

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOĞNOZİ ANABİLİM DALI

**TÜRKİYE’DE YETİŞEN BAZI *SALVIA* TÜRLERİNİN
ASETİLKOLİNESTERAZ İNHİBİTÖR ETKİSİ ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. Fatma Sezer ŞENOL

Tez Danışmanı
Doç. Dr. İlkay ORHAN

ANKARA
Ağustos 2009

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOĞNOZİ ANABİLİM DALI

**TÜRKİYE’DE YETİŞEN BAZI *SALVIA* TÜRLERİNİN
ASETİLKOLİNESTERAZ İNHİBİTÖR ETKİSİ ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. Fatma Sezer ŞENOL

Tez Danışmanı
Doç. Dr. İlkay ORHAN

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 02/2008-07 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
Ağustos 2009

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakognozi Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir

Tez Savunma Tarihi: 07/08/2009

Prof. Dr. Bilge ŞENER
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı

Doç. Dr. İlkay ORHAN
Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Tayfun ERSÖZ
Hacettepe Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	I
İçindekiler	II
Şekiller Listesi	V
Tablolar Listesi	VI
Resimler Listesi	VIII
Kısaltmalar	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Botanik Bölüm	5
2.1.1. Lamiaceae Familyası	5
2.1.2. <i>Salvia</i> cinsi	7
2.1.3. <i>Salvia</i> L. Cinsi Tayin Anahtarı	9
2.1.4. <i>Salvia fruticosa</i> Mill. Türü	22
2.2. Fitokimyasal Bölüm	23
2.2.1. <i>Salvia fruticosa</i> Türü Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar	23
2.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	25
2.3.1. <i>Salvia</i> Türlerinin Alzheimer Hastalığında Kullanılışına Ait Çalışmalar	25
2.3.2. <i>Salvia fruticosa</i> Türü Üzerinde Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları	38
2.3.3. <i>Salvia fruticosa</i> Türü Üzerinde Yapılan Antioksidan Aktivite Çalışmaları	45
3. GEREÇ ve YÖNTEM	52
3.1. Gereçler	52
3.2. Yöntemler	58
3.2.1. Ekstrelerin Hazırlanması	58

3.2.2. <i>Salvia</i> Türlerinde Kolinesteraz Enzim İnhibisyonu Tayini	59
3.2.2.1. Asetilkolinesteraz Enzim İnhibisyonu	59
3.2.2.2. Bütirilkolinesteraz Enzim İnhibisyonu	60
3.2.3. <i>Salvia</i> Türlerinde Antioksidan Aktivite Tayini	62
3.2.3.1. 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) Serbest Radikal Süpürücü Aktivite Tayini	62
3.2.3.2. Demir İyonu-Şelasyon Etkinin Tayini	63
3.2.3.3. Demir-İndirgeme Antioksidan Gücünün Tayini	63
3.2.4. Toplam Fenol Miktar Tayini	64
3.2.5. Toplam Flavonoit Miktar Tayini	65
3.2.6. Açık Kolon Kromatografisi	66
3.2.7. Orta Basıncılı Sıvı Kromatografisi (OBSK)	70
3.2.8. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)	72
3.2.9. Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrofotometresi (GK-KS) ile Uçucu Yağ Analizi	72
3.2.10. ¹ H-Nükleer Manyetik Rezonans (¹ H-NMR) Analizi	74
4. BULGULAR	75
4.1. Ekstre verimine ait bulgular	75
4.2. <i>Salvia</i> Türlerinde Kolinesteraz Enzim İnhibisyonu Tayinine Ait Bulgular	77
4.2.1. Asetilkolinesteraz Enzim İnhibisyonuna Ait Bulgular	77
4.2.2. Bütirilkolinesteraz Enzim inhibisyonuna Ait Bulgular	81
4.3. <i>Salvia</i> Türlerinde Antioksidan Aktivite Tayinine Ait Bulgular	86
4.3.1. 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) Serbest Radikal Süpürücü Aktivite Tayinine Ait Bulgular	86
4.3.2. Demir İyonu Şelasyon Etkinin Tayinine Ait Bulgular	96
4.3.3. Demir-İndirgeme Antioksidan Gücüne Ait Bulgular	103
4.4. Toplam Fenol Miktar Tayinine Ait Bulgular	103
4.5. Toplam Flavonoit Miktar Tayinine Ait Bulgular	104
4.6. <i>S. fruticosa</i> Uçucu Yağına Ait Bulgular	104

4.6.1. <i>S. fruticosa</i> Uçucu Yağının AChE, BChE Enzim İnhibisyonu	104
ve DPPH Serbest Radikal Süpürücü Aktivite Tayinine Ait Bulgular	
4.6.2. <i>S. fruticosa</i> Uçucu Yağının GK-KS Analizine Ait Bulgular	105
4.7. İTK ve ¹ H-NMR Analizine Ait Bulgular	107
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	109
6. ÖZET	119
7. SUMMARY	120
8. KAYNAKLAR	121
9. TEŞEKKÜR	131
9. ÖZGEÇMİŞ	133

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: İlaç olarak kullanılan (takrin, rivastigmin, donepezil, galantamin) ve ilaç adayı olan (huperzin A) AChE inhibitörü bileşikler	28
Şekil 2: <i>Salvia</i> türlerinde bulunan terpen yapısında AChE inhibitörü bazı bileşikler	29
Şekil 3: Ellman yönteminin reaksiyon mekanizması	59
Şekil 4: <i>S. fruticosa</i> diklorometanlı ekstresinin açık kolon kromatografisi sonucu elde edilen fraksiyonlarının AChE ve BChE inhibisyonları (% İnhibisyon $\pm$ S.S.*)	82
Şekil 5: <i>S. fruticosa</i> alt fraksiyonlarının AChE ve BChE inhibisyonları (% İnhibisyon $\pm$ S.S.*)	83
Şekil 6: <i>S. fruticosa</i> ikincil alt fraksiyonların AChE ve BChE inhibisyonları (% İnhibisyon $\pm$ S.S.*)	84
Şekil 7: OBSK sonucu elde edilen alt fraksiyonların AChE ve BChE inhibisyonları (% İnhibisyon $\pm$ S.S.*)	85
Şekil 8: M 16-19 alt fraksiyonunun ^1H -NMR spektrumu	108
Şekil 9: Doğal olarak yetişen (A) ve kültürü yapılan <i>S. fruticosa</i> (B) örneklerinden hareketle hazırlanan diklorometan ekstrelerinin $d\text{-CHCl}_3$ 'da alınmış ^1H -NMR spektrumları	113

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Bitkisel kaynaklı kolinerjik ilaçlar	30
Tablo 2: <i>Salvia</i> türlerinin merkezi sinir sistemi üzerine etkileri, etkili ekstre ve bileşikler	39
Tablo 3: <i>Salvia</i> türlerinin endemizm özelliği, toplanma yerleri, rakımı, toplanma tarihleri ve örnek numaraları	53
Tablo 4: <i>Salvia fruticosa</i> diklorometanlı ekstresi için açık kolon kromatografisinde kullanılan çözücü sistemleri ve elde edilen fraksiyonlar	66
Tablo 5: <i>Salvia fruticosa</i> diklorometanlı ekstresinin açık kolon kromatografisine uygulanması ile elde edilen ve İTK analizine göre birleştirilen fraksiyonlar ve % verimleri	67
Tablo 6: Fraksiyon 8-12 için açık kolon kromatografisinde kullanılan çözücü sistemleri ve elde edilen fraksiyonlar	68
Tablo 7: Fraksiyon 8-12'nin açık kolon kromatografisine uygulanması ile elde edilen ve İTK analizine göre birleştirilen fraksiyonlar ve % verimleri	68
Tablo 8: A 1-4 için açık kolon kromatografisinde kullanılan çözücü sistemleri ve elde edilen fraksiyonlar	69
Tablo 9: A 1-4'ün açık kolon kromatografisine uygulanması ile elde edilen ve İTK analizine göre birleştirilen fraksiyonlar ve % verimleri	70
Tablo 10: B 20-22'nin OBSK'nde kullanılan çözücü sistemleri ve elde edilen fraksiyonlar	71
Tablo 11: B 20-22'nin OBSK'ne uygulanması ile elde edilen fraksiyonlar ve % verimleri	72
Tablo 12: Türlerden elde edilen ekstrelerin % verimleri (a/a) fraksiyonlar ve % verimleri	75
Tablo 13: <i>Salvia</i> türlerinden hazırlanan diklorometanlı ekstrelerin AChE inhibitör etkileri (% İnhibisyon $\pm$ S.S.*)	78

Tablo 14: <i>Salvia</i> türlerinden hazırlanan etil asetatlı ekstrelerin AChE inhibisyonu etkileri (% İnhibisyon $\pm$ S.S.*)	81
Tablo 15: <i>Salvia</i> türlerinden hazırlanan diklorometanlı ekstrelerin DPPH serbest radikal süpürücü etkileri (% Süpürücü etki $\pm$ S.S.*)	86
Tablo 16: <i>Salvia</i> türlerinden hazırlanan etil asetatlı ekstrelerin DPPH serbest radikal süpürücü etkileri (% Süpürücü etki $\pm$ S.S.*)	90
Tablo 17: <i>Salvia</i> türlerinden hazırlanan metanollü ekstrelerin DPPH serbest radikal süpürücü etkileri (% Süpürücü etki $\pm$ S.S.*)	93
Tablo 18: <i>Salvia</i> türlerinden hazırlanan diklorometanlı ekstrelerin demir iyonu-şelasyon etkileri (% Şelasyon $\pm$ S.S.*)	96
Tablo 19: <i>Salvia</i> türlerinden hazırlanan etil asetatlı ekstrelerin demir iyonu-şelasyon etkileri (% Şelasyon $\pm$ S.S.*)	100
Tablo 20: <i>S. fruticosa</i> türünden hazırlanan diklorometanlı ekstrenin demir indirgeme antioksidan gücü (Absorbans $\pm$ S.S.*)	103
Tablo 21: <i>S. fruticosa</i> uçucu yağının AChE ve BChE inhibisyonu ve DPPH serbest radikal süpürücü etkisi (% Süpürücü etki $\pm$ S.S.*)	105
Tablo 22: Konya Selçuk Üniversitesi'nde kültürü yapılan <i>S. fruticosa</i> bitkisinin uçucu yağ bileşimi	106

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Labiatae tipi salgı tüyü (Üstten görünüş)	6
Resim 2: <i>Salvia fruticosa</i> Mill.	22
Resim 3: Orta Basınçlı Sıvı Kromatografisi (OBSK)	71
Resim 4: M 16-19 alt fraksiyonunun İTK kromatogramı	108

KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ABTS:	2,2'-Azino-bis(3-etilbenztiyoazolin-6-sülfonik asit)
ACh:	Asetilkolin
AChE:	Asetilkolinesteraz
AH:	Alzheimer Hastalığı
APP:	Amiloid Prekürsör Protein
A β :	Amiloid β - peptid
BChE:	Bütirilkolinesteraz
BHA:	Bütilhidroksi anisol
BHT:	Bütilhidroksi toluen
DMBA/TPA:	7,12-dimetilbenzantrasen/12-O-tetradekanoil-forbol asetat
DPPH:	2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
ELISA:	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FDA:	Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
FID:	Flame Ionisation Detector (Alev İyonizasyon Detektörü)
FRAP:	Ferric-reducing antioxidant power (Demir-indirgeme antioksidan gücü)
GABA:	γ - Amino bütirik asit
GK-KS:	Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi
IC ₅₀ :	Inhibitory concentration (İnhibitör konsantrasyon)
<i>i.v.</i> :	Intravenöz
<i>i.p.</i> :	Intraperitoneal
NMDA:	N-metil D-aspartat
NMR:	Nükleer Manyetik Rezonans
İTK:	İnce Tabaka Kromatografisi
OBSK:	Orta Basıncılı Sıvı Kromatografisi

<i>p.o.:</i>	Per os
SS:	Standart sapma
TE:	Troloks eşdeğer
UV:	Ultraviyole

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bitkiler, yüzyıllardan beri insanlık tarihinde çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılagelmiş ve bu kullanım sonucunda biriken ve nesilden nesile aktarılan bilgiler, halk tıbbının ve geleneksel tedavi sistemlerinin temelini oluşturmuştur. Günümüzde yaygın olarak tedavide kullanılan atropin, morfin, kodein, kinin, digoksin, sennozid, taksol, vinkristin, mentol ve rezerpin gibi pek çok ilaç etken maddesinin de bitkisel kaynaklı olduğu bilinmektedir. Ayrıca son zamanlarda, dünyada genel olarak bitkisel ilaçlarla tedaviye yoğun bir ilgi olduğu görülmekte ve bu durum daha çok bilim adamının ilgisini bitkisel kaynaklı ilaçlar üzerinde araştırma yapmaya yöneltmektedir.

Ülkemizde “adaçayı”, İngilizce’de ise “sage” olarak bilinen *Salvia* L. cinsi (Lamiaceae) dünyada geniş çapta kültürü yapılan önemli tıbbi bitkilerden birisidir. Zengin uçucu yağ içeriği nedeniyle, önemli aromatik bitkiler arasında da yer alan *Salvia* türleri, tıbbi ve baharat olarak kullanımının yanı sıra parfüm ve kozmetik sanayiinde de kullanılmaktadır. Adaçayı, ülkemizde halk arasında gaz söktürücü, midevi, tonik, idrar söktürücü ve soğuk algınlığına karşı kullanılmakta¹ ve çay olarak da yaygın şekilde tüketilmektedir. Ülkemizde son yapılan çalışmalarda tür sayısının 95’e kadar çıktığı bildirilen *Salvia* türleri², Türkiye Florası’nda da önemli bir yere sahip olup³, endemizm oranı (% 53) da oldukça yüksektir.

Salvia türlerinin, dünyada Anadolu’dakine benzer kullanımlarının yanı sıra, Avrupa’da halk arasında unutkanlığa karşı hafıza güçlendirici amaçla kullanıldığı bildirilmiştir.⁴ Çin halk tıbbında da *S. miltiorrhiza* adlı türün serebrovasküler hastalıklara karşı benzer bir kullanımı kayıtlıdır.⁵ Daha sonra bitkinin hafıza güçlendirme amacıyla geleneksel

kullanımını bilimsel zeminde ispatlamak üzere, Avrupa'da yetişen bazı *Salvia* türleri (*S. officinalis* ve *S. lavandulaefolia*) üzerinde deneysel çalışmalar yapılmıştır.^{4,6} Unutkanlıkla karakterize bir hastalık olan ve dünyada ölüm sebepleri arasında 4. sıraya yükselen Alzheimer tipi demansın tedavisinde günümüzde kullanılan en önemli ilaç grubu asetilkolinesteraz (AChE) enzim inhibitörleridir. Beyinde asetilkolin (ACh) adlı nöromediyatörün eksikliğinin, Alzheimer hastalığının (AH) patogenezinde önemli bir rolü olduğunun keşfedilmesi nedeniyle, bu nöromediyatörü hidroliz eden enzim olan AChE'nin inhibe edilmesi, tedavide AH'na karşı önemli bir strateji haline gelmiştir. Dolayısıyla, AH'na karşı etkili ilaç adaylarının bulunmasında, AChE inhibisyonunun spektrofotometrik Ellman yöntemi ile biyokimyasal olarak ölçülmesi, yaygın *in vitro* biyoaktivite tarama yöntemleri arasındadır.⁷ Bu yöntem kullanılarak Avrupa'da yetişen bazı *Salvia* türleri ile Çin'de kullanılan *S. miltiorrhiza* üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda, bitkinin bu anlamdaki geleneksel kullanımı doğrulanmıştır.

Ancak Anadolu'da yetişen ve endemizm oranı oldukça yüksek olan *Salvia* türleri üzerinde benzer aktivite çalışmalarının yapılmamış olmaması, bizi bu konuda araştırma yapmaya yöneltmiş ve çalışmamızın ilk kısmında Anadolu'nun çeşitli yerlerinden toplanan 14 *Salvia* türünün, Ellman yöntemiyle AChE ve yine hastalığın patogenezinde yer aldığı düşünülen bütirilkolinesteraz (BChE) adlı enzime karşı inhibitör aktiviteleri test edilmiştir.⁸ Bu türlerin çoğunda her iki enzim üzerine de çeşitli oranlarda inhibitör etki gözlenmesi, bizi bu 14 tür dışında Anadolu'da yetişen ve henüz bu konuda üzerinde çalışma yapılmayan diğer *Salvia* türleri üzerinde de benzer şekilde araştırmaya yönlendirmiştir. Bu amaçla, tez konusu kapsamında; tez gereçlerini teşkil eden 7 seksiyona bağlı 55 *Salvia* taksonu (*S. adenocaulon* P.H. Davis, *S. adenophylla* Hedge & Hub.-Mor., *S. aethiopis* L., *S. anatolica* Hamzaoğlu & A. Duran, *S. aramiensis* Rech. fil., *S. atropatana* Bunge, *S. aucheri* Benth. var. *aucheri*, *S.*

blepharochlaena Hedge & Hub.-Mor., *S. brachyantha* (Bordz.) Pobed., *S. cedronella* Boiss., *S. cadmica* Boiss., *S. candidissima* Vahl subsp. *candidissima*, *S. chionantha* Boiss., *S. chrysophylla* Stapf, *S. cilicica* Boiss. & Kotschy, *S. dicroantha* Stapf, *S. divaricata* Montbret & Aucher ex Benth, *S. euphratica* Montbret & Aucher ex Benth var. *euphratica*, *S. euphratica* Montbret & Aucher ex Benth var. *leiocalycina* (Rech. fil.) Hedge, *S. fruticosa* Miller, *S. hedgeana* Dönmez, *S. heldreichiana* Boiss. ex Benth, *S. hydrangea* DC. ex Benth, *S. hypargeia* Fisch. & Mey., *S. huberi* Hedge, *S. kronenburgii* Rech. fil., *S. limbata* C.A. Meyer, *S. longipedicellata* Hedge, *S. macrochlamys* Boiss. & Kotschy, *S. modesta* Boiss., *S. montbretii* Benth, *S. napifolia* Jacq., *S. nemorosa* L., *S. nydeggeri* Hub. Mor., *S. pachystachys* Trautv., *S. palaestina* Benth, *S. pisidica* Boiss. & Heldr. ex Benth, *S. poculata* Náb., *S. pomifera* L., *S. potentillifolia* Boiss. & Heldr. ex Benth, *S. recognita* Fisch. & Mey., *S. rosifolia* Sm., *S. russellii* Benth, *S. smyrnaea* Boiss., *S. spinosa* L., *S. staminea* Montbret & Aucher ex Benth, *S. suffruticosa* Montbret & Aucher ex Benth, *S. tomentosa* Miller, *S. trichoclada* Benth, *S. verticillata* L. subsp. *verticillata*, *S. virgata* Jacq., *S. viridis* L., *S. wiedemannii* Boiss., *S. xanthocheila* Boiss. ex Benth ve *S. yosgadensis* Freyn & Bornm.) Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden toplanarak, her türden hazırlanan diklorometan, etil asetat ve metanol ekstralarının AChE enzim inhibitör aktivitesi ile 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikal süpürücü etki ve metal-şelasyon aktivitesi yöntemleriyle antioksidan aktivitelerinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca, 55 taksona ait 165 ekstrenin ön taramasında en etkili bulunan *S. fruticosa* diklorometan ekstresi, aktivite-yönlendirmeli fraksiyonlama için seçilmiş ve bu ekstre üzerinde çeşitli kromatografik yöntemlerle en aktif alt fraksiyona kadar inilmiştir. Ancak, doğadan toplanan *S. fruticosa* örneğinin elimizde çok kısıtlı miktarda olması nedeniyle, Konya Selçuk Üniversitesi, Ziraat Fakültesi'ne ait deneme çiftliğinde kültürü yapılan *S. fruticosa* örneğinden hareketle aynı tip ekstralar hazırlanmış ve aynı yöntemle AChE inhibitör etkisi tayin edilerek, aktivite-

yönlendirmeli fraksiyonlama işlemi bu örneğe ait diklorometanlı ekstre üzerinde sürdürülmüştür. Yine aynı ekstrenin DPPH radikal süpürücü etki, metal-şelasyon aktivitesi ve demir-indirgeme antioksidan gücü yöntemleriyle antioksidan aktivitesi tespit edilmiş ve ekstrede spektrofotometrik olarak toplam fenol ve toplam flavonoit miktar tayini de yapılmıştır. Ayrıca, Konya'da kültürü yapılan *S. fruticosa* örneğinin topraküstü kısımlarından hareketle elde edilen uçucu yağın da AChE inhibitör etkisi ve kimyasal kompozisyonu gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GK-KS) ile incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

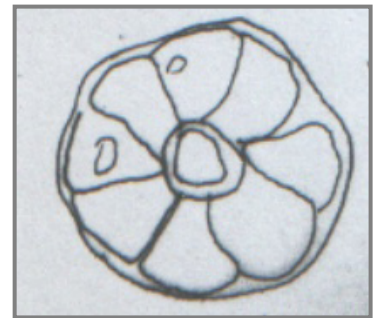
Tez içeriğindeki “Genel Bilgiler” kısmı; Lamiaceae familyası ile tez materyallerimizi oluşturan bitki türlerinin ait olduğu *Salvia* cinsinin ve *Salvia fruticosa* Mill.’in sistematikteki yeri ve botanik özellikleri hakkında bilgi verildiği “Botanik Bölüm”; cinsin genel olarak ihtiva ettiği bileşiklerin kısaca bahsedildiği “Fitokimyasal Bölüm”; tez konumuzla bağlantılı olarak *Salvia* L. cinsinin Alzheimer hastalığında kullanılışı üzerindeki çalışmalar ile tarafımızdan yapılan aktivite deneyinde etkili bulunan ve aktivite-yönlendirmeli izolasyon çalışmaları ile devam edilen *S. fruticosa* Mill. türü üzerinde yapılmış biyolojik aktivite çalışmaları hakkındaki bilgilerin verildiği “Biyolojik Aktivite Çalışmaları” olmak üzere 3 ana bölümden oluşmaktadır.

