



Ecz. Nurdan KILIÇ



Zencefil

Zencefil: (Latince Adı: Zingiber officinale Roscoe, İngilizce Adı: Ginger) Zingiberaceae familyasından çok yıllık bir bitkidir. Kullanılan kısımları rizomlarıdır. Bitkinin yayılışı Afrika, Çin, Nijerya, Hindistan, Jamaika, Avustralya, Kuzey Amerika'dır. Türkiye'de yetişmemektedir. Türkiye'de yetişmediği için halk arasında tedavide kullanılışı yoktur. Baharat olarak kullanılmaktadır.

Zencefilin yer aldığı farmakope ve monograflar: Amerikan Farmakopesi, Arjantin Farmakopesi, Avrupa Farmakopesi, Belçika Farmakopesi, Brezilya Farmakopesi, Çin Farmakopesi, Finlandiya Farmakopesi, Fransız Farmakopesi, Hollanda farmakopesi, İngiliz Farmakopesi, İsveç Farmakopesi,İsviçre Farmakopesi, Japon Farmakopesi, Martindale-Ekstra Farmakope, Meksika Farmakopesi, Mısır Farmakopesi, Norveç Farmakopesi, ESCOP Monografları, Komisyon E Monografları, WHO Monografları. Komisyon E tarafından onaylanmıştır.

Zencefilin botanik özellikleri: Çok yıllık, boyu 1.50 m'ye kadar ulaşabilen otsu bir bitkidir. Toprak altında dijitat olarak dallanmış rizomları bulunur. Yapraklar lansolat (5-30 cm uzunluğunda ve 8-20 mm genişliğinde), alternan, yüzeyi düz, soluk yeşildir. Sarımsı mor çiçeklerden oluşan çomak şeklindeki spikanın altında yeşilimsi sarı brakteler vardır. Kaliks tüp şeklinde, bir yandan açılan 3 dişli, korolla çift ayalıdır. Meyva küçük arıllıslu tohumlu bir kapsüldür.

Kimyasal bileşimi: Uçucu yağlar ve diğer bileşikler içerir. Uçucu yağ (%1-4): Monoterpenler: Geranial, neral, b-fellandren, (+)-kamfen, sineol, borneol. Seskiterpenler: b-bisabolen, (-)-zingiberen, (+)-ar-kurkumen, (-)-b-seskiellandren, farnasen. Gingeroller, şogaoller ve benzer fenolik keton türevleri. Oleoresin (%5-8). Diğer bileşikler: Diarilheptenonlar, diterpenler, 6-gingesülfonik asit, gingerlikolipid A,B,C ve mono-α-digalaktosil gliseroller ile nişasta ve müsilaj.

KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Araç tutmasına bağlı bulantı ve kusmanın profilaksisinde, post-operatif bulantılarda, hamilelikteki pernisiyöz kusmalarda ve deniz tutmasında etkilidir.

Veriliş Yolları ve Dozu: 6 yaş üstü çocuklar ve erişkinlerdeki araç tutmasında; toz edilmiş bitki materyali ya da ekstresi günde 0.5-2 g, tek veya bölünmüş dozlar halinde günde 2-4 defa. Dispepside; toz edilmiş bitki materyali ya da ekstresi günde 2-4 g.

Kullanılışı: Dahilen dispepsi, flatülens, sancı, kusma, diyare, spazm ve diğer mide şikayetlerinin tedavisinde. Soğuk algınlığı ve gripin tedavisinde, iştah artırıcı, narkotik antagonist olarak ve migren ağrılarının ve romatizmal ve kas hastalıklarının tedavisinde antiinflamatuvar ajan olarak.

Haricen kullanılmamaktadır. Yan Etkileri: Duvarlı hastalarda parmak ucu kontakt dermatiti





oluştugu bildirilmiştir. Birkaç vakada mide yanması bildirilmiştir.

