

***SALVIA PALAESTINA* BENTH. BİTKİSİNİN  
LİPOKSİJENAZ ENZİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Mehmet Sina İÇEN**

**İnönü Üniversitesi ve Gazi Üniversitesi  
Farmakognozi Anabilim Dalı  
Ortak Doktora Programı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. İlhan GÜRBÜZ  
Ortak Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Narin SADIKOĞLU**

**Doktora Tezi- 2019**

T.C  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

*SALVIA PALAESTINA* BENTH. BİTKİSİNİN  
LİPOKSİJENAZ ENZİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Mehmet Sina İÇEN

İnönü Üniversitesi ve Gazi Üniversitesi  
Farmakognozi Anabilim Dalı  
Ortak Doktora Tezi

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. İlhan GÜRBÜZ

Ortak Tez Danışmanı  
Dr. Öğr. Üyesi Narin SADIKOĞLU

MALATYA  
2019

## KABUL VE ONAY SAYFASI

İnönü Üniversitesi ile Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüleri Farmakognozi Anabilim Dalı Ortak Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan; **Mehmet Sina İÇEN'in "Salvia palaestina Benth. Bitkisinin Lipoksijenaz Enzimi Üzerindeki Etkisinin Araştırılması"** konulu bu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

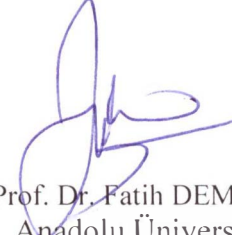
Tez Savunma Tarihi: 12/04/2019



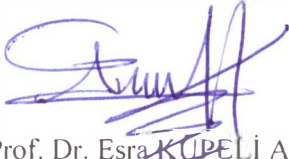
Prof. Dr. İlhan GÜRBÜZ  
Gazi Üniversitesi  
Tez Danışmanı  
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Ceyda Sibel KILIÇ  
Ankara Üniversitesi  
Üye



Prof. Dr. Fatih DEMİRCİ  
Anadolu Üniversitesi  
Üye



Prof. Dr. Esra KÜPELİ AKKOL  
Gazi Üniversitesi  
Üye



Dr. Öğr. Üyesi Narin SADIKOĞLU  
İnönü Üniversitesi  
Ortak Tez Danışmanı  
Üye

### ONAY

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...../...../2019 tarih ve 2019/.....sayılı Kararıyla da uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ  
Enstitü Müdürü

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	vi
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. Botanik Özellikler.....	5
2.1.1. Lamiaceae Familyası .....	5
2.1.2. <i>Salvia</i> L. Cinsi.....	6
2.1.3 <i>Salvia palaestina</i> Bentham .....	12
2.1.4. <i>Salvia</i> Türlerine Ait Bazı Etnobotanik Bilgiler .....	16
2.2. <i>Salvia</i> Türleri Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar.....	35
2.2.1. <i>Salvia palaestina</i> Benth. Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar.....	35
2.2.2. Diğer <i>Salvia</i> Türleri Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar.....	41
2.3. <i>Salvia</i> Türleri Üzerinde Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları .....	85
2.3.1. <i>S. palaestina</i> Üzerinde Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	85
2.3.1.1. Antienflamatuvar Aktivite .....	85
2.3.1.2. Antikolinesteraz Aktivite .....	85
2.3.1.3. Antimalaryal Aktivite .....	85
2.3.1.4. Antimikrobiyal Aktivite.....	86
2.3.1.5. Antioksidan Aktivite.....	87
2.3.1.6. Reseptör Afinitesi .....	88
2.3.1.7. Sitotoksik Aktivite .....	88
2.3.2. Diğer <i>Salvia</i> Türleri Üzerinde Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları .....	89

2.3.2.1. Analjezik ve Antienflamatuvar Aktivite.....	89
2.3.2.2. Antidepresan Aktivite .....	93
2.3.2.3. Antidiyabetik Aktivite .....	93
2.3.2.4. Antimikrobiyal Aktivite.....	96
2.3.2.5. Antioksidan Aktivite.....	107
2.3.2.6. Antiülserojenik Aktivite .....	116
2.3.2.7. Hemostatik ve Antipiretik Etki.....	116
2.3.2.8. İnsektisit ve Repellent Aktivite.....	116
2.3.2.9. Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Aktivite .....	118
2.3.2.10. Nöroprotektif Etki.....	119
2.3.2.11. Sitotoksik, Genotoksik, Antiproliferatif ve Benzeri Aktiviteler.....	125
2.3.2.12. Yara İyi Edici Aktivite.....	131
2.3.2.13. Çeşitli Enzimler Üzerindeki Aktivite .....	132
3. MATERYAL VE METOT .....	133
3.1. Materyal.....	133
3.1.1. Bitki Materyali.....	133
3.1.2. Kimyasal ve Sarf Malzemeler.....	135
3.1.3. Cihazlar.....	135
3.2. Metot.....	135
3.2.1. Kimyasal Çalışmalar.....	135
3.2.1.1. Ekstraksiyon.....	135
3.2.1.2. Sıvı-sıvı Ekstraksiyon .....	137
3.2.1.3. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK).....	138
3.2.1.4. Kolon Kromatografisi .....	139
3.2.2. Yapı tayini çalışmaları .....	145
3.2.2.1. Sıvı Kromatografisi-Uçuş Zamanı Kütle Spektrometresi (LC-TOF-MS).....	145

3.2.2.2. Sıvı Kromatografisi-Kuadrupol Uçuş Zamanı Kütle Spektrometresi (LC-QTOF-MS) .....	145
3.2.2.3. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi .....	145
3.2.2.4 Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (YPSK).....	146
3.2.3. Aktivite Çalışmaları.....	146
3.2.3.1. Lipoksijenaz Enzim İnhibisyonu .....	146
4. BULGULAR.....	151
4.1. Aktivite ile Yönlendirilen Fraksiyonlama (AYF) Bulguları.....	151
4.1.1. Ana Ekstrelerin Miktarları (SP-H <sub>2</sub> O, SP-MeOH) ve Lipoksijenaz Enzim İnhibisyonu Bulguları .....	151
4.1.2. Sıvı-sıvı Ekstraksiyon ile Elde Edilen Alt Ekstrelerin Miktarları ve Lipoksijenaz Enzim İnhibisyonu Bulguları.....	152
4.1.3. SP/LH1'den Elde Edilen Fraksiyon Miktarları ve Lipoksijenaz Enzim İnhibisyonu Bulguları .....	153
4.1.4. SP/LH2'den Elde Edilen Fraksiyonların Miktarları ve Lipoksijenaz Enzim İnhibisyonu Bulguları .....	154
4.1.5. SP/RP1'den Elde Edilen Fraksiyonların Miktarları ve Lipoksijenaz Enzim İnhibisyonu Bulguları .....	156
4.1.6. SP/Prep.YPSK-1'den Elde Edilen Fraksiyonların Miktarları ve Lipoksijenaz Enzim İnhibisyonu Bulguları.....	157
4.1.7. SP/SG1'den Elde Edilen Fraksiyonların Miktarları ve Lipoksijenaz Enzim İnhibisyonu Bulguları .....	159
4.1.8. SP/OBSK'den Elde Edilen Fraksiyonların Miktarları ve Lipoksijenaz Enzim İnhibisyonu Bulguları .....	160
4.2. AYF Kapsamı Dışında Yapılan Fitokimyasal Çalışma Bulguları.....	161
4.2.1. SP/LH3'den Elde Edilen Fraksiyonların Miktarları .....	161
4.2.2. SP/RP2'den Elde Edilen Fraksiyonların Miktarı.....	162
4.2.3. SP/Prep.YPSK-2'den Elde Edilen Fraksiyonların Miktarları ve İzole Edilen Maddenin Lipoksijenaz Enzim İnhibisyonu Bulguları.....	163

4.3. Yapı Tayini Bulguları .....	166
4.3.1. Madde 1'in Yapı Tayini Bulguları.....	166
4.3.2. Madde 2'nin Yapı Tayini Bulguları.....	174
4.3.3. Madde 3'ün Yapı Tayini Bulguları.....	180
4.3.4. Madde 4'ün Yapı Tayini Bulguları.....	188
5. TARTIŞMA .....	195
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	205
KAYNAKLAR .....	206
EKLER.....	246
EK-1. ÖZGEÇMİŞ .....	246
EK-2. ETİK KURUL ONAYINA GEREK OLMADIĞINA DAİR BELGE .....	247

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında bana her konuda destek olarak bilgi, birikim ve tecrübesini paylaşan, zorluklar karşısında çözümler üreterek zor anların üstesinden gelmemi sağlayan değerli danışman hocam Prof. Dr. İlhan GÜRBÜZ'e,

Çalışmalarımız sırasında bana desteğini esirgemeyen Farmakognozi Anabilim Dalı başkanım ve ikinci danışmanım olan Dr. Öğr. Üyesi Narin SADIKOĞLU'na,

Proje ortağımız olarak laboratuvar imkanlarını bizimle sonuna kadar paylaşan, bilgi ve birikimiyle bize yol gösteren ve bizi daha çok çalışmaya motive eden, tanımaktan büyük bir onur duyduğum Prof. Dr. Fatih DEMİRCİ'ye,

Saflaştırma işlemleri sırasında ve elde ettiğimiz saf maddelerimizin NMR spektrumlarının yorumlanmasında bize tecrübesiyle ışık tutan çok kıymetli Prof. Dr. Erdal BEDİR'e,

Bitki örneklerimizin teşhisi noktasında bize rehberlik eden, arazi çalışmalarımızda bilgi birikimini bizimle paylaşan, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı başkanım Prof. Dr. Turan ARABACI'ya,

LC-TOF-MS ve LC-QTOF-MS analizlerimiz sırasında bize yardımcı olan Doç. Dr. Burcu ÇALIŞKAN'a,

Çalışmamın her aşamasında bana katkı sağlayan Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Tuğba GÜNBATAN, Dr. Hasya Nazlı EKİN ve Dr. Mert İLHAN'a,

Ve hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu çok zorlu süreçte bana desteğini esirgemeyen sevgili aileme en kalbi duygularla teşekkürlerimi sunuyorum.

**Arş. Gör. Mehmet Sina İÇEN**



## ÖZET

### ***Salvia palaestina* Benth. Bitkisinin Lipoksijenaz Enzimi Üzerindeki Etkisinin Araştırılması**

**Amaç:** Birçok bileşiğin enflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Ancak uzun süreli kullanımlarda ortaya çıkabilecek yan etkiler ve yüksek maliyetler gibi nedenlerden dolayı, antiinflamatuvar etkili yeni alternatif kaynaklar araştırılmaktadır. Bu tez kapsamında, *Salvia palaestina* Benth. bitkisinden hazırlanan su, metanol ve metanol ekstresinden elde edilen alt ekstrelerin, lipoksijenaz enzimi üzerindeki etkisinin incelenerek aktivite ile yönlendirilen fraksiyonlama çalışmaları ile aktiviteden sorumlu bileşiklerin izole edilmesi ve yapılarının aydınlatılması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metot:** Bitkinin toprak üstü kısımlarından su, metanol ve metanol ekstresinin sıvı-sıvı partitasyonu ile *n*-hekzan, diklorometan, etil asetat, *n*-bütanol (ve kalan su) alt ekstreleri hazırlanmıştır. Hazırlanan ekstrelerin lipoksijenaz üzerindeki inhibitör etkisi *in vitro* yöntem ile değerlendirilmiştir. Aktiviteden sorumlu bileşikleri izole etmek için aktiviteyle yönlendirilen fraksiyonlama yöntemi kullanılmış, izole edilen bileşiklerin yapıları spektroskopik ve kromatografik yöntemler ile aydınlatılmıştır.

**Bulgular:** Hazırlanan ana ve alt ekstrelerden, metanol ekstresi lipoksijenaz enzimini %29 ( $p<0,001$ ) oranında inhibe etmişken, diklorometan ve etil asetat alt ekstreleri ise sırasıyla %58 ( $p<0,0001$ ) ve %70 ( $p<0,0001$ ) oranında inhibe etmiştir. Aktivite ile yönlendirilen fraksiyonlama yöntemi ile etil asetat alt ekstresinden rozmarinik asit ve metil rozmarinat aktiviteden sorumlu maddeler olarak tespit edilmiş ve  $IC_{50}$  değerleri sırasıyla 76.0 ve 8.2  $\mu\text{g/mL}$  olarak hesaplanmıştır. Aktif fraksiyonlardan elde edilen apigenin ve apigenin 7-*O*-glukuronitin ise etkide rolü olmadığı belirlenmiştir.

**Sonuç:** *Salvia palaestina* ekstrelerinin ilk kez bu çalışma ile lipoksijenaz enzimi üzerindeki inhibitör etkisi çalışılmış ve aktiviteyle yönlendirilen fraksiyonlama yöntemleri ile aktiviteden sorumlu bileşikleri tespit edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** *Salvia palaestina*, Lipoksijenaz, Tıbbi bitki, Rozmarinik asit, Aktivite ile yönlendirilen fraksiyonlama

## ABSTRACT

### Investigation of the Effect of *Salvia palaestina* Benth. on the Lipoxygenase Enzyme

**Aim:** Many compounds are known to be used in the treatment of inflammatory diseases. However, due to reasons such as side effects and high costs, new alternative sources with anti-inflammatory activity are being investigated. Within the scope of this thesis, it was aimed to investigate the effect of aqueous, methanol extracts and sub-extracts prepared from *Salvia palaestina* Benth. on the lipoxygenase enzyme and also isolation and structure elucidation of the compounds responsible for the activity was performed by activity guided fractionation studies.

**Material and Method:** Aqueous and methanol extract and *n*-hexane, dichloromethane, ethyl acetate, *n*-butanol (and remaining aqueous) sub-extracts obtained from methanol extracts were prepared from the plant. These extracts were evaluated in respect to their inhibitory effects on lipoxygenase enzyme by *in vitro* method. Activity guided fractionation method was used to isolate the compounds that are responsible for the activity, and structures of the isolated compounds were elucidated by spectroscopic and chromatographic methods.

**Results:** Among main and subextracts, methanol extract, dichloromethane and ethyl acetate subextracts were found to inhibit lipoxygenase 29% ( $p < 0.001$ ), 58% ( $p < 0.0001$ ) and 70% ( $p < 0.0001$ ), respectively. Rosmarinic acid and methyl rosmarinate were found to be responsible for the activity, and their  $IC_{50}$  values were calculated to be 76.0 and 8.2  $\mu\text{g/mL}$ , respectively. Apigenin and apigenin 7-*O*-glucuronide obtained from the active fractions were inactive.

**Conclusion:** Inhibitory effect of *Salvia palaestina* on lipoxygenase was investigated for the first time with this study and the compounds responsible from this activity were determined by means of activity guided fractionation method.

**Keywords:** *Salvia palaestina*, Lipoxygenase, Medicinal plant, Rosmarinic acid, Activity guided fractionation

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>°C</b>	: Santigrat derece
<b>µg</b>	: Mikrogram
<b>µL</b>	: Mikrolitre
<b>µM</b>	: Mikromolar
<b>5HT</b>	: 5-Hidroksitriptamin
<b>ABTS</b>	: ABTS (2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) radikal katyonu
<b>ACE</b>	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
<b>AChE</b>	: Asetil kolinesteraz
<b>AEF</b>	: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu
<b>ANK</b>	: Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>AYF</b>	: Aktivite ile yönlendirilen fraksiyonlama
<b>BAYF</b>	: Biyoaktivite ile yönlendirilen fraksiyonlama
<b>BChE</b>	: Butil kolinesteraz
<b>BHT</b>	: Butil hidroksi tolüen
<b>C18</b>	: Ters faz dolgu materyali
<b>CAM</b>	: Koryoallantoik membran
<b>CE</b>	: Çarpışma enerjisi
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>cPLA2</b>	: Sitolik fosfolipaz A2
<b>COX</b>	: Siklooksijenaz
<b>CUPRAC</b>	: Bakır (II) indirgenme antioksidan kapasitesi
<b>D<sub>1-2</sub></b>	: Dopaminerjik reseptör
<b>d</b>	: Dublet
<b>dd</b>	: Dublet dublet
<b>dk</b>	: Dakika
<b>DMSO</b>	: Dimetil sülfoksit
<b>DPPH</b>	: 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil radikali
<b>Fr.</b>	: Fraksiyon

<b>FRAP</b>	: Demir (III) redükleyici antioksidan aktivite
<b>g</b>	: Gram
<b>GABA</b>	: Gamma-amino butirik asit
<b>GAZİ</b>	: Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Herbariumu
<b>GUEF</b>	: Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbariumu
<b>h</b>	: Hacim
<b>HDL</b>	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
<b>HepG2</b>	: Hepatoma G2
<b>HPETE</b>	: Hidroperoksiykosatetraenoik asit
<b>HUB</b>	: Hacettepe Üniversitesi Herbariumu
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>IC<sub>50</sub></b>	: %50 inhibitör konsantrasyon
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>İNÜ</b>	: İnönü Üniversitesi Herbariumu
<b>iNOS</b>	: İndüklene nitrik oksit sentaz
<b>i.p.</b>	: İntraperitoneal
<b>İTK</b>	: İnce tabaka kromatografisi
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>km</b>	: Kilometre
<b>L</b>	: Litre
<b>LC<sub>50</sub></b>	: %50 öldürücü konsantrasyon
<b>LC-QTOF-MS</b>	: Sıvı kromatografisi-kuadrupol uçuş zamanı kütle spektrometresi
<b>LC-TOF-MS</b>	: Sıvı kromatografisi-uçuş zamanı kütle spektrometresi
<b>LOX</b>	: Lipoksijenaz
<b>LT</b>	: Lökotrien
<b>m</b>	: Metre
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>MIK</b>	: Minimum inhibisyon konsantrasyonu
<b>MPO</b>	: Miyelo peroksit
<b>mL</b>	: Mililitre
<b>OBSK</b>	: Orta basınçlı sıvı kromatografisi
<b>mRNA</b>	: Mesajcı ribonükleik asit

<b>MTT</b>	: 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazoliyum bromit
<b>NDGA</b>	: Nordihidroguaiaretik asit
<b>NF- <math>\kappa</math>B</b>	: Nükleer faktör kappa beta
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>NMR</b>	: Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NSAE</b>	: Non steroidal antiinflamatuvar ilaç
<b>PGE<sub>2</sub></b>	: Prostaglandin E <sub>2</sub>
<b>PGs</b>	: Prostaglandinler
<b>pH</b>	: Hidrojen gücü
<b>Prep-YPSK</b>	: Preparatif yüksek performanslı sıvı kromatografisi
<b>RP-18</b>	: Ters faz silika
<b>SGLT1</b>	: Sodyum-glikoz kotransporter-1
<b>SP-BuOH</b>	: <i>S. palaestina</i> bitkisinin metanol ekstresinin n-bütanol alt ekstresi
<b>SP-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	: <i>S. palaestina</i> bitkisinin metanol ekstresinin diklorometan alt ekstresi
<b>SP-EtOAc</b>	: <i>S. palaestina</i> bitkisinin metanol ekstresinin etil asetat alt ekstresi
<b>SP-H<sub>2</sub>O</b>	: <i>S. palaestina</i> bitkisinin sulu ekstresi
<b>SP-Hek</b>	: <i>S. palaestina</i> bitkisinin metanol ekstresinin n-hekzan alt ekstresi
<b>SP-Ksu</b>	: <i>S. palaestina</i> bitkisinin metanol ekstresinin kalan su alt ekstresi
<b>SP-MeOH</b>	: <i>S. palaestina</i> bitkisinin metanol ekstresi
<b>TMS</b>	: Tetrametilsilan
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz edici faktör
<b>TPA</b>	: 12-O-tetradekanoilforbol-13-asetat
<b>UV</b>	: Ultraviyole
<b>YPSK</b>	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. <i>S. palaestina</i> 'nın Türkiye'deki yayılışı .....	15
Şekil 2.2. <i>S. palaestina</i> 'da tespit edilen bazı fenolikler.....	39
Şekil 2.3. <i>S. palaestina</i> 'da tespit edilen bazı flavonoidler .....	39
Şekil 2.4. <i>S. palaestina</i> 'da tespit edilen bazı terpenler .....	39
Şekil 2.5. <i>S. palaestina</i> uçucu yağlarında yaygın olarak bulunan bazı bileşikler.....	41
Şekil 2.6. <i>Salvia</i> türlerinde yaygın olarak bulunan bazı diterpenler.....	75
Şekil 2.7. <i>Salvia</i> türlerinde yaygın olarak bulunan bazı triterpenler .....	75
Şekil 2.8. <i>Salvia</i> türlerinde yaygın olarak bulunan bazı flavonoidler .....	76
Şekil 3.1. <i>S. palaestina</i> 'nın genel görüntüsü (Foto: Mehmet Sina İçen).....	134
Şekil 3.2. <i>S. palaestina</i> 'nın çiçeklerinin yakından görüntüsü (a) ve herbaryum örneği (b) (Foto: Mehmet Sina İçen).....	134
Şekil 3.3. Fraksiyonlama şeması .....	150
Şekil 4.1. AYP şeması .....	164
Şekil 4.2. AYP şeması (Şekil 4.1.'in devamı) .....	165
Şekil 4.3. Madde 1'in kimyasal formülü (Rozmarinik asit).....	167
Şekil 4.4. Madde 1'e (Rozmarinik asit) ait QTOF LC-MS/MS spektrumu (negatif mod) .....	168
Şekil 4.5. Madde 1'e (Rozmarinik asit) ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (DMSO-d <sub>6</sub> , 600 MHz) .....	170
Şekil 4.6. Madde 1'e (Rozmarinik asit) ait yakınlaştırılmış (4.8-7.4 ppm) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (DMSO-d <sub>6</sub> , 600 MHz) .....	171
Şekil 4.7. Madde 1'e (Rozmarinik asit) ait yakınlaştırılmış (2.40-3.55 ppm) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (DMSO-d <sub>6</sub> , 600 MHz) .....	172
Şekil 4.8. Madde 1'e (Rozmarinik asit) ait YPSK kromatogramı (330 nm).....	173
Şekil 4.9. Madde 2'nin kimyasal formülü (metil rozmarinat).....	174

<b>Şekil 4.10.</b> Madde 2'ye (metil rozmarinat) ait LC-TOF-MS kromatogramı ve spektrumu (pozitif mod) .....	175
<b>Şekil 4.11.</b> Madde 2'ye (metil rozmarinat) ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CD <sub>3</sub> OD, 600 MHz) .....	177
<b>Şekil 4.12.</b> Madde 2'ye (metil rozmarinat) ait yakınlaştırılmış (5.1-7.6 ppm) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CD <sub>3</sub> OD, 600 MHz) .....	178
<b>Şekil 4.13.</b> Madde 2'ye (metil rozmarinat) ait yakınlaştırılmış (2.90-3.80 ppm) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CD <sub>3</sub> OD, 600 MHz) .....	179
<b>Şekil 4.14.</b> Madde 3'ün kimyasal formülü (apigenin).....	181
<b>Şekil 4.15.</b> Madde 3'e (apigenin) ait QTOF LC-MS/MS spektrumu (negatif mod) ....	182
<b>Şekil 4.16.</b> QTOF LC-MS/MS cihazının kütüphanesinde yer alan apigenine ait spektrum (CE20) (negatif mod).....	183
<b>Şekil 4.17.</b> QTOF LC-MS/MS cihazının kütüphanesinde yer alan apigenin'e ait spektrum (CE40) (negatif mod).....	183
<b>Şekil 4.18.</b> Madde 3'e (apigenin) ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CD <sub>3</sub> OD, 600 MHz) .....	185
<b>Şekil 4.19.</b> Madde 3'e (apigenin) ait yakınlaştırılmış (6.0-7.8 ppm) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CD <sub>3</sub> OD, 600 MHz).....	186
<b>Şekil 4.20.</b> Madde 3'e ait YPSK kromatogramı (350 nm).....	187
<b>Şekil 4.21.</b> Apigenin standardına ait YPSK kromatogramı (350 nm).....	187
<b>Şekil 4.22.</b> Madde 3 ve apigenin karışımına ait YPSK kromatogramı (350 nm).....	187
<b>Şekil 4.23.</b> Madde 4'ün kimyasal formülü (apigenin 7-O-glukuronit).....	188
<b>Şekil 4.24.</b> Madde 4'e (Apigenin 7-O-glukuronit) ait QTOF LC-MS/MS spektrumu (negatif mod).....	189
<b>Şekil 4.25.</b> Madde 4'e (apigenin 7-O-glukuronit) ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (DMSO-d <sub>6</sub> , 600 MHz).....	191
<b>Şekil 4.26.</b> Madde 4'e (apigenin 7-O-glukuronit) ait yakınlaştırılmış (4.8-8.6 ppm) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (DMSO-d <sub>6</sub> , 600 MHz) .....	192
<b>Şekil 4.27.</b> Madde 4'e (apigenin 7-O-glukuronit) ait yakınlaştırılmış (2.1-4.2 ppm) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (DMSO-d <sub>6</sub> , 600 MHz) .....	193

<b>Şekil 4.28.</b> Madde 4'e ait YPSK kromatogramı (350 nm) .....	194
<b>Şekil 5.1.</b> Rozmarinik asit.....	201
<b>Şekil 5.2.</b> Metil rozmarinat .....	201
<b>Şekil 5.3.</b> Etil rozmarinat.....	201
<b>Şekil 5.4.</b> Nordihidroguaiaretik asit (NDGA) .....	202



## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo No</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 2.1.</b> Ülkemizde doğal olarak yetişen <i>Salvia</i> türleri.....	7
<b>Tablo 2.2.</b> Ülkemizde doğal olarak yetişen <i>Salvia</i> türlerinin etnobotanik kullanımları	16
<b>Tablo 2.3.</b> <i>Salvia</i> türlerinin ülkemiz dışındaki etnobotanik kullanımları.....	29
<b>Tablo 2.4.</b> <i>S. palaestina</i> üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar.....	36
<b>Tablo 2.5.</b> <i>S. palaestina</i> 'nın uçucu yağının bileşimi üzerindeki çalışmalar.....	40
<b>Tablo 2.6.</b> Ülkemizde yetişen <i>Salvia</i> türleri üzerinde yapılan ( <i>S. palaestina</i> hariç) fitokimyasal çalışmalar.....	41
<b>Tablo 2.7.</b> Ülkemizde yetişen <i>Salvia</i> türleri üzerinde yapılan ( <i>S. palaestina</i> hariç) total fenol, total flavonoit vb. çalışmaları.....	76
<b>Tablo 3.1.</b> Çalışılacak bitki materyali olarak kullanılan <i>S. palaestina</i> bitkisinin toplama adresi, rakımı, tarihi, toplayan araştırmacı, teşhis eden araştırmacı ve herbaryum (GUEF) numarası.....	133
<b>Tablo 3.2.</b> Lipoksijenaz enzim inhibisyonu deneyinde mikroplak düzeni.....	149
<b>Tablo 4.1.</b> <i>S. palaestina</i> bitkisinden elde edilen ana ekstre miktarları ve verimleri ....	151
<b>Tablo 4.3.</b> SP-MeOH'den elde edilen alt ekstrelerin miktar ve verimleri.....	152
<b>Tablo 4.4.</b> SP-MeOH'den elde edilen alt ekstrelerin lipoksijenaz enzim inhibisyonu sonuçları.....	153
<b>Tablo 4.5.</b> SP/LH1'den elde edilen fraksiyonlar ve miktarları.....	154
<b>Tablo 4.6.</b> SP/LH1'den elde edilen fraksiyonların lipoksijenaz enzim inhibisyonu sonuçları.....	154
<b>Tablo 4.7.</b> SP/LH2'den elde edilen fraksiyonlar ve miktarları.....	155
<b>Tablo 4.8.</b> SP/LH2'den elde edilen fraksiyonların lipoksijenaz enzim inhibisyonu sonuçları.....	155
<b>Tablo 4.9.</b> SP/RP1'den elde edilen fraksiyonlar ve miktarları.....	156
<b>Tablo 4.10.</b> SP/RP1'den elde edilen fraksiyonların lipoksijenaz enzim inhibisyonu sonuçları.....	157

<b>Tablo 4.11.</b> SP/Prep.YPSK-1'den elde edilen fraksiyonlar ve miktarları.....	158
<b>Tablo 4.12.</b> SP/Prep.YPSK-1'den elde edilen fraksiyonların lipoksijenaz enzim inhibisyonu sonuçları.....	158
<b>Tablo 4.13.</b> SP/SG1'den elde edilen fraksiyonlar ve miktarları .....	159
<b>Tablo 4.14.</b> SP/SG1'den elde edilen fraksiyonların lipoksijenaz enzim inhibisyonu sonuçları.....	159
<b>Tablo 4.15.</b> SP/OBSK'den elde edilen fraksiyonlar ve miktarları.....	160
<b>Tablo 4.16.</b> SP/OBSK'den elde edilen fraksiyonların lipoksijenaz enzim inhibisyonu sonuçları.....	161
<b>Tablo 4.17.</b> SP/LH3'den elde edilen fraksiyonlar ve miktarları .....	162
<b>Tablo 4.18.</b> SP/RP2'den elde edilen fraksiyonlar ve miktarları.....	162
<b>Tablo 4.19.</b> SP/Prep.YPSK-2'den elde edilen fraksiyonlar ve miktarları.....	163
<b>Tablo 4.20.</b> Madde 4'ün lipoksijenaz enzim inhibisyonu sonucu.....	163
<b>Tablo 4.21.</b> Madde 1'e (rozmarinik asit) ait $^1\text{H}$ NMR spektrumunun spektral değerleri .....	169
<b>Tablo 4.22.</b> Madde 2'ye (metil rozmarinat) ait $^1\text{H}$ NMR spektrumunun spektral değerleri .....	176
<b>Tablo 4.23.</b> Madde 3'e (apigenin) ait $^1\text{H}$ NMR spektral değerleri.....	184
<b>Tablo 4.24.</b> Madde 4'e (apigenin 7-O-glukuronit) ait $^1\text{H}$ NMR spektral değerleri .....	190

# 1. GİRİŞ

Enflamasyon çeşitli biyolojik uyarılar, fiziksel yaralanma, enfeksiyöz ajanlar, alerjik reaksiyonlar gibi kendisini tetikleyen etkenlere bağlı olarak birçok yoldan çeşitli kimyasal mediyatörler aracılığıyla vücudumuz tarafından üretilen sıralı bir tepki sürecidir. Kimyasal mediyatörlerden sitokinler, lökotrienler (LT), nitrik oksit (NO), prostaglandinler (PGs) ve vazoaaktif aminler doku enflamasyonu sırasında salınırlar. Bu mediyatörler, hücre üzerindeki spesifik hedef reseptörlere bağlanarak damar permeabilitesi ile nötrofil kemotaksisini arttırabilir, düz kas kasılmasını teşvik edebilir, doğrudan enzimatik aktiviteyi artırabilir, ağrıyı indükleyebilir ve oksidatif hasara neden olabilir. Enflamasyon vücudun temel savunma mekanizması olmakla birlikte, kronik hale geldiğinde kanser, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, metabolik sendrom ve otoimmün hastalıklar gibi birçok ciddi hastalığın gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır (1-3).

Enflamasyonun birçok hastalıktaki rolünün giderek daha iyi bilinmeye başlaması bu konu üzerine ilginin daha da artmasına sebep olmuştur. Özellikle diyet başta olmak üzere kötü yaşam koşulları nedeniyle enflamatuvar bozukluklar çok daha hızlı artmakta ve astım, diyabet, kalp rahatsızlıkları, bazı kanserler, Alzheimer hastalığı, hatta yaşlanma gibi diğer birçok rahatsızlık da bu durumu olumsuz yönde etkilemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda enflamasyona bağlı kronik veya akut hastalıkların da artış gösterdiği tespit edilmiştir (4-8). Enflamasyona neden olan tetikleyici faktörlerin tanımlanması, korunma faktörleri ve tedavisi için önemlidir. Ancak enflamasyonun, etkenine karşı vücudun iyileşmek için gerekli doğal bir tepki olmasının yanında, dolaşım sistemi ve kan hücrelerini içeren karmaşık bir süreç olduğu için tedavisi de oldukça zordur (9).

Antienflamatuvar ilaçların kronolojik olarak kökeni, bazı bitkilerin tesadüfen keşfedilip çeşitli kısımlarının ağrı, ateş ve iltihabın giderilmesi için kullanılması ile başlamıştır. Söğüt türlerinin aktif bileşenleri olan salisilatlar 19. yüzyılın ortalarında keşfedildikten sonra sentezle asetil salisilik asit elde edilmiştir (Aspirin®). Bunun yanısıra 19. ve 20. yüzyıllardaki kimyasal ilerlemeler, nonsteroidal antienflamatuvar (NSAE) ilaçların gelişimine öncülük etmiş olup, ikinci dünya savaşı sonrası dönemde 2 farklı NSAE ilaç keşfi dönemi bulunmaktadır. Bunlardan ilki 1970'lere kadar olan

prostaglandin öncesi dönem, ikincisi ise 20. yüzyılın sonlarına doğru prostaglandin üretimi üzerindeki etkilerin ilaç keşfi sürecinin bir parçası olduğu dönemdir (10).

Prostaglandinlerin biyosentezinde anahtar rolü olan siklooksijenaz (COX) enzimi, araşidonik asit metabolizmasının ana yollarından birini kontrol eder ve NSAİE ilaçların hedefidir (11). COX ile birlikte araşidonik asit metabolizmasının ana yollarından biri de lipoksijenaz (LOX) enzim yolağıdır. Her iki enzim yolağı da enflamasyon sürecinde önemlidir (12). LOX'lar, hayvanlarda ve bitkilerde yaygın olarak bulunan, HEM bulundurmeyen demir içeren dioksijenazlardan oluşur. Bu enzimler, memeli hücrelerinde lökotrien, hidroksil aykozatetraenoik asit, lipoksin vs. çeşitli biyolojik düzenleyici bileşiklerin biyosentezinden sorumludur (13). Lökotrienler, enflamasyonun en etkili mediyatörlerindedir. Düşük bir konsantrasyon aralığında etkili olarak nötrofil, eozinofil, lenfosit ve monosit kemotaksisine; nötrofil ve eozinofil agregasyonuna; nötrofil degranülasyonu ve lizozomal enzim salınımının indüksiyonuna; nötrofil-endotel hücre adezyonu indüksiyonuna; enflamatuvar reaksiyonların oluşturduğu ağrı modülasyonuna neden olur (14). LOX ürünlerinin astım ve enflamasyon gibi rahatsızlıklara neden olduğu, ayrıca bazı insan kanser türlerinin gelişiminde etkili olduğu tespit edilmiştir (15, 16).

Enflamatuvar hastalıkları tedavi etmek için tıbbi uygulamada pek çok bileşik bulunsa da yan etkilere ve yüksek maliyetlere bağlı olarak bu bileşiklerin uzun süreli kullanımları sakıncalıdır. Bu nedenle, düşük yan etki ve maliyetlere sahip yeni antiinflamatuvar bileşiklerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır (17). Bu bileşiklerin alternatiflerinden biri, doğal kaynaklardan hareketle etkili ve güvenilir yeni antiinflamatuvar bileşiklerin keşfedilmesidir. Eski çağlardan beri enflamasyon ve diğer hastalıkların tedavisi için başta bitkiler olmak üzere çeşitli doğal kaynakların kullanıldığı bilinmektedir (18). Dolayısıyla yeni kaynakların tespit edilmesinde tıbbi bitkilerin katkısı göz ardı edilemez. Araştırma grubumuz bitkilerin biyolojik etkilerinin, fitokimyasal içeriğinin ve etkili bileşiklerinin araştırılması hususunda yoğun bir şekilde çalışmaktadır (19-26). Ülkemizin florası göz önüne alındığında, bitkisel kaynaklardan ilaç geliştirilebilmesi için son derece zengin bir kaynak olduğu görülmektedir. Bitki seçimi yapılırken halk arasında tedavide kullanılan bitkilerin uygun biyoaktivite deneyi modellerinde taranması bir yol olabileceği gibi (sekonder olarak kullanıldığı rahatsızlıkların meydana gelmesinde rol oynayan çeşitli mekanizmalar üzerinde yapılabilecek çalışmaları da kapsayabilir), bir diğer yol ise çalışma materyalinin rastgele/yarı rastgele seçildiği biyoaktivite tarama çalışmalarıdır.

Çalışmamızın temelini oluşturan bitkimizin ait olduğu *Salvia* L. cinsinde, antienflamatuvar etkisi tespit edilmiş, ancak üzerinde detaylı antienflamatuvar aktivite çalışması olmayan pek çok tür bulunmaktadır. Daha önce detaylı incelenmemiş olan ve ülkemizde kısıtlı bir bölgede yetişen *Salvia palaestina* Bentham bitkisi üzerinde yapılmış sadece bir adet antienflamatuvar etki çalışması olduğu dikkati çekmiştir. Bu çalışmada *Salvia* türlerinin Orta Doğu'da geleneksel tedavide enflamasyon ve diğer hastalıklarda yaygın olarak kullanıldığı belirtilerek, aralarında *S. palaestina*'nın da yer aldığı 6 *Salvia* türü üzerinde kroton yağı ile farelerde oluşturulan kulak ödemi yöntemiyle antienflamatuvar aktivite tarama çalışması yapılmıştır. Araştırmacılar *S. palaestina* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan *n*-hekzan, etil asetat ve metanol ekstraktlarının topikal uygulanması ile antienflamatuvar aktivitesini incelemiş ve etil asetat ekstraktının %94'lük bir inhibisyon ile indometazine göre yaklaşık 2 kat daha fazla antienflamatuvar etki gösterdiğini belirtmiştir. Çalışmada etil asetatın sonraki en aktif fraksiyon *n*-hekzan olarak belirlenirken (%68 inhibisyon), metanol ekstraktının çok zayıf bir etkiye (%24 inhibisyon) sahip olduğu ifade edilmiştir (27). Ancak bu aktivite üzerinde etki mekanizmasına yönelik bir çalışma olmadığı gibi, hangi doğal bileşiklerin bu aktiviteyi sağladığı ile ilgili herhangi bir araştırma da yapılmamıştır.

Literatür araştırmalarımız esnasında, kısıtlı bir bölgede yetişmesi nedeniyle, *S. palaestina* üzerinde az sayıda halk ilacı kullanımına rastlanmıştır. Bunların birinde araştırmacılar, Gaziantep'te bitkinin yapraklarından hazırlanan merhemini yara iyi edici olarak kullandığını kayıt altına alarak, yaptıkları fitokimyasal çalışmalarla bazı flavonoidleri izole etmiş ve bu maddelerin antimikrobiyal aktivitelerini araştırmıştır (28). Bununla birlikte literatür araştırmalarımız *S. palaestina* bitkisi üzerindeki biyoaktivite ve fitokimyasal çalışmaların sınırlı olduğunu göstermiştir. Ayrıca literatürde bilimiz dahilinde, *S. palaestina* bitkisinin antienflamatuvar etki şeklinin değerlendirilmesinde rol oynayan mekanizmalardan biri olan LOX enzimi üzerindeki etkisinin araştırıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Ürdün'de yapılan bir çalışmada aynı bitkinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan hekzan, etil asetat ve metanol ekstraktlarının deney hayvanlarında kroton yağı ile oluşturulan ödemi referans olarak kullanılan indometazinden yaklaşık 2 kat daha yüksek oranda inhibe etmesi (27), bu aktivite çalışmasında etkili bileşiklerin belirlenmemiş olması, ülkemizde halk arasında yapraklarından hazırlanan bir merhemini yara iyi edici olarak kullanımının bilinmesi (28), enflamasyonda rol oynayan LOX enzimi üzerinde

yapılmış herhangi bir çalışma olmaması, tüm bunların yanında bitki üzerinde fazla bir çalışma bulunmaması, *Salvia* türlerinin halk arasında ve fitoterapide oldukça yaygın kullanılıyor olması ilginçtir. Bu nedenle *S. palaestina* bitkisinin, potansiyel bir lipoksijenaz enzimi inhibitörü olabileceği düşünülmüş ve söz konusu enzim inhibisyonunun değerlendirilmesi için üzerinde ön araştırmalar yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar bizi aktivite ile yönlendirilen fraksiyonlama tekniklerini (AYF) kullanarak daha detaylı çalışmalar yapmaya sevk etmiş olup, aktiviteden sorumlu bileşiklerin izole edilerek, tespiti, yapılarının spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmasının yanında, seçilen bitkinin fitokimyasal içerik ve aktivitesi üzerindeki çalışmalara da katkı sağlanması amaçlanmıştır. Aktivitede rolü olan bileşiklerin tespit edilip kimyasal yapılarının aydınlatılmasının, ilaç araştırmalarında yeni doğal kaynakların keşfi veya geliştirilmesi ile bilim dünyasına önemli katkılar sağlayabileceği de akla gelmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Botanik Özellikler

#### 2.1.1. Lamiaceae Familyası

Lamiaceae familyası, kapalı tohumlu bitkiler grubunda 12 alt familya, 16 takım, 9 alt takım, 245 cins, 7886 tür ve 8602 taksondan oluşan ve büyüklük açısından altıncı sırada yer alan ülkemizin de önemli familyalarındandır (29, 30). “Ballıbabagiller” olarak adlandırılmış olan Lamiaceae (Labiatae) familyası ülkemizde 48 cins, 603 tür ve 782 takson ile temsil edilmektedir (31). Lamiaceae familyası, tropik ormanlardan kutup tundralarına, deniz seviyesinden yüksek rakımlara kadar farklı ortamlarda yayılış gösterme yeteneğine sahip türlerden oluşmuştur (32).

Lamiaceae familyasının genel özellikleri; genellikle salgı tüylü ve aromatik, otsu ya da çalimsılar, gövde 4 köşeli veya değildir. Yapraklar stipulasız, basit, bazen pennat, daima karşılıklı çapraz dizilişlidir. Çiçek durumu braktelerin ya da üst yaprakların koltuğundan çıkan basit simoz ve genellikle spika, baş, rasemoz, ya da simoz oluşturacak şekilde düzenlenen yalancı çevrel (vertisillastrum) şeklinde düzenlenmiştir. Çiçekler hermafrodit, ya da ginodioik bitkilerde erkek-sterildir (fonksiyonel dişi). Brakteler, yapraklardan belirgin şekilde farklı ya da onlara benzer (çiçek yaprakları olarak adlandırılabilirlerinde); brakteoller var ya da yoktur. Kaliks genellikle üstte 3 altta 2 diş olmak üzere 5 loblu, nadir de olsa lob ya da dişler 1+1 ya da 1+4, ya da kaliks aktinomorf; damarlar 5-20 arasındadır. Korolla birleşik petalli, zigomorfik simetrlili ve genellikle çok belirgin olmayan iki loblu olan falkat, düz veya konkav üst dudaktan (miğfer veya galea) ve 3 loblu alt dudaktan (labellum) meydana gelen bilabiat yapılı; nadiren üst dudak indirgenmiş ve alt dudak 5 loblu ya da üstte 1 altta 4 loblu, ya da korolla aktinomorf, stamenler korollaya birleşik, 4 adet ve didinam, ya da veya 2 adettir (bu durumda staminodlar genellikle mevcut), arkadaki (üstteki) stamen çifti öndeki (alttaki) stamen çiftinden genellikle daha kısadır; anter tekası 2 veya 1 hücreli, paralel ya da dışa doğru yayık, nadiren boyuna uzamış konnektiflerle ayrılmaktadır (*Salvia* cinsinde). Ovaryum üst durumlu, 2 karpelli, 4 ovüllü ve 4 lobludur. Stilus ginobaziktir (nadiren değildir), üst kısımda kısaca ikiye çatallanmaktadır. Meyve kuru (çok nadiren etli), ıslanınca müsilaçlı olabilen ya da olmayan 4 (nadiren daha az) adet küçük fındıksı meyveden oluşmuştur (33).

2017 yılı rakamlarına göre Lamiaceae familyasının 271 türü endemik olmak üzere ülkemizde toplam 603 türü bulunduğu, tür sayısı üzerinden endemizm oranının %44.9 (271 tür) olduğu belirtilmiştir. İlave olarak takson sayısı üzerinden de değerlendirilme yapılmış, 346 taksonu endemik olmak üzere toplam 782 takson bulunduğu, buna bağlı olarak da takson sayısı üzerinden endemizm oranının %44.2 olarak tespit edildiği belirtilmiştir (31).

Lamiaceae familyası bitkilerinin insanlar tarafından tarih öncesinde kullanıldığına inanılmakla birlikte, arkeolojik kazılardan elde edilen kanıtlarla da bazı türlerin çok eski zamanlarda yetiştirilmeye başlandığı ortaya konulmuştur (34). Lamiaceae familyasının insanlık tarihindeki önemi, aynı zamanda etnobotanik ve halk ilacı çalışmalarında da ortaya çıkmaktadır. Familyanın ülkemizde etnobotanik kullanımı da oldukça yaygın olup *Salvia* L., *Sideritis* L., *Stachys* L., *Origanum* L., *Thymus* L. cinsleri başta olmak üzere birçok cinse üye türlere ait oldukça fazla kayıt bulunmaktadır (35).

### 2.1.2. *Salvia* L. Cinsi

*Salvia* ismi Latince “salvere” kelimesinden türetilmiş olup, “iyi olmak, sağlıklı olmak” gibi anlamlara gelmekte ve yüzyıllardır tedavi edici özelliklerinin bilinmesi nedeniyle bu şekilde adlandırıldığı düşünülmektedir. *Salvia* cinsine verilen önem, geçmiş dönemlerde kaleme alınmış bir anglosakson el yazmasında “Bir adam elinde adaçayı olduğu halde neden ölür ki?” cümlesi ile betimlenmiştir. *Salvia*, Fransızcada “sauja” veya “saugé” olarak bilinmekle birlikte, eski İngilizcede “sawge” olarak geçmektedir. Günümüz İngilizcesinde ise “sage” olarak isimlendirilmiştir. (36).

Lamiaceae familyasının en geniş cinsi olup 1000’e yakın tür ile temsil edilen *Salvia* cinsi, büyük bir çeşitlilik göstermektedir. Cins, Orta ve Güney Amerika (500 tür), Orta Asya/Akdeniz Bölgesi (250 tür) ve Doğu Asya (90 tür) olmak üzere başlıca üç bölgede yayılış göstermektedir (37). Türkiye’de “Adaçayı” olarak adlandırılan *Salvia* türleri, ülkemizin farklı bölgelerindeki çeşitli iklim koşullarına uyum sağlayarak ülkenin genelinde yayılım göstermiştir. Ülkemizdeki zengin *Salvia* çeşitliliği de bu uyum yeteneğinin bir sonucu olabilir. Ülkemizin bulunduğu coğrafyada kuzeyde Karadeniz, batıda Ege denizi, güneyde Akdenizin yanısıra, kuzeyde başlıca Karadeniz dağları ve güneyde Toros dağları gibi coğrafik farklılıkların oluşturduğu düzensiz topografya nedeniyle farklı bölgelerde çok farklı iklim koşullarının oluştuğu bilinmektedir.



Ülkemizde bulunan *Salvia* türleri üzerindeki en kapsamlı kaynak, Davis'in "Flora of Turkey and the East Aegean Islands" adlı eserinin 7. cildinde yer alan ve Hedge tarafından *Salvia* L. başlığı ile kaleme alınan bölüm olarak değerlendirilebilir. Bu eserde Hedge 87 tür tanımlamış (38), sonraları 1 tür daha ilave edilmiştir (39). Tiambeng tarafından yapılan bir çalışmada ise ülkemizdeki tür sayısının 98 olduğu belirtilerek, bunlardan 53'ünün endemik olduğuna ve *Salvia* cinsinin Türkiye'deki endemizm oranının %54 olduğuna işaret edilmiştir (40). Bununla birlikte "Türkiye Bitkileri Listesi" isimli eserde 99 tür kaydedilmiş, bunlardan 54'ünün endemik olduğu belirtilmiş (41) ve tür bazında endemizm oranı %54.4 olarak hesaplanmıştır. Yakın zamanda (2017 yılı) yayımlanmış olan bir çalışmada ise *Salvia* cinsinin ülkemizde 107 takson ve 100 türü, endemizm oranının ise takson bazında %54, tür bazında ise %53 olduğu belirtilmiş, ancak söz konusu makalede tür veya takson isimlerine yer verilmemiştir (31). Türkiye Bitkileri Listesi adlı eserde yer alan ve ülkemizde yetişen *Salvia* türleri Tablo 2.1.'de verilerek, yukarıda bahsedilen ve içerisinde tür isimlerinin yer aldığı ilgili literatürle karşılaştırılmıştır.

**Tablo 2.1.** Ülkemizde doğal olarak yetişen *Salvia* türleri

Yetiştği fitocoğrafik bölge	<i>Salvia</i> türü	Kaynak (40)	Kaynak (38, 39)
İRAN-TURAN	<i>Salvia absconditiflora</i> Greuter & Burdet	+	+
			(Sinonimi olan <i>S. cryptantha</i> Montbret & Aucher ex Benth.)
	<i>Salvia anatolica</i> Hamzaoglu & A.Duran	+	-
	<i>Salvia aristata</i> Aucher ex Benth.	+	-
	<i>Salvia atropatana</i> Bunge	+	+
	<i>Salvia aytachii</i> M.Vural & N.Adigüzel	+	-

**Tablo 2.1.** (devam) Ülkemizde doğal olarak yetişen *Salvia* türleri

<i>Salvia ballsiana</i> (Rech.f.) Hedge	+	+
<i>Salvia blepharochlaena</i> Hedge & Hub.-Mor.	+	+
<i>Salvia brachyantha</i> (Bordz.) Pobed. subsp. <i>brachyantha</i>	+	+ (tür bazında yer almaktadır)
<i>Salvia brachyantha</i> (Bordz.) Pobed. subsp. <i>tankutiana</i>	+	
<i>Salvia bracteata</i> Banks & Sol.	+	+
<i>Salvia cadmica</i> Boiss.	+	+
<i>Salvia caespitosa</i> Montbret & Aucher ex Benth.	+	+
<i>Salvia candidissima</i> Vahl.	+	+
<i>Salvia ceratophylla</i> L.	+	+
<i>Salvia cerino-pruinosa</i> Rech.f.	+	-
<i>Salvia cyanescens</i> Boiss. & Balansa	+	+
<i>Salvia dichroantha</i> Stapf	+	+
<i>Salvia divaricata</i> Montbret & Aucher ex Benth.	+	+
<i>Salvia ekimiana</i> F. Celep & Dogan	+	-
<i>Salvia eriophora</i> Boiss. & Kotschy	+	+
<i>Salvia ertekinii</i> Yıld.	-	-
<i>Salvia euphratica</i> Montbret & Aucher ex Benth.	+	+
<i>Salvia freyniana</i> Bornm.	+	+
<i>Salvia frigida</i> Boiss.	+	+
<i>Salvia halophila</i> Hedge	+	+
<i>Salvia hedgeana</i> Dönmez	+	-
<i>Salvia hydrangea</i> DC. ex Benth.	+	+
<i>Salvia hypargeia</i> Fisch. & Mey.	+	+

**Tablo 2.1.** (devam) Ülkemizde doğal olarak yetişen *Salvia* türleri

<i>Salvia huberi</i> Hedge	+	+
<i>Salvia indica</i> L.	+	+
<i>Salvia kronenburgii</i> Rech.f.	+	+
<i>Salvia kurdica</i> Boiss. & Hohen. ex Benth.	+	+
<i>Salvia limbata</i> C.A.Mey.	+	+
<i>Salvia longipedicellata</i> Hedge	+	+
<i>Salvia macrochlamys</i> Boiss. & Kotschy	+	+
<i>Salvia macrosiphon</i> Boiss.	+	-
<i>Salvia marashica</i> A.İlçim, F.Celep & Dogan	+	-
<i>Salvia microstegia</i> Boiss. & Balansa	+	+
<i>Salvia modesta</i> Boiss.	+	+
<i>Salvia montbretii</i> Benth.	+	+
<i>Salvia multicaulis</i> Vahl.	+	+
<i>Salvia nemorosa</i> L.	+	+
<i>Salvia odontochlamys</i> Hedge	+	+
<i>Salvia pachystachys</i> Trautv.	+	+
<i>Salvia palaestina</i> Benth.	+	+
<i>Salvia pilifera</i> Montbret & Aucher ex Benth.	+	+
<i>Salvia poculata</i> Nábelek	+	+
<i>Salvia pseudeuphratica</i> Rech.f.	+	-
<i>Salvia recognita</i> Fisch. & Mey.	+	+
<i>Salvia reeseana</i> Hedge & Hub.-Mor.	+	+
<i>Salvia rosifolia</i> Sm.	+	+
<i>Salvia russellii</i> Benth.	+	+
<i>Salvia siirtica</i> Kahraman, Celep & Doğan	+	-

**Tablo 2.1.** (devam) Ülkemizde doğal olarak yetişen *Salvia* türleri

	<i>Salvia spinosa</i> L.	+	+
	<i>Salvia staminea</i> Montbret & Aucher ex Benth.	+	+
	<i>Salvia suffruticosa</i> Montbret & Aucher ex Benth.	+	+
	<i>Salvia syriaca</i> L.	+	+
	<i>Salvia tchihatcheffii</i> (Fisch. & Mey.) Boiss.	+	+
	<i>Salvia trichoclada</i> Benth.	+	+
	<i>Salvia vermifolia</i> Hedge & Hub.-Mor.	+	+
	<i>Salvia verticillata</i> L. subsp. <i>amasiaca</i>	+	+
	<i>Salvia virgata</i> Jacq.	+	+
	<i>Salvia viscosa</i> Jacq.	+	-
	<i>Salvia wiedemannii</i> Boiss.	+	+
	<i>Salvia xanthocheila</i> Boiss. ex Benth.	+	+
	<i>Salvia yosgadensis</i> Freyn & Bornm.	+	+
BİRDEN	<i>Salvia aethiopsis</i> L.	+	+
ÇOK	<i>Salvia sclarea</i> L.	+	+
BÖLGEDE			
YETİŞEN			
AKDENİZ	<i>Salvia adenocaulon</i> P.H.Davis	+	+
	<i>Salvia adenophylla</i> Hedge & Hub.-Mor.	+	+
	<i>Salvia albimaculata</i> Hedge & Hub.-Mor.	+	+
	<i>Salvia aramiensis</i> Rech.f.	+	+
	<i>Salvia argentea</i> L.	+	+
	<i>Salvia aucheri</i> Benth. subsp. <i>aucheri</i>	+	+
	<i>Salvia aucheri</i> Benth. subsp. <i>canescens</i>	+	+
	<i>Salvia cassia</i> Sam. ex Rech.f.	+	+
	<i>Salvia cedronella</i> Boiss.	+	+

**Tablo 2.1.** (devam) Ülkemizde doğal olarak yetişen *Salvia* türleri

	<i>Salvia chionantha</i> Boiss.	+	+
	<i>Salvia chrysophylla</i> Stapf	+	+
	<i>Salvia cilicica</i> Boiss. & Kotschy	+	+
	<i>Salvia fruticosa</i> Mill.	+	+
	<i>Salvia haussknechtii</i> Boiss.	+	+
	<i>Salvia heldreichiana</i> Boiss. ex Benth.	+	+
	<i>Salvia napifolia</i> Jacq.	+	+
	<i>Salvia nydeggeri</i> Hub.-Mor.	+	-
	<i>Salvia pinnata</i> L.	+	+
	<i>Salvia pisidica</i> Boiss. & Heldr. ex Benth.	+	+
	<i>Salvia pomifera</i> L.	+	+
	<i>Salvia potentillifolia</i> Boiss. & Heldr. ex Benth.	+	+
	<i>Salvia quezelii</i> Hedge & Afzal-Raffi	+	+
	<i>Salvia sericeo-tomentosa</i> Rech.f.	+	+
	<i>Salvia smyrnaea</i> Boiss.	+	+
	<i>Salvia tigrina</i> Hedge & Hub.-Mor.	+	+
	<i>Salvia tomentosa</i> Mill.	+	+
	<i>Salvia verbenaca</i> L.	+	+
	<i>Salvia viridis</i> L.	+	+
AVRUPA-	<i>Salvia amplexicaulis</i> Lam.	+	+
SİBİRYA	<i>Salvia forskahlei</i> L.	+	+
	<i>Salvia glutinosa</i> L.	+	+
	<i>Salvia nutans</i> L.	+	+
	<i>Salvia tobeyi</i> Hedge	+	+
	<i>Salvia verticillata</i> L. subsp. <i>verticillata</i>	+	+

*Salvia* cinsi “Flora of Turkey and the East Aegean Islands” kitabında Őu Şekilde betimlenmiştir; otsu, yarı alımsı ya da alımsı çok yıllık, iki yıllık ya da tek yıllık, çoğunlukla gcľl aromatik bitkilerdir. Gövde dik veya toprak üzerine yatık, salgı tüylü, salgı tüysüz ya da çıplaktır. Yapraklar tam, lirat ya da pennatisektir. iek durumu çeşitli Şekillerde düzenlenmiŐ simozdur. Vertisillastrumlar (1-)2-10(-40) iekli, sık ya da aralıklıdır. Kaliks an Şeklinde, tps ya da huni Şeklinde, 2 dudaklı; st dudak 3 diŐli, tam olarak geliŐmemiŐ ya da hafif girintili; alt dudak 2 diŐli, meyvede yer alan kaliks meyve içerisinde az ya da çok geniŐlemiŐ, sonra zarımsı hale gelmiŐtir. Korolla beyaz, sarı, pembe, mavi ya da menekŐe renkli, bilabiat; st dudak dzden falkata kadar; alt dudak orta lobu geniş konkav ve iki kck yan lobu olmak üzere 3 loblu, tp düz ya da kıvrık, içe doğru katlanmış ya da ŐiŐkin, halkalı ya da değil, pulcuklu ya da değildir. Stamenler 2 adet, kısa bir filamentli ve st ucunda az çok kısa veya daha uzamış konnektif taşıyan, verimli tekalı ve alt ucunda ya da daha kck verimli ya da hemen hemen verimli tekalı (A tipi stamen) veya steril (verimsiz) dokuda çeşitli Şekillerde (B tipi stamen); stamenler normalde filamentle konnektifin birleŐtiĐi yerde eklem ile bağlı, nadiren değil (C tipi stamen); staminodlar (stamenlerin arkadaki çifti) her zaman var ve kcktrler. Stilus 2 lobludur. Fındıksı meyveler tüysüz, yumurtamsı,  kŐeliden dairemsiye kadar, sıklıkla ıslanınca müsilaj üretir (38).

### **2.1.3 *Salvia palaestina* Bentham**

Çok yıllık otsu bir bitkidir. Gövde çok sayıda, dik, dört köşeli, 30-60 cm uzunluğunda, st kısımlarda dallanmıŐ, alt kısımlarda uzun basık örtü tüyleri ile kaplı, st kısımlar sapsız salgı tüylüdür. Yapraklar basit, alt kısımlarda pennatilobattan lirata doğru, oblongdan ovata doğru, 5-13(-20) x 1.5-7(-8.5) cm, tomentoz (genç dönemde ince ipeksi tüylü), przli, aŐınmıŐ; yaprak sapı 3-13 cm'dir. iek durumu panikula; vertisillastrumlar 3-6 iekli, belirgin aralıklıdır. Brakteler geniŐçe ovat, akuminat, 15 x 18 mm, sıklıkla pembeye alan ya da mor renklidir. iek sapı 2-5 mm aralığında, dik-yayıktır. Kaliks az çok tps, 15 mm, meyveli evrede yaklaşık 17 mm'ye kadar, geniŐlemiŐ, bazı uzun tyeler papilli-salgı tüylü; st dudak eŐit 3 diŐli, dikenciklidir. Korolla menekŐe veya beyazımsı menekŐe renkli, yaklaşık olarak 25 mm; tp düz, st kısımda ŐiŐkin, pulcuklu değil; st dudak az çok falkat 'tır. Stamenler B tipidir. Fındıksı meyveler yuvarlak  köşeli, az çok küresel, 2.5 x 2.5 mm boyutlarındadır. Çiçeklenme

5-7. aylar arasındadır. Kireçtaşı ve volkanik kayalık yamaçlar, uçurumlar, *Quercus* L. çalılıkları, üzüm bağları, nadas alanları doğal habitatını oluşturmaktadır. 300-1200 m arası rakımlarda tespit edilmiştir (42).

*Salvia alliaria* Parsa, *Salvia lorentii* Hochst., *Salvia rassamii* Boiss., *Salvia sieberi* C.Presl ve *Salvia sinaica* Delile ex Benth. *S. palaestina* bitkisinin sinonimleri olarak belirtilmiştir (43).

*S. palaestina* bitkisinin ülkemizdeki başlıca yayılış alanlarını belirleyebilmek üzere çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Öncelikle “Flora of Turkey and the East Aegean Islands” kitabındaki herbaryum adresleri incelenmiş ve ardından Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu (ANK), Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu (AEF), Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu (GAZI), Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu (HUB), İnönü Üniversitesi Herbaryumu’nda (INU) yer alan herbaryum örnekleri incelenerek aşağıda sunulmuştur. “Flora of Turkey and the East Aegean Islands” eserinde yer alan lokalite bilgilerine ek olarak herbaryum ziyaretlerimiz neticesinde elde etmiş olduğumuz lokaliteler Şekil 2.1’de Türkiye haritası üzerinde gösterilmiştir.

Flora of Turkey and the East Aegean Islands adlı eserde yer alan adresler:

- C8 Diyarbakır: Diyarbakır’dan Silvan’a, D. 22098
- B7 Elâzığ: Elâzığ’dan Gölçük’e, 950 m, Hub-Mor. 10737
- C6 Gaziantep: 13 km Nizip’in doğusu, 320 m, Hub-Mor. 14212
- C6 Hatay: 15 km Antakya’nın kuzeyi, 17 v 1962, Andres
- B6 Malatya: Darende’den Akçadağ’a, 1060 m, D. 21901
- B7 Malatya: Malatya havaalanı, 900 m, Hub-Mor. 8984
- C6 Maraş: Maraş, 750 m, Balls, 1122
- C8 Mardin: Mardin’in 5 km kuzeydoğusu, 900 m, D. 28631
- C9 Mardin: Kasrık Boğazı, Cizre’ye 10 km, 400 m, D. 42657
- C8 Siirt: Botan Çayı vadisi, Siirt’in 11 km güneyi, 450 m, D. 43258
- C6 Urfa: Birecik, Sint. 1888:641
- C7 Urfa: Viranşehir’den Ceylanpınar’ına 35 km, 500 m, D. 42395

Çeşitli herbaryumlardan elde ettiğimiz kayıtlar:

- B6 Adıyaman: Adıyaman Kahta arası, Adıyaman'dan 7 km sonra, 698 m, 07.05.2007, G. Akaydın11502 (HUB)!
- C8 Diyarbakır: Silvan, 24.6.1954, P. H. Davis 22098 (ANK)!
- B7 Elâzığ: Fırat Üniversitesi kampüsü, 1000m, 15.06.1992, M. Koyuncu 17372 (AEF)!
- B7 Elâzığ: Harput, Buzlu mağara çevresi, 1560 m, 30.06.2006, G. Akaydın 10924 (HUB)!
- B7 Elâzığ: Palu, Baltaş Köyü çevresi, Kalkerli kayalıklar, 950 m, 02.07.2006, G. Akaydın 10927 (HUB)!
- C6 Gaziantep: Acaroba köyü ve çevresi, Gaziantep'e 30 km kala, M. Kartal 16687 (AEF)!
- C6 Gaziantep: Birecik Nizip yolu, 15 km kuzeyde, yol kenarları, 23.04.2006, G. Akaydın 10592 (HUB)!
- C6 Gaziantep: Dülükbaba tepesi, Kalker kayalık, 1200m, 24.6.1978, T. Ekim 3714 (ANK)!
- C6 Gaziantep: Gaziantep'ten Kilis'e 15 km, kalker, 1000m 02.06.2000, Ali A. Dönmez 7776 (HUB)!
- C6 Gaziantep: Nizip-Birecik, 400m, 14.5.1957, Davis & Hedge 27949 (ANK)!
- C6 Gaziantep: Nizip-Birecik, 450m, 14.5.1957, Davis & Hedge 27923 (ANK)!
- C6 Gaziantep: Nizip'in 13 km doğusu, 320m, 20.5.1956, H. Birand 60 (ANK)!
- B6 Malatya: Darende Akçadağ, 1100m, 19.6.1954, P. H. Davis 21901 (ANK)!
- B7 Malatya: Çamurlu köyü Toptaş deresi, 1000-1200 m, 08.06.1995, B. Yıldız 943-2007 (INU)!
- B7 Malatya: İnönü Üniversitesi kampüsü, Batı lojmanları arka yamaçlar, 1070 m, 18.06.2011, B. Mutlu 1369-2014 (INU)!
- B7 Malatya: Malatya Elâzığ arası, Malatya'dan 20 km sonra, 850 m, 12.06.1961, 7974 (AEF)!
- B7 Malatya: Pötürge Tosunlar köyü, 12.07.1986, M. Koyuncu 13655 (AEF)!
- C8 Mardin: Mardin'in 5 km kuzey doğusu, 900m, 26.5.1957, Davis & Hedge 28630 (ANK)!
- C7 Şanlıurfa: Birecik Nizip arası, yamaçlar ve yol kenarları, 447 m, 29.04.2006, AK 23904 (AEF)!
- C7 Şanlıurfa: Ceylanpınar, Seyrantepe, 480m, 30.4.1195, Z. Aytaç 2147 (GAZİ)!





#### 2.1.4. *Salvia* Türlerine Ait Bazı Etnobotanik Bilgiler

İran-Turan fitocoğrafik bölgesinde daha fazla olmakla beraber, Akdeniz ve Avrupa-Sibirya fitocoğrafik bölgelerinde de bulunmaktadır, dolayısı ile Türkiye'deki yayılışı oldukça geniş bir coğrafyayı kapsamaktadır. Geniş bir coğrafyada yayılış göstermesinin sonucu olarak da geniş bir etnobotanik kullanım ortaya çıkmaktadır. Tablo 2.2'de Türkiye'de etnobotanik kullanımı olan *Salvia* türleri alfabetik sırada; lokalite bilgileri, yöresel adları, kullanılan kısımları, hazırlanış ve kullanım bilgileri sunulmuştur.

**Tablo 2.2.** Ülkemizde doğal olarak yetişen *Salvia* türlerinin etnobotanik kullanımları

Tür	Lokalite	Yerel adı	Kullanılan kısım	Hazırlama şekli ve kullanımı	Kaynak
<i>S. absconditiflora</i> Greuter & Burdet	Aladağlar (Niğde)	Boz şabla, kara şabla, sarı şabla	TÜ	İnfüzyon; dahilen soğuk algınlığında	(44)
<i>S. adenophylla</i> Hedge et Hub.	Acıpayam (Denizli)	Dağ çayı	TÜ	İnfüzyon; dahilen karın ağrısında	(45)
<i>S. aethiopsis</i> L.	-	Yünlü adaçayı	Y, Ç	HŞB; midevi ve uyarıcı olarak	(35)
	Dörtdivan (Bolu)	Kızılılık	K	<i>Abies bornmülleriana</i> Mattf. reçinesi, yağ ve balmumu ile karıştırılarak kaynatılır; haricen yara iyi edici	(46)
	Osmaneli (Bilecik)	Adaçayı	Y	İnfüzyon; dahilen soğuk algınlığında	(47)
<i>S. aramiensis</i> Rech. Fil.	Antakya (Hatay)	Adaçayı, Yara otu, Buhur ağacı	Y	Dekoksiyon; dahilen bronşit, grip, soğuk algınlığın ve diyabette	(48)
<i>S. cadmica</i> Boiss.	Acıpayam (Denizli)	-	TÜ	İnfüzyon; dahilen karın ağrısında	(45)

**Tablo 2.2.** (devam) Ülkemizde doğal olarak yetişen *Salvia* türlerinin etnobotanik kullanımları

	Aladağlar (Niğde)	Meryemana adaçayı	TÜ	Öğütülerek; haricen kanamalarda	(44)
<i>S. candidissima</i> Vahl.	Aksaray	Yağlı börek	TÜ	Gıda ve yem olarak	(49)
<i>S. candidissima</i> Vahl. subsp. <i>candidissima</i>	Doğu Anadolu	Galabor	Y	İnfüzyon; dahilen soğuk algınlığında	(50)
<i>S. chrysophylla</i> Stapf.	Sütçüler (Isparta)	Bozçavla	TÜ	Dekoksiyon; dahilen romatizmada, haricen yakı olarak romatizmada	(51)
<i>S. cryptantha</i> Montbret & Aucher ex Bentham	Afyon	Kır çayı, şapla	Y, Ç	İnfüzyon; solunum yolu rahatsızlığında ve gripte	(52)
	Aksaray	Adaçayı	TÜ	Gıda, yem, ayrıca tedavi amacıyla (detay belirtilmemiş)	(49)
	Gülören, Ortaköy, Hüyük (Sivas); Bozhüyük (Yozgat)	Adaçayı	TB	Dekoksiyon veya infüzyon; soğuk algınlığı, boğaz ağrısında	(53)
	Şuhut (Afyon)	Yakışalbası	TÜ	İnfüzyon; dahilen mide rahatsızlıklarında, Dekoksiyon; haricen yaralarda antiseptik	(54)

**Tablo 2.2.** (devam) Ülkemizde doğal olarak yetişen *Salvia* türlerinin etnobotanik kullanımları

Ürgüp (Nevşehir)	Adaçayı, Ballık otu, Kokulu ot, Sarı şabla	Ç	İnfüzyon; öksürük (55) giderici, ekspektoran, astımda
		TÜ	İnfüzyon; mide ağrısında, kalp rahatsızlıklarında, hemoroitte, diüretik olarak
		TÜ	<i>Anthemis fumariifolia</i> Boiss. kapitulumları <i>Astragalus lycius</i> Boiss. çiçekleri, <i>Medicago rigidula</i> (L.) All. var. <i>rigidula</i> , <i>S. cryptantha</i> Montbret at Aucher ex Benth. ve <i>Thymus sipyleus</i> Boiss. subsp. <i>rosulans</i> (Borbis) Jalas toprak üstü kısımlarının karışımının infüzyonu; dahilen öksürük, astıma, idrar yolu iltihabında ve ekspektoran olarak

**Tablo 2.2.** (devam) Ülkemizde doğal olarak yetişen *Salvia* türlerinin etnobotanik kullanımları

<i>S. dichroantha</i> Stapf	Develi (Kayseri)	Yağlıkara	Y	İnfüzyon; karın ağrısında, mide ağrısında	(56)
	Niğde	Kutnu	Y	İnfüzyon; haricen yara ve çıban tedavisinde	(35)
<i>S. forskahlei</i> L.	-	Biberiye	Y	İnfüzyon; kabızlıkta, mide ağrısında, yatıştırıcı	(57)
	Kastamonu	Şalba, müsellin	Y	HŞB; gıda olarak	(35)
<i>S. fruticosa</i> Mill.	Ayvacık (Çanakkale)	-	Y	HŞB; antiseptik, hazımsızlık, soğuk algınlığı ve bademcik iltihabında	(58)
	Batı Akdeniz	Elma ada çayı	UY	Sürgünlerden, yapraklardan ve çiçeklerden elde edilen UY; bağırsak gazı rahatsızlıklarında, diüretik ve antiseptik olarak	(59)
	Batı ve Güneybatı Anadolu	Anadolu adaçayı, elma çalbası	Y TÜ	İnfüzyon; gaz söktürücü, antiseptik, kuvvet verici. Uçucu yağ; dahilen gaz söktürücü, midevi, ter kesici ve diüretik; haricen yara iyi edici ve antiseptik	(35)

**Tablo 2.2.** (devam) Ülkemizde doğal olarak yetişen *Salvia* türlerinin etnobotanik kullanımları

Bodrum (Muğla)	Adaçayı, almakekik, almeçalısı, elmaçalısı	M, T	Bitki çayı,	(60)	
Marmaris (Muğla)	Adaçayı, almakeyik, almageyik	Y	İnfüzyon; mide ağrısı, mide gazı, soğuk algınlığı, boğaz iltihabı, laksatif olarak, ateş düşürücü olarak	(61)	
-	Biberiye	Y	İnfüzyon; kabızlıkta, mide ağrısında, yatıştırıcı	(57)	
Kapıdağ (Balıkesir)	Adaçayı	TÜ	HŞB; ateş düşürücü, boğaz ağrısında	(62)	
Yunt dağı (Manisa)	Boş şiklik, ada çayı, boş şabla	TB	İnfüzyon; soğuk algınlığında	(63)	
Kalınışıl-Milas (Muğla)	Almiya çalbası (Almiya yağı)	UY	Bebeklerde gaz ve kabızlık şikayetlerinde, emzirmeden önce meme ucuna sürülür	(54)	
Gürçamlar-Milas (Muğla)	Adaçayı	TÜ	İnfüzyon; dahilen öksürük, soğuk algınlığı ve mide ağrısında		
<i>S. hydrangea</i> DC. ex Bentham	Doğu Anadolu	Koç otu	TÜ	İnfüzyon; dahilen soğuk algınlığı, diyabet, mide rahatsızlıkları, ateş düşürücü, adet söktürücü	(50)

**Tablo 2.2.** (devam) Ülkemizde doğal olarak yetişen *Salvia* türlerinin etnobotanik kullanımları

<i>S. hypargeia</i> Fisch.& C.A.Mey.	Aladağlar (Niğde)	Kök çayı	K	İnfüzyon; dahilen soğuk algınlığında	(44)
<i>S. multicaulis</i> Vahl.	Doğu Anadolu	Adaçayı	TÜ	Dekoksiyon; dahilen soğuk algınlığı ve antienflamatuvar olarak	(50)
	Malatya	Adaçayı, dağ çayı	Y, Ç	Dekoksiyon veya infüzyon; soğuk algınlığı ve grip, hazımsızlık, boğaz iltihabında	(64)
	Midyat (Mardin)	Baravine, ikoro	TÜ	Hayvan yemi,  Dekoksiyon; haricen yara iyi edici (fiğ ile karıştırılarak yaraya uygulanır), dahilen grip ve öksürükte <i>Papaver</i> sp ile karıştırılarak kaynatılır,  İnfüzyon; dahilen doğum sancısında,  Dekoksiyon; haricen siğil ve çıban tedavisinde  Dekoksiyon; haricen akrep sokmasında	(65)

**Tablo 2.2.** (devam) Ülkemizde doğal olarak yetişen *Salvia* türlerinin etnobotanik kullanımları

	Kurtalan (Siirt)	Adaçayı	-	Solunum ve idrar yolu rahatsızlıklarında, ayrıca iştah açıcı olarak	(66)
	Maraş	Adaçayı	Y	HŞB; yara iyi edici olarak	(67)
	Sivrice (Elâzığ)	Adaçayı	TÜ	Dekoksiyon; dahilen şeker hastalığında sabahları aç karnına bir bardak	(68)
	Yazıkonak ve Yurtbaşı (Elâzığ)	Adaçayı	-	Dekoksiyon; soğuk algınlığı tedavisinde	(69)
	Aladağlar (Niğde)	Boz kulak, mavi-mor şabla	TÜ	İnfüzyon; dahilen sedatif olarak	(44)
	Doğu Anadolu	Kürt reyhanı	Y	HŞB; haricen yara iyi edici	(35)
<i>S. nemorosa</i> L.	Doğu Anadolu	Gemtaş	TÜ	Öğütülerek; kanama durdurucu İnfüzyon veya dekoksiyon; soğuk algınlığı ve nezlede	(50)
	Uzundere (Erzurum), Yusufeli (Artvin)	Gemtaş, gemtaş	TÜ	Öğütülerek yaraların üzerine kan durdurucu olarak uygulanır	(70)
<i>S. palaestina</i> Benth.	Batman	-	TÜ	İnfüzyon; dahilen şeker hastalığında	(71)
	Gaziantep	-	Y	Merhem hazırlanır, yara iyi edici	(28)



**Tablo 2.2.** (devam) Ülkemizde doğal olarak yetişen *Salvia* türlerinin etnobotanik kullanımları

	Elâzığ	-	Y	HŞB; haricen yara (71) tedavisinde
	Tunceli	-	TÜ	Ezildikten sonra (71) bir bezle sarılır; haricen kan durdurucu olarak
<i>S. russellii</i> Bentham	Çarıklı (Niğde)	Şaplama otu	TÜ	Dekoksiyon; (56) soğuk algınlığı ve karın ağısında
	Birecik (Şanlıurfa)	Künceyi beji, yabani küncü, kurdeş	G	Gıda (72)
<i>S. sclarea</i> L.	Doğu Anadolu	Dağ çayı	Y	İnfüzyon; dahilen (50) soğuk algınlığında
	Maraş	Adaçayı	Y, Ç	HŞB; midevi (67) olarak, öksürükte
	Osmaneli (Bilecik)	Adaçayı	Y	İnfüzyon; dahilen (47) soğuk algınlığında
	Sütçüler (Isparta)	Dişi sığır kuyruğu	TÜ	Çam katranı (73) vücuda sürüldükten sonra vücudun bitkinin yaprakları ile kaplanması suretiyle, güneş çarpmasında
	Gözne (Mersin)	Paskulak	Y	Haricen siğil (51) tedavisinde
	Yukarıgüney (Ankara)	Ayı kulağı	TB	Dekoksiyon; (74) hemoroit tedavisinde
	Başören (Ankara)	Ariotu	Ç TÜ	Reçel yapımında Gıda

**Tablo 2.2.** (devam) Ülkemizde doğal olarak yetişen *Salvia* türlerinin etnobotanik kullanımları

	Batı Akdeniz	Misk ada çayı	S, Y, Ç	İnfüzyon; boğaz ağrısı, boğaz enfeksiyonu, öksürük kesici, depresyonda, jinekolojik rahatsızlıklarda, ülser ve karın spazmlarında, soğuk algınlığı, halsizlikte	(59)
	Aladağlar (Niğde)	Misk adaçayı, yağlı kara	Ç TÜ	Baharat; dahilen sindirim düzenleyici İnfüzyon; dahilen ishalde ve sedatif olarak	(44)
	-	Ayı kulağı, misk adaçayı, tüylü adaçayı	TÜ	İnfüzyon; midevi, kabız, terlemeyi azaltıcı ve yatıştırıcı	(35)
<i>S. syriaca</i> L.	Malatya	Polağ	TÜ	Olduğu gibi; antiasit	(52)
	Midyat (Mardin)	Sımsım	M	Baharat olarak	(65)
<i>S. tomentosa</i> Mill.	Afyon	Karakekik	Y, Ç	Dekoksiyon; çay olarak tüketilir	(52)
	İhsaniye (Afyon)	Kırçayı	TÜ	İnfüzyon; dahilen karın ağrısında	(54)
	Afyon	Adaçayı	TÜ	İnfüzyon; dahilen dişleri güçlendirmede	(54)

**Tablo 2.2.** (devam) Ülkemizde doğal olarak yetişen *Salvia* türlerinin etnobotanik kullanımları

Alaşehir (Manisa)	Yakı otu, yakı şablası, yakı şalbası, sancı otu, ellik otu, kancık şalba	Y	İnfüzyon, yakı, lapa; solunum yolu rahatsızlıklarında, bronşit, ishal, astım, romatizma, bademcik ve boğaz ağrısı, diş ağrısı, gastrointestinal sistem rahatsızlıklarında	(75)
Bodrum (Muğla)	Adaçayı	-	Bitki çayı	(60)
Acıpayam (Denizli)	Calba, Hava otu, Sabala	TÜ	İnfüzyon; dahilen karın ağrısında, adet ağrılarında, soğuk algınlığında, öksürükte ve balgam söktürücü olarak	(45)
Edremit (Balıkesir)	Boş yaprağı, Adaçayı	Y	İnfüzyon; günde 2 kez birer çay bardağı (3-4 gün) grip, soğuk algınlığı ve bademcik iltihabında	(76)
Yağcı (Afyon)	Kara pınar	Y, Ç	Dekoksiyon; aç karnına 1-2 çay bardağı, dahilen hemoroit rahatsızlığında	(77)
Turgutlu (Manisa)	Kurtluca otu, yakı otu	Y	Lapa hazırlanır, karın ağrısında	(78)

**Tablo 2.2.** (devam) Ülkemizde doğal olarak yetişen *Salvia* türlerinin etnobotanik kullanımları

Söğüt (Bilecik)	Şabla	TÜ	Dekoksiyon; <i>Helleborus orientalis</i> Lam. kökleri ile kaynatılarak; banyo şeklinde romatizmal ağrılarda	(46)
Gönen (Balıkesir)	Adaçayı, bozşabla, şabla, mezar otu, moskof çayı	Y	İnfüzyon; dahilen boğaz ağrısında, soğuk algınlığında, mide ağrısında ve bronşitte	(79)
Eğirdir (Isparta)	Şalba, şabla, boz şalba,boz, şabla, borcağla	Y	Taze yapraklar çiğnenerek veya taze/kuru yaprakların infüzyonu; mide ağrısında  Yaprak infüzyonu; dahilen, astımda  Taze yaprak infüzyonu dahilen ağrı kesici veya taze yaprak dekoksasyonu haricen ağrı kesici	(80)
		Y, UY	UY veya yaprak dekoksasyonu; haricen iltihaplı yaralarda	

**Tablo 2.2.** (devam) Ülkemizde doğal olarak yetişen *Salvia* türlerinin etnobotanik kullanımları

	Batı Akdeniz	Büyük çiçekli ada çayı	S, Y, Ç	İnfüzyon; boğaz ağrısı, boğaz enfeksiyonu, öksürük kesici, depresyonda, jinekolojik rahatsızlıklarda, ülser ve karın spazmlarında, soğuk algınlığı, halsizlikte	(59)
	-	Büyük çiçekli adaçayı	Y	İnfüzyon; dahilen gaz söktürücü, antiseptik (burun ve boğaz hastalıklarında), kuvvet verici, uyarıcı.	(35)
<i>S. verbenaca</i> L.	-	Yabani adaçayı	TÜ	İnfüzyon; dahilen midevi, kabız, terlemeyi azaltıcı	(35)
	Ordu-Samsun	Adaçayı	TÜ	Sıcak içecek	(81)
<i>S. verticillata</i> L.	Arıdağı köyü (Bitlis)	Hart	Y	Dekoksiyon; dahilen nezle ve soğuk algınlığında	(82)
	Ordu-Samsun	Adaçayı	TÜ	Sıcak içecek	(81)
<i>S. verticillata</i> L. subsp. <i>amasiaca</i> (Freyn. & Bornm.) Bornm.	Doğu Anadolu	Karabaş otu	TÜ	İnfüzyon veya dekoksiyon; dahilen laksatif, soğuk algınlığı ve bulantıda	(50)
	Kırklareli	Adaçayı	Y	Dekoksiyon; dahilen kalp rahatsızlıklarında, karın ağrısında	(83)
	Develi (Kayseri)	Yağlıkara	Y	İnfüzyon; karın ağrısında, mide ağrısında	(56)

**Tablo 2.2.** (devam) Ülkemizde doğal olarak yetişen *Salvia* türlerinin etnobotanik kullanımları

<i>S. verticillata</i> L. subsp. <i>verticillata</i>	Ilıca (Erzurum)	Dadirek	G	Gövde kabuğu soyulduktan sonra gıda olarak	(84)
	Doğu Anadolu	Karabaş otu	TÜ	Dekoksiyon; dahilen nezle, soğuk algınlığı ve laksatif olarak	(50)
	Pasinler, Çat (Erzurum) Varto (Muş)	Adaçayı	Y	Dekoksiyon; dahilen nezle ve soğuk algınlığında	(85)
<i>S. virgata</i> Jacq.	Afyon	Kır kekiği	Ç	Kurumuş çiçekler baharat olarak tarhanada kullanılır	(52)
	Maraş	Adaçayı	Y	HŞB; yara iyi edici olarak	(67)
	Gülören, Kavak, Kale (Sivas); Evcı (Yozgat)	Kazan karası	G	Taze gövde kabukları soyulur; gıda olarak kullanılır	(53)
	Gönen (Balıkesir)	Fatmaana otu	Y	Dekoksiyon; dahilen uterus kanseri ve vajinitte	(79)
	-	Yılancık	Y	HŞB; haricen yara iyi edici olarak	(35)
<i>S. viridis</i> L.	Batı Akdeniz	Ada çayı	S, Y, Ç	İnfüzyon; boğaz ağrısı, boğaz enfeksiyonu, öksürük kesici, depresyonda, jinekolojik rahatsızlıklarda, ülser ve karın spazmlarında, soğuk algınlığı, halsizlikte	(59)

**Tablo 2.2.** (devam) Ülkemizde doğal olarak yetişen *Salvia* türlerinin etnobotanik kullanımları

-	Yeşil adaçayı	-	İnfüzyon; dahilen midevi, kabız, terlemeyi azaltıcı	(35)
Birecik (Şanlıurfa)	Çobandöşeği	TÜ	Dekoksiyon; dahilen mide ağrısında	(72)
Ordu-Samsun	Adaçayı	TÜ	Sıcak içecek olarak	(81)

Ç: Çiçek, G: Gövde, HŞB: Hazırlanış şekli belirtilmemiş, K: Kök, M: Meyve, S: Sürgün, T: Tohum, TB: Tüm bitki, TÜ: Toprak üstü, UY: Uçucu yağ, Y: Yaprak

*Salvia* türleri, ülkemizde olduğu gibi dünyada da çok farklı etnobotanik kullanımlara sahiptir. Cinsin yurt dışındaki kullanımlarından başlıcaları Tablo 2.3’de tür ismine göre alfabetik olarak derlenerek verilmiştir.