2.1. Botanik Bölüm

2.1.1. Lamiaceae Familyası

Lamiaceae familyası dünya üzerinde yaklaşık 220 kadar cins ve yaklaşık 5000 tür ile temsil edilmektedir. Familya başlıca Akdeniz bölgesinde yayılış göstermektedir. Türkçe’de “ballıbabagiller”, İngilizce’de ise “mint family” olarak bilinen Lamiaceae familyası Türkiye Florası’nda, 45 cins, 565 tür ve toplam 735 takson ile temsil edilmektedir.³ Familya bitkileri tek ya da çok yıllık, otsu veya çalı formundadır. Familyaya ait bitki türleri, çoğunlukla uçucu yağ içeren salgı tüyleri taşımalarından dolayı aromatik özelliğe sahip olup, genellikle güzel kokuludur. Bu özelliklerinden dolayı kozmetik ve parfümeri sanayiinde kullanıldıkları gibi baharat ve süs bitkisi olarak da kullanılırlar.⁹

Familyanın botanik özelliklerinin başında; gövdenin 4 köşeli olması gelmektedir. Yapraklar genellikle basit ve dekussat dizilişlidir. Çiçekler hermafrodit olup, vertisillat diziliş gösterirler. Çiçek simetrisi zigomorftur, kaliks 5 parçadan oluşur ve kalıcıdır, korolla ise familya için karakteristik olan bilabiattır. Stamen 4 adettir ve didinamdır. Ancak 2 adet stamen içeren türler de mevcuttur. Ovaryum üst durumludur, 2 karpelden meydana gelmiştir ve 4 gözlüdür. Her gözde bir ovül bulunur ve stilus ginobaziktir. Meyva 4 nukstan oluşan bir şizokarptır. Familya için karakteristik bir başka özellik ise Labiatae tipi salgı tüyüdür (Resim 1). Bu salgı tüyünün sapı tek hücreli olup, başı 8 hücrelidir.



Resim 1: Labiatae tipi salgı tüyü (Üstten görünüşü)

2.1.2. *Salvia* cinsi

Bölüm	:	Spermatophyta
Altbölüm	:	Angiospermae
Sınıf	:	Dicotyledonae
Altsınıf	:	Sympetalae
Takım	:	Lamiales
Familya	:	Lamiaceae (Labiatae)
Cins	:	<i>Salvia</i> L.

Otsu, yarı çalimsı veya çok yıllık çalimsı, nadiren iki yıllık veya tek yıllık, kuvvetli kokulu aromatik bitkilerdir. Gövde dik olarak yükselmiş veya toprak üzerine yatık olup, guddeli, guddesiz veya tüysüzdür. Yapraklar basit, lirat veya pinnatisektir. Çiçek durumu simozdur. Kaliks kampanulat, infundibular (huni şeklinde) veya tubular (tüp şeklinde), bilabiat, üst dudak tridentat, alt dudak bidentattır. Korolla bilabiat, beyaz, sarı, pembe, mavi, veya viyole renkli olabilir, üst dudak 2 loblu, dik veya falkat, alt dudak ise üç loblu olup, ortadaki lob geniş ve sarkıktır. Stamenler iki adet olup, karakteristik bir yapıdadır. Biri kısa konnektif, diğeri uzun 2 kola ayrılmıştır. Uzun kol, verimli bir teka ile biterken, kısa kolun ucunda plak şeklini almış verimsiz teka vardır. Staminotlar genellikle basit ve küçüktür. Stilus 2 lobludur. Tohumlar tüysüz, ovoid, trigonöz (üç köşeli), suborbikular şekilde olup, ıslakken müsilaajımsı bir yapı oluşturur.³

Türkiye Florası'nda kayıtlı olan *Salvia* türü sayısı 86 olmasına rağmen daha sonra yapılan araştırmalarda bulunan yeni türler ile bu sayı 95'e yükselmiştir.² (*S. nydeggeri* Hub.-Mor., *S. aytachii* Vural & Adıgüzel, *S. hedgeana* Dönmez, *S. anatolica* Hamzaoğlu & A. Duran, *S. marashica* A. İlçim, F. Celep & Dogan, *S. ekimiana* F.Celep & Dogan, *S. macrosiphon*

Boiss., *S. aristata* Aucher ex Benth. ve *Salvia viscosa* Jacq.) Bu türlerin %53'ü endemiktir.

Sayfa 9'da verilen revize edilmiş *Salvia* L. cinsi tayin anahtarı 104T450 nolu TÜBİTAK projesi sonuç raporundan alınmıştır.*

* Proje yürütücüsü Prof.Dr. Musa Doğan, Uzm. Biy. Ferhat Celep ve Uzm. Biy. Ahmet Kahraman'a (ODTÜ) teşekkürlerimizi sunarız.

2.1.3. *Salvia* L. Cinsi Tayin Anahtarı (Altı çizili türler tez çalışmasında kullanılmıştır)

1. Yıllık; gövdenin ucunda renkli steril brakteler mevcut (koma) **50. viridis**
1. İki veya çok yıllık; gövdenin ucunda steril renkli komalar yok
 2. Meyvede kaliks zarımsı; huni şeklinde, oldukça genişleyen yuvarlak loplara sahip
 3. Yapraklar pinnatisekt; petiolde uzun eglandular kirpiksi tüyler mevcut
 4. Gövde eglandular-piloz, korolla c. 25 mm'den kısa
 5. Gövde yatık, c. 20 cm; kaliks meyvede yeşil **36. haussknechtii**
 5. Gövde dik, c. 50 cm; kaliks meyvede morumsu **41. hydrangea**
 4. Gövde glandular villöz, korolla c. 30 mm'den uzun
 6. Pinnat yaprağın terminal segmenti linear-oblong, pinnat yaprak 3-5 lateral segmente sahip **39. blepharochlaena**
 6. Pinnat yaprağın terminal segmenti genişçe oblong, pinnat yaprak (basit) 1-2 lateral segmente sahip **16. anatolica**
 3. Yapraklar basit (nadiren 1-2 lateral lop mevcut); petiolde uzun kirpiksi tüyler yok
 7. Yarı çalımsı; gövdenin alt kısmı odunsu, kaliks meyvede 35 mm'e kadar uzayabilir
 8. Yapraklar dar oblong, tabanda belirgin attenuat **46. sericeo-tomentosa**
 8. Yapraklar oblongdan ovat-oblonga, tabanda yuvarlak veya kalpsi
 9. Çiçekler beyaz; brakte ve kaliksler açık sarı-yeşil **45. kronenburgii**
 9. Çiçekler açık pembeden menekşe mavisine; brakte ve kaliks yeşilden morumsu renge doğru
 10. Gövde 130 cm'e kadar uzar; kaliks meyvede c. 15 mm; brakteler düşücü **40. pomifera**
 10. Gövde 60 cm'e kadar uzar, kaliks meyvede 15-25 (-45) mm; brakteler kalıcı

11. Bitkinin tüy örtüsü yoğun beyaz lanat; çiçek durumu meyvede yoğun; korolla c. 15-20 mm **44. *pseudeuphratica***

11. Bitkinin tüy örtüsü glabrözden, pilöz, villöz tüylüye kadar değişir; çiçek durumu meyvede gevşek; korolla c. 25-35 mm

12. Petiol 2-5 (-6) mm; yapraklar elliptik ve daima 1 çift lateral segmente sahip; genellikle glabröz-pilöz **43. *cerino-pruinosa***

12. Petiol (8-) 10-45 mm; yapraklar ovat-oblong ve nadiren 1 çift lateral segmente sahip; daima pilözden villöz tüylüye doğru

42. *euphratica*

7. Otsu tabanda odunsu bitkiler; meyvede kaliks 28 mm'e kadar uzar

13. Korolla 27-33 mm; gövdeler glandular pilöz veya eglandular villöz **37. *cadmica***

13. Korolla 15-22 mm; gövdeler eglandular dallanmış veya yıldızsı tüylere sahip

14. Kaliks genellikle yeşil; gövde dallanmış veya yıldızsı tüylü

48. *cryptantha*

14. Kaliks genellikle morumsu; gövde glabröz, glandular veya yıldızsı tüylü

15. Korolla 10-18 mm; pedisel 1-5 mm

47. *multicaulis*

15. Korolla 23-25 mm; pedisel 6-7 mm

49. *aytachii*

2. Meyvede kaliks zarımsı değil, kalın yapıda, şekli tüpsüden huni şekline doğru değişir, kaliks loplari dişli

16. Stamenlerin konnektifleri filamente eşit veya kısa; üst teka alt tekadan daha çok gelişmiş, alt teka fertil polen taşıyabilir (Stamen tip A); korollanın üst dudağı düz ve korolla tüpünde tüy halkası (annulat) mevcut

17. Yapraklar basit yada üç loplu

18. Gövdeler yukarıda glabröz veya subglabröz tüylü

19. Pedisel c. 15-30 mm; yapraklar dar oblong, 4-7 x 0.2-2 cm

2. *divaricata*

19. Pedisel c. 1.5- 7 mm; yapraklar oblong ovat, 1.4-13.5 x 0.6-6 cm
20. Kaliks 12-16 mm; yaprakların tabanı kuneat **6. aramiensis**
20. Kaliks 6-8 mm; yaprakların tabanı kalpsi veya yuvarlak **3. aucheri**
18. Gövdeler yukarıda pilözden villöz tüylüye kadar
21. Brakteler zarımsı ve belirgin damarlı, yeşilimsi beyaz, glandular villöz tüylü; 30-40 x 15-20 mm **8. macrochlamys**
21. Brakteler zarımsı değil, otsu, yoğun tüy örtüsüne sahip
22. Çiçek durumu panikül, birkaç çiçekli, yapraklı; vertisillatlarda 1-2 çiçekli; üst yaprak koltuklarında pedinkullu **7. kurdica**
22. Çiçek durumu panikula değil, yapraksız; vertisillatlarda 2-10 çiçekli, pedinkul yok
23. Yapraklar genellikle tabanda; çiçekli gövdeler 35 cm'e kadar uzar, gövdenin aşağısında glandular tüylü
24. Kaliks meyvede oldukça genişler ve dışa doğru açılır, üst dudak düz **37. cadmica**
24. Kaliks meyvede çok az genişler, üst dudak belirgin 3 dişli **38. smyrnaea**
23. Yapraklar gövde üzerinde dağılmıştır; çiçekli gövdelerin boyu 100-120 cm'e kadar ulaşabilir; gövdenin aşağısında eglandular tüylü
25. Çalı; kaliks c. 9-10 mm; pedisel c. 2-3 mm; gövdede gal bulunabilir **4. fruticosa**
25. Otsu; kaliks c. 12-16 mm, pedisel c. 5-10 mm; gal görülmez **5. tomentosa**
17. Yapraklar pinnatisekt veya trisekt
26. Yaprığın terminal segmenti genişçe oblongdan ovat doğru; petiolde göze çarpan kirpiksi tüyler yok
27. Brakte veya floral yapraklar kaliksdan bariz uzun
28. Gövde tüyleri tamamen eglandular **14. reeseana**
28. Gövde tüyleri glandular ve eglandular tüylü (nadiren glabröz)

29. Gövdede uzun yayılan eglandular tüyler var (nadiren glabröz);
kaliks meyvede (15) 20-25 mm **15. trichoclada**

29. Gövdede uzun yayılan eglandular tüyler bazen var veya yok;
kaliks meyvede c. 16 mm **13. bracteata**

27. Brakte veya floral yapraklar kaliksle aynı veya daha kısa

30. Vertisillatlar 1-2 çiçekli

31. Otsu; gövde tamamen yoğun glandular villöz tüylü, 15 cm
kadar uzar; kaliks tüpsü c. 18-20 mm **35. quezelii**

31. Çalı; gövdenin üst kısmı glabröz, 30-130 cm; kaliks çansı
şekilde ve c. 6-8 mm **3. aucheri**

30. Vertisillatlar 2-10 çiçekli

32. Gövdeler aşağıda glabröz

33. Korolla morumsu-mavi alt dudakta beyaz benek mevcut

11. pilifera

33. Korolla sarı veya beyaz

34. Yaprığın terminal segmenti 1.6-6.5 x 0.9-2 cm

16. anatolica

34. Yaprığın terminal segmenti 8-12 x 5-8 cm **9. tigrina**

32. Gövdeler aşağıda ve yukarıda glandular villöz

35. Çalı; kaliks c. 9 mm; yapraklar eglandular
tomentozdan velutinöz tüylüye kadar değişken **4. fruticosa**

35. Otsu; kaliks (8) 12-20 mm, yapraklar glandular pilöz
tüylü

36. Kaliks urseolat; pedisel 12-15 (20) mm; korolla 25-
30 mm **12. pinnata**

36. Kaliks ovat; pedisel 3-5 mm; korolla (20) 30-40 mm

10. recognita

26. Yaprığın terminal segmenti linear-oblong veya kısa obovat-kuneat;
petiolde sıklıkla dikkat çeken uzun kirpiksi tüyler mevcut

37. Korolla sarı yada sarımsı-beyaz

38. Gövde glabröz veya çok seyrek tüylü

39. Yapraklar glabröz veya glaukoz **17. cedronella**
39. Yapraklar piloz tüylü
40. Gövdeler dik; yapraklarda 1 çift lateral segment var, yaprak kenarı düz, kaliksde glandular tüyler var **34. ballsiana**
40. Gövdeler tabanda meyilli sonra yukarıya doğru dikleşir; yapraklarda 2-3 (4) çift lateral segment var, yaprak kenarı testere dişli; kaliksde glandular tüyler yok **33. suffruticosa**
38. Gövde pilozdan villöze kadar tüylü
41. Yapraklar yoğun glandular tüylü **18. adenophylla**
41. Yapraklar glandular tüylü değil
42. Gövde dik **19. potentillifolia**
42. Gövde toprak üzerinde yatık **20. nydeggeri**
37. Korolla beyaz, pembe, menekşe rengi veya mavi
43. Kısa, küme teşkil eden yarı-çalımsı bitkiler
44. Yapraklar trifoliat veya trisekt
45. Korolla beyazdan açık menekşe rengine doğru, 10-15 mm **28. tchihatcheffii**
45. Korolla mavi alt dudakta beyaz benek mevcut, 15-20 mm **32. hedgeana**
44. Yapraklar pinnatisekt ve 2-4 çift lateral segmenti var
46. Korolla beyaz
47. Korolla 15-20 mm; çiçek durumu uçta kümelenmiş ovoid veya oblong başak şeklinde **28. tchihatcheffii**
47. Korolla 30-40 mm; çiçek durumu uzamış **31. pachystachys**
46. Korolla menekşe-mavisi, leylak rengi veya pembe (nadiren krem) **30. caespitosa**
43. Uzun, gövde tabanda meyilli sonradan dikleşir, çalımsı bitkiler
48. Çiçek durumunda vertisillatlar uçta kümelenmiş ovoid veya oblong başak şeklinde

49. Gövde hem aşağıda hem yukarıda eglandular; korolla 10-15 mm

28. tchihatcheffii

49. Gövdeler yukarıda glandular tüylü; korolla (20) 25-30 mm

29. heldreichiana

48. Çiçek durumunda vertisillatlar uzak veya uçta yakınlaşır

50. Gövdenin üst kısmı 6 köşeli, kaliks dişleri belirgin aristat, 12-15 mm, pedisel 5-20 mm

1. aristata

50. Gövde üst kısımda 4 köşeli veya yuvarlak, kaliks dişleri aristat değil, pedisel 1-5 mm

51. Gövdenin hem alt kısmındaki hemde üst kısmındaki tüyler antrors

52. İndumentum skabrit tüylü

24. wiedemannii

52. İndumentum yumuşak piloz tüylü

25. freyniana

51. Gövdenin hem alt kısmındaki hem de üst kısmındaki tüyler retrors

53. Yapraklar genellikle trisekt; korolla açık maviden koyu maviye doğru, alt dudakta beyaz benek mevcut

54. Kaliks çiçekte 6-12 mm; korolla 18-23 mm

26. pisidica

54. Kaliks çiçekte 11-16 mm; korolla (26) 30-40 mm

27. albimaculata

53. Yapraklar pinnatisekt; korolla pembeden menekşe rengine doğru

55. Kaliks huni şeklinde, üst dudak alt dudaktan bariz uzun, kaliks çok yoğun ve uzun eglandular villöz tüylerle kaplı

23. marashica

55. Kaliks çan şeklinde, kaliks dudakları az çok eşit, kaliksdeki tüyler pilozdan villöze doğru

56. Kaliks 7-11 mm; korolla 15-20 mm

22. huberi

56. Kaliks 10-15 mm; korolla 20-25 mm

21. rosifolia

16. Staminale konnektifler filamentten uzun, alt teka indirgenmiş; korollanın üst dudağı genellikle az çok falkat (şahin gagası gibi) veya değil; korolla tüpünde tüy halkası (annulat) genellikle yok veya var

57. Korollanın üst dudağı düz (falkat değil), korolla tüpünde annulat var; vertisillastlar 8-40 çiçekli; alt teka subulat şeklini almış (Stamen tip C)

58. Korollanın üst dudağı tabanda açıkça daralır; çiçekler 5-7 mm

59. Yapraklar linear-oblong; kaliks dişleri mukronat değil **96. russellii**

59. Yapraklar oblongdan ovata kadar değişik şekillerde; kaliks dişleri mukronat **95. verticillata**

58. Korollanın üst dudağı tabanda daralmaz; kaliks çiçekte c. 12 mm

97. napifolia

57. Korollanın üst dudağı az çok falkat, korolla tüpünde annulat yok; vertisillastlar 2-8 çiçekli; alt teka indirgenmiş ve genellikle dolabriform şeklinde bir doku halini almıştır (Stamen tip B)

60. Korolla boyu genellikle 20 mm'den uzun

61. Korolla tüpü düz boğaza doğru genişler, skuamulat durumu yok, ventrikoz veya değil

62. Yapraklar linear-lanseolat

63. Kaliks çiçekte c. 10 mm, brakteler genellikle kaliksdan kısa

52. hypargeia

63. Kaliks çiçekte 15-20 mm; brakteler genellikle kaliksdan uzun

53. montbretti

62. Yapraklar oblongdan geniş ovata kadar değişen şekillerde

64. Çiçekler beyaz veya leylak rengi; brakteler genişçe ovat, c. 15- 20 x 16-18 mm

65. Çiçekler açık leylakdan leylak rengine doğru; kaliks ve gövde morumsu **56. palaestina**

65. Çiçekler beyaz; kaliks ve gövdeler yeşil

66. Çiçekte kaliksin eni 4-5 mm; gövde aşağıda glabröz veya eglandular tüylü **55. macrosiphon**

66. Çiçekte kaliksin eni 6-7 mm; gövdenin aşağısı glandular piloz tüylü **54. spinosa**

64. Çiçekler sarı, menekşe veya pembe renkte; brakteler ovat, c. 8-10 x 6-7 mm

67. Çiçekler sarı; yapraklar basit, ovat-triangular, yaprak tabanı sagittat-hastat **84. glutinosa**

67. Çiçekler pembemsiden menekşe mavisine doğru; yapraklar basit veya lirat, genişçe ovat, yaprak tabanı kalpsi **83. forskahlei**

61. Korolla tüpü skuamulat, ventrikoz

68. Korollanın üst dudağı leylak renginde

69. Brakteler kaliksdan açıkça uzun **59. sclarea**

69. Brakteler kaliksdan uzun değil yada çok az

70. Korollanın alt dudağı koyu menekşe rengi ve benekler mevcut; kalisk uçta trunat; yapraklar en fazla 30 x 20 cm **82. indica**

70. Korollanın alt dudağı açık mavi, krem veya sarı

71. Kalisk genellikle morumsu, korollanın alt dudağı açık leylaktan menekşe rengine kadar değişir **77. cyanescens**

71. Kaliks yeşil; korollanın alt dudağı beyaz veya krem

72. Yapraklar oblong, serrat, genellikle gövde üzerinde dağılmış

60. chrysophylla

72. Yapraklar ovat, derin loplu serrat veya eroz, genellikle tabanda toplanmış **66. argentea**

68. Korollanın üst dudağı beyaz

73. Yapraklar linear, linear-lanseolat veya linear-oblong

74. Yapraklar c. 2-4 mm genişliğinde, dar linear **78. vermifolia**

74. Yapraklar c. 5-50 mm genişliğinde, linear veya linear oblong

75. Gövde bir kaç tane, korolla c. 20-25 mm (Doğu Anadolu)

64. atropatana

75. Gövde tek; korolla c. 25-35 mm (Güney Batı Anadolu)

63. chionantha

73. Yapraklar oblong, ovattan orbikular şekle doğru

76. Yaprığın alt yüzeyi glabröz, dikkat çekici glandular punktata; gövde skabroz **81. limbata**

76. Yaprığın alt yüzeyi pilozdan pannoz tüylüye doğru, glandular punktata tüyler yok veya çok az; gövdeler skabroz tüylü değil

