



ZENCEFİL'İN (*ZINGIBER OFFICINALE ROSCOE*) İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNE ÇEŞİTLİ TERAPÖTİK ETKİLERİ

THE VARIOUS THERAPEUTIC EFFECTS OF GINGER (*ZINGIBER OFFICINALE ROSCOE*) ON HUMAN HEALTH

Damla Zeynep Bayraktar 

İstanbul Aydın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Zencefil (*zingiber officinale roscoe*), çoğunlukla Hindistan, Çin, Nijerya, Sierra Leone, Endonezya, Bangladeş, Avustralya, Fiji, Jamaika ve Nepal gibi ülkelerden gelen ve dünyanın çeşitli yerlerinde yetiştirilen zencefilgiller (*zingiberaceae*) ailesinden olan, baharat olarak da anılan yumru köklü sarımtırak bir bitkidir. Kök, gövde ve yaprakları olan bu bitki; taze kök, kuru kök, öğütülmüş toz, turşu, zencefil yağı, zencefil şekerlemesi, zencefilli su veya zencefil çayı olarak tüketilebilmektedir. Ayurvedik, Hint ve Çin tıbbında, soğuk algınlığını, sindirim şikâyetlerini, mide bulantısını önlemek ve dolaşımı arttırmak için bitkisel ilaç olarak binlerce yıldır kullanılmış ve Roma, Yunan ve Osmanlı tıp tarihi kayıtlarında tıbbi bir bitki olarak kullanıldığı gösterilmiştir. Günümüzde kemoterapi kaynaklı, ameliyat sonrası ve hamilelikteki bulantı ve kusmayı önlemede; soğuk algınlığı tedavisinde, eklem hastalığı ve astım tedavisinde, kolorektal ve prostat kanseri riskini azaltmada, dismenore, diyabet ve yağ metabolizması üzerine etkisinin olduğu, vücut kompozisyonunu ve egzersiz performansını artırdığını gösteren birçok çalışma vardır. İçerdiği biyoaktif bileşenleri ve kimyasal yapısı incelendiğinde yapısında bulunan uçucu ve uçucu olmayan yağ asitleri gibi iki önemli fitokimyasal etkenler zencefilin etkilerini ortaya koymaktadır. Çalışmalarda, zencefilin birçok sağlık sorunu üzerine olumlu etkilerinin görülmesine rağmen; en etkili dozunun kanıtlanması için daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Zencefil, Bulantı, Dismenore, Soğuk algınlığı, Biyoaktif bileşenler

GİRİŞ

Zencefil, toprağın 15-25 cm altında yetişen, boyu 1.5 metreye kadar uzayabilen, kök ve rizomlardan elde edilen bir baharat olup çok yıllık zencefilgiller (*zingiberaceae*) familyasına ait yumru köklü bir bitkidir. İsmi Sanskritçede "*Singabera*" olan eski Hint dilinde "*Zingiberi*" olarak değişmiş ve sonra "*Zingiber*" olarak jenerik ismi oluşmuştur. İngiliz bir botanikçi William Roscoe, 1807 yılında zencefil tanımlamış ve *Zingiber officinale* adını vermiştir. Çin ve Hindistan başta olmak üzere; Nijerya, Jamaika, Haiti, Sierra Leone ve Avustralya gibi tropikal iklim karakterine sahip ülkelerde genellikle yıllık olarak yetiştiriciliği yapılmaktadır. Avrupa'ya gelişinin Romalılar ve Yunanlılar zamanında olduğu tahmin edilmektedir [1-6].

Zencefilin, yemeklerde tat verici ajan olarak kullanılmasının yanı sıra, tarih boyunca özellikle Çin tıbbında kusma ve mide bulantısı, konstipasyon, dispepsi, eklem ve diş ağrısı, soğuk algınlığı gibi birçok hastalığın tedavisinde bitkisel ilaç olarak kullanıldığı belirtilmiştir.

Makale Bilgisi/Article Info

Gönderim tarihi/Submitted: 25.02.2021, **Revizyon isteği/Revision requested:** 19.04.2021, **Son düzenleme tarihi/Last revision received:** 18.05.2021, **Kabul/Accepted:** 27.05.2021, **Çevrimiçi yayım tarihi/Published online:** 31.08.2021.

Sorumlu yazar/ Corresponding author: İstanbul Aydın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye.
Email: damlabakmaz@aydin.edu.tr

ABSTRACT

Ginger is a yellowish root also called as spice which belongs to the zingiberaceae family and grown in various parts of the world, countries such as India, China, Nigeria, Sierra Leone, Indonesia, Bangladesh, Australia, Fiji, Jamaica and Nepal. It is a flowering plant with root, stem and leaves which can be consumed as fresh root, dried root, ground powder, pickle, ginger oil, ginger candy, ginger water or ginger tea. For thousands of years ginger has been used as a herbal medicine to prevent colds, digestive complaints, nausea and increase circulation in Ayurvedic, Indian and Chinese medicine. In addition to this, ginger is used as a medical plant in Roman, Greek and Ottoman medical history is shown in the records. Nowadays, there are many studies showing that it is important to prevent the nausea and vomiting due to chemotherapy, postoperative and in pregnancy; to use it in the treatment of colds, joint disease and asthma treatment; to reduce the risk of colorectal and prostate cancer, dysmenorrhea, diabetes and fat metabolism; and body composition in athletes improve exercise performance. When the effective components and chemical structure it contains are examined, two important phytochemicals, such as the volatile and non-volatile fatty acids show these effects of ginger. Although studies show positive effects of ginger on many health problems, more clinical research is needed to prove the most effective dose.

Keywords: Ginger, Nausea, Dysmenorrhea, Cold, Bioactive compounds.

Bunlara ek olarak, geleneksel Hint tıbbında da pıhtılaşmayı ve kolesterolü önleyici; anti-inflamatuvar olarak da kullanılmaktadır. Son zamanlarda, zencefilin anti-kanser, anti-trombotik, anti-mikrobiyal, anti-hiperglisemik, post-operatif ve hamilelikteki mide bulantılarını önleyici ve analjezik etkilere sahip olduğu da bildirilmiştir [6-9]. Yapılan çalışmalarda zencefilin aktif bileşenleri olan gingerol, şogaol, zingiberen, zingeron ve paradol bileşikleriyle bu hastalıklar üzerine çeşitli yararlı etkiler gösterdiği öne sürülmektedir [10,11]. Zencefil preparatları toz, tablet, kapsül, çay, tentür veya taze kesilmiş ve çiğ olarak kullanılabilir. Genel olarak bunlardan herhangi birinin kullanım dozunun günde 1-4 gr arasında güvenli olduğu ve bu formlar tedavi için kullanıldıklarında bölünmüş dozlarda kullanımının daha yararlı olduğu öne sürülmüştür [12]. Bazı çalışmalarda optimal dozun aşımının platelet agregasyonunda azalma, hipotansiyon ve hipoglisemi, mide rahatsızlıkları gibi yan etkileri olabileceği bildirilmiştir [3,7,8,10,13]. Bu derlemenin amacı, zencefilin insan sağlığı üzerine olan etkilerini güncel literatür verileri ışığında incelemektir.