**Tablo 2.3.** *Salvia* türlerinin ülkemiz dışındaki etnobotanik kullanımları

Tür	Ülke	Yerel adı	Kullanılan kısım	Hazırlama şekli ve kullanımı	Kaynak
<i>S. aegyptica</i> L.	İran	Maurlin	T	HŞB; göz rahatsızlıklarında ve diyarede	(34)
<i>S. aethiopsis</i> L.	İran	-	K, TB	HŞB; şişkinlikte, doku onarıcı	
<i>S. argentea</i> L.	İspanya	Gordolobo	TY	Soyulup haşlanarak gıda olarak tüketilir	(86)
<i>S. bracteata</i> Banks & Soland	İran	Maryam goli- e-kouhi	-	Sirke içerisinde maserasyon hazırlanır; yılan ve böcek sokmalarında, böcek kovucu, şişkinlikte  Dekoksiyon hazırlanır; yaralar için antiseptik olarak	(34)

**Tablo 2.3.** (devam) *Salvia* türlerinin ülkemiz dışındaki etnobotanik kullanımları

<i>S. coccinea</i> Buc'hoz ex Etl.	Meksika	Mirto	TÜ, Y	İnfüzyon hazırlanır; diyarede ve mide ağrısında	(87)
<i>S. fruticosa</i> Mill.	Filistin	Beyaz adaçayı	-	HŞB; Sindirim sistemi rahatsızlıklarında	(88)
	İsrail	-	Y	Çay olarak; hazımsızlık, öksürük ve soğuk algınlığında. Ayrıca haricen buhar banyosu şeklinde; kalp rahatsızlıklarında.  Taze yapraklar parçalanarak veya ezilerek yaralar veya kesiklerde.	(89)
<i>S. grandiflora</i> L.	Bosna	Velika žalfija, Velika kadulja	Y, TÜ	Çay olarak; grip, mide ağrısı ve mide spazmında. Dekoksasyonu; kan temizlemede. Tentürü; yatıştırıcı olarak ve uykusuzlukta	(90)
<i>S. hydrangea</i> D.C. ex Benth.	İran	Gol-e- arunch	Ç	Baharat olarak Dekoksiyon; ateş düşürücü, şişkinlikte, romatizmada, soğuk algınlığında, diüretik olarak, aşırı âdet kanamalarında, lezzet katmada	(34)
<i>S. lavandulifolia</i> Vahl.	İspanya	Salvia, savia	TÜ	Bitkisel çay, likör yapımında	(86)
			Y	Baharat olarak	



**Tablo 2.3.** (devam) *Salvia* türlerinin ülkemiz dışındaki etnobotanik kullanımları

<i>S. macrosiphon</i> Boiss.	İran	Tokhm-e-marv	T	Şurup veya dekoksiyonu; hamilelikteki kalp rahatsızlıklarında, doğum sonrası oluşan flegmazide, doku onarıcı, öksürükte, balgam söktürmede, boğmacada, anjinada, sinüzitte, göz rahatsızlıklarında,	(34)
<i>S. mexicana</i> L.	Meksika	Tlanchichinole	Y	İnfüzyonu; diyarede, böbrek rahatsızlıklarında, mide ağrısında, haricen ise yara iyileştirici olarak	(87)
<i>S. moorcroftiana</i> Wallich Ex. Benth.	Hindistan	Gaddo	K	HŞB; soğuk algınlığı, öksürük ve mide ağrısında	(91)
			T	HŞB; emetik olduğu için dizanteride kullanılır	
	Pakistan	Kalizarri	-	HŞB; gine kurduna karşı, kaşıntıda, dizanteride, soğuk algınlığı ve öksürükte kullanılır	(92)

**Tablo 2.3.** (devam) *Salvia* türlerinin ülkemiz dışındaki etnobotanik kullanımları

<i>S. nilotica</i> Juss ex Jacq.	Etiyopya	Ziyad	Y	<i>Vernonia amygdalina</i> (93) Delile bitkisi ile karıştırılarak; ateş, baş ağrısı ve bazen dudak yaraları ile karakterize olan MICHİ denilen rahatsızlıkta nazal, topikal veya lokal olarak uygulanır	
<i>S. officinalis</i> L.	Bosna	Žalfija, Kadulja	Y, TÜ	Çay olarak; grip, mide ağrısı ve mide spazmında. Dekoksasyonu; kan temizlemede  Tentürü; yatıştırıcı olarak ve uykusuzlukta	(90)
	Fas	Salmiya	Y	İnfüzyon; soğuk algınlığı, romatizma ve öksürükte	(94)
	İran	Maryam goli- e-kouhi	Y	HŞB; diüretik, ateş düşürücü, adet söktürücü ve hazımsızlık rahatsızlıklarında.	(34)
			Ç	HŞB; yaralarda antiseptik.	

**Tablo 2.3.** (devam) *Salvia* türlerinin ülkemiz dışındaki etnobotanik kullanımları

İtalya	Sarvia	Y	İnfüzyon; öksürük ve astımda, dekoksion; ağız yıkama ile aft ve stomatitite	(95)
		Y, Ç	Şarap/bira veya suda kaynatılarak haricen yara iyi edici, infüzyon; hazmı kolaylaştırıcı	
	Sarbia	Y	Kuru yapraklar yaşlılar tarafından sigara olarak astımda kullanılır	
İtalya	Salvia	Y	Dişe sürülerek ya da çiğnenerek dişleri temizlemek ve güçlendirmek için kullanılır	(96)
			20 dk suda kaynatılır, 50 g krem tartar ilave edilerek, dişleri temizlemek ve güçlendirmek için sıcakken gargara yapılır	
			Biberiye ile birlikte dekoksionu; ağzın yıkanması suretiyle diş eti iltihabında, boğaz ağrılarında günde birkaç kez.	
			Reyhan ile karıştırılarak dekoksion hazırlanır; romatizma ağrısında	

**Tablo 2.3.** (devam) *Salvia* türlerinin ülkemiz dışındaki etnobotanik kullanımları

	Sardunya adası	Salvia	Y	İnfüzyonu; hazımsızlıkta kullanılır	(97)
<i>S. officinalis</i> L. subsp. <i>lavandulifolia</i> (Vahl) Gams	Katalonya	Sàlvia	Y  TÜ	Dekoksiyon veya infüzyonu; dahilen anti-hipertansif olarak  Dekoksiyonu; dahilen vazotonik olarak	(98)
<i>S. palaestina</i> Benth.	Filistin	Kosa'en falestini	Y	İnfüzyon; 15 g yaprak 100 mL suda 12 saat demlenir, dahilen günde iki defa 10mL beyin kanserinde	(99)
<i>S. pratensis</i> L.	Bosna	Livadska žalfija, Livadska kadulja	Y, TÜ	Çay olarak; grip, mide ağrısı ve mide spazmında. Dekoksiyonu; kan temizlemede. Tentürü; yatıştırıcı olarak ve uykusuzlukta	(90)
<i>S. schimperi</i> (Benth.)	Eritre	Abahadera (Tigrinya dilinde)	Y, Ç	Bitlere karşı; bitkinin taze çiçek ve yaprakları ile evin tüm zemini kaplanır	(100)
<i>S. sclarea</i> L.	İran	-	Y, Ç	Dekoksiyon hazırlanır; doku onarıcı, adet söktürücü, antiseptik	(34)

**Tablo 2.3.** (devam) *Salvia* türlerinin ülkemiz dışındaki etnobotanik kullanımları

<i>S. verbenaca</i> L.	İtalya	Raschiorea, raschiurea, rasorella, erba del malocchio	Y	Papatya ile beraber (96) yakının içine konur; kistleri iyileştirmek için
			TÜ, Y	Apse, sivilce ve iltihaplı yaraları iyileştirmek için, haricen yumuşatılmış ekmek veya domuz yağı ile birlikte kullanılır.
			TÜ	Nazarlık olarak.
<i>S. viridis</i> L.	İran	Bash-ashagh	T	Islatılan tohumlar göz (34) temizliğinde ve göz ağrısında kullanılır, ayrıca mide toniği olarak da kullanılır

Ç: Çiçek, G: Gövde, HŞB: Hazırlanış şekli belirtilmemiş, K: Kök, T: Tohum, TB: Tüm bitki, TÜ: Toprak üstü, TY: Taban yaprakları, Y: Yaprak

## 2.2. *Salvia* Türleri Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar

### 2.2.1. *Salvia palaestina* Benth. Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar

Türkiye’de *S. palaestina* bitkisi üzerinde yapılan fitokimya çalışmaları araştırıldığında çok fazla çalışma karşımıza çıkmamaktadır. Bununla beraber *S. palaestina* bitkisi üzerinde tüm dünyada yapılmış fitokimyasal çalışma sayısı da fazla değildir. Tablo 2.4’te *S. palaestina* bitkisi üzerinde yapılan tüm fitokimyasal çalışmalar, tespit edilen maddeler ile beraber alfabetik sırada verilmiştir.

**Tablo 2.4.** *S. palaestina* üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar

<b>Çalışılan kısım/ Ekstre</b>	<b>Madde gurubu</b>	<b>Tespit edilen maddeler</b>	<b>Kaynak</b>
K/ Aseton	Steroid	Sitosterol	(101-103)
	Terpen	Atiopinon, dehidroabietan-11,12-diol, feruginol, horminon, karnosik asit, lupeol, lup-20(29)-en-2 $\alpha$ ,3 $\beta$ -diol, lup-20(29)-en-3 $\beta$ ,23-diol, pisiferik asit, 3 $\beta$ -asetoksiolean-12-en28-al, 3 $\beta$ -asetoksiolean-12-en28-ol, 4- <i>O</i> -asetil spatulenol, 4- <i>O</i> -(2-metil-2-butenoil) spatulenol, 6 $\beta$ -hidroksi feruginol, 12-deoksi-6-hidroksi-6,7-dehidroroylanon, 12- <i>O</i> -demetil kriptojaponol, 12- <i>O</i> -metilpisiferik asit, 15-hidroksi-8,13-epoksilabdan-18-oik asit	
TB/ Etanol	Diğer	Klinopodik asit B, metil 3- <i>O</i> -metil rozmarinat, salpalaestinin, 3,4-dihidroksi-fenil kaffeat	(104, 105)
	Flavonoit	Apigenin, apigenin-7- <i>O</i> -(6''-butiril- $\beta$ -glukopiranozit), diosmetin, luteolin-3'-metil eter, luteolin-3'- <i>O</i> -metil-7- <i>O</i> -(6''-butiril- $\beta$ -glikopiranozit), luteolin 7- <i>O</i> -(2''- <i>p</i> -hidroksibenzoil)- $\beta$ -glukuronit, salvigenin, sirsilineol, sirsimaritin, velutin	
	Steroid	$\beta$ -Sitosterol, $\beta$ -sitosteril glikozit	

**Tablo 2.4.** (devam) *S. palaestina* üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar

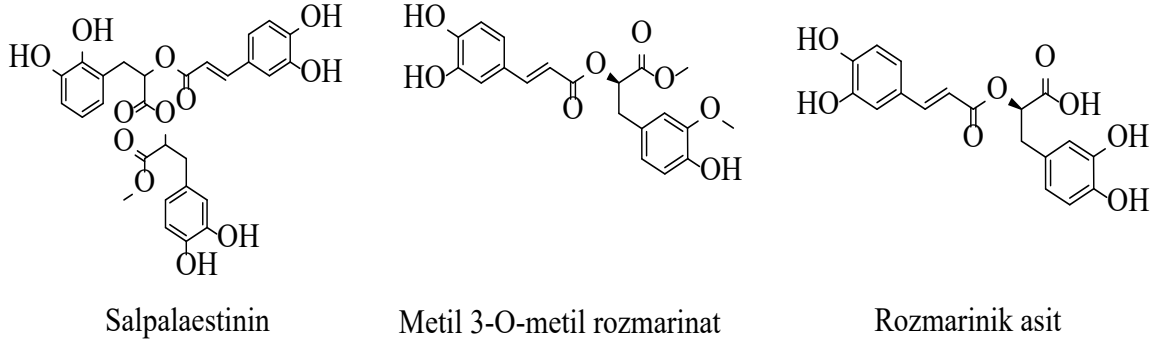
	Terpen	Hiptadieneik asit, maslinik asit, oleanolik asit, ursolik asit, 2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroksi-24-nor-4(23),12-oleanadien-28-oik asit, 2 $\alpha$ ,3 $\beta$ -dihidroksiurs-12-en-28-oik asit, 2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,24-trihidroksiurs-12-en-28-oik asit, 3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -dihidroksi-17,22-seko-17(28),12-ursadien-22-oik asit	
TÜ/ Aseton	Diğer	Rozmarinik asit	(102,
	Flavonoit	5-Hidroksi-7,4'-dimetoksiflavon	103,
	Terpen	Atiopinon, allospatulenol, ambreinolit, ambreinolit-18-oik asit, aromadendran-4 $\beta$ ,10 $\beta$ -diol, hederagenin, kandelabron, kandesalvon B, labda-7,14-dien-13-ol, labda-8(17),14-dien-13-ol, lupeol, lup-20(29)-en-2 $\alpha$ ,3 $\beta$ -diol, lup-20(29)-en-3 $\beta$ ,23-diol, salvipalestinoik asit, salvipalolit, tarapakol, tarapakol-15-asetat, 2-oksokandesalvon A, 2 $\alpha$ -hidroksi ambreinolit, 2 $\alpha$ -metoksilup-20(29)-en-3 $\beta$ -ol, 2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroksi-24-nor-4(23),12-oleandien-28-oik asit, 2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -trihidroksi-24-nor-4(23),12-oleandien-28-oik asit, 3-epi-manoiloksit-18-oik asit, 3-hidroksi ambreinolit, 3 $\alpha$ ,8 $\alpha$ ,13,14-eritro-tetrahidroksi-labd-15,17-dien-16,19-olit, 3 $\beta$ ,23-dihidroksi-urs-12-en-28-oik asit, 8 $\alpha$ -asetoksi-	106)

**Tablo 2.4.** (devam) *S. palaestina* üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar

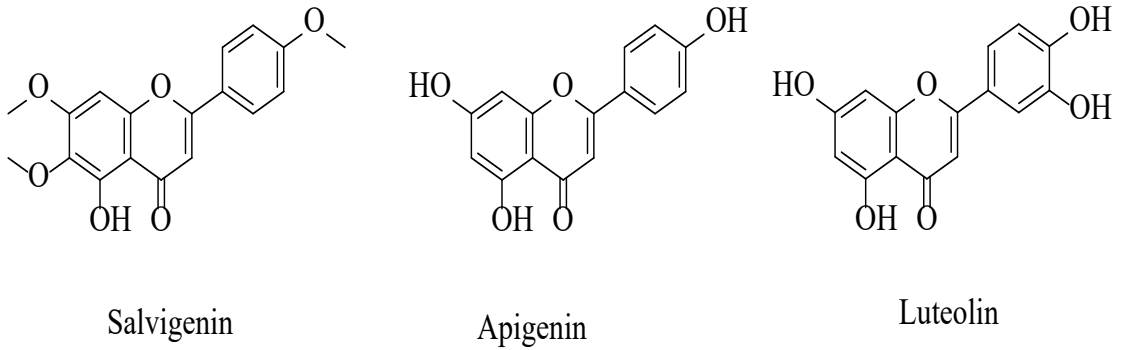
		14,15,16-trinorlabdan-13-oik asit, 8 $\alpha$ ,13,14-eritro-trihidroksi-labd- 15,17-dien-16,19-olit-28-oik asit, 8 $\alpha$ ,13,14-treo-trihidroksi-labd- 15,17-dien-16,19-olit-23 oik asit, 13-epi-manoiloksit, 13-epi- manoiloksit-15,18-dioik asit, 14,15- dihidroksi-8,13-epoksi labd-14-en- 19-oik asit, 15-normanoiloksit- 14,18-dioik asit	
Y/ Alkol	Flavonoit	Apigenin 7-glikozit, apigenin 7- glukuronit, krizoeriol 7-glikozit, krizoeriol 7-glukuronit, luteolin 7- glikozit, luteolin 7- glukuronit	(28, 107)
Y/ Benzen	Flavonoit	Apigenin, apigenin 7,4'-dimetil eter, eupatilin, genkvanin, krizoeriol, luteolin, luteolin 7,4'-dimetil eter, salvigenin, sirsimaritin, 6,7,3',4'- tetrametoksiflavon	
	Terpen	Krataegolik asit, lupan-3 $\beta$ -11 $\alpha$ ,20- triol, sklareol, ursolik asit, vergatik asit	
	Steroid	Sitosteril 3 $\beta$ -glikozit	
Y/ Metanol	Diğer	$\alpha$ -Tokoferol	(108)
	Terpen	Karnosik asit	

Y: Yaprak, T $\ddot{U}$ : Toprak  $\ddot{u}$ st $\ddot{u}$ , K: K $\ddot{o}$ k, TB: T $\ddot{u}$ m bitki

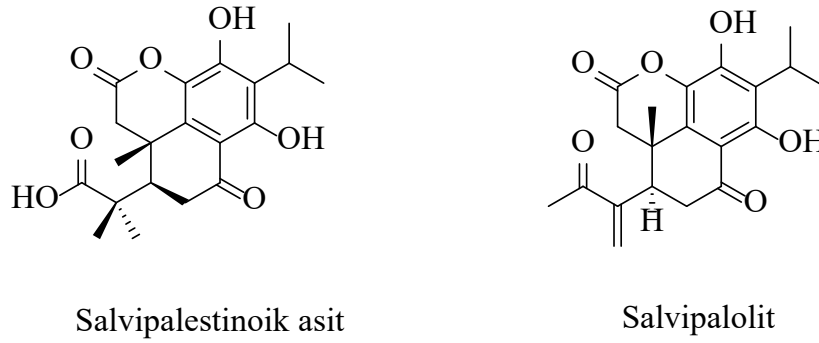




**Şekil 2.2.** *S. palaestina*'da tespit edilen bazı fenolikler



**Şekil 2.3.** *S. palaestina*'da tespit edilen bazı flavonoitler



**Şekil 2.4.** *S. palaestina*'da tespit edilen bazı terpenler

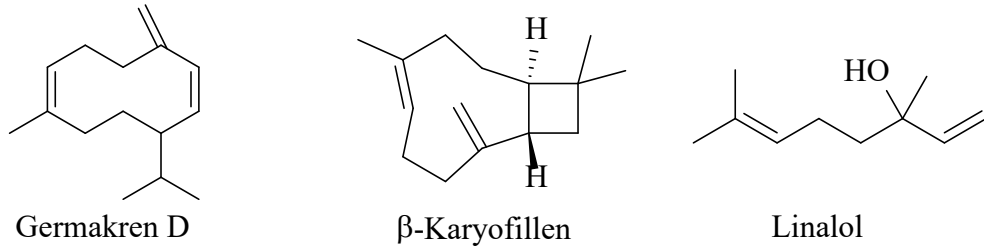
*S. palaestina* üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalara ilave edilebilecek olan uçucu yağ çalışmalarının, izole edilen fitokimyasallardan ayrı olarak değerlendirilerek, farklı lokalitelerden elde edilen uçucu yağ içeriklerinin beraber verilmesinin daha verimli ve kolay bir karşılaştırma işlemine imkân sağlayabileceği düşünülmüştür. Bu doğrultuda farklı lokalitelerden toplanmış *S. palaestina*'dan elde edilen uçucu yağlara ait bilgiler derlenerek Tablo 2.5'de verilmiştir.

**Tablo 2.5.** *S. palaestina*'nın uçucu yağının bileşimi üzerindeki çalışmalar

Lokalite	Kullanılan kısım	Majör bileşikler	Kaynak
Amman (Ürdün)	TÜ-Kuru	Germakren D (%26.02), $\alpha$ -kopaen (%18.58), $\delta$ -kadinen (%7.58)	(109)
	TÜ-Taze	Germakren D (%21.18), sabinin (%19.08), $\alpha$ -kopaen (%15.14)	
Arak (İran)	TÜ	$\beta$ -Karyofillen (%38.4), germakren D (%11.2), spatulenol (%10.5)	(110)
Filistin	Y	Ökalyptol (%51.9-63.0)	(111)
Gaziantep (Türkiye)	TÜ	Karyofillen oksit (%16.1), (E)-karyofillen (%4.5)	(112)
		Linalol (%20.9)	(113)
		(+)-linalol (%17.8), (-)-linalol (%82.2)	
Kahramanmaraş (Türkiye)	B	Linalol (%40.2), linalil asetat (%31.3)	(114)
	Y	$\beta$ -Karyofillen (%31.6), germakren D (%20.9)	
Keremansah (İran)	TÜ	Germakren D (%14.0), $\beta$ -bisabolen (%11.9), 1- <i>epi</i> -kubenol (%9.8), dekanal (%7.0), $\beta$ -karyofillen (%6.1), izobornil butanoat (%5.8)	(115)
Kozhaye (Lübnan)	TÜ	Sklareol (%20.2), $\beta$ -karyofillen (%16.6), linaol (%8.6)	(116)
Suudi Arabistan	TÜ	Sklareol (%26.8), $\beta$ -karyofillen (%16.9), linaol (%7.8)	(117)
Yabad (Filistin)	Y	Ökalyptol (%47.09), kafur (%8.73)	(118)

Y: Yaprak, TÜ: Toprak üstü, B: Brakte

*S. palaestina* üzerinde yapılan uçucu yağ çalışmalarında yaygın olarak tespit edilen bazı majör bileşiklerin kimyasal formülleri aşağıda verilmiştir.



**Şekil 2.5.** *S. palaestina* uçucu yağlarında yaygın olarak bulunan bazı bileşikler

### 2.2.2. Diğer *Salvia* Türleri Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar

Hemen hemen bütün coğrafyalarda ve iklim koşullarında yetişebilmeleri ve halk arasında yaygın olarak kullanımları *Salvia* türlerinin, bilim insanlarının dikkatlerini çekmesine sebep olmuştur. Bu nedenle *Salvia* türlerinin fitokimyasalları merak edilmiş ve çok sayıda bilimsel araştırma yapılmıştır. Bu alanda yer alan literatürün çok geniş olması sebebiyle sadece Türkiye’de yetişen türler üzerinde yapılmış olan fitokimya çalışmalarına yer verilmesine karar verilmiştir.

**Tablo 2.6.** Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

Bitkinin Latince adı	Çalışılan kısım	Madde grubu	Tespit edilen maddeler	Kaynak
<i>S. absconditiflora</i> Greuter & Burdet	Ç	UY	Kâfur (%18.1), 1,8-Sineol (%17.8), bornil asetat (%11.4)	(119)
	K	Terpen	Horminon, kriptanol, hidroksiroylanon, 7-asetilhorminon	2β- (120)
	T	YA	Linoleik asit (%61.1), oleik asit (%14.0), palmitik asit (%11.8)	(121)
	TÜ	Diğer	Kafeik asit, rozmarinik asit, rozmarinik asit metil ester, 3,4-dihidroksi benzaldehit	(122, 123)
		Flavonoit	Apigenin-7-O-β-glukozit, luteolin, luteolin-7-O-β-glukozit, sirsimaritin	
	Terpen	Salvinorin A, salvinorin B, ursolik asit,		
	UY		1,8-Sineol (%15.69-37.12), kâfur (%5.95-13.04), α-pinen (%1.00-11.93)	(124)

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

			$\alpha$ -Pinen (%18.1), ökaliptol (%15.3), (125) kâfur (%7.7), kamfen (%6.4), borneol (%4.8)
			Kâfur (%19.1), 1,8-sineol (%16.4), (126) borneol (%11.9), viridiflorol (%11.5) bornil asetat (%2.4)
Y	Diğer		Kafeik asit, kumarik asit (127)
	Flavonoit		Luteolin, rutin
-	UY		Kafur (%29.87), ökaliptol (%27.64), (128) $\alpha$ -pinen (%11.91)
<i>S. adenocaulon</i> P.H.Davis	TÜ	Terpen	Salvinorin B (123)
<i>S. adenophylla</i> Hedge & Hub.- Mor.	TÜ	UY	$\alpha$ -Pinen (%16.2), $\beta$ -pinen (%14.4) (129)
<i>S. aethiopsis</i> L.	Ç	UY	$\beta$ -Karyofillen (%24.1), germakren D (%18.4), $\alpha$ -kopaen (%18.1) (130)
			Bisiklogermakren (%29.0), $\alpha$ -kopaen (%16.3), spatulenol (%14), germakren D (%13.2) (131)
	G	UY	$\alpha$ -Kopaen (%24.9), $\beta$ -karyofillen (%20.9), germakren D (%17.8) (130)
			Spatulenol (%20.1), $\alpha$ -kopaen (%17.0), germakren D (%13.5) (131)
	K	Terpen	Atiopinon, roylanon, salvipison (132, 133)
	T	YA	9,12-Oktadekadienoik asit (%73.4), hegzadekanoik asit (%10.5) (134)
	TÜ	Diğer	Ferulik asit, kafeik asit, kinik asit, (135-138) klorojenik asit, <i>o</i> -kumarik asit protokateşik asit, <i>p</i> -hidroksibenzoik asit, <i>p</i> -kumarik asit, rozmarinik asit, salisilik asit, sirinçic asit, trans-kafeik asit, <i>tr</i> -sinnamik asit, vanilik asit, vanilin, 4-hidroksi benzoik asit
		Flavonoit	Apigenin, hesperetin, hiperozit, kemferol, krisin, luteolin, naringenin, ramnetin

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

		Steroid	$\beta$ -Sitosterol, $\beta$ -sitosterol-3- <i>O</i> -glukozit	
		Terpen	Metil 3 $\alpha$ -hidroksi-8 $\alpha$ -asetoksi-13,14,15,16-tetranorlabdan-12-oat, salviaetiopisolit, spatulenol, 3 $\alpha$ -hidroksi-8 $\alpha$ -asetoksi-13,14,15,16-tetranorlabdan-12-oik asit, 3 $\alpha$ -hidroksi-nor-ambreinolit, 3-epi-salviaetiopisolit	
		UY	$\beta$ -Karyofillen (%17.0), $\alpha$ -kopaen (%16.3), germakren D (%13.8), $\beta$ -kubeben (%9.7)	(139)
			$\beta$ -Karyofillen (%23.8), $\alpha$ -kopaen (%21), germakren D (%18.6)	(130)
	Y	UY	$\alpha$ -Kopaen (%23.8), $\beta$ -karyofillen (%23.3), germakren D (%18)	(130)
			$\alpha$ -Kopaen (%22.4), spatulenol (%14.4)	(131)
<i>S. albimaculata</i> Hedge & Hub.- Mor.	T	YA	Linoleik asit (%37.2), oleik asit (%16.1), palmitik asit (%9.7)	(121)
	TÜ	UY	Limonen (%8.1)	(113)
<i>S. amplexicaulis</i> Lam.	K	Flavonoit	Salvigenin	(140)
		Steroid	Stigmast-4-en-3-on, stigmasterol, $\beta$ -sitosterol	
		Terpen	Asetiloleanolik asit, feruginol, horminin, oleanolik asit, sugiol, ursolik asit, 7-okso-abieta-9,12,14-trien, 7-asetilhorminin, $\alpha$ -amirin	
	TÜ	Diğer	Kafeik asit, kumarin, rozmarinik asit	(141)
		Flavonoit	Apigenin, apigenin 5- <i>O</i> -glukozit, apigenin 4'- <i>O</i> -glukozit, genkvanin 5- <i>O</i> -glukozit, genkvanin 5- <i>O</i> -(6''- <i>O</i> -malonilglukozit), genkvanin 4'- <i>O</i> -glukozit, hiperozit, kemferol 3- <i>O</i> -(6''- <i>O</i> -malonilglukozit)-7- <i>O</i> -glukozit, kemferol 3- <i>O</i> -(6''- <i>O</i> -asetilglukozit)-7- <i>O</i> -ramnozid, kemferol 3- <i>O</i> -glukozit-7- <i>O</i> -ramnozid, kemferol 7- <i>O</i> -ramnozid, kemferol 3- <i>O</i> -ramnozid, luteolin, luteolin 5- <i>O</i> -glukozit, rutin	(142)

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

		Steroid	$\beta$ -sitosterol, sitosteril-3 $\beta$ -D-glukozit	
		Terpen	Oleanolik asit, $\alpha$ -amirin, $\beta$ -amirin	
		UY	Germakren D (%14.8), viridiflorol (%10.6), karyofillen oksit (%10.5), $\beta$ -karyofillen (%9.4)	(143)
	-	Diğer	Kafeik asit, rozmarinik asit, karnosik asit, tokoferol	(144)
		Flavonoit	Apigenin-7- <i>O</i> - $\beta$ -glukuronit	
		UY	Germakren D (%21.0), karyofillen oksit (%15.1), (E)-karyofillen (%9.2)	(145)
<i>S. anatolica</i> Hamzaoglu & A.Duran	Ç, Y G	UY	$\alpha$ -Pinen (%10.9), $\beta$ -pinen (%6.7), $\alpha$ -kopaen (%6.3) Hekzadekanoik asit (%27.2), tetradekanoik asit (%15.2), dodekanoik asit (%5.5)	(146)
<i>S. aramiensis</i> Rech.f.	G, Y TÜ	UY	Kâfur (%10.1)	(113)
		UY	1,8-Sineol (%42.7-49.3), $\beta$ -pinen (%10.0-10.8), kâfur (%7.5-10.1)	(147)
			1,8-Sineol (%55.6), $\beta$ -pinen (%10.2), kâfur (%5.7)	(148)
			1,8-Sineol (%46.0), $\beta$ -pinen (%10.3), kâfur (%8.7)	(149)
			1,8-Sineol (%60.0), $\beta$ -pinen (%9.0)	(150)
<i>S. argentea</i> L.	K	Terpen	Arukadiol, atiopinon, feruginol, salvipison, isopimara-8(9),15-dien, 1R-hidroksimiltiron, 1-keto-atiopinon	(151)
	TÜ	Diğer	Ferulik asit, gallik asit, kafeik asit, klorojenik asit, rozmarinik asit, <i>p</i> -hidroksibenzoik asit	(152, 153)
		Flavonoit	Apigenin, apigenin-7-glukozit, luteolin, luteolin-7- <i>O</i> -glukozit, naringenin, naringin	

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

		Terpen	Karnosik asit, metil karnosat, oleanolik asit, ursolik asit, 3 $\beta$ -asetoksi-urs-12-en-2 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -diol, 3 $\beta$ -asetoksi-urs-12-en-1 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -triol, 3 $\beta$ -asetoksi-urs-12-en-2 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,20 $\beta$ ,-triol, 3 $\beta$ -asetoksi-urs-12-en-1 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,20 $\beta$ -tetraol, 3 $\beta$ -asetoksi-olean-12-en-2 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -diol, 3 $\beta$ -asetoksi-olean-12-en-1 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -triol	
		UB	Hentriakontan, heptakosan, metil dotriakontan, metil linolenat, metil miristoleat, tetradekanal, tritriakontan	(154)
		UY	14-Hidroksi- $\alpha$ -humulen (%40.1), 1,3,8- <i>p</i> -mentatrien (%12.1), globulol (%7.4)	
	Y	UY	Viridiflorol (%32.4), manool (%14.6), $\alpha$ -humulen (%10.7)	(155)
<i>S. aristata</i> Aucher ex Benth.	TÜ	UY	Benzen, 1,3-bis(m-feoksifeoksi)	(156)
<i>S. atropatana</i> Bunge	TÜ	Flavonoit	5-hidroksi-7,4'-dimetoksiflavon, 5-hidroksi-6,7,4'-trimetoksiflavon	(157)
		Steroid	$\gamma$ -sitosterol	
		Terpen	Olean-18-en-1 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,3 $\beta$ -triol, taksodion	
		UY	$\beta$ -karyofillen (%16.3), sklareol (%13.3), heksil oktanoat (%12.2)	(158)
<i>S. aucheri</i> Benth. subsp. <i>aucheri</i>	TÜ	UY	1,8-Sineol (%39.2), kâfur (%20.7)	(148)
			1,8-Sineol (%30.5), kâfur (%21.3), borneol (%8.5)	(149)
			Kâfur (%21.1)	(113)
<i>S. aucheri</i> Benth. var. <i>canescens</i> Boiss. & Heldr.	T	YA	Linoleik asit (%68.1), oleik asit (%16.8)	(159)
	TÜ	UY	Kâfur (%17.9)	(113)
<i>S. aytachii</i> M.Vural & N.Adigüzel	TÜ	UY	Kâfur (%30.78), 1,8-sineol (%27.28)	(160)
			Kâfur (%30.8)	(113)

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

<i>S. ballsiana</i> (Rech.f.) Hedge	TÜ	UY	Karyofillen oksit (%34.1), $\beta$ -karyofillen (%8.2)	(161)
<i>S. blepharochlaena</i> Hedge & Hub.- Mor.	K	Steroid	Stigmasterol, stigmast-4-en-3-on, $\beta$ -sitosterol, $3\beta$ -hidrokistigmast-5-en-7-on	(162, 163)
		Terpen	Blefain, demetilmultiortokinon, eritrodiol-3-asetat, feruginol, formasanolit, horminin, kriptanol, multikaulin, multiortokinon, oleanolik asit-3-asetat, pisiferik asit, roylanon, sugiol, $\alpha$ -amirin, <i>O</i> -metilpisiferik asit, <i>O</i> -metilpisiferik asit metil ester, 7-asetilhorminin, 7,20-epoksiroylanon, 8-hidroksi-12-okso-abieta-9(11),13-dien-20-oik asit, 8,20-lakton, 24-metilensikloartanol	
	T	YA	Linoleik asit (%52.1), oleik asit (%18.8)	(164)
	TÜ	Diğer	Danshensu, metil rozmarinat, rozmarinik asit, 3- <i>O</i> -kafeoilkinik asit	(165)
Flavonoit			Apigenin, apigenin- <i>O</i> -heksozit, kemferol- <i>O</i> -diheksozit, kemferol- <i>O</i> -rutinozit, luteolin, luteolin- <i>O</i> -heksozit	
UY		$\alpha$ -Pinen (%10.1), $\alpha$ -kopaen (%8.6), kâfur (%8.5)	(166)	
<i>S. brachyantha</i> (Bordz.) Pobed.	Y	YA	$\alpha$ -Linolenik asit (%22.1), linoleik asit (%21.62)	(167)
		TÜ	Diğer	Kinik asit, klorojenik asit, malik asit, protokateşik asit, rozmarinik asit, salisilik asit, vanilin, <i>p</i> -kumarik asit, <i>trans</i> -kafeik asit, 4-hidroksibenzoik asit
	Flavonoit			Apigenin, hesperidin, hiperozit, luteolin, kemferol, krisin, ramnetin, rutin
	UY		1,8-Sineol (%10.19), $\gamma$ -murolen (%7.54), karyofillen oksit (%6.66)	(168)



**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

<i>S. bracteata</i> Banks & Sol.	K	Terpen	Braktealin, feruginol, lupeol, (169) salvibrakteon, salvinolon, sugiol, 6,7- dehidroroylanon, 7-asetil-roylanon, 12-metilhorminon, horminon, 12- metilferuginol
		Steroid	$\Delta^7$ -stigmasterol
	T	YA	9,12-Oktadekadienoik asit (%64.3), 9- (134) oktadekenoik asit (%15.4)
			Linoleik asit (%68.5), oleik asit (159) (%20.4)
TÜ	UY	Karyofillen oksit (%16.6), pulegon (170) (%3.9)	
		Karyofillen oksit (%17.8), $\beta$ - (171) karyofillen (%16.7), $\beta$ -pinen (%10.5)	
		$\alpha$ -Pinen (%5.9) (113) $\beta$ -Pinen (%11.7)	
<i>S. cadmica</i> Boiss.	T	YA	Linoleik asit (%34.7), oleik asit (164) (%27.8)
	TÜ	Diğer	Benzoik asit, ferulik asit, kafeik asit, (172) klorojenik asit, <i>p</i> -kumarik asit, protokateşik asit, rozmarinik asit
			Flavonoit
<i>S. caespitosa</i> Montbret & Aucher ex Benth.	K	Flavonoit	Salvigenin (173)
		Steroid	Sitosterol, sitosteril 3 $\beta$ -glukozit
		Terpen	Feruginol, izopimaradienal, izopimarik asit, lupeol, oleanolik asit, oleanolik asit, sandarakopimarik asit, $\alpha$ -amirin, 3-asetilvergatik asit, 3-okso- ursolik asit, 6 $\beta$ -hidroksiizopimarik asit
	T	YA	Linoleik asit (%44.8), oleik asit (164) (%23.7)
TÜ	UY	$\beta$ -Pinen (%22.7), 1,8-sineol (%10.7) (166)	

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

<i>S. candidissima</i> Vahl.	K	Terpen	Atiopinon, feruginol, horminon, kandidisiol, kriptanol, manoil oksit, mikrosteğiöl, montbretil 12-metil eter, salvipison, pakistazon, 1-oksoatiopinon, 1-oksosalvipison, 7-asetilhorminon, 11-hidroksi-12-metoksiabieta-8,11,13-trien, 14-oksoimarik asit, 20-deoksokarnosol	(174, 175)	
	T	YA	Oleik asit (%21.1), palmitik asit (%21.0), linolenik asit (%20.9)	(121)	
	TÜ	Diğer	<i>o,p</i> -dimetoksibenzoik asit		(176)
		Flavonoit	Diosmetin, krizoeriol, salvigenin		
		Terpen	Spatulenol, 3-oksosalvipison, 8,13-diepimanoil oksit, 11 $\beta$ -hidroksimanoil oksit		
	UY	$\alpha$ -Pinen (11.2), 1,8-sineol (%9.89)		(177)	
<i>S. candidissima</i> Vahl. subsp. <i>candidissima</i>	K	Flavonoit	Salvigenin	(178)	
		Steroid	1-oksostigmasterol 3 $\beta$ -palmitat		
		Terpen	ent-sklareol, feruginol, kandidisiol, kriptojapanol, manoil oksit, manool, mikrosteğiöl, pakistazon, salvinolon, salvinolon 12-metileter, salvipison, 1-okso-salvibretol, 1-okso-5-hidroksiabieta-8,11,13-trien-18-oik asit, 2,3-dehidrosalvipison, 7-okso-11,12,14-trihidroksi-20-metoksihidroksi-metilen-abieta-5,8,11,13-tetraen, 7-20-epoksiroylanon, 11-hidroksi-12-metoksi-abieta-8,11,13-trien, 11,12-diokso-abieta-8,13,dien, 11 $\beta$ -hidroksimanoil oksit, $\alpha$ -amirin asetat		
	T	YA	9,12-Oktadekadienoik asit (%20.8), heksadekanoik asit (%20.8), 7-oktadekanoik asit (%20.4)	(134)	
	Y	YA	Linoleik asit (%27.42), oleik asit (%18.73)	(167)	

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

<i>S. candidissima</i> Vahl. subsp. <i>occidentalis</i>	T	YA	Linolenik asit (%34.3), linoleik asit (%25.6)	(179)	
<i>S. cedronella</i> Boiss.	T	YA	Linoleik asit (%49.2), oleik asit (%20.5)	(121)	
	TÜ	Diğer	<i>p</i> -hidroksifeniletıl dokosanoat	(180)	
		Kumarin	3-metoksi-4-hidroksi-metil kumarin		
		Terpen	Betulinik asit, oleanolik asit		
	UY		1,8-Sineol (%13.3), $\alpha$ -pinen (%10.1), karyofillen oksit (%9.8)	(181)	
-	UY		Kâfur (%12.05), $\alpha$ -tujon (%8.46), $\alpha$ -pinen (%7.35)	(182)	
<i>S. ceratophylla</i> L.	K	Flavonoit	Salvigenin	(183)	
		Steroid	$\beta$ -sitosterol		
		Terpen	Atiopinon, feruginol, kandidisiol, salvipison, oleanolik asit, ursolik asit, 3-okso-8,11,13-abietatrien-20-oik asit, 6 $\beta$ -hidroksi-8,15-pimaradien-1-on		
	T	YA	Linolenik asit (%37.2), linoleik asit (%31.9)	(179)	
	TÜ	Diğer	Ferulik asit, gallik asit, kafeik asit, klorojenik asit, <i>o</i> -kumarik asit, protokateşik asit, <i>p</i> -hidroksibenzoik asit, <i>p</i> -kumarik asit, rozmarinik asit, siringic asit, <i>tr</i> -sinnamik asit, vanilik asit	(138)	
			UY	$\gamma$ -Murolen (%11.4), $\alpha$ -pinen (%7.6)	(112)
				Palmitik asit (%23.9), fitol (%14.0), <i>cis</i> -tuyopsen (%10.9)	(184)
	Y	YA	Stearik asit (%22.54), oleik asit (%21.16)	(167)	
	<i>S. chionantha</i> Boiss.	T	YA	Oleik asit (%31.9), linolenik asit (%24.4)	(164)
		TÜ	Terpen	Horminon, 7- <i>O</i> -asetilhorminon	(185)
UY			Germakren D (%25.03), $\beta$ -karyofillen (%8.71), spatulenol (%5.86)	(186)	

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

		YA	3-hidroksi heksadekanoik asit (%39.39), 3-hidroksi tetradekanoik asit (%12.66), palmitik asit (%12.02)	
<i>S. chrysophylla</i> Stapf	TÜ	Flavonoit	Salvigenin	(187)
		Steroid	$\beta$ -sitosterol	
		Terpen	Sklareol, oleanolik asit, ursolik asit	
		UY	$\alpha$ -Terpinenil asetat (%36.31), $\beta$ -karyofillen (%15.29), linalol (%8.12)	(188)
	-	UY	3-Oktanol (%20.1), $\alpha$ -felandren-8-ol (%15.7), kâfur (%12.6)	(189)
<i>S. cilicica</i> Boiss. & Kotschy	K	Terpen	Abieta-8,12-dien-11,14-dion feruginol, inuroyoleanol, kriptanol, oleanolik asit, ursolik asit, 7-hidroksi-12-metoksi-20-nor-abieta-1,5(10),7,9,12-pentaen-6,14-dion	(190)
		T	YA	Linoleik asit (%21.8), linolenik asit (%20.9)
			Linoleik asit (%36.4), linolenik asit (%30.0)	(159)
<i>S. cyanescens</i> Boiss. & Balansa	TÜ	Flavonoit	Kemferol-3,7-dimetil eter, salvigenin, 6-hidroksiapiigenin-7,4'-dimetil eter, 6-hidroksikemferol-3,6-dimetil eter	(191)
		Steroid	Sitosterol	
		Terpen	Atiopinon, feruginol, karyofillen oksit, lupeol 3-asetat, manoil oksit, salvipison, spatulenol, 11 $\beta$ -hidroksimanoil oksit, 12-izopentenil-3-oksosalvipison, $\alpha$ -amirin, $\alpha$ -amirin 3-asetat	
		UY	Spatulenol (%32.50), $\alpha$ -pinen (%6.90), $\beta$ -pinen (%6.90)	(150)
			Spatulenol (%23.2), <i>p</i> -simen (%10.3), 1,8-sineol (%9.1)	(161)
<i>S. dichroantha</i> Stapf	K	Terpen	Dikroanal A, dikroanal B, dikroanon	(192)
		TÜ	Diğer	Rozmarinik asit, 3- <i>O</i> -metil-rozmarinik asit

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

		Düz zincirli hidrokarbon	(3R)-1-okten-3-ol-3-O- $\beta$ -D-ksilopiranozil-(1 $\rightarrow$ 6)-O- $\beta$ -D-glikopiranozit	
		Flavonoit	Kemferol 3,7,4'-trimetileter	
		Megastigman glikozit	Premnaionozit, salvionozit B	
		Oz	Sukroz	
		UY	$\beta$ -Karyofillen (%23.11), sabinil asetat (%21.87)	(194)
			Karyofillen oksit (%22.4), fitol (%5.6)	(195)
<i>S. divaricata</i> Montbret & Aucher ex Benth.	TÜ	Diğer	Salisilik asit, 3-metoksisalisilik asit, <i>cis-p</i> -kumarik asit, <i>p</i> -hidroksibenzoik asit, <i>trans-p</i> -kumarik asit	(196)
		Steroid	$\beta$ -sitosterol	
		Terpen	Horminon-18-oik asit, salvinin, 6-okso-12-metilroylanon-18-oik asit	
		UY	1,8-Sineol (%30.9), $\alpha$ -pinen (%17.1), kâfur (%10.1)	(161)
			1,8-Sineol (%40.0), $\alpha$ -pinen (%16.6), kâfur (%5.0)	(166)
<i>S. eriophora</i> Boiss. & Kotschy	K	Terpen	Asetilhorminon, atiopinon, feruginol, horminon, salvilimbinoil, salvipison, 3,12-dihidroksisapriparakinon-1-en, 4,14-dihidroksisaportokinon, 4,12-dihidroksisapriparakinon, 6,7-dehidroroylanon, 12-hidroksisapriparakinon	(197)
<i>S. euphratica</i> Montbret & Aucher ex Benth. var. <i>euphratica</i>	T	YA	Linoleik asit (%69.2), oleik asit (%18.9)	(159)
	TÜ	UY	<i>trans</i> -Pinokarvil asetat (%16.8), mirtenil asetat (%14.1)	(198)
			Mirtenil asetat (%15.9), 1,8-sineol (%13.8)	(199)

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

<i>S. euphratica</i>	K	Terpen	Kriptanol, öfrakal, öfratikol	(200)
Montbret & Aucher ex Benth. var. <i>leiocalycina</i>	TÜ	Diğer	Danshensu, metil rozmarinat, rozmarinik asit, yunnaneik asit E	(165)
		Flavonoit	Apigenin, apigenin- <i>O</i> -glukuronit, kemferol- <i>O</i> -rutinozit, luteolin, luteolin- <i>O</i> -diglukuronit, luteolin- <i>O</i> -glukuronit	
		UY	1,8-Sineol (%15.2), mirtenil asetat	(199)
<i>S. frigida</i> Boiss.	TÜ	UY	Karyofilen oksit (%19.4), timol	(201)
			(%18.8)	
<i>S. forskahlei</i>	K	Diğer	cis-4- <i>O</i> -metil-kafeik asit dimer oktanol ester, trans-4- <i>O</i> -metil-kafeik asit dimer oktanol ester	(202)
		Terpen	$\alpha$ -amirin, forskalinon	
		Steroid	Sitosterol, stigmast-3-on	
	T	YA	Linoleik asit (%60.8), palmitik asit	(121)
			(%13.7)	
	TÜ	UY	Germakren D (%19.4) (doğadan toplanan örnek) $\beta$ -Karyofillen (%23.6) (kültür örneği)	(203)
<i>S. fruticosa</i> Mill.	Ç	Mineraller	As, Ba, Bi, Cd, Co, Cr, Cu, Mn, Ni, Sb, Se, Sn, Sr, Pb, V	(204)
	K	Terpen	Feruginol, horminon, kriptanol, trilobinol, trilobinon, virgatol, 6 $\beta$ -hidroksiroylanon, 7 $\alpha$ -asetilroylanon	(205)
	Mazı	YA	Oleik asit (%29), palmitoleik asit (%29), stearik asit (%23.20)	(206)
	T	YA	Linoleik asit (%47.6), oleik asit	(121)
			(%31.0)	
	TB	Flavonoit	Salvigenin	(207)
		Steroid	3-Asetilsitosterol	
		Terpen	Eritrodiol, feruginol, izorozmanol, karnasol, karnosik asit, karnosik asit 12-metil eter, manool, rozmadial, oleanolik asit, ursolik asit, $\alpha$ -amiriltetrakosanat	

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

TÜ	Diğer	Epikateşin, kafeik asit, kateşin, (208, rozmarinik asit 209)
	Flavonoit	Apigenin, apigenin glikozit, hesperidin, genkvanin glikozit, hiperozit, kemferol glikozit, kerstein, luteolin, luteolin glikozit, naringin, rutin
	Kumarin	Kumarin
	Terpen	Karvakrol
	UY	1,8-Sineol (%58.89) (207)
		1,8-Sineol (%57.18), $\beta$ -pinen (%8.20) (194)
		1,8-Sineol (%16.9-54.4), kâfur (%0.6-15.9), (E)-karyofillen (%0-15.6), $\alpha$ -tuyon (%0-8.1), $\beta$ -tuyon (%0.6-9) (210)
		1,8-Sineol (%52.8), kâfur (%5.8), $\alpha$ -pinen (%5.8) (148)
		1,8-Sineol (%49.34), kâfur (%7.53), $\beta$ -pinen (%7.38) (211)
Y	Diğer	Kafeik asit, klorojenik asit, rozmarinik asit, <i>p</i> -hidroksibenzoik asit (204, 212)
	Flavonoit	Apigenin, hesperidin, kemferol-3-glikozit, luteolin
	Mineraller	As, Ba, Bi, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Sb, Se, Sn, Sr, V, Zn
	Terpen	Karnosol
	UY	1,8-Sineol (%44.70 – 58.41) (212)
	UY	1,8-Sineol (%22.51-37.47), $\beta$ -karyofillen (%9.89-13.03), viridiflorol (%7.16-37.93) (213)
-	Diğer	Kafeik asit, rozmarinik asit, <i>p</i> -kumarik asit (214, 215)
	Flavonoit	Hispidulin, luteolin, mirsetin, morin, salvigenin, sirsimaritin
	Terpen	Karnosik asit, karnosol, 12-metoksikarnosik asit
	UY	1,8-Sineol (%11.60), kâfur (%10.40), $\alpha$ -tujon (%10.36) (182)

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

<i>S. glutinosa</i> L.	Ç	UY	Karyofillen oksit (%24.3), humulen epoksit (%12.1), $\beta$ -karyofillen (%9.0), $\alpha$ -humulen (%5.9)	(131)
	G	UY	Karyofillen oksit (%22.3), humulen epoksit (%11.3)	
	K	Terpen	Danshenksinkun B, danshenol-A, danshenspiroketallakton, deoksidanshenksinkun B, dihidroisotansinon I, dihidroisotansinon II, <i>epi</i> -danshenspiroketallakton, isotansinon I, isotansinon II, kriptotansinon, tansinon I, tansinon IIA, 1(S)-OH-tansinon IIA, 1,2-dihidrotansinon, 12-15,16-dihidrotansinon I, 15- <i>epi</i> -danshenol-A, 15,16-dihidrotansinon IIA, 18,20-dinor-1,3,5(10),6,8,13-abietahekzaen-11,12-dion	(216-218)
	TB	Steroid	Sitosterol, stigmasterol, 1-okso-7 $\alpha$ -hidroksisitosterol, 7 $\alpha$ -hidroksisitosterol	(219)
		Terpen	Eritrodiol 28-asetat, lupeol, oleanolik asit, oleanolik asit metil ester, ursolik asit, ursolik asit metil ester, $\alpha$ -amirin, $\alpha$ -amirin asetat, 3 $\beta$ -asetoksiolean-9,11-dien, 11-okso- $\alpha$ -amirin, 11-okso- $\beta$ -amirin	
	TÜ	Diğer	Kafeik asit	(123,
		Flavonoit	Apigenin, luteolin, kemferol 3-metil eter, kemferol 3,7-dimetil eter, kersetin 3,7,3'-trimetil eter, kersetin 3,7,3',4'-tetrametil eter, 6-hidroksi-luteolin-6-metil eter	220)
	Terpen	Salvinorin A		
	UY	Butil butiril laktat (%26.7), karyofillen oksit (%10.7)	(177)	
Y	UY	Karyofillen oksit (%28.9), humulen epoksit II (%13.8)	(131)	



**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

	-	Diğer	Kafeik asit, karnosik asit, rozmarinik asit, tokoferol (144)
		Flavonoit	Apigenin-7- <i>O</i> - $\beta$ -glukuronit
<i>S. halophila</i> Hedge	T	YA	Linolenik asit (%30.7), linoleik asit (%31.4) (121)
	TÜ	Diğer	Gallik asit, kafeik asit, rozmarinik asit, <i>p</i> -hidroksi-benzoik asit, <i>O</i> -kumarik asit (221, 222)
		Flavonoit	Luteolin, luteolin-glikozit, luteolin -7- <i>O</i> -glikozit
<i>S. hedgeana</i> Dönmez	TÜ	UY	$\beta$ -Pinen (%30.0), 1,8-sineol (%23.1) (223)
<i>S. heldreichiana</i> Boiss. ex Benth.	K	Diğer	di(4,4'-hekziloaksiarbonilfenil) eter (224)
		Flavonoit	Salvigenin
		Terpen	Heldrikinik asit, izopimarik asit, viedelakton, viedemannik asit, 7-okso-13-epi-pimara-8,15-dien-18-oik asit, 7 $\beta$ -hidroksisandara-kopimarik asit
	TÜ	UY	Linalol (%9.4), $\alpha$ -pinen (%5.6), 1,8-sineol (%5.6), borneol (%5.6) (126)
			Sapthulenol (%15.9), karyofillen oksit (%14.6), şiyobunol (%9.8) (225)
	Y	UY	$\alpha$ -Pinen (%13.35) (226)
<i>S. huberi</i> Hedge	TÜ	UY	1,8-Sineol (%20.4), $\beta$ -pinen (%12.3) (223)
<i>S. hydrangea</i> DC. ex Benth.	Ç	Terpen	Olenaolik asit (227)
	K	Terpen	6,7-dehidroroylanon, 7 $\alpha$ -asetoksiroylanon, 7,8-dimetil-2-(1-metiletil)fenantren-3-ol, 9,10-dihidro-7,8-dimetil-2-(1-metiletil)fenantren-3-ol
	T	YA	Linoleik asit (%52.2), oleik asit (%25.6) (164)
	TÜ	Terpen	Hidrangenon, hidrangenon B, salvadion A, salvadion C, salvadion D, perovskon B, perovskon C, perovskon D, perovskon E, perovskon F (228-230)

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

		UY	Kâfur (%54.2), $\alpha$ -humulen (%4.0)	(231)
			B-Karyofillen (%25.1), 1,8-sineol (%15.2), karyofillen oksit (%11.5)	(232)
			Kâfur (%46.9), kamfen (%9.4), 1,8-sineol (%7.4)	(161)
	-	Terpen	Hidrangdion C	(233)
<i>S. hypargeia</i>	K	Steroid	$\beta$ -sitosterol	(234)
Fisch. & Mey.		Terpen	Atiopinon, demetilkrptojaponol, feruginol, hipargenin (A,B,C,D,E,F), horminin, kriptanol, lupeol, lupeol 3-asetat, mikrostejiol, salvikanarik asit, saprortiokinon, taksodion, 5,6-didehidro-7-hidroksitaksodon, 6-hidroksisalvinolon, 6 $\alpha$ -hidroksisalvinolon, 6 $\alpha$ -hidroksitaksodon, 11,12-dioksoabieta-8,13-dien, $\delta$ -oleanol 3-asetat	(234-236)
		YA	Palmitik asit (%51.6), palmitoleik asit(%6.4)	(236)
	T	YA	Linoleik asit (%43.7), oleik asit (%20.9)	(121)
			Palmitik asit (%14.5), oleik asit (%13.7)	(164)
	TÜ	UY	$\beta$ -Pinen (%22.3), $\beta$ -ylangen (%17.8), $\alpha$ -pinen (%15.9)	(237)
			Timol (%11.5), germakren D (%11.1) karyofillen oksit (%10.7)	(166)
<i>S. indica</i> L.	TÜ	UY	Hekzahidrofarnesil aseton (%24.6), $\beta$ -ionon (%10.7), palmitik asit (%9.6)	(184)
			Globulol (%24.1), aromadenderon (%10.1), germakren (%10.4)	(238)
			$\alpha$ -Pinen (%17.0), 1,8-sineol (%13.4), $\beta$ -pinen (%11.3)	(239)

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

<i>S. kronenburgii</i>	K	Steroid	$\beta$ -sitosterol	(240)
Rech.f.		Terpen	Feruginol, kronenkinon, roylanon, salvinemorol, salvipison, salvistamineol, taksodion, 1-oksosalvibretol, 1 $\beta$ ,2 $\alpha$ -dihidroksi-3 $\beta$ -asetoksi-11-oksours-12-en, 1 $\beta$ ,2 $\alpha$ -dihidroksi-3 $\beta$ -asetoksiurs-9(11),12-dien, 1 $\beta$ ,2 $\alpha$ -dihidroksi-3 $\beta$ -asetoksi-olean-9(11),12-dien, 1 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -tetrahidroksiurs-12-en, 1 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -tetrahidroksi-olean-12-en,2 $\alpha$ ,20 $\beta$ -dihidroksi-3 $\beta$ -asetoksiurs-9(11),-12-dien, 1 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -trihidroksi-urs-12-en,3 $\beta$ -asetoksi-2 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -dihidroksiurs-12en, 2 $\alpha$ -asetoksi-urs-5,12-dien-3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -diol, 2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -trihidroksi-urs-12-en, 3 $\alpha$ -asetoksi-urs-12-en-1 $\beta$ ,11 $\alpha$ -diol, 3 $\beta$ ,asetoksi-urs-12-en-1 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -triol, 3 $\beta$ -asetoksiolean-12-en-1 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -triol, 6-hidroksisalvinolon, 7-asetoksiroylanon, 12-hidroksi-sapriparakinon, $\Delta^7$ -manool	(240, 241)
	TÜ	Terpen	Horminon, 7- <i>O</i> -asetilhorminon	(185)
		UY	Limonen (%11.77), 2-siklohekzen-1-ol (%9.25), <i>trans</i> -verbenol (%7.70)	(242)
			1,8-Sineol (%32.9), limonen (%13.5), karvon (%11.2)	(201)
			Geranil asetat (%16.0), 1,8-sineol (%12.5), karvon (%12.0)	(161)
<i>S. limbata</i>	K	Flavonoit	Pektolinarigenin, salvigenin	(243)
C.A.Mey.		Steroid	Stigmasterol, sitosterol	
		Terpen	Limbinol, manool, salvilimbinol, 2-hidroksisaportiokinon, 3,12-dihidroksisapriparakinon-1-en, 4-dehidrosalvilimbinol, 12-hidroksi-sapriparakinon	

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

	T	YA	Linolenik asit (%40.8), linoleik asit (%28.1)	(159)
	TÜ	Diğer	Rozmarinik asit Rozmarinik asit (7.5 ± 0.1 mg/g KD)	(244, 245)
		Flavonoit	Eupatorin, kersetin 3-metil eter, ladanin, luteolin, luteolin 7-metil eter, luteolin 7-O-glikozit, öpatilin, salvigenin, sirsiliol	(244, 246)
		Steroid	Sitosterol	(246)
		Terpen	Abieta-8,11,13-trien, asetillimbinol, feruginol, limbinal, manool, oleanolik asit, sklareol, spatulenol, ursolik asit, 6-dehidroksi-yosgadensonol, 6-dehidroksi-13-epi-yosgadensonol	(246)
		UY	α-Pinen (%23.7), β-pinen (%18.7), sabinen (%14.5)	(110)
			α-Pinen (%11.2-24.3), β-pinen (%10.0-20.9), sabinen (%14.6-17.4)	(247)
	Y	UY	Spatulenol (%29.3), sklareol-oksit (%14.8)	(248)
<i>S. longipedicellata</i>	TÜ	UY	Karyofillen oksit (%23.3), β-karyofillen (%16.1)	(166)
Hedge	-	Terpen	Longipedin, pedisellatin,	(249)
		UY	β-Karyofillen (%37.0), germakren D (%13.4)	(250)
<i>S. macrochlamys</i>	T	YA	Linoleik asit (%59.6), linolenik asit (%14.8)	(179)
Boiss. & Kotschy	TB	Terpen	Germanikol, germanikol asetat, karyofillen oksit, lupeol, lupeol asetat, monoginol A, ursolik asit, 3β-asetilmonoginol A, 3β-asetil,22β-hidroksimonoginol A, 3β-asetil,21β,22β-dihidroksimonoginol A	(251)
	TÜ	UY	1,8-Sineol (%26.9), borneol (%13.0), kâfur (%10.9)	(252)
			β-Karyofillen (%26.4), karyofillen oksit (%22.2)	(161)
			β-Pinen (%21.5), 1,8-sineol (%16.3)	(201)

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

<i>S. macrosiphon</i> Boiss.	T	Oz	Arabinoz, galaktoz, glukoz, mannoz, ramnoz (253)
		Mineral	Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, P, Pb, S, Zn
		YA	9,12,15-Oktadekatrienoik asit (%77.69), 9,12-oktadekadienoik asit (%15.68) (254)
	TÜ	Diğer	Rozmarinik asit $6.4 \pm 0.1$ mg/g KD (245)
		Flavonoit	Apigenin-7-O-glikozit, apigenin-7,4'-dimetil eter, eupatorin, luteolin-7-O-glikozit salvigenin (255, 256)
		Steroid	$\beta$ -sitosterol, daukosterol
		Terpen	13- <i>epi</i> -manoil oksit (255)
		UY	Linalol (%26.3), heksil heksanoat (%9.6), heksil isovalerat (%9.3) (257)
Y	UY	$\alpha$ -Tuyon (%17.84), $\gamma$ -terpinen (%14.75), $\beta$ -karyofillen (%9.92) (258)	
<i>S. microstegia</i> Boiss. & Balansa	T	YA	Oleik asit (%32.1), linolenik asit (%25.8) (164)
		TÜ	Diğer
	TÜ	Flavonoit	Apigenin, hesperetin, hiperozit, kemferol, krisin, luteolin, naringenin, ramnetin
		Terpen	Feruginol, mikrostejiol, pisiferal, 5,11,12-trihidroksi-abieta-8,11,13-trien, 10-asetilferuginol (259, 260)
		UY	1,8-Sineol (%20.1), $\alpha$ -pinen (%12.3), $\beta$ -pinen (%8.9) (201)
		Linalol (%9.0) (113)	
<i>S. montbretii</i> Benth.	K	Terpen	Demetilkripto Japonol, feruginil, feruginol, hipargenin F, kandidisiol, limbinol, mikrostejiol, montbretil 12-metil eter, montbretol, salvibretol, salvikanarik asit, salvilimbinol, salvinolol, saprortokinon, taksodion, (261, 262)

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

			1-oksoatiopinon, 1-okso-salvibretol, 6-hidroksisalvinolon, 7-hidroksitaksodion, 7,7'-bistaksodion, 11,11'-didehidroksi-7,7'-dihidroksitaksodion, 11-hidroksi-12-metoksi-8,11,13-abietatrien, 12-metil eter, 14-hidroksi-feruginol	
	TÜ	Flavonoit	Apigenin, luteolin, sirsiliol	(263)
		Steroid	Sitosterol	
		Terpen	Lupeol, monoginol A, oleanolik asit, ursolik asit, 3 $\beta$ -O-cis- <i>p</i> -kumaroilmonoginol A, 3 $\beta$ -O-trans- <i>p</i> -kumaroilmonoginol A, $\alpha$ -amirin	
		UY	$\beta$ -karyofillen (%32.8), $\beta$ -pinen (%9.8), $\alpha$ -humulen (%8.2)	(264)
<i>S. multicaulis</i> Vahl	Ç	UY	1,8-Sineol (%25.27), $\alpha$ -pinen (%18.32), kâfur (%12.40)	(265)
	G	UY	1,8-Sineol (%24.83), kâfur (%24.20), $\alpha$ -pinen (%20.91)	
	K	Diğer	4,4'-bisbenzoik asit heptil ester	(266)
		Steroid	Brassikasteron, sitosterol, stigmast-4-en-3-on	
		Terpen	Asetilhorminon, feruginol, feruginol-18-al, hinokion, hopanon, horminon, kriptanol, lupeol, lupeon, manool, multikaulin, multiortokinon, pisiferal, salvipimaron, salvimultin, semperviol, viedelakton, 1-oksoferuginol, 3-okso-12-metoksi-14-hidroksiabieta-8,11,13-trien, 3 $\alpha$ -asetilamirin, 3 $\alpha$ -asetil-eritrodiol, 6-oksoferuginol, 6-okso-12-peroksiabieta-8,11,13-trien, 12-demetilmultikaulin, 12-demetilmultiortokinon, 12-metil-5-dehidrohorminon, 12-metil-5-dehidroasetilhorminon, 18-oksoferuginol, $\alpha$ -amirin	(266-268)

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

		UY	Borneol (%48.75), kâfur (%17.17), (265) 1,8-sineol (%7.96)
	TÜ	Terpen	Kandesalvon B, kandesalvon B metil (269) ester, salvimultikanol, salvimultikaoik asit, 2-okso-kandesalvon, 6- $\beta$ - hidroksikandesalvon B
		UY	$\alpha$ -Pinen (%16.3-4.9), ökaliptol (270) (%16.2-6.5), <i>trans</i> -neridol (%0-12.3)
			1,8-Sineol (%21.0), $\alpha$ -pinen (%16.5), (271) $\beta$ -karyofillen (%8.9)
			$\alpha$ -Pinen (%21.9), ökaliptol (%20.1), (125) kâfur (%11.0)
			Linalol (%11.9) (113)
			1,8-Sineol (%26.1), kamfen (%13.6), (201) kafur (%12.9)
	-	UY	1,8-Sineol (%29.35), $\alpha$ -pinen (272) (%14.49), kâfur (%12.48)
<i>S. napifolia</i> Jacq.	K	Terpen	Feruginol, horminin, kriptanol, (273) kripto-japanol, mikrostejiol, pakistazon, sugiol, 1-oksoferuginol, 6- oksoferuginol, 7-asetil-horminin, 6,12,14-trihidroksiabieta-6,8,11,12- tetraen, 7,20-epoksiroylanon, 11,12- dioksoabieta-8,13,dien
<i>S. nemorosa</i> L.	Ç	UY	Karyofillen oksit (%45.0), spatulenol (274) (%23.0)
	TÜ	Diğer	Ferulik asit, kafeik asit, klorojenik asit, (274) protokateşik asit, rozmarinik asit, siringik asit, <i>p</i> -hidroksibenzoik asit, <i>p</i> - kumarik asit
		Flavonoit	Apigenin, kersetin, luteolin, öpatilin, (274, salvigenin 275)
		Megastigman glikoziti	Salvionozit A-C, (6R,9R)-3-okso- $\alpha$ - (276) ionol, (6R,9S)- 3-okso- $\alpha$ -ionol glukozit, blumeol C glukozit, (6S,9R)- reseozit, (6S,9S)-reseozit

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

		Steroid	Sitosterol, stigmast-7-enol, stigmast-7-en-3-on, stigmast-4-en-3-on, 24-metilenesikloartanol	(275)
		Terpen	Horminon, klerodermik asit, nemorosin, pakistazon, salvinemorol, salvipison, oleanolik asit, ursolik asit, 7-asetilhorminon, $\alpha$ -amirin	(275, 277)
		UY	$\beta$ -karyofillen (%41.6), germakren B (%21.3), karyofillen oksit (%6.8)	(278)
Y		UY	Spatulenol (%57.8), karyofillen oksit (%28.2)	(274)
-		Diğer	Kafeik asit, karnosik asit, rozmarinik asit, tokoferol	(144)
		Flavonoit	Apigenin-7-O- $\beta$ -glukuronit, luteolin-7-O- $\beta$ -glukuronit	
<i>S. nutans</i> L.	K	Terpen	Roylanon, 6-deoksisalviflomon, 7 $\alpha$ -hidroksiroylanon, 7 $\alpha$ -asetoksiroylanon, 12-deoksi-6,7-dehidroroylanon, 12-deoksi-6-hidroksi-6,7-dehidroroylanon, 12-deoksi-7,7-dimetoksi-6-ketoroylanon	(279)
<i>S. nydeggeri</i> Hub.-Mor.	TÜ	UY	$\alpha$ -Pinen (%15.8), $\beta$ -pinen (%9.2), kubebol (%6.2)	(161)
<i>S. pachystachys</i> Trautv.	T	YA	Linoleik asit (%45.4), oleik asit (%18.9)	(164)
	TÜ	Terpen	Feruginil-12-metil eter, horminon, kriptanol, pakistazon, roylanon, sugiol, taksodion, 2 $\alpha$ -hidroksiferuginil-2,12-dimetil eter, 15-hidroksiferuginol	(280)
		UY	$\beta$ -Pinen (%24.0), $\alpha$ -pinen (%12.2), spatulenol (%10.4)	(161)
<i>S. pilifera</i> Montbret & Aucher ex Benth.	TÜ	Flavonoit	Pektolarigenin	(281)
		Steroid	$\beta$ -sitosterol	
		Terpen	Betulinik asit, lupeol, oleanolik asit piliferalakton, piliferol, salvipiriferol, ursolik asit, $\alpha$ -amirin	
		UY	$\alpha$ -Tuyen (%36.1), $\alpha$ -pinen (%13.8)	(149)



**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

			$\alpha$ -Kopan (%13.0), $\beta$ -karyofillen (129) (%10.8), $\gamma$ -murolen (%9.8)
			$\alpha$ -Tuyon (%39.8), $\alpha$ -pinen (%11.2) (166)
<i>S. pinnata</i> L.	TÜ	UY	Bornil asetat (%43.3-25.6), kâfur (282) (%12.0-18.4), kamfen (%9.9-15.1)
	Y	Terpen	Lupeol, nepetisin, oleanolik asit, (283) olean-13(18)-en-2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -triol, vergatik asit
	-	Flavonoit	Apigenin, apigenin 7-O-glukozit, (284) kersetin 3-O-glukozit, luteolin, luteolin 7-O-glukozit, 6-metoksiluteolin
		Kumarin	Eskuletin
<i>S. pisidica</i> Boiss. & Heldr. ex Benth.	Ç	UY	Sabinil asetat (%28.8), $\alpha$ -tuyon (285) (%18.3), $\beta$ -tuyon (%18.3)
	TÜ	UY	Kâfur (%26.87-32.17), sabinil asetat (286) (%20.21-17.76), 1,8-sineol (%11.37-18.45)
			Kâfur (%30.5) (113)
	Y	UY	Kâfur (%23.76), sabinol (%19.2), $\alpha$ -tuyon (%14.2) (287)
<i>S. pocolata</i> Nábelek	T	YA	Linoleik asit (%24.3), oleik asit (179) (%23.8)
	TÜ	Diğer	Fumarik asit, kafeik asit, siringik asit, (288) <i>p</i> -kumarik asit, <i>t</i> -ferulik asit
		Flavonoit	Öpatilin, salvigenin, sirsimaritin, 5- (289) hidroksi-7,4'-dimetoksiflavon
		Steroid	$\beta$ -sitosterol
		Terpen	Sklareol, ursolik asit, 2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroksi-24-nor-4(23),12oleanadien-28-oik asit
<i>S. pomifera</i> L.	TÜ	Steroid	$\beta$ -sitosterol, taraksasterol (290,
		Terpen	Eritrodiol, feruginil 12-metil eter, (291) lupeol, moradiol, moronik asit, oleanolik asit, oleanolik asit metil ester, pomiferin A-G, 18-hidroksi-8,11,13-abieta-trien-7-on, 23-hidroksigermanikon, $\alpha$ -amirin

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

	Y	UY	$\beta$ -tuyon (%50.67), $\alpha$ -tuyon (%15.64), 1,8-sineol (%7.08) (292)
<i>S. potentillifolia</i> Boiss. & Heldr. ex Benth.	K	Oz	Fruktoz, glikoz, sakkaroz (293)
		Steroid	Sitosteril 3 $\beta$ -glukozit
		Terpen	Horminon, feruginol, kriptanol, lupeol, 7 $\alpha$ -asetilhorminon
	T	YA	Linoleik asit (%28.9), linolenik asit (%10.9) (179)
	TÜ	Flavonoit	Kersetin 3-O- $\beta$ -D-galaktozit, luteolin 7-O- $\alpha$ -D-glikozit, salvigenin, 6-metoksiapigenin (294)
			Steroid
Terpen		Salvinorin B, ursolik asit (123, 294)	
UY		$\alpha$ -Pinen (%29.30-31.25), $\beta$ -pinen (%14.85-14.56) (294)	
			$\alpha$ -Pinen (%7.7), $\beta$ -Pinen (%10.2) (113)
<i>S. pseudoeuphratica</i> Rech.f.	TÜ	UY	Kâfur (%53.6), 1,8-sineol (%18.2) (161)
<i>S. recognita</i> Fisch. & Mey.	K	Terpen	Feruginol, lupeon, salvirekognin, salvirekognon, sugiol, viedelakton, 3-asetiloleanolik asit, 3 $\alpha$ -asetilamirin-28-al, 6 $\alpha$ -hidroksi-11,12-diokso-8,13,abieta-dien, 12-metil-5-dehidro-horminon (295)
		T	YA
	TÜ	Terpen	Salvinorin A (123)
		UY	Kâfur (%42), 1,8-sineol (%12) (252)
<i>S. rosifolia</i> Sm.	TÜ	UY	$\alpha$ -Pinen (%15.7-34.8), 1,8-sineol (%16.6-25.1), $\beta$ -pinen (%6.8-13.6) (296)
<i>S. russellii</i> Benth.	TÜ	UY	Timol (%31.9), $\alpha$ -terpineol (%13.1), $\gamma$ -terpinen (%12.5) (171)
			$\beta$ -Pinen (%20.4), 1,8-sineol (%9.5), $\alpha$ -kopaen (%8.7) (161)

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

<i>S. sclarea</i> L.	Ç	UY	Germakren D (%20.88), limonen (297) (%12.29)
		YA	Linolenik asit (%29.37), palmitik asit (298) (%11.37)
	Ç ve Y	Terpen	İsopatulenol, salvial-4(14)-en-1-on, (299) (1R, 5R)-1,5-epoksisalvial-4(14)-en, (2R,5E)-2,12-epoksikaryofil-5-en, (2R, 5E)-karyofil-5-en-12-al, (2S, 5E)-karyofil-5-en-12-al
		K	Dİğer
	K	Steroid	Kampesterol, sitosterol, stigmasterol, (301, $\beta$ -sitosterol 302)
		Terpen	Asetilsalvipison, atiopinin, feruginol, (301-305) kandidisiol, klariol, kriptojapanol, mikrostejiol, oleanolik asit, salvinolon, salvipison, sklareapinin, ursolik asit, 1-oksoatiopinin, 2,3-dehidrosalvipison, 2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroksi-urs-12-en-28-oik asit, 2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,24-trihidroksi-urs-12-en-28-oik asit, 3-okso-oleanolik asit, $\alpha$ -amirin, $\Delta^7$ -manool
		T	Dİğer
	T	YA	$\alpha$ -Linolenik asit (%54.48), linoleik asit (306) (%18.60)
			Linolenik asit (%52.03), oleik asit (298) (%22.25)
			Linolenik asit (%38.6), oleik asit (121) (%19.4)
		Linolenik asit (%35.9), linoleik asit (164) (%22.8)	
TB	Flavonoit	Apigenin, luteolin, 4'-metilapigenin, (307) 6-hidroksiluteolin-6,7,3',4'-tetrametil eter, 6-hidroksi apigenin-7,4'-dimetil eter	
	Steroid	$\beta$ -sitosterol	

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

	Terpen	Feruginol, kandidisiol, karyofillen oksit, manool, mikrostejiol, salvipison, sklareol, spatulenol, 2,3-dehidrosalvipison, 7-oksoferuginol-18-al, 7-oksoferuginol, $\alpha$ -amirin	
TÜ	Diğer	Elajik asit, ferulik asit, kafeik asit, klorojenik asit, rozmarinik asit, siringik asit, vanilik asit, 3-hidroksibenzoik asit, 3,4-dihidroksibenzoik asit, <i>p</i> -hidroksibenzoik asit, <i>p</i> -kumarik asit	(300, 308, 309)
	Flavonoit	Apigenin, apigenin-7- <i>O</i> -glikozit, galangin, kemferol, krisin, luteolin, luteolin-7- <i>O</i> -glikozit, mirsetin, pinosembrin	
	UY	L-linalol (%48.85), linalil asetat (%16.67), $\alpha$ -terpineol (%6.06)	(310)
		Linalol (%11), linalil asetat (%81)	(311)
		Linalol (%20.6)	(113)
		Linalol (%38.07-10.75), linalil asetat (%1.00-35.28), $\alpha$ -terpineol (%13.40-6.45), germakren D (%2.00-10.60)	(312)
		Sklareol (%11.0), germakren D (%9.8)	(271)
Y	UY	Germakren D (%20.83), $\beta$ -karyofillen	(297)
		(%17.24)	
Y	YA	Linolenik asit (%33.35), palmitik asit	(298)
		(%16.06)	
-	Diğer	Kafeik asit, karnosik asit, rozmarinik asit, tokoferol	(144)
	Flavonoit	Apigenin-7- <i>O</i> - $\beta$ -D-glukuronit, kersetin 3-glukuronit, luteolin-7- <i>O</i> - $\beta$ -D-glukuronit	
-	UY	Linalil asetat (%54.7), $\alpha$ -limonen diepoksit (%8.6)	(313)
-	UY	Linalil asetat (%84.0), linalol (%13.6)	(314)
<i>S. sericeo-tomentosa</i> Rech.f.	TÜ	UY	Sabinil asetat (%79.9-80.1), $\alpha$ -pinen (%3.2-3.8)

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

<i>S. spinosa</i> L.	TÜ	UY	Karyofillen oksit (%63.0), spatulenol (%23.0), linolool (%3.9)	(316)	
			Timol (%68.9)	(317)	
			$\beta$ -osimen (%12.3), $\beta$ -karyofillen (%10.2)	(318)	
<i>S. staminea</i> Montbret & Aucher ex Benth.	T	YA	Linolenik asit (%42.4), linoleik asit (%18.5)	(164)	
			Linoleik asit (%58.5), oleik asit (%20.3)	(159)	
	TB	UY	Linalil asetat (%23-87), linalol (%22-12)	(319)	
	TÜ	UY	Germakren D (%36), hekzahidrofarnesilaseton (%11), $\alpha$ -kopaen (%7)	(320)	
	-	Diğer	Rozmarinik asit (4.82 – 5.29 $\mu$ g/mg E)	(321)	
	-	Flavonoit	Apigenin, apigenin 7-O-glukozit, apigenin 7,4'-metil eter, luteolin	(322)	
	-	Steroid	Sitosterol $3\beta$ -D-glukozit, stigmast-4-en-3-on, $\beta$ -sitosterol		
-	Terpen	Feruginol, karyofillen oksit, kriptojapanol, oleanolik asit $3\beta$ -asetat, manoiloksit, mikrostejiol, salvistamineol, spatulenol, taksodion, 1-okso-salvibretol			
<i>S. suffruticosa</i> Montbret & Aucher ex Benth.	TÜ	Diğer	Askorbik asit, ferulik asit, kafeik asit, sinapik asit, siringik asit, vanilik asit, 1-feruloil- $\beta$ -D-glikopiranoz, <i>p</i> -hidroksibenzoik asit	(323, 324)	
			Steroid	Stigmasterol, $\beta$ -sitosterol	(324)
			Terpen	Lupeol	
			UY	1,8-Sineol (%31.21), kâfur (%27.11), dimetil sülfon (%13.17)	(323)
				$\beta$ -Karyofillen (%27.35), bisiklogermakren (%22.15), germakren D (%9.49)	(324)
		Kâfur (%48.5), 1,8-sineol (%18.6), kamfen (%7.9)	(325)		

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

<i>S. syriaca</i> L.	K	Flavonoit	Salvigenin	(326)
		Steroid	Daukosterol, sitosterol, 3 $\beta$ -hidroksi- stigmast-5-en-7-on, $\beta$ -sitosterol	(326, 327)
		Terpen	Feruginol, kandidisiol, korosolik asit, oleanolik asit, salvisirianon, ursolik asit, urs-12-en-2 $\alpha$ ,3 $\beta$ -diol 4- dehidrosalvilimbinol, viridon	
	T	YA	Linoleik asit (%36.8), linolenik asit (%29.7)	(179)
	TB	Flavonoit	Apigenin, di- <i>O</i> -metil apigenin, genkvanin, luteolin-3'-metil eter, pektolinangenin, salvigenin	(105, 328)
		Steroid	Poriferast-5-en-3 $\beta$ -7 $\alpha$ -diol	
		Terpen	Oleanolik asit, maslinik asit, siriasin, ursolik asit, 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroksiolean- 9(11),12-dien, 1 $\beta$ ,3 $\beta$ -dihidroksi-11 $\alpha$ - metoksi-17,22-seko-17(28),12- ursadien-22-oik asit, 1 $\beta$ ,3 $\beta$ ,11 $\alpha$ - trihidroksi-17,22-seko-17(28),12- ursadien-22-oik asit, 2,3,24- trihidroksiolean-12-en-28-oik asit, 3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -dihidroksi-17,22-seko- 17(28),12-ursadien-22-oik asit, 3 $\beta$ - hidroksi-11 $\alpha$ -metoksi-17,22-seko- 17(28),12-ursadien-22-oik asit, 11- okso-oleanolik asit, 11-okso-ursolik asit	
		TÜ	Diğer	Ferulik asit, rozmarinik asit
		Flavonoit	Apigenin, kersetin, rutin	
		Terpen	Salvisiriakolit	(330)
	UY	Spatulenol (%87.4), isospatulenol (%7.6), bornil asetat (%2.7)	(329)	
		(+)-Spatulenol (%20.5), borneol (%17.9), bisiklogermakren (%11.1)	(331)	
		Timol (%15.5), $\alpha$ -pinen (%12.6), isobornil asetat (%12.0)	(317)	
		1,8-Sineol (%46.45), kafur (%27.58)	(156)	