77. Kaliks kısa papilloz veya glandular piloz tüylü; çiçek durumu narin veya değil

78. Yapraklar orbikular veya kordat

79. Kaliks 5-8 mm; korolla (14) 20-22 mm **79. cilicica**

79. Kaliks 7-12 mm; korolla (20) 25-30 mm **80. cassia**

78. Yapraklar oblongdan genişçe ovat şekle doğru, tabanda yuvarlak veya kalpsi şekilde **76. candidissima**

77. Kaliks uzun yayılmış glandular tüylere sahip; çiçek durumu sağlam

80. Kaliks kampanulat-infundibular, çiçekte 9-13 mm, meyvede 13-18 mm; brakteler c. 13-18 x 10-14 mm **68. xanthocheila**

80. Kaliks kampanulat, çiçekte 9-12 mm, meyvede 11-14 mm; brakteler 9-17 x 8-14 mm

81. Gövlerin tabanı lanat tüylü; yaprakların alt yüzeyi genelde lanat tüylü, loplu veya serrat **67. microstegia**

81. Gövde tabanı lanat tüylü değil; yapraklar seyrek lanat, yaprak kenarı derin serrat veya eroz **66. argentea**

60. Korollanın boyu genellikle 20 mm'den kısa

82. Çiçekler leylak, menekşe veya morumsu renkte

83. Korolla tüpü skuamulat

84. Brakteler açıkca kaliks'den uzun, 17-30 x 15-25 mm, az çok amplexikaul

85. Kaliks obtriangular; brakteler yeşil veya morumsu, piloz tüylü **74. poculata**

85. Kaliks tüpsü-infundibular; brakteler beyaz kanesent tüylü **75. odonthochlamys**

84. Brakteler kaliksle aynı boyda veya daha kısa, 15 x 12 mm'den kısa, amplexikaul değil

86. Çiçek durumu, brakteler ve kaliksler koyu menekşe rengi; kaliks dişleri subulat; gövde eglandular

87. Gövdeler c. 20 cm, gövdenin üst kısmında yoğun araknoid-ланат tüylü; yapraklar c. 7-9 mm genişliğinde **57. *eriphora***

87. Gövdeler c. 30-60 cm, gövdenin üst kısmı seyrek araknoid-piloz; yapraklar 8-40 mm veya daha fazla genişlikte **58. *brachyantha***

86. Çiçek durumu, brakteler ve kaliksler yeşil; kaliks dişleri akuminat veya dikensi; gövdeler glandular veya değil

88. Korollanın üst dudağı leylak-menekşe rengine alt dudağı sarı; en alt brakte yaprak benzeri **60. *chrysophylla***

88. Korollanın üst dudağı açık leylak rengine alt dudak beyaz veya sarı; en alt brakte yaprak benzeri değil

89. Yapraklar orbikular, pannoz tüylü

90. Gövdede yaklaşık 4 çift yaprak var; çiçek durumu bir kaç çiçekli ve çiçekler genellikle beyaz **79. *cilicica***

90. Gövde yaprakları bir kaç çift; çiçek durumunda çok çiçek var ve çiçekler genellikle açık leylak rengine **77. *cyanescens***

89. Yapraklar ovattan oblonga kadar değişik şekillerde, piloz, villöz veya pannoz

91. Gövdelerin aşağısı ve yukarısı eglandular-piloz

70. *yosgadensis*

91. Gövdelerin yukarısı glandular-pilozdan villöze doğru

92. Korolla 16-20 mm; yaprakların alt yüzeyi pilozdan lanat tüylüye kadar; kaliks dişleri kısa dikensi **77. *cyanescens***

92. Korolla 16 mmden kısa; yapraklar araknoidden sublanat tüylüye kadar; kaliks dişleri uzun dikensi

93. Korolla 12-16 mm, genellikle beyaz; brakteler 8-12 x 7-11 mm **69. *frigida***

93. Korolla 8-11 mm, genellikle morumsu; brakteler 6-18 x 6-8 mm **72. *modesta***

83. Korolla tüpü skuamulat değil

94. Çiçek durumu çiçeklenme zamanından önce sarkar; korolla loplari oldukça ayrık; gövde genellikle yapraksız **93. *nutans***
94. Çiçek durumu çiçeklenme durumundan önce dik; korolla loplari ayrık değil; gövde genellikle yapraklı
95. Brakteler dikkat çekici şekilde menekşe mavisi veya morumsu
96. Çiçek durumu, brakteler ve kaliksler koyu menekşe rengi; kaliks dişleri subulat; gövde eglandular
97. Gövde c. 20 cm, gövdenin üst kısmında yoğun araknoid-lanat tüylü; yapraklar c. 7-9 mm genişliğinde **57. *eriphora***
97. Gövdeler c. 30-60 cm, gövdenin üst kısmı seyrek araknoid-piloz; yapraklar 8-40 mm yada daha fazla genişlikte **58. *brachyantha***
96. Çiçek durumu, brakteler ve kaliksler yeşil; gövdeler glandular veya değil
98. Yapraklar sapsız; gövdeler villöz tüylü **90. *amplexicaulis***
98. Yapraklar saplı; gövde villöz tüylü **89. *nemorosa***
95. Brakteler yeşil veya açık morumsu
99. Yapraklar oblong
100. Gövde aşağıda ve yukarıda glandular-piloz **91. *adenocaulon***
100. Gövde aşağıda eglandular pilöz, yukarıda glandular pilöz, villöz veya eglandular
101. Gövdeler hem aşağıda hem de yukarıda eglandular; yaprak kenarı krenulat dişli **92. *dichroantha***
101. Gövdeler yukarıda glandular; yapraklar pinnatifitten düz kenarlıya kadar değişen şekillerde **94. *verbenaca***
99. Yapraklar ovat-oblongdan geniş ovat şekline kadar değişik şekillerde
102. Yapraklar etli, sulu, yaprak kenarı subentire (tuzcul ortamlarda yetişir) **88. *halophila***

102. Yapraklar etli veya sulu değil, yaprak kenarı subentire'dan eroz, pinnatifit şekle kadar değişir (tuzcul olmayan ortamlarda yetişir)

103. Kaliks 5-7 mm; gövdeler genellikle 30 cm'den kısa **94. *verbenaca***

103. Kaliks 6-10 mm; gövdeler 30-100 cm **86. *virgata***

82. Çiçekler beyaz, sarı veya krem

104. Yapraklar pinnatifit ve yayılan linear segmentlere sahip; iki yıllık; korolla genellikle sülfür sarısı, nadiren üst dudak leylak renginde

62. *ceratophylla*

104. Yapraklar pinnatifit değil; çok yıllıklar nadiren iki yıllık

105. Çiçek durumu kandelabriform (şamdan şeklinde); gövde eglandular lanat; iki yıllık veya çok yıllıklar

106. Yapraklar ovat-elliptikten oblong şekle kadar değişir, 10-31 x 5-9 cm, yaprak kenarı eroz; korollanın üst dudağı 7-9 mm

61. *aethiopis*

106. Yapraklar oblong (nadiren ovat-oblong), 2.5-7.5 x 1-2.5 cm, krenulat serrulat, korollanın üst dudağı 3.5-4.2 mm **71. *ekimiana***

105. Çiçek durumu kandelabriform (şamdan şeklinde) değil; gövde pilöz, villöz tüylü; çok yıllık

107. Stamenler bariz bir şekilde korollanın üst dudağından dışarı çıkmıştır **85. *staminea***

107. Stamenler korollanın üst dudağından dışarıya çıkmaz

108. Pediseller 7-12 mm

65. *longipedicellata*

108. Pedisel 5 mm'den kısa

109. Yapraklar ovat, kordat, serrulat; korolla c. 10 mm

51. *syriaca*

109. Yapraklar oblong, genişçe ovat veya orbikular, kordat, kuneat, krenulatdan eroz; korolla 8-20 mm

110. Yapraklar orbikular

79. *cilicica*

110. Yapraklar oblongdan geniş ovat şekilde

111. Kaliksin üst dudağı çiçekte bisulkat, meyvede geriye kıvrılır **87. *virgata***

111. Kaliksin üst dudağı çiçekte bisulkat değil, meyvede geriye kıvrılmaz

112. Brakteler amplexikaul, kaliksi içine alır, 17-45 x 13-25 mm

113. Kaliks obtriangular; brakteler yeşil **74. poculata**

113. Kaliks tubular-infundibular, iki dudaklı; brakteler beyaz kanesent tüylü **75. odontochlamys**

112. Brakteler amplexikaul değil, brakteler kaliksdan kısa veya çok az uzun, 5-17 x 6-14 mm

114. Yaprak yoğun lanat tüylü

115. Korolla 17-20 mm; üst dudak belirgin falkat **67. microstegia**

115. Korolla 7-11 mm, üst dudak az çok falkat **71. ekimiana**

114. Yapraklar lanat tüylü değil

116. Gövdeler yukarıda ve aşağıda eglandular; kaliks eglandular

70. yosgadensis

116. Gövdeler yukarıda glandular; kaliks glandular tüylü

117. Gövdenin üst kısmında çok sayıda eglandular villöz tüy var; brakteler 12-17x10-14 mm; korolla 14-16 mm **73. tobeyi**

117. Gövdenin üst kısmında eglandular villöz tüyler yok; brakteler 8-18 x 6-11 mm; korolla 8-16 mm

118. Korolla 8-11 mm, mor; brakteler 6-18 x 6-7.5 mm

72. modesta

118. Korolla 12-16 mm, beyaz veya açık leylak; brakteler 8-12 x 7-11 mm **69. frigida**

2.1.4. *Salvia fruticosa* Mill. Türü

Halk arasında “dağ elması, elmaotu”¹⁰ olarak bilinen türün sinonimleri *Salvia triloba* L. ve *Salvia libanotica* Boiss. & Gaill.’dir. Yaklaşık 0.5-1.5 m boyunda çok senelik bir türdür. Yapraklar basit, oblong-lanseolat, küt, 2-5 cm uzunluğunda, sık tüylü, grimsi-yeşil renktedir. Genellikle yaprağın dip kısmında 2 küçük kulakçık bulunur. Bu nedenle yaprak laminası 3 parçadan ibaret görünür. Çiçek durumu 15 cm boyunda ve yapışkandır. Kaliks genellikle morumsu renkte, 0.8 cm boyunda, 2 dudaklı, üst dudak daha kısa ve 3 dişlidir. Korolla leylak, nadiren beyaz renklidir, kaliksten 2-3 kat daha uzundur.³



Resim 2: *Salvia fruticosa* Mill.

2.2. Fitokimyasal Bölüm

Salvia türleri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar, cinsin mono-, di-, triterpenler, flavonoidler ve fenolik asitler yönünden oldukça zengin olduğunu göstermiştir. *Salvia* türlerinden antosiyanin, flavonoid, lignan yapısında bileşikler de izole edilmiştir. Polisakkaritler, lektinler, steroller, alkaloidler ve aromatik bileşikler *Salvia* türlerinin ihtiva ettiği diğer bileşik grupları arasında yer almaktadır. *Salvia* cinsine ait türlerden elde edilen uçucu yağların pek çoğunun bileşimi de çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. *Salvia* türlerinden izole edilen çeşitli kimyasal yapıdaki bileşikler ve uçucu yağların bileşimi ile ilgili ayrıntılı literatür bilgisi, Anabilim Dalımız'da yapılan en son tez çalışmalarından birinde* (Mayıs 2009) verildiği için burada tekrar bahsedilmemiştir. İzolasyon çalışmalarını üzerinde yürüttüğümüz *S. fruticosa* Mill. türü ile ilgili fitokimyasal çalışmalardan ise kısaca bahsedilecektir.

2.2.1. *Salvia fruticosa* türü üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar

Türden hareketle hazırlanan metanollü ekstreden diterpen yapısında trilobik asit ve trilobiol¹¹, köklerinden trilobinol, trilobinon, ferruginol, horminon, 7 α -asetilroyleanon, 6 β -hidroksiroyleanon, virgatal, kriptanol¹², royleanon, 7 α -asetoksiroyleanon ve sugiol¹³ izole edilmiştir. Türün ihtiva ettiği fenolik bileşikler ise rosmarinik asit, luteolin, apigenin, kersetin¹⁴, 8-metoksi-genistein 7-O- α -L-ramnozid 4'-O- β -D-glukozit, apigenin 7-glukozit ve 7-glukuronit, 6-metoksi-apigenin, 6-metoksi-luteolin, krizoteriyol 7-glukuronit, 6,8-di-C-glukozil-apigenin, luteolin 7-diglukozit, luteolin 7-glukuronit-3'-glukozit, 6-hidroksi luteolin 6,3'-dimetil eter, viteksin, izo-viteksin, ferulik asit ve klorojenik asittir.^{15,16}

Türkiye’de yetişen *S. fruticosa* türünden elde edilen uçucu yağın ana bileşenleri olarak 1,8-sineol, kafur, β -karyofillen ve borneol¹⁷ bulunmuştur. Yunanistan’da yetişen örneklerden elde edilen uçucu yağda ise bulunan bileşenler 1,8-sineol, kafur, α -tuyon, β -tuyon, α -terpineol, bornil asetat ve linalol asetat^{18,19} şeklindedir.

* Baki E. Türkiye’de Adaçayı Olarak Satılan Bitkiler Üzerinde Fitoterapi Yönünden Araştırmalar. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi;2009

2.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

2.3.1. *Salvia* Türlerinin Alzheimer Hastalığında Kullanılışına Ait Çalışmalar

Alzheimer hastalığı (AH) ve antikolinesterazlar

AH özellikle yaşlı nüfusu etkileyen, ilerleyici, nörodejeneratif bir hastalıktır. Günümüzde 65 yaşın üstünde görülen bunamaların %50-60'ını Alzheimer tipi demans teşkil etmektedir.²⁰

AH'nın karakteristik semptomları arasında hafıza kaybı en belirgin olanıdır. Hastalığın ilerleyen evrelerinde ise huzursuzluk, ruhsal denge bozuklukları gibi davranış problemleri yanında konuşma problemleri ve depresyonun da eşlik ettiği görülür.²¹

Hastalığın merkezi sinir sisteminde oluşturduğu patolojik özelliklere bakıldığında; nörofibriller düğümler, senil plaklar, oksidatif ve enflamatuvar süreçler, nörotransmitter iletim bozuklukları ve nöronal kayıplar görülmektedir. Hafıza kaybı ile ilişkilendirilen nöropatolojik bir durum olan kolinerjik eksiklik hastalığın seyrinde önemli rol oynamaktadır.²² Bu nedenle kolinerjik fonksiyonu arttırmak AH'nın semptomatik tedavisinde kullanılacak ilaçlar için en akılcı hedef haline gelmiştir. Dolayısıyla hastalıkta kolinerjik fonksiyonu arttırmak için kolinerjik reseptörlerin stimüle edilmesini veya asetilkolin (ACh) adlı nörotransmitteri hidroliz eden asetilkolinesteraz (AChE) enziminin inhibe edilerek nöronal sinaptik aralığa salınan ACh miktarının arttırılmasını amaçlayan tedavi stratejileri geliştirilmiştir.²³

AChE inhibitörleri AH dışında, myastenia gravis ve glokom tedavisinde de kullanılmaktadır. Myastenia gravis, nöromüsküler iletimin

düzensizliğinden kaynaklanan bir kas hastalığıdır. Hastalık bitkinlikle karakterize olup nedenleri arasında ACh reseptör proteinine karşı antikor oluşması, buna bağlı olarak da kas motor sinir aksonunun, çizgili kas içinde sonlanan uç kısmında reseptör sayısında azalma oluşması bulunmaktadır. Sonuç olarak kas lifleri sinir impulslarına cevap veremez hale gelir ve kasları etkileyen bir bitkinlik gelişir. AChE inhibitörleri bu hastalıkta semptomatik tedavi sağlamaktadır.²⁴

Glokom hastalığında ise göz içi basıncı artmaktadır. Artan göz içi basıncını düşürmek için dolaylı parasempatometik etkili oküler antikolinesterazlar kullanılmaktadır.²⁵ Fakat çok etkili bir ilaç grubu olmalarına karşılık oküler ve sistemik yan etkileri belirgin olduğundan glokomun tıbbi tedavisinde günümüzdeki kullanılışları sınırlıdır.

AH'nın tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından sadece AChE inhibitörleri ve *N*-metil *D*-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olan memantin ilaç olarak onaylanmıştır.²² Ancak AH'nın patogenezi ile ilişkili oldukları düşünülen selejilin, E vitamini, östrojen ve antienflamatuvar ilaçlar üzerinde de araştırmalar devam etmektedir.

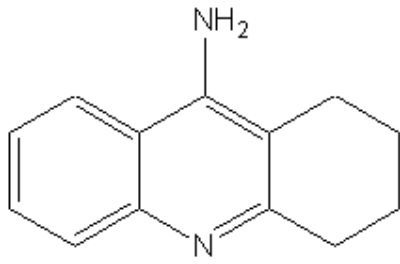
“Kalabar baklası” olarak bilinen *Physostigma venenosum* (Fabaceae) adlı bitkiden elde edilen bir alkaloid olan fizostigminden sonra, ilk geliştirilen sentetik kaynaklı AChE inhibitörü ilaç takrin'dir (Şekil 1). Fakat kullanımı hepatotoksitesi nedeniyle kısıtlıdır. Ayrıca rivastigmin, donepezil ve galantamin gibi piyasada mevcut daha yeni AChE inhibitörü ilaçlar nedeniyle takrin kullanımı oldukça azalmıştır.²³

Galantamin, Amaryllidaceae familyasından Avrupa'da yetişen *Galanthus nivalis* L. ve *Narcissus* spp. bitkileri ile Çin'de tıbbi bir bitki olan

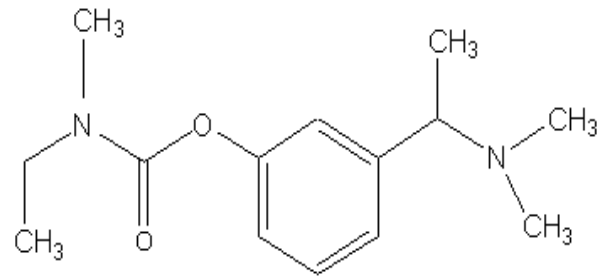
Lycoris radiata Herb. bitkisinde bulunan AChE inhibitör özellik gösteren bir alkaloittir (Şekil 1). Bu bileşik kompetitif ve selektif AChE inhibitörü olup, donepezil ve rivastigmin gibi beyine selektif özellik gösterir. Yarılanma ömrü 5-6 saat arasında olup sitokrom P450 enzimi ile metabolize olmaktadır. Klinik çalışmalarda, hepatotoksisiteye yol açmadığı gösterilmiştir.^{22,26}

Diğer bir alkaloit ise, *Huperzia serrata* (sin. *Lycopodium serratum*, Lycopodiaceae) bitkisinden elde edilen Huperzin A'dır (Şekil 1). Alzheimer hastalarının hafıza ve davranışlarında iyileşme sağladığına dair birçok çalışma bulunmaktadır. Ayrıca AChE'a bütirilkolinesterazdan (BChE) daha selektif olduğu ve sentetik AChE inhibitörlerine göre toksisitesinin daha az olduğu saptanmıştır.^{22,23} Huperzin A ve *H. serrata* ekstreleri taşıyan, hafıza kayıpları ve mental hasarlar için gıda desteği olarak satılan pek çok preparat piyasada mevcuttur. ABD'de Huperzin A'nın AH'nda kullanımı için Faz II çalışmaları sürdürülmektedir.²⁷

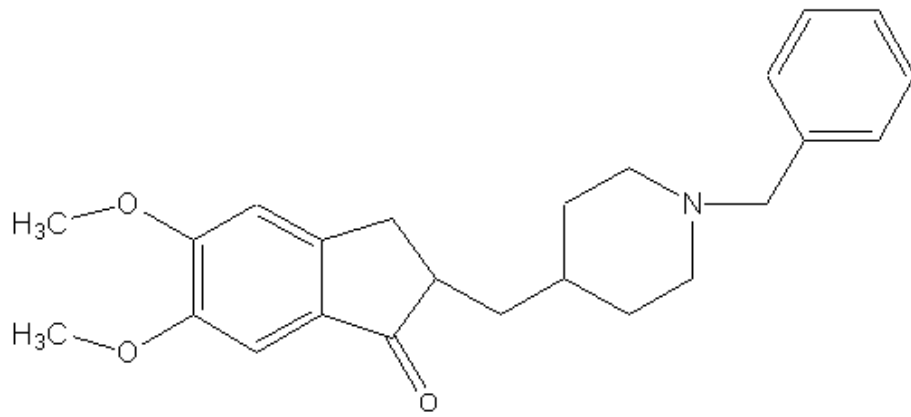
Salvia türleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda, AChE enzimini inhibe ettiği bildirilen terpenik yapıdaki bazı bileşiklere örnekler Şekil 2'de verilmektedir. Bu çalışmalar ile ilgili ayrıntılı bilgiye "Biyolojik Aktivite Bölümü"nde yer verilecektir.



