مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۸، شماره ۳، پاییز ۹۷، صفحات ۲۳۰ تا ۲۳۸

Original Article

تاثیر عصاره آبی زنجبیل (*Zingiber officinale*) بر پروفایل لیپیدی در موش صحرایی نر به دنبال القای استرپتوزوتوسین

طهمورث شهریور[۱]، مختارمختاری[۲]، ولی علیپور[۳]

[۱] دانشجوی دکترای فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران
[۲] استاد فیزیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، کازرون، ایران
[۳] استادیار بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، هرمزگان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی هرمزگان، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *دیابت اختلالات سیستمیک را از طریق تغییر در سطوح لیپید پلاسما و افزایش بیماری های قلبی القاء می‌کند. در این تحقیق، تاثیر عصاره آبی زنجبیل (Zingiber Officinale) بر میزان تغییرات لیپیدی در موش صحرایی نر به دنبال القای استرپتوزوتوسین بررسی شد.*

روش بررسی: *در این مطالعه تجربی، از ۴۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار استفاده شد که به ۶ گروه هفت تایی در قالب گروه‌های کنترل، شاهد دیابتی و تجربی تقسیم شدند. گروه کنترل هیچ تیمار دارویی دریافت نکرد. در گروه شاهد دیابتی، ۷۰mg/kg استرپتوزوتوسین یک بار به صورت درون صفاقی تجویز شد. در گروه تجربی ۱ و ۲، حیوانات به ترتیب ۲۵۰ mg/kg و ۵۰۰ mg/kg عصاره آبی زنجبیل دریافت کردند. در گروه تجربی ۳ و ۴، ابتدا ۷۰mg/kg استرپتوزوتوسین و سپس ۲۵۰ mg/kg و ۵۰۰mg/kg عصاره تجویز شد. سپس، نمونه‌های خونی تهیه و سطوح سرمی تری گلیسرید (TG)، کلسترول تام (TC)، کلسترول LDL و کلسترول HDL اندازه گیری شدند.*

یافته‌ها: *غلظت سرمی تری گلیسرید و کلسترول LDL در گروه شاهد دیابتی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری را نشان داد ($p<۰/۰۵$). برعکس، سطوح سرمی تری گلیسرید و کلسترول LDL در گروه تجربی ۱ نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت. تری گلیسرید در گروه تجربی ۲ نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری را نشان داد.. همچنین کلسترول HDL به طور معنی داری در این گروه افزایش یافت. سطوح سرمی تری گلیسرید و کلسترول LDL در گروه‌های تجربی ۳و ۴ در مقایسه با گروه دریافت کننده استرپتوزوتوسین کاهش معنی داری را نشان دادند. در حالی که غلظت کلسترول HDL در گروه تجربی ۴ به طور معنی داری افزایش داشت ($p<۰/۰۵$).*

نتیجه‌گیری: *خصوصیات آنتی اکسیدانتی عصاره آبی زنجبیل سمیت استرپتوزوتوسین را کاهش می‌دهد و منجر به بهبود پروفایل لیپیدی سرم در بیماران دیابتی می‌شود.*

واژگان کلیدی: *زنجبیل، استرپتوزوتوسین، LDL، HDL، تری گلیسرید، کلسترول تام، رت.*

مقدمه

یکی از عوامل مرگ و میر، افزایش اختلالات لیپیدی است. ترکیبات زیادی اثرات پیشگیری کننده و درمانی در برابر اختلالات لیپیدی دارند (۱). در طی روند دیابت، تغییرات بیوشیمیایی و عملکردهای غیر طبیعی از جمله تغییرات در لیپیدها و تغییر در ماهیت آنتی اکسیدان‌ها رخ می‌دهد (۲). استرپتوزوتوسین (STZ) به عنوان یک ترکیب طبیعی که توسط باکتری استرپتومایسن آکروموژنز تولید می‌شود، در درمان تومورهای جزایر لانگرهانس و در کارهای تحقیقاتی برای ایجاد دیابت استفاده می‌شود (۳،۴). STZ نوعی آنالوگ N-acetylglocosamine است که برای القای دیابت نوع I به

آدرس نویسنده مسئول: کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، مختارمختاری
(**email**: M. Mokhtari246@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۹۶/۸/۷
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۶/۱۱/۲۸

طور تجربی استفاده می‌شود (۵). از طرف دیگر، استرپتوزوتوسین در پلاسما ، کلیه و کبد در افزایش پراکسیداسیون لیپید نقش دارد (۶). یکی از متداول‌ترین مشکلات بیماری دیابت، اختلال در تولید لیپید است که با تغییرات زیاد در لیپید پلاسما و بیماری‌های قلبی – عروقی همراه است. در افراد دیابتی یکی از مشکلات اصلی اختلال در متابولیسم لیپید، افزایش بسیج اسیدهای چرب از بافت چربی و افزایش مقدار اسید چرب آزاد در خون است. در بیماری دیابت، اسیدهای چرب آزاد شده از بافت چربی در طی روند لیپولیز وارد کبد شده و به شکل تری گلیسرید استریفیته می‌شوند (۷). دیابت باعث افزایش پراکسیداسیون لیپیدها، افزایش رادیکال‌های آزاد و کاهش عملکرد آنتی اکسیدان‌ها می‌شود (۹،۸). در طی دیابت، افزایش پراکسیداسیون لیپید با افزایش تری گلیسرید همراه است (۱۰).

گیاه زنجبیل با نام علمی Zingiber officinale از جنس Zingiber از تیره Zingiberaceae است (۱۱، ۱۲). ترکیبات فتوشیمیایی زنجبیل شامل روغن‌های اساسی، ترکیب فنلی، کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها، آلکالوئیدها ، گلیکوزیدها، استروئیدها، ترپنوئیدها، ساپونین‌ها و تانن‌ها هستند که نقش مهمی را در خصوصیات طبی این گیاه بر عهده دارند (۱۳، ۱۴). ترکیبات شیمیایی زنجبیل شامل Gingerol، Shoagol و Gingerdion، پارادول، گالانال A و B، والینوئید و زینجرون هستند. ترکیبات دیگر، کربوهیدرات‌ها، چربی، مواد معدنی، ویتامین‌ها و واکس‌ها هستند. دیگر اجزای ریزوم، شامل روغن فرار، زینجرین و زنجبیل گلیکوزید A-C است. اثرات تازه زنجبیل به دلیل جینجرول‌ها است که یک سری از ترکیبات فنلی است که مهم‌ترین آنها ۶- جینجرول است و اثرات زنجبیل خشک به دلیل شوآگول‌ها است که فرم دهیدراته شده جینجرول‌ها است (۱۵، ۱۶). ترکیب مهم زنجبیل یعنی جینجرول، تحریک دستگاه معده ای – روده‌ای و تهوع، بی حسی و خصوصیات ضد باکتری را نشان می‌دهد (۱۷). یکی از مواد خشک موجود در زنجبیل خشک، شوآگل است. شوآگول فرم هیدراته جینجرول است و نقش مهمی را در عملکرد آن بازی می‌کند (۱۸). شوآگول‌ها غلظت کلسیم درون سلولی را افزایش می‌دهند. برخی از ترکیبات زنجبیل مانند فنولیک و ۶- جینجرول، سلول های سرطان گاستریک را از طریق مکانیسم های مختلف کاهش می‌دهند (۱۹). یکی از ترکیبات موجود در زنجبیل، آنتوسیانین‌ها هستند که ترکیبات آنتی اکسیدانی بسیار قدرتمندی هستند که با مهار سیکلواکسیژنازها و لیپواکسیژنازها می‌توانند باعث سرکوب مسیرهای مرتبط با درد شوند. این ترکیبات می‌توانند از طریق مهار نیتریک اکساید سنتتاز باعث مهار مسیرهای التهابی شده و اثرات ضد دردی خود را نشان دهند (۲۰).