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

<i>S. tchihatcheffii</i> (Fisch. & Mey.) Boiss.	K	Flavonoit	Salvigenin	(332)	
		Steroid	Sitosterol, stigmasterol		
		Terpen	Çihatin, dehidroabietik asit, eritrodiol diasetat, salviçihatin, 3-asetil eritrodiol, 3 $\beta$ -hidroksiolean-12-en-28-al asetat, 6,7-dehidroroylanon, 28-asetileritrodiol, (+)-ledol		
	T	YA	Linoleik asit (%44.2), oleik asit (%22.7)	(121)	
	TÜ	UY	Kâfur (%23.3)	(113)	
<i>S. tomentosa</i> Mill.	K	Terpen	Horminon, rosmanol, roylanon, salviol, sugiol, 6,7-dehidroksiroylanon, 7 $\alpha$ -asetoksiroylanon, 7 $\alpha$ -hidroksiroylanon, 8,11,13-abietatrien-18-oik asit, 12-metoksikarnosik asit	(192, 217)	
		T	YA	Linoleik asit (%59.1), oleik asit (%19.5)	
				Linoleik asit (%41.0), palmitik asit (%20.9)	
		TÜ	Diğer	Kafeik asit, kateşin, rozmarinik asit	(209)
			Flavonoit	Apigenin, eridiktiol, hesperidin, kersetin, luteolin, rutin	
			Terpen	Karvakrol	
			UY	1,8-Sineol (%17), $\beta$ -karyofillen (%11), siklofenken (%10)	(333)
			$\beta$ -Pinen (%39.7), $\alpha$ -pinen (%10.9), kâfur (%9.7)	(334)	
			$\alpha$ -Pinen (%25.1), kâfur (%14.9), borneol (%13.2)	(148)	
			$\beta$ -Pinen (%37.28), $\alpha$ -pinen (%5.73)	(335)	
			Kâfur (%9.4)	(113)	

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

	Y	Flavonoit	Diosmetin, jaseosidin, luteolin, (336, luteolin 7-glukozit, öpatilin, 337) sirsilineol, sirsimaritin, 5-hidroksi-6,7,3',4'-tetrametoksiflavon, 6-hidroksiluteolin 5- $\beta$ -D-glikozit, 6-hidroksiluteolin 7- $\beta$ -D-glikozit, 6-metoksiluteolin, 6-metoksiluteolin 7-glikozit	
		Steroid	Sitosteril 3- $\beta$ -glukozit	(338)
		Terpen	Dehidroabietik asit, krateagolik asit, oleanolik asit, ursolik asit, uvaol, 3- $\beta$ -hidroksi-8,11,13(14),15-abietatetraen-18-oik asit, $\beta$ -amirin	(337, 338)
	-	UY	$\beta$ -Tuyon (%40-69), borneol (%1.79-10.90), kâfur (%0.40-7.25)	(128)
<i>S. trichoclada</i> Benth.	TÜ	Diğer	Rozmarinik asit, 3-(3',4'-dihidroksifenil) laktik asit, 3-(3',4'-dihidroksifenil)-2-hidroksimetilpropiyonik asit	(339, 340)
		Flavonoit	Apigenin-7- <i>O</i> -ramnozid, apigenin 4'-metileter-7- <i>O</i> -glukuronit, luteolin 7- <i>O</i> - $\beta$ -glukuronit	
		Steroid	$\beta$ -sitosterol	(340)
		Terpen	Glokidon, lupenon, lupeol, monoginol A, oleanolik asit, ursolik asit, 30-hidroksilup-20(29)-en-3-on	(339, 340)
		UY	Linalol (%25.6)	(113)
	Y	YA	Oleik asit (%34.30), linoleik asit (%14.72)	(167)
<i>S. verbenaca</i> L.	K	Terpen	Horminon, taksodion, 6 $\beta$ -hidroksi-7 $\alpha$ -asetoksiroylanon	(341)
	TÜ	Flavonoit	Retusin, verbenakozit, 5-hidroksi-3,4',7-trimetoksiflavon	(342)
		Terpen	Salvinin, verbenasin	(343)
		UY	Hekzadekanoik asit (%23.1), (Z)-9-oktadekanoik asit (%11.1), benzaldehit (%7.3)	(344)



**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

			Hekzadekanoik asit (%23.1-11.0), (345) heksahidrofarnesil aseton (%0.7-9.7)
			Linalol (%30.72-61.32), germakren D (346) (%0-25.92)
			$\beta$ -Felandren (%30.3), ( <i>E</i> )-karyofilen (177) (%16.1)
	-	Diğer	Rozmarinik asit (26 – 29 $\mu$ g/mg E) (321)
<i>S. vermifolia</i> Hedge & Hub.- Mor.	Ç ve Y	UY	Spatulenol (%10.95), $\alpha$ -pinen (%9.25), (347) karyofillen oksit (%8.69)
<i>S. verticillata</i> L.	K	Terpen	Roylanon, 6,7-dehidroksiroylanon, (217) 7 $\alpha$ -asetoksiroylanon, 7 $\alpha$ - hidroksiroylanon
	T	YA	Linolenik asit (%29.7), linoleik asit (164) (%25.7)
	TÜ	UY	$\beta$ -Pinen (%30.7), <i>p</i> -simen (%23.0) (177)
			$\beta$ -Karyofilen (%31.5), germakren D (271) (%16.2), limonen (%15.5)
			1,8-Sineol (%38.26), kafur (%22.98) (323)
	-	Diğer	Kafeik asit, karnosik asit, rozmarinik (144) asit, tokoferol
		Flavonoit	Apigenin-7- <i>O</i> - $\beta$ -glukuronit, luteolin- 7- <i>O</i> - $\beta$ -glukuronit
<i>S. verticillata</i> L. subsp. <i>amasiaca</i>	TÜ	Diğer	Danshensu, kafeil heksozit, metil (165) rozmarinat, rozmarinik asit, salvianolik asit C, salvianolik asit K
		Flavonoit	Apigenin- <i>O</i> -glukuronit, luteolin- <i>O</i> - glukuronit
		UY	$\beta$ -Pinen (%21.4), 1,8-sineol (%16.1) (148)
			Germakren D (%36.6), $\beta$ -karyofillen (195) (%7.6)
			$\beta$ -Pinen (%23.0), $\alpha$ -pinen (%21.6), $\beta$ - (201) felandren (%13.0)
	-	Diğer	Rozmarinik asit (24 $\mu$ g/mg E) (348)
<i>S. verticillata</i> L. subsp. <i>verticillata</i>	Y	YA	$\alpha$ -Linolenik asit (%32.82), linoleik asit (167) (%21.13)
	-	Diğer	Rozmarinik asit( 28 $\mu$ g/mg E) (348)

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

		Flavonoit	Luteolin 7-O-glukozit, sirsimaritin, 6-hidroksiluteolin 5-O-glukozit	(284)
		Kumarin	Eskuletin	
		Steroid	Sitosteril 3 $\beta$ -glukozit, $\beta$ -sitosterol	
		Terpen	Betulinik asit, kratagolik asit, oleanolik asit, ursolik asit, vergatik asit	
<i>S. virgata</i> Jacq.	K	Terpen	Feruginol, hormininon, kriptanol, virgatal, 7-asetilhormininon	(349)
	T	YA	Linoleik asit (%44.5), oleik asit (%23.6)	(121)
			Linolenik asit (%32.7), linoleik asit (%31.4)	(179)
	TÜ	Diğer	Rozmarinik asit 16.4 $\pm$ 0.1 mg/g KD	(245)
			Gallik asit, kafeik asit, rozmarinik asit, <i>o</i> -kumarik asit, <i>p</i> -hidroksi-benzoik asit	(222, 350)
			Flavonoit	Krisoeriol, luteolin, luteolin glikozit, luteolin-7-O-glikoit
		Terpen	Blumenol A, dihidroksiolean-12-en-28-oik asit 3 $\beta$ -hidroksi epimer, krataegolik asit, oleanolik asit, ursolik asit, virgatik asit, 2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroksiolean-12-en-28-oik asit, 2 $\alpha$ ,3 $\beta$ -dihidroksiurs-12-en-28-oik asit, 2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,23-trihidroksiolean-12-en-28-oik asit	(352, 353)
		UY	$\beta$ -karyofillen (%24.58-42.54), karyofillen oksit (%10.25-19.88), sabinen (%8.64-19.58)	(354)
			Karyofilen oksit (%28.3), timol (%19.8), spatulenol (%13.2)	(201)
	Y	YA	Oleik asit (%30.02), linoleik asit (%27.61)	(167)
-	Diğer	Rozmarinik asit (6 – 7 $\mu$ g/mg E)	(321)	
<i>S. viridis</i> L.	Ç	UY	Mirsen (%17.2), $\beta$ -kopaen (%12.6)	(355)
	G		(E)-karyofillen (%9.8), $\beta$ -burbonen (%3.4)	
	K	Diğer	1-dokosil ferulat	(356)

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

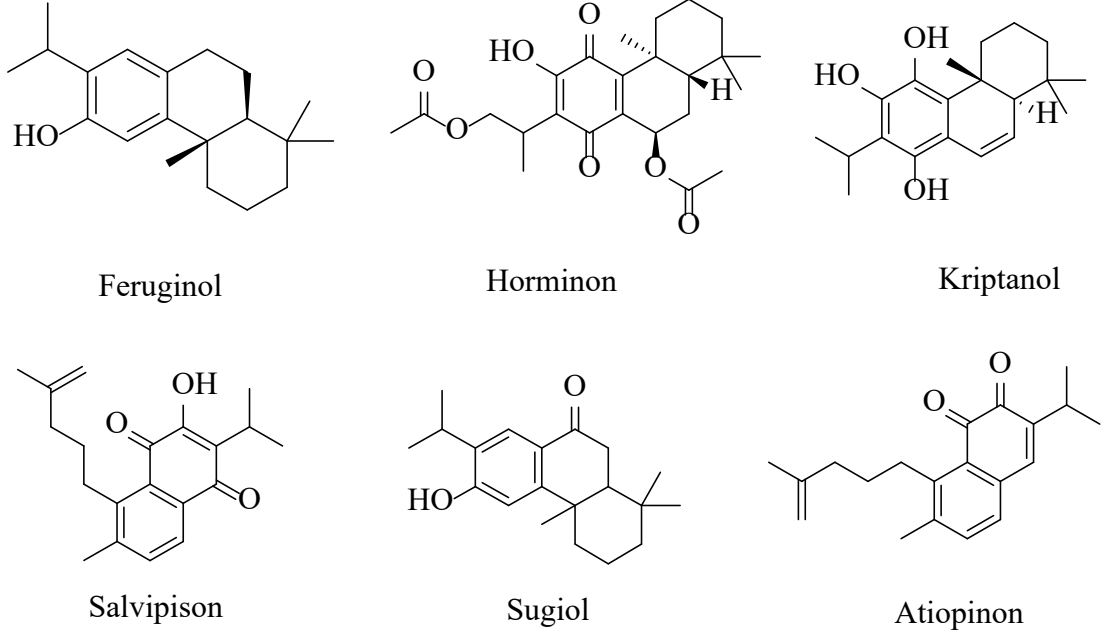
		Terpen	Atiopinon, feruginol, horminin tautomer, mikrosteğiöl, salvinolonil 12-metil eter, salviviridinol, sugiöl, viridokinon, viridon, viridinol, viroksosin, 1-oksoferuginol, 1-okso mikrosteğiöl, 7-O-asetil horminin tautomer	(356, 357)
T	YA		Linolenik asit (%35.8), linoleik asit (%26.5)	(164)
TÜ	Diğer		Kafeik asit 6-O-kafeil glikoz, lökoseptozit A, martinozit, rozmarinik asit, salidrozit, <i>cis</i> -verbaskozit, <i>trans</i> -verbaskozit	(356)
		Flavonoit	Apigenin-7-O- $\beta$ -glikopiranozit, Luteolin-7-O- $\alpha$ -ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -galaktopiranozit, luteolin-7-O- $\beta$ -galaktopiranozit, luteolin-7-O- $\alpha$ -ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -glikopiranozit, luteolin-7-O- $\beta$ -glikopiranozit	
		Steroid	$\beta$ -sitosterol, $\beta$ -sitosterol glikozit	
		Terpen	Lupeol, lup-20(29)-en-2 $\alpha$ ,3 $\beta$ -diöl, oleanolik asit, olean-(13)18-en-2 $\beta$ ,3 $\beta$ -diöl, ursolik asit, 2 $\alpha$ -asetoksi-lup-20(29)-en-3 $\beta$ -öl, 3 $\beta$ -asetoksi-lup-20(29)-en-2 $\alpha$ -öl	(356, 358)
		UY	Linalol (%12.7)	(113)
Y	UY		$\beta$ -Pinen (%26.4), $\beta$ -kopaen (%13.3)	(355)
<i>S. viscosa</i> Jacq.	TÜ	UY	$\alpha$ -kopaen (%13.0), $\beta$ -karyofillen (%10.8), $\gamma$ -murolen (%9.8)	(129)
<i>S. wiedemannii</i> Boiss.	TÜ	Flavonoit	Salvigenin	(359)
		Terpen	Feruginol, horminin, izopimarik asit, kriptanol, pisiferal, wiedemannik asit, 3-okso-abieta-8,11,13-trien, 7-asetilhorminin, 7 $\beta$ -hidroksisandrakopimarik asit, 8-hidroksi-12-okso-abieta-9(11),13-dien-20-oik asit 8,20-lakton, 12-	(359-361)

**Tablo 2.6.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) fitokimyasal çalışmalar

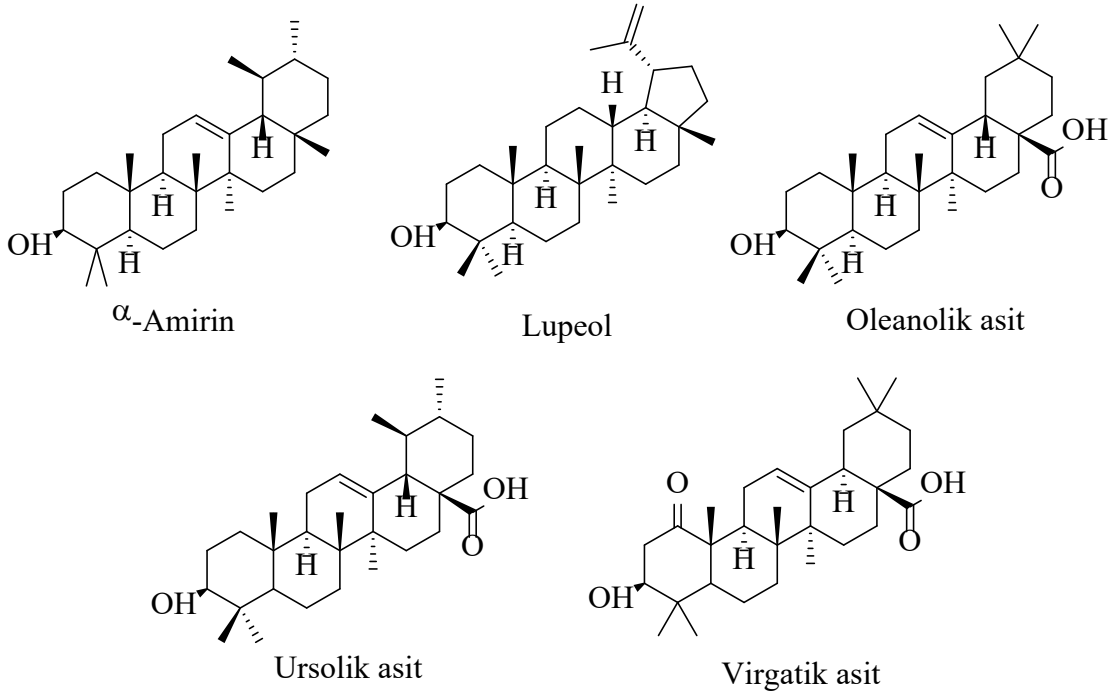
			metoksisiferik asit, 14-okso-pimarik asit	
		UY	$\alpha$ -Pinen (%36.2), 1,8-sineol (%14.2), $\beta$ -pinen (%13.3)	(195)
			Kâfur (%6.9)	(113)
	-	UY	1,8-Sineol (%38.4), $\beta$ -pinen (%24.5), $\alpha$ -pinen (%13.6)	(362)
<i>S. xanthocheila</i> Boiss. ex Benth.	TÜ	Flavonoit	Apigenin 7,4'-dimetil eter, salvigenin	(363)
		Steroid	$\beta$ -sitosterol	
		Terpen	Ksantokinon, taksodion, $1\beta,3\beta$ -dihidroksi-12-oleanen, $1\beta,3\beta$ -dihidroksi-olean-9(11),12-dienil, $7\alpha$ -asetoksiroylanon	(363, 364)
		UY	Germakren D (%44.0), $\alpha$ -kopaen (%11.9), $\beta$ -karyofillen (%6.7)	(365)
<i>S. yosgadensis</i> Frey & Bornm.	TÜ	Diğer	<i>p</i> -asetoksifenol, <i>p</i> -hidroksikinon	(366)
		Flavonoit	Apigenin, apigenin 4'-metil eter, apigenin 7-metil eter, apigenin 6,4'-dimetil eter, apigenin 7,4'-dimetil eter, kemferol 3-metil eter, luteolin, salvigenin	
		Terpen	Ambreinolid, istanbulin D, norambreinolid, spatulenol, yosgadensolid A, yosgadensolid B, yosgadensonol, $1\beta$ -asetoksiödezm-4(15),7-dien-8,12-olid, $1\beta$ -asetoksi-8 $\beta$ -hidroksiödezm-4(15),7-dien-8,12-olid, $6\alpha$ -hidroksiambreinolid, $6\alpha$ -hidroksinorambreinolid, $6\alpha$ -hidroksi-8 $\alpha$ -asetoksi-13,14,15,16,- tetranorlabdan-12-oik asit, 13-epi-yosgadensonol	(366, 367)

Ç: Çiçek, E: Ekstre, G: Gövde, K: Kök, KD: Kuru drog, M: Mazı, T: Tohum, TB: Tüm bitki, TÜ: Toprak üstü, UB: Uçucu bileşen, UY: Uçucu yağ, Y: Yaprak, YA: Yağ asidi, -: İlgili literatürde bilgi yok

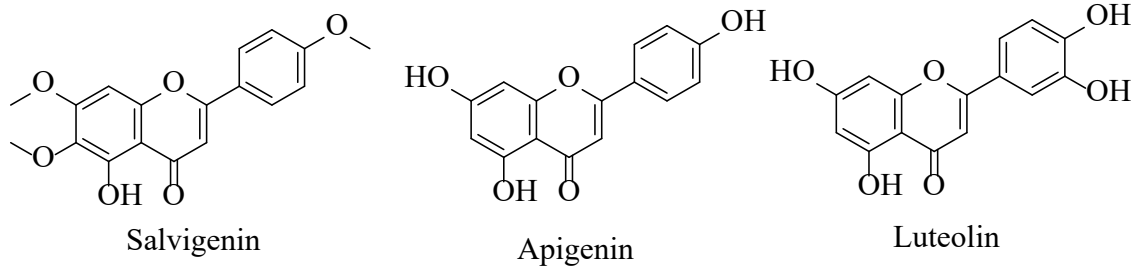
Ülkemizde doğal olarak yetişebilen *S. palaestina* dışındaki *Salvia* türleri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalarda yaygın olarak karşımıza çıkan bazı maddelerin formülleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 2.6. *Salvia* türlerinde yaygın olarak bulunan bazı diterpenler



Şekil 2.7. *Salvia* türlerinde yaygın olarak bulunan bazı triterpenler



**Şekil 2.8.** *Salvia* türlerinde yaygın olarak bulunan bazı flavonoitler

**Tablo 2.7.** Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) total fenol, total flavonoit vb. çalışmaları

Bitki	Bitki Kısmı	Yapılan Tayin	Bulunan Değer/ Ekstre	Ekstre	Kaynak
<i>S. absconditiflora</i> Greuter & Burdet	K	TFİ	164.84 ± 7.53 mg GAE/g E	EtOH	(368)
		TFLİ	83.26 ± 0.10 mg KE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
			43.74 ± 3.94 mg KE/g E	EtOAc	
			26.35 ± 1.11 mg KE/g E	EtOH	
	TÜ	TFİ	19.65 ± 5.47 mg GAE/g E	EtOAc	
			392.18 ± 4.70 mg GAE/g E	EtOH	
		TFLİ	65.97 ± 0.87 mg KE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
			81.78 ± 0.10 mg KE/g E	EtOAc	
			78.20 ± 3.93 mg KE/g E	EtOH	
<i>S. aethiopsis</i> L.	TÜ	TFİ	82.1 mg GAE/g KD	MeOH	(369)
			14.13 ± 0.90 mg GAE/g KD	%80 MeOH	(370)
			94.36 ± 1.36 mg GAE/g E	MeOH	(138)
			290.62 ± 1.51 mg GAE/g E	EtOAc	
<i>S. amplexicaulis</i> Lam.	Ç	TFİ	112.42 ± 0.601 mg GAE/g E	EtOH	(371)
			140.31 ± 0.370 mg GAE/g E	MeOH	
		TFLİ	21.85 ± 1.846 mg KE/g E	EtOH	
			20.59 ± 1.350 mg KE/g E	MeOH	
	G	TFİ	173.67 ± 1.273 mg GAE/g E	EtOH	
			124.31 ± 1.16 mg GAE/g E	MeOH	
		TFLİ	28.77 ± 0.577 mg KE/g E	EtOH	
			15.46 ± 0.920 mg KE/g E	MeOH	

**Tablo 2.7.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) total fenol, total flavonoit vb. çalışmaları

TB	TFİ	138.05 ± 0.997 mg GAE/g E	EtOH				
		180.89 ± 1.708 mg GAE/g E	MeOH				
	TFLİ	27.35 ± 0.601 mg KE/g E	EtOH				
		38.15 ± 0.967 mg KE/g E	MeOH				
TÜ	TFİ	37.5 ± 0.51 mg GAE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(141)			
		77.5 ± 1.57 mg GAE/g E	EtOAc				
		99.1 ± 0.74 mg GAE/g E	MeOH				
		136.3 ± 1.79 mg GAE/g E	EtOH				
		215.3 ± 1.06 mg GAE/g E	H <sub>2</sub> O				
	TFLİ	17.5 ± 0.54 – 76.0 ± 0.98 mg KE/g E	H <sub>2</sub> O				
		25.8 ± 0.56 mg KE/g E	EtOH				
		38.4 ± 0.54 mg KE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>				
		42.7 ± 1.54 mg KE/g E	MeOH				
		76.0 ± 0.98 mg KE/g E	EtOAc				
Y	TFİ	222.40 ± 0.643 mg GAE/g E	EtOH	(371)			
		154.33 ± 0.845 mg GAE/g E	MeOH				
	TFLİ	49.81 ± 0.820 mg KE/g E	EtOH				
		33.69 ± 0.460 mg KE/g E	MeOH				
<i>S. argentea</i> L.	K	TFİ	118.14 ± 1.74 mg GAE/g E	EtOH	(368)		
		TFLİ	19.84 ± 0.74 mg KE/g E	EtOH			
			35.82 ± 4.35 mg KE/g E	EtOAc			
			69.66 ± 3.55 mg KE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>			
	TÜ	TFİ	84.14 ± 9.27 mg GAE/g E	EtOH			
		TFLİ	74.30 ± 0.12 mg KE/g E	EtOH			
			123.55 ± 0.52 mg KE/g E	EtOAc			
			86.33 ± 4.83 mg KE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>			
	<i>S. atropatana</i> Bunge	TÜ	TFİ	25.70 ± 0.04 mg GAE/g KD		%80 MeOH	(370)
	<i>S. blepharochlaena</i> Hedge & Hub.- Mor.	TÜ	TFİ	12.42 ± 0.93 mg GAE/g E		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(165)
47.55 ± 1.01 mg GAE/g E			MeOH				
66.22 ± 0.64 mg GAE/g E			H <sub>2</sub> O				

**Tablo 2.7.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) total fenol, total flavonoit vb. çalışmaları

		TFA	1.14 ± 0.01 mg KAE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
			17.61 ± 0.66 mg KAE/g E	MeOH	
			18.93 ± 1.03 mg KAE/g E	H <sub>2</sub> O	
		TFLİ	5.38 ± 0.12 mg RE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
			21.58 ± 0.48	MeOH	
			9.79 ± 0.24	H <sub>2</sub> O	
<i>S. bracteata</i> Banks & Sol.	K	TFİ	98.89 ± 2.74 mg GAE/g E	EtOH	(368)
		TFLİ	56.48 ± 1.68 mg KE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
			46.53 ± 7.05 mg KE/g E	EtOAc	
			18.62 ± 4.18 mg KE/g E	EtOH	
	TÜ	TFİ	63.25 ± 9.85 mg GAE/g E	EtOH	
		TFLİ	81.45 ± 7.99 mg KE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
			134.99 ± 3.01 mg KE/g E	EtOAc	
			101.57 ± 6.02 mg KE/g E	EtOH	
<i>S. cadmica</i> Boiss.	TÜ	TFİ	10.06 ± 0.05 µmol GAE/g KD	EtOAc	(172)
			64.98 ± 0.79 µmol GAE/g KD	MeOH	
			55.31 ± 0.41 GAE/g KD	H <sub>2</sub> O	
		TFLİ	1.75 ± 0.01 µmol RE/g KD	EtOAc	
			12.96 ± 0.08 µmol RE/g KD	MeOH	
			5.21 ± 0.01 µmol RE/g KD	H <sub>2</sub> O	
<i>S. caespitosa</i> Montbret & Aucher ex Benth.	K	TFİ	3.09 ± 0.78 mg GAE/g E	EtOAc	(368)
			118.14 ± 6.37 mg GAE/g E	EtOH	
		TFLİ	46.51 ± 2.76 mg KE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
			38.54 ± 0.10 mg KE/g E	EtOAc	
			24.61 ± 0.37 mg KE/g E	EtOH	
	TÜ	TFİ	3.09 ± 0.78 mg GAE/g E	EtOAc	
			189.42 ± 7.23 mg GAE/g E	EtOH	
		TFLİ	69.94 ± 2.17 mg KE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
			95.70 ± 2.38 mg KE/g E	EtOAc	
			108.78 ± 5.16 mg KE/g E	EtOH	
<i>S. candidissima</i> Vahl.	TÜ	TFİ	87.1 mg GAE/g KD	MeOH	(369)



**Tablo 2.7.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) total fenol, total flavonoit vb. çalışmaları

<i>S. cedronella</i> Boiss.	TÜ	TFİ	116.64 ± 1.31 µg PKE/mg E	Ac <sub>2</sub> O	(180)
		TFLİ	24.44 ± 0.45 µg KE/mg E		
<i>S. ceratophylla</i> L.	TÜ	TFİ	168.35 ± 1.97 mg GAE/g E	MeOH	(138)
			330.14 ± 2.28 mg GAE/g E	EtOAc	
<i>S. euphratica</i> Montbret & Aucher ex Benth. var. <i>leiocalycina</i>	TÜ	TFİ	18.39 ± 0.78 mg GAE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(165)
			108.00 ± 0.11 mg GAE/g E	MeOH	
			111.34 ± 0.78 mg GAE/g E	H <sub>2</sub> O	
		TFA	1.77 ± 0.39 mg KAE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
			45.46 ± 2.23 mg KAE/g E	MeOH	
			42.66 ± 2.21 mg KAE/g E	H <sub>2</sub> O	
		TFLİ	4.57 ± 0.22 mg RE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
			22.79 ± 0.19 mg RE/g E	MeOH	
			20.07 ± 0.30 mg RE/g E	H <sub>2</sub> O	
		<i>S. fruticosa</i> Mill.	K	TFİ	70.3 ± 0.9 mg GAE/g E
	80 ± 1.68 mg GAE/g E			MeOH	
	100.66 ± 03.34 mg GAE/g E			EtOAc	
	50.80 ± 0.34 mg GAE/g E			BuOH	
TÜ	TFİ		21.50 ± 0.38 mg GAE/g E	CHCl <sub>3</sub>	(372)
			122.67 ± 0.44 mg GAE/g E	MeOH	
			17.89 ± 0.24 mg GAE/g E	EtOAc	
			20.0 ± 0.40 mg GAE/g E	BuOH	
			47.81 ± 2.93 – 121.85 ± 2.93 mg GAE/g KD	KAR	(206)
TÜ			154.18 ± 2.79 mg GAE/g E	EtOH	(208)
			67.68 ± 0.62 mg GAE/g E	H <sub>2</sub> O	
			164.71 ± 0.73 mg GAE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
			105.10 ± 0.91 mg GAE/g E	EtOAc	
			132.00 ± 3.51 mg GAE/g E	MeOH	
	TFLİ	29.08 ± 0.54	EtOH		
		21.73 ± 0.16	H <sub>2</sub> O		
		38.38 ± 0.54 mg KE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		
	17.00 ± 0.77	EtOAc			

**Tablo 2.7.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) total fenol, total flavonoit vb. çalışmaları

			22.69 ± 0.71	MeOH	
		Toplam flavanol	521.22 ± 4.04 – 1600.85 ± 4.60 mg RE/g KD	KAR	(206)
Y		TFİ	41.340 – 77.450 mg GAE/g KD 56.510 – 81.000 mg GAE/g KD	MeOH	(212)
		TFLİ	150.230 – 298.610 mg RE/g KD 84.020 – 346.350 mg RE/g KD		
-		TFİ	41.58 ± 1.34 – 44.60 ± 1.21 mg GAE/g KD	%80 MeOH	(214)
		TFLİ	28.82 ± 2.53 – 35.58 ± 0.85 mg KATE/g KD		
<i>S. glutinosa</i> L.	TÜ	TFİ	126.7 ± 4.68 mg GAE/g E 231.20 ± 2.90 mg GAE/g E	EtOAc EtOH	(368)
		TFLİ	105.65 ± 0.59 mg KE/g E 104.43 ± 3.73 mg KE/g E 78.12 ± 4.30 mg KE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> EtOAc EtOH	
-		TFİ	66.9 ± 0.50 – 85.8 ± 0.91 mg GAE/g E 121.0 ± 0.49 – 137.3 ± 0.42 mg GAE/g E	MeOH EtOH	(373)
		TFLİ	60.3 ± 0.78 – 99.2 ± 0.24 69.8 ± 0.98 – 108.5 ± 0.57 mg RE/g E	MeOH EtOH	
<i>S. halophila</i> Hedge	TÜ	TFİ	29.21 ± 0.64 mg GAE/g E 98.97 ± 0.77 mg GAE/g E 73.21 ± 0.99 mg GAE/g E 106.70 ± 1.51 mg GAE/g E 58.46 ± 0.44 mg GAE/g E	Hek EtOAc MeOH %50 MeOH H <sub>2</sub> O	(221)
		TFLİ	0.18 ± 0.24 mg RE/g E 1.27 ± 0.31 mg RE/g E 2.65 ± 0.06 mg RE/g E 6.28 ± 0.08 mg RE/g E 3.64 ± 0.21 mg RE/g E	Hek EtOAc MeOH %50 MeOH H <sub>2</sub> O	

**Tablo 2.7.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) total fenol, total flavonoit vb. çalışmaları

		Toplam flavonol	0.15 ± 0.00 mg RE/g E	Hek	
			0	EtOAc	
			0	MeOH	
			0	%50 MeOH	
			0.01 ± 0.00 mg RE/g E	H <sub>2</sub> O	
<i>S. indica</i> L.	TÜ	TFİ	57.10 ± 3.48 mg GAE/g E	EtOH	(368)
		TFLİ	193.86 ± 8.58 mg KE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
			126.27 ± 0.62 mg KE/g E	EtOAc	
			41.99 ± 3.32 mg KE/g E	EtOH	
<i>S. limbata</i> C.A.Mey.	TÜ	TFİ	167.1 mg GAE/g KD	MeOH	(369)
			12.95 ± 0.70 mg GAE/g KD	%80 MeOH	(370)
<i>S. macrosiphon</i> Boiss.	T	Total protein	1.59 ± 0.08 – 2.58 ± 0.01	H <sub>2</sub> O	(253)
		Total karbonhidrat	69.96 ± 0.80 – 71.05 ± 2.52	H <sub>2</sub> O	
<i>S. microstegia</i> Boiss. & Balansa	TÜ	TFİ	92.1 mg GAE/g KD	MeOH	(369)
			47.04 ± 1.98 mg GAE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(368)
			79.63 ± 6.37 mg GAE/g E	EtOH	
		TFLİ	81.38 ± 0.59 mg KE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
			129.20 ± 4.77 mg KE/g E	EtOAc	
			67.70 ± 4.54 mg KE/g E	EtOH	
<i>S. multicaulis</i> Vahl	K	TFİ	131.25 ± 8.69 mg GAE/g E	EtOH	(368)
		TFLİ	67.22 ± 0.10 mg KE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
			35.31 ± 0.31 mg KE/g E	EtOAc	
			24.09 ± 0.61 mg KE/g E	EtOH	
	TÜ	TFİ	35.35 ± 5.29 mg GAE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
			17.45 ± 3.90 mg GAE/g E	EtOAc	
			179.17 ± 6.86 mg GAE/g E	EtOH	
		TFLİ	98.88 ± 1.48 mg KE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
			74.01 ± 0.10 mg KE/g E	EtOAc	
			91.06 ± 5.16 mg KE/g E	EtOH	

**Tablo 2.7.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) total fenol, total flavonoit vb. çalışmaları

<i>S. nemorosa</i> L.	TÜ	TFİ	17.3 ± 3.2 mg GAE/g E	Hek	(274)		
			31.2 ± 4.2 mg GAE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>			
			294.9 ± 10.9 mg GAE/g E	MeOH			
		TFLİ	14.3 ± 2.6 mg KE/g E	Hek			
			24.0 ± 4.8 mg KE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>			
			117.9 ± 14.5 mg KE/g E	MeOH			
		TFİ	30.36 ± 1.08 mg GAE/g KD	%80 MeOH	(370)		
			63.9 mg GAE/g KD	MeOH	(369)		
<i>S. pachystachys</i> Trautv.	TÜ	TFİ	100.3 mg GAE/g KD	MeOH	(369)		
<i>S. pinnata</i> L.	K	TFİ	97.25 ± 2.74 mg GAE/g E	EtOH	(368)		
			68.41 ± 0.99 mg KE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>			
			56.35 ± 3.94 mg KE/g E	EtOAc			
			16.28 ± 0.61 mg KE/g E	EtOH			
	TÜ	TFİ	27.87 ± 1.32 mg GAE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>			
			29.59 ± 5.47 mg GAE/g E	EtOAc			
			135.34 ± 9.85 mg GAE/g E	EtOH			
		TFLİ	87.03 ± 4.64 mg KE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>			
			162.55 ± 0.93 mg KE/g E	EtOAc			
			51.71 ± 1.60 mg KE/g E	EtOH			
		<i>S. pisidica</i> Boiss. & Heldr. ex Benth.	TÜ	TFİ	54.57 mg GAE/ g E	KAR	(287)
				Toplam flavanol	16.70 mg KATE/g E		
Toplam flavanol	18.19 mg RE/g E						
<i>S. quezelii</i> Hedge & Afzal-Rafii	K	TFİ	171.39 ± 2.17 mg GAE/g E	EtOH	(368)		
			81.66 ± 0.39 mg KE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>			
			63.46 ± 6.12 mg KE/g E	EtOAc			
			32.08 ± 4.30 mg KE/g E	EtOH			
	TÜ	TFİ	6.40 ± 5.13 mg GAE/g E	EtOAc			
			100.11 ± 4.06 mg GAE/g E	EtOH			
		TFLİ	144.70 ± 5.13	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>			
			206.23 ± 3.42 mg KE/g E	EtOAc			

**Tablo 2.7.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) total fenol, total flavonoit vb. çalışmaları

			75.60 ± 4.42	EtOH	
<i>S. sclarea</i> L.	Ç	TFİ	116.22 ± 2.11 mg GAE/g E	MeOH	(297)
	K	TFİ	658.3 mg KAE/100 g TA	MeOH	(300)
		TFLİ	13.0 mg KE/100 g TA		
	TÜ	TFİ	96.1 ± 2.6 – 134.4 ± 9.7 mg GAE/g E	MeOH	(308)
			1771.9 mg KAE/100 g TA	MeOH	(300)
			14.83 ± 0.80 mg GAE/g KD	%80 MeOH	(370)
		TFLİ	95.4 mg KE/100 g TA	MeOH	(300)
	Y	TFİ	106.72 ± 2.25 mg GAE/g E	MeOH	(297)
<i>S. spinosa</i> L.	TÜ	TFİ	36.4 ± 7.2 mg GAE/g E	Hek	(316)
			55.6 ± 6.1 mg GAE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
			377.6 ± 10.3 mg GAE/g E	MeOH	
		TFLİ	13.52 ± 2.93 mg KE/g E	Hek	
			23.47 ± 2.6 mg KE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
			134.8 ± 6.6 mg KE/g E	MeOH	
<i>S. syriaca</i> L.	TÜ	TFİ	86.60 ± 1.16 mg GAE/g E	EtOH	(368)
		TFLİ	116.52 ± 3.55 mg KE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
			117.03 ± 0.83 mg KE/g E	EtOAc	
			106.69 ± 0.74 mg KE/g E	EtOH	
		TFİ	18.08 ± 0.41 mg GAE/g KD	%80 MeOH	(370)
		TFİ	5.89 ± 0.26 mg GAE/g KD	MeOH	(331)
		TFLİ	2.15 ± 0.28 mg KE/g KD		
<i>S. tobeyi</i> Hedge	TÜ	TFİ	94.79 ± 5.06 mg GAE/g E	EtOH	(368)
		TFLİ	135.25 ± 4.04 mg KE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
			108.85 ± 3.55 mg KE/g E	EtOAc	
			50.76 ± 4.91 mg KE/g E	EtOH	
<i>S. verticillata</i> L. subsp. <i>amasiaca</i>	TÜ	TFİ	23.30 ± 0.72 mg GAE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(165)
			116.23 ± 0.68 mg GAE/g E	MeOH	
			119.11 ± 0.59 mg GAE/g E	H <sub>2</sub> O	
		TFA	Tayin edilemedi	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
			53.52 ± 1.66 mg KAE/g E	MeOH	

**Tablo 2.7.** (devam) Ülkemizde yetişen *Salvia* türleri üzerinde yapılan (*S. palaestina* hariç) total fenol, total flavonoit vb. çalışmaları

			66.93 ± 1.90 mg KAE/g E	H <sub>2</sub> O	
		TFLİ	10.91 ± 0.12 mg RE/g E	CH <sub>2</sub> C l <sub>2</sub>	
			17.24 ± 0.52 mg RE/g E	MeOH	
			9.65 ± 0.31 mg RE/g E	H <sub>2</sub> O	
<i>S. virgata</i> Jacq.	TÜ	TFİ	101.2 43 mg GAE/g KD	MeOH	(369)
		TFİ	28.31 ± 0.58 mg GAE/g KD	Hek	(350)
			64.47 ± 1.04 mg GAE/g KD	EtOAc	
			133.79 ± 0.79 mg GAE/g KD	MeOH	
			212.30 ± 0.43 mg GAE/g KD	%50 MeOH	
			116.22 ± 0.84 mg GAE/g KD	H <sub>2</sub> O	
		TFLİ	0.81 ± 0.09 mg RE/g KD	Hek	
			0.10 ± 0.02 mg RE/g KD	EtOAc	
			6.53 ± 0.11 mg RE/g KD	MeOH	
			3.57 ± 0.05 mg RE/g KD	%50 MeOH	
			3.87 ± 0.06 mg RE/g KD	H <sub>2</sub> O	
		Toplam flavonol	0.02 ± 0.00 mg RE/g KD	Hek	
			0.02 ± 0.00 mg RE/g KD	EtOAc	
			0	MeOH	
			0	%50 MeOH	
			0.01 ± 0.00 mg RE/g KD	H <sub>2</sub> O	
<i>S. viscosa</i> Jacq.	TÜ	TFİ	31.80 ± 1.56 mg GAE/g E	EtOAc	(368)
			186.96 ± 12.17 mg GAE/g E	EtOH	
		TFLİ	86.75 ± 1.28 mg KE/g E	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	
			119.89 ± 3.21 mg KE/g E	EtOAc	
			90.28 ± 6.26 mg KE/g E	EtOH	
<i>S. xanthocheila</i> Boiss. ex Benth.	TÜ	TFİ	12.49 ± 1.18 mg GAE/g KD	%80 MeOH	(370)

Ac<sub>2</sub>O: Aseton, BuOH: Bütanol, CHCl<sub>3</sub>: Kloroform, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: Diklorometan, Ç: Çiçek, E: Ekstre, EtOAc: Etil asetat, EtOH: Etanol, G: Gövde, GAE: Gallik asit eşdeğeri, H<sub>2</sub>O: Su, Hek: Hekzan, K: Kök, KAE: Kafeik asit eşdeğeri, KAR: Karışım, KATE: Kateşin eşdeğeri, KE: Kersetin eşdeğeri, KD: Kuru drog, MeOH: Metanol, PKE: Pirokateşol eşdeğeri, RE: Rutin eşdeğeri, T: Tohum, TA: Taze bitki, TFA: Total fenolik asit içeriği, TFİ: Toplam fenol içeriği, TFLİ: Toplam flavonoit içeriği, TÜ: Toprak üstü, Y: Yaprak, -: İlgili literatürde bilgi yok

## 2.3. *Salvia* Türleri Üzerinde Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları

### 2.3.1. *S. palaestina* Üzerinde Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları

#### 2.3.1.1. Antienflamatuvar Aktivite

*S. palaestina* toprak üstü kısımlarından hazırlanan *n*-hekzan, etil asetat ve metanol ekstralarının antienflamatuvar etkileri erkek fareler üzerinde kroton yağı ile oluşturulan kulak ödemi deneyi ile araştırılmıştır. Deneyde kroton yağı ile oluşturulan ödemi etil asetat ekstresi %94, *n*-hekzan ekstresi %68 ve metanol ekstresi ise %24 oranında inhibe etmiştir. Referans olarak kullanılan indometazine (ID<sub>50</sub> 96 µg/cm<sup>2</sup>) göre etil asetat ekstresinin (ID<sub>50</sub> 47 µg/cm<sup>2</sup>) 2 kat daha aktif olduğu belirlenmiş olup, *S. palaestina* bitkisinin antienflamatuvar ilaçlar için ümit verici doğal kaynaklardan biri olabileceği bildirilmiştir (27).

#### 2.3.1.2. Antikolinesteraz Aktivite

*S. palaestina* bitkisinden hareketle hazırlanan diklorometan, etil asetat ve metanol ekstralarının antikolinesteraz aktiviteleri 25, 50 ve 100 µg/mL konsantrasyonlarda asetilkolinesteraz enzimi (AChE) üzerinde Ellman metodu ile değerlendirilmiştir. Metanol ekstresinden herhangi bir aktivite elde edilemezken, diğer iki ekstrede de sadece 100 µg/mL konsantrasyonda çok düşük aktivite gözlenmiş olup, bitkiden elde edilen ekstraların AChE üzerinde kayda değer bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (374).

#### 2.3.1.3. Antimalaryal Aktivite

*S. palaestina* yapraklarından hazırlanan %35'lik etanol ekstresinin ve ekstrenin preparatif yüksek performanslı sıvı kromatografisi kullanılarak elde edilen fraksiyonlarının antimalaryal aktivitesi 2 ayrı yöntemle (yarı kantitatif bir mikro-analiz olan ferriprotoporfirin IX (FP) biyomineralizasyonunun inhibisyonu ve Blauer ile Akkawi tarafından geliştirilen kantitatif *in vitro* metodu) test edilmiştir. Elde edilen üç fraksiyonun antimalaryal aktivitesinin ümit verici olduğu belirtilmiştir. Referans olarak kullanılan madde klorokin %93 oranında β-hematin oluşumunu inhibe ettiği, buna karşılık %35'lik etanol ekstresinin inhibisyon oranının %72 olduğu belirtilmiş olup, antimalaryal ilaç olma potansiyelini taşıdığı bildirilmiştir (375).

#### 2.3.1.4. Antimikrobiyal Aktivite

*S. palaestina* yapraklarından izole edilen flavonoidlerin (28) ve terpenoidlerin (107) antimikrobiyal aktiviteleri *Staphylococcus aureus*, *S. epidermis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* ve *Klebsiella pneumoniae* standart suşları üzerinde disk difüzyon metodu ile belirlenerek inhibisyon çapı 7 mm üzeri olanlar ilave olarak tüp-dilüsyon testine tabi tutularak etkili oldukları konsantrasyonlar belirlenmeye çalışılmıştır. İzole edilen flavonoidler arasında en yüksek aktivitenin sirsimaritin maddesinde olduğu bildirilmiştir (28). İzole edilen terpenoidlerden ise sadece sklareol deneye uygulanabilmiş ve dikkate değer bir aktivite elde edilmiştir. Diğer terpenik maddelerin aktivitelerinin çözünürlük problemlerinden dolayı değerlendirilemediği bildirilmiştir (107).

*S. palaestina* toprak üstü kısımlarından elde edilen ve majör maddeleri %20.2 sklareol ve %16.6  $\beta$ -karyofillen olan uçucu yağın antimikrobiyal aktivitesi *Bacillus cereus*, *B. subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Salmonella typhi* mikroorganizmaları üzerinde agar dilüsyon metodu ile belirlenmiştir. Uçucu yağ en yüksek aktiviteyi *B. subtilis* üzerinde sergilemiş ve minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değeri 25  $\mu$ g/mL olarak tespit edilmiştir. Uçucu yağın Gram (+) bakteriler üzerinde, Gram (-) bakterilere göre daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (116).

Kültüre alınarak yetiştirilmiş *S. palaestina* bitkisinin yapraklarından elde edilen ve majör bileşenleri %47 ökaliptol ve %9 kafur olan uçucu yağın antimikrobiyal aktivitesi *Staphylococcus aureus*, *S. epidermis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* ve *Salmonella typhimurium* mikroorganizmaları üzerinde disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Uçucu yağ *S. aureus* ve *C. albicans* üzerinde referans olarak kullanılan antibiyotiklerden (gentamisin ve nistatin) daha yüksek bir inhibisyon sağlamıştır. Yine denenen bakterilerden *E. coli* üzerinde yüksek bir aktivite elde edilirken, *S. epidermis* ve *S. typhimurium* mikroorganizmaları üzerinde ise herhangi bir aktivite sağlayamadığı bildirilmiştir (118).

*S. palaestina* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın antimikrobiyal etkisi *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes* ve *Candida albicans* mikroorganizmaları üzerinde disk difüzyon yöntemi ile test edilmiştir. Test numuneleri *n*-hekzan ile seyreltilerek 1/10,



1/20, 1/30 konsantrasyonlarda hazırlanarak deneyde kullanılmıştır. *B. subtilis* ve *E. coli* üzerinde orta şiddette aktivite elde edilirken, *S. aureus* üzerinde referansa yakın bir aktivite elde edilmiştir. Uçucu yağın denenen diğer patojenler üzerinde etki göstermediği tespit edilmiştir (376).

*S. palaestina* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın antimikrobiyal aktivitesi *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica* ve *Proteus* spp. gibi Gram (-) mikroorganizmalar üzerinde %5'lik konsantrasyonda disk difüzyon yöntemi ve MİK değerlerini tespit etmek amacı ile de mikrodilüsyon testi çalışılmıştır. Bitkiden elde edilen uçucu yağın mikroorganizmalar üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (377).

### 2.3.1.5. Antioksidan Aktivite

*S. palaestina* tüm bitki kısımlarından öncelikli olarak petrol eteri ile yağından arındırıldıktan sonra etanol ekstresi hazırlanmıştır. Etanol ekstresi sıvı-sıvı ekstraksiyon işlemine tabi tutularak önce kloroform, daha sonra da *n*-bütanol ile ekstre edilmiştir. *n*-Bütanol alt ekstresinden hareketle 9 madde izole edilmiş, izole edilen 5 maddenin radikal süpürücü kapasitesi DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) metodu ile tayin edilmiştir. En yüksek aktivite %92 inhibisyon yüzdesi ve 1.0 µg/mL IC<sub>50</sub> değeri ile metil 3-*O*-metil rozmarinat maddesinden elde edilmiş olup, onu %90 inhibisyon ve 3.01 µg/mL IC<sub>50</sub> değeri ile salpalaestinin maddesinin takip ettiği bildirilmiştir (104).

*S. palaestina* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın antioksidan aktivitesi DPPH metodu, β-karoten/linoleik asit deneyi, indirgeme gücü deneyi ve demir şelatlama kapasitesi yöntemleri kullanılarak araştırılmıştır. Uçucu yağ, DPPH ve β-karoten/linoleik asit deneylerinde 2 mg/mL konsantrasyonda sırasıyla %81 ve %68 oranında aktivite sergilemiştir. İndirgeme gücü deneyinde düşük aktivite elde edilmiş, demir şelatlama kapasitesi deneyinde ise uçucu yağın aktivite göstermediği belirlenmiştir (112).

Kültüre alınarak yetiştirilmiş *S. palaestina* bitkisinin yapraklarından elde edilen ve majör bileşenleri %47 ökaliptol ve %9 kafur olan uçucu bileşenlerin serbest radikal süpürücü etkisi DPPH metodu ile belirlenerek IC<sub>50</sub> değerleri tespit edilmiştir. Deney başladıktan 30 dakika sonraki IC<sub>50</sub> değeri 2.333 mg/mL, 90 dakika sonraki değeri 1.585 mg/mL olarak tespit edilmiş ve süre uzadıkça antioksidan aktivitenin de arttığı bildirilmiştir (118).

*S. palaestina* toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinin antioksidan kapasitesi demir (II) iyonu indüklenmiş linoleik asit sistemi, Ransimat ve DPPH metotları ile değerlendirilmiştir. Metanol ekstresi demir (II) iyonu indüklenmiş linoleik asit sistemi deneyinde %50 inhibisyon sağlamış olup, Ransimat deneyinde aktivite göstermediği, DPPH deneyinde de denenen ekstreler içinde en düşük aktiviteyi sergilediği gösterilmiştir (378).

Bir başka çalışmada *S. palaestina* bitkisinden hareketle hazırlanan diklorometan, etil asetat ve metanol ekstralarının antioksidan etkileri, DPPH ve demir şelatlama kapasitesi deneyleri ile değerlendirilmiştir. DPPH deneyinde en yüksek aktivitenin metanol ekstresinin 100 µg/mL konsantrasyonda uygulanması ile elde edildiği (%92) belirtilmiştir. Demir şelatlama kapasitesi deneyinde ise 100 µg/mL konsantrasyonda uygulanan diklorometan ekstresinin en yüksek aktiviteyi (%44) sergilediği bildirilmiştir (374).

### **2.3.1.6. Reseptör Afinitesi**

*S. palaestina* toprak üstü kısımlarının *n*-hekzan ile ön işleme tabi tutulmasından sonra hazırlanan metanol ekstresinin reseptör afinite aktivitesi serotonerjik (5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>2A</sub> ve 5HT<sub>2C</sub>), noradrenerjik ( $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$ ) ve dopaminerjik (D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub>) reseptörlerde gerçekleştirilen deneyler ile belirlenmiştir. Metanol ekstresinin D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> reseptörlerine yüksek afinite gösterdiği tespit edilmiş (125 µg/mL konsantrasyonda sırasıyla %84 ve %94) ve IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla 68.70 ve 30.14 µg/mL olarak hesaplanmıştır (379).

### **2.3.1.7. Sitotoksik Aktivite**

*S. palaestina* toprak üstü kısımlarının *n*-hekzan ile yağından arındırıldıktan sonra hazırlanan metanol ekstresinin sitotoksik aktivitesi glioblastoma (DBTRG-05MG, T98G, U-87MG), kolorektal kanser (WiDr ve HT-29), prostat kanseri (MDA Pca2b), koryokarsinom (JEG-3), endometrium kanseri (HEC-1A) ve B lenfoblast (CIR) hücre hatlarında MTT (3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromit) testi ile değerlendirilmiştir. Genel olarak değerlendirildiğinde metanol ekstresinin 6 hücre hattında herhangi bir aktivite sağlayamadığı, diğer hücre hatlarında da (HEC-1A, JEG-3, CIR) orta derecede aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (380).

*S. palaestina* toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinin insan kolorektal kanser hücre hatları HT-29, Caco-2 ve DLD-1 üzerindeki sitotoksik etkisi

MTT testi ile antianjiyojenik aktivitesi ise sıçan aort halkası deneyleri ile araştırılmıştır. Ekstrenin hücre hatları üzerinde etkili olduğu ancak sıçan aort halkası üzerinde herhangi bir etki sağlayamadığı bildirilmiştir (381).

### 2.3.2. Diğer *Salvia* Türleri Üzerinde Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları

*Salvia* türlerinin önemi nedeniyle üzerinde çok fazla biyolojik aktivite çalışması bulunmaktadır. Çalışmaların çok olması nedeniyle burada hepsinin derlenmesinden ziyade, Türkiye’de doğal olarak yetişebilen *Salvia* türleri üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmalarına yer verilmiştir.

#### 2.3.2.1. Analjezik ve Antienflamatuvar Aktivite

*S. aethiopsis* köklerinden elde edilen bir *o*-naftokinon diterpen olan atiopinin ve iki yarı sentetik türevinin antienflamatuvar ve analjezik aktiviteleri araştırılmıştır. Bileşiklerin, karagen ile oluşturulan ödem ve fenil-*p*-kinon ile oluşturulan kıvrınma sayısını nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar kadar düşürebildikleri ve toksisitelerinin de düşük olduğu belirtilmiştir. 12-*O*-tetradekanoilforbol-13-asetat (TPA) nedenli kulak ödemi deneyinde 3 bileşiğin de aktivitesin orta derecede olduğu ve atiopinin bileşiğinin kuyruk çekme deneyinde sıcaklık nedeniyle oluşan ağrıya karşı tepki süresini artırdığı gösterilmiştir. Atiopinin bileşiğinin güçlü antienflamatuvar etkisinin yanında, periferik ve merkezi analjezik etki gösterdiği belirtilmiştir. Yarısentetik türevlerinin ise lokal uygulama ile ödem giderici ve analjezik etkiye sahip oldukları belirtilmiştir (382). Atiopinin etki mekanizmasının değerlendirilmesi için yapılan çalışmalarda *in vitro* olarak 5-lipoksijenaz üzerinde, *in vivo* olarak ise farelerde araşidonik asitle oluşturulan kulak ödemi testi ve zimosanla oluşturulan hava kesesi testi üzerinde kuvvetli inhibitör etki gösterdiği belirlenmiştir. Yine araştırmacılar insan nötrofil lökotrien B4 (LTB<sub>4</sub>) oluşumunu belirgin olarak engellediğini, ancak siklooksijenaz-2 (COX-2) ve indüklenen nitrik oksit sentaz (iNOS) aktivitelerinde bir değişim gözlenmediği tespit edilmiştir (383).

*S. candidissima* toprak üstü kısımlarından elde edilen %70 metanol ve kloroform ekstralarının çeşitli dozlarının sıçanlara intraperitoneal uygulanmasıyla, hiperaljezi, ödem ve serum Tümör nekroz edici faktör (TNF- $\alpha$ ) seviyeleri üzerine etkileri adjuvan ile oluşturulan artrit deneyi ile araştırılmıştır. Ekstrelerin pençe ödemi, hiperaljeziyi ve serum TNF- $\alpha$  seviyelerini belirgin olarak azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca %70’lik

metanol ekstrenin kloroform ekstresinden belirgin olarak daha aktif olduğu bildirilmiştir (384).

Ürdün’de enflamasyonun da içinde yer aldığı çeşitli rahatsızlıkları tedavi etmede geleneksel olarak kullanılan bazı *Salvia* türlerinin (*S. ceratophylla*, *S. multicaulis*, *S. spinosa* ve *S. syriaca*) toprak üstü kısımlarından hazırlanan *n*-hekzan, etil asetat ve metanol ekstralarının antienflamatuvar etkileri erkek fareler üzerinde kroton yağı ile oluşturulan kulak ödemi deneyi ile tespit edilmiştir. Denenen tüm ekstraların 300 µg/cm<sup>2</sup> dozda ödemi azalttığı gözlenmiştir. *n*-Hekzan ve etil asetat ekstralarının doza bağılı olarak en yüksek antienflamatuvar aktiviteyi sergilediği tespit edilmiştir. Referans madde olan indometazinle kıyaslandığında ise, *S. multicaulis* bitkisinden hazırlanan etil asetat ekstresinin indometazinden iki kat daha aktif olduğu, *S. syriaca*’nın *n*-hekzan ekstresinin aktivitesinin indometazine yakın olduğu tespit edilmiştir (27).

*S. fruticosa* kök ve toprak üstü kısımları ayrı ayrı sırasıyla kloroform, etil asetat, metanol ve *n*-bütanol ile ekstre edilmiş, karagenle oluşturulan pençe ödemi deneyi ile 200 mg/kg dozda bitkinin her iki kısmından da elde edilen metanol ekstresi ayrı ayrı diklofenak ile kıyaslanabilecek düzeyde bir antienflamatuvar aktivite göstermiştir (372).

*S. fruticosa*, *S. verticillata* ve *S. trichoclada* bitkilerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan çeşitli ekstraların (su, metanol, *n*-bütanol, aseton ve kloroform) antienflamatuvar aktiviteleri, karagenle oluşturulan pençe ödemi deneyi ile, 50-100 mg/kg dozda uygulanarak belirlenmiştir. Deney sonuçları değerlendirildiğinde neredeyse ekstraların tümünde antienflamatuvar aktivite gözlenmesine rağmen en yüksek aktivite Türk adaçayı olarak da bilinen *S. fruticosa*’dan elde edilen *n*-bütanol ekstresinde tespit edilmiştir (385).

*S. fruticosa* bitkisinin toprak üstü kısımlarından Soxhlet apereyi ile elde edilen metanol ekstresinin antienflamatuvar aktivitesi farelerde karagenle oluşturulan pençe ödemi deneyi ile araştırılmıştır. Ekstre 500 mg/kg dozda uygulandığında, karagen uygulanmasını takiben 3 saat içerisinde ödemi belirgin olarak önlediği (%62.1) bildirilmiştir (386).

*S. fruticosa*’nın toprak üstü kısımlarından hazırlanan kloroform, etanol, bütanol, sulu ekstraların sıçanlar üzerindeki akut ve kronik antienflamatuvar etkileri karagenle oluşturulan ödem ve pamuk pelet granüloma yöntemleri üzerinde test maddeleri oral

olarak 25 mg/kg dozda uygulanarak araştırılmıştır. Kloroform ekstresinin her iki deney modelinde de en yüksek antienflamatuvar aktiviteyi gösterdiği bildirilmiştir (387).

*S. hedgeana*, *S. huberi* ve *S. pisidica* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağların antienflamatuvar aktivitesinin değerlendirilmesi için koriyoallantoik membran (CAM) testi uygulanmıştır. Uçucu yağların 100 µg/pellet dozda uygulanması ile belirgin bir antienflamatuvar aktivite gözlenmediği bildirilmiştir (223).

*S. halophila* ve *S. virgata* toprak üstü kısımlarından Soxhlet apareyi ile hazırlanan çeşitli ekstrelerin antinosiseptif etkileri *p*-benzokinon ile indüklenen abdominal kasılma deneyi ile, antienflamatuvar etkileri ise karagenle oluşturulan pençe ödemi ve TPA ile indüklenen kulak ödemi testleri ile belirlenmiştir. *S. virgata* metanol ekstresi 100 mg/kg dozda karagenle oluşturulan pençe ödemi ve *p*-benzokinon nedenli abdominal ağrı deneylerinde belirgin aktivite göstermiş ancak TPA ile indüklenen kulak ödemi testinde herhangi bir aktivite sağlayamamıştır. Diğer ekstrelerden ise antinosiseptif ve antienflamatuvar aktivite elde edilemediği bildirilmiştir (222).

*S. limbata* toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinin antinosiseptif aktivitesi *in vivo* olarak sıcak plaka testi ile araştırılmıştır. Metanol ekstresi 500, 1000 ve 1500 mg/kg dozda intraperitoneal uygulamayla sıcak plaka kaynaklı ağrıyı belirgin olarak önlediği bildirilmiştir. Uygulamadan 30 ve 60 dk sonra ağrı eşiğinde belirgin artış gözlenmiş ve aktivitenin morfinle kıyaslanabilir olduğu belirtilmiştir (388). Araştırmacılar bitkinin antinosiseptif aktivitesini test ederken, diğer taraftan da ilişkili olarak ağrıya karşı kullanılan morfin bağımlılığı üzerine etkisi *in vivo* olarak değerlendirmiştir. Morfine bağımlı hale getirilen hayvanlara bitkinin toprak üstünden elde edilen çeşitli ekstreler enjekte edilmiş ve deney sonucunda metanol ekstresinin 500, 1000 ve 1500 mg/kg dozda i.p. uygulanmasıyla morfin bağımlılığı gelişimini azaltabileceği ifade edilmiştir (388).

*S. macrosiphon* tohumlarından Soxhlet apareyi ile elde edilen sabit yağın antienflamatuvar etkisi sıçanlarda formalin ile oluşturulan pençe deneyi üzerinde araştırılmıştır. Yağın formalin deneyinin erken fazında düşük aktivite sergilediği gözlenmiştir. Sıçan pençesindeki MPO (miyelo peroksit) aktivitesini düşürerek nötrofillerin oluşturduğu hasarı anlamlı düzeyde inhibe edemediği bildirilmiştir (254).

*S. sclarea* yapraklarından elde edilen uçucu yağın ve majör maddelerinin, karagenle ve histaminle oluşturulan arka pençe ödemi testlerinde antienflamatuvar aktivitesi, erkek Swiss albino farelerde ise formik asitle oluşturulan kıvrınma deneyi ile

periferel analjezik etkisi incelenmiştir. Uçucu yağ, 250 mg/kg dozda subkütan enjeksiyon ile uygulandığında belirgin antienflamatuvar aktivite gözlenmiştir. Karagenle oluşturulan arka pençe ödemi testinde ise indometazine (5 mg/kg) eşdeğer olan ve daha belirgin antienflamatuvar aktivite tespit edilmiştir. Uçucu yağın majör bileşenleri olan, metil kaviol, linalol,  $\alpha$ -terpineol ve linalil asetat ayrı olarak uygulandığında daha düşük bir aktivite elde edilmiştir. Bundan dolayı aktivitenin, uçucu yağda bulunan bileşenlerin sinerjik etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmüştür. Analjezik aktivite deneyi sonuçlarına göre ise, yukarıda belirtilen dozda uygulanan uçucu yağın indometazinden daha düşük bir analjezik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiş olup aktiviteden, uçucu yağda bulunan alkol yapısındaki maddelerin sorumlu olabileceği yorumu yapılmıştır (389).

*S. sclarea* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan %80 etanollü ekstresinin lipopoliholozit ile oluşturulan periodontitis üzerindeki antienflamatuvar etkisi incelenmiştir. Sıçanlarda *Escherichia coli*'nin lipopoliholozitinin tekrarlayan enjeksiyonuyla periodontal enflamasyon oluşturulmuştur. Ekstreler, günde 2 defa 200 mg/kg dozda gastrik gavaj ile erkek Wistar sıçanlara uygulanmıştır. Antienflamatuvar aktivite, proneflamatuvar sitokinlerden interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interlökin-6 (IL-6), TNF- $\alpha$  seviyelerinin belirlenmesi ve histolojik incelenmesi sonucu değerlendirilmiştir. Ekstrenin uygulandığı sıçanlarda, ekstre uygulanmayanlara göre, enflamasyon sürecinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Aynı zamanda yüksek performanslı sıvı kromatografisi (YPSK) analizleri ile rozmarinik asitin ekstrede majör madde olduğu belirlenmiştir (309).

*S. sclarea* bitkisinden izole edilen sklareol bileşiğinin tavşanlarda IL-1 $\beta$  ile oluşturulan kıkırdak hücreleri ve ön çapraz bağ transeksiyonu kaynaklı diz osteoartrit modeli üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Kıkırdak hücreleri üzerinde yapılan çalışmada, sklareol'ün matriks metaloproteinaz, iNOS ve COX-2 ekspresyonunu mRNA (mesajcı ribonükleik asit) ve protein seviyelerinde inhibe ettiği tespit edilmiştir. Osteoartrit modelinde ise sklareol bileşiğinin kıkırdak bozulmasını tedavi ettiği bildirilmiştir (390).

*S. sclarea* toprak üstü kısımları ve kökünden hazırlanan metanol ekstrelerinin antienflamatuvar aktiviteleri sitozolik fosfolipaz A2 (cPLA2) enzimi ve 5-LOX enzimi üzerindeki inhibitör etkisi incelenmiştir. Ekstreler cPLA2 üzerinde herhangi bir aktivite sağlamazken, 5-LOX üzerindeki en yüksek aktivitenin 1.87 mg/mL IC<sub>50</sub> değeri ile toprak üstü ekstresinden elde edildiği bildirilmiştir (300).

*S. syriaca* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanol ekstresinin antinosiseptif etkisi farelerde formalin, sıcak plaka ve kıvranma testi ile, antienflamatuvar aktivitesi ise yine farelerde ksilen nedenli kulak ödemi deneyi ile değerlendirilmiştir. Etanol ekstresi 1, 10, 50 ve 100 mg/kg dozda i.p. olarak uygulanmıştır. Ekstrenin formalin kaynaklı ağrının yalnızca ikinci fazını azalttığı, sıcak plaka testinde ise ağrı eşliğini 60 dk boyunca artırmadığı gözlenmiştir. Etanol ekstresinin asetik asit ile oluşturulan kıvranma testinde antinosiseptif aktivite ve kulak ödemi testinde ise belirgin antienflamatuvar aktivite sağladığı bildirilmiştir (391).

*S. wiedemannii* toprak üstü kısımlarından hazırlanan çeşitli ekstrelerin analjezik aktiviteleri kuyruk çekme ve asetik asitle oluşturulan kıvranma deneyi ile araştırılmıştır. Kloroform ekstresi (500 mg /kg, i.p.) uygulanan grupta kuyruk çekme testinde belirgin bir analjezik aktivite görüldüğü; ancak su, etanol ve *n*-bütanol ekstrelerinin herhangi bir aktivite göstermediği bildirilmiştir. Asetik asitle oluşturulan kıvranma deneyinde de kloroform ekstresinin yukarıda belirtilen dozda uygulanmasıyla kıvranma sayısında düşüş bildirilmiş ve kloroform ekstresinin morfine benzer analjezik aktivite gösterdiği belirtilmiştir (392).

### 2.3.2.2. Antidepresan Aktivite

*S. sclarea* uçucu yağının antidepresan etkisi sıçanlarda zorunlu yüzme testi uygulaması ile araştırılmıştır. Uçucu yağ sıçanlara i.p. veya inhalasyon yoluyla uygulanmıştır. Uçucu yağın %5'lik (h/h) konsantrasyonun en güçlü etkiyi gösterdiği bildirilmiştir. İleri araştırmalarda ise serotonin, dopamin, adrenalin ve gamma-amino butirik asit (GABA) reseptör agonist veya antagonist bileşiklerinin önceden uygulanması ile uçucu yağın antidepresan mekanizması incelenmiştir. Araştırmacılar uçucu yağın antidepresan etkisinin olduğunu ve daha ileri düzey çalışmalar gerektirdiğini belirtmiştir (393).

### 2.3.2.3. Antidiyabetik Aktivite

*S. blepharochlaena*, *S. euphratica* Montbret & Aucher var. *leiocalycina* (Rech.) Hedge. ve *S. verticillata* subsp. *amasica* (Freyn & Bornm.) Bornm. türlerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan diklorometan, metanol ve su ekstrelerinin  $\alpha$ -amilaz,  $\alpha$ -glukozidaz ve lipaz enzimleri üzerindeki inhibitör etkileri *in vitro* olarak araştırılmıştır. Lipaz enzimi üzerinde, metanol ve su ekstrelerine göre diklorometan ekstrelerinin belirgin bir şekilde daha aktif olduğu ifade edilerek, en yüksek aktivitenin *S. euphratica*

var. *leicalycina* diklorometan ekstresinde bulunduğu belirtilmiştir.  $\alpha$ -Amilaz ve  $\alpha$ -glukozidaz enzimleri üzerinde en yüksek aktivite *S. verticillata* subsp. *amasica* bitkisinin diklorometan ekstresinden elde edilmiştir.  $\alpha$ -Glukozidaz enzimi üzerinde *S. verticillata* subsp. *amasica* ekstrelerinin denenen diğer *Salvia* ekstrelerine göre belirgin olarak daha yüksek aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. (165).

*S. cadmica* toprak üstü kısımlarından elde edilen etil asetat, metanol ve sulu ekstrelerinin  $\alpha$ -amilaz,  $\alpha$ -glukozidaz enzimleri üzerinde inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır. Metanol ekstresinin  $\alpha$ -amilaz ve  $\alpha$ -glukozidaz enzimleri üzerinde kayda değer bir aktivite (102.28 ve 869.21  $\mu$ mol akarboz eşdeğer/g kuru drog) gösterdiği bildirilmiştir (172).

Kasabri ve arkadaşları, 7 *Salvia* türünün (*S. ceratophylla*, *S. fruticosa*, *S. indica*, *S. spinosa*, *S. syriaca*, *S. verbenaca*, *S. viridis*) ayrı ayrı sulu ekstresini hazırlandıktan sonra *in vitro* olarak pankreatik lipaz,  $\alpha$ -amilaz ve  $\alpha$ -glukozidaz enzimleri üzerindeki inhibisyon etkilerini araştırmışlardır. Ekstrelerin pankreatik lipaz üzerinde dikkate değer aktivite sağladığı ( $IC_{50}$ = 0.14-1.51 mg/mL) belirtilmiştir. Örneklerin  $\alpha$ -amilaz ve  $\alpha$ -glukozidaz enzimleri üzerinde de etkili oldukları ( $IC_{50}$ = 0.14-9.53 mg/mL) belirtilmiştir (394).

*S. fruticosa* yapraklarından hazırlanan %10'luk infüzyonun hipoglisemik etkisi normoglisemik ve alloksan ile oluşturulan hiperglisemik tavşanlarda oral olarak 0.250 g/kg dozda uygulanarak araştırılmıştır. Birbirini takip eden 7 gün boyunca günde bir defa uygulandığında, alloksan diyabetik tavşanlarda kan şekeri seviyelerinin belirgin olarak düştüğu gözlenmiş, ancak normoglisemik hayvanlarda herhangi bir düşüş tespit edilmemiştir. Oral yolla glikoz yüklemesi yapıldığında ise, infüzyonun tek oral dozunun normoglisemik ve hiperglisemik tavşanlarda hipoglisemik etkiye neden olmadığı belirtilmiştir. İnfüzyonun bu hayvanlarda insülin seviyesini etkilemediği görülmüştür. Ayrıca, tavşanlara intravenöz glikoz yüklendiğinde de hipoglisemik aktivitenin gözlenmediği tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu veriler ışığında infüzyonun, barsaktan glikoz emilimini azaltıyor olabileceğini ileri sürmüşlerdir (395).

*S. fruticosa* toprak üstü kısımlarından hazırlanan infüzyon ve ana bileşeni olan rozmarinik asidin intestinal  $Na^+$ /glikoz kotransporter-1 (SGLT1) üzerine etkisi araştırılmıştır. Droğun infüzyonunun kullanımı streptozosin ile oluşturulan diyabetik sıçanlarda açlık kan şekeri seviyesini düzenlediği gözlenmiştir. Ek olarak 4 gün



uygulanan çay ve rozmarinik asitin karbonhidrat kaynaklı SGLT1 artışını engellediği bildirilmiştir (396).

*S. hydrangea* toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanol ekstresinin diyabetik sıçanlarda karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Ekstre sıçanlara 100 ve 200 mg/kg dozda uygulanmıştır. Kreatinin, üre, aspartat aminotransferaz (AST) ve açlık kan şekeri seviyelerinin diyabetik sıçanlarda kontrol grubuna göre artış gösterdiği tespit edilmiştir. Tüm deney grupları ve referans ilaç olan glibenklamidin verildiği grupta, anlamlı bir azalış görülmüştür. Ekstrenin karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına herhangi bir zarar vermeden kan şekerini düşürerek diyabette faydalı etkilerinin olabileceği bildirilmiştir (397). Bu sonuçlara ilave olarak, aynı ekstrenin streptozotosinle diyabet oluşturulan sıçanlara 100 ve 200 mg/kg dozda uygulanarak insülin, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve kolesterol seviyelerinin tespiti ile hipoglisemik ve hipolipidemik etkisi değerlendirilmiştir. Deneyde referans madde olarak glibenklamit kullanılmıştır. Yüksek dozda uygulanan ekstrenin insülin ve HDL seviyelerinde artışa neden olduğu, kolesterol seviyesini ise düşürdüğü tespit edilmiştir (398).

Ülkemizde de yetişen 3 *Salvia* türünün (*S. hydrangea*, *S. verticillata*, *S. virgata*) İran'dan toplanan örneklerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanol ekstralarının *in vitro*  $\alpha$ -amilaz inhibitörü aktiviteleri değerlendirilerek, *S. verticillata* (IC<sub>50</sub>=18 mg/mL) ve *S. virgata* (IC<sub>50</sub>= 20) mg/mL ekstralarının konsantrasyona bağımlı ve belirgin bir şekilde  $\alpha$ -amilaz inhibisyonu sağladıkları kaydedilmiştir (399).

Majör bileşikleri linalool ve linalil asetat olan *S. sclarea* türünün 2 farklı kemotipine ait uçucu yağların diyabetik fareler üzerinde akut ve subkronik antidiyabetik etkisi araştırılmıştır. Majör bileşik olarak linalol taşıyan uçucu yağların daha yüksek akut ve subkronik antidiyabetik aktivite sergilediği bildirilmiştir (312).

*S. spinosa* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağ, metanol, diklorometan ve *n*-hekzan ekstresinin  $\alpha$ -glukozidaz enzimleri üzerindeki inhibisyon etkisi araştırılmış ve en yüksek aktiviteyi metanol ekstresinin sergilediği belirtilmiştir (316).

*S. syriaca* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağ ile *n*-hekzan, diklorometan ve metanol ekstralarının  $\alpha$ -amilaz,  $\alpha$ -glukozidaz enzimleri üzerindeki inhibisyon etkisi araştırılmıştır.  $\alpha$ -Amilaz ve  $\alpha$ -glukozidaz üzerinde en yüksek aktiviteyi uçucu yağın sergilediği belirtilmiştir (329).

*S. virgata* toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanol ekstresinin  $\alpha$ -amilaz inhibitörü aktivitesinden sorumlu olan madde/maddelerin bulunması için BAYF yöntemi kullanılarak ileri araştırmalar yapılmıştır. BAYF çalışmaları sonucu aktif bileşik olarak krisoeriol izole edilmiş ve doz bağımlı olarak  $\alpha$ -amilaz enzimini IC<sub>50</sub> 1.27 mM değeri ile inhibe ettiği tespit edilmiştir (351).

#### 2.3.2.4. Antimikrobiyal Aktivite

*S. aethiopsis* köklerinden hazırlanan aseton ve metanol ekstralarının antibakteriyel aktivitesi değerlendirilmiş ve BAYF yöntemi ile aktiviteden sorumlu bileşiğin atiopinon olarak izole edilmiştir. Bileşiğin *Staphylococcus epidermis* ve *Bacillus subtilis* üzerindeki MİK değerleri sırasıyla 2.44  $\mu$ g/mL ve 1.22  $\mu$ g/mL olarak elde edilmiştir (400).

*S. aethiopsis*, *S. brachyantha* ve *S. microstegia* toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanol ekstralarının antimikrobiyal aktivitesi değerlendirilmiş ve geniş spektrumlu aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. *S. brachyantha* ve *S. microstegia* ekstralarının *Bacillus subtilis* üzerinde en yüksek aktiviteyi sergilediği, *S. aethiopsis* ekstresinin ise *Yarrowia lipolytica* üzerinde daha aktif olduğu bildirilmiştir (135).

Ülkemizde de yetişen 7 *Salvia* türünün (*S. aethiopsis*, *S. atropatana*, *S. limbata*, *S. nemorosa*, *S. sclarea*, *S. syriaca* ve *S. xanthocheila*) İran'dan temin edilen örneklerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstralarının antimikrobiyal aktiviteleri disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleri ile araştırılmıştır. *S. sclarea* ve *S. limbata* ekstralarının test edilen tüm bakteri türlerinde gelişimi engelleyebildiği bildirilmiştir (370).

Makedonya'dan toplanan *S. amplexicaulis* örneklerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan çeşitli ekstraların antimikrobiyal aktiviteleri değerlendirilmiş ve etanol ekstresinin patojen bakteriler üzerinde daha aktif olduğu (MİK= 30-40 mg/mL), sulu ekstrenin ise antifungal etkili (MİK= 8-64 mg/mL) olduğu bildirilmiştir (141). Petrović ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada, *S. amplexicaulis* Sırbistan'dan toplanmış ve yine toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın antimikrobiyal aktivitesi değerlendirilmiştir. En yüksek aktivitenin *Micrococcus luteus* üzerinde elde edildiği bu aktiviteyi sırasıyla *Staphylococcus epidermis*, *S. aureus* ve *Candida albicans* patojenlerinin takip ettiği bildirilmiştir (143).

*S. aucheri* var. *aucheri*, *S. aramiensis*, *S. fruticosa*, *S. tomentosa* ve *S. verticillata* subsp. *amasiaca* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağların kimyasal yapısının incelendiği bir çalışmada ayrıca *Mycobacterium tuberculosis* (ATCC 25177) üzerindeki muhtemel inhibitör etkileri araştırılmıştır. *S. aucheri* var. *aucheri*, *S. tomentosa* ve *S. verticillata* subsp. *amasiaca* uçucu yağlarının MİK değerleri 196 µg/mL olarak tespit edilmişken, *S. fruticosa* ve *S. aramiensis* uçucu yağlarının herhangi bir inhibisyon göstermediği bildirilmiştir (148).

*S. aucheri* L., *S. multicaulis* ve *S. viridis* uçucu yağlarının ve çeşitli (kloroform, metanol, hekzan) ekstralarının *Capsicum annuum* L. patojeni olan *Phytophthora capsici leon* üzerindeki antifungal aktivitesi mikrodilüsyon metodu ile araştırılmıştır. Uçucu yağların ekstralere göre daha aktif olduğu (MİK= 0.25-1.75 µg/mL) belirtilmiştir (401).

*S. blepharochlaena* köklerinden izole edilen diterpen yapısındaki blephain, O-metilpisiferik asit, pisiferik asit O-metilpisiferik asit metil ester, multikaulin, multiortokinon, demetil multiortokinon, feruginol, horminon, 7-asetil horminonun antimikrobiyal aktiviteleri *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans* üzerinde test edilmiştir. Denenen maddelerden 7-asetil horminon *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *B. subtilis*, horminon ise bunlarla birlikte *E. faecalis* üzerinde de inhibitör aktivite göstermiştir (162).

*S. brachyantha* toprak üstü kısımlarından hazırlanan aseton ekstresinin Gram (+) *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Bacillus subtilis* ve Gram (-) *Shigella flexneri*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* bakterileri üzerindeki antimikrobiyal etkileri inhibisyon çapının ölçülmesi ile değerlendirilmiştir. Ekstrenin *S. aureus*, *B. subtilis* ve *S. flexneri* üzerinde etkili olduğu, diğer bakteriler üzerinde ise etki sağlayamadığı belirtilmiştir (168).

*S. bracteata*'nın toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın antibakteriyel aktivitesi 10 bakteri türü (*Bacillus cereus*, *B. subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi* Ty2) üzerinde agar dilüsyon metodu ile araştırılmış ve Gram (+) bakteriler üzerinde inhibitör etkili olduğu (IC<sub>50</sub>=50 µg/mL) bildirilmiştir (170).

*S. caespitosa* köklerinden izole edilen bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleri ile incelenmiştir. Antibakteriyel etkisi olan 6 $\beta$ -hidroksiisopimarik asitin *Staphylococcus aureus*, *S. epidermis* ve *Bacillus subtilis* suşları üzerindeki MİK değerleri 9-18  $\mu\text{g/mL}$  olarak tespit edilmiştir (173).

*S. caespitosa* ve *S. staminea* türlerinden hazırlanan metanol ekstralarının *Acanthamoeba castellanii* üzerindeki *in vitro* amibisidal etkisi 1.0-32.0 mg/mL konsantrasyon aralığında araştırılmış ve *S. staminea* metanol ekstresinin *A. castellanii* üzerinde dikkate değer amibisidal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (402).

*S. cedronella* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın ve çeşitli ekstraların antimikrobiyal etkileri değerlendirilmiştir. Uçucu yağ ve metanol ekstresi denenmiş mikroorganizmalar üzerinde çeşitli derecelerde antimikrobiyal aktivite gösterirken, hekzan ve diklorometan ekstralarının herhangi bir antimikrobiyal aktivite göstermedikleri belirtilmiştir. Yanısıra metanol ekstresinin 4 virüs suşuna [tavuk gribi virüsü (A/ch/Germany/34), insan gribi virüsü (H3N2), *Herpes simplex* virüs type 1, *Herpes simplex* virüs type 2] karşı denendiğinde yüksek antiviral etki gösterdiği de tespit edilmiştir (181).

*S. ceratophylla* köklerinden elde edilen çoğu terpenik yapıdaki 10 maddenin (salvipison, atiopinon, kandidisiol, feruginol, 6 $\beta$ -hidroksi-8,15-pimaradien-1-on, 3-okso-8,11,13-abietatrien 20-oik asit, ursolik asit, oleanolik asit,  $\beta$ -sitosterol ve salvigenin) çeşitli mikroorganizmalar (*Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* ve *Candida albicans*) üzerinde inhibitör etkileye sahip olup olmadıkları incelenmiştir. Bunlardan sadece kandidisiol *S. epidermidis* ve *P. mirabilis* üzerinde yüksek antimikrobiyal aktivite (MİK= 8  $\mu\text{g/mL}$ ) göstermiştir (183).

*S. chrysophylla* türünden hazırlanan hekzan, diklorometan ve etanol ekstralarının *Staphylococcus aureus* ve *Cowan liyofili* üzerindeki etkileri mikrodilüsyon testi ile değerlendirilmiştir. Hekzan ve diklorometan ekstralarının 80  $\mu\text{g/mL}$  MİK değerleri ile *S. aureus* üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (189).

*S. cilicica* köklerinden BAYF yöntemi ile izole edilen iki yeni diterpenin [7-hidroksi-12-metoksi-20-nor-abieta-1,5(10),7,9,12-pentaen-6,14-dion ve 12-deoksi-roylanon] *Leishmania donovani* ve *L. major* türü protozoalar üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (190).

*S. cilicica* köklerinden elde edilen etanol ekstresi, *S. cilicica*, *S. fruticosa* ve *S. tomentosa* bitkilerinin toprak üstü kısımlarından elde edilen etanol ekstraları ve uçucu yağların muhtemel inhibitör etkileri *Mycobacterium tuberculosis*'in yanısıra iki dermatofit (*Microsporum gypseum* ve *Trichopyton mentagrophytes* var. *erinacei*), üç *Candida* (*C. parapsilosis*, *C. krusei* ve *C. albicans*) suşu üzerinde mikrodilüsyon metodu ile denenmiştir. Genel olarak tüm ekstralar ve uçucu yağlar inhibitör aktivite göstermiş olmakla birlikte, uçucu yağların daha yüksek aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (403).

*S. cryptantha* ve *S. heldreichiana* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağların antimikrobiyal etkisi disk difüzyon yöntemi ile değerlendirilmiştir. *S. heldreichiana* uçucu yağının *Escherichia coli*, *Sarcinea lutea* ve *Salmonella typhimurium*, *S. cryptantha* uçucu yağının ise *S. lutea*'nın gelişimini önlediği bildirilmiştir (126).