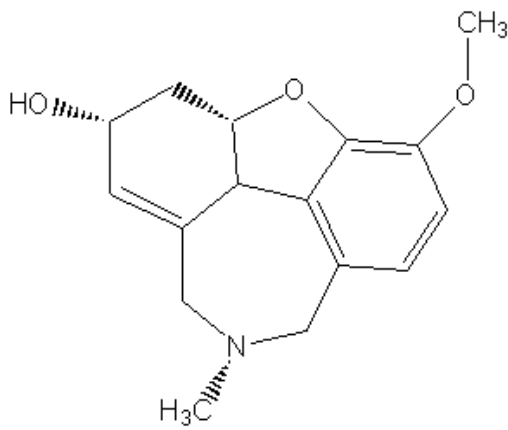
Takrin



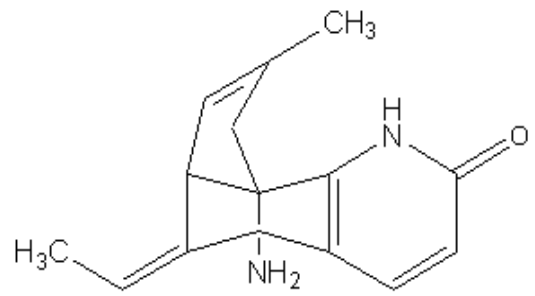
Rivastigmin



Donepezil

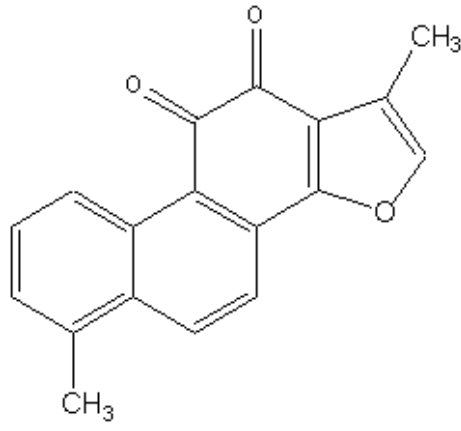


Galantamin

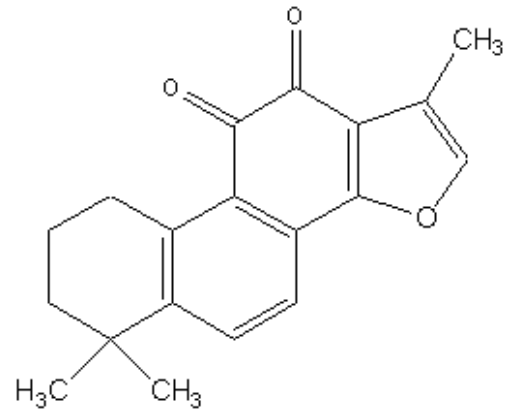


Huperzin-A

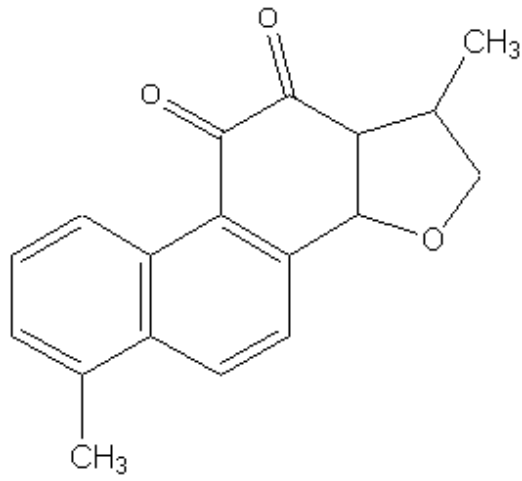
Şekil 1: İlaç olarak kullanılan (takrin, rivastigmin, donepezil, galantamin) ve ilaç adayı olan (huperzin A) AChE inhibitörü bileşikler



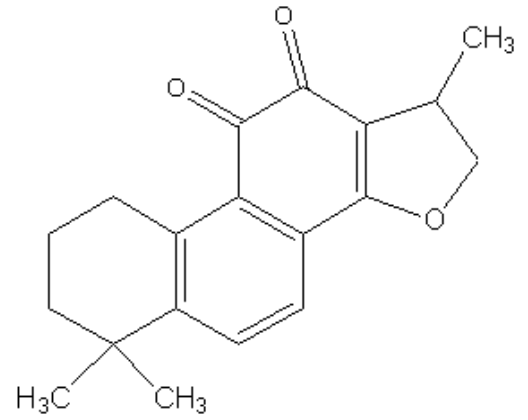
Tanşınon I



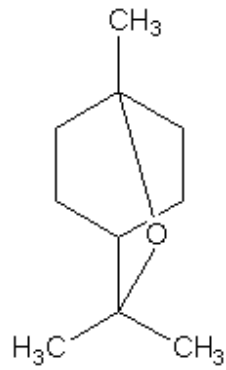
Tanşınon IIA



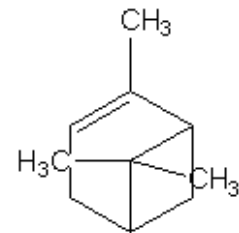
Dihidrotanşınon



Kriptotanşınon



1,8-Sineol



α- Pinen

Şekil 2: *Salvia* türlerinde bulunan terpen yapısında AChE inhibitörü bazı bileşikler

Tablo 1’de verdiğimiz örnekler de göz önüne alındığında;²⁸ doğal kaynakların ve özellikle bitkilerin potansiyel AChE inhibitör etkili bileşikler için iyi bir kaynak olması, bilim adamlarını bitkiler üzerinde yoğun araştırma yapmaya yöneltmiştir. Dolayısıyla *Salvia* türlerinin de unutkanlık ile ilgili rahatsızlıklarda geleneksel kullanımına dair kayıtlar bulunması ^{4,28,29} bu çalışmalara kaynak oluşturmuştur.

Tablo 1: Bitkisel kaynaklı kolinerjik ilaçlar

Kolinesteraz inhibitörleri	Fizostigmin Galantamin Huperzin	<i>Physostigma venenosa</i> <i>Galanthus nivalis</i> <i>Narcissus pseudonarcissus</i> <i>Huperzia serrata</i>
Muskarinik agonistler	Arekolin Pilocarpin Muskarin	<i>Areca catechu</i> <i>Pilocarpus jaborandi</i> <i>Amanita muscaria</i>
Muskarinik antagonistler	Atropin Hiosiyamin Skopolamin	<i>Atropa belladonna</i> <i>Hyoscamus niger</i> <i>Mandragora officinarum</i> <i>Datura</i> türleri <i>Scopalia carniolica</i>
Nikotinik agonistler	Nikotin Lobelin Sitizin	<i>Nicotiniana tabacum</i> <i>Lobelia inflata</i> <i>Laburnum anagyroides</i>
Nikotinik antagonistler	Tubokürarin Sparteın Dihidro-β-eritroidin Metillikakonitin	<i>Chondrodendron tomentosum</i> <i>Cytisus scoparius</i> <i>Erythrina</i> türleri <i>Delphinium brownii</i>

In vitro çalışmalar

Yapılan bir çalışmada⁴, hafıza geliştirici özellikleri ile bilinen üç bitkinin ekstreleri (*Rosmarinus officinalis*, *Salvia officinalis*, *Melissa officinalis*) AChE'ı inhibe edip etmediklerini anlamak için insan beyin homojenatına uygulanmış ve *S. officinalis*'in etanollü ekstresinin enzimi konsantrasyona bağlı olarak inhibe ettiği gözlenmiştir. Uçucu yağda 0.07 µg/ml, taze bitkide ise 1.5 mg/ml konsantrasyonda % 50 enzim inhibisyonu saptanmıştır. Ancak aynı bitkiden hazırlanan alkaloit ekstresi ve bitkinin bileşiminde bulunan tuyen, kafeik asit, sineol, kafur ve borneol incelendiğinde; enzim inhibisyonu gözlenmemiştir. Substrat konsantrasyonu artırıldığında uçucu yağ daha düşük inhibisyon göstermiştir ki bu da inhibisyonun kompetitif olduğuna işaret etmekte ve sinaptik ACh miktarı AH'ndaki gibi düşük olduğunda inhibisyon daha etkili olmaktadır. Avrupa'da halk arasında hafıza güçlendirici olarak kullanıldığı bildirilen *S. lavandulaefolia*'nın uçucu yağı ve gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GK-KS) ile yağın bileşiminde bulunduğu saptanan (+)- α -pinen, α - ve β -terpineol, sitronellal, γ -terpinen, *R*-(+)-limonen, 1,8-sineol, 1*R*-(+)-kafur, linalol, 1*S*-(-)- β -pinen ve geraniol adlı monoterpenler ile *S. officinalis* uçucu yağının AChE inhibitör aktivitesi, insan eritrosit AChE'ında spektrofotometrik Ellman yöntemi ile ölçülmüştür. Sonuç olarak; *S. lavandulaefolia* ile *S. officinalis* uçucu yağının yanında; kafur, 1,8-sineol ve α -pinen'in konsantrasyona bağlı inhibisyon yaptığı bulunmuştur. Referans olarak kullanılan fizostigmin ve takrin ile karşılaştırıldığında, en aktif monoterpenlerin 1,8-sineol (IC₅₀= 0.67 mM) ve α -pinen (IC₅₀= 0.63 mM) olduğu saptanmıştır. Bu bulgular inhibisyonun uçucu yağın bileşimindeki terpenlerden sadece birine ait olmadığını, bileşenler arasındaki sinerjik etki ile oluştuğunu desteklemektedir.³⁰ *S. lavandulaefolia* uçucu yağının yapısında bulunan AChE aktiviteye sahip terpenlerin (1,8-sineol, kafur, α -pinen, β -pinen, borneol, karyofillen oksit, linalol ve bornil asetat) sinerjistik ve antagonistik etkileri incelendiğinde, inhibisyonun bu bileşenler arasında

hem sinerjistik hem antagonistik cevaplar oluşturan karmaşık bir ilişki ile ortaya çıktığı belirlenmiştir.⁶ Aynı grubun yaptığı bir başka çalışmada; *S. fruticosa*, *S. lavandulaefolia*, *S. officinalis* ve *S. officinalis* var. *purpurea* bitkilerinden elde edilen uçucu yağların anti-AChE ve anti-BChE aktiviteleri yine Ellman yöntemi ile *in vitro* incelenmiştir. *S. fruticosa* ve *S. officinalis* var. *purpurea* bitkilerinin uçucu yağı zamana bağlı olarak artan BChE inhibitör aktivite göstermiştir. IC₅₀ değerleri deneyin başlangıcından 5 dakika sonra 0.15±0.007 ve 0.14±0.007 mg/ml iken, 90 dakikalık inkübasyon sonunda 0.035±0.016 ve 0.06±0.018'ya gerilemiştir. Bu bitkilerin uçucu yağı iki kolinerjik enzime karşı, (*S. officinalis* var. *purpurea*'nıniki daha düşük olmasına rağmen) zamana bağımlı inhibisyon göstermiştir. Uçucu yağın yapısında bulunan bileşenlerin aktivitelerine bakıldığında ise etkinin tek bir bileşikten kaynaklanmadığı, sinerjik bir etkinin olduğu sonucuna varılmıştır.³¹

Çin tıbbında serebrovasküler hastalıklar ve merkezi sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde uzun yıllardır kullanılan *S. miltiorrhiza* bitkisinin kurutulmuş kökleri üzerinde de benzer çalışmalar mevcuttur. Örneğin asetonlu ekstreden elde edilen ve AChE inhibisyonu yapan bileşiklerin belirlenmesine yönelik bir çalışmada, modifiye Ellman yöntemi uygulanmış ve inhibisyon yapan dihidrotanşinon, kriptotanşinon, tanşinon I ve tanşinon IIA isimli dört adet bileşik izole edilmiştir. Dihidrotanşinon ve kriptotanşinon'un inhibitör aktivitelerinin konsantrasyon bağımlı olduğu görülmüş, bu iki bileşiğin ekstredeki inhibitör etkiden sorumlu başlıca bileşikler olduğu Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (YBSK) analizi ile tespit edilmiştir.³² Aynı bitkinin kökleri, Çin geleneksel tıbbında uykusuzluk ve beyin rahatsızlıkları tedavisinde kullanılan bitkilerin anti-AChE etkilerinin araştırıldığı bir başka çalışmada da incelenmiştir. İnhibitör aktivite Ellman yöntemi kullanılarak araştırılmış ve IC₅₀ değerleri bitkinin sulu ekstresinde 50 µg/ml, etanollü ekstresinde ise 5 µg/ml olarak bulunmuştur. Bitkinin etanollü ekstresi en yüksek inhibisyona yol açmıştır.³³

Lübnan'da, halk tıbbında nörolojik rahatsızlıklara karşı kullanılan bitkilerin araştırıldığı bir çalışmada³⁴ *S. fruticosa*'nın etil asetatlı ekstresi AChE inhibitör aktivite deneyinde düşük etkinlik gösterirken, epilepsi hastalığının tedavisinde önemli rolü olan γ -amino bütirik asit (GABA_A) -benzodiazepin reseptör bölgesine orta derecede affinite göstermiştir.

Pakistan'dan toplanan ve geleneksel kullanımı olan *S. santolinifolia* bitkisinin kloroformlu ekstresinden Salvin A ve Salvin B adı verilen iki triterpen izole edilmiştir.³⁵ Bu triterpenlerin BChE inhibitör aktiviteleri Ellman yöntemi ile araştırılmıştır ve IC₅₀ değerleri sırasıyla 12.5±0.08 μ M ve 65.5±0.01 μ M bulunmuştur. Aynı çalışmada referans olarak kullanılan galantamin'in IC₅₀ değeri ise 8.7±0.01 μ M olarak hesaplanmıştır.

Portekiz'de yetişen endemik bir tür olan *S. sclareoides*'den hazırlanan asetonlu, etanollü, butanollü ve sulu ekstrelerin AChE ve BChE inhibisyonları 10, 500 ve 1000 μ g/ml konsantrasyonlarda Ellman yöntemi ile tayin edilmiştir.³⁶ Referans olarak kullanılan rivastigmin 10 μ g/ml konsantrasyonda AChE'ı inhibe edemezken, bütün ekstreler bu konsantrasyonda inhibisyon göstermişlerdir. Rivastigmin BChE'ı 10 μ g/ml konsantrasyonda inhibe ederken, asetonlu ve butanollü ekstreler 500 μ g/ml ve daha yüksek konsantrasyonlarda, etanollü ekstre ise 1000 μ g/ml konsantrasyonda inhibe etmiştir. Sulu ekstrede de BChE inhibisyonu gözlenmiştir.

Türkiye'de yetişen 14 *Salvia* türünden (*S. albimaculata*, *S. aucheri* var. *canescens*, *S. candidissima* subsp. *occidentalis*, *S. ceratophylla*, *S. cryptantha*, *S. cyanescens*, *S. frigida*, *S. forskahlei*, *S. halophila*, *S. migrostegia*, *S. multicaulis*, *S. sclarea*, *S. syriaca*, *S.*

verticillata subsp. *amasiaca*) hazırlanan petrol eterli, kloroformlu, etil asetatlı ve metanollü ekstrelerin *in vitro* AChE ve BChE inhibisyonları 0.2 ve 1.0 mg/ml konsantrasyonlarda Ellman yöntemi ile araştırılmıştır. En etkili AChE inhibisyonu; 1 mg/ml konsantrasyonda *S. albimaculata*'nın petrol eterli ekstresinde % 89.4, *S. cyanescens*'in kloroformlu ekstresinde % 80.2 olarak hesaplanmıştır. BChE inhibisyonları ise, *S. firigida*'nın etil asetat ekstresinin % 92.2, *S. migrostegia*'nın etil asetatlı ekstresinin % 89.6, *S. candidissima* subsp. *occidentalis*'in kloroformlu ekstresinin % 91.1, *S. ceratophylla*'nın kloroformlu ekstresinin % 91.3 ve *S. cyanescens*'in petrol eterli ekstresinin % 91.8 olarak bulunmuştur. Sonuçlara dayanarak AChE inhibitör etkinin *Salvia* türlerinden hazırlanan nonpolar ekstrelerde daha yüksek oranda gözlemlendiği bildirilmiştir.⁸

Kültürü yapılan bitkilerden hareketle elde edilen 19 uçucu yağın AChE ve BChE inhibitör aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmada organik ve kimyasal gübre kullanılarak yetiştirilen iki farklı *S. sclarea* ve organik gübre ile yetiştirilmiş *S. officinalis* de incelenmiştir.³⁷ Enzim inhibitör aktivite spektrofotometrik Ellman yöntemi ile 1.0 mg/ml konsantrasyonda araştırılmıştır. Sonuçlara göre; organik gübre ile yetiştirilen *S. sclarea* AChE inhibitör aktivite göstermemişken, BChE inhibisyonu ise % 76.0 ± 0.76 'dır. Kimyasal gübre ile yetiştirilen *S. sclarea*'nın ise AChE inhibisyonu % 11.96 ± 0.94 iken, BChE inhibisyonu % 45.1 ± 1.06 bulunmuştur. Organik gübre ile yetiştirilen *S. officinalis* % 63.8 AChE ve % 66.3 BChE inhibitör aktivite göstermiştir. Aynı çalışmada uçucu yağların yapısında bulunan bileşiklerin kolinesteraz inhibitör aktiviteleri de incelenmiş, bileşenlerin hiçbirisi tek başına uçucu yağlar kadar etkili bulunmamıştır.

Burdur'dan toplanan *S. potentillifolia* örneğinden hazırlanan etanollü ekstrenin, bu bitkiden elde edilen uçucu yağın ve uçucu yağın ana bileşimini oluşturan α -pinen ve β -pinen'in AChE ve BChE inhibisyonu 200 μ M konsantrasyonda incelenmiştir.³⁸ Uçucu yağ, BChE'a karşı % 65.7 ± 0.21

inhibisyon göstermiştir. AChE inhibisyonunda β -pinen etkisiz bulunmuş, α -pinen'in IC₅₀ değeri ise 86.2±0.96 μ M olarak hesaplanmıştır.

In vivo çalışmalar

Perry ve ark.³⁹ tarafından yapılan bir çalışmada, *S. lavandulaefolia*'nın uçucu yağı iki farklı dozda 5 gün boyunca sıçanlara oral yolla verilmiştir. Kolinesteraz aktivite, spesifik bir BChE inhibitörü olan tetraetilpirofosfat varlığında ve yokluğunda beynin üç farklı bölgesinde ölçülmüştür. Striatumda her iki doz ile, hippocampusta ise yüksek olan doz ile kolinesteraz aktivitede önemli düşüş görülmüştür. Kortekste ise yüksek dozda bile enzimin aktivitesinde önemli bir düşüş gözlenmemiştir. Sonuç olarak; *S. lavandulaefolia*'nın uçucu yağının kolinesterazı *in vitro* inhibe etmesinin yanında *in vivo* inhibe ettiği de kanıtlanmış ve bu sonuç bitkinin hafıza ile ilgili hastalıklarda geleneksel kullanımını açıklamaya yardımcı olmuştur.

Tanşınonlar, kardiyak hastalıkların tedavisinde kullanılan *S. miltiorrhiza* Bunge bitkisinin köklerinde bulunan diterpen yapısında bileşiklerdir. Tanşınon I, tanşınon IIA, kriptotanşınon ve 15,16-dihidrotanşınon I'in aralarında bulunduğu tanşınon türevlerinin öğrenme ve hafıza kaybında üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada⁴⁰, muskarinik antagonist olan skopolamin (1 mg/kg, *i.p.*) ile indüklenmiş farelerde pasif kaçınma testi uygulanmış ve takrin pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Tanşınon I (2 veya 4 mg/kg, *p.o.*), tanşınon IIA (10 veya 20 mg/kg, *p.o.*), kriptotanşınon (10 mg/kg, *p.o.*) ve 15,16-dihidrotanşınon (2 veya 4 mg/kg, *p.o.*) skopolamin ile indüklenmiş hafıza kaybında önemli ölçüde iyileşme sağlamıştır. Tanşınon I (2 mg/kg, *p.o.*) ve tanşınon IIA (10 veya 20 mg/kg, *p.o.*) diazepam ile indüklenmiş hafıza disfonksiyonlarını da geri çevirmiştir. Ek olarak kriptotanşınon ve 15,16-dihidrotanşınon I, AChE'ı 82 ve 25 μ M

IC₅₀ değeri ile inhibe etmiştir. Yapılan *ex vivo* çalışmalar ile AChE'nin aktivitesini kriptotaşınon 3 saat, 15,16-dihidrotanşınon I ise bir saat süreyle inhibe etmiştir. Bu sonuçlara dayanarak tanşınon türevlerinin hafıza kaybı tedavisinde kolinerjik sinyali arttırmalarına bağlı olarak yararlı olabileceği belirtilmiştir.

AH'nın, nöronal kayıp ve amiloid prekürsor proteinden (APP) türetilen 39-43 aminoasite sahip amiloid β -peptidin₁₋₄₀(A β ₁₋₄₀) önemli bileşenleri arasında bulunduğu ekstraselüler senil plaklar ile karakterize olduğu bilinmektedir. A β 'in hücresel hareketleri, AH'ında oluşan nöronal hücre kayıplarında ve hastalığın patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle tanşınon'un, sıçanların hippocampusuna enjekte edilen A β ile indüklenen nöropatolojik değişiklikler üzerine etkisi araştırılmıştır. 10 μ g A β ₁₋₄₀ hippocampusu enjekte edilmiş ve hippocampustaki AChE düzeyi histokimyasal olarak değerlendirilmiştir.⁴¹ A β ₁₋₄₀ enjekte edilen sıçanlar *S. miltiorrhiza*'nın aktif bileşiklerinden biri olan tanşınon ile muamele edilmiştir. Sonuç olarak AChE düzeyi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde azalmıştır. Tanşınon'un, hippocampusu A β ₁₋₄₀ enjeksiyonu ile indüklenen nöropatolojik değişimlerden koruduğu belirtilmiştir.