مطالعات نشان می‌دهند که زنجبیل دارای خواص درمانی وسیعی است. اثر ضدالتهابی، ضد آپوپتوزی، و اثر آنتی اکسیدانی قوی در برابر اختلالات قلبی و بیماری‌های تنفسی از خصوصیات آن است. همچنین زنجبیل دارای خاصیت ضد اسپاسم، محرک اشتها، ادرار آور، خلط آور، ضد درد، آرامش بخش، آنتی باکتریال، شل کننده عروق، شل کننده برونش‌ها، محرک موضعی، مسهل و تقویت کننده قوای جنسی است (۱۵، ۱۶). زنجبیل کلسترول خون را کاهش می‌دهد و در درمان بیماری‌های قلبی – عروقی موثر است (۱۷). ترکیبات زنجبیل از جمله جینجرول و شوآگول دارای اثرات فارماکولوژیک مشابه با داروهای غیر استروئیدی ضد التهابی هستند. اینها سبب مهار متابولیسم آراشیدونیک اسید و در نهایت سنتر پروستاگلندین‌ها می‌شوند و به عنوان یک داروی ضد التهابی موثرتر از داروهای مرسوم و با اثرات جانبی کمتر عمل می‌کنند (۲۱،۲۲) . به نظر می‌رسد که زنجبیل سبب کاهش بیان chREBP در کبد می‌شود. این پروتئین تنظیم نسخه برداری متابولیسم چربی‌ها و گلوکز را بر عهده دارد و در تبدیل کربوهیدرات‌های اضافی به تری گلیسرید نقش دارد. کاهش بیان ژن این پروتئین، سبب کاهش بیان ژن پروتئینهای گلوکوژنیک و لیپوژنیک از جمله Acetyl-coa-carboxylase1 (ACCL)، Stearoyl-coa-fatty acid synthase(SCD1) و گلوکز ۶ فسفاتار موثر در گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز و در نتیجه سبب کاهش تجمع چربی در کبد، کاهش تری گلیسرید سرم و بهبود مقاومت به انسولین می‌شود (۲۳). علاوه براین، زنجبیل ادرار خروجی و بازجذب آب در موش‌های دیابتی القاء شده با STZ را کاهش می‌دهد. این نتایج نشان می‌دهد که زنجبیل دارای ظرفیت هیپوگلیسمیا، هیپوکلسترولمیا و هیپولیپیدمیا است. منع کننده‌های آلدوز ردوکتاز یک ظرفیت قابل توجه برای درمان دیابت بدون افزایش خطر هیپوگلیسمیا است. در واقع این منع کننده در زنجبیل وجود دارد که در واقع ترکیباتی مانند اتانول و اتانولیک اسید این عملکرد را انجام می‌دهد (۳،۱۵).

یکی از عوارض عملکرد نادرست لیپیدها، بیماری‌های قلبی – عروقی است که در بیماری دیابت مشاهده می‌شود. از آنجایی که داروهای شیمیایی دارای عوارض شیمیایی فراوانی هستند، نیاز به داروهایی با عوارض کمتر احساس می‌شود. بنابراین تمایل به استفاده از گیاهان دارویی در طب سنتی در درمان

بیماری‌ها باید مد نظر قرار گیرد. لذا در این تحقیق، اثر عصاره آبی زنجبیل بر سوء عملکرد لیپیدی القاء شده توسط استرپتوزوتوسین در موش صحرایی نر بررسی شد.

مواد و روشها

در این مطالعه تجربی از ۴۲ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد Wistar با وزن تقریبی ۱۰±۲۰۰ گرم و در محدوده سنی ۲/۵ تا ۳ ماه استفادهشد. حیوانات به ۶ گروه تقسیم شدند؛ گروه کنترل: حیوانات این گروه تحت تاثیر هیچ گونه استرسی از جمله تزریق دهانی قرار نگرفتند، گروه شاهد دیابتی: حیوانات این گروه ۷۰mg/kg استرپتوزوتوسین یک بار به صورت درون صفاقی در ابتدای دوره ۲ ماهه آزمایش دریافت کردند، گروه تجربی ۱: حیوانات این گروه ۲۵۰mg/kg عصاره آبی زنجبیل روزانه به طور دهانی طی ۲ ماه دریافت کردند، گروه تجربی ۲: حیوانات این گروه ۵۰۰mg/kg عصاره آبی زنجبیل روزانه به طور دهانی طی ۲ ماه دریافت کردند، گروه تجربی ۳: حیوانات این گروه ابتدا ۷۰mg/kg استرپتوزوتوسین و سپس طی یک دوره دو ماهه روزانه ۲۵۰mg/kg عصاره آبی زنجبیل به طور دهانی دریافت کردند، گروه تجربی ۴: حیوانات این گروه ابتدا ۷۰mg/kg استرپتوزوتوسین و سپس طی یک دوره دو ماهه روزانه ۵۰۰mg/kg عصاره آبی زنجبیل به طور دهانی دریافت کردند (۱۵، ۲۶-۲۴). کلیه حیوانات تحت دوره نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و در دمای ۲۲-۲۰ درجه سانتی گراد و رطوبت کافی نگهداری شدند. تغذیه حیوانات مورد مطالعه توسط غذاهای آماده استاندارد و بدون محدودیت در آب و خوراک صورت گرفت (۲۷).

