlı Olduğu Farmakope ve Monograflar

Kayıtlı olduğu farmakope ve monograflar şu şekilde sıralanır (Demirezer 2011):

- Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Farmakopesi
- Arjantin Farmakopesi
- Avrupa Farmakopesi
- Avusturya Farmakopesi
- Belçika Farmakopesi
- Brezilya Farmakopesi
- Çin Farmakopesi
- Fin Farmakopesi
- Fransız Farmakopesi
- Hollanda Farmakopesi
- İngiliz Bitki Farmakopesi
- İngiliz Famakopesi

- İsveç Farmakopesi
- İsviçre Farmakopesi
- Japon Farmakopesi
- Meksika Farmakopesi
- Mısır Farmakopesi
- Norveç Farmakopesi
- Komisyon E Monografları
- Martindale
- European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) Monografları
- Word Health Organization (WHO) Monografları

2.2. Fitokimyasal Bölüm

2.2.1. Zencefilin İçeriği

Zencefil temel olarak etkinliğinden sorumlu terpenik bileşikler, orijinal kokusundan sorumlu olan oleorezinler, ağızda sıcaklık hissi bırakan gingeroller ve %60 oranında yüksek miktarda nişastadan oluşmuştur (Rahmani ve ark. 2014; Aly ve ark. 2013). Gaz kromatografi-kütle spektrometresi ile ticari olarak işlenmiş kuru zencefilde 115 bileşenin varlığı tespit edilmiştir (ESCOP 2003). Bunların dışında %10 civarında protein, kalsiyum, potasyum, fosfat ve magnezyum gibi mineraller (Ernst and Pittler 2000, Kaynak: Morakinyo 2010 p. 39), A, B3 ve B6 gibi vitaminler ve pantotenik asit, folik asit gibi C vitamini bileşikleri, mumlar, lipidler, lesitin (Blumenthal ve ark. 1998; Ernst and Pittler 2000, Kaynak: Morakinyo 2010 p. 39; Arfeen 2000, Kaynak: Morakinyo 2010 p. 39), müsilaj, reçine (Çubukçu ve ark. 2002), karbonhidrat, zingibain gibi proteolitik enzim, yağlar (Shakya 2015) ve arjinin gibi aminoasitler (Qin ve Xu 2008) bulunmaktadır.

Zencefil rizomları % 4.7-7.5 oranında oleorezin taşımaktadır (Blumenthal ve ark. 1998). Ekstraksiyonla elde edilen oleorezinin %25'ini gingerdiol, zingeron, diterpenler, diarilheptanlar ve diarilheptanoitler gibi keskin tadı olan bileşikler ile uçucu

olmayan fenilpropanoit bileşikleri olan ve zencefilin karakteristik acı tadını veren gingeroller ve şogaoller gibi bileşikler oluşturur (ESCOP 2003; Shakya 2015).

Yapısındaki terpenlerin en çok tanımlananları seskiterpenler ile gingerol ve şogaol gibi fenolik bileşiklerdir. Fenolik bileşiklerle en çok flavonoidler olarak karşılaşılırken, özellikle gingeroller zencefilin anti-oksidan, anti-inflamatuar, anti-mikrobiyal özellikleri ve enzim aktivitesi düzenlenmesi gibi biyolojik aktivite ve etkilerinden sorumludur (Rahmani ve ark. 2014; McKay ve ark. 2015; Ojewole 2006). Gingeroller dallanmamış alkil zincir uzunluklarına göre 'n6-n12' kimyasal homologlarını oluştururlar (Lete 2016). Gingeroller daha sonradan şogaol ve zingeron'a; şogaol'ün hidrojenasyonu ile de paradol'e dönüşebilmektedir (Shakya 2015).

Polifenolik içerik ve flavonoid içeriğine bakıldığında flavonoid içeriği 14.15 mg (kersetin)/g(zencefil ekstraktı) fenolik içerik ise toplamda 181.41 mg (GAF)/g(zencefil ekstraktı) olarak hesaplanmıştır (Mosovskaa ve ark. 2015). Aynı değerler bir başka araştırmacının çalışmasında 871 mg(GAF)/g(zencefil ekstraktı) ve 1.3-3.8 mg(kersetin)/g(zencefil ekstraktı) olarak belirtilmiştir (Stoilova ve ark. 2007).

Yapılan çalışmalardaki rakamlarda bulunan farklılıklar toprak yapısı, olgunlaşma safhası ve toplanma zamanı gibi tarımsal; ekstraksiyon prosedürü ve ekstraksiyon şartlarındaki farklılıklar, kurutma metodu ile köken farklılıkları gibi botanik ve farmakognozik birçok faktörün etkili olabileceğini göstermektedir (ESCOP 2003; Mosovskaa ve ark. 2015). Ayrıca muhafaza edilip bekletilmiş zencefil rizomlarında etken madde miktarı taze olanlarına göre daha yüksektir. Çünkü şogaol miktarı bekleme ile artmaktadır (Narasimhan ve Govindarajan 1978).

Uçucu yağı yaklaşık 24 bileşikten oluşmakta olup monoterpenik ve seskiterpenik hidrokarbonlar, aldehitler ve alkol içeriğine sahiptir. Yağın ana bileşenleri kamfen, β -fellandren, 1,8-sineol, geranial ve neral'dir. Monoterpen olarak limonen, mirsen, α -pinen, borneol, sitronellol, geraniol, geranil asetat gibi bileşikler bulunur. Uçucu yağda bulunan ve yağın %30-70'ini oluşturan seskiterpenler (Çubukçu ve ark. 2002) β -bisabolen, (-)-zingiberen, (+)-*ar*-kürkümen, (-)- β -seskifellandren olarak örneklendirilebilmektedir (ESCOP 2003; Chrubasik ve ark. 2005; Young ve ark. 2006; Jeena ve ark. 2011). Zencefilin yağında bulunan zingiberen miktarı %31.08 olarak tespit

edilmiştir (Jeena ve ark. 2011). Ayrıca yapısında alkoller ile neral ve geranial gibi aldehitler de bulunmaktadır.

Sabit yağında özellikle palmitik asit olmak üzere doymuş yağ asit oranı toplam yağ asitlerinin %46'sı iken oleik ve linoleik asit gibi doymamış yağ asitleri de %53 oranındadır (ESCOP 2003).

Yapısında bulunan tanenler yara, yanık ve hemoroidin tedavisinde yer almasında rol oynamaktadır (Ladipo ve ark. 2011).

Ağır metal içeriği açısından bakıldığında yapısında kurşun ve kadmiyuma rastlanmamıştır. Çinko konsantrasyonu 0.112 ppm, krom konsantrasyonu 0.016 ppm ve manganez konsantrasyonu da 0.017 ppm olarak tespit edilmiş. Önerilen maksimum değerler çinko için 99.40 ppm, krom için 2.3 ppm ve manganez için 500 ppm olarak göz önüne alındığında ağır metal açısından güvenli olduğu söylenebilir (Ladipo ve ark. 2011).

Zencefilin mineral içeriğinin araştırıldığı bir çalışmada Tablo 2-2'deki sonuçlar elde edilmiştir:

Tablo 2-2: Zencefilin mineral içeriği – Pirvulescu ve ark. (2014)'den

Nem	88,95%
Potasyum	2442,75 ppm
Sodyum	1908,75 ppm
Kalsiyum	1031 ppm
Magnezyum	663,25 ppm
Demir	34,5 ppm
Çinko	13,93 ppm
Manganez	7,437 ppm
Bakır	3,058 ppm

Kurşun	0,062 ppm
Nikel	0,036 ppm
Kadmiyum	0

Zencefil yağının içeriğinin araştırıldığı bir çalışmada da Tablo 2-3'deki şu sonuçlar elde edilmiştir:

Tablo 2-3: Zencefil yağı içeriği (%) – Jeena ve ark. (2011)'den

Verbenon	0,297	α-Elemen	1,566
Aromadendren	0,336	Silan	1,605
Elemol	0,446	Germakren	2,401
γ-Elemen	0,576	Kamfen	5,138
Fransol	0,702	Sabinen	8,277
α -Kubeben	0,749	beta-Bisabolen	13,809
Thujopsen	1,036	α-Sesquifellandren	14,020
İsorneol	1,136	ar-kürkümin	15,353
beta-Panasinsen	1,469	Zingiberen	31,080

Zencefilin *Alpinia allughas* ile kimyasal kompozisyon ve mineral içeriği bakımından karşılaştırılmasının yapıldığı bir çalışmada da alttaki Tablo 2-4'deki sonuçlar elde edilmiştir:

Tablo 2-4: Zencefilin *Alpinia allughas* ile karşılaştırmalı içeriği – Shahid ve Hussain (2012)’den

İçerik (%)	<i>Zingiber officinale</i>	<i>Alpinia allughas</i>
Nem	8,60 ± 0,23	9,87 ± 0,51
Kül	1,74 ± 0,04	1,86 ± 0,05
Lif	76,4 ± 1,30	76,53 ± 1,06
Protein	7,88 ± 0,01	5,64 ± 0,06
Yağ	5,03 ± 0,43	6,1 ± 0,23
Askorbik Asit	3,75 ± 0,58	1,25 ± 0,03

Tablo 2-5: Zencefilin *Alpinia allughas* ile karşılaştırmalı içeriği – Shahid ve Hussain (2012)’den

İçerik (mg/100 g)	<i>Zingiber officinale</i>	<i>Alpinia allughas</i>
Bakır	12,50 ± 0,29	7,50 ± 0,87
Çinko	12,23 ± 0,16	12,00 ± 0,28
Demir	80,00 ± 2,89	32,75 ± 0,43
Manganez	7,33 ± 0,22	6,25 ± 0,14
Kalsiyum	0,49 ± 1,9	0,37 ± 1,3
Nikel	Tespit Edilemeyen	0,17 ± 0,07
Magnezyum	1,2 ± 1,43	1,2 ± 1,55

Bir başka çalışmada zencefil droğunun nütrisyonel içeriği altta bulunan Tablo 2-6’daki gibi ölçülmüştür:

Tablo 2-6: Zencefilin nütrisyonel içeriği– Oluwatoyin (2014)’den

İçerik	Değer (mg/100 g)
Sodyum	1,5±0,4
Potasyum	32,00±0,3
Magnezyum	379,6±0,2
Kalsiyum	116,1±0,7
Demir	4,4±0,3
Çinko	1,3±0,8
Bakır	2,6±0,3
Fosfor	151,4±0,4
Manganez	6,5±0,6

Aynı çalışmada yağ asidi miktarı alttaki Tablo 2-7’deki gibi ölçülmüştür:

Tablo 2-7: Zencefilin yapısındaki yağ asiti değerleri - Oluwatoyin (2014)’den

İçerik	Oran (%)
Laurik asit	1,0
Miristik asit	0,5
Palmitik asit	1,3
Stearik asit	1,5
Palmitoleik asit	0,3
Oleik asit	1,4

Linoleik asit	0,4
Linolenik asit	0,3
Araşidonik asit	0,4
Toplam yağ asiti	7,0
Toplam sature yağ asiti	4,9
Toplam ansaturate yağ asiti	2,1

Zencefilin içeriğindeki maddeler ile ilgili yapılan fitokimyasal bir araştırmada zencefilin iki çeşidi kullanılmıştır. Toz droglar alkolle ekstre edilmiş ve buharla distilasyon yöntemi kullanılmıştır. Droglarda alkaloit, glikozit, tanen, saponin, flavonoit, steroid ve fenoller araştırılmıştır. Sonuç olarak Tablo 2-8'deki veriler elde edilmiştir:

Tablo 2-8: Zencefilin fitokimyasal içeriği – Mohamed ve Hashim (2015)'den

	Sonuç - 1	Sonuç - 2
Alkaloitler	-	-
Flavanoitler	+++	+++
Saponinler	-	-
Glikozitler	-	-
Steroidler	-	-
Tanenler	-	-
Karbonhidratlar	++	++
Fenoller	+++	+++

Zencefil köklerinden elde edilen metanol ve etanol ekstralarında yapılan kantitatif biyokimyasal içerik çalışmasında da altta bulunan Tablo 2-9'daki sonuçlar elde edilmiştir:

Tablo 2-9: Zencefilin iki farklı ekstresinde kantitatif inceleme – Bhargava ve ark. (2012)’den

Testler	Metanol Ekstresi	Etanol Ekstresi
Alkaloidler	+++	+++
Tanenler	++	++
Glikozitler	++	++
Saponinler	+++	+++
Steroidler	-	-
Flavonoidler	++	++
Terpenoidler	+	+

Aynı çalışmada daha detaylı yapılan bir analizde hem etanol hem de metanoldeki ekstraktları gaz kromatografisine tabi tutulmuştur. Etanolde çözündürülmüş ekstraktın gaz kromatografisi-kütle spektrometresi kullanılarak yapılan kimyasal kompozisyonu analizinde tanımlanan içerikler Tablo 2-10’da gösterilmiştir. Başlıca içerikler şunlar olmuştur:

- α -Zingiberen - % 20,57
- β -Sesquifellandren – % 12,71
- α -Kürkümen - % 11,27
- Siklo Hekzan - % 10,61
- α -Farnesene - % 9,77
- cis-6-Şogaol - % 7,45
- Gingerol - % 4,46

Tablo 2-10 - Zencefilin etanol ekstresinin kantitatif biyokimyasal analizi – Bhargava ve ark. (2012)’den

Sıra No	Alan %	Bileşik	Moleküler Formül	Molekül Ağırlığı
1	1,06	Sineol	C ₁₀ H ₁₈ O	154
2	0,68	Kamfol	C ₁₀ H ₁₈ O	154
3	0,23	Sikloizosativen	C ₁₅ H ₂₄	204
4	0,48	Trisiklo-[4.4.0.0.2,7] dek-3-en	C ₁₅ H ₂₄	204
5	0,35	Beta-Farnesen	C ₁₅ H ₂₄	204
6	0,27	2,6,10-Dodekatrien-1-ol	C ₁₅ H ₂₆ O	222
7	1,84	Spiro-[4,5] dek-7en	C ₁₅ H ₂₄	204
8	11,27	α -Kürkümen	C ₁₅ H ₂₂	202
9	20,57	α -Zingiberen	C ₁₅ H ₂₄	204
10	9,77	α -Farnesen	C ₁₅ H ₂₄	204
11	10,61	Siklo Hekzan	C ₁₅ H ₂₄	204
12	3,41	γ -Kadinen	C ₁₅ H ₂₄	204
13	12,71	β -Seskifellandren	C ₁₅ H ₂₄	204
14	1,15	α -Panosinsen	C ₁₅ H ₂₄	204
15	1,09	Nerolidol B	C ₁₅ H ₂₆ O	222
16	0,74	Guaiol	C ₁₅ H ₂₆ O	222
17	0,27	Naftalen	C ₁₅ H ₂₄	204
18	0,79	Rosifaliol	C ₁₅ H ₂₄ O	220

19	1,24	β -bisabolol	$C_{15}H_{26}O$	222
20	0,73	Farnesol 3	$C_{15}H_{26}O$	222
21	0,33	Viddrol	$C_{15}H_{26}O$	222
22	0,24	Sobivol	$C_{10}H_{16}O$	152
23	0,21	2-Hepten, 2-metil-6-p-tolil	$C_{15}H_{22}$	202
24	0,93	Farnesen epoksit	$C_{15}H_{24}O$	220
25	1,64	2,5-Dibutil Furan	$C_{12}H_{20}O$	180
26	0,35	Nerolidol asetat	$C_{17}H_{28}O_2$	264
27	7,45	cis-6-şogaol	$C_{17}H_{24}O_3$	276
28	4,46	Gingerol	$C_{17}H_{26}O_4$	294
29	1,98	Gingerol	$C_{17}H_{26}O_4$	294
30	0,62	Kapsaisin	$C_{17}H_{27}NO_3$	293
31	1,87	trans-10-şogaol	$C_{21}H_{32}O_3$	332
32	0,67	δ -Tokoferol	$C_{27}H_{46}O_2$	402

Metanol ekstresinde yapılan aynı çalışma sonucunda elde edilen içerikler Tablo 2-11’de gösterilmiştir. Başlıca şu sonuçlara ulaşılmıştır:

- α -Zingiberen - % 15,32
- β -Sesquifellandren – % 11,80
- 2,6,10-Dodekatrien-1-ol - % 8,29
- α -Farnesen - % 8,22
- α -Kürkümen - % 8,11
- γ -Kadinen - % 2,13

Tablo 2-11: Zencefilin metanol ekstresinin kantitatif biyokimyasal analizi – Bhargava S. ve (2012)’den

Sıra No	Alan %	Bileşik	Moleküler Formül	Molekül Ağırlığı
1	0,21	Beta-farnesen	C ₁₅ H ₂₄	204
2	0,81	Spiro-[4,5] dek-7en	C ₁₅ H ₂₄	204
3	8,11	α-Kürkümen	C ₁₅ H ₂₂	202
4	15,32	α-Zingiberen	C ₁₅ H ₂₄	204
5	8,22	α-Farnesen	C ₁₅ H ₂₄	204
6	8,29	2,6,10-Dodekatrien-1-ol	C ₁₅ H ₂₆ O	222
7	2,13	γ-Kadinen	C ₁₅ H ₂₄	204
8	11,80	B-Sesquifellandren	C ₁₅ H ₂₄	204
9	1,52	Nerolidol B	C ₁₅ H ₂₆ O	222
10	0,90	Zingiberenol	C ₁₅ H ₂₆ O	222
11	0,99	Guaiol	C ₁₅ H ₂₆ O	222
12	0,64	Dimetil-3,8-Nonadien-2-on	C ₁₁ H ₁₈ O	166
13	0,76	Sesquibabinen hidrat	C ₁₅ H ₂₆ O	222
14	1,48	Rozifaliol	C ₁₅ H ₂₄ O	220
15	1,54	β-bisabolol	C ₁₅ H ₂₆ O	222
16	1,20	Farnesol 3	C ₁₅ H ₂₆ O	222
17	0,29	Germakron	C ₁₅ H ₂₂ O	218
18	0,70	2-Norbornanon	C ₁₅ H ₂₄ O	220
19	0,83	Tiyo fenkon	C ₁₀ H ₁₆ S	168
20	0,31	Veridiflorol	C ₁₅ H ₂₆ O	222
21	0,39	Dlepi α-Kedrenepoksit	C ₁₅ H ₂₄ O	220
22	0,33	Metil İkosanoat	C ₂₁ H ₄₂ O ₂	326
23	0,24	Verbenol-3-Karen	C ₂₃ H ₃₄ O ₂	342
24	0,32	ar-Kürkümen	C ₁₅ H ₂₂ O	218
25	0,95	Karveol	C ₁₀ H ₁₆ O	152
26	0,15	β-pinen, 3(asetilmetil)	C ₁₂ H ₂₀ O	192

27	0,46	Metil linoleat	$C_{19}H_{34}O_2$	294
28	0,50	2,5-dibutilfuran	$C_{12}H_{20}O$	180
29	0,42	Dekalin, 1-metoksimetil	$C_{12}H_{22}O$	182
30	0,20	Nerolidil propionat	$C_{18}H_{30}O_2$	278
31	5,72	cis-6-Şogaol	$C_{17}H_{24}O_3$	276
33	13,78	Gingerol	$C_{17}H_{26}O_4$	294
34	0,18	Nerolidil propionat	$C_{18}H_{30}O_2$	278
35	0,20	2-Formit hegzadekan	$C_{17}H_{34}O$	254
36	1,75	Larikiresinol	$C_{20}H_{24}O_6$	360
37	2,36	Gingerol	$C_{17}H_{26}O_4$	294
38	1,42	trans-10-Şogaol	$C_{21}H_{32}O_3$	332
39	3,13	δ-Tokoferol	$C_{27}H_{46}O_2$	402
40	0,48	Matairezinol	$C_{20}H_{22}O_6$	358

Bir diğer çalışmada ise zencefilin sulu-etanollü ekstresi kullanılmıştır. Sonuçlar alttaki Tablo 2-12 ve Tablo 2-13'deki gibi elde edilmiştir:

Tablo 2-12: Zencefilin sulu-etanollü ekstresi - Abd-Alrahman ve ark. (2013)'den

Sıra No	Bileşik	Molekül Ağırlığı	Moleküler Formül	% Alan
1	Vanillin	152	$C_8H_8O_3$	0,45
2	β-Karyofillen	204	$C_{15}H_{24}$	9,248
3	α-Karyofillen	204	$C_{15}H_{24}$	0,856
4	Guaia-1(10),11-dien	204	$C_{15}H_{24}$	1,552
5	Metil 4,7,10,13-hegzadekatetraenoat	262	$C_{17}H_{26}O_2$	0,96

6	Kubedol	222	C ₁₅ H ₂₆ O	1,526
7	Elemol	222	C ₁₅ H ₂₆ O	2,13
8	trans-Nerolidol	222	C ₁₅ H ₂₆ O	2,873
9	Karyofillen oksit	220	C ₁₅ H ₂₄ O	3,572
10	(-)-Spatulenol	220	C ₁₅ H ₂₄ O	3,72
11	.(-)-Sedreanol	222	C ₁₅ H ₂₆ O	2,353
12	Trietil sitrat	276	C ₁₂ H ₂₀ O ₇	1,546
13	β-Eudezmol	222	C ₁₅ H ₂₆ O	0,777
14	α-akorenol	222	C ₁₅ H ₂₆ O	0,698
15	(2E)-3-(1,3-Benzodioksol-5-il) -2-propenal	176	C ₁₀ H ₈ O ₃	0,691
16	4-((1E)-3-Hidroksi-1-propenil) -2-metoksifenol	180	C ₁₀ H ₁₂ O ₃	1,44
17	Dibutil ftalat	278	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	0,83
18	Benzoizofuran-1-on	346	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	0,438
19	2,2,4-Trimetil-4-(2-metil-2-propenil)heksahidro-siklopropa[cd]pentalen-1,3-dion	232	C ₁₅ H ₂₀ O ₂	1,142
20	8-Hidrazino-1,3,7-trimetil-3, 7-diidro-purin-2,6-dion	224	C ₈ H ₁₂ N ₆ O ₂	13,526
21	Palmitik asit	256	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	0,75
22	Etil palmitat	284	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	0,177

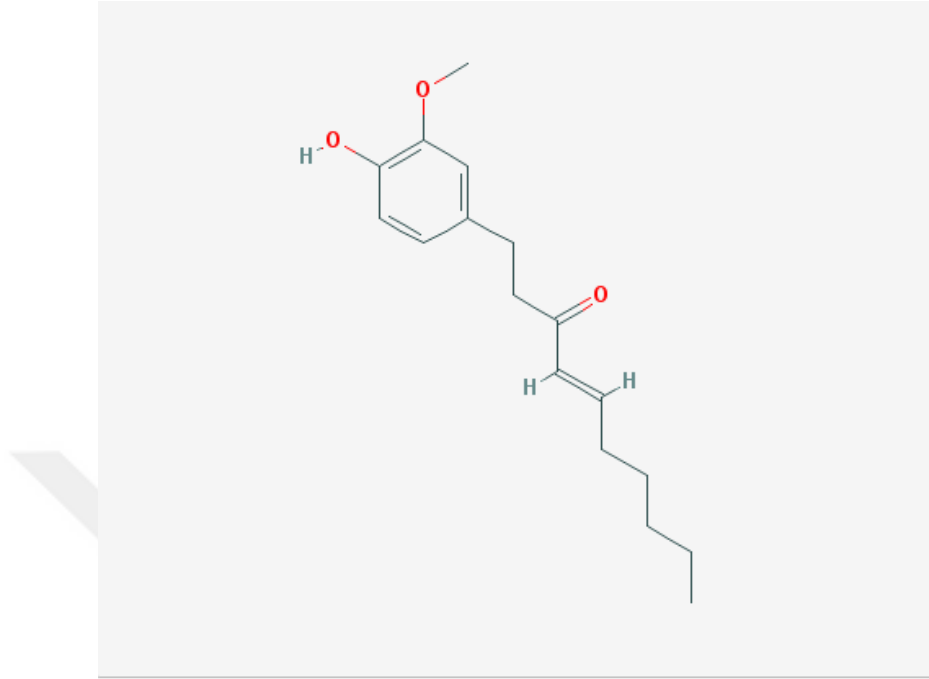
23	1-Sinamoilpiperidin	215	C ₁₄ H ₁₇ NO	2,334
24	(3E)-4-(2,2,6,7-Tetrametil-7-azabisiklo[4.1.0]hept-1-il)	221	C ₁₄ H ₂₃ NO	1,867
25	Linoleik asit	280	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	0,621
26	3-buten-2-cis-8,11,14-Eikosatrienoik Asit	306	C ₂₀ H ₃₄ O ₂	1,22
27	N-Siklodesilidene sikloheksanamin	235	C ₁₆ H ₂₉ N	7,148
28	n-Propil lineoleat	322	C ₂₁ H ₃₈ O ₂	1,143
29	α -Gliseryllinolenat	352	C ₂₁ H ₃₆ O ₄	1,396
30	Oktil fthalat	390	C ₂₄ H ₃₈ O ₄	7,617
31	3-Fenoksibenzaldehit	198	C ₁₃ H ₁₀ O ₂	4,454
32	4-(1,3-Dimetil-3-butenil) fenil metil eter	190	C ₁₃ H ₁₈ O	18,868

Tablo 2-13: Zencefilin sulu-etanolü ekstresi - Abd-Alrahman ve ark. (2013)'den

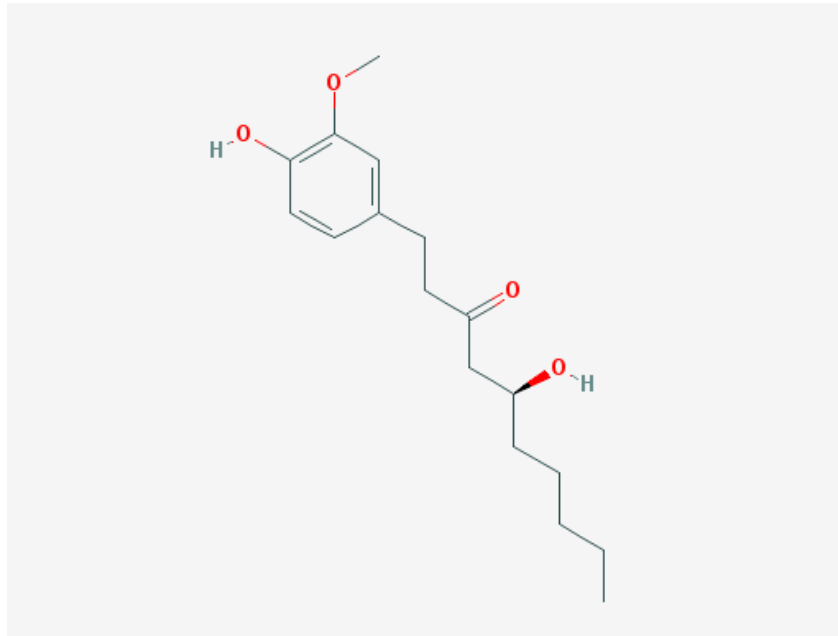
Sıra No	Bileşik	Molekül Ağırlığı	Moleküler Formül	% Alan
1	α -Kürkümen	202	C ₁₅ H ₂₂	11,611
2	Zingiberen	204	C ₁₅ H ₂₄	3,297
3	α -Himakalene	204	C ₁₅ H ₂₄	2,148
4	β -Seskifellandren	204	C ₁₅ H ₂₄	6,59
5	trans-Nerolidol	222	C ₁₅ H ₂₆ O	0,972
6	4-((1E)-3-Hidroksi-1-propenil)-	180	C ₁₀ H ₁₂ O ₃	1,826

	2-metoksifeno			
7	cis-seskisabinen hidrat	222	C ₁₅ H ₂₆ O	1,61
8	Alloaromadendren oksit-(1)	220	C ₁₅ H ₂₄ O	1,76
9	Zingiberon	194	C ₁₁ H ₁₄ O ₃	42,183
10	β-Eudezmol	222	C ₁₅ H ₂₆ O	2,05
11	1-(4-Metoksifenil)- 1,5-pentandiol	210	C ₁₂ H ₁₈ O ₃	0,573
12	6-Hidroksi-3,5a-dimetil-octahidrosiklopenta[c]pentalen-2(1H)-on	208	C ₁₃ H ₂₀ O ₂	2,029
13	Metil 2,5-oktadekadinoate	290	C ₁₉ H ₃₀ O ₂	3,521
14	Longipinokarveol	220	C ₁₅ H ₂₄ O	0,666
15	Trans-2-metil-5-(1,2,2-trimetilsiklopentil)fenol	218	C ₁₅ H ₂₂ O	0,97
16	Diepisedrene-1-okside	220	C ₁₅ H ₂₄ O	1,66
17	trans-Z-α-Bisabolen epokside	220	C ₁₅ H ₂₄ O	1,225
18	Korimbolon	236	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	0,304
19	Metil linoleat	294	C ₁₉ H ₃₄ O ₂	1,095
20	Gingerol	294	C ₁₇ H ₂₆ O ₄	10,43

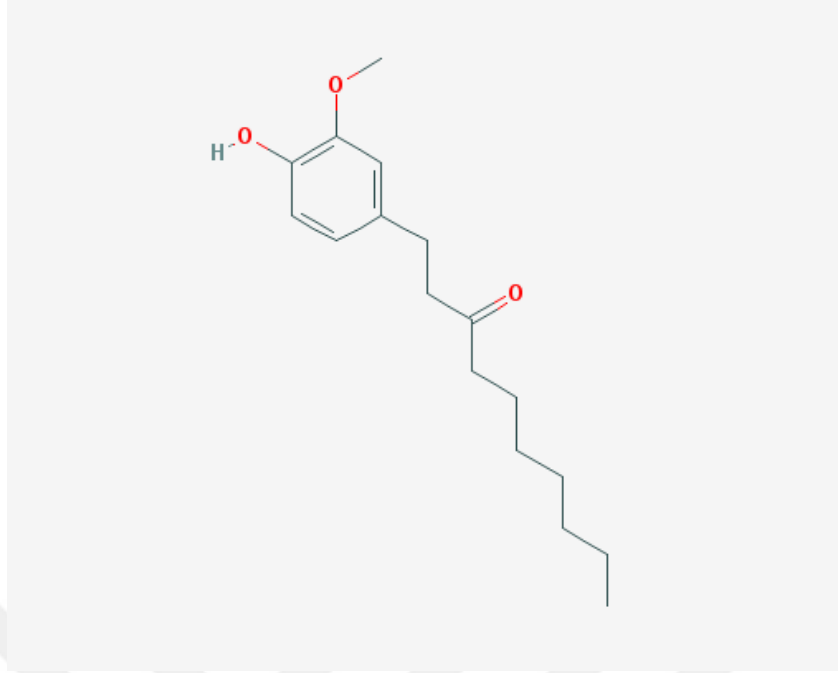
2.2.1.1. Kimyasal formüller - Elektronik kaynak-10



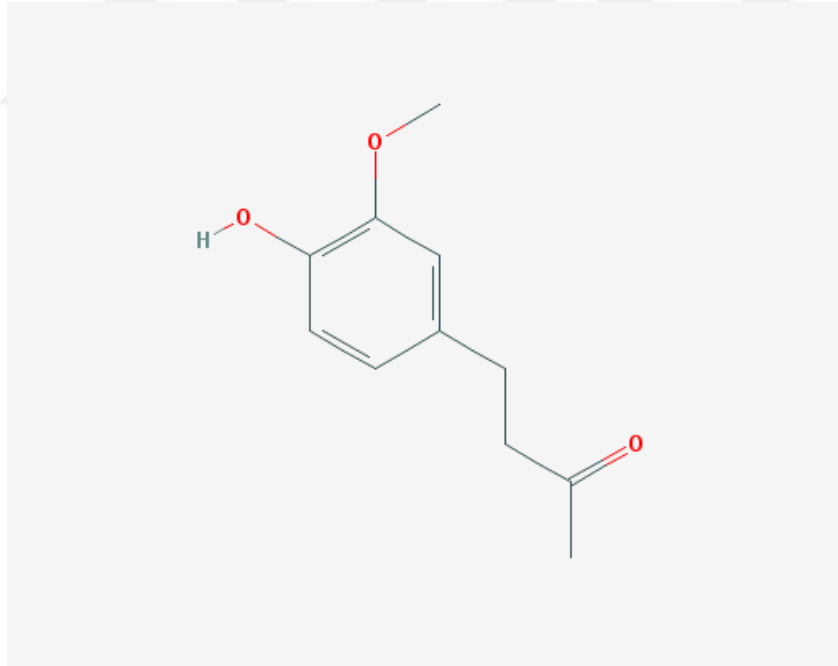
Şekil 2-6: Şogaol



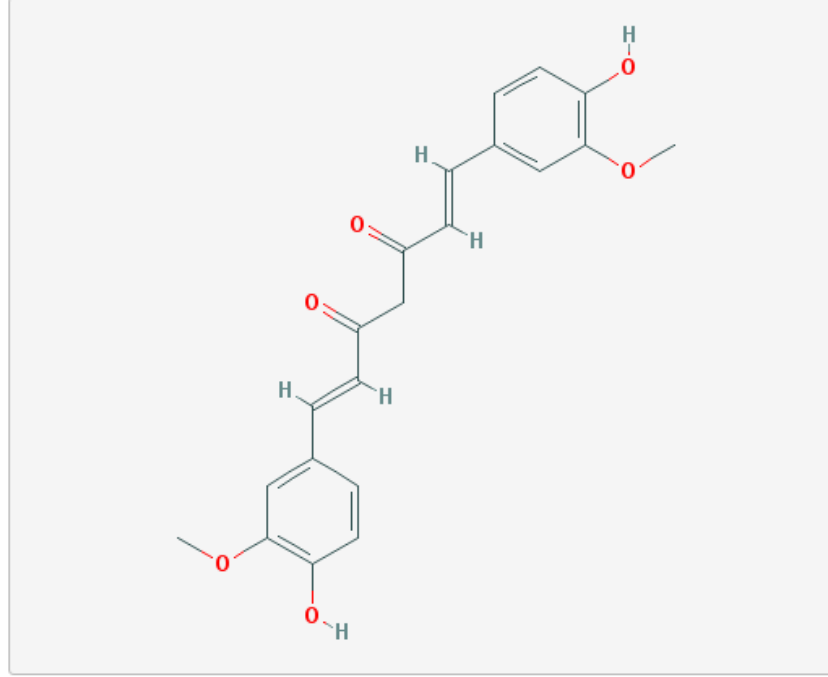
Şekil 2-7: Gingerol



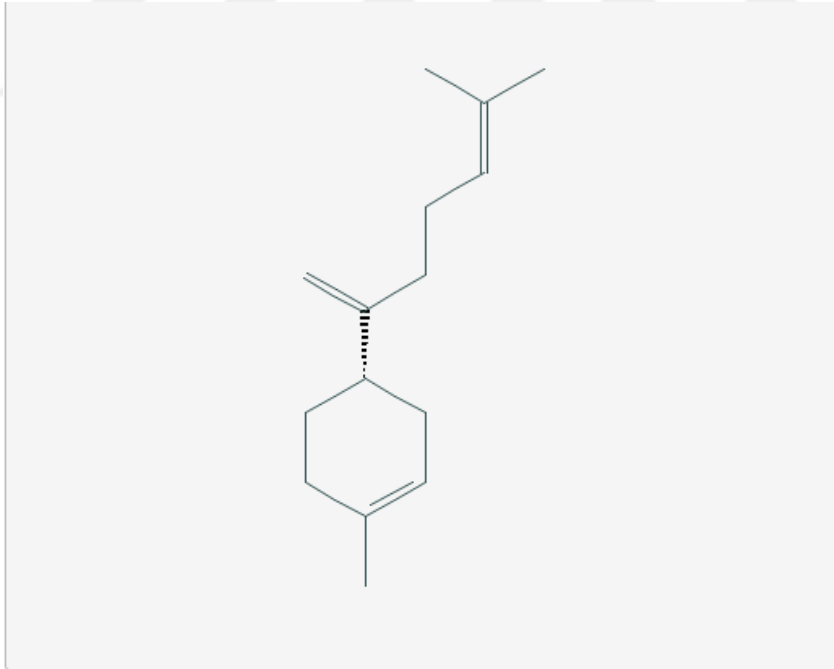
Şekil 2-8: Paradol



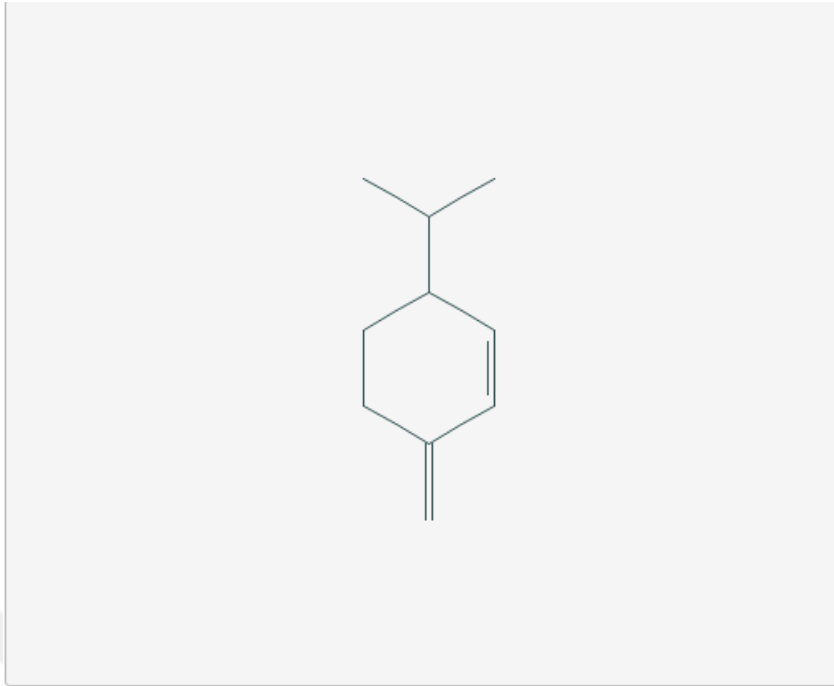
Şekil 2-9: Zingeron



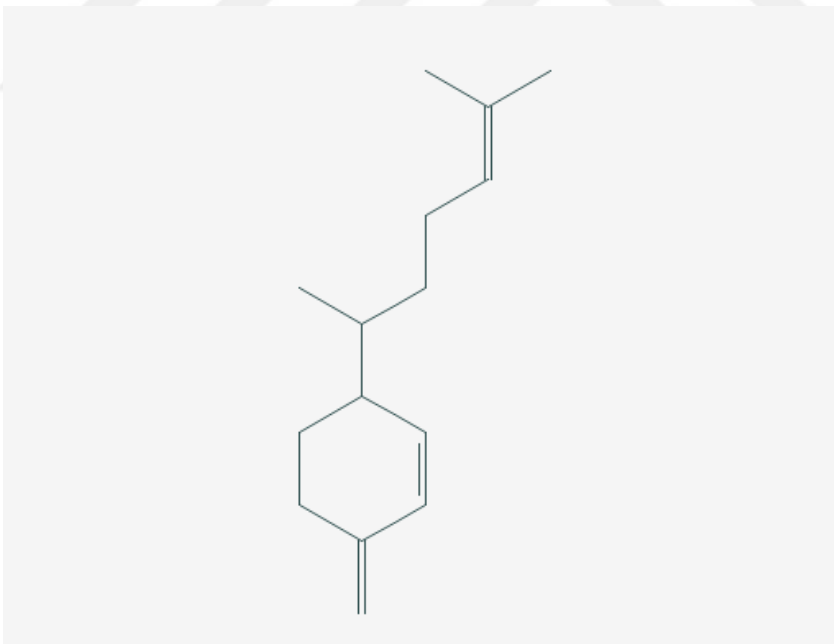
Şekil 2-12: Kürkümin



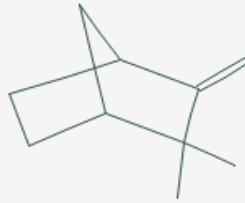
Şekil 2-13: β -bisabolen



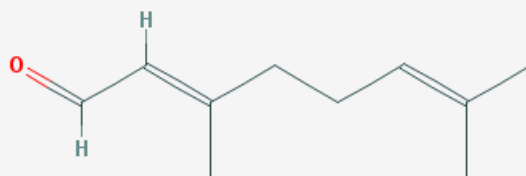
Şekil 2-14: β - fellandren



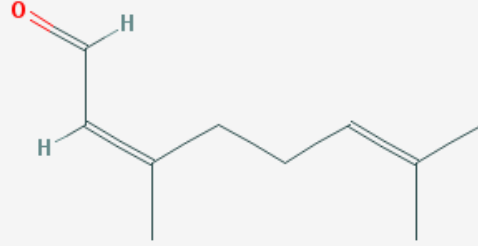
Şekil 2-15: β -seskifellandren



Şekil 2-16: Kamfen



Şekil 2-17: Geranial



Şekil 2-18: Neral

2.2.2. *Zingiber officinale* droğunun biyolojik aktivitesi ve etkinliği

Zencefilin deneysel olarak çalışılmış olan potansiyel klinik etkileri şu şekilde sıralanabilmektedir (Kemper 1999):

- Kardiyovasküler (kardiyotonik, anti-lipemik)
- Gastrointestinal ve hepatik (anti-emetik, karminatif ve anti-ülseratif)
- Nöropsikiyatrik (baş ağrısı durumunda anti-inflamatuar)
- Endokrinolojik (hipoglisemik)
- Hematolojik (anti-plak aktivite)
- Romatolojik (artrit durumlarında anti-inflamatuar)
- İmmün modülatör (artrit ve baş ağrısı durumlarında anti-inflamatuar)
- Anti-mikrobiyal (anti-viral, anti-bakteriyel, anti-fungal)
- Anti-neoplastik (anti-neoplastik)
- Anti-oksidan

- Vücut sıcaklığı düzenleyici

2.2.3. Kullanım Dozajı

Tavsiye edilen tüketim dozu 250-1000 mg arasında olup günde 3 ila 4 kez bölünerek alınması şeklindedir (O'Hara ve ark. 1998).

Alman Komisyon E'ye göre ise kullanım dozajı günlük 2-4 g kök droğu olacak şekilde olmalıdır (Blumenthal ve ark. 1998).

Bir diğer kaynağa göre ise kullanım alanına göre şu doz ayarlaması yapılmalıdır (Gruenwald ve ark. 2007):

- Anti-emetik etki için: 0,5-2 g toz drog
- Kematerapi kaynaklı bulantı ve kusma için: Günlük 1,5 g toz drog
- Dispepsi için: Günlük 0,5-2 g toz drog
- Gebelik bulantısı için: 4günlük süre için günde 1 g
- Hareket bulantısı için: Yolculuktan yarım saat önce 1 g, devam ederse her 4 saatte bir 0,5-1 g
- Post-operatif bulantı için: Günlük 0,5-2 g toz drog
- Romatoid artrit için: Günlük 1-2 g toz drog

2.2.4. Doz Aşımı

Doz aşımı ile ilgili çeşitli kaynaklardan toplanan veriler derlenmiştir. Kayıtlarda belirtilen normal sınırlar içinde kalındığında özellikle belirtilen bir yan etkisi yoktur. Yalnızca gastrointestinal sistemde rahatsızlık ve yanma hissi ile ishal ve kontakt dermatit görülebileceği kayıtlıdır. Doz aşımı için yapılan çalışmalarda 6-gingerol ve 6-shogaol bileşiklerinin LD₅₀ değeri 250-680 mg/kg olarak tespit edilmiştir (Kapalka 2010). Bir başka çalışmada aşırı doz kullanımın kardiyak aritmi ve santral sinir sistemi depresyonuna yol açabileceği belirtilmiştir (Gruenwald ve ark. 2007). Yapılan bir diğer çalışmada da farelere uygulanan etanol ekstresinden 2,5 g/kg dozda uygulandığında 10 fareden 2 tanesinde ishal görülürken; 72 saatlik 3 ve 3,5 g/kg doz uygulamaları sırasıyla

%20 ve %30 ölüm oranına ulaşmıştır. Zencefil yağının akut dermal LD₅₀ değeri 5 g/kg dozu aşmıştır (Chrubasik ve ark. 2005). Diğer bir çalışmada toz halinde zencefil inhalasyonunun immunglobülin-E kaynaklı alerjik reaksiyona yol açabileceği belirtilmiştir (Van Toorenenbergen ve Dieges 1985). Bir diğer çalışmada da 6 g'dan daha fazla miktarda kullanıldığında gastrik irritasyona yol açtığı gözlenmiştir. (Desai ve ark. 1990).

Ayrıca her ne kadar anti-emetik olarak hamilelerde kullanımı üzerine olumlu sonuç alınan çalışmalar yapılsa da Alman Komisyon E tarafından hamilelerde ve emzirenlerde kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca safra taşı olanlar da doktor tavsiyesi ile kullanılmalıdır (Blumenthal ve ark. 1998).

2.2.5. İlaç Etkileşimleri

Anti-trombotik özellik gösterdiği belirtilen çalışmalar mevcuttur. Varfarin ile etkileşimi görülmediğini belirten çalışmalar olsa da (Jiang ve ark. 2005) anti-trombotik özelliği ile kanama zamanını değiştirebileceğinden anti-koagülan ilaç kullananlarda zencefil kullanımından kaçınılmalıdır (WHO 1999). Ayrıca sülfoguanidinin absorpsiyonunu arttırabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır (Chrubasik ve ark. 2005; Sakai ve ark. 1986).

2.2.6. Biyolojik Aktivitesi ile ilgili yapılan bilimsel çalışmalar

2.2.6.1. Anti-oksidan aktivite çalışmaları

Yağların otooksidasyonu, içinde bulunduğu besinlerin kalitesinde bozulma ve nütrisyonel değerlerinde azalma nedeniyle, büyük bir problemdir (Esterbauer 1993). Ayrıca çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu biyolojik membranlarda ciddi hasarlar oluşturarak koroner ateroskleroz, amfizem, kanser ve siroz gibi rahatsızlıklara neden olur. Yağların oksidasyonu, oksijen ile temasını önleyerek veya anti-oksidanlarla önlenabilir. Genellikle uygulanan anti-oksidanlar bütildihidroksianisol ve butihidroksitoluen gibi sentetik fenollerdir. Ancak güvenilirlikleri şüphelidir (Imadia 1983). Lipid peroksidasyonu, süperoksit radikaller veya hidroksil radikaller ile başlar.

Anti-oksidasyon birçok rahatsızlığın önlenmesinde oldukça etkilidir (Aruoma ve ark. 1989; Basaga 1990; Halliwell ve Chirico 1993). Bu nedenle doğal anti-oksidanlar üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bunlar, tüm bitkilerde ve tüm kısımlarında bulunabilen polifenol bileşikleridir. Bitki ekstralarının anti-oksidan etkisi içerdikleri bu polifenol bileşiklerinin hidrojen atomu veya elektron vererek serbest radikalleri tutması ile olmaktadır (Halliwell ve Chirico 1993).

Türkiye’de zencefil olarak bilinen *Zingiber officinale* Roscoe, dünya genelinde en çok kullanılan baharatlardan biridir. *Zingiber officinale* kökleri ve elde edilen ekstraları de yüksek anti-oksidan aktiviteye sahip polifenol bileşikler içerir (Ghada ve ark. 2009; Asmah ve ark. 2010; Debrup ve ark. 2012, Kaynak: Al-Kushi ve ark. 2013 p. 2400) Fenolik bileşiklerle ilgili olarak 30 Çin tıbbi bitkisinin anti-oksidan aktiviteleri ve toplam fenolik içeriği sırasıyla ferrik indirgeyici anti-oksidan güç tahlili ve Folin-Ciocalteu yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Çin’deki tıbbi bitkilerin, suda kaynatma geleneksel yöntemi ile ve % 80’lik metanolle ekstre edildiği çalışmada anti-oksidan aktivite ile toplam fenolik içerik arasında hem sulu hem de metanollü ekstralarda önemli ve doğrusal bir korelasyon katsayısı tespit edilmiştir. ($R^2 = 0,7917$) ve ($R^2 = 0,7584$) Fenolik bileşikler bu nedenle anti-oksidan aktivitenin oluşmasında önemli role sahiptir. İki yöntemin ekstraksiyon verimliliği karşılaştırıldığında sulu yöntem, fenolik bileşikler daha verimli bir şekilde ortaya çıkarmış ve bu ekstrenin anti-oksidan aktivitesinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Wong ve ark. 2006). Sarımsak ile karşılaştırılarak anti-oksidan özelliğinin incelendiği bir çalışmada Tablo2-14’deki sonuçlar elde edilmiştir (Oluwatoyin 2014).

Tablo 2-14: Zencefilin sarımsak ile karşılaştırmalı anti-oksidan etkinliği - Oluwatoyin (2014)’den

Anti-oksidan parametre	Zencefil	Sarımsak
Toplam fenol içeriği (mg kersetin/g)	360,0	290,0
Azaltma gücü	1,0	0,7
Serbest radikal süpürme	14,2	13,1

yeteneği(%)		
--------------	--	--

Zingiber officinale bitkisinin yerel pazarlardan alınan örnekleri ile hazırlanan sulu ve alkollü ekstreler ile rastgele aşağıdaki gibi 5 gruba ayrılan fareler üzerinde çalışma yapılarak ilgili dozlar 30 gün boyunca oral yolla uygulanmış ve sonrasında karaciğer, böbrek ve mide patolojik olarak enzimatik aktivite, bazı selektif biyokimyasal analizler ve histopatolojik olarak ve sulu ekstre ile alkol ekstrelerinin yan etki bakımından karşılaştırılması yapılarak incelenmiştir. 4 haftalık *Zingiber officinale* uygulaması sonrası bazı selektif oksidatif stres belirteçleri Tablo 2-15'deki gibi gözlenmiştir.

Tablo 2-15: Çeşitli zencefil ekstresi uygulaması sonucu oksidatif stres belirteçleri – Al-Kushi ve ark. (2013)'den

Gruplar	Süperoksit Dismutaz U/ml	Glutasyon U/ml	Malonaldehit U/ml
Grup 1- Negatif kontrol Grubu	65,2 ± 2,16	54,98 ± 2,19	17,85 ± 0,92
Grup 2 – 200mg/kg sulu ekstre	68,10 ± 3,22	59,50 ± 1,26	16,82 ± 1,52
Grup 3 – 400mg/kg sulu ekstre	67,38 ± 3,45	60,17 ± 2,54	16,99 ± 1,43
Grup 4 – 200mg/kg alkol ekstresi	72,32 ± 2,14	68,42 ± 1,31	14,10 ± 0,86
Grup 5 – 400mg/kg alkol ekstresi	68,26 ± 3,34	56,86 ± 2,75	17,16 ± 1,12

Yapılan çalışma sonucu elde edilen veri tablosuna bakılarak oksidatif stres parametrelerinden süperoksit dismutaz (SOD) , glutasyon (GSH) ve malonaldehit

(MDA) düzeyi açısından bakıldığında kontrol grubuna göre *Zingiber officinale* droğunun sulu ekstresinden 400 mg/kg uygulanan farelerde SOD aktivitesi belirgin yükseliş göstermiştir. Diğer taraftan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diğer gruplarda belirgin bir değişim gözlenmemiştir.

Aynı şekilde droğun sulu ekstresinden 400 mg/kg uygulanan farelerin oluşturduğu grupta kontrol grubuna göre GSH seviyeleri belirgin artış gösterirken diğer gruplardaki değişim belirgin olmamıştır. Kandaki MDA seviyesine bakıldığında droğun sulu ekstresinden 400 mg/kg dozda uygulanan farelerde belirgin azalış gözlenmiş olup diğer gruplardaki değişim çok düşük kalmıştır.

Sonuç olarak, *Zingiber officinale* ekstresi dikkat çekici bir şekilde hipolipidemik ve anti-oksidan etki göstermiş ve serbest radikaller ile lipid peroksidasyonunu kontrol edebildiğini göstermiştir. Çalışmada *Zingiber officinale* droğunun sulu ekstresinin alkol ekstresine göre daha etkili ve güvenli olduğu gözlenmiştir (Al-Kushi ve ark. 2013).