*S. cryptantha* ve *S. tomentosa* türlerinden elde edilen uçucu yağların ve su, etanol ve metanol ekstralarının antifungal aktiviteleri sekiz bitki patojeni üzerinde *in vitro* ve *in vivo* olarak araştırılmış ve tüm test numunelerinin *in vitro* ve *in vivo* koşullarda çalışılan patojenler üzerinde antifungal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (128).

*S. dichroantha*, *S. sclarea* ve *S. tomentosa* toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinden hareketle elde edilen n-hekzan ve kloroform fraksiyonlarının *Trypanosoma brucei rhodesiense*, *T. cruzi*, *Leishmania donovani*, *Plasmodium falciparum* üzerindeki antiprotozoal etkileri incelenmiştir. Ayrıca metanol ekstresinden sıvı-sıvı fraksiyonlama ile alt ekstralar hazırlanmıştır. *S. tomentosa* ve *S. dichroantha* kloroform fraksiyonlarının *L. donovani* üzerinde belirgin aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Tüm ekstralar içerisinde *T. cruzi* üzerinde en yüksek aktiviteyi *S. sclarea* n-hekzan fraksiyonu göstermiştir (404).

*S. dichroantha*, *S. verticillata* subsp. *amasiaca* ve *S. wiedemannii* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağların antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır. Tüm uçucu yağların 12.5-50 µL/mL aralığındaki MİK değerleriyle Gram (+), Gram (-) ve maya suşları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Uçucu yağların *Candida albicans*, *C. glabrata* ve *Saccharomyces cerevisiae* üzerinde referans olarak kullanılan amfoterisin ve nistatinden daha yüksek inhibitör aktivite sergiledikleri bildirilmiştir (195).

*S. forskahlei* köklerinden izole edilen forskalinon, cis ve trans 4-O-metil-kafeik asit dimer oktanolün antimikrobiyal aktiviteleri disk difüzyon tekniği ile standart bakteri

suşları ve bir maya suşu kullanılarak tespit edilmiştir. Kullanılan mikroorganizmalar; *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*,  $\beta$ -hemolitik *Streptococcus* ve *Candida albicans* olarak belirtilmiştir. Deneyle sonunda forskalinon, *S. epidermidis*'in üzerinde orta, *E. faecalis*'in üzerinde ise düşük bir aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Oktanol esterlerinden ise sadece cis türev denenen mikroorganizmalardan sadece *C. albicans* üzerinde düşük bir aktivite göstermiştir (202).

*S. fruticosa* yapraklarından elde edilen uçucu yağ ve majör maddelerinin (1,8-sineol, kafur,  $\beta$ -pinen) antifungal aktivitesi insan patojenleri (*Malassezia furfur*, *Trichophyton rubrum* ve *Trichosporon beigelii*) üzerinde test edilmiştir. Uçucu yağ *M. furfur* üzerinde herhangi bir antifungal aktivite gösterememiş, diğerlerinde ise düşük aktivite sergilemiştir. Majör maddeleri ayrı ayrı denendiğinde ise, denene tüm mikroorganizmalar üzerinde düşük aktivite sergilediği tespit edilmiştir (405).

*S. fruticosa* bitkisinin 15 farklı bölgeden toplanan toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağlar analiz edilmiş ve içerdikleri maddelere göre 2 bölgeden toplanan bitkiden elde edilen uçucu yağların bitki zararlısı 5 mikrofungus üzerindeki antifungal etkilerinin araştırılmasına karar verilmiştir. Uçucu yağların *Fusarium oxysporum* f. sp. *dianthi* ve *F. proliferatum* üzerinde düşük etki gösterdikleri, *Rhizoctonia solani*, *Sclerotinia sclerotiorum* ve *F. solani* f. sp. *cucurbitae* üzerinde ise yüksek aktivite sağladıkları bildirilmiştir (210).

*S. fruticosa* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın antimirobiyal etkisi 3 Gram (+) *Bacillus cereus*, *Micrococcus flavus*, *Staphylococcus aureus*, 4 Gram (-) *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes*, *Proteus mirabilis* ve 8 mikrofungus üzerinde mikrodiliüsyon yöntemi ile araştırılmıştır. Uçucu yağın bakteriler üzerinde 0.125-1.5 mg/mL, mikrofunguslar üzerinde ise 0.125-1.0 mg/mL aralığında MİK değerleri ile etkili olduğu bildirilmiştir (211).

*S. fruticosa* toprak üstü kısımlarından hazırlanan sulu ve etanol ekstralarının 11 bakteri ve 7 mikrofungus üzerindeki muhtemel inhibitör aktiviteleri mikrodiliüsyon yöntemi ile değerlendirilmiştir. Ekstrelerin denenen tüm bakterilerin gelişimini 10-50 mg/mL MİK değerleri arasında engellediği, etanol ekstresinin sulu ekstreye nazaran daha

aktif olduğu, ayrıca ekstrelerin *Candida* türleri üzerinde etkili olmadığı gözlenmiştir (208).

*S. fruticosa* bitkisinden hazırlanan hekzan, etil asetat, metanol ve sulu ekstrelerinin antifungal aktiviteleri *Aspergillus tubingensis*, *Botrytis cinerea* ve *Penicillium digitatum* mikrofungusları üzerinde değerlendirilmiş, en yüksek aktivite elde edilen etil asetat ekstresinin majör maddeleri (karnosik asit, karnasol, hispuludin) belirlenerek bu maddelerin de antifungal etkileri araştırılmıştır. Maddelerin ve etil asetat ekstresinin MİK ve minimum fungisidal konsantrasyonu değerlerinin özellikle *B. cinerea* ve *P. digitatum*'a karşı antifungal aktiviteyi desteklediği bildirilmiştir (215).

*S. fruticosa* ve *S. tomentosa* toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinin antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır. *S. fruticosa* ekstresi en yüksek aktiviteyi (640 µg/mL MİK) denenen mikroorganizmalardan *Salmonella typhimurium* ve *Enterobacter aerogenes* üzerinde göstermiştir. *S. tomentosa* ekstresi ise en güçlü inhibitör etkiyi 196 µg/mL MİK değeri ile *Mycobacterium tuberculosis* üzerinde göstermiştir (209).

*S. glutinosa* bitkisinden veya su distilasyonu sonucunda kalan kısımdan hazırlanan etanol (%70) ve metanol ekstrelerinin antimikrobiyal aktivitesi değerlendirilmiştir. Uçucu yağ elde edildikten sonra kalan bitki materyalinden hazırlanan ekstrelerin taze bitkiden hazırlanan ekstrelerden daha yüksek antimikrobiyal aktivite sergiledikleri bildirilmiştir (373).

Antiplazmodial aktiviteye sahip *S. hydrangea* *n*-hekzan ekstresinden izole edilen salvadion C ve perovskon B bileşiklerinin *Plasmodium falciparum* K1 ve *Trypanosoma brucei rhodesiense* STIB 900 üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bileşiklerin her ikisi de kayda değer antiplazmodial aktivite ( $IC_{50}$ = 0.18-1.43µM) göstermiştir. *T. brucei rhodesiense* üzerinde ise salvadion ve perovskon B'nin  $IC_{50}$  değerleri sırasıyla 4.33 µM ve 15.92 µM olarak bulunmuştur (229).

*S. hydrangea* toprak üstü kısımlarından hazırlanan *n*-hekzan ekstresinden izole edilen izoprenoit yapısındaki 7 maddenin antiprotozoal etkileri *Trypanosoma brucei rhodesiense*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani* ve *Plasmodium falciparum* üzerinde araştırılmıştır. Perovskon C maddesinin *P. falciparum* üzerinde yüksek aktivite gösterdiği ( $IC_{50}$  0.6 µM) ve seçicilik kat sayısının 62.2 olarak tespit edildiği bildirilmiştir (230).

*S. hydrangea* çiçeklerinden hazırlanan etil asetat ekstresinin *Plasmodium falciparum* üzerindeki aktivitesi değerlendirilmiş ve BAYF yöntemi kullanılarak oleanolik asitin aktiviteden sorumlu başlıca madde (IC<sub>50</sub> değeri 19.3 ± 0.8 µM) olduğu ifade edilmiştir (227).

*S. hydrangea* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağının muhtemel antifungal etkinliği 33 zirai patojen, antibakteriyel etkinliği ise 30 bakteri suşu üzerinde test edilmiştir incelenmiştir. Uçucu yağın geniş spektrumlu ve dikkate değer antifungal ve antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (231).

*S. hydrangea* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağ ve majör bileşiklerinin antimikrobiyal etkinliği incelenmiştir. Uçucu yağın disk difüzyon yöntemi ile antimikrobiyal etki gösterdiği görülmüştür. Uçucu yağda %15.2 oranında bulunan 1,8-sineol'ün antimikrobiyal aktivitesinin test edilen ve içerikte bulunan diğer 5 maddeden daha yüksek olduğu, ancak uçucu yağın söz konusu etkisinin içeriğinde bulunan maddelerin sinerjik etkisi ile açıklanabileceği belirtilmiştir (232).

*S. hypargeia* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın antimikrobiyal aktivitesi değerlendirilmiş, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* ve *Corynebacterium diphtheriae* üzerinde sırasıyla 35.80, 8.45 ve 14.20 µg/mL MİK değerleri ile belirin bir inhibitör etki elde edildiği bildirilmiştir (237).

*S. kronenburgii*, *S. multicaulis* ve *S. verticillata* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın ve α-pinen, β-pinen, 1,8-sineol, linalol oksit ve karyofilen oksit maddelerinin *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Candida albicans* üzerindeki antimikrobiyal etkileri araştırılmıştır. Uçucu yağların, *P. aeruginosa* hariç diğer türler üzerinde düşük etki gösterdikleri bildirilmiş, maddeler içerisinde ise en yüksek aktivitenin α-pinen maddesinden elde edildiği bildirilmiştir (201).

*S. limbata* ve *S. sclarea* yapraklarından elde edilen uçucu yağların antimikrobiyal aktivitesi değerlendirilmiştir. Her iki türün uçucu yağının da antibakteriyel etkisi olmadığı, mikrofunguslar üzerinde ise bazılarına karşı inhibitör etki gösterdiği belirtilmiştir. Bitkinin [*Herpes simplex* Tip 1, Tip 2 ve insan influenza virüsü (H3N2)] virüsleri üzerinde yapılan antiviral aktivite testlerinde ise metanol ekstrelerinin belirgin aktiviteye sahip olduğu ifade edilmiştir (248).



*S. macrochlamys* Boiss. & Kotschy ex Boiss ve *S. recognita* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağların antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Her iki uçucu yağın antifungal aktivitesinin gelişimin inhibisyonunda seçici olmadığı tespit edilmiştir. *S. macrochlamys* uçucu yağının *Mycobacterium intracellulare* üzerinde yüksek aktivite gösterdiği gözlenmiştir. Her iki uçucu yağın 200 µg/mL'ye kadar insan patojen bakteri ve mikrofunguslarına karşı etkili olmadığı gösterilmiştir. *S. recognita* uçucu yağının *Plasmodium falciparum* üzerinde antimalaryal etki incelendiğinde, zayıf etkili olduğu bildirilmiştir (252).

*S. multicaulis* köklerinden izole edilen diterpenoidlerin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşu üzerinde antitüberküloz aktivitesi test edilmiştir. Multikaulin, 12-demetilmultikaulin, multiortokinon, 12-demetilmultiortokinon, 12-metil-5-dehidrohorminon, 12-metil 5-dehidroasetilhorminon ve salvipimaron bileşiklerinin tamamının anlamlı aktivite gösterdiği, 12-demetilmultikaulin, 12-demetilmultiortokinon, 12-metil-5-dehidrohorminon ve 12-metil-5-dehidroasetil-horminonun ise en etkili bileşikler oldukları belirlenmiştir (267).

*S. multicaulis* uçucu yağının ve uçucu yağın nanoemülsiyon formunun antimikrobiyal aktiviteleri değerlendirilmiştir. Nanoemülsiyon formunun normal uçucu yağa kıyasla belirgin olarak daha yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (272).

*S. multicaulis*, *S. sclarea* ve *S. verticillata* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın antimikrobiyal etkisi 8 bakteri ve 3 mikrofungus üzerinde disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleriyle incelenmiştir. Tüm uçucu yağların *Pseudomonas aeruginosa* hariç test edilen bakterilerin tamamı üzerinde orta ya da yüksek inhibisyon sergilediği belirlenmiştir. Buna karşın uçucu yağların antifungal etkilerinin zayıf olduğu bildirilmiştir (271).

*S. pinnata* toprak üstü kısımlarının çiçeklenme ve meyve döneminde ayrı ayrı toplanarak elde edilen uçucu yağın *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* *Candida albicans* ve *C. parapsilosis* üzerindeki antimikrobiyal etkisi mikrodilüsyon yöntemi ile değerlendirilmiştir. Farklı dönemlerde elde edilen iki uçucu yağın da test edilen organizmalar üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (282).

*S. pisidica* yapraklarından elde edilen uçucu yağ ve metanol ekstresinin antimikrobiyal aktivitesi 13 bakteri ve 2 maya suşu üzerinde değerlendirilmiştir. Metanol ekstresinin 5-10 g/100 mL konsantrasyonda *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Aeromonas hydrophila* ve 2 maya suşu hariç çoğu suş üzerinde inhibisyon gösterdiği belirtilmiştir. Uçucu yağ ise 2 g/100 mL konsantrasyonda tüm Gram (+) bakteriler üzerinde inhibisyon göstermiş, ancak Gram (-) bakteriler ve *Candida albicans* üzerinde etkisiz olduğu bildirilmiştir (287).

*S. potentillifolia* toprak üstü kısımlarından elde edilen etanol ekstresi, uçucu yağ ve uçucu yağın majör bileşenlerinin antimikrobiyal aktiviteleri 11 bakteri ve 2 mikrofungus türü üzerinde disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Uçucu yağın *Bacillus subtilis* ve *B. cereus* üzerinde yüksek aktivite sergilediği bildirilmiştir. İlave olarak *Candida albicans* ve *C. tropicalis* mikrofungusları üzerinde de sırasıyla 18.5 ve 15.5 µg/mL MİK değerleri ile kayda değer aktivite gösterdiği buna karşın majör maddeleri olan  $\alpha$  ve  $\beta$  pinen'in ise orta derece aktivite sergilediği bildirilmiştir (294).

*S. rosifolia* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın, antibakteriyel aktivitesi çeşitli patojenler üzerinde araştırılmıştır. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* üzerinde 125 µg/mL MİK değeri ile inhibisyon gösterdiği belirlenmiştir. *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans* patojenleri üzerinde ise MİK aralığı 125-1000 µg/mL olarak tespit edilmiştir. Ayrıca uçucu yağın antifungal etkisi de bitki patojenleri olan *Colletotrichum acutatum*, *C. fragariae* ve *C. gloeosporioides* üzerinde test edilmiş ve 8.5 mm ile 11.30 mm arası inhibisyon çapı gözlemlendiği bildirilmiştir (296).

*S. sclarea* kökünden elde edilen feruginol, salvipison, atipinon ve 1-okso-atipinonun amebisidal etkisi *Acanthamoeba* türleri üzerinde araştırılmıştır. Tüm bileşiklerin denenen *Acanthamoeba* türlerinin üremesinde *in vitro* olarak aktif olduğu gözlenmiştir. En yüksek aktiviteyi feruginolün sağladığı ve 3 günlük uygulama ile üremeyi %72 oranında inhibe ettiği (IC<sub>50</sub>= 17.45 µM) bildirilmiştir (303).

*S. sclarea* uçucu yağının idrar yolu enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmalar üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Uçucu yağın *Enterococci* ve *Candida* türleri üzerinde herhangi bir aktivite sağlamadığı, *E. coli* üzerinde ise orta düzeyde inhibitör etki elde edildiği bildirilmiştir (313).

*S. sclarea* uçucu yağının Hindistan'da keratite sebep olan *Fusarium* türleri üzerindeki antifungal aktivitesi araştırılmış ve düşük bir aktivite sergilediği bildirilmiştir (314).

*S. sclarea* çiçek ve yapraklarından elde edilen uçucu yağların ve hazırlanan metanol ekstralarının *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Shigella dysenteriae*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella paratyphi-A*, *Candida albicans* ve *Aspergillus niger* üzerindeki antimikrobiyal etkileri disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleri kullanılarak araştırılmıştır. *S. aureus* ve *A. niger* hariç diğer organizmalar üzerinde aktivite elde edildiği bildirilmiştir (297).

*S. sericeo-tomentosa* var. *sericeo-tomentosa* ve *S. sericeo-tomentosa* var. *hatayica* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağların antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır. *S. sericeo-tomentosa* var. *sericeo-tomentosa* uçucu yağının *S. sericeo-tomentosa* var. *hatayica* türüne göre daha aktif olduğu belirtilmiştir. Her iki örneğinde *E. coli* ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* üzerinde belirgin inhibisyon gösterdiği ifade edilmiştir. *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* ve *Klebsiella pneumoniae* üzerinde ise herhangi bir aktivite elde edilmediği bildirilmiştir (315).

*S. staminea* bitkisinin tüm kısımlarında elde edilen uçucu yağın antimikrobiyal aktivitesi *Escherichia coli*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, ve *Candida albicans* üzerinde denenmiş ve Gram (+) bakteriler üzerinde yüksek aktivite sağladığı bildirilmiştir (319).

*S. suffruticosa* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın disk difüzyon yöntemi ile antimikrobiyal etkisi araştırılmıştır. Uçucu yağın *Staphylococcus saprophyticus*, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri* ve *Escherichia coli* üzerinde belirgin aktivite sergilediği ancak *S. aureus* ve *S. epidermidis* üzerinde etkili olmadığı bildirilmiştir (325).

*S. syriaca* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın ve metanol ekstresinin antimikrobiyal etkileri disk difüzyon yöntemi ile değerlendirilmiştir. Metanol ekstresinin denenilen bakterilerin çoğu üzerinde antibakteriyel etki gösterdiği, en güçlü etkiyi *Proteus vulgaris* üzerinde sergilediği gözlenmiştir. Uçucu yağın ise *P. vulgaris* üzerinde aktivite göstermediği ancak *Bacillus cereus* üzerinde aktif olduğu bildirilmiştir (331).

*S. tigrina* yaprak ve rizomlarından elde edilen %50 etanol ekstresi, ayrı ayrı ve karışım olarak (1:1) antifungal aktiviteleri *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *Cryptococcus neoformans*, *C. laurentii*, *Aspergillus flavus*, *Penicillium frequentans*, *Botrytis cinerea*, *Geotrichum candidum*, *Fusarium oxysporum* ve *Alternaria alternata* üzerinde makrodilüsyon yöntemi ile değerlendirilmiş ve MİK değerleri 3.12 - 25 mg/mL aralığında tespit edilmiştir. Her iki ekstre de denenen mikrofunguslar üzerinde güçlü antifungal aktivite sergilemiştir. En güçlü antifungal aktivite *C. albicans*, *C. neoformans* ve *B. cinerea*'da görülmüştür (406).

*S. tomentosa* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağ ve değişen polaritede solvanlar kullanılarak elde edilen ekstreler üzerinde antimikrobiyal aktivite çalışmaları yapılmıştır. Antimikrobiyal aktivitenin tespiti için *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bacillus cereus*, *Acinetobacter lwoffii*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium perfringens*, *Mycobacterium smegmatis*, *Candida albicans* ve *C. krusei* mikroorganizmaları kullanılmıştır. Polar ekstreler mikroorganizmalar üzerinde hiçbir antimikrobiyal aktivite göstermemiştir, fakat apolar ekstreler *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *B. cereus*, *A. lwoffii*, *C. perfringens*, *M. smegmatis*, ve *C. albicans* üzerinde orta derecede bir inhibisyon sağlamışlardır. Dört mikroorganizma hariç (*M. catarrhalis*, *B. cereus*, *A. lwoffii* ve *C. albicans*) bitkiden elde edilen uçucu yağ daha güçlü antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Genel olarak, Gram-negatif mikroorganizmalar üzerinde zayıf aktivite elde edilmiştir (334).

*S. tomentosa* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın antimikrobiyal etkisi araştırılmış, *Pseudomonas aeruginosa* dışında test edilen bakteriler üzerinde kayda değer bir aktivite gösterdiği bildirilmiştir (333).

*S. verbenaca* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın antibakteriyal aktivitesi kloramfenikol ile karşılaştırmalı olarak 8 patojen bakteri üzerinde agar dilüsyon yöntemi ile değerlendirilmiş ve uçucu yağın denenen Gram (+) bakteriler üzerinde inhibisyon yaptığı bildirilmiştir (344).

*S. virgata* toprak üstü kısımlarından çiçeklenme öncesi ve çiçeklenme döneminde elde edilen uçucu yağların *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans* üzerindeki

antimikrobiyal aktiviteleri disk difüzyon yöntemi ile araştırılmış ve uçucu yağların her iki insan patojeni üzerinde de orta derecede aktivite sağladıkları belirtilmiştir (354).

*S. viridis* köklerinden hazırlanan aseton ekstresinin ve ekstreden elde edilen salviviridinol, viridinol, viridon, sugiol, 1-oksoferuginol, feruginol, atiopinon ve mikrostegeiol maddelerinin antimikrobiyal aktiviteleri *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* ve *Candida albicans* mikroorganizmaları üzerinde test edilmiştir. Test maddelerinden 1-oksoferuginol *B. subtilis*, *S. aureus*, *P. mirabilis* ve *S. epidermis* üzerinde kaydadeğer aktivite gösterirken, mikrostegeiol ise *B. subtilis* üzerinde düşük bir aktivite göstermiştir (357).

### 2.3.2.5. Antioksidan Aktivite

*S. aethiopsis* ve *S. ceratophylla* toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ve etil asetat ekstralarının serbest radikal süpürücü etkisi DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) yöntemi ve antioksidan etkisi  $\beta$ -karoten/linoleik asit deneyleri ile değerlendirilmiştir. En yüksek aktivitenin DPPH testinde *S. aethiopsis* etil asetat ekstresinden,  $\beta$ -karoten/linoleik asit testin de ise yine aynı türün metanol ekstresinden elde edildiği bildirilmiştir (138).

*S. aethiopsis*, *S. brachyantha* ve *S. microstegia* toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanol ekstralarının antioksidan etkileri CUPRAC (bakır II indirgeme antioksidan kapasitesi), FRAP (demir III indirgeme antioksidan aktivite) ve DPPH deneyleri radikal süpürücü etkileri araştırılmış, bütün ekstraların kullanılan referanslara göre orta ya da düşük düzeyde aktivite gösterdiği bildirilmiştir (135).

*S. aethiopsis*, *S. caespitosa*, *S. candidissima* subsp. *candidissima* Montbret & Aucher ex Benth, *S. euphratica* subsp. *euphratica*, *S. hypargeia* ve *S. sclarea* bitkilerinin toprak üstü kısımlarından Soxhlet yöntemi ile hazırlanan metanol ekstresi suda süspanse edilmiş ve elde edilen fraksiyon ve ekstralar DPPH ve  $\beta$ -karoten/linoleik asit yöntemlerine uygulanmış, polar fraksiyonların apolar fraksiyonlardan çok daha yüksek antioksidan aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. DPPH deneyinde *S. euphratica* subsp. *euphratica* ve *S. sclarea* en yüksek aktiviteyi sergilerken,  $\beta$ -karoten/linoleik asit deneyinde ise *S. hypargeia* ile birlikte *S. sclarea* polar ekstresi diğer polar ekstralara göre daha yüksek aktivite göstermiştir. Her iki deneyde de en düşük aktiviteyi *S. aethiopsis* sergilemiştir (407).

Ülkemizde de yetişen 7 *Salvia* türünün (*S. aethiopsis*, *S. atropatana*, *S. limbata*, *S. nemorosa*, *S. sclarea*, *S. syriaca* ve *S. xanthocheila*) İran'dan temin edilen örneklerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan %80 metanol ekstralarının serbest radikal süpürücü aktivitesi DPPH testi ile değerlendirilerek *S. nemorosa*, *S. atropatana*, ekstralarının en yüksek aktiviteyi sağladığı, *S. limbata* ve *S. xanthocheila* ekstralarında ise en düşük aktivitenin görüldüğü bildirilmiştir (370).

*S. albimaculata*, *S. aucheri* var. *canescens*, *S. candidissima* ssp. *occidentalis*, *S. ceratophylla*, *S. cryptantha*, *S. cyanescens*, *S. frigida*, *S. forskahlei*, *S. halophila*, *S. migrostegia*, *S. multicaulis*, *S. sclarea*, *S. syriaca*, *S. verticillata* ssp. *amasiaca* türlerinden petrol eteri, kloroform, etil asetat ve metanol ile hazırlanan ekstraların, DPPH radikal süpürücü ve ksantin/ksantin oksidaz ile oluşturulan süperoksit anyon radikalinin inhibisyonu etkileri belirlenmiştir. Bitkilere ait polar (etil asetat ve metanol) ekstraların denene her iki yöntemde de yüksek aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (408).

*S. amplexicaulis* toprak üstü kısımlarından hazırlanan çeşitli ekstraların antioksidan ve radikal süpürücü etkileri değerlendirilmiştir. Sulu ekstrenin  $\beta$ -karoten soldurma, DPPH ve FRAP yöntemlerinde etanol ekstresinin ise ABTS (2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) yönteminde en yüksek aktiviteyi sağladığı belirtilmiştir. Sulu ve metanol ekstralarının DPPH yönteminde BHT (butil hidroksi toluen)'den daha aktif oldukları tespit edilmiştir (141).

Birkaç farklı bölgeden toplanan *S. argentea* ve *S. verbenaca* bitkilerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstralarının antioksidan ve radikal süpürücü etkileri DPPH, FRAP ve ABTS yöntemleri ile belirlenerek, toplanmış oldukları bölgelere göre antioksidan etkileri karşılaştırılmıştır. Genel olarak, *S. verbenaca* ekstralarının tüm deneylerde *S. argentea* ekstralarına göre daha aktif olduğu belirtilmiştir (152).

*S. aristata* kök ve toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstralarının radikal süpürücü etkileri DPPH deneyi ile araştırılmıştır. Kök ekstresinin ( $IC_{50} = 85.2 \mu\text{g/mL}$ ), toprak üstü kısımlarından elde edilen ekstre ve referans olarak kullanılan BHT'ye göre daha yüksek aktivite sergilediği bildirilmiştir (409).

*S. atropatana*, *S. hydrangea*, *S. xanthocheila*, *S. macrosiphon*, *S. glutinosa*, *S. sclarea*, *S. ceratophylla* türlerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstralarının DPPH, ABTS ve FRAP yöntemleri üzerindeki etkileri araştırılmış, tüm

yöntemlerde en yüksek aktivitenin *S. glutinosa* ekstresinden elde edildiği, referans olarak kullanılan bileşiklerden daha yüksek aktivite sergilediği bildirilmiştir (410).

*S. blepharochlaena*, *S. euphratica* var. *leiocalycina*, ve *S. verticillata* subsp. *amasica* türlerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan diklorometan, metanol ve su ekstralarının antioksidan etkileri DPPH, FRAP, ABTS, CUPRAC, fosfomolibdenum ve metal şelatlama kapasitesi deneyleri ile incelenmiştir. Denenen türler içerisinde genel olarak *S. verticillata* subsp. *amasica* bitkisinin sulu ekstresinin en güçlü etkiyi sağladığı bildirilmiştir (165).

*S. cadmica* toprak üstü kısımlarından elde edilen etil asetat, metanol ve sulu ekstralarının serbest radikaller üzerindeki etkisi çeşitli yöntemlerle (fosfomolibden, DPPH, ABTS, CUPRAC ve FRAP) değerlendirilmiştir. Metanol ekstresinin DPPH, CUPRAC ve fosfomolibden deneylerinde güçlü aktivite (54.71, 59.89 ve 311.96  $\mu\text{mol}$  troloks eşdeğeri/g kuru drog) sergilediği gözlenmiştir. Sulu ekstrenin ise şelat yapıcı etki, ABTS radikal süpürücü etki ve FRAP deneylerinde dikkate değer bir aktivite (8.82  $\mu\text{mol}$  etilendiamin tetraasetik asit eşdeğeri/g kuru drog, 102.23 ve 97.96  $\mu\text{mol}$  troloks eşdeğeri/g kuru drog) elde edildiği bildirilmiştir (172).

*S. cedronella* toprak üstü kısımlarından hazırlanan aseton ekstresinin  $\beta$ -karoten/linoleik asit deneyi ile antioksidan, DPPH deneyi ile radikal süpürücü ve demir (II) ferrozin testi ile metal şelatlama etkisi araştırılmıştır. Güçlü radikal süpürücü ve belirgin metal şelatlama etkisi elde edildiği,  $\beta$ -karoten/linoleik asit deneyinde ise dikkate değer bir etki elde edilemediği bildirilmiştir (180).

*S. cedronella* ve *S. fruticosa* bitkilerinde hazırlanan metanol ekstralarının radikal süpürücü etkileri DPPH yöntemi ile incelenmiştir.  $\text{IC}_{50}$  değerleri sırasıyla 10.23 ve 12.63  $\mu\text{g/mL}$  olarak tespit edilmiş, referans olarak kullanılan BHT'den ( $\text{IC}_{50}$  6.5  $\mu\text{g/mL}$ ) daha düşük etkili oldukları belirtilmiştir (182).

*S. chionantha* toprak üstü kısımlarında elde edilen uçucu yağ ve hekzan ekstresinin 4 farklı *in vitro* test ile ( $\beta$ -karoten/linoleik asit, DPPH, ABTS, CUPRAC) radikal süpürücü ve antioksidan etkileri araştırılmıştır. Ekstrenin 0.8 mg/mL konsantrasyonda  $\beta$ -karoten–linoleik asit deneyinde %81.2, uçucu yağın ise aynı konsantrasyonda ABTS deneyinde %77.4 aktivite gösterdiği bildirilmiştir (186).

*S. chrysophylla* toprak üstü kısımlarından hazırlanan diklorometan ekstresinden izole edilen bileşiklerin (sklareol,  $\beta$ -sitosterol, salvigenin, oleanolik asit ve ursolik asit) DPPH ve  $\beta$ -karoten soldurma deneyleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. DPPH deneyinde zayıf,  $\beta$ -karoten soldurma deneyinde ise biraz daha yüksek aktivite bulunmakla birlikte, referans olarak kullanılan bileşiklerle kıyaslanacak düzeyde bir aktivite olmadığı belirtilmektedir (187).

*S. chrysophylla*, *S. tomentosa*, *S. cilicica*, *S. halophila*, *S. fruticosa*, *S. cryptantha*, *S. sclarea* türlerinden hazırlanan metanol ekstrelerinin antioksidan kapasiteleri demir (II) iyonu indüklenmiş linoleik asit sistemi, Rancimat ve DPPH metotları ile değerlendirilmiştir. Rancimat deneyinde *S. fruticosa* en yüksek aktiviteyi sağlamışken, diğer yöntemlerde en yüksek aktivite *S. chrysophyllada* görülmüştür (378).

*S. chrysophylla* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın serbest radikaller üzerindeki etkisi DPPH ve  $\beta$ -karoten–linoleik asit deneyleri ile incelenmiş, uçucu yağın her iki deneyde de düşük aktivite gösterdiği bildirilmiştir (188).

*S. cryptantha* ve *S. cyanescens* toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanol ekstresinin serbest radikaller üzerindeki etkisi DPPH, süperoksit radikal süpürücü, FRAP ve demir iyon şelatlama kapasitesi deneyleri ile belirlenmiştir. Ekstrelerin süperoksit radikal süpürücü ve demir iyon şelatlama deneylerinde zayıf ya da hiç aktivite gösteremedikleri belirtilmiş, DPPH deneyinde her iki ekstrenin de yüksek konsantrasyonlarda %80 üzerinde aktivite sergiledikleri, FRAP deneylerinde ise *S. cryptantha* ekstresinin daha yüksek aktivite sağladığı bildirilmiştir (411).

*S. fruticosa* toprak üstü kısımlarından hazırlanan diklorometan, etil asetat, metanol, etanol ve su ekstrelerinin antioksidan aktiviteleri DPPH, ABTS, FRAP ve  $\beta$ -karoten soldurma deneylerinde değerlendirilmiştir. Etanol ekstresi DPPH ve  $\beta$ -karoten soldurma deneylerinde en güçlü aktiviteyi sergilemiştir. FRAP deneyinde ise sulu ekstrenin en yüksek aktiviteyi sağladığı bildirilmiştir (208).

*S. fruticosa* kök ve toprak üstü kısımları ayrı ayrı sırasıyla kloroform, etil asetat, metanol ve bütanol ile hazırlanan ekstrelerin antioksidan aktivitesi DPPH deneyi ile belirlenmiştir. Total fenolik içerikle uyumlu bir şekilde en yüksek aktiviteleri kök etil asetat ile toprak üstü kısımların kloroform ve metanol ekstrelerinin sergilediği bildirilmiştir (372).



*S. fruticosa* bitkisinin tüm kısımlarından hazırlanan metanol ekstresi ve izole edilen;  $\alpha$ -amiriltetrakozanoat, oleanolik asit, ursolik asit maddelerinin antioksidan etkileri DPPH,  $\beta$ -karoten soldurma, süperoksit radikal süpürücü, demir indirgenme, CUPRAC ve metal şelatlama testleri ile belirlenmiştir. Genel olarak, metanol ekstresinin en yüksek antioksidan aktiviteyi sağladığı belirtilmiştir (207).

*S. fruticosa* toprak üstü kısımlarından sokslet ve ultrasonik su banyosu kullanılarak çeşitli oranlarda solvanların karışımı ile hazırlanan ekstrelerin radikal süpürücü etkisi DPPH yöntemi, antioksidan etkisi ise fosfomolibden kompleks yöntemi ile incelenmiştir. Ultrasonik su banyosu ile hazırlanan Metanol:su:asetik asit (95:4.5:0.5) ve aseton:su:asetik asit (95:4.5:0.5) ekstrelerine ilaveten sokslet ile hazırlanan metanol:aseton:su:asetik asit (55:40:4.5:0.5) ekstresi en yüksek radikal süpürücü ve antioksidan aktiviteyi göstermiştir (206).

*S. fruticosa* çiçek ve yapraklarından hazırlanan etanol ekstrelerinin radikal süpürücü etkileri DPPH yöntemi ile araştırılmıştır. Yaprak ekstresinin çiçek ekstresinden daha yüksek aktivite sağladığı bildirilmiş ve ekstrelerin referans olarak kullanılan BHT'den daha yüksek inhibisyon değerleri elde ettiği bildirilmiştir (204).

Ülkemizde 3 farklı lokaliteden toplanan *S. fruticosa* örnekleri ile bir kültür örneğinin diklorometan, etil asetat ve etanol ekstrelerinin yanı sıra kültür örneğinin uçucu yağının antioksidan etkileri DPPH, demir şelatlama kapasitesi ve FRAP deneyleri ile araştırılmıştır. Kültür formundan elde edilen ekstrelerin DPPH ve FRAP deneylerinde yabani formundan elde edilen ekstrelere göre daha yüksek aktivite elde edildiği bildirilmiştir. Elde edilen uçucu yağın ise her üç deneyde de zayıf aktivite gösterdiği belirtilmiştir (412).

*S. glutinosa* kökünden izole edilen tanshinon IIa, kriptotanshinon, tanshinon I, 1,2-dihidrotanshinon, izotanshinon II, 15,16-dihidrotanshinon IIa ve 1(S)-OH-tanshinon IIa bileşiklerinin antioksidan aktiviteleri metal şelatlama kapasitesi deneyi ile araştırılmıştır. Tüm bileşiklerin,  $Fe^{3+}$  iyonunu %50'nin altında şelatlama kapasitesi sergilediği, sadece 1,2-dihidrotanshinon ve 1-OH-tanshinon IIa bileşiklerinin %50'ye yakın kapasite sergilediği bildirilmiştir (218).

*S. glutinosa* bitkisinden veya su distilasyonu sonucunda kalan kısımdan hazırlanan etanol (%70) ve metanol ekstrelerinin serbest radikal süpürücü etkileri DPPH

deneyi ile araştırılmış, kalan bitki materyalinden hazırlanan ekstrelerin taze bitkiden hazırlanan ekstrelerle kıyasla 2 kat düşük aktivite gösterdiği bildirilmiştir (373).

*S. halophila* türünden hazırlanan çeşitli ekstrelerin antioksidan aktiviteleri FRAP, DPPH ve linoleik asit peroksidasyon testleri ile denenmiştir. DPPH ve FRAP deneylerinde polar ekstrelerin aktivite gösterdiği, linoleik asit peroksidasyonu testinde ise apolar ekstrelerin daha aktif oldukları bildirilmiştir (221).

*S. hypargeia* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın DPPH ve linoleik asit oksidasyonu üzerinde etkisi değerlendirilmiş, DPPH deneyinde serbest radikal süpürücü etki gözlenmezken linoleik asitin oksidasyonunu %21 oranında inhibe ettiği bildirilmiştir (237).

*S. limbata* ve *S. sclarea* yapraklarından elde edilen uçucu yağların ve çeşitli ekstrelerin antioksidan aktiviteleri değerlendirilmiş,  $\beta$ -karoten - linoleik asit deneyinde metanol ekstrelerinin referans olarak kullanılan BHT'ye yakın aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (248).

*S. macrochlamys* metanol ekstresi ve izole edilen maddelerin antioksidan aktiviteleri DPPH, CUPRAC, süperoksit radikal süpürücü ve metal şelat yapıcı aktivite deneyleri ile değerlendirilmiş, ekstre ile beraber monoginol A ve 3 türevinin demir iyonları üzerinde yüksek metal şelat yapıcı aktivite sergiledikleri bildirilmiştir (251).

*S. multicaulis* uçucu yağının ve uçucu yağın nanoemülsiyon formunun serbest radikal süpürücü aktiviteleri DPPH testi ile değerlendirilmiştir. Nanoemülsiyon formunun normal uçucu yağla kıyasla daha yüksek aktivite gösterdiği bildirilmiştir (272).

Biri yabani biri kültür olan, *S. pisidica* toprak üstü kısımlarından hazırlanan uçucu yağların ve sulu ekstrelerin serbest radikal süpürücü ve antioksidan aktiviteleri DPPH,  $\beta$ -karoten/linoleik asit, FRAP, hidroksil radikali süpürme deneyleri ile incelenmiştir. DPPH yönteminde yabani formun sulu ekstresi daha kuvvetli aktivite göstermiştir. Tüm deneylerde uçucu yağlar sulu ekstrelerden daha aktif bulunmuştur. Yabani ve kültür bitkisinden elde edilen uçucu yağlarda FRAP deneyinde sırasıyla 100.99 ve 96.87  $\mu\text{g/mL}$  ED<sub>50</sub> değerleri, hidroksil radikali süpürme deneyinde ise 15.99 ve 13.01  $\mu\text{g/mL}$  ED<sub>50</sub> değerleri elde edildiği bildirilmiştir (286).

*S. pisidica* yapraklarından elde edilen uçucu yağ ve metanol ekstresinin radikal süpürücü etkisi DPPH testi ile değerlendirilmiştir. Ekstre ve uçucu yağın IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla 4.8 ve 6.4 mg/mL olarak bildirilmiştir (287).

Ülkemiz için endemik olan *S. poculata* toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresi ve ekstreden hareketle izole edilen ursolik asit, 5-hidroksi-7,4'-dimetoksiflavon, sirsimaritin, eupatilin, salvigenin, sklareol ve β-sitosterol bileşiklerinin antioksidan aktivitesi β-karoten soldurma, süperoksit anyon radikali süpürme ve ABTS testleri ile araştırılmıştır. Metanol ekstresi ve β-sitosterol bileşiklerinin, β-karoten soldurma deneyinde en yüksek aktiviteyi sergiledikleri, sklareol bileşiğinin ise süperoksit anyon radikali süpürme deneyinde en yüksek aktiviteyi sağladığı bildirilmiştir. ABTS deneyinde ise en yüksek aktivitenin metanol ekstresinden elde edildiği tespit edilmiştir (289).

*S. potentillifolia* toprak üstü kısımlarından elde edilen etanol ekstresi, uçucu yağ ve uçucu yağın majör bileşenlerinin antioksidan etkileri DPPH, β-karoten-linoleik asit ve demir indirgenme testleri ile araştırılmıştır. Etanol ekstresinin DPPH testinde referans olarak kullanılan BHT'ye göre daha yüksek aktivite sergilediği (IC<sub>50</sub>=69.4 µg/mL) ve β-karoten-linoleik asit deneyinde ise lipit peroksidasyonunu 30.4 µg/mL IC<sub>50</sub> değeri ile inhibe ettiği bildirilmiştir (294).

*S. sclarea* toprak üstü kısımları ve kökünden hazırlanan metanol ekstrelerinin antioksidan aktivitesi DPPH, ABTS ve tiyosiyanat testleri ile değerlendirilmiştir. Toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinin aktivitesi kök ekstresine göre DPPH (IC<sub>50</sub>=21,6 µg/mL) ve ABTS (IC<sub>50</sub>=71,1 µg/mL) deneylerinde daha yüksek bulunmuştur. Tiyosiyanat testinde ise kök ekstresinin daha aktif olduğu bildirilmiştir (300).

*S. sclarea* çiçek ve yapraklarından elde edilen uçucu yağların ve hazırlanan metanol ekstrelerinin radikal süpürücü ve antioksidan etkileri DPPH ve β-karoten/linoleik asit yöntemleri ile incelenmiştir. Deneylerde ekstrelerin orta düzey aktivite, uçucu yağların ise düşük aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (297).

*S. sclarea* tohumları ve tohumlarından elde edilen yağın antioksidan etkisi ayrı ayrı hidrofilik ve lipofilik TEAC (troloks eşdeğeri antioksidan kapasitesi) yöntemleri kullanılarak araştırılmıştır. Tohumlardan hidrofilik TEAC deneyinde 5.3 mmol troloks eşdeğeri / 100 g, yağdan ise lipofilik TEAC deneyinde 139.3 µmol α-troloks eşdeğeri / 100 g değeri elde edildiği bildirilmiştir (306).

*S. staminea*, *S. verbenaca* ve *S. virgata* türlerinden hazırlanan metanol ekstralarının antioksidan kapasiteleri DPPH ve  $\beta$ -karoten/linoleik asit deneyleri ile araştırılmıştır. DPPH deneyinde en yüksek aktivite *S. verbenaca* ekstresinden elde edilmiş, bunu sırasıyla *S. virgata* ve *S. staminea* ekstraları takip etmiştir.  $\beta$ -karoten/linoleik deneyinde ise en yüksek aktivitenin *S. verbenaca* ekstresinden elde edildiği bildirilmiştir (321).

*S. staminea* bitkisinin tüm kısımlarından elde edilen uçucu yağın serbest radikal süpürücü etkisi DPPH deneyi ile araştırılmış ve 60.4  $\mu\text{g/mL}$  IC<sub>50</sub> değeri ile yüksek aktivite sergilediği belirtilmiştir (319).

*S. staminea* Benth. kök ve toprak üstü kısımlarından hazırlanan çeşitli ekstraların DPPH, ABTS ve FRAP deneyleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Genel olarak kök ekstralarının tüm deneylerde daha yüksek aktivite gösterdiği, köklerin bütanol ve kloroform ekstralarının DPPH deneyinde referans olarak kullanılan BHT'den yüksek aktivite gösterdiği ifade edilmiştir (320).

*S. suffruticosa* toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol, kloroform ve petrol eteri ekstralarından izole edilen bileşiklerin (lupeol,  $\beta$ -sitosterol, stigmasterol, kafeik asit ve 1-feruloil- $\beta$ -D-glikopiranoz) serbest radikal süpürücü etkileri DPPH metodu ile değerlendirilmiş ve 12  $\mu\text{g/mL}$  IC<sub>50</sub> değeri ile kafeik asidin en yüksek aktiviteyi sağladığı bildirilmiştir (324).

*S. syriaca* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağ ile toprak üstü kısımlarından hazırlanan n-hekzan, diklorometan ve metanol ekstralarının DPPH yöntemi ile serbest radikal süpürücü ve FRAP yöntemi ile demir indirgenme testi üzerindeki etkileri çalışılmış ve uçucu yağın her iki deneyde de yüksek aktivite sergilediği bildirilmiştir (329).

*S. syriaca* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın ve metanol ekstresinin etkisi DPPH, metal şelasyon, süperoksit radikal süpürücü aktivite ve  $\beta$ -karoten/linoleik asit deneyleri ile değerlendirilmiştir. Metanol ekstresinin tüm deneylerde kayda değer düzeyde bir aktivite sağladığı bildirilmiştir (331).

*S. tomentosa*'dan elde edilen uçucu yağ ve değişen polaritede solvanlar kullanılarak elde edilen ekstralar üzerinde, DPPH ve  $\beta$ -karoten/linoleik asit metotlarından yararlanarak antioksidan aktivite çalışmaları yapılmıştır. Sulu metanol ekstresi her iki

antioksidan testinde de diğer ekstrelelere nazaran daha yüksek aktivite gösterirken, apolar ekstrelerde ve uçucu yağda zayıf aktivite gözlenmiştir. Sulu metanol ekstresinden elde edilen aktivite sonuçlarının referans olarak kullanılan sentetik antioksidan BHT'nin değerlerine yakın olması dikkat çekmiştir (334).

*S. trichoclada* ve *S. verticillata* toprak üstü kısımlarından hazırlanan kloroform, aseton, metanol, bütanol ve sulu ekstrelerin serbest radikaller üzerindeki etkisi DPPH deneyi ile araştırılmış, polar ekstrelerin yüksek aktivite sergilediği bildirilmiştir (339).

*S. trichoclada* toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinin ve ekstreden izole edilen bileşiklerin serbest radikaller üzerindeki etkisi DPPH ve  $\beta$ -karoten soldurma deneyleri ile incelenmiştir. Referans olarak kullanılan BHT'den daha yüksek aktivite sergileyen rozmarinik asit hariç, denenen diğer örneklerin DPPH deneyinde anlamlı bir aktivite oluşturamadığı belirtilmiştir.  $\beta$ -karoten soldurma testin de ise ekstrenin ve saf maddelerin orta derece etkili olduğu bildirilmiştir (340).

*S. verticillata* subsp. *amasica* ve *S. verticillata* subsp. *verticillata* bitkilerinden hazırlanan metanol ekstrelerinin radikal süpürücü ve antioksidan etkileri DPPH ve  $\beta$ -karoten/linoleik asit yöntemleri ile incelenmiştir. Her iki deneyde de *S. verticillata* subsp. *verticillata*'nın *S. verticillata* subsp. *amasica*'dan daha yüksek etkili olduğu bildirilmiştir (348).

*S. virgata* toprak üstü kısımlarından hazırlanan hekzan, etil asetat, metanol, sulu metanol (%50) ve sulu ekstrelerin DPPH ve linoleik asit peroksidasyon deneyleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. DPPH deneyinde polar ekstrelerin, linoleik asit peroksidasyonu deneyinde ise apolar ekstrelerin daha etkili olduğu vurgulanmıştır (350).

*S. virgata* toprak üstü kısımlarından çiçeklenme öncesi ve çiçeklenme döneminde elde edilen uçucu yağların DPPH yöntemi ile serbest radikal süpürücü ve FRAP yöntemi ile de demir indirgeyici antioksidan gücü araştırılmıştır. DPPH deneyinde IC<sub>50</sub> değeri 22.12-24.45 mg/mL aralığında belirtilmişken, FRAP deneyinde aktivite aralığı 26.84-28.46  $\mu$ M kersetin eşdeğeri/g kuru drog olarak belirtilmiştir (354).

Benzer *in vitro* yöntemlerle tasarlanan bir diğer çalışmada Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden temin edilen 8 *Salvia* türünden hazırlanan metanol ekstrelerinin DPPH ve  $\beta$ -karoten/linoleik deneyleri üzerindeki etkisi araştırılmış ve her iki deneyde de en yüksek aktivitenin *S. verticillata* ekstresinden elde edildiği bildirilmiştir (369).

Ülkemizde yetişen 14 *Salvia* türünün toprak üstü ve/veya köklerinin diklorometan, etil asetat ve etanol ekstralarının DPPH radikal süpürücü ve FRAP deneyleri ile aktiviteleri değerlendirilmiştir. En yüksek aktivitenin *S. cryptantha* toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanol ekstresinde görüldüğü belirtilmiştir (368).

Ülkemizde yetişen 16 *Salvia* türüne ait etil asetat ve metanol ekstralarının DPPH, FRAP ve metal şelatlama deneyleri ile *in vitro* antioksidan/serbest radikal süpürücü etkileri araştırılmıştır. Metanol ekstralarının DPPH ve FRAP deneylerinde yüksek aktivite sergilediği bildirilmiştir (413).

Türkiye’de yetişen 55 *Salvia* türü üzerinde yürütülen bir çalışmada, bitkilerden hazırlanan diklorometan, etil asetat ve metanol ekstralarının DPPH ve demir şelatlama kapasitesi yöntemleri ile serbest radikal süpürücü etkileri değerlendirilmiştir. DPPH deneyinde ekstraların çoğu belirgin radikal süpürücü aktivite gösterirken, demir şelatlama kapasitesi üzerinde sadece *S. cilicica*’dan elde edilen diklorometan ve etil asetat ekstralarının bir miktar aktivite gösterdiği dikkati çekmiştir (374).

#### **2.3.2.6. Antiülserojenik Aktivite**

*S. fruticosa*’nın toprak üstü kısımlarından hazırlanan kloroform, etanol, bütanol, sulu ekstraların sıçanlar üzerindeki antiülserojenik etkisi, asetil salisilik asitle oluşturulan deneysel peptik ülser yöntemi üzerinde test maddeleri oral olarak 25 mg/kg dozda uygulanarak araştırılmıştır. Tüm ekstraların asetil salisilik asitten daha düşük etki gösterdiği tespit edilmiştir (387).

#### **2.3.2.7. Hemostatik ve Antipiretik Etki**

*S. aethiopsis* köklerinden izole edilen atipinon ve iki yarı sentetik türevinin antipiretik aktiviteleri ve kanama süresi üzerine etkileri *in vivo* yöntemlerle araştırılmıştır. Bileşiklerden antipiretik etkinin elde edilemediği belirtilmiştir. Atipinon ve bir yarı sentetik türevinin kanama süresi üzerinde referans olarak kullanılan bileşiklere benzer ya da biraz daha yüksek etkinin elde edildiği bildirilmiştir (382).

#### **2.3.2.8. İnsektisit ve Repellent Aktivite**

Antalya’da toplanan 4 *Salvia* türünün (*S. argentea*, *S. sclarea*, *S. syriaca*, *S. tomentosa*) toprak üstü kısımlarından hazırlanan hekzan ekstralarının *Culex pipiens* üzerindeki larva öldürücü aktivitesi değerlendirilmiştir. Denenen türlerden en yüksek

aktiviteyi *S. tomentosa*, en düşük aktiviteyi ise *S. syriaca* ekstresinin gösterdiği tespit edilmiştir (414).

*S. fruticosa* türünden elde edilen uçucu yağın ve majör bileşiklerinin zeytin meyvesi sineği *Bactrocera oleae* üzerindeki insektisit etkisi ve *Drosophila melanogaster* üzerindeki genotoksik aktiviteleri araştırılmıştır. Uçucu yağın majör bileşikleri arasında 1,8-sineol *B. oleae* üzerinde en toksik aktivite gösteren bileşik olarak belirtilmiştir. *D. melanogaster* üzerinde ise uçucu yağ, 1,8-sineol ve tuyon genotoksik etki göstermediği, kafurun mutajenik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (415).

*S. hydrangea* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın içeriği belirlenerek insektisit aktivitesi, buğday üzerinde en çok görülen zararlı türleri olan *Sitophilus granarius* ve *Tribolium confusum* üzerinde incelenmiştir. Uçucu yağ 40 µL miktarda kullanıldığında ve 96 saat bekletildiğinde *S. granarius* ve *T. confusum* üzerinde sırasıyla %68-%75 ölüm oranı sağladığı tespit edilmiştir (416).

*S. hydrangea*, *S. nemorosa*, *S. multicaulis* ve *S. sclarea* uçucu yağlarının insektisit etkisi *Sitophilus granarius* (L.) üzerinde denenmiştir. En yüksek aktivitenin *S. hydrangea* uçucu yağından elde edildiği bildirilmiş, *S. multicaulis* uçucu yağının ise düşük aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. *S. nemorosa* ve *S. sclarea* uçucu yağlarında ise herhangi bir insektisit aktivite elde edilemediği gözlenmiştir (417).

*S. sclarea* toprak üstü kısımlarından elde edilen sulu ekstrenin %0.1'lik ve %0.2'lik konsantrasyonları hazırlanarak beyaz sinek (*Trialeurodes vaporariorum*) zararlısı üzerindeki toksik etkisi araştırılmış ve %0.1'lik konsantrasyonda %57 ölüm oranı sağladığı bildirilmiştir (418).

*S. sclarea* yapraklarından elde edilen uçucu yağın repellent aktivitesi *Aedes albopictus* üzerinde araştırılmıştır. Uçucu yağın belirgin repellent aktivite sağladığı tespit edilmiş ve 3.6 ile 64.2 dk arasında repellent etki gösterdiği bildirilmiştir (419).

*S. tomentosa* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın içeriği belirlenerek *Acanthoscelides obtectus* ve *Tribolium castaneum* yetişkin zararlıları üzerinde insektisit aktivitesi denenmiştir. Uçucu yağ belirlenen miktarlarda filtre kağıda damlatıldıktan sonra 300 mL hacimdeki bir cam kavanozun dibine yerleştirilmiştir. Uçucu yağ *A. obtectus* için 25-150 µl/L hava, *T. castaneum* için 25-200 µl/L hava olacak şekilde uygulanmış ve 24 saat bekletilmiştir. *A. obtectus* için 50 µl/L'nin, *T.*

*castaneum* 'da ise daha yüksek miktarın (150 ve 200 µl/L) çalışılan zararlılar için öldürücü olduğu belirlenmiştir (335).

Lamiaceae familyasına ait bazı bitkilerden elde edilen uçucu yağların fumigan etkileri pirinç zararlısı olan *Sitophylus oryzae* üzerinde denenmiştir. Yetişkin zararlılar üzerinde en yüksek aktiviteyi ( $LD_{50} = 4.4 \mu\text{L/L}$  hava) sergileyen uçucu yağlardan biri *S. pomifera* subsp. *calycina* (Sm.) Hayek olarak tespit edilmiştir. Ayrıca *S. fruticosa* uçucu yağının da yüksek toksisite ( $LD_{50} = 7.4 \mu\text{L/L}$  hava) gösterdiği bildirilmiştir (420).

### 2.3.2.9. Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Aktivite

*S. amplexicaulis* köklerinden elde edilen aseton ekstresi ve bundan izole edilen saf maddelerin, kan basıncı ve nabız üzerindeki muhtemel etkileri sıçanlarda incelenmiştir. Test numuneleri 8.4 mg/kg dozda intravenöz olarak uygulanmıştır. Aseton ekstresi, 7-okso-abieta-9,12,14-trien, feruginol ve stigmast-4-en-3-onun uygulanan yöntemde vazodepresör etki gösterdikleri tespit edilmiştir. 7-okso-abieta-9,12,14-trien maddesinin kan basıncını 27-30 dakikada düşürdüğü ve bu etkinin 1 saat sürdüğü belirlenerek, en aktif bileşik olduğu ifade edilmiştir (140).

*S. brachyantha* toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinin oksidatif kardiyak hücre hasarı üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Sıçan kalbi hücre hattı (H9C2) üzerinde 100 µg/mL konsantrasyonda 24 saat önceden uygulandığında hücre hasarını ve ksantin/ksantin oksidaz ile indüklenen antioksidan enzimlerin artan aktivitesini belirgin olarak önlediği tespit edilmiştir. Ekstrenin 24 saat ön uygulanmasından sonraki ksantin/ksantin oksidaz ile indüklenen reaktif oksijen ve hücre ölümü artışının doz bağımlı olarak önlediği bildirilmiştir (421). Ulubelen ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada, *S. eriophora* köklerinden elde edilen aseton ekstresinin yanı sıra, ekstreden izole edilen bazı maddeler test edilmiş ve ekstre ile beraber 4,14-dihidroksisaprotiokinon, atiopinon, feruginol, 4,12-dihidroksisapriparakinon ve 6,7-dehidroroylanon kardiyolojik aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir. Bunlardan 4,12-dihidroksisapriparakinonun 2 saat boyunca olarak kan basıncını 39 mmHg düşürerek en aktif madde olduğu belirtilmiştir. Aseton ekstresi ile atiopinon, feruginol, ve 4,12-dihidroksisapriparakinonun pozitif referans olarak kullanılan propranolol ve fentolamin kadar kan basıncını düşürdüğü tespit edilmiştir (197).

Anwar ve arkadaşları, *S. fruticosa* yapraklarından hazırladıkları etanol ekstresinin sıçanlarda torasik aort halkası üzerine etkisini incelemiştir. Ekstrenin doza bağımlı olarak



nitrik oksit üretimini arttırdığı ve endotel bütünlüğü bozulmamış halkaları rahatlattığı tespit edilmiştir. Endotel soyulduğunda, arteriyel gevşemenin belirgin olarak azaldığı bildirilmiştir (422).

*S. sclarea* uçucu yağının kronik hareket kısıtlaması stresi ile oluşturulan endotel disfonksiyonu üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Uçucu yağ %20'lik derişimde i.p. olarak uygulandıktan sonra sistolik kan basıncı ve nabızı referans ilaç olan nifedipine benzer seviyede düşürmüştür. Ayrıca serum kortikosteron ve MDA (malondialdehit) seviyelerini azaltmıştır. Aynı zamanda, uçucu yağın nitrik oksit üretimini ( $p<0.001$ ) ve eNOS (endotelyal nitrik oksit sentaz) ekspresyon seviyesini arttırdığı ( $p<0.001$ ) ve sıçanlarda aort halkasını rahatlattığı bildirilmiştir (423).

Ulubelen ve arkadaşları, *S. syriaca* köklerinden elde ettikleri aseton ekstresi ve bundan izole ettikleri bazı maddelerin sıçanlarda arteriyel kan basıncı ve nabız üzerindeki etkilerini test etmiştir. Aseton ekstresi 8.4 mg/kg dozda, saf maddeler 0.05 mg/kg dozda intravenöz olarak uygulanmıştır. Ekstre, feruginol ve 3 $\beta$ -hidroksistigmast-5-en-7-onun kan basıncını referans olarak kullanılan regitin ve propranolol kadar azalttığı belirtilmiştir (326).

*S. verbenaca* toprak üstü kısımlarından hazırlanan alkol ekstresi ile ekstreden hareketle izole edilen çeşitli bileşiklerin antihipertansif etkisi normal sıçanlar üzerinde denenmiştir. Ekstrenin kan basıncını 36 mmHg düşürdüğü, 5-hidroksi-3,4',7-trimetoksiflavonun 30 mmHg düşme ile saf maddeler içinde en etkili olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar ekstrenin etkisini, içerikte bulunan maddelerin sinerjik etkisi ile açıklamışlardır (342).

#### **2.3.2.10. Nöroprotektif Etki**

*S. aristata* kökünden hazırlanan metanol ekstresinin nöroprotektif etkisi, insan dopaminerjik SH-SY5Y hücreleri kullanılarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile indüklenen oksidatif stres yönteminde araştırılmıştır. Deneyde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile oluşturulan apoptozun ekstre önlediği belirtilmiştir (409).

Makedonya'dan toplanan *S. amplexicaulis* toprak üstü kısımlarından hazırlanan su ve etanol ekstralarının AChE ve tirozinaz enzimi üzerindeki inhibisyon etkileri incelenmiştir. Ekstrelerin AChE üzerinde referans olarak kullanılan galantamine kıyasla

daha düşük aktivite sergilediği belirtilmişken, tirozinaz enzimi üzerinde ise referans olarak kullanılan kojik aside göre daha yüksek aktivite elde edildiği bildirilmiştir (141).

Ülkemizde yetişen 10 farklı *Salvia* türünün (*S. ballsiana*, *S. cyanescens*, *S. divaricata*, *S. hydrangea*, *S. kronenburgii*, *S. macrochlamys*, *S. nydeggeri*, *S. pachystachys*, *S. pseudeuphratica* ve *S. russellii*) toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağların *in vitro* asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz aktiviteleri araştırılmıştır. Tüm uçucu yağların AChE üzerinde inhibisyon sergilediği gözlenmiştir. En yüksek aktiviteyi sağlayan türler *S. pseudeuphratica*, *S. hydrangea* ve *S. divaricata* olarak belirlenmiş ve IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla 26.00, 40.0 ve 64.68 µg/mL olarak tespit edilmiştir (161).

*S. blepharochlaena*, *S. euphratica* var. *leiocalycina* ve *S. verticillata* subsp. *amasica* türlerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan diklorometan, metanol ve su ekstralarının asetil kolinesteraz (AChE), butiril kolinesteraz (BChE) ve tirozinaz enzimleri üzerindeki inhibisyon etkileri araştırılmıştır. Kolinesteraz enzimleri üzerinde de en yüksek aktivitelerin diklorometan ekstralarından elde edildiği, en aktif bitkinin *S. euphratica* var. *leiocalycina* olduğu bildirilmiştir. Tirozinaz enzimi üzerinde ise en yüksek aktiviteyi *S. verticillata* subsp. *amasica*'nın sulu ekstresinin gösterdiği belirtilmiştir (165).

*S. cadmica* toprak üstü kısımlarından elde edilen etil asetat, metanol ve sulu ekstralarının antikolinesteraz aktiviteleri AChE ve BChE enzimleri üzerindeki inhibisyon etkisi araştırılmıştır. Her iki enzim üzerinde de herhangi bir inhibitör etkinin elde edilemediği bildirilmiştir (172).

Tel ve arkadaşları, *S. chionantha* toprak üstü kısımlarında elde edilen uçucu yağ ve hekzan ekstralarının AChE ve BChE üzerindeki etkilerini araştırmış, 0.5 mg/mL konsantrasyonda uçucu yağın AChE ve BChE üzerinde sırasıyla %56.7 ve %41.7, ekstrenin sadece BChE üzerinde %63.1 inhibisyon sağladığı bildirilmiştir (186).

Ülkemiz için endemik bir tür olan *S. chrysophylla* toprak üstü kısımlarından diklorometan ekstresi hazırlanarak izole edilen bileşiklerin (sklareol, β-sitosterol, salvigenin, oleanolik asit ve ursolik asit) antikolinesteraz aktiviteleri Ellman deneyi ile AChE ve BChE enzimleri üzerinde araştırılmıştır. Sklareol her iki enzim üzerinde de dikkate değer inhibitör aktivite sergilerken, oleanolik ve ursolik asidin AChE üzerinde selektif etki gösterdikleri belirtilmiştir (187).

Yine ülkemiz için endemik bir tür olan *S. chrysophylla* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın *in vitro* antikolinesteraz aktivitesi 125, 250, 500 ve 1000 µg/mL konsantrasyonlarda AChE ve BChE enzimleri üzerinde Ellman metodu ile değerlendirilmiştir. Uçucu yağ 1 mg/mL konsantrasyonda AChE üzerinde %52.5 inhibisyon ile hafif aktivite, BChE üzerinde ise %76.5 inhibisyon ile orta düzeyde aktivite gösterdiği tespit edilmiş ve IC<sub>50</sub> değerleri AChE ve BChE üzerinde sırasıyla 838.8 ve 96.6 µg/mL olarak saptanmıştır (188).

*S. dicroantha*, *S. verticillata* subsp. *amasiaca* (Freyn & Bornm.) ve *S. wiedemannii* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağların antikolinesteraz aktiviteleri değerlendirilmiştir. *S. wiedemannii* uçucu yağının AChE üzerinde %55.95, BChE üzerinde ise %50.97 inhibisyon sağladığı, diğer yağların ise her iki enzim üzerinde aktivite sağlayamadığı bildirilmiştir (195).

*S. fruticosa* bitkisinin tüm kısımlarından hazırlanan metanol ekstresi, bu ekstreden hazırlanan hekzan ve diklorometan fraksiyonları, hekzan fraksiyonundan izole edilen bazı maddeler, *S. fruticosa* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağ ve *S. fruticosa* mazısından elde edilen hekzan ekstresinin antikolinesteraz aktiviteleri 25, 50, 100, 200 µg/mL konsantrasyonlarında AChE ve BChE enzimleri üzerinde Ellman tarafından geliştirilen spektrofotometrik yöntem ile belirlenmiştir. Her iki enzimde de en yüksek inhibisyon 200 µg/mL konsantrasyonda metanol ekstresinden elde edilmiştir. Bunu mazılardan elde edilen hekzan ekstresi takip etmiştir. İzole edilen maddelerden ise en yüksek aktiviteyi 200 µg/mL konsantrasyonda 3-asetilsitosterol %69.09 (AChE) ve %65.06 (BChE) inhibisyon yüzdesiyle sergilemiştir (207).

Ülkemizde 3 farklı lokaliteden toplanan *S. fruticosa* örnekleri ile bir kültür örneğinin diklorometan, etil asetat ve etanol ekstralarının yanı sıra kültür örneğinin uçucu yağının antikolinesteraz aktiviteleri (AChE ve BChE enzimleri üzerinde) Ellman yöntemi ile belirlenmiştir. Test materyalleri arasında en yüksek aktivite AChE üzerinde %49.12 inhibisyon ile kültür bitkisinin uçucu yağından elde edilmiştir. Ekstreler arasında en yüksek aktivitenin görüldüğü kültür bitkisinin diklorometan ekstresi (AChE %35.97) fraksiyonlanmıştır. En aktif fraksiyonun AChE üzerinde %84.04, BChE üzerinde %40.62 inhibisyon sağladığı tespit edilmiş, H<sup>1</sup> NMR spektrumuna göre terpen türevlerinden oluşabileceği belirtilmiştir (412).

*S. fruticosa* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın ve majör bileşiklerinin antikolinesteraz aktivitesi Ellman metodu ile araştırılmıştır. Uçucu yağın zamana bağlı olarak BChE inhibisyonunu arttırdığı belirlenmiştir. IC<sub>50</sub> değerinin 0.15 mg/mL'den 90 dk'da 0.035 mg/mL'ye düştüğü gözlenmiştir. Majör bileşikler BChE üzerinde aktif olmaması nedeniyle sinerjik etkinin söz konusu olduğu ileri sürülmüştür (424).

*S. fruticosa* toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanol ve sulu ekstralarının AChE üzerindeki etkisi incelenmiştir. Referans olarak kullanılan galantamine göre, ekstraların düşük aktivite sergilediği bildirilmiştir (208).

*S. glutinosa* kökünden izole edilen tanshinon IIa, kriptotanshinon, tanshinon I, 1,2-dihidrotanshinon, izotanshinon II, 15,16-dihidrotansinon IIa ve 1(S)-OH-tanshinon IIa bileşiklerinin kolinesteraz aktivitesi değerlendirilmiştir. Tüm bileşiklerin BChE üzerinde referans olarak kullanılan galantamine kıyasla daha yüksek veya yakın aktivite sergiledikleri gözlenmiş, sadece 15,16-dihidrotansinon IIa bileşiğinin AChE üzerinde diğerlerinden düşük ve orta düzeyde bir aktivite sağladığı bildirilmiştir (218).

Ülkemiz için endemik olan *S. poculata* toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresi ve ekstreden hareketle izole edilen maddelerin ursolik asit, 5-hidroksi-7,4'-dimetoksiflavon, sirsimaritin, eupatilin, salvigenin, sklareol ve  $\beta$ -sitosterol bileşiklerinin *in vitro* antikolinesteraz aktiviteleri 25, 50, 100, 200  $\mu$ M konsantrasyonda AChE ve BChE enzimleri üzerinde Ellman tarafından geliştirilen spektrofotometrik yöntem ile belirlenmiştir. AChE üzerinde sadece ursolik asit aktivite göstermiştir (200  $\mu$ M konsantrasyonda %54.26 inhibisyon). BChE üzerinde ise yine 200  $\mu$ M konsantrasyonda en yüksek inhibitör etkiyi ursolik asit (%70.80 inhibisyon), metanol ekstresi (%55.59), sirsimaritin (%50.31) ve öpatilin (%45.27) göstermiştir (289).

*S. potentillifolia* toprak üstü kısımlarından elde edilen etanol ekstresi, uçucu yağ ve uçucu yağın majör bileşenlerinin antikolinesteraz aktiviteleri AChE ve BChE enzimleri üzerindeki inhibitör etkileri ile belirlenmiştir. Uçucu yağın 200  $\mu$ M konsantrasyonda BChE üzerinde anlamlı bir inhibisyon gösterdiği (%65.7) ve denenen maddeler arasında en etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. AChE üzerinde ise en yüksek aktiviteyi uçucu yağın majör bileşenlerinde olan  $\alpha$ -pinen sağlamıştır (200  $\mu$ M konsantrasyonda %86.2 oranında inhibisyon ve IC<sub>50</sub>=81.7  $\mu$ M). Diğer majör madde olan  $\beta$ -pinen ise herhangi bir aktivite sergileyememiştir (294).

*S. syriaca* köklerinden hazırlanan aseton ekstresinden hareketle izole edilen bileşiklerin (ursolik asit, korosolik asit,  $\beta$ -sitosterol, daukosterol ve urs-12-en- 2 $\alpha$ ,3 $\beta$ -diol) AChE enzimi üzerindeki inhibitör etkisi *in vitro* olarak çalışılmıştır. Deney sonucuna göre  $\beta$ -sitosterol ve daukosterolün AChE üzerinde yüksek bir inhibisyon (IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla 24.1 ve 34.3  $\mu$ g/mL) gösterdiği belirtilmiştir (327).

*S. syriaca* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağ ile *n*-hekzan, diklorometan ve metanol ekstresinin antikolinesteraz (AChE ve BChE) ve tirozinaz enzimleri üzerindeki inhibitör etkisi araştırılmıştır. Test numuneleri içerisinde en yüksek antikolinesteraz aktiviteyi diklorometan ekstresinin (AChE ve BChE üzerinde sırasıyla 1.08 ve 1.10  $\mu$ g/mL IC<sub>50</sub> değerleri ile) gösterdiği, tirozinaz enzimi üzerinde herhangi bir aktivite elde edilemediği bildirilmiştir. (329).

*S. trichoclada*, *S. verticillata* ve *S. fruticosa* toprak üstü kısımlarından hazırlanan çeşitli ekstrelerin AChE üzerindeki etkileri Ellman yöntemi ve kobay ileumu üzerinde araştırılmıştır. Majör madde olarak tespit edilen rozmarinik asidin AChE üzerindeki aktivitesi ise kobay ileumu ve *in silico* olarak moleküler modelleme yöntemiyle araştırılmıştır. AChE enzimi üzerinde en güçlü inhibisyonu *S. trichoclada* metanol ekstresi sağlamıştır. Aynı ekstre ve rozmarinik asitle izole kobay ileumu üzerinde belirgin kasılmalar elde edilmiştir. Rozmarinik asidin moleküler modelleme sonuçları AChE üzerinde yüksek afinite sergilediğini göstermiştir (425).

*S. trichoclada* toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinin ve ekstreten izole edilen bileşiklerin antikolinesteraz aktivitesi incelenmiştir. Metanol ekstresinin orta derece AChE inhibitör aktivitesine sahip olmasına rağmen, izole edilen bileşiklerden lupeol, glakidon, oleanolik asit, ursolik asit, apigenin-7-*O*-ramnozid ve rozmarinik asidin doza bağımlı yüksek bir inhibitör aktivite sergilediği belirtilmiştir. Bunların arasında AChE enzimi üzerinde en yüksek inhibisyona sahip bileşiğin apigenin-7-*O*-ramnozid olduğu, BChE üzerinde ise aktivitesinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (340).

14 *Salvia* türünden hazırlanan petrol eteri, kloroform, etil asetat ve metanol ekstresininin 0.2 ve 1 mg/mL konsantrasyonlarındaki *in vitro* antikolinesteraz aktivitesi AChE ve BChE enzimleri üzerindeki inhibitör etkisi ile değerlendirilmiştir. 0.2 mg/mL konsantrasyonundaki ekstrelerin çoğu AChE üzerinde herhangi bir aktivite sergilemezken, kloroform ekstresininin BChE üzerinde kayda değer aktivite gösterdiği

(%47.7 ile %74.7 arasında inhibisyon) belirlenmiştir. AChE enzimi üzerinde 1 mg/mL konsantrasyonda en yüksek aktiviteyi gösteren ekstralar *S. albimaculata* petrol eteri (%89.4) ile *S. cyanescens* kloroform ekstraları (%80.2) olarak bulunmuştur. BChE üzerinde ise *S. frigida* ve *S. migrostegia*'nın etil asetat ekstraları, *S. candidissima* ssp. *occidentalis* ve *S. ceratophylla*'nın kloroform ekstraları ve *S. cyanescens*'in petrol eteri ekstresinin (sırasıyla %92.2, %89.6, %91.1, %91.3 ve %91.8 inhibisyon) en aktif ekstralar olduğu tespit edilmiştir (408).

Topçu ve arkadaşları 14 *Salvia* türünün toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanol veya metanol ekstralarının antikolinesteraz aktivitelerini AChE ve BChE enzimleri üzerinde Ellman yöntemi ile araştırmışlardır. En kuvvetli aktivitenin *S. staminea* metanol ekstresinde (200 µg/mL konsantrasyonda) elde edilmiştir (AChE %55.17, BChE %79.75). *S. staminea* metanol ekstresinden hareketle izole edilen maddelerin de 200 µM konsantrasyonda antikolinesteraz aktiviteleri değerlendirilmiş, feruginol ve taksodin en etkili bileşikler olarak belirlenmiştir. Bu iki bileşik farklı konsantrasyonlarda test edilerek BChE üzerinde ki IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla 7.73 ve 10.52 µM olarak tespit edilmiştir (426). Benzer bir çalışma Orhan ve arkadaşları tarafından da yapılmış, yine ülkemizde doğal olarak yetişen 14 *Salvia* türünün toprak üstü ve/veya köklerinden hazırlanan diklorometan, etil asetat ve etanol ekstralarının AChE ve BChE aktiviteleri değerlendirilmiştir. En yüksek aktivitenin, *S. cryptantha* toprak üstü kısımlarının etanol ve diklorometan ekstralarından elde edildiği tespit edilmiştir (368).

Orhan ve arkadaşlarının yayımladığı bir çalışmada, 16 *Salvia* türüne ait etil asetat ve metanol ekstralarının AChE, BChE, lipoksijenaz ve tirozinaz enzimleri üzerindeki etkileri araştırılmış ve zayıf antitirozinaz ve antikolinesteraz inhibisyonu gösterdikleri belirlenmiştir. Lipoksijenaz enzimi üzerinde ise 100 µg/mL konsantrasyonda *S. sericeotomentosa* var. *hatayica* Celep & Doğan etil asetat ekstresinin %74.21, *S. cerino-pruinosa* var. *cerino-pruinosa* etil asetat ekstresinin %67.07, *S. freyniana* metanol ekstresinin %66.07 inhibisyon sağladığı bildirilmiştir (413).

Ülkemizdeki *Salvia* türlerinden 28'i endemik olmak üzere 55'inin diklorometan, etil asetat ve metanol ekstralarının AChE enzimi üzerindeki inhibitör aktiviteleri 25, 50 ve 100 µg/mL konsantrasyonlarında araştırılmıştır. Toplam 165 ekstre içerisinde en yüksek aktiviteyi *S. fruticosa* diklorometan ekstresinin 100 µg/mL konsantrasyonda

%51.07 inhibisyon sağladığı tespit edilmiştir. Metanol ekstralarının ise denenilen tüm konsantrasyonlarda hiçbir aktivite gösteremedikleri belirlenmiştir (374).

### 2.3.2.11. Sitotoksik, Genotoksik, Antiproliferatif ve Benzeri Aktiviteler

*S. absconditiflora* toprak üstü kısımlarından hazırlanan sulu ekstresinin meme kanseri üzerindeki antiproliferatif özellikleri araştırılmıştır. *In vitro* çalışmalar meme kanseri hücre hatları (MCF-7, MDA-MB-468 ve MDA-MB-231) üzerinde tripan mavisi boyama ve MTT testleri ile gerçekleştirilmiştir. *In vivo* çalışmalar ise dişi sıçanlarda dimetil benzantrasen (DMBA) ile oluşturulan tümör üzerinden yürütülmüştür. Ekstrenin üç hücre hattında da sitotoksik aktivite sağladığı belirlenmiştir. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada ise, ekstre uygulanan grubun uygulanmayan gruba göre tümör hacmini %38 oranında inhibe ettiği tespit edilmiştir (427).

*S. absconditiflora* yapraklarından hazırlanan sulu ekstrenin meme kanseri üzerindeki etkisi *in vitro* tripan mavisi boyama ve XTT (2,3-Bis(2-metoksi-4-nitro-5-sulfenil)-2H-tetrazolyum) testleri ile MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hatları üzerinde araştırılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda sulu ekstrenin hücre hatlarında gelişimi doza bağımlı olarak engellediği tespit edilmiştir (127).

*S. aethiopsis* köklerinden izole edilen atropinin KB insan kanser hücreleri üzerinde sitotoksik aktivite gösterdiği belirlenmiş ve ED<sub>50</sub> değeri 0.62 µg/mL olarak bildirilmiştir (400).

*S. aethiopsis* ve *S. ceratophylla* toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ve etil asetat ekstralarının antiproliferatif etkileri NIH/3T3 hücrelerinde MTT testi ile değerlendirilmiştir. Etil asetat ekstralarının metanol ekstralarından daha aktif olduğu gözlenmiştir. En güçlü sitotoksik etkinin *S. aethiopsis* etil asetat ekstresinden elde edildiği bildirilmiştir (138).

Ülkemizde de yetişen 7 *Salvia* türünün (*S. aethiopsis*, *S. atropatana*, *S. limbata*, *S. nemorosa*, *S. sclarea*, *S. syriaca* ve *S. xanthocheila*) toprak üstü kısımlarından hazırlanan diklorometan, metanol ve %80 metanol ekstralarının sitotoksik etkileri 3 kanser hücre hattında (HL60, K562 ve MCF-7) MTT testi ile değerlendirilmiştir. *S. limbata* ve *S. aethiopsis* diklorometan ve metanol ekstralarının denenilen hücre hatları üzerindeki sitotoksik aktiviteleri kayda değer olarak değerlendirilmiştir (370).

Makedonya'dan toplanan *S. amplexicaulis* toprak üstü kısımlarından hazırlanan su ve etanol ekstrelerinin insan kanser HCT-116 hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri incelenmiştir. Sulu ekstrenin etanol ekstresinden daha aktif olduğu gözlenmekle beraber, referans olarak kullanılan 5-florourasil'e kıyasla çok zayıf aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (141).

*S. amplexicaulis*, *S. aucheri*, *S. brateata*, *S. candidissima*, *S. cassia*, *S. eriophora*, *S. heldreichiana*, *S. hypargeia*, *S. napifolia*, *S. pilifera*, *S. recognita*, *S. staminea*, *S. syriaca*, *S. tomentosa*, *S. triloba* türlerinin sitotoksik aktivitesi ovaryum kanseri hücre hatlarında (A2780) test edilmiştir. En yüksek aktivitenin elde edildiği bitki olan *S. hypargeia* üzerinden biyoaktivite ile yönlendirilen fraksiyonlama çalışmaları yapılarak 4 abietan tipi diterpen, 2 triterpen ve yağ asidi karışımı (%51.6 palmitik asit, %6.4 palmitoleik asit) izole edilmiştir. İzole edilen 6-hidroksisalvinolon ve demetilkriptojapanol sırasıyla 3.9 ve 1.2 µg/mL IC<sub>50</sub> değerleriyle, yağ asidi karışımı ise 0.6 µg/mL IC<sub>50</sub> değerleriyle A2780 hücre hatlarında en yüksek aktiviteyi sağlayan örnekler olarak belirlenmiştir (236).

*S. atropatana*, *S. hydrangea*, *S. xanthocheila*, *S. macrosiphon*, *S. glutinosa*, *S. sclarea*, *S. ceratophylla* türlerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstrelerinin antiproliferatif etkisi, *in vitro* SRB (sülforodamin B) deneyi ile bazı kanser hücre hatlarında (C32, ACHN, COR-L23, A375, Caco-2, Huh-7D12, A549, MCF-7, LNCaP) araştırılmıştır. *S. ceratophylla* ekstresi, C32 hücreleri üzerinde (IC<sub>50</sub>= 20.8 µg/mL), *S. glutinosa* ise ACHN hücre hattında (IC<sub>50</sub>= 29.5 µg/mL) en yüksek sitotoksikite göstermiştir (410).

*S. blepharochlaena*, *S. euphratica* var. *leiocalycina* ve *S. verticillata* subsp. *amasica* türlerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan diklorometan, metanol ve su ekstrelerinin sitotoksik aktiviteleri A-549 ve MCF-7 hücre hatları üzerinde araştırılmıştır. *S. euphratica* var. *leiocalycina*'dan elde edilen diklorometan ekstresinin en yüksek aktiviteyi sergilediği bildirilmiştir (165).

*S. bracteata* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın antiproliferatif aktivitesi M14 insan melanoma hücrelerine karşı MTT, LDH (laktat dehidrojenaz) ve COMET deneyi ile değerlendirilmiştir. Uçucu yağın apoptozu tetikleyerek kanser hücrelerinin gelişimini inhibe ettiği belirtilmiştir (170).



*S. caespitosa* ve *S. staminea* türlerinden hazırlanan metanol ekstralarının kornea hücreleri üzerindeki sitotoksik aktivitesi agar difüzyon testi ile araştırılmış ve *S. staminea* ekstresinin 16 mg/mL konsantrasyonda herhangi bir sitotoksik etki göstermediği bildirilmiştir (402).

Ülkemizde de doğal olarak yetişen 7 *Salvia* türünün (*S. ceratophylla*, *S. fruticosa*, *S. indica*, *S. spinosa*, *S. syriaca*, *S. verbenaca*, *S. viridis*) etanol ekstralarının antiproliferatif etkisi meme kanseri hücre hatları (MSF-7, T47D, ZR-75-1 ve BT 474) üzerinde sülfürodamin B deneyi ile araştırılmıştır. *S. fruticosa* ekstresi 4 hücre hattında da (IC<sub>50</sub> değeri 30 µg/mL'den düşük olmak üzere) aktivite göstermiştir. *S. syriaca* ve *S. viridis* ise sadece 2 hücre hattı üzerinde 30 µg/mL'den düşük IC<sub>50</sub> değeri sergileyebilmiştir. Yukarıda bahsedilen her 3 türün de antiproliferatif etkinliklerinde seçici ve düşük toksisite değerlerine sahip oldukları bildirilmiştir (428). Kasabri ve arkadaşları, 7 *Salvia* türünün (*S. ceratophylla*, *S. fruticosa*, *S. indica*, *S. spinosa*, *S. syriaca*, *S. verbenaca*, *S. viridis*) sulu ekstralarını hazırlanmış ve kolorektal kanser hücre hatlarında (HT29, HCT116, SW620 ve Caco2) sitotoksik etkiye sahip olup olmadığını araştırmışlardır. *S. ceratophylla* ekstresi haricinde hiçbir ekstrenin referans olarak kullanılan bileşikler kadar etki göstermediği bildirilmiştir (394).

*S. dichroantha*, *S. sclarea* ve *S. tomentosa* toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinden hareketle elde edilen n-hekzan ve kloroform fraksiyonlarının L6 hücreleri üzerinde sitotoksik etkileri incelenmiştir. Denenen tüm ekstraların sitotoksik olmadığı veya düşük bir sitotoksite gösterdiği tespit edilmiştir (404).

