

Panax ginseng C.A. Meyer'in Etkinliği ve Güvenliliği Üzerine Derleme

Review of Efficacy and Safety of *Panax ginseng* C.A. Meyer

Işıl Nur APAYDIN,
Sevtap AYDIN*

Hacettepe University, Faculty of Pharmacy,
Department of Pharmaceutical Toxicology,
Ankara Turkey

*Corresponding author
Sevtap AYDIN

Hacettepe University, Faculty of Pharmacy,
Department of Pharmaceutical Toxicology,
06100, Ankara Turkey
E-mail: sevtapay@hacettepe.edu.tr
Tel: +90 312 305 21 78
Fax: +90 312 311 47 77

Received date: 02.06.2017
Accepted date: 16.11.2017

ÖZET

Panax ginseng (*Panax ginseng*, C.A. Meyer) (*P. ginseng*) yüzyıllar boyunca özellikle Doğu Asya kültürlerinde geleneksel bitkisel ilaç olarak kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalar *P. ginseng*'in öğrenme kabiliyetini geliştirdiğini, antidepresan etkisinin bulunduğunu, nörolojik fonksiyonları düzelittiğini ve kan dolaşımını düzenlediğini göstermektedir. Ayrıca karaciğerin korunması ve iyileşmesi üzerine etkili olduğu, erektil disfonksiyonunu düzelittiği, çeşitli kanser hücre gelişmesini inhibe edebildiği bildirilmektedir. Günümüze kadar *P. ginseng*'in farmakolojik özellikleri üzerine çok sayıda klinik araştırmalar yapılmış olmasında rağmen, birçok sistematik derleme bu konu ile ilgili verilerin hala yetersiz olduğunu ve klinik etkinlik için güçlü kanıtların bulunamadığını ortaya koymaktadır. *P. ginseng*'in uzun süredir kullanılması ve klinik çalışma sonuçları bitkinin ciddi bir güvenlilik kaygısı taşımadığını göstermektedir, ancak hipersensitivite reaksiyonları, mide-bağırsak problemleri ve uykusuzluk yapabileceği, ancak bu belirtiler hafif ve geri dönüşümlü etkilerdir. Klinik araştırmalarda etkileşimlerle ilgili olgu sunumlarının doğruluğu kanıtlanamamasına rağmen ilaç-bitki etkileşimleri açısından dikkat edilmelidir. Yeterli veri olmadığı için hamilelik ve emzirme döneminde ve pediatrik gruplarda kullanılması önerilmemektedir. Bu derleme kapsamında *P.ginseng*'in geleneksel kullanımı, farmakokinetiği, farmakolojik etkileri, toksisitesi ve güvenli kullanımı tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: *Panax ginseng*, ginsenositler, toksisite, güvenlilik, insan sağlığı.

ABSTRACT

Panax ginseng (*Panax ginseng*, C.A.Meyer) (*P. ginseng*) have been used as traditional herbal medicine for centuries, especially in Eastern Asian cultures. The research shows that *P. ginseng* develops learning ability, has antidepressant effect, ameliorates neurological functions, and regulates blood circulation. Moreover, it has been reported to be effective on liver protection and healing, to improve erectile dysfunction, to inhibit cell progression in various cancer cells. Despite the fact that numerous clinical studies have been conducted on the pharmacological properties of *P. ginseng* until today, several systematic reviews have revealed that related data is still inconclusive and strong evidence for clinical efficacy cannot be deduced. Due to the long-standing use of *P. ginseng* and the outcome of clinical trials, it seems not to have serious safety concerns, however it has been reported that it may cause hypersensitivity reactions, gastrointestinal disorders and insomnia. However, these symptoms are mild and reversible. Despite case reports on interactions can not be verified in clinical trials, drug-herbal interactions should be considered. Since there is not enough data, it is not recommended to use during pregnancy and lactation and in pediatric groups. In this review, the traditional use, the pharmacokinetics and pharmacological effects, toxicity and safety use of *P. ginseng* has been discussed.

Keywords: *Panax ginseng*, ginsenosides, toxicity, safety, human health

1. Giriş

Panax ginseng (*Panax ginseng*, C.A. Meyer) (*P. ginseng*) toprak altı kısımları ve preparatları yüzyıllar boyunca özellikle Doğu Asya kültürlerinde geleneksel bitkisel ilaç olarak kullanılmaktadır [1]. *Bitkinin* Avrupa Birliği'nde marketlerde yerini aldığı bildirilmektedir [2]. Ülkemizde Çin ginsengi olarak bilinmektedir [3]. Geleneksel olarak yorgunluk, halsizlik ve zihinsel ve fiziksel kapasitenin azalması durumlarında tonik olarak, ayrıca dikkat dağınıklığını düzeltmek ve hastalıkta genel durumu iyileştirmek için kullanılır [1-4]

P. ginseng'de polisakkaritler, ginsenozit, peptitler ve ligandlar dahil birçok bileşik bulunur. Yapısındaki başlıca aktif bileşenleri ginsenozitlerdir [5].

Yapılan araştırmalar *P. ginseng*'in öğrenme kabiliyetini geliştirdiği, antidepresan etkisinin bulunduğunu, nörolojik fonksiyonları düzelttiğini, DNA, protein ve lipid hasarını azalttığını, kan basıncını dengelediğini ve kan dolaşımını arttırdığını göstermektedir. Ayrıca karaciğerin korunması ve iyileşmesi üzerine etkili olduğu, erektil disfonksiyona sahip erkeklerde pozitif yönde etkisinin olduğu, çeşitli kanser hücrelerinde hücre gelişmesini inhibe edebildiği ve kanserin damarlanmasını engelleyerek çeşitli kanser hücrelerinin canlılığını azalttığı bildirilmektedir [4,6-10]. Günümüze kadar *P. ginseng*'in farmakolojik özellikleri üzerine çok sayıda klinik araştırmalar yapılmış olmasına rağmen, bu konu ile ilgili birçok sistematik derleme verilerin hala yetersiz olduğunu ve klinik etkinlik için güçlü kanıtların bulunmadığını ortaya koymaktadır [11].

Bu derleme kapsamında *P. ginseng*'in karakteristiği, geleneksel kullanımı, farmakokinetiği ve farmakolojik etkileri, toksisitesi ve güvenli kullanımı kapsamlı olarak tartışılmıştır.

2. *Panax ginseng*'in Karakteristiği

2.1. *Bitkinin Tanımlanması*

P. ginseng bitkisinin ana vatanını Çin olup, Çin hekimliğinde çok eski tarihlerden beri bilinmektedir [3]. Doğu Asya'da yerli olan, Çin, Kore ve Japonya'da kültürü yapılan, 30-50 cm boyunda çok yıllık, otsu bir bitkidir. Kökleri kalın ve dallanmış olup, yaprakları palmat parçalı ve 5 foliolüdüdür ve bitkinin üst kısımlarında bulunur. Çiçekleri beyaz renkli, umbella durumunda olup meyvesi kırmızı bir bakka olan bir bitkidir (Şekil 1) [12].



Şekil 1.
P. ginseng'in kök ve çiçek açan yapraklı kısımları [1].

Familyası: Araliaceae

Bilimsel adı: *P. ginseng* CA Meyer [4]

Sinonimleri: *P. ginseng*'in çeşitli sinonimleri bulunmaktadır [13]. Bu sinonimler: *Asian ginseng*, *Asiatic ginseng*, *Chinese ginseng*, *ginseng*, *ginseng asiaticum*, *Ginseng radix*, *ginseng root*, *guigai*, *hong shen*, *Japanese ginseng*, *jen-shen*, *jinsao*, *jintsam*, *insam*, *Korean ginseng*, *Korean P. ginseng*, *Korean red ginseng*, *ninjin*, *Oriental ginseng*, *P. ginseng*, *Radix ginseng rubra*, *red ginseng*, *ren shen*, *renshen*, *renxian*, *sang*, *seng*, *sheng shai shen*, *white ginseng*"

Türkçe adı: Çin Ginsengi [3].

2.2. Kullanılan Kısımları ve Kullanım Şekli

P. ginseng'in kökü ve kök sapının (rizom) geleneksel tıpta uzun yıllardır kullanıldığı bilinmektedir [4]. Kurutulmuş kökleri beyaz ginseng olarak, buhar işlemi uygulanan kurutulmuş kökleri ise kırmızı ginseng olarak bilinir. Kurutulmuş tozu veya alkollü ekstraktları preparat olarak kullanılmaktadır. Kurutulmuş tozu ~600-900 mg/gün, kurutulmuş ekstraktı ise ~140-200 mg/gün olarak oral yolla uygulanır. Çay olarak 2 g/gün olarak kullanılır. Tıbbi preparat olarak yetişkinlerde 6 ay süre ile kullanılabilirliği bildirilmektedir [2].

2.3. Taze Ginseng'den Kırmızı Ginseng Elde Edilişi

Taze ginseng, oda sıcaklığında oksijenli ortamda kolayca bozduğu için kırmızı ginseng haline getirilir. Taze ginsengden kırmızı ginseng oluşturma süreci temelde üç basamaktan oluşmaktadır. Bunlar; yıkama, buharda pişirme ve kurutmadır. Altı yıl boyunca yetiştirilen taze ginseng boyut ve şekle göre seçilir. Taze ginseng su püskürterek yıkanır; böylece toprak gibi yabancı maddelerden arındırılır. Taze ginseng, ~90-98 °C, ~1-3 saat boyunca buharda pişirilir. Ginseng nişastası jelatinleştirilir ve nem içeriği, mekanik kurutma sırasında ~% 15-18'e düşer. Elde edilen kırmızı ginsengin, 10 yıla kadar saklanabileceği belirtilmektedir [14].

3. *Panax ginseng*'in Kimyasal Bileşenleri

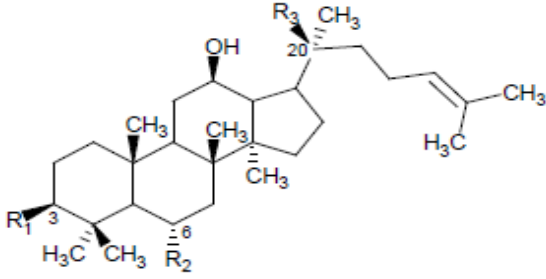
P. ginseng'den polisakkaritler, ginsenozit, peptitler ve ligandlar dahil birçok bileşiğin izole edildiği bildirilmektedir. Yapısındaki başlıca aktif bileşenleri ginsenozitlerdir (steroidal saponinler) [5].

- Ginsenozitler

Saponinler olarak bilinen ginsenozitler, *P.ginseng*'in ana biyoaktif bileşenleridir [5].