Yapılan bir başka deneyde 2,2-difenil-1-pikril hidrazil (DPPH) radikali ile 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonik asit (ABTS) katyon radikalini yarattığı serbest radikal etkisinden faydalanılmış ve zencefil ekstresinin IC₅₀ değerleri ölçülmüştür. Zencefilin DPPH radikalini inhibe ettiği IC₅₀ değeri 4,25 mg/ml olarak tespit edilmiştir. ABTS katyon radikallerinin giderilmesi deneyinde incelendiğinde ise çok yüksek temizleme oranı görülmüştür. ABTS katyon radikalleri ile yapılan deneyde zencefilin IC₅₀ değeri 0,4 mg/ml olarak tespit edilmiştir.

2 deneyde de farklı sonuçlar ortaya çıkması ABTS katyon radikalleri ile DPPH radikallerinin yapı ve mekanizma farklılığından kaynaklanmaktadır. DPPH radikalleri ışık, su, pH, oksijen ve çözücü gibi etmenlere karşı reaktif iken ABTS katyon radikalleri çoğu anti-oksidana karşı reaktiftir. DPPH testi DPPH radikallerinin fenollerinde dahil olduğu H-donörleri ile reaksiyonunu ölçer. Çünkü DPPH radikalleri ABTS katyon radikallerine göre H-donörleri'ne daha selektiftir. DPPH radikalleri aromatik asitler gibi β-çemberinde -OH grubu içermeyen flavonoidlerle reaksiyona girmez.

Sonuç olarak zencefil ekstresi, gingerol, şogaol, paradol ve gingerdionlar gibi polifenolik bileşik içeriği açısından iyi bir kaynaktır. ABTS ve DPPH radikallerinin temizlenmesi aktiviteleri bakımından, DPPH radikallerinin temizlenmesinde daha etkili olacak şekilde, zencefilin oldukça iyi bir anti-oksidan olduğu söylenebilmektedir (Mosovskaa ve ark. 2015).

Zencefilin anti-oksidan etkisinin araştırıldığı diğer bir çalışmada, zencefilin polifenollerce en zengin ekstresi olan CO₂ ile ekstraksiyon yoluyla hazırlanan ekstresi DPPH'a karşı aktivite, lipid peroksidasyonu üzerine etki ve hidroksil radikallerine karşı vücut sıcaklığı ve 80 °C'de pro-oksidan aktivite açısından gözlenmiştir.

Toplam fenolik içerik ölçümü 871 mg/g kuru ekstre olarak hesaplanmıştır. DPPH'a karşı anti-oksidan etkisi araştırılırken kontrol maddesi olarak butil-hidroksitoluen (BHT) kullanılmış ve yapılan karşılaştırmada zencefilin DPPH'ı 20µg/ml konsantrasyonda %90,1'e ulaşan oranda inhibe ettiği tespit edilmiştir. IC₅₀ değeri 0,64 µg/ml olarak hesaplanmış. Zencefil yağların oto-oksidasyonu sırasında açığa çıkan ikincil metabolitlerin oluşumu evresinde inhibisyon yapmıştır. Sonuç olarak zencefilin hem 37 °C'de hem de 80 °C'de lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği ve BHT ile karşılaştırıldığında çok daha etkili olduğu gözlenmiştir.

Yine zencefil ekstresinin hidroksil radikallerine karşı etkisine bakıldığında her iki sıcaklıkta da quercetin'den daha iyi inhibisyon gösterdiği tespit edilmiştir. Zencefil içeriğindeki polifenoller sayesinde Fe⁺³e göre daha yüksek şelat oluşturma kapasitesi göstererek lipid peroksidasyonunun öncülü olan hidroksil radikallerinin oluşumunu önler.

Zencefilin poliansatüre yağ asitlerinin havadaki oksijenle bile kolayca oksitlenebildiğini göz önünde bulundurarak bunları ne kadar inhibe edebileceği araştırılmış ve yine hem 37 °C'de hem de 80 °C'de çalışılmıştır. Konjuge dien oluşumu ve tiyobarbitürik asit reaktif içeriklerinin (TBARS) indikatör olarak kullanımı şeklinde iki mekanizma ile çalışılmıştır. Ayrıca üç ayrı konsantrasyon denenmiş ve sonuç olarak %0.02 lik konsantrasyonun en etkili olduğu tespit edilmiştir. 37 °C'de sentetik anti-oksidan BHT kadar etkili olduğu gözlenirken 80 °C'de daha az aktivite gösterdiği kaydedilmiştir.

Bu veriler ışığında çalışmanın sonucu olarak zencefilin, erken evre yağ oksidasyonu için oldukça iyi bir anti-oksidan olduğu söylenebilmektedir (Stoilova ve ark. 2007).

Farelerle yapılan çeşitli baharatların lipid peroksidasyonuna etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, zencefilin içeriğinde bulunan zingeron adlı bileşiğin 450 µM konsantrasyonda %50, 600 µM konsantrasyonda ise %60'luk bir oranda lipid peroksidasyon inhibisyonu yaptığı gözlenmiştir. Bu oranlara göre inhibisyon

etkinlikleri karşılaştırıldığında zingeron'un kürkümün, öjenol, kapsaisin ve kafeik asit'e göre yakın etki alabilmek için daha yüksek dozda uygulanması gerektiği tespit edilmiştir. Piperin, linalol, küminaldehit ve E vitaminine göre ise daha etkili olduğu kaydedilmiştir (Reddy ve Lokesh 1992).

2.2.6.2. Üreme Sistemi Üzerine Anti-oksidan Aktivite Çalışmaları

Yumurtalık kanseri jinekolojik kanserler arasında en ölümcül olanıdır. Yumurtalıktaki birçok hücreden başlayarak oluşabilen bu kanser tipi en çok yumurtalığın yüzey epitelinden başlamaktadır. Yumurtalıktaki dejenerasyonlar geri döndürülemez olduğundan üreme yeteneğinin kaybı ve ölümcül vakalara yol açabilmektedir.

Yapılan çalışmada kullanılan 7,12-dimetilbenz[a]antrasen (DMBA) bir polisiklik aromatik hidrokarbon bileşiğidir. Genellikle odun ve fosil yakıtların yanması ile oluşan, otomobil egzozu ile sigara dumanında ve endüstriyel atıklarda yüksek miktarda bulunan bir kanserojen, mutajen ve teratojendir. Birçok dokuda kanser, kardiyovasküler rahatsızlık, bağışıklık sisteminin baskılanması ve üreme yeteneğinin kaybına yol açmaktadır. Yumurtalık kanseri oluşumunda da oldukça etkilidir. Zencefilin yapısındaki fenolik bileşiklerin anti-inflamatuar ve anti-oksidan özelliklerinden dolayı oluşturacağı anti-kanserojenik etkiyi yumurtalık kanseri açısından incelemek amacıyla çalışma yapılmıştır. Zencefilin sulu ekstresinin kullanıldığı çalışmada 40 günlük dişi fareler ile 4 grupta çalışılmıştır. Yalnızca 1 ml/kg (vüc. ağı.) (vücut ağırlığı) mısır yağı verilen kontrol grubu, 6 ay boyunca günde 1 ml/kg (vüc. ağı.) zencefil ekstresi uygulanan ikinci grup, yalnızca tek doz 40 mg/kg DMBA uygulanan üçüncü ve tek doz 40 mg/kg DMBA ile 6 ay boyunca günde bir kez 1 ml/kg (vüc. ağı.) zencefil ekstresi uygulanan dördüncü grup olarak ayrılmışlardır.

Vücut ağırlık artışına bakıldığında yalnızca zencefil uygulanan 2. grupta kontrol grubuna göre küçük bir düşüklük görülmüştür. Yalnızca DMBA uygulanan 3. grupta kilo alımında çok ciddi azalma gözlenirken hem zencefil hem de DMBA uygulanan 4. grupta bu azalış daha düşük izlenmiştir.

Tablo 2-16: Kilo almındaki değişimler (%) – Ramadan ve ark. (2009)'dan

	Kontrol Grubu	Zencefil Uyg. Grup	DMBA Uyg. Grup	Zencefil + DMBA Uyg. Grup
İlk Ay	47,37	48,15	33,96	41,07
İkinci Ay	119,3	109,26	77,36	119,64
Üçüncü Ay	177,19	175,93	135,85	166,07
Dördüncü Ay	245,56	233,33	169,81	203,57
Beşinci Ay	287,72	270,37	209,43	235,71
Altıncı Ay	303,51	300	239,62	273,21

Yumurtalıklardaki histopatolojik değişimlere bakıldığında yalnızca zencefil uygulanan 2. grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yumurtanın normal döngüsü, büyüklüğü, folikül ve kan hücrelerinin durumunda bir farklılık görülmemiştir. Sadece büyüyen folikül sayısında artış gözlenmiştir. Yalnızca DMBA uygulanan 3. grupta yumurtalık boyut olarak oldukça büyümüş ve tıkalı foliküllerin dejenere oositlerle birlikte oluşumu ile ilgili olarak dejenere olmuş folikül sayısında artış gözlenmiştir. Folikülün etrafındaki granuloza hücreleri içleri ödematöz boşluklu kist benzeri bir yapı halini alırlar. Granuloza hücrelerinde görülen bu dejenerasyon ile oluşan hücre artıklarının birleşerek folikül atriumlarını tıkaması ile tıkalı foliküller oluşur. Asıl bağ dokusu ödemli ve korpus luteuma yakın bölgede proliferasyon ile hiperplazi oluşturur. Birçok büyük korpus luteum yumurtalık periferinde oluşmuş ve bir kısmı da ödemli şekildedir. Kombine olarak hem zencefil hem de DMBA uygulanan 4. grupta ise yalnızca DMBA uygulanan 3. gruba göre birçok açıdan gelişme kaydedilmiştir. Yumurtalıktaki büyüme daha az, foliküller normal şekillerinde ve korpus luteum daha iyi durumda gözlenmiştir. Ancak bağ dokudaki ödem tamamen gitmemiştir.

Protein içeriğindeki değişimlere bakıldığında da kontrol grubu ve yalnızca zencefil uygulanan 2. grupta normal içerik izlenmiştir. Yalnızca DMBA uygulanan 3. grupta özellikle foliküllerin ve korpus luteumun dış kapsül kısmında protein yapı

oldukça azalmıştır. 6 aylık kombine tedavi sonunda ise özellikle foliküllerin ve korpus luteumun dış kapsül kısmında protein içeriği belirgin iyileşme ve artış göstermiştir.

Sonuç olarak DMBA etkisi ile oluşturulan yumurtalıktaki dejenerasyonlar ve kanserojen durum ve hücre proliferasyonunu zencefilin yapısındaki 6-gingerol ve 6-paradol gibi bileşiklerin etkisi ile önlenmiş ve böylece apoptozis aşamasına geçilmemesini sağlamıştır. Böylece zencefilin anti-neoplastik etkileri ile kanser rahatsızlıklarında etkili olarak kullanılabileceği ortaya çıkmaktadır (Ramadan ve ark. 2009).

Yapılan bir başka çalışmada zencefilin anti-oksidan ve androjenik etkileri arsenite maruz bırakılan farelerden yararlanılarak araştırılmıştır. Arsenit, erkek üreme sistemi üzerinde spermatogenezi ve androjenezi baskılayarak toksik etki gösteren bir kimyasaldır. Çalışmada erkek üreme fonksiyonlarının belirteçleri olan üreme organlarının ağırlığı, sperm sayısı, motilite ve morfoloji açısından incelenmiştir; FSH (folikül uyarıcı hormon), LH (lütinleştirici hormon), testesteron seviyeleri ile üreme sisteminin kendince oluşturduğu anti-oksidan sistem elemanları GSH, SOD ve CAT düzeyleri ve oluşan hasarın belirteci olan lipid peroksidasyonu MDA açısından değerlendirilmiştir.

24 yetişkin albino fare ile 6'şarlı 4 grup oluşturulmuş. İlk grup kontrol, ikinci grup günlük 10 mg/kg (vüc. ağı.) arsenit verilen, üçüncü grup 10 mg/kg (vüc. ağı.) arsenit ile beraber 500 mg/kg (vüc. ağı.) zencefilin sulu ekstresi verilen ve dördüncü grup yalnızca 500 mg/kg (vüc. ağı.) zencefilin sulu ekstresi verilen grup olarak ayrılmıştır.

30 günlük uygulama süresi sonunda organ ağırlıkları kontrol edildiğinde testis, epididimis, prostat bezi ve seminal vezikül ağırlıkları yalnızca arsenit uygulanan ikinci grupta kontrol grubuna göre belirgin azalırken; arsenit ile beraber zencefil ekstresi uygulanan üçüncü grupta belirgin bir değişim gözlenmemiştir. Kaudal epididimiste bulunan sperm sayısı ve hareketliliğine bakıldığında yalnızca arsenit uygulanan ikinci grupta kontrol grubuna göre belirgin azalış gözlenirken zencefil ekstresinin birlikte uygulandığı üçüncü grupta azalış zencefilin etkisi ile kısıtlanmıştır.

Plazma FSH, LH ve testosteron seviyeleri yine yalnızca arsenit uygulanan ikinci grupta kontrol grubuna göre belirgin azalırken; arsenit ile beraber zencefil ekstresi uygulanan üçüncü grupta FSH ve LH belirgin yükseliş göstermiş ve testosteron seviyeleri kontrol grubuna göre az miktarda artış göstermiştir.

GSH ve SOD enzim seviyelerine bakıldığında yine yalnızca arsenit uygulanan ikinci grupta kontrol grubuna göre belirgin azalış izlenirken zencefil ile birlikte uygulandığında GSH kontrol grubunun üzerinde izlenmiş ancak SOD seviyeleri ikinci gruba göre yükselse de kontrol grubunun altında izlenmiştir. CAT enzim seviyeleri yalnızca arsenit uygulanan grupta azalış göstermiş ancak kontrol grubuna yakın değerlerde izlenmiştir. Zencefil ekstresi ile birlikte uygulandığında kontrol grubunun üzerinde ciddi bir yükseliş izlenmiştir. MDA düzeyi ikinci grupta artış gösterirken üçüncü gruptaki artış belirgin olarak izlenmiştir.

Bu sonuçlara göre arsenitin üreme sistemi üzerindeki toksik etkisi zencefilin anti-oksidan etkisi ile baskılanmış ve hatta giderilmiştir (Morakinyo ve ark. 2010).

Bir başka çalışmada da özellikle tıp alanında doku fiksatif çözültisi ve doku koruyucusu olarak kullanılan formaldehit kullanılmıştır. Ancak bu amaçla kullanımı esnasında dikkatli olunmalıdır. Çünkü formaldehit ile devamlı muamele sonucu birçok kanser çeşidi ortaya çıkmaktadır. Bunun gibi bir diğer olumsuz etkisini de üreme sistemi üzerinde göstermektedir. Zencefilin de içeriğindeki etken maddeler ile oluşturduğu anti-oksidan etkisi, formaldehitin bir çözültisi olan formalin uygulaması ile testis toksisitesi oluşturulan fareler üzerinde etanol ekstresi kullanılarak araştırılmıştır. 20 fare 4 gruba ayrılmış ve ilk grup kontrol grubu olarak ayrılmış. İkinci grup %10 formalin ile muamele edilmiş, üçüncü grup %10 formalin ile muamele edilip zencefilin etanol ekstresi uygulanmış ve dördüncü gruba da yalnızca zencefilin etanol ekstresi uygulanmıştır. %10 formalin uygulaması inhalasyon ile olurken zencefil ekstresi uygulaması oral yolla yapılmıştır. Fare testisleri bir lipid peroksidasyon ürünü olan MDA, SOD ve CAT aktivitesi açısından incelenmiştir.

Yalnızca formalin ile etkilenen grupta, kontrol grubuna göre MDA konsantrasyonu belirgin yükseliş göstermiştir. Formalin ile zencefil ekstresi de uygulanan grupta MDA konsantrasyonu bir miktar azalma göstermiştir. Böylece zencefilin testisler üzerindeki toksisitede koruyucu özellik gösterdiği söylenebilmektedir. Tüm gruplarda kontrol grubuna göre endojen bir savunma ajanı olan SOD düzeyi belirgin artış göstermiştir. SOD düzeyindeki artış üreme sistemi hücrelerinin doğal olarak oksidatif strese tepki olarak üretilip yükselmesinden de kaynaklanmaktadır. Ancak zencefilin birlikte uygulandığı gruptaki ekstra artış zencefilin de yükselişte etkili olduğunu göstermektedir. Bir diğer endojen koruyucu

olan CAT aktivitesinde ise hiçbir grupta belirgin bir değişim gözlenmemiştir. Formalin ile zencefil ekstresi de uygulanan üçüncü grupta ise yalnızca formalin uygulanan ikinci gruba göre CAT aktivitesinde belirgin artış gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre de endojen ajanlar yetersiz kaldığında bazı eksojen ajanlara da ihtiyaç duyulduğu ortaya çıkmaktadır. Zencefilin de bu ajanlardan biri olarak kullanılabileceği anlaşılmaktadır.

Sonuç olarak zencefilin SOD ve CAT aktivitesini artırarak anti-oksidan etki ortaya çıkardığı söylenebilmektedir (Rasyidah ve ark. 2014).

Metalaksil tarımda bakterisid amaçlarla kullanılan bir benzoiddir. Ancak bu kullanımının yanında memelilerde zararlı etkileri bulunmaktadır. Sitogenetik hasarlar oluşturabilen bu maddenin vücuttaki ilk hedefi karaciğerler olup burada histolojik ve biyokimyasal değişiklikler yaparak kanserojenik etki göstermektedir. Üzüm ve şarap tüketimi ile insanlara geçişi olabilen metalaksil ayrıca nefrotoksisite yapabilir ve üreme sistemi üzerine birçok negatif etkisi vardır. Bu çalışmada 4 gruba ayrılan farelerde metaloxyl'in testisler üzerine etkisi ve zencefilin sulu ekstresinin muhtemel koruyucu etkisi incelenmiştir.

- 1. grup: 6 hafta, haftada 3 kez 130 mg/kg metalaksil uygulanan
- 2. grup: 6 hafta, haftada 3 kez 130 mg/kg metalaksil + 24 mg/ml zencefilin sulu ekstresi uygulanan
- 3. grup: 6 hafta, haftada 3 kez 24 mg/ml zencefilin sulu ekstresi uygulanan
- 4. grup: Normal kontrol grubu

3. ve 6. hafta sonunda 10'ar fareden alınan testis örneklerinde seminifer tüplerinin çap ve tohum epitelyal yüksekliği ölçülmüştür. Histokimyasal olarak polisakkaritler ve total protein ölçümü yapılmıştır. Sperm baş kısmındaki morfolojik anomaliler incelenmiştir.

3 haftalık süre sonunda metalaksil uygulanan 1. grupta kontrol grubuna göre belirgin histolojik farklılıklar oluşmuştur. Birçok düzensizlik ve intertübüler hemoroji oluşan seminifer tübülleri görülmüş ve spermatogonyumların çoğunda sitoplazmik vaküolizasyon gözlenmiştir.

6 haftalık sürenin sonunda değişimler daha belirgin hale gelmiştir. Seminifer tübül hasarı iyice artmış ve tübül lümenlerinde dejenere halde spermatojenik hücreler

gözlenmiş. Hasar nedeniyle spermatojenik hücre ve sperm sayısında ciddi azalma gözlenmiştir.

Zencefilin sulu ekstresi ile birlikte uygulanan 2. grupta ise ortaya çıkan histopatolojik değişiklikler daha az gözlenmiştir. Hatta seminifer tübüllerde normal halini koruma ve spermatojenik katmanlarda normale yakın durum izlenmiş.

Morfometrik sonuçlara göre seminifer tübüllerinin çaplarında metalaksil ile indüklenenlerde belirgin küçülme gözlenirken zencefil ekstresi ile birlikte uygulanan 2. grupta yalnızca metalaksil uygulanan 1. gruba göre belirgin artış kaydedilmiştir. Yalnızca zencefil ekstresi uygulaması, belirgin bir değişim yaratmamıştır.

Polisakkaritler açısından incelendiğinde, *Tunica albuginea* ve seminifer tübüllerinde polisakkarit miktarı metalaksil uygulanan grupta azalma gösterirken bu azalma 3. haftada başlayıp 6. haftada maksimuma ulaşmıştır. Zencefil ekstresi uygulaması ise normal değerlere yaklaştırmıştır.

Total proteinler olarak bakıldığında gerek nükleus proteini gerekse sitoplazmik proteinlerde belirgin azalış izlenmiştir. Hatta 6. haftada spermatojenik hücre hasarı nedeniyle proteinlerin diffüze olduğu gözlenmiştir. Zencefil ekstresi uygulaması ile bazı hücreler protein içeriğini korumaya çalışsa da normal haline dönememiştir.

Sperm baş kısmı anomalileri metalaksil etkisi ile oluşması beklenen anomalilerdendir. Bu anomaliler muz şeklinde, kancasız veya amorf şekilli olma tipindedir. Bu yapılar metalaksil uygulanan 1. grupta oldukça fazla gözlenirken zencefil ekstresi ile birlikte uygulanan 2. grupta anormal baş kısmına sahip spermelerde belirgin şekilde azalma gözlenmiştir.

Sonuç olarak zencefilin, histolojik ve histokimyasal olarak ortaya çıkan zararlı ve anormal değişimlerin ortaya çıkışını baskıladığı hatta hücrenin ve yapıların kendini onarımına destek olduğu gözlenmiştir. Sahip olduğu androjenik ve anti-oksidan etkileri sayesinde üreme sisteminde destekleyici etki göstermiştir (Sakr ve Shalaby 2011).

Zencefilin erkek üreme fonksiyonları üzerine etkisi ve bu etkisinin altındaki mekanizmaları incelemek için yapılan bir çalışmada zencefilin suda maserasyon ile hazırlanan ekstresi kullanılmış ve 36 yetişkin erkek fare 12'li 3 gruba ayrılmış. İkinci gruba 500 mg/kg, üçüncü gruba 1000 mg/kg ekstre uygulanmış ve ilk grup kontrol grubu olarak ayrılarak sadece distile su uygulaması yapılmıştır. Organ ağırlığı,

epididimal sperm sayısı, hareketliliği, yaşayabilirliği, morfolojisi, seminal fruktoz, testikular MDA ve serum testosteronu saptaması yapılmıştır.

Uygulama ile seminal testis ve prostat bezinin ağırlığında değişim olmazken 28 gün boyunca 1000 mg/kg uygulanan grupta testis ve epididimis ağırlığında belirgin şekilde artış görülmüştür. Sperm sayısı ve hareketliliğinde de süreklilik ve doza bağımlı olarak artış kaydedilmiştir. Serum testosteron seviyelerinde belirgin artış gözlenirken MDA düzeyinde azalma gözlenmiştir. MDA seviyelerindeki azalma en çok 28 gün 1000 mg/kg uygulanan grupta gözlenirken en az 14 gün 500 mg/kg uygulanan grupta gözlenmiştir. Fruktoz seviyesinde herhangi bir değişim tespit edilmemiştir.

Artan testosteron seviyeleri testis ve epididimis ağırlığında artışa neden olurken androjenlerin gelişme, büyüme ve fonksiyonlarını yerine getirme gibi erkek üremesi üzerindeki etkileri göz önüne alındığında zencefilin olumlu etkisi bu amaçla kullanımının önemini açıklamaktadır. Epididimis ağırlığını artırması ile sperm hareketliliğinde artışa neden olurken spermin üreme yetkinliğini de artırmaktadır. Malonaldehitin üreme sistemi üzerindeki etkisi de lipid peroksidasyonu sonucu açığa en çok çıkan aldehit olması ve sperm kalitesi ve fonksiyonu üzerine toksik etkili olan reaktif oksijen türevlerinin inhibitörü olup; zencefilin malonaldehit seviyelerini düşürmesi olarak açıklanabilir.

Bu sonuçlara göre zencefilin erkek farelerde doğurganlık özelliğini olumlu etkilediği tespit edilmiş olup bunu da anti-oksidan ve androjenik aktiviteleri ile sağladığı görülmektedir (Morakinyo ve ark. 2008).

2.2.6.3. Anti-mikobakteriyel ve Anti-mikrobiyal Aktivite

Zencefil ekstreleri alkaloit, tanen, steroid, terpenoit ve fenolik bileşikler açısından zengindirler. Yapılarındaki bu fitokimyasal bileşiklerin varlığı anti-mikrobiyal etkiyi oluşturmaktadır.

Zingiber officinale Roscoe rizomlarının fitokimyasal ve anti-mikrobiyal aktivitesinin incelemesinin yapıldığı bir çalışmada, etil asetat ekstresinden 2 bileşik elde edilmiş ve gram negatif ve gram pozitif bakteriler ile mantarlar üzerinde anti-mikrobiyal aktivite testleri yapılmıştır. Elde edilen bileşikler; nonil-3-fenilpropanoat ve 8-heptil-12-propildekanol ile yapılan difüzyon testi sonuçları Tablo 2-17'de görülmektedir.

Tablo 2-17: Zencefilin etil asetat ekstresinin çeşitli mikroorganizma ve mantarları inhibisyon çapları (mm) – Emmanuel ve ark. (2014)’ten

	İnhibisyon Alanı					Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu	
Mikro organizma	Tetrasiklin	Griseofulvin	Bileşik 1	Bileşik 2	Kontrol	Bileşik 1	Bileşik 2
Bakteri							
<i>Escherichia coli</i>	14±0.5	-	30,5±0,5	29±1	0	>6,69	>5,08
<i>Listeria monocytogenes</i>	18±0	-	49±1	41,5±0,5	0	>6,69	>5,08
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	18±0	-	33,5±0,5	24±1	0	>6,69	>5,08
<i>Staphylococcus aureus</i>	22±0,5	-	14,5±0,5	5,5±0,5	0	>6,69	>5,08
<i>Bacillus cereus</i>	14±0	-	20,3±1,2	23±0,8	0	>6,69	>5,08
<i>Enterococcus faecalis</i>	13±0	-	28,5±0,5	18,5±0,5	0	>6,69	>5,08
<i>Bacillus subtilis</i>	14±0	-	30,5±0,5	26±1	0	>6,69	>5,08
Mantar							
<i>Aspergillus flavus</i>	-	22±1	31,5±1,5	10,5±0,5	0	3,34	5,08
<i>Aspergillus parasticus</i>	-	18±0	15,5±0,5	5,5±0,5	0	5,01	3,81
<i>Candida tropicalis</i>	-	20±0,5	29,0±1,0	19,5±0,5	0	5,01	5,08
<i>Candida lusitaniae</i>	-	15±0	34,0±1,0	19,5±0,5	0	5,01	5,08

<i>Cryptococcus neoformans</i>	-	16±1	32,5±0,5	23±1	0	5,01	5,08
--------------------------------	---	------	----------	------	---	------	------

Sonuç olarak her iki etil asetat ekstresi de anti-fungal ve anti-bakteriyel olarak oldukça iyi etki göstermişlerdir. İlk bileşik olan nonil-3-fenilpropanoat için minimum inhibisyon konsantrasyon oranı 3,34 mM – 5,08 mM aralığı olarak hesaplanırken ikinci bileşik olan 8-heptil-12- propildekanol için 3,81 mM – 5,08 mM aralığı olarak hesaplanmış (Emmanuel ve ark. 2014).

İlaca dirençli ve klinik olarak önemli 9 bakteri üzerinde yapılan çalışmada zencefil ve sarımsak ekstralarının inhibisyon etkileri araştırılmıştır. Su, etanol ve metanol ekstralarının kullanıldığı deneyde *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Shigella sonnei*, *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* kullanılmıştır. Anti-mikrobiyal araştırma için disk difüzyon metodu kullanılmış ve kullanılan ekstraların farklılığı ve bakterilerin çeşitliliği nedeniyle geniş bir anti-bakteriyel etki spektrumu ortaya çıkmıştır.

Genel olarak zencefilin metanol ve etanol ekstralarının sulu ekstrele göre daha etkili olduğu gözlenmiştir. *Escherichia coli* için zencefilin etanol ekstresinin daha etkili olduğu izlenirken hem etanol hem de metanol ekstrenin *Shigella sonnei* üzerinde oldukça etkili olduğu görülmüştür. Zencefil ekstralarının anti-bakteriyel aktivitesi ölçümünde bölgesel inhibisyonu çap (mm) olarak ölçüldüğünde etkinlik sırası Tablo 2-18'deki gibi olmuştur.

Tablo 2-18: Zencefilin çeşitli ekstralarının anti-bakteriyel aktivite ölçümü inhibisyon çapları (mm) – Gull ve ark. (2012)'den

	Sulu ekstre	Etanol ekstresi	Metanol ekstresi
<i>Escherichia coli</i>	12,3 ± 0,27	15 ± 0,47	14,5 ± 0,27
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13 ± 0,47	14 ± 0,94	13,6 ± 0,54
<i>Bacillus subtilis</i>	12,3 ± 0,27	13,6 ± 0,27	11,3 ± 0,27
<i>Shigella sonnei</i>	11,6 ± 0,27	15 ± 0,47	15 ± 0,47

<i>Staphylococcus aureus</i>	13 ± 0,47	13 ± 0	14,3 ± 0,27
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11 ± 0	11 ± 0	12 ± 0,81
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12,6 ± 0,27	15 ± 0,47	12 ± 0
<i>Salmonella typhi</i>	11 ± 0	11,3 ± 0,27	11,7 ± 0,32

Ekstrelerdeki bu etki farkları, zencefildeki anti-bakteriyel etkili etken maddelerin organik çözücülerdeki çözünme miktarındaki değişiminden kaynaklanmaktadır. Çalışmada ayrıca incelenen MIC (minimum inhibisyon konsantrasyonu) değerlerine bakıldığında zencefilin etanol ve metanol ekstrelerinde sulu ekstreler göre daha düşük MIC değeri kaydedilmiştir. MIC değerleri, metanol ekstrelerde *Bacillus subtilis* (0,3 mg/ml), *Escherichia coli* (0,08 mg/ml), *Pseudomonas aeruginosa* (0,4 mg/ml) ve *Staphylococcus epidermidis* (0,05 mg/ml) olarak kaydedilirken etanol ekstrelerinde *Klebsiella pneumoniae* (0,05 mg/ml), *Staphylococcus aureus* (0,3 mg/ml) ve *Salmonella typhi* (0,08 mg/ml) olarak kaydedilmiştir. *Shigella sonnei* (0,05 mg/ml) için ise hem etanol hem metanol ekstrelerinde aynı değer saptanmıştır (Gull ve ark. 2012).

Zencefilin anti-mikobakteriyel özelliği ve içeriğindeki gingerol'lerin etkinlik karşılaştırması çalışması yapılmıştır. Çalışmada kullanılan *Mycobacterium avium* normal koşullarda toprakta, suda ve gıda maddelerinde bulunan anaerobik bir parazit olup dünya nüfusunun %70 oranında maruz kaldığı ancak sağlam immun sistemleri sayesinde bir rahatsızlık yaşanmadığı bilinmektedir. Ancak AIDS hastaları tam tersi şekilde zayıf bağışıklıkları nedeniyle bu parazit ile de enfeksiyona açıktırlar. Akciğer rahatsızlıkları ön planda olsa da ilerleyen zamanlarda tüm vücutta yayılım ortaya çıkmaktadır.

Mycobacterium tuberculosis ise tüberküloz hastalığına yol açan patojendir. Birçok antibiyotik bu bakteri türünün bazılarına karşı etkisizdir. Örneğin Amerika'da görülen W-türü için etkili bir ilaç bilinmemektedir. İlaça karşı gelişen bu direnci azaltmak adına normalde 1 yıl olan tedavi süresi, tedavi protokolüne rifampisin de eklenmesi ile 6 aya düşürülmüştür. Ancak yine de direnç gelişiminin önüne geçilmesi güçtür.

Bu bilgiler ışığında yeni araştırmalar bitkisel kaynaklara yönelmiş ve zencefilin anti-mikrobiyal ve anti-mikobakteriyal özelliği ile *Mycobacterium avium* ve *Mycobacterium tuberculosis* patojenlerini inhibe etmesinden yola çıkılarak bu çalışma gerçekleştirilmiştir.

Taze zencefilin metilenklorid ekstraksiyonu sonucu elde edilen yağı altın renginde ve karakteristik kokuludur, taze zencefil ağırlığının %0.55'ine denk gelmektedir. 100 µg/ml konsantrasyonda ham ekstre hem *Mycobacterium avium* hem de *Mycobacterium tuberculosis* patojenlerini inhibe etmiştir. Yarı-ham kalıntılardan taze zencefilin ağırlıkça %0.2'sine denk gelen 2. kalıntı etkili olduğundan detaylı incelenmiş ve içeriğindeki 6-gingerol, 8-gingerol ve 10-gingerol ön plana çıkmıştır. Bu etken maddelerin minimum inhibisyon konsantrasyonları ölçülmüş ve en etkili olanın *Mycobacterium avium* patojenini 25 µg/ml konsantrasyon ile inhibe eden 10-gingerol olduğu saptanmıştır. 10-gingerol *Mycobacterium tuberculosis* üzerinde ise 50-100 µg/ml konsantrasyonlarda etkinlik göstererek daha düşük etki göstermiştir. 10-gingerol'ün diğerlerinden daha yüksek etki göstermesi lipofil farklılığı ile açıklanabilmektedir (Hiserodt ve ark. 1998). (Tablo 2-19)

Tablo 2-19: Zencefil gingerollerinin minimum inhibisyon konsantrasyonları – Hiserodt ve ark. (1998)'den

	<i>Mycobacterium avium</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
10-gingerol	25 µg/ml	50 µg/ml
8-gingerol	50 µg/ml	50 µg/ml
6-gingerol	>100 µg/ml	>100 µg/ml

Zencefilin anti-mikrobiyal aktivitesinin incelendiği başka bir çalışmada *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Listeria monocytogenes* bakterileri ile zencefilin sulu-etanol ekstresi ve metanol ekstreleri kullanılmıştır. Sonuçlara bakıldığında anti-bakteriyel aktivite olarak %50 sulu etanol ekstre çalışmasında zencefilin 1000 µg/ml konsantrasyonda en etkili olduğu ve *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* ve *Klebsiella*

pneumonia üzerinde oldukça etkili olduğu gözlenmiştir. *Pseudomonas aeruginosa* ve *Proteus vulgaris* bakterilerinde ise etanol ekstresi etkisiz kalırken %50 sulu etanol ekstresi çok yüksek olmasa da etkili olmuştur. Sonuçlara göre zencefil ekstresinin yüksek oranda anti-bakteriyel aktivite gösterirken yan etki göstermemesi nedeniyle tercih edilebilirliği kaydedilmiştir ve çalışma sonuç değerleri Tablo 2-20 ile Tablo 2-21’de gösterilmiştir (Abd-Alrahman ve ark. 2013).

Tablo 2-20: Zencefilin aktivitesinin ortalama diyetre çapı (mm) - Abd-Alrahman ve ark. (2013)’den

	%50 Sulu Etanol Ekstresi (µg/ml)			Etanol Ekstresi (µg/ml)		
	250	500	1000	250	500	1000
<i>Bacillus subtilis</i>	7	8,5	9	6	6	7
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	7,0	8	-	-	6
<i>Proteus vulgaris</i>	4	5	6,5	-	-	-
<i>Escherichia coli</i>	6	7	9,5	6	6	7,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	7	8	-	-	-

Tablo 2-21: Zencefilin %50 sulu-etanoldeki ekstresinin minimum inhibisyon konsantrasyon oranı - Abd-Alrahman ve ark. (2013)’den

Bakteri	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
<i>Bacillus subtilis</i>	62,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	31,25
<i>Proteus vulgaris</i>	31,25
<i>Escherichia coli</i>	62,5

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	31,25
<i>Klebsiella pneumonia</i>	62,5
<i>Listeria monocytogenes</i>	31,25

Yapılan bir başka anti-bakteriyel aktivite çalışmasında *Zingiber officinale* rizomları ve *Centrosema pubescens* yapraklarının etanol ekstreleri kullanılarak siprofloksasin ve ketokonazol ile pozitif, dimetilformamit ile negatif kontrol olarak zencefilin su ve etanol ekstreleri etkinlik açısından incelenmiştir. Deneyde 4 bakteri (*Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli*) ve 1 mantara (*Candida albicans*) karşı anti-mikrobiyal aktivite araştırması yapılmıştır. Zencefil *Candida albicans*'a karşı ketokonazole benzer etki göstermiştir. Zencefilin oldukça yüksek düzeyde etki gösterdiği bakteri 150 mg/ml dozda kullanıldığında *Salmonella typhi* olmuştur. Hatta bu etki siprofloksasine eşdeğer sayılabilecek kadardır. *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* üzerinde yapılan deneylerde etkinlik görülebilmesi için yüksek konsantrasyonlarda bitki ekstresi kullanılması gerekmiştir. Bu da etkinin doza bağımlı olarak değiştiğini göstermektedir. Alınan sonuçlara göre etanol ekstresi su ekstresine göre çok daha etkili olmuştur (Ladipo ve ark. 2011). Veriler Tablo 2-22 ve Tablo 2-23'de gösterilmiştir.

Tablo 2-22: Etanol ekstresinin inhibisyon alanları (mm) – Ladipo M.K. ve ark. (2011)'den

Organizma	Konsantrasyon (mg/ml)			Siprofloksasin (100 mg/ml)	Dimetilformamit (1ml)
	50	100	150		
<i>Salmonella typhi</i>	15	16	20	21	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	10	10	19	0

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	7	6	24	0
<i>Escherichia coli</i>	10	10	12	10	0
<i>Candida albicans</i>				Ketakonazol	
	3	2	2	3	0

Tablo 2-23: Sulu ekstrenin inhibisyon alanları (mm) – Ladipo ve ark. (2011)’den

Organizma	Konsantrasyon (mg/ml)			Siprofloksasin (100 mg/ml)	Dimetilformamit (1 ml)
	50	100	150		
<i>Salmonella typhi</i>	16	12	7	25	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	5	6	21	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	5	6	11	0
<i>Escherichia coli</i>	7	5	1	10	0
<i>Candida albicans</i>	Ketakonazol				
	1	4	2	4	0

Bir başka anti-mikrobiyal aktivite sonucu olarak da şu çalışmanın sonuçları gösterilebilir. Çalışmada zencefilin daha etkili olduğu bilinen etanol ve metanol ekstraktları ile çalışılmış ve minimum inhibisyon konsantrasyonu ölçümleri yapılmıştır. Buna göre zencefil *Escherichia coli* ve *Escherichia faecalis* üzerinde özellikle etkili olmuş ve metanol ekstresi ile daha yüksek etki elde edilmiştir (Bhargava ve ark. 2012). Sonuçlar Tablo 2-24’te gösterilmiştir.

Tablo 2-24: Zencefilin minimum konsantrasyon değerleri – Bhargava ve ark. (2012)’den

	Etanol ekstresi (mg/m)	Metanol ekstresi (mg/m)
<i>Escherichia coli</i>	2±0,04	3,5±0,02
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2±0,01	1,75±0,09
<i>Staphylococcus aureus</i>	2±0,02	1,75±0,08
<i>Escherichia faecalis</i>	2±0,06	3,5±0,01

Diş rahatsızlıkları hayat kalitesini etkileyen önemli durumlardır. Basit çürükler bile tedavi edilmediğinde daha da büyüyerek sistemik problemlere yol açabilmektedir. Ağız boşluğunda bulunan bakteriler de dental plak, diş taşı ve diş çürüğü oluşumunda önemli role sahiptir. *Streptococcus mutans* da bu bakterilerden olup etkinliğinin azaltılması ve yok edilmesi için klorheksidin ve florid gibi anti-mikrobiyal ajanlar tercih edilmektedir. Oldukça etkili olmalarına rağmen sürekli kullanım zorluğu, kötü tat, oral mukoza hasarı ve lekelenme gibi yan tesirleri nedeniyle daha az yan etkili ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun için yapılan bu çalışmada tarçın ve zencefilin anti-mikrobiyal, anti-inflamatuar ve anti-oksidan özelliklerinden yola çıkılarak sulu ekstrelerinin *Streptococcus mutans* ve *Lactobasilus* bakterileri üzerindeki etkileri incelenmiş ve karşılaştırılmıştır.

15 kadın ve 27 erkekten oluşan 42 kişilik gruptan alınmış oral mukus örnekleri *Streptococcus mutans* bakteri inkübasyonu için Mitis-Salivarius Basitrasin Agar’ına ve *Lactobasilus* inkübasyonu için Rogosa Selektif *Lactobasil* Agar’ına aşılanmıştır. Kullanılan tarçın ve zencefilin sulu ekstreleri 50 mg/ml, 100 mg/ml ve 150 mg/ml konsantrasyonlarda olmuştur.

Zencefilin sulu ekstresini tüm konsantrasyonlarda her iki bakteri üzerinde etkili olsa da *Lactobasilus* bakterileri üzerinde *Streptococcus mutans* bakterilerine göre daha etkili olduğu gözlenmiştir. Çalışmadaki diğer ekstre olan tarçın ekstresi ile karşılaştırıldığında ise bu çalışmada kullanılan konsantrasyonlarda tarçının zencefile göre daha yüksek anti-mikrobiyal etki gösterdiği tespit edilmiştir. Ancak daha yüksek

konsantrasyonlarda zencefilin *Lactobasilus* bakterisi üzerinde daha etkili olacağı öngörülmüştür (Al-Duboni ve ark. 2013). Elde edilen veriler Tablo 2-25’de gösterilmiştir.

Tablo 2-25: Konsantrasyon – büyüme hızı oranları – Al-Duboni ve ark. (2013)’den

Konsantrasyon	Kontrol Grubu	50 mg/ml	100 mg/ml	150 mg/ml
Tarçın / <i>Streptococcus mutans</i>	0	18,71	22,42	24,71
Tarçın / <i>Lactobasilus</i>	0	23,42	25,85	29,42
Zencefil / <i>Streptococcus mutans</i>	0	8,28	13,57	15,14
Zencefil / <i>Lactobasilus</i>	0	14,42	20,71	30

2.2.6.4. Anti-helmintik Aktivite

Zingiber officinale, *Ficus religiosa*, *Cucurbita mexicana* ve *Allium sativum* bitkilerine ait drogların anti-helmintik etkisinin incelendiği bir çalışmada koyun bağırsağından alınan *Haemonchus contortus* parazitleri ile hazırlanan 5 deney besiyeri ve bir kontrol besiyeri kullanılmıştır. 200’er gram drog ile hazırlanan metanol ekstraktları besiyerine ekildikten sonra alınan sonuçlara göre zencefilin parazitlerin tamamını 2 saat sonunda öldürmüş olduğu tespit edilmiştir. Etkinliği karşılaştırıldığında *Ficus religiosa* ve *Allium sativum* da %100 etkili olmuş ancak 4. ve 6. saatin sonunda bu etkiyi göstermişlerdir. *Cucurbita mexicana* ise 6. saatin sonunda parazitlerin tamamını öldürememiştir. Sonuç olarak zencefilin gerek sabit yağı gerekse uçucu yağı sayesinde oldukça iyi bir anti-helmintik drog olduğu söylenebilmektedir (Iqbal ve ark. 2011).

Zencefilin anti-helmintik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada koyun bağırsağındaki iplik kurtlarının yumurtaları üzerinde etkinliği izlenmiştir. Koyunlar 1. grup negatif kontrol, 2. grup 7.5 mg/kg levamisol uygulanan, 3. ve 4. gruplar 1 g/kg ve 3 g/kg toz zencefil droğu uygulanan, 5. ve 6. gruplar da zencefilin sulu ekstresinin uygulandığı gruplar olarak 4’lü 6 gruba ayrılmışlardır.

5 günün sonunda 1 g/kg ve 3 g/kg toz zencefil uygulanan 3. ve 4. gruplarda alınan sonuçlar incelendiğinde zencefilden orta-düşük bir sonuç alınmıştır. 10 günün sonunda ise 3 g/kg uygulanan 4. grupta etkinin süreye bağımlı olarak yükseldiği ve 3. gruptan daha yüksek olarak, yumurtaları %25,6 azalttığı kaydedilmiştir. Zencefilin sulu ekstresinin uygulandığı 5. ve 6. gruplarda beşinci günün sonunda 1 g/kg uygulama sonucunda iplik kurdunun yumurtalarında %12,1 azalma izlenirken bu oran 3 g/kg uygulama yapılan 6. grupta %24,7 olmuştur. Onuncu günün sonunda ise 1 g/kg uygulamada alınan sonuç 5. güne göre belirgin olarak değişmezken 3 g/kg uygulanan 6. grupta %66,6 oranına ulaşmıştır.

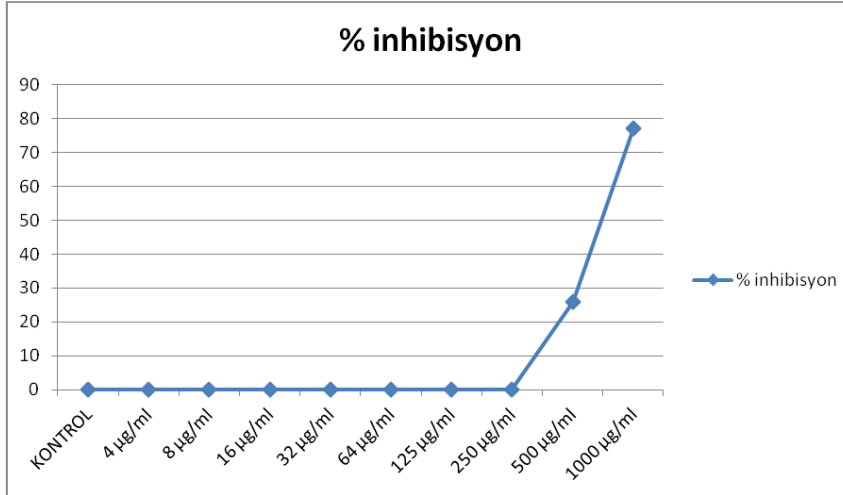
Koyundaki iplik kurdu yumurtalarının nörotransmitter olarak asetilkolini kullandığı ve zencefilin bağırsaklardaki prokinetik aktiviteyi kolinerjik reseptörleri etkileyerek arttırdığı ve levamizolün de paraliz edici etkisini bu nöromusküler birleşme noktalarını aktive ederek gösterdiği düşünüldüğünde zencefilin bu anti-helminetik aktivitesinin içeriğindeki kolinerjik etkili maddeler sayesinde gösterdiği söylenebilir (Iqbal ve ark. 2006).

2.2.6.5. Anti-leishmanial Aktivite

Nigella sativa ve *Zingiber officinale* bitkilerinin uçucu yağlarının anti-leishmanial etkinliklerinin araştırıldığı bir çalışmada *Leishmania* parazitleri farklı konsantrasyonlarda hazırlanan bitkisel yağ ekstresi - besiyeri karışımına ekilmiştir. Sonrasında parazitler sayılmış ve IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır.

Zingiber officinale ekstresinin 4, 8, 16, 32, 64, 125 ve 250 µg/ml konsantrasyonlarında parazitlerin üremesini inhibe etmediği, 1000 µg/ml konsantrasyonda ise üremeyi %77 oranında engellediği görülmüş ve *Zingiber officinale* için IC₅₀ değeri 961,538 µg/ml olarak bulunmuştur. Çalışma grafiği Şekil 2-3'de gösterilmiştir.

Sonuç olarak *Zingiber officinale* bitkisinin uçucu yağlarının *Leishmania infantum* promastigotlarına karşı *in-vitro* ortamda anti-leishmanial aktivitesinin varlığı tespit edilmiştir. *Zingiber officinale* uçucu yağının, tedavide kullanılan ilaçların uygulama zorluğu ve yan etkileri göz önüne alındığında anti-leishmanial tedaviye alternatif olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (Yılmazlı 2013).



Şekil 2-19: Zencefilin *Leishmania infantum* promastigotlarının üremesi üzerine etkisi – Yılmazlı (2013)’den

2.2.6.6. Anti-şiştozomiyazis Aktivite

Şiştozomiyazis hastalığına neden olan *Schistosoma mansoni* larvaları günümüzde praziquantel ile tedavi edilmektedir. Ancak kullanılan ilaç tedavisi ilerleyen zamanlarda ilaç direncini ortaya çıkarırken karaciğer dokusunda hemoraji gibi advers etkileri nedeniyle daha güvenilir tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun için yapılan yeni ve bitkisel ürün çalışmalarında zencefil de kanıtlanmış etkinliği ile ön plana çıkmaktadır.

Bu nedenle zencefilin şiştozomiyazis hastalığındaki etkinliğinin incelendiği bir çalışmada zencefilin etanol ekstresi ve praziquantel kullanılarak *Schistosoma mansoni* üzerindeki etkinliği karşılaştırılarak ölçülmüştür.

Normal kontrol grubu hariç 10’lu 12 gruba ayrılan 120 fareye zencefilin etanol ekstresi 4 ml ayçiçek yağı içinde uygulanmıştır. Grup detayları Tablo 2-26’da gösterilmiştir. Hastalanan gruptaki farelerin karaciğer dokularından larvalar alınarak tedavi uygulanan gruptaki larva ve yumurta sayılarındaki değişimler gözlenmiştir. Ayrıca kan örnekleri alınarak hidroksiprolin içeriği, nitrit konsantrasyonu, TNF- α (tümör nekroz faktörü- α), AFP (alfa-fetoprotein), IG-E (immün-globülin), IG-M, IG-G, IL-4 (inter-lökin), IL-10, IL-14, ALT (alanin amino-transferaz), AST (aspartat amino-transferaz), GGT (gama-glutamil trans-peptidaz), ALP (alkalen fosfataz) açısından incelenmiştir.

Tablo 2-26: Çeşitli dozlarda zencefilin anti-şiştözomiyazis etkinliği – Aly ve Mantawy (2013)’den

Grup	Grup Özelliği	Kurt mikt. azalma (%)	Yumurta Mikt. Azalma (%)	
			Karaciğer	Bağırsak
G1	Enfekte olmayan ve tedavi uygulanmayan	-	-	-
G2	Enfekte olmayan ve 500 mg/kg (vüc. ağı.) praziquantel uygulanan	-	-	-
G3	Enfekte olmayan ve 400 mg/kg zencefil ekstresi uygulanan	-	-	-
G4	Enfekte olmayan ve 400 mg/kg zencefil tableti uygulanan	-	-	-
G5	Enfekte olmayan ve kombine praziquantel ve zencefil ekstresi uygulanan	-	-	-
G6	<i>Schistosoma mansoni</i> ile enfekte edilmiş ve 45 günlük pozitif kontrol	0	0	0
G7	<i>Schistosoma mansoni</i> ile enfekte edilmiş ve 90 günlük pozitif kontrol	0	0	0
G8	Enfekte olup 45 gün geçmiş ve 500 mg/kg praziquantel uygulanan	94,6	87,5	96,7
G9	Enfekte olup 45 gün geçmiş ve 400 mg/kg zencefil ekstresi uygulanan	80,85	71,44	70,69
G10	Enfekte olup 45 gün sonra 400 mg/kg zencefil tableti uygulanan	89,36	80,36	72,98
G11	Enfekte olup 45 gün sonra kombine 500 mg/kg praziquantel ve 400mg/kg zencefil ekstresi uygulanan	97,6	90,19	97,5
G12	Enfekte edildikten 2 gün sonra 400 mg/kg zencefil ekstresi uygulanan	78,6	76,88	72,88
G13	Enfekte edildikten 2 gün sonra 400 mg/kg zencefil tableti	83,54	76,53	75,05

	uygulanan			
--	-----------	--	--	--

Sonuçlara bakıldığında zencefilin gerek tablet gerekse etanol ekstresi kullanılmış ve enfeksiyon ajanı verildikten sonra 3. gün uygulama yapılan G12 ve G13 gruplarında solucan kümesi ve yumurta sayımında belirgin azalma gözlenmiştir. Beklenen şekilde praziquantel ile tedavi uygulanan G8 grubunda azalma %94.6 gibi yüksek bir oranda olmuştur. 45 gün sonunda yapılan uygulamanın sonuçlarına bakıldığında ise G9 ve G10 gruplarında zencefilin yine hem tablet hem de ekstre ile alınan sonuçları birbirine yakın olmuş ve solucan kümesi ile yumurta sayısında belirgin azalış izlenmiştir. Praziquantel ile zencefil ekstresinin kombine olarak uygulandığı G11 grubunda beklendiği gibi tedavi ajanları tek tek kullanıldığında alınan etkiden daha yüksek etki elde edilmiştir. Sonuç olarak zencefil oldukça etkili olmakla beraber praziquantel ile elde edilenden daha az etki elde edilmiştir. Tablet ve ekstre olarak uygulamalar karşılaştırıldığında da tabletin daha etkili olduğu görülmüştür.