Bir başka çalışmada ise *S. fruticosa*, *Melissa officinalis*, ve *Teucrium polium* bitkilerinin *in vivo* antiamnezik etkileri ile *in vitro* AChE enzim inhibitör kapasiteleri araştırılmıştır.⁴² Skopolamin-indüklü antiamnezik aktivite farelerde pasif kaçınma testi ile tayin edilirken AChE etki spektrofotometrik Ellman yöntemi ile 0.25, 0.5, 1.0 ve 2.0 mg/ml konsantrasyonlarda ölçülmüştür. Antiamnezik aktivite deneyinde *S. fruticosa* 100, 200 ve 400 mg/kg dozda % 22.7, % 57.1 ve % 71.4 etki ile üç bitki arasında en etkili bulunmuştur. AChE inhibitör aktivite deneyinde ise ekstreler AChE'a karşı yakın inhibisyonlar göstermişlerdir.

Klinik alışmalar

Adaçayının hafıza üzerinde olumlu etkileri olan bir bitki olduğuna dair, geleneksel kayıt bulunmasına rağmen, bu etkisine yönelik yapılmış az sayıda klinik çalışma bulunmaktadır. Farmakokinetik özelliklere dayanarak, adaçayının genç yetişkin gönüllüler tarafından akut kullanımının hafızayı geliştirdiği ne sürülmektedir. Tildesley ve ark.²⁹ tarafından yapılan iki deneyde çift-kör, eşit, çapraz, plasebo-kontrollü yöntem uygulanmıştır. Yapılan ilk deneyde 20 gönüllüye 50, 100 ve 150 l dozlarda *S. lavandulaefolia*'nın ayek yağı ile karıştırılan standardize uçucu yağı ve plasebo verilmiştir. İkinci deneyde ise 24 gönüllüye *S. lavandulaefolia*'nın ayek yağı ile karıştırılan standardize uçucu yağı ve plasebo sadece 25 ve 50 l dozlarda verilmiştir. Ölçümler, "Hafıza İlaç Araştırmaları" bilgisayar kontrollü test sistemi ile tedaviden önce ve tedaviden 1, 2.5 ve 6 saat sonra yapılmıştır. İlk lmler hızlı ve gecikmiş kelime anımsamaları baz alınarak gerçekleştirilmiştir. Uçucu yağının 50 l'lik dozu iki çalışmada da hızlı kelime anımsanmasını önemli ölçüde geliştirmiştir. Aynı grubun yaptığı bir başka çalışmada ise yine *S. lavandulaefolia*'nın ruh hali ve idrak değişimine etkisi incelenmiş ve bitkinin uçucu yağı ve plasebo 25 ve 50 l dozlarda uygulanmış, fakat bu çalışmada farklı parametreleri iyileştirmiştir. Her iki doz da "hafıza hızı" parametresini geliştirmiştir. "İkincil hafıza" parametresi ise 25 l doz ile gelişme göstermiştir. Duygu hali sürekli değişim göstermekle birlikte 25 l doz ile sakinlik hali artmış, 50 l doz ile uyanıklık, sakinlik ve mutluluk hallerinde artış görülmüştür.⁴³ Bu bitkiden elde edilen uçucu yağının antikolinesteraz aktivitesi yanında AH'nın patogenezi ile ilişkili olan antioksidan, antienflamatuvar ve östrojenik etkileri farklı çalışmalarda *in-vitro* olarak araştırılmış,⁴⁴ deney sonuçlarında bahsi geçen aktiviteler zayıf ve orta düzeyde saptanmıştır.

S. officinalis ile 30 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan bir çalışmada, gönüllülere 300 ve 600 mg kurutulmuş *S. officinalis* yaprağı ve plasebo 3 gün boyunca verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre düşük dozda anksiyetede azalma, yüksek dozda ise uyanıklık, sakinlik ve mutluluk parametrelerinde artış gözlenmiştir.⁴⁵ Aynı bitkinin alkollü ekstresinin AH üzerine etkisinin araştırıldığı plasebo kontrollü klinik bir çalışmada; 65-80 yaş arasında 42 hasta yer almıştır. Çalışma Tahran'da (İran) Tıbbi Bitkiler Enstitüsü'nün belirlediği 3 ayrı merkezinde, 4 ay boyunca sabit dozda ekstre uygulanması ile yapılmıştır. Süre sonunda sonuçlar *S. officinalis* ekstresinin hafızada plaseboya göre önemli oranda iyileşme sağladığını göstermiştir. İki grup arasında saptanan yan etkiler açısından önemli fark bulunmamış ancak heyecan, plasebo grubunda daha yaygın görülmüştür.⁴⁶

Salvia türlerinin kolinerjik özelliklerine dayanarak yapılan bir başka klinik çalışmada standardize *S. officinalis* ekstresinin 65 yaş üstündeki kişilerin zihinsel performansları üzerine akut etkileri araştırılmıştır.⁴⁷ Bu çalışmada randomize, plasebo kontrollü, çift-kör, dengeli, çapraz yöntem uygulanmıştır. 20 gönüllü, 167, 333, 666 ve 1332 mg dozlarda ekstreyi ve plaseboyu almışlardır. Ölçümler "Hafıza İlaç Araştırmaları" bilgisayar kontrollü test sistemi ile tedaviden önce ve tedaviden 1, 2.5, 4 ve 6 saat sonra yapılmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında 333 mg dozda ekstre uygulanması her ölçümde ikincil hafıza performansını arttırmıştır. Aynı doz ve takip eden dozlar dikkatin toplammasını da geliştirmiştir.

2.3.2. *Salvia fruticosa* Türü Üzerinde Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Çeşitli *Salvia* türlerinin karın ağrısı, baş ağrısı ve bazı deri enfeksiyonlarına karşı kullanılmasının yanısıra, bitkinin en yaygın kullanımı soğuk algınlığına karşıdır. Adaçayı (*S. officinalis*) spazmolitik, antiseptik ve

astrenjan amaçla da kullanılmaktadır. Dünyada *Salvia* türlerinin halk arasında antibakteriyel, antidiyabetik ve antitümör amaçla da kullanımı da bildirilmiştir. *S. officinalis*, *S. lavandulaefolia* ve *S. miltiorrhiza* türlerinin hafıza ile ilgili hastalıklar, depresyon ve serebral iskemi üzerine yararlı etkileri bulunmaktadır. Türkiye’de yetişen *Salvia* türlerinden antibakteriyel, sitotoksik, antioksidan ve antitüberküloz etkiye sahip maddeler izole edilmiştir.³⁸ *S. fruticosa* ise Anadolu’da halk arasında gaz söktürücü, mideyi, ter kesici ve idrar arttırıcı, haricen yara iyi edici ve antiseptik olarak kullanılmaktadır.¹

Salvia türlerinin merkezi sinir sistemi üzerine olan çeşitli etkileri Tablo 2’de özetlenmiştir.⁴⁸

Tablo 2: *Salvia* türlerinin merkezi sinir sistemi üzerine etkileri, etkili ekstre ve bileşikleri

Bitki	Farmakolojik etki	Etkili ekstre-bileşik
<i>S. aegyptiaca</i>	Antinosiseptif, Antienflamatuvar, Antipiretik	Asetonlu ve metanollü ekstreleri
<i>S. aethiopis</i>	Antinosiseptif, Antienflamatuvar	Etiyopinon
<i>S. africana-lutea</i>	Antinosiseptif	Sulu ekstre
<i>S. divinorum</i>	Halusinojen	Salvinorin A
<i>S. guaranatica</i>	Sedatif, hipnotik	Sirsiliol
<i>S. haematodes</i>	Sedatif, Antikonvülsan	Etanollü ve sulu ekstreler
<i>S. lavandulaefolia</i>	Antikolinesteraz	α -Pinen, 1,8-sineol, kafur
<i>S. leriifolia</i>	Sedatif ve hipnotik Kas gevşetici Analjezik ve antienflamatuvar	Sulu yaprak ekstresi Sulu yaprak ekstresi Alkollü ve sulu tohum ekstresi, Yaprak ekstresinin sulu dekoksiyonu

	Antikonvülsan Nöroprotektif Opioid çekilme sendromu inhibisyonu	Yaprak ve tohum ekstraları Kök ve tohum ekstraları Etanollü yaprak ekstresi
<i>S. mexicana</i>	Antienflamatuvar	Betulinik asit, β -sitosterol, ursolik asit
<i>S. miltiorrhiza</i>	Sedatif ve hipnotik Analjezik Anti-AChE Nöroprotektif Anti-Parkinson Etanol çekilme sendromu inhibisyonu	Miltiron Kök ekstresi Dihidrotanşinon ve kriptotanşinon Asetilsalvanolik asit, tanşinon IIA ve IIB, Salvianik asit A ve 15,16-dihidrotanşinon Bilinmiyor Miltiron
<i>S. officinalis</i>	Sedatif ve hipnotik Antienflamatuvar Hafıza geliştirme Antioksidan	Karnosol, karnosik asit, apigenin, hispidulin, sirsimaritin Ursolik asit Ekstre Karnosik asit, karnosol, rosmanol, Kafeik asit
<i>S. sclarea</i>	Sedatif ve antikonvülsan	Uçucu yağ
<i>S. fruticosa</i>	Sedatif ve hipnotik	Etanollü ekstre

Antibakteriyel ve antifungal etki

Mısır halk tıbbında kullanılan ve aralarında *S. fruticosa*'nın da bulunduğu çeşitli bitkilerden elde edilen uçucu yağların farklı farmakodinamik etkileri ve antimikrobiyal etkileri incelenmiştir.⁴⁹ Antimikrobiyal aktivite testleri uçucu yağların 10, 25, 50, 100 ve 200 mg/ml

konsantrasyonunda 6 Gram (+), 6 Gram (-) bakteri ile 7 mantar üzerinde denenmiştir. *S. fruticosa* uçucu yağı orta düzeyde antibakteriyel, izole tavşan jejunumunda ise intestinal antispazmodik etki göstermiştir.

Güney Brezilya'da kültüre alınmış *S. officinalis* ve *S. fruticosa* bitkilerinden elde edilen uçucu yağların antibakteriyel aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada,⁵⁰ uçucu yağlar *Bacillus cereus*, *B. megatherium*, *B. subtilis*, *Aeromonas hydrophila*, *A. sobria* ve *Klebsiella oxytoca* bakterilerine karşı önemli ölçüde bakteristatik ve bakterisidal aktivite göstermişlerdir. Bunun yanında *S. fruticosa*'nın uçucu yağı *Staphylococcus aureus* ve *A. hydrophila* bakterilerinin büyümesini inhibe etmiş, bakterilerin gelişiminin 0.05 mg/ml uçucu yağ varlığında büyük ölçüde azaldığı gözlenmiştir.

Bir diğer çalışmada *S. fruticosa* uçucu yağı ile yağdan izole edilen tuyon ve 1,8-sineol, 8 bakteriye karşı antimikrobiyal etki gösterirken, kafur hiçbir bakteriye karşı etkili bulunmamıştır. Uçucu yağ ve 3 ana bileşeni (1,8-sineol, tuyon, kafur) Afrika yeşil maymun karaciğeri hücrelerine sitotoksik, *Herpes simplex* virüsüne karşı ise yüksek oranda virüsidal aktivite göstermiştir.¹⁸

Yunanistan'dan toplanan *Origanum onites*, *Satureja thymbra*, *S. fruticosa* ve *S. pomifera* subsp. *calycina* bitkilerinden elde edilen uçucu yağların ve bu uçucu yağların bileşiminde bulunan karvakrol, kafur ve 1,8-sineol'ün antifungal aktivitesi 13 mantar türüne karşı denenmiştir.⁵¹ Deneylerde kullanılan mantar türleri gıda zehirlenmesine sebep olan, bitki, hayvan ve insanlarda patojenik etki gösteren türlerden seçilmiştir. Uçucu yağlar çalışılan mantar türlerinde değişen oranlarda aktivite göstermişlerdir. En yüksek aktiviteyi karvakrol ihtiva eden uçucu yağlar gösterirken *Salvia* türlerinin uçucu yağı düşük etkili bulunmuştur. Buna bağlı olarak 1,8-sineol

en düşük antifungal etkiyi gösterirken, karvakrol yüksek aktivite göstermiştir.

Yunanistan'ın 2 farklı bölgesinden toplanan *S. fruticosa* bitkisinin uçucu yağının ve yağın ana bileşimini oluşturan 1,8-sineol ile kafur'un 5 fitopatojenik mantara karşı etkileri incelenmiştir. İki uçucu yağ da *Fusarium oxysporum* f. sp. *dianthi* ve *F. proliferatum* adlı mantarlara karşı düşük etki gösterirken, *Rhizoctonia solani*, *Sclerotinia sclerotiorum* ve *F. solani* f. sp. *cucurbitae*'ye karşı yüksek antifungal aktivite göstermiştir.¹⁹

Yine Yunanistan'da yapılan bir çalışmada, uçucu yağların antifungal etkisini, radyal büyümeyi etkilemesinden ziyade konidial çimlenmeyi inhibe ederek gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca fungal inhibisyonda uçucu yağların bileşiminde bulunan monoterpenlerin katkısı olduğu bildirilmiştir.⁵²

In vitro antimikotik aktivitenin araştırıldığı bir çalışmada *S. fruticosa*'nın da aralarında bulunduğu 9 bitkinin petrol eterli ve metanollü ekstreleri 8 adet fitopatojen mantara karşı denenmiş⁵³ ve petrol eterli ekstrelerin daha yüksek aktiviteye sahip oldukları saptanmıştır. *S. fruticosa* ekstresi en az 2 mantarın spor çimlenmesini % 95'in üzerinde etkilemiştir.

Antienflamatuvar etki

S. fruticosa'dan hazırlanan kloroformlu, etanollü, butanollü ve sulu ekstrelerin 25 mg/kg p.o. konsantrasyonda akut ve kronik antienflamatuvar etkileri ve ülserojenik etkilerinin incelendiği bir çalışmada,⁵⁴ akut ve kronik antienflamatuvar modellerin her ikisinde de kloroformlu ekstrenin en yüksek etkiyi gösterdiği bulunurken, ülserojenik

etki çalışmasında bütün ekstreler asetil salisilik asit'ten daha düşük etki göstermiştir.

Antikanser etki

Kaileh Mary ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada,⁵⁵ Filistin'de yetişen ve çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan 24 bitkiden hazırlanan ekstrelerin antitümöral aktivitesi incelenmiş ve potansiyel antitümör (sitotoksik) aktiviteleri mürin fibrosarkom L929sA hücrelerinde, MDA-MB231 ve MCF7 insan göğüs kanser hücre dizileri üzerinde çalışılmıştır. Hücre kültürlerinin yaşama kabiliyetlerindeki azalma 3-(4,5-dimetiltiazolil)-2,5-difenil-SH-tetrazolium bromür (MTT, Tetrazolium mavisi) kolorimetrik yöntem ile ölçülmüş ve *S. fruticosa* ekstresi dikkate değer etki göstermiştir.

Doğu Akdeniz'de yetişen ve halk ilacı olarak kullanılan *S. fruticosa* bitkisinin uçucu yağının da deri kanserine karşı koruyucu özellikleri, 7,12-dimetilbenzantrazen/12-O-tetradekanoil-forbol asetat (DMBA/TPA) fare modeli ile gösterilmiştir.⁵⁶

Antidiyabetik etki

İsrail'de 130 katılımcının dahil olduğu etnobotanik bir araştırmada, *S. fruticosa*'nın hipoglisemik amaç ile kullanılan 16 bitki arasında yer aldığı kayıt edilmiştir.⁵⁷ *S. fruticosa* aynı amaçla Doğu Akdeniz'de halk arasında kullanılmaktadır. Bu etkisini incelemek için yapılan bir çalışmada, bitkinin yapraklarından hazırlanan % 10'luk infüzyon normoglisemik tavşanlar ve alloksan ile hiperglisemik hale getirilmiş tavşanlara oral olarak 0.25 g/kg dozda verilmiştir. Bu doz alloksan indüklü hiperglisemik tavşanların kan glikoz seviyelerinde önemli ölçüde düşüşe

neden olmuş, fakat normoglisemik hayvanlarda etki ancak 7 gün boyunca günde bir kez infüzyon verilmesi sonucunda gözlenmiştir. Oral yoldan glikoz yüklenen normoglisemik ve alloksan indüklü hiperglisemik hayvanlara oral yoldan tek doz infüzyon verildiğinde plazma glikoz seviyelerinde herhangi bir değişime yol açmamıştır. Ayrıca *i.v.* glikoz yüklenen tavşanlarda bitkinin infüzyonu hipoglisemik etki göstermemiştir. Bu sonuçlar *S. fruticosa* ile uygulanan tedavinin, glikozun intestinal absorpsiyonunu azaltarak hipoglisemi oluşturduğunu desteklemektedir.⁵⁸

S. fruticosa'nın çeşitli farmakolojik özelliklerinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise bitkiden hazırlanan metanollü ve kloroformlu ekstrelerin 4g/kg doza kadar farelere toksik olmadığı saptanmış, 100 ve 200 mg/kg dozlarda ise karaciğer fonksiyonlarını geliştirerek, hepatotoksisiteyi azalttığı gözlenmiştir.⁵⁹ Aynı zamanda metanollü ekstresinin önemli ölçüde hipoglisemik ve antispazmodik etki gösterdiği belirlenmiştir.

Antihipertansif etki

S. officinalis, *S. fruticosa* ve *S. verbenaca* türlerinden hazırlanan ekstrelerin kan basıncı üzerine etkileri kedilerde ve hipertansif sıçanlarda denenmiştir.⁶⁰ Ekstrelerin kas gevşetici etkileri ise kobay ileumunun izole bölümleri üzerinde denenmiştir. *S. fruticosa*'dan hazırlanan dekoksasyon hipertansif farelerde kan basıncını orta düzeyde fakat uzun süreli olarak düşürmüştür. *S. officinalis* ve *S. fruticosa* ekstreleri asetilkolin, histamin, serotonin ve baryum klorür ile indüklenen kas kasılmalarını çeşitli oranlarda inhibe etmiştir. Aynı zamanda *S. fruticosa*'dan izole edilen bileşenler hegzobarbital anestezisi süresini de uzatmıştır.

Insektisit etki

Çeşitli çalışmalarda *S. fruticosa* uçucu yağının insektisit etkisi araştırılmış ve bileşimindeki 1,8-sineol nedeniyle *Bactrocera oleae* adlı sineğe karşı toksik olması nedeniyle insektisit aktivite gösterdiği saptanmıştır.⁶¹ Bir başka çalışmada ise terpinen 4-ol, 1,8-sineol ve *S. fruticosa*'nın uçucu yağının *Rhyzopertha dominica* adlı böceğe karşı oldukça etkili olduğu tespit edilmiştir.⁶²

Doğurganlık üzerine etki

S. fruticosa'nın sıçanlarda doğurganlık üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, bitkinin yapraklarından hareketle hazırlanan sulu ve etanollü ekstraler dişi sıçanlar üzerinde denenmiştir.⁶³ Dişi sıçanların, hamileliklerinin 1. gününden 6. gününe kadar sulu ekstreten 200 mg/kg, 400 mg/kg ve 800 mg/kg, etanollü ekstreten ise 400 mg/kg doz verilmesi hamileliklerini sonlandırmamıştır. Buna rağmen etanollü ekstre canlı fetüs sayısını azaltmış ve rezorpsiyon sayısını arttırmıştır. Sulu (800 mg/kg) ve etanollü (400 mg/kg) ekstrelerin birbirini izleyen 30 gün boyunca dişi sıçanlar tarafından alınması hamileliğin oluşmasında herhangi bir etki göstermemiştir. Fakat bu iki ekstre hamilelerde implantasyon ve canlı fetüs sayısını azaltmış ve rezorpsiyon sayısını arttırmıştır.

2.3.3. *Salvia fruticosa* Türü Üzerinde Yapılan Antioksidan Aktivite Çalışmaları

Reaktif oksijen türleri insanlarda oluşan pek çok hastalığın yanı sıra çeşitli doku ve hücre hasarı ile de ilişkilendirilmektedir. Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot -}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$) ve singlet

oksijenin ($^1\text{O}_2$) de aralarında bulunduğu reaktif oksijen türleri kararlı olmayıp pek çok fizyolojik hasardan sorumlu tutulmaktadır.

Bütün hücresel bileşenler, proteinler, doymamış yağ asitleri, nükleik asitler ve karbonhidratlar reaktif oksijen türleri için önemli biyolojik hedefler arasında yer alır ve bu hedefler etkilendiğinde artan bir şekilde metabolik ve hücresel rahatsızlıklar ortaya çıkar. Reaktif oksijen türleri ve koruyucu sistemler arasındaki dengesizlik sonucu oluşan doku hasarı ateroskleroz, iskemi-reperfüzyon hasarı, malarya, diyabet, katarakt, immün sistem hastalıkları, astım, kardiyovasküler hastalıklar, enflamasyon ile seyreden hastalıklar ve kanser gibi çeşitli hastalıkların patolojisi ile ilişkilendirildiği gibi AH ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların oluşumunda ve yaşlanma sürecinde de kritik rol oynamaktadır.⁶⁴

Biyolojik sistemde bulunan bazı hormonlar (östrojen, anjiyotensin), endojen enzimler (süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz) ile sebze ve meyvelerden diyet yoluyla aldığımız antioksidanlar (α - tokoferol, β -karoten, askorbik asit, polifenolik bileşikler) serbest oksijen radikallerini hücreden uzaklaştırır ve oksidatif hasara karşı koruma sağlarlar.⁶⁵ Bu nedenle özellikle doğal antioksidanlar son yıllarda oldukça ilgi görmekte ve bu konuda pek çok çalışma yapılmaktadır.