Ginseng türlerinden 200'den fazla saponin izole edilmiştir. Kimyasal olarak ginseng saponinleri 2 ana grupta incelenir. Bunlar; C3 ve/veya C20'ye bağlanmış şeker yan moleküllerine sahip saponinler (protopanaksidol) (PPD) ve C3 ve/veya C20'ye bağlanmış şeker yan moleküllerine

sahip saponinler (protopanaxatriol) (PPT)'dir. Diğer grupta ise C20'de 5 üyeli epoksi-halka içeren okotillol tip, nonsteroidal yapıda oleanan tip ve C20 yan zinciri modifiye edilmiş dammaran tip ginsenositler olduğu bildirilmektedir. Ginsenositlerin isimlendirilmeleri (Ra, Rb, Rc, vb.) TLC-Rf değeri ile ilişkili olup polaritesi Ra'dan Rf'ye doğru düşmektedir (Şekil 2) (Tablo 1) [2].



Şekil 2. Ginsenositlerin kimyasal yapısı

- Polisakaritler

Polisakaritler *P. ginseng*'de en bol bulunan bileşiklerdir ve ginseng içeriğinin %40'ını oluşturduğu bildirilmiştir [5]. Başlıca polisakaritler panaksanlar ve ginsenanlardır (EMA, 2012). Ginseng köklerinin ılık su özünden polimerizasyon derecesi 2-10 arasında değişen suda çözünen ginseng oligosakaritleri elde edildiği bildirilmektedir. Bunlar; a-Glc- (1-6)- α -Glc, a-Glc- (1-6)- α -Glc- (1-4)- α -Glc, a-Glc- (1-6)- α -Glc- (1-6)- α -Glc- (1-4)- α -Glc ve diğer altı malto oligosakaritlerdir (maltopentaoz, maltoheksaoz, maltoheptaoz, maltooktaoz, maltonaoz, maltodekaoz) [15].

- Poliasetilenler

P. ginseng'in kökleri ve yapraklarından alifatik C17'ye sahip poliasetilen grubundan panaksinol (falkarinol olarak

da bilinir), panaksidol ve panaksitriol izole edilmiştir. Panaksinol içeriği kökte % 0.002-0.086 arasında değişir, yapraklarda % 0.03'e kadar ulaşır. Panaksidol içeriği ise köklerde % 0.001-0.2, yapraklarda % 0.07'ye kadar çıkmaktadır [2,16-18].

- Alkaloitler

P. ginseng köklerinden β karbolin alkaloitleri izole edilmiştir [19-22].

- Glikozitler

Yapılan çalışmalarda, kırmızı ginsengden izole edilen α -D-glikopiranozit, ketopropil- α -D-glikopiranozit ve adenosin glikozitlerinin bulunduğu ancak, bu bileşiklerin beyaz ginsengde bulunmadığı bildirilmektedir [23,24].

- Fenolik asitler

P. ginseng'den maltolün (3-hidroksi-2metil-4piron), salisilik asit, vanilik asit ve p-hidroksisinnamik asit elde edilmiştir [25,26].

- Diğer bileşenler

Ayrıca *P. ginseng*'den tiazol, gomisin N ve gomisinin izole edildiği bildirilmiştir [22,27].

4. *Panax ginseng*'in Geleneksel Kullanımı

P. ginseng'in binlerce yıldır geleneksel olarak tıbbi amaçlı bir bitki olarak bilindiği, özellikle Kore, Çin, Japonya'da tüm şifalı bitkiler içerisinde en değerli ilaç olarak kabul edildiği bildirilmiştir. Doğu Asya ülkelerinde geleneksel olarak ginseng kökleri ve özlerini vücudu ve zihni canlandırmak, fiziksel gücü arttırmak, yaşlanmayı önlemek ve canlılığı arttırmak için kullandıkları bildirilmiştir [4]. Çin'de *P. ginseng*'in "her şeyi iyileştiren insan otu" olarak kabul edildiği bildirilmiştir [28]. Halk arasında kanserden korunmak amacıyla bitkiden yararlanıldığı bildirilmektedir [29-31].

Tablo 1. Ginsenositlerdeki fonksiyonel gruplar

Bileşik	R1	R2	R3
<i>Protopanaxadiol-Tip</i>			
Rb1	-O-Glc ₂₋₁ Glc	H	-O-Glc ₆₋₁ Glc
Rb2	-O-Glc ₂₋₁ Glc	H	-O-Glc ₆₋₁ Arabp
Rc	-O-Glc ₂₋₁ Glc	H	-O-Glc ₆₋₁ Arabf
Rd	-O-Glc ₂₋₁ Glc	H	-O-Glc
Bileşik K (metabolit)	-OH	H	-O-Glc
<i>Protopanaxatriol-Tip</i>			
Re	-OH	-O-Glc ₂₋₁ Rha	-O-Glc
Rg1	-OH	-O-Glc	-O-Glc
Rg2	-OH	-O-Glc ₂₋₁ Rha	-OH
Rf	-OH	-O-Glc ₂₋₁ Rha	-OH
Rh1 (metabolit)	-OH	-O-Glc	-OH

5. *Panax ginseng*'in Farmakokinetik Özellikleri

Zhao ve ark. (2012) tarafından ginsenoit Rb1, Rb2 ve Rb3'ün oral (50 mg/kg) ve intravenöz (10 mg/kg) verilmesinden sonra sıçanlardaki farmakokinetik profili incelenmiştir. Oral uygulamayı takiben Rb1 için AUC_{0-36h} değerinin, Rb2'ninkinden yaklaşık 10 kat ve Rb3'den yaklaşık iki katı daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum sıçanlarda Rb1 emiliminin Rb2 ve Rb3'den çok daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca oral uygulama sonrası her üç ginsenoit (Rb1, Rb2, Rb3) için de biyoyararlanımın düşük olduğu gösterilmiştir (Rb1 için % 0.78, Rb2 için % 0.08 ve Rb3 için % 0.52). İntravenöz uygulama sonrası ise her üç ginsenoitin de yavaş elimine edildiği; Rb1'in eliminasyonunun en hızlı olduğu ve Rb3'ün en yavaş olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre farmakokinetik özelliklerin ginsenoitlerin yapısal özellikleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir [32].

Kemirgenlerde (Kunming faresi, Wistar sıçanlarında) ginsenoit-Rd'nin farmakokinetik özelliklerinin araştırıldığı bir diğer çalışmada 20, 50 veya 150 mg/kg ginsenoit-Rd'nin intravasküler uygulama sonrası plazma konsantrasyonunun dinamik değişikliklerin belirlendiği, farelerde ginsenoit-Rd'nin pik konsantrasyonlarına, intravenöz uygulama sonrası 2 dakika gibi erken bir sürede ulaşıldığı, sonrasında, konsantrasyonların 1 saat içinde yaklaşık % 70 oranında hızla azaldığı, 8-24 saat sonra, ginsenoit-Rd'nin plazma seviyelerinin ilk plazma konsantrasyonlarına kıyasla % 90'dan fazla azaldığı bildirilmiştir. Sıçanlardada benzer durum gözlenmiştir ve dolayısıyla ginsenoit-Rd nin doğrusal bir eliminasyonunun olduğu gösterilmiştir. Doku dağılımı, işaretlenmiş ginsenoit-Rd'nin enjeksiyonundan sonra gösterilmiştir. Maddenin plazmada hızla pik düzeye ulaştığı ve çeşitli dokulara dağıldığı belirlenmiştir. En yüksek konsantrasyonu akciğerlerde gözlenmiştir. Akciğerleri takiben sırasıyla karaciğer, böbrek, kalp ve bağırsakta izlenmiştir. Kan-beyin bariyerine bağlı olarak beyinde en düşük konsantrasyonun tespit edildiği bildirilmiştir. Dokudaki ginsenoit-Rd konsantrasyonu 24 saatte, yaklaşık % 90 oranında azaldığı gösterilmiştir. Farelerde ve sıçanlarda 24 saat içinde işaretlenmiş ginsenoit-Rd'nin idrarla atılımı % 60.8 ve % 37.2 ve 48 saat içinde % 62.86 ve % 39.5 olarak belirlenmiştir. Dışkıyla atılımında ise sırasıyla 24 saat içinde % 18.45 ve % 31.7 iken, 48 saatte % 18.75 ve % 36.6 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada ginsenoit-Rd'nin düşük toksisitesinin hızlı eliminasyonundan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür. Bu sonuçlara göre ginsenoit-Rd'nin çoğunlukla idrar yoluyla elimine edildiği görülmektedir [33].

P. ginseng'in bir kombinasyonu olan ve "Shenmai" olarak adlandırılan özel bir preparat üzerinde yapılan çalışmada intravenöz "Shenmai" enjeksiyonu (1 mL/kg) yapılan tavşanlarda ginsenoit Rg1, Rf, Re, Rd ve Rb1'in plazma konsantrasyonu araştırılmıştır. Ginsenoit Rg1, Rf ve Re'nin eliminasyon hızının, ginsenoit Rd ve Rb1'den çok

daha hızlı olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada ise 6 adet Sprague-Dawley sıçanına (200-230 g) «Shenmai» (5 mL/kg) intravenöz olarak uygulanmıştır. Enjekte edilen ürünün ana bileşiklerinin ginsenoit Rg1, Re, Rd, Rb1, Ofiypogonin D ve digoksin olduğu belirtilmiştir. Ginsenoitlerin farmakokinetik profilinin yapı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve ginsenoit Rg1 ve Re [20 (S)–PPT temel yapı] hızlı bir şekilde elimine edildiği halde, ginsenoit Rd ve Rb1 [20 (S)–PPD temel yapı] nispeten uzun sürede elimine edildiği ve yarı ömrünün ($t_{1/2}$) yaklaşık 22 saat olduğu bildirilmiştir [2,34,35].

Zhou ve ark. (2011) 6 erkek sıçan üzerinde farmakokinetik bir çalışma yürütmüştür. Sıçanlara ginsenoit karışımı (0.034 mg/mL Rh1, 0.063 mg/mL Rg2, 0.066 mg/mL Rg1, 0.074 mg/mL Rf, 0.082 mg/mL Re, 0.189 mg/mL Rd, 0.215 mg/mL Rc, 0.249 mg/mL Rb2 ve 0.296 mg/mL Rb1) 5 mL/kg'lık bir dozda intravenöz olarak uygulanmıştır. Ginsenoit Rh1 ve Rg2 plazmada hızlı bir şekilde elimine edildiği ($t_{1/2} < 0.75$ saat), ginsenoit Rc ve Rb2'nin ise nispeten daha uzun bir eliminasyona sahip olduğu gösterilmiştir. ($t_{1/2} > 26$ saat). Rh1, Rg2, Rg1, Rf ve Re için plazma konsantrasyonu deteksiyon limitinin altına 1.5 saatten sonra düştüğü, Rd, Rc ve Rb1 için bu sürenin 72 saatten fazla olduğu gösterilmiştir. Daha önceki çalışmaları ile 20(S)-PPT ve 20(S)-PPD bileşiklerin metabolizma ve atılım ile ilgili farklı farmakokinetik profile sahip olduğu doğrulanmıştır [35-37].