Xavier ve arkadaşları *S. fruticosa* sulu ekstresi ve majör bileşiği olan rozmarinik asidin antiproliferatif ve apoptotik etkileri kolon kanseri hücre hatları (HCT15 ve CO115) üzerinde incelenmiştir. Ekstre ve rozmarinik asidin her iki hücre hattında da apoptoza neden olduğu gözlenmiştir. Antiproliferatif aktivite de ise ekstrenin sadece HCT15 hücre hattında etki gösterdiği, rozmarinik asidin ise her iki hücre hattında da aktivite göstermediği bildirilmiştir (429). Aynı ekipteki bir araştırmacının bulunduğu bir diğer çalışmada ise, yine aynı türün aynı ekstresinin, kolon hücre hatlarına (HCT15 ve CO115) uygulanarak DNA hasarına neden olan hidrojen peroksit ve alkilleyici ajanlara [N-metil-N-nitrozoüre, 1,3-bis-(2-kloroetil)-1-nitrozoüre] karşı protektif etkisi araştırılmıştır. Ekstrenin HCT15 hücrelerini oksidatif DNA hasarına karşı koruduğu, ayrıca ekstre ve majör bileşiği olan rozmarinik asidin CO115 hücrelerinde 1,3-bis-(2-kloroetil)-1-

nitrozoüre kaynaklı DNA hasarını önlediği de bildirilmiştir (430). Duletić-Laušević ve arkadaşlarının daha yeni tarihli bir çalışmasında, *S. fruticosa* toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanol ve sulu ekstresinin HCT-116 kanser hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkisi incelenmiş ve sadece etanol ekstresinin kayda değer bir inhibitör aktivite gösterdiği bildirilmiştir (208). Ülkemizde yine *S. fruticosa* üzerinde yapılan bir çalışmada, bitkinin yapraklarından hazırlanan metanol ekstresinin genotoksik ve antigenotoksik etkileri insan periferik kan lenfositleri üzerinde kardeş kromatit değişimi, kromozom sapmaları ve mikronükleus oluşumu testleri ile araştırılmıştır. Ekstrenin sitotoksik bir etkisinin olmadığı ancak siklofosfamid sitotoksitesini uyardığı bildirilmiştir (431).

*S. hedgeana*, *S. huberi* ve *S. pisidica* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağların antianjiyojenik ve muhtemel iritan/toksik aktivitelerinin değerlendirilmesi için CAM testi uygulanmıştır. 100 µg/pellet dozda uygulanan uçucu yağların belirgin antianjiyojenik ve toksik aktivite gözlenmediği bildirilmiştir (223).

*S. heldreichiana* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın sitotoksik aktivitesi A375, PC-3 ve MCF-7 hücre hatlarında incelenmiş ve sırasıyla 77.3, 73.3 ve 67.9 µg/mL IC<sub>50</sub> değerlerinin elde ettiği bildirilmiştir (225).

*S. hypargeia* köklerinden elde edilen aseton ekstresi ve ekstreden hareketle izole edilen bazı maddelerinin sitotoksik aktivitesi meme kanseri (BC 1), akciğer kanseri (LU 2), kolon kanseri (COL 2), ağız epidermal kanseri (KB), vinblastin dayanıklı KB-VI, hormon-bağımlı prostat kanseri (LNCaP), ilave olarak P388 ve ASK hücre hatları üzerinde test edilmiştir. Aseton ekstresinin KB hariç tüm hücre hatlarında sitotoksikite gösterdiği belirlenmiş, ekstreden izole edilen 6α-hidroksisalvinolon ve taksodin maddelerinin genel sitotoksik aktiviteden sorumlu olduğu tespit edilmiştir. Antitümör aktivitesi zaten bilinen taksodinin izole edilen maddeler arasında en yüksek aktiviteyi sağladığı, 6α-hidroksisalvinolonun ise yapısal olarak taksodine benzer olmasına rağmen daha düşük aktivite gösterdiği belirtilmiştir (234).

*S. multicaulis* toprak üstü kısımlarından hazırlanan diklorometan:metanol (1:1) ekstresinden izole edilen bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri ilaca duyarlı ve çoklu ilaca dirençli kanser hücre hatlarında araştırılmıştır. Salvimultikanol ve kandesalvon B metil ester bileşiklerinin lösemi hücre hatları (CCRF-CEM ve CEM-ADR5000) üzerinde sırasıyla 11.6 ve 4.1 µM IC<sub>50</sub> değerleriyle denenen örnekler içerisinde en kuvvetli sitotoksik aktiviteyi gösterdikleri bildirilmiştir (269).

*S. nemorosa*, *S. syriaca* ve *S. spinosa* toprak üstü kısımlarından hazırlanan n-hekzan, diklorometan ve metanol ekstralarının antiproliferatif aktivitesi A549 hücrelerinde MTT testi ile araştırılmıştır. En yüksek aktivite *S. nemorosa*'dan elde edilmiş, BAYF yöntemi kullanılarak aktif bileşik klerodermik asit ( $IC_{50} = 35 \mu\text{g/mL}$ ) olarak izole edilmiştir (277).

*S. pilifera* türünden hazırlanan diklorometan ve metanol ekstraları ile sentetik klorojenik ve kafeik asidin prostat kanseri hücreleri (DU-145) üzerindeki sitotoksik aktiviteleri MTT metodu ile araştırılmıştır. Ekstrelerin, klorojenik ve kafeik asidin kanser hücrelerinin üremelerini azalttığı, apoptoza neden olmadıkları tespit edilmiştir (432).

Biri yabancı diğeri kültür bitkisi olan iki *S. pisidica* örneğinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan uçucu yağların hidrojen peroksit kaynaklı sitotoksikite testi üzerinde koruyucu etkileri araştırılmıştır. H1299 ve Hep G2 hücrelerinde yabancı bitkiden elde edilen uçucu yağın  $IC_{50}$  değerleri sırasıyla 128 ve 85  $\mu\text{g/mL}$  iken, kültür bitkisinde 115 ve 74  $\mu\text{g/mL}$  olduğu tespit edilmiştir. Her iki örnekten elde edilen uçucu yağların oksidan kaynaklı sitotoksikiteyi belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir (286).

*S. rosifolia* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın malign melanom, epidermal kanser, duktal kanser ve rahim kanserlerine karşı 25  $\text{mg/mL}$ 'ye kadar olan konsantrasyonlarda herhangi sitotoksik bir etki göstermediği bildirilmiştir (296).

*S. sclarea* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın sitotoksik aktivitesi, HL60, K562, MCF7 ve A2780 hücre hatları üzerinde, antikanser etkili bir bileşik olan doksorubisinle karşılaştırmalı olarak test edilmiştir. *S. sclarea*'dan elde edilen uçucu yağın, hücre süspansiyonlarına karşı referans olarak kullanılan doksorubisine eşdeğer aktivite göstermesine rağmen, sabit hücre hatlarında referansa göre 100 kat düşük aktivite elde edilmiştir. *S. sclarea* uçucu yağında tespit edilmiş olan majör maddelerin (%81 linalil asetat ve %11 linalol) potansiyel sitotoksik maddeler olduğu ileri sürülmüştür (311).

*S. sclarea* köklerinden izole edilen diterpen yapısındaki feruginol, salvipison, atiopinon ve 1-oksoatiopinonun HL-60, HL-60 ADR ve NALM-6 lösemi hücre hatları üzerindeki sitotoksik aktivitesi değerlendirilmiştir. Salvipison ve atiopinon, HL-60 ve NALM-6 hücre hatlarında yüksek sitotoksik aktivite ( $IC_{50} = 0.6-7.7 \mu\text{g/mL}$ ) göstermiştir. Ayrıca 4 bileşiminde parental HL-60 ve çoklu ilaca dirençli HL-60 ADR hücrelerinde yakın aktivite gösterdiği belirlenerek, bileşiklerin, çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein (MRP-1) ile taşınmak için zayıf substratlar olduğunu ortaya koymuştur. Kaspaz-3

aktivitesi, salvipison ve atiopinonun zamana ve derişime bağlı olarak apoptozu uyardığını göstermiştir (304).

*S. sclarea* toprak üstü kısımları ve kökünden hazırlanan metanol ekstralarının sitotoksik etkisi insan meme kanseri (MCF-7), insan serviks kanseri (HeLa), insan T-lenfoblast lösemi (CCRF-CEM) ve insan adriamisine dirençli lösemi (CEM/ADR 5000) hücre hatlarında değerlendirilmiştir. Tüm ekstraların CCRF-CEM ve CEM/ADR hücre hatlarında kayda değer aktivite gösterdikleri, bununla birlikte kök ekstralarının daha yüksek aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (300).

*S. sclarea* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın *Lactuca sativa* L., *Lepidium sativum* L. ve *Portulaca oleracea* L. üzerindeki fitotoksik etkisi incelenmiştir. Uçucu yağın doza bağımlı olarak belirgin fitotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir (310).

*S. spinosa* bitkisinin toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağ, metanol, diklorometan ve *n*-hekzan ekstresinin tuzlu su karidesi üzerinde sitotoksik etkisi çalışılmıştır. En yüksek toksisite metanol ekstresinden elde edilirken ( $LC_{50}= 150 \mu\text{g/mL}$ ), denenen diğer örnekler düşük sitotoksisite göstermiştir ( $LC_{50}= 245-965 \mu\text{g/mL}$ ). Pozitif kontrol olarak kullanılan podofilotoksinin ise  $LC_{50}$  değeri  $42 \mu\text{g/mL}$  olarak tespit edilmiştir (316).

*S. staminea* metanol ve aseton ekstralarından izole edilen çeşitli maddelerin sitotoksik özellikleri meme kanseri (BC 1), akciğer kanseri (LU 2), kolon kanseri (COL 2), ağız epidermal kanseri (KB), vinblastin dayanıklı KB-VI, hormon-bağımlı prostat kanseri (LNCaP), P388 ve ovaryum kanseri (A2780) üzerinde test edilmiştir. İzole edilen maddelerden sadece taksodion denenen tüm hücre hatlarında yüksek bir sitotoksisite sergilemiştir (322).

*S. suffruticosa* toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol, klorofom ve petrol eteri ekstralarından izole edilen bileşiklerin (lupeol,  $\beta$ -sitosterol, stigmasterol, kafeik asit ve 1-feruloil- $\beta$ -D-glikopiranoz) sitotoksik aktiviteleri MTT ve akrinin turuncusu/etidyum bromür deneyleri ile araştırılmıştır. Bileşikler içerisinde en yüksek aktiviteyi sağlayan bileşiğin, meme kanseri hücre hatları MCF-7, T-47D ve MDA-MB-231 üzerinde sırasıyla 33.4, 36.7 ve 23.7  $\mu\text{g/mL}$   $IC_{50}$  değerleri tespit edilen lupeol olduğu bildirilmiştir (324).

*S. verbenaca* yabani ve kültür formlarının toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın sitotoksik etkisi M14 insan melanoma hücre hatlarında denlenmiştir. Her iki

uçucu yağında kanser hücrelerinin gelişimini inhibe ettiği ve apoptozu uyardığı belirtilmiş, kültür formundan elde edilen uçucu yağın daha yüksek aktivite sağladığı bildirilmiştir (345).

*S. virgata* toprak üstü kısımlarından hazırlanan sulu ve metanol ekstralarının antiproliferatif etkisi Jurkat (Clone E6-1) lösemi hücre hattında Alamar mavisi testi ve Tripan mavisi testi ile değerlendirilmiştir. İlave olarak oksidatif stres parametreleri de GSH-Px (glutasyon peroksit), SOD (süperoksit dismutaz) ve MDA seviyelerinin belirlenmesi ile değerlendirilmiştir. Her iki ekstrada majör bileşik olan rozmarinik asidin hücre canlılığını %45 oranında azalttığı, metanol ekstresinin ise %10 azaltabildiği belirlenmiştir. Rozmarinik asit ve metanol ekstresinin, GSH-Px ve SOD üzerindeki aktivitelerinin de hücre canlılığı aktivitesi ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir (433).

23 *Salvia* türü yapraklarının hazırlanan metanol ekstralarından *n*-hekzan, kloroform ve sulu-metanol fraksiyonları elde edilerek sitotoksik aktiviteleri HeLa, A431 ve MCF7 hücre hatlarında MTT deneyi ile araştırılmıştır. *S. nemorosa* ve *S. recognita* türlerinin *n*-hekzan fraksiyonlarının A431 hücre hatlarında %50'den yüksek aktivite göstermesine rağmen, denenen ekstraların hiçbirinin HeLa ve MCF7 hücre hatlarında %50'den yüksek bir aktivite sağlayamadıkları bildirilmiştir (434).

### 2.3.2.12. Yara İyi Edici Aktivite

*S. cryptantha* ve *S. cyanescens* toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanol ekstresinin yara iyi edici aktivitesi çizgisel insizyon ve dairesel eksizyon modelleri ile sıçan ve fareler üzerinde araştırılmıştır. *S. cryptantha* etanol ekstresi uygulanmış deney hayvanlarında %57 oranında yara iyileşmesi gözlenmiş, bu oran referans olarak kullanılan Madecassol® için %100 olarak tespit edilmiştir. Aynı ekstrenin çizgisel insizyon yara modelinde ise yara gerilimi dayanıklılığını diğer gruplara göre %33 oranında artırdığı ortaya konulmuştur (411).

*S. blepharochlaena*, *S. euphratica* var. *leiocalycina*, ve *S. verticillata* subsp. *amasica* türlerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan diklorometan, metanol ve su ekstralarının elastaz enzimi üzerindeki inhibitör etkisi çalışılmış ve elastaz enzimi üzerinde en yüksek aktivitenin *S. blepharochlaena* diklorometan ekstresinde görüldüğü belirtilmiştir. Denenen sulu ekstraların hiçbirinin elastaz enzimi üzerinde inhibisyon sağlamadığı belirlenmiştir (165).

### 2.3.2.13. Çeşitli Enzimler Üzerindeki Aktivite

*S. cadmica* toprak üstü kısımlarından elde edilen etil asetat, metanol ve sulu ekstralarının tirozinaz enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri araştırılmış ve denenen tüm örneklerin söz konusu enzim üzerinde herhangi bir inhibitör etki göstermediği bildirilmiştir (172).

*S. spinosa* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağ, metanol, diklorometan ve *n*-hekzan ekstresinin aldehit oksidaz ve ksantin oksidaz enzimleri üzerindeki inhibitör etkisi araştırılmıştır. Aldehit oksidaz ve ksantin oksidaz üzerinde en yüksek aktivitenin uçucu yağdan elde edildiği bildirilmiştir (316).

Yapılan bir ön tarama çalışmasında, Ürdün'den toplanan 23 tıbbi bitkinin metanol ekstresinin 200 µg/mL konsantrasyonda *in vitro* ksantin oksidaz inhibitörü aktivitesi değerlendirilmiştir. En yüksek aktivitenin *S. spinosa* ekstresinden 53.7 µg/mL IC<sub>50</sub> değeri ile elde edildiği belirtilmiştir (435).

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Bitki Materyali

*Salvia palaestina* bitkisi ile ilgili İnönü Üniversitesi Herbaryumunda herbaryum örnekleri incelenmiş, bitkinin İnönü Üniversitesi Kampüsünün güney sınırlarında bulunabileceği ilgili kayıtlardan öğrenilmiştir. Aynı zamanda herbaryum örnekleri üzerinde yapılan çalışmalar esnasında, bitkinin toplama zamanı için en uygun tarih belirlenip bu tarihte saha çalışması için plan yapılmıştır. Belirlenen tarihte çiçeklenme döneminde *S. palaestina* bitkisinin toprak üstü kısımları toplanarak gölgede, oda sıcaklığında ve hava akımının sağlandığı ortamda 72 saat bekletilerek kurutulmuş ve deneylerde kullanıldığı süreye kadar uygun şartlarda muhafaza edilmiştir. Bitkinin teşhisi ve herbaryum kaydı için aynı zamanda herbaryum örnekleri de alınarak herbaryum materyali hazırlama tekniklerine uygun olacak şekilde dikkatle hazırlanmıştır. Herbaryum örnekleri Prof. Dr. Turan Arabacı (İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı) tarafından “Flora of Turkey and the East Aegean Islands” adlı eser vasıtasıyla (42) teşhis edilerek Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu’na (GUEF) kaydedilmiştir. Bitkinin toplandığı yer, toplanma tarihi, teşhis eden araştırmacı ve herbaryum kaydı ile ilgili bilgiler aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

**Tablo 3.1.** Çalışılacak bitki materyali olarak kullanılan *S. palaestina* bitkisinin toplama adresi, rakımı, tarihi, toplayan araştırmacı, teşhis eden araştırmacı ve herbaryum (GUEF) numarası

Bitki Adı	Toplama Adresi ve Rakımı	Tarih	Toplayan	Teşhis eden	GUEF No
<i>Salvia palaestina</i> Benth.	B7: Malatya, İnönü Üniversitesi Kampüsü, güney sınırındaki yamaçlar, N: 38°19' 29", E: 38° 25' 34", 920 m	27.05.2014	Mehmet Sina İçen	Prof. Dr. Turan Arabacı	3483





Şekil 3.1. *S. palaestina*'nın genel görüntüsü (Foto: Mehmet Sina İçen)



Şekil 3.2. *S. palaestina*'nın çiçeklerinin yakından görüntüsü (a) ve herbarium örneği (b) (Foto: Mehmet Sina İçen)



### 3.1.2. Kimyasal ve Sarf Malzemeler

Metanol (Sigma, Merck, J.T. Baker), *n*-hekzan (Sigma, Riedel-de Haën), diklorometan (Sigma, Merck), etilasetat (Sigma, Riedel-de Haën), *n*-bütanol (Merck), etanol (Tekkim), kloroform (Merck), DMSO (Merck), asetonitril (Dop 0100062500), asetik asit (Birpa), silikajel (J.T. Baker 0.063-0.200 mm), C18 ters faz silikajel (Fluka, Merck LiChroprep), ince tabaka kromatografisi plağı (Merck), poliyamid 6 (Fluka), sefadeks LH-20 (Sigma LH20100, Fine Chemicals), preparatif YPSK kolonu (Redisep Prep C18 100 ° 5µm, 250 x 20 mm), PTFE 45/25 mm şırınga filtresi (Isolab), sülfirik asit (Birpa), aseton (Labscan), apigenin (Sigma A3145), rozmarinik asit (Sigma 536954), lipoksijenaz enzimi [EC 1.13.11.12] (Sigma L7395-75MU), linoleik asit (Sigma L1376), NDGA (Sigma 74540), tween 20 (Merck 817072), dipotasyum hidrojen fosfat K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (Sigma P5504), potasyum dihidrojen fosfat KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (Sigma P5655), DMSO-d<sub>6</sub> (Merck), metanol-d<sub>4</sub> (Merck), quartz mikroplak (Hellma), cam malzemeler (erlen, beher, balon, mezür, ayırma hunisi...), çeşitli boyutlarda cam kolonlar.

### 3.1.3. Cihazlar

Mekanik karıştırıcı (IKA Labor teknik RW20), liyofilizatör (Lyolab C LSLsecrofoid), ultrasonik banyo (Ultrasonic LC30), UV lamba (Camag), İTK ısıtıcı (Camag), etüv (İldam), hassas terazi (Radwag AS220.R2, AEG-120), rotavapor (Buchi, Heidolph), vakum pompası (Heidolph), mikro pipetler (Eppendorf, Brand), flaş kromatografi cihazı (Combi flash EZ prep), LC-QTOF-MS cihazı (Agilent G650A), LC-TOF-MS cihazı (Waters LCT Premier XE), YPSK cihazı (Agilent 1260 Infinity), mikroplak okuyucu (BioTek PowerWave), OBSK (Spectra/Chrom LC kolon, Thermo scientific FH 100 peristaltik pompa), NMR (Bruker, Varian), su distilasyon cihazı (GFL D-30938), pH metre (WTW 720).

## 3.2. Metot

### 3.2.1. Kimyasal Çalışmalar

#### 3.2.1.1. Ekstraksiyon

Biyoaktivite çalışmalarına başlamadan, meydana gelebilecek zaman ve madde-malzeme sarfiyatının önüne geçmek için az miktarlardaki bitki materyalimizden hareketle sulu ve metanollü ekstratlar hazırlanarak, ön deneylere tabi tutulmasına karar verilmiştir.

Ön deneylerde elde ettiğimiz biyoaktivite sonuçları aktivite ile yönlendirilen fraksiyonlama (AYF) çalışmalarımızın ilk basamağını oluşturmuştur.

### **Sulu Ekstrenin Hazırlanışı (SP-H<sub>2</sub>O)**

*S. palaestina* bitkisinin toprak üstü kısımlarından 10.0 g tartılarak toz edilmiş ve 300 mL distile su ile 24 saat sık sık çalkalanarak masere edilmiştir. 24 saatlik sürenin sonunda ekstre, vakum yardımı ile Buhner hunisi kullanılarak süzümüştür. Kalan bitki üzerine 250 mL distile su ilave edilerek tekrar 24 saat masere edilmiştir. Bu işlem 3 tekrar olacak şekilde yapılarak tamamlanmıştır. Elde edilen süzüntü rotavaporda 45°C'yi geçmeyen sıcaklıkta ve alçak basınç altında bir miktar yoğunlaştırılmıştır. Yoğunlaşan ekstre tam olarak kurutulmak için liyofilize edilmiştir. Elde edilen ekstre SP-H<sub>2</sub>O olarak kodlanmıştır.

### **Metanol Ekstresinin Hazırlanışı (SP-MeOH)**

*S. palaestina* bitkisinin toprak üstü kısımlarından 10.0 g tartılarak toz edilmiş ve 300 mL metanol ile 24 saat sık sık çalkalanarak masere edilmiştir. 24 saatlik sürenin sonunda ekstre süzümüştür. Kalan bitki üzerine 300 mL metanol ilave edilerek tekrar 24 saat masere edilmiştir. Bu işlem 3 tekrar olacak şekilde yapılarak tamamlanmıştır. Elde edilen süzüntü rotavaporda 45°C'yi geçmeyen sıcaklıkta ve alçak basınç altında yoğunlaştırılarak kurutulmuştur. Bu ekstre SP-MeOH olarak kodlanmıştır.

İlk kademe AYF çalışmalarının neticesinde SP-MeOH ekstresinin daha ileri fraksiyonlama işlemlerine tabi tutulmasına karar verilmiştir. Bu nedenle SP-MeOH ekstresinin miktarının artırılması gerekmiştir.

### **Bitkiden Büyük Ölçekli Metanol Ekstresinin Hazırlanışı (SP-MeOH)**

500.0 g *S. palaestina* bitkisinin toprak üstü kısımları toz edilip üzerine 5 L metanol ilave edilerek 24 saat mekanik karıştırıcı yardımıyla masere edilmiştir. Sürenin sonunda ekstre süzülerek rotavaporda 45°C'yi geçmeyen sıcaklıkta yoğunlaştırılmıştır. Bakiye üzerine tekrar metanol ilave edilerek 24 saat mekanik karıştırıcı yardımıyla masere edilmiştir. Ekstraksiyon bu şekilde toplam 8 tekrar olduğunda işleme son verilmiştir. Her defasında elde edilen süzölmüş ekstre, rotavaporda aynı şartlarda yoğunlaştırılmıştır. Bu şekilde elde edilen ana ekstre, rotavaporda daha fazla yoğunlaşmayana kadar tekrar uçurularak buzdolabında muhafaza edilmiştir.

### 3.2.1.2. Sıvı-sıvı Ekstraksiyon

AYF çalışmaları neticesinde metanol ekstresi ile fraksiyonlama çalışmalarına devam edilmesine karar verilmiştir. Bu amaçla metanol ekstresi öncelikle sıvı-sıvı ayırım yöntemi kullanılarak sırasıyla; *n*-hekzan, diklorometan, etilasetat ve *n*-bütanol ile alt ekstrele ayrılmıştır. Bu metodun ayrıntıları aşağıda verilmiştir:

#### ***n*-Hekzan Alt Ekstresi (SP-Hek)**

95.52 g SP-MeOH ekstresi, 500 mL %90'lık metanolde süspansede edilmiş, 2 L'lik ayırma hunisinde 300 mL *n*-hekzan ile çalkalanarak ekstre edilmiştir. *n*-Hekzan fraksiyonu dikkatli bir şekilde ayırma hunisinden alınmıştır, kalan sulu-metanollü kısım aynı şekilde 18 kez daha *n*-hekzan ile ekstre edilerek her defasında elde edilen *n*-hekzan alt ekstreleri birleştirilip rotavaporda alçak basınç altında ve 45°C'yi geçmeyen sıcaklıkta yoğunlaştırılarak kurutulmuştur.

#### **Diklorometan Alt Ekstresi (SP-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)**

*n*-Hekzan ile ekstraksiyon sonrası kalan sulu-metanollü kısım, rotavaporda 45°C'yi geçmeyen sıcaklıkta ve alçak basınç altında tamamen kurutulduktan sonra, 500 mL distile su ile süspansede edilmiştir. Ardından sulu çözelti, 300 mL diklorometan ile ayırma hunisinde çalkalanarak ekstre edilmiştir. Diklorometanlı kısım dikkatle ayırma hunisinden alınarak kalan sulu kısım 10 kez daha aynı şekilde diklorometan ile ekstre edilerek her defasında alınan diklorometan alt ekstreleri birleştirilip rotavaporda alçak basınç altında ve 45°C'yi geçmeyen sıcaklıkta yoğunlaştırılarak kurutulmuştur.

#### **Etilasetat Alt Ekstresi (SP-EtOAc)**

Diklorometan ile ekstraksiyon sonrası kalan sulu kısım, diklorometan kokusu kalmayıncaya kadar rotavaporda alçak basınç altında ve 45°C'yi geçmeyen sıcaklıkta uçurulmuştur. Sulu kısım yeniden 500 mL'ye distile su ile tamamlanmış, 300 mL etilasetat ile 2 L'lik bir ayırma hunisinde çalkalanarak ekstre edilmiştir. Etilasetatlı kısım dikkatle alınarak, kalan sulu kısım 12 kez daha etilasetat ile ekstre edilerek her defasında elde edilen etilasetat alt ekstreleri birleştirilip rotavaporda alçak basınç altında ve 45°C'yi geçmeyen sıcaklıkta yoğunlaştırılmıştır.

### ***n*-Bütanol Alt Ekstresi (SP-BuOH)**

Yukarıdaki işlemde sonra kalan sulu kısım, etilasetat kokusu kalmayıncaya kadar rotavaporda alçak basınç altında 45°C'yi geçmeyen sıcaklıkta uçurulmuş ve distile su ile yeniden 500 mL'ye tamamlanarak ardından 300 mL *n*-bütanol ile ayırma hunisinde çalkalanarak ekstre edilmiştir. Ayırma hunisinden *n*-bütanol fazı dikkatle alınarak, kalan sulu kısım 15 kez daha *n*-bütanol ile ekstre edilerek her defasında elde edilen *n*-bütanol alt ekstreleri birleştirilip rotavaporda alçak basınç altında 45°C'yi geçmeyen sıcaklıkta yoğunlaştırılmıştır.

### **Kalan Su Alt Ekstresi (SP-Ksu)**

Yukarıdaki işlemlerden sonra arta kalan sulu kısım, liyofilize edilmeden önce *n*-bütanol kokusu kalmayıncaya kadar rotavaporda alçak basınç altında 45°C'yi geçmeyen sıcaklıkta yoğunlaştırılmıştır. Ardından elde edilen kısım liyofilize edilerek tamamen kurutulmuştur.

### **3.2.1.3. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)**

Çalışmalar sırasında elde edilen ekstreler, alt ekstreler ve fraksiyonlar, kimyasal profilleri hakkında bir fikir sahibi olabilmek adına ince tabaka kromatografisine uygulanmıştır. Bu amaçla silikajel veya ters faz (C18) silikajel kaplı hazır alüminyum tabaka plaklar kullanılmıştır. Mobil faz olarak, elde edilen ekstre, alt ekstre ve fraksiyonların polaritelerine uygun olacak farklı solvan sistemleri seçilmiştir [kloroform:metanol:su sistemleri (8:2:0.2, 7:3:0.5), kloroform:metanol sistemi (9:1), metanol:su sistemleri (50:50, 70:30), *n*-bütanol:asetik asit:su sistemi (4:1:5), etil asetat:metanol:su sistemi (100:17:13), tolüen:etil asetat:formik asit:su sistemi (3:3:1:0.2) vb]. Sürüklenme işlemi ardından İTK plağı sırasıyla gün ışığında, UV lambası altında (254 ve 366 nm dalga boylarında) ve sülfürik asit/metanol (%5 veya %10'luk) püskürtüldükten sonra İTK ısıtıcısında 100-120°C'de dikkatli bir şekilde ısıtılarak değerlendirilmiştir.

### 3.2.1.4. Kolon Kromatografisi

Sıvı-sıvı ekstraksiyon işleminde elde edilen alt ekstrelerden belirli bir düzeyde aktivite gösterenler üzerinde AYF yöntemine uygun olarak ileri saflaştırma işlemleri gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır. Bunun için kolon kromatografisi yöntemleri kullanılmıştır. Bu işlemlerde çeşitli boyut ve ebatlardaki teflon musluklu cam kolonlar ile birbirinden farklı ayırma mekanizmalarına sahip dolgu (sabit faz) materyalleri kullanılmıştır. Mobil faz olarak İTK denemeleri sonucu tayin edilen ve ayırma imkân verebileceği tespit edilen çeşitli mobil faz sistemleri kullanılmıştır. Başvurulan yöntemlere ait ayrıntılar aşağıda verilmiştir.

#### SP-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>'nin Sefadeks LH-20 Kolon Kromatografisi ile Fraksiyonlanması (SP/LH1)

Test materyali ve miktarı	: SP-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (9 g)
Dolgu materyali	: Sefadeks LH-20 (85 g, Sigma)
Kolon boyutları	: 4 x 40 cm (iç çap x uzunluk)
Solvan sistemi	: Metanol
Akış hızı	: 7.5 mL/dk
Fraksiyon hacmi	: 100-150 mL

85 g sefadeks LH-20 uygun bir cam baherde tartılarak üzerine metanol ilave edilmiş ve 24 saat ağzı kapalı bir şekilde bekletilerek şişirilmiştir. Sefadeks sürenin sonunda kolona dikkatlice doldurulmuştur. Ardından 9 g SP-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 8 mL metanol ile çözülerek kolona tatbik edilmiştir. Mobil faz olarak sadece metanol kullanılmıştır. Ayırım sonunda toplam 50 fraksiyon elde edilmiş, daha sonra İTK profillerine göre 3 fraksiyona indirgenmiştir (Fr.A, Fr.B, Fr.C). AYF çalışmaları için, 3 ana grup (Fr.A, Fr.B ve Fr.C) olacak şekilde hazırlıklar yapılmıştır.

#### SP-EtOAc'nin Sefadeks LH-20 Kolon Kromatografisi ile Fraksiyonlanması (SP/LH2)

Test materyali ve miktarı	: SP-EtOAc (4.9 g)
Dolgu materyali	: Sefadeks LH-20 (85 g, Sigma)
Kolon boyutları	: 4 x 40 cm (iç çap x uzunluk)

Solvan sistemi	: Metanol
Akış hızı	: 10 mL/dk
Fraksiyon hacmi	: 100-150 mL

Yukarıda anlatıldığı şekilde hazırlanmış olan Sefadeks LH-20 dolgu maddeli kolona, 4.9 g SP-EtOAc 5 mL metanol ile çözülerek tatbik edilmiştir. Mobil faz olarak metanol kullanılmıştır. Ayırım sonunda toplam 30 fraksiyon elde edilmiş, İTK profillerine göre 5 fraksiyona indirgenmiştir (Fr.A, Fr.B, Fr.C, Fr.D ve Fr.E). Bu şekilde elde edilen 5 fraksiyonun, AYF çalışmaları gereği biyoaktivite deneyi yapılmıştır.

### **SP-EtOAc/LH2/Fr.C'nin Ters Faz Kolon Kromatografisi ile Fraksiyonlanması (SP/RP1)**

Bu aşamada yapılmış olan biyoaktivite çalışmalarına göre, SP-EtOAc alt ekstresinin sefadeks kolona uygulanması ile elde edilen Fr.C'nin aktivitesinin diğer fraksiyonlara göre çok daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Fr.C'nin İTK profili incelendiğinde, bir sonraki ayırım için ters faz (C18) silikajel kullanılmasının daha uygun olacağına karar verilerek uygulama için gerekli hazırlıklar yapılmıştır.

Test materyali ve miktarı	: SP-EtOAc/LH2/Fr.C (2980 mg)
Dolgu materyali	: C18 (150 g, Fluka)
Kolon boyutları	: 4 x 50 cm (iç çap x uzunluk)
Solvan sistemi	: Su : Metanol (gradient)
Akış hızı	: 10 mL/dk
Fraksiyon hacmi	: 40-100 mL

150 g C18 dolgu materyali tartılarak üzerine metanol ilave edilmiş, hafifçe karıştırıldıktan sonra 1 gece bekletilerek kolona dikkatlice doldurulmuştur. Daha sonra kolon su ile şartlanarak tatbik için hazır hale getirilmiştir. SP-EtOAc/LH2/Fr.C 5 mL distile su ile çözülerek kolona dikkatlice tatbik edilmiştir. Su:metanol sistemi ile gradeint elüsyona tabi tutulmuştur. Toplamda 282 fraksiyon toplanmış, elde edilen fraksiyonlar İTK profillerine uygun olarak birleştirilmiştir (Fr.1-64, Fr.65-192, Fr.193-210, Fr.211-221, Fr.222-228, Fr.229-235, Fr.236-282).

## **SP/RP1/Fr.65-192'nin Preparatif Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi ile Fraksiyonlanması (prep.YPSK-1)**

SP/RP1'den elde edilen fraksiyonlar üzerinde yapılan aktivite çalışmalarında en yüksek aktivite gözlenen fraksiyon 65-192 olarak belirlenmiştir. Bu fraksiyonun İTK profillerini inceleyerek bir kısmının prep-YPSK'ye tatbik edilerek bir kademe daha ayrılabilceği düşünölmüştür.

Test materyali ve miktarı	: SP/RP1/Fr.65-192 (98.7 mg)
Kolon	: Redisep Prep C18 100 A° 5 µm, 250 x 20 mm
Solvan sistemi	: Su : Metanol (gradient)
Akış hızı	: 5 mL/dk
Fraksiyon hacmi	: 5-15 mL

SP/RP1/Fr.65-192, 4 mL distile suda çözülecek, şırınga filtreden süzöldükten sonra prep-YPSK'ya tatbik edilmiştir. Mobil faz olarak su:metanol gradient sistemi tercih edilmiş, solvanlar arası kademeli bir geçiş uygulanmıştır. Elüsyon sonunda toplam 172 fraksiyon alınmış, İTK profillerinin incelenmesi ardından benzer olan fraksiyonlarda gerekli birleştirmeler [Fr.1-60, Fr.61-73=(**Madde 1**), Fr.74-92, Fr.93-106=(**Madde 1**), Fr.107-137, Fr.138-146, Fr.147-172] yapılarak aktivite deneyine uygulanmıştır (Fr.93-106 ile Fr.61-73 aynı olduğu için içlerinden sadece Fr.61-73 aktivite deneyine uygulanmış, ancak Fr.74-92 içerisinde 2 madde olması nedeniyle bu fraksiyon ayrı bir grup olarak aktivite testine uygulanmıştır).

## **SP/RP1/Fr.222-228'in Silikajel Kolon Kromatografisi ile Fraksiyonlanması (SG1)**

SP/RP1'den elde edilen fraksiyonlar üzerinde yapılan aktivite çalışmalarında yüksek aktivite gözlenen fraksiyonlardan biri olan Fr.222-228'in İTK profili incelendiğinde fraksiyonun kloroform - metanol mobil faz sisteminde iyi bir ayırım elde edilebileceği gözlenmiş ve silikajel kolona uygulanmasına karar verilmiştir.

Test materyali ve miktarı	: SP/RP1/Fr.222-228 (45.3 mg)
Dolgu materyali	: Silikajel (45 g, J.T. Baker)

Kolon boyutları	: 2.5 x 35 cm (iç çap x uzunluk)
Solvan sistemi	: Kloroform : Metanol 9:1 (600 mL), Kloroform : Metanol 8:2 (400 mL)
Akış hızı	: 5 mL/dk
Fraksiyon hacmi	: 10 mL

45 g silikajel tartılarak üzerine yeterli miktarda kloroform eklenmiş ve karıştırılmıştır. Sonra dikkatle kolona yerleştirilmiş, kolondan bol miktarda kloroform geçirilerek kolonun oturması sağlanmıştır. Ayrıca tatbik etmeden önce dolgu materyalinin iyice oturması için 24 saat beklenmiştir. Süre sonunda fraksiyon, kolona kuru olarak tatbik edilerek (kloroform:metanol sistemleri ile) elüsyona başlanmıştır. İşlem sonunda toplam 99 fraksiyon elde edilmiş, İTK profillerinin incelenmesi neticesinde gerekli birleştirmeler yapılmıştır [Fr.1-19, Fr.20-33 (**Madde 2**), Fr.34-62, Fr.63-99].

#### **SP/RP1/Fr.229-235'in Ters Faz Orta Basıncılı Sıvı Kromatografisi ile Fraksiyonlanması (OBSK)**

AYF aşamaları neticesinde temel aktif fraksiyon ve maddelerin izole edilip tespit edilmesinden sonra SP/RP1'den elde edilen fraksiyonlardan düşük aktivite gösteren Fr.229-235'in ters faz orta basınçlı sıvı kromatografisine tatbik edilmesine karar verilmiştir.

Test materyali ve miktarı	: SP/RP1/Fr.229-235 (32.2 mg)
Dolgu materyali	: Ters faz silikajel: C18 (60 g, Fluka)
Kolon boyutları	: 2.8 x 30 cm (iç çap x uzunluk)
Solvan sistemi	: Su : Asetonitril 80:20 (700 mL); 75:25 (800mL)
Akış hızı	: 2 mL/dk
Fraksiyon hacmi	: 10 mL

60 g C18 tartılarak asetonitril ile karıştırılmış ve özel OBSK kolonuna dikkatlice doldurulmuştur. Kolon %20'lik asetonitril ile şartlanarak tatbik için hazır hale getirilmiştir. SP/RP1/Fr.229-235 kodlu fraksiyon kuru olarak dikkatlice kolona tatbik edilmiş ve elüsyon işlemine başlanmıştır. Toplam 150 fraksiyon elde edilmiş, elde edilen



fraksiyonlar İTK profillerinin benzerliğine göre tedbirli olarak birleştirilmiştir [Fr.1-71, Fr.72-78 (**Madde 3**), Fr.79-81 (**Madde 3**), Fr. 82-84, Fr.85-99, Fr.100-108, Fr.109-119, Fr.120-150]. Aktivite deneyleri için benzer profillere sahip olanlar değerlendirilerek bazıları miktarları ölçüsünde birleştirilmiştir (Fr.1-71, Fr.72-78, Fr. 82-84, Fr.85-108, Fr.109-150).

### **AYF Kapsamı Dışında Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar**

Buraya kadar yapılan çalışmalar AYF işlemleri kapsamında yürütülen fitokimyasal çalışmalardır. Etil asetat fraksiyonunda AYF işlemleri ile zaten belirli bir kademeye kadar saflaştırılmış olan fraksiyonlar üzerinde, mevcut kısıtlı imkânlarla bazı ayırım kademelerinin uygulanması ile bazı madde/lerin daha saf olarak alınabileceği fark edilmiştir. Bu nedenle bitkinin fitokimyasını bir miktar daha aydınlatmak adına çalışmamıza 2 ayırım kademesi daha ilave edilerek aktiviteden sorumlu olmamakla birlikte, bir maddenin daha saf halde alınmasına çalışılmıştır.

### **SP/RP1/Fr.65-192'nin Sefadeks LH-20 Kolon Kromatografisi ile Fraksiyonlanması (SP/LH3)**

SP/RP1'de 65-192 kodlu fraksiyon üzerinde çalışmalara devam etmeye karar verilmiştir. Bundan bir kısmı alınarak daha önce preparatif YPSK ile temizlenmiş, burada elde edilen 2 fraksiyonun saf ve her iki fraksiyonun da **Madde 1** olduğu belirlenmiştir. Şimdiki ayırım kademesinde ise SP/RP1/Fr.65-192'nin kalan kısmı üzerinden yeni bir ayırım kademesine geçilmiştir.

Test materyali ve miktarı	: SP/RP1/Fr.65-192 (1130.9 mg)
Dolgu materyali	: Sefadeks LH-20 (85 g, Sigma)
Kolon boyutları	: 4 x 40 cm (iç çap x uzunluk)
Solvan sistemi	: Metanol
Akış hızı	: 5 mL/dk
Fraksiyon hacmi	: 50-100 mL

Sefadeks LH-20 daha önce anlatıldığı gibi hazırlanmış ve kolona doldurulmuştur. SP/RP1/Fr.65-192 5 mL metanol ile çözülerek kolona tatbik edilmiştir. Mobil faz olarak sadece metanol kullanılmıştır. Ayırım sonunda toplam 29 fraksiyon elde edilmiş, İTK profillerinin benzerliklerine göre fraksiyonlar birleştirilmiştir (Fr.A, Fr.B, Fr.C). Bu elüsyon sonunda istenilen düzeyde bir ayırım elde edilememiş olup gerekli birleştirmelerin yapıp izolasyon işlemine devam edilmesine karar verilmiştir.

### **SP/LH2/Fr.C'nin Ters Faz Silikajel Kolon Kromatografisi ile Fraksiyonlanması (SP/RP2)**

Test materyali ve miktarı	: SP/LH2/Fr.C (1051.7 mg)
Dolgu materyali	: C18 (75 g, Fluka)
Kolon boyutları	: 4 x 25 cm (iç çap x uzunluk)
Solvan sistemi	: Su : Metanol (gradient)
Akış hızı	: 10 mL/dk
Fraksiyon hacmi	: 50-100 mL

75 g C18 dolgu materyali tartılarak yukarıda RP1 kodlu kolonda anlatıldığı gibi ters faz kolon hazırlanmıştır. Kolon su ile şartlanarak tatbik için hazır hale getirilmiştir. SP/LH2/Fr.C'nin yukarıda belirtilen miktarı 7 mL distile su ile çözülerek kolona dikkatlice tatbik edilmiştir. Su:metanol sistemi ile gradeint elüsyona tabi tutulmuştur. Toplamda 104 fraksiyon alınmış, elde edilen fraksiyonlar İTK profillerinin benzerliğine uygun olarak birleştirilmiştir (Fr.1-35, Fr.36-44, Fr.45-104). Bu fraksiyonlardan 36-44'ün daha temiz halde elde edilebilmesi için preparatif YPSK'ye tatbik edilmesine karar verilmiştir.

### **SP/RP2/Fr.36-44'ün Preparatif Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi ile Fraksiyonlanması (prep.YPSK-2)**

Test materyali ve miktarı	: SP/RP2/Fr.36-44 (68 mg)
Kolon	: Redisep Prep C18 100 A° 5 µm, 250 x 20 mm
Solvan sistemi	: Su:metanol gradient
Akış hızı	: 5 mL/dk
Fraksiyon hacmi	: 5 mL

SP/RP2/36-44 kodlu fraksiyon, 3 mL distile suda çözünerek, şırınga filtreden süzöldükten sonra prep-YPSK'ye tatbik edilmiştir. Mobil faz olarak su - metanol gradient sistemi uygulanmıştır. Elüsyon sonunda toplam 110 fraksiyon elde edilmiş olup, İTK profillerinin incelenmesinin ardından gerekli birleştirmeler yapılmıştır [Fr.1-55, Fr.56-59, Fr.60-72 (**Madde 4**), Fr.73-110].

### **3.2.2. Yapı tayini çalışmaları**

#### **3.2.2.1. Sıvı Kromatografisi-Uçuş Zamanı Kütle Spektrometresi (LC-TOF-MS)**

İzole edilen bileşikler moleköl kütlelerinin tespiti ve saflıkları hakkında bilgi sahibi olmak için LC-TOF-MS cihazında analiz edilmiştir. Spektrumlar alınırken Waters LCT Premier XE model üstün performanslı sıvı kromatografisi-üçüş zamanı kütle spektrometresi (UPLC-TOF-MS) sistemi ve MassLynx 4.1 yazılımı kullanılmıştır. Kolon olarak Aquity BEH C18 kolon (2.1 x 100 mm 1.7 µM, akış hızı: 0.25 mL/dk) hareketli faz olarak ise formik asit içeren (%0.1) asetonitril - su gradient (%1 - 90) sistemi kullanılmıştır.

#### **3.2.2.2. Sıvı Kromatografisi-Kuadrupol Uçuş Zamanı Kütle Spektrometresi (LC-QTOF-MS)**

İzole edilen bileşiklerin ve bileşiklere ait parçalanma ürünlerinin moleköl kütlelerinin tespiti için Agilent G6550A marka LC-QTOF-MS cihazı kullanılmıştır. Sabit faz olarak Poroshell 120 EC C18 kolon (3 x 50 mm, akış hızı: 0.4 mL/dk) kullanılmıştır. Enjeksiyon hacmi 1 µL, analiz süresi 15 dk, kolon sıcaklığı 35 °C olacak şekilde sistem ayarlanmıştır.

#### **3.2.2.3. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi**

İzole edilen bileşiklerin NMR spektrumları 600 MHz Bruker Avance III HD ve 400 MHz Varian Oxford AS400 spektrometre ile uygun dötero çözücüler kullanılarak çekilmiştir. İnternal standart olarak TMS kullanılmıştır.

### 3.2.2.4 Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (YPSK)

İzole edilen bazı maddelerin <sup>1</sup>H NMR spektrumları miktar azlığı nedeniyle çok zayıf olarak ve düşük çözünürlükte elde edilmiştir. Bu maddelerin karakterizasyonları referans bileşiklerle YPSK cihazında karşılaştırma yapılarak gerçekleştirilmiştir. HP Agilent 1260 LC sistem YPSK cihazı kullanılmıştır. Analizlerde ACE 5 C18 (5 µm, 150 mm x 4.6 mm) marka kolon, dedeksiyon için UV dedektör (330-350 nm) kullanılmıştır. Kolon sıcaklığı 25 °C ve akış hızı 0.8 mL/dk olacak şekilde sistem ayarlanmıştır. Asetonitril:su:formik asit (50:50:0.5) çözücü sisteminden başlanarak su:formik asit (100:0.5) çözücü sistemine 25 dk'da geçilecek şekilde bir gradient oluşturularak analiz gerçekleştirilmiştir.

### 3.2.3. Aktivite Çalışmaları

#### 3.2.3.1. Lipoksijenaz Enzim İnhibisyonu

Bitkiden elde edilen ekstrelerin, alt ekstrelerin, fraksiyonların ve saf maddelerin lipoksijenaz enzimi üzerine olan etkileri, Baylac ve Racine tarafından (2003) geliştirilen makro yöntemin, Demirci ve arkadaşları tarafından (2018) mikroya uyarlanması ile geliştirilen spektrofotometrik metodun modifiye edilmesiyle tespit edilmiştir (436, 437).

#### Tampon Çözeltisinin Hazırlanması

Tampon, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>'den 8.709 g tartılıp 500 mL distile suda çözülmüş, pH 8.80'e 680 mg KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>'ün 50 mL distile sudaki çözeltisi ile ayarlanmıştır.

#### Enzim Çözeltisinin Hazırlanması

Soya fasulyesinden (*Glycine max* (L.) Merr.) elde edilen enzim kullanılmıştır. 5 mg enzim tartılıp 4.3 mL tampon içerisinde çözülmesi ile enzim çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan enzim çözeltisi Eppendorf tüplerde 250 µL'lik porsiyonlar halinde -80°C'de deneyler gerçekleştirilene kadar muhafaza edilmiştir. Enzim çözeltisi deneylerde kullanılacağı zaman, mikro yöntem adaptasyon için tampon çözeltisi ile 1/8 oranında seyreltilmiştir.

### **Substrat Çözeltisinin Hazırlanması**

Substrat olarak linoleik asit kullanılmıştır. 95 mg linoleik asit tartılarak 100 mL absöü alkolde çözüldü, üzerine 3.5 mL Tween 20 ilave edilip rotavaporda alçak basınç altında 45°C'yi geçmeyen sıcaklıkta alkol uçurulmuştur. Uçurulma sırasında ve diğör tüm işlemlerde linoleik asitin gün ışığına olan duyarlılığından dolayı cam kaplar alüminyum folyo ile kaplanmıştır. Uçurulma sonunda kalan bakiye üzerine 100 mL tampon çözeltisi ilave edilerek substrat çözeltisi hazırlanmıştır. 10 mL'lik porsiyonlar halinde amber renkli cam şişelere konularak -20°C'de deneyler gerçekleştirilene kadar muhafaza edilmiştir. Substrat çözeltisi deneylerde kullanılacağı zaman, mikro yöntem adaptasyon için tampon çözeltisi ile 1/8 oranında seyreltilmiştir.

### **Referans İnhibitor Çözeltisinin Hazırlanması**

Referans inhibitör olarak nordihidroguaiaretik asit (NDGA) kullanılmıştır. 2 mg NDGA tartılarak 2 mL DMSO'de çözülmüştür. Bu şekilde 1 mg/mL konsantrasyona sahip ana stok çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözülden hareketle seri dilüsyonlar yaparak; 0.6 mg/mL, 0.2 mg/mL, 0.15 mg/mL, 0.1 mg/mL ve 0.05 mg/mL konsantrasyonlarında çözümler hazırlanmıştır. Bu çözümlerin her biri deneylerde kullanılacağı zaman, mikro yöntem adaptasyon için ultra saf su çözeltisi ile 1/8 oranında seyreltilmiştir.

### **Numune Çözeltisinin Hazırlanması**

Lipoksijenaz enzimi üzerinde inhibisyon kapasitelerinin ölçüleceğı numunelere, 10 mg tartıldıktan sonra 50 µL DMSO ilave edilerek ultrasonik banyoda bir süre bekletilmiştir. Daha sonra 950 µL ultra saf su ilave edilmiş bu şekilde 10 mg/mL konsantrasyonda çözümler elde edilmiştir. Bu çözülden 500 µL alınıp üzerine 500 µL ultra saf su ilave edilmesiyle 5 mg/mL konsantrasyonda numune çözeltisi elde edilmiştir. Numune çözeltisi deneylerde kullanılacağı zaman, mikro yöntem adaptasyon için 1/40 oranında DMSO içeren ultra saf su çözeltisi ile 1/8 oranında seyreltilmiştir.

## **Çözücünün Hazırlanması**

Numune ve standart inhibitör maddeleri taşıyan çözücü bileşimlerinin enzim inhibisyonu üzerindeki etkilerinin belirlenmesi için hazırlanır. Numune çözeltisi için çözücü bileşimi 1/40 oranında DMSO içeren ultra saf su çözeltisi, referans inhibitör için ise çözücü bileşimi 1/8 oranında DMSO içeren ultra saf su çözeltisidir.

## **Lipoksijenaz Enzim İnhibisyonu Deneyi**

Quartz mikropakta kuyucuklara ilgili oldukları gruplar ölçeğinde hangi çözeltilerin ne miktarda ilave edilmesi ile ilgili bilgi Tablo 3.2’de sunulmuştur.

Substrat ilave edildikten sonra hızlıca mikropak okuyucuda (BioTek PowerWave-Gen 5 yazılım) 5 saniye çalkalama işleminden sonra 234 nm’de 10 dk boyunca dakikada bir absorbans ölçümü olacak şekilde kinetik okuma programı ayarlanmıştır. Enzim inhibisyonu aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

$$\% \text{ inhibisyon} = [(A-B) / A] \times 100$$

A: Enzim + Çözücü (3. dk absorbans – 1. dk absorbans)

B: Numune (3. dk absorbans – 1. dk absorbans)

%50 inhibisyonu sağlayan dozun (IC<sub>50</sub>) tespit edilmesinde ise Microsoft Excel programı kullanılmıştır. Doza karşı inhibisyon grafiği çizilip, X eksenı değerlerinin logaritmik tabanda değerlendirilmesi ve %50 inhibisyona karşılık gelen dozun belirlenmesi ile IC<sub>50</sub> değerleri tespit edilmiştir.

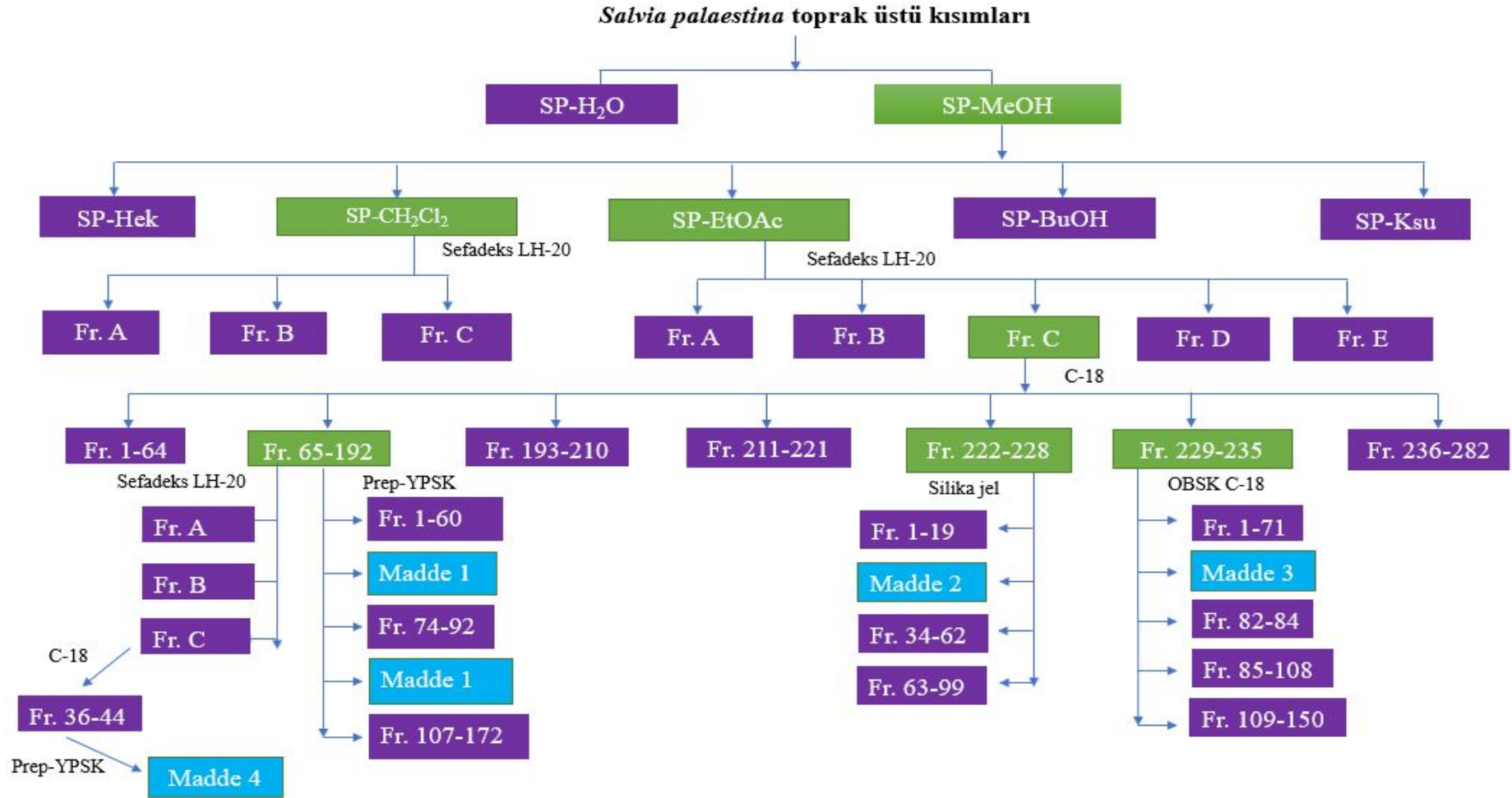
**Tablo 3.2.** Lipoksijenaz enzim inhibisyonu deneyinde mikroplak düzeni

İlgili Dene y Grubunun İçeriği	Dene y Grupları (µL)				
	Kör	Enzim	Enzim+Çözücü	Referans inhibitör	Numune
Tampon	160	180	140	140	140
Çözücü	40	-	40	-	-
Referans inhibitör	-	-	-	40	-
Numune	-	-	-	-	40
Enzim	-	20	20	20	20
<b>10 dk 25°C’de bekleme</b>					
Substrat	50	50	50	50	50

### 3.2.4. İstatistiksel Analiz

GraphPad Prism 6.0. programı ile tek yönlü varyans analizi (One way ANOVA), yapılarak enzim inhibisyon değerlerinin istatistiksel analizleri gerçekleştirilmiştir. İzole edilen saf maddelerin IC<sub>50</sub> değerleri Microsoft Excel programı ile doz cevap eğrileri oluşturularak hesaplanmıştır. P değerinin 0,05’den küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir [\* (p<0,05), \*\* (p<0,01), \*\*\* (p<0,001), \*\*\*\* (p<0,0001)].

Enzim inhibisyonu çalışmalarında ortalama ve standart sapma değerleri (n=3) Microsoft Excel programı ile hesaplanmış, doz-cevap grafikleri Microsoft Excel programı ile oluşturulmuştur.



Şekil 3.3. Fraksiyonlama şeması



## 4. BULGULAR

### 4.1. Aktivite ile Yönlendirilen Fraksiyonlama (AYF) Bulguları

Aktivite ile yönlendirilen fraksiyonlama (AYF) metodu, aktivite dahil tüm çalışmalarımızı kapsamaktadır. *S. palaestina* bitkisinde, aktiviteden sorumlu olan bileşiklerin belirlenmesi için kullanmış olduğumuz bu yöntem, bitkiden hazırlanmış olduğumuz ana ekstreden itibaren aktif alt ekstre ve sonrasında aktif ileri kademe fraksiyonlar üzerinden bizi aktiviteden sorumlu saf bileşiklere ulaştırmıştır. Bundan dolayı yapı tayini ile ilgili bulgular dışındaki tüm bulgular bu başlık altında değerlendirilecektir.

#### 4.1.1. Ana Ekstrelerin Miktarları (SP-H<sub>2</sub>O, SP-MeOH) ve Lipoksijenaz Enzim İnhibisyonu Bulguları

*S. palaestina* bitkisinin toprak üstü kısımlarından, su ve metanol ekstralarının hazırlanışı ayrıntılı olarak materyal ve metot başlığı altında anlatılmıştır. 10'ar g öğütülmüş bitkiden hareketle ana ekstralar hazırlanmış ve elde edilen verimler Tablo 4.1'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** *S. palaestina* bitkisinden elde edilen ana ekstre miktarları ve verimleri

Ekstre	Bitki miktarı (g)	Ekstre miktarı (g)	Verim (% a/a)
SP-H <sub>2</sub> O	10.00	2.86	% 28.6
SP-MeOH	10.00	1.69	% 16.9

Enzim inhibisyon kapasitesinin belirlenmesi için son konsantrasyonları 100 µg/mL olarak ayarlanan ekstraların lipoksijenaz enzim inhibisyonu aktiviteleri Tablo 4.2'de verilmiştir. Referans inhibitör olarak NDGA son konsantrasyonu 20 µg/mL olarak kullanılmıştır.

**Tablo 4.2.** Ana ekstrelerin lipoksijenaz enzim inhibisyonu sonuçları

Numune	Konsantrasyon <sup>a</sup> (µg/mL)	% İnhibisyon ± SS	IC <sub>50</sub> (µg/mL) ± SS
SP- H <sub>2</sub> O	100	--	-
SP-MeOH	100	28.63 ± 1.4***	-
NDGA (referans madde)	20	85.26 ± 4.9****	8.70 ± 0.6

<sup>a</sup>: Kuyucuktaki final konsantrasyon, SS: Standart sapma, --: Aktivite gözlenmedi, -: Hesaplanmadı, \*\*\* (p<0.001), \*\*\*\* (p<0.0001)

#### 4.1.2. Sıvı-sıvı Ekstraksiyon ile Elde Edilen Alt Ekstrelerin Miktarları ve Lipoksijenaz Enzim İnhibisyonu Bulguları

AYF yöntemine uygun olarak aktivite gözlenen ekstre (SP-MeOH) üzerinde miktarının artırılarak sıvı-sıvı ekstraksiyon işlemi yapılmasına karar verilmiştir. Miktar artırma ve sıvı-sıvı ekstraksiyon işlemlerine ait detaylar materyal ve metot başlığı altında verilmiştir. Aktif ekstre miktarını artırmak için 500 g *S. palaestina* bitkisinin öğütülmüş toprak üstü kısımları metanol ile ekstre edilmiş ve 97.5 g SP-MeOH elde edilerek ekstraksiyon verimi %19.5 olarak hesaplanmıştır. Sıvı-sıvı ekstraksiyon işleminde apolar solvanlardan başlayarak polar solvanlara doğru sıvı-sıvı ekstraksiyon işlemi gerçekleştirilmiştir. SP-MeOH sırasıyla; *n*-hekzan, diklorometan, etilasetat ve *n*-bütanol ile ayırma hunisinde ekstre edilmiştir. Bu işlem metanol ekstresinde bulunan maddelerin, polaritelerine göre kaba bir ayrımını sağlamıştır. Elde edilen alt ekstrelerin verimleri Tablo 4.3.'de, lipoksijenaz enzim inhibisyonu aktiviteleri ise Tablo 4.4'de verilmiştir.

**Tablo 4.3.** SP-MeOH'den elde edilen alt ekstrelerin miktar ve verimleri

Ekstre	Sıvı-sıvı ekstraksiyonda elde edilen ekstreler ve miktarları (g)					Verim (% a/a)
	SP-Hek	SP-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	SP-EtOAc	SP-BuOH	SP-Ksu	
SP-MeOH (97.50 g)	18.20	10.26	5.42	12.83	35.26	84.07

**Tablo 4.4.** SP-MeOH'den elde edilen alt ekstrelerin lipoksijenaz enzim inhibisyonu sonuçları

Numune	Konsantrasyon <sup>a</sup> (µg/mL)	% İnhibisyon ± SS	IC <sub>50</sub> (µg/mL) ± SS
SP- Hek	100	33.73 ± 5.6****	-
SP-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	100	57.81 ± 4.6****	83.25 ± 3.4
SP-EtOAc	100	69.86 ± 0.6****	93.37 ± 0.8
SP-BuOH	100	--	-
SP-Ksu	100	--	-
NDGA (referans madde)	20	82.22 ± 3.2****	10.80 ± 0.5

<sup>a</sup>: Kuyucuktaki final konsantrasyon, SS: Standart sapma, --: Aktivite gözlenmedi, -: Hesaplanamadı, \*\*\*\*(p<0.0001)

Sonuçlar değerlendirildiğinde, SP-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ve SP-EtOAc alt ekstrelerinin lipoksijenaz enzimini kayda değer ölçüde inhibe edebildiği gözlenmiştir. Bu sonuçların bir sonraki AYF kademesi için umut verici olduğu düşünülmüş ancak aktivite sonuçları birbirine yakın olduğu için her iki alt ekstre ile AYF kademesine devam edilmesine karar verilmiştir.

#### **4.1.3. SP/LH1'den Elde Edilen Fraksiyon Miktarları ve Lipoksijenaz Enzim İnhibisyonu Bulguları**

Diklorometan alt ekstresi (SP-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 9 g), sefadeks LH-20 kolona tatbik edilmiş ve toplamda 50 fraksiyon elde edilmiştir. Fraksiyonlar, İTK profillerinin benzerliklerine göre birleştirilerek 3 fraksiyona indirgenmiştir (Fr.A, Fr.B, ve Fr.C). Elde edilen fraksiyonların miktarı Tablo 4.5'de verilmiştir.

**Tablo 4.5.** SP/LH1'den elde edilen fraksiyonlar ve miktarları

Fraksiyon	Miktar (mg)
A	870.3
B	6660.1
C	1392.8
<b>TOPLAM</b>	<b>8923.2 mg (Verim: %99.1)</b>

SP/LH1'den elde edilen fraksiyonların lipoksijenaz enzim inhibisyonu deneyleri için aktiviteye tabi tutulacak fraksiyon sayısı 3 olmuştur (Fr.A, Fr.B ve Fr.C). Fraksiyonlara ait lipoksijenaz enzim inhibisyonu aktiviteleri Tablo 4.6'da verilmiştir.

**Tablo 4.6.** SP/LH1'den elde edilen fraksiyonların lipoksijenaz enzim inhibisyonu sonuçları

Numune	Konsantrasyon <sup>a</sup> (µg/mL)	% İnhibisyon ± SS	IC <sub>50</sub> (µg/mL) ± SS
A	100	--	-
B	100	--	-
C	100	46.21 ± 2.2****	-
NDGA (referans madde)	20	83.02 ± 1.8****	9.98 ± 0.7

<sup>a</sup>: Kuyucuktaki final konsantrasyon, SS: Standart sapma, --: Aktivite gözlenmedi, -: Hesaplanamadı, \*\*\*\*(p<0.0001)

#### 4.1.4. SP/LH2'den Elde Edilen Fraksiyonların Miktarları ve Lipoksijenaz Enzim İnhibisyonu Bulguları

Etil asetat alt ekstresi (4.9 g, SP-EtOAc) sefadeks LH-20 kolona tatbik edilerek, ayırım sonunda toplam 30 fraksiyon elde edilmiştir. Fraksiyonlar, İTK profillerinin benzerliklerine göre birleştirilerek 5 fraksiyona indirgenmiştir (Fr.A, Fr.B, Fr.C, Fr.D ve Fr.E). Elde edilen fraksiyonların miktarı Tablo 4.7'de verilmiştir.

**Tablo 4.7.** SP/LH2'den elde edilen fraksiyonlar ve miktarları

Fraksiyon	Miktar (mg)
A	26.7
B	1505.9
C	3012.2
D	166.6
E	74.4
<b>TOPLAM</b>	<b>4785.8 mg (Verim: %97.6)</b>

*In vitro* lipoksijenaz enzim inhibisyonu deneyleri için herhangi bir ek birleştirme işlemi yapılmadan elde edilen tüm fraksiyonlar aktivite deneylerine tabi tutulmuştur. Fraksiyonlara ait lipoksijenaz enzim inhibisyonu aktiviteleri Tablo 4.8'de verilmiştir.

**Tablo 4.8.** SP/LH2'den elde edilen fraksiyonların lipoksijenaz enzim inhibisyonu sonuçları

Numune	Konsantrasyon <sup>a</sup> (µg/mL)	% İnhibisyon ± SS	IC <sub>50</sub> (µg/mL) ± SS
A	100	--	-
B	100	--	-
C	100	71.62 ± 3.2****	-
D	100	46.95 ± 3.2****	-
E	100	--	-
NDGA (referans madde)	20	83.02 ± 1.8****	9.98 ± 0.7

<sup>a</sup>: Kuyucuktaki final konsantrasyon, SS: Standart sapma, --: Aktivite gözlenmedi, -: Hesaplanamadı, \*\*\*\*(p<0.0001)

SP-EtOAc ve SP-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> alt ekstralarının sefadeks LH-20 ile fraksiyonlanması ile elde edilen fraksiyonların lipoksijenaz enzim inhibisyonu aktiviteleri değerlendirildiğinde en yüksek aktivitenin SP-EtOAc'dan elde edilen SP/LH2/Fr.C'de gözlemlendiği (% 71.6) tespit edilmiştir. Miktar olarak da (3012.2 mg) bir sonraki AYF kademesi için umut verici olduğu düşünülerek SP/LH2/Fr.C üzerinden bir sonraki AYF

basamağına devam edilmesine karar verilmiştir. İleriki AYF basamağında hangi sabit faz ve mobil fazın kullanılacağına çeşitli plak ve mobil fazlarda İTK denemeleri yapılmış, değerlendirmeler sonunda C18 kolon ile devam edilmesine karar verilmiştir.

#### **4.1.5. SP/RP1'den Elde Edilen Fraksiyonların Miktarları ve Lipoksijenaz Enzim İnhibisyonu Bulguları**

2980 mg SP/LH2/Fr.C C18 kolona tatbik edilerek fraksiyonlamaya tabi tutulmuş, fraksiyonlama sonunda toplam 282 fraksiyon elde edilmiştir. İTK profilleri incelenerek benzer olanların birleştirilmesi neticesinde toplam 7 fraksiyona indirgenmiştir. Elde edilen fraksiyonların miktarı Tablo 4.9'da verilmiştir. İTK profilleri incelendiğinde, beklenilenin aksine SP/LH2/Fr.C'nin fazlaca madde içerdiği gözlenmiştir. Ancak yine de C18 kolon sonunda kayda değer bir ayırım elde edilmiştir. Enzim inhibisyonu deneyleri için yine İTK profillerinin değerlendirilmesi sonucu, birbirine benzer olan fraksiyonlar miktarları oranında birleştirilerek gruplandırılmıştır (Fr.1-64, Fr.65-192, Fr.193-210, Fr.211-221, Fr.222-228, Fr.229-235, Fr.236-282). Gruplandırılan fraksiyonlara ait lipoksijenaz enzim inhibisyonu aktiviteleri Tablo 4.10'da verilmiştir.

**Tablo 4.9.** SP/RP1'den elde edilen fraksiyonlar ve miktarları

<b>Fraksiyon</b>	<b>Miktar (mg)</b>
1-64	258.4
65-192	1842.4
193-210	483.4
211-221	42.2
222-228	48.3
229-235	34.2
236-282	97.3
<b>TOPLAM</b>	<b>2806.2 mg (Verim %94.1)</b>

**Tablo 4.10.** SP/RP1'den elde edilen fraksiyonların lipoksijenaz enzim inhibisyonu sonuçları

Numune	Konsantrasyon <sup>a</sup> (µg/mL)	% İnhibisyon ± SS	IC <sub>50</sub> (µg/mL) ± SS
1-64	100	--	-
65-192	100	86.38 ± 2.6****	-
193-210	100	56.50 ± 7.6****	-
211-221	100	34.12 ± 0.8****	-
222-228	100	89.42 ± 3.9****	-
229-235	100	32.61 ± 2.0****	-
236-282	100	50.60 ± 10.1****	-
NDGA (referans madde)	20	87.72 ± 1.5****	8.43 ± 0.5

<sup>a</sup>: Kuyucuktaki final konsantrasyon, SS: Standart sapma, --: Aktivite gözlenmedi, -: Hesaplanamadı, \*\*\*\*(p<0.0001)

Aktivite sonuçları değerlendirildiğinde yüksek aktivite gösteren iki fraksiyon grubunun olduğu gözlenmiştir (Fr.65-192 ve Fr.222-228). İki fraksiyonunda farklı İTK profillerine sahip olması aktiviteden sorumlu farklı maddelerin olduğunu düşündürmüştür. Fr.222-228'in miktarının düşük olması (48.3 mg) nedeniyle öncelik Fr.65-192'ye verilmiştir. Bir sonraki AYF kademesinde Fr. 65-192'den devam edilerek bir kısmının prep-YPSK kolona tatbik edilmesine karar verilmiştir.

#### **4.1.6. SP/Prep.YPSK-1'den Elde Edilen Fraksiyonların Miktarları ve Lipoksijenaz Enzim İnhibisyonu Bulguları**

SP/RP1/Fr.65-192 (98.7 mg) distile suda çözülüp, şırınga filtreden süzöldükten sonra prep-YPSK'ye tatbik edilmiştir. Fraksiyonlama sonunda toplam 172 fraksiyon elde edilmiştir. Fraksiyonların İTK profillerinin incelenmesi sonucu benzerlik gösterenler birleştirilerek toplamda 7 fraksiyona indirgenmiştir (Fr.1-60, Fr.61-73, Fr.74-92, Fr.93-106, Fr.107-137, Fr.138-146, Fr.147-172). Elde edilen fraksiyonların miktarı Tablo 4.11'de verilmiştir.

**Tablo 4.11.** SP/Prep.YPSK-1'den elde edilen fraksiyonlar ve miktarları

Fraksiyon	Miktar (mg)
1-60	18.1
61-73 ( <b>Madde 1</b> )	19.8
74-92	30.9
93-106 ( <b>Madde 1</b> )	15.8
107-137	2.5
138-146	1.5
147-172	6.1
<b>TOPLAM</b>	<b>94.7 mg (Verim: %95.9)</b>

Elde edilen Fr.61-73 ve Fr.93-106'nın saf olduğu anlaşılmış (**Madde 1**), spektroskopik ve kromatografik yöntemlerle yapısı aydınlatılmıştır. Enzim inhibisyonu deneyleri için, İTK profillerinin değerlendirilmesi sonucu birbirine benzer olan fraksiyonlar miktarları oranında birleştirilerek gruplandırılmıştır (Fr.1-60, Fr.61-73, Fr.74-92, Fr.107-172). Gruplandırılan fraksiyonlara ait lipoksijenaz enzim inhibisyonu aktiviteleri Tablo 4.12'de verilmiştir.

**Tablo 4.12.** SP/Prep.YPSK-1'den elde edilen fraksiyonların lipoksijenaz enzim inhibisyonu sonuçları

Numune	Konsantrasyon <sup>a</sup> (µg/mL)	% İnhibisyon ± SS	IC <sub>50</sub> (µg/mL) ± SS
1-60	100	--	-
61-73 ( <b>Madde 1</b> )	100	77.66 ± 2.1****	76.00 ± 0.9
74-92	100	58.27 ± 3.7****	-
107-172	100	--	-
NDGA (referans madde)	20	86.89 ± 1.4****	11.62 ± 1.1

<sup>a</sup>: Kuyucuktaki final konsantrasyon, SS: Standart sapma, --: Aktivite gözlenmedi, -: Hesaplanamadı, \*\*\*\*(p<0.0001)

Lipoksijenaz enzim inhibisyonu aktivite sonuçları değerlendirildiğinde SP/RP1/Fr.65-192'de gözlenen aktivitenin **Madde 1**'den kaynaklanabileceğine karar verilmiştir.



#### 4.1.7. SP/SG1'den Elde Edilen Fraksiyonların Miktarları ve Lipoksijenaz Enzim İnhibisyonu Bulguları

45.3 mg SP/RP1/Fr.222-228 silikajel kolona kuru olarak tatbik edilerek fraksiyonlamaya başlanmıştır. Elüsyon sonunda 99 fraksiyon elde edilmiş, İTK profillerinin benzerliklerine göre birleştirilerek toplamda 4 fraksiyona indirgenmiştir. Elde edilen fraksiyonların miktarı Tablo 4.13.'de verilmiştir.

**Tablo 4.13.** SP/SG1'den elde edilen fraksiyonlar ve miktarları

Fraksiyon	Miktar (mg)
1-19	5.8
20-33 ( <b>Madde 2</b> )	14.6
34-62	7.3
63-99	11.2
<b>TOPLAM</b>	<b>38.9 mg (Verim: %85.8)</b>

Elde edilen Fr.20-33'ün saf olduğu anlaşılmış (**Madde 2**), spektroskopik ve kromatografik yöntemlerle yapısı aydınlatılmıştır. Gruplandırılan fraksiyonlara ait lipoksijenaz enzim inhibisyonu aktiviteleri Tablo 4.14'de verilmiştir.

**Tablo 4.14.** SP/SG1'den elde edilen fraksiyonların lipoksijenaz enzim inhibisyonu sonuçları

Numune	Konsantrasyon <sup>a</sup> (µg/mL)	% İnhibisyon ± SS	IC <sub>50</sub> (µg/mL) ± SS
1-19	100	--	-
20-33 ( <b>Madde 2</b> )	100	95.66 ± 2.4****	8.23 ± 0.4
34-62	100	--	-
63-99	100	--	-
NDGA (referans madde)	20	99.49 ± 1.7****	4.03 ± 0.2

<sup>a</sup>: Kuyucuktaki final konsantrasyon, SS: Standart sapma, --: Aktivite gözlenmedi, -: Hesaplanamadı, \*\*\*\*(p<0.0001)

Lipoksijenaz enzim inhibisyonu aktivite sonuçları değerlendirildiğinde SP/RP1/Fr.222-228'de gözlenen aktivitenin **Madde 2**'den kaynaklanabileceğine karar verilmiş, yüksek bir aktivitenin elde edilmesi ve standart inhibitöre yakın inhibisyon değerlerinin elde edilmesi bizi potansiyel antiinflamatuvar aktiviteye sahip bir molekül elde edilmesi noktasında umutlandırmıştır.

AYF çalışmaları neticesinde aktif fraksiyonda aktiviteden sorumlu olan maddelerin izole edildiğine karar verilmiştir. Bundan sonraki fraksiyonlama işlemleri zaman ve imkân çerçevesinde izole etmiş olduğumuz madde sayısını artırmaya yönelik çalışmalardan ibaret olmuştur.

#### **4.1.8. SP/OBSK'den Elde Edilen Fraksiyonların Miktarları ve Lipoksijenaz Enzim İnhibisyonu Bulguları**

Basit bir elüsyon neticesinde saf madde alabileceğimizi düşündüğümüz SP/RP1/Fr.229-235'den 32.2 mg OBSK sistemine tatbik edilmiştir. Elüsyon neticesinde 150 fraksiyon elde edilmiş, İTK profillerinin benzerliklerine göre birleştirilerek toplamda 8 fraksiyona indirgenmiştir. Elde edilen fraksiyonların miktarı Tablo 4.15'de verilmiştir.

**Tablo 4.15.** SP/OBSK'den elde edilen fraksiyonlar ve miktarları

<b>Fraksiyon</b>	<b>Miktar (mg)</b>
1-71	2.6
72-78 ( <b>Madde 3</b> )	2.8
79-81 ( <b>Madde 3</b> )	1.2
82-84	1.9
85-99	3.7
100-108	3.4
109-119	6.9
120-150	9.6
<b>TOPLAM</b>	<b>32.1 mg (Verim: %99.6)</b>

Elde edilen Fr.72-78 ve Fr.79-81'in saf olduğu anlaşılmış (**Madde 3**), spektroskopik ve kromatografik yöntemlerle yapısı aydınlatılmıştır. İTK profillerinin değerlendirilmesi sonucu birbirine benzer olan fraksiyonlar miktarları oranında

birleştirilerek enzim inhibisyonu deneyleri için gruplandırılmıştır (Fr.1-71, Fr.72-78, Fr.82-84, Fr.85-108, Fr.109-150). Gruplandırılan fraksiyonlara ait lipoksijenaz enzim inhibisyonu aktiviteleri Tablo 4.16.'da verilmiştir.

**Tablo 4.16.** SP/OBSK'den elde edilen fraksiyonların lipoksijenaz enzim inhibisyonu sonuçları

Numune	Konsantrasyon <sup>a</sup> (µg/mL)	% İnhibisyon ± SS	IC <sub>50</sub> (µg/mL) ± SS
1-71	100	--	-
72-78 ( <b>Madde 3</b> )	100	--	-
82-84	100	--	-
85-108	100	--	-
109-150	100	38.01 ± 3.4*	-
NDGA (referans madde)	20	86.00 ± 3.5***	10.53 ± 0.8

<sup>a</sup>: Kuyucuktaki final konsantrasyon, SS: Standart sapma, --: Aktivite gözlenmedi, -: Hesaplanamadı, \*(p<0.05), \*\*\*(p<0.001)

Lipoksijenaz enzim inhibisyonu aktivite sonuçları değerlendirildiğinde izole edilen **Madde 3**'ün herhangi bir aktivite göstermediği tespit edilmiştir. SP/RP1/Fr.229-235'de gözlenen düşük aktivitenin SP/OBSK/Fr.109-150'den kaynaklandığı düşünülmüştür. Elde edilen aktivitenin düşük olması, fraksiyonun miktarının da az olması nedeniyle SP/RP1/Fr.229-235 ile ilgili çalışmalara devam edilmemesine karar verilmiştir.

## 4.2. AYF Kapsamı Dışında Yapılan Fitokimyasal Çalışma Bulguları

### 4.2.1. SP/LH3'den Elde Edilen Fraksiyonların Miktarları

SP/RP1/Fr.65-192'nin prep-YPSK ile elüsyona tabi tutulması sonrası elde edilen Fr.74-92'de **Madde 1** ile beraber bulunan diğer maddenin tespit edilmesine ve lipoksijenaz enzim inhibisyonu aktivitesinin değerlendirilmesine yönelik çalışmalar tasarlanmıştır. Bunun için 1130.9 mg SP/RP1/Fr.65-192 sefadeks LH-20 kolona tatbik edilmiştir. Elüsyon sonunda toplam 29 fraksiyon elde edilmiş, İTK profillerinin benzerliklerine göre 3 fraksiyona indirgenmiştir. Elde edilen fraksiyonların miktarı Tablo 4.17'de verilmiştir. İstenilen düzeyde bir ayırım sağlanamamış olup, gerekli birleştirmeler yapıp fraksiyonlama işlemine daha uygun bir dolgu materyali ile devam edilmesine karar verilmiştir.

**Tablo 4.17.** SP/LH3'den elde edilen fraksiyonlar ve miktarları

<b>Fraksiyon</b>	<b>Miktar (mg)</b>
A	72.0
B	112.9
C	938.8
<b>TOPLAM</b>	<b>1123.7 mg (Verim: %99.3)</b>

Hedeflediğimiz maddemizi içeren fraksiyonlar birleştirilerek (SP/LH3/Fr.C) bir sonraki fraksiyonlama aşamasına geçilmiştir.

#### **4.2.2. SP/RP2'den Elde Edilen Fraksiyonların Miktarı**

1051.7 mg SP/LH3/Fr.C C18 kolona tatbik edilmiştir. Elüsyon sonunda 104 fraksiyon elde edilmiş, İTK profillerinin benzerliklerine göre gerekli birleştirmeler yapılarak toplamda 11 fraksiyona indirgenmiştir. Elde edilen fraksiyonların miktarı Tablo 4.18.'de verilmiştir.

**Tablo 4.18.** SP/RP2'den elde edilen fraksiyonlar ve miktarları

<b>Fraksiyon</b>	<b>Miktar (mg)</b>
1-21	51.1
22-23	2.7
24-29	14.1
30-35	57.2
36-44	68.0
45-63	407.2
64-72	62.6
73-79	93.4
80-87	139.3
88-99	50.4
100-104	84.0
<b>TOPLAM</b>	<b>1030.0 mg (Verim: %97.9)</b>

Hedeflediğimiz maddeyi izole edebilmek için SP/RP2/Fr.36-44 seçilerek bir sonraki fraksiyonlama işlemine geçilmesine karar verilmiştir.

#### 4.2.3. SP/Prep.YPSK-2'den Elde Edilen Fraksiyonların Miktarları ve İzole Edilen Maddenin Lipoksijenaz Enzim İnhibisyonu Bulguları

68 mg SP/RP2/Fr.36-44 distile suda çözülerek, şırınga filtreden süzöldükten sonra prep-YPSK kolona tatbik edilmiştir. Elüsyon sonunda 110 fraksiyon elde edilmiş olup, fraksiyonların İTK profillerinin benzerliklerine göre gerekli birleştirmeler yapılarak toplamda 6 fraksiyona indirgenmiştir. Elde edilen fraksiyonların miktarı Tablo 4.19.'da verilmiştir. Hedeflediğimiz Fr.60-72'nin saf olduğu anlaşılmış (**Madde 4**), spektroskopik ve kromatografik yöntemlerle yapısı aydınlatılmıştır. **Madde 4**'ün lipoksijenaz üzerindeki etkisi incelenmiş ve herhangi bir inhibisyon sağlamadığı tespit edilmiştir.