Granulom çapındaki azalmaya bakıldığında da benzer sonuçlar elde edilirken praziquantel ile elde edilen granulom çapı küçülmesi oldukça yüksek düzeyde olurken kombine zencefil ekstresi ve praziquantel kullanımı ile daha yüksek düzeyde küçülme izlenmiştir. Yalnızca zencefil tableti ve ekstresi uygulamasında ise enfekte edilip tedavi uygulanmayan pozitif kontrol grubuna göre belirgin olmayan bir küçülme izlenmiştir.

Kan değerlerine bakıldığında ise enfekte edilip tedavi uygulanmayan G6 ve G7 gruplarında karaciğer fibrozis oluşumunu açıklayan karaciğer hidroksiprolin ve serum AFP değerleri enfekte olmayan kontrol gruplarına göre çok ciddi bir yükseliş göstermiştir. *Schistosoma mansoni* etkisi ile XO, No, IgE, TNF- α , IL-12, IgG, IgM, IL-4 ve IL-10 düzeylerinde oldukça yükselme izlenmiştir. Ayrıca serum GGT, AST, ALT, ve ALP düzeylerinde enfekte olmayan normal kontrol grubuna göre ciddi yükselme gözlenmiştir. Zencefilin yalnız veya praziquantel ile birlikte uygulaması ile *Schistosoma mansoni* etkisi ile yükselen değerleri düzenleyerek düşürdüğü gözlenmiştir. İkisinin beraber uygulandığı G11 grubunda ise daha yüksek etki elde edilmiştir. Veriler Tablo 2-27'de belirtilmiştir.

Tablo 2-27: *Schistosoma mansoni* ile enfekte olup çeşitli uygulamalarda zencefilin kan değerlerine etkisi - Aly ve Mantawy (2013)'den

	G6 (enfekte 45 gün sonra)	G9 (enfekte ve zencefil uyg.)	G11 (enfekte ve przq+zencefil uyg.)
AFP (ng/ml)	75,23	13,11	10
TNF-α (pg/ml)	245,22	211,91	188,15
IgE (ng/ml)	156,00	48,20	49,20
IgG (ng/ml)	630,00	243,58	248,11
IgM (ng/ml)	235,78	59,90	56,10
IL-4 (pg/ml)	335,46	137,06	138,59
IL-10 (pg/ml)	480,20	222,00	226,00
IL-12 (pg/ml)	199,80	161,66	152,33

Sonuç olarak zencefil solucan kümesi ve yumurtası sayısını azaltarak anti-parazitik ve anti-helminetik etki göstermiş, tedaviye eklenerek *Schistosoma mansoni* etkisi ile yükselen karaciğer hidroksprolin, serum AFP ve inflamatuvar belirteçlerin düzeyini düzenleyerek anti-inflamatuvar, anti-oksidan ve immunmodülatör etki göstermiş ve zararlı etkilerden korumuş; granulom oluşumunu önleyerek karaciğer fibrozisini önlemiş ve anti-fibrotik etki göstermiş. ALT, ALP, AST ve GGT gibi serum belirteçlerini de düzenleyerek *Schistosoma mansoni* ile oluşan hepatopatiji önleyerek anti-hepatopatik etki göstermiştir. Nörodejeneratif hasarlara karşı koruma etkisi göstermiş ve immunprotektif bir terapötik ajan olarak değerlendirilebileceği izlenmiştir. (Aly ve Mantawy 2013).

Schistosoma mansoni larvalarına karşı zencefilin etil asetat ekstresinin etkinliğinin araştırıldığı başka bir çalışmada 20 şistozomiyazisli fare kullanılmıştır. Ve farelerin 10 tanesine %5 etanol içinde çeşitli dozlarda zencefil ekstresi verilirken diğer 10 tanesine yalnızca etanol verilmiştir. 24 saat, 48 saat ve 4 gün sonraki ölçümlerde kontrol grubu ile karşılaştırılarak veriler toplanmıştır.

Elde edilen sonuçlara göre 200 mg/l doz uygulamasında 24 saatin sonunda erkek larvaların tamamen öldüğü dişi larvaların da %99,6 düzeyinde öldüğü tespit edilmiştir. 12,5 mg/ml, 25 mg/ml ve 50 mg/ml doz uygulamaları hiçbir etkinlik göstermezken 100 mg/ml uygulamada ise yine erkek larvaların oldukça hassasiyet göstererek yüksek oranda öldüğü ancak dişi larvaların tam tersi şekilde yüksek oranda hayatta kaldığı gözlenmiştir.

48 saatin sonunda 200 mg/ml doz uygulaması erkek ve dişi tüm larvaları öldürmüş; 100 mg/ml doz uygulaması ilk 24 saatteki etkinliğinden daha yüksek etkili olsa da ölmeyen erkek ve dişi larvalar bulunmakta olup canlı dişi larva seviyesi oldukça yüksek kalmıştır.

4 günün sonunda ise hem 100 mg/ml hem de 200 mg/ml doz uygulaması tüm larvaları öldürmüştür.

12,5 mg/ml, 25 mg/ml ve 50 mg/ml dozlardaki uygulamaların etkinliği çok zayıf kalmış sadece 4. gün sonunda larva miktarını biraz azaltmıştır.

Enfeksiyon ajanının verilmesinden 55 gün sonra 5 günlük ardışık 150 mg/kg (30 mg/l) dozda zencefil ekstresi uygulamasında konakçıdaki kurtçuk kümelerinde ve yumurta sayılarında gerek oral yolla uygulamada gerekse subkütan uygulamada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bir değişim gözlenmemiştir.

Sonuç olarak zencefil yapısındaki aktif maddeler sayesinde *Schistosoma mansoni* larvalarına karşı etkinlik gösterirken bunu erkek kurtçuklarda daha etkin göstermiştir. Ancak dişi kurtçukların yumurta salımını belirgin ölçüde azaltırken kurtçuk kümelerinin sayısında belirgin azalma görülmemesi *in-vivo* olarak uygulamada zencefil ekstresinin intestinal bölgelerdeki *Schistosoma mansoni* larvalarına karşı subkütan uygulamalarda yetersiz olduğunu göstermiştir (Sanderson ve ark. 2002).

Zencefilin sulu ekstresinin *Schistosoma mansoni* üzerindeki etkisinin incelendiği diğer bir çalışmada 16 fareye 100±10'ar adet larva enjekte edilmiş ve ilk grup tedavi olmayan kontrol grubu, ikinci grup ise enjeksiyondan 5 hafta sonra başlayarak sonraki 5 hafta boyunca oral yolla hergün 500 mg/kg doz zencefil ekstresi uygulanan tedavi grubu olarak 2 grup oluşturulmuştur. Onuncu haftanın sonunda farelerde feçeste yumurta sayımı, hepatik dokularda yumurta sayımı ve dansite incelemesi, canlı kurtçuk sayımı ve karaciğer ve bağırsakta histolojik incelemeler yapılmıştır.

Canlı kurtçuk sayımında zencefil ekstresi uygulanan tedavi grubunda $11 \pm 0,73$ ortalama elde edilirken tedavi olmayan kontrol grubunda $23 \pm 1,38$ ortalama sayısı elde edilmiştir. Bu da zencefilin tamamen yok etmese de oldukça etkili olduğunu göstermektedir.

Zencefil grubunda hepatik dokulardaki yumurta yoğunluğu da kontrol grubuna göre belirgin düzeyde düşük olduğu izlenmiştir.

Feçesteki yumurta yoğunluğu inflamasyon artışı ile birlikte artmış ancak zencefil grubunda 5. ve 6. hafta sonunda herhangi yumurta oluşumuna rastlanmamış. 7., 8. ve 9. hafta sonrasında ise belirgin şekilde azalmıştır.

Mikroskopik incelemede kontrol grubundaki erkek kurtçuklarda tüberküller ile kaplı omurgamsı yapılar gözlenirken zencefil grubunda bu bölümlerin anormal biçime gelip bazılarının omurgamsı yapılarının erozyona uğradığı ve yüzeylerinde küçük lezyonlar; hatta bazı kurtçukların vantuz yapılarında da bozulmalar saptanmıştır.

Histopatolojik incelemede ise kontrol grubunda karaciğerde birçok inflamasyonlu granülom gözlenmiştir. Zencefil grubunda ise bu granülatöz inflamasyonlar hem boyut olarak hem de sayıca kontrol grubuna göre oldukça az gözlenmiştir. Zencefil grubundaki ortalama granülom çapı 450 ± 45 μm olurken kontrol grubunda 750 ± 40 μm ölçülmüştür. Hepatik lobüler yapı zencefil etkisi ile oldukça toparlanıp normal görüntüsüne kavuşmuş ancak bazı sinüzoidler ile lenfositler mevcut ve Kupffer hücreleri de hipertrofik şekilde gözlenmiştir.

Bağırsakların histopatolojik incelemesinde tedavi olmayan grupta mukoza, mukoza altı ve hatta bazı kas dokularda kronik inflamasyon ile birçok büyük granülomlar tespit edilmiştir. Zencefil grubunda ise dokunun kendini toparladığı, az miktarda ve gelişmemiş granülomlar şeklinde gözlenmiştir. Granülom çapları kontrol grubunda 530 ± 60 μm iken zencefil grubunda 190 ± 20 μm ölçülmüştür.

Praziquantel gibi anti-şiştozomal aktivite gösteren ilaçlar erkek parazitlerdeki yüzey topografisindeki değişimleri ve hücre zarını dişilere göre daha çok hedef alırlar. Çünkü bu ilaçlar yüzeyi ve zarı bozarak etkisini gösterirken parazitlerin de kan damarlarına tutunup beslenmesini önlerler. Zencefilin de bu şekilde etki ettiği düşünülmektedir.

Schistosoma mansoni parazitinin konak karaciğerinde oluşturduğu hasar karaciğer yağ, karbonhidrat ve protein metabolizması ile ilgili fonksiyonlarını yerine getirememesine ve böylece konakta genel hasara yol açar. Bağırsak ve kaslarda inceltme ve villus atrofileri gibi dejenerasyona ve konakçının savunma sisteminin yanıtı olarak ortaya çıkan kript hiperplazi'ye yol açarlar. Zencefil uygulaması, bu hasarlara bakıldığında tedavi olmayan kontrol grubuna göre inflamasyon oluşumunu da azaltmış ve az miktarda granülom ile sonuçlanmıştır (Mostafa ve ark 2011).

2.2.6.7. Anti-nematodal Aktivite

Anisakiasis, çiğ balık ürünlerinin tüketilmesi ile insanlara geçişi olan *Anisakis* larvaları ile gelişen bir hastalık olup daha çok Japonya'da görülmekte ancak birçok çiğ balık ürününün diğer ülkelerde de artan tüketimi ile yaygınlaşmaktadır. Bu larvalara *Perilla* yaprağında bulunan perilaldehit ve perilalkol etken maddelerinin öldürücü etki ettiği bilinmektedir (Kasuya ve 1990).

Yapılan çalışmada zencefilin de etkisi ve etkisini içeriğindeki hangi etken maddelerle gösterdiğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Zencefilin metanol ekstresi kullanılarak yapılan çalışmada metanol kurutulduktan sonra eter ve su ile çözündürülerek ilk fraksiyon eter+eter+eter+eter ile dilüe edilen ekstre, ikinci fraksiyon eter+eter+eter+su+eter ile dilüe edilen ekstre, üçüncü fraksiyon eter+eter+su+eter ile dilüe edilen ekstre ve dördüncü fraksiyon eter+su+eter ile dilüe edilen ekstre olacak şekilde 4 fraksiyona ayrılmıştır.

Birinci fraksiyon ile doz-bağımlı olarak yapılan çalışmada %1'lik konsantrasyonda tüm larvalar ölürken, %0,5'lik konsantrasyonda yaklaşık %69,4 ölüme karşın spontan hareket kaybı %100 olmuştur. %0,25'lik konsantrasyonda ise hareket kayıp oranı yaklaşık %63'te kalırken ölüm oranı yaklaşık %7,4'te kalmıştır. Etkinliğinin yüksekliği ekstredeki 6-şogaol'ün 0,51 mg/ml ve 6-gingerol'ün 10,84 mg/ml yoğunluğundaki konsantrasyonlarından kaynaklanmaktadır. 6-şogaol'ün 62,5 µg/ml ve üzerinde ve 6-gingerol'ün 250 µg/ml ve üzerindeki konsantrasyonlarının larvaların tamamını öldürdüğü belirlenirken, tedavide kullanılan pyrantel pamoat etken maddesinin 1 mg/ml konsantrasyonda bile etki göstermediği belirlenmiştir. 6-gingerol'ün 50 µg/ml konsantrasyonda tek başına etki göstermediği tespit edilirken 2,5 µg/ml 6-şogaol ile birlikte larvaların %23,8'ini öldürerek sinerjistik etki gösterdiği belirlenmiştir.

6-şogaol'ün minimum etkili olan 62,5 µg/ml konsantrasyonda 4 saat sonunda larva hareketleri durmuş ve 16 saatin sonunda tamamı ölmüştür. Diğer kültürlerde de 8 saatin sonunda hareketlenme dururken 16 saatin sonunda 6-gingerol'ün 250 µg/ml konsantrasyonunda % 60 larva ölümü görülmüş ve tuz çözeltisinin %2,5'luk konsantrasyonunda % 36 larva ölümü kaydedilmiştir.

Sonuç olarak zencefilin içeriğinde bulunan 6-şogaol'ün minimum etkili dozda gösterdiği etki perilaldehit ile karşılaştırıldığında doz açısından %50'sine denk gelmektedir. Bu da etkisinin ne kadar yüksek olduğunu göstermektedir (Goto ve ark. 1990).

2.2.6.8. Anti-hidatik aktivite

Zencefilin *Echinococcus granulosus*'un oluşturduğu kistik ekinokok hastalığında anti-hidatik olarak kullanımı ve immun-modülatör etkisi incelenmiştir. *Echinococcus granulosus*'un yumurtaları ile bulaşan bu hastalıkta oluşan kist ve içindeki protozoalar hedef alınarak tedavi amaçlanmaktadır. Tedavide kullanılan benzimidazol karbamat türevleri, amfoterisin-B ve praziquantel gibi sentetik ilaçlar bazı durumlarda yetersiz kalmakta ve karaciğer toksisitesi oluşturabildiğinden yeni ve bitkisel ilaçlara yönelim olmuştur.

Zencefilin sulu ekstresi ile yapılan çalışmada kist zarına ve protozoalara karşı etkinliği incelenirken 6-gingerol'ün de etkinliği araştırılmıştır. Ayrıca nitrik oksit (NO) oluşumuna etkisi ve interferon-γ (IFN-γ) ile etkinliği de incelenmiştir.

20 kistik hidatik hasta ile 10 sağlıklı denek kullanılarak yapılan çalışmada zencefilin, kist duvarını süre bağımlı olarak dağıttığı izlenmiştir. 60-72 saat öncesindeki uygulamalarda küçük deformasyonlar izlenirken bu saat aralığında kist duvarı bütünlüğünü yitirmiştir. Doza bağımlı olarak protozoalar üzerinde membran ve kanca yapısı ile küreciklerin homojenitesini bozarak sitotoksik etki göstermiştir. Ayrıca vantuz ve membranın kontraktilesini de engellemiştir. 6-gingerol'ün zencefil ekstresinden daha düşük etki gösterdiği kaydedilmiştir. Zencefil için 24 saatlik sürede 1 µg/ml doz ile %81,80 etki alınırken 100 µg/ml doz ile %89,72 parazit ölümü kaydedilmiştir. 48 saatlik uygulamada 100 µg/ml doz ile %100 etki alınmıştır.

Zencefilin 6-gingerol ile birlikte uygulamasında IFN- γ ile sinerjistik etki oluşmuş ve tek başına uygulamalara göre çok daha yüksek skolosidal etki elde edilmiştir.

Zencefil ve 6-gingerol'ün NO üzerine etkisine bakıldığında skolosidal etkiyi gösteren IFN- γ etkisi ile üretimi artan nitrik oksit artışını durdurmuş ve miktarını azaltmıştır. Sonuç olarak zencefil kist duvarının yapısını bozarak protozoaların açığa çıkmasını ve böylece konak immun sistemi tarafından etkisiz hale getirilmesini sağlayarak anti-hidatik etkisini göstermiştir (Amri ve Touil-Boukoffa 2016).

2.2.6.9. Diyabette Anti-inflamatuvar, Anti-oksidan ve Anti-diyabetik Aktivite

Diyabet hastalığının oluşum sürecinde oksidatif stresin önemli payı olduğu ve beta hücrelerinin reaktif oksijen taneciklerine karşı zayıf anti-oksidan kapasitesi olduğu düşünülerek streptozotosin ile MDA seviyesi ve serbest radikal düzeyi yükseltile ve böylece diyabet oluşturulan farelerde MDA, SOD, CAT ve GSH aktivitesi ile düzeylerine bakılarak zencefil ekstresi uygulamasının oksidatif stres üzerine etkisi araştırılmıştır.

Ayrıca çalışmada TNF- α 'nın etkili bir sitokin olduğu ve artan sitokin seviyelerinin gerek tip-1 gerekse tip-2 diyabette β -hücre hasarı ve ölümüne yol açarak diyabet oluşumunda katkısı olduğu ve insülin direnci, kanser ve diğer otoimmun hastalıklara yol açtığı göz önüne alınarak TNF- α düzeyine bakılarak da zencefilin anti-inflamatuvar etkinliği izlenmiştir.

Çalışmada zencefilin sulu ve etanol ekstratlarıyla 6'şarlı 6 gruba ayrılan 36 fare üzerinde çalışılmış. Kontrol grubu dışındaki 2.,3.,4. ve 5. gruplara diyabet oluşumu sağlanması amacıyla 0,1M sodyum sitrat içinde 45 mg/kg streptozotosin uygulanmıştır.

- 1.grup: Normal kontrol grubu
- 2.grup: Diyabetik kontrol grubu
- 3.grup: Diyabetik + 250 mg/kg zencefil sulu ekstresi uygulanan
- 4.grup: Diyabetik + 500 mg/kg zencefil sulu ekstresi uygulanan
- 5.grup: Diyabetik + 250 mg/kg zencefil etanol ekstresi uygulanan
- 6.grup: Diyabetik + 500 mg/kg zencefil etanol ekstresi uygulanan

6 haftalık süre sonunda kan örneklerinde MDA, SOD, TNF- α , CAT, GSH ve açlık kan glikozu ölçümleri yapılmıştır. Streptozotosin uygulamasından 5 gün sonrasında farelerde glikozüri ve hiperglisemi görülmeye başlanmış.

Zencefilin sulu ve etanol ekstrelerinin uygulamaları ile diyabet oluşturulan fare gruplarında normal kontrol grubuna göre açlık kan glikozu düzeyinde belirgin düşüş sağlanmıştır. Uygulamayı takip eden kontrollerde belirgin düşüş gözlenmezken 6 haftalık çalışma süresinin sonunda kontrol grubuna göre belirgin düşüş kaydedilmiştir.

Lipid peroksidasyona etkisi incelendiğinde tüm dozlarda ve tüm gruplarda MDA düzeylerinde belirgin düşüş sağlamıştır.

Zencefil ekstresi uygulanmayan 2. grupta SOD ve CAT düzeyleri belirgin düşüşle izlenirken zencefil ekstresi uygulanan gruplarda belirgin yükseliş gözlenmiştir. Ancak tüm zencefil ekstresi uygulanan gruplarda SOD düzeyi normal kontrol grubunun altında kalmıştır. CAT düzeylerine etkiye bakıldığında sulu ekstrenin etanol ekstresine göre aynı dozlarda daha etkili olduğu gözlenmiştir.

GSH seviyesi de 2. grupta belirgin düşüş gösterirken zencefil ekstresi uygulanan gruplardan yalnızca 500 mg/kg ekstre uygulaması artış sağlamıştır. Tüm dozlarda gerek sulu ekstresi gerekse etanol ekstresinin uygulaması yapılan gruplarda normal kontrol grubuna göre belirgin düşüklük olduğu kaydedilmiştir.

Zencefil ekstresi, diyabetik farelerin olduğu zencefil ekstresi uygulanan gruplarda ekstre uygulanmayan 2. gruba göre artış gösteren tümör TNF- α düzeyini baskılayarak kaslarda ve adipoz dokuda artan insülin salgı sinyalinin artışını sağlar. Böylece inflamatuvar yanıtı da baskılayarak anti-inflamatuvar etki oluşturur.

Sonuç olarak zencefilin çalışmadaki gruplarda CAT, SOD ve GSH düzeylerini yükselterek anti-oksidatif savunmayı artırdığı ve böylece lipid peroksidasyon sonucu oluşan hücre hasar oluşumunun önüne geçtiği; ayrıca TNF- α düzeyini baskılayarak da anti-inflamatuvar yanıt oluşturduğu açıklanabilmektedir (Morakinyo ve ark. 2011).

2.2.6.10. Diyabetik Endekslere Etkisi

Zencefilin glisemik indeks ve insülin direncine etkisi incelenen randomize, çift körlü ve plasebo kontrollü çalışmada 88 tip-2 diyabetli hasta ile 2 grupta çalışılmıştır. 8 hafta boyunca zencefil grubuna günlük 3 g zencefil; plasebo grubuna ise yalnızca taşıyıcı uygulanmıştır. Çalışmanın başında ve sonunda kilo ve boy ölçümü yapılmış,

vücut kitle endeksleri hesaplanmış ve 12 saatlik açlığın ardından kan örnekleri alınmıştır. Çalışmadan önceki durumları, gıda ve enerji alımları da benzer olan gruplarda glisemik indeks, insülin hassasiyet indeksi ve VKİ'leri karşılaştırılmıştır.

Açlık kan şekeri kontrolünde zencefil grubunda ilk ve son ölçümlere göre %10,5 azalma gözlenirken vücut kitle endeksi ölçümlerinde belirgin farklılık gözlenmemiştir. Açlık insülin konsantrasyonu ve HOMA-İr değerleri her iki grupta da azalma gösterirken gruplar arasında belirgin farklılık gözlenmemiştir.

Sonuç olarak zencefil grubunda tip-2 diyabet ile bağlantılı endekslerde belirgin olumlu etki gözlenirken bunu açlık kan glikozunu ve HbA1c değerlerini düşürerek yapmıştır. Ayrıca kantitatif insülin hassasiyetini de arttırdığı düşünüldüğünde diyabet kontrolünde oldukça etkili olduğu sonucuna varılmaktadır (Mozaffari-Khosravi ve ark. 2014).

2.2.6.11. Diyabetik Katarakta Aktivite ve Anti-glikasyon Etkisi

Dünya genelinde artış gösteren diyabet ve tedavi edilmeyen kronik hiperglisemi şişmanlık ve ölüme kadar gidebilen problemlere yol açmaktadır. Katarakt da diyabette erken dönemlerde görülen ikincil komplikasyonlardan biridir. Katarakt gözdeki lens yapısının opaklaşarak gelen ışığın retinaya düşmemesine engel olan ve diyabette normal katarakta göre daha sık rastlanan bir görme problemidir. Tedavi edilmeme durumunda körlük ve retinopatiye gidebilen durumlar ortaya çıkar.

Diyabette glikoz moleküllerinin enzimatik olmayan şekilde proteinlerin serbest aminoasitlerine bağlanması ile oluşan glikasyon ve bunun sonucu oluşan doku kaybı katarakta yol açmaktadır. Glikasyon sonucu oluşan yapılar katarakt dışında kardiyovasküler rahatsızlık, nefropati ve nöropati gibi rahatsızlıklara da yol açmaktadır. Bu yapıların oluşumunun önlenmesi katarakt ve diğer rahatsızlıkların ortaya çıkmasını da önlemiş olacaktır. Bu amaçla etken madde olarak aminoguanidin kullanılmış ancak bazı durumlarda etkili olmadığı tespit edilmiştir. Piridoksan dışında klinik çalışmalara geçen başka bir etken madde olmaması bitkisel kaynaklara yönelmiştir.

Zencefilin hipoglisemik etkisi düşünülerek glikasyonu önleyici etkisi ile *in-vivo* kullanımı incelenmiştir. Yapılan çalışmada zencefilin sulu ekstresinin etkileri streptozotosin indüksiyonu ile katarakt oluşturulan farelerde incelenmiştir. Dört gruba ayrılan farelerin ilk grubu kontrol grubu olarak ayrılırken diğer üç gruba intraperitoneal

olarak 35 mg/kg'lık streptozotosin uygulaması yapılmıştır. 72 saat sonra ise üçüncü gruba %0,5 ve dördüncü gruba %3 zencefil ekstresi verilmiştir.

Lens opaklığı ölçümü genişlemiş pupillalarla yapılmış ve 5 derecede incelenmiştir. Alınan kan örneklerinde glikoz ve insülin ölçümü yapılmıştır. 9 haftanın sonunda lensler çıkarılarak malonaldehid, sorbitol, lenslerdeki çözünebilir ve çözünemeyen protein miktarları, lens protein karbonil miktarı, aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz aktiviteleri ölçümlenmiştir.

Sonuçlara bakıldığında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyabet oluşturulan gruplarda insülin ve leptin gibi hormonal denge bozukluklarında hiperfaji oluşumu ile gıda alımında artış kaydedilmiştir. Gıda alımındaki artışa bakılmaksızın amino nitrojen dönüşümündeki değişim nedeniyle protein katabolizması artar ve kilo düşüşü gözlenir. Deney sonunda diyabetik farelerdeki ortalama ağırlık $208 \pm 3,28$ g olurken kontrol grubunda $290 \pm 2,96$ g olarak kaydedilmiştir. Diyabetik ve zencefil uygulanan üçüncü ve dördüncü gruplarda da zencefil uygulaması kilonun normal değerlerde kalmasını sağlamamıştır.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lens yapısında oluşan bozulmalar ile kataraktın hem oluşumu hem de gelişimi zencefil uygulaması ile doza bağımlı olarak durmuştur. Değerler Tablo 2-28'de belirtilmiştir.

Tablo 2-28: Zencefil ekstresinin kataraktta etkinliği – Saraswat ve ark. (2010)'dan

Katarakt Evresi	1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup
Sorunsuz	18	0	0	0
Evre < 1	0	0	7	14
Evre 1–2	0	7	9	4
Evre 2–3	0	13	2	0
Evre 3–4	0	4	0	0

Zencefilin artan hiperglisemi nedeniyle oluşan katarakttaki etkinliğinin tespiti için kan glikoz ve insülin düzeyleri ölçülmüştür. Kan glikoz seviyeleri çok az düşüş gösterirken insülin seviyesi değişmemiş ve plazma glikoz seviyesi artış göstermiştir. Bu da zencefilin katarakttaki etkinliğinin kan glikozunu düşürmesinden çok katarakt nedeniyle ortaya çıkan komplikasyonların yolaklarını düzenlemesi ile ortaya çıkardığını göstermektedir.

Katarakt gelişimini erteleme etkisi için biyokimyasal deneyler yapılmıştır. Zencefil uygulaması yapılmayan gruplarda ölçülen glikasyon oranı %27 olurken zencefil uygulaması glikasyonu azaltarak bu oranı düşürmüştür. Ayrıca total çözünebilir ve çözünmeyen protein miktarına bakıldığında da zencefil uygulanmayan farelerde kontrol grubuna göre belirgin düşüş izlenmiştir. Bu kataraktlı lens yapısındaki osmotik stres nedeniyle azalan lens protein miktarı zencefil uygulaması ile geliştirilerek kataraktın ilerlemesi geciktirilmiştir. Glikasyon son ürünlerinin artmış miktarı lens proteinlerinin agregasyonu ve çözünmemesine neden olurken ; katarakta yol açan bu son ürünler zencefil etkisi ile azalırken glikasyon önlenmiş olmaktadır. Ayrıca protein karbonil miktarını da azaltarak gliko-oksidatif hasar oluşumunu da önlemiş olmaktadır.

Hiperglisemik şartlar altında aldoz redüktaz enzimi poliol yolağını aktive etmektedir. Glikasyon ürünlerinin artmış miktarı aldoz redüktazı indüklediğinden artmış glikasyon son ürünlerinin poliol yolağını aktive ettiği söylenebilmektedir. Zencefil de hem glikasyon son ürünlerini azaltarak hem de aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz seviyelerini düşürerek poliol yolağını düzenlemektedir.

Sonuç olarak zencefil daha çok glikasyon önleyici etkisi olmak üzere aldoz redüktaz inhibisyonu ile kataraktın gelişimi ve başlamasında önleyici etki göstermektedir. (Saraswat ve ark. 2010)

2.2.6.12. Diyabet Kaynaklı Oksidatif Stres Üzerine 6-gingerol Aktivite Çalışması

Arsenik (As) toprakta, suda ve gıdalarda doğal olarak yer alan bir ağır metaldir. Ancak inorganik arsenik ve As^{+3} ile As^{+5} metabolitleri kronik maruziyette toksik etkiler göstererek karaciğer hasarı, periferik nöropati ve artan oranda akciğer, karaciğer ve deri kanserlerine yol açmaktadır. Arsenik bu sitotoksik ve sitodejeneratif etkilerini kanda oksidatif stres ve serbest oksijen radikallerinin açığa çıkarılması yolu ile yapar. Güncel çalışmalarda arsenik maruziyetinin kanda artmış glikoz seviyeleri ile ilişkili olup, arsenik oranı yüksek bölgelerde yaşayanlarda diğer bölgelerde yaşayanlara göre 2 kat

daha yüksek diyabet rahatsızlığı tespit edilmiştir (Yousef ve ark. 2008). Arsenik'in artan oksidatif stres ve serbest radikallerin artışı ile pankreatik β hücrelerini ve hepatositleri dejenere ederek insülin salımını artırması sonucu tip-2 diyabeti indüklediği düşünülmektedir.

Çalışmada inorganik arsenik uygulanan farelerde inorganik arsenik'in ortaya çıkardığı oksidatif stres, insülin üretimi ve insülin direncine etkileri gibi durumlarda 6-gingerol'ün etkinliği incelenmiştir. 15 haftalık süre boyunca fareler bir normal kontrol, bir de arsenik kontrol grubu olmak üzere 6'şarlı 6 grupta incelenmiş. Diğer 4 grup, 12 haftalık 3 mg/kg inorganik arsenik uygulamasının ardından 3 hafta boyunca günde bir kez 50 mg/kg (vüc. ağı.) 6-gingerol'ün alkol ekstresi uygulanan; 12 haftalık 3 mg/kg inorganik arsenik uygulamasının ardından 3 hafta boyunca günde bir kez 75 mg/kg (vüc. ağı.) 6-gingerol'ün alkol ekstresi uygulanan; 12 haftalık 3 mg/kg inorganik arsenik uygulamasının ardından 3 hafta alkol uygulanan ve 3 hafta boyunca yalnızca 75 mg/kg (vüc. ağı.) 6-gingerol'ün alkol ekstresi uygulanan grup şeklinde oluşmuştur.

Hücre yaşayabilirlik oranının ölçüldüğü testte 10 μ M organik arsenik uygulamasının ardından 1 saat sonra 25, 50, 75, 100 μ g/ml 6-gingerol uygulanmış ve pankreatik β odacıkları 72. saatte ve hepatositler 8. saatte kontrol edildiğinde kontrol grubuna göre büyük bir miktarı ölmüştür. 6-gingerol uygulaması pankreatik hücrelerin arsenik kontrol grubundaki %59,03'lük yaşayabilirlik oranının 50 μ g/ml doz uygulamasında %72,31'e; 75 μ g/ml uygulamasında da %88,69'a yükselmesini sağlamıştır. Aynı durum hepatositlerde, arsenik kontrol grubundaki %71,15 olan yaşayabilirlik oranını 50 μ g/ml dozda %88,73 ve 75 μ g/ml dozda %94,36'ya yükseltmiştir.

6-gingerol'ün reaktif oksijen türevlerinin oluşumundaki inhibisyon etkisinin incelendiği reaktif oksijen türevleri tanımlama testi olan DCFHDA (dikloro-dihidro-fluoressein diasetat) testinde pankreatik β hücreleri için bakıldığında kontrol grubunda %4,2 olan reaktif oksijen türevlerinin oranı arsenik uygulaması ile %26,4'e yükselmiş ancak 6-gingerol ile inkübe edilen β hücreleri 50 μ g/ml dozda %15,5 ve 75 μ g/ml dozda %11,1 oran ile izlenmiştir. Hepatositler için bakıldığında kontrol grubunda %9,4 olan oran arsenik uygulaması ile %31,9'a ulaşmıştır. 6-gingerol ile inkübe edilen hepatositler 50 μ g/ml dozda %23,5 ve 75 μ g/ml dozda %17,6 oran ile izlenmiştir.

Arsenik vücutta pankreas ve karaciğerde birikim göstermekte olup 6-gingerol uygulaması ile bu birikim oranının daha düşük olduğu Tablo 2-29'daki gibi saptanmıştır.

Tablo 2-29: Arsenik'in pankreas ve karaciğerde birikimi ve zencefilin buna etkisi – Chakraborty ve ark. (2012)'den

	Kontrol grubu	Arsenik uyg. grup	50 mg/kg 6- gingerol	75 mg/kg 6-gingerol
Pankreas	13,87 ± 4,2	43,015 ± 6,86	26,435 ± 3,41	23,669 ± 3,74
Karaciğer	14,92 ± 6,71	49,27 ± 7,73	27,51 ± 3,11	25,13 ± 4,14

Arsenik etkisi ile kontrol grubuna göre belirgin düşüş gösteren CAT, SOD, GP_x (glutasyon peroksidaz) ve GSH seviyeleri 6-gingerol etkisi ile daha yüksek kaydedilmiştir. Demir indirgeme kapasite testi FRAP (ferric reducing ability of plasma) ve diğer ilgili veriler Tablo 2-30'da gösterilmiştir.

Tablo 2-30: Zencefilin arsenik ile indüklenmiş deneğin kan değerlerine etkisi - Chakraborty ve ark. (2012)'den

	Kontrol Grubu	Arsenik Uygulanan Grup	50mg/kg 6-gingerol	75mg/kg 6-gingerol
SOD	38,68 ± 1,26	28,32 ± 1,73	32,19 ± 1,29	35,35 ± 0,35
CAT	72,22 ± 4,08	37,20 ± 2,97	52,16 ± 3,54	58,547 ± 0,95
GSH (µm/kg protein)	37,62 ± 2,65	21,92 ± 1,21	28,53 ± 1,4	32,29 ± 3,65
GPx (µm/kg protein)	64,5 ± 5,82	48,36 ± 1,44	54,16 ± 1,59	58,18 ± 2,36
FRAP (%)	95,83 ± 5,89	54,16 ± 5,89	67,91 ± 1,76	79,16 ± 5,89

Glikoz yükleme testinde de 3 haftalık 6-gingerol uygulaması glikoz tolerans düzeyini belirgin şekilde yükseltmiştir. Kan glikoz, ALT ve AST değerleri de artan arsenik dozu ile belirgin artarken 6-gingerol etkisi ile düşük seviyelerde kalmıştır. (Tablo 2-31 ve Tablo 2-32) Tam tersi şekilde arsenik etkisi ile oldukça düşük gösteren insülin ve GLUT-4 (glikoz transporter type-4 / glikoz taşıyıcı tip-4) seviyesi zencefil ile artış göstermiştir.

Tablo 2-31: Farklı konsantrasyonlarda arsenik uygulama sonucu kan değerleri - Chakraborty ve ark. (2012)'den

	Kontrol Grubu	2mg/kg Arsenik	3 mg/kg Arsenik	4mg/kg Arsenik	5mg/kg Arsenik
ALT ($\mu\text{m}/\text{mg}$ protein)	11,06 $\pm$ 3,10	16,6 $\pm$ 3,109	23,24 $\pm$ 0,560	25,04 $\pm$ 0,66	27,93 $\pm$ 1,17
AST ($\mu\text{m}/\text{mg}$ protein)	5,33 $\pm$ 0,203	6,55 $\pm$ 1,66	14,007 $\pm$ 0,509	13,86 $\pm$ 0,441	17,32 $\pm$ 2,68
Kan Glikozu (mg/dl)	92,5 $\pm$ 2,12	132 $\pm$ 5,65	189,5 $\pm$ 7,77	186 $\pm$ 8,48	186 $\pm$ 9,89

Tablo 2-32: 3 haftalık 6-gingerol uygulama sonucu kan değerleri - Chakraborty ve ark. (2012)'den

	Kontrol Grubu	Arsenik Grubu	25 mg/kg 6-gingerol	50 mg/kg 6-gingerol	75 mg/kg 6-gingerol
ALT ($\mu\text{m}/\text{mg}$ protein)	11,06 $\pm$ 3,10	23,24 $\pm$ 0,56	21,87 $\pm$ 1,37	15,55 $\pm$ 1,35	13,51 $\pm$ 0,45
AST ($\mu\text{m}/\text{mg}$ protein)	5,33 $\pm$ 0,203	14,007 $\pm$ 0,51	12,78 $\pm$ 1,08	8,68 $\pm$ 0,71	8,29 $\pm$ 2,2
Kan Glikozu (mg/dl)	92,5 $\pm$ 2,12	189,5 $\pm$ 7,77	182 $\pm$ 8,48	122,5 $\pm$ 3,53	110 $\pm$ 2,82

İnsülin salınımı ve glikozun hücre içinde geri alımını sağlayan GLUT-4 seviyesinin 10 μ M arsenik etkisi ile kontrol grubunda %62,2 olan oranı %31,3'e gerilemiş; 6-gingerol etkisi ile tekrar %38,9 ila %43 civarına gelmiştir. Hiperinsülinemi ve insülin direnci ile ilgili parametreler olan TNF- α ve IL-6 seviyelerinde bu rahatsızlıklarda yükseliş izlenirken arsenik etkisi ile de benzer şekilde yükseliş gözlenir. Bu durum 6-gingerol tedavisi ile düşüş gösterir. PPAR γ (peroksisome proliferator-activated receptors / peroksizom proliferatör-aktive resptör) faktörü de TNF- α ve IL-6 aktivitesi ile yakın ilişkili olup arsenik etkisi ile düşüş göstermiş ancak 6-gingerol etkisi ile tekrar yükseliş kaydetmiştir. İnsülin reseptör substratları da vücutta birçok organda insülin seviyelerinin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır ve ölçümlerde PPAR γ faktörü gibi arsenik etkisi ile düşüş kaydedilmiştir. Ancak 6-gingerol, arsenik etkisi ile oluşan bu durumları tam tersine çevirmiş ve normal hücre fonksiyonlarını tam olarak olmasa da sağlamıştır. Böylece 6-gingerol'un insülin duyarsızlığı tedavisinde ve salınımında bu genleri düzenleyerek etkisini gösterdiği kaydedilmiş ve bu amaçla kullanılabilir olduğu saptanmıştır.

6-gingerol, pankreatik β ve karaciğer hücrelerinde inorganik arsenik ile oluşan toksik ve hücredeki ölümcül etkiyi giderme, serbest radikal oluşumunun önlenmesi veya azaltılması etkilerini göstermiştir. Yine arsenik etkisi ile artan serbest radikal oluşumunu önleyerek CAT, SOD, GPx ve GSH gibi anti-oksidan biyomarkerlerden gözlenebilen oksidatif stresi azaltmıştır. Artan kan glikoz seviyesinin azalmasını sağlayarak hipoglisemik etki göstermiş, glikoz toleransının olumlu yönde gelişmesini sağlamış ve azalan insülin salımının artmasını sağlamıştır. Diyabette önemli bir indeks olan HbA1C'nin düşmesini sağlamış; anti-oksidan özellik indeksi olan FRAP testinde de etkinliği kanıtlanmıştır. AAS (atomik absorpsiyon spektrofotometresi) analizi ile karaciğer ve pankreasta birikim gösteren arsenik miktarının azaldığı da gözlenmiştir. Ayrıca arsenik ile intoksikasyon protein ve mRNA (messenger ribonükleik asit / haberci RNA) sentezleri de olumsuz etkilenirken 6-gingerol etkisi ile bu durum ters yönde izlenmiştir (Chakraborty ve ark. 2012).

2.2.6.13. Diyabetik Nefropatide Etkinlik

Diyabetik nefropatide oksidatif stres ve serbest radikaller ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır. Diyabette stres oluşturan hiperglisemi, lipid peroksidasyonu ve glikoz otooksidasyonu serbest radikallerin açığa çıkmasına neden

olan 3 önemli faktördür. Nefropatiye yol açan doku bozulması vasküler yapının bozulması ile oluşmaktadır. Bu yapı TXA₂ (tromboksan-A₂) ve PGI₂ (prostasiklin) dengesi ile sağlanırken diyabetik hastalarda yükselen PLA₂ (fosfolipaz-A₂) seviyesi TXA₂ seviyesinin yükselmesini ve böylece sağlıklı iken bulunan dengeyi bozarak damarın vazokonstriksiyonuna yol açar. Bu durumda damardan geçen kan miktarı azalır ve sonuç olarak da doku kanlanması azalarak nefropati oluşumu ortaya çıkar. Diğer bir nefropati oluşum yolu ise artan hiperglisemi ile artışı gözlenen reaktif oksijen parçacıklarının anti-oksidan kapasitenin azalmasını sağlaması ile oluşurmasıdır.

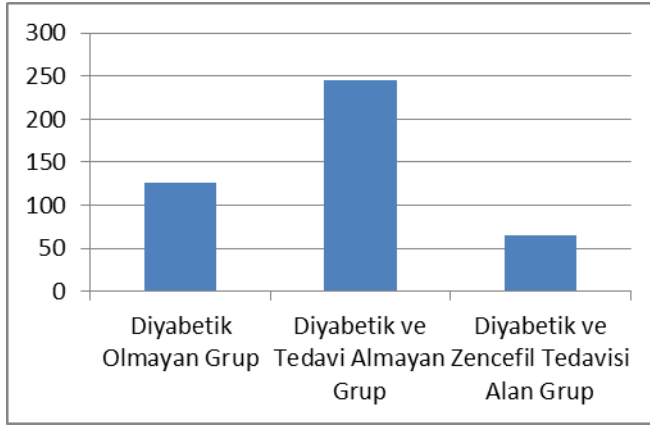
Vücuttaki anti-oksidan faktör ve sistemler sağlıklı bireylerde denge halindeyken bu denge halinin bozulması durumunda ortaya çıkan oksidatif stres daha büyük hasarlara yol açmadan giderilmelidir. Ayrıca giderilmeyen glikoz metabolizması sorunları da oksidatif stresin artmasına yol açmaktadır. İşte bu oksidatif stres kaynaklı diyabetik hasarların önlemesi için dışarıdan diyet ile veya takviye tedavi ile polifenolce zengin anti-oksidanların alımı ön plana çıkmaktadır.

Zencefilin de yüksek anti-oksidan aktivite ile serbest radikal temizleme etkinliği, anti-inflamatuar ve hipolipidemik etkileri düşünülerek yapılan çalışmada zencefilin diyabetik nefropatide etkinliği incelenmiş ve lipid peroksidasyonu ile anti-oksidan kapasitesi ölçülmüştür. 24 erkek fare 3 gruba ayrılmış ve ilk grup diyabetik olmayan kontrol grubu, ikinci grup tedavi uygulanmayan diyabetik grup ve üçüncü grup %5 zencefil tozu ile tedavi uygulanan diyabetik grup olmuştur. Diyabet oluşumu 60 mg/kg streptozotosin ile gerçekleştirilip 8 haftalık süre sonunda kan örnekleri ve patolojik incelemeler için böbrek dokuları alınmıştır.

Tablo 2-33: Zencefilin plazma anti-oksidan kapasitesine etkisi – Afshari ve ark. (2017)’den

	Plazma Anti-oksidan Kapasitesi
Diyabetik Olmayan Grup	282,7±23,12 mmol/L
Diyabetik ve Tedavi Almayan Grup	586,2±23,79 mmol/L
Diyabetik ve Zencefil Tedavisi Alan Grup	763,5±19,58 mmol/L

Plazma anti-oksidan kapasite ölçüm sonuçlarına göre zencefil tedavi grubunda diğer iki gruba göre çok daha yüksek anti-oksidan kapasite ölçülmüştür. (Tablo 2-33)



Şekil 2-20: Zencefil etkisiyle alınan TBARS ölçüm sonuçları - Afshari ve ark. (2017)'den

Lipid peroksidasyon ise TBARS değeri ölçülmesi ile non-diyabetik grupta $126 \pm 6,6$ nmol/g Hb olarak ölçülürken tedavi almayan diyabetik grupta $245,26 \pm 17,2$ nmol/g Hb ölçülmüştür. Zencefil etkisi ile zencefil tedavi grubunda her iki gruptan da daha düşük lipid peroksidasyon ölçümü yapılmıştır. (Şekil 2-4)

Böbrek histolojik incelemesinde ise tedavi almayan diyabetik grupta mezengial matrikste büyüme ve glomerüler proliferasyon gözlenmiştir. Bunun sonucu Bowman kapsül boşluğunun dolması ve kapillerin duvara yapışması izlenmiştir. Bazı glomerüllerde hiyalinleşme/saydamlaşma gözlenir ve bunun sonucunda yapı duvarlarında kalınlaşmalar olur. Distal bölgelerde vasküler hasara yol açan tübüllerde hücrel inflamasyonlar gözlenir. Zencefil grubunda bu etkiler daha az gözlenmiş hatta oldukça fazla iyileşme gözlenmiştir.

Sonuç olarak zencefil tozunun plazma anti-oksidan kapasitesini belirgin ölçüde arttırırken lipid peroksidasyonunu da yine belirgin şekilde düşürdüğü kaydedilmiştir. Ayrıca diyabetik farelerde nöropatinin de iyileşmesi nedeniyle zencefilin bu yöndeki etkinliği gösterilmiştir (Afshari ve ark. 2017).

2.2.6.14. Diyabetik Nefropatide İyileştirici Etkinlik

Diyabetik nefropati ilerleyen safhalarında diyalize kadar giden bir süreç olup böbrek glomerüllerindeki kapiller damarlarda oluşan anjiyopati olarak tanımlanabilir.

Kan glikoz düzeyinin dışında yüksek kolesterol seviyesi de diyabetik nefropati oluşumunda önemli bir etkindir. Bu bağlamda zencefilin böbrek üzerindeki koruyucu ve iyi edici etkisi araştırılmıştır. Araştırmada gentamisin ile hasar oluşturulmuş hücreler üzerinde inceleme yapılmıştır. 60 erkek farenin kullanıldığı deneyde 10'lu gruplar oluşturulmuştur. İlk grup kontrol grubu, ikinci grup 3 gün zencefil ardından 7 gün gentamisin uygulanan, üçüncü grup 3 gün zencefil ardından 7 gün zencefil ile birlikte gentamisin uygulanan, dördüncü grup 7 gün gentamisin uygulanan, beşinci grup 10 gün gentamisin uygulanan, altıncı grup 7 gün gentamisin ardından 10 gün zencefil uygulanan grup olarak belirlenmiştir. Çalışma sonunda zencefilin renal tübüler hücreler için profilaktik olarak koruma yaptığı ve gentamisin ile oluşturulan renal hücrelerdeki hasarı giderebildiği izlenmiştir.

Ayrıca yapılan çalışmada zencefilin diyabet rahatsızlığında aktif kullanılan “metformin” etken maddesi gibi gentamisin ile oluşturulan nefrotoksisiteyi iyi edici özellikleri sayesinde nefropatiye karşı metformin ile kombine olarak daha etkili bir koruma sağlayabileceği tespit edilmiştir (Rafieian-Kopaei ve Nasri 2014).

2.2.6.15. Anti-diyabetik Sinerjik Etkinlik (Zerdeçal ile)

Zencefil ve zerdeçalın ayrı ayrı bilinen anti-diyabetik ve diyabet kaynaklı sorunlara karşı olumlu etkilerinin birlikte kullanımlarının sinerjik etki oluşturup oluşturmayacağının incelendiği çalışmada 48 fare önce sağlıklı kontrol ve tedavi grubu olarak 2 gruba ayrılmış ve ardından tekrar 4'er gruba ayrılmışlardır. Uygulanan zencefil ekstresi 50g kurutulmuş toz zencefilin metanoldeki çözeltisi olarak hazırlanmıştır. Farelerin serum analizlerinde 0 ve 42. günlerde açlık plazma glikozu, LDL, VLDL, HDL ve total kolesterol değerleri incelenmiştir. Kontrol A, B, C, D grupları ile diyabetik tedavi E, F, G, H grupları oluşturulmuş; A ve E gruplarına yalnızca distile su verilerek, B ve F grupları zencefil tedavisi ile, C ve G grupları zerdeçal tedavisi ile ve D ve H grupları zencefil ve zerdeçal birlikte verilerek çalışılmıştır.

Açlık plazma glikoz düzeyine bakıldığında E grubunda beklenen belirgin yükseliş gözlenmiştir. Sağlıklı kontrol gruplarında verilen zencefil ve zerdeçal ekstreleri belirgin değişime sebep olmazken diyabetik dislipdemik tedavi gruplarında yalnızca zencefil verilen grupta %74.09 oranında düşüş kaydedilmiş, yalnızca zerdeçal verilen G grubunda düşüş % 74.14 olarak hesaplanmıştır. Her iki drog ekstresinin de uygulandığı

H grubunda ise sinerjik etki oluşumu gözlenmiş ve düşürme oranı %78.19 olarak tespit edilmiştir.

Trigliserit düzeylerinde de benzer sonuçlar elde edilmiş ve zencefil ile zerdeçalın ayrı uygulamaları %66.59 düşüş etkisi yaratırken birlikte uygulamaları %5.48 oranda daha yüksek etki ile sinerjik etki oluşturmuştur. Sağlıklı kontrol gruplarında belirgin değişim kaydedilmemiştir.

Serum total kolesterol seviyeleri incelendiğinde diyabetik dislipidemik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında zencefil grubunun %69.44, zerdeçal grubunun %70.42 ve kombine uygulamanın sinerjik etki ile %74'lük oranda düşürme yaptığı gözlenmiştir. Kombine uygulamanın sağlıklı kontrol grubundaki oranlara oldukça yakın olduğu da kaydedilmiştir.

HDL değerleri de diyabetik indüksiyon ile belirgin düşüş gösterirken kombine uygulamada yine sinerjik etki açığa çıkmış hatta diğer değerlerden daha fazla etki elde edilmiştir. Kombine uygulamanın sonucunda %269.09 oranda yükseliş elde edilirken yalnızca zencefil uygulanan F grubunda oran %182.58 ve yalnızca zerdeçal uygulanan G grubunda %169.09 olarak kaydedilmiştir.

LDL değerine bakıldığında HDL değerinde elde edilen etkinin tam zıttı yönde ama aynı şekilde etki elde edilmiştir. Yani sağlıklı grupta değişim göstermeyen LDL değeri kombine uygulama sonunda %88.67 oranda düşüş gösterirken yalnızca zencefil uygulanan grupta oran %80.36 ve yalnızca zerdeçal uygulanan grupta %81.61 olarak kaydedilmiştir. Bu da sinerjik etkiyi ortaya koymaktadır.

%221.74 artış izlenen VLDL değeri de LDL değeri gibi sinerjik etki ile düşüş göstermiştir. Yalnızca zencefil uygulanan grupta %66.67 ve yalnızca zerdeçal uygulanan grupta %66.60 düşüş izlenirken kombine tedavide %72.07'lik bir oran elde edilmiştir.