Li ve ark. (2011) tarafından 20(S)-PPD'nin insan karaciğer mikrozom ve hepatosit karışımı tarafından metabolizmasının incelendiği çalışmada toplam 24 metabolitin bulunduğu bildirilmiştir. Bu metabolitlerinin dördünün yapısı aydınlatılmış ve tanımlanmıştır. PPD'nin ana metabolik yolu; 24,25 çift bağın 24,25-epoksitlere oksidasyonunu, ve takiben hidroliz ve 24,25-visinal diol türevlerine ve 20,24-oksit formuna dönüşmeleridir. Hidroksilasyon ve dehidrojenasyon yoluyla diğer oluşan metabolitler de tespit edildiği bildirilmektedir. Ayrıca iki glukuronid konjugatının tespit edildiği bildirilmiştir. Sonuç olarak, yapılan bu çalışmada PPD'nin insan karaciğer mikrozomlarında ve hepatositlerde yoğun bir şekilde metabolize olduğunu gösterilmektedir [38].

700 mg G115 ekstresinin, iki sağlıklı gönüllüde aç karına ağız yolundan tek doz olarak verildiği çalışmada kan ve idrar örneklerinde ginsenoitlerin ve metabolitlerinin varlığı incelenmiştir. Ekstredeki PPD ve PPT tipi ginsenoitleri temsil eden Rg1, Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re ve Rf belirlenmiştir. Plazmada uygulamadan sonraki ilk 5 saatte, ginsenoit Rg1'in ana hidroliz ürünü olan monoglikozil-ginsenoit Rh1, takip eden saatlerde Rb1, Rf1 ve Bileşik K tespit edilmiştir. İdrarda ilk 3 saatte değişikliğe uğramamış ginsenoitler Rg1, Rd, Re, Rb2 ve Rc saptanmıştır. İdrarda ilaç uygulamasından 3-6 saat sonra yalnızca bileşik Rh1, daha sonraki zaman noktalarında Rb1, Rf1, Rh1 ve bileşik K'de tespit edilmiştir. Ginsenoitlerin metabolizmasının, esas olarak, bağırsak mikroorganizmaları, bağırsak en-

zimleri veya mide sıvısı kaynaklı gastrointestinal sistemde meydana gelen bozunma işlemleri sonucu gerçekleştiği bildirilmektedir. Rh1'in hızlı absorbe edilmesi, midede meydana gelen Rg1'in hidrolizi için bir göstergedir. Ancak 8 saat sonra yeniden tespit edilmesi farklı yolların bulunabileceğini göstermektedir. Rg1'in RF1'e bağırsak bakterileri tarafından hidrolize uğrayabildiği, Re'nin midede Rg2'ye hidroliz olabileceği ve takiben bağırsak bakterileri tarafından Rh1'e dönüştürülebildiği bildirilmiştir. Hidrolize olmayan Re'nin bağırsak bakterileri tarafından Rg1 aracılığıyla RF1'e dönüştürülebildiği bildirilmiştir. PPT ginsenositlerin monoglikozile bozunma ürünlerinin absorbe edildiği bildirilmiştir. PPD ginsenositlerin (esas olarak bileşik C) yıkım ürünleri, uygulamadan sonraki ilk saatlerde plazma ve idrarda saptanmıştır; bu, PPD ginsenositlerinin midede neredeyse parçalanmadığını göstermektedir. Bu bulgu PPD ginsenositlerin bozunumunun ve bileşik K'nin emiliminin bağırsağın alt kısmında gerçekleştiğini göstermektedir. İdrarda değişikliğe uğramamış ginsenosit Rg1, Rd, Re, Rb2 ve Rc'nin en düşük deteksiyon limitinde de olsa gösterilmiştir, ancak plazmada tespit edilememiştir. İnsanlarda PPT ginsenositlerin (Rh1 ve RF1) iki bozunma ürününün ve bileşik K'nin sistemik dolaşıma geçebileceği ve Rb1'in, plazma ve idrarda tespit edilebileceği bildirilmiştir [39,40].

6. *Panax ginseng*'in Farmakolojik Özellikleri

6.1 Kognitif ve Serebrovasküler Fonksiyonlara Etkisi

P. ginseng'nin (özü ve saponin bileşeni) öğrenme kabiliyetini arttırmak ve geliştirmek için etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir [4].

15 sağlıklı gönüllüye tek doz olarak 200 mg *P. ginseng* (G115) ekstresi uygulandığı bir çalışmada G 115'in doğrudan beyinde serebral elektrik iletimini düzenleyebildiği ileri sürülmüştür [41].

20 sağlıklı yetişkine 200, 400 veya 600 mg G115'in 5 çalışma günü boyunca verildiği çalışmada 400 mg dozunda, "bellek kalitesi"nin gelişiminde faydalı etkisinin olduğu bildirilmiştir [42].

6.2. Sinir Sistemi ve Davranış Üzerine Etkisi

Albino farelere Rb1, Rg1, Rg3, Ro, bileşik K ve PPD'nin verildiği bir çalışmada Zorlu Yüzme Testi ve genel motor aktivitesi değerlendirmesi yapılmıştır. En yüksek dozda kırmızı ginseng, beyaz ginseng ve ginseng saponin fraksiyonunun "hareketsizlik süresinin uzaması"nın önemli derecede engellediği; Ginsenosit Rb1, Rg3 ve bileşik K'nin, antidepresan aktivite ile ilişkili ovariektomi ile indüklenen "hareketsizlik süresinin uzaması"nın doz bağımlı olarak engellediği gösterilmiştir. Ritanserin ile birlikte uygulanmanın ginsenosit Rb1'in etkisini antagonize ettiği; Rb1'in metabolitlerinin (Rg3, bileşik K) ovariektomize edilen farelerde uterus ağırlığını arttırdığı gösterilmiştir [9].

Fareler üzerinde yapılan bir diğer çalışmada; 20 mg/kg Rb1 uygulamasının, nöronal 5-HT konsantrasyonunu ve triptofan hidroksilaz etkinliğini arttırdığı, MAO aktivitesini düşürdüğü gösterilmiştir. Ayrıca nesnelere tanımayı geliştirdiği, zorunlu yüzme testinde hareketsizlik zamanını azalttığı gösterilmiştir [43].

Sıçanlara 2 mg/kg vücut ağırlığı (v.a.) dozunda 30 gün süreyle içme suyunda Rb1'in verildiği çalışmada Morris su labirentinde mekansal bilişsel performansı geliştirdiği, dentat girus ve hipokampal alt bölge CA3'teki hücre sağkalımını önemli ölçüde arttırdığı, ancak hipokampal alt-bölgelerdeki hücre proliferasyonu üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir [44].

Sıçanlara 20 mg/kg dozunda Rb1'in intravenöz (i.v.) olarak verildiği çalışmada, beyin ödemi ve beyin davranışının iyileştiği, histolojik muayenede bazılar arter vazospazmda ve lümen kalınlığında önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir [45].

Hem genç hem de yaşlı sıçanlarda Rb1'in 2.5 ve 5.0 mg/kg intraperitoneal (i.p.) uygulamasında termojenezi ve soğuk toleransı arttırdığı ve bu etkisinin Rg1 için gerçekleşmediği bildirilmiştir [46].

Sıçanlara Rb1'in 0.05-0.2 µmol dozda serebroventrikal olarak uygulandığı bir çalışmada, Rb1 infüzyonunun gıda alımını doz bağımlı olarak azalttığı; en yüksek dozda (0.2 µmol) içme ataklarını beslemeyi de baskılayarak azalttığı; plazma glukoz düzeyinin arttığı ve insülin seviyelerinin değişmediği gösterilmiştir [47].

Sıçanlarda okadaik asit (OA) tedavisinden 7 gün önce başlanıp toplamda 14 gün boyunca verilen çalışmada ise Rd'nin (10mg/kg/gün) protein fosfataz 2A'nın aktivitesini arttırarak, OA ile oluşturulan nörotoksite ve tau hiperfosforilasyonunu azalttığı gösterilmiştir [48].

Farelerde 10-50 mg / kg v.a. i.p. dozlarında Rd ile yapılan bir çalışmada; hem kortikal hem de striatal enfarktüs hacmini önemli ölçüde azalttığı; nörolojik fonksiyonları düzelttiği; kısmen endojen antioksidan aktivitelerini bir miktar arttırdığı, mitokondriyi koruduğu ve önemli derecede DNA, protein hasarını azalttığı ve lipid peroksidasyon ürünlerinin birikimini baskıladığı gösterilmiştir [10].

Farelerde ve sıçanlarda oral yoldan 3.75, 7.5 ve 15 mg/kg dozlarda 20(S) PPD ile yapılan çalışmada, tüm testlerde 20(S) PPD'nin fluoksetin kadar güçlü antidepresan etkilerinin olduğu, beyin oksidatif stresin önemli ölçüde azaldığı ve serum kortikosteron düzeylerinin aşağı yönde regüle edildiği ve monoamin geri alım etkinliğinin düştüğü gösterilmiştir [49].

6.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Rhee ve ark. (2011)'nin *P. ginseng* tozunun hipertansiyonlu hastalarda arteriyel sertlik üzerine etkisini araştırdığı çalışmaya antihipertansif ilaçlarla tedavi edilen 80 gönüllü

katılmıştır ve hastalara günde 3 g *P. ginseng* verilmiştir. Katılımcılar, 3 aylık çalışma sırasında antihipertansif ilaçlarını kullanmaya devam etmişlerdir. Çalışma sonucunda sistolik kan basıncının anlamlı değişmediği, tüm çalışma grubunda diyastolik kan basıncının ve plasebo grubundaki sistolik kan basıncının anlamlı olarak azaldığı ($p < 0.05$) gösterilmiştir [50].

Diğer taraftan Engels ve ark. (2003) 38 sağlıklı gönüllü üzerine yaptıkları çalışmada G115'in diyetle uzun süreli alımının kalp hızını düzeltici etkilerinin olmadığı gösterilmiştir [51].