Zencefilin Kimyasal Bileşimi ve Nutrient Profili

Zencefilin kendine özgü olan tadı, sahip olduğu uçucu ve uçucu olmayan keskin bileşenler sayesinde iki farklı gruptan ortaya çıkar. Zencefilin içerisindeki uçucu yağ bileşenleri ağırlıklı olarak zingiberen (%35), curcumene (%18) ve farnesen (%10) olmak üzere seskiterpen hidrokarbonlardan oluşmaktadır. Bu uçucu yağ bileşenleri, zencefilin farklı aromasının ve tadının ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Uçucu olmayan keskin bileşenleri ise gingeroller, şogaoller, paradoller ve ağızda sıcak bir his üreten zingeronlardır. Taze zencefil kökünde ona keskin tadını veren 6-gingerolün en bol olduğu gingeroller başlıca etkin bileşenler olarak tespit edilmiştir. Paradoller ise gingeroller ile benzer özelliktedir ve şogaollerin hidrojenasyonu ile oluşmaktadır. Zencefilin yapısında bulunan diğer bileşenleri ise oleosinler, yağlar, mumlar, karbonhidratlar, vitaminler ve minerallerdir. Zencefil rizomları ayrıca zingibain adı verilen güçlü bir proteolitik enzim içerir [14–16].

Taze zencefil, protein, yağ, mineral, lif, karbonhidrat ve bu bileşenlere oranla daha fazla nem içermektedir. Zencefilde bulunan mineraller demir, kalsiyum ve fosfordur. Aynı zamanda tiamin, riboflavin, niasin ve vitamin C gibi vitaminleri de içerir. Zencefil rizomunun kimyasal bileşenleri, zencefilin ekim alanına ve ürünün taze, kurutulmuş veya işlenmiş olup olmadığına bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik gösterebilir [15–17]. Taze zencefil diğer zencefil türleri ile kıyaslandığında, baharat aromasını tam olarak verebilen çeşididir. Düşük lif içeriğine sahip fakat keskin aroma, yağ ve protein bakımından zengin olması nedeniyle taze rizomlar; yeşil zencefil elde etmek amacıyla tercih edilir. Bundan dolayı ekildikten 180-195 gün sonra hasat edilmelidir. Aksi takdirde olgunlaştıkça lif oranında artış, protein ve yağ oranında azalma olacağı belirtilmiştir. 10 g taze zencefil, 2 g toz zencefile karşılık gelmektedir [2]. Kuru zencefilin makro ve mikro besin ögesi bileşenleri Tablo 1’de gösterilmiştir [18–20].

Tablo 1. 100 gr Kuru Zencefilin Besin Ögeleri İçeriği

BİLEŞENLER	MİKTARI			
	Vasala ve ark. [4]	Shirin, Prakash [18]	TDDY [19]	BeB is [20]
Nem	-	15.02	-	-
Enerji (kcal)	380	-	347	304
Su (g)	7	-	-	18.3
Karbonhidrat (g)	72.4	38.35	-	60
Protein (g)	8.5	5.98	-	7.4
Yağ (g)	6.4	4.37	-	3.3
Çözünmez posa %	-	27.65	-	4.4
Çözünür posa %	-	30	-	1.5
Kül (g)	5.7	4.53	-	-
Kalsiyum (mg)	100	104.02	-	97
Fosfor (mg)	150	204.75	148	140
Sodyum (mg)	30	-	32	34
Potasyum (mg)	1400	-	1342	910
Demir (mg)	11.3	9.41	-	11.5
Tiamin (mg)	0.05	-	-	0.1
Riboflavin (mg)	0.13	-	-	0.2
Niasin (mg)	1.9	-	-	5.1
Vitamin C (mg)	-	10.97	-	0
Vitamin aktivitesi (RE)	1.5	-	-	0
Çinko (mg)	-	1.08	-	4.7
Bakır (mg)	-	0.641	-	0.4
Manganez (mg)	-	10.74	-	10
Krom (µg)	-	83.37	-	-

Zencefilin Başlıca Bileşenlerinin Farmakokinetiği ve Biyoyararlanımı

Zencefil ve bileşenlerinin farmakokinetiği ve metabolizması hakkında sınırlı ancak büyüyen bir bilgi birikimi olduğu görülmektedir.

Farelere tek doz zencefil oleorezini (300 mg/kg) verildikten 1-2 saat sonra, plazmada serbest formda 8-gingerol, 10-gingerol ve 6-şogaol tespit edilmiş ve esas keskinliğini veren 6-gingerol, maksimum plazma konsantrasyonu (Cmax) 3.86 µg/mL ile glukuronid olarak, 0.93 µg/mL ile serbest formda bulunmuştur [21]. 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol ve 6-şogaolun ve bunların konjuge metabolitlerinin farmakokinetiğini inceleyen klinik bir çalışmada, 27 gönüllüye 100 mg ile 2 g zencefil ekstraktı verilmiş ve plazmada serbest halde gingerol ve şogaol tespit edilmemiş, ancak bunlar glukuronid ve sülfat konjüatları olarak bulunmuştur [22]. Ancak, daha hassas bir teknik ile yapılan başka bir çalışmada, 2 g oral yolla alınan zencefil ekstraktının 1 saat sonra, hem 10-gingerol ve 6-şogaolun serbest formları, hem de glukuronid metabolitleri plazmada tanımlanmıştır. Bu nedenle, gingerol ve şogaollerin, hayvanlarda ve insanlarda hızla emildiği, birtakım dokularda biriktiği ve vücutta büyük ölçüde metabolize olduğu varsayılmıştır [8,23].