Beklenildiği üzere total kolesterol/HDL ve LDL/HDL değerleri belirgin yükselirken HDL/LDL değeri oldukça düşüş göstermiştir. Diğer değerlerde elde edilen sinerjik etki bu oranlarda da elde edilmiştir.

Sonuç olarak iki ekstrenin kombine kullanımı ile elde edilen sinerjik etki sayesinde diyabetik-dislipidemi durumunda güvenle kullanılabileceği kaydedilmiştir.

2.2.6.16. Peritoneal Diyaliz Alan Hastalarda Etkinlik

Diyalize giren hastalarda kardiyovasküler rahatsızlık görülme sıklığı normal popülasyona göre çok daha yüksek olurken, ölüm oranı olarak %50'si kardiyovasküler rahatsızlıklardan olmaktadır. Diyaliz hastalarında kardiyovasküler rahatsızlıklara yol açan etmenlerden başlıcaları yüksek serum glikoz seviyesi, açığa çıkan AGEs (advanced glycation end products / glikasyon son ürünleri), oksidatif stres ile sistemik ve vasküler inflamasyon işaretçileridir.

Randomize, çift körlü ve plasebo kontrollü çalışmada 36 diyaliz hastası ile zencefilin bu faktörlere etkisi incelenmiştir. Başlangıç özellikleri ve çalışma boyunca enerji, gıda ve nütrisyonel alımı benzer olan 2 gruptan çalışma grubuna 10 hafta boyunca günde 4 kez 250 mg'lık zencefil kapsülleri verilmiştir.

Çalışmada ölçümü yapılan parametrelerden serum açlık glikoz seviyesi 10 hafta sonunda zencefil grubunda plasebo grubuna göre belirgin düşüş göstermiştir.

Diyaliz hastalarında yükselişe izlenen oksidatif stres işaretçisi MDA, artışı ile doku hasarına yol açan AGEs, sistemik inflamasyon işaretçisi CRP (C-reactive protein) ve vasküler inflamasyon işaretçisi sICAM-1 (soluble intracellular cell adhesion molecule-1), sVCAM-1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1), ve sE (selektin) parametreleri çalışma sonunda yapılan ölçümlerde her iki grupta da azalış göstermemiş ve benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bu parametrelerle ilgili farklı sonuçlar elde edilen çalışmalar da mevcut olduğundan yalnızca açlık glikozundaki düşüş dikkate alınmış ve zencefil ekstresinin diyaliz alan hastalarda glikoz düzeyini kontrol ederek hiperinsülinemi, kardiyovasküler rahatsızlıklar ve dislipidemi gibi durumlardan korumuş olduğu söylenebilmektedir (Imani ve ark. 2015).

2.2.6.17. Gebelikte Anti-emetik Aktivite

Gebelikte görülen bulantı ve kusma, gebelerin hayatlarını oldukça zorlaştıran, görülme sıklığı yüksek olan ve görüldüğü kişilerde gerek sosyal gerekse iş hayatında hem kendileri hem de çevresindekiler için duygusal, psikolojik, sosyal ve hatta ekonomik rahatsızlıklar oluşturan bir durumdur. Bulantı gebeliğin dokuzuncu haftasında pik yapıp dördüncü ayın sonuna kadar sürer. Bu durumun giderilmesi için ilk olarak ilaç tedavileri akla gelse de özellikle teratojenik yan etkileri nedeniyle ilaç yerine yan etkisi olmayan B6 vitamini tercih edilmektedir. Alman Komisyon E'de benzer bitkilerin uterotonik etkisi görüldüğünden zencefilin de çalışmalarla zararsızlığı kanıtlanmadıkça

gebelik döneminde kullanımı önerilmemektedir (Ensiyeh ve Sakineh 2009; Javadi ve ark. 2013; Kemper 1999). Ayrıca gebelikte bulantı ve kusma yaşayan kadınlar bebeğe geçiş olup zarar verebileceğini düşündüklerinden anti-emetik alımından çekinmektedirler (Pongrojpaw ve ark. 2007).

Bu nedenlerle gebelikte mantar, grip ve soğuk algınlığı gibi rahatsızlıklarda ve bulantı ile kusmanın önlenmesi amacıyla birçok rahatsızlıkta papatya, kızılçık, ahududu ve zencefil gibi bitkisel her ne kadar çok kullanılsa da fayda ve zararları tam olarak açıklanmadığından dikkatle kullanılmalıdır. Tarihsel kullanımında zencefilin bulantı kesici olarak kullanımı göz önüne alındığında ve yapılan çalışmalarda açığa çıkan yan etki açısından güvenilirliği, plaseboda çok daha etkili ve B6 vitaminine denk bir etki göstermesi nedeniyle gebelerde bulantı önleyici olarak kullanılabilir (Ensiyeh ve Sakineh 2009; Javadi ve ark. 2013; Pongrojpaw ve ark. 2007).

Bir çalışmada zencefilin gastrointestinal sistemde anti-kolinerjik ve anti-serotonerjik etki göstererek bağırsak peristaltizmini ve kasılmasını artırarak anti-emetik etki gösterdiği belirtilmiştir. Başka bir çalışmada ise sağlıklı deneklerle yapılan çalışmada 1,5 g parasetamolün plazma seviyesi kontrolü ile incelendiğinde barsak boşaltma hızını etkilemediği ortaya konulmuştur. Ve zencefilin anti-emetik etkisini bu yolla ortaya çıkarmadığı belirtilmiştir. (Pongrojpaw ve ark. 2007; Phillips ve ark. 1993)

Yapılan çift körlü kontrollü diğer bir çalışmada amaç, zencefilin etkinliğinin gebelikte bulantı ve kusmanın giderilmesinde kullanılan B₆ vitamini ile karşılaştırılmasıdır. 17 hafta veya daha az süreli gebe olan ve kusma olsun yada olmasın bulantısı olan ve bulantı ve kusmanın nedeni olan bir hastalığı olmayan, mental sağlık sorunu olmayan, anti-emetik veya demir tableti gibi bulantı ve kusmayı hafifletecek ve ağırlaştıracak ilaç alımı olmayan; 1200 hamile kadının başvurduğu doğum öncesi polikliniğinden seçilen 70 kişi 35 kişilik rastgele 2 gruba ayrılmış. 4 günlük sürede ilk gruba 2 defada olmak üzere günde 1 g zencefil kapsülü verilirken ikinci gruba yine 2 defada olacak şekilde günde 40 mg B₆ vitamini verilmiş. 4 günlük süre seçimi zencefilin birkaç günlük kullanımdaki etkisini görmek ve tedaviyi kısa tutarak yanıt alım ve uyum sürecini sağlamak olmuştur. Kadınlardan yemeklerini mide bulantısı yaratmaması adına küçük porsiyonlar halinde yemeleri ve karbonhidratça zengin ve yağı az olarak beslenmeleri istenmiştir. 1 haftalık süre boyunca kusma sayıları sorulmuş ve görülen yan etki ile ters etkilerle beraber kayıt altına alınmıştır.

Bulantıdaki değişime bakıldığında günde 1 g'lık dozda uygulanan zencefil grubunda daha yüksek ortalama elde edilmiştir.

Kusma sayılarına bakıldığında 2 grup arasında belirgin bir fark izlenmemiştir. Çalışmadaki kadınlara semptomlardaki iyileşmenin ölçülmesi amacıyla 5 seçenekli sözel olarak uygulanan Fischer Testi uygulanmıştır. Zencefil grubunda %82,8 oranında iyileşme kaydedilirken bu oran B₆ vitamini grubunda %67,6'da kalmıştır. Test sonuçları Tablo 2-34'deki gibidir.

Tablo 2-34: Fischer testinde zencefil ile alınan sonuçlar – Ensiyeh ve Sakineh (2009)'dan

Semptomlardaki Değişim	Zencefil Grubu	B6 vit. Grubu
Çok daha kötü	0	0
Daha kötü	%2,9 -1 kişi	0
Aynı	%14,3 - 5 kişi	%32,4 - 11 kişi
Daha iyi	%40 - 14 kişi	%50 - 17 kişi
Çok daha iyi	%42,9 - 15 kişi	%17,6 - 6 kişi
Toplam	35 kişi	34 kişi

Gruplarda çalışma boyunca başka bir tedavi alınmamış, düşük olayı yalnızca bir kez B₆ vitamini grubunda görülmüştür. Normal doğum oranı zencefil grubunda %82,9 olurken B₆ vitamini grubunda %82,6 olarak kaydedilmiştir. Bebeklerin hiçbiri konjenital anomaliye sahip olarak doğmamıştır. Her iki grupta da ters etki kaydedilmemiştir. Ancak çalışma yapılan kişi sayısı her ne kadar az ise de zencefilin gebelerde B₆ vitamini kadar kullanılabileceği hatta bu rahatsızlıklarda B₆ vitaminine göre daha yüksek rahatlama sağladığından tercih edilebilirliği öne çıkmıştır (Ensiyeh ve Sakineh 2009).

67 kadın ile yapılan plasebo kontrollü 4 günlük bir çalışmada toplamda 1000 mg kurutulmuş zencefil kullanılmış ve hamile kadınlarda bulantı ile kusmayı hızlıca azalttığı gözlenmiştir (Ozgoli ve ark. 2009).

170 hamile kadın ile yapılan çift körlü, randomize kontrollü 7 günlük çalışmada günde 2 kez 0,5 g kurutulmuş zencefil alan grup ile günde 2 kez 50 mg dimenhidrinat alan grup karşılaştırılmıştır. Zencefilin kullanılan ilaç kadar etkili olduğu saptanırken yan etkilerinin de daha az olduğu ortaya çıkmıştır (Pongrojapaw ve ark. 2007).

Başka bir çalışmaya bulantı ve kusma için anti-emetik ilaç ihtiyacı olan 126 hamile kadın katılmıştır. Günde 3 kez 25 mg B₆ vitamini kullanımı ile günde 3 kez 650 mg kurutulmuş zencefil kullanımı karşılaştırılmıştır. Araştırmada 4 gün süresince hastalardan elde edilen verileri değerlendirmek için bulantı sıklığı, süresi ve kusma sayısını belirleyen Rhodes skorlaması yapılmıştır. Her iki tedavi de etkili olmuş ancak zencefilin daha etkili olduğu görülmüştür (Chittuma ve ark. 2007).

Çift körlü plasebo kontrollü randomize bir çalışmada erken gebelik döneminde zencefil şurubu kullanılmıştır. 26 hamile kadına 2 hafta boyunca 4 kez 1'er kaşık şurup verilmiştir. Grubun %20'sini oluşturan plasebo grubuna göre kadınların %67'sinde kusma kontrol altına alınmıştır. Ayrıca zencefil, bulantıyı da belirgin şekilde azaltmıştır (Keating ve Chez 2002).

Geleneksel Çin tıbbi uygulayıcıları kurutulmuş zencefil bitkinin taze şekline tercih ederler. BHC (British Herbal Compendium) zencefilin hamilelik kaynaklı bulantı durumlarında kullanımına işaret ederken Alman Komisyon-E ve ESCOP tavsiye etmemektedir (Abascal ve Yarnell 2009).

Geçmiş kullanım hikayelerine bakılarak çalışmalarda her ne kadar hamile kadınlar yer almasa da gebeliğe bağlı bulantı tedavisinde kullanımı taze, çiğ halde, şurup veya tentür olarak iyi bir tercih olmaktadır (Abascal ve Yarnell 2009).

Başka bir çalışmada zencefilin 6 saatte bir 250 mg dozda uygulaması ile B₆ vitamininin 40 mg dozda günde 2 kez uygulaması arasındaki etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Çeşitli yaş, kilo ve boy gibi özelliklerdeki hamile kadınlardan rastgele 2 grup oluşturulmuştur. 47 kişilik birinci gruba zencefil ikinci gruba B₆ vitamini uygulanmıştır. Ardından bulantı süresi, miktarı ve kusma gibi parametreler PUQE

(pregnancy-unique quantification of emesis/nausea) testi ile uygulamadan önce ve 3 kez daha ölçülmüştür. (Tablo 2-35)

Tablo 2-35: Bulantı ve kusma skorları (PUQE testine göre) – Javadi ve ark. (2013)’den

	Zencefil	B6 Vitamini
Uygulamadan önce	9,8 ± 2,03	9,35 ± 1,97
Tedavinin 2. gününde	8,94 ± 2,11	8,51 ± 1,98
Tedavinin 3. gününde	7,43 ± 2,17	7,22 ± 1,90
Tedavinin 4. gününde	6,28 ± 1,63	5,98 ± 1,45

Sonuçlara bakıldığında her iki grupta da yan etki gözlenmeden belirgin skor düşüşü kaydedilmiştir. Skorlardaki ortalama düşüş miktarı karşılaştırıldığında her iki gruptaki değişim de belirgin olmayan farkla kaydedilmiştir. Zencefil için $8,32 \pm 2,19$ ve B₆ vitamini için $7,77 \pm 1,80$ olan ortalama değişim oranı ile de görülen her 2 gruptaki tedavi süresince gözlenen ortalama değişim ve PUQE skorları değişiminde de aralarında da belirgin olmayan fark gözlenmiştir.

Bulantı oluşum sayısı, süresi ve öğürme sayısı B₆ grubunda daha çok azalmış ancak aralarındaki fark çok yüksek olmamıştır. Her iki grupta da yan etki gözlenmemesi ve B₆ vitamini kadar etkili olması nedeniyle zencefil de bu amaçla tercih edilebilirliğini göstermiştir (Javadi ve ark. 2013).

Zencefilin gebelikte yaşanan bulantı ve kusma durumlarında etkinliğinin incelendiği diğer bir çalışmada 4 aylıktan az ve bulantı şikayeti olan hamile 170 kadın 2 gruba ayrılmıştır. İlk gruba günde 2 kez birer kapsül 0,5 mg zencefil kök droğu toz halde ve ikinci gruba da yine günde 2 kez birer kapsül 0,5 mg dimenhidrinat verilmiş. Çalışmada bulantı ve kusma sayıları kayıt altına alınmış ve dimenhidrinat ile zencefilin etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Kadınlardan çalışmaya başlamadan önceki ve çalışmanın 7 günü boyunca günde 2 kez bulantılarını 0’dan 10’a kadar derecelendirmeleri istenmiştir. Günlük bulantı skoru ve kusma sıklığı ölçülerek iki grubun değerleri karşılaştırılmış ve bulantı ve kusma ile ilgili sonuçlar dışında zencefilin uyuşukluk, mide yanması, ağız kuruluğu ve çarpıntı gibi yan etkileri de karşılaştırılmıştır.

İlk grupta 8 ikinci grupta 11 kişi tedaviyi aksatınca çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma süresince alınan bulantı skoru çalışmadan önce alınandan düşük kaydedilmiştir. Günlük skorlar karşılaştırıldığında ise iki grupta da sonuçlar benzer kaydedilmiştir. Kusma sıklığı da her 2 grupta da azalmıştır. İlk iki günde dimenhidrinat grubunda zencefil grubuna göre belirgin düşüş gözlenirse de 3. ila 7. günlerde yakın değerler kaydedilmiştir.

Yan etkiler açısından bakıldığında ise uyuşukluk hissi dimenhidrinat grubunda %77.64 olarak ölçülürken zencefil grubunda %5,88 olmuştur. Mide yanması ise dimenhidrinat grubunda %10,58 gözlenirken zencefil grubunda %15,2 olarak gözlenmiştir (Pongroj paw ve ark. 2007).

2.2.6.18. Post-operatif Vakalarda Anti-emetik Aktivite

Gerek büyük cerrahi ameliyatlar gerekse gününbirlik ameliyatlar esnasında uygulanan anestezi ve analjezik ajanlar çoğunlukla hastalarda operasyon sonrası hipotansiyon, bulantı ve kusmaya neden olmaktadır. Akupunktur (Arfeen ve ark. 1995) ve akupresür (Fry 1986) uygulamaları ile anti-emetik ilaçlarla profilaktik ve post-operatif bulantı önleme tedavisi yapılarak giderilmeye çalışılmaktadır. Ancak ilaçların yan etkileri nedeniyle bitkisel kaynaklara ihtiyaç duyulmakta ve zencefil anti-emetik özellikleri ve nadir yan etkileri nedeniyle akla gelmektedir (Arfeen ve ark. 1995).

Zencefilin bulantı ve kusmaya karşı etkisinin araştırıldığı randomize, çift körlü ve kontrollü bir çalışmada gününbirlik laparoskopik cerrahi uygulama yapılan hastalarda zencefilin anti-emetik etkisi ile yan etkileri incelenmiş ve metoklopramid ile etkinliğinin karşılaştırılması yapılmıştır. Ameliyat öncesi bulantı, kusma, demografik özellikler ve ameliyat sebepleri bakımından da benzer hastalar rastgele 3 gruba ayrılmıştır. İlk gruba 2 kapsülde toplam 10 mg metoklopramid, ikinci gruba iki kapsülde toplam 1 g toz halde zencefil kök droğu ve plasebo grubuna da yine 2 kapsül içinde toplam 1 g laktoz verilmiştir. Hastalara 1 saat sonrasında anestezi amacıyla 2,5 mg/kg propofol, 1-2 µg/kg fentanil ve 0,3 mg/kg atracurium uygulanarak cerrahi müdahaleleri yapılmıştır.

Çalışma boyunca gözlenen bulantı açısından bakıldığında metoklopramid ve zencefil gruplarında benzer sonuçlar elde edilirken her iki grubun sonuçları da plasebo grubuna göre daha düşük olarak kaydedilmiştir.

Kusma sayısı her üç grupta da benzer kaydedilmiştir. Kusma görülen hastalara anti-emetik uygulaması ihtiyacı açısından karşılaştırıldığında plasebo grubunda %38, metoklopramid grubunda %32 ve zencefil grubunda %15 olmuştur. Zencefil ile plasebo grubunun oranları arasındaki belirgin fark zencefilin plasebo ile karşılaştırıldığında kusma sayısının azaltılmasında yani anti-emetik olarak etkili olabileceğini göstermektedir. Tüm gruplarda nöromusküler blok halinden yanıt alınabilir hale geliş süresi ve ağrı hissinin giderilmesi için ihtiyaç duyulan analjezik cins ve miktarı benzer olup meydana çıkan yan etki açısından da gruplar arasında fark gözlenmemiştir.

Sonuç olarak toz zencefilin kök droğu 1 g dozda profilaktik olarak kullanıldığında postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde etkili olmuştur. Anesteziiden 1 saat öncesinde verilen zencefil tozu plasebo grubuna göre bulantı ve kusma görülme insidansını %50 oranında azaltmıştır. Bu etkinlik metoklopramid ile elde edilene de yakın miktarda olmuştur. Hatta postoperatif anti-emetik ihtiyacı zencefil ile azalma gösterirken metoklopramid ile değişim gözlenmemiştir.

Parenteral uygulama için zencefil ekstresi bulunmadığından zencefilin oral uygulamasında özofageal irritasyona yol açmaması için kapsül halde uygulaması yapılmış ve uygulanan dozlarda herhangi bir toksisiteye rastlanmamıştır (Phillips ve ark. 1993).

Zencefilin postoperatif anti-emetik etkinliğinin incelendiği diğer bir çalışmada jinekolojik cerrahi operasyon geçiren 60 hastada metoklopramid ve plasebo ile karşılaştırılarak etkinlik incelemesi yapılmıştır. 3 gruptaki kadınların ilk grubuna 2 kapsül halinde toplam 1 g zencefil kökü toz halde verilmiş ve plasebo enjeksiyon uygulanmış; ikinci grubuna 1 g laktuloz ve 10 mg metoklopramid enjeksiyonu; kontrol yani üçüncü gruba ise 1 g laktuloz ve plasebo enjeksiyon uygulanmıştır. Deneysel ajan içeren kapsüller, anestezi ajanları tiyopenton, alkyuronyum ve vekuryonyum uygulanmadan 1,5 saat önce verilmiştir. Enjeksiyonlar ise anestezi ajanlarının hemen ardından uygulanmıştır. Anestezi etkisinden kurtulan hastalardan derhal, 4 saat, 12 saat ve 24 saat sonrasında bulantı, kusma, öğürme, ağrı, kaşıma ve anormal değişiklikler ile ilgili sorular sorularak bulantı ve ağrı miktarlarını yok, çok, orta ve seyrek olarak derecelendirmeleri istenmiştir. Ağrı ve bulantı için ek tedaviye ihtiyaç durumu da gözlemlenmiştir.

Yapılan çift körlü ve randomize çalışmada hasta grupları demografik, uygulanan cerrahi ve tedavi açısından benzer özellikte olup alınan sonuçlar karşılaştırıldığında bulantı görülme oranı 1. grupta %28, 2. grupta %30 ve kontrol grubunda %51 olarak tespit edilmiştir. Çalışma boyunca emetik olarak herhangi bir belirti veya sıkıntı hissetme durumu ile karşılaşma oranı ise ilk grupta %45, 2. grupta %50 ve kontrol grubunda %70 olarak ölçümlenmiştir. Postoperatif dönemde hastaların sedasyon ve diğer semptomları da benzer özellik gösterirken oluşan ağrıyı gidermek için analjezik ihtiyacı olan hasta miktarı 3 grupta da benzer sayıda kaydedilmiştir.

Sonuç olarak zencefil kök droğunun toz halde uygulaması postoperatif dönemde bulantı ve kusma durumlarında plaseboya göre oldukça etkili olmuş ve hatta metoklopramid ile elde edilen etkiye yakın etkinlik göstermiştir (Bone ve ark. 1990).

Zencefilin bulantı önleyici özelliği ile post-operatif bulantıyı giderme etkisi için yapılan çalışmada zencefil esansiyel yağının %5'lik üzüm çekirdeği yağı içindeki çözeltisi anestezi ajandan önceki pre-operatif anestezi esnasında her iki bileğin de 4x4 cm² lik yüzeyine friksiyon ile uygulanmıştır ve anestezi ajan verilmeden hemen önce bu bölgeleri koklamaları istenmiştir.

Post-operatif bulantı ve kusma riski yüksek hastalarla yapılan 6 aylık veri toplama çalışmasında zencefilin post-anestezi uyanma ünitesindeki hastalarda %80 gibi yüksek oranda bulantıyı önlediği veya azalttığı gözlenmiştir. Benzer hastaların oluşturduğu diğer bir grupta ise çeşitli anti-emetik ilaçlar uygulanıp zencefil uygulanmayanlarda bulantı yaşama oranında belirgin değişim gözlenmemiştir. Ayrıca uygulama süresince mide yanması, hassasiyet ve kanama gibi yan etkiler de gözlenmemiştir. Bu sebeplerle zencefilin post-operatif bulantıyı önleme konusunda güvenilir bir kaynak olabileceği tespit edilmiştir (Geiger 2005).

Yüksek dozlarda bildirilen nadir yan etkiler ve post-operatif bulantı ve kusma durumlarında etkinliğinin ve dozlamasının incelendiği çift körlü, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada 108 hasta rastgele 3 gruba ayrılarak anestezi öncesi alacakları 10 mg diazepam ile birlikte verilecek tedavi kapsüllerini alması sağlanmış. Anestezi ajan verilmeden 1 saat önce ilk gruba 2 adet plasebo kapsülü, ikinci gruba 1 adet plasebo 1 adet de 500 mg zencefil içeren kapsül ve üçüncü gruba da 2 adet 500 mg'lık zencefil kapsülü verilmiştir. Anestezi ajanlar tiyopenton ve vekuronyum uygulanmış ve operasyon gerçekleştirilmiştir.

Ardından hastaların bulantılarını hiç bulantı yok, çok bulantı, orta derece bulantı ve az bulantı şeklinde 4 seviyeden biri ile derecelendirmeleri, kusma olup olmadığının belirlenmesi ve eğer varsa kapsüllerle ilgili şikayetleri kayıt altına alınmıştır. (Tablo 2-36)

Sonuçlara bakıldığında zencefilin gerek 0,5 g gerekse 1 g dozlarda bulantı ve kusmayı önlemediği hatta belirgin olmasa da arttırdığı gözlenmiştir. 1 tanesi plasebo grubunda olan 6 denekte yan etki gözlenmiştir. 0,5 g zencefil içeren kapsül uygulananlarda bir kişi gaz ve şişkinlik hissinden bahsederken ikinci kişi ise mide ekşimesinden yakınmıştır. 1 g uygulamalarda 1 kişi yine mide ekşimesi, ikinci kişi geğirme ve üçüncü kişi de mide bulantısından şikayet etmiştir. Plasebo grubunda ise 1 kişi gaz ve geğirme ihtiyacından bahsetmiştir (Arfeen ve ark. 1995).

Tablo 2-36: Zencefilin anti-emetik etkisi ile oluşan bulantı skorları - Arfeen ve ark. (1995)'den

	Plasebo	0,5 g Zencefil	1 g Zencefil
0-Hiç Bulantı Yok	21	23	20
1-Çok Bulantı	7	1	3
2-Orta Derece Bulantı	0	3	3
3-Bulantı Yok veya Anti-emetik Uygulanan	8	9	10

2.2.6.19. Anti-ülser Aktivite

Romatoid artrit tedavisinde ve kardiyovasküler trombotik rahatsızlıklardan korunma amacıyla sıkça kullanılan bir NSAİİ (nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç) olan aspirin, mide ülseri gibi problemlere yol açabilmektedir. Gastrik asit ve pepsin sekresyonu, gastrik mikosirkülasyon, PGE₂ (prostaglandin-E₂), IL-1 β ve TNF- α gibi etkenler gastrik mukozal hasara ve ilerlemesinde rollere sahipken NOS (nitrik oksit sentetaz) hasara karşı koruma tarafında rol almaktadır. NOS aktivitesinin ayrıca ülser patojenezinde de rol aldığı bilinmektedir.

Zencefilin de anti-oksidan, anti-inflamatuar ve anti-tümör etkinliği düşünülerek; aspirin ile indüklenerek gastrik ülser oluşturulan farelerde zencefilin koruyucu ve iyi edici özelliği incelenmiştir. 5'li 4 gruptaki farelerden ilk gruba yalnızca 3 ml taşıyıcı, ikinci gruba 200 mg/kg (vüc. ağırlığı) zencefil, üçüncü gruba 200 mg/kg (vüc. ağırlığı) aspirin, dördüncü gruba ise hem aspirin hem de zencefil uygulaması yapılmıştır. Uygulamadan 4 saat sonrasında kan alınmış ve çıkarılan mide dokusunda gastrik incelemeler yapılmıştır. Gastrik ülserli olanlarda ülserli dokunun yüzey ölçümü yapılmıştır. Ayrıca PGE₂, NOS aktivitesi, TNF- α ve IL-1 β seviyeleri ölçümlenmiştir.

Sonuçlara bakıldığında aspirin verilen üçüncü grupta hemorajik ülserli olanların kontrol grubuna göre çok daha belirgin ülserli dokuya sahip olduğu gözlenmiştir. Dördüncü grupta aspirin ile birlikte verilen zencefil etkisi ile ülserasyon inhibe edilmiştir.

Histopatolojik incelemelerde kontrol grubunda ve yalnızca zencefil uygulanan ikinci grupta normal şekilde izlenen yapılar aspirin grubunda bozulmuş; gastrik salgı bezleri, hasarlı mukozal epitelyum, inflamasyonlu eksuda ve döküntüler ile gözlenmiştir. Dördüncü gruptaki zencefil eklenmesi, bozulmuş salgı ve kas yapılarının düzelmesini sağlamıştır.

Gastrik su üretimi ve asitlik yalnızca zencefil ve yalnızca aspirin uygulanan gruplarda düşüş gösterirken birlikte uygulanan dördüncü grupta kontrol grubuna göre belirgin bir değişim gözlenmemiştir.

Kontrol grubu ve yalnızca zencefil uygulanan gruplarla yalnızca aspirin uygulanan grup karşılaştırıldığında aspirin grubunda aspirin indüksiyonu ile azalan PGE₂ seviyesi, zencefilin eklendiği dördüncü grupta inhibe edilememiştir.

Aspirin uygulaması gastrik iNOS (indüklenabilir nitrik oksit) aktivitesinde, TNF- α ve IL-1 β seviyelerinde kontrol ve zencefil grubuna göre belirgin artışa yol açmıştır. Zencefil eklenmesi ile iNOS aktivitesinde belirgin düşüş izlenmiştir. Ancak yalnızca zencefil uygulanan ikinci grup ile kontrol grubunda bir farklılık gözlenmemiştir.

Zencefilin koruyucu etkinliğinin hangi yolla açığa çıktığı incelendiğinde aspirin ile azalan gastrik su hacmi, zencefil eklenmesi ile artış göstermiş ancak yalnızca zencefil uygulaması da yine düşüşle sonuçlandığından; asiditede zencefil eklenmesi ile bir

değişim gözlenmediğinden; midede koruyucu etkili PGE₂ seviyesinin aspirin ile azalıp zencefil eklenmesi ile belirgin düzeyde değişim göstermemesi nedenleri ile zencefilin bu yollarla etkili olmadığı kaydedilmiştir.

Ancak artan iNOS seviyeleri ile artış gösteren NO seviyeleri değişik konsantrasyonlarda değişik etkiler göstermiş ve yüksek konsantrasyonda aspirin kaynaklı artış kaydedilen iNOS etkisi ile artan NO artışı gastrik hasara yol açmış; zencefil etkisi ile azalan iNOS seviyesi ile hasarda azalma gözlenmiştir. Bu nedenle zencefilin iNOS seviyesini azaltması ile etkisini bu yolla gösterdiği tespit edilmiştir. NSAİİ'lerle oluşan gastrik ülserde artan TNF- α üretimi ve IL-1 β seviyeleri zencefil etkisi ile inhibisyona uğrayarak azalış göstermiştir. Böylece anti-ülser etkisini gösterdiği ikinci bir yol olarak bu yolak kabul edilmiştir.

Zencefil tozu kadar 6-gingerol ve 6-şogaol de aynı etkiyi göstermiş; ülser oluşumunu azaltıp iNOS aktivitesini, plazma TNF- α ve IL-1 β seviyelerini azaltmıştır (Wang ve ark. 2011).

Zencefilin midedeki koruyucu etkisinin incelendiği diğer bir çalışmada zencefilin etanol ekstresi 500 mg/kg (vüc. ağı.) dozda gruplara ayrılan farelere 36 saatlik açlıktan sonra uygulanmıştır. Zencefil ekstresi farelere etanol, NaOH, HCl ve NaCl nekrotize edici ajanlarla gastrik lezyonlar ve indometazin, aspirin ve rezerpin ülserojenik ilaçlarla ülserasyon oluşturmada 30 dakika öncesinde uygulanmıştır. Ülserojenik ilaç uygulaması ise 30 mg/kg indometazin, 200 mg/kg aspirin ve 5 mg/kg dozlarda rezerpin ile yapılmıştır. Bunun dışında ekstrenin verilmesini takiben 30 dakika sonrasında hipotermik şekilde soğukta kısıtlanmış olarak tutulmuş ve kanama açısından incelenmiştir. Ve ayrıca 48 saatlik açlıktan sonra 500 mg/kg zencefil uygulamasının 1 saat sonrasında pilor bağlaması yapılmış ve 18 saat sonra gastrik içerik ve mide incelemesi yapılmıştır.

Sonuçlara bakıldığında zencefil ekstresi, rezerpin dışındaki tüm ülserojen ve nekrotizan ajanlara karşı belirgin koruma sağlamıştır. Ve ülserleşen bölgelerde iyileşme sağlamıştır. (Tablo 2-37)

Tablo 2-37: Zencefilin midede bazı ajanlara karşı koruyucu etkinliği – Al-Yahya ve ark. (1989)’dan

Uygulanan Ajan	Kontrol Grubu	Zencefil Grubu
%80 etanol	7,62±0,18	0,75±0,25
%0.6M HCl	7,12±0,29	1,5±1,89
0.2 M NaOH	6,87±0,29	1,12±1,24
%25 NaCl	5,87±0,35	1,37±0,18
İndometazin	54,8±7,40	34,5±2,3
Aspirin	33±2,11	19,6±3,3
Rezerpin	4,58±1,89	45,5±4,66

Zencefil ekstresi pilor ligasyonu ve hipotermik baskı altındaki gruplarda da ülserasyonu yüksek oranda gidererek iyileşme sağlamıştır. Pilor ligasyonlu farelerde gastrik sekresyonu da azaltmıştır.(Tablo 2-38 ve Tablo 2-39)

Tablo 2-38: Hipotermik stres altında bırakılan grupta zencefilin etkinliği - Al-Yahya ve ark. (1989)’dan

	Kontrol Grubu	Zencefil Grubu
İntraluminal Kanama Skoru	2±0,38	0,5±0,26
Ülser İndex Skoru	22±1,92	8±1,5

Bu sonuçlara göre zencefil gastrik dokuda sitoprotektif ve anti-ülser etki göstermiştir. 18 saatlik pilor ligasyonu sonucunda gastrik sekresyon artışı kontrol

grubuna göre daha az olmuştur. Zencefilin bu gastrik mukozayı koruyucu etkisi mukozal direnci artırıp koruma mekanizmasını aktive etmesi ile olmuştur.

Tablo 2-39: Pilor ligasyonu yapılan grupta zencefilin etkinliği- Al-Yahya ve ark. (1989)’dan

	Kontrol Grubu	Zencefil Grubu
Gastrik Sekresyon Hacmi	11,5±0,99	9,35±1,29
Ülser İndex Skoru	3±0,54	1,86±0,46

2.2.6.20. Mide Asiditesine Etkisi

Manonmani ve arkadaşlarının 1994’teki çalışmalarında C-100 (Cauvery-100) adlı Ayurvedik formülasyonun anti-ülser etkisi rapor edilmiştir. C-100 adlı formülasyonda yerel “dasamoolam” isimli preparatın içindeki 10 adet tıbbi bitkinin yanında 13 adet daha tıbbi bitki bulunmaktadır. Bunlardan biri de zencefil olup diğer bitkiler de şöyledir: *Emblica officinalis* L., *Cuminum cyminum* L., *Trema orientalis* L., *Vitis vinifera* L., *Carum carvi* L., *Withania somnifera* L. Dunal, *Eclipta alba* L. Hassk., *Embelia ribes* Burm, *Citrus limon* L. Burm, *Picrorrhiza kurrooa* Benth, *Glycyrrhiza glabra* L., *Aegle marmelos* L. Corr. Serr.

Bu formülasyonun farelerde indometazin ile oluşturulan lezyon sayısını azalttığı ve gastrik suyun hacmi ile total asiditesini azalttığı görülmüştür. Ayrıca C-100’ün heksoz, heksozamin ve sialik asit düzeylerini arttırdığı ve protein düzeylerini azalttığı görülmüştür. Sonuç olarak C-100’ün gastrik bölgede hem asiditeyi düşürdüğü hem de mukozal savunmayı arttırdığı gözlenmiştir (Borrelli ve Izzo 2000).

2.2.6.21. Pankreatik Etki ve İnce Bağırsak Sindirim Enzimlerine Etkisi

Pankreastan salınan sindirim enzimleri üzerine baharatların etkilerinin incelendiği bu çalışmada zerdeçal (*Curcuma longa*), kırmızı biber (*Capsicum annuum*), karabiber (*Piper nigrum*), zencefil (*Zingiber officinale*), kimyon (*Cuminum cyminum*), çemen otu (*Trigonella foenum-graecum*), hardal otu (*Brassica nigra*) ve şeytantesi otu (*Ferula asafoetida*) bitkilerinin tek doz uygulaması ve diyetle eklenerek sürekli

kullanımalarında pankreas ve ince bağırsaktan salınan enzimlere etkinlikleri incelenmiştir.

8 haftalık süre boyunca 12 dişi fareye ad libitum diyet uygulanmıştır. Geceden beslenen farelere test baharatları %10 nişasta çözeltisi içinde 1ml'lik süspansiyon olarak uygulanmıştır. Süspansiyondaki baharat miktarları 100 mg zerdeçal, 3 mg kırmızı biber, 10 mg karabiber, 100 mg taze zencefil, 150 mg kimyon, 40 mg çemen otu, 50 mg hardal otu ve 50 mg şeytantesi otu olmuştur. Baharatların uygulanmasından 3 saat sonra farelerin pankreasları ve ince bağırsakları enzim testlerinde kullanılmak üzere alınmış ve pankreas örneklerinde lipaz, amilaz, tripsin ve kemotripsin aktiviteleri incelenmiştir. İnce bağırsak örnekleri üzerinde de amilaz, lipaz, alkalen fosfataz ve asit fosfataz enzimleri ile sükröz, laktaz ve maltaz disakkaridaz enzimlerinin aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen veriler Tablo 2-40, Tablo 2-41 ve Tablo 2-42'de gösterilmiştir.

Tablo 2-40: Zencefilin pankreas enzimleri üzerine etkinliği – Platel ve Srinivasan (1996)'dan

	Lipaz	Amilaz	Tripsin	Kemotripsin
Kontrol Grubu (diyet uygulaması)	30,5 ± 1,85	47 ± 2,5	2,59 ± 0,13	2,89 ± 0,05
Zencefil (diyet uygulaması)	39,4 ± 3,34	138 ± 10	6,03 ± 0,71	3,75 ± 0,14
Kontrol Grubu (tek doz uygulama)	25,7 ± 2,40	58 ± 2,5	3,20 ± 0,25	3,27 ± 0,26
Zencefil (tek doz uygulama)	15 ± 1,66	44,1 ± 2,1	2,66 ± 0,13	2,57 ± 0,31

Tablo 2-41: Zencefilin ince bağırsak enzimleri üzerine etkinliği – Platel ve Srinivasan (1996)'dan

	Lipaz	Amilaz	Alkalen fosfataz	Asit fosfataz
Kontrol grubu (tek doz uygulama)	780 ± 70,9	34,8 ± 1,4	21,2 ± 1,48	1,11 ± 0,12
Zencefil grubu (tek doz uygulama)	1420 ± 249	51,2 ± 2,3	23,7 ± 0,86	0,86 ± 0,08

Tablo 2-42: Zencefilin ince bağırsak disakkaridaz enzimleri üzerine etkinliği – Platel ve Srinivasan (1996)’dan

	Sükraz	Laktaz	Maltaz
Kontrol grubu (tek doz uygulama)	85,7 ± 3,3	27,6 ± 3,20	527,5 ± 25,2
Zencefil grubu (tek doz uygulama)	100,3 ± 4,43	29,2 ± 1,70	506,2 ± 14,0

Zencefil, diyet yoluyla uzun süreli uygulamada kontrol grubuna göre amilaz üzerinde çok büyük etkinlik artışı sağlayarak tüm test baharatlarından daha etkili olmuştur. Diğer pankreatik enzimlere etkisi de belirgin derecede yükseltme şeklinde olmuştur.

Tek doz uygulamada ise zencefil tüm pankreatik enzimler üzerinde düşürücü etki göstermiştir. Diğer test baharatları lipaz üzerinde etkisiz olurken amilaz üzerinde kimyon düşürme, diğer baharatlar ise yükseltme etkisi göstermişlerdir. Zencefilin proteaz üzerindeki etkisi de yine düşürme yönünde olmuştur. İnce bağırsak üzerinde ise lipaz etkinliğini tüm baharatlardan en çok arttıran zencefil olmuştur. Amilaz üzerinde de yükseltme yönünde etki göstermiştir. Disakkaridaz enzimleri üzerindeki etkisi incelendiğinde ise zencefil sükraz etkinliğini artışla desteklerken laktaz’da daha az görülen bu etki maltaz için düşüş yönlü olmuştur.

Sonuç olarak yağların sindiriminde önemli bir rolü olan pankreatik enzimler üzerinde uyarıcı etkisi ile etkilerini arttırması ve bunlardan lipaz ve özellikle de monogliserid sindiriminde etkili intestinal lipaz seviyelerini arttırması zencefilin sindirim stimulanı olarak kullanılabilirliğini göstermektedir. Ancak bu etkisini diyetle yani tek doz olmayan sürekli kullanım şeklinde kullanıldığında ortaya çıkarmaktadır. Çünkü tek doz alımda söz konusu pankreatik enzim aktivitelerinde düşüşe sebep olmaktadır. Ayrıca zencefilin bu etkisini gösterirken sadece sindirim enzimleri kontrolü ile değil tükrük, pankreatik, gastrik ve bilier salgıların tümünü etkileyerek kombine bir etki gösterdiği söylenebilmektedir (Platel ve Srinivasan 1996).

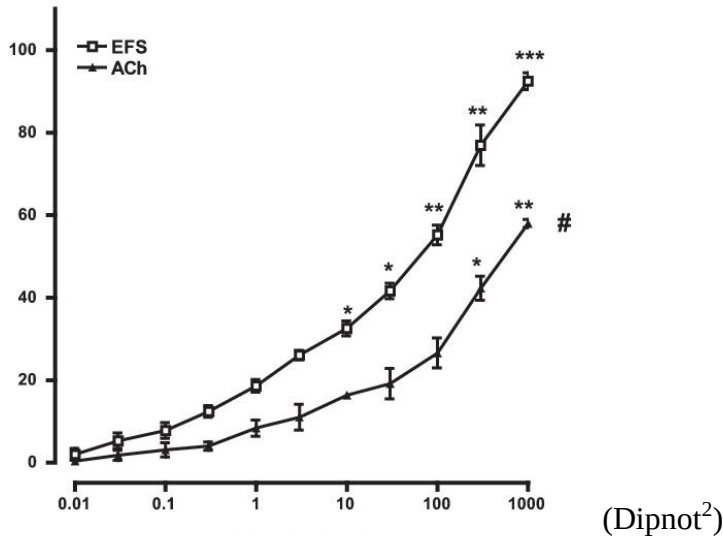
2.2.6.22. İnce Bağırsak Motilitesi Üzerine Aktivitesi

Zencefil ile ilgili yapılan bir çalışmada izole fare ileumu kullanılarak zencefilin ileum kontraksiyonlarına etkisi gözlenmiştir. Çalışmada elektrik uyararı ile veya asetilkolin ile indüklenen ileumdaki kontraksiyonlar her iki çeşit indüksiyonda da zencefil (0,01-1000 µl/ml) etkisi ile konsantrasyona bağımlı olarak inhibisyona uğramıştır. Zencefilin bu inhibisyon etkisi elektriksel stimulas-yondaki ileum kontraksiyonlarında 1 µl/ml konsantrasyonda etki göstermeye başlarken asetilkolin ile indüklenen ileum kontraksiyonlarında 300 µl/ml konsantrasyonda etki göstermeye başlamıştır.

Genel olarak zencefilin, elektriksel stimulas-yon indüklenmesi altındaki kontraksiyonları, düz kas hücrelerinin üzerindeki muskarinik reseptörlere direkt etkisi nedeniyle asetilkolin ile indüklenenlere göre daha aktif olarak inhibe ettiği belirgin olarak gözlenmiştir. Ayrıca potasyum-klorür indüklenmesi ile oluşan kontraksiyonları da azaltmıştır.

Zencefilin elektriksel stimulas-yonu ile indüklenen kontraksiyonları inhibisyonu şunlardan etkilenmemiştir: α_2 -adrenerjik antagonist “yohimbin”, kannabinoid reseptör reseptör antagonisti “SR141716A (üretici firmadan alınan bir müstahzar)”, opioid antagonisti “nalokson”, nitrik oksit sentetaz inhibitörü “L-NAME (N^G -nitro-L-arginine methyl ester)”. Kapsazepin’in ise düşük konsantrasyonları zencefilin inhibisyon özelliğini etkilemezken daha yüksek konsantrasyonlarda azalttığı gözlenmiştir.

Zingeron’un elektriksel stimulas-yon ile indüksiyonlu kontraksiyonları, zencefilin inhibisyon etkisine katılmayarak etkilemediği; kapsaisin ve piperin’in birlikte azalttığı gözlenmiştir. Kapsaisin ve piperin’in sadece yüksek dozlarda (10^{-4} M) belirgin olarak asetilkolin ile indüklenen kontraksiyonları inhibe ettiği gözlenmiştir. (Şekil 2-5)



Şekil 2-21: Zencefilin çeşitli doz uygulamada elektriksel uyaran ve asetilkolin ile indüklenen dokudaki kasılmalara etkisi – Borrelli ve ark. (2004)’den

Sonuç olarak zencefilin dispepsi, diyare ve kusma, sıçan izole ileumun kontraktilesinde azalma gibi etkilerinin araştırılması için yapılan bu çalışmada zencefilin enterik eksitator iletimi azalttığı ve aynı zamanda düz kas aktivitesini doğrudan inhibe ettiği sonucuna varılmaktadır (Borrelli ve ark. 2004).

2.2.6.23. Bağırsaktaki Prokinetik Aktivitesi

Zencefilin prokinetik aktivitesi ve gastrointestinal sistemdeki etki mekanizmasının araştırıldığı *in-vivo* bir çalışmada işlenmemiş *Zingiber officinalis* bitkisi ile fare bağırsağındaki aktivitesi gözlenmiştir. Ekstrenin karbakol benzeri itici etkisi kolinerjik antagonist olan atropin ile bloke edilmiştir. Hatta fare mide fundusunda yapılan *in-vitro* çalışmada zencefil etkstresi atropine duyarlı ve doza bağımlı olarak spazmojenik etki göstermiştir.

Atropinize dokuda spazmolitik etki göstererek K⁺ ve 5-HT ile indüklenen kontraksiyonları inhibe etmiştir.

² EFS: Elektriksel Stimulasyon, Ach: Asetilkolin

Dikey kolon: % inhibisyonu gösterir

Yatay kolon: Zencefil dozunu µg/ml cinsinden gösterir

Sonuç olarak zencefilin mide fundusunda kolinerjik ve spazmojenik etki göstermesi prokinetik aktivitesini de açıklamaktadır. Ayrıca kalsiyum antagonisti benzeri etkili etken maddeleri bulunması da gut hastalığının ileriki aşamalarında görülen kolik ve diyare tedavisinde kullanılmasını da açıklamaktadır (Ghayur ve Gilani 2005).

2.2.6.24. Anti-tussif Aktivite

Öksürük, solunum yollarının koruyucu refleks mekanizması olup sağlıklı bireylerde gerektiğinde ortaya çıkan; diğer durumlarda akut solunum sistemi rahatsızlıklarında görülen; kuru, irritasyon yaratan ve acı verici olarak hastaya oldukça rahatsızlık vererek hayat kalitesinde düşmeye sebep olan bir semptom/durumdur. Kodein fosfat ve dekstromorfan öksürüğün giderilmesinde kullanılmakta ancak yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Zencefil köklerinin geleneksel olarak içeriğindeki polisakkaritler sebebiyle öksürük giderme ve nefes tıkanması durumlarında kullanımları vardır.

Yapılan çalışmada zencefil köklerinden elde edilen toz droğun sıcak sudaki ekstraksiyonu ile elde edilen polisakkaritlerin niceliği ve öksürük üzerine etkisi incelenmiştir. 30 Gine domuzu 4 gruba ayrılmış ve domuzlara yapay olarak öksürük oluşturmak için 3 dakikalık sürede 0,3 M konsantrasyonda sitrik asit inhalasyonu verilmiştir. Ardından öksürük sayıları ölçülmüş ve solunum yollarındaki düz kas reaktivitesi incelenmiştir. 4 gruptaki domuzlar şöyle gruplanmıştır:

- Negatif kontrol grubu: 6 domuz – yalnızca su verilen
- Pozitif kontrol grubu: 6 domuz - 10 mg/kg (vüc. ağı.) kodein fosfat verilen
- 3. grup: 9 domuz – 25 mg/kg (vüc. ağı.) zencefil polisakkariti uygulanan
- 4. grup: 9 domuz – 50 mg/kg (vüc. ağı.) zencefil polisakkariti uygulanan

Zencefil ekstresinden elde edilen polisakkaritlerin α -glukan ve az miktarda da poligalakturanon olduğu ve oranının da 59:1 olduğu tespit edilmiştir. Glukanın yapısındaki amiloz ise %6 olarak ölçülmüştür.

Anti-tussif özelliğe bakıldığında 10 mg/kg (vüc. ağı.) kodein fosfat ile sağlanan anti-tussif etki ölçümünde öksürük insidansı $5,5 \pm 0,67$ 'den $2,83 \pm 0,7$ 'e düşerken 25mg/kg (vüc. ağı.) zencefil ekstresi polisakkariti uygulanan grupta $6,62 \pm 0,43$ 'ten

2,25±0,25'e düşmüştür. Ancak 50 mg/kg (vüc. ağırlığı) zencefil polisakkariti uygulanan grupta benzer öksürük sayısında azalma elde edilirken sürekli etkinlikte kodein fosfat gibi yüksek devam eden anti-tussif etki elde edilememiştir. Her iki zencefil uygulamasında da yan etki açısından problem gözlenmemiştir.

Solunum yollarındaki düz kas reaktivitesine bakıldığında kodein fosfat, kontrol grubuna uygulanan su ve her iki dozda zencefil polisakkariti uygulamasında belirgin bir etki gözlenmemiştir.

Sonuç olarak üronik asit içeriği ile anti-tussif etkili olan diğer polisakkaritlerin aksine %1,2 olan düşük üronik asit oranına rağmen anti-tussif olarak etkili olması zencefilin yapısında bulunan glukon sayesinde olmuştur. Ayrıca düz kas dokusundaki direnç üzerinde belirgin etki göstermeyerek arttırmaması ile etkisini bronkodilatasyon yapmadan gösterdiği açıklanabilir (Bera ve ark. 2016).

2.2.6.25. Migren Ağrılarında Aktivitesi

Zencefil, insan vücudundaki başlıca etkilerinden anti-inflamatuar ve anti-emetik etkisi ile migren esnasında görülen ağrıyı ve bu ağrının da tetiklediği mide bulantısının giderilmesinde profilaktik ve akut olarak tedavi edici olarak kullanılabilir. Migren ağrılarında başlangıç ve gelişme döneminde etki göstermektedir. Daha önce dihidroergotamin ile migren atakları kontrol altına alınan 42 yaşındaki 16 yıllık migren geçmişi olan denekte zencefilin ağrı ataklarına ve yaşanan migren atak sıklığına etkisi araştırılmıştır. Dihidroergotamin ile yapılan tedavi kesildikten 2-3 ay sonra migren aurasının başlangıcında 500-600 mg toz edilmiş zencefilin sulu ekstresi verilmiş ve 30 dakika içinde etkisi gözlenmiştir. İlk dozdan sonra atak başlangıcının ilk günü daha çok miktarda toz zencefil verilmiştir. Sonraki 3-4 günde de toplamda 1,5-2 gr toz zencefil uygulanmıştır. Deneğe günlük diyetinde de ham zencefil verilmiştir.

Denek, dihidroergotamin ve aspirin tedavisine göre kendini yorgun hissetmediğini belirtmiştir. Son 13 ayda geçirdiği migren atak sayısına bakıldığında daha az sayıda ve yoğunlukta atak geçirdiği gözlenmiştir. Sonuç olarak da denekte migren ataklarına karşı koruyucu etki gözlenmiştir (Mustafa ve Srivastava 1990).

2.2.6.26. Anti-artrit Aktivite

Romatoid artrit, eklemlerdeki sinoviyal sıvının otoimmün kaynaklı olduğu düşünülen hiperplazisi sonucu inflamasyon, hareket kısıtlanması, hareket uzuvlarında

sertleşme ve birçok sistemik rahatsızlıkla hastaların hayat kalitesi üzerinde oldukça negatif etkileri olan otoimmün bir rahatsızlıktır. Dünya üzerinde oldukça yaygın olan bu rahatsızlık daha çok bayanlarda görülmektedir. Tedavisi olmayan romatoid artrit için salisilik asit ve indometazin gibi nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar ve kortizon gibi hastanın ağrılarını ve inflamasyonu giderici ilaçlar ile hayat kalitesi korunmaya çalışılır. Ancak bu ilaçların mide rahatsızlıkları gibi gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemde ortaya çıkardığı yan etkileri nedeniyle doğal tedavilere yönelinmektedir.