İhlamur (*Tilia argentea*), adaçayı (*S. fruticosa*), “Rize çayı” ve “genç filiz çayı” olarak satın alınan 2 adet ticari Türk siyah çayının (*Camellia sinensis*) sulu ekstralarının antioksidan aktiviteleri tiyosiyanat metodu ile karşılaştırılmıştır.⁶⁶ Bu karşılaştırma çalışmasında ekstralar 100 μg konsantrasyonda test edilmiş ve bütün örnekler anlamlı derecede antioksidan etki göstermişlerdir. Ancak en yüksek antioksidan etki, iki siyah çay örneğinde saptanmıştır. Antioksidan aktivitenin aksine indirgeme gücünde en yüksek etki ise adaçayında gözlenmiştir.

Yunanistan'a bağlı Thassos adasından toplanan *S. fruticosa* bitkisinin sulu ekstresinin antioksidan aktivitesi β -karoten soldurma testi ve yağ stabilite indeksi ölçümü esasına dayanan yöntemler ile incelenmiştir.⁶⁷ Adaçayının sulu ekstresinin β -karoten soldurma testi ile yapılmış olan antioksidan aktivitesi orta düzeyde bulunurken, liyofilize edilmiş adaçayının sulu ekstresinin rafine ayçiçek yağı ile yapılan yağ stabilite indeksi ise 13.1 saat olarak hesaplanmıştır. Bu değer normalde rafine ayçiçek yağı için 8.7 saattir. Böylece adaçayı da dahil olmak üzere bazı aromatik bitkilerin sulu ekstrelerinin lipid oksidasyonuna karşı koruyucu etki gösterdikleri sonucuna varılmıştır. Bu etkinin yüksek fenol içerikleri sayesinde aktif oksijen türlerini süpürerek onların etkilerini baskılamalarından dolayı ortaya çıktığı düşünülmektedir.⁶⁸

Yunanistan'dan toplanan ve aralarında *S. fruticosa'nın* da bulunduğu bazı Akdeniz bitkilerinden hazırlanan sulu ekstrelerin Fe(III)'ün prooksidan etkisine karşı gösterebilecekleri antioksidan aktivite araştırılmıştır.⁶⁹ Fosfolipit lipozomlar, linoleik asit miselleri veya 2-deoksi-D-riboz varlığında yapılan deneyde, bütün sulu ekstreler antioksidan aktivite göstermişlerdir. 2-deoksi-D-riboz ile çalışılan antioksidan aktivitede her bitkiden 3 konsantrasyon çalışılmış ve etkinin konsantrasyona bağımlı olduğu gözlenmiştir.

Bir diğer çalışmada ise, Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden toplanan 8 *Salvia* türünden hazırlanan metanollü ekstrelerin farklı metotlarla antioksidan aktiviteleri araştırılmıştır.⁷⁰ Antalya'dan toplanan *S. fruticosa* bitkisinden hareketle hazırlanmış metanollü ekstrenin Fe^{+2} -indüklü linoleik asit peroksidasyon-tiyobarbitürik asit testinde % 0.02 oranındaki konsantrasyonunda antioksidan aktivite görülmemişken, % 1'lik konsantrasyonunda aktivite tespit edilmiştir. Ekstrenin farklı konsantrasyonlarının DPPH serbest radikal süpürücü aktiviteleri ise bütilhidroksitoluen'in (BHT) aktivitesi ile karşılaştırılmıştır. Ransimat

antioksidan testinde ise bitkinin metanollü ekstresi % 1'lik konsantrasyonda referans olarak kullanılan BHT'den daha yüksek aktivite göstermiştir.

Kurutulmuş *S. fruticosa* bitkisinden hazırlanan asetonlu ve etanollü ekstrelerin antioksidan kapasiteleri DPPH serbest radikal süpürücü etki, fosfatidilkolin lipozom oksidasyonu ve ransimat testi gibi yöntemlerle tayin edilmiştir.¹⁴ Ekstrelerin ayçiçek yağının stabilitesi üzerindeki etkisi ransimat metodu ile test edilmiş, elde edilen sonuçlara göre bitkinin hem etanollü, hem asetonlu ekstresinin antioksidan aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

Bir başka çalışmada, *Origanum* türleri ve adaçayı örneklerinden hazırlanan metanollü ekstrelerin antioksidan aktivitesi incelenmiştir.⁷¹ Kuzey İtalya'dan toplanan 12 adet *S. officinalis*, Yunanistan'dan toplanan 15 adet *S. fruticosa* örneğinden ve *Origanum* türlerinden hareketle hazırlanan metanollü ekstrelerin antioksidan aktivitesi, ransimat testi ve krosin testi olmak üzere iki yöntem ile test edilmiştir. İki farklı konsantrasyonda (0.4 g/kg ve 1 g/kg) denenen ransimat testinde adaçayı türleri arasında önemli bir fark saptanmazken, iki türün de 1 g/kg konsantrasyonda antioksidan aktiviteleri *Origanum* türlerinden yüksek bulunmuştur. Krosin testi ile bakıldığında ise *S. fruticosa* örneğinin antioksidan aktivitesi yüksek bulunmuştur.

Biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.), adaçayı (*S. fruticosa* L.) ve sumak (*Rhus coriaria* L.) ekstreleri ile % 4 konsantrasyondaki kombinasyonlarının antioksidan aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmada⁷², metanollü ekstreler 80 °C de 24 saat saklanan yarfıstığı yağına uygulanmış ve antioksidan etki peroksit miktarının ölçülmesi ile hesaplanmıştır. Bütün ekstreler kontrole karşı antioksidan etki göstermiş, fakat BHT ile

karşılaştırıldığında antioksidan etkileri daha düşük çıkmıştır. En kuvvetli etki ise adaçayı ve sumak kombinasyonunda gözlenmiştir.

Çay ve bitki infüzyonlarının polifenolik içerik, antioksidan aktivite ve fenolik profillerinin araştırıldığı bir çalışmada, Hania ve Girit bölgelerinde (Yunanistan) bulunan süpermarketlerden 9 farklı paketlenmiş kuru bitki satın alınmıştır. *S. fruticosa*'nın da aralarında bulunduğu bu bitkilerden hazırlanan sulu ekstrelerin antioksidan özelliği iki farklı yöntemle incelenmiştir. DPPH radikal süpürücü ve luminol kemolüminesans yöntemlerinde sırasıyla kersetin ve troloks referans olarak kullanılmıştır. DPPH radikal süpürme yöntemine göre; adaçayının antiradikal kapasitesi ($1/EC_{50}$) 2.87 ± 0.33 olarak hesaplanmış, kemolüminesans yönteminde ise bu değer 3.54 ± 0.09 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, adaçayının 9 bitki arasında antioksidan aktivite açısından iyi bir yere sahip olduğu belirtilmiştir.⁷³

Ürdün'ün çeşitli bölgelerinden toplanan ve içlerinde *S. fruticosa*'nın da olduğu 51 bitki türünden hareketle hazırlanan sulu ve metanollü ekstrelerin antioksidan aktiviteleri 2,2'-azino-bis(3-etilbenztiyoazolin-6-sülfonik asit) ($ABTS^{+}$) yöntemi ile karşılaştırılmış ve bu yöntemde, referans olarak troloks kullanılmıştır.⁶⁵ Aynı zamanda toplam fenol içerikleri Folin-Ciocalteau reaktifi ile gallik asit eşdeğeri olarak araştırılmıştır. Yapılan deneyler sonucunda *S. fruticosa*'nın sulu ekstresinin antioksidan aktivitesi 53.4 ± 1.4 μmol Troloks eşdeğeri (TE)/g kuru ağırlık, metanollü ekstresinin ise 175 ± 2.7 μmol TE/g kuru ağırlık olarak hesaplanmıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda bitkilerden hazırlanan sulu ve metanollü ekstrelerin toplam fenol içerikleri ve antioksidan aktiviteleri arasında doğrusal bir ilişki olduğu gözlenmiştir.

Bir başka çalışmada ise Ürdün'de halk arasında diyabet semptomlarını gidermek amacıyla kullanılan ve *S. fruticosa*'nın da aralarında bulunduğu 21 bitki örneği Ürdün'ün çeşitli bölgelerinden toplanmış, antioksidan aktiviteleri ve toplam fenol içerikleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.⁷⁴ ABTS ve DPPH yöntemleri ile sulu ve metanollü ekstraktların antioksidan aktivitelerine bakıldığında, *S. fruticosa*'nın sürgünlerinden hazırlanan ekstraktların etkisinin orta düzeyde olduğu görülmüştür.

Türkiye'de yetişen *S. fruticosa* bitkisinin yaprak ve çiçeklerinden hazırlanan ekstraktlarının toplam fenol içerikleri, hidroksil ($\text{OH}^\bullet$) ve DPPH radikal süpürücü etkileri, indirgeme güçleri ve toplam antioksidan kapasiteleri *in vitro* olarak araştırılmıştır.⁷⁵ Yaprak ve çiçek ekstraktlarının toplam fenolik içerikleri 1.154 ± 0.06 ve 0.384 ± 0.015 μg gallik asit/ μg ekstre olarak hesaplanmıştır. En yüksek hidroksil süpürücü kapasite 0.174 mg/ml yaprak ekstresinin varlığında % 74 olarak bulunmuştur. Yaprak ve çiçek ekstraktları karşılaştırıldığında DPPH radikal süpürücü aktivite yaprak ekstraktlarında daha yüksek bulunmuştur ve bu etki 2.78 mg/ml konsantrasyonda yaprak ekstresiyle % 96.22 olarak hesaplanmıştır. *S. fruticosa*'dan hazırlanan çiçek ve yaprak ekstraktlarındaki indirgeme gücü ile hidroksil ve DPPH süpürücü aktivitelerinin konsantrasyon-bağımlı olduğu gözlenmiştir. Yaprak ve çiçek ekstraktlarının 5.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ekstre konsantrasyonunda C vitamini eşdeğeri indirgeme gücü değerleri 5.937 ± 0.440 ve 1.851 ± 0.060 $\mu\text{g}/\text{ml}$ bulunmuştur. Linoleik asit peroksitlerinin oluşumu üzerinde etkili olan indirgeme gücünün ise yaprak ekstraktlarında çiçek ekstraktlarına göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Yunanistan'ın Zakintos adasından toplanan *Rosmarinus officinalis* ve *S. fruticosa* bitkilerinden elde edilen uçucu yağın ve fenolik bileşim ile antioksidan aktivite arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir başka çalışmada,⁷⁶ uçucu yağların bileşiminde 1,8-sineol'ün baskın olduğu görülmüştür. Biberiye ve adaçayı uçucu yağlarının antioksidan

aktivitelerinde oldukça az bir fark bulunmaktadır. Adaçayından elde edilen uçucu yağın antioksidan aktivitesi oksijenli seskiterpenlerin ve diterpenlerin konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiş, sonuç olarak toplam fenolik içerik miktarı ve antioksidan aktivite arasında doğrusal bir ilişki olduğu görülmüştür.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereçler

Deneysel çalışmalarımızda bitkisel materyal olarak; Uzm. Biy. Ferhat Celep, Uzm. Biy. Ahmet Kahraman ve Prof.Dr. Musa Doğan (Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Biyoloji Bölümü) tarafından Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden toplanan ve teşhis edilen, 28'i endemik olmak üzere 55 adet *Salvia* taksonu kullanılmıştır. Tez materyallerimizi oluşturan bu türlerin Latince adları, endemizm özelliği, toplanma yerleri, rakımı, toplanma tarihleri ve örnek numaraları Tablo 3'de verilmektedir. Toplanan *Salvia* örnekleri Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Biyolojik Bilimler Bölümü, Bitki Sistematigi Laboratuvarı'nda muhafaza edilmektedir.

Tablo 3: *Salvia* türlerinin endemizm özelliği, toplanma yerleri, rakımı, toplanma tarihleri ve örnek numaraları

No	Tür adları	Endemizm özelliliği	Toplanma yerleri, rakımı ve toplanma tarihleri	Örnek numaraları
1	<i>S. adenocaulon</i> P.H. Davis	Endemik	Karaman: Ermenek'ten Karaman'a doğru, Karamanbey geçiti, 1920 m, 26.07.2005	FCelep1002
2	<i>S. adenophylla</i> Hedge & Hub.-Mor.	Endemik	Denizli: Denizli'den Yeşilhisar'a doğru, Sırçalık köyünden 2 km önce, 950-970 m, 08.07. 2007	FCelep 1338
3	<i>S. aethiopsis</i> L.	- [*]	Erzurum: Ilıc'a'dan Erzurum'a doğru, Erzurum'dan 5 km önce, 1820 m, 10.07.2006	AKahraman 1292
4	<i>S. anatolica</i> Hamzaoglu & A. Duran	Endemik	Sivas: Divriği'den Kemaliye'ye doğru, Divriği'den 22 km sonra 1560 m, 06.06.2006	AKahraman 1174
5	<i>S. aramiensis</i> Rech.	-	Hatay: Arsuz, Hacı Ahmetli ve Karagöz köyü arası, 384 m 30.04.2006	FCelep 1025
6	<i>S. atropatana</i> Bunge	-	Van: Van'dan Gürpınar'a doğru 6 km sonra, 2170 m, 17.07.2006	AKahraman 1333
7	<i>S. aucheri</i> var. <i>aucheri</i> Bentham	Endemik	Niğde: Ulukışla'dan Pozantı'ya doğru, Çiftehane, Bolkar Dağı, Ali Hoca köyü çevresi yol kenarı, 1500 m, 20.06.2007	FCelep 1280
8	<i>S. blepharochlaena</i> Hedge & Hub	Endemik	Kayseri: Sarız'dan Pınarbaşı'na doğru, 1650 m, 05.07.2007	FCelep 1217
9	<i>S. brachyantha</i> (Bordz.) Pobed.	-	Van: Güzeldere geçiti, 2790 m, 11.07.2007	AKahraman 1448

10	<i>S. cadmica</i> Boiss.	Endemik	Konya: Bozkır, Şehir merkezi, Eren Dağı, İkidelik, 1134 m, 11.05.2007	FCelep 1206
11	<i>S. candidissima</i> Vahl. subsp. <i>candidissima</i>	-	Antalya: Elmalı çevresi, 1690 m, 7.7.2007	FCelep 1326
12	<i>S. cedronella</i> Boiss.	Endemik	Afyon: Dazkırı'dan Dinar'a doğru, Dinar'dan 8 km önce, 978 m 22.06.2007	FCelep 1290
13	<i>S. chionantha</i> Boiss.	Endemik	Antalya: Korkuteli'nden Elmalı'ya doğru 25 km. sonra, 1285 m 21.06.2007	FCelep1258
14	<i>S. chrysophylla</i> Stapf	Endemik	Muğla: Elmalı'dan Fethiye'ye doğru, Seki köyü, Eren Dağı, 1850 m, 7.7.2007	FCelep 1330
15	<i>S. cilicica</i> Boiss. & Kotschy	Endemik	Kahramanmaraş: Göksun, Berit Dağı, Kınık köyü'nden Yeşilöz köyüne doğru, 1411 m, 05.07.2007	FCelep 1310
16	<i>S. dicroantha</i> Stapf	Endemik	Sivas: Gürün'den 25 km önce, 1765 m, 16.07.2007	AKahraman 1487
17	<i>S. divaricata</i> Montbret & Aucher	Endemik	Erzincan: Erzincan- Kemah yolu, Kemah yakını, 1120 m, 15.07.2007	AKahraman 1478
18	<i>S. euphratica</i> Montbret & Aucher ex Benth var. <i>euphratica</i>	Endemik	Malatya: Malatya'dan Adıyaman'a doğru, Gözene yakını, 1060 m, 19.05.2007	AKahraman 1366
19	<i>S. euphratica</i> var. <i>leiocalycina</i> (Rech. fil.) Hedge	Endemik	Erzincan: Divriği'den Kemaliye'ye doğru, Çobandurağı köyü, 1075 m, 06.06.2006	AKahraman 1188
20	<i>S. fruticosa</i> Mill.	-	Muğla: Milas'tan Akbuk'e doğru, Kazıklı köyü, 185 m 04.05.2006	FCelep 1048

21	<i>S. hedgeana</i> Dönmez	Endemik	Sivas: Uzunkaya köyü yakını, 1450 m, 06.06.2006	AKahraman 1159
22	<i>S. heldreichiana</i> Boiss. ex Benth	Endemik	Karaman: Ermenek, Çamlıca köyü, Damlaçal, 1755 m, 25.07.2005	FCelep 995
23	<i>S. huberi</i> Hedge	Endemik	Erzurum, Tortum'dan Erzurum'a doğru, Erzurum'dan 40 km önce, 2120 m, 14.07.2007	AKahraman 1474
24	<i>S. hydrangea</i> DC. Ex Benth	-	Kars: Kars'tan Kağızman'a doğru, Kağızman'dan 2 km önce 1275 m, 14.07.2007	AKahraman 1314
25	<i>S. hypargeia</i> Fisch. & Mey.	Endemik	Ankara: Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Yalınca köyü 1200-1400 m. 11.06.2005	FCelep918
26	<i>S. kronenburgii</i> Rech. fil.	Endemik	Van: Kurubaş geçiti yakını, 2120 m, 11.07.2007	AKahraman 1454
27	<i>S. limbata</i> C. A. Meyer	-	Van: Van'dan Gürpınar'a doğru, Van'dan 5 km sonra, 2050 m, 16.07.2006	AKahraman1329
28	<i>S. longipedicellata</i> Hedge	Endemik	Ağrı: Ağrı'dan Horasan'a doğru, Ağrı'dan 60 km sonra, 2080 m, 12.07.2007	AKahraman 1459
29	<i>S. macrochlamys</i> Boiss. & Kotschy	-	Van: Bahçesaray-Van yolu, Yapılı köyü yakını 2150 m, 09.07.2007	AKahraman 1440
30	<i>S. modesta</i> Boiss.	Endemik	Kayseri: Bakırdağ'dan Saimbeyli'ye doğru, Gezbeli geçiti, 1970 m 9.6.2006	FCelep1065
31	<i>S. montbrettii</i> Benth	-	Mardin: Mardin'den Gercüş'e doğru, Gercüş yakını, 1000 m, 23.05.2007	AKahraman 1379
32	<i>S. napifolia</i> Jacq.	-	Mersin: Aslanköy, Aladağ köyü çevresi, 847 m, 15.06.2006	FCelep1110

33	<i>S. nemorosa</i> L.	-	Van: Bahçesaray-Van yolu, Yapılı köyü yakını, yol kenarı, 2150 m, 09.07.2007	AKahraman 1438
34	<i>S. nydeggerii</i> Hub.-Mor.	Endemik	Antalya: Elmalı'dan Fethiye'ye doğru, Eskihisar köyü çevresi, 1087-1200 m, 22.06.2007	FCelep 1264
35	<i>S. pachystachys</i> Trautv.	-	Van: Gevaş, Artos Dağı, 2640 m, 10.07.2007	AKahraman 1443
36	<i>S. palaestina</i> Benth	-	Şanlıurfa: Birecik'ten Nizip yoluna doğru, yol kenarı, 447 m, 29.04.2006	AKahraman 1063
37	<i>S. pisidica</i> Boiss. & Heldr. ex Benth	Endemik	Antalya: Korkuteli'nden Elmalı'ya doğru, 7 km sonra, 1140 m, 03.05.2006	FCelep 1041
38	<i>S. poculata</i> Nab.	-	Bitlis: Kambos Dağı, 2280 m, 08.07.2007	AKahraman 1425
39	<i>S. pomifera</i> L.	-	Aydın: Kuşadası, Davutlar, Dilek Yarımadası Milli Parkı, 10-50 m 04.05.2006	FCelep 1050
40	<i>S. potentillifolia</i> Boiss. & Heldr. ex Benth		Antalya: Elmalı'dan Finike'ye doğru 10 km sonra, Sedir Araştırma Ormanı girişi, 1094 m, 03.07.2006	FCelep 1159
41	<i>S. recognita</i>	Endemik	Ankara: Kalecik'ten Akyurt'a doğru, 1100-1200 m 07.07.2005	FCelep 949
42	<i>S. rosifolia</i> Sm.	Endemik	Kars: Kağızman'dan Kars'a doğru 30 km sonra, 1835 m, 13.07.2007	AKahraman 1471
43	<i>S. russellii</i> Benth	-	Van: Kurubaş geçiti yakını, 2230 m, 11.07.2007	AKahraman 1451
44	<i>S. smyrnaea</i> Boiss.	Endemik	İzmir: Kemalpaşa, Nif Dağının tepesi, 1500 m, 04.05.2006	FCelep 1053
45	<i>S. spinosa</i> L.	-	Mardin-Diyarbakır: Mardin'den Diyarbakır'a doğru, Diyarbakır'dan 40 km önce, 760 m, 24.05.2007	AKahraman 1382
46	<i>S. staminea</i> Montrobet & Aucher ex Benth	-	Van: Güzeldere geçiti yakını, 2790 m, 11.07.2007	AKahraman 1450

47	<i>S. suffruticosa</i> Montbret & Aucher ex. Benth	-	Elazığ: Malatya'dan Elazığ'a doğru, Yalındamlar köyü, 1255 m 17.05.2006	AKahraman 1119
48	<i>S. tomentosa</i> Mill.	-	Amasya: Amasya'dan Suluova'ya doğru, Beşgöz yol kenarı, 400 m	FCelep 81
49	<i>S. trichoclada</i> Benth	-	Bitlis: Gayda'dan Bahçeşaray'a doğru, Nazar köprüsünden sonra 1255 m, 09.07.2007	AKahraman 1428
50	<i>S. verticillata</i> L. subsp. <i>verticillata</i>	-	Erzurum: Tortum Gölü, 1500 m, 22.06.2005	FCelep 840
51	<i>S. virgata</i> Jacq.	-	Ankara: Kızılcahamam'dan Gerede'ye doğru, Çamlidere, 1250 m 7.7.2005	FCelep952
52	<i>S. viridis</i> L.	-	Adıyaman: Besni'den Şanlıurfa'ya doğru, Atakent köyü yakını, 625 m, 28.04.2006	AKahraman 1038
53	<i>S. wiedemannii</i> Boiss.	Endemik	Ankara: Beypazarı, Çayırhan'dan Beypazarı'na doğru 2 km sonra, 550-650 m, 04.06.2005	FCelep904
54	<i>S. xanthocheila</i> Boiss. ex Benth	-	Van: Güzeldere geçiti, 2790 m, 11.07.2007	AKahraman 1449
55	<i>S. yosgadensis</i> Freyn & Bornm.	Endemik	Aksaray: Hasan Dağı, 1200-1400 m, Haziran 2006	FCelep & SBagherpour 266

* : Endemik değil

3.2. Yöntemler

3.2.1. Ekstrelerin Hazırlanması

Tez gereçlerini oluşturan 55 *Salvia* taksonuna ait gölgede kurutulmuş bitki materyalleri önce toz edilmiştir. Daha sonra her örnek (4 g-29 g) üzerine sırasıyla diklorometan (DOP Kimya), etil asetat (DOP Kimya), metanol (DOP Kimya) eklenerek (300 ml x 2) bitki örnekleri her organik çözücü ile birer hafta boyunca, oda sıcaklığında maserasyona bırakılmıştır. Süre sonunda filtre kağıdından süzülen organik çözücüler alçak basınç altında 45°C su banyosu kullanılarak evaporatörde (Büchi, İsviçre) kuruluğa kadar yoğunlaştırılmıştır. Elde edilen ekstreler tartılarak verimleri (a/a) hesaplanmış ve daha sonra, aktivite deneylerinde kullanılmak üzere +4°C'de saklanmıştır. Türlerle ait % ekstre verimleri (a/a) Tablo 12'de verilmektedir.