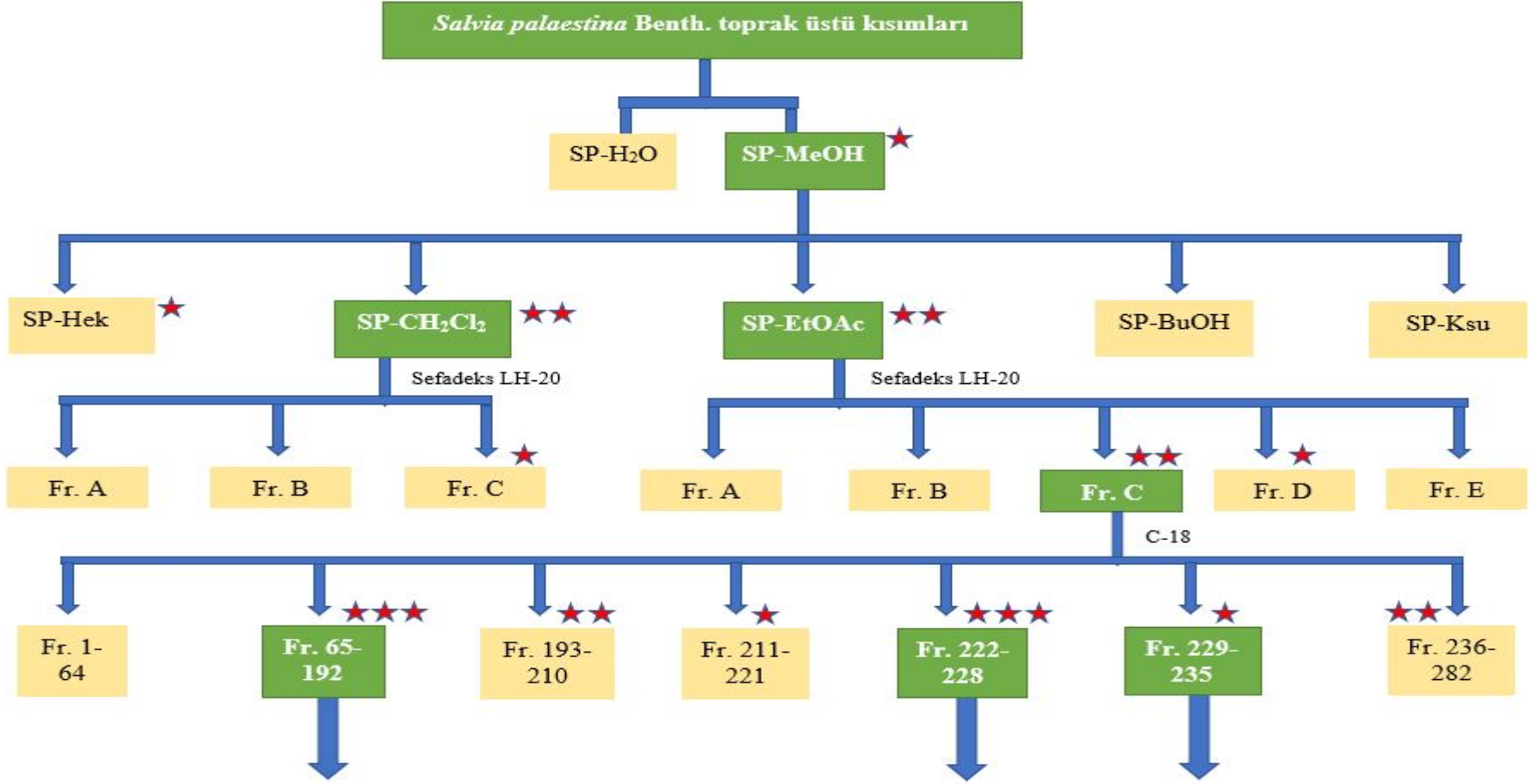
**Tablo 4.19.** SP/Prep.YPSK-2'den elde edilen fraksiyonlar ve miktarları

Fraksiyon	Miktar (mg)
1-36	30.3
37-45	13.4
46-55	12.8
56-59	1.9
60-72 ( <b>Madde 4</b> )	4.0
73-110	5.6
<b>TOPLAM</b>	<b>68.0 mg (Verim: %100)</b>

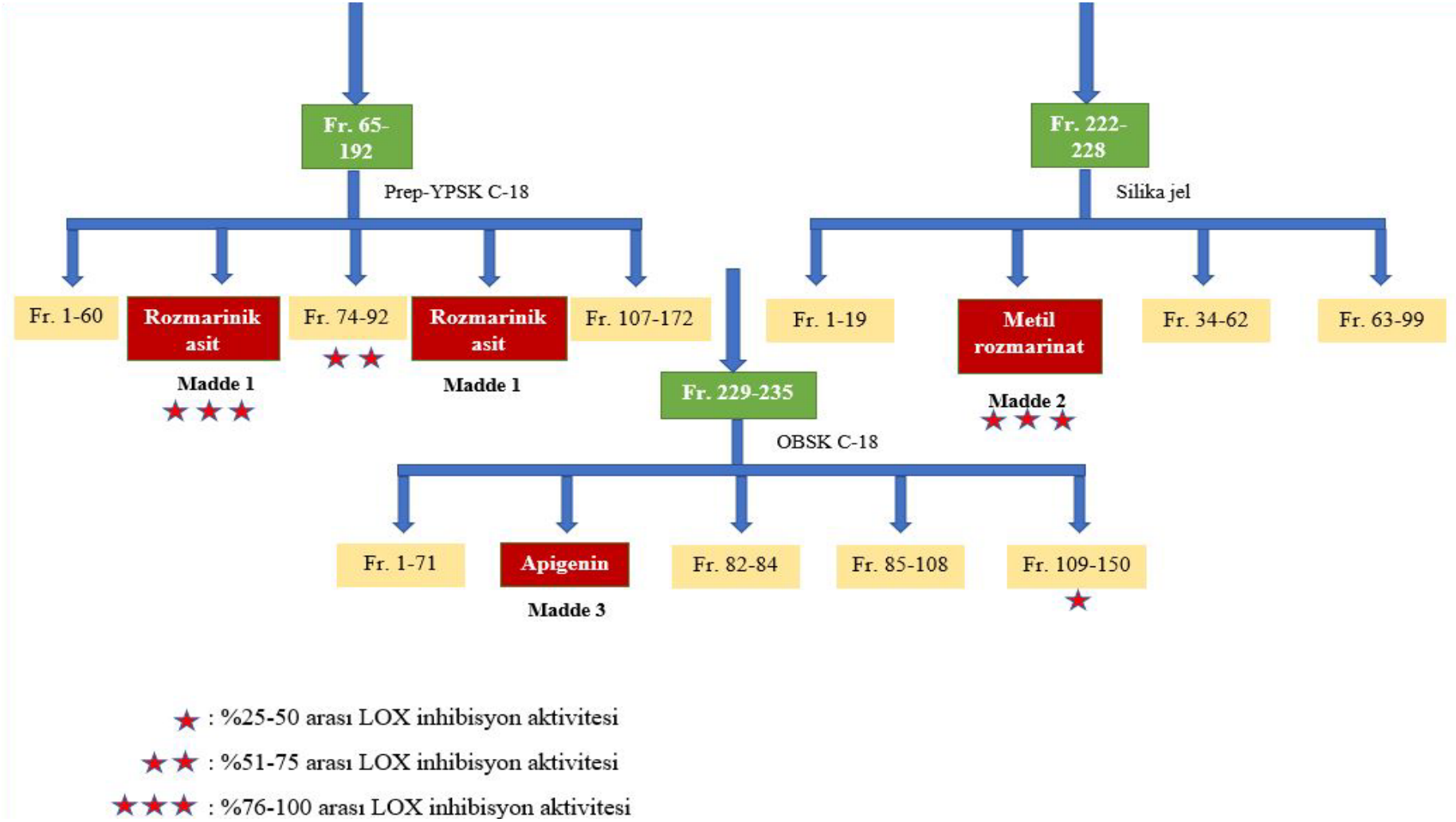
**Tablo 4.20.** Madde 4'ün lipoksijenaz enzim inhibisyonu sonucu

Numune	Konsantrasyon <sup>a</sup> (µg/mL)	% İnhibisyon ± SS	IC <sub>50</sub> (µg/mL) ± SS
60-72 ( <b>Madde 4</b> )	100	--	-
NDGA (referans madde)	20	89.26 ± 4.9***	9.42 ± 0.7

<sup>a</sup>: Kuyucuktaki final konsantrasyon, SS: Standart sapma, --: Aktivite gözlenmedi, -: Hesaplanamadı, \*\*\* (p<0.001)



Şekil 4.1. AYP şeması



Şekil 4.2. AYF şeması (Şekil 4.1.'in devamı)

### 4.3. Yapı Tayini Bulguları

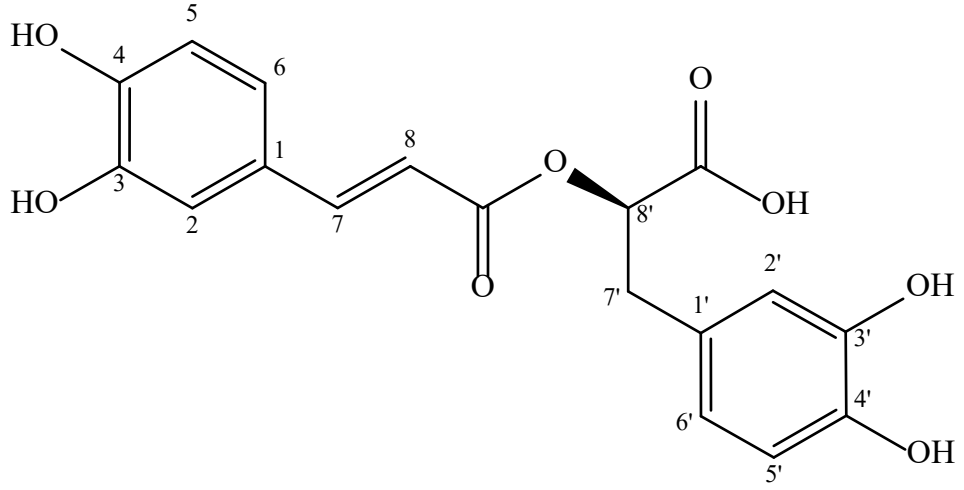
#### 4.3.1. Madde 1'in Yapı Tayini Bulguları

**Madde 1**'in molekül kütlesi, QTOF LC-MS spektrumunda elde edilen negatif iyon piki (ölçülen  $m/z$  359.0775 [M-H]<sup>-</sup>) ile saptanmıştır. Ölçülen molekül kütlesi,  $m/z$  359.0766 [M-H]<sup>-</sup> olarak hesaplanan molekül kütlesi ile doğrulanmış ve **Madde 1**'in kapalı formülü C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub> olarak belirlenmiştir.

QTOF LC-MS/MS analizi sonucunda elde edilen spektrumda 359.0790 [M-H]<sup>-</sup>, 197.0466 [M-H]<sup>-</sup>, 179.0360 [M-H]<sup>-</sup> ve 161.0252 [M-H]<sup>-</sup> fragmanları tespit edilmiştir. Bileşiğin QTOF LC-MS/MS spektrumu Şekil 4.4.'de verilmiştir. **Madde 1**'e ait molekül kütlesi üzerinden hesaplanan kapalı formül ve QTOF LC-MS/MS spektrumundan elde edilen parçalanma ürünlerinin literatür ile karşılaştırılması sonrası **Madde 1**'in **Rozmarinik asit** olduğu tahmin edilmiştir. Literatürde de *S. palaestina* bitkisinden rozmarinik asit izole edildiği kayıt altına alınmıştır (106). **Madde 1** ile ilgili olarak elde edilen bulguları sağlamlaştırmak için <sup>1</sup>H NMR spektrumu da alınmıştır. 600 MHz'lik cihazda, DMSO-d<sub>6</sub> çözücü içerisinde analiz gerçekleştirilmiştir. Elde edilen spektrum Şekil 4.5.'de verilmiştir. **Madde 1**'e ait proton kimyasal kayma değerleri ( $\delta_H$ ) ve yarımlama sabitleri ( $J$ ) Tablo 4.21'de literatürle kıyaslanarak verilmiştir. Ayrıca **Madde 1** saflık kontrolü için YPSK'ye tatbik edilmiş ve kromatogramı (UV 330 nm) Şekil 4.8.'de sunulmuştur.

**Madde 1** ile ilgili elde edilen kromatografik ve spektral veriler değerlendirilip literatür ile kıyaslandığında, **Madde 1**'in daha önce *Salvia palaestina* bitkisinin toprak üstü kısımlarından da izole edilen **rozmarinik asit** olduğu anlaşılmıştır.



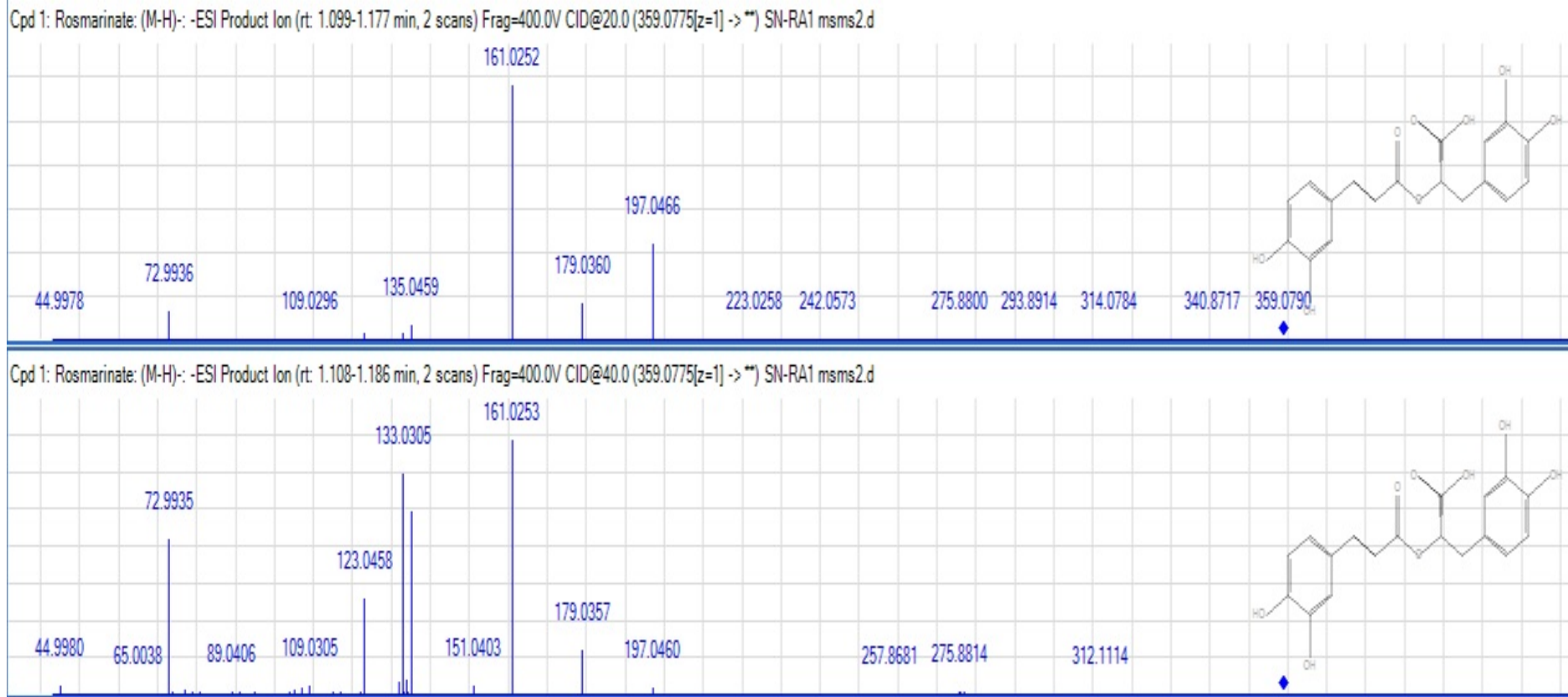


**Şekil 4.3.** Madde 1'in kimyasal formülü (Rozmarinik asit)

$C_{18}H_{16}O_8$

Molekül kütlesi: 360.0845 g/mol

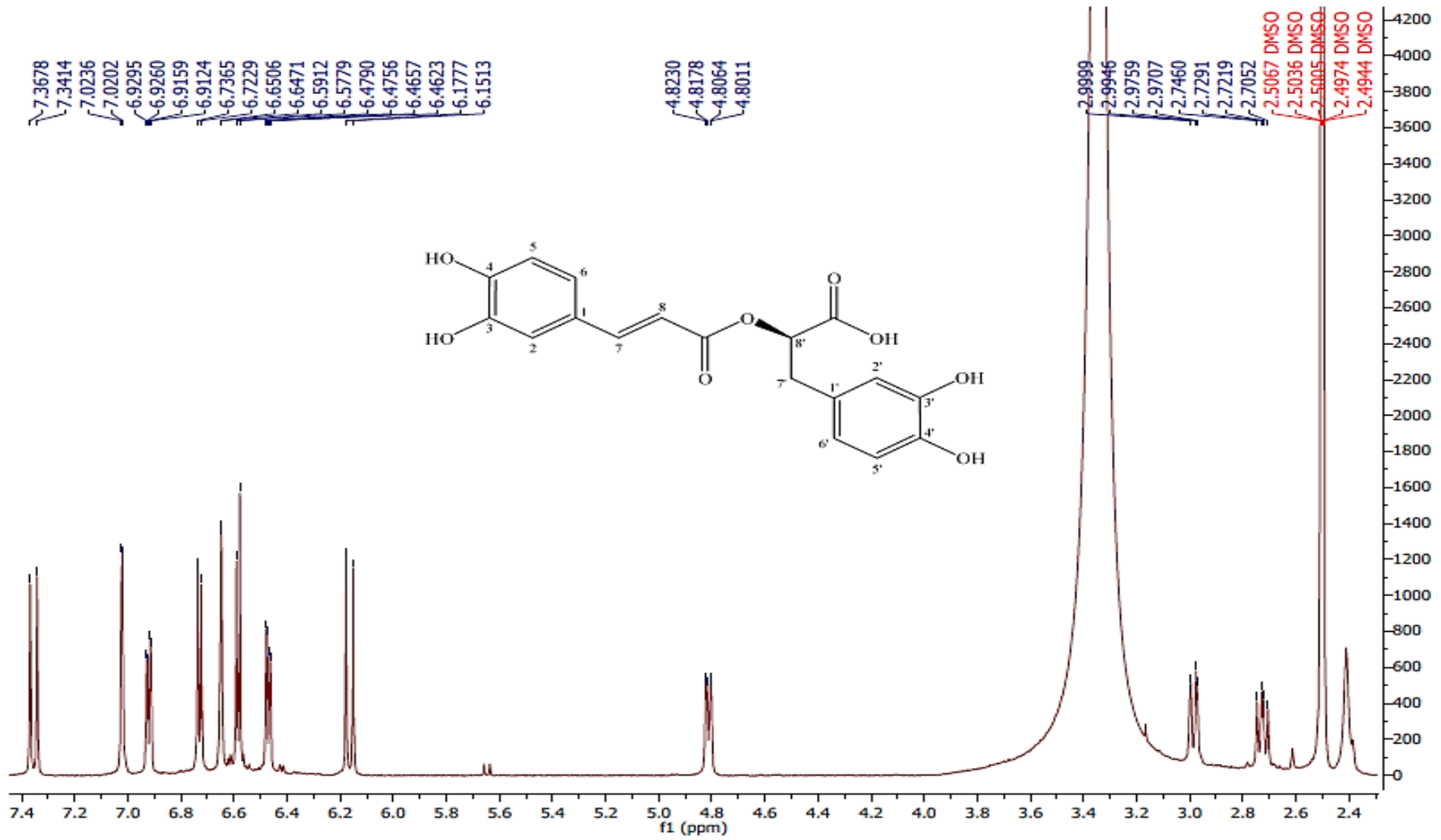
Görünüm: Açık kahverengi, amorf toz



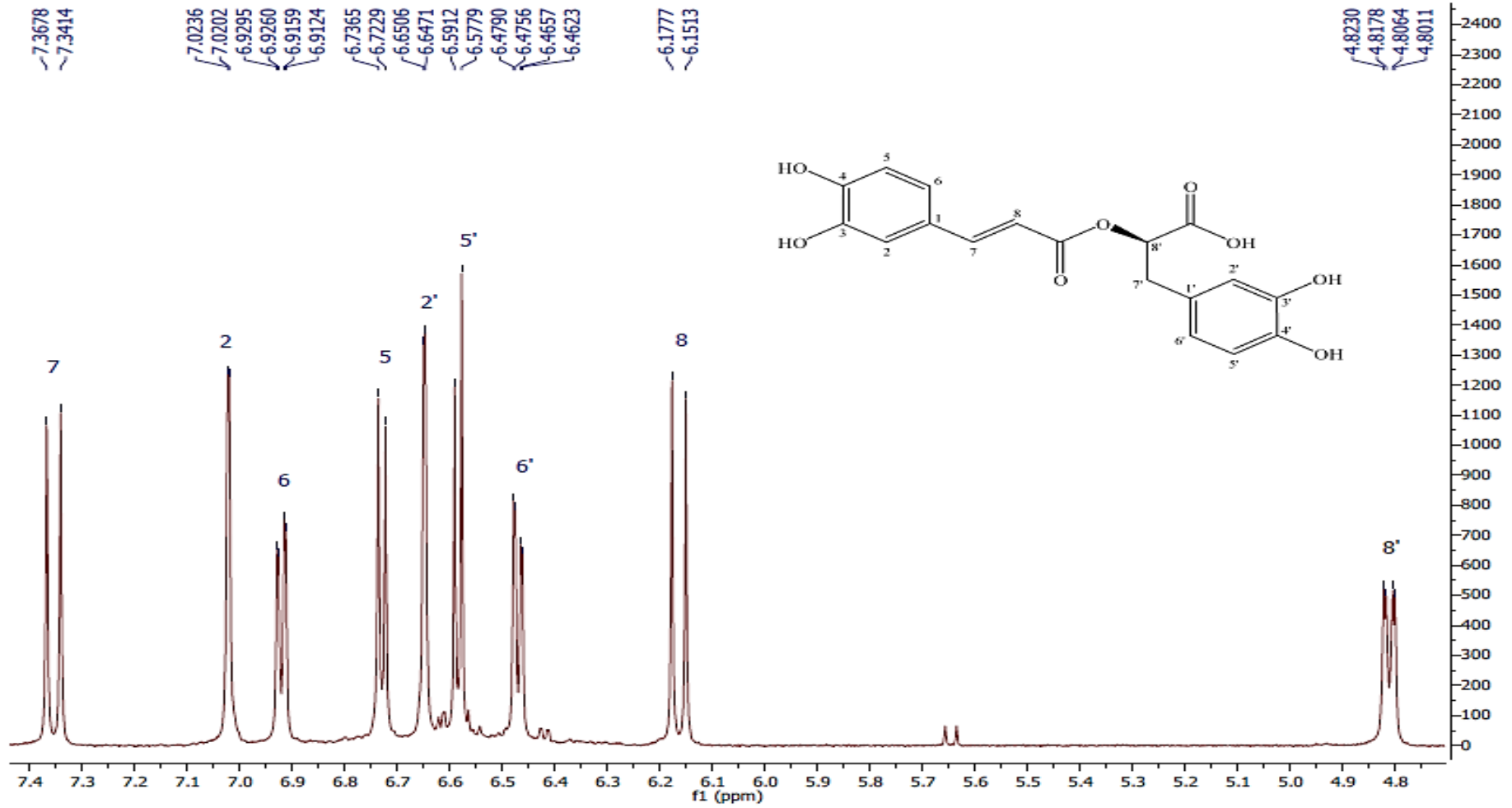
Şekil 4.4. Madde 1'e (Rozmarinik asit) ait QTOF LC-MS/MS spektrumu (negatif mod)

**Tablo 4.21.** Madde 1'e (rozmarinik asit) ait <sup>1</sup>H NMR spektrumunun spektral değerleri

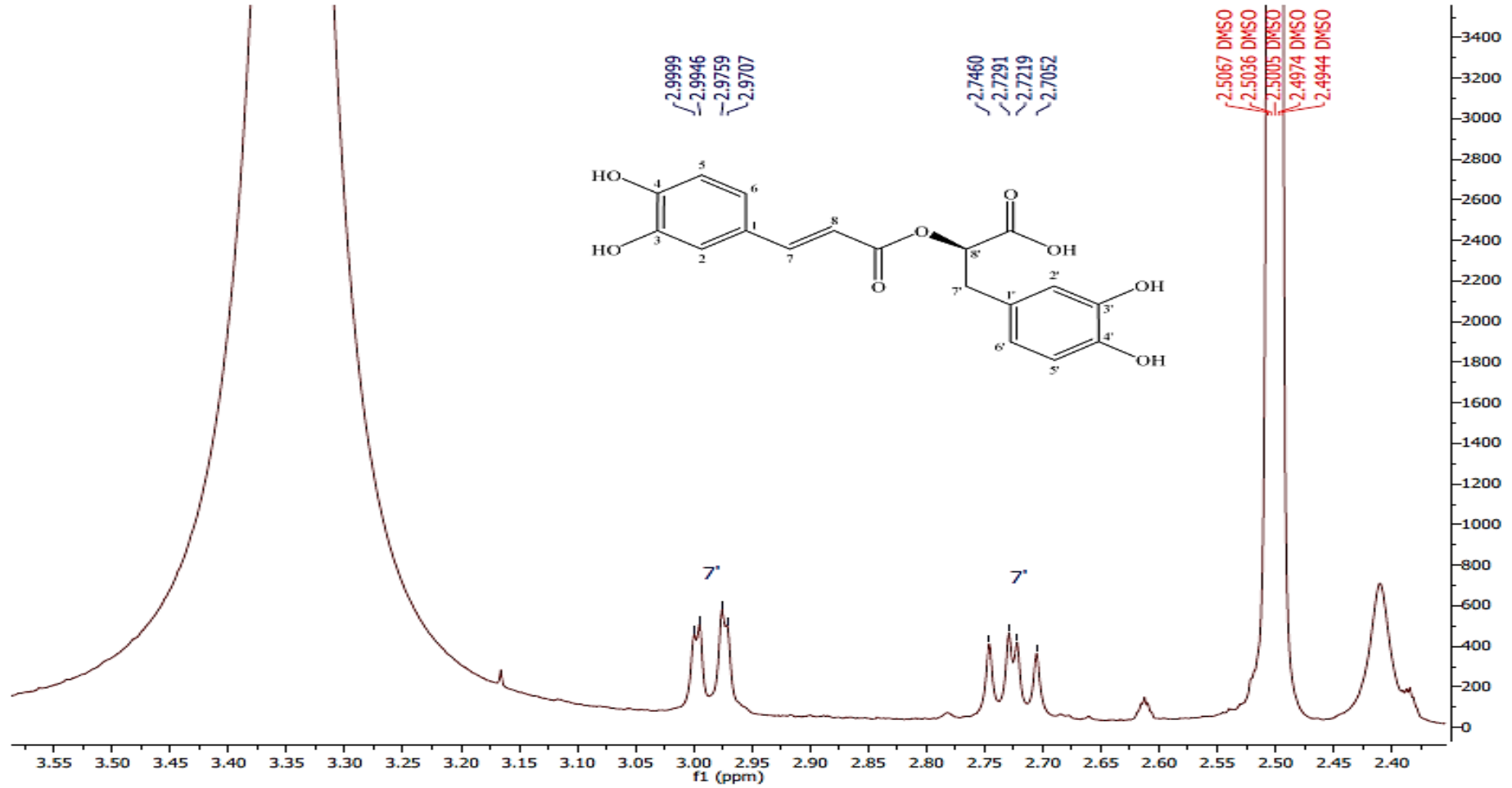
Konum	Literatür (438) (CD <sub>3</sub> COCD <sub>3</sub> )	Literatür (439) (DMSO-d <sub>6</sub> )	Literatür (440) (CDCl <sub>3</sub> )	Madde 1 (DMSO-d <sub>6</sub> )
H-7'	3.03 (2H, m)	2.8 (dd), 3.0 (d)	3.00 (1H, dd, <i>J</i> =14.0, 8.0 Hz) 3.10 (1H, dd, <i>J</i> =14.0, 4.0 Hz)	2.73 (1H, dd, <i>J</i> =14.4, 10.1 Hz) 2.99 (1H, dd, <i>J</i> =14.4, 3.1 Hz)
H-8'	5.20 (1H, m)	4.9 (d)	5.18 (1H, dd, <i>J</i> =8.0, 4.0 Hz)	4.81 (1H, dd, <i>J</i> =10.0, 3.1 Hz)
H-8	6.29 (1H, d, <i>J</i> =16.0 Hz)	6.5 (d)	6.26 (1H, d, <i>J</i> =16.0 Hz)	6.16 (1H, d, <i>J</i> =15.9 Hz)
H-5		6.9 (d)	6.77 (1H, d, <i>J</i> =8.0 Hz)	6.73 (1H, d, <i>J</i> =8.1 Hz)
H-2'		6.7 (s)	6.75 (1H, d, <i>J</i> =2.0 Hz)	6.65 (1H, d, <i>J</i> =2.1 Hz)
H-5'	6.61-6.87 (4H, m)	6.6 (d)	6.69 (1H, d, <i>J</i> =8.0 Hz)	6.58 (1H, d, <i>J</i> =8.0 Hz)
H-6'		6.15 (dd)	6.61 (1H, dd, <i>J</i> =8.0, 2.0 Hz)	6.47 (1H, dd, <i>J</i> =8.0, 2.0 Hz)
H-6	7.03 (1H, dd, <i>J</i> =8.0, 2.0 Hz)	6.8 (dd)	6.95 (1H, dd, <i>J</i> =8.0, 2.0 Hz)	6.92 (1H, dd, <i>J</i> =8.2, 2.1 Hz)
H-2	7.16 (1H, d, <i>J</i> =2.0 Hz)	7.1 (d)	7.04 (1H, d, <i>J</i> =2.0 Hz)	7.02 (1H, d, <i>J</i> =2.0 Hz)
H-7	7.55 (1H, d, <i>J</i> =16.0 Hz)	7.4 (d)	7.54 (1H, d, <i>J</i> =2.0 Hz)	7.35 (1H, d, <i>J</i> =15.9 Hz)



Şekil 4.5. Madde 1'e (Rozmarinik asit) ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz)

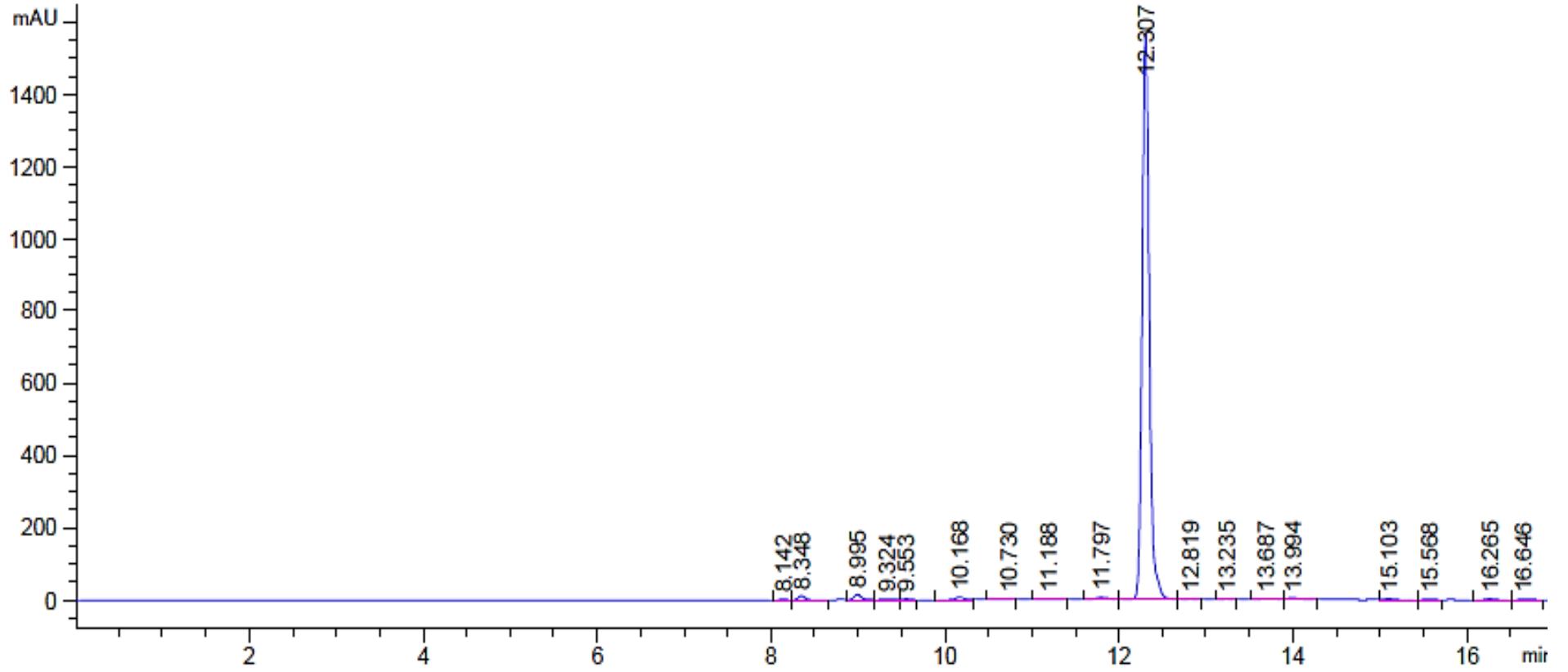


Şekil 4.6. Madde 1'e (Rozmarinik asit) ait yakınlaştırılmış (4.8-7.4 ppm)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (DMSO- $d_6$ , 600 MHz)



Şekil 4.7. Madde 1'e (Rozmarinik asit) ait yakınlaştırılmış (2.40-3.55 ppm) <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz)

VWD1 A, Wavelength=330 nm (SINA\FR61-73.D)

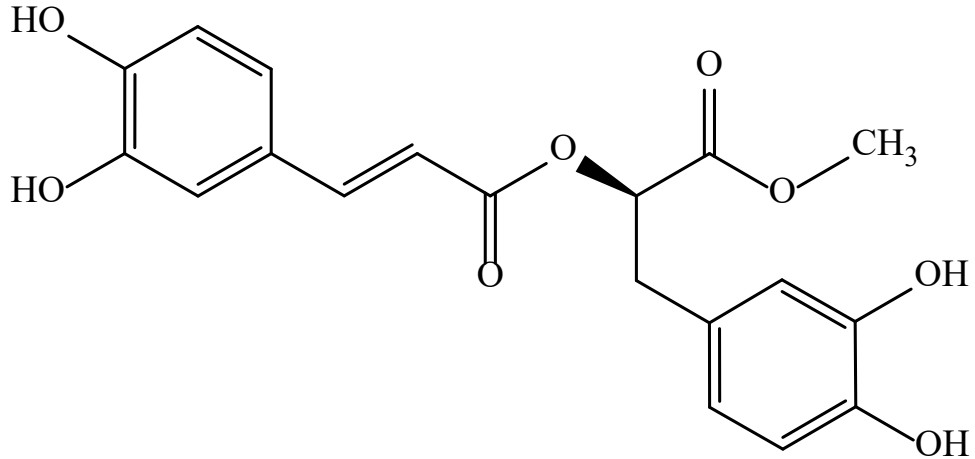


Şekil 4.8. Madde 1'e (Rozmarinik asit) ait YPSK kromatogramı (330 nm)

#### 4.3.2. Madde 2'nin Yapı Tayini Bulguları

**Madde 2**'nin molekül kütlesi LC-TOF-MS spektrumunda elde edilen pozitif iyon piki (ölçülen  $m/z$  375.1074  $[M+H]^+$ ) ile saptanmıştır. Bu veri üzerinden bileşiğin kapalı formülü  $C_{19}H_{18}O_8$  olarak belirlenmiştir (Hesaplanan molekül kütlesi  $m/z$  375.1079  $[M+H]^+$ ). LC-TOF-MS cihazında elde edilen kromatogram ve kütle spektrumu Şekil 4.10.'da verilmiştir. **Madde 2**'nin  $^1H$  NMR analizi 600 MHz'lik spektrometrede  $CD_3OD$  çözücü içerisinde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen spektrum Şekil 4.11.'de verilmiştir. **Madde 2**'de gözlenen rezonansların **Madde 1** ile büyük benzerlik gösterdiği dikkat çekmiştir.  $\delta_H$  3.70'de gözlenen (3H, s) sinyal dışında spektrumlar arasında ciddi farklılık görülmemiştir. **Madde 1** ve **Madde 2**'nin molekül kütleleri kıyaslandığında aradaki farkın 14 olduğu tespit edilmiş, bu da **Madde 2**'nin **Madde 1**'in metil ester türevi olabileceğini düşündürmüştür. Elde edilen bütün bu veriler literatür ile de karşılaştırıldığında **Madde 2**'nin **metil rozmarinat** olduğu belirlenmiştir. **Madde 2**'ye ait  $^1H$  kimyasal kayma değerleri ( $\delta_H$ ), yarımlama sabitleri ( $J$ ) Tablo 4.22.'de literatürle kıyaslanarak verilmiştir.

Sonuç olarak, **Madde 2**'nin elde edilen spektral veriler değerlendirilip literatür ile kıyaslama yapıldığında **metil rozmarinat** olduğu kanıtlanmıştır.



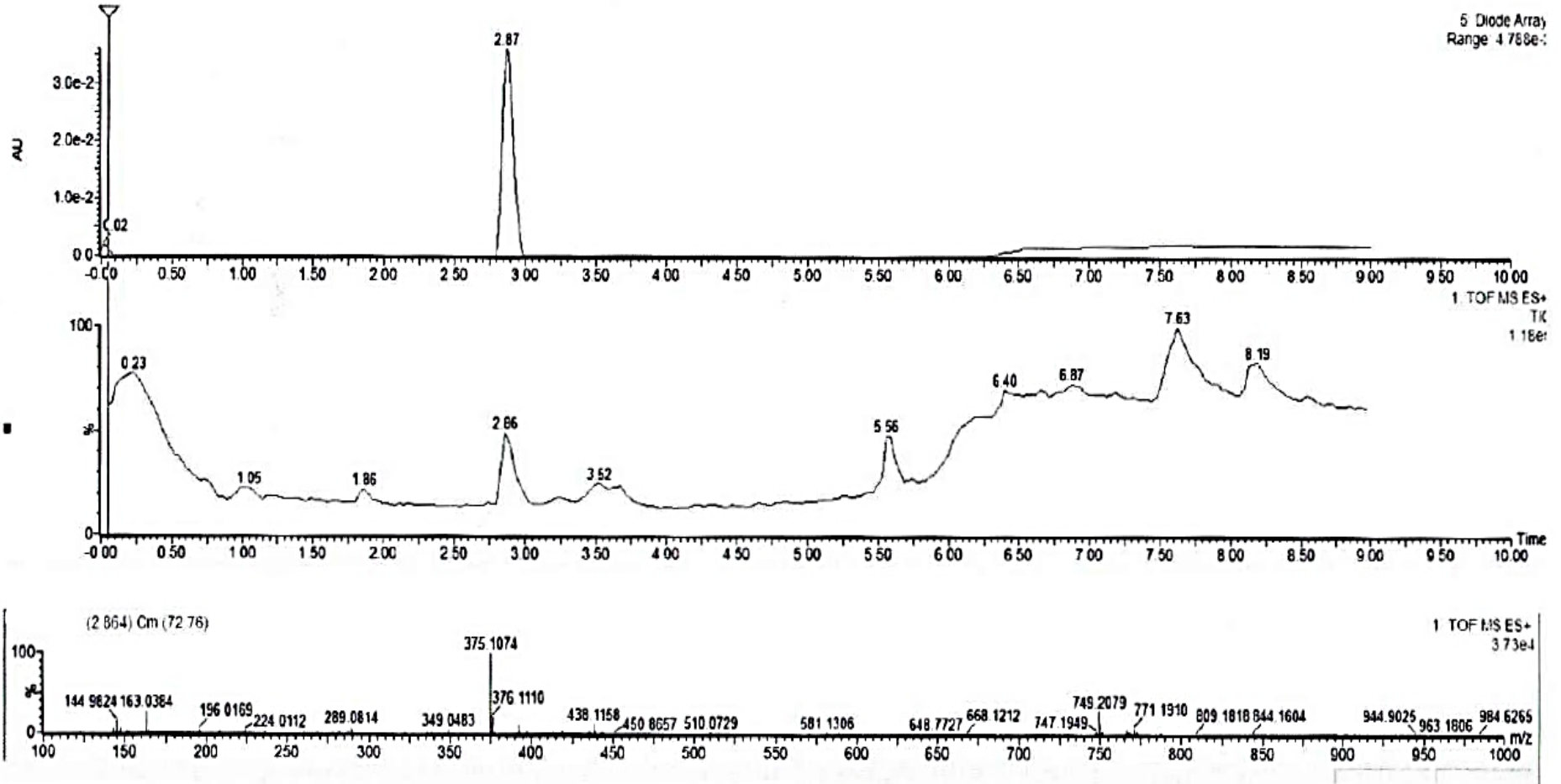
Şekil 4.9. Madde 2'nin kimyasal formülü (metil rozmarinat)

$C_{19}H_{18}O_8$

Molekül kütlesi: 374.1001 g/mol

Görünüm: Açık sarı renkli, amorf toz

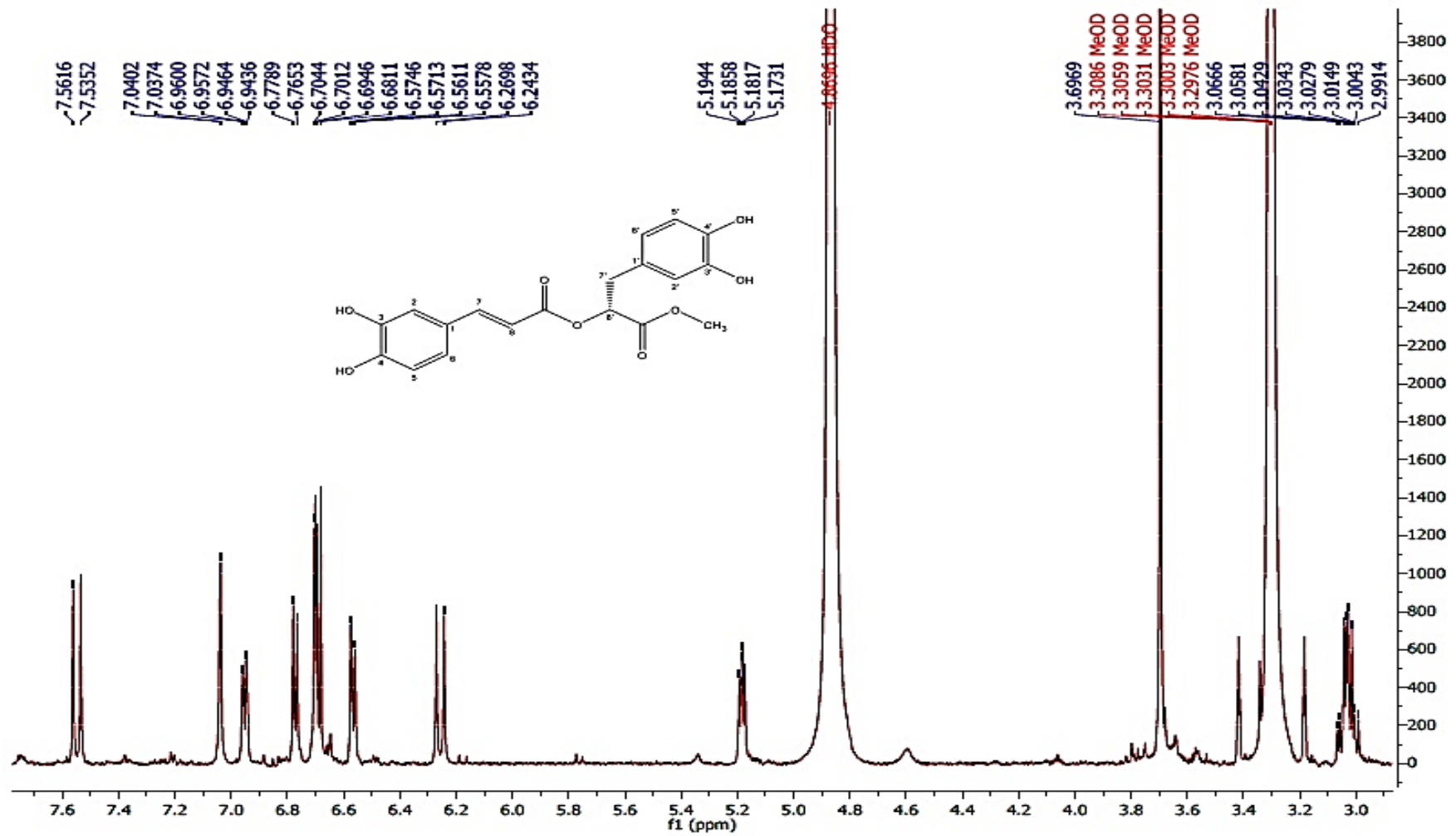




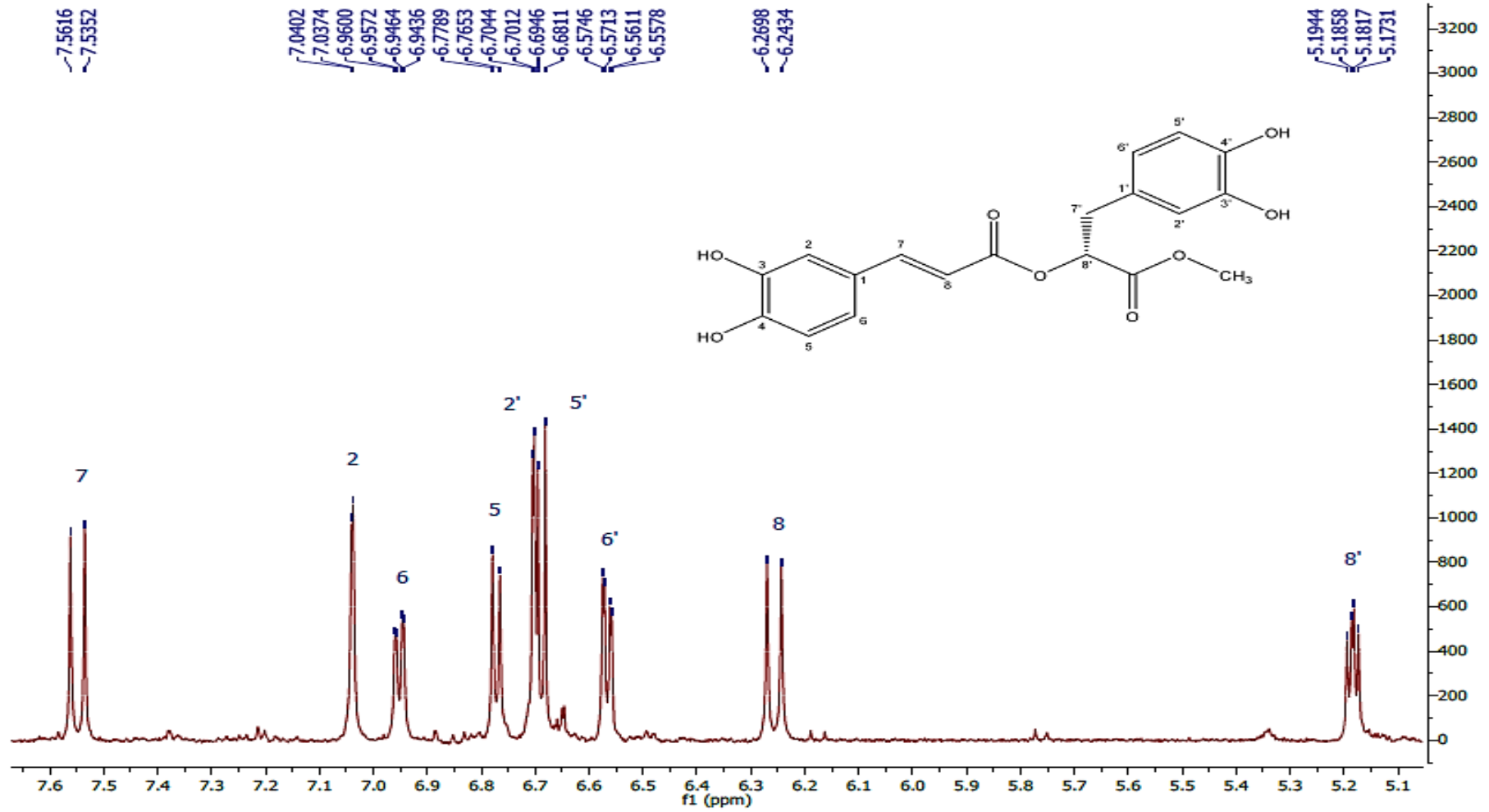
Şekil 4.10. Madde 2'ye (metil rozmarinat) ait LC-TOF-MS kromatogramı ve spektrumu (pozitif mod)

**Tablo 4.22.** Madde 2'ye (metil rozmarinat) ait <sup>1</sup>H NMR spektrumunun spektral değerleri

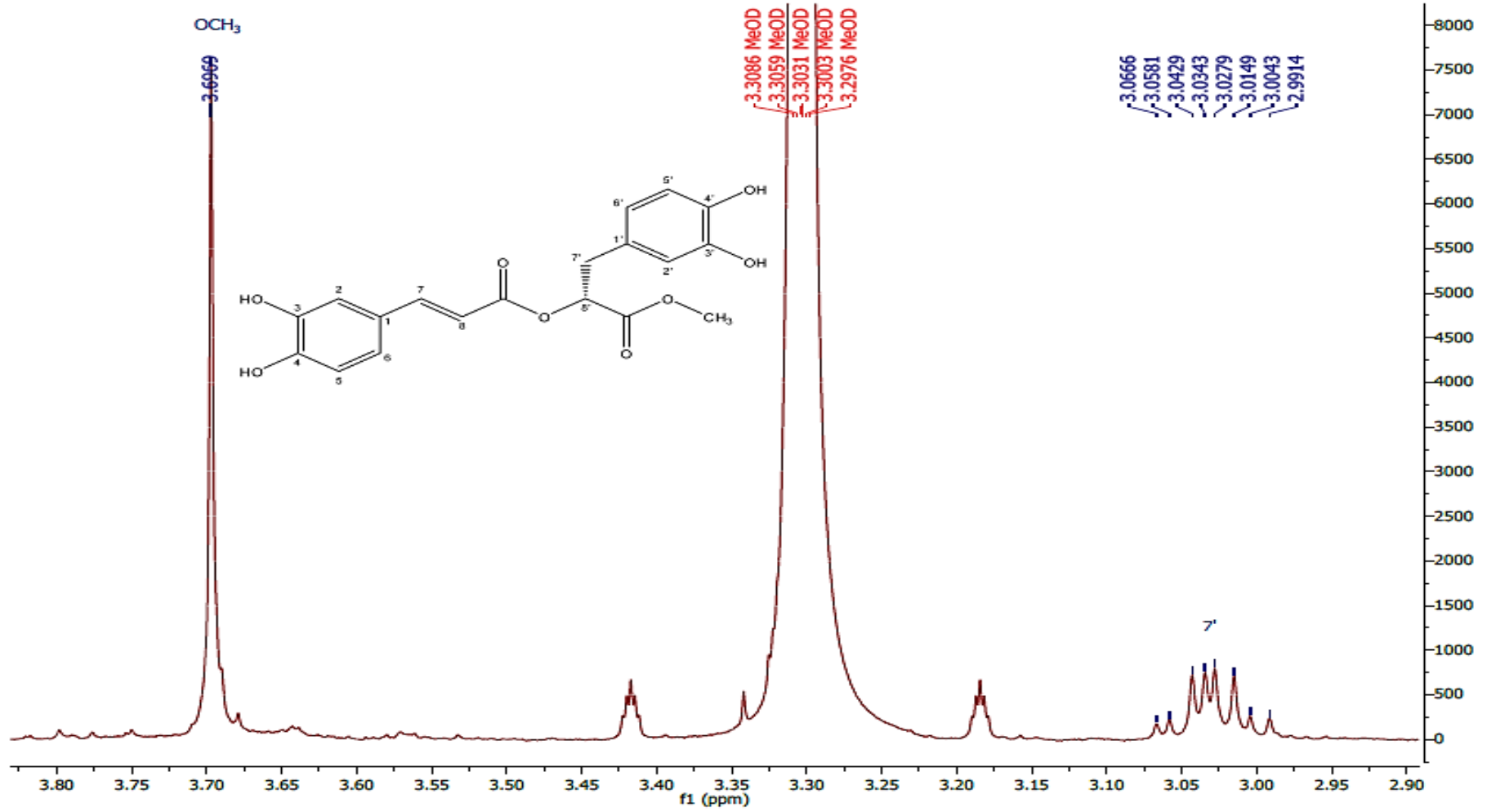
Konum	Literatür (441) (CD <sub>3</sub> OD)	Literatür (442) (CD <sub>3</sub> OD)	Madde 2 (CD <sub>3</sub> OD)
H-7'	3.00 (1H, dd, <i>J</i> =14.5, 5.5 Hz)	3.00 (1H, dd, <i>J</i> =14.1, 7.2 Hz)	3.01 (1H, dd, <i>J</i> =14.1, 7.8 Hz)
OCH <sub>3</sub>	3.70 (3H, s)	3.68 (3H, s)	3.70 (3H, s)
H-8'	5.19 (1H, dd, <i>J</i> =7.5, 5.0 Hz)	5.19 (1H, dd, <i>J</i> =7.2, 5.4 Hz)	5.18 (1H, dd, <i>J</i> =7.6, 5.1 Hz)
H-8	6.26 (1H, d, <i>J</i> =15.5 Hz)	6.25 (1H, d, <i>J</i> =15.9 Hz)	6.26 (1H, d, <i>J</i> =15.9 Hz)
H-6'	6.57 (1H, dd, <i>J</i> =8.0, 2.0 Hz)	6.56 (1H, dd, <i>J</i> =8.0, 1.9 Hz)	6.57 (1H, dd, <i>J</i> =8.1, 2.0 Hz)
H-5'	6.69 (1H, d, <i>J</i> =8.0 Hz)	6.69 (1H, d, <i>J</i> =8.0 Hz)	6.69 (1H, d, <i>J</i> =8.1 Hz)
H-2'	6.70 (1H, d, <i>J</i> =2.0 Hz)	6.73 (1H, d, <i>J</i> =1.9 Hz)	6.70 (1H, d, <i>J</i> =2.0 Hz)
H-5	6.78 (1H, d, <i>J</i> =8.5 Hz)	6.78 (1H, d, <i>J</i> =8.2 Hz)	6.77 (1H, d, <i>J</i> =8.2 Hz)
H-6	6.95 (1H, dd, <i>J</i> =8.5, 2.0 Hz)	6.94 (1H, dd, <i>J</i> =8.2, 1.9 Hz)	6.95 (1H, dd, <i>J</i> =8.2, 1.7 Hz)
H-2	7.04 (1H, d, <i>J</i> =2.0 Hz)	7.04 (1H, d, <i>J</i> =1.9 Hz)	7.04 (1H, d, <i>J</i> =1.7 Hz)
H-7	7.55 (1H, d, <i>J</i> =15.5 Hz)	7.54 (1H, d, <i>J</i> =15.9 Hz)	7.55 (1H, d, <i>J</i> =15.9 Hz)



Şekil 4.11. Madde 2'ye (metil rozmarinat) ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (CD<sub>3</sub>OD, 600 MHz)



Şekil 4.12. Madde 2'ye (metil rozmarinat) ait yakınlaştırılmış (5.1-7.6 ppm) <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (CD<sub>3</sub>OD, 600 MHz)

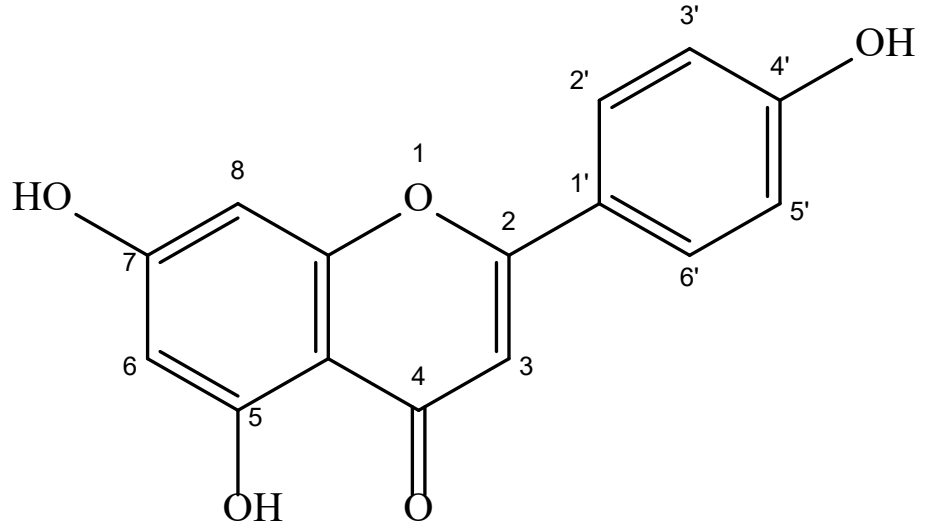


Şekil 4.13. Madde 2'ye (metil rozmarinat) ait yakınlaştırılmış (2.90-3.80 ppm)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (CD<sub>3</sub>OD, 600 MHz)

### 4.3.3. Madde 3'ün Yapı Tayini Bulguları

**Madde 3**'ün molekül kütlesi, QTOF LC-MS/MS spektrumunda elde edilen negatif iyon piki (ölçülen  $m/z$  269.0456 [M-H]<sup>-</sup>) üzerinden belirlenmiştir. Ölçülen moleküler kütle üzerinden bileşiğin kapalı formülü C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub> olarak saptanmıştır (hesaplanan  $m/z$  269.0450 [M-H]<sup>-</sup>). **Madde 3**'ün QTOF LC-MS/MS analizi sonrası 4 temel fragman belirlenmiştir: 269.0462 [M-H]<sup>-</sup>, 225.0559 [M-H]<sup>-</sup>, 151.0040 [M-H]<sup>-</sup> ve 117.0349 [M-H]. **Madde 3**'e ait QTOF LC-MS/MS spektrumu Şekil 4.15.'de verilmiştir. Tespit edilen bu fragmanlar cihazda bulunan spektrum kütüphanesinde tarandığında, çok yaygın bir flavonoid olan **apigenin**'in QTOF LC-MS/MS spektrumu ile benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir. Literatür araştırmaları neticesinde de aynı fragmanların **apigenin**'in YPSK-MS/MS ile analizi neticesinde elde edildiği kayıt altına alınmıştır (443). Bu veriler ışığında **Madde 3**'ün **apigenin** olduğu tahmin edilmiştir. **Madde 3** ile ilgili olarak yapmış olduğumuz yapısal çıkarımı doğrulamak için <sup>1</sup>H NMR spektrumu alınmıştır (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD). Elde edilen <sup>1</sup>H NMR spektrumu Şekil 4.18.'de verilmiştir. Gözlenen rezonanslar değerlendirildiğinde bazı safsızlıklar göze çarpmıştır. Ancak **apigenin**'e ait karakteristik sinyaller kimyasal kayma değerlerindeki küçük sapmalar dışında tespit edilmiş ve literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. **Madde 3**'e ait <sup>1</sup>H kimyasal kayma değerleri ( $\delta_H$ ), yarımla sabitleri ( $J$ ) Tablo 4.23.'de literatürle kıyaslanarak verilmiştir. Mevcut safsızlıklar az da olsa şüpheye neden olabileceği için, standart olarak kullanılacak apigenin'in temin edilmesine ve **Madde 3** ile YPSK'de 350 nm'de analiz edilmesine karar verilmiştir. 3 analiz yapılmış; ilk olarak sadece **Madde 3** tatbik edilmiş, sonrasında standart apigenin tatbik edilmiş ve en sonunda **Madde 3** ve standart apigenin karıştırılarak tatbik yapılmıştır. Elde edilen kromatogramlar Şekil 4.20-4.22.'de verilmiştir.

**Madde 3** için elde edilen kromatografik ve spektral veriler değerlendirilip literatür ile kıyaslandığında, **Madde 3**'ün *Salvia palaestina* bitkisinin toprak üstü kısımlarından da izole edilen **apigenin** olduğu kanıtlanmıştır.

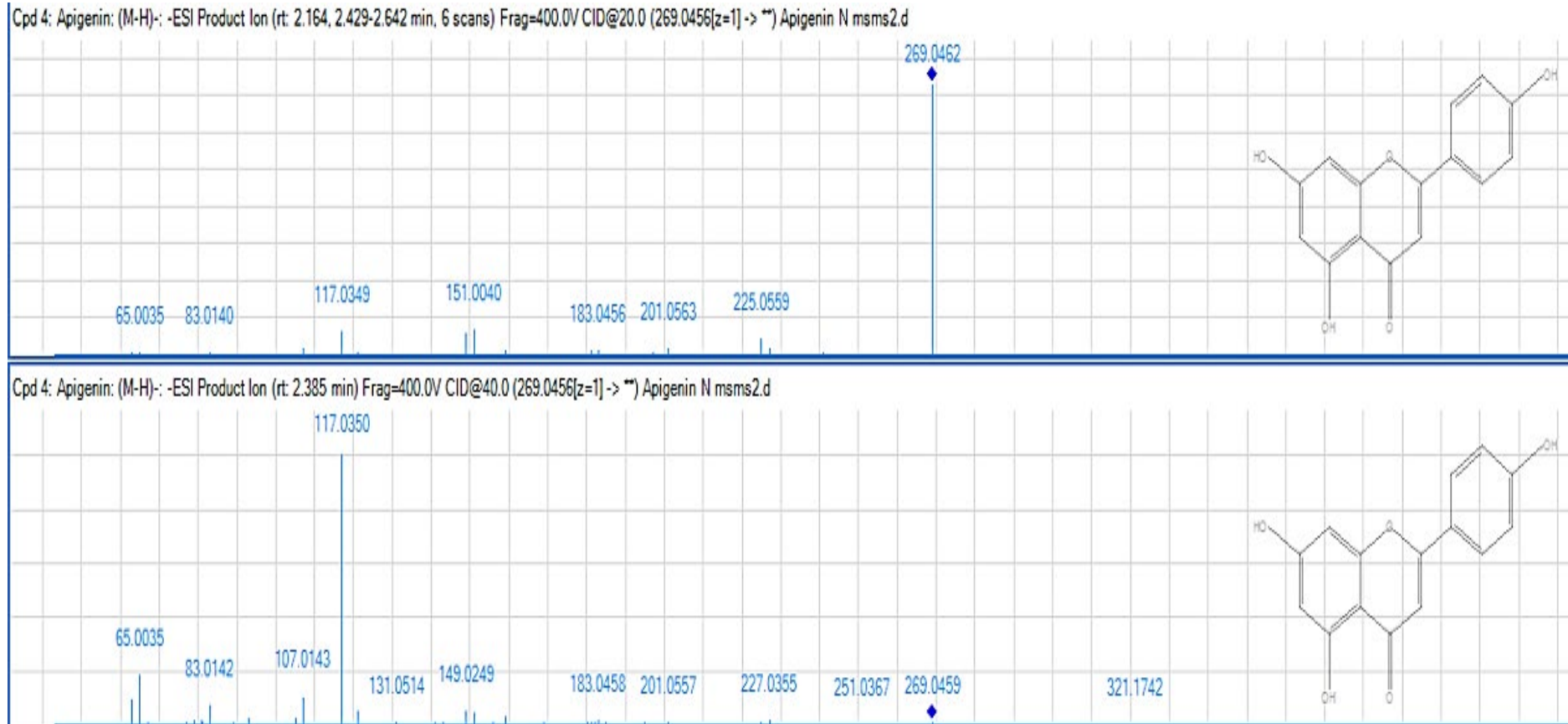


**Şekil 4.14.** Madde 3'ün kimyasal formülü (apigenin)

$C_{15}H_{10}O_5$

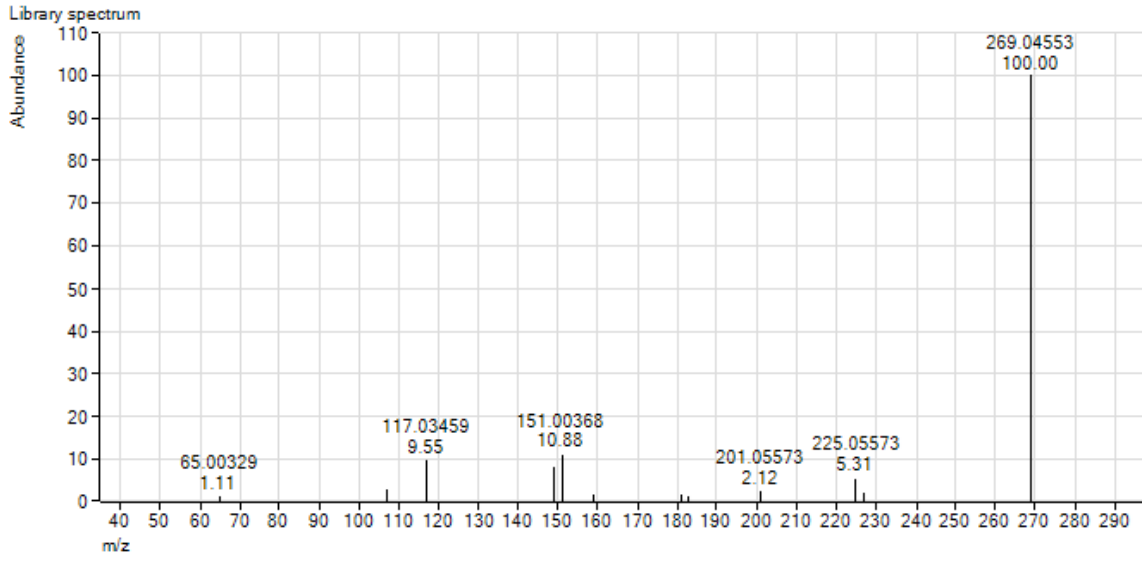
Molekül kütlesi: 270.0528 g/mol

Görünüm: Sarı renkli, amorf toz

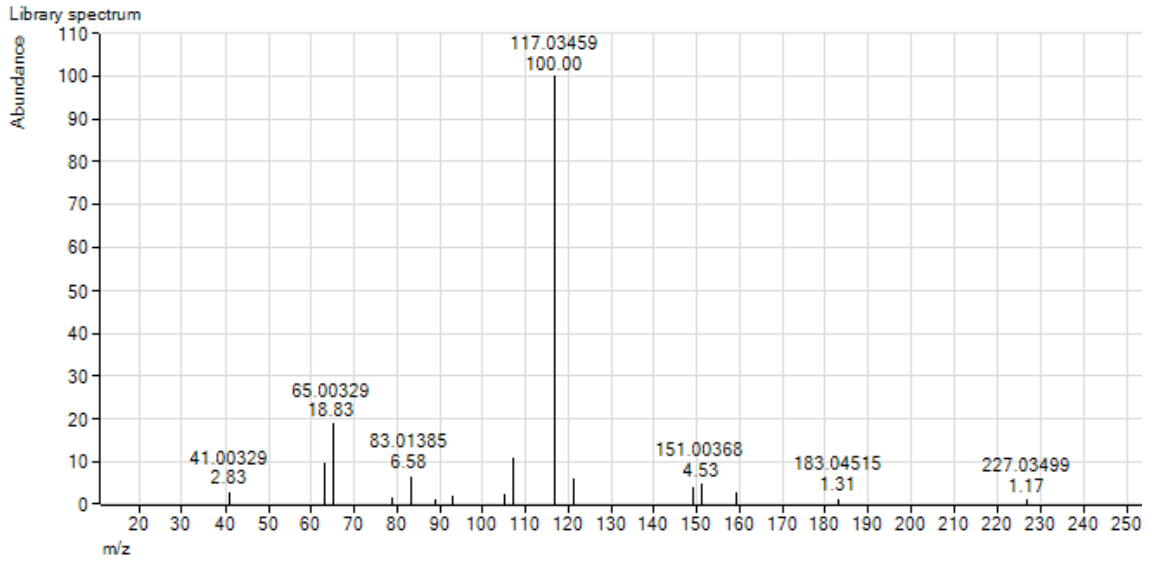


Şekil 4.15. Madde 3'e (apigenin) ait QTOF LC-MS/MS spektrumu (negatif mod)





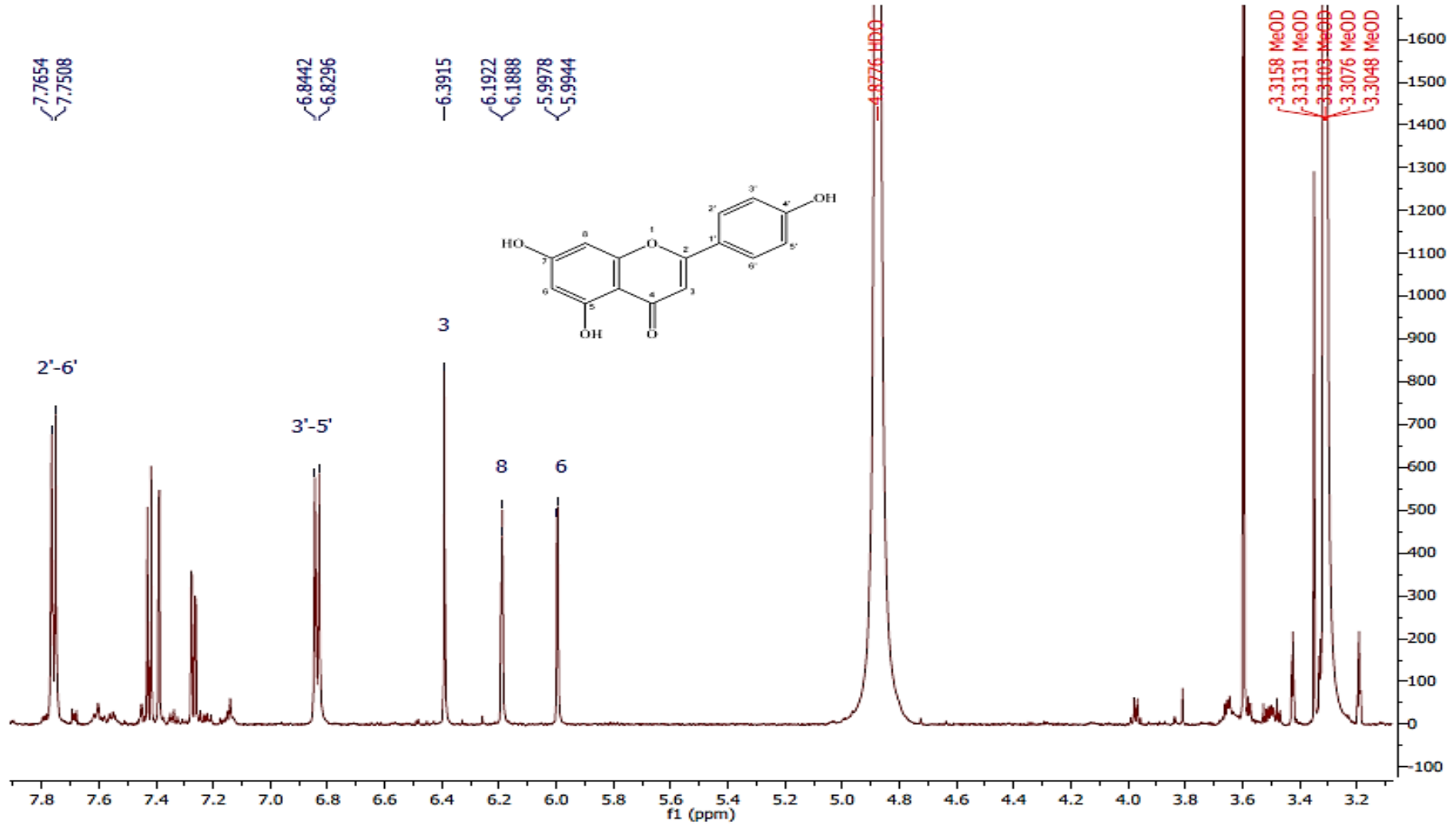
Şekil 4.16. QTOF LC-MS/MS cihazının kütüphanesinde yer alan apigenine ait spektrum (CE20) (negatif mod)



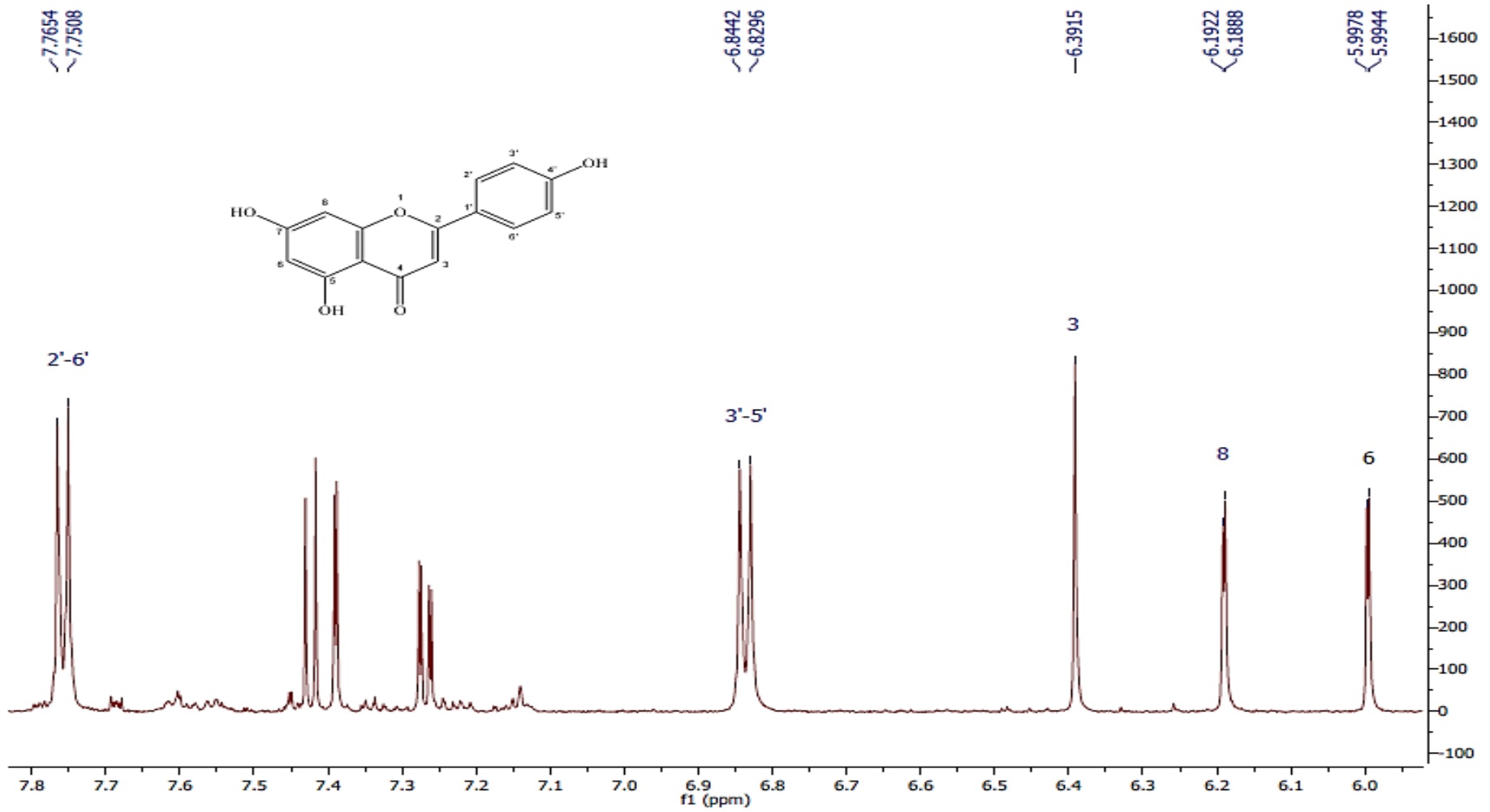
Şekil 4.17. QTOF LC-MS/MS cihazının kütüphanesinde yer alan apigenin'e ait spektrum (CE40) (negatif mod)

**Tablo 4.23.** Madde 3'e (apigenin) ait <sup>1</sup>H NMR spektral değerleri

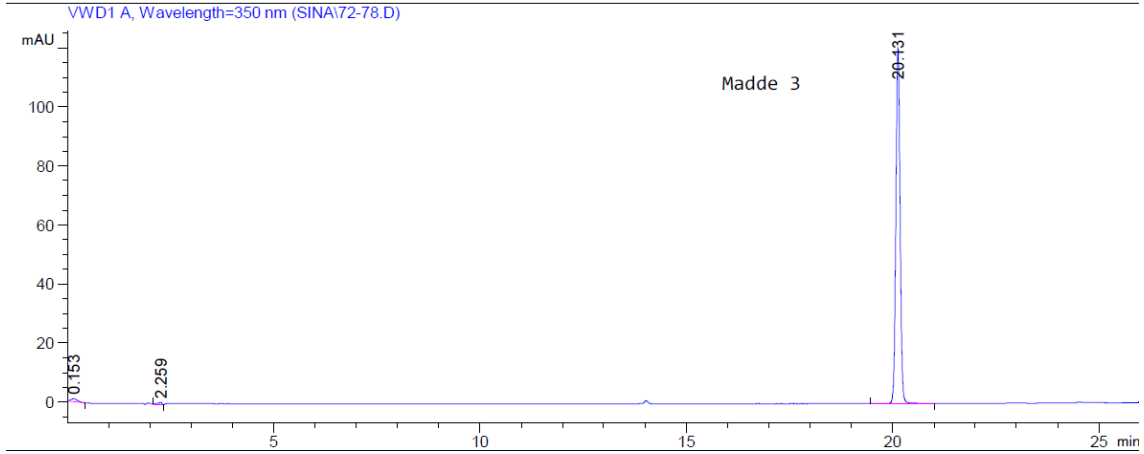
<b>Konum</b>	<b>Literatür (444) (CD<sub>3</sub>OD)</b>	<b>Literatür (445) (DMSO-d<sub>6</sub>)</b>	<b>Literatür (446) (DMSO-d<sub>6</sub>)</b>	<b>Madde 3 (CD<sub>3</sub>OD)</b>
<b>H-8</b>	6.19 (1H, d, <i>J</i> =2.1 Hz)	6.48 (1H, d, <i>J</i> =2.0 Hz)	6.50 (1H, d, <i>J</i> =2.1 Hz)	6.19 (1H, d, <i>J</i> =2.0 Hz)
<b>H-6</b>	6.47 (1H, d, <i>J</i> =2.1 Hz)	6.19 (1H, d, <i>J</i> =2.0 Hz)	6.21 (1H, d, <i>J</i> =2.1 Hz)	6.00 (1H, d, <i>J</i> =2.1 Hz)
<b>H-3</b>	6.76 (1H, s)	6.78 (1H, s)	6.81 (1H, s)	6.39 (1H, s)
<b>H-2', 6'</b>	6.92 (2H, d, <i>J</i> =9.7 Hz)	7.93 (2H, d, <i>J</i> =8.8 Hz)	7.95 (2H, d, <i>J</i> =8.8 Hz)	7.76 (2H, d, <i>J</i> =8.8 Hz)
<b>H-3', 5'</b>	7.92 (2H, d, <i>J</i> =9.7 Hz)	6.93 (2H, d, <i>J</i> =8.8 Hz)	6.94 (2H, d, <i>J</i> =8.8 Hz)	6.84 (2H, d, <i>J</i> =8.8 Hz)



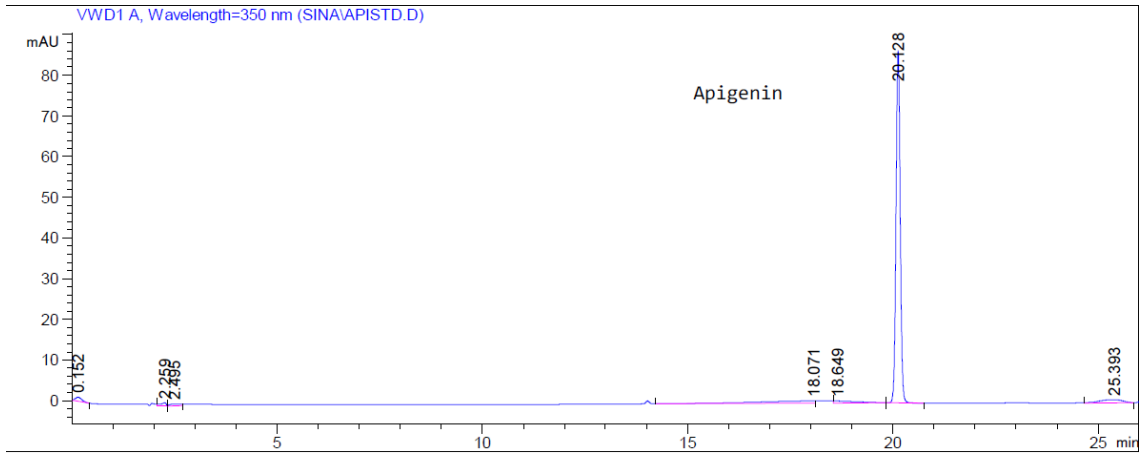
Şekil 4.18. Madde 3'e (apigenin) ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (CD<sub>3</sub>OD, 600 MHz)



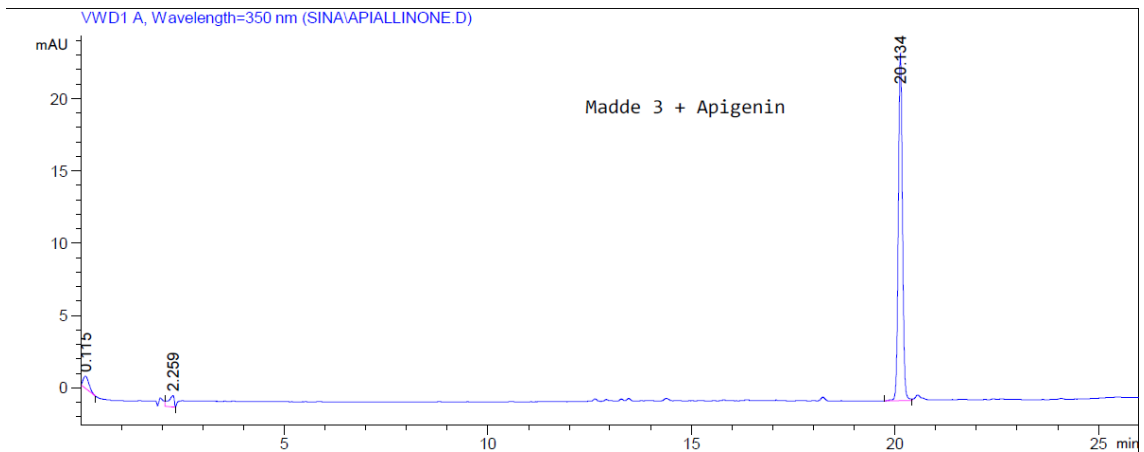
Şekil 4.19. Madde 3'e (apigenin) ait yakınlaştırılmış (6.0-7.8 ppm) <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (CD<sub>3</sub>OD, 600 MHz)



Şekil 4.20. Madde 3'e ait YPSK kromatogramı (350 nm)



Şekil 4.21. Apigenin standardına ait YPSK kromatogramı (350 nm)

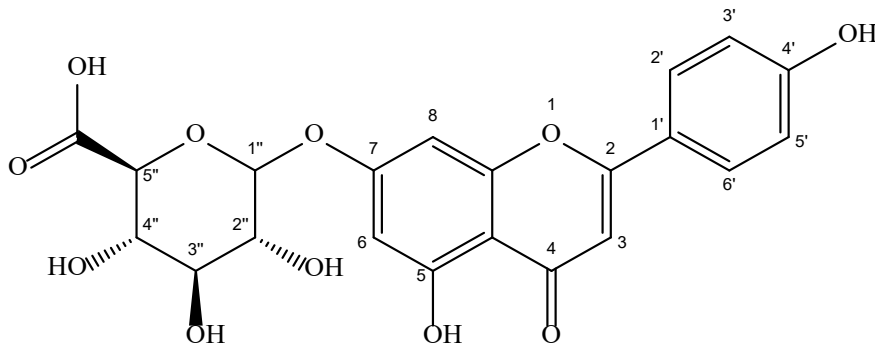


Şekil 4.22. Madde 3 ve apigenin karışımına ait YPSK kromatogramı (350 nm)

#### 4.3.4. Madde 4'ün Yapı Tayini Bulguları

**Madde 4**'ün molekül kütlesi, QTOF LC-MS/MS spektrumunda elde edilen negatif iyon piki (ölçülen  $m/z$  445.0788  $[M-H]^-$ ) üzerinden belirlenmiştir. Ölçülen molekül kütesinin  $C_{21}H_{18}O_{11}$  kapalı formülü ile uyumlu olduğu görülmüştür (hesaplanan  $m/z$  445.0770  $[M-H]^-$ ). **Madde 4**'e ait QTOF LC-MS/MS spektrumu Şekil 4.24.'de verilmiştir. QTOF LC-MS/MS analizi sonucunda elde edilen spektrumda 445.0788  $[M-H]^-$ , 269.0474  $[M-H]^-$ , 225.0561  $[M-H]^-$ , 175.0251  $[M-H]^-$  ve 113.0243  $[M-H]^-$  fragmanları tespit edilmiştir. Literatür araştırmaları neticesinde **apigenin 7-O-glukuronite** ait fragmanlar ile büyük benzerlik olduğu tespit edilmiştir (447). Bu yapısal çıkarımı doğrulamak için **Madde 4**'ün  $^1H$  NMR spektrumu alınmıştır (600 MHz, DMSO- $d_6$ ). Elde edilen  $^1H$  NMR spektrumu Şekil 4.25.'de sunulmuştur.  $^1H$  NMR spektrumu bazı minör safsızlıklar içerse de gözlenen sinyaller rahatlıkla okunabilmiş ve **Madde 4**'ün kimyasal kayma değerleri ( $\delta_H$ ) ve yarıma sabitlerinin ( $J$ ) literatürde bulunan apigenin 7-O-glukuronite ait sinyallerle uyum gösterdiği tespit edilmiştir. Tablo 4.24'de kimyasal kayma değerleri ( $\delta_H$ ) ve yarıma sabitleri ( $J$ ) sunulmuştur. Ek olarak **Madde 4**'ün 350 nm dalga boyunda elde edilen YPSK kromatogramı da Şekil 4.28'de verilmiştir.