P. ginseng'in yüksek kan basıncını düşürdüğü ve düşük kan basıncını normal düzeye getirdiği bildirilmiştir. Biyokimyasal ve farmakolojik aktivitesiyle ilgili bulgular *P. ginseng*'in kan basıncı kontrolünü sağlayabildiğini göstermektedir. Ayrıca kan dolaşımını arttırdığı ve artan kan basıncına karşı vazodilatasyon aktivitesinin olduğu bildirilmiştir. Bu etkilerinde sorumlu olan farmakolojik olarak aktif bileşenler: G-Ro, G-Rb1, G-Re, G-Rgl, G-Rg3, PT'dır [4].

Diyabetik sıçanlara 40 mg/kg dozda Rb1'in i.v. olarak verildiği çalışmada enfarktüs boyutunun, kardiyomiyosit apoptozunun ve kaspaz-3 aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir [52].

Miyokardiyal iskemi ve reperfüzyon hasar modelindeki sıçanlara, iskemi/reperfüzyonun başlamasından 10 dakika önce 40 mg/kg dozda Rb1'in i.v. olarak verildiği çalışmada enfarktüs şiddetinin azaldığı, kreatin kinaz, kreatin kinaz izoenzimi, laktat dehidrogenaz ve troponin T düzeylerinin belirgin şekilde düştüğü; Akt fosforilasyonunun arttığı gösterilmiştir [53].

Farelere 20 mg/kg i.p. dozda Rd'nin koruyucu olarak 12 hafta ve tedavi amacıyla 5 hafta verildiği çalışmada makrofajlarda aterosklerotik plak alanlarının, oksitlenmiş LDL alımının ve tapsiarjin ve 1-oleoil-2-asetil-gliserole bağlı Ca²⁺ + akışının önemli ölçüde azaldığı; artmış lipoprotein ve kan lipid düzeylerinin değişmediği gösterilmiştir [54].

Sıçanlara 15 mg/kg i.p. dozda Rg1'in tek başına veya oral olarak uygulanan L-arginin veya NG-nitro-L-arjinin-metil ester (Nitrik Oksit Sentetaz (NOS) inhibitörü) ile kombinasyon halinde verildiği çalışmada Rg1 ve L-arjinin, sol ventrikül hipertrofik parametrelerini önemli ölçüde azalttığı ve sol ventrikül miyokardı ve diyastolik fonksiyon histopatolojisini iyileştirdiği; Rg1'in yararlı etkilerinin, NG-nitro-L-arjinin-metil ester tarafından engellendiği gösterilmiştir [55].

İzoproterenol ile indüklenen bir miyokardiyal hasar modelinde sıçanlara 20 (S)–PPT'nin verildiği çalışmada kalp dokusunda malondialdehit düzeyini düşürdüğü, süperoksit dismutaz aktivitesini, glutatyon peroksidazını ve toplam antioksidan kapasiteyi azalttığı, izoproterenol ile indüklenen histolojik değişiklikleri iyileştirdiği gösterilmiştir [56].

6.4. Lipit Seviyeleri Üzerine Etkisi

Sıçanlara 1 veya 10 mg / kg v.a. i.p. dozunda Rb1'in günde bir kez 3 gün boyunca verildiği çalışmada karaciğerdeki trigliserid ve kolesterol içeriğinin azaldığı, plazma trigliserid ve β -lipoprotein seviyelerinin ise etkilenmediği gösterilmiştir [7].

6.5. Diyabet Üzerine Etkisi

Diyabetik sıçanlara 10 mg/kg i.p. Rb2'nin 6 gün boyunca verildiği çalışmada kontrol grubundaki diyabetik sıçanlara kıyasla, kan glikoz seviyesinin ve glukoz-6-fosfataz aktivitesinin önemli ölçüde azaldığı, karaciğer glikojen içeriği ve glukokinaz aktivitesini belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir [57].

Diyabetik sıçanlara 5, 10 ve ya 20 mg/kg v.a. dozunda Re'nin oral olarak verildiği çalışmada ise kan şekeri, kolesterol ve trigliserid düzeylerinde belirgin azalmanın olduğu, göz ve böbrek dokularında glutatyon ve malondialdehit seviyelerini normal değere getirdiği tespit edilmiştir [58].

Farelere 30, 60, 120 mg/kg malonil-ginsenositler, 120 mg/kg total saponinler, 120 mg/kg panaksadiol, 4.5 mg/kg malonik asit, malonik asitle muamele edilmiş 120 mg/kg panaksadiolün i.v. olarak ardışık 4 gün boyunca verildiği çalışmada 120 mg/kg v.a. dozunda, malonil-ginsenositlerin diyabetik farelerin açlık kan şekeri seviyesini ve glukoz toleransını düzelttiği ve panaksadiol, malonik asit ve her iki bileşiğin karışımının ise hiçbir etki göstermediği gösterilmiştir [59].

Glukoz toleransının biyolojik göstergeler üzerindeki etkileri, 20 tip 2 diyabet hastasında günde üç kez, 369 mg ginseng tozu içeren iki kapsül (2214 mg/gün) verilerek incelendiği çalışmada insülin direncinin ve açlık glikozunun ginseng tedavisinden 4 hafta sonra plasebo ile karşılaştırıldığında belirgin bir şekilde düştüğü ancak Oral Glukoz Tolerans Testine (OGTT) glikoz ve insülin yanıtında önemli değişme olmadığı ve antioksidan savunma veya oksidan stres biyolojik belirteçlerinde önemli bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir [60].

19 tip-2 diyabet hastasının katıldığı öğünde 2 g ve günde toplam 6 g *P. ginseng*'in glukoz ve insülin regülasyonu üzerinde etkisinin incelendiği çalışmada HbA1c'de herhangi bir değişiklik olmadığı, 75 g OGTT ile plazma glikoz indekslerinin % 8-11 ve açlık plazma insülini ve plazma insülin indekslerini % 33-38 azaldığı gösterilmiştir. Klinik etkinlikte (HbA1c) gösterilmese de, *P. ginseng* tedavisi ile plazma glukozunun ve plazma insülin regülasyonunun düzeltilebileceği sonucuna varılmıştır [61].

Ginseng saponin ve ginsenosit Rh2, yüksek kan glukozunu azaltıcı etkiye sahip olduğu ve *P. ginseng*'in insülin salgılamayı uyarıcı olduğu bildirilmiştir. Bu etkisinden sorumlu farmakolojik aktif bileşenleri G-Rb2, GRh2, asidik peptit, adenosin, piroglütamik asit olarak bildirilmiştir [4].

6.6. Erektıl Disfonksiyon Üzerine Etkisi

Erektıl disfonksiyonda (ED) ginsengin etkinliğinin değerlendirildiği, psikojenik ED, organik ED ve mikst ED olan hasta grubunda yapılan meta analizde ginseng kullanan grubun plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme sağladığı ve psikojenik ED olan hastalarda plaseboya göre anlamlı bir üstünlük sağladığı gösterilmiştir. Ginsengin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan hayvan çalışmalarında ginseng etkisinin kavernozaal düz kaslarda NO seviyesini artırarak kavernozaal relaksasyon yapabileceği bildirilmiştir [6].

Erektıl disfonksiyonlu erkeklerde *P. ginseng*'in tedavi etkinliğinin incelendiği ve günde üç kez *P. ginseng*'in hafif ya da hafif ila orta şiddette erektıl disfonksiyon gösteren toplam 60 hasta üzerinde incelendiği çalışmada; *P. ginseng* alan kişilerin Uluslararası Erektıl Fonksiyon indeksinin (IIEF) beş maddelik versiyonunun tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir [62]. Ayrıca, plaseboya kıyasla, tedavi grubunun 3. ve 5. sorularının toplam skorunda belirgin bir iyileşme olduğu, tedavi öncesi ve sonrası serum testosteron, prolaktin ve kolesterol düzeylerindeki farklılıkların tedavi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir [63].

Erektıl disfonksiyona sahip toplam 45 hastanın günlük 900 mg *P. Ginseng* aldığı çalışmada tedavi edilen hastalarda plaseboya göre Ortalama IIEF'nin, ve 3. ve 4. sorulardan alınan puanların, plasebo grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir [64].

6.7. Menopoz Üzerine Etkisi

Ginseng geleneksel tedavide adaptöjen ve afrodisyak olarak kullanılan bir bitki olduğu bildirilmiştir. Cinsel disfonksiyon ve menopoz tedavisinde kullanıldığı, 384 postmenopozal kadınla yapılan çift kör plasebo randomize kontrollü bir çalışmada, tedavi grubunda depresyon ve huzur düzeyinde anlamlı derecede fark bulunduğu, ancak özellikle sıcak basması gibi vazomotor belirtileri içeren fizyolojik parametreleri değiştirmedeği bildirilmiştir [65].

6.8. Antikanser Etkisi

P. ginseng alan kişilerde mide, karaciğer ve akciğer kanseri gibi çeşitli kanser türlerine yakalanma sıklığının düşük olduğu bildirilmiştir. Ginsengin saponin ve saponin içermeyen içeriklerinin çeşitli kanser hücrelerinde, hücre gelişmesini inhibe edebildiği bildirilmiştir [4]. Bir başka çalışmada ise kanserin damarlanmasını engellediği, tümör hücrelerinin tanınmasını arttırdığı, çeşitli kanser hücrelerini öldürdüğu, docetaxel, gemcitabin, rnitomisin, tamoksifen gibi kemoterapotik ilaçların etkisini arttırdığı bildirilmiştir [8].

6.9. İmmünomodölatör Etkisi

İnsanlarda 8 hafta boyunca 12 saatte bir 100 mg G115

ekstresinin oral verildiği çalışmada alveolar makrofajların kronik bronşitli hastalarda bağışıklık yanıtını arttırdığı gösterilmiştir ve infeksiyöz veya immünolojik solunum yolu rahatsızlıklarının önlenmesi veya tedavisinde G115'in önemli rol oynayabileceği ileri sürülmüştür [66].

Engels ve ark. (2003) ise G115'in diyetle uzun süreli alınmasının, mukozal bağışıklığı (IgA düzeyini) etkilemediğini göstermişlerdir [51].

6.10. Antioksidan Etkisi

P. ginseng, antioksidan etkiye sahip olduğu, zararlı serbest radikal oluşumunu ve lipid peroksidasyonu önlediği bildirilmiştir. *P. ginseng*'in uzun süreli uygulanmasının test edilen hayvanlarda yaşam süresini uzatabildiği bildirilmiştir [4].