تهیه عصاره آبی زنجبیل

ریزوم تازه زنجبیل از فروشگاه خریداری شد و پس از خشک کردن ریزوم زنجبیل به روش علمی، ریزوم های خشک شده پودر شدند. برای عصاره گیری، پودر وزن شده در دستگاه پرکولاتور قرار داده شد و به میزان کافی اتانول ۷۰ درصد به پودر اضافه شد. عصاره آبی پودر گیاه زنجبیل طی مدت ۲۴ ساعت در ظرفی به صورت قطره قطره جمع شد. در طول مدت عصاره گیری در صورت پایین آمدن حلال، دوباره به آن حلال اضافه می‌شد. پس از گذشت مدت ۲۴ ساعت، عصاره رقیق گیاه زنجبیل آماده شد و در پایان حجم مصرفی اتانول ۷۰ درصد نیز یادداشت شد. در پایان عصاره رقیق گیاه به وسیله دستگاه روتاری تغلیظ شد (۱۸).

سپس در پایان دوره ۲ماهه، حیوانات گروه های آزمایش با استفاده از ترازوی دیجیتالی با دقت ۰۰۱/ گرم وزن کشی شدند. نمونه‌ها به شیوه تصادفی انتخاب شدند. ۴۸ ساعت پس از آخرین تزریق، کلیه حیوانات تحت تأثیر بی هوشی با اتر قرارگرفته و با استفاده از سرنگ ۵ میلی لیتری خون گیری مستقیم از قلب انجام شد و از هر حیوان ۳ تا ۵ میلی لیتر خون جمع آوری شد. تعداد نمونه‌های خونی۴۲ عدد بود که ۲۰ دقیقه در شرایط آزمایشگاهی نگه داری و سپس به مدت ۱۵دقیقه با دور ۵۰۰۰ در دقیقه سانتریفیوژ شدند. سرم از لخته جدا شد و نمونه‌ها برای سنجش آنزیم‌ها و پارامترهای بیوشیمیایی در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند (۱). اندازه گیری تری گلیسرید و و کلسترول تام در سرم بر اساس روش‌های رنگ سنجی آنزیمی انجام گرفت (۲۸). به طور کلی، کلسترول تام به روش آنزیماتیک، کلسترول LDL با روش فریدوال، کلسترول HDL به روش کالریمتریک و تری گلیسرید به روش آنزیماتیک با کیت های مخصوص، فتومتری و با استفاده از کیت پارس آزمون و دستگاه آتوآنالیزور اندازه گیری شدند (۱،۲۹،۳۰). پس از خون‌گیری، با برش زدن ناحیه شکمی، کبد تمام حیوانات جدا و پس از شستشو با سرم فیزیولوژی در ظرف نگهداری بافت حاوی محلول فیکساتور فرمالین ۷۸ درصد قرار داده شدند. فرمالین پس از گذشت ۲۴ ساعت تعویض شد. بافت‌ها برای تهیه اسلاید به آزمایشگاه بافت شناسی ارسال شدند (۳۱).

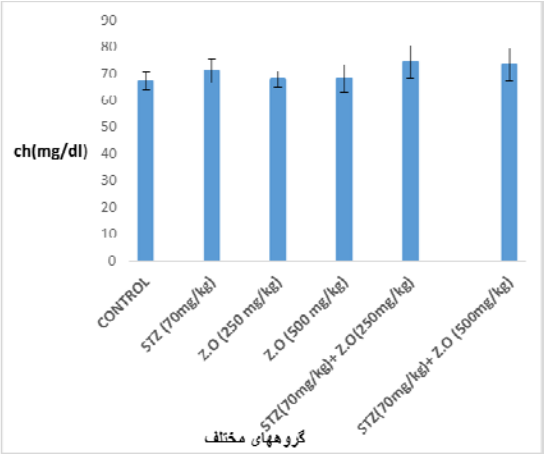
روش آماری

جهت تحلیل داده‌ها از برنامه نرم افزاری SPSS ورژن ۱۶ استفاده شد. ابتدا داده‌های خام به رایانه ها داده شد و آزمون آماری ANOVA بر روی آن‌ها انجام گرفت. به منظور بررسی اختلافات معنی‌دار داده‌ها از تست Tukey-HSD استفاده شد و معنی‌دار بودن اختلاف میانگین‌ها در سطح کمتر از ۰/۰۵ مورد بررسی قرار گرفت. غلظت سرمی تری گلیسرید، کلسترول کل، کلسترول LDL و کلسترول HDL به صورت میانگین ± خطای معیار (Mean±SEM) ارائه شد.

یافته‌ها

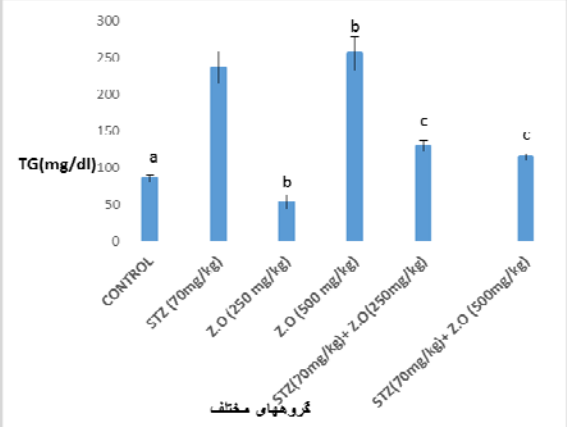
میانگین غلظت سرمی کلسترول تام در گروه شاهد دیابتی (دریافت کننده ۷۰mg/kg) با میانگین غلظت mg/dl ۴/۲۸± ۷۰/۸۶ نسبت به گروه کنترل با مقادیر mg/dl ۳/۲۸±۶۷/۱۴ تفاوت معناداری مشاهده نشد (p>۰/۰۵). گروه‌های تجربی ۱ و ۲ (دریافت کننده ۲۵۰و mg/kg ۵۰۰

عصاره آبی زنجبیل به تنهایی) با میانگین غلظت mg/dl ۶۷/۵۷ ±۲/۲۸ و mg/dl ۶۸±۴/۸۵ در مقایسه با گروه کنترل با مقادیر mg/dl ۶۷/۱۴ ±۳/۲۸ تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (p>۰/۰۵). همچنین میانگین غلظت سرمی کلسترول تام در گروه‌های تجربی ۳ و ۴ (دریافت کننده ۲۵۰ و mg/kg ۵۰۰عصاره آبی زنجبیل و استرپتوزوتوسین) با میانگین غلظت mg/dl ۷۴/۲۹± ۶/۱۴ و mg/dl ۷۳/۲۹±۶/۲۴ در مقایسه با گروه تجربی شاهد دیابتی (mg/dl ۷۰/۸۶±۴/۲۸) تفاوت معنی‌داری نداشت (p>۰/۰۵) (نمودار ۱).