Kontrendikasyonları: Safra taşı olan kişilerde doktor tavsiyesiyle kullanılmalıdır. Herhangi bir uyarı ve önlem kaydı yoktur. Kullanım periyodu için herhangi bir sınırlama yoktur. Gebelik ve emzirmedeki kullanımı için herhangi bir kayıt yoktur. Genel tıbbi uygulamalara göre, tıbbi bir tavsiye olmadıkça gebelik ve emzirme sırasında kullanılmamalıdır. Hamilelikteki teratojen olmayan etkileri ve emziren kadınlardaki kullanımı hakkında herhangi bir kayıt yoktur. Araç ve makine kullanma becerisi üzerine etkisi bulunmamaktadır.

İlaç Etkileşmeleri ve Diğer Etkileşmeler: Zencefil, sülfaguanidin'in absorpsiyonunu artırabilir.

Aşırı Doz: Zencefilin yüksek dozları (12-14 gram), antikoagülan tedavinin hipotrombinemik etkilerini artırabilir. Herhangi bir toksik etkiye rastlanmamıştır.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

İn vitro deneyler:

Antiinflamatuvar aktivite: İn-vitro çalışmalar, zencefilin sıcak su ektresinin, arasıdonik asit zincirinde yer alan siklooksijenaz ve lipooksijenazın aktivitesini inhibe ettiğini göstermiştir. Droğun ayrıca tromboksan sentazın inhibitörü olduğu ve prostasiklin seviyelerini prostaglandin E2 veya F2a'nın beraber artışı olmaksızın artırdığı gösterilmiştir. Zencefil ekstresinden izole edilen iki labdan-tip diterpen dialdehitin insan 5-lipooksijenazını inhibe ettiği gösterilmiştir.

Serbest radikal süpürücü etki: İn-vitro doza bağımlı bir çalışmada, zencefilin OH, O2 ve ABTS+ serbest radikallerini süpürücü etkisi bulunmuştur. Zencefilin radyoprotektif etkisi bu özelliğinden kaynaklanmaktadır.

Antimikrobiyal aktivite: Zencefilin *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* ve *Candida albicans*'a karşı doza bağımlı antimikrobiyal aktivitesi saptanmıştır.

Lipid peroksidasyonu üzerine et-

kisi: Hiperlipidemik sıçanlarda zencefilin antioksidan özelliği çalışılmıştır ve GSH-Px ve LPO değerlerinin kandaki değişimi gözlenmiştir. Deney grubuna %2 ve %5 zencefil içeren diyet uygulanmıştır ve deney sonrası lipid peroksidaz (LPO) ve glutatyon (GSH-Px) düzeyleri ölçülmüştür. Sonuçlar zencefilin sıçanların kanındaki GSH-Px düzeyini artırdığını ve LPO düzeyini azalttığını göstermiştir. Zencefil sıçan vücudundaki serbest radikalleri farklı derecelerde uzaklaştırabilmektedir.

Sitotoksik özellikler: Kurkumin, 6-gingerol ve labdan-tip diterpenler dahil, zencefil türlerinden izole edilen bileşiklerin kültüre alınmış insan T-lenfom jurkat hücrelerinde apoptosis indükleyici özellikleri ve hücre proliferasyonu çalışılmıştır. Test edilen bileşiklerden Japon Zencefilinden izole edilen Galanal A ve B'nin en yüksek sitotoksik etki gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışma, zencefilde bulunan kurkuminoidlerden çok diğer bileşenlerin potansiyel antikanser ajanlar olduğunu göstermektedir. Başka bir çalışmada zencefilde izole edilen [6]-gingerol ve [6]-paradol'un anti-tümoral özellikleri ve vaniloid yapısında olan acı maddelerin potansiyel kemopreventif etkilerinin olduğu saptanmıştır.

İn vivo deneyler

Kolagog aktivite: Zencefil kökünün uçucu yağ içeren bir aseton ekstresi sıçanlara intraduodenal olarak uygulanmıştır. Uygulamadan 3 saat sonra safra salgısı artmıştır. Uçucu yağın aktif bileşenleri [6]- ve [10]-gingerol olarak tanımlanmıştır. Su ekstresinin inaktif olduğu görülmüştür.