6.11. Karaciğer İşlevleri Üzerine Etkisi

P. ginseng'in, toksik maddelerin detoksifikasyonu, karaciğerin korunması ve karaciğerin iyileşmesi üzerine etkili olduğu, karaciğer inflamasyonuna karşı etkili olduğu ve bu etkisinden sorumlu farmakolojik olarak aktif bileşenlerin; G-Rb1, GRg1, G-Rf, G-Ro, ginseng özleri olduğu bildirilmiştir [4].

7. *Panax ginseng* Toksisitesi

7.1. Genel Toksisitesi

7.1.1 Akut toksisite

P. ginseng'in toksisitesine dair çalışmalar yeterli olmamakla birlikte, yapılan bir çalışmada ginseng yapraklarının çeşitli fraksiyonları hazırlanarak fareler üzerindeki akut toksisitesi gösterilmiştir (Tablo 2). İ.v., i.p. ve oral LD50 yi belirlemek için ginseng yapraklarından GF-DS-I (ham saponin fraksiyonu) ve GF-DS-II (GF-DS-I'den hazırlanan saponinler) hazırlanmıştır ve farelere uygulanmıştır. Çalışmada, GF-DS-I ve II'nin (i.v.) LD50'si sırasıyla 381 ve 299 mg/kg olduğu bildirilmiştir. LD50 (i.p.) sırasıyla 402 ve 306 mg/kg olduğu bildirilmiştir. Oral LD50'nin 5 g/kg'dan fazla olduğu öngörülmektedir [67].

Başka bir çalışmada farelerde i.p. uygulama sonrası ginsenozit Rg2 ve ginsenozit Rf'nin LD50 değerleri sırasıyla yaklaşık 305 mg/kg va ve 1340 mg/kg vücut ağırlığı) olarak gösterilmiştir (Tablo 2). G115 üzerinde yapılan daha önceki bir çalışmada ise, oral yolla verildikten sonra LD50'nin farelerde, sıçanlarda veya minyatür domuzlarda (*Sus scrofa domestica*) belirlenemediği bildirilmiştir ve LD50'nin 1000 mg/kg'dan fazla olduğu ileri sürülmüştür. Bir araştırmacı 0, 250, 500 ve 2000 mg/kg va dozları ile yapılan çalışmada oral uygulanan G115'in yanı sıra ginsenozit içermeyen G115 dozlarını minyatür domuzlarda test etmiştir. Çalışma sonucunda bütün hayvanların sadece hafif sakinleştirici bir etki göstererek ve başka herhangi bir belirti göstermeden testlerden sağ kurtulduğunu ve oral LD50 dozunun belirlenemediğini bildirmiştir. Minyatür

domuzlara i.v. enjeksiyon ile 1 mg/kg vücut ağırlığı dozunda uygulama sonucunda kan basıncında ilk kez bir düşüş meydana geldiği ve onu takiben konvülsiyonlar, dış gıçırdatma ve cildin kızarmasının eşlik ettiği, kardiyak outputun azaldığı ve aritminin meydana geldiği bildirilmiştir [68]. Bu reaksiyonların H2- ve H1-blokerleri tarafından engellenebildiğinin gösterilmesi, ginsenoitlerin histamin benzeri madde olarak etkiye sahip olabileceğini göstermektedir.

Başka bir araştırmada farelerde, sıçanlarda ve minyatür domuzlarda G115'in LD50 değerini oral olarak > 5000 mg / kg ve i.p. olarak ise > 1000 mg / kg olduğunu bildirmiştir (Tablo 2). Çalışmada yalnızca bir dişi farenin 1000 mg/kg'dan sonra öldüğü gösterilmiştir. Aynı zamanda minyatür domuzlarda oral (p.o.) 2000 mg/kg'ın herhangi bir toksik etki göstermediği, hiçbir ani ölümün gerçekleşmediği ve 7 günlük takip sırasında vücut ağırlığı ve kan parametrelerinde hiçbir değişikliğin tespit edilmediği bildirilmiştir [2,69].

Yapılan bir çalışmada sıçanlar ve fareler için ginsengin oral LD50'lerinin 750 mg/kg olduğu ve 200 mg/kg olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada sıçanların ve farelerin 5 g/kg gibi yüksek bir dozu tolere edebildiği gösterilmiştir ve sıçan ve fareler için oral LD50 seviyesi aşılmıştır. Bu durumun, ginseng preparatlarından veya test hayvanlarının suşundaki farklılıklardan kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir [70].

7.1.2 Subakut, Subkronik ve Kronik Toksikite

P. ginseng'in iki haftalık subakut, üç aylık subkronik ve iki yıllık kronik toksik etkilerini inceleyen bir çalışmada; iki haftalık tekrarlanan doz toksisite çalışmasında, beş erkek ve beş dişi sıçan ve farelere, ginseng 0, 125, 250, 500, 1000 veya 2000 mg / kg dozlarda, haftada beş

gün 16 gün boyunca gavaj yoluyla, üç aylık subkronik çalışmada, on erkek, on dişi sıçan ve farelerden oluşan gruplara ginseng 0, 1000, 2000, 3000, 4000 veya 5000 mg/kg dozlarda haftada beş gün 14 hafta boyunca, iki yıllık kronik toksisite / karsinojenite çalışmasında ise 50 erkek, 50 dişi sıçan ve fareye ginseng 0, 1250, 2500 veya 5000 mg / kg dozlarında gavaj yolu ile haftada beş gün 104 hafta boyunca verilmiştir. İki haftalık ve üç aylık çalışmalardan elde edilen sonuçlar ginsengin toksik etki oluşturmadığını göstermektedir. Sıçan ve farelerin hayatta kaldığı ve vücut ağırlıkları, organ ağırlıkları, hematoloji, klinik kimyada (serum kortikosteron konsantrasyonları dahil) hiçbir farklılık gözlenmediği ve kontrol ve ginseng uygulanan grubun erkek sıçanların ve farelerin sperm parametrelerinde ve dişi sıçanların ve farelerin östrus sıklığında önemli farklılıklar gözlenmediği bildirilmiştir. İki yıllık kronik toksisite / karsinojenite çalışmasında 5000 mg/kg ginseng uygulanan dişi sıçanlarda vücut ağırlığının anlamlı azaldığı, ancak ginsengin çalışılan tüm dozlarında tüm çalışma grubunda sağkalımı değiştirmedeği tespit edilmiştir [28,70].

P. ginseng'in F344 sıçanlarında ve B6C3F1 farelerindeki iki yıllık Ulusal Toksikoloji Programı (*National Toxicology Program*, NTP) çalışmasında toksik veya kanserojen etkiler göstermediği gösterilmiştir [70].

Bir başka çalışmada sıçanların p.o. 4000 mg/kg vücut ağırlığı dozunda G115'i 20 gün boyunca herhangi bir değişiklik göstermeden tolere ettiği bildirilmektedir. Tavşanların ise oral olarak 80 mg/kg vücut ağırlığında G115'i 100 gün boyunca herhangi bir toksisite belirtisi olmaksızın tolere ettiği bildirilmektedir. Başka bir araştırmaya göre ise sıçan ve farelerin oral olarak G115'i iki kuşak üzerinde herhangi bir değişiklik göstermeksizin tolere ettiği bildirilmiştir [2,68].

Tablo 2. *P. ginseng*'in ve çeşitli fraksiyonlarının akut toksisitesi

Aktif Madde	Tür	Veriliş Yolu	LD50
GF-DS-I	Fare	i.v.	381 mg/kg
GF-DS-II	Fare	i.v.	289 mg/kg
GF-DS-I	Fare	i.p.	402 mg/kg
GF-DS-II	Fare	i.p.	306 mg/kg
GF-DS-I	Fare	Oral	>5 g/kg
GF-DS-II	Fare	Oral	>5 g/kg
Rg2	Fare	i.p.	305 mg/kg
Rf	Fare	i.p.	1340 mg/kg
G115	Fare, Sıçan, Minyatür domuz	Oral	>5000 mg/kg
G115	Fare, Sıçan, Minyatür domuz	i.p.	>1000 mg/kg
Ginseng	Sıçan	Oral	750 mg/kg
Ginseng	Fare	Oral	200 mg/kg
Ginseng	Fare, Sıçan	Oral	>5 g/kg

GF-DS-I: *P. ginseng* yapraklarından elde edilen ham saponin fraksiyonu; GF-DS-II: GF-DS-I'den hazırlanan saponin fraksiyonu; i.v.: intravenöz; i.p.: intraperitoneal

G115'in 0, 1.5, 5.0 ve 15 mg ekstrakt / kg vücut ağırlığı dozlarında ardışık 90 gün boyunca erkek ve dişi safkan Beagle köpekleri üzerine değerlendirildiği bir diğer çalışmada 15 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda herhangi bir toksik etki göstermediği bildirilmiştir [71].

7.2. Karsinojenitesi

İki yıllık karsinojenite çalışmasında, 1250, 2500 veya 5000 mg / kg verilen erkek veya dişi F344 / N sıçanlarında veya B6C3F1 farelerinde ginseng ekstresinin kanserojen etkisi gösterilememiştir. Hatta meme bezi fibroadenom insidansının 5000 mg / kg dişi sıçanlarda belirgin olarak azaldığı tespit edilmiştir [28,70].

7.3. Genotoksitesi

G115 özütü kullanılarak yapılan bir çalışmada, Salmonella typhimurium suşlarının (TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98 ve TA 1009) kullanıldığı 10-5000 µg/plaka varlığı/yokluğunda gerçekleşen Ames testinde G115'in, çalışılan suşların genomunda baz çifti değişiklikleri veya çerçeve kaymaları ile nokta mutasyonuna neden olmadığı gösterilmiştir [72].

Samoella typhimurium suşları (TA 97, TA98, TA100, TA102, TA104 ve TA1535) ve aynı zamanda E. coli suşlarında (WP2 uvrA / pKM101) ginseng ekstresi ile yapılan bağımsız bakteriyel mutasyon testine göre ginseng'in mutajenik olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca 3 ay boyunca 1000 ve 5000 mg/kg ginseng in oral uygulandığı erkek veya dişi B6C3F1 farelerinin eritrositlerinde mikroçekirdek oluşum sıklığını arttırmadığı ve dolayısıyla klastojenik olmadığı bildirilmiştir [28,70].

7.4. Üreme Sistemi Toksisitesi

Üreme toksisitesini değerlendirmek üzere yapılan bir çalışmada gebe Wistar sıçanlarına ve Yeni Zelanda tavşanlarına ağızdan 40 mg G115 verilmiştir. Test preparatı sıçanlara (n = 14) çiftleşmeden sonraki ilk günden 15. güne kadar ve tavşanlara (n = 8) çiftleşme sonrası 7. günden 15. güne kadar intragastrik bir tüp ile uygulanmıştır. Sıçanlar için 21. gün ve tavşanlar için 27. günde, fetüsler sezaryen ile alınmıştır ve incelemeler yapılmıştır. G115'in olumsuz etki göstermediği tespit edilmiştir [73].

