

## Research Paper

# Effect of Hydro-Alcoholic Extract of Ginger Rhizome on Blood Factors in Acetaminophen-Induced Liver Toxicity in Mice

Mehrnoosh Nayebyazdi<sup>1</sup>, Akbar Soleimani<sup>2</sup>, \*Omid Gholami<sup>3</sup>

1. MA Student, Department of Animal Physiology, Faculty of Animal Sciences, Kashmar Branch, Islamic Azad University, Kashmar, Iran.
2. Assistant Professor, Department of Animal Sciences, Faculty of Animal Sciences, Kashmar Branch, Islamic Azad University, Kashmar, Iran.
3. Assistant Professor, Department of Pharmacology, School of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.

**Citation:** Nayebyazdi M, Soleimani A, Gholami O. [Effect of Hydro-Alcoholic Extract of Ginger Rhizome on Blood Factors in Acetaminophen-Induced Liver Toxicity in Mice (Persian)]. Journal of Sabzevar University of Medical Sciences. 2016; 23(3):416-421.



Received: 18 Mar. 2016

Accepted: 21 May 2016

## ABSTRACT

**Background** The research has shown that some plant extracts have protective effects on hepatocytes. This study examined the effects of ginger on hepatotoxicity. Administration of ginger can reduce blood glucose, triglycerides, cholesterol, antioxidant, blood pressure, and heart rate and it has anti-inflammatory effect.

**Materials and Methods** Thirty-six female NMRI mice were randomly divided into 6 groups. Group I as a control group received ethanol 20%. Group II, as an intoxicated control group treated with acetaminophen (500 mg/kg BW). In groups III and IV, extract of ginger rhizome (GR) 20 and 40 mg/kg BW was administered, respectively. In the groups V and VI, extract of ginger 20 and 40 mg/kg BW along with acetaminophen (500 mg/kg BW) was administered, respectively. At the end of trial, blood samples were taken. SAS 2001 software was used for data analysis with significant level set at  $P < 0.05$ .

**Results** Ginger extract with the dosages of 20 and 40 mg/kg BW reduced serum glucose, cholesterol, and triglyceride significantly.

**Conclusion** Ginger extract has the potential for decreasing glucose and fat and prevents liver damages. These results obviously need further investigation.

### Key words:

Acetaminophen,  
Ginger rhizome,  
Liver toxicity

\* Corresponding Author:

Omid Gholami, PhD

Address: Department of Pharmacology, School of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.

Tel: +98 (51) 44446070

E-mail: dromidgholami@yahoo.com

## بررسی عصاره هیدروالکلی ریزوم زنجبیل بر روی فراسنجه‌های خونی در مسمومیت کبدی ناشی از استامینوفن در موش سوری

مه‌رنوش نایب‌یزدی<sup>۱</sup>، اکبر سلیمانی<sup>۲</sup>، امید غلامی<sup>۳</sup>

- ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی حیوانی، دانشکده علوم دامی، واحد کاشمر، دانشگاه آزاد اسلامی، کاشمر، ایران.  
 ۲- استادیار، گروه علوم دامی، دانشکده علوم دامی، واحد کاشمر، دانشگاه آزاد اسلامی، کاشمر، ایران.  
 ۳- استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.

### چکیده

تاریخ دریافت: ۲۸ اسفند ۱۳۹۴  
 تاریخ پذیرش: ۰۱ خرداد ۱۳۹۵

**اهداف:** تحقیقات نشان داده است که عصاره برخی گیاهان اثر حفاظتی مؤثری بر روی سلول‌های کبدی در برابر سموم و عوامل اکسیدان دارد. گیاهی که در این پژوهش اثر آن بر روی مسمومیت کبدی بررسی می‌شود، گیاه زنجبیل است. از اثرات زنجبیل بر بدن می‌توان به کاهش گلوکز خون، تری‌گلیسیرید، کلسترول، آنتی‌اکسیدانت، فشارخون و ضربان قلب و ضد التهاب اشاره کرد.