Zencefil bileşenlerinin konjuge reaksiyonunun, karaciğer ve bağırsak mukozasında bulunan UDP-glukuronil transferaz enzimleri tarafından katalize edildiği belirtilmiştir. Fareler üzerinde 6-gingerolün plazma farmakokinetiği ve doku dağılımını inceleyen bir çalışmada, oral olarak verilen 6-gingerol’ün (240 mg/kg), verildikten 10 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonunun 4.2 µg/mL olduğu ve verildikten 30 dakika sonra, dokudaki seviyelerinin maksimum seviyede olduğu görülmüştür [24]. Yapılan başka bir çalışmada da, zencefil metabolitlerinin maksimum serum konsantrasyonlarına genel olarak 1.5 ve 2 gramlık dozların uygulanmasından sonra ulaşıldığı belirtilmiştir [22].

Zencefil ve Kanseri

Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi, radyoterapi, hormon tedavisi ve immünoterapi gibi çeşitli tedavi yöntemlerinden kaynaklı yan etkileri azaltabilecek ve bunun yanı sıra adjuvan tedavi olarak kullanılabilir doğal bir bileşene ihtiyaç vardır. Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda zencefilin kemoterapiye bağlı organ toksisitesine karşı koruyucu etkisinin olduğu belirtilmiştir [25]. Zencefilin; birçok kanserin tedavisinde kullanılan doksorubisinin kardiyo, hepato, nefrotoksitesine karşı koruyucu olduğu [26]; paklitaksel karşı genoprotektif etkisinin olduğu [27] ve sisplatinin neden olduğu hepatotoksiste, kardiyotoksiste ve testis toksisitesine karşı koruyucu etkisinin olduğu [28] bildirilmiştir.

Gingerol ve şogaol, zencefilin kanser önleyici özelliklerine katkıda bulunan ana bileşenleridir [25]. Çeşitli çalışmalarda, 6-gingerol ve 6-şogaolun, kanser hücrelerinin büyümesini baskılayabildiği; farklı hücre sinyali yollarını hedeflediği, hücre döngüsünün farklı aşamalarında kanser hücrelerini duyarlı hale getirdiği ve durdurduğu; anti-invazif ve anti-metastatik aktivitelerinin olduğu gösterilmiştir [25,29].

Zencefilin Bulantı ve Kusma Üzerine Etkisi

Zencefil, gebelik kaynaklı, ameliyat sonrası, yol tutması ve kanser tedavisinden kaynaklı olan mide bulantısı ve kusmaları engellemesi yönünden birçok randomize kontrollü çalışmalarda kullanılmış ve zencefilin terapötik özelliği kanıtlanmıştır [30,31].

Hamilelik Kaynaklı Bulantı ve Kusma (Hiperemesis Gravidarum)

Mide bulantısı ve kusma, gebelikte en sık karşılaşılan sorunlardır. Birkaç randomize kontrollü çalışma zencefilin gebelikte ilişkili mide bulantısı ve kusma için güvenli ve etkili olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, 1 gr kuru zencefilin veya eşdeğer miktardaki zencefil şurubunun kullanılmasının, hafif ve orta şiddetli bulantı ve kusmayı önlemekte etkili olduğu düşünülmüş ve tavsiye edilmiştir [30,32]. Bazı çalışmalarda ise günde 1 g zencefilden fazlasının potansiyel kanama problemleri

yaratabileceğinden (potansiyel emenagog ve teratojenik etkisinden ve kan pıhtılaşmasını önlemesinden dolayı) kullanımına endişe ile yaklaşmıştır. Bunun dışında, hamilelik sırasında zencefil kullanımının, bilimsel veya tıbbi bir kontrendikasyonu bildirilmemiştir [12,30,32]. Zencefilin 4 gün ile 3 hafta arasında değişen dönemlerde kullanılmasının, tedavide olumlu etki gösterdiği ve yan etkisinin görülmediği bildirilmiştir [16]. Yapılan randomize kontrollü çalışmalardan Vutyavanich ve arkadaşlarının yaptığı çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada, hamileliğin <17. haftasında olan ve toplamda çalışmayı bitiren 67 kişiden 32 kişiye dört gün boyunca günde dört kez 250 mg toz zencefil ve 35 kişiye ise plasebo verilmiştir. Sonuçta zencefil alan grubun mide bulantısı ve kusma sayısı plasebo grubuyla karşılaştırıldığında önemli oranda bir azalma göstermiştir. Plasebo ile yapılan diğer üç çalışmada da alınan zencefil preparatlarının bulantı ve kusma üzerine plasebodan daha etkili olduğu görülmüştür. Sripamote ve arkadaşlarının yaptığı çift kör randomize kontrollü bir çalışmada, gebeliklerinin <17. haftasında olan ve çalışmayı bitiren 128 kişiden yarısına toplamda üç gün olmak üzere günde üç kez oral olarak 500 mg zencefil kapsülü, diğer yarısına ise günde üç kez 10 mg (toplamda 30 mg) B6 vitamini kapsülü verilmiştir. Çalışmanın sonunda hem zencefil hem B6 vitamini alan hastalarda mide bulantısı ve kusma sayısında bir günlük tedavi sonrasında bile önemli derecede azalma görülmüştür. B6 vitamini ve zencefil preparatı ile yapılan diğer çalışmada da zencefilin mide bulantısını, öğürmeyi ve kusmayı azaltmada B6 vitamini kadar etkili olduğu belirtilmiştir. Yapılan tüm çalışmalarda zencefilin gebelikler ve fetüs üzerindeki olumsuz etkileri de araştırılmıştır. Fetüs üzerinde hiçbir olumsuz etki saptanmamasına karşın altı çalışmanın dördünde gebeler üzerinde baş ağrısı, ishal, karın rahatsızlığı, reflü, mide ekşimesi gibi olumsuz etkiler gözlenmiştir. Sonuç olarak yapılan çalışmalarda, zencefilin gebelik sırasındaki mide bulantısı ve kusma semptomlarını yönetmede etkili bir tedavi olabileceği vurgulanmıştır [33-37].