Zencefilin prostaglandin biyosentezini inhibisyon etkisi ile gösterdiği anti-inflamatuar özelliği NSAİİ'ler yerine kullanılabilirliğini akla getirmektedir. Ayrıca yan etkilerinin azlığı, geleneksel kullanımdan gelen bilgiler ve anti-oksidan özelliği nedeniyle bu çalışmada zencefilin romatoid artrit rahatsızlığındaki potansiyel etkileri ve içeriğindeki etken maddelerin ağrı ve acıyı azaltma mekanizmaları incelenmiştir.

Zencefil rizomlarından elde edilen sulu ve alkol ekstraktları ile 48 fareden oluşan 6'lı 8 grup oluşturularak çalışma yapılmıştır. Farelerde modelleme amacıyla formaldehit ile artrit ödemi oluşturulmuş ve ardından deney gruplarına zencefil ekstraktları uygulanmıştır.

- Grup A: Yalnızca IM 0,1 ml formaldehit uyg. toksikan kontrol grubu
- Grup B: IM 0,1 ml formaldehit + oral 10 mg/kg indometazin uyg. kontrol grubu
- Grup C: IM 0,1 ml formaldehit + oral 100 mg/kg zencefil sulu ekstresi uyg.
- Grup D: IM 0,1 ml formaldehit + oral 200 mg/kg zencefil sulu ekstresi uyg.
- Grup E: IM 0,1 ml formaldehit + oral 400 mg/kg zencefil sulu ekstresi uyg.
- Grup F: IM 0,1 ml formaldehit + oral 100 mg/kg zencefil alkol ekstresi uyg.
- Grup G: IM 0,1 ml formaldehit + oral 200 mg/kg zencefil alkol ekstresi uyg.
- Grup H: IM 0,1 ml formaldehit + oral 400 mg/kg zencefil alkol ekstresi uyg.

Tablo 2-43: Zencefilin ödem hacminde yaptığı değişim - Prakash ve ark. (2016)'dan

Grup	Ödem Hacim Değişim Miktarı			
	İlk Gün	Dördüncü Gün	Yedinci Gün	Onuncu Gün

A	83,5±5,68	87,40±5,21	89,02±2,31	89,02±2,31
B	16,03±3,39	17,12±7,78	42,3±2,19	58,63±2,35
C	1,04±2,43	5,22±1,59	9,94±3,64	10,98±5,12
D	6,90±4,31	7,32±4,72	24,16±2,84	26,18±2,71
E	14,99±2,05	19,35±2,95	41,34±2	58,11±2,5
F	2,11±2,45	4,16±2,55	9,91±3,61	13,08±1,25
G	2,11±2,45	7,33±4,73	24,57±2,84	27,21±2,43
H	14,36±3,78	19,43±2,44	38,21±6,67	57,59±3,19

Yapılan çalışmada Tablo 2-43’de görülen tablodaki sonuçlar elde edilmiştir. Buna göre toksikan kontrol grubunda formaldehit etkisi ile çok yükselen ödem miktarı ilerleyen günlerde de yükselmeye devam etmiştir. Tam tersi şekilde indometazin etkisiyle B grubunda düşen ödem miktarı ilerleyen günlerde daha da düşüş göstermiştir.

Gerek zencefilin sulu gerekse alkol ekstresinin uygulamasında doza ve süreye bağımlı bir etkinlik kaydedilmiştir. Buna göre de 100 mg/kg dozda kullanıldığında belirgin olmayan ancak yine de ödem miktarında az da olsa düşüş sağlayan bir etkinlik gözlenmiştir. 200 mg/kg ve 400 mg/kg dozlarda belirgin bir etkinlik izlenmiştir. Hatta 400 mg/kg dozun etkinliği 10. günün sonunda alkol ekstresi için %58,11, sulu ekstresi için %57,59 ve indometazin için %58,63 ölçülmüş; böylece hem alkol hem de sulu ekstrelerde indometazin ile eşdeğer etki ölçülmüştür.

Sonuç olarak zencefil ekstresinin özellikle yüksek doz (400 mg/kg) ve uzun süreli kullanımda (10 gün) anti-inflamatuar ve anti-artritik etki gösterdiği gözlenmiş ve bu etkinliğini içeriğindeki flavonoidler sayesinde siklooksijenazı ve prostaglandin sentezini inhibe ederek artrit oluşumunu bloke ederek ortaya çıkardığı ve indometazin ile benzer nicelikte etkinlik göstererek de NSAİİ’lerin yan etkilerinden kaçınmak amacıyla tercih edilebilecek bir drog olduğu kaydedilmiştir (Prakash ve ark. 2016).

2.2.6.27. Anti-inflamatuvar Aktivite

Zencefilin anti-inflamatuvar etkinliğinin araştırıldığı çalışmada hidroalkolik zencefil ekstresi deney farelerinin karragenan, serotonin veya comp.48/80 ile patisinde ve comp.48/80 veya serotonin ile derisinde oluşturulan inflamasyona ne kadar etki edeceği incelenmiştir.

İnflamasyon oluşturulan farelerde deri ve pati ödemleri enjeksiyondan önce ve sonrasında da belirli aralıklarla hacimsel olarak ölçülmüştür. İntraperitoneal zencefil ekstresi uygulaması ile ödem hacmindeki değışimler kaydedilmiştir.

Pati ödemeine bakıldığında 186 mg/kg (vüc. aç.) zencefil ekstresi uygulaması sonraki 4 saat içinde karregenana ile indüklenerek oluşturulan pati ödeminin yaklaşık %49 oranında ve 310 mg/kg (vüc. aç.) zencefil ekstresi ise yaklaşık %37 kadar azalmasını sağlamıştır. En yüksek doz uygulamada ilk saatin sonunda ödem azalışı gözlenebilmiştir. Bu sonuca göre 4. saate kadar uzanan etki nedeniyle zencefilin ödem oluşumunu sağlayan faktörlerden eikozanoidlerin inhibisyonu ile etki gösterdiği söylenebilmektedir.

Mast hücrelerinin degranülasyonuna sebep olan comp.48/80 uygulamasından 1 saat önce yapılan zencefil ekstresi uygulaması ise 18,6, 62, 186 ve 310 mg/kg (vüc. aç.) uygulamalarda yaklaşık %30'luk oranda düşüş sağlamıştır. Zencefilin tüm dozlarda etkili olması anti-inflamatuvar etkisini mast hücre degranülasyonunda inhibisyon etkisi göstermesi ile açığa çıkardığına işaret etmektedir.

Serotonin uygulamasından 1 saat önceki zencefil ekstresi uygulamalarında ise yalnızca 310 mg/kg (vüc. aç.) uygulamada yaklaşık %27'lik azalma gözlenmiştir. Bu da zencefilin anti-inflamatuvar etkinliğini serotonin reseptörlerinin antagonizmasında rol alarak yapabileceğini göstermektedir.

Deri ödeminde ise 500 ng/yüzey ödeminin 0.6 mg/yüzey zencefil ekstre uygulaması $105,2 \pm 8 \mu\text{l}$ 'den $85,8 \pm 14 \mu\text{l}$ 'ye 1.8 mg/yüzey zencefil ekstre uygulaması ise $69,8 \pm 7 \mu\text{l}$ 'ye düşürmüştür. 120, 240 ve 500 ng/yüzey serotonin uygulamasından 1 saat önceki 186 mg/kg (vüc.aç.) zencefil uygulaması, indüklenerek oluşturulan deri ödeminin 120 ng/yüzey'de yaklaşık $72 \pm 7 \text{ ml}$ 'den $22 \pm 8 \text{ ml}$ 'e, 240 ng/yüzey'de yaklaşık $86 \pm 12 \text{ ml}$ 'den $39 \pm 14 \text{ ml}$ 'e ve 500ng/yüzey uygulamada ise $100 \pm 12 \text{ ml}$ 'den $28 \pm 4 \text{ ml}$ 'e düşürmüştür. Yani zencefil serotonin indüklemesi ile oluşturulan inflamasyonu etkili bir biçimde inhibe etmiştir. Ancak comp.48/80 ve serotonin ile indüklenen inflamasyonu

giderebilirken bradikinin ve P maddesi indüklemesi ile oluşan inflamasyona etkisi olmamıştır (Penna ve ark 2003).

2.2.6.28. Anti-trombotik ve Anti-inflamatuvar Aktivite

Zencefilin anti-inflamatuvar ve anti-trombotik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada 6'şarlı 6 gruptaki farelerden 4 haftalık süre sonunda alınan kan örneklerinde tromboksan- β_2 , prostaglandin- E_2 , trigliserit ve kolesterol düzeyleri ölçülmüştür. İlk grup oral yolla tuzlu su uygulanan, ikinci grup intraperitoneal yolla tuzlu su uygulanan, üçüncü grup beslenme sondası ile 50 mg/kg dozda zencefil uygulanan, dördüncü grup beslenme sondası ile 500 mg/kg zencefil uygulanan, beşinci grup intraperitoneal yolla 50 mg/kg dozda zencefil uygulanan ve altıncı grup intraperitoneal yolla 500 mg/kg dozda zencefil uygulanan grup olarak ayrılmıştır.

Oral yolla 50 mg/kg doz zencefil uygulanan üçüncü grupta serum prostaglandin- E_2 düzeyi belirgin ölçüde azalmıştır. 500 mg/kg dozda zencefil uygulanan dördüncü grupta ise daha yüksek düşüş izlenmiştir. İntraperitoneal uygulama yapıldığında ise 500 mg/kg doz uygulamanın prostaglandin- E_2 seviyesini kontrol grubuna göre belirgin düşürdüğü izlenmiştir. 50 mg/kg dozda zencefil ile oral uygulama yapılan üçüncü grupta tromboksan- β_2 düzeyinde değişim izlenmezken 500 mg/kg dozda zencefil oral uygulanan dördüncü grupta ise serum tromboksan- β_2 seviyesinde belirgin düşüş kaydedilmiştir. İntraperitoneal uygulama yapıldığında ise serum tromboksan- β_2 düzeyinde belirgin olmayan artış izlenmiştir.

Zencefil tüketiminin artrit nedeniyle eklemlerde oluşan ağrıları azalttığı bilgisi de bu çalışma ile teyit edilmiştir. Zencefil bu özelliğini siklooksijenaz ve lipooksijenaz yolaklarının inhibisyonu ile sağlamaktadır. Romatoid artrit hastalarının sinoviyal sıvılarında PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$ ve TXA_2 değerlerinin yüksek olması karakteristiktir. Zencefilin sulu ekstresinin, PGE_2 sentezinin inhibisyonundaki etkinliğine bakıldığında hem 50 mg/kg hem de 500 mg/kg dozlarda PGE_2 sentezini belirgin düzeyde inhibe ettiği gözlenmiştir. Böylece zencefilin birçok NSAİİ gibi etki göstererek anti-inflamatuvar ajan gibi etki gösterip inflamasyonu azalttığı ve ağrıyı azalttığı söylenebilmektedir.

Zencefil ekstresi 500 mg/kg dozda oral olarak uygulandığında tromboksan- B_2 düzeyindeki azalma intraperitoneal olarak uygulamada etkisiz kalmıştır. Bu durum kesin olmamakla birlikte sindirim sırasında zencefilin aktif metabolitlerinin açığa çıkması

nedeniyle olabilir. Zencefilin tromboksan-B₂ oluşumunu inhibe etmesi ve trombosit oluşumunu önlemesi ile anti-trombotik etki gösterdiği söylenebilmektedir. Ancak farelerde yapılan bu çalışmada alınan pozitif sonuçlara karşın *ex-vivo* olarak yapılan insan çalışmasında zencefilin trombosit oluşumuna etki etmediği kaydedilmiştir. Ancak bu zıtlığın doz ve süre bağımlı olabileceği göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir.

Yine zencefilin sulu ekstresinin 4 hafta boyunca günlük olarak uygulanan 500 mg/kg dozda, farelerde hem oral hem de intraperitoneal yolla uygulamada serum trigliserit seviyesinde değişim olmamıştır. Kolesterol seviyesinde kaydedilen bu düşüş ile aterosklerozda anti-hiperkolesterolemik olarak etki ettiği söylenebilmektedir. Hatta tedavide prostaglandin-E₂, tromboksan-B₂ ve kolesterol seviyelerini düzenlerken NSAİİ'ler gibi yan etki göstermediğinden tercih edilebilmektedir (Thomson ve ark. 2002).

2.2.6.29. Anti-trombotik Aktivite ve COX-1 Enzim İnhibitörü Etkinliği

Trombosit oluşumu önlenmediğinde ciddi sağlık problemleri ve hayat riski oluşturur. Bu nedenle asetilsalisilik asit gibi ajanlar kullanılarak siklooksijenaz enzim aktivitesinin inhibisyonu sağlanmaktadır. Bu sayede tromboksan-A₂ üretimi azalır ve plak oluşumu da önlenmiş olur. Ancak asetilsalisilik asitin mide kanaması gibi yan etkileri nedeni ile daha güvenilir ajanlara duyulan ihtiyaç bitkisel ürünlere yöneltmektedir. Bu bakımdan yapılan bir çalışmada zencefilin yapısındaki 20 fenolik bileşiğin araşidonik asit'in indüklediği plak oluşumuna etkisi araştırılmıştır. Pozitif kontrol olarak günümüzde anti-agregan olarak kullanılan COX-1 (siklooksijenaz) inhibitörü asetilsalisilik asit kullanılmıştır. Çalışmada 6-, 8-, 9-, 10-, 12- gingeroller; 6-, 8- gingerdioller ve 6-, 8- şogaoller ve ayrıca 9 adet sentetik analogları da kullanılmıştır.

Sağlıklı bireylerden alınan kan örnekleri ile yapılan çalışmada 10 µM konsantrasyonda zencefilin doğal bileşenleri ve 1,2,4,5 analogları etkili olurken yine doğal bileşiklerden 10-gingerol ve 8-gingerdiol etki göstermemiştir. 2 µM konsantrasyonda yapılan denemelerde ise sadece 8-paradol etki göstermiştir. Yani 8-paradol'un gingerol analogları arasında en etkilisi olduğu söylenebilmektedir. 6-, 7-, 9-diarilheptanoidler etkisiz veya zayıf etkili olurken 8-diarilheptanoit yapısında heptil zincirinin C3 konumundaki karbonil grubu sayesinde iyi etki göstermiştir. Gingerol

homologlarından da sadece 10-gingerol 10 μ M konsantrasyonda zayıf da olsa etki göstermiştir.

Konsantrasyonun etkisine bakıldığında ise seçilen 8-gingerol, 8-paradol, 8-şogaol ve 1,5 sentetik analoglardan en etkilisi 8-paradol olmuştur. IC_{50} değerleri 3 μ M ile 7 μ M arasında olan bu fenolik bileşiklerin aynı deney koşullarında IC_{50} değeri 20 ± 11 μ M olan asetilsalisilik asite göre 3 ile 7 kat daha etkili olduğu söylenebilmektedir.

8-paradol ve 1,5 sentetik analoglarının COX-1 enzimine karşı inhibisyon etkisine bakıldığında 4 ± 1 μ M IC_{50} değeri ile 8-paradol'un yaklaşık 20 μ M IC_{50} değeri olan 1,5 sentetik analoglarına göre çok daha iyi etki gösterdiği izlenmiştir.

İncelenen bileşiklerin plak oluşumunu önleyici aktivitesinin lipofilik özelliklerinden bağımsız olduğu tespit edilmiştir. Ancak etkinin karboksil grubunun etkisi ile öne çıktığı belirlenmiştir. Yani paradol ve 8-diarilheptanoid'de alkil zincirinin C3 konumunda bulunan karbonil grubu etkinin açığa çıkması ve yüksek olmasında oldukça önemlidir. C3 konumundaki karbonil grubunun yanında ekstra olarak 5-sentetik analogundaki alfa keto bileşiği gibi C2 konumunda bir hidroksil grubu bulunması veya 1-sentetik analogundaki fenilalkanol bileşiği gibi C3 konumunda karbonil yerine hidroksil grubu bulunması COX-1 etkinliğini baskılar. Bu etki C3 konumunda karbonil grubu olanlarda 1,5 sentetik analoglarına göre 4 kat daha iyi olması ile açıklanmaktadır.

Sonuç olarak gingeroller ve analoglarının COX-1/tromboksan sentaz aktivitesini inhibe ederek plak oluşumunu önlediği gözlenmiş ancak anti-trombotik tedavi sonrası kanda açığa çıkan tromboksan- A_2 seviyelerinin de ölçülerek etkinin kesinleştirilmesi için çalışmalar yapılması gerekmektedir (Nurtjahja-Tjendraputra ve ark. 2003).

2.2.6.30. Anti-trombotik Aktivite ve Nifedipin ile Sinerjistik Etki

Kardiyovasküler hastalığı olan özellikle de hipertansif bireylerde epinefrin, ADP (adenozin difosfat) ve kollajen indüksiyonu ile artan pıhtılaşma oranı kontrol edilmeyip ilerlediğinde trombojeneze ve tromboz oluşumuna yol açmaktadır. Bu durum hastalarda kardiyak kriz ve enfarktüslere, akciğer embolisine, inme, organ kaybı ve ölüme kadar gidebilecek durumlara yol açabileceğinden dikkatle takip edilmeli ve kan seyreltilmesine çalışılmalıdır. Bu amaçla kullanılan nifedipin'in kanıtlanmış etkilerinden tansiyonu düşürmenin yanısıra epinefrin, ADP ve kollajen'i inhibe ederek baskıladığı ve agregasyonu önlediği bilinmektedir.

Günümüzde bu amaçla aspirin çok uygun bir anti-agregan olmasının yanında uzun süreli kullanım rejimi sonucu düşük doz kullanımlarında bile gastrointestinal yan etki görülmesi nedeniyle hastalarda sorunlar yaşatmaktadır. Zencefilin de anti-oksidan ve anti-agregan etkilerinden yola çıkarak hem hipertansiyonlu hem de sağlıklı insanlarda nifedipin ile birlikte kullanımı incelenmiştir.

10 sağlıklı gönüllü denek ve 10 hipertansiyonlu gönüllü hasta ile yapılan çalışma aralarda 10 günlük arınma periyodu bırakılarak 5 aşamada tamamlanmıştır. Fazlarda tedavi olarak sırasıyla 75 mg asetilsalisilik asit, 1g zencefil, 10 mg nifedipin, 10 mg nifedipin + 1 g zencefil, 10 mg nifedipin + 75 mg asetilsalisilik asit kullanılmıştır. Agregasyon için agonist özellikte olan epinefrin, ADP ve kollajen miktarlarına bakarak trombosit inhibisyonu ölçülmüştür. (Tablo 2-44 ve Tablo 2-45)

Tablo 2-44: Sağlıklı deneklerde agregasyonun yüzde olarak inhibisyon oranları – Young ve ark. (2006)’dan

	Nifedipin	Aspirin	Nifedipin + Aspirin	Zencefil	Nifedipin + Zencefil
Kollajen	20,2 ± 0,7	37,2 ± 0,7	82,8 ± 8,5	35,2 ± 0,8	79,8 ± 0,6
ADP	22,6 ± 0,6	39,7 ± 0,8	78,2 ± 9,15	37,8 ± 0,8	75,2 ± 0,8
Epinefrin	23,4 ± 1,0	34,9 ± 0,5	72,2 ± 8,5	35,9 ± 0,7	69,3 ± 0,5

Tablo 2-45: Hipertansif deneklerde agregasyonun yüzde olarak inhibisyon oranları – Young ve ark. (2006)’dan

	Nifedipin	Nifedipin + Aspirin	Nifedipin + Zencefil
Kollajen	20,5 ± 0,7	65,2 ± 0,7	64,2 ± 0,5
ADP	22,3 ± 0,7	64,6 ± 1,1	63,8 ± 0,4
Epinefrin	19,2 ± 1	62,8 ± 1,1	61,1 ± 0,8

Ayrı ayrı ve sinerjistik etkilerin sonuçları tablolarındaki gibi ölçülmüştür. Nifedipin+aspirin ve nifedipin+zencefil kombinasyonlarının sinerjik etki ile sonuçlandığı ve bu etkiler kendi arasında karşılaştırıldığında zencefilin nifedipin ile oluşturduğu etki gerek normal gerekse hipertansif deneklerde aspirin+nifedipin etkisine yakın olmuştur. Zencefilin bu potansiyalizasyon etkisi ve yan etkileri açısından aspirine göre çok daha güvenilir olması tercih edilebilirliğini ön plana çıkarmaktadır (Young ve ark. 2006).

2.2.6.31. Hipolipidemik Etki

Zencefilin oksidatif stres ve lipid profiline etkilerinin yani anti-oksidan ve hipolipidemik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada zencefilin sulu ve alkol ekstreleri kullanılarak 30 erkek albino fare incelenmiştir. Fareler birinci grup kontrol grubu, ikinci ve üçüncü grup sulu ekstre uygulanan, dördüncü ve beşinci gruplar da alkol ekstresi uygulanan grup olarak 5 gruba ayrılmıştır. İkinci ve dördüncü gruplara 200'er mg/kg, üçüncü ve beşinci gruplara da 400'er mg/kg olarak uygulanmıştır. İlgili dozlar 30 gün boyunca oral yolla uygulanmış ve sonrasında karaciğer, böbrek ve mide patolojik olarak enzimatik aktivite, bazı selektif biyokimyasal analizler ve histopatolojik olarak ve sulu ekstre ile alkol ekstrelerinin yan etki bakımından karşılaştırılması açısından incelenmiştir.

Lipid profili üzerindeki etkilerine bakıldığında trigliserit seviyelerinde iki, dört ve beşinci gruplarda azalma gözlenirken 200 mg/kg alkol ekstresi uygulanan üçüncü grupta değişiklik gözlenmemiştir. Total kolesterol ve LDL (low density lipoprotein / düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol değerleri tüm gruplarda azalma gösterirken HDL (high density lipoprotein / yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol değerlerinde yine tüm gruplarda herhangi bir değişim gözlenmemiştir.

Sonuç olarak zencefilin lipid peroksidasyonunu kontrol edebildiği ve böylece hipolipidemik özellik gösterdiği söylenebilmektedir. Çalışmaya göre zencefilin sulu ekstresi alkollü ekstresine göre daha güvenli ve etkili olarak gözlenmiştir (Al-Kushi ve ark. 2013).

2.2.6.32. Hepatoprotektif ve Statin Türü İlaçlarla Birlikte Kullanımda Anti-kolesterol Aktivite

Statinler günümüzde hiperlipidemi tedavisinde en sık başvuru ve en etkili ilaçlardır. Ancak statinlerin serum aminotransferaz seviyelerini yükseltip karaciğerde

hepatotoksisite ve hatta hepatoselüler nekroz oluşturmaları göz ardı edilerek kullanılmaktadır. Bu nedenle bitkisel ürün arayışı ve bu ürünlerin etkinliği ile ilgili yapılan bu çalışmada zencefilin anti-oksidan, anti-inflamatuvar, anti-trombotik özellikleri ile lipid mekanizması ve karaciğer üzerinde hipoglisemik, hipolipidemik, anti-aterosklerotik ve hepatoprotektif etkileri göz önüne alınarak statinlerin karaciğerde yarattığı hepatik hasarı önleme ve koruma yani hepatoprotektif ve hipolipidemik etkileri incelenmiştir.

Zencefilin sulu ekstresi 4 haftalık süre boyunca 8 gruba ayrılan farelere uygulanmış. Gruplara uygulama şekline göre şöyle sıralanmaktadır:

1. Grup: Yalnızca tuzlu su uygulanan kontrol grubu
2. Grup: Günlük 400 mg/kg zencefil ekstresi uygulanan grup
3. Grup: Günlük 20 mg/kg atorvastatin uygulanan grup
4. Grup: Günlük 400 mg/kg zencefil ekstresi + 20 mg/kg atorvastatin uygulanan grup
5. Grup: Günlük 200 mg/kg E vitamini + 20 mg/kg atorvastatin uygulanan grup
6. Grup: Günlük 80 mg/kg atorvastatin uygulanan grup
7. Grup: Günlük 400 mg/kg zencefil ekstresi + 80 mg/kg atorvastatin uygulanan grup
8. Grup: Günlük 200 mg/kg E vitamini + 80 mg/kg atorvastatin uygulanan grup

Alınan kan örneklerinde ALT, AST, total kolesterol ve trigliserit ölçümleri yapılmış; ve karaciğer numuneleri üzerinde de MDA, SOD ve CAT enzimleri ile nitrit, nitrat ve protein düzeyleri de incelenmiştir. Ayrıca yine karaciğer örnekleri üzerinde histopatolojik incelemeler yapılmıştır. (Tablo 2-46)

Tablo 2-46: Zencefilin karaciğer değerlerine etkisi – Heeba ve Abd-Elghany (2010)‘dan

	Total Kolesterol	Trigliserit	ALT	AST
Kontrol Grubu	76±6,1	51±4,3	28,1±2,3	52,1±3,3
2. Grup	67±5,4	48±2,4	31,2±1,8	56,6±5,1
3. Grup	64±6,3	39±1,4	59,7±3,5	80,3±6,7

4. Grup	54±3,4	38±2,7	37,2±2,1	64,1±4,1
5. Grup	62±4,5	40±1,8	47,1±2,1	70,1±3,7
6. Grup	57±2,7	32±3,1	91,3±7,4	186,5±10,4
7. Grup	49±4,3	33±1,5	65,2±2,7	121,2±8,3
8. Grup	55±3,3	31±3,1	77,2±6,4	160,7±11,2

Total kolesterol seviyelerine bakıldığında hem atorvastatin hem de zencefil ekstresinin yalnız uygulanmalarında kontrol grubuna göre düşüş gözlenmiştir. Kombine uygulamalarda daha belirgin ve yüksek bir düşüş izlenirken atorvastatin'in 20mg/kg dozdaki uygulaması zencefil ekstresi ile birlikte uygulandığında elde edilen sinerjistik etki yine zencefil ekstresi ile birlikte atorvastatin'in 80 mg/kg doz uygulamasında elde edilememiştir. Atorvastatin ile birlikte verilen E vitamini ile karşılaştırıldığında ise zencefil ekstresi ile kombine uygulamanın total kolesterolü daha fazla düşürdüğü gözlenmiştir.

Trigliserid seviyelerine etki incelendiğinde ise atorvastatin ile elde edilen etki düzeyi gerek zencefil gerekse E vitamini eklendiğinde belirgin düşüş sağlamamış; atorvastatin ile elde edilen düzeyin belirgin olmayan şekilde üstünde çıkmıştır.

ALT ve AST düzeyleri atorvastatin uygulanması ile yükseliş göstermiş; 80 mg/ml doz uygulamasında 20 mg/ml doz uygulamasına göre 1.5 kat daha yüksek ölçülmüştür. E vitamini ile kombine uygulamada her ne kadar düşüş sağlansa da zencefil ekstresi ile kombine uygulamada elde edilen kadar yüksek olmamıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında zencefil ekstresi uygulaması ile ALT ve AST düzeylerinde belirgin düşüş izlense de kontrol grubunun üzerinde ölçülmüştür.

MDA ve NO düzeyleri beklendiği gibi atorvastatin uygulaması ile belirgin şekilde yükselirken kombine tedavide beraber uygulanan zencefil ekstresi ve E vitamini ile seviyelerde belirgin düşüş oluşmuştur. Tam tersi şekilde SOD ve CAT düzeyleri de atorvastatin uygulaması ile belirgin şekilde azalırken kombine tedavi ile oldukça yükseliş göstermiştir. Hatta zencefil etkisi ile tekrar artış gösteren SOD ve CAT

düzeyleri ve yine zencefil etkisi ile düşüş gösteren MDA ve NO düzeylerindeki bu etkinlik kontrol grubu seviyesine yakın olacak kadar etkili olmuştur.

Histopatolojik incelemeler için alınan karaciğer kesitlerine bakıldığında zencefil ekstresi uygulanan farelerde normal lobüler yapıda santral ven ve iyi korunmuş sitoplazma ve tam nükleuslu normal hepatik hücreler gözlenmiştir. Atorvastatin'in 20 mg/ml dozda uygulamasında yalnızca 2 fare karaciğer dokusunda santral venlerde ve sinüzoidlerde hafif konjesyon ile hepatositlerde hafif balonlaşma şeklinde hasar gözlenirken diğer fare karaciğerleri normal gözlenmiştir. 80 mg/ml atorvastatin uygulaması sonucunda santrolobüler nekroz ve hepatik hücrelerde balonlaşma, genişleme ve hidrofobik degenerasyon gibi dejeneratif hasar oluşmuştur. Zencefil ekstresi uygulaması ile bu hasar oluşumunun boyutu ve şiddeti azalmıştır.

Sonuç olarak zencefil, kolesterolün safra asidine dönüşümünü hızlandırarak anti-kolesterol etkinlik göstermiş; yükselen MDA seviyelerini düşürerek ve düşen SOD ve CAT seviyelerini artırarak lipid peroksidasyonunu önleyerek de anti-oksidan etkinlik göstermiş ve hepatik hasarı önlemiştir. E vitamini ile karşılaştırıldığında da bu hepatoprotektif etkinliği daha yüksek olarak kaydedilmiştir (Heeba ve Abd-Elghany 2010).

2.2.6.33. Anjiyogenez'de Aktivitesi

Anjiyogenez endotel dokudan yeni damar oluşumunu anlatan; vücuttaki birçok psikolojik durum ile yara iyileşmesi, kronik inflamasyon, tümör oluşumu ve metastaz gibi patolojik durumlarda ortaya çıkan temel bir durumdur. Anjiyogenez, ekstraselüler matriks bozulması, proliferasyon , endotelial hücrelerin göçü ve tüpler oluşturmak üzere endotelial hücrelerin farklılaşması gibi kompleks hücresel aktiviteler ile oluşur. Tümörler büyümek adına daha çok beslenmek için yeni kan damarları oluşumunu sağlarken kanser tedavisinde bunun önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Vasküler endotelial büyüme faktörü gibi anjiyogenik faktörler, örneğin kolon kanserinde bevacizumab gibi vasküler endotelial faktör antikoru ve sitotoksik terapi ile olumlu sonuçlar elde edilebilmektedir. Benzer şekilde kolon kanserinde vasküler endotelial büyüme faktörü reseptör kinaz olan tirozin kinaz inhibitörü anti-anjiyogenik aktivite göstererek anti-tümör etki göstermektedir.

Kanserden korunma adına lifçe zengin beslenmenin kanser üzerindeki kemoprotektif ve anti-tümör etkilerinin içeriklerindeki polifenollerden kaynaklandığı

söylenbilir. Yapılan bu çalışmada zencefilin 6-gingerol etken maddesinin anjiyogenez üzerine ve anti-tümör etkileri incelenmiştir.

Anti-anjiyogenik etki için insan göbek ven endotelyal hücrelerine, 10 ng/ml vasküler endotelyal büyüme faktörü uygulanmadan 30 dakika önce ve 10 ng/ml fibroblast büyüme faktörü uygulanmadan 48 saat önce 6-gingerol uygulaması yapılmıştır. Zencefil ekstresi 10 μ M konsantrasyonda vasküler endotelyal büyüme faktörü ile fibroblast büyüme faktörü indüksiyonu ile oluşan proliferasyonu inhibe etmiş ve bu etkiyi anjiyogenetik vasküler endotelyal büyüme faktörü olmadığı zaman 25 μ M konsantrasyonda bile göstermediğinden proliferasyon inhibisyonu etkisini sitotoksik olarak göstermediği tespit edilmiştir.

Zencefilin ayrıca endotelyal olmayan hücre tiplerinin, düz kas hücrelerinin, fibroblastların ve tümör hücrelerinin proliferasyonundaki etkisi incelenmiş ve anjiyogenetik büyüme faktörü varlığında endotelyal hücrelerde gösterdiği proliferasyon etkisini bu hücrelerde göstermediği saptanmıştır.

İnsan göbek ven endotelyal hücrelerine 20 saatlik süre boyunca vasküler endotelyal büyüme faktörü uygulanmış ve hücrelerin G1 fazından S fazına geçişi indüklenmiştir. 6-gingerol uygulaması resveratrol ve kersetin benzeri etki ile hücrelerin S fazına geçişini azaltmıştır. Hücrede bu geçişi düzenleyen ve vasküler endotelyal büyüme faktörü etkisiyle miktarı artan cyclin-D1 ve cyclin-E ile cyclin-A miktarları, 10 μ M konsantrasyonda uygulanan 6-gingerol ile durdurulmuştur.

6-gingerol vasküler endotelyal büyüme faktörü indüksiyonu ile ilerleyen tüp oluşumunu kapsaisin 10 μ M konsantrasyonda gösterdiği gibi 25 μ M konsantrasyonda bile gösteremeyerek insan göbek ven endotelyal hücrelerinin göçünü durduramamış yani kemotaktik olarak oluşan motiliteye etkisi olmamıştır. Ancak morfolojik farklılaşma olarak bakıldığında en ve boy olarak gelişimini durdurmuştur. 6-gingerol doz bağımlı olarak (IC₅₀: 5 μ M) *ex-vivo* damar oluşum başlangıcını da durdurmuştur.

Farelerin gözlerine mikropelletler konularak yapılan çalışmada yalnızca vasküler endotelyal büyüme faktörü uygulanan grupta 6. günün sonunda korneal limbustan faktör içeren mikropellete doğru yeni vaskülarizasyon gözlenirken 6-gingerol de uygulanan grupta bu durum %90 oranında engellenmiştir.

6-gingerol'ün metastatik hücreler üzerindeki etkisini incelemek için farelere intraperitoneal 6-gingerol uygulamasının ardından intravenöz yolla melanom hücreler enjekte edilmiş. 6-gingerol uygulanmayan kontrol grubunda metastatik hücre kolonileri oluşumu izlenirken 2 günde bir 60 µg 6-gingerol uygulaması koloni oluşumunu %50 azaltmıştır. Artan dozlarda koloni oluşumu daha seyrek görülmüştür. Böylece zencefilin metastatik akciğer kanserini önlediği de gözlenmiştir.

Sonuç olarak zencefil etken maddelerinden 6-gingerol'ün selektif olarak tümör kaynaklı vaskülarizasyonu önleyerek kanser vakasının ilerlemesini önleyebileceği tespit edilmiştir (Kim ve ark. 2005).

2.2.6.34. Hasar İyi Edici Aktivite

Zencefilin, tarımsal uygulamalarda sıkça kullanılan bir fungusit olan “Mancozeb (etilenbisdiyokarbamat)” ile hasar oluşan karaciğer hücrelerine etkisi araştırılmıştır. Mancozeb kan hücrelerinin tıkanması, lökositlerin infiltrasyonu, hepatositlerde sitoplazmik kofulların oluşumu ve piknozu gibi birçok hasarlı etki oluşturmaktadır. Çalışmada 4 grupta 70 yetişkin erkek fare kullanılmıştır. İlk gruba 6 hafta boyunca haftada 3 kez 313,6 mg/kg (vüc. ağı.) - 1/10 LD₅₀ Mancozeb'in sulu ekstresi uygulanmıştır. İkinci gruba ilk gruba aynı doz Mancozeb ile birlikte 1 ml (24 mg/ml) zencefilin sulu ekstresi uygulanmıştır. Üçüncü gruba yalnızca zencefil ekstresi uygulanırken dördüncü gruba sadece su verilmiştir. Serum AST, ALT, MDA ve SOD düzeyleri kontrol edilmiştir.

Yalnızca Mancozeb uygulanan grupta karaciğer hücrelerinin ve damarlarının hem morfolojik hem de fonksiyonel olarak bozulma gösterdiği kaydedilmiştir. Zencefil ile birlikte uygulanan ikinci grupta ilk gruba göre hasar onarımı gözlenmiş hatta uygulama süresi uzatıldığında hasarın giderilmesi artmış ve çoğu normal özelliğine kavuşmuştur. Serum ALT ve AST değerlerine bakıldığında ilk grupta çok ciddi artış gözlenirken ikinci grupta kontrol grubuna göre çok düşük bir yükselme incelenmiştir. SOD düzeylerinde ilk grupta ciddi düşüş gösterirken ikinci grupta uygulamanın tüm süresi boyunca yükseliş izlenmiştir. MDA düzeyleri ise tam tersi şekilde birinci grupta belirgin artış gözlenirken ikinci grupta belirgin düşüş izlenmiştir.

Buna göre zencefil, Mancozeb ile hasar oluşturulmuş karaciğer hücrelerinde anti-oksidan ve serbest radikal temizleme etkilerini göstererek hasarın giderilmesinde oldukça etkili olmuştur (Sakr 2007).

2.2.6.35. Radyoaktiviteye Karşı Koruyuculuk

Radyasyon özellikle kanser vakalarına yol açması nedeniyle sağlık için önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Günlük hayatta akla ilk olarak tedavi amaçlı ve elektronik cihazlar kaynaklı radyasyon gelse de bunlarına dışında uzay uçuşlarındaki personel ve yüksek irtifa uçak yolculuklarındaki yolcular da kozmik zararlı ışınların radyasyonuna maruz kalmaktadır. İşte bu nedenlerle radyasyondan korunma ihtiyacı ortaya çıkmış ve birçok sentetik madde geliştirilmiş/keşfedilmiştir. Örneğin sistein benzeri tiyol aminoasitin bileşikleri x-ray'in ölümcül etkilerinden korunmak amacıyla kullanılmıştır. Ancak korunmayı sağlayan dozlarda toksik etkiler ortaya çıkmıştır. Daha sonra geliştirilen amifostin de bulantı, hipotansiyon, kusma ve hipokalsemi gibi birçok yan etki göstermiştir.

Zencefilin bilinen birçok etkisi göz önünde bulundurularak çeşitli dozlarda γ -radyasyona maruz bırakılan farelerde radyasyona karşı koruyuculuğu incelenmiştir. Optimum koruyucu doz olarak 5 ardışık gün boyunca günde bir kez 250 mg/kg (vüc. ağı.) zencefil ekstresi uygulanmıştır. Son uygulamanın 1 saat ardından fareler 10 Gy γ -radyasyona tabi tutulmuştur.

Ayrıca günlük hayattan yola çıkarak radyasyona maruziyet planlı zamanda olmayabileceğinden bir de ayrı grup oluşturarak önce 10 Gy γ -radyasyon uygulanmış ve hemen ardından 5 dakika sonra 250 mg/kg (vüc. ağı.) zencefil ekstresi uygulanmış ve 4 gün daha uygulanmaya devam edilmiştir.

Sonuçlara bakıldığında radyasyon verilmeden önce uygulanan 250 mg/kg zencefil ekstresi kontrol grubuna göre oldukça yüksek koruma sağlamıştır. Ancak 500 mg/kg dozda uygulamanın koruyuculuğu arttırmadığı gözlenmiştir. 250 mg/kg dozdaki uygulama, gastrointestinal hemorajileri önleyerek, gastrik ülserasyona karşı koruyarak, bulantı ve kusmayı önleyerek koruma sağlamış ve besinlerin normal emilimini devam ettirerek gastrointestinal sistem kaynaklı ölümleri önlemiştir.

Hematopoetik yapıda radyasyonun kök hücre ve kemik iliğini hedef alarak hasar oluşturduğu ancak zencefil ekstresinin hücrelerin canlı tutulmasını sağlaması yolu ile koruma sağladığı söylenebilir. Burada radyasyon etkisi ile yükselen ve artışı ile DNA hasarına yol açan faktör seviyelerini düşürmesi de önemlidir.

Zencefil serbest radikal gidererek, GSH seviyelerini yükselterek ve radyasyon nedeniyle yükselen lipid peroksidasyon seviyelerini de düşürerek etkinliğini

göstermiştir. Bunun da içeriğindeki gingeroller, 6-dihidrogingerdion ve 4-gingesülfonik asit ile şogo-sülfonik asit gibi sülfonlanmış bileşikler sayesinde ortaya çıktığı belirlenmiştir (Jagetia ve ark. 2004).

2.2.6.36. Epileptik Farelerde Karaciğer Üzerine Aktivitesi

Epilepsi ve bipolar bozukluk rahatsızlığında kullanılan lamotrijin etken maddesi, voltaj bağımlı sodyum kanallarının blokajı ile presinaptik membranları stabilize eden ve böylece uyarıcı nörotransmitter salımını inhibe eden bir feniltirazin türevidir. Uzun süreli kullanımı hepatoksisite ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Karaciğer ilaçların eliminasyonunda ilk adres olduğundan lamotrijin basit semptomlardan ölümcül hastalıklara kadar birçok rahatsızlığa yol açabilmektedir. Ayrıca oksidatif stresi ve dolayısı ile lipid peroksidasyonunu artırarak hücre zarının hasarına ve sonuç olarak da hücre ölümüne yol açmaktadır. Çalışmada oluşturulan modellemede farelerde epilepsi oluşturulması amacıyla kullanılan pentilentetrazol, artmış glutamaterjik transmitter aktivite ile serbest radikal oluşumuna neden olurken böylece nöronal hücre ölümüne de yol açmaktadır.

Çalışmada farelerde lamotrijin ile indüklenerek oluşturulan hepatoksisiteye karşı zencefilin hidroalkolik ekstresinin koruyucu etkisi araştırılmıştır. 48 yetişkin fare 8 gruba ayrılarak ilk grup negatif kontrol grubu olarak ayrılmıştır. İkinci grup günde 10mg/kg lamotrijin uygulanan pozitif kontrol grubu olurken 3.,4.,5.,6.,7. ve 8. gruplardaki fareler 20 gün boyunca 2 günde bir 40mg/kg pentilentetrazol ile epileptik hale getirilerek epilepsileri 5 düzeyde incelenmiş ve en ileri 2 düzey olan 4. ve 5. düzeydeki epileptik fareler kullanılmıştır.

3. grup: Epileptik 10 ml/kg tuzlu su verilen normal kontrol grubu

4. grup: Epileptik 10 mg/kg lamotrijin uygulanan grup

5. grup: Epileptik 50 mg/kg zencefil ekstresi uygulanan grup

6. grup: Epileptik 100 mg/kg zencefil ekstresi uygulanan grup

7. grup: Epileptik 10 mg/kg lamotrijin + 50 mg/kg zencefil ekstresi uygulanan grup

8. grup: Epileptik 10 mg/kg lamotrijin + 100 mg/kg zencefil ekstresi uygulanan grup

Sonuç olarak yalnızca lamotrijin uygulanan ikinci grupta santral vende genişleme, santral ven etrafında hepatosit nekrozu ve depo karbonhidrat miktarında

azalma gözlenirken yalnızca pentilentetrazol uygulaması ile epilepsi oluşturulan 3. grupta bu etkiler daha ileri düzeyde gözlenmiştir. Hem pentilentetrazol hem de lamotrijin uygulanan dördüncü grupta ayrıca beyaz kan hücresi varlığı tespit edilmiştir. Özellikle 100 mg/kg olmak üzere zencefil uygulanan gruplarda koruyucu etki ile minimum inflamasyon ve normale yakın bir hücre yapısı izlenmiştir. Hatta birçok gruba göre zencefil uygulananlarda karaciğerde çok daha iyi durumda yapılar ve hücre nekrozunun olmaması belirgin şekilde gözlenmiştir.

ALT, AST, serum kolesterol ve trigliserid seviyeleri incelendiğinde tüm gruplarda normal farelere göre yükseliş kaydedilmiştir. 100 mg/kg zencefil ekstresi uygulanan altıncı ve sekizinci epileptik gruplarda lamotrijin uygulanan epileptik gruba göre aynı değerlerde belirgin düşüş izlenmiştir. Lipid peroksidasyon sonucu oluşan ve artan oksidatif stres ile açığa çıkan serbest radikallerin belirteci olan MDA düzeyine bakıldığında da aynı şekilde zencefil etkisi ile düşüş izlenirken; epileptik olan gruplarda normal gruba göre ciddi yükseliş kaydedilmiştir. Vücuttan süperoksit dismutaz aktivitesi sonucu oluşan H_2O_2 atılımını sağlayan ve epileptik hastalarda düşüşle izlenen katalaz enzim aktivitesi ölçümünde ise zencefil tam tersi şekilde artış sağlarken diğer gruplarda belirgin düşüş gözlenmiştir (Poorrostami ve ark 2014). (Tablo 2-47)

Tablo 2-47: Zencefilin plazma ve kan değerlerine etkisi – Poorrostomi ve ark. (2014)’den

	Malonaldehit	Katalaz	ALT	AST	Kolesterol	Trigliserid
1. grup	30,7±1,08	146,8±0,85	31,53±0,46	84,13±0,41	111,26±0,4	70,77±0,42
2. grup	59,03±0,15	84,2±0,55	66,49±0,45	118,52±0,54	134,3±0,34	124,58±0,34
3. grup	56,23±0,67	89,2±0,15	64,52 ±0,26	116,06±0,4	132,20±0,37	117,08±0,19
4. grup	63,83±0,8	80,6±0,62	73,1±0,17	120,29±0,67	136,3±0,32	130,25±0,51
5. grup	52,53±0,38	111,06±1,56	62,4±0,36	101,13±0,19	128,76±0,2	86,61±0,55
6. grup	46,6±0,47	128,53±0,49	56,01±0,41	97,35±0,5	123,35±0,23	82,52±0,26
7. grup	50,23±0,5	116,06±0,86	60,1±0,15	98,79±0,38	126,6±0,3	84,67±0,36
8. grup	41,06±1,03	131,03±1,28	54,4±0,35	93,69±0,51	119,27±0,3	80,54±0,27

2.2.6.37. Akut Renal Yetmezlikte Aktivitesi

Zencefilin koruyucu, anti-inflamatuar ve anti-oksidan özelliklerinden yola çıkarak akut renal yetmezlik durumunda etkisi araştırılmıştır. Akut renal yetmezlik oksidatif stres ve serbest radikal etkisi ile oluşan; ancak deneysel olarak gliserol indüksiyonu ile oluşturulabilen bir rahatsızlıktır. Yetmezlik durumunda artan serum üre

ve kreatinin düzeyleri ile vücudun savunma sistemleriyle açığa çıkan süperoksit dismutaz, katalaz ve GP_x enzimlerinin yetersiz kalması durumunda rahatsızlık gözlenmektedir. Çalışmada zencefilin etkisi, rahatsızlığın tedavisinde kullanılan N-asetilsistein'in etkisi ile karşılaştırılmıştır. 60 yetişkin fare ile yapılan deneyde fareler 5 gruba ayrılmış ve birinci grup herhangi bir tedavi almayan kontrol grubu, ikinci grup 8 ml/kg IM dozda her iki arka bacağa eşit dağıtılan gliserol uygulanan fareler, üçüncü grup iki hafta boyunca oral olarak günde 400 mg/kg zencefil ekstresi ve ardından yine 8 ml/kg IM dozda her iki arka bacağa eşit dağıtılan gliserol uygulanan fareler, dördüncü grup iki hafta boyunca oral olarak günde 10 mg/kg N-asetilsistein ve ardından yine 8 ml/kg IM dozda her iki arka bacağa eşit dağıtılan gliserol uygulanan fareler, beşinci grup ise iki hafta boyunca oral olarak günde 400 mg/kg zencefil ekstresi ve 10 mg/kg N-asetilsistein uygulamasının ardından yine 8 ml/kg IM dozda her iki arka bacağa eşit dağıtılan gliserol uygulanan farelerden oluşmuştur. Uygulamalardan 24 saat sonra farelerden alınan doku ve kan örnekleri ile çalışılmıştır.

Serum kreatinin ve üre düzeyleri incelendiğinde ikinci grupta çok ciddi yükselmeler izlenmiştir. Üç, dört ve beşinci gruplarda gerek kombine gerekse ayrı ayrı zencefil ve N-asetilsistein uygulaması ikinci grupta yükselen değerleri ciddi oranda düşürmüştür. Düşürme etkinliği kombine tedavi, zencefilin yalnız uygulaması ve N-asetilsisteinin yalnız uygulaması şeklinde olmuştur.

Hematoksilen ve eozin ile boyamada hücre yapısındaki değişimler gözlenmiş ve ikinci grupta renal tübüllerdeki birçok hücre sitoplazmasında lümenlerindeki belirgin genişleme ile kofullaşma ve hücre zarında dökülme ile birçok hücre parçacığı gözlenmiştir. Hücre yapısındaki bu bozulma oranı diğer gruplarda oldukça düşük izlenirken en düşük kombine tedavide olmak üzere yalnızca zencefil uygulanan üçüncü grupta dördüncü gruba göre daha düşük bozulma görülmüştür.

Caspase-3 ile yapılan sitoplazmik lekelenme miktarı karşılaştırmasında kontrol grubunda negatif reaksiyon izlenirken ikinci grupta caspase-3 ile oldukça yüksek reaksiyon gözlenmiştir. Diğer testlerde olduğu gibi kombine tedavi grubunda oldukça az reaksiyon izlenmiş, üçüncü grupta yalnızca N-asetilsistein uygulanan dördüncü gruba göre daha az reaksiyon izlenmiştir.

CAT ve GP_x gen ekspresyonları açısından incelendiğinde ikinci grupta CAT düzeyi düşüş ile izlenirken diğer gruplarda kombine tedavi grubunda ciddi yükseliş

izlenmiş; üçüncü grupta yalnızca N-asetilsistein uygulanan dördüncü gruba göre daha fazla yükseliş izlenmiştir. GP_x ekspresyonu olarak ikinci grupta çok düşük yükseliş izlenirken yine kombine uygulama olan beşinci grupta çok ciddi yükseliş görülmüştür.

Akut renal yetmezlikte yükselen serum kreatinin ve üre seviyeleri ile birlikte renal hücrelerin kofullaşarak görevini yerine getirememesi durumu ve devamında hücrelerin kan akımının azalıp iskemik duruma düşmesi ve hücre yapısındaki myoglobinlerin bozularak yapısındaki demir iyonunun oksidatif stresi artırması ve serbest oksijen radikalleri açığa çıkarması ile renal kayıplara kadar gidebilen bir süreçtir. Bu durumun başlangıç aşamaları tedavi uygulanmayan grupta gözlenmiş olup N-asetilsistein ve zencefilin yalnız ve kombine uygulandığı gruplarda profilaktik etki ile durum tersine dönmüştür. Bir anti-oksidan ve N-asetilsistein gibi bir glutatyon prekürsörü veya zencefil gibi bir hidrojen peroksit savaşçısı ile böbrek yetmezliği tedavisi için bir sinerjistik etki oluşturulabilir. Bu nedenle ve zencefilin katalaz, GP_x enzimi ve glutatyon düzeylerini artırması sayesinde zencefilin böbrek yetmezliği durumunda profilaktik ve tedavi edici olarak kullanılabileceği gösterilebilmektedir (Yousef ve ark. 2014).

2.2.6.38. Aterosklerozda Koruyucu Aktivite

Zencefilin anti-hiperlipidemik olarak ateroskleroza karşı koruyucu etkisinin incelendiği bir çalışmada 40 erkek tavşan sağlıklı kontrol grubu, patojenik olarak hiperkolesterolemik diyet uygulanan ikinci grup, hiperkolesterolemik diyet ile birlikte zencefilin etanol ekstresi uygulanan üçüncü grup ve hiperkolesterolemik diyet ile birlikte gemfibrozil uygulanan dördüncü grup olarak 10'lu gruplara ayrılmışlardır. 10 hafta boyunca 0,5 g kolesterol ile uygulanan hiperkolesterolemik diyetle, akasya zamkı içinde uygulanan zencefil miktarı 200 mg/kg iken gemfibrozil miktarı 60 mg/ml (vüc. ağı.) olmuştur.

Birinci grupta stabil bulgular elde edilirken hiperkolesterolemik diyet uygulanan ikinci grupta serum LDL, VLDL (very low density lipoprotein / çok düşük dansiteli lipoprotein), trigliserit ve fosfolipid seviyeleri ciddi şekilde yükselmiş; aort ve karaciğer kolesterol seviyeleri de benzer şekilde oldukça yükselmiştir. Serum HDL seviyelerinde düşüş izlenirken serum total protein ve albümin seviyeleri değişmemiştir. Üçüncü ve dördüncü gruplara uygulanan zencefil ekstresi ve gemfibrozil, ikinci grupta gözlenen

serum LDL, VLDL, trigliserit ve kolesterol seviyesi yükselişinin önüne geçmiş ve ikinci gruba göre HDL seviyesini yükseltmiştir.