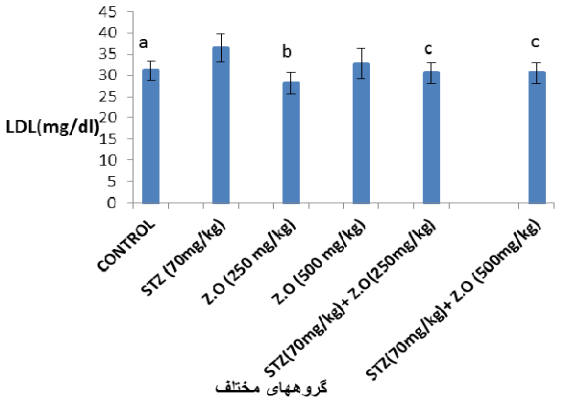


نمودار ۱. تاثیر مقادیر مختلف عصاره آبی زنجبیل برغلظت سرمی کلسترول تام به دنبال القای دیابت توسط استرپتوزوتوسین.
[a] p<۰/۰۵ گروه شاهد دیابتی در مقایسه با گروه کنترل، [b] p<۰/۰۵ گروههای تجربی ۱ و ۲ در مقایسه با گروه کنترل، [c] p<۰/۰۵ گروههای تجربی ۳ و ۴ در مقایسه با گروه شاهد دیابتی

غلظت تری گلیسرید در گروه شاهد دیابتی (دریافت کننده ۷۰mg/kg استرپتوزوتوسین) با میانگین mg/dl ۲۳۶/۱۴±۲۲/۵۷ در مقایسه با گروه کنترل با میانگین mg/dl ۸۵/۵۷±۴/۵۷ افزایش معنی‌داری داشت (p<۰/۰۵). غلظت سرمی تری گلیسرید در گروه‌های تجربی ۱ (دریافت کننده ۲۵۰mg/kg عصاره آبی زنجبیل به تنهایی) با میانگین ۵۳/۷۱±۱۰/۸۵mg/dl در مقایسه با گروه کنترل با میانگین ۸۵/۵۷±۴/۵۷mg/dl کاهش معنی‌داری را نشان داد (p<۰/۰۵). همچنین گروه تجربی ۲ (دریافت کننده ۵۰۰mg/kg عصاره آبی زنجبیل به تنهایی) با میانگین غلظت ۲۵۵/۴۲±۲۳/۸۵mg/dl در مقایسه با گروه کنترل با مقادیر ۵۷/۸۵±۴/۵۷mg/dl افزایش معنی‌داری را نشان داد (p<۰/۰۵). در گروه‌های تجربی ۳ و ۴ (دریافت کننده ۲۵۰ و ۵۰۰ mg/kg عصاره آبی زنجبیل و استرپتوزوتوسین) با میانگین غلظت mg/dl ۱۲۹/۲۸±۷/۷۱ و mg/dl ۱۱۴/۵۸±۴/۲۸ نسبت به گروه تجربی شاهد دیابتی با مقادیر mg/dl ۲۳۶/۱۴±۲۲/۵۷ کاهش معنی‌داری مشاهده شد (نمودار ۲).



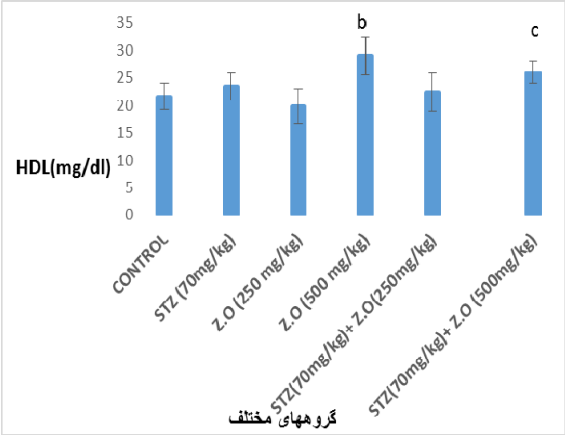
نمودار ۲. تاثیر مقادیر مختلف عصاره آبی زنجبیل برغلظت سرمی تری گلیسرید به دنبال القای دیابت توسط استرپتوزوتوسین
[a] p<۰/۰۵ گروه شاهد دیابتی در مقایسه با گروه کنترل، [b] p<۰/۰۵ گروههای تجربی ۱ و ۲ در مقایسه با گروه کنترل، [c] p<۰/۰۵ گروههای تجربی ۳ و ۴ در مقایسه با گروه شاهد دیابتی



نمودار ۳. تاثیر مقادیر مختلف عصاره آبی زنجبیل برغلظت سرمی کلسترول LDL به دنبال القای دیابت توسط استرپتوزوتوسین
[a] p<۰/۰۵ گروه شاهد دیابتی در مقایسه با گروه کنترل، [b] p<۰/۰۵ گروههای تجربی ۱ و ۲ در مقایسه با گروه کنترل، [c] p<۰/۰۵ گروههای تجربی ۳ و ۴ در مقایسه با گروه شاهد دیابتی

مقایسه میانگین غلظت کلسترول LDL در گروه شاهد دیابتی (دریافت کننده 70 mg/kg استرپتوزوتوسین) با میانگین غلظت mg/dl ۳۶/۴۲± ۳/۲۸در مقایسه با گروه کنترل با مقادیرmg/dl ۳۱/۱۴±۲/۸۶ افزایش معنی‌داری را نشان داد. همچنین در گروه تجربی ۱ (دریافت کننده ۲۵۰mg/kg عصاره

آبی زنجبیل به تنهایی) با میانگین غلظت mg/dl ۲۸/۱±۲/۵در مقایسه با گروه کنترل (mg/dl ۳۱/۱۴±۲/۸۶) کاهش معنی‌داری مشاهده شد (p<۰/۰۵). در گروه‌های تجربی ۳ و ۴ (دریافت کننده ۲۵۰ و ۵۰۰ mg/kg عصاره آبی زنجبیل و استرپتوزوتوسین) با میانگین غلظت mg/dl ۲/۵۷± ۳۰/۵۷ و mg/dl ۲/۵۷± ۳۰/۵۷ نسبت به گروه تجربی شاهد دیابتی با میانگین mg/dl ۳/۲۸±۳۶/۴۲ کاهش معنی‌داری وجود داشت (p<۰/۰۵) (نمودار ۳).