Kemoterapi Kaynaklı Bulantı

Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötikler başta bulantı ve kusma olmak üzere, iştahsızlık, ağız yaraları, konstipasyon, diyare ve alopesi gibi ciddi sorunlara neden olarak hastaların yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemektedir [38]. Kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmanın birincil mekanizmasının, kemoterapi sonrası gastrointestinal sistemdeki serbest radikallerin üretimi ile ilgili olduğu belirtilmiştir. Bu üretimin ise kusmayı stimüle eden enterokromaffin hücrelerinden nörotransmitterlerin salınmasına yol açtığı bildirilmiştir [39]. Özellikle bulantı ve kusma semptomlarına yönelik geliştirilen serotonin (5-HT₃) antagonistleri gibi antiemetik ilaçların kullanımına rağmen, kemoterapi alan hastaların yaklaşık %38-80'inde tedaviye bağlı bulantı ve kusma görülmektedir. Pek çok çalışmada, kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmanın önlenmesinde zencefilin antiemetik etkileri ortaya konmuştur [38]. T hücre lenfoması bulunan 11 hastada yapılan bir çalışmada, kemoterapi öncesi verilen 530 mg zencefil kapsüllerinin, kemoterapi kaynaklı bulantılarını üçte iki oranında azalttığı belirtilmiştir [12]. Çift kör çok merkezli yapılan bir çalışmada ise çalışmayı bitirebilen 576 kanser hastasını dörde bölerek, bir gruba placebo, ikinci gruba 0.5 g zencefil, üçüncü gruba 1 g zencefil ve dördüncü gruba 1.5 g zencefil verilmiştir. Hastalar kemoterapiye başlamadan üç gün önce ve başladıktan üç gün sonra yani toplamda altı gün boyunca günde iki kez olmak üzere zencefil veya placebo almışlardır. Analizin sonunda, tüm zencefil dozlarının kemoterapinin birinci gününde plaseboya kıyasla akut bulantı şiddetini önemli ölçüde azalttığı ortaya konulmuştur. Bulantı yoğunluğundaki en büyük azalmanın ise 0.5 g ve 1 g zencefil alan hastalarda görüldüğü belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda ise günlük 0.5 - 1 g dozlardaki zencefil takviyesinin, yetişkin kanser hastalarında akut kemoterapi kaynaklı bulantı şiddetinin azaltılmasına önemli ölçüde yardımcı olduğu bildirilmiştir [9]. Bu çalışmalara karşı olarak, 162 kanserli hastada yapılan yeni randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada zencefilin, 5-HT₃ reseptör antagonistleri ile verildiğinde kemoterapi kaynaklı mide bulantısı ve kusmanın şiddetini azaltmada hiçbir ilave fayda sağlamadığı belirtilmiştir [16]. Zencefilin

linik bulantı ve kusma açısından analiz eden altı randomize kontrollü çalışmanın sistematik bir incelemesinde, kesin sonuçlar çıkarmak için yetersiz veri bulunduğu bildirilmiştir [37].

Yol Tutması Kaynaklı Bulantı ve Kusma

Yol tutmasından kaynaklı mide bulantısı ve kusmada zencefilin tutarlı bir yararlı etkisinin bulunmadığı belirtilmekle birlikte, etki mekanizması da iyi tanımlanmamıştır. Deneysel ve klinik seyirli çalışmaların yedisinde, zencefilin yol tutmasından dolayı mide bulantısı ve kusma semptomlarında, kontrollere kıyasla veya antiemetik ilaçlarla karşılaştırıldığında iyileşme sağladığı, ancak istatistiksel anlamlılığa her zaman ulaşılmadığı bildirilmiştir. Çalışmalarda kullanılan kurutulmuş zencefil dozları 0.5-3.5 g/gün arasında, taze, kırılmış çiğ zencefil dozları ise 0.5-1 g/gün arasında değişmektedir [16].

Ameliyat Sonrası Bulantı ve Kusma

Postoperatif bulantı ve kusmanın tedavi edilebilmesi için zencefilin inceleyen insan çalışmaları sonuçlarının tutarlı olmadığı bildirilmiştir. Çalışma sonuçlarındaki farklılıklar, kullanılan dozların farklılığına bağlı olabilir. Bazı çalışmalarda, 0.3 g/gün kadar düşük ve 2.0 g/gün kadar yüksek dozlar değerlendirildiğinde, genel olarak 1 g/gün zencefil tozu uygulanması uygun görülmüştür. Etkinlik gösteren çalışmalarda genellikle olumsuz bir etkinin olmadığı söylene de, postoperatif bulantı ve kusmaya yardımcı olmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir [16]. Genel anestezi altındaki katarakt cerrahisinden sonra bulantı ve kusmaya karşı operasyon öncesi zencefil kullanmanın etkisini inceleyen çift kör plasebo kontrollü randomize klinik bir çalışmada, 122 katarakt ameliyatı olacak hastalar üç gruba ayrılmış ve birinci gruba tek dozda 1 g zencefil kapsülü, ikinci gruba bölünmüş dozlarda her biri 500 mg olan zencefil kapsülü, üçüncü gruba ise plasebo verilmiştir. Operasyon sonrası 6 saat boyunca hastalar mide bulantısı ve kusma düzeyleri açısından incelenmiş ve sonuç olarak zencefil kapsülünü iki ayrı 500 mg dozda almış olan hastalarda mide bulantısının sıklığı, şiddeti ve kusma sıklığının diğer iki gruba göre daha az olduğu ve bu farkın anlamlı olduğu bildirilmiştir. Çalışmanın sonunda, zencefilin maksimum verimliliğinin, düzenli, sürekli ve bölünmüş dozlarda alındığında olduğunu bildirmişlerdir [40].

Zencefilin Kan Şekeri Regülasyonu, Lipit Metabolizması ve Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Zencefil ekstrelerinin oral yoldan alınmasının yüksek kolesterolü bir diyet ile beslenen tavşanlar ve farelerde hipokolesterolemik, lipolipidemik ve antiaterosklerotik etkileri olduğu gösterilmiştir. Apolipoprotein E eksik farelerde ise zencefil tüketiminin LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) oksidasyonunu engellediği ve aterosklerozun gelişimini önlediği belirtilmiştir [17,41]. Elrok ve arkadaşlarının, zencefil rizomunun antihipokolesterolemik etkisini incelemek için 48 fare üzerinde yaptığı bir çalışmada dört hafta boyunca günde 100, 200 ve 400 mg/kg sıvı zencefil ekstresi verilen üç ayrı grup, bir yüksek kolesterol diyeti ile beslenen hiperkolesterolemik kontrol grubu ve antihipokolesterolemik ilaç olan atorvastatin alan (0,18 mg/kg) diğer bir grup incelenmiştir. Çalışmanın sonucu, kullanılan üç dozdaki sıvı zencefil ekstrelerinin bu dozlar ile tedavi edilen hiperkolesterolemik farelerin, serum kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, trigliserid/HDL-kolesterol (yüksek yoğunluklu lipoprotein) oranında belirgin bir düşüşe ve HDL-kolesterolde belirgin bir yükselişe neden olduğunu ortaya koymuştur [8]. Yapılan bir derlemede, zencefilin kalp kaslarını ve tüm vücudun kan dolaşımını uyardığı ve artmış kan dolaşımı nedeniyle krampların ve gerginliğin hafifletilmesine yardımcı olan hücre metabolik aktiviteyi uyardığı belirtilmiştir [14].