**مواد و روش‌ها:** ۳۶ سر موش سوری نژاد NMRI در شش گروه به‌صورت تصادفی توزیع شد. به تیمار اول به‌عنوان شاهد سالم، سرم فیزیولوژی و به تیمار دوم به‌عنوان شاهد مسموم، استامینوفن ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تجویز شد. به تیمارهای سوم و چهارم به‌ترتیب عصاره ریزوم زنجبیل با غلظت‌های ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و به تیمارهای پنجم و ششم عصاره ریزوم زنجبیل به‌ترتیب ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن همراه با استامینوفن ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تجویز شد. در پایان دوره برای سنجش متغیرهای بیوشیمیایی، خون‌گیری از قلب انجام شد. داده‌های به‌دست‌آمده با استفاده از نسخه ۲۰۰۱ نرم‌افزار SAS با سطح معناداری  $P < 0/05$  تجزیه و تحلیل شد.

**یافته‌ها:** عصاره زنجبیل به‌ترتیب با غلظت ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن باعث کاهش معناداری در میزان غلظت گلوکز و کلسترول و تری‌گلیسیرید شد.

**نتیجه‌گیری:** با در نظر گرفتن یافته‌ها مشخص شد که زنجبیل پتانسیل بالقوه‌ای برای کاهش قند و چربی خون و جلوگیری از آسیب‌های کبدی دارد. البته اثبات این نظریه به مطالعات بیشتری می‌طلبید.

### کلیدواژه‌ها:

استامینوفن، ریزوم زنجبیل، مسمومیت کبدی، موش سوری

### مقدمه

استفاده از گیاهان دارویی برای درمان بیماری‌ها از دیرباز در جوامع بشری معمول بوده و تا حدود نیم‌قرن پیش گیاهان از مهم‌ترین منابع تأمین دارو برای درمان دردها به‌شمار می‌رفتند [۱]. کبد اصلی‌ترین اندام در اعمال متابولیسمی و ترشحی و خارج‌کردن سموم از بدن است [۲].

در حال حاضر تعداد داروهایی که برای درمان اختلالات کبدی استفاده می‌شوند، بسیار کم هستند و عوارض قابل‌توجهی نیز دارند. مصرف استامینوفن نیز به‌طور روزبه‌روز افزایش می‌یابد و آگاهی اکثر پزشکان از عوارض مسمومیت با این دارو و جزئیات درمان آن کافی نیست؛ از این رو باید از روش‌ها و مواد بهتری استفاده شود که هم طبیعی بوده و هم از کبد در برابر مسمومیت حفاظت کند [۳].

زنجبیل با نام علمی *Zingiber officinale* از تیره زنجبیل و از راسته آلبومینه است. از اثرات زنجبیل بر بدن می‌توان به کاهش گلوکز خون، تری‌گلیسیرید، کلسترول، آنتی‌اکسیدانت، فشارخون و ضربان قلب و ضد التهاب اشاره کرد [۴]. به دلیل اینکه زنجبیل ترکیبات آنتی‌اکسیدانی دارد، این احتمال وجود دارد که بتواند از سمیت کبدی ناشی از استامینوفن جلوگیری کند [۵]. از اثرات زنجبیل می‌توان به کاهش فعالیت ترمبوکسان در پلاکت‌ها، مهار پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها، خاصیت ضدسرطانی و ضدمیگرنی اشاره کرد [۶].

گیاهان دارویی همانند داروهای صنعتی ممکن است با داشتن اثرات جانبی ناخواسته باعث ایجاد آسیب‌های بافتی جبران‌ناپذیری شوند. از این رو لازم است آزمایش‌های مختلفی با غلظت‌های متفاوت مصرف نیز بر روی مدل‌های حیوانی انجام

\* نویسنده مسئول:

دکتر امید غلامی

نشانی: سبزوار، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی.