نمودار۴. تاثیر مقادیر مختلف عصاره آبی زنجبیل برغلظت سرمی کلسترول HDL به دنبال القای دیابت توسط استرپتوزوتوسین
[a] p<۰/۰۵ گروه شاهد دیابتی در مقایسه با گروه کنترل، [b] p<۰/۰۵ گروه‌های تجربی ۱ و ۲ در مقایسه با گروه کنترل، [c] p<۰/۰۵ گروه‌های تجربی ۳ و ۴ در مقایسه با گروه شاهد دیابتی

غلظت کلسترول HDL در گروه شاهد دیابتی (دریافت کننده ۷۰mg/kg) با میانگین غلظت mg/dl ۲/۵۸±۲۳/۴۲ نسبت به گروه کنترل با میانگین mg/dl ۲/۴۳±۲۱/۵۷ تفاوت معنی‌داری نداشت (p>۰/۰۵). در گروه تجربی ۲ (دریافت کننده mg/kg ۵۰۰ عصاره آبی زنجبیل به تنهایی) با میانگین غلظت mg/dl ۳/۴۲± ۲۹در مقایسه با گروه کنترل با مقادیر mg/dl ۲/۴۳±۲۱/۵۷ افزایش معنی‌داری دیده شد (p<۰/۰۵). در گروه تجربی ۴ (دریافت کننده ۵۰۰mg/kg عصاره آبی زنجبیل و استرپتوزوتوسین) با میانگین غلظت mg/dl ۲/۱۵ ±۲۶/۸۵نسبت به گروه تجربی شاهد دیابتی با مقادیر mg/dl ۲/۵۸±۲۳/۴۲افزایش معنی‌داری مشاهده شد (p<۰/۰۵) (نمودار ۴).

بحث

در این پژوهش ، تاثیر حفاظتی عصاره آبی زنجبیل با مقادیر ۲۵۰ و ۵۰ mg/kg به مدت ۲ ماه بر سوء عملکرد لیپیدی ناشی از دیابت القاء شده با استرپتوزوتوسین در موش صحرایی نر بالغ مورد بررسی قرار گرفت. غلظت سرمی تری گلیسرید و کلسترول LDL در گروه شاهد دیابتی (دریافت کننده ۷۰mg/kg استرپتوزوتوسین) نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری را نشان داد که به مفهوم اثرات منفی استرپتوزوتوسین بر میزان تری گلیسرید و کلسترول LDL و افزایش آنها است. تری گلیسرید و کلسترول LDL در مقادیر دریافت کننده ۲۵۰mg/kg عصاره آبی زنجبیل نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان دادند. کلسترول HDL در مقادیر دریافت کننده ۵۰۰mg/kg عصاره آبی زنجبیل نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت که نشان دهنده اثرات مثبت زنجبیل با مقادیر ۵۰۰mg/kg دربهبود غلظت سرمی کلسترول HDL است. از طرفی دیگر، زنجبیل با مقادیر ۲۵۰mg/kg در بهبود غلظت سرمی تری گلیسرید و کلسترول LDL نسبت به گروه کنترل نقش دارد. غلظت سرمی تری گلیسرید و کلسترول LDL در گروه‌های دریافت کننده ۲۵۰ و ۵۰۰ mg/kg عصاره آبی زنجبیل و استرپتوزوتوسین نسبت به گروه شاهد دیابتی کاهش معنی‌داری را نشان دادند، در حالی که کلسترول HDL در گروه دریافت کننده ۵۰۰mg/kg عصاره آبی زنجبیل و استرپتوزوتوسین در مقایسه با گروه دریافت کننده استرپتوزوتوسین افزایش معنی‌داری داشت. عصاره زنجبیل در گروه‌های ۲۵۰ و ۵۰۰ mg/kg که استرپتوزوتوسین دریافت کرده بودند در مورد تری گلیسرید نسبت به کلسترول LDL اثرات موثرتری را نشان داد. در مورد تری گلیسرید و کلسترول LDL دوز ۵۰۰ mg/kg اثرات موثرتری در کاهش این فاکتورها را نشان می‌دهد. در مورد کلسترول HDL در دوز ۵۰۰mg/kg اثرات موثری در افزایش HDL نسبت به گروه استرپتوزوتوسین مشاهده شد که نشان دهنده موثر بودن این دوز در افزایش میزان کلسترول HDL است. نتایج نشان می‌دهند که زنجبیل با مقادیر ۲۵۰ و ۵۰۰ mg/kg اثرات منفی استرپتوزوتوسین بر تری گلیسرید و کلسترول LDL را کاهش داده و زنجبیل با مقادیر ۵۰۰mg/kg باعث کاهش اثرات منفی استرپتوزوتوسین بر کلسترول HDL می‌شود. یکی از عوامل تعیین کننده در میزان خطر بیماری‌های عروق کرونر قلب، اندازه گیری LDL به طوراختصاصی است. مقادیر بالای LDL-C در هایپرلیپیدمی و هایپرکلسترولمی ارثی، دیابت قندی کنترل نشده، نارسایی مزمن کلیه و بیماری‌های عروق کرونر قلب دیده می‌شود (۳۲). افزایش HDL در کاهش پیشرفت بیماری‌های قلبی– عروقی نقش دارد (۳۳). تحقیقات مختلف درباره بیماری دیابت نشان

می‌دهد که القای دیابت با تزریق STZ سبب افزایش معنی‌داری در سطح سرمی گلوکز، کلسترول، تری گلیسرید، فاکتورهای کلیوی (اوره، اسیداوریک، کراتی نین) در موش‌های دیابتی نسبت به گروه نرمال می‌شود (۳۴). همچنین تحقیقات نشان داده است میزان LDL و VLDL در موش‌های دیابتی شده به طور معنی‌داری افزایش می یابد، در حالی که میزان HDL در این موش‌ها نسبت به گروه نرمال به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد (۳۵). بیماری دیابت با افزایش در سنتز کلسترول که نتیجه افزایش فعالیت HMGCOA ردوکتاز است، همراه است. افزایش کلسترول در بیماران هیپرلیپیدمیک، احتمالاً به دلیل افزایش در بیوسنتز کلسترول یا به دلیل کاهش کلیرنس آن از خون است (۳۶). افزایش غلظت تری گلیسرید در بیماران دیابتیک مشاهده می‌شود. در این بیماران به دلیل کاهش فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز پلاسما، افزایش مشخصی در میزان تری گلیسرید و VLDL مشاهده می‌شود و درمان دیابت با انسولین با رساندن لیپوپروتئین لیپاز به حد نرمال سبب کاهش میزان تری گلیسرید پلاسما می‌شود (۳۵).