Japonya'da yapılan bir çalışmada, zencefilin içerisindeki aktif bileşenlerin kan basıncını düşürdüğü ve kalp yükünü azalttığı gösterilmiştir. Buna ek olarak zencefil, proinflatuar prostaglandinler ve tromboksanın oluşumunu azaltmış ve böylece kanın pıhtılaşmasını azalttığı belirtilmiştir. Zencefilin trombosit

agregasyonunu inhibe etkisinin, sarımsak ve soğanın benzer etkilerinden daha fazla olduğu düşünülmektedir [17].

Yapılan çalışmalarda zencefilin belirgin lipid düşürücü etkilere sahip olduğunu, dolayısıyla da insülin duyarlılığını arttırdığını gösterilmiştir. Zencefilin diğer bitkilerle birlikte kullanıldığında, diyabetik ve hiperlipidemik hastalarda serum trigliserid ve kolesterolü düşürerek, vücut ağırlığı, deri kalınlığı ve bel/kalça oranı gibi önemli fizyolojik değişiklikler gösterdiği gözlemlenmiştir [8,42]. Bunlara ek olarak zencefilin insülin salınımını değiştirdiği gösterilmiştir. In vitro yapılan çalışmalarda zencefil ekstresinin farelerin pankreatik β hücrelerinden insülin salınımını arttırdığı belirtilmiştir. In vivo çalışmalarda ise zencefil ekstresinin azalmış kan şekeri ile birlikte plazma insülin seviyelerini arttırdığı doğrulanmıştır. Arsenik ile uyarılan tip 2 diyabetik farelerde zencefil bileşenlerinden olan 6-gingerolün pankreas β -hücreleri üzerinde koruyucu bir etki gösterdiği ve plazma insülin seviyesini geri kazandırdığı belirtilmiştir [43,44].

Khandouzi N. ve arkadaşlarının 2015 yılında Tahran'da, toplamda 41 tip 2 diyabetli hastada, zencefilin açlık kan şekeri, hemoglobin A1c, apolipoprotein B, apolipoprotein AI ve malondialdehit üzerine etkilerini araştırmak amacıyla yaptığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 12 hafta boyunca bir gruba 2 g/gün zencefil tozu takviyesi, diğer gruba ise laktöz içeren plasebo verilmiştir. Çalışmanın sonunda zencefil takviyesinin açlık kan şekeri, hemoglobin A1c, apolipoprotein B, apolipoprotein B/apolipoprotein AI ve malondialdehit düzeylerini başlangıçtan ve kontrol grubundan anlamlı ölçüde düşürürken apolipoprotein AI düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, oral zencefil tozu alımının, tip 2 diyabetik hastalarda açlık kan şekeri, hemoglobin A1c, apolipoprotein B, apolipoprotein AI, apolipoprotein B/apolipoprotein AI ve malondialdehit düzeylerini geliştirebileceği ve dolayısıyla diyabetin bazı kronik komplikasyonlarının riskini azaltmada bir rol oynayabileceği belirtilmiştir [7].

Zencefilin tip 2 diyabetli hastalarda glisemik durum, insülin duyarlılığı ve lipid metabolizması üzerindeki etkisinin CRP, IL-6, TNF- α gibi inflammatuar faktörleri azaltarak sağladığı bildirilmiştir. Serotonin reseptörlerine karşı antagonistik etki gösterdiği ve dahası, bağırsak glukosidaz ve amilaz aktivitesini inhibe ederek glikoz emiliminin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir [45]. Bunların yanı sıra, zencefilin enerji metabolizmasını arttırıcı ve lipogenez azaltıcı etkilerinin olduğu da bildirilmiştir [46].

Zencefilin Osteoartrit, Romatoid Artrit, İnflamasyon ve Ağrı Üzerine Etkisi

Eklem ağrısı için zencefilin etkinliği henüz net değildir. Başlangıçta randomize kontrollü bir araştırma, zencefilin osteoartrit semptomlarının hafifletilmesinde bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, veriler farklı bir analitik yöntemle yeniden incelendiğinde, günde iki kez 255 mg konsantre zencefil özütünün, ayakta duran diz ağrısını azaltmada plasebo grubundan daha iyi bir etkisi olduğu bulunmuştur [47]. Zencefilin anti-inflammatuar etkisinin, kısmen siklooksijenaz, indüklenbilir nitrik oksit sentaz ve lipoksijenaz aktivitelerinin inhibisyonunun yanı sıra inflammatuar prostaglandin sentezinin baskılanması ve sitokin sinyallemeinde parazit oluşumuna bağlı olabileceği ve gingerol, şogaol ve diğer zencefil bileşenlerinin bu eylemlere katkıda bulunmasından kaynaklı olduğu bildirilmiştir [49,50]. Geçmiş yıllarda yapılan bir çalışmada romatoid artrit ve osteoartrit hastalarında üç aydan iki buçuk yıla kadar toz zencefil kullanımının, herhangi bir yan etkisi olmadan, %75 oranında ağrı ve iltihaplanmayı azalttığı görülmüştür. Zencefil bileşenlerinden olan 6-gingerolün, makrofajların antijen sunma işlevini bozmadan inflamasyon tedavisinde faydalı olabilecek bir anti-inflammatuar bileşik olarak işlev gördüğü belirtilmiştir [41].

Zencefilin anti-inflammatuar, antioksidan ve anti-serotonin etkileri yoluyla eklem iltihabı, artrit ve kas-iskelet bozukluklarında koruyucu etkilere sahip olduğu ve siklooksijenaz-2 ve 5-Lipoksijenaz yollarını inhibe ettiği belirtilmiştir. Bununla birlikte zencefil, yardımcı T2 hücrelerini ve IL-4, IL-10 gibi antiinflammatuar sitokinleri

indükler, glutatyon seviyesini ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzim aktivitesini artırır, inflamasyon ve ağrı mediatörü olan madde P'nin serbest kalmasını engeller ve TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-2 ve prostaglandin seviyelerini düşürür. Yapılan bir çalışmada, zencefilin iltihaplanma ve oksidatif stres ile ilişkili ağrıyı azaltmada indometasinden (antiinflammatuar bir ilaç) daha etkili olduğu gösterilmiştir. Dahası, zencefil tüketiminin egzersizin neden olduğu kas ağrılarını azaltabileceği belirtilmiştir [45,50].