Gastrik motilite üzerine etkileri: Zencefilin aseton ekstresinin farelere 75 mg/kg dozda oral uygulanmasıyla, [6]-şogaol (2.5 mg/kg) veya [6], [8] veya [10]-gingerolün farelerdeki gastrointestinal motiliteyi artırdığı saptanmıştır. Gözlenen aktivite metoklorpromid (10 mg/kg) ve domperidon aktivitesine kıyaslanabilir derecede yakın veya biraz daha azdır. [6], [8] veya [10]-gingerollerin anti-seratoninerjik aktiviteleri olduğu bildirilmiştir ve zencefilin gastrointesti-

nal motiliteye olan etkilerinin bu aktiviteye bağlı olduğuna inanılmaktadır. Zencefil, sıçanlarda hem BaCl2 hem de N(6)-nitro-L-arjinin (L-NNA) ile indüklenmiş gastrik boşalmanın gecikmesinde belirgin iyileştirici etki göstermiştir. Zencefilin gastrik motiliteyi artırdığı, kusma ve hazımsızlığı önleme ve azaltmada yararlı olduğu gösterilmiştir.



Antiemetik aktivite: Köpeklerde periferik olarak etkili olan bakır sülfatın emetik etkisini, intragastrik olarak verilen zencefil ekstresi inhibe etmiştir, fakat güvercinlerde santral olarak etki eden apomorfine ve dijitalerin emetik etkisini inhibe edememiştir. Bu sonuçlar, zencefilin antiemetik aktivitesinin santral sinir sistemi üzerinden değil, periferik olduğunu göstermektedir. Zencefilin antiemetik aktivitesi zingeronların ve şagaollerin kombine aktivitesinden meydana gelmektedir.

Antiinflamatuvar aktivite: İn-vitro çalışmalar, zencefil ekstresinin oral uygulanmasının sıçanlardaki pençe ödemi azalttığını göstermiştir. Ekstrenin etkinliği asetilsalisilik asitin etkinliği ile karşılaştırılabilir durumdadır. [6]-şogaoller sıçanlardaki kargeninle indüklenmiş pençe ödemi siklooksijenaz aktivitesinin inhibisyonu üzerinden inhibe etmiştir.

Radyoprotektif etki: Farelere gamma-radyasyon uygulamasından önce 5 gün süre ile 250 mg/kg dozda oral yoldan zencefilin sulu alkollü ekstresi uygulanmıştır. Hayvanlar radyasyon uygulaması sonrası 30 gün boyunca radyasyona bağlı hastalıklar ve mortalite açısından göz-





lenmiştir. Farelere radyasyon öncesi, zencefilele koruyucu tedavi yapılması radyasyon hastalıkları semptomlarının şiddetini ve mortaliteyi azaltmıştır. Bir başka çalışmada farelere 6-12 Gy gamma radyasyon uygulamasından önce zencefilin sulu alkollü ekstresi 10 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak 5 gün süreyle verilmiştir. Farelere radyasyon öncesi zencefil uygulanması, radyasyon hastalıkları semptomlarının şiddetini ve mortaliteyi azaltmıştır.

İnsan üzerinde klinik çalışmalar

Antiemetik aktivite: Klinik çalışmalar, taşıt tutmasının gastrointestinal semptomlarının önlenmesinde zencefil kök tozunun (940 mg, oral) dimenhidrinat (100 mg)'dan daha etkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, zencefilin bulantı merkezini etkilemediği, fakat aromatik, karmınatif ve absorban özelliklerinden dolayı gastrik motiliteyi ve toksinlerle asitlerin absorpsiyonunu artırarak, gastrointestinal kanal üzerinden etkisini gösterdiği anlaşılmıştır.