Sonuç olarak, **Madde 4** ile ilgili elde edilen spektral veriler değerlendirilip literatür ile kıyaslandığında, *Salvia palaestina* bitkisinin toprak üstü kısımlarından izole edilen **apigenin 7-O-glukuronit** olduğu anlaşılmıştır.

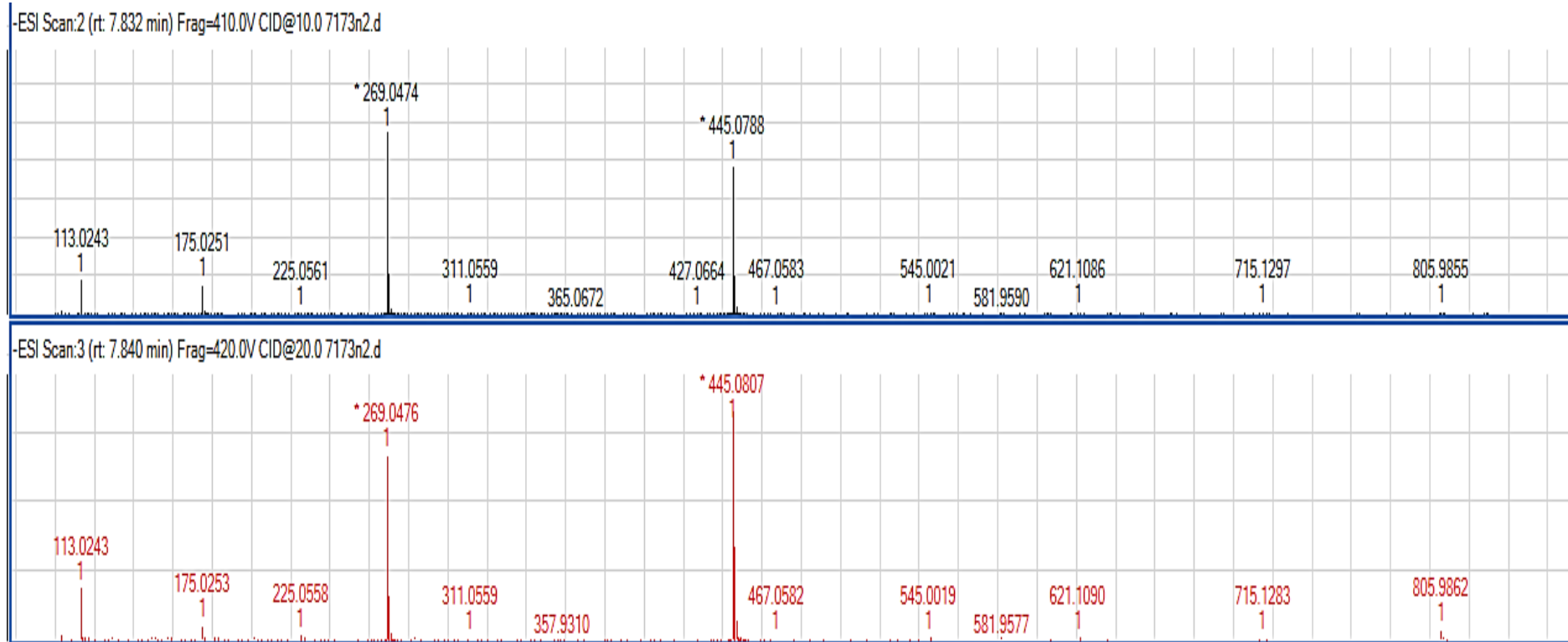


**Şekil 4.23.** Madde 4'ün kimyasal formülü (apigenin 7-O-glukuronit)

$C_{21}H_{18}O_{11}$

Molekül kütlesi: 446.0849 g/mol

Görünüm: Sarı renkli, amorf toz

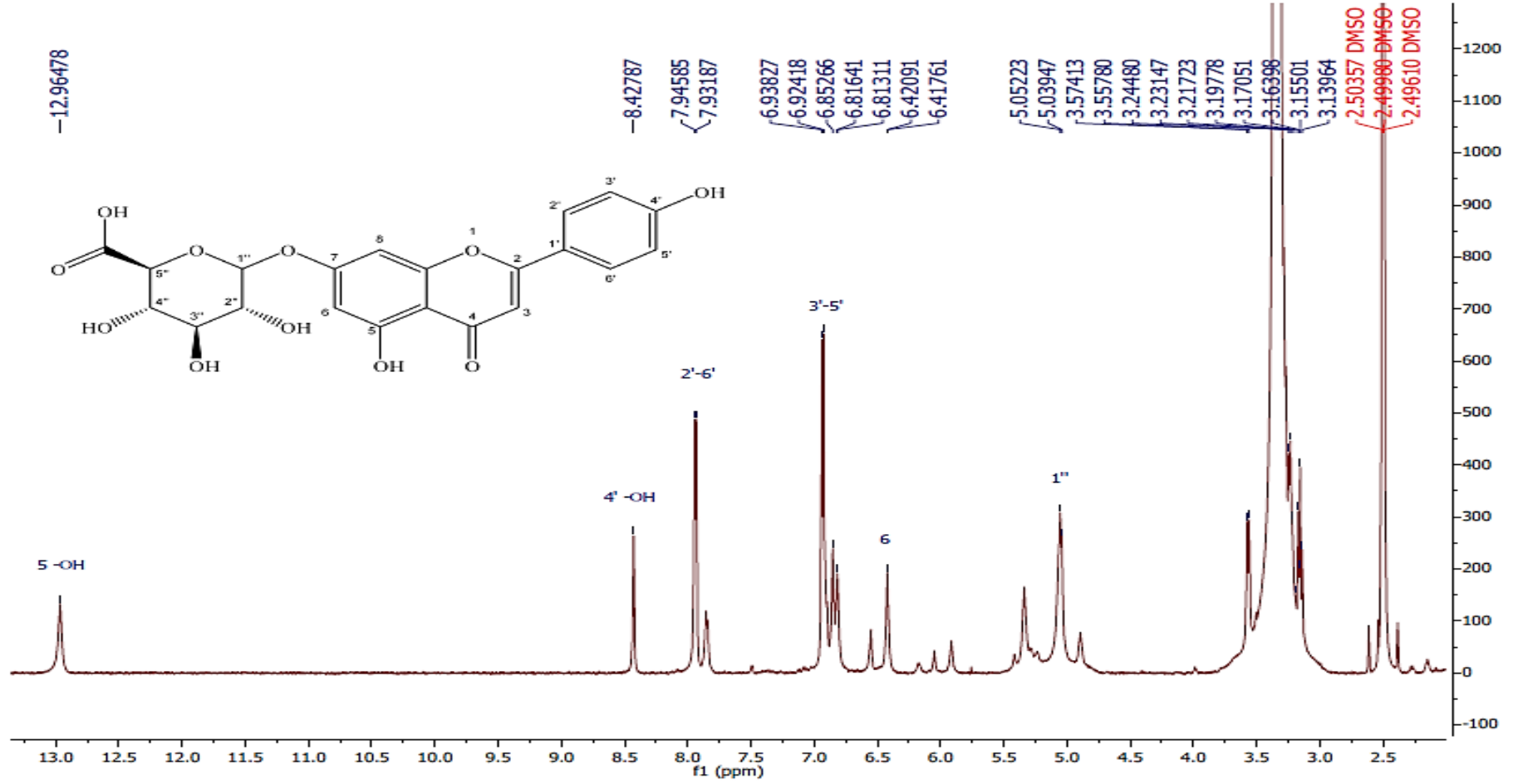


Şekil 4.24. Madde 4'e (Apigenin 7-O-glukuronit) ait QTOF LC-MS/MS spektrumu (negatif mod)

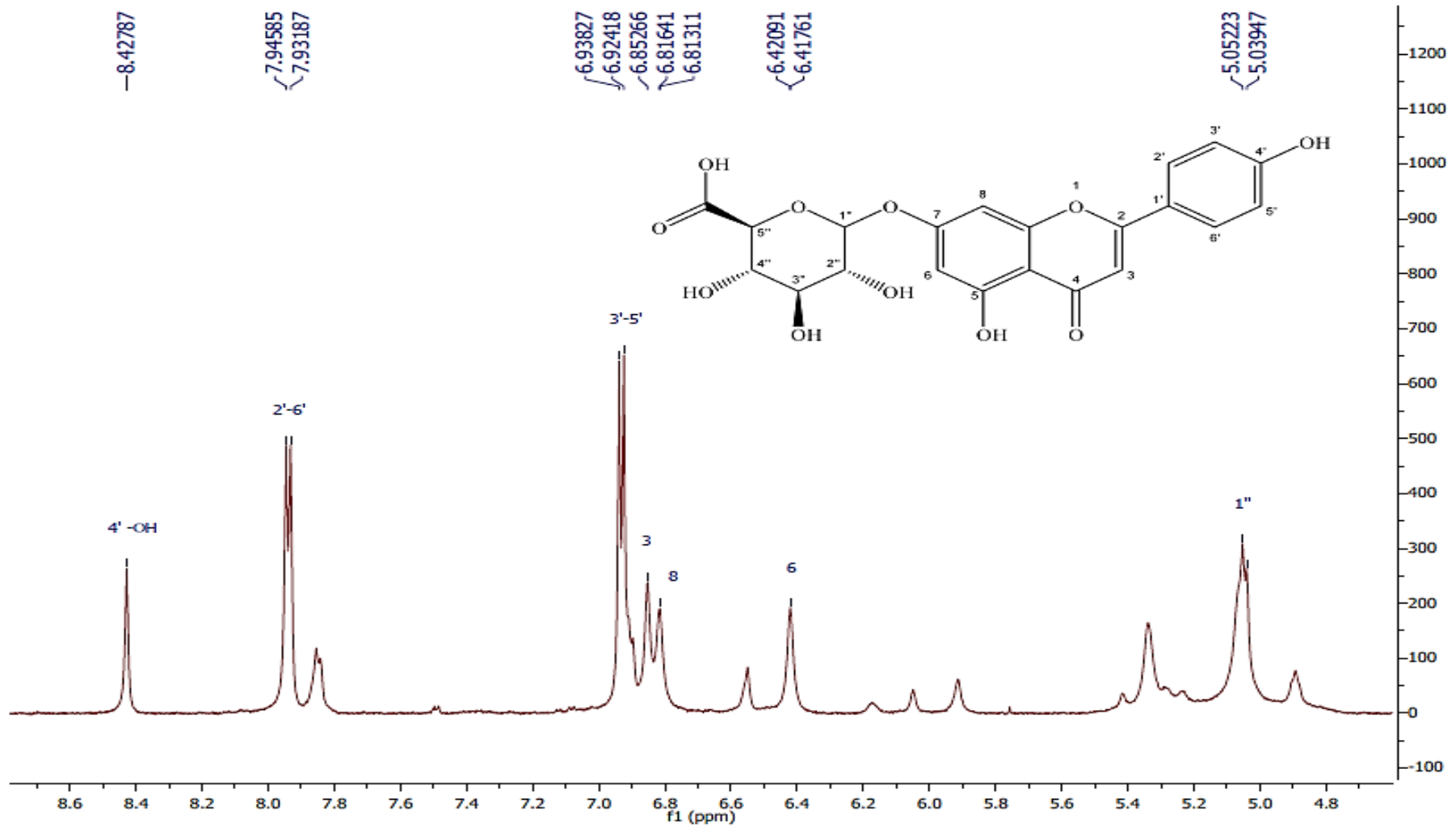
**Tablo 4.24.** Madde 4'e (apigenin 7-O-glukuronit) ait <sup>1</sup>H NMR spektral değerleri

Konum	Literatür (448) (DMSO-d <sub>6</sub> )	Literatür (449) (DMSO-d <sub>6</sub> )	Literatür (450) (DMSO-d <sub>6</sub> )	Literatür (451) (DMSO-d <sub>6</sub> )	Madde 4 (DMSO-d <sub>6</sub> )
<b>H-2', H-6'</b>	7.88 (2H, d, <i>J</i> =8.8 Hz)	7.9 (2H, d, <i>J</i> =7.8 Hz)	7.86 (2H, d, <i>J</i> =8.8 Hz)	7.96 (2H, d, <i>J</i> =8.8 Hz)	7.94 (2H, d, <i>J</i> =8.4 Hz)
<b>H-3', H-5'</b>	6.91 (2H, d, <i>J</i> =8.8 Hz)	6.9 (2H, d, <i>J</i> =7.8 Hz)	6.88 (2H, d, <i>J</i> =8.8 Hz)	6.94 (2H, d, <i>J</i> =8.8 Hz)	6.93 (2H, d, <i>J</i> =8.5 Hz)
<b>H-3</b>	6.81 (1H, s)	6.8 (1H, s)	6.62 (1H, s)	6.87 (1H, s)	6.85 (1H, s)
<b>H-8</b>	6.76 (1H, d, <i>J</i> =1.8 Hz)	6.8 (1H, d, <i>J</i> =1.5 Hz)	6.84 (1H, d, <i>J</i> =2.0 Hz)	6.86 (1H, d, <i>J</i> =2.2 Hz)	6.82 (1H, d, <i>J</i> =2.0 Hz)
<b>H-6</b>	6.34 (1H, d, <i>J</i> =1.8 Hz)	6.5 (1H, d, <i>J</i> =1.5 Hz)	6.49 (1H, d, <i>J</i> =2.0 Hz)	6.47 (1H, d, <i>J</i> =2.2 Hz)	6.42 (1H, d, <i>J</i> =2.0 Hz)
<b>H-1''</b>	5.17 (1H, d, <i>J</i> =7.3 Hz)	5.2 (1H, d, <i>J</i> =8 Hz)	5.10 (1H, d, <i>J</i> =6.6 Hz)	5.27 (1H, d, <i>J</i> =7.1 Hz)	5.05 (1H, d, <i>J</i> =7.7 Hz)
<b>5-OH</b>				12.98 (1H, br, s,)	12.96 (1H, s)
<b>4'-OH</b>					8.43 (1H, s)

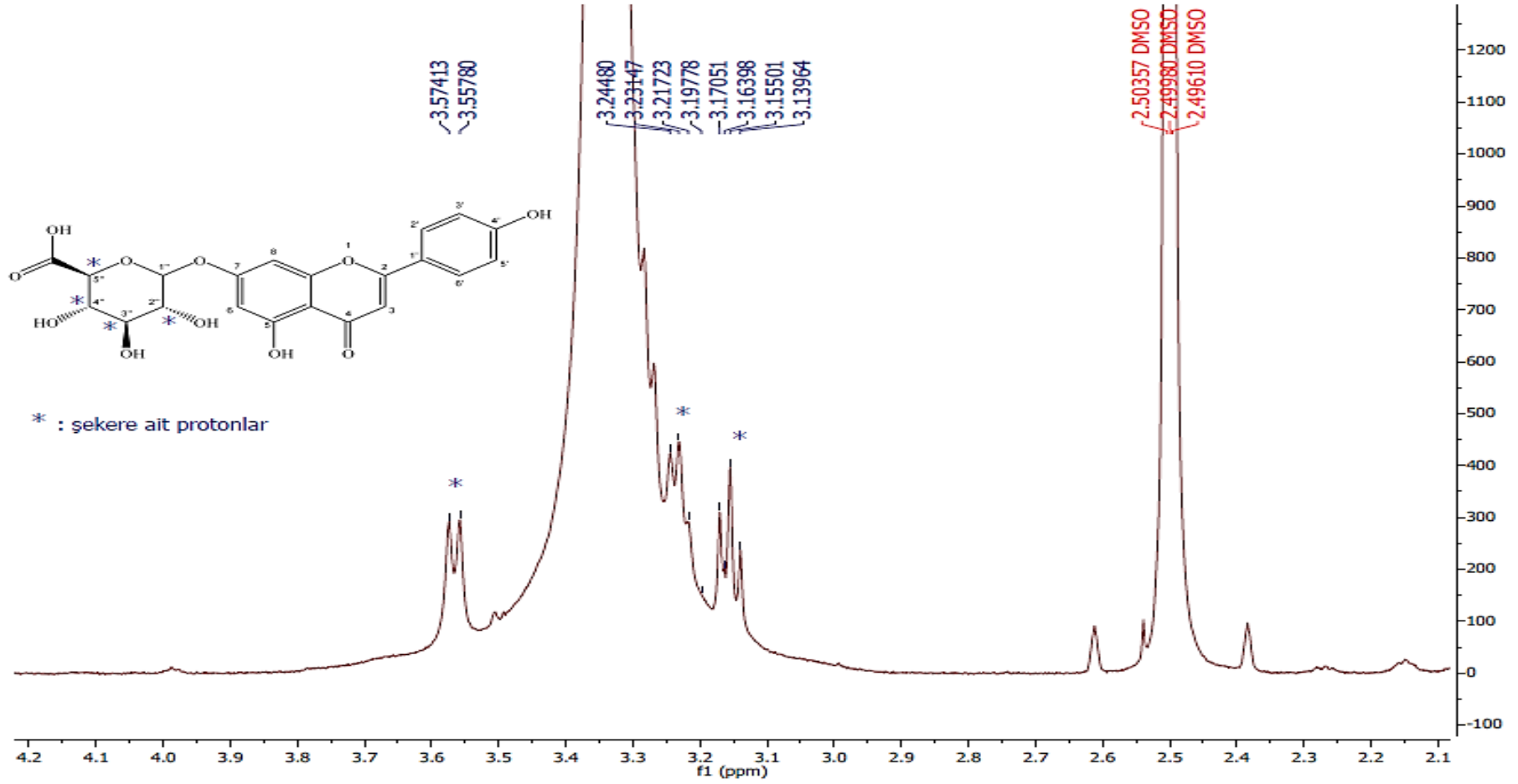




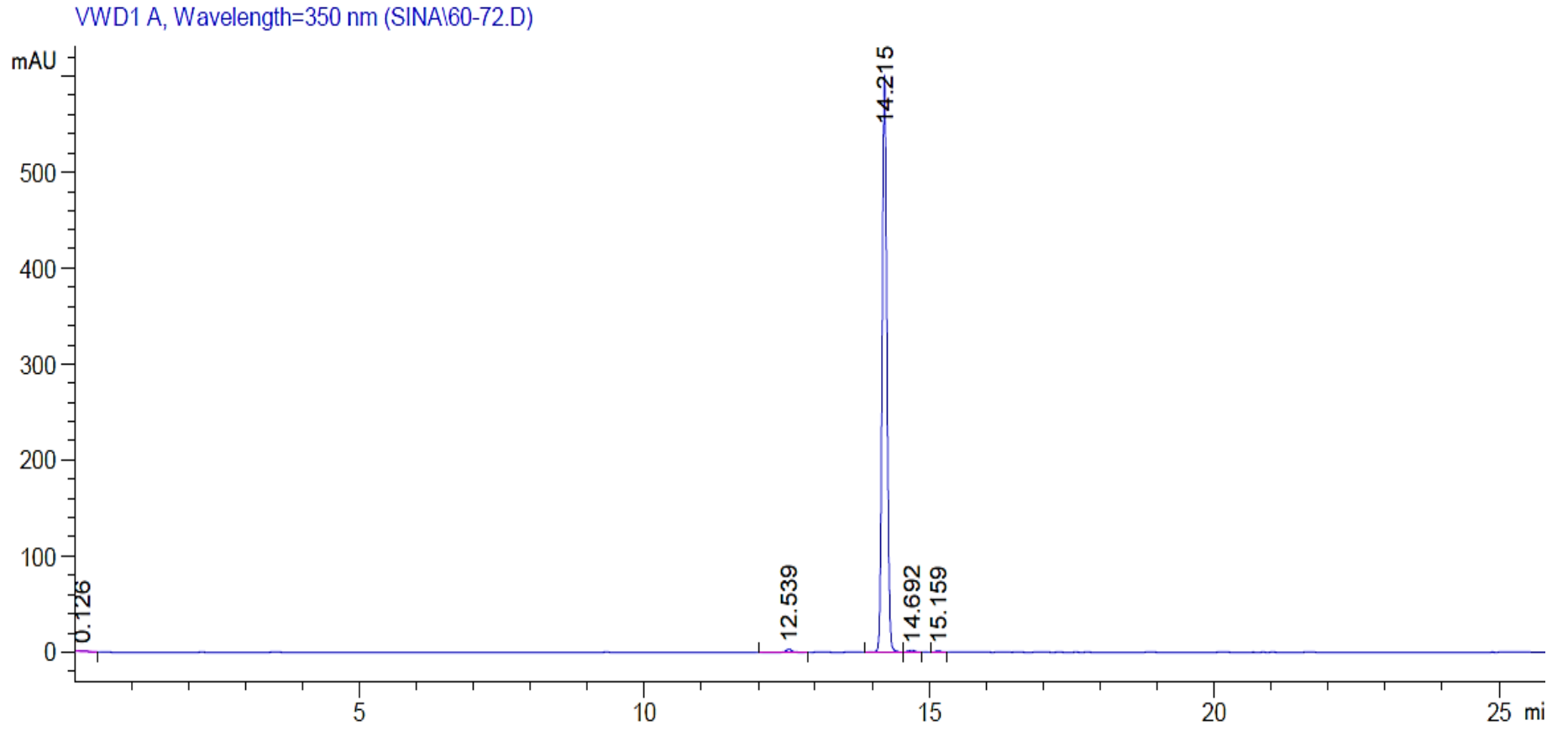
Şekil 4.25. Madde 4'e (apigenin 7-O-glukuronit) ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (DMSO- $\text{d}_6$ , 600 MHz)



Şekil 4.26. Madde 4'e (apigenin 7-O-glukuronit) ait yakınlaştırılmış (4.8-8.6 ppm)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (DMSO- $d_6$ , 600 MHz)



Şekil 4.27. Madde 4'e (apigenin 7-O-glukuronit) ait yakınlaştırılmış (2.1-4.2 ppm) <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz)



Şekil 4.28. Madde 4'e ait YPSK kromatogramı (350 nm)

## 5. TARTIŞMA

Yaptığımız bir aktivite tarama çalışmasında, çeşitli bitkilerle birlikte yer alan *S. palaestina*'nin toprak üstü kısımlarından ayrı ayrı hazırlanan ana ekstrelerin (su ve metanol) LOX enzimi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Sadece ana ekstrelerin etkilerinin incelenmesinin muhtemel bir aktivite tespitinin gözden kaçırılmasına neden olabileceği endişesiyle, alışagelenden farklı bir uygulama yapılarak kuvvetli etkili olmasa dahi ana ekstrelerin alt ekstrelerinin de aynı aktivite yöntemi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Ana ekstrelerden metanol ekstresi yaklaşık %29 oranında bir inhibisyon sağlarken, sulu ekstrede hiçbir aktivite tespit edilememiştir. Bu nedenle çalışmaya metanol ekstresinin sıvı-sıvı ayırım teknikleri ile hazırlanan alt ekstreleri (*n*-hekzan, diklorometan, etil asetat, *n*-bütanol ve kalan su) ile devam edilmiştir. Bunlardan *n*-hekzan fraksiyonunda yine düşük (%33.73) bir inhibisyon elde edilirken, *n*-bütanol ve kalan su fraksiyonlarında hiçbir inhibisyon gözlenmemiştir. Diklorometan ve etil asetat fraksiyonlarında ise sırasıyla %58 ( $p < 0,0001$ ) ve %70 ( $p < 0,0001$ ) inhibisyon elde edilmiş ve  $IC_{50}$  değerlerinin belirlenmesine karar verilmiştir. Yapılan çalışmalarda  $IC_{50}$  değerleri diklorometan için 83.25, etil asetat için ise 93.37  $\mu\text{g/mL}$  olarak tespit edilerek, birbirine yakın olduğu görülmüştür. Bu nedenle her iki fraksiyon üzerinden de AYF çalışmalarına devam edilmesine karar verilmiştir. Buraya kadar yapmış olduğumuz çalışmalar, aktivite çalışmalarının her zaman ana ekstre bazında yapılmasının yeterli olmayabileceğini, en azından bir kademe daha fraksiyonlanarak elde edilecek alt ekstrelerin de etkisine bakılmasının yararlı olabileceğini ortaya koymuştur. Ham ekstrede bulunan bazı maddelerin, etkili madde(ler)in emilimini engelleyebileceği veya çeşitli şekillerde antagonistik etki gösterebileceği akla gelmektedir. Bu durumda ham ekstrede etki düşük çıkabilir veya hiç görülmeyebilir. Nitekim deneyler sadece ana ekstre bazında yapılan bir ön aktivite tarama çalışması düzeyinde bırakılsaydı, bitkinin LOX enzim inhibisyonu etkisi ve etkili bileşikleri tespit edilemeyecekti. Sıvı-sıvı fraksiyonlama işlemi sonrası elde edilen alt ekstrelerde ana ekstreye göre çok daha yüksek aktivitelerin elde edilmesi, bir önceki basamakta aktiviteyi baskılayan bazı maddelerin bulunduğu ve/veya etkili bileşiklerin belirli fraksiyonlarda yoğunlaşarak etkisini daha baskın bir halde gösterebildiği şeklinde yorumlanabilir.

Ardından diklorometan alt ekstresinin saflaştırılmasına başlanmış ve ilk kademedeki sefadeks LH-20 bulunan kolona uygulanmıştır. Bu kolondan elde edilen fraksiyonlar 3 ana grup halinde birleştirilmiş, aynı *in vitro* yöntemle aktivite deneyleri yapılmış ve sadece SP/LH1/Fr.C'nin %46 oranında bir enzim inhibisyonu gösterdiği tespit edilmiştir. Diğer taraftan da en kuvvetli etkinin görüldüğü etil asetat alt ekstresi sefadeks LH-20 kolona tabi tutulmuş ve elde edilen fraksiyonlar 5 grupta toplanarak LOX inhibisyonu deneyine tabi tutulmuştur. Bunlardan SP/LH2/Fr.C ve SP/LH2/Fr.D sırasıyla %72 ve %47 aktivite göstermiştir. Buraya kadar elde edilen sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde, tüm aktif ekstrelerin çalışılmasının imkânlarımızın kısıtlı olması nedeniyle mümkün olamayacağı düşünülerek, bizi içlerinden en aktif olanın çalışılmasına zorlamıştır. Her iki alt ekstrenin sefadeks kolon ile fraksiyonlanması sonucu elde edilen fraksiyonların enzim inhibisyonu sonuçları bir arada değerlendirildiğinde, etil asetat alt ekstresinin fraksiyonlarının aktivitesinde bir önceki basamağa göre hafif de olsa bir artış gözlemlendiği, diklorometaninkilerde ise aktivitenin bir önceki basamağa göre %12 oranında bir düşüş gösterdiği belirlenmiş, dolayısıyla etil asetat alt ekstresinin sefadeks kolondan alınan aktif fraksiyonlarından en kuvvetli etkinin görüldüğü SP/LH2/Fr.C üzerinde devam etmeye karar verilmiştir.

Sefadeks kolondan alınan SP/LH2/Fr.C daha ileri saflaştırma için C18 kolona tatbik edilmiştir. Elde edilen fraksiyonlar İTK profillerine göre 7 grupta birleştirilmiş ve aktivite çalışmaları için LOX inhibisyonu deneyine tabi tutulmuştur. Yapılan enzim inhibisyonu deneyinde en polar fraksiyon hariç tüm fraksiyonlarda istatistiksel olarak anlamlı bir aktivite elde edilmiştir. Buna göre en yüksek aktivite %89 inhibisyon oranı ile SP/RP1/Fr.222-228'da görülürken, bunu %86 oranında inhibisyon gösteren SP/RP1/Fr.65-192 izlemiştir. Her iki fraksiyonun da son derece yüksek bir inhibisyon göstermesi nedeniyle bu fraksiyonlar daha ileri saflaştırılarak AYF çalışmalarında yer almasına neden olmuştur. Ardından ilk olarak fraksiyon verimi daha yüksek olan ve %86 aktivitenin elde edildiği SP/RP1/Fr.65-192'nin bir kademe daha saflaştırılmasına karar verilmiştir. SP/RP1/Fr. 65-192'nin bir kısmı preparatif YPSK kolona tatbik edilmiştir. Bu işlemde ikisi inaktif olmak üzere toplam 5 fraksiyon elde edilmiştir. Bunlardan ikisi (SP/Prep.YPSK-1/Fr.61-73 ve SP/Prep.YPSK-1/93-106) bize saf halde **rozmarinik asit'i (Madde 1)** vermiştir. SP/Prep.YPSK-1/Fr.61-73'ün enzim inhibisyon deneyinde %78 inhibisyon sağladığı ve IC<sub>50</sub> değerinin 76 µg/mL olduğu tespit edilmiştir (deneyde referans olarak kullanılan NDGA'nın IC<sub>50</sub> değeri 11.62 µg/mL'dir). Buradan yola çıkarak

referans olarak kullanılan bileşiğin rozmarinik asitten hemen hemen 7 kat daha aktif olduğu söylenebilir. Diğer fraksiyon olan SP/Prep.YPSK-1/Fr.74-92 ise %58 oranında LOX enzim inhibisyonu göstermiş olup, yapısında yer alan 2 maddeden birinin yine rozmarinik asit, diğerinin ise (aşağıda yer alan çalışmalarla sonra) çalışılan enzim üzerinde hiçbir inhibisyon etkisine sahip olmayan **apigenin 7-O-glukuronit (Madde 4)** olduğu belirlenmiştir. Çalışmalarımız ilerledikçe, yine bu ayırım tekniği ile elde edilen SP/Prep.YPSK-1/Fr.107-172 içerisinde çok çok az miktarda metil rozmarinat bulunduğu da tespit edilmiştir.

SP/LH2/Fr.C'nin C18 kolona uygulanmasından alınan diğer bir aktif fraksiyon olan SP/RP1/Fr.222-228'in miktarının düşük olması, bizi ileri kademeler için endişelendirmiştir. Yine de mümkün mertebe ilerleyerek bu fraksiyondaki aktif madde(ler)in tespitine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla %89 oranında enzim inhibisyonu gösteren SP/RP1/Fr.222-228 silikajel kolona tatbik edilmiş ve elde edilen fraksiyonların LOX enzimi üzerindeki inhibitör aktiviteleri değerlendirilmiştir. Elde edilen fraksiyonlar arasında aktivite gösteren tek fraksiyon saf olarak elde edilen SP/SG1/Fr.20-33 olmuş, maddenin yapısı aydınlatılarak **metil rozmarinat (Madde 2)** olduğu tespit edilmiştir. Metil rozmarinatın aktivite deneyine uygulanması sonucu, 100 µg/mL konsantrasyonda %96 inhibisyon göstermesi son derece dikkat çekici olarak değerlendirilmiştir. Bileşiğin IC<sub>50</sub> değeri 8.23 µg/mL olarak hesaplanmış olup, IC<sub>50</sub> değeri 4.03 µg/mL olarak tespit edilen NDGA'nın yarısı düzeyinde aktif olduğu tespit edilmiştir. Bir önceki AYF kademesinde izole edilen rozmarinik asite göre metil rozmarinatın çok daha aktif olduğu anlaşılmaktadır. Bu şekilde aktiviteden sorumlu başlıca bileşiklerin tespitinin ardından, diğer aktif fraksiyonlardan miktarı ve içeriği uygun bulunanların yapısının aydınlatılması, ardından yine aynı *in vitro* yöntemle etkisinin çalışılması da düşünülmüştür. Bu doğrultuda düşük bir inhibisyon elde edilen SP/RP1/Fr.229-235, OBSK'ye tatbik edilerek daha ileri ayırım işlemine tabi tutulmuştur. Bu işlem sonunda **apigenin (Madde 3)** izole edilerek LOX enzimi üzerindeki inhibitör aktivitesi çalışılmış ve herhangi bir inhibisyon olmadığı anlaşılmıştır.

Etil asetat alt ekstresinin sefadeks kolondan elde edilen fraksiyonlarından en aktif olan SP/LH2/Fr.C üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular ışığında %47 aktivite gösteren SP/LH2/Fr.D değerlendirilmiştir. SP/LH2/Fr.C'nin tek majör ve aktif maddesi olan rozmarinik asitin, SP/LH2/Fr.D'nin içinde bulunan 3 majör maddeden biri olduğu tespit edilmiştir. Yine SP/LH2/Fr.D'nin içinde bulunan diğer majör maddelerden

birinin de apigenin olduğu, ancak daha önceki bulgularımıza göre apigeninin LOX enzimi üzerinde herhangi bir inhibisyona neden olmadığı anlaşılmıştır. Bu bulgularla SP/LH2/Fr.D'nin yapısının da büyük oranda belirlendiği düşünülmektedir. SP/LH2/Fr.D'nin aktivitesinin SP/LH2/Fr.C'ye göre daha düşük olmakla birlikte yine başlıca rozmarinik asitten kaynaklandığı, aktivitesinin düşük olmasının nedeninin ise, bu fraksiyonda rozmarinik asitin yanında yine majör olarak bulunan ve söz konusu enzim üzerinde herhangi bir inhibitör etkisi olmayan apigeninin de yer almasının olduğu düşünülebilir.

Etil asetat alt ekstresinin yine sefadeks kolondan elde edilen fraksiyonlarından SP/LH2/Fr.C'nin saflaştırılmasından elde edilen SP/RP1/Fr.193-210'un LOX enzimi üzerinde %56 ile önemli bir inhibisyona sahip olduğu görülmektedir. Bu fraksiyon üzerinde yapılan çalışmalar, fraksiyonun 3 adet bileşikten ibaret olduğunu ve bunlardan majör olanının rozmarinik asit, kalan 2 bileşikten birinin de apigenin 7-O-glukuronit olduğunu ortaya koymuştur. Rozmarinik asitten daha az oranda bulunan üçüncü bileşik ise tespit edilememiştir. SP/RP1/Fr.236-282'de ise biri apigenin olmak üzere yine flavonoit yapısında 3 bileşiğin bulunduğu belirlenmiş, ancak söz konusu fraksiyonun miktarları ve elde edilen enzim inhibisyon değeri de göz önünde bulundurulduğunda, bu 3 bileşiğin ayırımına yönelik çalışmalar bu aşamada düşünülmemiş, sonraki planlamalara dâhil edilmiştir. Elde ettiğimiz bulgular ışığında, aktif maddelerin izolasyonu için kullanmış olduğumuz AYF tekniğinin bizi hedeflenen sonuçlara ulaştırdığı, dolayısıyla uygun bir teknik olarak başarı ile uygulandığı görülmektedir.

Kafeik asit ile 3,4-dihidroksifenil laktik asitin bir esteri olan rozmarinik asit, *Rosmarinus officinalis* L., *Salvia officinalis* L. dahil birçok tıbbi bitkide yaygın olarak bulunmaktadır (452). Antioksidan, antikanser, antiviral, antimikrobiyal, antienflamatuvar, antinosiseptif, hepatoprotektif, kardiyoprotektif, nöroprotektif ve antianjiyojenik dahil çeşitli farmakolojik aktiviteleri nedeniyle son yıllarda rozmarinik asite ilgi giderek artmıştır (453, 454). Rozmarinik asitin antienflamatuvar etkisi üzerinde pek çok çalışma bulunmaktadır (455-458). Bitkilerden elde edilen çeşitli maddelerin 5-LOX enzimi üzerindeki inhibitör etkisinin yer aldığı bir çalışmada, rozmarinik asitin oldukça kuvvetli bir inhibisyon gösterdiği ve IC<sub>50</sub> değerinin 10 µM'ın altında olduğu belirtilmiştir (459). Yine Yamamoto ve arkadaşları (1998), *Perilla* L. tohumlarının antienflamatuvar aktivitesini çalışmış, rozmarinik asit ve metil rozmarinatın 5-LOX enzimini inhibe (IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla 6.2 ve 0.6 mM) ettiğini belirtmişlerdir (460). Elde edilen literatür bilgileri, *S. palaestina* bitkisinin LOX enzim inhibitörü etkisinden



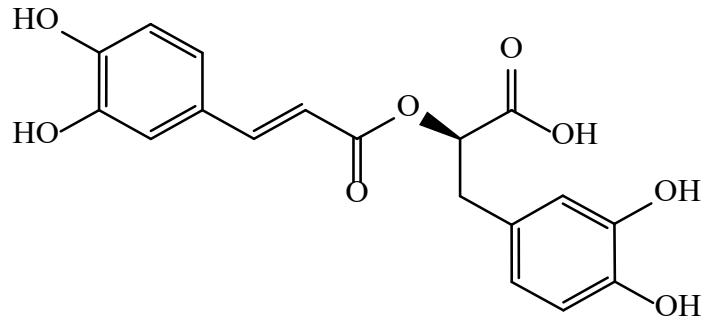
sorumlu olarak tespit ettiğimiz rozmarinik asit ve metil rozmarinatın sözkonusu etkisini doğrular niteliktedir. İlave olarak literatürde de rozmarinik asitin *S. palaestina* toprak üstü kısımlarından daha önce de izole edilmiş (106) olması fitokimya bulgularımızla uyumludur.

Rozmarinik asitin metil ester türevi olan metil rozmarinat, bitkilerden genellikle rozmarinik asitle beraber izole edilmektedir. Metil rozmarinatın antienflamatuvar aktivite sağladığını gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. *Glechoma hederacea* var. *longituba* Nakai bitkisinden elde edilen rozmarinik asit türevlerinin antienflamatuvar aktivitesi HepG2 hücre hatlarında nükleer faktör kappa beta (NF-  $\kappa$ B) üretimi ile COX-2 ve iNOS mRNA indüksiyonunun inhibisyonu deneyi ile belirlenmiştir. Rozmarinik asitin türevi olan metil rozmarinatın hem NF-  $\kappa$ B üretimini hem de COX-2 ve iNOS indüksiyonunu inhibe ettiği tespit edilerek antienflamatuvar aktivitesi gösterilmiştir (461). Bir diğer çalışmada *Ehretia obtusifolia* Hochst. ex A.DC. bitkisinden izole edilen rozmarinik asit ve metil rozmarinatın antienflamatuvar etkisi LOX enzim inhibisyonu deneyi ile değerlendirilmiş ve elde edilen 5 madde içinde en kuvvetli aktiviteye sahip olanların sırasıyla metil rozmarinat ( $IC_{50}$ = 0.3  $\mu$ M) ve rozmarinik asit ( $IC_{50}$ = 0.6  $\mu$ M) olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar metil türevinin daha aktif olmasını, esterifikasyon işleminin inhibisyon potansiyelinde artışa sebep olması ile açıklamışlardır (462). Yine bir diğer çalışmada, çok sayıdaki fitokimyasalın 5-LOX enzim inhibisyonu etkisi yer almakta olup, metil rozmarinatın 0.6  $\mu$ M  $IC_{50}$  değeri ile inhibitör aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (459). Bu örnekleri çoğaltmak mümkündür. Ancak burada yer verilen literatür bilgisinin, metil rozmarinatın LOX enzim inhibisyonu etkisini destekler nitelikte olduğu görülmektedir.

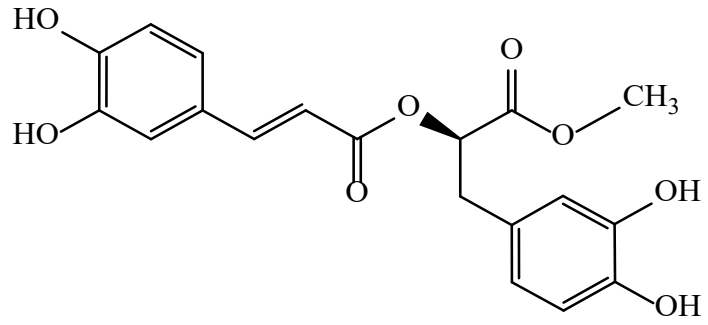
Literatürde aralarında bazı *Salvia* türlerinin de bulunduğu metil rozmarinatın elde edildiği pek çok bitki (*Salvia bowleyana* Dunn, *S. miltiorrhiza* Bunge, *S. prionitis* Hance, *S. sonchifolia* C.Y.Wu, *Lycopus lucidus* Turcz. ex Benth., *Rabdosia serra* (Maxim.) H.Hara, *Hyptis atrorubens* Poit, *Isodon oresbius* (W.W.Sm.) Kudô, *Rabdosia coetsa* (Buch.-Ham. ex D.Don) H.Hara, *Cordia sinensis* Lam., *Ehretia obtusifolia*, *Clerodendranthus spicatus* (Thunb.) C.Y.Wu, *Perilla frutescens*, *Rabdosia rubescens* (Hemsl.) H.Hara, *Clinopodium laxiflorum* (Hayata) K.Mori) yer almaktadır (441, 442, 462-470). Bu bitkilerde dikkat çeken husus çalışmaların neredeyse hepsinde, metil rozmarinatın rozmarinik asit ile beraber elde edilmesidir. Bu detay bizim çalışmamızda da aynı şekilde yer alıp literatürle uyumludur. Ancak yapılan literatür araştırmasında

metil rozmarinatın *S. palaestina* bitkisinden daha önce izole edildiğini gösteren herhangi bir bulguya rastlanılmamıştır. *S. palaestina* bitkisindeki varlığı ilk defa bu çalışma ile ortaya konarak bilimsel literatüre bu açıdan da katkı sağlanmıştır. Yine literatürde metil rozmarinatın antioksidan (471), antimikrobiyal (465), antihiperürisemik (472), tirozinaz ve  $\alpha$ -glukozidaz enzimi inhibisyonu (464), ACE inhibisyonu (467) ve antienflamatuvar (461, 462) aktiviteleri ile ilgili çalışmaların yer alması sağlık için potansiyel bir ajan olduğunun göstergesi olarak yorumlanabilir. Bu konuda çok daha detaylı çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

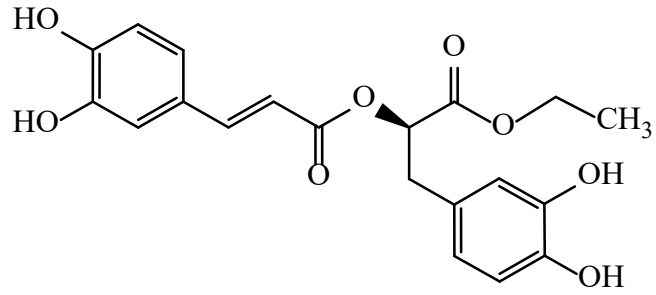
Rozmarinik asitin metil ester türevi olan metil rozmarinatın, rozmarinik asitten daha yüksek antienflamatuvar aktivite gösterdiği literatürde kayıtlı olup, bu hususun yapı-aktivite çalışmaları çerçevesinde değerlendirildiği bir makaleye rastlanılmıştır. Thammason ve arkadaşları (2018), rozmarinik asitin ester analoglarını sentezleyerek ve bu analogların antienflamatuvar etkisini lipopoliholozit nedenli alveolar makrofajlar üzerinde test etmiştir. Sentezlenen bileşikler arasında metil rozmarinat ve etil rozmarinatın da aralarında bulunduğu toplam 11 türev yer almaktadır. Araştırmacılar, hidrofobik ester gruplarının etkinin artması için önemli olduğunu ortaya koymuş ve etil grubunun lipopoliholozit ile oluşturulan alveolar makrofaj enflamasyonuna karşı en yüksek aktiviteyi göstererek düşük toksisite değerlerine sahip olduğunu vurgulamıştır. Yine aynı çalışmada etil analogundan sonra en yüksek etkinin metil türevinde görüldüğü belirtilmektedir. Ayrıca en kuvvetli etki etil rozmarinata görüldüğü için, sadece bu türevin COX-2 enzim ekspresyon seviyeleri üzerindeki etkisi de incelenmiş ve söz konusu enzimi baskıladığı tespit edilmiştir (453). Her ne kadar aynı enzim üzerinde çalışılmamış olsa dahi, bizim bulgularımızda da metil rozmarinatın rozmarinik asitten daha kuvvetli etkiye sahip olması, daha hidrofobik olmasından kaynaklanabileceğini akla getirmektedir. Ancak bu hususun kesin olarak aydınlatılabilmesi için Thammason ve arkadaşlarının (2018) yaptığı çalışmadakine benzer bir şekilde, çeşitli türevlerle LOX enzim inhibisyonu deneylerinin yapılmasına ihtiyaç olup, sonraki dönem için planladığımız çalışmalar arasında yer almaktadır.



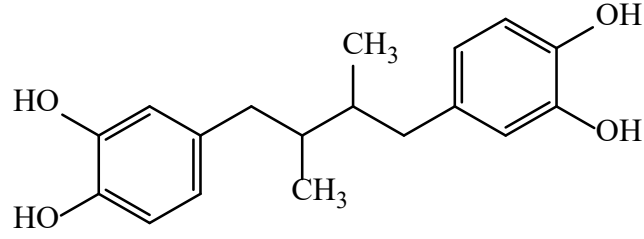
Şekil 5.1. Rozmarinik asit



Şekil 5.2. Metil rozmarinat



Şekil 5.3. Etil rozmarinat



Şekil 5.4. Nordihidroguaiaretik asit (NDGA)

Çalışmalarımızın neticesinde NDGA'nın rozmarinik asitten 7 kat, metil rozmarinattan ise 2 kat daha aktif olduğunu tespit ettiğimizi belirtmiştik. Kimyasal yapıları göz önüne alınırsa, sözkonusu bileşiklerin birbirine belirli oranda benzediği söylenebilir. Özellikle de 3,4-dihidroksi fenil gruplarının varlığı dikkat çekmektedir. Rozmarinik asitten farklı olarak metil grubu taşıyan, dolayısıyla hidrofobik özelliği artmış olan metil rozmarinatta, LOX enzim inhibisyonu aktivitesinin arttığı görülmüştür ve bu husus literatürden (462) elde etmiş olduğumuz bilgiyle de örtüşmektedir. Aktivite deneylerinde kullandığımız referans madde olan NDGA'da ise dihidroksi fenil gruplarını birbirine bağlayan zincirde oksijen atomlarının ve çifte bağların bulunmamasının yanında metil gruplarının da olması, tartıştığımız bileşiklere göre hidrofobitesinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Yine bu açıdan bakıldığında da birbirine benzeyen bu 4 molekülün aktivitesinin hidrofobik özellikleri ile de orantılı olabileceği düşüncesinin halen ihtimal dâhilinde olduğu aklı gelmektedir.

LOX enzim inhibisyonu yapmadığı belirlenen ve doğada çok yaygın bulunan apigeninin yanısıra, apigenin 7-O-glukuronitin de daha önce de *S. palaestina* bitkisinden izole edildiği tespit edilmiştir (28, 105). Apigenin ayrıca pek çok biyoaktiviteden sorumlu antioksidan (473), antiviral (474), antitümör (475), antienflamatuvar (476) etkilere sahip bir bileşiktir. Literatürde apigeninin antienflamatuvar aktivitesinin olduğunun belirtilmesi ilgi çekicidir. Smolinski ve Pestka (2003) apigeninin lipopoliholozit ile oluşturulan proenflamatuvar sitokinlerin üretimi üzerindeki etkisini *in vivo* ve *in vitro* koşullarda değerlendirmiş ve deney hayvanlarında antienflamatuvar etki sağladığı bildirilmiştir (477). Başka bir çalışmada apigeninin antienflamatuvar aktiviteyi COX-2 ekspresyonunu inhibe ederek sağladığı bildirilmiştir (478). Çalışmamızda apigenin LOX enzimi üzerinde herhangi bir inhibisyon göstermemiştir. Dolayısıyla çalışmamız, apigeninin antienflamatuvar etki mekanizmasının aydınlatılabilmesine katkı sağlamıştır.

Ancak yine de konu üzerinde detaylı etki-mekanizma çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada ekstre bazındaki ön taramalarda etkisinin tespit edildiği, *S. palaestina* bitkisinin antienflamatuvar aktivitede rol oynayan mekanizmalardan LOX enzimi üzerinde inhibisyon sağlayan bileşiklerinin başlıcaları izole edilip yapıları aydınlatılmış ve literatüre kazandırılmıştır. Ayrıca *in vitro* LOX enzim inhibisyonu deney sonuçlarımızın literatürle uyumlu sonuçlar vermesi de tespit ettiğimiz aktif maddeler üzerinde daha ileri çalışmalar yapılmasının gerekliliğini bir kez daha ortaya koymuştur. Diğer taraftan yara iyileşmesi kademelerindeki önemi bilinen enflamasyon yolaklarından biri olan LOX enzimini üzerinde kuvvetli bir inhibisyon göstermesi, *S. palaestina* bitkisinin ülkemizde halk arasında yara iyi edici olarak kullanımını da kısmen destekler niteliktedir (28, 479).

*Salvia* türlerinin Türkiye’de halk arasında kullanımı değerlendirildiğinde, en çok üst solunum yolları rahatsızlıklarında kullanıldıklarını söylemek mümkün olmakla beraber (48, 52, 58, 63, 69), çok geniş bir kullanım alanına sahip olduğu da görülmektedir (Tablo 2.2.). Ülkemizde yapılan etnobotanik çalışmalarda *S. tomentosa* türünün diğer *Salvia* türlerine nazaran halk ilacı olarak daha fazla kullanıldığı anlaşılmakta, ayrıca bazı *Salvia* türlerinin gıda olarak da kullanılabilirdiği görülmektedir (49, 72, 74, 84). *Salvia* türlerinin yurtdışında halk arasında ise yine çeşitli tıbbi amaçlarla kullanıldığı göze çarpmaktadır (34, 89, 91, 96, 99). Bunun sebepleri arasında tür zenginliği, kimyasal içeriğinin yanı sıra, yaygınlığı da (çok farklı bölgelerde, farklı iklim özellikleri ve doğa koşullarında yetişebilmesi) düşünülebilir. Diğer taraftan Avrupa Farmakopesi ve Türk Farmakopesi-II Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu 8.0’da *Salvia* cinsine ait toplam 6 monograf (*S. officinalis* ve *S. fruticosa* yaprakları; *S. officinalis* Tentürü; *S. lavandulifolia* ve *S. sclarea* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağları; *S. multiorrhiza* kök ve rizomları) bulunması, yine *Salvia* türlerinin fitoterapideki yeri ve tıbbi potansiyeli açısından da önemini ortaya koymaktadır.

Ülkemizde doğal olarak yetişebilen *S. palaestina* dışındaki *Salvia* türleri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalarda kullanılan bitki kısmının ağırlıklı olarak kök olması dikkat çekicidir. Ayrıca *Salvia* türlerinden izole edilen madde gruplarının ağırlıklı olarak terpenler ve flavanoitlerden oluştuğu da görülmektedir (Tablo 2.6.). *S. palaestina* üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalarda ise, diğer *Salvia* türleri üzerinde yapılanlara

benzer şekilde yine aynı gruptaki maddeler öne çıkmaktadır (Tablo 2.4.). Bu tez kapsamında yapılan çalışmalarda ise, söz konusu türde 2 adet flavonoidin yanı sıra 2 adet de fenolik asit izole edilerek yapısı aydınlatılmıştır. Ancak bitkinin fitokimyası, halk arasındaki kullanımını açıklamak üzere yara iyi edici aktivitesi ve bulgularımız ışığında işaret ettiğimiz antiinflamatuar etkiyi daha kapsamlı açıklayabilecek detaylı (*in vivo/in vitro*) çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez kapsamında, halk arasında yara iyileştirici olarak kullanılan (28) *Salvia palaestina* bitkisi üzerinde yaptığımız aktivite tarama çalışmasında LOX enzimi üzerinde gösterdiği antienflamatuvar aktivite, AYF teknikleri ile detaylı olarak çalışılmış ve aktiviteden sorumlu başlıca maddeler tespit edilerek yapıları rozmarinik asit ve metil rozmarinat olarak aydınlatılmıştır.

Bu doğrultuda tezin giriş kısmında belirtilen amaca tam olarak ulaşılmıştır. Aktivite ve yapı tayini ile ilgili bulgularla ulaşılan sonuçların literatürde ilgili bileşikler için bulunan bulgularla örtüşmesi de çalışmamızda elde etmiş olduğumuz sonuçları desteklemektedir.

Ayrıca antienflamatuvar etki yara iyileşmesi için önemli parametrelerden biri olduğuna göre, çalışmalarımızda elde ettiğimiz bulguların halk arasında yara iyi edici olarak kullanılan *S. palaestina* bitkisinin söz konusu kullanımını destekler nitelikte olduğunu göstermektedir.

Literatürde rozmarinik asit ve sentetik türevlerinin *in vitro* antienflamatuvar aktivitesinin araştırıldığı bir çalışma da bulunmaktadır (453). Bu çalışmada metil rozmarinat da yer almaktadır. Söz konusu çalışmaya benzer bir şekilde, özellikle metil gruplarının farklı noktalara bağlanması ile elde edilebilecek farklı türevlerin antienflamatuvar aktivitesi uygun yöntem(ler)le deney hayvanları üzerinde çalışılarak yapı-aktivite çalışmalarına önemli katkılar sağlanabilir.

Diğer taraftan LOX enzim inhibisyonu deneyinde referans olarak kullanılan NDGA'nın toksik etkileri olduğu bilinmektedir (480). Çalışmamızda NDGA'ya ( $IC_{50}= 4.03 \mu\text{g/mL}$ ) yakın bir aktivite gösteren metil rozmarinatın ( $IC_{50}= 8.23 \mu\text{g/mL}$ ) LOX enzim inhibisyonu çalışmalarında referans olarak kullanılması önerilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Bonesi M, Loizzo MR, Acquaviva R, Malfa GA, Aiello F, Tundis R. Anti-inflammatory and antioxidant agents from *Salvia* genus (Lamiaceae): An assessment of the current state of knowledge. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2017, 16(2): 70-86.
2. D'Acquisto F, Maione F, Pederzoli-Ribeil M. From IL-15 to IL-33: the never-ending list of new players in inflammation. Is it time to forget the humble aspirin and move ahead? *Biochem Pharmacol* 2010, 79(4): 525-34.
3. Huang SM, Wu CH, Yen GC. Effects of flavonoids on the expression of the pro-inflammatory response in human monocytes induced by ligation of the receptor for AGEs. *Mol Nutr Food Res* 2006, 50(12): 1129-39.
4. El-Gabalawy H, Guenther LC, Bernstein CN. Epidemiology of immune-mediated inflammatory diseases: incidence, prevalence, natural history, and comorbidities. *J Rheumatol Suppl* 2010, 85: 2-10.
5. Van Cleave J, Gortmaker SL, Perrin JM. Dynamics of obesity and chronic health conditions among children and youth. *JAMA* 2010, 303(7): 623-30.
6. The Marshall Protocol Knowledge Base. Current prevalence of chronic diseases in the United States <https://mpkb.org/home/pathogenesis/epidemiology>. 18 Kasım 2018.
7. Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Ramírez G, Reyes-Romero MA. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *Int J Endocrinol* 2013, 2013: 1-11.
8. Molodecky NA, Soon S, Rabi DM. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterol* 2012, 142(1): 46-54.
9. Mayer L, Bhikha R. The Challenging Response of Phevis to Inflammation. [https://tibt.co.za/articles/The\\_Challenging\\_Response\\_of\\_Phevis\\_to\\_Inflammation.pdf](https://tibt.co.za/articles/The_Challenging_Response_of_Phevis_to_Inflammation.pdf). 9 Kasım 2018.
10. Rainsford K. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. In: Harris RE (eds). *Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Diseases*, 1<sup>th</sup>ed. New York, Springer, 2007: 3-27.



11. Araico A, Terencio M, Alcaraz M, Dominguez J, León C, Ferrándiz M. Evaluation of the anti-inflammatory and analgesic activity of Me-UCH9, a dual cyclooxygenase-2/5-lipoxygenase inhibitor. *Life Sci* 2007, 80(23): 2108-17.
12. Steele VE, Hawk ET, Viner JL, Lubet RA. Mechanisms and applications of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the chemoprevention of cancer. *Mutat Res* 2003,523: 137-44.
13. Rehman A, Malik A, Riaz N, Ahmad H, Nawaz SA, Choudhary MI. Lipoxygenase inhibiting constituents from *Indigofera hetrantha*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2005, 53(3): 263-6.
14. Leone S, Ottani A, Bertolini A. Dual acting anti-inflammatory drugs. *Curr Top Med Chem* 2007, 7(3): 265-75.
15. Steinhilber D. 5-Lipoxygenase: a target for antiinflammatory drugs revisited. *Curr Med Chem* 1999, 6(1): 71-86.
16. Ding X-Z, Tong W-G, Adrian TE. Cyclooxygenases and lipoxygenases as potential targets for treatment of pancreatic cancer. *Pancreatology* 2001, 1(4): 291-9.
17. Yeşilada E, Üstün O, Sezik E, Takaishi Y, Ono Y, Honda G. Inhibitory effects of Turkish folk remedies on inflammatory cytokines: interleukin-1 $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor  $\alpha$ . *J Ethnopharmacol* 1997, 58(1): 59-73.
18. Gautam R, Jachak SM. Recent developments in anti-inflammatory natural products. *Med Res Rev* 2009, 29(5): 767-820.
19. Yeşilada E, Gürbüz İ, Shibata H. Screening of Turkish anti-ulcerogenic folk remedies for anti-*Helicobacter pylori* activity. *J Ethnopharmacol* 1999, 66(3): 289-93.
20. Gürbüz İ, Üstün O, Yeşilada E, Sezik E, Kutsal O. Anti-ulcerogenic activity of some plants used as folk remedy in Turkey. *J Ethnopharmacol* 2003, 88(1): 93-7.
21. Gürbüz İ, Özkan AM, Yeşilada E, Kutsal O. Anti-ulcerogenic activity of some plants used in folk medicine of Pinarbasi (Kayseri, Turkey). *J Ethnopharmacol* 2005, 101(1-3): 313-8.
22. Gürbüz İ, Üstün O, Yeşilada E, Sezik E, Akyürek N. *In vivo* gastroprotective effects of five Turkish folk remedies against ethanol-induced lesions. *J Ethnopharmacol* 2002, 83(3): 241-4.

23. Gürbüz İ, Yeşilada E. Evaluation of the anti-ulcerogenic effect of sesquiterpene lactones from *Centaurea solstitialis* L. ssp. *solstitialis* by using various in vivo and biochemical techniques. *J Ethnopharmacol* 2007, 112(2): 284-91.
24. Günbatan T, Gürbüz İ, Özkan AMG. The current status of ethnopharmacobotanical knowledge in Çamlıdere (Ankara, Turkey). *Turk J Botany* 2016, 40(3): 241-9.
25. Gürbüz İ, Akyüz Ç, Yeşilada E, Şener B. Anti-ulcerogenic effect of *Momordica charantia* L. fruits on various ulcer models in rats. *J Ethnopharmacol* 2000, 71(1-2): 77-82.
26. Yeşilada E, Gürbüz İ, Toker G. Anti-ulcerogenic activity and isolation of the active principles from *Sambucus ebulus* L. leaves. *J Ethnopharmacol* 2014, 153(2): 478-83.
27. Shehadeh MB, Silvio S, Ghadeer A, Darwish RM, Giangaspero A, Vassallo A, Lepore L, Oran SA, Hammad H, Tubaro A. Topical Anti-Inflammatory Potential of Six *Salvia* Species Grown in Jordan. *Jordan J Pharm Sci* 2014, 7(2): 153-60.
28. Miski M, Ulubelen A, Johansson C, Mabry TJ. Antibacterial activity studies of flavonoids from *Salvia palaestina*. *J Nat Prod* 1983, 46(6): 874-5.
29. Frezza C, Venditti A, Giuliani C. Preliminary study on the phytochemical evolution of different Lamiaceae species based on iridoids. *Biochem Syst Ecol* 2019, 82: 44-51.
30. The Plant List (2010). Genera in Lamiaceae. <http://theplantlist.org/1.1/browse/A/Lamiaceae/>. 08 Mart 2019.
31. Celep F, Dirmenci T. Systematic and Biogeographic overview of Lamiaceae in Turkey. *Na. Volatiles Essent Oils* 2017, 4(4): 14-27.
32. Heywood VH, Brummitt RK, Culham A, Seberg O. *Flowering Plant Families of the World*. Canada, Firefly Books, 2007:179.
33. Davis PH. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, 1<sup>st</sup> ed. Edinburgh, Edinburgh University Press, 1982, 7: 36.
34. Naghibi F, Mosaddegh M, Mohammadi Motamed M, Ghorbani A. Labiatae family in folk medicine in Iran: from ethnobotany to pharmacology. *Iran J Pharm Res* 2005, 2: 63-79.
35. Baytop T. *Türkiyede Bitkiler ile Tedavi (geçmişte ve bugün)*, 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1999.

36. Kintzios SE. *Sage: the genus Salvia*, Singapore, Harwood Academic Publishers, 2003.
37. Walker JB, Sytsma KJ, Treutlein J, Wink M. *Salvia* (Lamiaceae) is not monophyletic: implications for the systematics, radiation, and ecological specializations of *Salvia* and tribe *Mentheae*. *Am J Bot* 2004, 91(7): 1115-25.
38. Hedge I. *Salvia* L. In: Davis PH (ed). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, 1<sup>st</sup> ed. Edinburgh, Edinburgh University Press, 1982, 7: 400-61.
39. Güner A, Özhatay N, Ekim T, Başer KHC. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. (Vol. 11). Edinburgh, Edinburgh University Press, 2000.
40. Tiambeng D. A numerical taxonomic study on the genus *Salvia* L. (Lamiaceae) in Turkey. Biology. MSc. Ankara:Middle East Technical University, 2015.
41. Güner A, Aslan S, Ekim T, Babaç MT. *Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler)*, İstanbul, Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi Yayınları, 2012.
42. Hedge I. *Salvia* L. In: Davis PH (ed). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Vol 7. Edinburgh: Edinburgh University Press, 1982:437.
43. The Plant List (2010). *Salvia palaestina* Benth. <http://www.theplantlist.org/tpl/record/kew-183415>. 23 Şubat 2019
44. Özdemir E, Alpınar K. An ethnobotanical survey of medicinal plants in western part of central Taurus Mountains: Aladaglar (Nigde–Turkey). *J Ethnopharmacol* 2015, 166: 53-65.
45. Bulut G, Haznedaroğlu MZ, Doğan A, Koyu H, Tuzlacı E. An ethnobotanical study of medicinal plants in Acıpayam (Denizli-Turkey). *J Herb Med* 2017, 10: 64-81.
46. Fujita T, Sezik E, Tabata M, Yeşilada E, Honda G, Takeda Y, Tanaka T, Takaishi Y. Traditional medicine in Turkey VII. Folk medicine in middle and west Black Sea regions. *Econ Bot* 1995, 49(4): 406-22.
47. Ünsal Ç, Vural H, Sariyar G, Özbek B, Ötük G. Traditional medicine in Bilecik province (Turkey) and antimicrobial activities of selected species. *Turk J Pharm Sci* 2010, 7(2): 139-50.
48. Güzel Y, Güzelşemme M, Miski M. Ethnobotany of medicinal plants used in Antakya: a multicultural district in Hatay Province of Turkey. *J Ethnopharmacol* 2015, 174: 118-52.
49. Ertuğ F. An ethnobotanical study in central Anatolia (Turkey). *Econ Bot* 2000, 54(2): 155-82.

50. Altundağ E, Öztürk M. Ethnomedicinal studies on the plant resources of east Anatolia, Turkey. *Procedia Soc Behav Sci* 2011, 19: 756-77.
51. Yeşilada E, Honda G, Sezik E, Tabata M, Goto K, Ikeshiro Y. Traditional medicine in Turkey IV. Folk medicine in the Mediterranean subdivision. *J Ethnopharmacol* 1993, 39(1): 31-8.
52. Arı S, Temel M, Kargıoğlu M, Konuk M. Ethnobotanical survey of plants used in Afyonkarahisar-Turkey. *J Ethnobiol Ethnomed* 2015, 11(1): 84-98.
53. Özüdoğru B, Akaydın G, Erik S, Yeşilada E. Inferences from an ethnobotanical field expedition in the selected locations of Sivas and Yozgat provinces (Turkey). *J Ethnopharmacol* 2011, 137(1): 85-98.
54. Honda G, Yeşilada E, Tabata M, Sezik E, Fujita T, Takeda Y, Takaishi Y, Tanaka T. Traditional medicine in Turkey VI. Folk medicine in West Anatolia: Afyon, Kütahya, Denizli, Muğla, Aydın provinces. *J Ethnopharmacol* 1996, 53(2): 75-87.
55. Tuzlacı E. Turkish folk medicinal plants, X: Ürgüp (Nevşehir). *Marmara Pharm J* 2011, 15: 58-68.
56. Sezik E, Yeşilada E, Honda G, Takaishi Y, Takeda Y, Tanaka T. Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in central Anatolia. *J Ethnopharmacol* 2001, 75(2-3): 95-115.
57. Akbulut S, Bayramoğlu MM. The trade and use of some medical and aromatic herbs in Turkey. *Stud Ethno-Med* 2013, 7(2): 67-77.
58. Uysal I, Guecel S, Tütenocaklı T, Öztürk M. Studies on the medicinal plants of Ayvacık-Çanakkale in Turkey. *Pak J Bot* 2012, 44(Supp. 1): 239-44.
59. Fakir H, Korkmaz M, Güller B. Medicinal plant diversity of western Mediterranean region in Turkey. *J Appl Biol Sci* 2009, 3(2): 30-40.
60. Ertuğ F. Wild edible plants of the Bodrum area (Muğla, Turkey). *Turk J Botany* 2004, 28(1-2): 161-74.
61. Gürdal B, Kültür Ş. An ethnobotanical study of medicinal plants in Marmaris (Muğla, Turkey). *J Ethnopharmacol* 2013, 146(1): 113-26.
62. Uysal I, Onar S, Karabacak E, Çelik S. Ethnobotanical aspects of Kapıdağ Peninsula (Turkey). *Biol Conserv* 2010, 3(3): 15-22.
63. Uğurlu E, Seçmen O. Medicinal plants popularly used in the villages of Yunt Mountain (Manisa-Turkey). *Fitoterapia* 2008, 79(2): 126-31.

64. Tetik F, Civelek S, Cakilcioglu U. Traditional uses of some medicinal plants in Malatya (Turkey). *J Ethnopharmacol* 2013, 146(1): 331-46.
65. Akgül A, Akgül A, Şenol SG, Yıldırım H, Seçmen O, Doğan Y. An ethnobotanical study in Midyat (Turkey), a city on the silk road where cultures meet. *J Ethnobiol Ethnomed* 2018, 14(1): 12-29.
66. Yapıcı IU, Hoşgören H, Saya Ö. Kurtalan (Siirt) ilçesinin etnobotanik özellikleri. *Dicle Üniversitesi Ziya Gökalp Eğitim Fak Derg* 2009, 12: 191-6.
67. Karaman S, Kocabaş YZ. Traditional medicinal plants of K. Maraş (Turkey). *The Sciences* 2001, 1(3): 125-8.
68. Çakılcıoğlu U, Türkoğlu I. An ethnobotanical survey of medicinal plants in Sivrice (Elazığ-Turkey). *J Ethnopharmacol* 2010, 132(1): 165-75.
69. Çakılcıoğlu U, Şengün MT, Türkoğlu I. An ethnobotanical survey of medicinal plants of Yazıkonak and Yurtbaşı districts of Elazığ province, Turkey. *J Med Plant Res* 2010, 4(7): 567-72.
70. Sezik E, Yeşilada E, Tabata M. Traditional medicine in Turkey VIII. folk medicine in east Anatolia, Erzurum, Erzincan, Ağrı, Kars, Iğdır provinces. *Econ Bot* 1997, 51(3): 195-211.
71. Tuzlacı E. *Türkiye Bitkileri Geleneksel İlaç Rehberi*, 1. Baskı. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2016: 593,762.
72. Akan H, Korkut MM, Balos MM. Arat Dağı ve çevresinde (Birecik, Şanlıurfa) etnobotanik bir araştırma. *Fırat Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi* 2008, 20(1): 67-81.
73. Yeşilada E, Honda G, Sezik E, Tabata M, Fujita T, Tanaka T, Takeda Y, Takaishi Y. Traditional medicine in Turkey. V. Folk medicine in the inner Taurus Mountains. *J Ethnopharmacol* 1995, 46(3): 133-52.
74. Şimşek I, AYTEKİN F, Yeşilada E, YILDIRIMLI Ş. An ethnobotanical survey of the Beypazari, Ayas, and GÜDÜL district towns of Ankara Province (Turkey). *Econ Bot* 2004, 58(4): 705-20.
75. Sargın SA, Akçicek E, Selvi S. An ethnobotanical study of medicinal plants used by the local people of Alaşehir (Manisa) in Turkey. *J Ethnopharmacol* 2013, 150(3): 860-74.
76. Polat R, Satıl F. An ethnobotanical survey of medicinal plants in Edremit Gulf (Balıkesir–Turkey). *J Ethnopharmacol* 2012, 139(2): 626-41.

77. Kargioğlu M, Cencki S, Serteser A. An ethnobotanical survey of inner-West Anatolia, Turkey. *Hum Ecol* 2008, 36(5): 763-77.
78. Bulut G, Tuzlaci E. An ethnobotanical study of medicinal plants in Turgutlu (Manisa—Turkey). *J Ethnopharmacol* 2013, 149(3): 633-47.
79. Tuzlacı E, Aymaz PE. Turkish folk medicinal plants, part IV: Gönen (Balıkesir). *Fitoterapia* 2001, 72(4): 323-43.
80. Tuzlacı E, Erol M. Turkish folk medicinal plants. Part II: Eğirdir (Isparta) 1. *Fitoterapia* 1999, 70(6): 593-610.
81. Özbucak TB, Kutbay HG, Akçin OE. The Contribution of Wild Edible Plants to Human Nutrition in the Black Sea Region of Turkey. *Ethnobot Leaflets* 2006, 10: 98-103.
82. Tabata M, Sezik E, Honda G, Yeşilada E, Fukui H, Goto K, Ikeshiro Y. Traditional medicine in Turkey III. Folk medicine in East Anatolia, Van and Bitlis provinces. *Int J Pharmacogn* 1994, 32(1): 3-12.
83. Kültür Ş. Medicinal plants used in Kırklareli province (Turkey). *J Ethnopharmacol* 2007, 111(2): 341-64.
84. Özgen U, Kaya Y. Ethnobotanical studies in the villages of the district of Ilica (Province Erzurum), Turkey. *Econ Bot* 2004, 58(4): 691-6.
85. Özgökçe F, Özçelik H. Ethnobotanical aspects of some taxa in East Anatolia, Turkey. *Econ Bot* 2004, 58(4): 697-704.
86. Tardío J, Pardo-de-Santayana M, Morales R. Ethnobotanical review of wild edible plants in Spain. *Bot J Linn Soc* 2006, 152(1): 27-71.
87. Andrade-Cetto A. Ethnobotanical study of the medicinal plants from Tlachinol, Hidalgo, México. *J Ethnopharmacol* 2009, 122(1): 163-71.
88. Ali-Shtayeh MS, Yaniv Z, Mahajna J. Ethnobotanical survey in the Palestinian area: a classification of the healing potential of medicinal plants. *J Ethnopharmacol* 2000, 73(1-2): 221-32.
89. Dafni A, Yaniv Z, Palevitch D. Ethnobotanical survey of medicinal plants in northern Israel. *J Ethnopharmacol* 1984, 10(3): 295-310.
90. Šarić-Kundalić B, Dobeš C, Klatter-Asselmeyer V, Saukel J. Ethnobotanical study on medicinal use of wild and cultivated plants in middle, south and west Bosnia and Herzegovina. *J Ethnopharmacol* 2010, 131(1): 33-55.

91. Kumar M, Paul Y, Anand V. An ethnobotanical study of medicinal plants used by the locals in Kishtwar, Jammu and Kashmir, India. *Ethnobot Leaflets* 2009, 13: 1240-56.
92. Ahmad H, Khan SM, Ghafoor S, Ali N. Ethnobotanical study of upper Siran. *J Herbs Spices Med Plants* 2009, 15(1): 86-97.
93. Giday M, Asfaw Z, Woldu Z, Teklehaymanot T. Medicinal plant knowledge of the Bench ethnic group of Ethiopia: an ethnobotanical investigation. *J Ethnobiol Ethnomed* 2009, 5(1): 34-43.
94. El-Hilaly J, Hmammouchi M, Lyoussi B. Ethnobotanical studies and economic evaluation of medicinal plants in Taounate province (Northern Morocco). *J Ethnopharmacol* 2003, 86(2-3): 149-58.
95. Passalacqua N, Guarrera P, De Fine G. Contribution to the knowledge of the folk plant medicine in Calabria region (Southern Italy). *Fitoterapia* 2007, 78(1): 52-68.
96. Guarrera PM, Forti G, Marignoli S. Ethnobotanical and ethnomedicinal uses of plants in the district of Acquapendente (Latium, Central Italy). *J Ethnopharmacol* 2005, 96(3): 429-44.
97. Ballero M, Poli F, Sacchetti G, Loi MC. Ethnobotanical research in the territory of Fluminimaggiore (south-western Sardinia). *Fitoterapia* 2001, 72(7): 788-801.
98. Raja D, Blanché C, Xirau JV. Contribution to the knowledge of the pharmaceutical ethnobotany of La Segarra region (Catalonia, Iberian Peninsula). *J Ethnopharmacol* 1997, 57(3): 149-60.
99. Jaradat NA, Al-Ramahi R, Zaid AN, Ayesh OI, Eid AM. Ethnopharmacological survey of herbal remedies used for treatment of various types of cancer and their methods of preparations in the West Bank-Palestine. *BMC Complem Altern M* 2016, 16(1): 93-104.
100. Waka M, Hopkins RJ, Curtis C. Ethnobotanical survey and testing of plants traditionally used against hematophagous insects in Eritrea. *J Ethnopharmacol* 2004, 95(1): 95-101.
101. Vassallo A, Bader A, Braca A, Bisio A, Rastrelli L, De Simoni F, De Tomassi N. Secondary metabolites from the roots of *Salvia palaestina* Benth. *Nat Prod Commun* 2008, 3(12): 1967-70.

102. Hussein AA, María C, Rodríguez B, Hammouda FM, Hussiney HA. Modified abietane diterpenoids and a methoxylupane derivative from *Salvia palaestina*. *Phytochemistry* 1997, 45(8): 1663-8.
103. Hussein AA, Rodriguez B. A diterpenoid with a new modified abietane skeleton from *Salvia palaestina*. *Z Naturforsch B* 2000, 55(2): 233-4.
104. Al-Qudah MA, Al-Jaber HI, Zarga MHA, Orabi STA. Flavonoid and phenolic compounds from *Salvia palaestina* L. growing wild in Jordan and their antioxidant activities. *Phytochemistry* 2014, 99: 115-20.
105. Al-Jaber HI, Abrouni KK, Al-Qudah MA, Abu Zarga MH. New terpenes from *Salvia palaestina* Benth. and *Salvia syriaca* L. growing wild in Jordan. *J Asian Nat Prod Res* 2012, 14(7): 618-25.
106. Cioffi G, Bader A, Malafronte A, Dal Piaz F, De Tommasi N. Secondary metabolites from the aerial parts of *Salvia palaestina* Benth. *Phytochemistry* 2008, 69(4): 1005-12.
107. Ulubelen A, Miski M, Johansson C, Lee E, Mabry TJ, Matlin SA. Terpenoids from *Salvia palaestina*. *Phytochemistry* 1985, 24(6): 1386-7.
108. Abreu ME, Müller M, Alegre L, Munné-Bosch S. Phenolic diterpene and  $\alpha$ -tocopherol contents in leaf extracts of 60 *Salvia* species. *J Sci Food Agric* 2008, 88(15): 2648-53.
109. Al-Jaber HI, Al-Qudah MA, Barhoumi LM, Abaza IF, Afifi FU. Essential oil composition of the aerial parts of fresh and air-dried *Salvia palaestina* Benth.(Lamiaceae) growing wild in Jordan. *Nat Prod Res* 2012, 26(13): 1179-87.
110. Rustaiyan A, Akhgar MR, Masoudi S, Nematollahi F. Chemical Composition of Essential Oils of Three *Salvia* Species Growing Wild in Iran: *Salvia rhytidea* Benth., *S. limbata* CA Mey. and *S. palaestina* Benth. *J Essent Oil Res* 2005, 17(5): 522-4.
111. Hejaz H, Sabbobeh R, Al-Jaas H, Jahajha A, Abu-Lafi S. Essential Oil Secondary Metabolites Variation of *Salvia palaestina* Leaves Growing wild from Different Locations in Palestine. *J Appl Pharm Sci* 2015, 5(11): 84-9.
112. Gürsoy N, Tepe B, Akpulat HA. Chemical composition and antioxidant activity of the essential oils of *Salvia palaestina* (Benth.) and *S. ceratophylla* (L.). *Rec Nat Prod* 2012, 6(2): 278-87.



113. Demirci B, Tabanca N, Başer KHC. Enantiomeric distribution of some monoterpenes in the essential oils of some *Salvia* species. *Flavour Fragr J* 2002, 17(1): 54-8.
114. Karaman S. Morphogenetic variation for essential oils in *Salvia palaestina* Benth leaves and bracts from Turkey. *Pak J Biol Sci* 2006, 9: 2720-2.
115. Salehi P, Sefidkon F, Tolami LB, Sonboli A. Essential oil composition of *Salvia palaestina* Benth. from Iran. *Flavour Fragr J* 2005, 20(5): 525-7.
116. Senatore F, Formisano C, Arnold NA, Piozzi F. Essential oils from *Salvia* sp.(Lamiaceae). III. Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Salvia palaestina* Benth. growing wild in Lebanon. *J Essent Oil Res* 2005, 17(4): 419-21.
117. Al-Howiriny TA. Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Salvia palaestina* Benth growing in Saudi Arabia. *Saudi Pharm J* 2007, 15(3-4): 218-23.
118. Sabbobeh R, Hejaz H, Jahajha A, Al-Akhras S, Al-Jaas H, Abu-Lafi S. Antioxidant and antimicrobial activities of the leaf extract of *Salvia palaestina*. *J Appl Pharm Sci* 2016, 6: 76-82.
119. Akgül A, Özcan M, Chialva F, Monguzzi F. Essential Oils of Four Turkish Wild-Growing Labiatae Herbs: *Salvia cryptantha* Montbr. et Auch., *Satureja cuneifolia* Ten., *Thymbra spicata* L. and *Thymus cilicicus* Boiss. et Bal. *J Essent Oil Res* 1999, 11(2): 209-14.
120. Ulubelen A, Topçu G, Terem B. Abietan diterpenoids from the roots of *Salvia cryptantha*. *Phytochemistry* 1987, 26(5): 1534-5.
121. Azcan N, Ertan A, Demirci B, Başer K. Fatty acid composition of seed oils of twelve *Salvia* species growing in Turkey. *Chem Nat Compd* 2004, 40(3): 218-21.
122. Koysu P, Genç N, Elmastas M, Aksit H, Erenler R. Isolation, identification of secondary metabolites from *Salvia absconditiflora* and evaluation of their antioxidative properties. *Nat Prod Res* 2018, 32: 1-4.
123. Hatipoğlu SD, Yalcinkaya B, Akgoz M, Ozturk T, Goren AC, Topçu G. Screening of Hallucinogenic Compounds and Genomic Characterisation of 40 Anatolian *Salvia* Species. *Phytochem Anal* 2017, 28(6): 541-9.
124. Başer KHC, Beis S, Özek T. Composition of the essential oil of *Salvia cryptantha* Montbret et Aucher ex Benth. from Turkey. *J Essent Oil Res* 1995, 7(1): 113-4.