Fareler üzerinde yapılmış bir çalışmada, zencefilin başışıklıkta anahtar rol oynayan T hücrelerinin aktivasyonunu artırarak hava yolu iltihaplanmasını iyileştirebileceği söylenmiştir. Buna ek olarak, kalsiyum kanallarının düzenlenmesindeki etkisinden dolayı solunum yolu düz kaslarını rahatlatarak astım belirtilerini iyileştirebileceği belirtilmiştir [51].

Zencefilin Dismenore Üzerine Etkisi

Dismenore, menstrüasyon öncesi veya sırasında ortaya çıkan düşük abdominal veya pelvik ağrı ile karakterizedir. Dismenore olan kadınlarda zencefil en çok kullanılan doğal ürünlerden biridir. Preklinik çalışmalar, zencefilin dismenore patogenezinde rol alan prostaglandin sentezini (siklooksijenaz inhibisyonu yoluyla) ve lökotrienleri baskıladığını göstermektedir. Rahnama ve arkadaşlarının yaptığı plasebo kontrollü bir çalışmada, 18 yaşından büyük, üniversite öğrencisi ve BKİ'leri (beden kütle indeksleri) 18-25 kg/m² arasında olan 105 kişiden 59'una zencefil tozu kapsülü (50x3 mg) ve 46 kişiye plasebo beş gün boyunca verilmiştir. Çalışmanın sonunda ağrı şiddeti görsel analog skala ile ölçüldüğünde plasebo grubuna göre zencefil alan grupta önemli ölçüde azalma olduğu gösterilmiştir [52].

Zencefilin Antimikrobiyal Etkisi

Zencefil geleneksel olarak, soğuk algınlığı, mide ağrısı, öksürük, ateş ve influenza tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır. Etiyopya balı ve zencefil rizomu toz ekstresi karışımlarının *Staphylococcus Aureus*, *Escherichia Coli* ve *Klebsiella Pneumoniae* türleri üzerine antimikrobiyal etkilerini değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada, bal ve zencefil tozu ekstresi karışımlarının, özellikle de ilaca dirençli bakteri suşları için ucuz antibakteriyel maddeler kaynağı olma potansiyeline sahip oldukları gösterilmiştir [53].

Zencefilin Enerji Metabolizması ve Obezite Üzerine Etkisi

Zencefilin biyoaktif bileşenlerinin antioksidan aktivitelerinin yanı sıra, enerji metabolizmasını arttırıcı ve lipogenez hızını düşürücü etkilerinin olduğu da gösterilmiştir. Zencefil ve tarçın birleşiminin sporcu kadınların egzersiz performansı, vücut kompozisyonu ve oksidatif stres üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada, yaşları 13-25 arasında değişen 60 sağlıklı kadın, rastgele üç gruba (tarçın, zencefil veya plasebo) ayrılmış ve gruba bağlı olarak her gün 3 gramlık zencefil, tarçın veya plasebo toz tabletler altı hafta boyunca verilmiştir. Çalışmanın sonunda zencefil ve tarçın grubunda plasebo ile kıyaslandığında insan malondialdehit (MDA) düzeyinde az miktarda azalma ve tarçın grubunda deri kıvrım kalınlığında belirgin bir artış gözlemlenmiştir. Zaman içinde gruplar arasında BKİ'de, egzersiz performansında ve MDA'da belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir [46].

Çeşitli baharatların vücut ağırlığı üzerine etkisini inceleyen bir sistematik derlemede, zencefilin vücut ağırlığı, vücut kütle indeksi, bel çevresi ve iştahta azalma ile ilişkili olduğu sonucu ortaya konulmuştur [54]. Obez kadınlar üzerinde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, 80 kadına 12 hafta boyunca günlük 2 gramlık zencefil tozu takviyesi verilmiş ve çalışmanın sonunda zencefil takviyesi alan grubun plasebo grubuna kıyasla serum trigliserit ve glukoz seviyelerinin anlamlı derecede azaldığı, fakat MDA ve toplam antioksidan kapasitesi seviyeleri üzerinde önemli bir etkiye neden olmadığı bildirilmiştir [55].

Zencefilin Kullanım Türü, Dozu ve Güvenliği

Genel

Zencefil toz, tablet, kapsül, çay, ekstre ve çiğ olarak tüketilebilir. Bunların herhangi birinin genel kullanım dozları 1-4 g/gün arasındadır ve tedavi için kullanılacağında bölünmüş dozlarda alımı, tedavinin etkinliğini arttırmaktadır [12].

Çeşitli ısıtma ve işleme yöntemlerinin de zencefildeki şogaol ve gingerol konsantrasyonlarını değiştirdiği belirtilmiştir. Taze zencefildeki ana bileşikler olan gingeroller, ısıya ve/veya asidik koşullara maruz kaldıklarında β-hidroksil ketonun kararsızlığı nedeniyle kurutulmuş zencefildeki ana bileşikler olan şogaollere dönüşme eğilimindedir. Gingerol ve şogaollerin farklı biyoaktivitelere sahip oldukları bilinse de hangisinin daha etkin olduğu henüz net değildir [56].

Zencefilin solunum mukozal hücrelerinde insan solunum sinsityal virüsü ile indüklenen plak oluşumunu azaltıcı etkisini araştıran bir çalışmada, 300 µg/ml taze zencefilin viral bağlanmayı bloke ederek hava yolu epitelinde virüsün neden olduğu plak oluşumunu %70 oranında engellediği, kuru zencefilin ise %20 oranında etkili olduğu bildirilmiştir [57].

Bulanti

Zencefilin trombosit agregasyonunu inhibe etme potansiyeli nedeniyle ameliyat öncesi kullanımda dikkat edilmelidir. Önerilen doz ise ameliyattan bir saat önce 1 g kadardır. Hamilelikteki ve taşıt tutmasındaki kullanımı; bölünmüş dozlarda 1-2 g/gün şeklindedir [12]. M. Ding ve arkadaşlarının yaptığı sistematik bir derlemede, hamileliğe bağlı bulantı ve kusma tedavisinde önerilen günlük zencefil dozunun 1000 mg olduğu ve buna eşdeğer olan zencefil formları Tablo 2’de belirtilmiştir [34]. Yapılan bir derlemede dört gün boyunca 1 gr/gün taze zencefil tüketiminin mide bulantısı ve kusmada önemli bir azalma olduğunu, anne ve bebek için hiçbir risk oluşturmadığı belirtilmiştir [58].