Çift körlü, rastgele bir çalışmada zencefil kök tozunun deniz tutmasındaki profilaktik etkinliği test edilmiştir. Sonuçlar, oral alınan zencefilin besin alımından 4 saat sonraki kusma ve soğuk terleme insidansını, plaseboya göre istatistiksel olarak daha çok azalttığını göstermiştir.

Başka bir çalışmada, 1489 vaka-daki deniz tutmasının önlenmesinde reçeteli ve reçetesiz verilen yedi ilacın etkileri karşılaştırılmıştır ve zencefilin test edilen diğer antiemetik ilaçlar kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

Bir çift körlü, rastgele, cross-over çalışmada, zencefil tozunun (250 mg, 4 kez/gün) oral alımının hamilelikteki pernisiyöz kusmaları etkili olarak tedavi ettiği görülmüştür, hastalarda hem bulantının derecesi hem de kusma ataklarının sayısı belirgin olarak azalmıştır.

Antienflamatuvar aktivite: Çin'de yapılan bir çalışmada romatizmal ağrıları ve kronik bel ağrısı olan 113 hastaya % 5-10 zencefil ekstresinin ağrı noktalarına ya da reaksiyon nodüllerine uygulanmasından sonra ağrıda tam ya da kısmi azalma, ek-

lem şişliğinde azalma ve eklem fonksiyonlarında iyileşme gözlenmiştir. Romatizmal ve iskelet-kas sistemi hastalığı olan hastalara zencefil tozunun oral uygulanmasının ağrı ve şişliğin derecesini azalttığı bildirilmiştir.

Başka bir çalışmada, semptomatik gonartritli 42-85 yaş aralığında 29 hasta (6 erkek, 23 kadın), 6 ay süreyle rastgele, çift körlü, plasebo kontrollü, çapraz denemelerden oluşan bir çalışmaya alınmıştır. Tedavi grubuna zencefil ekstresi (250 mg Zencefil kapsül, 4x1) verilirken,



plasebo grubuna aynı sayıda, aynı görünüşlü kapsüller verilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde; Zintona EC'nin etkisi çalışmanın ilk üç ayında plasebo ile aynı, fakat 6. ayın sonunda plasebo grubuna göre belirgin bir üstünlük gösterdiği tespit edilmiştir. Zintona EC'nin gonartritli hastalarda diz hareketlerindeki ağrı ve hareket zorluğu ile diz çapını azaltmada etkili olduğu görülmüştür.

Farmakokinetik çalışmalar: Kanüle edilmiş sıçanlarda 6-gingerolün 3 mg/kg dozunda bolus intravenöz uygulanmasını takiben, gingerol plazmadan hızla uzaklaşmıştır. İki kompartmanlı açık bir model üzerinde veriler, yarılanma ömrü 7.23 dakika, total vücut klirensi 16.8 ml/dak/kg ve serum proteinlerine bağlanma oranı % 92.4 olarak açıklanmıştır.

Preklinik güvenlik sınırları:

Akut toksisite: Farelere 2.5 g/kg dozunda oral yolla uygulanan zen-

cefilin kurutulmuş % 80'lik etanolik ekstresi, 10 hayvanın 2'sinde görülen diyare dışında, yan etki ya da mortalite görülmemişken iyi tolere edilmiştir. 3.0 g/kg ve 3.5 g/kg dozlarının verilmesi, uygulamadan sonraki 72 saat içinde istem dışı iskelet kası kasılmalarına bağlı olarak sırasıyla % 20 ve % 30 oranında mortalite ile sonuçlanmıştır.

Zencefil yağı farelerde akut oral LD50: 5 g/kg, tavşanlarda akut dermal LD50: 5g/kg.

Tekrarlanan doz toksisitesi: Bir çalışmada; Arap halk tıbbında afrodisyak olarak kullanılan zencefilin 3 ay süreyle kronik kullanımdaki toksisitesi araştırılmıştır. Morfolojik değişiklikler, organ toksisitesi, hematolojik değişiklikler, ortalama vücut ağırlığına etkileri, hayati organ ağırlıkları, sperm içeriği, sperm motilitesi ve anormalliklerinin rapor edildiği çalışmada, zencefil uygulanan hayvanlarda bu değişiklikler görülmemiştir ve kontrol grubuyla kıyaslandığında yüzde ölüm oranı anlamlı değildir .