Reproduktif toksisite üzerine bir diğer araştırma, 1.5, 5 ve 15 mg/kg doza uygulanan G115 ile iki nesil erkek ve dişi Sprague-Dawley sıçanlarında (160-180 g) gerçekleştirilmiştir. İlgili diyetlerle beslenmeyi takiben 3 hafta sonra F0 jenerasyonundaki tüm sıçanlar çiftleştirilmiştir. Gebe dişilerin sayısı, canlı veya ölü doğan yavruların sayısı ve soyun hayatta kalması üreme performansının parametreleri olarak kabul edilmiştir. Her bir yavru için de iki erkek ve iki dişi, 13 haftalık tekrarlanan doz (1.5, 5 ve 15 mg / kg) uygulaması yapılmıştır. 13 haftalık beslemeden sonra F1 nesil sıçanları çiftleştirilmiştir. Dişi F1 sıçanlara çiftleşme, gebelik ve laktasyon boyunca kendi test diyet-

leri verilmiştir. Çalışma sonucuna göre çalışılan en yüksek doz dahil G115 ekstresinin üreme sistemi üzerine önemli bir toksik etki göstermediği bildirilmiştir [74].

8. Panax ginseng ve İlaç Etkileşimleri

P. ginseng ilaçlarının psikoaktif etkileri MAO inhibitörleri ile additif etkileşebildiği, tranilsipromin ve izokarboksazid ile *P. ginseng*'in birlikte kullanımı sonucunda ilacın santral sinir sistemi etkilerinin (mani, baş ağrısı, uykusuzluk, tremor gibi) görülme riskinde artışla karşılaşılabildiği bildirilmiştir [29,75-77]

Varfarinle birlikte kullanımı sonucunda varfarinin etkisinin azalabileceği, antikoagülan etkide azalmayla karşılaşılabileceği, aşırı kanamalar ve trombotik olayların olabileceği bildirilmiştir [75].

Ginseng ile fenelzin veya varfarin ile etkileşimlerin olabileceği bildirilmektedir [78].

Furosemid, torsemid, bumetanid ve etakrinik asitle bitkinin birlikte kullanımı sonucunda diüretik etkide azalma olabileceği bildirilmiştir [75,79].

P. ginseng ilaçlarının CYP3A4 enzimini etkileyerek nifedipin metabolizmasını inhibe etmesi nedeniyle bitkinin nifedipinle birlikte kullanımıyla nifedipin serbest plazma konsantrasyonlarında artmaya ve yan etkilerinde artışa neden olabileceği bildirilmiştir [75].

P. ginseng ile digoksinin birlikte kullanımıyla farmakokinetik etkileşimle digoksinin serum veya plazma düzeylerinde artış görülebileceği bildirilmiştir [75].

Bitkinin kan glukozunu düşürücü etkilerine bağlı olarak antidiyabetik ilaçlarla birlikte kullanımında antidiyabetik ilaçların etkisini arttırabileceği ve insülin gibi hipoglisemik ilaçlarla birlikte kullanımı sonucunda insülin etkisinde artışa neden olabileceği bildirilmektedir [79].

9. Panax ginseng'in Gebelik ve Laktasyonda Kullanımı

Hamilelik ve emzirme döneminde ginseng kullanımını bildiren hiçbir sistematik araştırma veya klinik çalışma yoktur. *P. ginseng* müstahzarlarının geleneksel kullanımı dikkate alındığında, gebelikte ve laktasyonda kullanımın güvensiz olduğuna dair güçlü bir kanıt bulunmamaktadır. Östrojenik aktivitesinin olduğunu iddia eden bazı vaka raporlarına daha yakından bakıldığında, gözlenen etkiler ile *P. ginseng* preparatlarının kullanımı arasındaki nedenselliğin net bir şekilde belirlenmediği görülmektedir. *In vivo* ve *in vitro* veriler izole ginsenoitlerin teratojenik etkileri ile ilgili çelişkili bulguları göstermektedir. Bu araştırmalarda uygulanan izole ginsenoit dozunun 100 µg/mL'yi aşmadığı görülmektedir. Ginsenoitlerin farmakokinetiği hakkında mevcut bilgiler göz önüne alındığında, söz konusu çelişkili düzeylere ulaşması, önerilen dozlarda bitkisel

madde veya özütlerinin tüketilmesiyle beklenmemektedir. Ayrıca, ginsenoitlerin plasentayı geçip geçemeyecekleri hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, yeterli verinin eksikliği nedeniyle, gebelik ve laktasyonda *P. ginseng* preparatlarının kullanılması önerilmemektedir [2,13].

10. *Panax ginseng* Suistimali ve Yan Etkileri

İnsanlarda, *P. ginseng*'in hafif toksisite ile ilişkili olduğu ve birkaç istenmeyen etki gözlemlendiği bildirilmiştir. Ginseng alan 133 hastada gözlenen bu belirtiler; sabah ishali (% 35), cilt tahrişi (% 25), sinirlilik (% 25), uykusuzluk (% 20), hipertansiyon (% 17), ödem, iştah azalması, depresyon ve hipotansiyon (% 10) dur. Bu etkilerin yüksek dozlarla ve uzun süreli kullanımla ilişkilendirildiği bildirilmektedir [80]. Yüksek dozda sinirlilik ve ajitasyon oluşturabileceği, düşük dozlarda ise bu durumun ortadan kalkabileceği, postmenapozal kadınlarda çok nadir de olsa vajinal kanamalara neden olabileceği ve yüksek dozlarda uykusuzluk yapabileceği bildirilmektedir [13,80].

Ginseng köklerinin hipertansiyona neden olduğu şeklinde yaygın olan ifadeler bilimsel temele dayanmamaktadır, ancak Sibiryaya ginsengi olarak bilinen ve farklı bir tür olan *Eleutherococcus senticosus* köklerinin içerdiği lignan bileşiklerinden dolayı hipertansiyona neden olabileceği bildirilmiştir [81].

Ginseng alındıktan sonra, ciddi advers olaylar ve ölümler bildirilmemiştir. Klinik araştırmalardan veya spontan raporlamalardan bildirilen çoğu advers etkilerin hafif ve geri dönüşümlü olduğu görülmektedir. Klinik çalışmalardan bildirilen ve en sık görülen yan etkiler arasında; mide rahatsızlığı, mide bulantısı, kusma, epigastralji, diyare, kabızlık, baş ağrısı ve uykusuzluk gibi gastrointestinal rahatsızlıklar ve uykusuzluk yer almaktadır. Ayrıca ürtiker, kaşıntı, göz yanması gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları olabileceği bildirilmiştir [2].

Lee ve ark. (2012) tarafından, taze *P. ginseng*'in oral yoldan alınmasından 10 dakika sonra burun kanaması ve burun sertliği, takibinde hırıltılı solunum ile solunum zorluğu ve karın ağrısı yaşayan 44 yaşındaki bir olgu rapor edilmiştir. Oral ginseng maruziyetinden sonra alerjik reaksiyona, IgE'ye bağımlı olmayan bazofil/ mast hücrelerinin doğrudan aktivasyonuna aracılık edildiği bildirilmektedir [82].

11. Sonuç ve Öneriler

Ginsengin (*P. ginseng*, C.A. Meyer) toprak altı kısımları ve preparatları yüzyıllar boyunca özellikle Doğu Asya kültürlerinde geleneksel bitkisel ilaç olarak kullanılmaktadır [1]. Bitkinin çeşitli bitkisel preparatlarının en az 30 yıl Avrupa Birliği'nde marketlerde yerini aldığı bildirilmektedir. Geleneksel olarak yorgunluk, halsizlik ve zihinsel ve fiziksel kapasitenin azalması durumlarında tonik olarak,

ayrıca dikkat dağınıklığını düzeltmek ve hastalıkta genel durumu iyileştirmek için kullanılmaktadır [1-4].

P. ginseng'den polisakkaritler, ginsenoit, peptitler ve ligandlar dahil birçok bileşiğin izole edildiği bildirilmektedir. Ginsenoitlerin *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, *P. ginseng*'in aktif maddesi olduğu bildirilmektedir [5].

Hayvanlardaki çeşitli farmakokinetik çalışmaların sonuçları, oral uygulamadan sonra ginsenoitlerin biyoyararlanımının oldukça düşük olduğunu, ancak farklı ginsenoitler arasında farmakokinetik davranışlarında da büyük farklar olduğunu göstermektedir. Ginsenoit metabolitlerinin ginsengin farmakolojik etkilerine büyük oranda katkıda bulunduğu görülmektedir [2].

Ginsenoitlerin metabolizmasının, esas olarak, bağırsak mikroorganizmaları, bağırsak enzimleri veya mide sıvısı kaynaklı gastrointestinal sistemde meydana gelen bozuma işlemleri sonucu gerçekleştiği bildirilmektedir [40].

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar kısıtlıdır ve bu nedenle ginsenoitlerin etki mekanizmaları ve klinik etkilerinin moleküler mekanizmasını daha iyi anlamak üzere daha ileri araştırmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Yapılan araştırmalar *P. ginseng*'in öğrenme kabiliyetini artırdığını ve bellek kalitesini iyileştirdiğini, anti-depresan etkisinin bulunduğunu, nörolojik fonksiyonları düzelttiğini, DNA, protein ve lipid hasarını azalttığı, kan basıncını dengelediğini, kan dolaşımını artırdığı ve vazodilatasyon aktivitesinin olduğunu göstermektedir. Ayrıca karaciğerdeki trigliserid ve kolesterol içeriğini azalttığı, kan glikoz seviyesini azaltıp, karaciğer glikojen seviyesini artırdığı, toksik maddelerin detoksifikasyonunu yaparak, karaciğerin korunması ve karaciğerin iyileşmesi üzerine etkili olduğu, erektil disfonksiyona sahip erkeklerde pozitif yönde etkisinin olduğu, çeşitli kanser hücrelerinde, hücre gelişmesini inhibe edebildiği ve kanserin damarlanmasını engelleyip çeşitli kanser hücrelerini öldürdüğü bildirilmiştir [4,6-10,42,57].