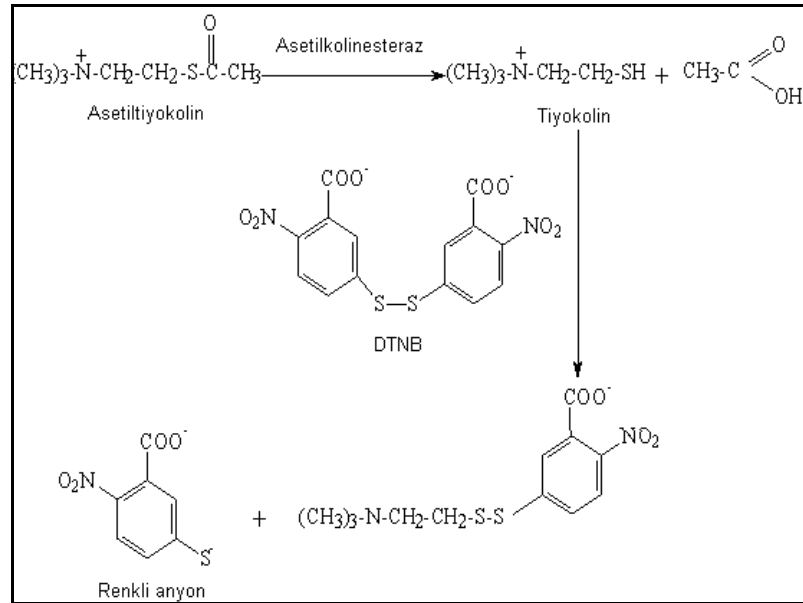
AChE enzim inhibisyonu deneyleri sonucunda en yüksek aktiviteyi gösteren *S. fruticosa* örneği, daha fazla miktarda ekstre elde etmek için kültürü yapılan Selçuk Üniversitesi Ziraat Fakültesi, Deneme Çiftliği'nden (Konya) temin edilmiştir. Kurutulmuş ve toz edilmiş bitki örneğinden yaklaşık 500 g tartılmış ve üzerine eklenen diklorometan ile birlikte mekanik karıştırıcıda (Janke & Kunkel RW 20) ekstraksiyona tabi tutulmuştur. İki günlük süre sonunda süzülen kısımlar alçak basınç altında 45°C'de evaporatörde kuruluğa kadar yoğunlaştırılmıştır. Sonuçta % 8.77 verimle (a/a) 43.28 g diklorometanlı ekstre elde edilmiş ve deneylerde kullanılmak üzere +4°C'de muhafaza edilmiştir.

3.2.2. *Salvia* Türlerinde Kolinesteraz Enzim İnhibisyonu Tayini

3.2.2.1. Asetilkolinesteraz Enzim İnhibisyonu

AChE inhibitör aktivite Ellman ve arkadaşları tarafından geliştirilen, modifiye edilmiş spektrofotometrik Ellman yöntemi ⁷ kullanılarak ölçülmüştür. Enzim kaynağı olarak elektrikli yılan balığı AChE'ı (Sigma, EC 3.1.1.7) kullanılırken, substrat olarak asetiltiyokoliniodür (Sigma, ABD), 5,5'-Ditiyo-bis(2-nitrobenzoik)asit (DTNB, Sigma, ABD) ise renklendirici madde olarak kullanılmıştır.

Hazırlanan 55 *Salvia* taksonuna ait diklorometan, etil asetat ve metanol ekstraktları ve *S. fruticosa* türünden elde edilen uçucu yağ tartılarak etanolde (% 75) çözülmüş ve örneklerden hareketle 25 µg/ml, 50 µg/ml ve 100 µg/ml konsantrasyonda olacak şekilde dilüsyonları hazırlanmıştır.



Şekil 3: Ellman yönteminin reaksiyon mekanizması

Deney protokolüne göre; 96 kuyucuklu mikrolaktaki bütün kuyucuklara ilk önce 140 µl 0.1 M fosfat tamponu çok kanallı mikropipet (Eppendorff) ile konulmuştur. Daha sonra 96 kuyucuklu mikrolağın ilk 4 ve son 8 kuyucuğu kontrol olarak ayrılmıştır. Bu ayrılan kuyucuklara kontrol olarak kullanılan 20 µl etanol yine mikropipet (Eppendorff) yardımıyla eklenmiştir. Hazırlanmış olan örneklerden 20'şer µl, her örnek 4 paralel olacak şekilde geriye kalan kuyucuklara ilave edilmiştir. AChE enzim çözeltisinden 20 µl bütün kuyucuklara eklendikten sonra mikrolaklar 10 dakika 25°C'de inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda mikrolaktaki tüm kuyucuklara 10 µl DTNB çözeltisi, hemen arkasından 10 µl 0.4 mM substrat çözeltisinden (asetiltiyokolin iyodür) eklenmiştir. Mikrolaklar 412 nm dalga boyunda 96 kuyucuklu ELISA mikrolak okuyucuda (Versamax tunable microplate reader, ABD) okutulmuştur. Örneklerin % AChE inhibisyonları aşağıda verilen formüle göre hesaplanmıştır. Her örnek 4 paralel çalışılmış ve sonuçlar 4 deneyden elde edilen % inhibisyonların ortalaması ± standart sapma olarak verilmiştir.

$$\% \text{ İnhibisyon} = 100 - [(A_1 / A_2) \times 100]$$

A_1 = Örnek çözeltilerinin 412 nm dalga boyundaki absorbansı

A_2 = Kontrol çözeltilerinin 412 nm dalga boyundaki ortalama absorbansı

Sonuçlar Softmax PRO 4.3.2.LS bilgisayar programı kullanılarak değerlendirilmiştir.

3.2.2.2. Bütirilkolinesteraz Enzim İnhibisyonu

BChE inhibitör aktivite ölçümünde AChE enzim inhibisyonu ölçümünde (3.2.2.1.) verilen yöntem aynen uygulanmıştır.⁷ Enzim kaynağı

olarak at serum bütirilkolinesterazı (Sigma, EC 3.1.1.8) kullanılırken, substrat olarak bütiriltiyokolinklorür (Sigma, ABD), renklendirici madde olarak ise DTNB (Sigma, ABD) kullanılmıştır.

Daha önce AChE enzim inhibisyonu deneyinde en yüksek aktiviteyi gösteren *S. fruticosa* türüne ait diklorometanlı ekstre, bu ekstrenin uygulandığı açık kolon kromatografisi, orta basınçlı sıvı kromatografisi (OBSK) sonucu elde edilen fraksiyonlar ve türden elde edilen uçucu yağ tartılarak etanolde (% 75) çözülmüş, ekstre ve fraksiyonlar 100 µg/ml, uçucu yağ dilüsyonları 25 µg/ml, 50 µg/ml ve 100 µg/ml konsantrasyonlar olacak şekilde hazırlanmış ve BChE enzim inhibisyonu deney protokolü uygulanmıştır.

Deney yöntemi AChE enzim inhibisyonu yöntemi ile aynı olup, tek fark burada enzim olarak BChE, substrat olarak ise bütiriltiyokolinklorür kullanılmasıdır. Örneklerin % BChE inhibisyonları aşağıda verilen formüle göre hesaplanmıştır. Her örnek 4 paralel olarak çalışılmış ve sonuçlar 4 deneyden elde edilen % inhibisyonların ortalaması ± standart sapma olarak verilmiştir.

$$\% \text{ İnhibisyon} = 100 - [(A_1 / A_2) \times 100]$$

A_1 = Örnek çözeltilerinin 412 nm dalga boyundaki absorbansı

A_2 = Kontrol çözeltilerinin 412 nm dalga boyundaki ortalama absorbansı

3.2.3 *Salvia* Türlerinde Antioksidan Aktivite Tayini

3.2.3.1. 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) Serbest Radikal Süpürücü Aktivite Tayini

Antioksidan aktivite tayini için en çok tercih edilen yöntemlerden biri DPPH (Sigma) serbest radikal süpürücü aktivite tayinidir. Deneyde kullanılan DPPH, serbest radikal olup, ortaklanmamış bir elektronu nedeniyle 517 nm dalga boyunda güçlü absorpsiyon verir. Yöntem Marsden S. Blois⁷⁷ tarafından bulunmuş olup, ekstrelelere Hatano⁷⁸ tarafından modifiye edilmiş yöntem uygulanmıştır.

Hazırladığımız ekstrelerden ve *S. fruticosa* türünden elde edilen uçucu yağ örnekleri, 250 µg/ml, 500 µg/ml ve 1000 µg/ml, DPPH stok çözeltisi 6×10^{-5} mol/l konsantrasyonda olacak şekilde gerekli miktarlar tartılmış ve etanolde (% 75) çözülmüştür. Her örnekten deney tüplerine, mikropipet yardımıyla 300 µl alınarak üzerlerine 2700 µl DPPH çözeltisi eklenmiştir. Daha sonra tüpler oda sıcaklığında, karanlıkta 20 dakika bekletilmiştir. Süre sonunda örneklerin absorbansı 517 nm dalga boyunda kör olarak kullanılan etanole karşı spektrofotometrede (Unico UV-Visible spektrofotometre, ABD) okunmuştur. Örneklerin DPPH serbest radikaline karşı % inhibisyonları aşağıda verilen formüle göre hesaplanmıştır. Her örnek 3 paralel olarak çalışılmış ve sonuçlar 3 deneyden elde edilen % süpürücü etkilerinin ortalaması $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

$$\% \text{ Inhibisyon} = [(A_1 - A_2) / A_1] \times 100$$

A_1 = DPPH stok çözeltisinin 517 nm dalga boyundaki absorbansı

A_2 = Örnek çözeltilerinin 517 nm dalga boyundaki absorbansı

3.2.3.2. Demir İyonu-Şelasyon Etkinin Tayini

55 *Salvia* taksonundan hareketle 3 farklı organik çözücü ile hazırlanmış olan 165 ekstrenin demir iyonu şelasyon etkisinin tayininde Dinish ve ark.'nın yöntemi⁷⁹ uygulanmıştır. Ekstrelerden 250 µg/ml, 500 µg/ml, 1000 µg/ml konsantrasyonlarda dilüsyonlar etanol ile çözülerek hazırlanmıştır. Deneyde kullanılmak üzere 2 mM demir-II-klorür ile 5 mM ferrozin çözeltisi de hazırlanmıştır. Yönteme göre; her bir örnekten ve kontrol çözeltisini hazırlamak için çözücünden (etanol) 200 µl mikropipet ile alınarak deney tüplerine konulmuştur. Üzerlerine 50 µl demir-II-klorür ve ardından 200 µl ferrozin çözeltisi eklenmiştir. Daha sonra, son miktar 4000 µl olacak şekilde etanol ilave edilmiştir. Karışım 10 dakika oda sıcaklığında bekletilmiş ve süre sonunda absorbans 562 nm dalga boyunda spektrofotometrede (Unico UV-Visible spektrofotometre, ABD) ölçülmüştür. Örneklerin % inhibisyonları aşağıda verilen formüle göre hesaplanmıştır. Her örnek 3 paralel olarak çalışılmış ve sonuçlar 3 deneyden elde edilen % inhibisyonların ortalaması ± standart sapma olarak verilmiştir.

$$\% \text{ İnhibisyon} = [(A_1 - A_2) / A_1] \times 100$$

A_1 = Kontrol çözeltisinin 562 nm dalga boyundaki absorbansı

A_2 = Örnek çözeltilerinin 562 nm dalga boyundaki absorbansı

3.2.3.3. Demir-indirgeme Antioksidan Gücünün Tayini

Yöntem sadece Konya Selçuk Üniversitesi'nde kültürü yapılan *S. fruticosa* bitkisinden hazırlanan diklorometanlı ekstreye uygulanmıştır. Ekstrenin demir-indirgeme antioksidan gücü (ferric-reducing antioxidant power, FRAP), Oyaizu'nun⁸⁰ yöntemine göre 250, 500, 1000 ve 2000 µg/ml

konsantrasyonlarda tayin edilmiştir. Yönteme göre; örneklerden 1 ml alınarak, 0.2 M pH değeri 6.6 olan 2.5 ml fosfat tamponu ve 2.5 ml potasyum ferrisiyanür ilave edilmiş, elde edilen karışım 50 °C'de 20 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda 2.5 ml % 10 trikloroasetik asit (TCA, Sigma) eklenmiştir. Karışım vorteks aracılığıyla karıştırıldıktan sonra içlerinden 2.5 ml alınarak üzerine 2.5 ml distile su ve 0.5 ml demir-III-klorür eklenmiştir. Oda sıcaklığında 30 dakika daha inkübasyona bırakıldıktan sonra absorbanslar kör olarak kullanılan etanole karşı 700 nm dalga boyunda spektrofotometrede (Unico UV-visible spektrofotometre, ABD) okunmuştur. Her örnek 3 paralel çalışılmış ve sonuçlar 3 deneyden elde edilen absorbansların ortalaması $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. Sonuçların yönteme göre yorumlanması, artan absorbansların indirgeme gücünün arttığına işaret etmesi şeklindedir.

3.2.4. Toplam Fenol Miktar Tayini

Toplam fenol miktarını tayin etmek için Singleton ve Rossi'nin⁸¹ modifiye ettiği Folin-Ciocalteau yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntem sadece Konya Selçuk Üniversitesi'nde kültürü yapılan *S. fruticosa* bitkisinden hazırlanan diklorometanlı ekstreye uygulanmıştır.

Bitki ekstresi yeterli miktar tartılıp, konsantrasyon 2 mg/ml olacak şekilde etanolde (%75) çözülmüştür. Daha sonra örnekten 20 μ l alınıp, üzerine sırasıyla 1580 μ l distile su, 100 μ l Folin-Ciocalteau reaktifi (Sigma) ve 300 μ l % 20'lik sodyum karbonat (Na_2CO_3) çözeltisi eklenmiştir. Diğer taraftan kalibrasyon eğrisini oluşturabilmek için 50 mg/ml, 100 mg/ml, 150 mg/ml, 250 mg/ml, 500 mg/ml konsantrasyonlarda gallik asit dilüsyonları hazırlanmış ve örnek yerine gallik asit dilüsyonları konularak diğer çözeltiler aynen ilave edilmiştir. Tüm tüpler 40°C'de 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda absorbanslar 765 nm dalga

boyunda kör olarak kullanılan etanole karşı spektrofotometrede (Unico UV-Visible spektrofotometre, ABD) okunmuştur. Her örnek 2 paralel olarak çalışılmıştır. Örneğin ortalama absorbansından, gallik asit kalibrasyon çözeltileri yardımıyla hazırlanan kalibrasyon eğrisine göre, toplam fenol konsantrasyonu gallik asit eşdeğeri olarak hesaplanmış ve ekstrenin toplam fenol miktarı mg/g ekstre $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

3.2.5. Toplam Flavonoit Miktar Tayini

Toplam flavonoit miktarını tayin etmek için Woisky ve Salatino'nun⁸² geliştirdiği alüminyum klorür ($AlCl_3$) kolorimetrik yöntemi uygulanmıştır. Bu yöntem sadece Konya Selçuk Üniversitesi'nde kültürü yapılan *S. fruticosa* bitkisinden hazırlanan diklorometanlı ekstreye uygulanmıştır.

Bitki ekstresi yeterli miktarda tartılıp, konsantrasyonu 2 mg/ml olacak şekilde etanolde (% 75) çözülmüştür. Daha sonra örnekten tüplere 500 μ l konulmuştur. Üzerine sırasıyla 1500 μ l etanol (% 75), 100 μ l % 10'luk $AlCl_3$, 100 μ l 1 M sodyum asetat çözeltisi ve 2800 μ l distile su eklenmiştir. Diğer taraftan kalibrasyon eğrisini oluşturabilmek için 0.125 mg/ml, 0.25 mg/ml, 0.50 mg/ml, 1.0 mg/ml konsantrasyonlarda kersetin kalibrasyon çözeltileri hazırlanmış ve örnek yerine kersetin dilüsyonları konularak diğer çözeltiler aynen ilave edilmiştir. Karışımlar 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda absorbanslar 415 nm dalga boyunda kör olarak kullanılan etanole karşı spektrofotometrede (Unico UV-Visible spektrofotometre, ABD) okunmuştur. Her örnek 2 paralel olarak çalışılmıştır. Örneğin ortalama absorbansından, kersetin kalibrasyon çözeltileri yardımıyla hazırlanan kalibrasyon eğrisine göre, total flavonoit konsantrasyonu kersetin eşdeğeri olarak hesaplanmış ve ekstrenin toplam flavonoit miktarı mg/g ekstre $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

3.2.6. Açık Kolon Kromatografisi

Açık kolon kromatografisinde adsorban olarak normal faz silika jel 60 (63-200 µm, Merck) kullanılmıştır. İlk kolona Konya Selçuk Üniversitesi'nde kültürü yapılan *S. fruticosa*'dan hareketle hazırlanan diklorometanlı ekstre (25 g) diklorometanda çözöldükten sonra uygulanmıştır. Elüsyon gradient sistem uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Toplama hacmi 100 ml olarak belirlenmiştir. İlk kolonda kullanılan çözöcö sistemleri ve elde edilen fraksiyonlar Tablo 4'te gösterilmektedir. Kolon kromatografisi sonucu elde edilen fraksiyonlar ince tabaka kromatografisi (İTK) ile değeriendirilmiş, benzer bileşikleri içeren fraksiyonlar birleştirilmiş ve toplam 10 ana fraksiyon elde edilmiştir. Elde edilen bu fraksiyonlar ve % verimleri Tablo 5'te verilmektedir.