تلفن: ۰۷۰ ۴۴۴۴۶۰۷۰ (۵۱) ۹۸+

پست الکترونیکی: dromidgholami@yahoo.com

با نسبت ۱ به ۴ با متانول ۷۰ درصد مخلوط شد. بعد از آن با کاغذهای صافی بزرگ و کوچک، فیلتراسیون دقیق انجام گرفت. عصاره خالص در حمام بافتی در دمای ۵۰ درجه سانتی گراد قرار گرفت تا الکل آن کاملاً تبخیر شود [۹].

### روش اجرای آزمون

در این تحقیق تیمارهای آزمایشی به شش گروه شش‌تایی به صورت زیر تقسیم شدند:

تیمار ۱: گروه شاهد، تیمار ۲: استامینوفن با غلظت ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، تیمار ۳: زنجبیل با غلظت ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، تیمار ۴: زنجبیل با غلظت ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، تیمار ۵: زنجبیل با غلظت ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و استامینوفن با غلظت ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و تیمار ۶: زنجبیل با غلظت ۴۰ میلی‌گرم و استامینوفن با غلظت ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم. ۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق، از همه گروه‌ها خون‌گیری شد [۱۰].

### محاسبات آماری

تجزیه آماری داده‌های مربوط به متغیرهای خونی تیمارهای آزمایشی با نسخه سال ۲۰۰۱ نرم‌افزار SAS و رویه GLM و در قالب طرح کاملاً تصادفی و مقایسه میانگین‌ها با آزمون توکی کرانر انجام شد.

شود تا علاوه بر شناخت اثرات مفید دارو، اثرات مضر آن در بافت‌ها و اندام‌های مختلف و میزان مصرف دقیق و غیرسمی آن نیز مشخص شود [۷]. از طرفی دیگر آسیب کبدی از اختلالاتی است که در حیوانات مختلف و انسان به دلایل گوناگونی ایجاد می‌شود. در سال‌های اخیر محققان در این باره تحقیقاتی انجام داده‌اند [۸].

### مواد و روش‌ها

به منظور انجام آزمایش از موش‌های سوری ماده بالغ با نام علمی (NMRI) نژاد انماری در محدوده وزنی  $25 \pm 5$  گرم که در محل خانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی سبزوار استفاده شد. موش‌های سوری ماده از مؤسسه سرم‌سازی رازی مشهد خریداری شدند. این حیوانات در شرایط دمایی  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و رطوبت  $45 \pm 5$  درصد، سیکل روشنایی (تاریکی) ۱۲ ساعت در قفس‌های مخصوص در بستری از پوشال نگهداری شدند.

### روش آسانس‌گیری

پس از تهیه ریزوم گیاه زنجبیل از فروشگاه محلی و شناسایی دقیق آن‌ها، ناخالصی‌های احتمالی موجود جدا شد. ریزوم گیاه خشک‌شده مزبور کاملاً آسیاب شد و به صورت پودر درآمد. سپس

1. Natural Mouse Research Institutes (NMRI)

جدول ۱. مقایسه متغیرهای خونی.

تیمارها	گلوکز Mg/dl	کلسترول Mg/dl	تری‌گلیسیرید Mg/dl
۱	<sup>a</sup> ۱۴۵/۰۷۰	<sup>a</sup> ۱۲۴/۴۲۷	<sup>a</sup> ۱۲۴/۴۷۷
۲	<sup>b</sup> ۴۷۳/۱۲۹	<sup>a</sup> ۱۲۴/۹۰۳	<sup>c</sup> ۹۹/۸۰۰
۳	<sup>b</sup> ۱۳۲/۹۶۷	<sup>b</sup> ۷۸/۰۹۷	<sup>c</sup> ۸۸/۱۲۳
۴	<sup>b</sup> ۱۲۶/۸۴۷	<sup>c</sup> ۴۷/۹۳۳	<sup>c</sup> ۷۷/۵۴۰
۵	<sup>c</sup> ۱۱۶/۸۹۰	<sup>b</sup> ۵۸/۳۶۷	<sup>b</sup> ۹۶/۸۰۰
۶	<sup>b</sup> ۱۳۱/۵۷۵	<sup>b</sup> ۸۸/۵۵۵	<sup>ab</sup> ۱۰۹/۳۶
SEM	۲/۱۵	۵/۸۷	۶/۳۲
P-value	<۰/۰۱	<۰/۰۱	<۰/۰۱

حروف غیرمشابه در هر ستون بیانگر تفاوت معنادار آماری است.