Ginseng'in glikoz metabolizması, psikomotor işlevi ve akciğer hastalığı üzerinde olumlu bir etkisi olduğuna dair güçlü kanıtlar varken, kanıtlar ginseng'in fiziksel performansı arttırmada etkili olmadığını göstermektedir [83]. Günümüze kadar *P. ginseng*'in farmakolojik özellikleri üzerine çok sayıda klinik araştırmalar yapılmış olmasında rağmen, bu konu ile ilgili birçok sistematik derleme verilerin hala yetersiz olduğunu ve klinik etkinlik için güçlü kanıtların bulunmadığını ortaya koymaktadır.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar CYP2D6, CYP1A2 ve CYP3A üzerinde klinik açıdan önemli bir etki meydana getirmediğini göstermiştir. Klinik araştırmalarda etkileşimlerle ilgili olgu sunumlarının doğruluğu kanıtlanamamıştır [84,85].

P. ginseng preparatlarının dünya çapında uzun süredir kullanılması ve klinik çalışma sonuçları bitkinin ciddi

bir güvenilirlik kaygısı taşımadığını göstermektedir. Ürtiker, kaşıntı gibi hipersensitivite reaksiyonları, mide rahatsızlığı, bulantı, kusma, diyare ve kabızlık gibi mide-bağırsak problemleri ve uykusuzluk bildirilmektedir. Ancak bu belirtiler hafif ve geri dönüşümlü etkilendir. Bu nedenle bitkinin yarar/risk dengesi pozitif olarak kabul edilmektedir. Klinik araştırmalarda etkileşimlerle ilgili olgu sunumlarının doğruluğu kanıtlanamamıştır, ancak ilaç-bitki etkileşimleri açısından dikkat edilmelidir. Yeterli veri olmadığı için pediatrik gruplarda ve ayrıca hamilelik ve emzirme döneminde kullanılması önerilmemektedir.

Kaynaklar

- Bensky D, Clavey S, Stöger E, Gamble A: Chinese Herbal Medicine Materia Medica. 3. Baskı. Eastland Press: Seattle, USA, 2004.
- EMA, European Medicines Agency: Assessment report on Panax ginseng C.A. Meyer, radix. EMA/HMPC/321232/2012. 2013 March 12. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-HMPC_assessment_report/2013/04/WC500142080.pdf.
- Baytop A: Farmasötik Botanik Ders Kitabı. Dilyetpetalae: İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi; İstanbul, Türkiye, 1991, pp. 219.
- Choi K: Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean *Panax ginseng* C A Meyer, Acta Pharmacologica Sinica 2008, 29(9):1109-1118.
- Ru W, Wang D, Xu Y, He X, Sun YE, Qian L, Zhou X, Qin Y: Chemical constituents and bioactivities of *Panax ginseng* (C.A. Mey.). Drug Discoveries & Therapeutics 2015, 9(1):23-32.
- Ortaç M: Erektile Disfonksiyon Tedavisinde Fitoterapi. Androloji Bülteni 2016, 18(64):20-23.
- Park KH, Shin HJ, Song YB, Hyun HC, Cho HJ, Ham HS, Yoo YB, Ko YC, Jun WT, Park HJ: Possible Role of Ginsenoside Rb1 on Regulation of Rat Liver Triglycerides. Biological & Pharmaceutical Bulletin 2002, 25(4):457-460.
- Sezgin C. Kanserde Bitkilerle Tedavide Örnek Uygulamalar. In: Çekin MD, Altuncan F, Yakut A, Tımmaz MZ (eds). Bitkilerle Tedavi Sempozyumu. Anka; İstanbul. 2011: pp 73-78.
- Yamada N, Araki H, Yoshimura H: Identification of antidepressant-like ingredients in ginseng root (*Panax ginseng* C.A. Meyer) using a menopausal depressive-like state in female mice: participation of 5-HT2A receptors. Psychopharmacology 2011, 216(4):589-599.
- Ye R, Kong X, Yang Q, Zhang Y, Han J, Zhao G: Ginsenoside Rd attenuates redox imbalance and improves stroke outcome after focal cerebral ischemia in aged mice. Neuropharmacology 2011, 61(4), 815-824.
- Kitts DD, Hu C: Efficacy and safety of ginseng. Public Health Nutrition 2000, 3(4A):473-485.
- Tanker N, Koyuncu M, Coşkun M. Farmasötik Botanik Ders Kitabı. "Spermatophyta": Ankara. 1993: pp. 350.
- Seely D, Dugoua J, Perri D, Mills E, Koren G: Safety and Efficacy of *Panax Ginseng* During Pregnancy and Lactation. The Canadian Journal of Clinical Pharmacology 2008, 15(1):87-94.
- Lee SM, Bae B, Park H, Ahn N, Cho B, Cho YL, Kwak YS: Characterization of Korean Red Ginseng (*Panax ginseng* Meyer): History, preparation method, and chemical composition. Journal of Ginseng Research 2015, 39(4):384-391.
- Wan D, Jiao L, Yang H, Liu S: Structural characterization and immunological activities of the water-soluble oligosaccharides isolated from the *Panax ginseng* roots. Planta 2012, 235(6):1289-1297.
- Liu JH, Lee CS, Leung KM, Yan ZK, Shen BH, Zhao ZZ, Jiang ZH: Quantification of Two Polyacetylenes in Radix Ginseng and Roots of Related Panax Species Using a Gas Chromatography-Mass Spectrometric Method. Journal of Agricultural and Food Chemistry 2007, 55(22):8830-8835.
- Quian ZM, Lu J, Gao QP, Li SP: Rapid method for simultaneous determination of flavonoid, saponins and polyacetylenes in Folium Ginseng and Radix Ginseng by pressurized liquid extraction and high-performance liquid chromatography coupled with diode array detection and mass spectrometry, Journal of Chromatography. A 2009, 1216(18):3825-3830.
- Washida D, Kitanaka S: Determination of Polyacetylenes and Ginsenosides in Panax Species Using High Performance Liquid Chromatography. Chemical & Pharmaceutical Bulletin 2003, 51(11):1314-1317.
- Han BH, Park MH, Han YN, Woo LK: Alkaloidal components of *Panax ginseng*. Archives of Pharmacal Research 1986, 9(1):21-23.
- Han YN, Ryu SY, Han BH, Woo LK: Spinacine from *Panax ginseng*. Archives of Pharmacal Research 1987, 10(4):258-259.
- Park JD, Kim MW, Yoo SJ, Wee JJ: Chemical studies on the ether-soluble alkaloidal fraction of *Panax ginseng*. Isolation of 1-carbobutoxy- β -carboline and 1-carbomethoxy- β -carboline. Archives of Pharmacal Research 1987, 10:197-199.
- Park JD, Kim MW, Yoo SJ, Wee JJ: A thiazole and two β -carboline constituents from *Panax ginseng*. Archives of Pharmacal Research 1988, 11(1):52-55.
- Han BH, Park MH, Han YN: Isolation of isomaltol- α -d-glucopyranoside¹ and ketopropyl- α -d-glucopyranoside² from Korean red ginseng. Archives of Pharmacal Research 1985, 8(4): 257-260.
- Matsuura H, Hirao Y, Yoshida S, Kunihiro K, Fuwa T, Kasai R, Tanaka O: Study of red ginseng: New glucosides and a note on the occurrence of rnalto. Chemical & Pharmaceutical Bulletin 1984, 32(11):4674.
- Han BH, Park MH, Woo LK, Woo WS, Han YN: Studies on antioxidant components of Korean ginseng. Korean Journal of Biochemistry 1979, 12(1): 33-40.
- Han BH, Park MH, Han YN: Studies on the antioxidant components of Korean ginseng (III). Archives of Pharmacal Research 1981, 4(1):53-58.
- Huh BH, Lee IR, Han BH: Lingans from *Korean red ginseng*, Archives of Pharmacal Research 1990, 13(3):278-281.
- Chan P, Peckham JC, Malarkey DE, Kissling GE, Travlos GS: Two-Year Toxicity and Carcinogenicity Studies of *Panax ginseng* in Fischer 344 Rats and B6C3F1 Mice. National Institute of Environmental Health Sciences Research Triangle Park 2011, 39(4):779-788.
- Bacanlı M, Başaran N, Başaran AA: İlaç-bitkisel ilaç kullanımının toksikolojik sonuçları. Türkiye Klinikleri Journal of Pharmacy Sciences 2012, 1(2):83-94.
- Ernst E: The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto and Kava. Annals of Internal Medicine 2002, 136(1):42-53.
- Izzo AA, Carlo GD, Borrelli F, Ernst E: Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. International Journal of Cardiology 2005, 98(1):1-14.
- Zhao J, Su C, Yang C, Liu M, Tang L, Su W, Liu Z: Determination of ginsenosides Rb1, Rb2, and Rb3 in rat plasma by a rapid and sensitive liquid chromatography tandem mass spectrometry method: Application in a pharmacokinetic study. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2012, 64-65:94-97.
- Sun D, Wang B, Shi M, Zhang YX, Zhou LF, Liu ZR, Wu ZL, Jiang W, Han JL, Xiong LZ, Zhao G: Pharmacokinetic, tissue distribution and excretion of ginsenoside-Rd in rodents. Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy and Phytomedicine 2012, 19(3-4):369-373.
- Xia C, Wang G, Sun J, Hao H, Xiong Y, Gu S, Shang L, Zheng C: Simultaneous determination of ginsenoside Rg1, Re, Rd, Rb1 and ophiogonin D in rat plasma by liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometric method and its application to pharmacokinetic study of "Shenmai" injection. Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences 2008, 862(1-2):72-78.
- Yu K, Ma Y, Shao Q, Qu H, Cheng Y: Simultaneously determination of five ginsenosides in rabbit plasma using solid-phase extraction and