Aorttaki ateroskleroz oluşumuna bakıldığında sağlıklı olan birinci grupta ateroskleroz ile ilgili bir değişim gözlenmezken ikinci grupta 4. seviye ateroskleroz kaydedilmiştir. Gemfibrozil verilen grupta ateroskleroz seviyesi 2’de kalırken zencefil ekstresi gemfibrozil kadar etkili olmasa da ateroskleroz oluşumunun 3’üncü seviyede kalmasını sağlamıştır. Buna göre zencefilin anti-hiperlipidemik özelliği ile ateroskleroz oluşumunu önlemede etkili olduğu açık olarak görülmektedir. (Bhandari ve ark. 1998).

Zencefilin deneysel olarak oluşturulmuş aterosklerozda koruyucu etkisinin incelendiği başka bir çalışmada 30 deney tavşanı kontrol, yalnızca kolesterol uygulanan ve kolesterolle birlikte zencefil de uygulanan olarak 3 gruba ayrılmışlardır. 75 gün boyunca ikinci gruba 5 ml sütün içinde 0,3 g/kg (vüc. ağırlığı) kolesterol uygulanırken üçüncü gruba ayrıca 0,1 g/kg zencefil uygulanmıştır. Çalışma sonunda alınan kan örneklerinde serum kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit seviyeleri incelenirken fibrinolitik aktivite ve lipid peroksidasyonu da gözlenmiştir.

Yüklenen kolesterol ile normalden 10 kat daha yüksek kolesterol seviyesi elde edilmiştir. Fibrinolitik aktivite ikinci grupta %36 azalış gösterirken üçüncü grupta kontrol grubuna göre %13 ikinci gruba göre %76 artış gözlenmiştir. İkinci grupta aterosklerotik değişimlerin makroskobik derecesi %60,9 olurken üçüncü grupta %32’de kalmıştır. Aort ve koroner arterlerde mikroskobik derecelendirmede üçüncü grupta ikinci gruba göre oldukça düşük kaydedilmiştir. Kolesterol seviyeleri her ne kadar üçüncü grupta zencefilin etkisi ile düşüş gösterse de yine de normal seviyelere göre oldukça yüksektir. Ancak üçüncü grupta ateroskleroz oluşumunda belirgin azalış izlenmiştir. Bu durum zencefilin kolesterol kaynaklı aort ve koroner arterlerde ateroskleroz oluşumunu belirgin olarak azalttığını göstermektedir.

İkinci grupta aortta plak oluşumu ile kanama, trombüs oluşumu ve miyokartta damar tıkanıklığı gözlenirken kontrol grubunda damarlar yumuşak ve sağlıklıdır. Üçüncü grupta zencefil, kolesterol seviyelerini normal değerlere getiremese de aortta plak oluşumunu ve damar tıkanıklığını önlemiştir. Lipid peroksidasyon kapasitesinin artışı zencefil etkisi ile belirgin düzeyde azalmıştır. Buna bakarak zencefilin anti-oksidan özelliği ile LDL oksidasyonunu önlediği ve böylece ateroskleroza engel olduğu söylenebilir. Zencefil de uygulanan üçüncü grupta serum kolesterol seviyeleri düşüş

gösterirken, diğer çalışmaların aksine HDL kolesterol ve trigliserit seviyelerinde ya belirgin düşüş olmamış ya da hiç olmamıştır (Verma ve ark. 2004).

2.2.6.39. Regl Kanamasına Karşı Aktivite

Birçok değişik bitkinin, çeşitli jinekolojik problemlerin giderilmesinde kullanıldığı bilinmektedir. Ağır menstrüel kanama da düşük yaşam kalitesi oluşturduğundan bu jinekolojik problemlerden biri olarak bilinir. Patolojik bir nedeni olmayan idiopatik bir kanama olup söz konusu kanama 80 ml/menstrüel kanama olduğunda bu isimle adlandırılır. Yapılan çalışmada lise çağındaki düzenli menstrüel döngüye sahip ve ağır menstrüel kanama geçiren kadınlarda, zencefilin ağır menstrüel kanamalara etkisi araştırılmıştır. Ağır menstrüel kanama yaşayan 92 genç kadın ile yapılan çalışmada katılımcılar 6 ardışık menstrüel döngü boyunca değerlendirilmiştir. 3 dönem boyunca menstrüel kanamaları Piktoryal Kanama Değerlendirme Testi ile kayıt altına alınmıştır. Ardından rastgele olarak plasebo ve 205 mg toz halinde zencefil içeren kapsülü alacak olan 2 gruba ayrılmıştır. Zencefil alan grup günde üç kez menstrüel kanamanın başlamasından önceki günden üçüncü güne kadar toplamda 4 ardışık gün olarak kullanmışlardır. Katılımcılar 3 dönem boyunca aynı çizelgeyi doldürmüşlardır. Ayrıca yan etki görülmesi halinde bildirmeleri konusunda bilgilendirilmişlerdir. Deney boyunca çeşitli nedenlerle 21 kişi ayrılmış ve çalışma 71 kişi ile tamamlanmıştır.

Çalışmanın sonunda zencefil verilen gruptaki menstrüel kan kaybı seviyesi plasebo grubuna göre üç döngü boyunca belirgin biçimde düşüş göstermiştir. Plasebo alan grupta belirgin bir değişim gözlenmemiştir. Her iki gruptan üçer kişi yan etki bildiriminde bulunduğundan yan etki açısından belirgin bir fark gözlenmemiştir. Çalışma öncesi ve sonrası değerler Tablo 2-48 ve Tablo 2-49’da gösterilmiştir.

Tablo 2-48: Çalışma öncesi kanama miktarı ortalaması (ml) – Kashedi ve ark. (2015)’den

	1.ay	2.ay	3.ay
Zencefil uygulanan grup	114,4±3,4	112,8±5,01	114±3,2
Plasebo uygulanan grup	115,5±8,7	111±2,02	113,8±5,8

Tablo 2-49: Çalışmadan sonraki kanama miktarı ortalaması (ml) – Kashefi ve ark. (2015)’den

	1.ay	2.ay	3.ay
Zencefil uygulanan grup	71,5±3,6	57,1±5,7	53,41±6,2
Plasebo uygulanan grup	111,65±4,1	111,04±7,6	110,23±5,6

Sonuç olarak; ucuz olması, kullanım kolaylığı, nadir yan etki görülmesi, diğer kimyasal ilaçlara ve yanlış yaklaşımlara göre zencefilin menstrüel kan kaybı ve yaşam kalitesinin yükseltilmesi ile ilgili yüksek etkili bir tedavi olduğu söylenebilmektedir. Yapılan çalışmadaki menstrüel döngünün ilk 3-7 gününde kullanımı ile sınırlı kullanımı ters etki görülme olasılığını da azaltmaktadır (Kashefi ve ark. 2015).

2.2.6.40. Obezitede Aktivite

Obezite vakalarında görünen artmış oksidatif stres ve/veya düşük anti-oksidan düzeyi, ilerleyen zamanlarda metabolik sendrom ve tip-2 diyabete yol açabilmektedir. Bu nedenle obezite kaynaklı oksidatif stres egzersiz ve diyet ile giderilmesi gereken önemli bir parametredir. Obezite dünya genelinde büyük bir problem olmakla beraber halk sağlığını tehdit eden ve insülin direnci, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve artmış oksidatif stres ile diyabet, kardiyovasküler rahatsızlıklar, osteoartritler ve birçok kanser vakasına zemin hazırlamaktadır. Obezite tedavisinde diyet ve fiziksel aktivite uygulamaları ön planda olsa da bitkisel desteklerden de faydalanılmaktadır. Zencefilin de dolaylı veya direk olarak bu amaçla kullanımı söz konusudur.

Zencefilin vücut ağırlığı ve kompozisyonuna etkisini şu yollarla gösterdiği düşünülmektedir:

- tip-2 diyabette açığa çıkan α -glukozidaz ve α -amilaz'ın inhibisyonu ile oluşturabileceği gösterilmiştir (Rani ve ark. 2011)
- zencefilin hipoglisemik etkisi için olası yolların GLUT-4 gen ekspresyonu artışı, insülin reseptörleri ve gelişmiş b-cell hücre fonksiyonunu etkileyerek olabileceğini göstermektedir (Li ve ark. 2012)
- diyetteki yağın bağırsaklardan emilimini azaltarak (Platel ve Srinivasan 2004)

- adiposit farklılaşma ve yağ birikiminin baskılanması ile (Ahn ve Oh 2012)
- lipolizi arttırarak (Pulbutr ve ark. 2011)
- termojenez ve enerji harcanmasını arttırarak (Mansour ve ark. 2012)
- açlık kontrolü ile iki olası yol önerilmiştir:
 - serotonin (5-hidroksitriptamin) ve reseptörlerini modüle ederek (Goyal ve Kadnur 2006)
 - sindirimi stimule ederek gastrointestinal salgı miktarını ve peristaltik hareketleri arttırma ve böylece besin geçiş süresini azaltan bir iştah açıcı gibi etki göstermesi (Platel ve Srinivasan 2004)

Zencefilin anti-oksidan etkisi ve egzersizin anti-oksidatif etkileri düşünülerek yapılan çalışmada dayanıklılık egzersizleri ve zencefilin ayrı ayrı ve kombine uygulamalarında MDA ve total anti-oksidatif kapasite seviyelerine etkileri incelenmiştir.

Vücut kitle endeksleri 30'un üzerinde olan, düzenli aktivite yapmayan ve sağlık problemi olmayan 32 obez erkek ile 8'li 4 grup oluşturulmuştur. Çalışmaya başlamadan önce vücut kitle endeksi ve vücut yağı ölçümleri yapılmıştır. Randomize, çift körlü ve plasebo kontrollü çalışmada gruplar şöyle oluşmuştur:

- İlk grup: 10 hafta boyunca günde 4 kez 4'er adet 250 mg'lık zencefil tozu kapsülleri verilmiş
- İkinci grup: ilk grup ile aynı miktarda zencefil kapsülü ve haftada 3 günlük fiziksel egzersiz verilmiş
- Üçüncü grup: yalnızca 1 g maltodekstrin kapsülü verilen plasebo grubu
- Dördüncü grup ise yalnızca haftada 3 günlük egzersiz uygulanan grup

Çalışma başlamadan ve son egzersizden 48-72 saat sonra kan örnekleri alınmış ve toplam anti-oksidan kapasite ve oksidatif stres belirteci MDA seviyeleri ölçülmüştür.

Çalışma başında vücut kitle endeksi ve vücut yağ oranı değerleri açısından farklılık olmayan gruplarda zencefil ve fiziksel egzersizin toplam anti-oksidan kapasiteyi belirgin oranda arttırdığı ancak tek tek uygulandıkları 2. ve 4. gruplarda

beraber uygulandıkları 3. gruba göre izlenen değişimin daha yüksek olmadığı kaydedilmiştir. Burada zencefil ve egzersizin birbirinin anti-oksitatif etkinliklerini önlediği gözlenmiştir.

Serum MDA seviyeleri ise kombine uygulama yapılan 3. grupta yalnız uygulanan 2. ve 4. gruplara göre görece daha düşük kaydedilmiştir. Burada zencefilin etki gösterme şekli serum ve karaciğer lipid düzeyleri üzerindeki düşürme etkinliği ile açığa çıkmıştır.

Vücut yağ oranı ise 2. ve 4. grupta belirgin azalış gösterirken kombine uygulama olan 3. grupta daha fazla izlenmiştir.

Vücut kitle endeksi tüm gruplarda sabit kalırken vücut yağ oranı ölçümlerinde 2. ve 3. gruplarda belirgin azalış kaydedilmiştir.

Tablo 2-50: Zencefilin obezitede egzersiz ile karşılaştırmalı etkinliği – Atashak ve ark. (2014)’den

	Plasebo		Egzersiz Grubu		Zencefil + Egzersiz Grubu		Zencefil Grubu	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
Vücut Kitle Endeksi	32,2±2,3	32,3±2,4	32,8±2,1	32,5±2,0	32,5±2,3	32,2±2,8	31,2±0,6	30,7±0,7
Vücut Yağ Oranı	26±2,9	25,9±2,8	26,6±3,5	23,5±3,3	27,7±3,6	22,7±2,8	25,6±2,2	25,2±3,1
Yağ harici Kütle	74,4±8,7	74,8±9,3	74,5±8,4	76,2±6,6	71,4±8,7	74,8±9,3	67,4±3,6	68,3±3,3
Yağ Kütlesi	26,2±2,3	25,2±2,2	27,3±1,6	25,1±2,6	27,5±2,9	23,4±2,8	25,8±2,1	24,6±2,3

Sonuç olarak zencefilin obezite parametreleri üzerinde etkili olduğu ancak egzersiz ile birlikte yapıldığında beklenen aditif etkiyi göstermediği gözlenmiştir (Atashak ve ark. 2014). (Tablo 2-50)

Zencefilin hipoglisemik, hipolipidemik ve anti-oksidatif etkileri düşünülerek obezite için etkinliğinin araştırıldığı randomize, çift körlü ve plasebo kontrollü başka bir çalışmada sağlık sorunu olmayan ve vücut kitle endeksi 30-40 kg/m² olan 80 obez kadın ile çalışılmıştır. 12 hafta boyunca günde 2 kez, yemeklerden 30 dakika önce tedavi grubuna 1 g toz zencefil ve plasebo grubuna da yine 1 g miktarda plasebo tabletleri verilmiştir.

Çalışmanın başında ve 12 haftanın sonunda kan örnekleri alınmış, serum glikoz, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, toplam anti-oksidatif kapasite ve MDA değerleri ölçülmüş, vücut kitle endeksi hesaplanmıştır. Çalışma süresince zencefil kaynaklı bir yan etki gözlenmemiştir.

Sonuçlara bakıldığında 12 hafta sonunda her iki grupta da serum glikoz, total kolesterol ve trigliserit değerleri azalmış, HDL değerleri artış göstermiştir. LDL ve total kolesterol değeri plasebo grubunda zencefil grubuna göre daha fazla azalış göstermiştir.

MDA değeri zencefil grubunda plaseboya göre oldukça yükselirken, toplam anti-oksidatif kapasite değeri de tam tersi şekilde plasebo grubuna göre belirgin düşüş göstermiştir.

Her iki grubun da enerji ve makronütrient alım miktarları aynı iken zencefil grubunda plaseboya göre bel çevresi, kalça çevresi, kilo ve vücut kitle endeksi değerlerinde belirgin azalmalar kaydedilmiştir. Trigliserid seviyeleri de zencefil grubunda plasebo grubuna göre belirgin düşüş göstermiştir.

Glikoz seviyeleri, hipoglisemi ve lipit seviyelerinde plasebo grubuna göre değişim gözlenmemesi zencefilin obezitede özellikle kullanımı konusunda çekinceler yaratsa da trigliserit seviyelerinde gösterdiği etkinlik ve obezite hastalarında en sık rastlanan ve riskli olan parametre olan MDA seviyelerinde düşük ve plasebo grubu ile aynı olsa da grup içinde alınan değişik değerler zencefilin obezite tedavisinde anti-oksidan etkinlik ile ek tedavi ajanı olarak düşünülmesini sağlamıştır (Attari ve ark. 2015a).

Obezite tedavisinde zencefilin etkinliğinin araştırıldığı diğer bir çalışmada zencefilin obezite oluşumu ile ilgili parametrelere etkisi incelenmiştir. Bu parametrelerden genetik olanlar termojenez, lipoliz ve metabolizmaya etki eden UCP1

(uncoupling protein 1) ve β 3ADR (β 3 adrenerjik reseptör) açısından da inceleme yapılmıştır.

Randomize ve plasebo kontrollü çalışmada obezite dışında başka sağlık problemi olmayan ve vücut kitle endeksi $30\text{-}40\text{ kg/m}^2$ olan 80 kadın ile 2 grupta çalışılmıştır. Çalışma grubuna 1 g toz zencefil içeren kapsüller verilirken plasebo grubuna 1 g'lık mısır nişastası kapsülleri yemeklerden 30 dakika önce günde 2 kez 12 hafta boyunca verilmiştir.

Kadınların kiloları ve boyları ölçülerek vücut kitle endeksi, kalça ve bel çevre ölçüleri alınmış ve beslenmeleri de kayıt altına alınmıştır. Genetik açıdan da çalışmaya katılanların tek nükleotid polimorfizmleri ile β 3ADR ve UCP1 genleri incelenerek kaydedilmiştir.

Çalışma süresince zencefil kaynaklı herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Plasebo grubuna göre zencefil grubunda düşük miktarda ancak belirgin şekilde vücut kitle endeksi, toplam yağ kütlesi değişmeksizin vücut ağırlığı, kalça ve bel çevre ölçümleri ile bel-kalça ve bel-boy oranlarında azalma gözlenmiştir. Serum glikoz ve lipid profilinde değişim gözlenmezken trigliserid seviyesinde belirgin düşüş kaydedilmiştir. Ayrıca zencefil grubunda açlık skorunda da belirgin düşüş gözlenmiştir.

Genetik yapının incelenmesinde zencefilin etkisi ile obezite parametrelerinde yaşanan azalışlar UCP1 genindeki AA genotipi ve β 3ADR genindeki TRp64Trp genotipinde daha belirgin gözlenmiştir.

Sonuç olarak zencefilin vücut kitle endeksi, kalça ve bel ölçümlerini belirgin düşürmesi, antropometrik ölçümleri olumlu yönde etkilemesi ve açlık seviyesinde de düşüş sağlaması nedeniyle obezite tedavisinde etkili olabileceği ve ek gıda olarak tüketilebileceği kaydedilmiştir (Attari ve ark. 2015b).

Yapılan bir başka çalışmada 200 mg/kg zencefil uygulamasının, yüksek yağ ve karbonhidrat ile beslenen farelerde 10 haftalık sürede kilo alımını belirgin olmayan şekilde hafif miktarda azalttığı belirtilmiştir (Li ve ark. 2014).

Zencefilin farklı dozlarda uygulaması ile yüksek yağlı diyetle beslenme ile indüklenerek obezite oluşturulan farelerde yapılan 30 günlük diğer bir çalışmada vücut ağırlığı ve doku lipidlerini belirgin azalttığı gözlenmiştir (Saravanan ve ark. 2014).

Bu bilgilere zıt olarak diğer bir çalışmada zencefil suyu alımı, gıda alımında ve dolayısı ile kilo alımında artışa neden olmuştur (Wadikar ve Premavalli 2011).

2.2.6.41. Aktivitesi Olmadığını Gösteren Çalışmalar

Santral sinir sistemi fonksiyonlarının incelenmesi için lokomotor aktivite açısından çalışma yapılmıştır. Benwick aktivite görüntüleme cihazı ile yapılan çalışmada 4 parametre incelenmiştir: Mobil sayım, kaldırma sayısı, statik sayım ve aktif zaman. 3 gruptaki farelerin ilk grubu kontrol grubu olarak ayrılmış ve yalnızca 4 ml tuzlu su çözeltisi verilmiştir. İkinci gruba ise oral yolla tek doz 4 ml zencefil suyu verilmiştir. Üçüncü grup ise 7 gün boyunca oral yolla 4 ml zencefil suyu verilen grup olmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gerek tek doz gerekse 7 günlük uygulamada zencefil suyu parametreleri belirgin ölçüde değiştirmemiş; böylece lokomotor aktiviteye etkisi olmadığı tespit edilmiştir (Prasad ve ark. 2016). (Tablo 2-51)

Tablo 2-51: Zencefilin lokomotor aktivite çalışması – Prasad ve ark. (2016)’dan

Parametre	Kontrol Grubu	Tek doz zencefil uyg. grup	7 günlük doz zencefil suyu uyg. grup
Mobil Sayım	26,43± 8,84	26 ±12,06	28,6± 4,61
Statik Sayım	73,13 ± 5,25	57,83 ± 14,13	59,55 ± 9,4
Kaldırma Sayımı	9,94 ± 3,66	20,46 ± 8,08	11,38 ± 2,82
Aktif Zaman	79,41 ± 12,44	68,96 ± 16,43	53,77 ± 8,99

Tescilli bir ürün olan EV-EXT33 ile yapılan çalışmada zencefil ekstresinin kan glikozu, kan pıhtılaşmasını önlemesi, sistolik kan basıncı ve nabız üzerine etkisi incelenmiştir. Zencefilin güvenilirliği, çok uzun yıllardan bu yana kullanımı ve üzerine yapılan araştırmalar ile açıklanmış ancak bazı karşıt araştırmalar da bulunmaktadır. Bu çalışma ile de etkinlik ve güvenilirlik konusu üzerine bir çalışma yapılmıştır.

Fareler, kan glikozu çalışması için 10'arlı 6 gruba, kan pıhtılaşması için 10'arlı 8 gruba ve sistolik kan basıncı ve nabız çalışması için 8'erli 5 gruba ayrılmışlar. EV-EXT33 ürünü kurutulmuş zencefil rizomlarının standardize etanol ekstresi olup yüksek oranda gingerol ve şogaol ihtiva etmektedir. Referans ilaç olarak kan şekeri için 100 mg/kg tolbutamid, anti-agregan olarak 0,25 mg/kg warfarin ve kan basıncı ile nabız için 10 mg/kg minoksidil seçilmiştir.

Sonuçlara bakıldığında kan glikozu çalışması için verilen 25, 50 ve 100 mg/kg zencefil, glikoz düzeyinde belirgin bir düşüş göstermezken 100 mg/kg tolbutamidin oldukça etkili olarak belirgin düşüş gösterdiği belirlenmiştir. Pıhtılaşma çalışması için verilen varfarin tüm pıhtılaşma önleme faktörlerini sağlarken 100 mg/kg verilen EV-EXT33 ürününün hiçbir etkisi gözlenmemiştir. Kan basıncı ve nabız için verilen 10 mg/kg minoksidil belirgin düşüşle izlenirken 50 ve 100 mg/kg EV-EXT33'ün belirgin değişim göstermediği gözlenmiştir (Weidner ve Sigwart 2000).

2.3. Teratojenite

Zencefilin baş dönmesi, bulantı ve kusma rahatsızlıklarında çok eski zamanlardan beri olan kullanımı operasyonel anestezi sonrası kusma ve gebelikte yaşanan şiddetli kusma (hyperemesis gravidarum) durumlarında da kullanılmasını sağlamıştır. Zencefil genel olarak ve FDA (Food and Drug Administration / Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından da güvenilir olarak sınıflandırmaktadır. Ancak zencefilin bu tüketim alanları ile birlikte gebelikte teratojenik etkisi tam aydınlatılmadığı sürece yaratabileceği sorunlar akla gelmektedir. Bazı kaynaklar hamilelerde kullanılmaması gerektiğini belirtse de bazı kaynaklar da alternatif tedavi yöntemi gibi görerek kullanımında bir mahzur görmemektedir. İşte bu nedenle, içeriği zencefil rizomlarından elde edilen ve etanol ekstresi olan EV.EXT 33 (Danimarka) adlı ruhsatlı bir müstahzar ile çalışma yapılmıştır. 4 grup halindeki 22 gebe fareye taşıyıcı olarak susam yağı kullanılarak 100, 333 ve 1000 mg/kg ekstre gastrik entübasyon ile uygulanmıştır. 21. günün sonunda öldürülen farelerde gebelik ağırlığı, fetal ve üreme yeteneği incelemeleri yapılmıştır.

1000 mg/kg doz ekstre uygulanan grupta total ağırlıkta azalma izlenirken gebelik kilo alımında değişim gözlenmemiştir. Diğer gruplarda da gebelik kilo alımı açısından değişim izlenmemiştir. Ancak kaydedilen birkaç ters etki 333 mg/kg ekstre uygulanan ve 1000 mg/kg ekstre uygulanan gruplardaki 1'er farenin tüylerinde dikleşme ve kontrol grubunda bir farede alopesi olmuştur. Yine kontrol grubunda bir farede gebeliğin 13.

gününde başka düşük belirtileri olmayan, vulva etrafında kan görülmüştür. 100 mg/kg ekstre uygulanan grupta da bir farede gebeliğin 14. gününde kilo kaybı ve tüylerde dikleşme belirtileri görülmüştür.

Uygulanan dozlarda belirgin bir üreme performans farkı gözlenmemiştir. Doz farkının erken veya geç doğum durumunu etkilemediği, gebelikle ilgili olarak plasenta, uterus ve korpus luteum ağırlıklarında değişim gözlenmemiştir.

Fetal incelemede ise 4 grup da incelendiğinde fetal vücut ağırlığı açısından ve cinsiyet farkı açısından bir farklılık gözlenmemiştir. Yalnızca istatistiksel olarak belirgin olmayan bazı defektlerin oluşması durumu 1000 mg/kg doz ekstre uygulanan grupta az gözlenmiştir. 6 ila 15'inci günler arasındaki fetusların incelenmesinde ortaya 4 adet defekt çıkmıştır. Bunlar 333 mg/kg doz ekstre uygulanan grupta görülen bir adet hidronefroziz, 100 mg/kg doz ekstre uygulanan grupta bir fetusta dilde kist, yine 100 mg/kg doz ekstre uygulanan grupta bir fetüs karaciğerinde koyu kahve olarak ayrılmış bölge ve kontrol grubunda görülen yanlış testis yerleşimi olmuştur.

Sonuç olarak zencefil ekstresinin 1000 mg/kg doz ekstre uygulamasında bile iyi tolere edildiği gözlenmiştir. Yalnızca 100 mg/kg doz ekstre uygulanan grupta bir farede hastalık belirtisi izlenmiştir. Ayrıca az sayıda bazı negatif gözlemler de kaydedilmiş ancak hem kontrol hem de tedavi gruplarında bulunduğundan tedavi ile ilgili olmadığı düşünülmüş ve dikkate alınmamıştır. Gıda alımında ve gebelik kilo alımında bir farklılık izlenmemiş; makroskopik olarak ve üreme performansı olarak da tedavi ile ilgili olarak farklılık kaydedilmemiştir. Bazı iskelet yapıda gözlenen bozukluklar tedavi ile azalma gösterirken göğüs kemiklerindeki malformasyonlarda artış gözlenmiştir. Bu durum zencefil tedavisinin etkisi ile ilgili olup olmadığı ve istatistiksel olarak kayda değer olmadığından detaylı incelemeye gerek duyulmaktadır. Organogenez sürecindeki gebe farelerde uygulanan 100, 333 ve 1000 mg/kg dozlarda uygulanan ekstre, insan toksik dozu olan ve yaklaşık 15, 50 ve 140 katı olan dozlarda gebelik ve gelişimsel toksisite göstermemiştir (Weidner ve Sigwart 2001).

Yapılan diğer bir çalışmada zencefilin hamilelikte kullanımı ile fetal bir etki olup olmayacağı gözlenmiştir. Ve insanda kullanımına uygun olarak zencefil ekstresi çay şeklinde uygulanmıştır. Hamile farelerle yapılan bu üreme, gelişimsel toksisite ve teratojenite çalışması için gebeliğin 6. gününden 15. gününe kadar 20 g/l ve 50 g/l dozlarda zencefil çayı uygulanmıştır.

Sonuçlara bakıldığında gıda alımı ve kilo alımı değişmezken sıvı alımında ortalama olarak bir düşüş gözlenmiştir. Organ ve diğer yapılarda bir ters etki ve herhangi toksisite belirtisi de gözlenmemiştir. 20 g/l uygulanan grupta 3 adet ve 50 g/l uygulanan grupta 1 adet olmak üzere toplam 4 fetüs kaybı olmuştur. Malformasyona rastlanmazken zencefil çayı uygulanan fetusların ağırlıklarının daha fazla olduğu gözlenmiştir. Erkek farelerde 50 g/l çay uygulamasında kontrol grubuna ve 20 g/l çay uygulanan gruplara göre boyların daha uzun olduğu kaydedilmiştir. Ayrıca zencefil uygulanan tedavi gruplarında el tıraşı ve sternum ölçümleri ile desteklenen verilerle, kemik oluşum noktalarının sayılarında artış ve böylece iskelet sistemlerinde daha iyi gelişim gözlenmiştir (Wilkinson 2000).

Yine hamile farelerde yapılan diğer bir üreme, gelişimsel toksisite ve teratojenite çalışmasında 500 mg/kg ve 1000 mg/kg dozlarda kuru zencefil ekstresi gebeliğin 5. gününden 15. gününe kadar uygulanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında zencefil uygulama süresince farelerin su ve gıda alımı azalmış ve dolayısıyla kilolarında azalma gözlenmiştir. Hamilelik boyunca döküntü miktarı, implantasyon kanama adeti ve canlı doğum sayısı değişmemiş ancak yüksek oranda embriyo rezorpsiyonu gözlenmiştir. Olağandışı bir konjenital durum ve embriyoda fiziksel bir olgunlaşma defekti gözlenmemiştir (Dissabandara ve Chandrasekara).

2.4. Toksisite

Kolanjiyokarsinomlu farelerde zencefilin etanol ekstresinin toksisite, sitotoksisite ve anti-kanser etkinliğinin araştırıldığı çalışmada yapılan akut ve subakut toksisite testlerinde farelere uygulanan zencefil ekstresinin 1000, 3000 ve 5000 mg/kg (vüc. ağırlığı) dozlardaki uygulamalarında toksik etki yaratarak herhangi bir histopatolojik anormal bir durum ve ölüme yol açmadığı ancak tüm farelerde ekstre ilk uygulandığında ortaya çıkıp 1 saat sonrasında kaybolan bir mide irritasyonu gözlenmiştir (Plengsuriyakarn ve ark. 2012).

Zencefilin kardiyovasküler sistem üzerinde yapılan bir başka akut ve subakut toksisite çalışmasında ise 12'şerli gruplardaki farelerin akut toksisite çalışmasında kullanılacak olanlarına tek dozda 2500 mg/kg zencefil ekstresi uygulanmıştır. Subakut toksisite çalışmasındakilere ise 28 gün boyunca 50 mg/kg ve 500 mg/kg zencefil ekstresi uygulanmıştır. Akut testten 24 saat sonra subakut testten 28 gün sonra gruplardan 6'şar farede tansiyon ve kalp ritim ölçümleri yapılmıştır. Kalan diğer 6'şar

farede ise histopatolojik araştırmalar yapılmıştır. Toksisite çalışmalarının sonuçlarına göre akut toksisite testinde uygulanan tek doz 2500 mg/kg zencefil ekstresi kardiyak dokuda prenekrotik değişiklikler oluşturarak hipotansiyon ve bradikardi ortaya çıkarmıştır. Subakut toksisite testinde ise günlük 50 mg/kg zencefil ekstresi uygulamanın kardiyak kas liflerinde dalgalanmayla beraber bradikardi oluşturduğu; 500 mg/kg doz uygulamanın kardiyak miyosit dokuda dejeneratif değişimlerle birlikte hem hipotansiyon hem de bradikardi izlenmiştir (Elkhishin ve Awwad 2009).

Zencefilin güvenilirliğinin incelendiği 35 günlük toksisite çalışmasında 5'erli 8 grupta erkek ve dişi toplam 40 fare kullanılmıştır. Galanolakton ve 6-gingerol'ce zengin Japon zencefilinin kullanıldığı çalışmada erkek ve dişilerde birer kontrol grubu ve 500 mg/kg, 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg doz uygulanan gruplar olarak ayrılmışlar ve zencefil tozu %5 arap zankı taşıyıcı olacak şekilde kullanılarak günde bir kez olarak oral yolla uygulanmıştır. Kontrol grubuna sadece arap zankı verilmiştir.

Yapılan incelemelerde farelerin ağırlıklarında, su ve gıda alımlarında değişim olmamıştır. Hematolojik değerlerde ve serum değerlerinde de belirgin değişim gözlenmezken yalnızca serum LDH (laktat dehidrojenaz) seviyelerinde doz bağımlı olarak özellikle 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg olarak uygulanan farelerde belirgin azalışlar kaydedilmiştir. Organ ağırlıklarına ve histopatolojilerine bakıldığında gerek kalp gerekse karaciğerde patolojik bir anormallik gözlenmemiştir. Sadece erkek farelerde ve yalnızca testis ağırlığında ve testis ağırlığının vücut ağırlığına oranında kontrol grubuna göre düşük de olsa azalış gözlenmiştir (Rong ve ark. 2009).

Zencefilin hidroalkolik ekstresinin radyoprotektif özelliğinin incelendiği çalışmada zencefilin toksisitesi de incelenmiştir. 10 gruba ayrılan fareler 18 saat boyunca su ve gıda verilmeden perhize tabi tutulmuştur. Ardından 10 Gy -radyasyona maruz bırakılan farelere normal test dozu olan 250 mg/kg (vc. aç.) doz dışında uygulanan 1000 mg/kg, 1250 mg/kg, 1500 mg/kg (vc. aç.) dozda verilen zencefil ekstresinin fareler üzerinde genel sağlık durumlarında ve vücut ağırlıklarında ters bir etki göstermediği gözlenmiştir. Ancak deneysel sınırlamalar nedeniyle en yüksek olan 1500 mg/kg (vc. aç.) uygulanan zencefil ekstresinin, lme de yol açmadığı göz önüne alınırsa bu miktarlarda toksik etki göstermediği söylenebilmektedir (Jagetia ve ark. 2004).

Zencefilin subkronik toksisitesinin incelendiği çalışmada farelere günde 1 kez olmak üzere 13 hafta boyunca 100 mg/kg, 250 mg /kg ve 500 mg/kg dozlarda zencefil yağı uygulanmıştır. Tek doz uygulama ile de akut toksisite ve serumdaki zencefilde bulunan bileşiklerin düzeyi incelenmiştir. Tek doz uygulamadan 1 ve 2 saat sonrasında alınan kan örneklerinde serum düzeyleri araştırılırken kronik toksisite çalışmasında ise 25 dişi ve 25 erkek fareden oluşan 5'erli 5 grup üzerinde günlük doz uygulamasının 10, 30 ve 60 dakika sonrasında davranışsal özellikleri, fiziksel özellikleri, kilo durumları ve gıda ile su tüketimleri incelenmiştir. Ayrıca hematolojik parametreler incelenmiş ve böbrek, karaciğer ve gastrointestinal sistem organlarında histopatolojik incelemeler yapılmıştır.

Subkronik toksisite çalışması sonuçlarına bakıldığında hiçbir ölüm olmamış, fiziksel ve lokomotor aktivite açısından problem oluşmamış ve kilo kaybı ile gıda ve su tüketiminde de değişim gözlenmemiştir. Organ ağırlıklarında da anormal değişim izlenmezken hematolojik değerler ile karaciğer ve böbrek fonksiyon parametrelerinde de normal değerler tespit edilmiştir. Kolesterol ve trigliserit seviyelerinde hafif düşüş izlense de HDL, LDL ve VLDL değerleri etkilenmemiştir. Lipid profilinde değişim olmamış ve hepatobiliyer sisteme etkisi gözlenmemiştir. Çalışmanın tamamında yalnızca 500 mg/kg doz uygulanan erkek farelerde böbrek serum sodyum değerinde artış gözlenmiştir.

Histopatolojik incelemelerde de herhangi bir lezyona rastlanmamış ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında beyin, böbrek, karaciğer, bağırsaklar ve dalakta bir farklılık ve değişim gözlenmemiştir.

Sonuç olarak zencefilin 500 mg/kg doz uygulamasında herhangi bir toksisite göstermediği belirlenmiştir (Jeena ve ark. 2011).

Yapılan bir başka çalışmada da zencefilin sulu ekstresinden 50 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarda oral ve intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Hematolojik parametreler, serum enzim değerleri ve sistemik toksisite açısından incelenmiştir. Sonuç olarak düşük dozlarda toksik özellik göstermeyen zencefil ekstresi 500 mg/kg doz uygulamasında kan değerlerine bakıldığında düşük serum hemoglobini, artmış serum kardiyak LDH izoenzimleri ve azalan karaciğer protein düzeyi ile izlenmiştir. Ayrıca histopatolojik sonuçlara göre karaciğerde geniş hücre içi boşluklar ile granüler sitoplazma ve akciğerlerde incelmış alveolar duvarlar gözlenmiştir (Alnaqeeb ve ark. 2003).

Zencefilin sulu ekstresinin androjenik etkilerinin incelendiği 8 günlük süre ile 600 mg/kg dozda zencefil ekstresinin erkek farelere uygulandığı bir çalışmada testis ağırlığına etkisi incelenmiştir. Kontrol grubuna göre artmış testis ağırlığı ile testislerde artmış kolesterol ve testosteron seviyeleri ve yine epididimiste artmış α -glukozidaz seviyesi izlenmiştir. Zencefilin androjenik etkileri olduğu gösterilmiştir (Kamtchouing ve ark. 2002).

Yine androjenik etkilerin incelendiği bir başka çalışmada ise 20 günlük sürede günlük 50 mg/kg ve 100 mg/kg doz uygulaması yapılmıştır. Testislerin morfoloji ve ağırlığında herhangi bir değişim olmazken 100 mg/kg dozda uygulandığında artmış serum testosteron seviyesi kaydedilmiştir. Sperm hareketliliği ve yaşayabilirliği değerleri de artış gösterirken LH, FSH ve sperm konsantrasyonu açısından fark gözlenmemiştir (Khaki ve ark. 2009).

Zencefilin akut ve subakut toksisitesinin incelendiği çalışmada zencefil kök droğundan elde edilen esansiyel yağ kullanılmıştır. Yemek ve su açısından kısıtlanmayan farelerde 3 gruptan ilki kontrol, ikincisi 2 g/kg ve üçüncüsü 7 g/kg dozda zencefil ekstresi uygulanan grup olarak ayrılmıştır. Subakut toksisite testi için ise 4 haftalık süre boyunca her gün kontrol grubu hariç diğer 4 gruba sırasıyla 0,6; 1; 1,4 ve 1,8 g/kg zencefil ekstresi uygulanmıştır. Gıda ve su alımı izlenmiş ve kilo alımları takip edilmiştir. Kan sayımı ve serum biyokimyasal parametreleri için alınan kan örnekleri çalışılmıştır. Karaciğer izolatları alınarak da histolojik incelemeler yapılmıştır. ALT, AST, kreatinin, total protein ile kırmızı ve beyaz kan hücreleri sayımı yapılmıştır.

Akut toksisite testinin sonuçlarına göre 7 g/kg doz uygulamasında farelerin %25'i ölmüş olup bu sonuç zencefilin LD₅₀ değerinin 7 g/kg'dan daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Subakut toksisite testinde ise uygulanan doz arttıkça gıda alımı kontrol grubuna göre düşüş göstermiştir. (Tablo 2-52)

Tablo 2-52: Subakut toksisite testi süresince gıda alım değişim oranları – Prosper ve ark. (2010)'dan

Doz (g/kg)	Ortalama (Dişi) (%)	Ortalama (Erkek) (%)
------------	---------------------	----------------------

0	89,75 ± 1,01	89,75 ± 1,01
0.6	86,14 ± 1,03	86,14 ± 1,03
1	78,25 ± 0,25	78,25 ± 0,25
1.4	70,53 ± 0,53	70,53 ± 0,53
1.8	64,50 ± 1,29	64,50 ± 1,29

Gıda alımının azalması ile büyüme ağırlığındaki değişim de azalmış, zencefil ekstre dozu arttıkça belirgin düşüş gözlenmiştir.

ALT ve AST enzimleri ile protein içeriğinin kanda artışı ve histolojik değişimler karaciğer hasarının kanıtı olarak kabul edilebilmektedir. Bunun yanında serumda artan kreatinin seviyeleri de oluşan böbrek hasarını göstermektedir.

Sonuç olarak zencefilin tıbbi etkilerinin toksisite oluşturmada ortaya çıkması için 0,6 g/kg dozdan daha düşük uygulanması gerektiği tespit edilmiştir (Prosper ve ark. 2010).

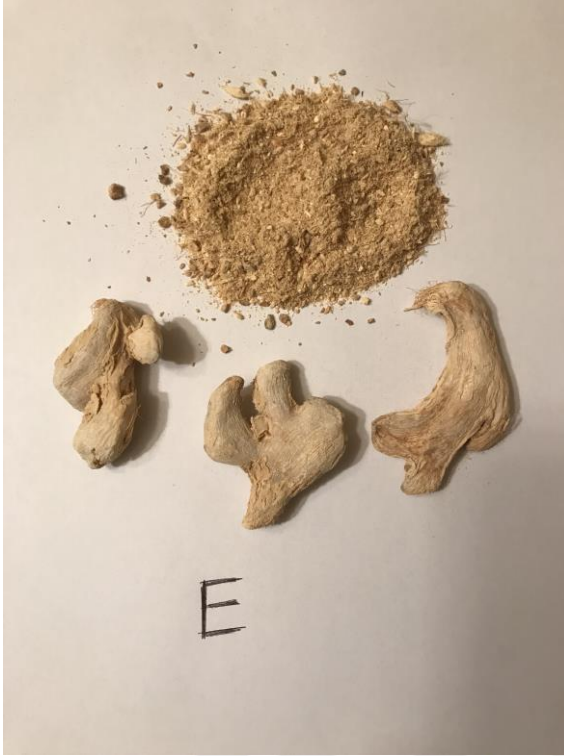
3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

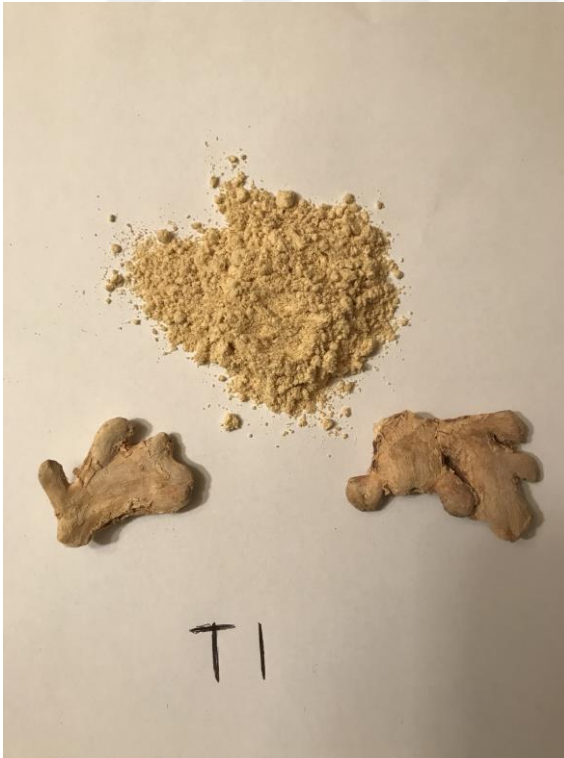
Laboratuvar çalışmalarımızda materyal olarak 1 adet eczane droğu, 5 adet aktar droğu olmak üzere toplam 6 drog (Zingiberis rhizoma) kullanılmıştır. Çalışmalar sırasında karıştırılmaması, kolay ayırt edilebilmesi ve takibinin kolay yapılabilmesi için numunelere sırayla kodlama yapılmıştır. Ayrıca kodlamalarla birlikte drogların temin edildiği yer ve tarih bilgileri de kayıt edilmiştir. Yapılan bu kodlama ve tutulan kayıtlar alttaki Tablo 3-1’de belirtilmiştir. Materyal örneklerinden kalanlar muhafaza edilmektedir. Eczane droğu toz edilmemiş halde diğerleri hem toz hem de toz edilmemiş halde satın alınmış olup eczane droğu laboratuvarında toz hale getirilmiştir ve çalışmalarda aktar droglarından yalnızca toz olan numuneler kullanılmıştır. (Şekil 3-1, Şekil 3-2, Şekil 3-3, Şekil 3-4, Şekil 3-5, Şekil 3-6)

Tablo 3-1: Drogların kodlama ve satın alınma bilgileri

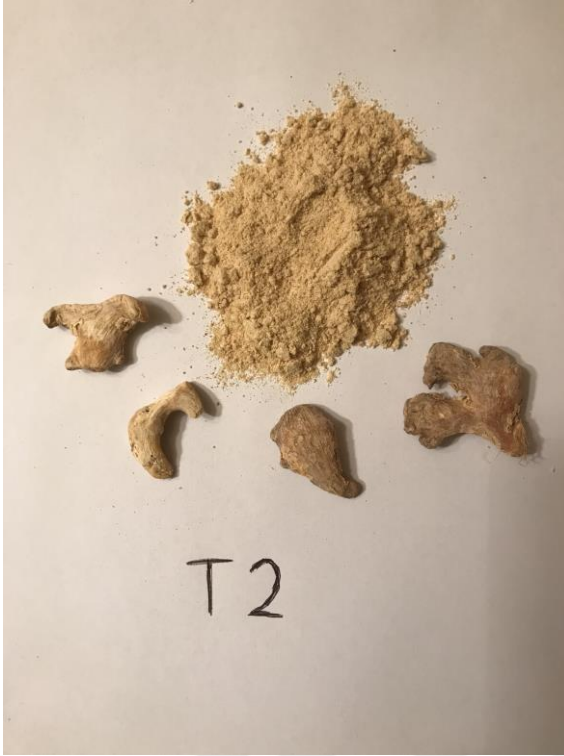
Adı	Kodu	Alındığı Tarih	Satın Alındığı Yer
Eczane Droğu	Kod: E	15.04.2017	Üretici Fitovizyon firmasından satın alınmıştır. (İstanbul)
Aktar Droğu 1	Kod: T1	22.04.2017	Şirinyer Aktarı'ndan satın alınmıştır. (İzmir)
Aktar Droğu 2	Kod: T2	26.04.2017	Yörem Aktarı'ndan satın alınmıştır. (İstanbul)
Aktar Droğu 3	Kod: T3	26.04.2017	Has Aktar'dan satın alınmıştır. (İzmir)
Aktar Droğu 4	Kod: T4	26.04.2017	Beşiktaş Aktarı'ndan satın alınmıştır. (İstanbul)
Aktar Droğu 5	Kod: T5	22.04.2017	Buca Aktarı'ndan satın alınmıştır. (İzmir)



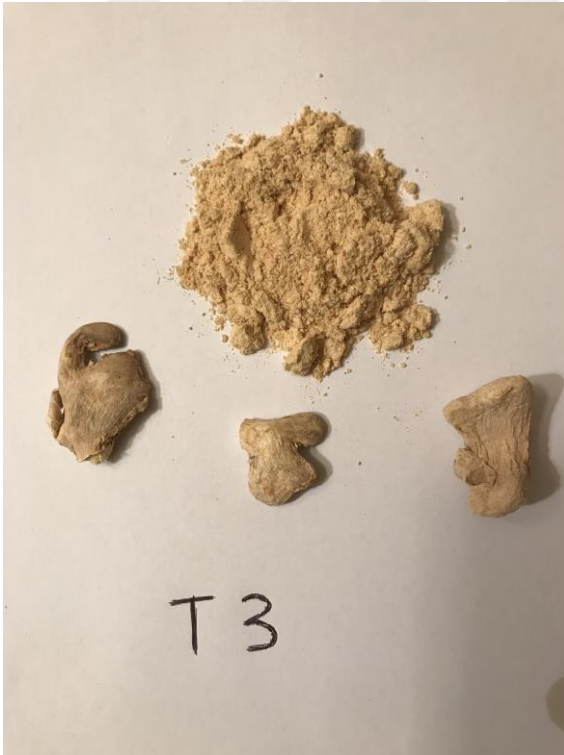
Şekil 3-1: E Droğu



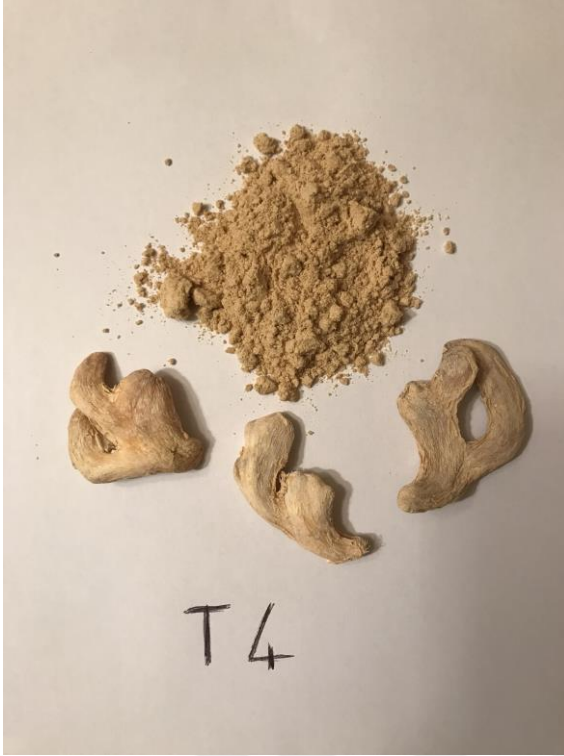
Şekil 3-2: T1 Droğu



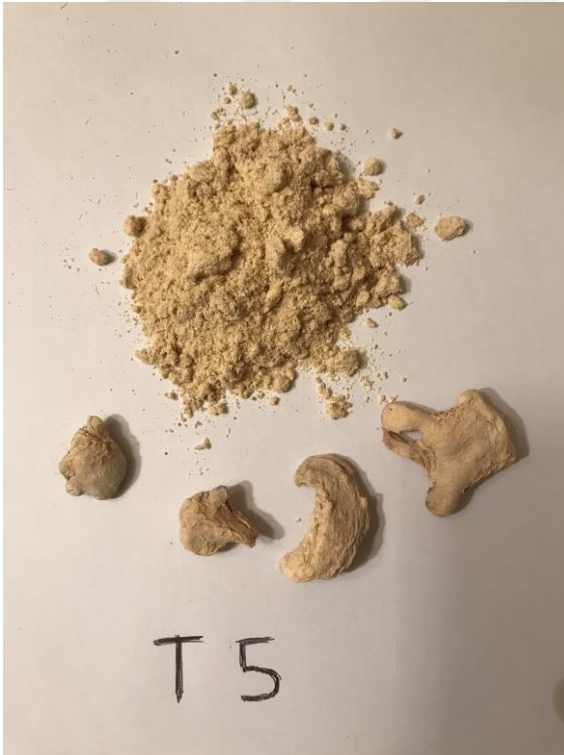
Şekil 3-3: T2 Droğu



Şekil 3-4: T3 Droğu



Şekil 3-5:T4 Droğu



Şekil 3-6: T5 Droğu

3.2. Çalışmalarda kullanılan cihazlar

Drog örneklerinin farmakopede belirtilen ağırlıklarda tartımı için hassas terazi, mikroskopik tayinler için mikroskop, drog örneklerinin mikroskopik fotoğraflarını çekmek için fotoğraflı mikroskop, su miktar tayininde cam krozelerin neminden kurtulmak ve İTK plaklarını kurutmak için etüv, kül miktar tayini için kül fırını, çalışmalar sırasında yoğunlaşma amacıyla gereken soğuk su temini için su soğutma ve çevirme makinası, İTK uygulamalarında belirteç püskürtülmesi amacıyla hortum ve motorlu düzenek ve yine İTK çalışması için ultraviyole lamba ve çalışmalar sırasında bekleme ve soğuma sırasında nemden etkilenmemek için cam desikatör kullanılmıştır. Cihazların marka ve modelleri ile bulunduğu laboratuvarlar Tablo 3-2’de belirtilmiştir.

Tablo 3-2: Çalışmalarda kullanılan cihazların marka ve modelleri ile bulundukları laboratuvarlar

Cihaz	Marka	Model	Bulunduğu Yer
Kül Fırını	Protherm Furnaces	PC442	Farmakognozi ABD Lab.
Etüv	MEMMERT		Farmakognozi ABD Lab.
Etüv	Heraeus		Farmakognozi ABD Lab.
Soğutuculu Su Çevirici	Lab. Companion	RW-0525G	Farmakognozi ABD Lab.
UV lamba	MINERALIGHT	UVGL-58	Farmakognozi ABD Lab.
Balon Isıtıcı	Electrothermal	EM1000/C	Farmakognozi ABD Lab.
Hassas Terazi	Precisa	XB2200C	Farmakognozi ABD Lab.
Kabinli Hassas Terazi	SCALTEC	SPB31	Farmakognozi ABD Lab.
Kabinli Hassas Terazi	SHIMADZU	AY220	Farmakognozi ABD Lab.
Su Banyosu	GFL		Farmakognozi ABD Lab.
Mikroskop	OLYMPUS	CX21	Farmakognozi ABD Lab.
Mikroskop (fotoğraf çekebilen)	OLYMPUS	BX53	Botanik ABD Lab.