تیمار ۱: گروه شاهد سرم فیزیولوژی، تیمار ۲: استامینوفن با غلظت ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، تیمار ۳: زنجبیل با غلظت ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، تیمار ۴: زنجبیل با غلظت ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، تیمار ۵: زنجبیل با غلظت ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و استامینوفن با غلظت ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، تیمار ۶: زنجبیل با غلظت ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و استامینوفن با غلظت ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم.

SEM: اشتباه معیار میانگین

P-value: سطح معناداری

## یافته‌ها

عروقی است که در نتیجه هیدرولیز تری گلیسیریدها سبب کاهش آن‌ها در پلاسما می‌شود [۲۰]. احتمالاً به علت وجود فلائوئیدهای موجود در این گیاه از جمله لوتئین، کاهش لیپیدها به دنبال کاهش لیپوپروتئین‌ها ثابت شده است [۲۱].

## بحث

عصاره زنجبیل باعث کاهش مقدار گلوکز و کلسترول و تری گلیسیرید شد. زنجبیل روی مسمومیت کبدی ناشی از استامینوفن تأثیر مثبت داشت و باعث کاهش معنادار میزان گلوکز و کلسترول و تری گلیسیرید شد [۲۲]. احتمال دارد یکی از سازوکارهای حفاظتی این گیاه خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن باشد که مانع فعالیت رادیکال‌های آزاد توسط سیستم سیتوکروم P-450 می‌شود، یا اینکه باعث افزایش ذخایر گلوکوتائون احیا در کبد می‌شود [۲۳].

## تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد خانم مهرنوش نایب‌یزدی در گروه فیزیولوژی حیوانی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کاشمر است. به حکم وظیفه، از تمام عزیزانی که ما را در این تحقیق یاری کردند، صمیمانه تشکر می‌کنیم. از دانشگاه علوم پزشکی سبزوار و کارشناسان واحد آموزشی به ویژه سرکار خانم‌ها حقیقی و نصرآبادی و فرامرزی نهایت تشکر را داریم. همچنین از شرکت دارویی تولید مواد اولیه داروپخش (واحد مشهد) که استامینوفن را رایگان در اختیار ما قرار دادند، صمیمانه تشکر می‌کنیم.

تحلیل نتایج با استفاده از نرم‌افزار SAS و سپس آزمون توکی نشان داد که بیشترین غلظت گلوکز مربوط به تیمار ۱ با غلظت ۱۱۶/۰۷ و کمترین غلظت مربوط به تیمار ۵ با غلظت ۱۴۵/۰۷ است. همان‌طور که در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود، زنجبیل، گلوکز را در مقایسه با گروه شاهد به‌طور معناداری کاهش داده است.

بیشترین غلظت تری گلیسیرید مربوط به تیمار شاهد ۱۲۴/۴۷۷ و کمترین غلظت مربوط به تیمار ۴ دریافت‌کننده زنجبیل با غلظت ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ۱۷۷/۵۴۰ است. بیشترین غلظت کلسترول مربوط به تیمار دریافت‌کننده استامینوفن ۱۲۴/۹۰۳ و کمترین غلظت مربوط به تیمار ۴، مقدار ۴۷/۹۳۳ است. داده‌های مربوط به تری گلیسیرید و کلسترول نشان داد که تری گلیسیرید و کلسترول در گروه دریافت‌کننده زنجبیل و تیمار دریافت‌کننده استامینوفن اختلاف معناداری را در مقایسه با گروه شاهد نشان داده است.

نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که گلوکز خون در تیمارهای زنجبیل به‌طور معناداری کاهش پیدا کرده است. احتمالاً یکی از اثرات عصاره زنجبیل مهار فسفریلاز کبدی است، همچنین از تجزیه گلیکوژن ذخیره‌شده در سلول‌های کبدی جلوگیری می‌کند. عصاره زنجبیل ممکن است منجر به افزایش میزان ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس و کاهش گلوکز خون شود و در پیشبرد مسیر تولید گلیکوژن هم تأثیر داشته باشد. زنجبیل با فعالیت آنتاگونیستی بر ضد گیرنده‌های سروتونین و بلوک کردن آن‌ها سبب کاهش قندخون می‌شود [۱۱]. همچنین احتمالاً زنجبیل سبب مهار فعالیت‌های آنزیم گلیکوزیداز و آمیلاز در روده شده و از این طریق جذب گلوکز را در بدن کاهش می‌دهد [۱۲]. عصاره زنجبیل ممکن است فعالیت آنزیم گلوکز ۶ فسفات یا فسفاتاز کبدی را مهار و بدین وسیله از تجزیه گلوکز ۶ فسفات به گلوکز جلوگیری کند و مانع افزایش گلوکز خون شود [۱۳، ۱۴]. کلسترول نقش اساسی در ترکیب ساختاری بافت دارد و پیش‌ساز سنتز هورمون‌های استروئیدی و اسیدهای صفراوی است [۱۵]. همچنین تا ۹۷ درصد از کل سنتز کلسترول، می‌تواند در تمام بافت‌های بدن به‌ویژه کبد، روده و پوست صورت گیرد [۱۶].

کاهش کلسترول با عصاره زنجبیل ممکن است به علت فعالیت آنتی‌اکسیدانی و خاصیت ضد استرسی آن باشد [۱۷]. کاهش چشم‌گیر در میزان تری گلیسیرید توسط زنجبیل را می‌توان بدین صورت توجیه کرد: با بهبود کنترل گلیسمیک و کاهش گلوکز خون به کمک عصاره زنجبیل، مصرف گلوکز به جای چربی‌ها برای تولید انرژی افزایش می‌یابد [۱۸] و استیل COA حاصل از اسیدپیرویک به جای اینکه به مرحله سنتزی تری گلیسیریدها وارد شود، به چرخه کربس وارد و سبب متابولیسم نهایی گلوکز می‌شود [۱۹]. اثر دیگر این گیاه در پایین آوردن تری گلیسیرید خون احتمالاً از طریق افزایش میزان فعالیت لیپوپروتئین لیپاز