Tablo 2. Çeşitli Formlardaki Zencefilin Dozu

Aşağıdaki zencefil formlarının, standart 1000 mg olan bir zencefil özütünün dozu ile eşdeğer olduğu bildirilmiştir:

- 1 tatlı kaşığı (5 g) taze rendelenmiş zencefil rizomu (kökü)
- 2 ml zencefil sıvı özütü
- 2 tatlı kaşığı (10 g) zencefil şurubu
- 4 fincan (her biri 237 ml) önceden paketlenmiş zencefil çayı
- 4 fincan (her biri 237 ml) taze zencefil çay (½ tatlı kaşığı taze rendelenmiş zencefil 5-10 dakika boyunca sıcak suda demlenerek hazırlanır)
- 1 fincan (237 ml) zencefilli bira (gerçek zencefile yapılan).
- 2 parça kristalize zencefil, her biri 1 inç kare, ¼ inç kalınlıkta.

Artrit

Bölünmüş dozlarda 1-2 g/ gün toz haline getirilmiş zencefil olarak önerilmektedir [12]. Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), gıda takviyesi olarak kullanımı için zencefile GRAS (genellikle güvenli olarak tanınmaktadır) statüsünü vermiştir. Deneysel verilere ve insan çalışmalarından elde edilen bulgulara dayanılarak az sayıda yan etkisi (mide ekşimesi, ishal gibi) bildirilmiştir. İnsan çalışmalarının kapsamlı bir incelemesinde, zencefillerin 2 g/gün dozlara kadar kullanılması, insanlarda minimum toksisiteye neden olduğu sonucuna varılmıştır [59].

SONUÇ

Yapılan birçok çalışmada zencefil ve biyoaktif bileşenlerinin, çeşitli sağlık sorunlarını iyileştirmek için birçok yararlı biyolojik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada zencefilin kullanımı ve sağlık üzerine olan etkisi, günümüze kadar olan bilimsel veriler ışığında incelenmeye çalışılmıştır. Literatürde zencefil hakkında sağlık üzerine bazı umut verici faydalar gösterilmesine rağmen,

özellikle insanlar üzerinde yapılacak olan kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tesekkür: Yok.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal destek: Yok.

Yazar Katkısı: Fikir: DZB; Tasarım: DZB; Veri Toplama: DZB; Verilerin İstatistiksel Analizi: DZB; Literatür Taraması: DZB; Makale Yazımı: DZB; Eleştirel İnceleme: DZB.

KAYNAKLAR

1. Konuklugil B, Özçelikay G. Zencefil'in (zingiber officinale) tarih boyunca önemi ve günümüzdeki kullanımı. Ankara Üniversitesi Osmanlı Tarihi Araştırma ve Uygul Merk Derg. 2004;16:173-189.
2. Başer KHC. Zencefil (zingiber officinale roscoe). Bağbahçe. 2013;48:30-31.
3. Kılıç N. Zencefil. Pharmasark. 2001;4:18-21.
4. Vasala PA. Ginger. In: handbook of herbs and spices. 2012;195-206.
5. Aydın H. Bazı baharatların farklı ekstraktlarının antioksidan özelliklerinin belirlenmesi. Trakya Üniversitesi. 2011.
6. Kaplan H. Zencefilin (zingiber officinale roscoe) bitkisel özellikleri ve yetiştiriciliği. Derim. 2014;22(2):1-9.
7. Khandouzi N, Shidfar F, Rajab A, Rahideh T, Hosseini P, Taheri MM. The effects of ginger on fasting blood sugar, hemoglobin A1c, and lipid profiles in patients with type 2 diabetes. Iran J Pharm Res. 2015;14(1):131-140.
8. Li Y, Tran VH, Duke CC, Roufogalis BD. Preventive and protective properties of zingiber officinale (ginger) in diabetes mellitus, diabetic complications, and associated lipid and other metabolic disorders: a brief review. Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012:516870.
9. Ryan JL, Heckler CE, Roscoe JA, et al. Ginger (zingiber officinale) reduces acute chemotherapy-induced nausea: a URCC CCOP study of 576 patients. Support Care Cancer. 2012;20(7):1479-1489.
10. Marx W, McKavanagh D, McCarthy AL, et al. The effect of ginger (zingiber officinale) on platelet aggregation: A systematic literature review. PLoS One. 2015;10(10):1-13.
11. Marx W, McCarthy AL, Ried K, et al. Can ginger ameliorate chemotherapy-induced nausea? Protocol of a randomized double blind, placebo-controlled trial. BMC Complement Altern Med. 2014;14(134):1-11.
12. Hudson T. Ginger (zingiber officinale roscoe) an overview of its safety and efficacy. Plant Intell Prof Resour. 2010;2.
13. Gürün MS, Süzer Ö. Bitkisel ilaçlar. In: Süzer Farmakoloji. 2004;533-540.
14. Gupta SK, Sharma A. Medicinal properties of zingiber officinale roscoe-a review. IOSR J Pharm Biol Sci. 2014;9(5):124-129.
15. Ghosh AK. Zingiber officinale: a natural gold. Int J Pharma Bio Sci. 2011;2(1):283-194.
16. Singletary K. Ginger an overview of health benefits. Nutr Today. 2010;45(4):171-183.
17. Zadeh JB, Kor NM. Physiological and pharmaceutical effects of ginger (zingiber officinale roscoe) as a valuable medicinal plant. Eur J Exp Biol. 2014;4(1):87-90.
18. Shirin Adel PR, Prakash J. Chemical composition and antioxidant properties of ginger root (zingiber officinale). J Med Plants Res. 2010;4(24):2674-2679.
19. Türk Diyetisyenler Derneği Yayını. Besinlerin bileşimi. Ankara: 1. Yeniçağ; 1991.
20. Beslenme Bilgi Sistemi- BeBiS, Versiyon 7.2. İstanbul; 2017.
21. Wang W, Li CY, Wen XD, Li P, Qi LW. Simultaneous determination of 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol and 6-shogaol in rat plasma by liquid chromatography-mass spectrometry: Application to pharmacokinetics. J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci. 2009;877(8-9):671-679.
22. Zick SM, Djuric Z, Ruffin MT, et al. Pharmacokinetics of 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, and 6-shogaol and conjugate metabolites in healthy human subjects. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17(8):1930-1936.
23. Yu Y, Zick S, Li X, Zou P, Wright B, Sun D. Examination of the pharmacokinetics of active ingredients of ginger in humans. The AAPS Journal. 2011;13(3):417-426.
24. Jiang S, Wang N, Mi S. Plasma pharmacokinetics and tissue distribution of [6]-gingerol in rats. Biopharm Drug Dispos. 2008; 29(9):529-537.
25. Menon V, Elgharib M, El-awady R, Ekram S. Ginger: From serving table to salient therapy. Food Biosci. 2021;41:100934.