3.3. Çalışmalarda kullanılan laboratuvar malzemeleri ve sarf malzemeler

Çalışmalarda Eczacılık Fakültesi Farmakognozi ABD laboratuvar imkanları ve BAP Projesi kapsamında edinilen sarf malzeme ve laboratuvar gereçlerinden faydalanılmıştır.

3.4. Deneylerin yapılması

Avrupa Farmakopesi 7.0'a göre; çalışmanın konusu olan *Zingiber officinale* Roscoe droğunun belirtilen testleri gerçekleştirilmiştir. Avrupa Farmakopesi 7.0'da 1135 ve 1136 no'lu sayfalarda bulunan çalışmalar tamamlanmıştır.

Avrupa Farmakopesi 7.0'a göre zencefil için yapılması gereken testler, droğun göz, lup ve mikroskop yardımıyla makroskobik ve mikroskobik tayinleri, su miktar tayini, toplam kül miktar tayini, esansiyel yağ miktar tayini ve ince tabaka kromatografisi'dir.

3.4.1. Drogun tanımlanması:

3.4.1.1. A. Makroskobik Tanımlama

Rizom yatay olarak sıkıştırılmış, üst tarafta kısa, düzleşmiş ve geniş ucu yukarı doğru eğik dallar içeren; herbiri bazen en tepede çöküntüleri olan; bazen boyuna ayrılmış; toplam 5-10 cm uzunlukta, 1,5-3 cm veya 4 cm genişlikte ve 1-1,5 cm kalınlıktadır. Kazınmış rizom açık kahverengi dış yüzey ile uzunlamasına çizgiler ve arasına gevşek lifler gösterir. Kazınmamış rizomun dış yüzeyi açıktan koyuya kahverengi ve daha çok veya daha az belirli, dar, uzunlamasına ve enlemesine çıkıntılı ve yanıl yüzlerden dökülüp dalların arasında da süren mantar dokusu ile kaplıdır. Çatlak kısa, nişastalı ve lifli yapıdadır. Yumuşatılmış ve enine kesilmiş yüzey daha geniş bir sap silindirinden bir endodermis tarafından ayrılan dar korteks gösterir. Birçok dağınık, fibrovasküler demet ile bolca dağınık içi sarı renkli oleoresin hücreleri içerir. Kazınmamış rizom dış yüzeyinde ayrıca koyu kahverengi bir mantar tabaka ile de kaplıdır. (European Pharmacopoeia 7.0, 2011)

3.4.1.2. B. Mikroskobik Tanımlama

Drog toz haline getirilir. (Avr. Farm. 7.0 - 2.9.12'ye göre) Toz halinde soluk sarı ve kahverengimsidir. Mikroskopisinde kloralhidrat ile incelendiğinde büyük, ince duvarlı ve bir duvarı sıklıkla dişli bölmeli lifler; ağsı kalınlaşmış çoğunlukla kahverengi pigmentler içeren dar ve ince duvarların eşlik ettiği nişastalı parenkima bulunan yapılar; kahverengi bol miktarda oleorezin içeren hücreler; kahverengi mantar hücre parçaları; oldukça büyük, izole ve ağsı şekilli kanallar ve yine bol miktarda ince duvarlı parenkima dokuya rastlanır.

Hacimce %50'lik gliserol ile incelendiğinde ise basit, düz, dikdörtgen, oval veya şekilsiz 50 µm uzunlukta ve 25 µm genişlikte; dar kısmında hilum bulunan; bazen parenkimatik dokularda aglomere veya serbest, bazen de tersine çizgili ve soluk bol miktarda nişasta parçacığı görülür.

3.4.2. İnce tabaka kromatografisi : (Avr. Farm. 7.0 - 2.2.27'ye göre)

- Test çözeltisi için 1 g toz (Avr. Farm. 2.9.12'ye göre) drog üzerine 5 ml metanol eklenir ve 15 dakika çalkalandıktan sonra süzülür.
- Referans çözelti için 10 µl sitral ve 10 mg rezorsinol 10 ml metanolde çözülür ve taze hazırlanmış halde kullanılır.
- Mobil faz hacimce 40/60 oranında hekzan/eter karışımıdır.
- Silika jel plaklara 20 µl'lik test çözeltisi bantlar halinde aralıklarla tatbik edilir. Daha sonra doygun olan bir tankta 15 cm'lik bir ilerleme beklenir ve ardından havada kurutulur.
- Ardından 10 g/L'lik vanilin'in sülfürik asitteki çözeltisi spreysel şekilde tatbik edilir. 100 °C - 105 °C etüvde 10 dakika kurutmanın ardından günışığında incelenir.
- Referans çözelti, plakların alt kısmında rezorsinol kaynaklı yoğun bir kırmızı alan ve üst kısmında sitral kaynaklı 2 mor alan oluşturur.
- Test çözeltisi ise referans çözeltisindeki rezorsinol'ün oluşturduğu kırmızı alanın alt kısmında gingeroller kaynaklı 2 koyu mor alan oluşturur. Orta kısımda ise referans çözeltideki sitral ve rezorsinol'ün oluşturduğu alanların arasında şogaoller kaynaklı 2 adet daha az yoğun alan oluşturur.

3.4.3. Su Miktar Tayini: (Farmakognozi Ders Kitabı Cilt 1'e göre (1986))

Avrupa Farmakopesi 7.0'a göre maksimum 100 ml/kg su ihtiva etmelidir. Gravimetrik tayin ile drogdaki uçucu kısmın miktarı belirlenir. Tayin için cam krozelerin etüv vasıtasıyla nemi uçurulup desikatörde sabit ağırlığa gelmesi için beklenir. Boş kroze ağırlıkları kaydedilir ve 2 ila 5 g toz drog eklenip ardından 2 saatlik süre boyunca 100°-105° etüvde bekletilir. Desikatörde soğutularak tartımları yapılır ve bu işlem sabit ağırlığa ulaşınca kadar tekrarlanır. Ardından su miktarı hesaplaması yapılır.

3.4.4. Toplam Kül Miktar Tayini: (Avr. Farm. 7.0 - 2.4.16'ya göre)

Avrupa Farmakopesi 7.0'a göre maksimum %6 kül kalması beklenir. Çalışmada porselen krezeler etüvde 30 dakika bekletilerek nemi uçurulduktan sonra desikatörde soğutulur ve tartımları yapılarak kaydedilir. Ardından 1'er gram toz numune krezelere eklenir ve kül fırınında önce 100-105 °C'de 60 dakika yakılır. Sıcaklık yavaşça artırılarak 600±25 °C'ye ulaşınca kadar yakma işlemi devam ettirilir. Yakma işlemi sırasında alevlenme oluşmaması açısından kontrol altında tutulur. Ve her yakmadan sonra desikatörde soğutulur.

İçeriğinde siyah küllerin kalması halinde sıcak su ile alınır, süzülür ve kalıntı yakıldıktan sonra diğer kül ile birleştirilerek nemi uçurulur ve sabit ağırlığa ulaşana kadar yakılır.

3.4.5. Uçucu Yağ Miktar Tayini: (Avr. Farm. 7.0 - 2.8.12'ye göre)

20 g kabaca toz edilmiş taze drog 1000 ml'lik yuvarlak tabanlı balona konulur. Üzerine 10 damla sıvı parafin veya diğer bir köpüklenmeyi önleyici damlatılır ve 500 ml su eklenir. Dereceli tüpe de 0,5 ml ksilen eklenir ve 2-3 ml/dakika hızda 4 saat distile edilir.

4. BULGULAR

4.1. Makroskobik Analiz

Çalışılan eczane numunesi kapalı kutularda temin edilmiş ve kök droğu halinde olup rengi açık kahverengi ile altın sarısı renk arasındadır. Eczanede satılan toz numune bulunmadığından temin edilememiştir. Üzerinde sert kabuksu doku ile birlikte kökü uzunlamasına saran lifli yapılar mevcuttur. İç kısmına geçildiğinde yine sarımsı açık kahverengi yapılar göz önündedir. Laboratuvarda toz haline getirilen örnekte lup altında bakıldığında soluk sarımsı kahverengi renkte ve Avrupa Farmakopesi'nde belirtilen özelliklere uygun olduğu kanaatine varılmıştır. Aktarlardan alınan toz numuneler ile kıyaslandığında farmakope kriterlerine daha uygun olduğu saptanmıştır.

Aktar numuneleri toz halde alınmış olup yine lup altında incelendiğinde soluk sarımsı kahverengi renkte olup kabaca incelendiğinde Avrupa Farmakopesi'ndeki bilgilerle uyumlu veriler elde edilmiştir. Ancak bazı beklenmeyen parçacıklar gözlenmiştir. Daha detaylı inceleme için mikroskobik analizler yapılmıştır.

4.2. Mikroskobik Analiz

Mikroskobik analiz Avrupa Farmakopesi 7.0'da belirtilen 2 belirteç kullanılarak yapılmıştır. Kloralhidrat R ile yapılan toz numune incelemelerinde büyük alan kaplayan ağsı kanallar, ince duvarlı lif yapıları, açık kahverengi ve ağsı yapıda nişastalı parenkima yapılar, kahverengi-sarı renkli oleorezin içeren hücreler ve kahverengi mantar hücre parçaları gözlenmiştir.

Gliserol R (V/V %50) ile incelendiğinde ise çeşitli şekillerde uzunluğu enine göre fazla olan, hilumu bulunan, bazıları parenkim dokularla aglomere bazıları serbest, genellikle soluk renkli bol miktarda nişasta parçacığı görülmüştür.

Tüm örnekler için tekrarlanan mikroskopi çalışması sırasında aktar numunelerinden bir tanesinde makroskobik analizde de gözlenen yabancı maddeler gözlemlenmiştir. Bu maddelerin bilerek katıştırma veya yanlışlıkla karışma sonucu toz numuneye geldiği düşünülmektedir.

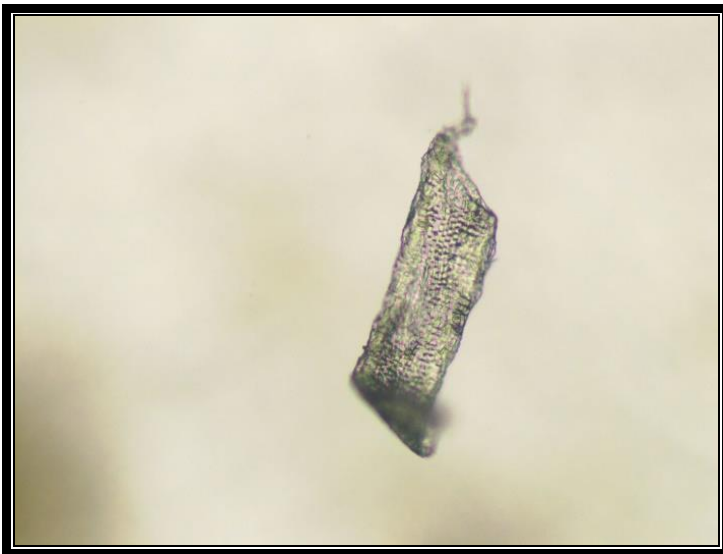
Öncelikle basit mikroskop altında incelenen numuneler daha sonra Botanik ABD laboratuvarındaki fotoğraf çekip kayıt alınmasına imkan veren mikroskop ile fotoğraflanmıştır. Çalışmada elde edilen mikroskobik resimlerden bir kısmı altta

gösterilmiştir. (Şekil 4-1, Şekil 4-2, Şekil 4-3, Şekil 4-4, Şekil 4-5, Şekil 4-6, Şekil 4-7, Şekil 4-8, Şekil 4-9, Şekil 4-10, Şekil 4-11, Şekil 4-12, Şekil 4-13)

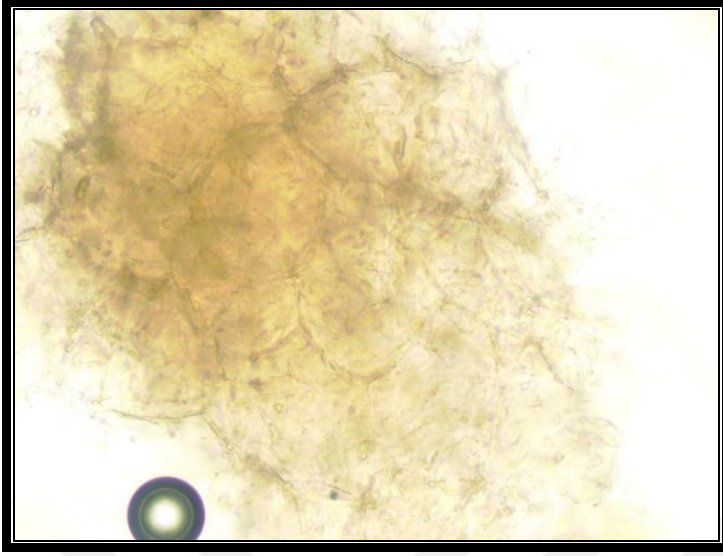
4.2.1. E (Eczane) Droğu



Şekil 4-1: Oleorezin

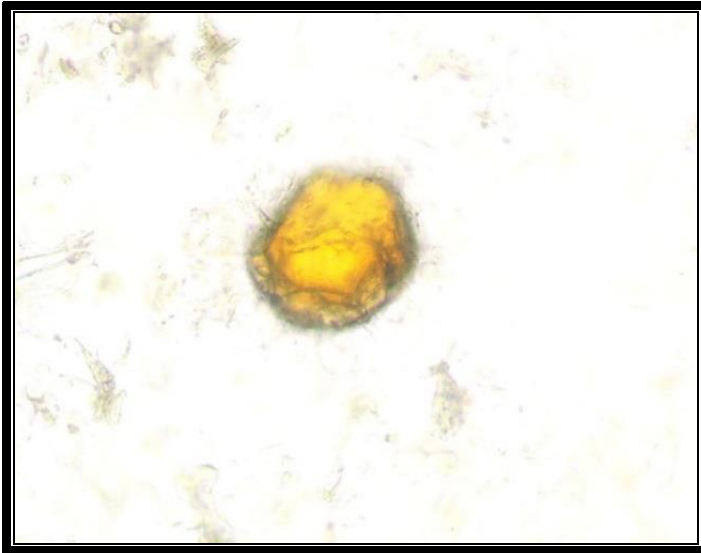


Şekil 4-2: Odun borusu



Şekil 4-3: Nişasta

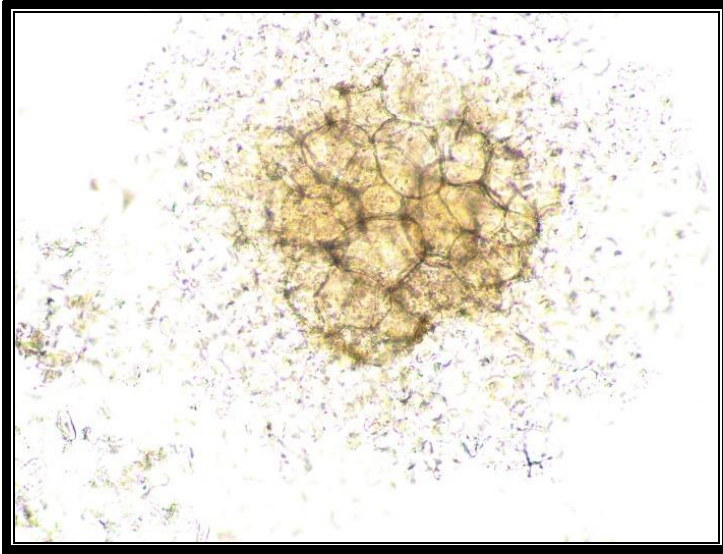
4.2.2. T1 (Şirinyer Aktar) Droğu



Şekil 4-4: Oleorezin

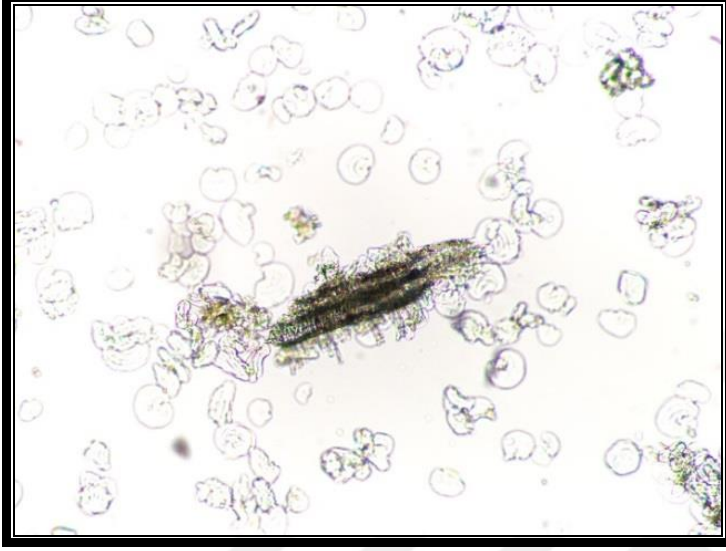


Şekil 4-5: Odun borusu

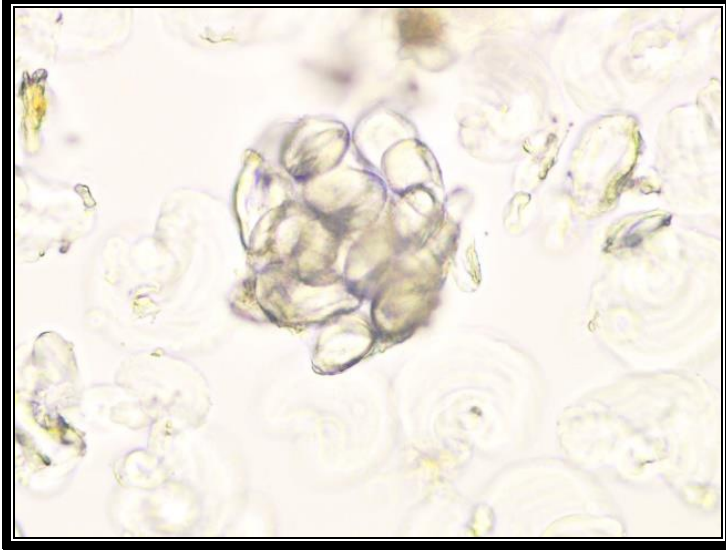


Şekil 4-6: Nişasta

4.2.3. T2 (Yörem Aktar) Droğu



Şekil 4-7: Odun borusu



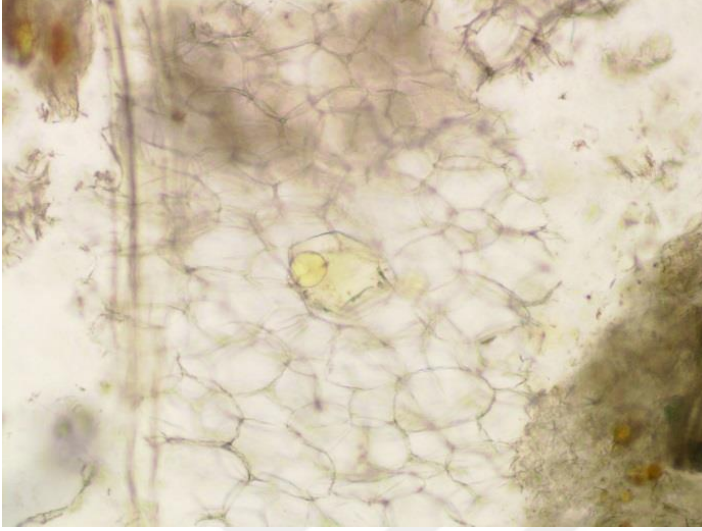
Şekil 4-8: Nişasta

4.2.4. T3 (Has Aktar) Droğu



şekil 4-9: Odun borusu ve nişasta

4.2.5. T4 (Beşiktaş Aktar) Droğu

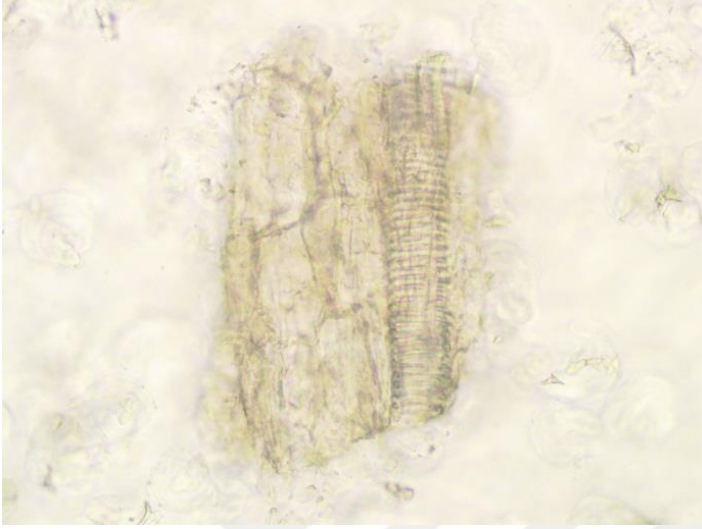


Şekil 4-10: Oleorezin ve nişasta

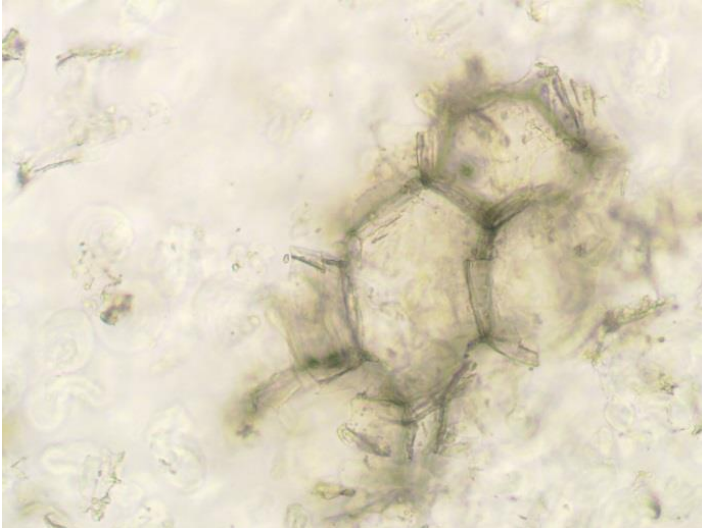


Şekil 4-11: Odun borusu ve parenkima

4.2.6. T5 (Buca Aktar) Droğu



Şekil 4-12: Odun borusu ve parenkima



Şekil 4-13: Nişasta

4.3. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK):

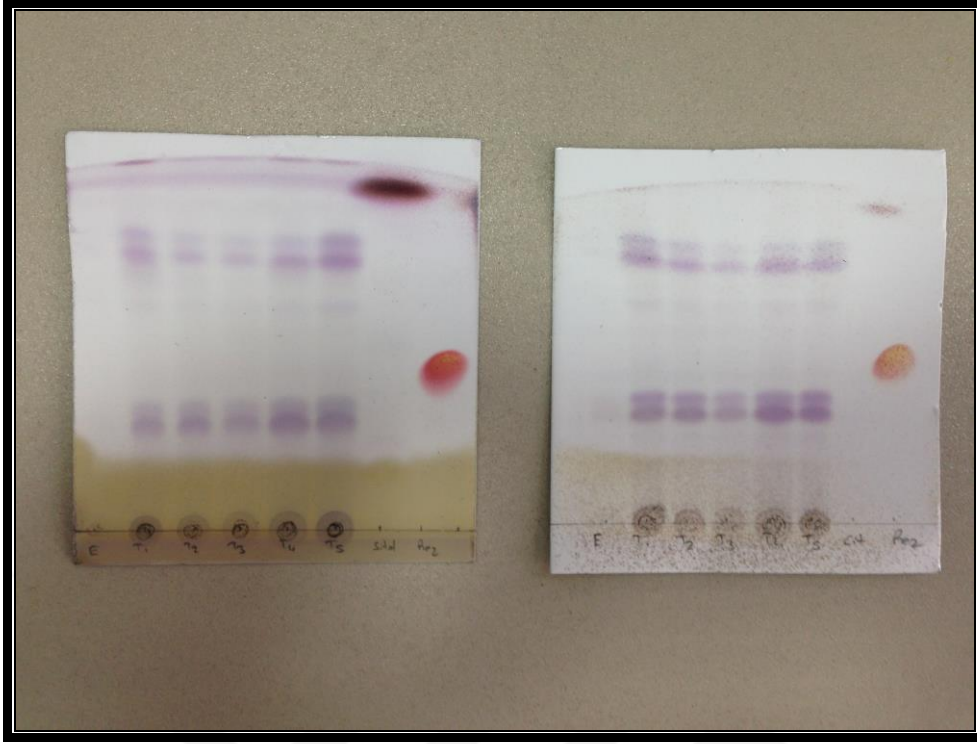
Test çözeltisi için 1 g toz drog üzerine 5 ml metanol eklendi ve 15 dakika çalkalanıp süzüldü. Referans çözelti için 10 µl sitral ve 10 mg rezorsinol 10 ml metanolde çözülde. Mobil faz hacimce 40/60 oranında hekzan/eter karışımı olarak hazırlandı.

Silikajel plaklara kapiller cam tüplerle 20 µl'lik test çözeltisi E, T1, T2, T3, T4, T5 sırası ile 1'er cm'lik aralıklarla tatbik edildi. Ardından doygun olan bir tankta 15 cm'lik bir ilerleme beklendi ve havada kurutuldu. Güneş ışığında incelendi. Kurutmadan sonra basınçlı sprey kompresörü ile cam spreyatör kullanılarak 10 g/L'lik vanilin'in sülfürik asitteki çözeltisi sprey şekilde plak üzerine tatbik edildi. 100 °C – 105 °C'lik etüvde 10 dakika kurutmanın ardından güneş ışığında ve ultraviyole ışık altında incelendi.

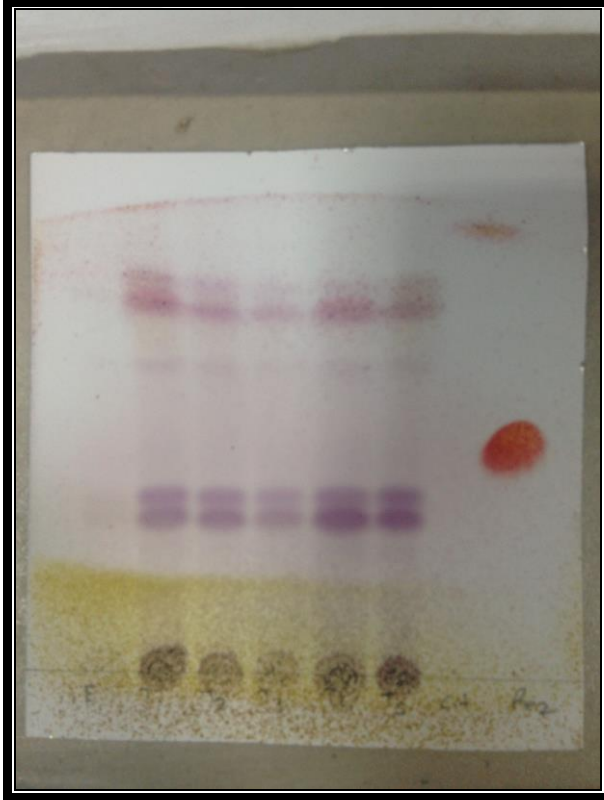
Referans çözelti, plakların alt kısmında rezorsinol kaynaklı yoğun bir kırmızı alan ve üst kısmında sitral kaynaklı 2 mor alan oluşturur.

Test çözeltisi ise referans çözeltideki rezorsinol'ün oluşturduğu kırmızı alanın alt kısmında gingeroller kaynaklı 2 koyu mor alan oluşturur. Orta kısımda ise referans çözeltideki sitral ve rezorsinol'ün oluşturduğu alanların arasında şogaoller kaynaklı 2 adet daha az yoğun mor alan oluşturur.

Çalışma daha net sonuçlar alınabilmesi için birçok kez tekrarlandı. Avrupa Farmakopesi'nde belirtilen ve görülmesi beklenen, plakların alt kısmında rezorsinol kaynaklı yoğun kırmızı alanın alt kısmında gingeroller kaynaklı 2 koyu mor alan tüm drog örneklerinin plağa tatbik edilen test çözeltiğinde gözlenmektedir. Plakların orta üst kısmında ve sitral ile rezorsinol'ün oluşturduğu alanların arasında şogaoller kaynaklı 2 adet daha az yoğun mor alan çalışma esnasında plaklara uygulanan tüm örneklerin test çözeltiğinde gözlenmiştir. Bu da eczane ve aktarlardan satın alınan numunelerin farmakopede belirtilen etken maddelere sahip örnekler olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışma sonuçlarından 3 adet örnek plak fotoğrafı aşağıda gösterilmiştir. (Şekil 4-14 ve Şekil 4-15)



Şekil 4-14: İTK çalışma sonuçlarından iki adet örnek



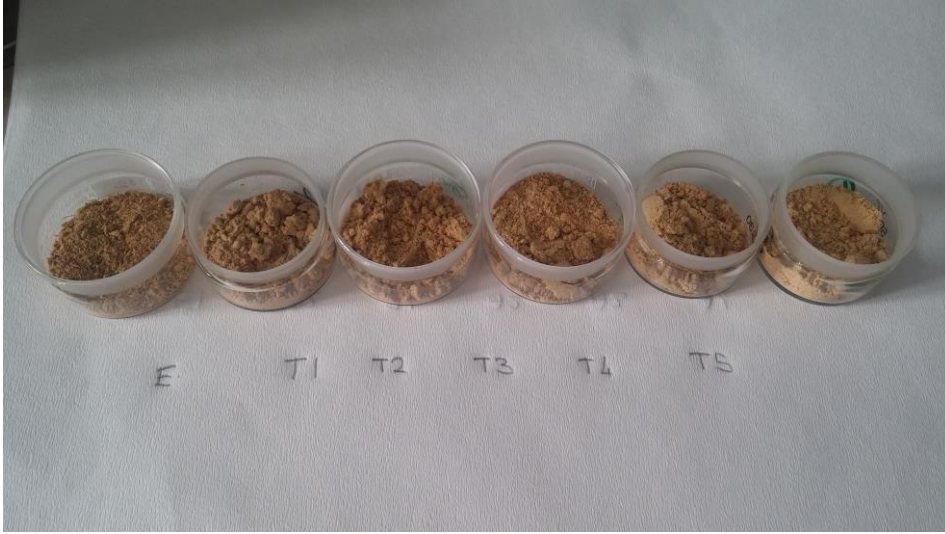
Şekil 4-15: İTK çalışma sonuçlarından 1 adet örnek

4.4. Su Miktar Tayini:

Su miktar tayini için gravimetrik yöntem kullanılmıştır. Gravimetrik su miktar tayini için kullanılacak cam krozeler cam kalemi ile numunelere göre işaretlendi. 105 °C sıcaklıktaki etüvde nemini kaybedip sabit ağırlığa gelmesi beklendi. Ardından desikatöre alınarak soğutuldu ve soğumayı takiben boş krozeler tartıldı. Ardından 4 g olarak tartılan toz drog numuneler cam krozelere aktarıldı. Tekrar etüve konulan içi drog dolu olan cam krozeler 105 °C’de 2 saat bekletildi. Ardından desikatörde soğumaya bırakılıp soğuduktan sonra tekrar tartıldı. İşlem her örnek için 3 kez tekrarlandı. (Şekil 4-16) Sonuçlar Tablo 4-1’de gösterilmiştir. Eczane numunesi (E) ile bir aktar numunesinde (T2) nem miktarı farmakopede belirtilen miktarın biraz üzerinde bulunurken 4 aktar numunesinde (T1, T3, T4 ve T5) farmakopede verilen miktara uygun bulunmuştur.

Tablo 4-1: Su miktar tayini çalışma sonuçları

Örnek	Kayıp Nem Miktarı (g)
E	0,42
T1	0,37
T2	0,43
T3	0,39
T4	0,39
T5	0,38



Şekil 4-16: Cam krozedde toz droglar

4.5. Toplam Kül Miktar Tayini: (Avrupa Farmakopesi 7.0'a göre)

Porselen krezeler kurşun kalem ile her drog örneği için bir kroze olacak şekilde işaretlendikten sonra etüve konuldu ve 105 °C'de 30 dakika bekletilerek sabit ağırlığa gelmesi sağlandı. Ardından desikatöre alınarak soğumaya bırakıldı. Soğumayı takiben boş halde tartımları yapıldı. 1'er gram tartılan toz drog numuneleri krezelere konuldu. 100-105 °C'de 15 dakika ısıtıldı ve sıcaklık yavaş yavaş artırılarak kül fırınında 600 °C'ye ulaşması sağlandı. Toz haldeki drogların külleri beyaz bir şekilde tamamen yandıktan sonra tekrar desikatöre konularak soğuması ve sabit ağırlığa ulaşması beklendi. Tekrar tartımları yapıldı ve sonuçlar aşağıdaki tabloda (Tablo 4-2) gösterildiği miktarlarda elde edildi. Bu çalışma krezeler değiştirilerek ve örneklerin farklı kısımlarından numune alınarak 2 defa tekrarlandı. Bu denemelerin sonuçları Tablo 4-2'de verilmiştir. Tüm numuneler için toplam kül miktarları farmakopede belirlenen sınırlar (maksimum % 6) içinde olmuştur.

Tablo 4-2: Toplam kül miktar tayini sonuçları

Örnek	Toplam Kül Miktarı (g)
E	0,04

T1	0,03
T2	0,04
T3	0,03
T4	0,04
T5	0,03

4.6. Uçucu Yağ Miktar Tayini: (Avrupa Farmakopesi 7.0'a göre)

Uçucu yağ miktar tayini için distilasyon yöntemi kullanıldı. Clavenger cihazı ile yapılacak çalışma için toz drogların her birinden 20'şer gram tartıldı ve balona eklendi. Bir miktar su eklenerek çözülüp karışması sağlandı. Daha sonra kullanılan balonun yarısına kadar olacak ve balon çeperlerinde toz madde kalmayacak şekilde su ile iç çeperler yıkandı ve tamamlandı. Köpürmeyi önlemesi amacıyla 10 damla likit parafin eklendi. Dereceli kısma da 0,5 ml ksilen konuldu. Daha sonra kaynar hale gelinceye kadar ısıtıldı ve kaynama görüldükten sonra cihazın ısıtma derecesi düşürülerek ısıtmaya 2 saat kadar daha devam edildi. Bu süre boyunca yoğunlaşmanın sağlanması adına soğuk su geçirme işlemi için otomatik su soğutma ve çevrim cihazı kullanılarak su tasarrufu sağlandı.

2 saatin sonunda ısı kaynağı kapatıldı ve dereceli kısımda biriken uçucu yağ miktarı dereceli kısımdan ölçüldü. Daha sonra tüplere aktarılıp yan yana konularak göreceli olarak da karşılaştırılarak teyit edildi. Sonuçlar Tablo 4-3'de gösterildi:

Tablo 4-3: Uçucu yağ miktar tayini çalışması sonuçları

Örnek	Ölçüm Sonucu
E	0,40 ml

T1	0,35 ml
T2	0,45 ml
T3	0,25 ml
T4	0,20 ml
T5	0,30 ml

Uçucu yağ miktar tayini çalışması sonucunda eczane numunesi (E) ile üç aktar numunesinde (T1, T2 ve T5) uçucu yağ miktarı farmakopede belirtilen miktara (% 0,3 ml) uygun değerler olarak bulunurken iki aktar numunesinde (T3 ve T4) farmakopede verilen miktarın altında kalan değerler olarak saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Zingiber officinale Roscoe (Zencefil), rizomları çok eski tarihlerden bu yana daha çok baharat olarak kullanılan, içeriğindeki etken maddeler ve biyolojik aktiviteleri bilimsel araştırmalarla ortaya çıkarıldıkça tedavi edici olarak bilimsel yaklaşımla kullanılan ve gün geçtikçe ilginin arttığı bir bitkidir. Zingiberaceae familyasında bulunan drog özellikle Doğu Asya ülkelerinde olmak üzere Ayurveda gibi tedavi yöntemlerinde sıkça tercih edilmektedir.

Zingiber officinale Roscoe bitkisinin rizomları (*Zingiberis rhizoma*), tarihsel olarak Çin ve Hint yazılı kaynaklarında nezle, romatizma, kabızlık, kusma ve diğer sindirim sistemi bozuklukları için kullanılan bitkisel ilaçların önemli bir bileşeni olarak kullanılmıştır (Elektronik kaynak-11). Geleneksel halk tıbbında; karminatif, ekspektoran ve astrenjan olarak kullanımı bulunan bitki, günümüzde de fitoterapi alanında stimülan, karminatif, anti-emetik, stomaşik, kalın barsak peristaltizmini arttırıcı ve iştah açıcı olarak kullanılmaktadır (Çubukçu ve ark. 2002). Anti-emetik etkisinden dolayı araç tutmasında, ameliyat sonrası ve hamilelikte görülen bulantı ve kusmalarda kullanımı en yaygın kullanımları arasındadır (Chrubasik ve ark. 2005).

Gelişimini tamamlayan *Zingiber officinale* Roscoe bitkisinin sonbaharda hasat edilip kurutulmuş toprakaltı kısımlarından elde edilen yumrular halindeki drog, esmer sarımtırak renklidir. Kurutulmuş ve toz edilmiş drog olarak kullanılabileceği gibi bitkinin soğan dilimi gibi kesilmek suretiyle balla birlikte kullanımı da bulunmaktadır.

Zingiberis rhizoma droğundaki etkin maddeler %1,5-3 oranında uçucu yağ (zingiberol, gingerol, şogaol, sitral, geranial ve neral), kürküminoitler (diarilheptanoitler) ve %50 oranında nişastadır. Bitkinin ana aroması zingiberolden kaynaklanmaktadır (Ghayur ve Gilani 2005).

Ülkemizde halk arasında daha çok soğuk algınlığı, grip semptomları ve bulantı giderici olarak kullanım bulsa da bilimsel çalışmalarla kanıtlanmış diğer aktivitelerinden ön plana çıkanlar vücutta birçok sistem üzerine anti-oksidan etki, antimikrobiyal etki ve anti-emetik etkisi olmaktadır.

Anti-oksidan etkinlik olarak bakıldığında vücutta oksidasyon sonucu oluşan serbest radikaller geçici veya kalıcı hasarlar oluşturmakta ve özellikle sinir sistemi,

üreme sistemi ve karaciğer üzerinde oldukça önemli problemler ortaya çıkarmaktadır. Zencefilin de kersetin cinsinden anti-oksidan etkinliği hesaplanmış ve oldukça yüksek etki elde edilmiştir (Oluwatoyin 2014). Yapılan çalışmalarda, doza bağımlı olarak zencefil ekstresi uygulanan örneklerde, artan serbest radikal düzeyi ile birlikte artış gösteren MDA seviyeleri azalış göstermiş; vücut savunmasının belirteçleri olan SOD ve GSH değerlerinde ise belirgin artış sağlanmıştır. Böylece zencefilin yapısındaki şogaol, 6-gingerol ve 6-paradol gibi yüksek polifenolik içeriği sayesinde anti-oksidan etkinlik açığa çıkmış olmaktadır (Al-Kushi ve ark. 2013). Üreme sistemi üzerinde de erkek üreme fonksiyonu belirteçlerinden üreme organ ağırlığı, sperm sayısı, motilitesi ve morfolojik incelemeler ile yine MDA, SOD ve CAT değerleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Foliküller ve protein yapıları üzerindeki pozitif yönde oldukça etkili anti-oksidan etkinliği ve diğer çalışmalardaki gibi anti-oksidan kapasite değerleri üzerindeki olumlu etkileri ile birlikte bitkisel kaynaklı bir anti-oksidan olarak tercih edilebilirliği ön plana çıkmaktadır (Ramadan ve ark. 2009; Sakr ve Shalaby 2011).

Bulantı ve kusma önleyici ve giderici etkinlikte ise yapılan çalışmaların çoğunluğunda bulantı giderici özelliği nedeniyle tercih edilen B6 vitamini kadar etkinlik göstermiş ve gebelerde bebek üzerine teratojenik bir etki göstermeyerek bulantı ve kusmanın giderilmesinde oldukça etkili olmuştur (Ensiyeh ve Sakineh 2009). Dimenhidrinat ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda da zencefil ekstresinin dimenhidrinat kadar etkili olabileceği ve bir çalışmada belirtilen mide yanması hariç yan etki olasılığının daha düşük olabileceği belirtilmiştir (Pongroj paw ve ark. 2007). Ancak zencefilin her ne kadar yan etkilerinin az olması güvenilirliğini yükseltse de BHC (British Herbal Compendium) zencefilin hamilelik kaynaklı bulantı durumlarında kullanımına işaret ederken Alman Komisyon-E ve ESCOP bu yönde kullanımını tavsiye etmemektedir (Abascal ve Yarnell 2009).

Post-operatif girişimlerde de yine bulantı ve kusma giderici özelliği üzerine çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalarda operasyon öncesi hastalara verilen zencefil ekstreleri anti-emetik olarak kullanılan ilaç etken maddesi metoklopramid kadar yüksek anti-emetik aktivite göstermiştir (Phillips ve ark. 1993).

Bu aktiviteleri dışında bilimsel kaynaklardan derlenen diğer aktiviteleri de migren, obezite ve diyabete karşı etkinlik, anti-trombotik aktivite, hepatoprotektif

özellik, radyoaktiviteye karşı koruyuculuk ile regl kanamaları ve anijyogeneizde olumlu aktivitesi olmuştur.

Zencefil bitkisinden elde edilen Zingiberis rhizoma drogu, Avrupa Farmakopesi, Fransız Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi, İsviçre Farmakopesi ve ESCOP, Komisyon E ve WHO Monograflarında kayıtlıdır.

Alman Komisyon E'ye göre kullanım dozajı günlük 2-4 g kök droğu olmalıdır (Blumenthal ve ark. 1998).

Doz aşımı ile ilgili çeşitli kaynaklarda gastrointestinal sistemde rahatsızlık ve yanma hissi, ishal, kontakt dermatit, kardiyak aritmi, santral sinir sistemi depresyonuna, inhalasyon yoluyla immunglobülin-E kaynaklı alerjik reaksiyona yol açabileceği kayıtlıdır (Kapalka 2010; Van Toorenenbergen ve Dieges 1985; Desai ve ark. 1990; Gruenwald ve ark. 2007). Ayrıca safra taşı olanlar doktor tavsiyesi ile kullanılmalıdır (Blumenthal ve ark. 1998).

Bu tez çalışması kapsamında eczane ve aktarlardan alınan zencefil drog örnekleri Avrupa Farmakopesi 7.0'da bulunan monografında belirtilen özelliklere uygunluğu açısından incelenmiştir. Drog örnekleri üzerinde makroskobik ve mikroskobik tanımlama çalışmaları, ince tabaka kromatografisi, su miktar tayini, toplam kül miktar tayini ve esansiyel yağ tayini yapılmıştır. Örneklerden alınan sonuçlar karşılaştırılmış ve sonuçlar tablolar halinde sunulmuştur.

Drog örnekleri üzerinde yapılan makroskobik inceleme sonucunda eczane drogunun (E) farmakope özelliklerine uygun olduğu aktar örneklerinin (T1-T5) ise farmakope verileri ile uyumlu olmasının yanısıra bazı beklenmeyen parçacıklar içerdiği gözlenmiştir. Mikroskobik incelemeler sonucunda farmakopede belirtilen ayırt edici anatomik yapılardan nişasta taneleri, oleorezin, iletim demeti (odun borusu) ve parenkima yapılarının tüm toz drog örneklerinde bulunduğu saptanmıştır. Ancak aktar numunelerinden bir tanesinde (T2) normalde zencefil tozunda olması beklenmeyen yapılara da rastlanmıştır.

Toz edilmiş droglardan metanol ile hazırlanan ekstre, ince tabaka kromatografisinde hekzan:eter (40:60) çözücü sisteminde yürütülmüş ve vanilin sülfürik asit belirteci ile renklendirildikten sonra eczane örneği (E) ve aktar örneklerinin tümünde (T1-T5) açık mor renkte şogaoller, koyu mor renkte ise gingerollerin varlığı

sitral ve rezorsinol referans maddeleri kullanılarak plak üzerindeki yerleri saptanarak gösterilmiştir.

Droglar üzerinde yapılan su miktar tayini çalışması sonucunda, eczane numunesi (E) 0,42 g nem kaybı ve bir aktar numunesinde (T2) 0,43 g nem kaybı kaydedilerek diğer örneklerle göre daha yüksek bulunmuşken 4 aktar numunesinde (T1, T3, T4 ve T5) 0,37-0,39 g aralığında, farmakopedeki 100 ml/kg'lık (0,4 g) maksimum değerinin altında ve uygun olarak tespit edilmiştir.

Farmakope standartlarına uyması için zencefil kökü örneklerinin en fazla % 6 kül taşıması gerekmektedir. Zencefil drog örnekleri üzerinde yapılan kül miktar tayini çalışması ile alınan sonuçlar gerek eczane gerekse aktar örneklerinde % 3-4 aralığında saptanmış olup kül miktarının farmakopede belirlenen sınırlar içinde olduğu gösterilmiştir.

Zingiberis rhizoma drog örneklerinden elde edilen uçucu yağ miktarları 0.25 - 0.45 ml aralığında ölçülmüştür. Eczaneden ve aktarlardan alınan bu örneklerden T3 ve T4'ün uçucu yağ verimi bakımından farmakope standardında belirtilen 0,3 ml'nin altında bir değere sahip olduğu, eczane örneği E ile T1, T2 ve T5 aktar örneklerinin ise farmakopeye uygun oranda uçucu yağ içerdiği gözlenmiştir. Bitki türlerinin yetiştikleri bölgenin ekolojik koşulları ve yetiştirilme şartlarına göre uçucu yağ verimi ve içeriği değişmektedir. Ayrıca drogun toplanma tarihi, laboratuvara analizi için gelene dek beklediği süre ve depolama şartları da uçucu yağ verimini etkileyen faktörler olmaktadır.

Ülkemizde eczane ve aktarlarda satılan Zingiberis rhizoma drogu Avrupa Farmakopesi 7.0'da bulunan monografına uygunluğu açısından ilk defa bu tez çalışması ile değerlendirilmiştir.

Çalışmamız kapsamında incelenen aktar numunelerinden T1, T2, T3, T4 ve T5'in Avrupa Farmakopesi 7.0'daki gereksinimleri çoğunlukla karşıladığı gözlenmiştir. Ancak üretim, paketlenme ve saklama koşulları göz önünde bulundurulduğunda ve bitkisel drogların ve/veya ürünlerin eczacı kontrolünde kullanımının hasta sağlığı açısından daha uygun olduğu düşünüldüğünde eczane drogunun daha güvenilir olacağı kanaatine varılmıştır. Tıbbi özelliklere sahip drogların farmakope standartlarına sahip ve ambalajlanmış şekilde eczanelerden toplum sağlığına sunulması gerekmektedir.

Bu tez çalışması kapsamında, birçok alanda kullanımı bulunan *Zingiber officinale* Roscoe bitkisinin bilimsel veriler derlenerek kanıtlanmış etkileri, dozlaması, teratojenite gibi kullanıma yönelik verileri toplanmıştır. Ayrıca halk arasında kulaktan dolma bilgilerle kullanım bulan droğun bilimsel araştırmalarda tekrarlanarak kanıtlanan etkinliği üzerine yapılan çalışmalar derlenerek ve farklı başlıklar altında düzenlenerek kullanıma yönelik bir rehber görevi görebileceği düşünülmüştür.

Zencefil drogu üzerinde yapılan çalışmaların günümüzde halen devam ettiği göz önünde bulundurularak ileriki dönemlerde çoğunlukla bitki üzerinde *in-vitro* olarak yapılan çalışmaların *in-vivo* olarak da sayıca artması sonucunda daha detaylı bilgilere ulaşılabileceği sonucuna varılmıştır.



KAYNAKLAR

- Abascal, K. ve Yarnell, E. (2009). Clinical uses of *Zingiber officinale* (Ginger). *Alternative And Complementary Therapies*, 15(5), 231-237. Erişim 25.09.2017, http://www.academia.edu/1445208/Clinical_uses_of_Zingiber_officinale_ginger
- Abd-Alrahman, S.H., Salem-Bekhit, M.M., Yakout, S.M. ve Elhalwagy M.E.A. (2013). Chemical composition and antimicrobial activity of various crude extracts of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 7, 309-316. Erişim 02.11.2017, https://www.researchgate.net/publication/259388827_Chemical_Composition_and_Antimicrobial_Activity_of_Various_Crude_Extracts_of_Ginger_Zingiber_officinale_Roscoe
- Afshari, A.T., Shirpoor, A., Farshid, A., Saadatian, R., Rasmi, Y. ve Saboory, E. (2007). The effect of ginger on diabetic nephropathy, plasma antioxidant capacity and lipid peroxidation in rats. *Food Chemistry*, 101, 148–153. Erişim 30.07.2017, https://ac.els-cdn.com/S0308814606000677/1-s2.0-S0308814606000677-main.pdf?_tid=50dfb567-9ce2-47b7-84e3-d1921f6575a2&acdnat=1524250451_5c0b81a8cc56d258723d87dc1bb30e80
- Ahn, E.K. ve Oh, J.S. (2012). Inhibitory effect of galanolactone isolated from *Zingiber officinale* Roscoe extract on adipogenesis in 3 T3-L1 cells. *Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry*, 55, 63-68. Erişim 05.09.2017, <https://www.deepdyve.com/lp/springer-journals/inhibitory-effect-of-galanolactone-isolated-from-zingiber-officinale-3Z48KulAcA>
- Al-Duboni, G., Osman, M.T. ve Al-Naggar, R. (2013). Antimicrobial activity of aqueous extracts of Cinnamon and Ginger on two oral pathogens causing dental caries. *Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 4(3), 957-965. Erişim 06.11.2017, https://www.researchgate.net/publication/257928992_Antimicrobial_Activity_

of_Aqueous_Extracts_of_Cinnamon_and_Ginger_on_Two_Oral_Pathogens_
Causing_Dental_Caries

- Al-Kushi, A.G., El-Boshy, M.E., ElSawy, N.A., Omar, O.A.S. ve Header, E.A. (2013). Pathological comparative studies on aqueous and ethanolic extracts of *Zingiber officinale* on antioxidants and hypolipidemic effects in rats. *Life Science Journal*, 10(2), 2393-2403. Erişim 18.11.2017, https://www.researchgate.net/publication/258208368_Pathological_Comparative_Studies_on_Aqueous_and_Ethanolic_Extracts_of_Zingiber_officinale_on_Antioxidants_and_Hypolipidemic_Effects_in_Rats
- Al-Yahya, M.A., Rafatullah, S., Mossa, J.S., Ageel, A.M., Parmar, N.S., Tariq, M. (1989). Gastroprotective activity of Ginger *Zingiber officinale* Rosc. in albino rats. *American Journal of Chinese Medicine*, 17(1-2), 51-56. Erişim 17.08.2017, https://www.researchgate.net/publication/20567451_Gastroprotective_Activity_of_Ginger_Zingiber_Officinale_Rosc_in_Albedo_Rats
- Alnaqeeb, M., Thomson, M., Al-Qattan, K.K., Kamel, F., Mustafa, T. ve Ali, M. (2003). Biochemical and histopathological toxicity of an aqueous extract of ginger in female rats. *Kuwait Journal of Science and Engineering*, 30(2), 35-48. Erişim 02.08.2017, <http://pubcouncil.kuniv.edu.kw/kjs/files/13Feb2013103409Biochemical%20and%20histopathological%20toxicity%20of%20an%20aqueous%20extract%20of%20ginger%20in%20female%20rats..pdf>
- Aly, H.F. ve Mantawy M.M. (2013). Efficiency of ginger (*Zingibar officinale*) against *Schistosoma mansoni* infection during host–parasite association. *Parasitology International*, 62, 380–389. Erişim 04.11.2017, https://ac.els-cdn.com/S1383576913000500/1-s2.0-S1383576913000500-main.pdf?_tid=7842bc5c-1f9a-4084-ae3d-1bb05753a576&acdnat=1524249848_b6230897009033e4a3efbb4773e71415
- Aly, U.I., Abbas, M.S., Taha, H.S. ve Gaber, E.S.I. (2013). Characterization of 6-Gingerol for *in-vivo* and *in-vitro* Ginger (*Zingiber officinale*) using high performance liquid chromatography. *Global Journal of Botanical Science*, 1, 9-17.