Mutajenite: Zencefilin klastojenik etkilerini araştırmak için bir grup erkek fareye (n=5) zencefil su ekstresi oral gavaj yoluyla 0.5, 1, 2, 5 ve 10 g/kg dozunda ve zencefil yağı intraperitoneal olarak 0.625, 1.25 ve 2.5 ml/kg dozunda verilmiştir. Tüm farelere kolşisin enjeksiyonunu takiben, kemik iliği hücrelerinden hazırlanan preparatlarda kromozom hasarı incelenmiştir. Zencefil ekstresinin genotoksisitesi kontrol grubuna göre belirgin olarak daha fazladır (p<0.05), fakat pozitif kontrol ile (siklofosamid 10 mg /kg) kıyaslandığında daha düşüktür.

Zencefil yağının klastojenite derecesi, zencefil ekstresininkinden yüksektir. Zencefil ekstresinde gözlenen marjinal genotoksitenin, zencefilde bulunan pro ve antiklastojenik fraksiyonların kombinasyonundan kaynaklandığı sonucuna ulaşılmıştır.

Çeşitli zencefil bileşenlerinin (örneğin gingeroller, gingerdion ve dehidrogingerdion) yüksek dozları (1mg/ml) primer kültüre alınmış sıçan hepatositlerinde sitotoksik etkiler göstermiştir. Hamilelikte toksisiteyle ilgili herhangi bir kayıt yoktur.





Klinik güvenlik sınırları: Koroner arter hastalığı olan hastalarda kullanılan zencefil (4g/gün, 3 ay süreyle), epinefrin veya ADP ile indüklenen platelet agregasyonunu etkilememiştir ve fibrinolitik aktivite veya fibrinojen seviyelerinde değişiklik gözlenmemiştir. Fakat, zencefilin 10 gramlık tek doz olarak uygulanmasıyla agonistle indüklenmiş platelet agregasyonunda belirgin bir azalma görülmüştür ($p < 0.05$).

Plasebo ile karşılaştırmalı sistematik çalışmalarda, zencefile karşı hiçbir yan etki rapor edilmemiştir. Diğer bazı çalışmalarda düşük seviyede gastrik değişiklikler, baş ağrısı ve uyku hali görüldüğü bildirilmiştir.

Gebelik kusması olan 27 hastaya uygulanan zencefil (4x250 mg/gün, 4 gün boyunca) hiçbir yan etkiye sebep olmamıştır. Bir spontan düşük ve bir yasal istemli düşük vakası (kişisel nedenlerden dolayı) rapor edilmiştir. Zencefil uygulamasından sonra doğan 25 bebekten hiçbirinde yapısal bozukluk görülmemiştir ve bebeklerin tamamının 5 dakika sonraki hayati fonksiyon belirteçlerinin toplam skoru (Apgar skoru) 9-10'dur.

Eczanelerde Satılan Preparatları: Avrupa'da: Travellers (Phillips Yeast, İngiltere), Zintona (GPL, İsviçre). Türkiye'de: Ginger 250 mg kapsül (Adeka)

KAYNAKLAR

Anti-tumor-promoting activities of selected pungent phenolic substances present in ginger. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1999; 18(2):131-9.

Arfeen Z, Owen H, Plummer JL; Ilsley AH, Sorby-Adams RAC, Doecke CJ. A double-blind randomized controlled trial of ginger for the prevention of post-operative nausea and vomiting. *Anaesthesia and Intensive care* 1995; 23: 449-452.

Backon J. Ginger as an antiemetic: possible side effects due to its thromboxane synthetase activity. *Anaesthesia* 1991; 46: 705-706.

Baytop T, Türkiye'de bitkiler ile tedavi (Geçmişte ve Bugün). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları, 1984.