125. Tepe B, Dönmez E, Unlu M. Antimicrobial and antioxidative activities of the essential oils and methanol extracts of *Salvia cryptantha* (Montbret et Aucher ex Benth.) and *Salvia multicaulis* (Vahl). *Food Chem* 2004, 84(4): 519-25.
126. Akın M, Demirci B, Bağcı Y, Başer KHC. Antibacterial activity and composition of the essential oils of two endemic *Salvia* sp. from Turkey. *Afr J Biotechnol* 2010, 9(15): 2322-7.
127. Hisarlı ND. The effect of *Salvia absconditiflora* extract on the gene expressions. Biochemistry. MSc. Ankara:Middle East Technical University, 2013.
128. Yılar M, Kadioğlu I, Telci I. Chemical composition and antifungal activity of *Salvia officinalis* (L.), *S. cryptantha* (Montbret et aucher ex benth.), *S. tomentosa* (Mill.) plant essential oils and extracts. *Fresenius Environ Bull* 2018, 27(3): 1695-706.
129. Kaya A, Dinç M, Doğu S, Demirci B. Compositions of essential oils of *Salvia adenophylla*, *Salvia pilifera*, and *Salvia viscosa* in Turkey. *J Essent Oil Res* 2017, 29(3): 233-9.
130. Tajbakhsh M, Rineh A, Khalilzadeh MA, Eslami B. Chemical constituents of the essential oils from leaves, flowers, stem and aerial parts of *Salvia aethiopsis* L. from Iran. *J Essent Oil Res* 2007, 19(6): 569-71.
131. Velickovic D, Ristic M, Velickovic A. Chemical composition of the essential oils obtained from the flower, leaf and stem of *Salvia aethiopsis* L. and *Salvia glutinosa* L. originating from the southeast region of Serbia. *J Essent Oil Res* 2003, 15(5): 346-9.
132. Rodríguez B, Fernández-Gadea F, Savona G. A rearranged abietane diterpenoid from the root of *Salvia aethiopsis*. *Phytochemistry* 1984, 23(8): 1805-6.
133. Boya MT, Valverde S. An orthoquinone isolated from *Salvia aethiopsis*. *Phytochemistry* 1981, 20(6): 1367-8.
134. Kılıç T, Dirmenci T, Satıl F. Fatty acid compositions of seed oils of three Turkish *Salvia* species and biological activities. *Chem Nat Compd* 2005, 41(3): 276-9.
135. Tohma H, Köksal E, Kılıç Ö. RP-HPLC/MS/MS analysis of the phenolic compounds, antioxidant and antimicrobial activities of *Salvia* L. species. *Antioxidants* 2016, 5(4): 38-52.
136. Srivedavyasari R, White MB, Kustova TS, Gemejiyeva NG, Cantrell CL, Ross SA. New tetranorlabdanoic acid from aerial parts of *Salvia aethiopsis*. *Nat Prod Res* 2018, 32(1): 14-7.

137. Gonzalez M, San Segundo J, Grande M, Medarde M, Bellido I. Sesterterpene lactones from *Salvia aethiopsis*. Salviaethiopisolide and 13-epi-salviaethiopisolide. *Tetrahedron* 1989, 45(11): 3575-82.
138. Poyraz İE, Çiftçi GA, Öztürk N. Phenolic Contents, *in vitro* Antioxidant and Cytotoxicity Activities of *Salvia aethiopsis* L. and *S. ceratophylla* L.(Lamiaceae). *Rec Nat Prod* 2017, 11(4): 345-55.
139. Morteza-Semnani K, Goodarzi A, Azadbakht M. The essential oil of *Salvia aethiopsis* L. *J Essent Oil Res* 2005, 17(3): 274-5.
140. Kolak U, Ari S, Birman H, Hasancebi S, Ulubelen A. Cardioactive diterpenoids from the roots of *Salvia amplexicaulis*. *Planta Med* 2001, 67(8): 761-2.
141. Alimpić A, Knežević A, Milutinović M. Biological activities and chemical composition of *Salvia amplexicaulis* Lam. extracts. *Ind Crops Prod* 2017, 105: 1-9.
142. Ulubelen A, Brieskorn C. Chemical study of the herba of *Salvia amplexicaulis*. *Planta Med* 1977, 31(01): 80-2.
143. Petrović S, Pavlović M, Tzakou O. Composition and antimicrobial activity of *Salvia amplexicaulis* Lam. essential oil. *J Essent Oil Res* 2009, 21(6): 563-6.
144. Šulniūtė V, Pukalskas A, Venskutonis PR. Phytochemical composition of fractions isolated from ten *Salvia* species by supercritical carbon dioxide and pressurized liquid extraction methods. *Food Chem* 2017, 224: 37-47.
145. Veličković DT, Ristić MS, Milosavljević NP, Karabegović IT, Stojičević SS, Lazić ML. Chemical composition of the essential oils of *Salvia austriaca* Jacq. and *Salvia amplexicaulis* Lam. from Serbia. *Agro Food Ind Hi Tech* 2012, 23: 7-9.
146. Özek G, Özek T, Başer K, Hamzaoğlu E, Duran A. Composition of essential oils from *Salvia anatolica*, a new species endemic from Turkey. *Chem Nat Compd* 2007, 43(6): 667-71.
147. Demirci B, Başer KHC, Tümen G. Composition of the essential oil of *Salvia aramiensis* Rech. fil. growing in Turkey. *Flavour Fragr J* 2002, 17(1): 23-5.
148. Aşkun T, Başer KHC, Tümen G, Kürçüoğlu M. Characterization of essential oils of some *Salvia* species and their antimycobacterial activities. *Turk J Biol* 2010, 34(1): 89-95.

149. Kelen M, Tepe B. Chemical composition, antioxidant and antimicrobial properties of the essential oils of three *Salvia* species from Turkish flora. *Bioresour Technol* 2008, 99(10): 4096-104.
150. Karaman S, Ilcim A, Çömlekçioğlu N. Composition of the essential oils of *Salvia aramiensis* Rech. fil. and *Salvia cyanescens* Boiss. & Bal. *Pak J Bot* 2007, 39(1): 169-72.
151. Michavila A, María C, Rodríguez B. 20-Nor-abietane and rearranged abietane diterpenoids from the root of *Salvia argentea*. *Phytochemistry* 1986, 25(8): 1935-7.
152. Farhat MB, Landoulsi A, Chaouch-Hamada R, Sotomayor JA, Jordán MJ. Characterization and quantification of phenolic compounds and antioxidant properties of *Salvia* species growing in different habitats. *Ind Crops Prod* 2013, 49: 904-14.
153. Bruno M, Savona G, Hueso-Rodríguez JA, Pascual C, Rodríguez B. Ursane and oleanane triterpenoids from *Salvia argentea*. *Phytochemistry* 1987, 26(2): 497-501.
154. Riccobono L, Maggio A, Rosselli S, Ilardi V, Senatore F, Bruno M. Chemical composition of volatile and fixed oils from of *Salvia argentea* L.(Lamiaceae) growing wild in Sicily. *Nat Prod Res* 2016, 30(1): 25-34.
155. Couladis M, Tzakou O, Stojanovic D, Mimica-Dukic N, Jancic R. The essential oil composition of *Salvia argentea* L. *Flavour Fragr J* 2001, 16(3): 227-9.
156. Farshid F, Rashid J, Reza H. Comparison of essential oil components and antioxidant activity between *Salvia syriaca* and *Salvia aristata* in their natural habitats in west azerbaijan province, Iran. *J Pharm Pharmacol* 2015, 3: 400-4.
157. Habibi Z, Cheraghi Z, Ghasemi S, Yousefi M. A new highly hydroxylated triterpene from *Salvia atropatana* Bunge. *Nat Prod Res* 2012, 26(20): 1910-3.
158. Mirza M, Ahmadi L. Composition of the essential oil of *Salvia atropatana* Bunge. *J Essent Oil Res* 2000, 12(5): 575-6.
159. Bağcı E, Vural M, Dirmenci T, Bruehl L, Aitzetmüller K. Fatty acid and tocopherol patterns of some *Salvia* L. species. *Z Naturforsch C* 2004, 59(5-6): 305-9.
160. Başer KHC, Duman H, Vural M, Adigüzel N, Aytac Z. Essential oil of *Salvia aytachii* M. Vural et N. Adigüzel. *J Essent Oil Res* 1997, 9(4): 489-90.

161. Temel HE, Demirci B, Demirci F, Celep F, Kahraman A, Doğan M, Başer KHC. Chemical characterization and anticholinesterase effects of essential oils derived from *Salvia* species. *J Essent Oil Res* 2016, 28(4): 322-31.
162. Ulubelen A, Öksüz S, Topçu G, Gören AC, Voelter W. Antibacterial Diterpenes from the roots of *Salvia blepharochlaena*. *J Nat Prod* 2001, 64(4): 549-51.
163. Kolak U, Topçu G, Birteksöz S, Ötük G, Ulubelen A. Terpenoids and steroids from the roots of *Salvia blepharochlaena*. *Turk J Chem* 2005, 29(2): 177-86.
164. Kılıç T, Dirmenci T, Gören AC. Chemotaxonomic evaluation of species of Turkish *Salvia*: Fatty acid composition of seed oils. II. *Rec Nat Prod* 2007, 1(1): 17-23.
165. Zengin G, Llorent-Martínez EJ, Fernández-de Córdova ML. Chemical composition and biological activities of extracts from three *Salvia* species: *S. blepharochlaena*, *S. euphratica* var. *leiocalycina*, and *S. verticillata* subsp. *amasiaca*. *Ind Crops Prod* 2018, 111: 11-21.
166. Demirci B, Başer KHC, Yıldız B, Bahçecioğlu Z. Composition of the essential oils of six endemic *Salvia* spp. from Turkey. *Flavour Fragr J* 2003, 18(2): 116-21.
167. Bakoğlu A, Kılıç O, Kökten K. Fatty acid composition of the leaves of some *Salvia* Taxa from Turkey. *Chem Nat Compd* 2016, 52(4): 676-8.
168. Jamzad M, Beig MS, Jamzad Z, Yari M, Ghadami B. Volatile constituents of two Labiateae species from Iran and antibacterial activity of the acetone extract of them. *J. Essent. Oil-Bear. Plants* *J Essent Oil-Bear Plants* 2012, 15(3): 380-6.
169. Ulubelen A, Öksüz S, Kolak U, Tan N, Bozok-Johansson C, Çelik C, Kohlbau H-J, Voelter W. Diterpenoids from the roots of *Salvia bracteata*. *Phytochemistry* 1999, 52(8): 1455-9.
170. Cardile V, Russo A, Formisano C. Essential oils of *Salvia bracteata* and *Salvia rubifolia* from Lebanon: Chemical composition, antimicrobial activity and inhibitory effect on human melanoma cells. *J Ethnopharmacol* 2009, 126(2): 265-72.
171. Doğan G, Demirpolat A, Bağcı E. Essential Oil Composition of Aerial Parts of Two *Salvia* L. (*S. russellii* Benth and *S. bracteata* Banks & Sol.) Species. *Asian J Chem* 2014, 26(18): 5998-6000.

172. Koçak MS, Sarıkürkçü C, Cengiz M, Koçak S, Uren MC, Tepe B. *Salvia cadmica*: Phenolic composition and biological activity. *Ind Crops Prod* 2016, 85: 204-12.
173. Ulubelen A, Öksüz S, Topçu G. A new antibacterial diterpene from the roots of *Salvia caespitosa*. *Nat Prod Lett* 2001, 15(5): 307-14.
174. Ulubelen A, Topçu G, Tan N. Rearranged abietane diterpenes from *Salvia candidissima*. *Phytochemistry* 1992, 31(10): 3637-8.
175. Ulubelen A, Topçu G, Tan N. Diterpenoids from *Salvia candidissima*. *Tetrahedron Lett* 1992, 33(47): 7241-4.
176. Topçu G, Tan N, Ulubelen A, Sun D, Watson W. Terpenoids and flavonoids from the aerial parts of *Salvia candidissima*. *Phytochemistry* 1995, 40(2): 501-4.
177. Pitarokili D, Tzakou O, Loukis A. Essential oil composition of *Salvia verticillata*, *S. verbenaca*, *S. glutinosa* and *S. candidissima* growing wild in Greece. *Flavour Fragr J* 2006, 21(4): 670-3.
178. Ulubelen A, Tan N, Topçu G. Terpenoids from *Salvia candidissima* subsp. *candidissima*. *Phytochemistry* 1997, 45(6): 1221-3.
179. Gören AC, Kılıç T, Dirmenci T, Bilsel G. Chemotaxonomic evaluation of Turkish species of *Salvia*: Fatty acid compositions of seed oils. *Biochem Syst Ecol* 2006, 34(2): 160-4.
180. Yeşilyurt V, Halfon B, Öztürk M, Topçu G. Antioxidant potential and phenolic constituents of *Salvia cedronella*. *Food Chem* 2008, 108(1): 31-9.
181. Alim A, Göze I, Göze HM, Tepe B, Serkedjieva J. *In vitro* antimicrobial and antiviral activities of the essential oil and various extracts of *Salvia cedronella* Boiss. *J Med Plant Res* 2009, 3(5): 413-9.
182. Arslan I, Çelik A. Free Radical Scavenging Activities and Essential Oil Analysis of *Salvia cedronella* Boiss. and *S. fruticosa* Mill. *J Essent Oil-Bear Plants* 2010, 13(5): 545-50.
183. Gören AC, Topçu G, Oksuz S, Kokdil G, Voelter W, Ulubelen A. Diterpenoids from *Salvia ceratophylla*. *Nat Prod Lett* 2002, 16(1): 47-52.
184. Mohammadi M, Yousefi M, Habibi Z, Rahmati S, Imanzadeh G. Volatile Constituents of *Salvia ceratophylla* L. and *Salvia indica* L. from Iran. *J Essent Oil-Bear Plants* 2010, 13(6): 774-80.
185. Öztekin N, Başkan S, Kepekçi SE, Erim FB, Topçu G. Isolation and analysis of bioactive diterpenoids in *Salvia* species (*Salvia chionantha* and *Salvia*

- kronenburgii*) by micellar electrokinetic capillary chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 2010, 51(2): 439-42.
186. Tel G, Öztürk M, Duru ME, Harmandar M, Topçu G. Chemical composition of the essential oil and hexane extract of *Salvia chionantha* and their antioxidant and anticholinesterase activities. *Food Chem Toxicol* 2010, 48(11): 3189-93.
187. Çulhaoğlu B, Yapar G, Dirmenci T, Topçu G. Bioactive constituents of *Salvia chrysophylla* Stapf. *Nat Prod Res* 2013, 27(4-5): 438-47.
188. Duru ME, Tel G, Öztürk M, Harmandar M. Chemical composition, antioxidant and anticholinesterase activities of the essential oil of *Salvia chrysophylla* Staph. *Rec Nat Prod* 2012, 6: 175-9.
189. Arslan I, Çelik A. Chemical composition and antistaphylococcal activity of an endemic *Salvia chrysophylla* Stapf naturally distributed Denizli province (Turkey) and its vicinity. *Pak J Bot* 2008, 40: 1799-804.
190. Tan N, Kaloga M, Radtke OA. Abietane diterpenoids and triterpenoic acids from *Salvia cilicica* and their antileishmanial activities. *Phytochemistry* 2002, 61(8): 881-4.
191. Gökdil G, Topçu G, Sönmez U, Ulubelen A. Terpenoids and flavonoids from *Salvia cyanescens*. *Phytochemistry* 1997, 46(4): 799-800.
192. Kawazoe K, Yamamoto M, Takaishi Y. Rearranged abietane-type diterpenes from *Salvia dichroantha*. *Phytochemistry* 1999, 50(3): 493-7.
193. Kırmızıbekmez H, Altan HB, Liktör-Busa E, Zana A, Yeşilada E, Hohmann J. Chemical constituents of *Salvia dichroantha*. *Biochem Syst Ecol* 2012, 42: 18-20.
194. Karik Ü, Çınar O, Tunçtürk M, Sekeroglu N, Gezici S. Essential Oil Composition of Some Sage (*Salvia* spp.) Species Cultivated in İzmir (Turkey) Ecological Conditions. *Ind J Pharm Educ Res* 2018, 52(4): 102-7.
195. Kunduhoğlu B, Kürkçüoğlu M, Duru ME, Başer KHC. Antimicrobial and anticholinesterase activities of the essential oils isolated from *Salvia dichroantha* Stapf., *Salvia verticillata* L. subsp. *amasiaca* (Freyn and Bornm.) Bornm. and *Salvia wiedemanni* Boiss. *J Med Plant Res* 2011, 5(29): 6484-90.
196. Ulubelen A, Topçu G, Tuzlaci E. New diterpenoids from *Salvia divaricata*. *J Nat Prod* 1992, 55(10): 1518-21.

197. Ulubelen A, Birman H, Öksüz S, Topçu G, Kolak U, Barla A, Voelter W. Cardioactive diterpenes from the roots of *Salvia eriophora*. *Planta Med* 2002, 68(09): 818-21.
198. Başer KHC, Kürkçüoğlu M, Aytac Z. Composition of the essential oil of *Salvia euphratica* Montbret et Aucher ex Benth. var. *euphratica* from Turkey. *Flavour Fragr J* 1998, 13(1): 63-4.
199. Başer K, Demirci B, Yıldız B. The essential oils of two varieties of *Salvia euphratica* Montbret et Aucher ex Benth. var. *euphratica* and var. *leiocalycina* (Rech. fil.) Hedge from Turkey. *J Essent Oil Res* 2005, 17(1): 47-8.
200. Ulubelen A. Euphraticol and euphracal, two new diterpenes from *Salvia euphratica*. *J Nat Prod* 1989, 52(6): 1313-5.
201. Altun M, Ünal M, Kocagöz T, Gören AC. Essential oil compositions and antimicrobial activity of *Salvia* species. *J Essent Oil-Bear Plants* 2007, 10(3): 251-8.
202. Ulubelen A, Sönmez U, Topçu G, Johansson CB. An abietane diterpene and two phenolics from *Salvia forskahlei*. *Phytochemistry* 1996, 42(1): 145-7.
203. Ipek A, Gürbüz B, Bingöl U. Comparison of essential oil components of *Salvia forskahlei* L. collected from nature and cultivated. *J Essent Oil-Bear Plants* 2014, 17(5): 1012-6.
204. Pasiyas IN, Farmaki EG, Thomaidis NS, Piperaki EA. Elemental content and total antioxidant activity of *Salvia fruticosa*. *Food Anal Methods* 2010, 3(3): 195-204.
205. Ulubelen A. New diterpenoids from the roots of *Salvia triloba*. *Planta Med* 1990, 56(01): 82-3.
206. Özcan MM, Özkan G. Determination of antioxidant activity and total phenol contents of two *Salvia* extracts. *Indian J Tradit Know* 2015, 14(2): 226-30.
207. Topçu G, Öztürk M, Kuşman T, Demirkoz AAB, Kolak U, Ulubelen A. Terpenoids, essential oil composition, fatty acid profile, and biological activities of Anatolian *Salvia fruticosa* Mill. *Turk J Chem* 2013, 37(4): 619-32.
208. Duletić-Laušević S, Aradski AA, Šavikin K. Composition and biological activities of Libyan *Salvia fruticosa* Mill. and *S. lanigera* Poir. extracts. *S Afr J Bot* 2018, 117: 101-9.
209. Aşkun T, Tümen G, Satıl F, Ateş M. Characterization of the phenolic composition and antimicrobial activities of Turkish medicinal plants. *Pharm Biol* 2009, 47(7): 563-71.



210. Pitarokili D, Tzakou O, Loukis A, Harvala C. Volatile metabolites from *Salvia fruticosa* as antifungal agents in soilborne pathogens. *J Agric Food Chem* 2003, 51(11): 3294-301.
211. Giweli AA, Džamić AM, Soković M, Ristić M, Janačković P, Marin P. The chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of the essential oil of *Salvia fruticosa* growing wild in Libya. *Arch Biol Sci* 2013, 65(1): 321-9.
212. Sarrou E, Martens S, Chatzopoulou P. Metabolite profiling and antioxidative activity of Sage (*Salvia fruticosa* Mill.) under the influence of genotype and harvesting period. *Ind Crops Prod* 2016, 94: 240-50.
213. Karioti A, Skaltsa H, Demetzos C, Perdetzoglou D, Economakis C, Salem A. Effect of nitrogen concentration of the nutrient solution on the volatile constituents of leaves of *Salvia fruticosa* Mill. in solution culture. *J Agric Food Chem* 2003, 51(22): 6505-8.
214. Dinçer C, Topuz A, Sahin-Nadeem H, Özdemir KS, Cam IB, Tontul I, Gokturk RS, Ay ST. A comparative study on phenolic composition, antioxidant activity and essential oil content of wild and cultivated sage (*Salvia fruticosa* Miller) as influenced by storage. *Ind Crops Prod* 2012, 39: 170-6.
215. Exarchou V, Kanetis L, Charalambous Z. HPLC-SPE-NMR characterization of major metabolites in *Salvia fruticosa* Mill. Extract with antifungal potential: Relevance of carnosic acid, carnosol, and hispidulin. *J Agric Food Chem* 2015, 63(2): 457-63.
216. Nagy G, Gunther G, Máthe I, Blunden G, MingHe Y, Crabb TA. Danshenol-A and 15-epi-danshenol-A from the roots of *Salvia glutinosa*. *Biochem Syst Ecol* 1998, 26: 797-9.
217. Nagy G, Günther G, Máthé I, Blunden G, Yang M, Crabb TA. Diterpenoids from *Salvia glutinosa*, *S. austriaca*, *S. tomentosa* and *S. verticillata* roots. *Phytochemistry* 1999, 52(6): 1105-9.
218. Şenol FS, Ślusarczyk S, Matkowski A. Selective *in vitro* and *in silico* butyrylcholinesterase inhibitory activity of diterpenes and rosmarinic acid isolated from *Perovskia atriplicifolia* Benth. and *Salvia glutinosa* L. *Phytochemistry* 2017, 133: 33-44.
219. Topçu G, Tan N, Kökdil G, Ulubelen A. Terpenoids from *Salvia glutinosa*. *Phytochemistry* 1997, 45(6): 1293-4.

220. Veličković DT, Nikolova MT, Ivancheva SV, Stojanović JB, Veljković VB. Extraction of flavonoids from garden (*Salvia officinalis* L.) and glutinous (*Salvia glutinosa* L.) sage by ultrasonic and classical maceration. *Glas Hem Drus Beogr* 2007, 72(1): 73-80.
221. Koşar M, Göğür F, Başer KHC. In vitro antioxidant properties and phenolic composition of *Salvia halophila* Hedge from Turkey. *Food Chem* 2011, 129(2): 374-9.
222. Akkol EK, Göğür F, Koşar M, Başer KHC. Phenolic composition and biological activities of *Salvia halophila* and *Salvia virgata* from Turkey. *Food Chem* 2008, 108(3): 942-9.
223. Demirci B, Demirci F, Dönmez AA, Franz G, Paper DH, Başer KHC. Effects of *Salvia*. Essential Oils on the Chorioallantoic Membrane (CAM) Assay. *Pharm Biol* 2005, 43(8): 666-71.
224. Ulubelen A, Tan N. Diterpenoids from *Salvia heldreichiana*. *Phytochemistry* 1995, 40(5): 1473-5.
225. Erdoğan EA, Everest A, De LM, Mancini E, Festa M, De VF. Chemical composition and in vitro cytotoxic activity of the essential oils of *Stachys rupestris* and *Salvia heldreichiana*, two endemic plants of Turkey. *Nat Prod Commun* 2013, 8(11): 1637-40.
226. Basalma D, Gürbüz B, Sarihan EO. Essential oil composition of *Salvia heldreichiana* boiss. Ex bentham described endemic species from Turkey. *Asian J Chem* 2007, 19(3): 2130-4.
227. Sairafianpour M, Bahreininejad B, Witt M, Ziegler HL, Jaroszewski JW, Stärk D. Terpenoids of *Salvia hydrangea*: two new, rearranged 20-norabietanes and the effect of oleanolic acid on erythrocyte membranes. *Planta Med* 2003, 69(9): 846-50.
228. Farimani MM, Taheri S, Ebrahimi SN. Hydrangenone, a new isoprenoid with an unprecedented skeleton from *Salvia hydrangea*. *Org Lett* 2011, 14(1): 166-9.
229. Farimani M, Bahadori MB, Taheri S. Triterpenoids with rare carbon skeletons from *Salvia hydrangea*: antiprotozoal activity and absolute configurations. *J Nat Prod* 2011, 74(10): 2200-5.
230. Tabefam M, Moridi Farimani M, Danton O. Antiprotozoal Isoprenoids from *Salvia hydrangea*. *J Nat Prod* 2018, 81: 2682-91.

231. Kotan R, Kordali, S, Cakir, A, Kesdek, M, Kaya, Y, Kilic, H Antimicrobial and insecticidal activities of essential oil isolated from Turkish *Salvia hydrangea* DC. ex Benth. *Biochem Syst Ecol* 2008, 36(5): 360-8.
232. Sonboli A, Babakhani, B, Mehrabian, AR. Antimicrobial activity of six constituents of essential oil from *Salvia*. *Z Naturforsch C* 2006, 61(3): 160-4.
233. Farimani MM, Bahadori B, Taheri S. Hydrangdione C, a novel triterpenoid with an unprecedented skeleton from *Salvia hydrangea* DC. ex Benth. *Planta Med* 2011, 77(12): 95.
234. Ulubelen A, Topçu G, Chai H-B, Pezzuto JM. Cytotoxic activity of diterpenoids isolated from *Salvia hypargeia*. *Pharm Biol* 1999, 37(2): 148-51.
235. Ulubelen A, Evren N, Tuzlaci E, Johansson C. Diterpenoids from the roots of *Salvia hypargeia*. *J Nat Prod* 1988, 51(6): 1178-83.
236. Topçu G, Turkmen Z, Schilling J, Kingston D, Pezzuto J, Ulubelen A. Cytotoxic activity of some Anatolian *Salvia*. Extracts and isolated abietane diterpenoids. *Pharm Biol* 2008, 46(3): 180-4.
237. Ataş A, Göze, I, Alim, A, Cetinus, SA, Vural, N, Murat Goze, H, Korkoca, H. . Chemical composition, antioxidant, antimicrobial activities of the essential oil of *Salvia hypargeia* fisch. & mey. *J Essent Oil-Bear Plants* 2011, 14(3): 289-96.
238. Nik Z, Mirza, M. . Identification of the Essential Oil of *Salvia indica* L. *J Essent Oil-Bear Plants* 2010, 13(4): 451-4.
239. Jamzad M, Rustaiyan A, Jamzad Z, Masoudi S. Essential oil composition of *Salvia indica* L., *Thymus caucasicus* Wind. Ex Ronniger subsp. *grossheimii* (Ronniger) Jalas. and *Ballota nigra* L. three labiatae species from Iran. *J Essent Oil-Bear Plants* 2011, 14(1): 76-83.
240. Topçu G, Türkmen Z, Ulubelen A, Schilling JK, Kingston DG. Highly Hydroxylated Triterpenes from *Salvia kronenburgii*. *J Nat Prod* 2004, 67(1): 118-21.
241. Topçu G, Ulubelen A. Terpenoids from *Salvia kronenburgii*. *J Nat Prod* 1999, 62(12): 1605-8.
242. Koçak A, Bağcı E. Chemical composition of essential oil of local endemic *Salvia kronenburgii* Rech. fil. to Turkey. *J Essent Oil-Bear Plants* 2011, 14(3): 360-5.
243. Topçu G, Eriş C, Ulubelen A. Rearranged abietane diterpenes from *Salvia limbata*. *Phytochemistry* 1996, 41(4): 1143-7.

244. Gohari AR, Saeidnia S, Malmir M, Hadjiakhoondi A, Ajani Y. Flavones and rosmarinic acid from *Salvia limbata*. *Nat Prod Res* 2010, 24(20): 1902-6.
245. Shekarchi M, Hajimehdipoor, H, Saeidnia, S, Gohari, AR.Hamedani, MP. . Comparative study of rosmarinic acid content in some plants of Labiatae family. *Pharmacogn Mag* 2012, 8(29): 37-41.
246. Ulubelen A, Topçu G, Sönmez U, Eriş C, Özgen U. Norsesterterpenes and diterpenes from the aerial parts of *Salvia limbata*. *Phytochemistry* 1996, 43(2): 431-4.
247. Kürkçüoğlu M, Demirci B, Başer K, Dirmenci T, Tümen G, Özgen U. The essential oil of *Salvia limbata* CA Meyer growing in Turkey. *J Essent Oil Res* 2005, 17(2): 192-3.
248. Ögütçü H, Sökmen A, Sökmen M, Polissiou M, Serkedjieva J, Daferera D, Şahin F, Barış Ö, Güllüce, M. Bioactivities of the various extracts and essential oils of *Salvia limbata* CA Mey. and *Salvia sclarea* L. *Turk J Biol* 2008, 32(3): 181-92.
249. Ulubelen A. Two New Diterpenoids from *Salvia longipedicellata*. *Planta Med* 1990, 56(3): 329-30.
250. Özer H, Kılıç H, Barış, O, Adıgüzel, A, Güllüce, M. Composition of the essential oil of *Salvia longipedicellata* from Turkey. *Chem Nat Compd* 2007, 43(2): 230-1.
251. Topçu G, Ertas A, Kolak U, Ozturk M, Ulubelen A. Antioxidant activity tests on novel triterpenoids from *Salvia macrochlamys*. *ARKIVOC* 2007, 7: 195-208.
252. Tabanca N, Demirci B, Başer KHC, Aytac Z, Ekici M, Khan SI, Jacob MR, Wedge DE. Chemical composition and antifungal activity of *Salvia macrochlamys* and *Salvia recognita* essential oils. *J Agric Food Chem* 2006, 54(18): 6593-7.
253. Razavi SMA, Cui SW, Guo Q, Ding H. Some physicochemical properties of sage (*Salvia macrosiphon*) seed gum. *Food Hydrocoll* 2014, 35: 453-62.
254. Hamed A, Jamshidzadeh A, Ahmadi S, Sohrabpour M, Zarshenas M. *Salvia macrosiphon* seeds and seed oil: pharmacognostic, anti-inflammatory and analgesic properties. *Res J Pharmacogn* 2016, 3(4): 27-37.
255. Moghddam FM, Farimani MM, Taheri S, Tafazoli M, Amin G. Chemical constituents from *Salvia macrosiphon*. *Chem Nat Compd* 2008, 44(4): 518-9.
256. Gohari AR, Ebrahimi H, Saeidnia S, Foruzani M, Ebrahimi P, Ajani Y. Flavones and flavone glycosides from *Salvia macrosiphon* Boiss. *Iran J Pharm Res* 2011, 10(2): 247-51.

257. Javidnia K, Miri R, Jamalian A. Composition of the essential oil of *Salvia macrosiphon* Boiss. from Iran. *Flavour Fragr J* 2005, 20(5): 542-3.
258. Cozzolino R, Ramezani S, Martignetti A, Mari A, Piacente S, De Giulio B. Determination of volatile organic compounds in the dried leaves of *Salvia* species by solid-phase microextraction coupled to gas chromatography mass spectrometry. *Nat Prod Res* 2016, 30(7): 841-8.
259. Ulubelen A, Topçu G. Abietane diterpenoids from *Salvia microstegia*. *Phytochemistry* 1991, 30(6): 2085-6.
260. Ulubelen A, Topçu G, Tan N, Lin LJ, Cordell GA. Microstegiol, a rearranged diterpene from *Salvia microstegia*. *Phytochemistry* 1992, 31(7): 2419-21.
261. Ulubelen A, Topçu G. New abietane diterpenoids from *Salvia montbretii*. *J Nat Prod* 1992, 55(4): 441-4.
262. Topçu G, Ulubelen A. Abietane and rearranged abietane diterpenes from *Salvia montbretii*. *J Nat Prod* 1996, 59(8): 734-7.
263. Ulubelen A, Topçu G, Lotter H, Wagner H, Eriş C. Triterpenoids from the aerial parts of *Salvia montbretii*. *Phytochemistry* 1994, 36(2): 413-5.
264. Abak F, Yıldız G, Atamov V, Kürkçüoğlu M. Composition of the Essential Oil of *Salvia montbretii* Benth. from Turkey. *Rec Nat Prod* 2018, 12(5): 426-31.
265. Mohammadhosseini M, Pazoki A, Akhlaghi H. Chemical composition of the essential oils from flowers, stems, and roots of *Salvia multicaulis* growing wild in Iran. *Chem Nat Compd* 2008, 44(1): 127-8.
266. Ulubelen A, Tan N, Sönmez U, Topçu G. Diterpenoids and triterpenoids from *Salvia multicaulis*. *Phytochemistry* 1998, 47(5): 899-901.
267. Ulubelen A, Topçu G, Johansson CB. Norditerpenoids and Diterpenoids from *Salvia multicaulis* with Antituberculous Activity. *J Nat Prod* 1997, 60(12): 1275-80.
268. Ulubelen A, Topçu G. Salvimultine, a new noricetexane diterpene from the roots of *Salvia multicaulis*. *J Nat Prod* 2000, 63(6): 879-80.
269. Hegazy M-EF, Hamed AR, El-Halawany AM. Cytotoxicity of abietane diterpenoids from *Salvia multicaulis* towards multidrug-resistant cancer cells. *Fitoterapia* 2018, 130: 54-60.
270. Fahed L, Stien D, Ouaini N, Eparvier V, El Beyrouthy M. Chemical diversity and antimicrobial activity of *Salvia multicaulis* Vahl essential oils. *Chem Biodivers* 2016, 13(5): 591-5.

271. Yousefzadi M, Sonboli A, Karimi F, Ebrahimi SN, Asghari B, Zeinali A. Antimicrobial activity of some *Salvia* species essential oils from Iran. *Z Naturforsch C* 2007, 62(7-8): 514-8.
272. Gharenaghadeh S, Karimi N, Forghani S, Nourazarian M, Gharehaghadeh S, Kafil HS. Application of *Salvia multicaulis* essential oil-containing nanoemulsion against food-borne pathogens. *Food Bioscience* 2017, 19: 128-33.
273. Ulubelen A, Topçu G, Sönmez U, Choudhary MI. Abietane diterpenes from *Salvia napifolia*. *Phytochemistry* 1995, 40(3): 861-4.
274. Bahadori MB, Asghari B, Dinparast L. *Salvia nemorosa* L.: A novel source of bioactive agents with functional connections. *LWT-Food Sci Technol* 2017, 75: 42-50.
275. Ulubelen A, Topçu G, Sönmez U, Eris C. Terpenoids from *Salvia nemorosa*. *Phytochemistry* 1994, 35(4): 1065-7.
276. Takeda Y, Zhang H, Matsumoto T. Megastigmane glycosides from *Salvia nemorosa*. *Phytochemistry* 1997, 44(1): 117-20.
277. Bahadori MB, Eskandani M, De Mieri M, Hamburger M, Nazemiyeh H. Anti-proliferative activity-guided isolation of clerodermic acid from *Salvia nemorosa* L.: Geno/cytotoxicity and hypoxia-mediated mechanism of action. *Food Chem Toxicol* 2018, 120: 155-63.
278. Mirza M, Sefidkon F. Essential oil composition of two *Salvia* species from Iran, *Salvia nemorosa* L. and *Salvia reuterana* Boiss. *Flavour Fragr J* 1999, 14(4): 230-2.
279. Nagy G, Günther G, Máthé I, Blunden G, Yang M, Crabb TA. 12-Deoxy-6, 7-dehydroroleanone, 12-deoxy-6-hydroxy-6, 7-dehydroroleanone and 12-deoxy-7, 7-dimethoxy-6-ketoroleanone from *Salvia nutans* roots. *Phytochemistry* 1999, 51(6): 809-12.
280. Ulubelen A, Tuzlaci E. New diterpenes from *Salvia pachystachys*. *J Nat Prod* 1990, 53(6): 1597-9.
281. Kolak U. New diterpenoids from the aerial parts of *Salvia pilifera*. *Turk J Chem* 2007, 31(3): 363-9.
282. Somer NU, Sarikaya BB, Erac B, Erdem K, Irem K, Mustafa Ali O, Demirci B, Başer KHC. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oils from the Aerial Parts of *Salvia pinnata* L. *Rec Nat Prod* 2015, 9(4): 614-8.

283. Ulubelen A, Topçu G. Triterpenoids from *Salvia pinnata*. *Phytochemistry* 1984, 23(1): 133-4.
284. Ulubelen A, Topçu G. Flavonoids and terpenoids from *Salvia verticillata* and *Salvia pinnata*. *J Nat Prod* 1984, 47(6): 1068.
285. Şarer E. Composition of the essential oil of *Salvia pisidica* Boiss. et Heldr. *Flavour Fragr J* 1989, 4(4): 201-2.
286. Ozkan A, Erdogan A, Sokmen M, Tugrulay S, Unal O. Antitumoral and antioxidant effect of essential oils and in vitro antioxidant properties of essential oils and aqueous extracts from *Salvia pisidica*. *Biologia* 2010, 65(6): 990-6.
287. Ozkan G, Sagdic O, Gokturk RS, Unal O, Albayrak S. Study on chemical composition and biological activities of essential oil and extract from *Salvia pisidica*. *LWT-Food Sci Technol* 2010, 43(1): 186-90.
288. Hatipoğlu SD. Phenolic acid contents of *Salvia pocolata* Nab by LC-MS/MS. *J Chem Metrol* 2016, 10(1): 12-5.
289. Kolak U, Hacıbekiroğlu I, Öztürk M, Özgökçe F, Topçu G, Ulubelen A. Antioxidant and anticholinesterase constituents of *Salvia pocolata*. *Turk J Chem* 2009, 33(6): 813-23.
290. Topçu G, Ulubelen A, Eriş C. Di-and triterpenoids of *Salvia pomifera*. *Phytochemistry* 1994, 36(3): 743-5.
291. Ulubelen A, Topçu G. Abietane diterpenoids from *Salvia pomifera*. *Phytochemistry* 1992, 31(11): 3949-51.
292. Başer KHC, Özek T, Kirimer N, Tümen G. The essential oil of *Salvia pomifera* L. *J Essent Oil Res* 1993, 5(3): 347-8.
293. Ulubelen A, Tuzlacı E. Terpenoids from *Salvia potentillifolia*. *Planta Med* 1987, 53(06): 578-.
294. Kırarak I, Duru ME, Öztürk M, Mercan N, Harmandar M, Topçu G. Antioxidant, anticholinesterase and antimicrobial constituents from the essential oil and ethanol extract of *Salvia potentillifolia*. *Food Chem* 2009, 116(2): 470-9.
295. Tan N, Topçu G, Ulubelen A. Norabietane diterpenoids and other terpenoids from *Salvia recognita*. *Phytochemistry* 1998, 49(1): 175-8.
296. Özek G, Demirci F, Özek T, Tabanca N, Wedge D, Khan S, Başer KHc, Duran A, Hamzaoglu E. Gas chromatographic–mass spectrometric analysis of volatiles obtained by four different techniques from *Salvia rosifolia* Sm., and evaluation for biological activity. *J Chromatogr A* 2010, 1217(5): 741-8.

297. Safaei-Ghomi J, Masoomi R, Jookar Kashi F, Batooli H. Bioactivity of the essential oil and methanol extracts of flowers and leaves of *Salvia sclarea* L. from central Iran. *J Essent Oil-Bear Plants* 2016, 19(4): 885-96.
298. Kara Y, Koçak A, Çitil O, Tülükçü E. A comparative study of the fatty acid composition and lipid content of *Salvia sclarea*. *Chem Nat Compd* 2010, 46(4): 612-4.
299. Maurer B, Hauser A. New sesquiterpenoids from clary sage oil (*Salvia sclarea* L.). *Helv Chim Acta* 1983, 66(7): 2223-35.
300. Sharopov F, Valiev A, Sobeh M, Arnold E, Winka M. Bioactivity of Three *Salvia* Species in Relation to Their Total Phenolic and Flavonoid Contents. *Pharm Chem J* 2018, 52(7): 596-600.
301. Ulubelen A, Sönmez U, Topçu G. Diterpenoids from the roots of *Salvia sclarea*. *Phytochemistry* 1997, 44(7): 1297-9.
302. Kuźma Ł, Skrzypek Z, Wysokińska H. Diterpenoids and triterpenoids in hairy roots of *Salvia sclarea*. *Plant Cell Tissue Organ Cult* 2006, 84(2): 171-9.
303. Kuźma Ł, Derda M, Hadaś E, Wysokińska H. Abietane diterpenoids from *Salvia sclarea* transformed roots as growth inhibitors of pathogenic *Acanthamoeba* spp. *Parasitol Res* 2015, 114(1): 323-7.
304. Różalski M, Kuźma Ł, Wysokińska H, Krajewska U. Cytotoxic and proapoptotic activity of diterpenoids from in vitro cultivated *Salvia sclarea* roots. Studies on the leukemia cell lines. *Z Naturforsch C* 2006, 61(7-8): 483-8.
305. Yamasaki A, Green CB, Reitz GA, Nakatsu T. Clariol, a Novel Diterpenoid From the Roots of Clary Sage (*Salvia sclarea* L.). *J Essent Oil Res* 2009, 21(6): 528-30.
306. Živković J, Ristić M, Kschonsek J. Comparison of chemical profile and antioxidant capacity of seeds and oils from *Salvia sclarea* and *Salvia officinalis*. *Chem Biodivers* 2017, 14(12): 1-9.
307. Ulubelen A, Topçu G, Eri C. Terpenoids from *Salvia sclarea*. *Phytochemistry* 1994, 36(4): 971-4.
308. Jasicka-Misiak I, Poliwoda A, Petecka M, Buslovych O, Shlyapnikov VA, Wiczorek PP. Antioxidant Phenolic Compounds in *Salvia officinalis* L. and *Salvia sclarea* L. *Ecol Chem Eng S* 2018, 25(1): 133-42.
309. Kostić M, Kitić D, Petrović MB. Anti-inflammatory effect of the *Salvia sclarea* L. ethanolic extract on lipopolysaccharide-induced periodontitis in rats. *J Ethnopharmacol* 2017, 199: 52-9.



310. Bozok F, Ulukanli Z. Volatiles from the Aerial Parts of East Mediterranean Clary Sage: Phytotoxic Activity. *J Essent Oil-Bear Plants* 2016, 19(5): 1192-8.
311. Foray L, Bertrand C, Pinguet F. In vitro cytotoxic activity of three essential oils from *Salvia* species. *J Essent Oil Res* 1999, 11(4): 522-6.
312. Raafat K, Habib J. Phytochemical Compositions and Antidiabetic Potentials of *Salvia sclarea* L. Essential Oils. *J Oleo Sci* 2018: 1-11.
313. Ebani V, Nardoni S, Bertelloni F, Pistelli L, Mancianti F. Antimicrobial Activity of Five Essential Oils against Bacteria and Fungi Responsible for Urinary Tract Infections. *Molecules* 2018, 23(7): 1668-79.
314. Homa M, Fekete IP, Böszörményi A. Antifungal effect of essential oils against *Fusarium keratitis* isolates. *Planta Med* 2015, 81(14): 1277-84.
315. Tan N, Yazıcı-Tutunis S, Yesil Y, Demirci B, Tan E. Antibacterial activities and composition of the essential oils of *Salvia sericeo-tomentosa* varieties. *Rec Nat Prod* 2017, 11: 456-61.
316. Bahadori MB, Valizadeh H, Asghari B, Dinparast L, Farimani MM, Bahadori S. Chemical composition and antimicrobial, cytotoxicity, antioxidant and enzyme inhibitory activities of *Salvia spinosa* L. *J Funct Foods* 2015, 18: 727-36.
317. Flamini G, Cioni PL, Morelli I, Bader A. Essential oils of the aerial parts of three *Salvia* species from Jordan: *Salvia lanigera*, *S. spinosa* and *S. syriaca*. *Food Chem* 2007, 100(2): 732-5.
318. Nik ZB, Mirza M. Volatile constituents of *Salvia spinosa* L. from Iran. *Flavour Fragr J* 2005, 20(3): 311-2.
319. Çolak NU, Yıldırım S, Bozdeveci A. Essential Oil Composition, Antimicrobial and Antioxidant Activities of *Salvia staminea*. *Rec Nat Prod* 2017, 12(1): 86-94.
320. Salehi P, Sonboli A, Moghadam SE. Essential oil composition and antioxidant activity of *Salvia staminea* Benth. extracts. *J Essent Oil-Bear Plants* 2013, 16(5): 582-7.
321. Tepe B. Antioxidant potentials and rosmarinic acid levels of the methanolic extracts of *Salvia virgata* (Jacq), *Salvia staminea* (Montbret & Aucher ex Benth) and *Salvia verbenaca* (L.) from Turkey. *Bioresour Technol* 2008, 99(6): 1584-8.
322. Topçu G, Altiner EN, Gozcu S, Belkıs H, Aydogmus Z, Pezzuto JM, Zhou BN, Kingston DGI. Studies on di- and triterpenoids from *Salvia staminea* with cytotoxic activity. *Planta Med* 2003, 69(05): 464-7.

323. Forouzin F, Jamei R, Heidari R. Compositional analysis and antioxidant activity of volatile components of two *Salvia* spp. *Trop J Pharm Res* 2015, 14(11): 2009-13.
324. Rustaie A, Hadjiakhoondi A, Akbarzadeh T. Phytochemical Constituents and Biological Activities of *Salvia suffruticosa*. *Res J Pharmacogn* 2018, 5(2): 25-32.
325. Norouzi-Arasi H, Yavari I, Chalabian F, Baghahi P, Kiarostami V, Nasrabadi M, Aminkhani A. Volatile constituents and antimicrobial activities of *Salvia suffruticosa* Montbr. & Auch. ex Benth. from Iran. *Flavour Fragr J* 2005, 20(6): 633-6.
326. Ulubelen A, Öksüz S, Kolak U, Birman H, Voelter W. Cardioactive terpenoids and a new rearranged diterpene from *Salvia syriaca*. *Planta Med* 2000, 66(07): 627-9.
327. Bahadori MB, Dinparast L, Valizadeh H, Farimani MM, Ebrahimi SN. Bioactive constituents from roots of *Salvia syriaca* L.: acetylcholinesterase inhibitory activity and molecular docking studies. *S Afr J Bot* 2016, 106: 1-4.
328. Al-Aboudi AM, Abu Zarga MH, Abu-Irmaileh BE, Awwadi FF, Khanfar MA. Three new seco-ursadiene triterpenoids from *Salvia syriaca*. *Nat Prod Res* 2015, 29(2): 102-8.
329. Bahadori MB, Dinparast L, Zengin G, Sarikurkcu C, Bahadori S, Asghari B, Movahhedini N. Functional components, antidiabetic, anti-Alzheimer's disease, and antioxidant activities of *Salvia syriaca* L. *Int J Food Prop* 2017, 20(8): 1761-72.
330. Rustaiyan A, Sadjadi A. Salvisyriacolide, a sesterterpene from *Salvia syriaca*. *Phytochemistry* 1987, 26(11): 3078-9.
331. Karamian R, Asadbegy M, Pakazad R. Essential oil compositions, antioxidant and antibacterial activities of two *salvia* species (*S. grossheimii* Biess. and *S. syriaca* L.) Growing in Iran. *J Essent Oil-Bear Plants* 2014, 17(2): 331-45.
332. Topçu G, Kartal M, Ulubelen A. Terpenoids from *Salvia tchihatcheffii*. *Phytochemistry* 1997, 44(7): 1393-5.
333. Haznedaroglu MZ, Karabay NU, Zeybek U. Antibacterial activity of *Salvia tomentosa* essential oil. *Fitoterapia* 2001, 72(7): 829-31.
334. Tepe B, Daferera D, Sokmen A, Sokmen M, Polissiou M. Antimicrobial and antioxidant activities of the essential oil and various extracts of *Salvia tomentosa* Miller (Lamiaceae). *Food Chem* 2005, 90(3): 333-40.

335. Ulukanlı Z, Karabörklü S, Cenet M, Sagdic O, Ozturk I, Balcilar M. Essential oil composition, insecticidal and antibacterial activities of *Salvia tomentosa* Miller. *Med Chem Res* 2013, 22(2): 832-40.
336. Ulubelen A, Miski M, Neuman P, Mabry T. Flavonoids of *Salvia tomentosa* (Labiatae). *J Nat Prod* 1979, 42(3): 261-3.
337. Ulubelen A, Miski M, Mabry T. Further flavones and triterpenes and the new 6-hydroxyluteolin 5- $\beta$ -D-glucoside from *Salvia tomentosa*. *J Nat Prod* 1981, 44(5): 586-7.
338. Ulubelen A, Miski M, Mabry T. A new diterpene acid from *Salvia tomentosa*. *J Nat Prod* 1981, 44(1): 119-24.
339. Demirezer OL, Gürbüz P, Kuruüzüm-Uz A, Güvenalp Z, Kazaz C, Dönmez AA. Chemical constituents of two sages with free radical scavenging activity. *Nat Prod Commun* 2012, 7(2): 187-90.
340. Çulhaoğlu B, Hatipoğlu SD, Dönmez AA, Topçu G. Antioxidant and anticholinesterase activities of lupane triterpenoids and other constituents of *Salvia trichoclada*. *Med Chem Res* 2015, 24(11): 3831-7.
341. Sabri NN, Abou-Donia AA, Assad AM. Abietane diterpene quinones from the roots of *Salvia verbenaca* and *S. lanigera*. *Planta Med* 1989, 55(06): 582.
342. Ahmed B, Al Howiriny TA, Mossa JS, Tahir KE. Isolation, antihypertensive activity and structure activity relationship of flavonoids from three medicinal plants. *Indian J Chem* 2005, 44: 400-4.
343. Ahmed B, Al-Howiriny TA, Al-Rehaily AJ, Mossa JS. Verbenacine and salvinine: two new diterpenes from *Salvia verbenaca*. *Z Naturforsch C* 2004, 59(1-2): 9-14.
344. Canzoneri M, Bruno M, Rosselli S. Chemical composition and biological activity of *Salvia verbenaca* essential oil. *Nat Prod Commun* 2011, 6(7): 1023-6.
345. Russo A, Cardile V, Graziano AC. Comparison of essential oil components and in vitro anticancer activity in wild and cultivated *Salvia verbenaca*. *Nat Prod Res* 2015, 29(17): 1630-40.
346. Al-Jaber HI. Essential oil composition of the aerial parts of fresh and air-dried *Salvia verbenaca* L. growing wild in Jordan. *J Essent Oil-Bear Plants* 2015, 18(3): 718-24.
347. Nacar S, İlçım A. Composition of the essential oils of *Salvia vermicifolia* from Turkey. *Pharm Biol* 2002, 40(1): 67-9.

348. Tepe B, Eminağaoğlu O, Akpulat HA, Aydın E. Antioxidant potentials and rosmarinic acid levels of the methanolic extracts of *Salvia verticillata* (L.) subsp. *verticillata* and *S. verticillata* (L.) subsp. *amasiaca* (Freyn & Bornm.) Bornm. *Food Chem* 2007, 100(3): 985-9.
349. Ulubelen A. Virgatol, a new diterpene from the roots of *Salvia virgata*. *Planta Med* 1989, 55(04): 397.
350. Koşar M, Göğür F, Başer KHC. In vitro antioxidant properties and phenolic composition of *Salvia virgata* Jacq. from Turkey. *J Agric Food Chem* 2008, 56(7): 2369-74.
351. Nickavar B, Abolhasani L. Bioactivity-guided separation of an  $\alpha$ -amylase inhibitor flavonoid from *Salvia virgata*. *Iran J Pharm Res* 2013, 12(1): 57-61.
352. Ulubelen A, Ayanoğlu E. Vergatic acid, a new pentacyclic triterpene from *Salvia virgata*. *Phytochemistry* 1976, 15(2): 309-11.
353. Maria C, Bruno M, Piozzi F, Savona G, Rodriguez B, Arnold NA. Terpenoids from *Salvia willeana* and *S. virgata*. *Phytochemistry* 1990, 29(2): 668-70.
354. Alizadeh A. Essential oil constituents, antioxidant and antimicrobial activities of *Salvia virgata* Jacq. from Iran. *J Essent Oil-Bear Plants* 2013, 16(2): 172-82.
355. Yaylı N, Cansu TB, Yılmaz N, Yaşar A, Çetin MM. Constituents of the essential oil from the flower, leaf and stem of *Salvia viridis* L. grown in Turkey. *Asian J Chem* 2010, 22(5): 1-8.
356. Rungsimakan S, Rowan MG. Terpenoids, flavonoids and caffeic acid derivatives from *Salvia viridis* L. cvar. Blue Jeans. *Phytochemistry* 2014, 108: 177-88.
357. Ulubelen A, Öksüz S, Kolak U, Bozok-Johansson C, Çelik C, Voelter W. Antibacterial diterpenes from the roots of *Salvia viridis*. *Planta Med* 2000, 66(05): 458-62.
358. Ulubelen A, Brieskorn C, Özdemir N. Triterpenoids of *Salvia horminum*, constitution of a new diol. *Phytochemistry* 1977, 16(6): 790-1.
359. Topçu G, Ulubelen A. Diterpenoids from *Salvia wiedemannii*. *Phytochemistry* 1991, 30(7): 2412-3.
360. Topçu G, Ulubelen A. Diterpenoids from *Salvia wiedemannii*. *Phytochemistry* 1990, 29(7): 2346-8.
361. Ulubelen A, Topçu G, Chen S, Cai P, Snyder JK. A new abietane diterpene from *Salvia wiedemannii* Boiss. *J Org Chem* 1991, 56(26): 7354-6.

362. Kaya A, Başer KHC, Demirci B. Composition of essential oil of endemic *Salvia wiedemannii* in Turkey. *Chem Nat Compd* 2009, 45(4): 552-3.
363. Gandomkar S, Yousefi M, Habibi Z, As' habi MA. A new triterpene from *Salvia xanthocheila* Boiss. *Nat Prod Res* 2012, 26(7): 648-53.
364. Habibi Z, Gandomkar S, Yousefi M, Ghasemi S. A new abietane diterpenoid from *Salvia xanthocheila* Boiss. *Nat Prod Res* 2013, 27(3): 266-9.
365. Salehi P, Tolami LB, Sefidkon F. Essential oil composition of *Salvia xanthocheila* Boiss. ex Benth. from Iran. *J Essent Oil Res* 2005, 17(4): 442-3.
366. Topçu G, Ulubelen A, Tam TC-M, Tao-Che C. Sesterterpenes and other constituents of *Salvia yosgadensis*. *Phytochemistry* 1996, 42(4): 1089-92.
367. Topçu G, Ulubelen A, Tam TC-M, Che C-T. Norditerpenes and norsesterterpenes from *Salvia yosgadensis*. *J Nat Prod* 1996, 59(2): 113-6.
368. Orhan İE, Şenol FS, Erçetin T, Kahraman A, Celep F, Akaydin G, Şener B, Dogan M. Assessment of anticholinesterase and antioxidant properties of selected sage (*Salvia*) species with their total phenol and flavonoid contents. *Ind Crops Prod* 2013, 41: 21-30.
369. Tosun M, Ercişli S, Şengül M, Ozer H, Polat T, Öztürk E. Antioxidant properties and total phenolic content of eight *Salvia* species from Turkey. *Biol Res* 2009, 42(2): 175-81.
370. Firuzi O, Miri R, Asadollahi M, Eslami S, Jassbi AR. Cytotoxic, antioxidant and antimicrobial activities and phenolic contents of eleven *Salvia* species from Iran. *Iran J Pharm Res* 2013, 12(4): 801-10.
371. Alimpić A, Oaldje M, Matevski V, Marin P, Duletić-Laušević S. Antioxidant activity and total phenolic and flavonoid contents of *Salvia amplexicaulis* Lam. extracts. *Arch Biol Sci* 2014, 66(1): 307-16.
372. Boukhary R, Raafat K, Ghoneim AI, Aboul-Ela M, El-Lakany A. Anti-inflammatory and antioxidant activities of *Salvia fruticosa*: An HPLC determination of phenolic contents. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016, 2016: 1-6.
373. Veličković DT, Karabegović IT, Stojičević SS, Lazić ML, Marinković VD, Veljković VB. Comparison of antioxidant and antimicrobial activities of extracts obtained from *Salvia glutinosa* L. and *Salvia officinalis* L. *Hem Ind* 2011, 65(5): 599-605.

374. Şenol FS, Orhan İ, Celep F, Kahraman A, Dogan M, Gülderen Y, Şener B. Survey of 55 Turkish *Salvia* taxa for their acetylcholinesterase inhibitory and antioxidant activities. *Food Chem* 2010, 120(1): 34-43.
375. Jaber S, Abu-Lafi S, Asharif A, Qutob M, Aburemeleh Q, Akkawi M. Potential Antimalarial Activity from Alcoholic Extracts of Wild *Salvia palaestina* Leaves. *Br J Pharmacol Toxicol* 2013, 4(5): 201-6.
376. Karataş H, Ertekin S. Antimicrobial activities of the essential oils of four *Salvia* species from Turkey. *J Med Plant Res* 2010, 4(12): 1238-40.
377. Al-Mariri A, Safi M. In vitro antibacterial activity of several plant extracts and oils against some gram-negative bacteria. *Iran J Med Sci* 2014, 39(1): 36-43.
378. Bozan B, Öztürk N, Koşar M, Tunalier Z, Başer KHC. Antioxidant and free radical scavenging activities of eight *Salvia* species. *Chem Nat Compd* 2002, 38(2): 198-200.
379. Federica C, Cristina N, Anna C, Nunziatina DT, Antonella L, Lucia M. In vitro binding studies of methanolic extracts from different *Salvia* species. *Pharmacologyonline* 2006, 1: 1-10.
380. Fiore G, Nencini C, Cavallo F. In vitro antiproliferative effect of six *Salvia* species on human tumor cell lines. *Phytother Res* 2006, 20(8): 701-3.
381. Abdallah Q, Al-Deeb I, Bader A, Hamam F, Saleh K, Abdulmajid A. Anti-angiogenic activity of Middle East medicinal plants of the Lamiaceae family. *Mol Med Report* 2018, 18(2): 2441-8.
382. Hernández-Pérez M, Rabanal RM, de la Torre MC, Rodríguez B. Analgesic, anti-inflammatory, antipyretic and haematological effects of aethiopinone, an o-naphthoquinone diterpenoid from *Salvia aethiopsis* roots and two hemisynthetic derivatives. *Planta Med* 1995, 61(06): 505-9.
383. Benrezzouk R, Terencio, M. C., Ferrandiz, M. L., Hernandez-Perez, M., Rabanal, R., Alcaraz, M. J. . Inhibition of 5-lipoxygenase activity by the natural anti-inflammatory compound aethiopinone. *Inflamm Res* 2001, 50(2): 96-101.
384. Zaringhalam J, Khanizadeh AM, Manaheji H, Nazemian V, Sonboli A, Ayyari M. Treatment by hydroalcoholic and chloroformic extracts of *Salvia candidissima* reduced hyperalgesia, edema and serum TNF- $\alpha$  level in arthritis model. *Entomology and Applied Science Letters* 2016, 3: 13-22.

385. Çadircı E, Süleyman H, Gürbüz P, Uz A, Güvenalp Z, Demirezer LÖ. Anti-inflammatory effects of different extracts from three *Salvia* species. *Turk J Biol* 2012, 36(1): 59-64.
386. Elmezogi J, Zetrini, A., Ben-Hussein, G., Anwair, M., Gbaj, A., El-Ashheb, M., Nahar, L., Sarker, S. D. Evaluation of anti-inflammatory activity of some Libyan medicinal plants in experimental animals. *Arch Biol Sci* 2012, 64(3): 1059-63.
387. El-Sayed NH, El-Eraky W, Ibrahim MT, Mabry TJ. Antiinflammatory and ulcerogenic activities of *Salvia triloba* extracts. *Fitoterapia* 2006, 77(4): 333-5.
388. Alemy S, Karami M, Hossini E, Ebrahimzadeh MA, Majd NS. Antinociceptive activity and effect of methanol extract of *Salvia limbata* on withdrawal syndrome in mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012, 16(1): 38-42.
389. Moretti MD, Peana AT, Satta M. A study on anti-inflammatory and peripheral analgesic action of *Salvia sclarea* oil and its main components. *J Essent Oil Res* 1997, 9(2): 199-204.
390. Zhong Y, Huang Y, Santoso MB, Wu LD. Sclareol exerts anti-osteoarthritic activities in interleukin-1 $\beta$ -induced rabbit chondrocytes and a rabbit osteoarthritis model. *Int J Clin Exp Pathol* 2015, 8(3): 2365-75.
391. Eidi A, Eidi M, Mozaffarian V, Rustaiyan A, Mazooji A, Khaboori Z, Nabiuni F. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of ethanolic extract of *Salvia syriaca* L. in mice. *Int J Pharmacol* 2011, 7(3): 394-9.
392. Üstün O, Sezik E. Analgesic activity of *Salvia wiedemannii* Boiss. used in Turkish folk medicine. *Rec Nat Prod* 2011, 5(4): 328.
393. Seol GH, Shim HS, Kim PJ. Antidepressant-like effect of *Salvia sclarea* is explained by modulation of dopamine activities in rats. *J Ethnopharmacol* 2010, 130(1): 187-90.
394. Kasabri V, Afifi FU, Abu-Dahab R, Mhaidat N, Bustanji YK, Abaza IF, Mashallah S. In vitro modulation of metabolic syndrome enzymes and proliferation of obesity related-colorectal cancer cell line panel by *Salvia* species from Jordan. *Rev Roum Chim* 2014, 59: 693-705.
395. Perfumi M, Arnold N, Tacconi R. Hypoglycemic activity of *Salvia fruticosa* Mill. from Cyprus. *J Ethnopharmacol* 1991, 34(2): 135-40.
396. Azevedo MF, Lima CF, Fernandes-Ferreira M, Almeida MJ, Wilson JM, Pereira-Wilson C. Rosmarinic acid, major phenolic constituent of Greek sage herbal tea,

- modulates rat intestinal SGLT1 levels with effects on blood glucose. *Mol Nutr Food Res* 2011, 55(S1): 15-25.
397. Zarei A, Vaezi G, Malekirad AA, Abdollahi M. Effects of ethanol extract of *Salvia hydrangea* on hepatic and renal functions of streptozotocin-induced diabetic rats. *Avicenna J Phytomed* 2015, 5(2): 138-47.
398. Zarei A, Vaezi G, Malekirad AA, Abdollahi M. Hypoglycemic and hypolipidemic activities of *Salvia hydrangea* in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Iran J Basic Med Sci* 2015, 18(4): 417-22.
399. Nickavar B, Abolhasani L, Izadpanah H. Amylase Inhibitory Activities of Six *Salvia* Species. *Iran J Pharm Res* 2010, 7(4): 297-303.
400. Hernandez-Perez M, Rabanal R, Arias A, de La Torre M, Rodriguez B. Aethiopinone, an antibacterial and cytotoxic agent from *Salvia aethiopsis* roots. *Pharm Biol* 1999, 37(1): 17-21.
401. Kıran Ö, İlçim A, Dıgrak M. Antifungal activity against *Phytophthora capsici* leon which causes root neck burn in pepper around Kahramanmaras. *Asian J Chem* 2010, 22(1): 468-74.
402. Göze I, Alim A, Dag S, Tepe B, Polat ZA. In vitro amoebicidal activity of *Salvia staminea* and *Salvia caespitosa* on *Acanthamoeba castellanii* and their cytotoxic potentials on corneal cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009, 25(4): 293-8.
403. Tan N, Şatana D, Şen B, Tan E, Altan HB, Demirci B, Uzun M. Antimycobacterial and antifungal activities of selected four *Salvia* species. *Rec Nat Prod* 2016, 10(5): 593-603.
404. Kırmızıbekmez H, Atay I, Kaiser M, Yeşilada E, Tasdemir D. In vitro antiprotozoal activity of extracts of five Turkish Lamiaceae species. *Nat Prod Commun* 2011, 6(11): 1697-700.
405. Adam K, Sivropoulou A, Kokkini S, Lanaras T, Arsenakis M. Antifungal activities of *Origanum vulgare* subsp. *hirtum*, *Mentha spicata*, *Lavandula angustifolia*, and *Salvia fruticosa* essential oils against human pathogenic fungi. *J Agric Food Chem* 1998, 46(5): 1739-45.
406. Dülger B, Hacıoğlu N. Antifungal activity of endemic *Salvia tigrina* in Turkey. *Trop J Pharm Res* 2008, 7(3): 1051-4.
407. Tepe B, Sökmen M, Akpulat HA, Sokmen A. Screening of the antioxidant potentials of six *Salvia* species from Turkey. *Food Chem* 2006, 95(2): 200-4.



408. Orhan İ, Kartal M, Naz Q, Ejaz E, Yılmaz G, Kan, Y Konuklugil B, Şener B, Choudhary MI. Antioxidant and anticholinesterase evaluation of selected Turkish *Salvia* species. *Food Chem* 2007, 103(4): 1247-54.
409. Esmaceli M, Alilou M, Sonboli A. Neuroprotective effects of *Salvia aristata* Aucher ex Benth. on hydrogen peroxide-induced apoptosis in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Res J Pharmacogn* 2015, 2(4): 17-26.
410. Loizzo MR, Abouali M, Salehi P. In vitro antioxidant and antiproliferative activities of nine *Salvia* species. *Nat Prod Res* 2014, 28(24): 2278-85.
411. Süntar İ, Akkol EK, Şenol FS, Keles H, Orhan IE. Investigating wound healing, tyrosinase inhibitory and antioxidant activities of the ethanol extracts of *Salvia cryptantha* and *Salvia cyanescens* using *in vivo* and *in vitro* experimental models. *J Ethnopharmacol* 2011, 135(1): 71-7.
412. Şenol FS, Orhan IE, Erdem SA, Kartal M, Şener B, Kan Y, Celep F, Kahraman A, Doğan M. Evaluation of cholinesterase inhibitory and antioxidant activities of wild and cultivated samples of sage (*Salvia fruticosa*) by activity-guided fractionation. *J Med Food* 2011, 14(11): 1476-83.
413. Orhan İE, Şenol FS, Ozturk N, Akaydin G, Sener B. Profiling of in vitro neurobiological effects and phenolic acids of selected endemic *Salvia* species. *Food Chem* 2012, 132(3): 1360-7.
414. Gün SŞ, Çinbilgel İ, Emre Ö, Çetin H. Bazı *Salvia* L.(Labiatae) bitki ekstraktlarının, sivrisinek *Culex pipiens* L.(Diptera: Culicidae)'e karşı larva öldürücü aktivitesi. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2011, 17: 61-5.
415. Pavlidou V, Karpouhtsis I, Franzios G, Zambetaki A, Scouras Z, Mavragani-Tsipidou P. Insecticidal and genotoxic effects of essential oils of Greek sage, *Salvia fruticosa*, and mint, *Mentha pulegium*, on *Drosophila melanogaster* and *Bactrocera oleae*. *J Agric Urban Entomol* 2004, 21(1): 39-49.
416. Kotan R, Kordali S, Cakir A, Kesdek M, Kaya Y, Kilic H. Antimicrobial and insecticidal activities of essential oil isolated from Turkish *Salvia hydrangea* DC. ex Benth. *Biochem Syst Ecol* 2008, 36(5-6): 360-8.
417. Yıldırım E, Kordali S, Yazici G. Insecticidal effects of essential oils of eleven plant species from Lamiaceae on *Sitophilus granarius* (L.)(Coleoptera: Curculionidae). *Rom Biotechnol Lett* 2011, 16(6): 6702-9.

418. Šućur J, Popović A, Petrović M, Anačkov G, Malenčić D, Prvulović D. Allelopathic effects and insecticidal activity of *Salvia sclarea* L. *Studia UBB Chemia* 2015, 60: 253-64.
419. Conti B, Benelli G, Leonardi M. Repellent effect of *Salvia dorisiana*, *S. longifolia*, and *S. sclarea* (Lamiaceae) essential oils against the mosquito *Aedes albopictus* Skuse (Diptera: Culicidae). *Parasitol Res* 2012, 111(1): 291-9.
420. Koutsaviti A, Antonopoulou V, Vlassi A. Chemical composition and fumigant activity of essential oils from six plant families against *Sitophilus oryzae* (Col: Curculionidae). *Journal of Pest Science* 2018, 91(2): 873-86.
421. Esmaeili MA, Sonboli A. Antioxidant, free radical scavenging activities of *Salvia brachyantha* and its protective effect against oxidative cardiac cell injury. *Food Chem Toxicol* 2010, 48(3): 846-53.
422. Anwar MA, Samaha AA, Ballan S, Saleh AI, Iratni R, Eid AH. *Salvia fruticosa* induces vasorelaxation in rat isolated thoracic aorta: role of the PI3K/Akt/eNOS/NO/cGMP signaling pathway. *Sci Rep* 2017, 7(1): 686-98.
423. Yang HJ, Kim KY, Kang P, Lee HS, Seol GH. Effects of *Salvia sclarea* on chronic immobilization stress induced endothelial dysfunction in rats. *BMC Complement Altern Med* 2014, 14(1): 396-100.
424. Savelev SU, Okello EJ, Perry EK. Butyryl-and acetyl-cholinesterase inhibitory activities in essential oils of *Salvia* species and their constituents. *Phytother Res* 2004, 18(4): 315-24.
425. Demirezer LÖ, Gürbüz P, Uğur EPK, Bodur M, Özenver N, Uz A, Güvenalp Z. Molecular docking and *ex vivo* and *in vitro* anticholinesterase activity studies of *Salvia* sp. and highlighted rosmarinic acid. *Turk J Med Sci* 2015, 45(5): 1141-8.
426. Topçu G, Kolak U, Ozturk M, Boğa M, Hatipoglu SD, Bahadori F, Culhaoglu B, Dirmenci T. Investigation of anticholinesterase activity of a series of *Salvia* extracts and the constituents of *Salvia staminea*. *Nat Prod J* 2013, 3(1): 3-9.
427. Özer H, Altun A, Saraydın SU, Soylu S, Goktas S, Tuncer E, Inan DS, Koksall B, Temiz TK, Tepe B. Antitumoral effects of *Salvia absconditiflora* Greuter & Burdet syn. *Salvia cryptantha* Montbret & Aucher ex Benth. on breast cancer. *Indian J Tradit Know* 2013, 12(3): 390-7.
428. Abu-Dahab R, Afifi F, Kasabri V, Majdalawi L, Naffa R. Comparison of the antiproliferative activity of crude ethanol extracts of nine *salvia* species grown in

- Jordan against breast cancer cell line models. *Pharmacogn Mag* 2012, 8(32): 319-24.
429. Xavier CP, Lima CF, Fernandes-Ferreira M, Pereira-Wilson C. *Salvia fruticosa*, *Salvia officinalis*, and rosmarinic acid induce apoptosis and inhibit proliferation of human colorectal cell lines: the role in MAPK/ERK pathway. *Nutr Cancer* 2009, 61(4): 564-71.
430. Ramos AA, Pedro D, Collins AR, Pereira-Wilson C. Protection by *Salvia* extracts against oxidative and alkylation damage to DNA in human HCT15 and CO115 cells. *J Toxicol Environ Health A* 2012, 75(13-15): 765-75.
431. Sevindik N, Rencuzogullari E. The genotoxic and antigenotoxic effects of *Salvia fruticosa* leaf extract in human blood lymphocytes. *Drug Chem Toxicol* 2014, 37(3): 295-302.
432. Yumrutaş O, Pehlivan M, Guven C. Investigation of Cytotoxic Effect of *Salvia pilifera* Extracts and Synthetic Chlorogenic and Caffeic Acids on DU145 Prostate Cancer Cells Line. *KSÜ Doğa Bil Derg* 2018, 21(2): 141-7.
433. Yerer MB, Karatoprak GŞ, Demirpolat E, Koşar M. Effects of *Salvia virgata* Jacq. on Jurkat Clone-E6. *Indian J Pharm Educ Res* 2016, 50(2): 125-31.
434. Janicsák G, Zupkó I, Nikolovac M. Bioactivity-guided study of antiproliferative activities of *Salvia* extracts. *Nat Prod Commun* 2011, 6(5): 575-9.
435. Hudaib MM, Tawaha KA, Mohammad MK, Assaf AM, Issa AY, Alali FQ, Abujai TA, Bustanji YK. Xanthine oxidase inhibitory activity of the methanolic extracts of selected Jordanian medicinal plants. *Pharmacogn Mag* 2011, 7(28): 320-4.
436. Baylac S, Racine P. Inhibition of 5-lipoxygenase by essential oils and other natural fragrant extracts. *Int J Aromather* 2003, 13(2-3): 138-42.
437. Demirci F, Karaca N, Tekin M, Demirci B. Anti-inflammatory and antibacterial evaluation of *Thymus sipyleus* Boiss. subsp. *sipyleus* var. *sipyleus* essential oil against rhinosinusitis pathogens. *Microb Pathog* 2018, 122: 117-21.
438. Wang M, Li J, Rangarajan M. Antioxidative phenolic compounds from sage (*Salvia officinalis*). *J Agric Food Chem* 1998, 46(12): 4869-73.
439. Ticli FK, Hage LI, Cambraia RS. Rosmarinic acid, a new snake venom phospholipase A2 inhibitor from *Cordia verbenacea* (Boraginaceae): antiserum action potentiation and molecular interaction. *Toxicon* 2005, 46(3): 318-27.

440. Nakamura Y, Ohto Y, Murakami A, Ohigashi H. Superoxide scavenging activity of rosmarinic acid from *Perilla frutescens* Britton var. *acuta* f. *viridis*. *J Agric Food Chem* 1998, 46(11): 4545-50.
441. Woo E-R, Piao MS. Antioxidative constituents from *Lycopus lucidus*. *Arch Pharm Res* 2004, 27(2): 173-6.
442. Kuo YH, Lee SM, Lai JS. Constituents of the whole herb of *Clinoponium laxiflorum*. *J Chin Chem Soc* 2000, 47(1): 241-6.
443. De la Torre-Carbot K, Jauregui O, Gimeno E, Castellote AI, Lamuela-Raventós RM, López-Sabater MC. Characterization and quantification of phenolic compounds in olive oils by solid-phase extraction, HPLC-DAD, and HPLC-MS/MS. *J Agric Food Chem* 2005, 53(11): 4331-40.
444. Ha TJ, Lee JH, Lee MH. Isolation and identification of phenolic compounds from the seeds of *Perilla frutescens* (L.) and their inhibitory activities against  $\alpha$ -glucosidase and aldose reductase. *Food Chem* 2012, 135(3): 1397-403.
445. Alwahsh MAA, Khairuddean M, Chong WK. Chemical constituents and antioxidant activity of *Teucrium barbeyanum* Aschers. *Rec Nat Prod* 2015, 9(1): 159-63.
446. Fathiazad F, Delazar A, Amiri R, Sarker SD. Extraction of flavonoids and quantification of rutin from waste tobacco leaves. *Iran J Pharm Res* 2010, 5(3): 222-7.
447. Qu J, Wang Y, Luo G, Wu Z. Identification and determination of glucuronides and their aglycones in *Erigeron breviscapus* by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2001, 928(2): 155-62.
448. Huang Y, De Bruyne T, Apers S. Flavonoid glucuronides from *Picria fel-terrae*. *Phytochemistry* 1999, 52(8): 1701-3.
449. Moussaoui F, Zellagui A, Segueni N, Touil A, Rhouati S. Flavonoid constituents from Algerian *Launaea resedifolia* (OK) and their antimicrobial activity. *Rec Nat Prod* 2010, 4(1): 91-5.
450. Özgen U, Sevindik H, Kazaz C, Yiğit D, Kandemir A, Seçen H, Çalış I. A new sulfated  $\alpha$ -ionone glycoside from *Sonchus erzincanicus* Matthews. *Molecules* 2010, 15(4): 2593-9.

451. Hase T, Ohtani K, Kasai R, Yamasaki K, Picheansoonthon C. Revised structure for hortensin, a flavonoid from *Millingtonia hortensis*. *Phytochemistry* 1995, 40(1): 287-90.
452. Kim G-D, Park YS, Jin Y-H, Park C-S. Production and applications of rosmarinic acid and structurally related compounds. *Appl Microbiol Biotechnol* 2015, 99(5): 2083-92.
453. Thammason H, Khetkam P, Pabuprapap W, Suksamrarn A, Kunthalert D. Ethyl rosmarinate inhibits lipopolysaccharide-induced nitric oxide and prostaglandin E2 production in alveolar macrophages. *Eur J Pharmacol* 2018, 824: 17-23.
454. Nunes S, Madureira AR, Campos D. Therapeutic and nutraceutical potential of rosmarinic acid—Cytoprotective properties and pharmacokinetic profile. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017, 57(9): 1799-806.
455. Osakabe N, Yasuda A, Natsume M, Yoshikawa T. Rosmarinic acid inhibits epidermal inflammatory responses: anticarcinogenic effect of *Perilla frutescens* extract in the murine two-stage skin model. *Carcinogenesis* 2004, 25(4): 549-57.
456. Swarup V, Ghosh J, Ghosh S, Saxena A, Basu A. Antiviral and anti-inflammatory effects of rosmarinic acid in an experimental murine model of Japanese encephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2007, 51(9): 3367-70.
457. Kelm M, Nair M, Strasburg G, DeWitt D. Antioxidant and cyclooxygenase inhibitory phenolic compounds from *Ocimum sanctum* Linn. *Phytomedicine* 2000, 7(1): 7-13.
458. Lucarini R, Bernardes WA, Ferreira DS. In vivo analgesic and anti-inflammatory activities of *Rosmarinus officinalis* aqueous extracts, rosmarinic acid and its acetyl ester derivative. *Pharm Biol* 2013, 51(9): 1087-90.
459. Chen S. Natural products triggering biological targets—a review of the anti-inflammatory phytochemicals targeting the arachidonic acid pathway in allergy asthma and rheumatoid arthritis. *Curr Drug Targets* 2011, 12(3): 288-301.
460. Yamamoto H, Sakakibara J, Nagatsu A, Sekiya K. Inhibitors of arachidonate lipooxygenase from defatted *Perilla* seed. *J Agric Food Chem* 1998, 46(3): 862-5.
461. Kim J, Song S, Lee I. Anti-inflammatory activity of constituents from *Glechoma hederacea* var. *longituba*. *Bioorg Med Chem Lett* 2011, 21(11): 3483-7.
462. Iqbal K, Nawaz SA, Malik A, Riaz N, Mukhtar N, Mohammed P, Choudhary MI. Isolation and lipooxygenase-inhibition studies of phenolic constituents from *Ehretia obtusifolia*. *Chem Biodivers* 2005, 2(1): 104-11.

463. Lu Y, Foo LY. Polyphenolics of *Salvia*—a review. *Phytochemistry* 2002, 59(2): 117-40.
464. Lin L, Dong Y, Zhao H, Wen L, Yang B, Zhao M. Comparative evaluation of rosmarinic acid, methyl rosmarinate and pedalin isolated from *Rabdosia serra* (MAXIM.) HARA as inhibitors of tyrosinase and  $\alpha$ -glucosidase. *Food Chem* 2011, 129(3): 884-9.
465. Abedini A, Roumy V, Mahieux S, Biabiany M, Standaert-Vitse A, Rivière C, Sahpaz S, Neut C, Hennebelle T. Rosmarinic acid and its methyl ester as antimicrobial components of the hydromethanolic extract of *Hyptis atrorubens* Poit.(Lamiaceae). *Evid Based Complement Alternat Med* 2013, 2013: 1-11.
466. Huang H, Sun H-D, Wang M-S, Zhao S-X. Phenolic compounds of *Isodon oresbius*. *J Nat Prod* 1996, 59(11): 1079-80.
467. Li Q-L, Li B-G, Zhang Y, Gao X-P, Li C-Q, Zhang G-L. Three angiotensin-converting enzyme inhibitors from *Rabdosia coetsa*. *Phytomedicine* 2008, 15(5): 386-8.
468. Al-Musayeib N, Perveen S, Fatima I, Nasir M, Hussain A. Antioxidant, anti-glycation and anti-inflammatory activities of phenolic constituents from *Cordia sinensis*. *Molecules* 2011, 16(12): 10214-26.
469. Zheng Q, Sun Z, Zhang X. Clerodendranic acid, a new phenolic acid from *Clerodendranthus spicatus*. *Molecules* 2012, 17(11): 13656-61.
470. Fujita T, Funayoshi A, Nakayama M. A phenylpropanoid glucoside from *Perilla frutescens*. *Phytochemistry* 1994, 37(2): 543-6.
471. Ding H-Y, Chou T-H, Liang C-H. Antioxidant and antimelanogenic properties of rosmarinic acid methyl ester from *Origanum vulgare*. *Food Chem* 2010, 123(2): 254-62.
472. Huo L-N, Wang W, Zhang C-Y. Bioassay-guided isolation and identification of xanthine oxidase inhibitory constituents from the leaves of *Perilla frutescens*. *Molecules* 2015, 20(10): 17848-59.
473. Ratty A, Das N. Effects of flavonoids on nonenzymatic lipid peroxidation: structure-activity relationship. *Biochem Med Metab Biol* 1988, 39(1): 69-79.
474. Tapas AR, Sakarkar D, Kakde R. Flavonoids as nutraceuticals: a review. *Trop J Pharm Res* 2008, 7(3): 1089-99.
475. Caltagirone S, Rossi C, Poggi A. Flavonoids apigenin and quercetin inhibit melanoma growth and metastatic potential. *Int J Cancer* 2000, 87(4): 595-600.

476. Raso GM, Meli R, Di Carlo G, Pacilio M, Di Carlo R. Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by flavonoids in macrophage J774A. 1. *Life Sci* 2001, 68(8): 921-31.
477. Smolinski AT, Pestka JJ. Modulation of lipopolysaccharide-induced proinflammatory cytokine production *in vitro* and *in vivo* by the herbal constituents apigenin (chamomile), ginsenoside Rb1 (ginseng) and parthenolide (feverfew). *Food Chem Toxicol* 2003, 41(10): 1381-90.
478. Lee J-H, Zhou HY, Cho SY, Kim YS, Lee YS, Jeong CS. Anti-inflammatory mechanisms of apigenin: inhibition of cyclooxygenase-2 expression, adhesion of monocytes to human umbilical vein endothelial cells, and expression of cellular adhesion molecules. *Arch Pharm Res* 2007, 30(10): 1318-27.
479. Guimaraes FR, Sales-Campos H, Nardini V, da Costa TA, Fonseca MTC, Júnior VR, Sorgi CA, da Silva JS, Chica JEL, Faccioli LH. The inhibition of 5-Lipoxygenase (5-LO) products leukotriene B4 (LTB4) and cysteinyl leukotrienes (cysLTs) modulates the inflammatory response and improves cutaneous wound healing. *Clin Immunol* 2018, 190: 74-83.
480. Lü JM, Nurko J, Weakley SM, Jiang J, Koungias P, Lin PH, Yao Q, Chen C. Molecular mechanisms and clinical applications of nordihydroguaiaretic acid (NDGA) and its derivatives: an update. *Med Sci Monitor* 2010, 16(5): 93-100.

## EKLER

### EK-1. ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Mehmet Sina İÇEN

**Doğum Yeri, Tarihi** Malatya, 1987

**Telefon:** 0505 613 02 13

**e-posta:** sina.icen@gmail.com/ sina.icen@inonu.edu.tr

**Eğitim:** Lisans  
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (2006-2011)  
  
Doktora  
İnönü Üniversitesi-Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri  
Enstitüsü Ortak Doktora Programı  
Farmakognozi Anabilim Dalı (2011-Devam Ediyor)

**İş Tecrübesi:** Araştırma Görevlisi  
  
İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
(2011- Devam Ediyor)

**Yabancı Dili:** İngilizce



## **EK-2. ETİK KURUL ONAYINA GEREK OLMADIĞINA DAİR BELGE**

13 Nisan 2013 tarih 28617 sayı ile TC Resmi Gazetede yayınlanan ‘‘Klinik araştırmalar hakkında yönetmelik’ in 1. bölümünden 2. maddesinin 1. Fıkrası (bu yönetmelik, biyoyararlanım ve biyodeğerlik çalışmaları dahil, ruhsat veya izin alınmamış olsa dahi insanlar üzerinde yapılacak olan ilaç, tıbbi ve biyolojik ürünler ile bitkisel ürünlerin klinik araştırmaları, klinik araştırma yerlerinin ve bu araştırmaları gerçekleştirecek gerçek veya tüzel kişileri kapsar.) gereğince bu çalışmanın, bir klinik araştırma değil sadece laboratuvar çalışması olması sebebiyle etik kurul kararı alınmamıştır.