- HPLC/MS technique after intravenous administration of "Shenmai" injection. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2007, 44(2):532-539.
36. Zhou QL, Zhu DN, Yang YF, Xu W, Yang XW: Simultaneous quantification of twenty-one ginsenosides and their three aglycones in rat plasma by a developed UFLC-MS/MS assay: Application to a pharmacokinetic study of red ginseng. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2017, 137:1-12.
 37. Zhou D, Tong L, Wan M, Wang G, Ye Z, Wang Z, Lin R: An LC-MS method for simultaneous determination of nine ginsenosides in rat plasma and its application in pharmacokinetic study. *Biomedical Chromatography : BMC* 2011, 25(6):720-726.
 38. Li L, Chen X, Li D, Zhong D: Identification of 20(S)-Protopanaxadiol Metabolites in Human Liver Microsomes and Human Hepatocytes. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 2011a, 39(3):472-483.
 39. Hasegawa H, Sung JH, Matsumiya S, Uchiyama M. Main ginseng saponin metabolites formed by intestinal bacteria. *Planta Medica* 1996, 62(5):453-457.
 40. Tawab MA, Bahr U, Karas M, Wurglics M, Schubert-Zsilavecz M: Degradation of ginsenosides in humans after oral administration. *Drug Metabolism and Disposition : The Biological Fate of Chemicals* 2003, 31(8):1065-1071.
 41. Kennedy DO, Scholey AB, Drewery L, Marsh VR, Moore B, Ashton H: Electroencephalograph effects of single doses of Ginkgo biloba and *Panax ginseng* in healthy young volunteers. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 2003, 75(3):701-709.
 42. Scholey AB, Kennedy DO: Acute, dose-dependent cognitive effects of Ginkgo biloba, *Panax ginseng* and their combination in healthy young volunteers: differential interactions with cognitive demand. *Human Psychopharmacology* 2002, 17(1):35-44.
 43. Hao K, Gong P, Sun SQ, Hao HP, Wang GJ, Dai Y, Liang Y, Xie L, Li FY. Beneficial estrogen-like effects of ginsenoside Rb1, an active component of Panax ginseng, on neural 5-HT disposition and behavioral tasks in ovariectomized mice. *European Journal of Pharmacology* 2011, 659(1):15-25.
 44. Liu L, Hoang-Gia T, Wu H, Lee MR, Gu L, Wang C, Yun BS, Wang Q, Ye S, Sung CK: Ginsenoside Rb1 improves spatial learning and memory by regulation of cell genesis in the hippocampal subregions of rats. *Brain Research* 2011, 1382:147-154.
 45. Li Y, Tang J, Khatibi NH, Zhu M, Chen D, Tu L, Chen L, Wang S: Treatment with Ginsenoside Rb1, A Component of *Panax Ginseng* Provides Neuroprotection in Rats Subjected to Subarachnoid Hemorrhage-Induced Brain Injury. *Acta Neurochirurgica. Supplement* 2011, 110(Pt2):75-79.
 46. Wang LCH, Lee TF: Effect of Ginseng Saponins on Cold Tolerance in Young and Elderly Rats. *Planta Medica* 2000, 66(2):144-147.
 47. Etou H, Sakata T, Fujimoto K, Terada K, Yoshimatsu H, Ookuma K, Hayashi T, Arichi S. [Ginsenoside-Rb1 as a suppressor in central modulation of feeding in the rat]. *Nihon Yakurigaku Zasshi. Folia Pharmacologica Japonica* 1988, 91(1):9-15.
 48. Li L, Liu J, Yan X, Qin K, Shi M, Lin T, Zhu Y, Kang T, Zhao G: Protective effects of ginsenoside Rd against okadaic acid-induced neurotoxicity in vivo and in vitro. *Journal of Ethnopharmacology* 2011, 138(1):135-141.
 49. Xu C, Teng J, Chen W, Ge Q, Yang Z, Yu C, Yang Z, Jia W: 20(S)-protopanaxadiol, an active ginseng metabolite, exhibits strong antidepressant-like effects in animal tests. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2010, 34(8):1402-1411.
 50. Rhee MY, Kim YS, Bae JH, Na DY, Kim YK, Lee MM, Kim HY: Effect of *Korean Red Ginseng* on Arterial Stiffness in Subjects with Hypertension. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine : Research on Paradigm, Practice, and Policy* 2011, 17(1):45-49.
 51. Engels HJ, Fahlman MM, Wirth JC: Effects of ginseng on secretory IgA, performance, and recovery from interval exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2003, 35(4):690-696.
 52. Wu Y, Xia ZY, Dou J, Zhang L, Xu JJ, Zhao B, Lei S, Liu HM: Protective effect of ginsenoside Rb1 against myocardial ischemia/reperfusion injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *Molecular Biology Reports* 2011, 38(7):4327-4335.
 53. Wang Z, Li M, Wu WK, Tan HM, Geng DF: Ginsenoside Rb1 Preconditioning Protects Against Myocardial Infarction After Regional Ischemia and Reperfusion by Activation Phosphatidylinositol-3-kinase Signal Transduction. *Cardiovascular Drugs and Therapy / Sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy* 2008, 22(6):443-452.
 54. Li J, Xie ZZ, Tang YB, Zhou JG, Guan YY: Ginsenoside-Rd, a purified component from panax notoginseng saponins, prevents atherosclerosis in apoE knockout mice. *European Journal of Pharmacology* 2011, 652(1-3):104-110.
 55. Deng J, Wang YW, Chen WM, Wu Q, Huang XN: Role of nitric oxide in ginsenoside rg1-induced protection against left ventricular hypertrophy produced by abdominal aorta coarctation in rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2010, 33(4): 631-635.
 56. Han B, Meng Q, Li Q, Zhang J, Bi Y, Jiang N: Effect of 20(S)-protopanaxatriol and its epimeric derivatives on myocardial injury induced by isoproterenol. *Arzneimittelforschung* 2011, 61(3):148-152.
 57. Yokozawa T, Kobayashi T, Oura H, Kawashima Y: Studies on the Mechanism of the Hypoglycemic Activity of Ginsenoside-Rb2 in Streptozotocin-Diabetic Rats. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 1985, 33(2):869-872.
 58. Cho WCS, Chung WS, Lee SKW, Leung AWN, Cheng CHK, Yue KKM: Ginsenoside Re of *Panax ginseng* possesses significant antioxidant and antihyperlipidemic efficacies in streptozotocin-induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology* 2006, 550(1-3):173-179 .
 59. Liu Z, Wang LJ, Li X, Hu JN, Chen Y, Ruan CC, Sun GZ: Hypoglycemic Effects of Malonyl-ginsenosides Extracted from the Roots of *Panax ginseng* on Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Phytotherapy Research : PTR* 2009, 23(10):1426-1430.
 60. Ma SW, Benzie IF, Chu TT, Fok BS, Tomlinson B, Critchley LA: Effect of *Panax ginseng* supplementation on biomarkers of glucose tolerance, antioxidant status and oxidative stress in type 2 diabetic subjects: results of a placebo-controlled human intervention trial. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2008, 10(11):1125-1127.
 61. Vuksan V, Sung MK, Sievenpiper JL, Stavro PM, Jenkins AL, Di Buono M, Lee KS, Leiter LA, Nam KY, Arnason JT, Choi M, Naeem A: *Korean red ginseng (Panax ginseng)* improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases : NMCD* 2008, 18(1):46-56.
 62. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A: The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997, 49(6):822-30.
 63. de Andrade E, de Mesquita AA, Claro Jde A, de Andrade PM, Ortiz V, Paranhos M, Srougi M. Study of the efficacy of Korean Red Ginseng in the treatment of erectile dysfunction. *Asian Journal of Andrology*, 2007, 9(2):241-244.
 64. Hong B, Ji YH, Hong JH, Nam KY, Ahn TY: A double-blind cross-over study evaluating the efficacy of *korean red ginseng* in patients with erectile dysfunction: a preliminary report. *Journal of Urology* 2002, 168(5):2070-2073.
 65. Gün Ç, Demirci N: Menopozda bitkisel tedavi kullanımı. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2015, 24(4): 520-530.
 66. Scaglione F, Cogo R, Cocuzza C, Arcidiacono M, Beretta A: Immunomodulatory effects of *Panax ginseng* C.A. Meyer (G115) on alveolar macrophages from patients suffering with chronic bronchitis. *International Journal of Immunotherapy and Cancer Research* 1994, 10(1):21-24.
 67. Saito H, Morita M, Takagi K: Pharmacological studies of *Panax Ginseng* Leaves. *Japanese Journal of Pharmacology* 1973, 23(1):43-56. (1973).
 68. Jenny E: On the toxicity of the standardized ginseng extract G115® and pure ginsenosides. Un published report, 1982.

69. Berté F: Toxicological investigation of the standardized ginseng extract G115®. 1982 (unpublished report).
70. National Toxicology Program, 2011. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of ginseng (CAS NO. 50647-08-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice. İnternet adresi: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr567.pdf (Erişim tarihi: 1/05/2017). [Website]
71. Stevens KR, Cox GE: Effects of feeding Ginseng Extract G115 to purebred Beagle dogs for 90 days. 1978.
72. Timm A: Salmonella typhimurium reverse mutation assay with Stand. Ginseng Extract G115. Report, CCR Project 149905, 1989.
73. Trabucchi E: Teratological investigation of the standardized Ginseng Extract G115. Investigational Report, 1971.
74. Hess FG Jr., Parent RA, Cox GE, Stevens KR, Becci PJ. Reproduction study in rats of Ginseng Extract G115. Food and Chemical Toxicology 1982, 20(2):189-192.
75. Bressler R: Interactions between ginseng and prescription medications. Geriatrics 2005, 60(8):16-17.
76. Gruenwald J: PDR for Herbal Medicines (Aloe, Echinacea, Flax, Garlic, Ginkgo, Ginseng, Licorice, Senna, St John's Wort). Medical Economics Company; Montvale, New Jersey, USA, 2000. pp 16-8, 261-4, 3135,327-9, 342-4, 346-9, 469-472, 684-7, 719-23.
77. Williamson E, Driver S, Baxter K: Stockley's Herbal Medicines Interactions (General Considerations, Aloe vera, Echinacea, Flaxseed, Garlic, Ginkgo, Ginseng, Liquorice, Senna, St John's wort, Valerian), Pharmaceutical Press; Londra, UK, 2009.
78. Jones BD, Runikis AM: Interaction of ginseng with phenelzine. Journal of Clinical Psychopharmacology 1987, 7(3):201-202.
79. Brazier NC, Levine MAH: Drug-herb interaction among commonly used conventional medicines: A compendium for health care professionals. American Journal of Therapeutics 2003, 10(3):163-169.
80. Paik DJ, Lee CH: Review of cases of patient risk associated with ginseng abuse and misuse. Journal of Ginseng Research 2015, 39(2):89-93.
81. Aslan M, Orhan N: Diyabet tedavisinde kullanılan bitkisel ürünler ve gıda destekleri, Mised 2010, (23-24):27-38.
82. Lee JY, Jin HJ, Park JW, Jung SK, Jang JY, Park HS: A Case of Korean Ginseng-Induced Anaphylaxis Confirmed by Open Oral Challenge and Basophil Activation Test. Allergy, Asthma & Immunology Research 2012, 42(2):110-111.
83. Lee NH, Son CG: Systematic Review of Randomized Controlled Trials Evaluating the Efficacy and Safety of Ginseng. Journal of Acupuncture and Meridian Studies 2011, 4(2):85-97.
84. Anderson GD, Rosito G, Mohustsy MA, Elmer GW: Drug interaction potential of Soy extract and *Panax Ginseng*. Journal of Clinical Pharmacology 2003, 43(6):643-648.
85. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, Ang CY: Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba. Drugs Aging 2005, 22(6):525-539.