- Amri, M. ve Touil-Boukoffa, C. (2016). *In-vitro* anti-hydatic and immunomodulatory effects of ginger and [6]-gingerol. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9(8), 749–756. Erişim 12.11.2017, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1995764516301304?via%3Dihub>
- Arfeen, Z., Owen, H., Plummer, J.L., Ilsley, A.H., Sorby-Adams, R.A.C. ve Doecke C.J. (1995). A double-blind randomized controlled trial of Ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting *Anaesthesia and Intensive Care Journal*, 23, 449-452. Erişim 15.09.2017, https://www.researchgate.net/publication/15713036_A_double-blind_randomized_controlled_trial_of_ginger_for_the_prevention_of_postoperative_nausea_and_vomiting
- Aruoma, O. I., Laughton, M. ve Halliwell, B. (1989). Carnosin, homocarnosin and anserine: could they act as antioxidants *in-vivo*. *Biochemistry Journal*, 264, 863–869. Erişim 15.11.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1133665/pdf/biochemj00193-0232.pdf>
- Atashak, S., Peeri, M., Azarbayjani, M.A. ve 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, 26-30. Erişim 05.09.2017, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1728869X14000045>
- Attari, V.E., Jafarabadi, M.A., Zemestani, M. ve Ostadrahimi, A. (2015). Effect of *Zingiber officinale* supplementation on obesity management with respect to the uncoupling protein 1 -3826A>G and β 3-adrenergic receptor Trp64Arg polymorphism. *Phytotherapy Research*, 29(7), 1032-1039. Erişim 02.09.2017, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ptr.5343>
- Attari, V.E., Mahluji, S., Jafarabadi, M.A. ve Ostadrahimi A. (2015). Effects of supplementation with Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) on serum glucose, lipid profile and oxidative stress in obese women: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pharmaceutical Sciences*, 21, 184-191. Erişim

06.09.2017, <http://journals.tbzmed.ac.ir/PHARM/Manuscript/PHARM-21-184.pdf>

- Basaga, H. (1990). Biochemical aspects of free radicals. *Biochemical Cell Biology*, 68, 989–998. Erişim 14.11.2017, <http://www.nrcresearchpress.com/doi/abs/10.1139/o90-146#.WsNdpy5uYoA>
- Baytop, T. (1986). *Farmakognozi, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakóltesi Yayınları, Ders Kitapları, No:51*, İstanbul, Tař Matbaası.
- Baytop, T. (1999). *Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün). İlaveli 2. Baskı*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri.
- Benksy, D. ve Barolet, R., (1990). *Chinese Herbal Medicine: Formulas and Strategies*. Seattle: Eastland Press.
- Bera, K., Nosalova, G., Sivova, V. ve Ray, B. (2016). Structural elements and cough suppressing activity of polysaccharides from *Zingiber officinale* Rhizome *Phytotherapy Research*, 30, 105–111. Erişim 10.09.2017, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ptr.5508>
- Bhandari, U., Sharma, J.N. ve Zafar R. (1998). The protective action of ethanolic Ginger (*Zingiber officinale*) extract in cholesterol fed rabbits. *Journal of Ethnopharmacology*, 61,167–171. Erişim 18.09.2017, https://ac.els-cdn.com/S0378874198000269/1-s2.0-S0378874198000269-main.pdf?_tid=1790910e-6192-433f-8517-8e7a748e4f54&acdnat=1523563508_50dcbe6e61f845c2d7a7eae9c3c1bd6e
- Bhargava, S., Dhabhai, K., Batra, A., Sharma, A. ve Malhotra B. (2012). *Zingiber officinale*: Chemical and phytochemical screening and evaluation of its antimicrobial activities. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 4(1), 360-364. Erişim 02.11.2017, <http://www.jocpr.com/articles/zingiber-officinale--chemical-and-phytochemical-screening-and-evaluation-ofits-antimicrobial-activities.pdf>
- Blumenthal, M., Busse, W.R., Goldberg, A., Gruenwald, J., Hall, T., Riggins, C.W. ve Rister, R.S. (1998). *The Complete German Commission E Monographs. Therapeutic Guide to Herbal Medicines*. American Botanical Council, Austin, Texas.

- Bone, M.E., Wilkinson, D.J., Young, J.R., McNeil, J. ve Charlton, S. (1990). Ginger root-a new antiemetic. The effect of Ginger root on postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery. *Anaesthesia*, 45, 669-671. Erişim 17.07.2017, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2044.1990.tb14395.x>
- Borrelli, F., Capasso, R., Pinto, A. ve Izzo A.A. (2004). Inhibitory effect of Ginger (*Zingiber officinale*) on rat ileal motility in vitro. *Life Sciences*, 74, 2889–2896. Erişim 10.10.2017, https://ac.els-cdn.com/S0024320504001158/1-s2.0-S0024320504001158-main.pdf?_tid=d4999cb0-0e49-4fd2-a3eb-65561ee90ce3&acdnat=1523564471_3b4d52517c370c95f2b3471dc50c81b0
- Borrelli, F. ve Izzo A.A. (2000). The plant kingdom as a source of anti-ulcer remedies. *Phytotherapy Research*, 14, 581-591. Erişim 19.08.2017, <http://www.ptolemy.ca/members/archives/2007/ulcer/docs/borrelli2000.pdf>
- Caldwell R. (1998). *A Comparative Grammar of Dravidian or South Indian Family of Languages*. (3rd ed.) Madras, India: Asian Educational Services. Erişim 13.10.2017, https://books.google.co.uk/books?id=5PPCYBApSnIC&pg=PA578&lpg=PA578&dq=ginger+from+tamil+word+inji&source=bl&ots=0YSzuyC-2z&sig=agWUXrIFZTKieBtJ9MFQ6RMKYXM&hl=en&sa=X&ved=0CEAQ6AEwBWovChMI6-yWkOXhXgIVA4_bCh0fDwUR#v=snippet&q=inchi-ver&f=false
- Chakraborty, D., Mukherjee, A., Sikdar, S., Paul, A., Ghosh, S. ve Khuda-Bukhsh, A.R. (2012). [6]-Gingerol isolated from ginger attenuates sodium arsenite induced oxidative stress and plays a corrective role in improving insulin signaling in mice. *Toxicology Letters*, 210, 34-43. Erişim 29.07.2017, https://ac.els-cdn.com/S0378427412000161/1-s2.0-S0378427412000161-main.pdf?_tid=9244ae81-f3e1-497b-a1e3-d2e6615a9caf&acdnat=1524250298_8966a875ab7346e479b5396009c5268e
- Chittumma, P., Kaewkiattikun, K. ve Wiriya-siriwach, 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, 15–20. Erişim 25.09.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17621727>

- Chrubasik, S., Pittler, M.H. ve Roufogalis, B.D., (2005). Zingiberis rhizoma: A comprehensive review on the Ginger effect and efficacy profiles. *Phytomedicine*, 12, 684-701. Erişim 24.09.2017, https://ac.els-cdn.com/S0944711305001248/1-s2.0-S0944711305001248-main.pdf?_tid=a6dcfa9d-1129-4220-b7ba-6bcf83fe15d3&acdnt=1524248315_3a5cc56143f4ddc38e4e458937152584
- Çubukçu, B., Meriçli, A.H., Sarıyar, G., Mat, A., Sütölüpnar, N. ve Meriçli, F. (2002). *Fitoterapi Yardımcı Ders Kitabı*, İstanbul, İstanbul Üniveristesi Basım ve Yayınevi.
- Demirezer L.Ö. (2011). *FFD Monografları - Tedavide Kullanılan Bitkiler*, Ankara: Akademisyen Yayınevi.
- Desai, H.G., Kalro, R.H. ve Choksi, A.P. (1990). Effect of Ginger & Garlic on DNA content of gastric aspirate. *Indian Journal of Medicinal Research*, 92, 139–141. Erişim 06.11.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2370094>
- Dissabandara, D.L.O. ve 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. Erişim 05.12.2017, <https://cjms.sljol.info/articles/abstract/10.4038/cjms.v50i1.116/>
- Elektronik Kaynak – 1. Erişim 20.04.2017, <https://plants.usda.gov/core/profile?symbol=ZIOF>
- Elektronik Kaynak – 2. Erişim 21.04.2017, https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=42402#null
- Elektronik Kaynak – 3. Erişim 24.04.2017, <https://en.wikipedia.org/wiki/Zingiberales>
- Elektronik Kaynak – 4. Erişim 24.04.2017 <https://global.britannica.com/plant/Zingiberaceae>
- Elektronik Kaynak – 5. Erişim 20.04.2017, <http://www.discoverlife.org/mp/20m?kind=Zingiber+officinale>
- Elektronik Kaynak – 6. Erişim 20.04.2017, <http://www.fao.org/faostat/en/#data/QC>

- Elektronik Kaynak – 7. Erişim 12.06.2017,
<http://www.botany.hawaii.edu/faculty/carr/zingiber.htm>
- Elektronik Kaynak – 8. Erişim 25.08.2017,
<http://www.payer.de/amarakosa7/amara215e.htm>
- Elektronik Kaynak – 9. Erişim 24.06.2017,
<http://www.etymonline.com/index.php?term=ginger>
- Elektronik Kaynak – 10. Erişim 24.06.2017, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Elektronik Kaynak – 11. Erişim 21.06.2017,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_HMPC_assessment_report/2011/09/WC500112678.pdf
- Elkhishin, I.A. ve Awwad, I.A. (2009). A study of the cardiovascular toxic effects of *Zingiber officinale* (Ginger) in adult male albino rats and its possible mechanisms of action. *Mansoura Journal of Forensic Medicine & Clinical Toxicology*, 12(2), 109-125. Erişim 09.12.2017,
<https://pdfs.semanticscholar.org/c86d/938313eb9e589e9c5fe7dc1887306767fe6.pdf>
- Emmanuel, T., Aristide, B., Leopold, T.N., Benoit, N.M., Duplex, W.J., Gbaveng, Y. ve ark. (2014) Antimicrobial activity of phenylpropanoyle from the rhizome of *Zingiber officinale* Roscoe (Zingiberaceae). *European Journal of Medicinal Plants*, 4(2), 126-134. Erişim 30.09.2017,
https://www.researchgate.net/profile/Jean_Wansi/publication/272756391_Antimicrobial_Activity_of_Phenylpropanoyle_from_the_Rhizome_of_Zingiber_officinale_Roscoe_Zingiberaceae/links/57fbc5a808ae6ce92eb2af64/Antimicrobial-Activity-of-Phenylpropanoyle-from-the-Rhizome-of-Zingiber-officinale-Roscoe-Zingiberaceae.pdf?origin=publication_list
- Ensiyeh, J. ve Sakineh, M-A. (2009). Comparing Ginger and vitamin B6 for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy: a randomised controlled trial *Midwifery*, 25, 649–653. Erişim 04.10.2017,
https://www.researchgate.net/publication/5580386_Comparing_ginger_and_vitamin_B6_for_the_treatment_of_nausea_and_vomiting_in_pregnancy_a_randomised_controlled_trial

- ESCOP (2003). *Zingiberis rhizoma* the scientific foundation for herbal medicinal products. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (2th ed.), New York, Thieme.
- Esterbauer, H. (1993). Cytotoxicity and genotoxicity of lipid oxidation products. *American Journal of Clinical Nutrition*, 57, 779–786. Erişim 12.11.2017, https://www.researchgate.net/publication/14723210_Cytotoxicity_and_genotoxicity_of_lipid-oxidation_products
- European Pharmacopoeia. 7th Ed.. (2011). Herbal Monographs; Ginger (*Zingiber officinale*). 1135-1136.
- FAO (2000). *Faostat Statistical Data*. Food and Agriculture Organization. Erişim 10.06.2017, <http://ref.data.fao.org/web/guest/statistics>.
- Fry, E.N.S. (1986). Acupressure and postoperative vomiting. *Anaesthesia* 41(6), 661-662. Erişim 23.09.2017, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2044.1986.tb13083.x>
- Geiger J.L. (2005). The essential oil of Ginger, *Zingiber officinale*, and anaesthesia. *The International Journal of Aromatherapy*, 15, 7–14. Erişim 12.12.2017, https://www.researchgate.net/publication/228633937_The_essential_oil_of_ginger_Zingiber_officinale_and_anaesthesia
- Ghayur, M.N., Gilani A.H., Mehmood, M.H. ve Aziz, N. (2005). Pharmacological basis for the medicinal use of Ginger in gastrointestinal disorders. *Digestive Diseases Sciences*, 50(10), 1889-1897. Erişim 12.12.2017, <https://pdfs.semanticscholar.org/8540/8ac5cdd725a50018a0e0a3d0dc47f7dfb42d.pdf>
- Goto, C., Kasuya, S., Koga, K., Ohtomo, H. ve Kagei, N. (1990). Lethal efficacy of extract from *Zingiber officinale* (traditional Chinese medicine) or [6]-shogaol and [6]-gingerol in *Anisakis* larvae *in-vitro*. *Parasitol Research*. 76, 653-656. Erişim 11.10.2017, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF00931082.pdf>
- Goyal, R.K. ve Kadnur, S.V. (2006). Beneficial effects of *Zingiber officinale* on goldthioglucose induced obesity. *Fitoterapia*, 77, 160–163. Erişim 05.09.2017,

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0367326X06000049?via%3Dihub>

- Gruenwald, J., Brendler, T. ve Jaenicke, C. (2007). *PDR for Herbal Medicines*. (4th ed.). Florence: Thompson Healthcare Library Products.
- Gull, I., Saeed, M., Shaukat, H., Aslam, S.M., Samra, Z.Q. ve Athar, A.M. (2012). Inhibitory effect of *Allium sativum* and *Zingiber officinale* extracts on clinically important drug resistant pathogenic bacteria *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 11(8), 1-6. Erişim 27.09.2017, https://www.researchgate.net/publication/224861256_Inhibitory_effect_of_Allium_sativum_and_Zingiber_officinale_extract_on_clinically_important_drug_resistant_pathogenic_bacteria
- Halliwell, B. ve Chirico, S. (1993). Lipid peroxidation: its mechanism, measurement and significance. *American Journal of Clinical Nutrition*, 57, 715–725.
- Heeba, G.H. ve Abd-Elghany, M.I. (2010). Effect of combined administration of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and atorvastatin on the liver of rats. *Phytomedicine*, 17, 1076–1081. Erişim 02.10.2017, https://ac.els-cdn.com/S0944711310001406/1-s2.0-S0944711310001406-main.pdf?_tid=e4519ce6-31bf-42ec-849a-9a48dcdb0dba&acdnat=1523563971_44aa773a54e3c6c8c59de31a890fc02c
- Hiserodt, R.D., Franzblau, S.G. ve Rosen, R.T. (1998). Isolation of 6-, 8-, and 10-Gingerol from Ginger rhizome by HPLC and preliminary evaluation of inhibition of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 46, 2504-2508. Erişim 01.11.2017, <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jf970948l>
- Hussain, N., Hashmi, A.S., Wasim, M., Akhtar, T., Saeed, S. ve Ahmad, T. (2018). Synergistic potential of *Zingiber officinale* and *Curcuma longa* to ameliorate diabetic-dyslipidemia. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 31, 491-498. Erişim 01.08.2018, https://www.researchgate.net/publication/323166203_Synergistic_Potential_Of_Zingiber_Officinale_And_Curcuma_Longa_To_Ameliorate_Diabetic-Dyslipidemia

- Imadia, K., Fukushima, S., Shirai, T., Ohtani, M., Nakanish, K. ve Ito, N. (1983). Promoting activities of butylated hydroxytoluene on 2-stage urinary bladed carcinogenesis and inhibition of c-glutamyl transpeptidase-positive foci development in the liver of rats. *Carcinogenesis*, 4, 895–899. Erişim 15.11.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6135514>
- Imani, H., Tabibi, H., Najafi, I., Atabak, S., Hedayati, M. ve Rahmani L. (2015). Effects of Ginger on serum glucose, advanced glycation end products, and inflammation in peritoneal dialysis patients. *Nutrition*, 31, 703–707. Erişim 18.07.2017, <https://pdfs.semanticscholar.org/e7cc/f90d5ebffc8db0d22eca63ff512c845cef0a.pdf>
- Iqbal, Z., Lateef, M., Akhtar, M.S., Ghayur, M.N. ve Gilani A.H. (2006). *In-vivo* anthelmintic activity of ginger against gastrointestinal nematodes of sheep. *Journal of Ethnopharmacology*, 106, 285–287. Erişim 04.11.2017, http://www.academia.edu/6668053/In_vivo_anthelmintic_activity_of_ginger_against_gastrointestinal_nematodes_of_sheep
- Iqbal, Z., Nadeem, Q.K., Khan, M.N., Akhtar, M.S. ve Waraich, F.N. (2011). *In-vitro* anthelmintic activity of *Allium sativum*, *Zingiber officinale*, *Curcubita mexicana* and *Ficus religiosa*. *International Journal of Agriculture & Biology*, 3(4), 454–457. Erişim 05.11.2017, http://www.fspublishers.org/published_papers/9174_.pdf
- Jagetia, G., Baliga, M. ve Venkatesh, P. (2004). Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.), a dietary supplement, protects mice against radiation-induced lethality: Mechanism of Action. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 19(4), 422–435.
- Jansen, P.C.M. (1981). *Species, condiments and medicinal plants in Ethiopia, their taxonomy and agricultural significance*. Wageningen, Hollanda: Centre for Agricultural Publishing and Documentation. 120-121.
- Javadi, E.H.S., Salehi, F. ve Mashrabi, O. (2013). Comparing the effectiveness of vitamin B6 and Ginger in treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Obstetrics and Gynecology International*, 927834, 1-4. Erişim 10.10.2017, https://www.researchgate.net/publication/258703727_Comparing_the_Effective

ness_of_Vitamin_B6_and_Ginger_in_Treatment_of_Pregnancy-Induced_Nausea_and_Vomiting

- Jeena, K., Liju, V.B. ve Kuttan, R. (2011). A preliminary 13-week oral toxicity study of Ginger oil in male and female Wistar Rats. *International Journal of Toxicology*, 30(6), 662-670. Erişim 28.09.2017, <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1091581811419023>
- Jiang, X., Williams, K.M., Liauw, W.S., Ammit, A.J., Roufogalis, B.D., Duke, C.C. ve ark. (2005). Effect of Ginkgo and Ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 59(4), 425–432. Erişim 08.11.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1884814/>
- Kamtchouing, P., Fandio, G.Y.M., Dimo, T. ve Jatsa, H.B. (2002). Evaluation of androgenic activity of *Zingiber officinale* and *Pentadiplandra brazzeana* in male rats. *Asian Journal of Andrology*, 4(4), 299-301. Erişim 16.12.2017, <http://www.asiaandro.com/archive/1008-682X/4/299.htm>
- Kapalka G.M. (2010). *Nutritional and Herbal Therapies for Children and Adolescents: A Handbook for Mental Health Clinicians*. Londra. Academic Press. Erişim 11.09.2017, <https://books.google.com.tr/books?id=qtwr5pJNkzYC&pg=PA250&lpg=PA250&dq=lethal+dose+250-680&source=bl&ots=s8UbeHLShe&sig=TyfTf9kocUCyPmudaGfhd4pDxW0&hl=tr&sa=X&ved=2ahUKEwjSqZDU7MnaAhXCh6YKHdQiD44Q6AEwAHoECAAQLg#v=onepage&q=lethal%20dose%20250-680&f=false>
- Kaplan, H. (2002). Zencefilin (*Zingiber officinale* Roscoe) bitkisel özellikleri ve yetiştiriciliği. *Derim*, 22(2), 1-9. Erişim 24.06.2017, <http://www.derim.com.tr/issue/4559/62571>
- Kashefi, F., Khajehei, M., Alavinia, M., Golmakani, E. ve Asili, J. (2015). Effect of Ginger (*Zingiber officinale*) on heavy menstrual bleeding: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Phytotherapy Research*, 29(1), 114-119. Erişim 18.08.2017, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ptr.5235>
- Kasuya, S., Goto, C., Koga, K., Ohotomo, H. ve Kagei, N. (1990). Lethal efficacy of leaf extract from *Perilla frutescens* (traditional Chinese medicine) or

perillaldehyde on *Anisakis* larvae in vitro. *Japanese Journal of Parasitology*, 39, 220-225. Erişim 09.11.2017,

https://www.researchgate.net/publication/279557151_Lethal_efficacy_of_leaf_extract_from_Perilla_frutescens_traditional_Chinese_medicine_or_perillaldehyde_on_Anisakis_larvae_in_vitro

- Keating, A. ve Chez, R.A. (2002). Ginger syrup as an antiemetic in early pregnancy. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 8, 89-91. Erişim 25.09.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12233808>
- Kemper, J. K., (1999). Ginger. *Longwood Herbal Task Force*, Rev: 09.11, 2. Erişim 11.10.2017, <http://www.longwoodherbal.org/ginger/ginger.pdf>
- Khaki, A., Fathiazad, F., Nouri, M., Khaki, A.A., Ozanci, C.C. ve Ghafari-Novin, M. (2009). The effects of Ginger on spermatogenesis and sperm parameters of rat. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 7(1), 7-12. Erişim 14.12.2017, <http://www.bioline.org.br/pdf?rm09002>
- Kim, E-C., Min, J-K., Kim, T-Y., Lee, S-J., Yang, H-O. ve Han, S. (2005). [6]-Gingerol, a pungent ingredient of Ginger, inhibits angiogenesis *in-vitro* and *in-vivo*. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 335, 300–308. Erişim 25.10.2017, https://ac.els-cdn.com/S0006291X05014543/1-s2.0-S0006291X05014543-main.pdf?_tid=de1ab846-fc87-4519-8776-1325e492d835&acdnat=1523563902_796cf0e44c99dcd49770db78558dcf1e
- Konuklugil, B. ve Özçelikay, G. (2004). Zencefil'in (*Zingiber officinale*) tarih boyunca önemi ve günümüzdeki kullanımı. *OTAM (Ankara Üniversitesi Osmanlı Tarihi Araştırma ve Uygulama Merkezi) Dergisi*, 16, 173-189. Erişim 28.06.2017, <http://dergiler.ankara.edu.tr/dergiler/19/1273/14665.pdf>
- Kumar, S., Saxena, K., Singh, U. N. ve Saxena, R., (2013). Anti-inflammatory action of Ginger: A critical review in anemia of inflammation and its future aspects. *International Journal of Herbal Medicine*, 1(4), 16-20. Erişim 19.10.2017 <http://www.florajournal.com/vol1issue4/nov2013/2.1.pdf>
- Ladipo, M.K., Doherty, V.F. ve Kanife, U.C. (2011). Heavy metal analysis and phytochemical screening of two indigenous species (*Zingiber officinale* and *Centrosema Pubescens*) from Nigeria. *International Journal of Current Research*, 33(4), 95-99. Erişim 29.09.2017,

<http://www.gmferd.com/journalcra.com/sites/default/files/Download%20547.pdf>

- Lete, I. ve Allue J. (2016). The effectiveness of Ginger in the prevention of nausea and vomiting during pregnancy and chemotherapy *Integrative Medicine Insights*, 11, 11-17. Erişim 25.09.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4818021/>
- Li, Y., Tran, V.H., Duke, C.C. ve Roufogalis B.D. (2012). Preventive and protective properties of *Zingiber officinale* (Ginger) in diabetes mellitus, diabetic complications, and associated lipid and other metabolic disorders: A brief review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 516870, 1-10. Erişim 05.09.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3519348/>
- Li, Y., Tran, V.H., Kota, B.P., Nammi, S., Duke, C.C., Roufogalis, B.D. (2014). Preventative effect of *Zingiber officinale* on insulin resistance in a high-fat high-carbohydrate diet-fed rat model and its mechanism of action. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 115(2), 209–215. Erişim 05.09.2017, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bcpt.12196>
- Mansour, M.S., Ni, Y.M., Roberts, A.L., Kelleman, M., Roychoudhury, A., St-Onge, M.P. (2012). Ginger consumption enhances the thermic effect of food and promotes feelings of satiety without affecting metabolic and hormonal parameters in overweight men: a pilot study. *Metabolism*, 61(10), 1347–1352. Erişim 05.09.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3408800/>
- McKay, D.L., Chen, C.Y., Zampariello, C.A. ve Blumberg, J.B. (2015). Flavonoids and phenolic acids from cranberry juice are bioavailable and bioactive in healthy older adults. *Food Chemistry*, 168, 233-240. Erişim 19.09.2017, https://www.researchgate.net/publication/265128434_Flavonoids_and_phenolic_acids_from_cranberry_juice_are_bioavailable_and_bioactive_in_healthy_older_adults
- Mohamed, I.M.P. ve Hashim K.M. (2015). Preliminary phytochemical studies on *Zingiber officinale*, natural and enhanced varieties. *Asian Journal of Plant*

Science and Research, 5(11), 5-7. Erişim 28.09.2017, <http://www.imedpub.com/articles/preliminary-phytochemical-studies-on-zingiber-officinale-natural-and-enhanced-varieties.pdf>

- Morakinyo, A.O., Achema, P.U. ve Adegoke, O.A. (2010). Effect of *Zingiber officinale* (Ginger) on sodium arsenite-induced reproductive toxicity in male rats. *African Journal of Biomedical Research*, 13, 39–45. Erişim 24.09.2017, <http://www.bioline.org.br/pdf?md10007>
- Morakinyo, A.O., Adeniyi O.S. ve Arikawe A.P. (2008). Effects of *Zingiber officinale* on reproductive functions in the male rat. *African Journal of Biomedical Research*, 11, 329–334. Erişim 25.08.2017, <http://www.bioline.org.br/pdf?md08046>
- Morakinyo A.O, Akindele, A.J. ve Ahmed, Z. (2011). Modulation of antioxidant enzymes and inflammatory cytokines: possible mechanism of anti-diabetic effect of Ginger extracts. *African Journal of Biomedical Research*, 14, 195-202. Erişim 11.11.2017, https://www.researchgate.net/publication/270048570_Modulation_of_antioxidant_enzymes_and_inflammatory_cytokines_Possible_mechanism_of_anti-diabetic_effect_of_ginger_extracts
- Mosovskaa, S., Novakovaa, D. ve Kalinakb, M. (2015). Antioxidant activity of Ginger extract and identification of its active components. *Acta Chimica Slovac*, 8(2), 115-119. Erişim 18.11.2017, http://www.acs.chtf.stuba.sk/papers/acs_0218.pdf
- Mostafa, O.M.S., Eid, R.A. ve Adly M.A. (2011). Antischistosomal activity of Ginger (*Zingiber officinale*) against *Schistosoma mansoni* harbored in C57 mice *Parasitol Research*, 109, 395–403. Erişim 08.11.2017, https://www.researchgate.net/publication/49842580_Antischistosomal_activity_of_ginger_Zingiber_officinale_against_Schistosoma_mansoni_harbored_in_C57_mice
- Mozaffari-Khosravi, H., Talaei, B., Jalali, B-A., Najarzadeh, A., 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, 9-16.

Erişim 13.11.2017,
<https://pdfs.semanticscholar.org/244f/0eacf367c8206cd369498f65de39d9df4988.pdf>

- Mustafa, T. ve Srivastava K.C. (1990). Ginger (*Zingiber officinale*) in migraine headache. *Journal of Ethnopharmacology*, 29, 267-273.
- Narasimhan, S. ve Govindarajan, V.S. (1978). Evalution of spices and oleoresin: VI. Pungency of the ginger components gingerol and shogaol and their quality. *Journal of Food Technology*, 13, 31-36.
- Nurtjahja-Tjendraputra, E., Ammit, A.J., Roufogalis, B.D., Tran, V.H. ve Duke C.C. (2003). Effective anti-platelet and COX-1 enzyme inhibitors from pungent constituents of Ginger. *Thrombosis Research*, 111, 259–265. Erişim 01.09.2017, [http://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(03\)00491-2/pdf](http://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(03)00491-2/pdf)
- O'Hara, M.A., Kiefer, D., Farrell, K. ve Kemper, K. (1998) A review of 12 commonly used medicinal herbs. *Archieves of Family Medicine*, 7, 523-536. Erişim 04.11.2017, https://www.researchgate.net/publication/13464528_A_review_of_12_commonly_used_medicinal_herbs
- Ojewole, J.A.O. (2006). Analgesic, antiinflammatory and hypoglicaemic Effects of ethanol extract of *Zingiber officinale* (Roscoe) rhizomes (Zingiberaceae) in mice and rats. *Phytotherapy Research*, 20, 764-772. Erişim 25.09.2017, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.1952>
- Oluwatoyin, A. (2014). Physicochemical characterisation, and antioxidant properties of the seeds and oils of Ginger (*Zingiber officinale*) and Garlic (*Allium sativum*). *Science Journal of Chemistry*, 2(6), 44-50. Erişim 25.09.2017, <http://article.sciencepublishinggroup.com/pdf/10.11648.j.sjc.20140206.11.pdf>
- Ozgoli, G., Goli, M. ve Simbar, M. (2009). Effects of Ginger capsules on pregnancy, nausea, and vomiting. *Journal of Alternative Complementary Medicine*, 15, 243–246. Erişim 25.09.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19250006>
- Penna, S.C., Medeiros, M.V., Aimbire, F.S.C., Faria-Neto, H.C.C., Sertie, J.A.A. ve Lopes-Martins R.A.B. (2003). Anti-inflammatory effect of the hydralcoholic extract of *Zingiber officinale* rhizomes on rat paw and skin edema.

Phytomedicine, 10, 381–385. Erişim 06.11.2017, https://ac.els-cdn.com/S0944711304702378/1-s2.0-S0944711304702378-main.pdf?_tid=e590e2bb-db51-40b9-900b-641c04443d3c&acdnat=1523564195_06c05e7e183e97bf7cc1f0c94ec24f14

- Phillips, S., Hutchinson, R. ve Ruggier, A. (1993). Randomised, placebo-controlled, crossover trial, *Zingiber officinale* does not affect gastric emptying rate. *Anaesthesia*, 48, 393-395. Erişim 29.10.2017, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2044.1993.tb07011.x>
- Phillips, S., Ruggier, R. ve Hutchinson S.E. (1993). *Zingiber officinale* (Ginger)-an antiemetic for day case surgery. *Anaesthesia*, 48, 715-717. Erişim 29.10.2017, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2044.1993.tb07188.x>
- Pirvulescu, L., Bordean, D.M., Popescu, I., Sirbulescu, C. ve Draghici, G. (2014). Profile of mineral compounds from Ginger (*Zingiber officinale*). *Lucrari Stiintifice*, 1(16), 132-135. Erişim 29.09.2017, https://www.researchgate.net/publication/282253720_PROFILE_OF_MINERAL_COMPOUNDS_FROM_GINGER_ZINGIBER_OFFICINALE
- Platel, K. ve Srinivasan, K. (1996). Influence of dietary spices or their active principles on pancreatic digestive enzymes in albino rats. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 47, 55-59. Erişim 21.12.2017, https://www.researchgate.net/profile/Krishnapura_Srinivasan/publication/14583233_Influence_of_dietary_spices_on_their_active_principles_on_digestive_enzymes_of_small_intestinal_mucosa_in_rats/links/554eadd608ae739bdb8f25b3/Influence-of-dietary-spices-on-their-active-principles-on-digestive-enzymes-of-small-intestinal-mucosa-in-rats.pdf
- Platel, K. ve Srinivasan, K. (2004). Digestive stimulant action of spices: a myth or reality?. *Indian Journal of Medical Research*, 119(5), 167-179. Erişim 05.09.2017, https://www.researchgate.net/profile/Krishnapura_Srinivasan/publication/489294_Digestive_stimulant_action_of_spices_A_myth_or_reality/links/54353eb70cf2dc341dafd0d1.pdf

- Plengsuriyakarn, T., Viyanant, V., Eursitthichai, V., Tesana, S., Chaijaroenkul, W. ve Itharat, A. (2012). Cytotoxicity, toxicity, and anticancer activity of *Zingiber officinale* Roscoe against cholangiocarcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13, 4597-4606. Erişim 09.12.2017, http://journal.waocp.org/article_26898_2c45eb83beee65325e9216459d375122.pdf
- Pongrojpraw, D., Somprasit, C. ve 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. 25.09.2017, https://www.researchgate.net/publication/5887721_A_randomized_comparison_of_ginger_and_dimenhydrinate_in_the_treatment_of_nausea_and_vomiting_in_pregnancy
- Poorrostami, A., Farokhi, F. ve Heidari R. (2014). Effect of hydroalcoholic extract of Ginger on the liver of epileptic female rats treated with lamotrigine. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 4(4), 276-286. Erişim 11.08.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4110781/>
- Prakash, D., Katiyar, N.S., Singh, A.P. ve Gangwar, A.K. (2016). Evaluation of anti-arthritic potential of *Zingiber officinale* in experimental rats. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, 3(4), 305-30. Erişim 01.12.2017, http://www.ejpmr.com/admin/assets/article_issue/1459411923.pdf
- Prasad, S.S., Pathak, R.R., Vajpayee, S.K. ve Bhavsar V.H. (2016). To investigate the effects of Ginger-juice (*Zingiber officinale* Roscoe) on amphetamine-induced locomotor activity in rat. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7(2), 840-846. Erişim 02.12.2017, <http://ijpsr.com/bft-article/to-investigate-the-effects-of-ginger-juice-zingiber-officinale-roscoe-on-amphetamine-induced-locomotor-activity-in-rat/?view=fulltext>
- Prosper, B.N., Jules, K.R., Modeste, W. ve Ntiokam, D. (2010). Acute and subacute toxicity studies of *Zingiber officinalis* Roscoe essential oil on mice (Swiss) and rats (Wistar). *African Journal of Pharmaceutical Sciences and*

Pharmacy, 1(1), 39-49. Erişim 30.10.2017,
<http://www.ajpspharm.com/article/view/5760/4903>

- Pulbutr, P., Thunchomnang, K., Lawa, K., Mangkhalathon, A., Saenubol, P. (2011). Lipolytic effects of zingerone in adipocytes isolated from normal diet fed rats and high fat diet fed rats. *International Journal of Pharmacology*, 7, 629–634. Erişim 05.09.2017, <https://scialert.net/fulltext/?doi=ijp.2011.629.634&org=11>
- Qin, F. ve Xu, H-L. (2008). High-performance liquid chromatography–electrospray mass spectrometric analysis of pungent constituents of Ginger. *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology*, 2(29, 72-78. Erişim 17.09.2017, [http://www.globalsciencebooks.info/Online/GSBOnline/images/0812/MAPSB_2\(2\)/MAPSB_2\(2\)72-78o.pdf](http://www.globalsciencebooks.info/Online/GSBOnline/images/0812/MAPSB_2(2)/MAPSB_2(2)72-78o.pdf)
- Rafieian-Kopaei, M. ve Nasri, H. (2014). The ameliorative effect of *Zingiber officinale* in diabetic nephropathy. *Iran Red Crescent Medical Journal*, 16(5), 1-2. Erişim 25.06.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4082505/pdf/ircmj-16-11324.pdf>
- Rahmani, A.H., Al Shabrmi, F.M. ve Aly, S.M. (2014). Review article: 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, 125-136. Erişim 15.08.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4106649/>
- Ramadan, M.M., El-Shershaby, E.M., Ismail, M.F. ve Farag, S.A.M. (2009). The protective effect of Ginger on ovotoxicity induced by 7,12-Dimethylbenz[A]Anthracene (DMBA) in rat. *Egyptian Journal of Experimental Biology (Zoology)*, 5, 227 – 233. Erişim 11.09.2017, <http://www.scopemed.org/?mno=188982>
- Rani, M.P., Padmakumari, K.P., Sankarikutty, B., Cherian, O.L., Nisha, V.M. ve Raghu, K.G. (2011). Inhibitory potential of Ginger extracts against enzymes linked to type 2 diabetes, inflammation and induced oxidative stress. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 62(2), 106–110. Erişim 05.09.2017,

https://www.researchgate.net/publication/46576872_Inhibitory_potential_of_ginger_extracts_against_enzymes_linked_to_type_2_diabetes_inflammation_and_induced_oxidative_stress

- Rasyidah, T.I., Suhana, S., Nur-Hidayah, H., Kaswandi, M.A. ve Noah, R.M. (2014). Evaluation of antioxidant activity of *Zingiber officinale* (Ginger) on formalin-induced testicular toxicity in rats. *Journal of Medical and Bioengineering*, 3(3), 149-153. Erişim 28.08.2017, <http://www.jomb.org/uploadfile/2014/0113/20140113050508393.pdf>
- Reddy, A.C. ve Lokesh, B.R. (1992). Studies of spice principles as antioxidants in the inhibition of lipid peroxidation of rat liver microsomes. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 111, 117–124. Erişim 20.09.2017, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2FBBF00229582.pdf>
- Rong, X., Peng, G., Suzuki, T., Yang, Q., Yamahara, J. ve Lic Y. (2009). A 35-day gavage safety assessment of ginger in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 54(2), 118–123. Erişim 08.12.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2785542/pdf/nihms154933.pdf>
- Roscoe, W. (1807). New arrangement of the plants of the monandrian class usually called Scitaminea. *Transactions of the Linnean Society of London*, 8, 350-356. Erişim 08.10.2017, https://books.google.com.tr/books?id=1qJbAAAcAAJ&pg=PA330&lpg=PA330&dq=Roscoe,+W.New+arrangement+of+the+plants+of+the+monandrian+class+usually+called+Scitaminea.&source=bl&ots=i5nspjE_AF&sig=Ch28dCX_9JeZo4_tDiziHVICDAg&hl=tr&sa=X&ved=0ahUKEwif0IL1g5HaAhWshKYKHQQmDFoQ6AEILzAC#v=onepage&q=Roscoe%2C%20W.New%20arrangement%20of%20the%20plants%20of%20the%20monandrian%20class%20usually%20called%20Scitaminea.&f=false
- Sakai, K., Oshima, N., Kutsuna, T., Miyazaki Y., Nakajima, H., Muraoka, T. ve ark. (1986). Pharmaceutical studies on crude drugs. I. effect of the Zingiberaceae crude drug extracts on sulfaguanidine absorption from rat small intestine. *Yakugaku Zasshi Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 106, 947-950. Erişim 11.11.2017, https://www.jstage.jst.go.jp/article/yakushi1947/106/10/106_10_947/_pdf/-char/en

- Sakr S.A. (2007). Ameliorative effect of Ginger (*Zingiber officinale*) on Mancozeb fungicide induced liver injury in albino rats. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 1(4), 650-656. Erişim 29.11.2017, https://www.researchgate.net/publication/266218559_Ameliorative_Effect_of_Ginger_Zingiber_officinale_on_Mancozeb_Fungicide_Induced_Liver_Injury_in_Albino_Rats
- Sakr, S.A. ve Shalaby, S.Y. (2011). Ginger extract protects metalaxyl-induced histomorphological and histochemical alterations in testes of albino mice. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(10), 36-42. Erişim 26.08.2017, <https://pdfs.semanticscholar.org/0865/9145fd67e8f4ed060b36652518d6c062172e.pdf>
- Sanderson, L., Bartlett, A. ve Whitfield P.J. (2002). *In-vitro* and *in-vivo* studies on the bioactivity of a ginger (*Zingiber officinale*) extract towards adult schistosomes and their egg production. *Journal of Helminthology*, 76, 241–247. Erişim 19.11.2017, https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/CF5665031B65348D06346661C4307CB9/S0022149X02000367a.pdf/in_vitro_and_in_vivo_studies_on_the_bioactivity_of_a_ginger_zingiber_officinale_extract_towards_adult_schistosomes_and_their_egg_production.pdf
- Saraswat, M., Suryanarayana, P., Reddy, P.Y., Patil, M.A., Balakrishna, N. ve Reddy G.B. (2010). Antiglycating potential of *Zingiber officinalis* and delay of diabetic cataract in rats. *Molecular Vision*, 16, 1525-1537. Erişim 17.11.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2925903/>
- Saravanan, G., Ponmurugan, P., Deepa, M.A. ve Senthilkumar, B. (2014). Anti-obesity action of gingerol: Effect on lipid profile, insulin, leptin, amylase and lipase in male obese rats induced by a high-fat diet. *The Journal of the Science of Food and Agriculture*, 94(14), 2972–2977. Erişim 19.09.2017, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jsfa.6642>
- Shahid, M. ve Hussain, F. (2012). Chemical composition and mineral contents of *Zingiber officinale* and *Alpinia allughas* (Zingiberaceae) rhizomes. *Journal of Chemical and Biochemical Sciences*, 2, 101-104. Erişim 30.09.2017,

<https://pdfs.semanticscholar.org/4a3c/df9d4bddc36ddd9dfd7828a6664779bc19d0.pdf>

- Shakya, S.B., (2015). Medicinal uses of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) improves growth and enhances immunity in aquaculture. *International Journal of Chemical Studies*, 3(2), 83-87. Erişim 18.09.2017, <https://pdfs.semanticscholar.org/7012/e1d896e0548ee554bc5108912b3efd968d58.pdf>
- Stephens, J.M. (1994). Ginger *Zingiber officinale* Roscoe. *IFAS Cooperative Extension Service, University of Florida*, Florida. Institute of Food and Agricultural Sciences. Erişim 17.06.2017, <http://edis.ifas.ufl.edu/mv067>
- Stoilova, I., Krastanov, A., Stoyanova, A., Denev, P. ve Gargova, S. (2007). Antioxidant activity of a Ginger extract (*Zingiber officinale*). *Food Chemistry*, 102, 764–770. Erişim 18.11.2017, <https://wenku.baidu.com/view/fe03e44fcf84b9d528ea7a1a.html>
- Tan, B.K.H. ve Vanitha, J., (2004). Immunomodulatory and antimicrobial effects of some traditional Chinese medicinal herbs: A review. *Current Medicinal Chemistry*, 11, 1423-1430 Erişim 15.10.2017, <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.598.9693&rep=rep1&type=pdf>
- Tanker, N., Koyuncu, M. ve Coşkun, M. (2007). *Farmasötik Botanik, Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ders Kitapları, No:93*, Ankara, Ankara Üniversitesi Basımevi. Erişim 31.06.2017, <http://kitaplar.ankara.edu.tr/dosyalar/pdf/268.pdf>
- Tapsell, L.C., Hemphill, I., Cobiac, L., Patch, C.S., Sullivan, D.R., Fenech, M., Roodenrys, S., Keogh, J.B., Clifton, P.M., Williams, P.G., Fazio, V.A., Inge, K.E. (2006) Health benefits of herbs and spices: the past, the present, the future. *The Medical Journal of Australia*. 185, 4–24. Erişim 12.10.2017, https://www.researchgate.net/publication/6773478_Health_benefits_of_herbs_and_spices_the_past_the_present_the_future
- Thomson, M., Al-Qattan, K.K., Al-Sawan, S.M., Alnaqeeb, M.A., Khan, I, Ali, M. (2002). The use of Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) as a potential anti-inflammatory and antithrombotic agent. *Prostaglandins, Leukotriens and*

Essential Fatty Acids, 67(6), 475-478. Erişim 03.08.2017, [http://www.plefa.com/article/S0952-3278\(02\)90441-2/pdf](http://www.plefa.com/article/S0952-3278(02)90441-2/pdf)

- Van Toorenbergen, A.W. ve Dieges, P.H. (1985). Immunoglobulin-E antibodies against coriander and other spices. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 76, 477-481. Erişim 05.11.2017, [http://www.jacionline.org/article/0091-6749\(85\)90730-4/pdf](http://www.jacionline.org/article/0091-6749(85)90730-4/pdf)
- Vaughan, J. G. ve Geissler, C. A. (1997). *The New Oxford Book Of Food Plants*. Oxford, Oxford University Press. Erişim 28.04.2017, [http://edunet.nl/flora%20en%20fauna/Boeken/The%20new%20Oxford%20book%20of%20food%20plants,%202nd%20edition%20-%20J.G,%20Vaughan%20\(Oxford%20university%20press\).pdf](http://edunet.nl/flora%20en%20fauna/Boeken/The%20new%20Oxford%20book%20of%20food%20plants,%202nd%20edition%20-%20J.G,%20Vaughan%20(Oxford%20university%20press).pdf)
- Verma, S.K., Singh, M., Jain, P. ve Bordia, A. (2004). Protective effect of Ginger, *Zingiber officinale* Roscoe on experimental atherosclerosis in rabbits. *Indian Journal of Experimental Biology*, 42, 736-738. Erişim 16.08.2017, [http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/23544/1/IJEB%2042\(7\)%20736-738.pdf](http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/23544/1/IJEB%2042(7)%20736-738.pdf)
- Yılmazlı, Ö. (2013). *Zingiber officinale* ve *Nigella sativa*'nın *Leishmania Spp.* üzerine anti-leishmanial etkinliklerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
- Young, H-Y., Liao, J-C., Chang, Y-S., Luo, Y-L., Lu, M-C. ve Peng, W-H. (2006) Synergistic effect of Ginger and Nifedipine on human platelet aggregation: A study in hypertensive patients and normal volunteers. *The American Journal of Chinese Medicine*, 34(4), 545-551. Erişim 25.09.2017, https://www.researchgate.net/publication/6902431_Synergistic_Effect_of_Ginger_and_Nifedipine_on_Human_Platelet_Aggregation_A_Study_in_Hypertensive_Patients_and_Normal_Volunteers
- Wadikar, D.D. ve Premavalli, K.S. (2011). Appetizer administration stimulates food consumption, weight gain and leptin levels in male Wistar rats. *Appetite*, 57(1), 131-133. Erişim 20.07.2017, <https://ac.els-cdn.com/S019566631100122X/1-s2.0-S019566631100122X->

main.pdf?_tid=4a8e2100-840d-465a-b537-

1deb06dfa611&acdnt=1524252775_79dcd78b7d0006006f700e7be81913fa

- Wang, W.H. ve Wang, Z.M. (2005). Studies of commonly used traditional medicine-Ginger. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 30, 1569–1573. Erişim 12.10.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422532>
- Wang, Z., Hasegawa, J., Wang, X., Matsuda, A., Tokuda, T. ve Miura, N. (2011). Protective effects of Ginger against Aspirin-induced gastric ulcers in rats. *Yonago Acta Medica*, 54, 11–19. Erişim 03.12.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3763798/>
- Weidner, M.S. ve Sigwart, K. (2000). The safety of a Ginger extract in the rat. *Journal of Ethnopharmacology*, 73, 513–520. Erişim 20.12.2017, https://ac.els-cdn.com/S0378874100003408/1-s2.0-S0378874100003408-main.pdf?_tid=94325223-8310-4338-878f-bd22fa8a1a42&acdnt=1524253073_1a949bafc4f35594e7758ff994ef09fd
- Weidner, M.S. ve Sigwart, K. (2001). Investigation of the teratogenic potential of a *Zingiber officinale* extract in the rat. *Reproductive Toxicology*, 15, 75–80. Erişim 18.12.2017, https://ac.els-cdn.com/S0890623800001167/1-s2.0-S0890623800001167-main.pdf?_tid=b78da1a3-a798-4cc4-a880-cb930b17ecdb&acdnt=1524253215_6821c819e5f6f4fad9130c36be1b075e
- WHO (1999). *Monographs on selected medicinal plants – Volume 1* World Health Organization. Erişim 12.06.2017, apps.who.int/medicinedocs/en/d/js2200/30.html
- Wilkinson, J.M. (2000). Effect of Ginger tea on the fetal development of Sprague-Dawley rats. *Reproductive Toxicology*, 14, 507–512. Erişim 01.08.2017, https://ac.els-cdn.com/S0890623800001064/1-s2.0-S0890623800001064-main.pdf?_tid=86fa0b19-9a18-4d9f-9c2b-327708164080&acdnt=1524253386_6a60edf7698c665fee3d8da8799dbe95
- Wong, C.C., Li, H.B., Cheng, K.W. ve Chen, F. (2006). A systematic survey of antioxidant activity of 30 Chinese medicinal plants using the ferric reducing antioxidant power assay. *Food Chemistry*, 97(4), 705–711. Erişim 20.11.2017, <https://www.deepdyve.com/lp/elsevier/a-systematic-survey-of-antioxidant-activity-of-30-chinese-medicinal-3cCOK6f0mB>

- Yousef, M.I., El-Demerdash, F.M. ve Radwan, F.M.E. (2008). Sodium arsenite induced biochemical perturbations in rats: ameliorating effect of Curcumin. *Food and Chemical Toxicology*, 46, 3506–3511. Erişim 29.07.2017, https://ac.els-cdn.com/S0278691508004729/1-s2.0-S0278691508004729-main.pdf?_tid=8f1823a6-c9ca-4550-a7fe-bede7151175c&acdnat=1524250192_a1a85cbc610b779b042edd43d100378b
- Yousef, M.M., Alhusseini, N.F., Mohamed, H.A., Eldesoky R. ve Zaki M.M. (2014). Role of Ginger extract and N-acetylcysteine in acute renal tubular necrosis: Histological, immunohistochemical and gene expression study in rats. *Journal of Cell Biology and Genetics*, 4(3), 27-39. Erişim 21.08.2017, <http://www.academicjournals.org/journal/JCBG/article-full-text-pdf/616B24948488>
- *Zingiber officinale* Monograph (2003). *Alternative Medicine Review*, 8(3), 331-335. Erişim 21.11.2017, <https://www.anaboliclabs.com/User/Document/Articles/Pro-Enz/5.%20Monograph,%20Ginger,%202003.pdf>

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

ECZANE VE AKTARLARDAN SATIN ALINAN ZENCEFİL ÖRNEKLERİ ÜZERİNDE FARMAKOPE ÇALIŞMALARI

ORIJİNALLIK RAPORU

%**3**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**2**

İNTERNET
KAYNAKLARI

%**1**

YAYINLAR

%**1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

- | | | |
|----------|--|-------------|
| 1 | Debrup Chakraborty, Avinaba Mukherjee, Sourav Sikdar, Avijit Paul, Samrat Ghosh, Anisur Rahman Khuda-Bukhsh. "[6]-Gingerol isolated from ginger attenuates sodium arsenite induced oxidative stress and plays a corrective role in improving insulin signaling in mice", Toxicology Letters, 2012
Yayın | % 1 |
| 2 | polen.itu.edu.tr
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 3 | www.hobibahcemiz.net
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 4 | ar.scribd.com
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 5 | www.iscientific.org
İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 6 | dergiler.ankara.edu.tr
İnternet Kaynağı | <% 1 |

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	KASIM	Soyadı	DEMİR
Doğ.Yeri	SALİHLİ/MANİSA	Doğ.Tar.	09.06.1986
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	42385726120
Email	ksmdemir@hotmail.com	Tel	05355794711

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Lisans	Anadolu Üniversitesi İşletme Fakültesi	2015
Lisans	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2008
Lise	Konak Anadolu Lisesi	2004

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Eczacı	M.S. Baltalimanı Kemik Hast. EAH.	2015-
2.	Eczacı	Beşiktaş Sait Çiftçi Devlet Hastanesi	2011-2015
3.	Eczacı	Uğur Eczanesi – Menemen/İzmir	2010-2011

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	ÜDS/KPDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	İyi	İyi	88,75 (ÜDS)	78,75 (YDS) / 92,50 (YÖKDİL)

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı (2018)	84,87754	85,40105	84,80513
ALES Puanı (2012)	86,58114	85,46925	69,95772
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Office Uygulamaları	İyi

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Fotoğrafçılık, yurtiçi ve yurtdışı gezileri, sinema filmleri, tiyatro