Blumenthal M et al., eds. The Complete German Commission E Monographs. Austin, Texas: American Botanical Council, 1998.

Codex Medicamentarius Gallicus Pharmacopée Française Tome II, Rennes: Imprimeries Oberthur, 1937.

Ding G, Naora K, Hayashibara M, Katagiri Y, Kano Y, Iwamoto K. Pharmacokinetics of [6]-gingerol after intravenous administration in rats. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 1991; 39:1612-4.

Effect of Zingiber Offinale Rosc on lipid peroxidation in hyperlipidemia rats. *Wei Sheng Yan Jiu* 2003; 32(1): 22-3.

ESCOP Monographs. The scientific foundation for herbal medicinal products, Second edition, Completely revised and expanded, Thime, 2003.

Evans WC. Trease and Evans' Pharmacognosy. Thirteenth Edition, Oxford: The Alden Press, 1989.

Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 38: 19-24.

Futrell JM, Rietschel RL. Spice allergy evaluated by results of patch tests. *Cutis* 1993; 52(5): 588-90.

Ginger (Zingiber officinale Rosc.), a dietary supplement, protects mice against radiation-induced lethality: mechanism of action. *Cancer Biother Radiopharm* 2004; 19(4): 422-35.

Hashimoto K, Kase Y, Murata P, Kido T, Nakai Y, Sakakibara L, Higuchi M, Sasaki H, Okada M. Biological and Pharmaceutical Bulletin 2002; 25(9): 1183-7.

Hikino H, Kiso Y, Kato N, Hamada Y, Shioiri T, Aiyama R et al. Antihepatotoxic actions of gingerols and diarylheptanoids. *J Ethnopharmacol*

1985; 14: 31-9.

Influence of Ginger Rhizome (Zingiber officinale Rosc) on Survival, Glutathione and Lipid Peroxidation in Mice after Whole-Body Exposure to Gamma Radiation. *Radiation Res* 2003; 160(5): 584-92.

Martindale The Extra Pharmacopoeia XXIX. London: The Pharmaceutical Press, 1989.

Mascolo N, Jain R, Jain SC, Capasso F. Ethnopharmacologic investigation of ginger (Zingiber officinale). *J Ethnopharmacol* 1989; 27: 129-140.

Miyoshi N, Nakamura Y, Ueda Y, Abe M, Ozawa Y, Uchida K, Osawa T. Dietary ginger constituents, galanals A and B, are potent apoptosis inducers in Human T lymphoma Jurkat cells. *Cancer Letters* 2003; 199(2): 113-9.

Mukhopadhyay MJ, Mukherjee A. Clastogenic effect of ginger rhizome in mice. *Phytother Res* 2000; 14: 555-7.

Mustafa T, Srivastava KC, Jensen KB. Drug development report 9. Pharmacology of ginger, Zingiber officinale *Journal of drug development*, 1993; 6: 25-39.

Opdyke DLJ. Monographs on fragrance raw materials: ginger oil. *Food Cosmet Toxicol* 1979; 12: 901-2.

Qureshi S, Shah AH, Tarig M, Agel AM. Studies on herbal aphrodisiacs used in Arab system of medicine. *Am J Chin Med* 1989; 17(1-2): 57-63.

WHO Monographs on selected medicinal plants. Volume I. World Health Organization, Geneva: 2002.

Wigler I, Grotto I, Caspi D, Yaron M. The effects of Zintona EC (a ginger extract) on symptomatic gonarthrit. *Osteoarthritis Cartilage* 2003; 11(11): 783-789.

Yamahara J et al. Cholagogic effect of ginger and its active constituents. *Journal of Ethnopharmacology* 1985; 13: 217-225.

Yoshikawa M, Hatakeyama S, Taniguchi K, Matuda H, Yamahara J. 6-Gingesulfonic acid, a new anti-ulcer principle, and ginger glycolipids A, B, and C, three new monoacyldigalactosylglycerols, from zingiberis rhizoma originating in Taiwan. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1992; 40(8): 2239-41.