مصرف عصاره زنجبیل به صورت دهانی، تخریب و تغییرات هیستوپاتولوژیکی که توسط کبد چرب intoxication القاء شده است را بهبود می‌بخشد. مطالعات نشان می‌دهند که تزریق اکسی تتراسایکلین افزایش قابل توجهی در کلسترول تام، تری گلیسرید و LDL دارد، در حالی که افزایش قابل توجهی بر روی HDL ندارد و آن را کاهش می‌دهد (۳۷). مطالعات نشان می‌دهند تاثیر زنجبیل بر کاهش کلسترول سرم به دلیل نقش این گیاه در افزایش فعالیت آنزیم کلسترول α۷ -هیدروکسیلاز کبدی است. در نتیجه عمل این مکانیسم، تبدیل کلسترول به اسیدهای صفراوی افزایش و غلظت سرمی کلسترول کاهش می‌یابد. علاوه بر تاثیر زنجبیل بر افزایش تولید صفرا از کلسترول در کبد، افزایش دفع کلسترول و فسفولیپید از طریق دفع پس از مصرف زنجبیل از مکانیسم های احتمالی اثر زنجبیل بر روی کاهش کلسترول سرم تلقی می‌شود. از طرفی دیگر ، زنجبیل با کاهش تولید VLDL در کبد، سبب کاهش تری گلیسرید و کلسترول تام می‌شود. پس به طور کلی ترکیبات موجود در زنجبیل سبب مهار بیوسنتز کلسترول در کبد موش می شود. احتمالا زنجبیل سبب افزایش اندازه ذرات LDL و باعث دفع LDL اکسید می‌شود و کاهش دهنده برداشت آنها توسط ماکروفاژها است و از آتروژنز جلوگیری می‌کند (۲۳). مطالعات نشان می‌دهند که رفتار عصاره متانولی زنجبیل، کاهش قابل توجهی در افزایش القاء شده فروکتوز در سطوح لیپیدی، وزن بدن، هایپرگلیسمیا و هایپر انسولینوما دارد. نتایج پیشنهاد می‌دهند که عصاره متانولی زنجبیل اثر بیشتری در مقایسه با عصاره اتیل استات بر هایپرلیپیدمی القاء شده توسط فروکتوز در ارتباط با مقاومت انسولین ایجاد می‌کند. Kadnur و همکارانش در سال ۲۰۰۶ گزارش دادند که این فعالیت ها در ارتباط با ترکیب ۶- جینجرول در عصاره زنجبیل است. به طور کلی زنجبیل با مقادیر بیشتر از۵۰۰mg/kg، باعث کاهش قابل توجهی در کلسترول سرم می‌شود. در صورتی که هیچ تغیر قابل توجهی در تری گلیسریدهای سرم در سطوح کمتر و بیشتر از مقادیر عنوان شده، مشاهده نمی‌شود (۳۸،۳۹). مطالعات بر روی موش‌ها نشان می‌دهند که زنجبیل به طور قابل توجهی پراکسیداسیون لیپیدها را کاهش و آنزیم های آنتی اکسیدانی مانند گلوتاتیون را افزایش می‌دهد. همچنین زنجبیل با اثر بر روی کبد باعث کاهش کلسترول می‌شود. احتمالا تبدیل کلسترول به اسیدهای صفراوی را تحریک کرده و دفع انها را افزایش می‌دهد. اثر زنجبیل در پایین آوردن تری گلیسرید خون ممکن است هم از طریق افزایش میزان و هم فعالیت لیپوپروتئین لیپاز عروقی باشد که باعث می‌شود تری گلیسریدهای موجود در عروق خونی تجزیه شده و سبب کاهش تری گلیسریدها در پلاسما شود (۴۰). Helal و همکارانش در سال ۲۰۱۲ عنوان کردند عصاره آبی زنجبیل با میزان ۱۲۵mg/kg به طور قابل توجهی تغییراتی را در تری گلیسرید، کلسترول LDL، کلسترول HDL و کلسترول تام در مقایسه با گروه کنترل را نشان می‌دهد. Bahandari و همکارانش در سال ۲۰۰۵ گزارش دادند که عصاره اتانولی زنجبیل به طور قابل توجهی سطوح سرمی کلسترول تام و تری گلیسرید را کاهش می‌دهد، در حالی که سطوح سرمی HDL در مقایسه با گروه‌های دریافت کننده STZ افزایش می‌یابد. Furhman و همکارانش در سال ۲۰۰۰ عنوان کردند که عصاره اتانولی زنجبیل سطوح سرمی کلسترول را کاهش می‌دهد (۳۷). Sharma در سال ۱۹۹۷ گزارش داد که عصاره زنجبیل گلوکز خون و لیپیدهای سرم را کاهش می‌دهد. سموم مختلف باعث آسیب‌های مختلف از جمله افزایش آنزیم‌های کبدی و سطوح بیلی روبین در سرم می‌شوند که سطوح پروتئین سرم را تغیر می‌دهد و باعث ورم کردن و ضعیف شدن کبد می‌شود. زمانی که از نظر آنزیمی سلول‌های فعال لیز و تخریب می‌شوند، آنزیم‌های مختلف به درون سرم آزاد می‌شوند. نتایج نشان می‌دهند که زنجبیل به سمیت کبدی توسط افزایش دادن ترشح صفرا و اثرات مهار کنندگی قوی

واکنش نشان می‌دهد. اثرات حفاظت کبدی عصاره خام زنجبیل بر روی پارامترهای سمی کبد از قبیل آنزیم‌ها، پروتئین‌ها و پرواکسیداسیون لیپیدی است. Taourel و همکارانش در سال ۱۹۹۲ گزارش کردند که MDA در نتیجه پراکسیداسیون لیپیدی افزایش می‌یابد. زنجبیل توانایی افزایش سطوح گلوتاتیون و پری اکسیداسیون لیپید را کاهش می‌دهد. زنجبیل به میزان ۳۰۰mg/kg کاهش در سطوح MDAدر بافت‌های کبدی را باعث می‌شود (۴۱). زنجبیل در کاهش هایپرلیپیدمی ایجاد شده توسط آترواسکلروزیز نقش دارد. آزادسازی اسیدهای چرب موجب تجمع در کبد و باعث تحریک کبد برای سنتز و رها سازی VLDL و هایپرتری گلیسرید می‌شود. عصاره تازه زنجبیل سطوح لیپیدی افزایش یافته در موش‌هایی را که توسط دیابت القاء شده توسط STZ افزایش یافته‌اند، را کاهش می‌دهد. عصاره متانولی زنجبیل سطوح افزایش یافته گلیسین و لیپید را که در ارتباط با هایپرلیپیدمیا است را در مقایسه با عصاره اتیل استات بهتر کاهش می‌دهد (۳۸). در مطالعات صورت گرفته توسط Goyal و همکارانش، عصاره زنجبیل سطح کلسترول تام، تری گلیسرید، LDL و VLDL را کاهش می‌دهد، ولی بر روی HDL تغییرات معنی‌داری را نشان نمی‌دهد. در پژوهش صورت گرفته توسط Bhandari و همکارانش، عصاره اتانولی زنجبیل بر دیس لیپیدمی ناشی از دیابت در موش‌های دیابتی القاء شده توسط STZ اثر دارد و باعث کاهش کلسترول تام، تری گلیسرید، LDL و VLDL و افزایش قابل توجهی در میزان HDL می‌شود. مکانیسم دیگر عمل زنجبیل کاهش تری گلیسرید سرمی، احتمالا از طریق افزایش بیان و فعالیت لیپوپروتئین لیپاز عروقی است. این امر سبب افزایش تجزیه تری گلیسریدهای موجود در عروق شده و در نتیجه میزان آنها در خون کاهش می‌یابد. مطالعات نشان می‌دهند که عصاره متانولی ریشه زنجبیل به طور معنی‌داری اثر فروکتوز را در افزایش سطح لیپید، افزایش وزن بدن و هیپرگلیسمی را مهار می‌کند (۲۳). توانایی زنجبیل در هیپوگلیسمیک، هیپوکلسترولمیک و هیپولیپیدمیک و اثر آنتاگونیستی آن برروی پروتئین اوره و کاهش وزن ناشی از دیابت القاءشده توسط STZ در موش مورد بررسی قرار گرفته است.