26. Ajith TA, Hema U, Aswathi S. Zingiber officinale Roscoe ameliorates anticancer antibiotic doxorubicin-induced acute cardiotoxicity in rat. *J Exp Ther Oncol.* 2016;11(3):171-175.
27. AL-Sharif MMZ. Effect of therapeutic ginger on genotoxic of taxol drug (anti-cancer) in bone marrow cell of male mice. *J Life Sci.* 2011;5:897-905.
28. Elshiekh AA, Elkolaly HR, Tawfeek NM, et al. Possible protective effect of ginger extract and beetroot juice against cisplatin induced testicular and cytogenetic toxicity in adult male albino rats. *Egypt J Hosp Med.* 2019;76(5):4046-4054.
29. El-Naggar MH, Mira A, Abdel Bar FM, Shimizu K, Amer MM, Badria FA. Synthesis, docking, cytotoxicity, and LTA 4 H inhibitory activity of new gingerol derivatives as potential colorectal cancer therapy. *Bioorg Med Chem.* 2017;25(3): 1277-1285.
30. Ernst E, Pittler MH. Efficacy of ginger for nausea and vomiting: A systematic review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth.* 2000;84(3):367-371.
31. Chrubasik S, Pittler MH, Roufogalis BD. Zingiberis rhizoma: A comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles. *Phytomedicine.* 2005;12(9):684-701.
32. Bryer E. A Literature review of the effectiveness of ginger in alleviating mild-to-moderate nausea and vomiting of pregnancy. *J Midwifery Womens Health.* 2005;50(1):1-3.
33. Borrelli F, Capasso R, Aviello G, et al. Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Am Coll Obstet Gynecol.* 2005;105(4):849-856.
34. Ding M, Leach M, Bradley H. The effectiveness and safety of ginger for pregnancy-induced nausea and vomiting: A systematic review. *Women Birth.* 2013;26(1):26-30.
35. Viljoen E, Visser J, Koen N, Musakiwa A. A Systematic review of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutr J.* 2014;13(20):1-14.
36. Thomson M, Corbin R, Leung L. Effects of ginger for nausea and vomiting in early pregnancy: A meta-analysis. *J Am Board Fam Med.* 2014;27(1):115-122.
37. White B. Ginger: An overview. *Am Acad Fam Physicians.* 2007;75(11):1689-1691.
38. Arslan M, Özdemir L. Kemoterapiye bağlı gelişen bulantı-kusmanın yönetiminde kullanılan tamamlayıcı tedavi yöntemleri. *Türk Onkol Derg.* 2015;30(2):82-89.
39. Danwilai K, Konmun J, Sripanidkulchai BO, et al. Antioxidant activity of ginger extract as a daily supplement in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A pilot study. *Cancer Manag Res.* 2017;9:11-18.
40. Seidi J, Ebnerasooli S, Shahsawari S, et al. The influence of oral ginger before operation on nausea and vomiting after cataract surgery under general anesthesia: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Electron Physician.* 2017;9(1):3508-3514.
41. Yadav S, Sharma K, Alam MA. Ginger medicinal uses and benefits. *Eur J Pharm Med Res.* 2016;3(7):127-135.
42. Roy HJ, Lundy S, Eriksen C, Kalicki B. Ginger a potent root. *Penningt Nutr Ser.* 2007;(6):1-4.
43. Heimes K, Feistel B, Verspohl EJ. Impact of the 5-HT₃ receptor channel system for insulin secretion and interaction of ginger extracts. *Eur J Pharmacol.* 2009;624:58-65.
44. Chakraborty D, Mukherjee A, Sikdar S, et al. [6]-Gingerol isolated from ginger attenuates sodium arsenite induced oxidative stress and plays a corrective role in improving insulin signaling in mice. *Toxicol Lett.* 2012;210(1):34-43.
45. Aryaeian N, Tavakkoli H. Ginger and its effects on inflammatory diseases. *Adv Food Technol Nutr Sci Open J.* 2015;1(4):97-101.
46. Mashhadi NS, Ghiasvand R, Hariri M, et al. Effect of ginger and cinnamon intake on oxidative stress and exercise performance and body composition in Iranian female athletes. *Int J Prev Med.* 2013;4(1):31-35.
47. Altman RD, Marcussen KC. Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(11):2531-2538.
48. Ali BH, Blunden G, Tanira MO, Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (zingiber officinale roscoe): A review of recent research. *Clin Pharm.* 2008;46:409-420.
49. Jung HW, Yoon CH, Park KM, Han HS, Park YK. Hexane fraction of zingiberis rhizoma crudus extract inhibits the production of nitric oxide and proinflammatory cytokines in LPS-stimulated BV2 microglial cells via the NF-kappaB pathway. *Food Chem Toxicol.* 2009;47(6):1190-1197.
50. Leach MJ, Kumar S. The clinical effectiveness of ginger (zingiber officinale) in adults with osteoarthritis. *Int J Evid Based Healthc.* 2008;6(3):311-320.
51. Townsend EA, Siviski ME, Zhang Y, Xu C, Hoonjan B, Emala CW. Effects of ginger and its constituents on airway smooth muscle relaxation and calcium regulation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013;48(2):157-163.
52. Chen CX, Barrett B, Kwekkeboom KL. Efficacy of oral ginger (zingiber officinale) for dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2016.
53. Ewnetu Y, Lemma W, Birhane N. Synergetic antimicrobial effects of mixtures of Ethiopian honeys and ginger powder extracts on standard and resistant clinical bacteria isolates. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2014;2014:17-19.
54. Almotayri A, Jois M, Radcliffe J, Munasinghe M, Thomas J. The effects of red chilli, black pepper, turmeric, and ginger on body weight-A systematic review. *Nutr Metabol.* 2020;(19):1-8.
55. Attari VE, Mahluji S, Jafarabadi MA, Ostadrahimi A. 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. *Pharm Sci.* 2015;21(4):184-191.
56. Sang S, Snook HD, Tareq FS, Fasina Y. Precision research on ginger: the type of ginger matters. *J Agric Food Chem.* 2020;68(32):8517-8523.
57. Chang JS, Wang KC, Yeh CF, Shieh DE, Chiang LC. Fresh ginger (zingiber officinale) has anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. *J Ethnopharmacol.* 2013;145(1):146-151.
58. Stanisiere J, Mousset PY, Lafay S. How safe is ginger rhizome for decreasing nausea and vomiting in women during early pregnancy? *Foods.* 2018;7(50):1-29.
59. Chrubasik S, Pittler MH, Eberhart L, et al. Addendum to a recent systematic review on ginger [multiple letters]. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 2005;46:168-169.