## References

- [1] Al-Amin ZM, Thomson M, Al-Qattan KK, Peltonen-Shalaby R, Ali M. Anti-diabetic and hypolipidaemic properties of ginger (*Zingiber officinale*) in streptozotocin. *New England Journal of Medicine*. 2006; 96(4):660-66. doi: 10.1079/bjn20061849
- [2] Abdullah N, Saat N. Protective effect of the ethanol extract of *Zingiber officinale* roscoe on paracetamol induced Hepatotoxicity in rats. *Journal of Science Kesihatan Malaysia*. 2004; 2(2):85-95. doi: 10.1002/0471701343.sdp51510
- [3] Hervé J, Cunha AS, Liu B, Valogne Y, Longuet M, Boisgard R, et al. Internal radiotherapy of liver cancer with rat hepatocarcinoma-intestine-pancreas gene as a liver tumor-specific promoter. *Human Gene Therapy*. 2008; 19(9):915-26.
- [4] Bhandari U, Kanojia R, Pillai KK. Effect of ethanolic extract of *Zingiber officinale* on dyslipidemia in diabetic Rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005; 97(2):227-30. doi: 10.1016/j.jep.2004.11.011
- [5] Bordia A, Verma SK, Sriras Tara KC. Effect of ginger (*Zingiber officinale* Rosc) and fenugreek (*Trigonella foenum graecum* L) on Blood sugar and platelet aggregation each coronary artery disease. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 1997; 56(5):379-84. doi: 10.1016/s0952-3278(97)90587-1
- [6] ElRokh el-SM, Yassin NA, El-Shenawy SM, Ibrahim BM. Anti-hypercholesterolaemic effect of ginger Rhizome In Rats. *Inflammopharmacology*. 2010; 18(6):309-15. doi: 10.1007/s10787-010-0053-5
- [7] Ficker C, Smith ML, Akpagana K, Gbeassor M, Zhang J, Durst T, et al. Bioassay-guided isolation and identification of antifungal compounds from ginger. *Phytoterapy Research*. 2003; 11(8):897-902. doi: 10.1002/ptr.1335
- [8] Ou B, Huang D, Hampsch-Woodill M, Flanagan JA, Deemer EK. Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2002; 50(11):3122-128. doi: 10.1021/jf0116606
- [9] Guyton A, Hall J. *Text Book of Medical Physiology*. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2006
- [10] Teng CY, Lai YL, Huang HI, Hsu WH, Yang CC, Kuo WH. *Tournefortia sarmentosa* extract attenuates acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Pharmaceutical Biology*. 2012; 50(3):291-396. doi: 10.3109/13880209.2011.602695
- [11] Tekeli A, Celik L, Kutlu HR, Gorgulu M. Effect of dietary supplemental plant extracts on performance, carcass characteristics, digestive system development, intestinal microflora and some blood parameters of broiler chicks. Paper presented at: The 12<sup>th</sup> European Poultry Conference; 2006 Sep 10-14; Verona, Italy.
- [12] 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, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2002; 67(6):475-78. doi: 10.1054/plf.2002.0441
- [13] Yupsa SH. Overview of carcinogenesis. *Journal of Science Kesihatan Malaysia*. 2006; 21(6):341-44.
- [14] Grzanna R, Lindmark L, Frondoza CG. Ginger an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions. *Journal of Medicinal Food*. 2005; 8(2):125-32. doi: 10.1089/jmf.2005.8.125
- [15] Mohamed AB, Al-Rubae MA, Jalil AQ. Effect of ginger (*Zingiber officinale*) on performance and blood serum parameters of broiler. *International Journal of Poultry Science*. 2012; 11(2):143-46. doi: 10.3923/ijps.2012.143.146
- [16] Libelt EL, Shannon MW. Small doses a selected review of highly toxic common medication. *Pediatric Emergency Care*. 1993; 9(5):292-97. doi: 10.1097/00006565-199310000-00008
- [17] Sai K, Kai S, Umemura T, Tanimura A, Hasegawa R, Inoue T, et al. Protective effects of green tea on hepatotoxicity, oxidative DNA damage and cell proliferation in the rat liver induced by repeated oral administration of 2-nitropropane. *Food and Chemical Toxicology*. 1998; 36(12):1043-051. doi: 10.1016/s0278-6915(98)00073-8
- [18] Shams Ardekani MR. [Guide for herbal (Persian)]. Tehran: Rahe Kamal; 2004.
- [19] Shanmugam KR, Mallikarjuna K, Kesireddy N, Sathyavelu Reddy K. Neuroprotective effect of ginger on anti-oxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2011; 49(4):893-97. doi: 10.1016/j.fct.2010.12.013
- [20] Verma SK, Singh M, Jain P, Bordia A. Protective effect of ginger, *Zingiber officinale* Roscon experimental atherosclerosis in rabbits. *Indian Journal of Experimental Biology*. 2004; 42(7):736-39.
- [21] Pizzorrono GE, Murray MT. *Textbook of Natural Medicine*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 1999.
- [22] Ojewole JA. Analgesic-anti-inflammatory and hypoglycemic effect of ethanol extract of *Zingiber officinale* Rosc Rhizome In mice and rats. *Phytotherapy Research*. 2006; 20(7):123-26. doi: 10.1002/ptr.1952
- [23] Phan PV, Sohrabi A, Polotsky A, Hungerford DS, Lindmark L, Frondoza CG. Ginger extract on diabetic rats. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2005; 11(4):149-51. doi: 10.1089/acm.2005.11.149