مطالعات نشان می‌دهند که تزریق عصاره خام به موش‌های صحرایی، کلسترول و تری گلیسرید را کاهش می‌دهد (۴۲). Ahmed و همکارانش در سال ۱۹۹۷ عنوان کردند که زنجبیل به طور موثری سطوح لیپید سرم را کاهش می‌دهد (۴۳). مطالعات نشان می‌دهند عصاره آبی زنجبیل با میزان ۵۰۰mg/kg به طور موثری تری گلیسرید و کلسترول را در موش‌های دیابتی القاء شده با STZ کاهش می‌دهد و این مطالعات مشابه نتایجی است که قبلا بر روی گروه‌های دریافت کننده STZ صورت گرفته است. Mascolo در سال ۱۹۸۹ گزارش داد عصاره زنجبیل به میزان ۱۰۰ یا ۳۰۰ mg/kg به طور قابل توجهی کاهش دهنده تری گلیسرید در خرگوش‌های طبیعی است (۴۴). Al-Amin و همکارانش در سال ۲۰۰۶ در موش‌های دیابتی القاء شده با STZ، عصاره آبی زنجبیل با میزانmg/kg ۵۰۰ به طور درون صفاقی برای ۷ هفته تجویز کردند. آنها و مطالعات دیگر نشان دادند که این مقدار از زنجبیل اثر قابل توجهی در کم کردن گلوکز سرم، کلسترول و سطوح تری گلیسرید در موش‌های دیابتی شده دارد (۳،۱۵،۴۴). زنجبیل با میزان ۵۰۰mg/kg به طور موثری اثرات سمی STZ را کاهش می‌دهد، در حالی که در مقادیر ۵۰mg/kg نتایج متفاوتی را نشان می‌دهد (۴۴).

پژوهش حاضر نشان داد تجویز خوراکی عصاره آبی زنجبیل در مدل‌های مبتلا به سوء عملکرد لیپیدی در موش های صحرایی می‌تواند موجب تغییرات مطلوب و سودمند شود و با انجام پژوهش‌های بیشتر در صورت تایید نتایج فوق افزودن عصاره آبی زنجبیل به رژیم غذایی افراد مبتلا به سوء عملکرد لیپیدی توصیه می‌شود.

REFERENCES

1. Moghadam Nia D, Mokhtary M, KhatamSaz S. Effects of aqueous extract of Glycyrrhiza Glabra root Against lipid dysfunction and hepatic tissue changes induced by thioacetamed in male rats. the journal of animal physiology and development. Journal Of Biological Sciences 2016;9:1-8.

2. Francés DE, Ronco MT, Monti JA, Ingaramo PI, Pisani GB, Parody JP, et al. Hyperglycemia induces apoptosis in rat liver through the increase of hydroxyl radical: new insights into the insulin effect. J Endocrinol 2010;205:187-200.

3. Ahangarpour A, Zamaneh HT, Jabari A, Malekshahi Nia H, Heidari H. Antidiabetic and hypolipidemic effects of Dorema aucheri hydroalcoholic leave extract in streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetes in male rats. Iran J Basic Med Sci 2014;17:808-14.

4. Sayidi BM, Mohammadzadeh M, Ilkhanipour M. Effect of Aspirin and Aspirin-Phosphatidylcollin Complex on Some Biochemical and Behavioral Factors in Streptozotocin-Induced Rats. Urmia University. Thesis for a Master's degree in animal physiology, 2013.

5. Harald R, Walfish PG, Thorsten S, Braun J, Reinhard F, Jurgen He, et al. Usadel and Klaus Badenhoop(2007).CTLA4 Alanin-17 confers Genetic suscebtibility to Graves Disease and type 1 Diasbetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2008:1143-46.

6. Morel DW, Chisolm GM. Antioxidant treatment of diabetic rats inhibits lipoprotein oxidation and cytotoxicity. J lipid Res 1989;30:1827-34.

7. Kasper K, Braunwald E, Fauci A, Houser S, Longo D, Jamson JL. Harisons Principale of Internal medicine. 16th ed, New York; MC Grow 2002;2:2125-79.

8. Wolf SP. Diabetes mellitus and free radical, transition metods and oxidative stress in the etiology of diabetes mellitus and complications. Br Med Bull 1993;49:642-52.

9. Desco MC, Asensi M, Marquenz R, Martinez-Valls J, Vent M, Pollard FV, et al. Xanthine oxidase is involved in free radical production in type-1 diabetes:protection by allopurinol. Diabetes 2002;51:118-24.

10. Anwar MM, Meki AR. Oxidative Stress in Streptozotocin – induced Diabetic Rats: Effecs of Garlic Oil and Melatonin . Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 2003;135:539-47.

11. Haghighi MK ،Tuliyat T . ginger(Zingiber officinale Roscoe) and Unconventional treatments. J Med Plants 2001:1-10

12. Gupta Sk, Anand Sharma. Medicinal properties of Zingiber officinale Roscoe - A Review. IOSR J Pharm Biol Sci 2014;9:124-9.

13. Sasidharan I, Menon AN. Comparative Chemical Composition And Antimicrobial Activity Fresh & Dry Ginger Oils (Zingiber Officinale Roscoe). Int J Curr Pharm Res 2010;2:40-3.

14. Adel P, R Prakash. Chemical composition and antioxidant operties of ginger root (Zingiber officinale). J Med Plants Res 2010;4:2674-9.

15. Gerald B. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (Zingiber officinale Roscoe): A review of recent research. Food Chem Toxicol 2008;46:409-20.

16. Muhammad Riaz Ur Rehman, M Akram, Akhtar Naveed, Muhammad Asif. Zingiber officinale Roscoe (pharmacological activity). J Med Plants Res 2011;5:344-8.

17. Omoya FO, Akharaiyi FC. Mixture of Honey and Ginger Extract for Antibacterial Assessment on Some Clinical Isolates. Int Res J Pharmaceut 2012;2:127-32.

18. Dadfar F, Hosseini SE, Bahaoddini A. A review of phytochemical, pharmacological and physiological properties of ginger (zingiber officinale). J Clin Exc 2014;3:72-86.

19. Gharib S, Bahaoddini A, Vatanparast J, Moein M. Effect of alcoholic extract of ginger (Zingiber Officinale Roscoe) on mechanical activity of isolated jejunum of male rat. Physiol Pharmacol 2015;18:406-15.

20. Hasanin P, Gamar A. Effect of Zingiber officinalis Rosethanol Extract on Hyssine-induced Antinociceptive Activity in Male Rats. J Med Plants 2014;2:172-9.

21. Charlier C, Michaux C. Dual inhibition of cyclooxygenase-2(COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs. Eur J Med Chem 2003;38:645-59.

22. Raji Y, Udoh US. Anti-Inflammatory And Analgesic Properties Of The Rhizome Extract Of Zingiber Officinale. Afr J Biomed Res 2002;5:121-4.

23. Arablou T, Aryaeian N. The effect of ginger on glycemia and lipid profile. RJMS 2014;21:94-103.

24. Norina A, Nur Zakiah MS. Protective Effect of the Ethanol Extract of Zingiber officinale Roscoe on Paracetamol Induced Hepatotoxicity in Rats. JSKM 2004;2:85-95.

25. Vinagre AS, Rönnau ADSRO, Pereira SF, Silveira Lud, Wiilland EdF, Suyenaga ES. Anti-diabetic effects of Campomanesia xanthocarpa (Berg) leaf decoction. Braz J Pharm Sci 2010;46:169-77.

26. Gajdosik A, Gajdosikova A, Stefek M, Navarova J, Hozova R. Streptozotocin-Induced Experimental Diabetes in Male Wistar Rats. Gen Physiol Biophys 1999;18:54-62.

27. Ashraf H, Zare S, Farnad N. The effect of aqueous extract of barberry fruit on liver damage in streptozotocin - induced diabetic rats. J Shahrekord Univ Med Sci 2014;15:1-9.

28. Shirali S, Bathayi SZ, Nakhjavani M, Ashoori MR. Effects of saffron (Crocus Sativus L.) aqueous extract on serum biochemical factors in streptozotocin-induced diabetic rats. Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants 2012;28:293-308.

29. Fadairo EA, Otite-Douglas MI. Effect of H. sabdariffa Extract on Crude Oil Linked Biochemical Alterations in the Rabbit (Oryctalagus cuniculus). BBRA 2015;12:1095-103.

30. Zarei MA, Eftekhary H, Aqhababa H. Effect of hydroalcoholic extract of Zataria multiflora Bioss on serum lipids levels in high cholesterol diet fed Rats. HMS 2014;19:218-23.

31. Fatehi F, Taghavi NM, Hasanshahi GH, Hoseini J, Jamali Z. Evaluation of effects of angi-pars on kidney,brain and liver tissue of chronic diabetic rats. J Rafsanjan Univ Med Scie 2013;12:185-94.

32. Dashty M, Motazacker MM, Levels J, Mahmoudi M, Peppelenbosch MP, Rezaee F, et al."Proteome of human plasma very low-density lipoprotein and low-density lipoprotein exhibits a link with coagulation and lipid metabolism." Thromb Haemost 2014;23:518-30.

33. Kapur NK, Ashen D, Blumenthal RS. High density lipoprotein cholesterol: an evolving target of therapy in the management of cardiovascular disease. Vasc Health Risk Manag 2008;4:39-57.

34. Eidi A, Eidi M, Esmaili E. Antidiabetic effect of garlic (Allium Sativum L.)in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. Phytomedicine 2006;13:624-9.

35. kasiappan R, subbaih R, Sormuthu S. Antihyperlipidemic effect of Eugenia jambolana seed kernel on streptozotocin-induced diabetes in rats. Food Med Toxicol 2006;17:1-14.

36. Kaviarasam KM, Arjuna MV, Pugalendi K. Lipid profile, oxidant-antioxidant status and glycoprotein components in hyperlipidemic patients with/without diabets. Clinical chimica Acta 2005;362:49-56.

37. Helal E. Effect of Zingiber officinale on fatty liver induced by oxytetracycline in albino rats. The Egyptian Journal of Hospital Medicine 2012;46:26-42.

38. Kadnur SV, Goyal RK . Beneficials effects of zingiber officinals Rosco on fructose induced hyper lipidemia and hyper insulinemia in rats. Indian J Exp Biol 2005;43:1161-4.

39. Thomson M, Al-Qattan KK, Al-Sawan SM, Alnaqeeb MA, Khan I, Ali M. The use of ginger (Zingiber officinale Rosc.) as a potential anti-inflammatory and antithrombotic agent. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2002;67:475-8.

40. Naderi Z, Mozaffari-Khosravi H, Dehghan A, Fallah Hosseini H, Nadjarzadeh A. The Effect of Ginger (Zingiber Officinale) Powder Supplement on Pain in Patients with Knee Osteoarthritis: a Double-Blind Randomized Clinical Trial. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2012;20:657-67.

41. Rahuman AA, Gopalakrishnan G, Venkatesan P, Geetha K, Bagavan A. Mosquito larvicidal activity of isolated compounds from the rhizome of Zingiber officinale. Phytother Res 2008;22:1035-9.

42. Farzin D, Fathiazad F, Fazellian M. Antidepressant Effect of Methanolic Ginger Extract in Diabetic Mice Using Forced-Swim Test. J Mazand Univ Med Sci 2013;23:208-20.

43. Ezeonu CS, Egbuna PA. Antihepatotoxicity studies of crude Extract of zingiber officinals on CCL4 induced toxicity and comparison of the Extract fraction D hepatoprotective capacity. Reserch journal of medical sciences 2011.

44. Al-Amin ZM, Thomson M, Al-Qattan KK, Peltonen-Shalaby R, Ali M. Anti-diabetic and hypolipidaemic properties of ginger (Zingiber officinale) in streptozotocin-induced diabetic rats. Br J Nutr 2006;96:660-6.