Tablo 4: *Salvia fruticosa* diklorometanlı ekstresi için açık kolon kromatografisinde kullanılan çözöcö sistemleri ve elde edilen fraksiyonlar

Fraksiyonlar	Çözöcö sistemi
Fraksiyon 1-3	Hekzan (% 100)
Fraksiyon 4-6	Hekzan:Diklorometan (7:3)
Fraksiyon 7	Diklorometan (% 100)
Fraksiyon 8-24	Diklorometan : Metanol (9:1)
Fraksiyon 25-29	Diklorometan : Metanol (4:1)
Fraksiyon 30-33	Diklorometan : Metanol (7:3)
Fraksiyon 34-42	Diklorometan : Metanol (6.5:3.5)
Fraksiyon 43-44	Diklorometan : Metanol (3:2)
Fraksiyon 45-46	Diklorometan : Metanol (4.5:5.5)
Fraksiyon 47	Diklorometan : Metanol (1:1)
Fraksiyon 48-49	Etanol (% 75)

Tablo 5: *Salvia fruticosa* diklorometanlı ekstresinin açık kolon kromatografisine uygulanması ile elde edilen ve İTK analizine göre birleştirilen fraksiyonlar ve % verimleri

Fraksiyonlar	% Verim
Fraksiyon 1	% 0.10
Fraksiyon 3-4	% 31.52
Fraksiyon 5-7	% 0.34
Fraksiyon 8-12	% 12.26
Fraksiyon 13-18	% 23.25
Fraksiyon 19-23	% 0.95
Fraksiyon 24-29	% 0.92
Fraksiyon 30-33	% 0.43
Fraksiyon 34-48	% 1.38
Fraksiyon 49	% 0.099

Elde edilen fraksiyonlara uygulanan AChE enzim inhibisyonu deneyi en yüksek aktiviteyi gösteren fraksiyonun (Fr 8-12) 3 g'ı diklorometanda çözüldükten sonra tekrar silika jel kolona uygulanmıştır. Elüsyon gradient sistem uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Toplama hacmi 25 ml olarak belirlenmiştir. Kolonda kullanılan çözücü sistemleri ve elde edilen alt fraksiyonlar Tablo 6'da gösterilmektedir. Kolon kromatografisi sonucu elde edilen alt fraksiyonlar İTK ile değerlendirilmiş, benzer bileşikleri içeren fraksiyonlar birleştirilmiştir. Sonuçta 10 alt fraksiyon elde edilmiştir. Bu fraksiyonlar A harfi ile kodlanmıştır. Elde edilen fraksiyonlar ve % verimleri Tablo 7'de verilmektedir.

Tablo 6: Fraksiyon 8-12 için açık kolon kromatografisinde kullanılan çözücü sistemleri ve elde edilen fraksiyonlar

Fraksiyonlar	Çözücü sistemi
Fraksiyon 1-21	Diklorometan
Fraksiyon 22-27	Diklorometan : Metanol (99:1)
Fraksiyon 28-47	Diklorometan : Metanol (97:3)
Fraksiyon 48-51	Diklorometan : Metanol (95:5)
Fraksiyon 52-56	Diklorometan : Metanol (93:7)
Fraksiyon 57-64	Diklorometan : Metanol (9:1)
Fraksiyon 65-69	Diklorometan : Metanol (8.5:1.5)
Fraksiyon 70-74	Diklorometan : Metanol (4:1)
Fraksiyon 75-79	Diklorometan : Metanol (7.5:2.5)
Fraksiyon 80-84	Diklorometan : Metanol (7:3)
Fraksiyon 85-87	Diklorometan : Metanol (6.5:3.5)
Fraksiyon 88-92	Diklorometan : Metanol (1:1)
Fraksiyon 93-95	Etanol

Tablo 7: Fraksiyon 8-12'nin açık kolon kromatografisine uygulanması ile elde edilen ve İTK analizine göre birleştirilen fraksiyonlar ve % verimleri

Fraksiyonlar	% Verim
(A) 1-4	% 21.75
(A) 5-7	% 23.29
(A) 8-14	% 24.12
(A) 15-19	% 4.62
(A) 20-30	% 6.32
(A) 31-42	% 4.74
(A) 43-56	% 5.38
(A) 57-63	% 2.20
(A) 64-84	% 4.71
(A) 85-95	% 0.63

Elde edilen fraksiyonlara uygulanan AChE enzim inhibisyonu deneyi sonucunda en yüksek aktiviteyi gösteren fraksiyonun (A 1-4), 650 mg'ı diklorometanda çözüldükten sonra tekrar silika jel kolona uygulanmıştır. Elüsyon gradient sistem uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Toplama hacmi 15 ml olarak belirlenmiştir. Kolonda kullanılan çözücü sistemleri ve elde edilen fraksiyonlar Tablo 8'de gösterilmektedir. Kolon kromatografisi sonucu elde edilen alt fraksiyonlar İTK ile değerlendirilmiş, benzer bileşikler içeren fraksiyonlar birleştirilmiştir. Sonuçta 8 alt fraksiyon elde edilmiştir. Bu fraksiyonlar B harfi ile kodlanmıştır. Elde edilen alt fraksiyonlar ve % verimleri Tablo 9'da verilmektedir.

Tablo 8: A 1-4 için açık kolon kromatografisinde kullanılan çözücü sistemleri ve elde edilen fraksiyonlar

Fraksiyonlar	Çözücü sistemi
Fraksiyon 1-7	Hekzan
Fraksiyon 8-10	Hekzan : Diklorometan (95:5)
Fraksiyon 11-12	Hekzan : Diklorometan (9:1)
Fraksiyon 13-14	Hekzan : Diklorometan (4:1)
Fraksiyon 15-24	Hekzan : Diklorometan (7:3)
Fraksiyon 25-28	Hekzan : Diklorometan (3:2)
Fraksiyon 29-30	Hekzan : Diklorometan (3:2)
Fraksiyon 31-33	Diklorometan
Fraksiyon 34	Diklorometan : Metanol (7:3)

Tablo 9: A 1-4'ün açık kolon kromatografisine uygulanması ile elde edilen ve İTK analizine göre birleştirilen fraksiyonlar ve % verimleri

Fraksiyonlar	% Verim
(B) Fraksiyon 1	% 0.89
(B) Fraksiyon 2	% 5.51
(B) Fraksiyon 3-5	% 39.46
(B) Fraksiyon 6-11	% 4.43
(B) Fraksiyon 12-19	% 25.40
(B) Fraksiyon 20-22	% 10.25
(B) Fraksiyon 23-24	% 1.35
(B) Fraksiyon 25-34	% 2.20

3.2.7. Orta Basıncılı Sıvı Kromatografisi (OBSK)

OBSK'de adsorban olarak ters faz silikajel [LiChroprep RP-18 (25-40 μ m, Merck)] kullanılmıştır. Kolon olarak Spectra/Chrom LC kolon (30 x 1.5 cm) pompa olarak Master Flex L/S Digital Economy Drive kullanılmıştır.

Açık kolon kromatografisi sonucu elde edilen alt fraksiyonlara uygulanan AChE enzim inhibisyonu deneyi sonucunda en yüksek aktiviteyi gösteren fraksiyonun (B 20-22) 65 mg'ı etanolde çözüldükten sonra cam pastör pipeti ile OBSK kolonuna uygulanmıştır. Elüsyon gradient sistem uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Toplama hacmi 10 ml olarak belirlenmiştir. Kolonda kullanılan çözücü sistemleri ve elde edilen fraksiyonlar Tablo 10'da gösterilmektedir. OBSK sonucu elde edilen alt fraksiyonlar İTK ile değerlendirilmiş, benzer bileşikleri içeren fraksiyonlar birleştirilmiştir. Toplum sonuçta 10 alt fraksiyon elde edilmiştir. Bu fraksiyonlar M harfi ile kodlanmıştır. Elde edilen fraksiyonlar ve % verimleri Tablo 11'de verilmektedir.



Resim 3: Orta Basıncılı Sıvı Kromatografisi (OBSK)

Tablo 10: B 20-22'nin OBSK'nde kullanılan çözücü sistemleri ve elde edilen fraksiyonlar

Fraksiyonlar	Çözücü sistemi
Fraksiyon 1-10	Metanol : Su (1:1)
Fraksiyon 11-13	Metanol : Su (3:2)
Fraksiyon 14-17	Metanol : Su (7:3)
Fraksiyon 18-21	Metanol : Su (4:1)
Fraksiyon 22-27	Metanol : Su (9:1)
Fraksiyon 28-30	Metanol

Tablo 11: B 20-22'nin OBSK'ne uygulanması ile elde edilen fraksiyonlar ve % verimleri

Fraksiyonlar	% Verim
(M) Fraksiyon 1-2	% 9.16
(M) Fraksiyon 3-6	% 2
(M) Fraksiyon 7-8	% 2.16
(M) Fraksiyon 9-12	% 48.6
(M) Fraksiyon 13-15	% 6.5
(M) Fraksiyon 16-19	% 36
(M) Fraksiyon 20-22	% 4.83
(M) Fraksiyon 23-26	% 10.3
(M) Fraksiyon 27	% 22.6
(M) Fraksiyon 28-30	% 53

3.2.8. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)

Kolon kromatografisi sonucu elde edilen fraksiyonların gözlenmesinde, normal faz silika jel kaplı alüminyum plaklar (Merck, Silica gel 60 F₂₅₄) kullanılarak İTK yöntemi uygulanmıştır. Revelatör olarak % 5'lik sülfürik asit kullanılmıştır. Plaklar sürüklendikten sonra kurutulmuş, reaktif püskürtüldükten sonra 110°C de yaklaşık 5 dakika ısıtılarak lekeler belirlenmiştir.

3.2.9. Gaz Kromatografisi - Kütle Spektrofotometresi (GK-KS) ile uçucu yağ analizi

Analiz için Konya Selçuk Üniversitesi'nde kültürü yapılan *S. fruticosa* bitkisi küçük parçalara ayrılmış ve 100 g bitki tartılmıştır. Bitki

Clevenger apareyi ile 1.5 saat su distilasyonuna tabi tutulmuştur. İşlem sonunda % 2.5 verimle 2.5 ml uçucu yağ elde edilmiştir.

Gaz kromatografisi analizi Agilent 6890N Network GC sistem ile birlikte Alev İyonizasyon Detektörü (FID, flame ionisation detector) kullanılarak yapılmıştır. Kapiler kolon olarak Agilent 19091N-136 (HP Innowax Capillary; 60.0 m x 0.25 mm x 0.25 µm) kullanılmış, 1.2 ml/dk akış hızında helyum taşıyıcı gaz olarak kullanılmıştır. Örnekler 1 µl olarak 65:1 split oranı ile enjekte edilmiştir. Enjektör sıcaklığı ve FID detektör sıcaklığı 250°C'de tutulmuştur. Kolon için sıcaklık ise 10 dakika 60°C'de sabit tutulmuştur. Daha sonra 4°C/dk artış ile sıcaklık 220°C'ye çıkarılmış ve 10 dk bu sıcaklıkta sabit tutulmuştur. En son aşamada ise sıcaklık 1°C/dk artış ile 240°C'ye çıkarılmıştır.

Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi analizi ise Agilent 6890N Network GC sistem ile kombine edilmiş Agilent 5975 Network Mass Selective detektör kullanılarak yapılmıştır. Kapiler kolon olarak Agilent 19091N-136 (HP Innowax Capillary; 60.0 m x 0.25 mm x 0.25 µm) kullanılmış, 1.2 ml/dk akış hızında helyum taşıyıcı gaz olarak kullanılmıştır. Örnekler 1 µl olarak 65:1 split oranı ile enjekte edilmiştir. Enjektör sıcaklığı ve FID detektör sıcaklığı 250°C'de tutulmuştur. Kolon için uygulanan sıcaklık programı FID detektörün kullanıldığı sıcaklık programı ile aynıdır. Kütle detektörü için tarama aralığı (m/z): 35-450 atomik kütle ünitesi ve elektron bombardımanı iyonizasyonu olarak 70 eV değerleri seçilmiştir. Uçucu yağ bileşenlerinin teşhisinde "Wiley ve Nist Kütle Spektrumu Kütüphanesi"nin verileri esas alınmıştır.

3.2.10. ¹H-Nükleer manyetik rezonans (NMR) Analizi

Tez gereçlerimizi teşkil eden 55 *Salvia* taksonundan birisi olan ve AChE enzim inhibisyonu deneyinde etkili çıkan *S. fruticosa* ile Konya Selçuk Üniversitesi'nde kültürü yapılan bitki örneğinden hareketle hazırlanan diklorometanlı ekstrelerin ve izolasyon çalışmaları sonucu elde edilen etkili alt fraksiyonun ¹H-NMR analizi Varian Mercury 400, 400 mHz High Performance Digital FT-NMR Spectrophotometer ile *d*-CHCl₃'da yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Ekstre verimine ait bulgular

Salvia taksonlarından hareketle hazırlanan diklorometanlı, etil asetatlı ve metanollü ekstreler tartılarak hesaplanan % verimleri (a/a) Tablo 12'de verilmektedir.

Tablo 12: Türlerden elde edilen ekstrelerin % verimleri (a/a)

No	Tür adı	Diklorometanlı ekstreler (% verim)	Etil asetatlı ekstreler (% verim)	Metanollü ekstreler (% verim)
1	<i>S. adenocaulon</i>	4.56	0.61	5.50
2	<i>S. adenophylla</i>	6.11	0.50	9.33
3	<i>S. aethiopis</i>	4.70	0.57	4.20
4	<i>S. anatolica</i>	6.59	0.70	4.65
5	<i>S. aramiensis</i>	5.014	0.31	6.06
6	<i>S. atropatana</i>	4.29	0.53	9.58
7	<i>S. aucheri</i> var. <i>aucheri</i>	3.15	0.28	3.73
8	<i>S. blepharochleana</i>	2.14	0.63	2.88
9	<i>S. brachyantha</i>	2.15	0.51	4.57
10	<i>S. cadmica</i>	5.01	0.61	4.23
11	<i>S. candidissima</i> subsp. <i>candidissima</i>	3.62	0.79	4.32
12	<i>S. cedronella</i>	2.39	0.41	9.22
13	<i>S. chionantha</i>	3.38	0.59	6.03
14	<i>S. chrysophylla</i>	5.22	0.64	5.03
15	<i>S. cilicica</i>	2.55	0.28	4.92
16	<i>S. dicroantha</i>	3.37	0.51	6.05
17	<i>S. divaricata</i>	3.97	0.60	6.69

18	<i>S. euphratica</i> var. <i>euphratica</i>	2.97	1.09	5.83
19	<i>S. euphratica</i> var. <i>leiocalycina</i>	3.13	0.37	10.47
20	<i>S. fruticosa</i>	7.48	2.58	9.87
21	<i>S. hedgeana</i>	2.37	0.74	5.82
22	<i>S. heldreichiana</i>	4.26	0.54	8.46
23	<i>S. huberi</i>	3.90	0.50	4.90
24	<i>S. hydrangea</i>	3.51	0.62	7.38
25	<i>S. hypargeia</i>	3.67	0.46	5.51
26	<i>S. kronenburgii</i>	3.77	0.67	5.72
27	<i>S. limbata</i>	3.53	0.41	8.51
28	<i>S. longipedicellata</i>	4.58	0.78	4.31
29	<i>S. macrochlamys</i>	5.59	0.52	6.22
30	<i>S. modesta</i>	3.75	0.69	8.37
31	<i>S. montbrettii</i>	4.96	0.42	7.18
32	<i>S. napifolia</i>	7.06	0.54	5.56
33	<i>S. nemorosa</i>	2.68	0.27	5.85
34	<i>S. nydeggerii</i>	4.85	0.63	10.33
35	<i>S. pachystachys</i>	4.44	0.83	13.41
36	<i>S. palaestina</i>	6.03	0.58	8.85
37	<i>S. pisidica</i>	4.66	0.72	5.60
38	<i>S. poculata</i>	6.43	0.90	5.05
39	<i>S. pomifera</i>	8.16	1.93	3.87
40	<i>S. potentillifolia</i>	4.95	0.76	11.49
41	<i>S. recognita</i>	5.58	0.41	8.55
42	<i>S. rosifolia</i>	2.76	0.53	7.16
43	<i>S. russellii</i>	3.11	0.61	7.14
44	<i>S. smyrnaea</i>	11.18	0.74	6.72
45	<i>S. spinosa</i>	3.35	0.51	6.32
46	<i>S. staminea</i>	2.10	0.43	10.58

47	<i>S. suffruticosa</i>	1.43	0.32	7.76
48	<i>S. tomentosa</i>	2.72	0.41	4.89
49	<i>S. trichoclada</i>	3.28	0.14	4.32
50	<i>S. verticillata</i> subsp. <i>verticillata</i>	2.00	0.42	8.68
51	<i>S. viridis</i>	2.47	0.76	6.74
52	<i>S. virgata</i>	1.95	0.40	4.60
53	<i>S. wiedemannii</i>	2.71	0.48	3.27
54	<i>S. xanthocheila</i>	3.99	0.85	5.13
55	<i>S. yosgadensis</i>	2.38	0.56	6.50

4.2. *Salvia* Türlerinde Kolinesteraz Enzim İnhibisyonu Tayinine Ait Bulgular

4.2.1. Asetilkolinesteraz Enzim İnhibisyonuna Ait Bulgular

Tez gereçlerimizi teşkil eden *Salvia* taksonlarından hareketle hazırlanan diklorometanlı ekstrelerin 25 µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml konsantrasyonda AChE inhibisyonuna ait bulgular Tablo 13'te verilmektedir. Aynı konsantrasyonda etil asetatlı ekstrelerin % inhibisyon değerleri ise Tablo 14 'te verilmiştir. Metanollü ekstreler AChE inhibisyonu deneyinde herhangi bir etki göstermedikleri için sonuçları verilmemiştir.

Konya Selçuk Üniversitesi'nde kültürü yapılan *S. fruticosa* örneğinden hareketle hazırlanan diklorometanlı ekstreden açık kolon kromatografisi ve OBSK analizi sonucu elde edilen fraksiyonların 100 µg/ml konsantrasyonda AChE inhibisyonuna ait bulgular Şekil 4-7'de verilmektedir.

Tablo 13: *Salvia* türlerinden hazırlanan diklorometanlı ekstrelerin AChE inhibitör etkileri (% İnhibisyon $\pm$ S.S.*)

No	Türlere ait diklorometanlı ekstreler	AChE İnhibisyonu (% İnhibisyon $\pm$ S.S*.)		
		25 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml
1	<i>S. adenocaulon</i>	-**	-	-
2	<i>S. adenophylla</i>	-	-	-
3	<i>S. aethiopis</i>	-	-	3.40 $\pm$ 0.05
4	<i>S. anatolica</i>	-	-	-
5	<i>S. aramiensis</i>	-	-	-
6	<i>S. atropatana</i>	-	-	4.62 $\pm$ 0.96
7	<i>S. aucheri</i> var. <i>aucheri</i>	-	10.15 $\pm$ 1.81	12.67 $\pm$ 0.66
8	<i>S. blepharochlaeana</i>	-	2.37 $\pm$ 0.39	19.19 $\pm$ 1.88
9	<i>S. brachyantha</i>	4.56 $\pm$ 0.98	5.03 $\pm$ 0.30	8.82 $\pm$ 0.75
10	<i>S. cadmica</i>	-	-	4.96 $\pm$ 1.23
11	<i>S. candidissima</i> subsp. <i>candidissima</i>	-	-	-
12	<i>S. cedronella</i>	-	-	-
13	<i>S. chionantha</i>	-	-	-
14	<i>S. chrysophylla</i>	8.69 $\pm$ 1.34	9.79 $\pm$ 1.22	16.44 $\pm$ 1.65
15	<i>S. cilicica</i>	-	-	2.45 $\pm$ 0.02
16	<i>S. dicroantha</i>	-	-	-

17	<i>S. divaricata</i>	-	-	-
18	<i>S. euphratica</i> var. <i>euphratica</i>	3.80±1.11	4.88±1.05	10.45±1.20
19	<i>S. euphratica</i> var. <i>leiocalycina</i>	-	-	-
20	<i>S. fruticosa</i>	26.73±1.20	36.89±1.46	51.07±1.31
21	<i>S. hedgeana</i>	-	-	-
22	<i>S. heldreichiana</i>	-	-	3.29±0.42
23	<i>S. huberi</i>	-	-	-
24	<i>S. hydrangea</i>	-	-	4.53±1.68
25	<i>S. hypargeia</i>	-	-	-
26	<i>S. kronenburgii</i>	-	-	-
27	<i>S. limbata</i>	-	-	4.78±0.09
28	<i>S. longipedicellata</i>	-	4.68±1.67	5.26±1.55
29	<i>S. macrochlamys</i>	-	-	-
30	<i>S. modesta</i>	-	-	-
31	<i>S. montbrettii</i>	-	-	-
32	<i>S. napifolia</i>	-	-	-
33	<i>S. nemorosa</i>	-	-	4.56±0.03
34	<i>S. nydeggerii</i>	-	-	9.50±1.30
35	<i>S. pachystachys</i>	-	-	2.34±0.34
36	<i>S. palaestina</i>	-	-	4.74±0.80
37	<i>S. pisidica</i>	-	-	-

38	<i>S. poculata</i>	-	-	-
39	<i>S. pomifera</i>	1.71±0.74	13.95±1.11	15.86±1.89
40	<i>S. potentillifolia</i>	-	-	1.29±0.32
41	<i>S. recognita</i>	-	-	-
42	<i>S. rosifolia</i>	-	2.47±0.03	6.03±0.23
43	<i>S. russellii</i>	-	-	1.70±0.85
44	<i>S. smyrnaea</i>	2.77±1.03	4.11±0.94	5.28±1.38
45	<i>S. spinosa</i>	3.10±1.56	3.75±0.33	6.05±0.36
46	<i>S. staminea</i>	-	-	18.69±0.85
47	<i>S. suffruticosa</i>	-	-	-
48	<i>S. tomentosa</i>	-	-	8.03±0.90
49	<i>S. trichoclada</i>	-	-	-
50	<i>S. verticillata</i> subsp. <i>verticillata</i>	-	-	-
51	<i>S. virgata</i>	-	-	-
52	<i>S. viridis</i>	-	5.62±0.20	8.95±0.09
53	<i>S. wiedemannii</i>	-	-	5.56±0.40
54	<i>S. xanthocheila</i>	-	-	5.66±1.01
55	<i>S. yosgadensis</i>	-	-	-
Referans				
Galantamin		TE***	TE***	98.97±0.24

* Standart Sapma, ** Aktivite gözlenmedi, *** Test edilmedi

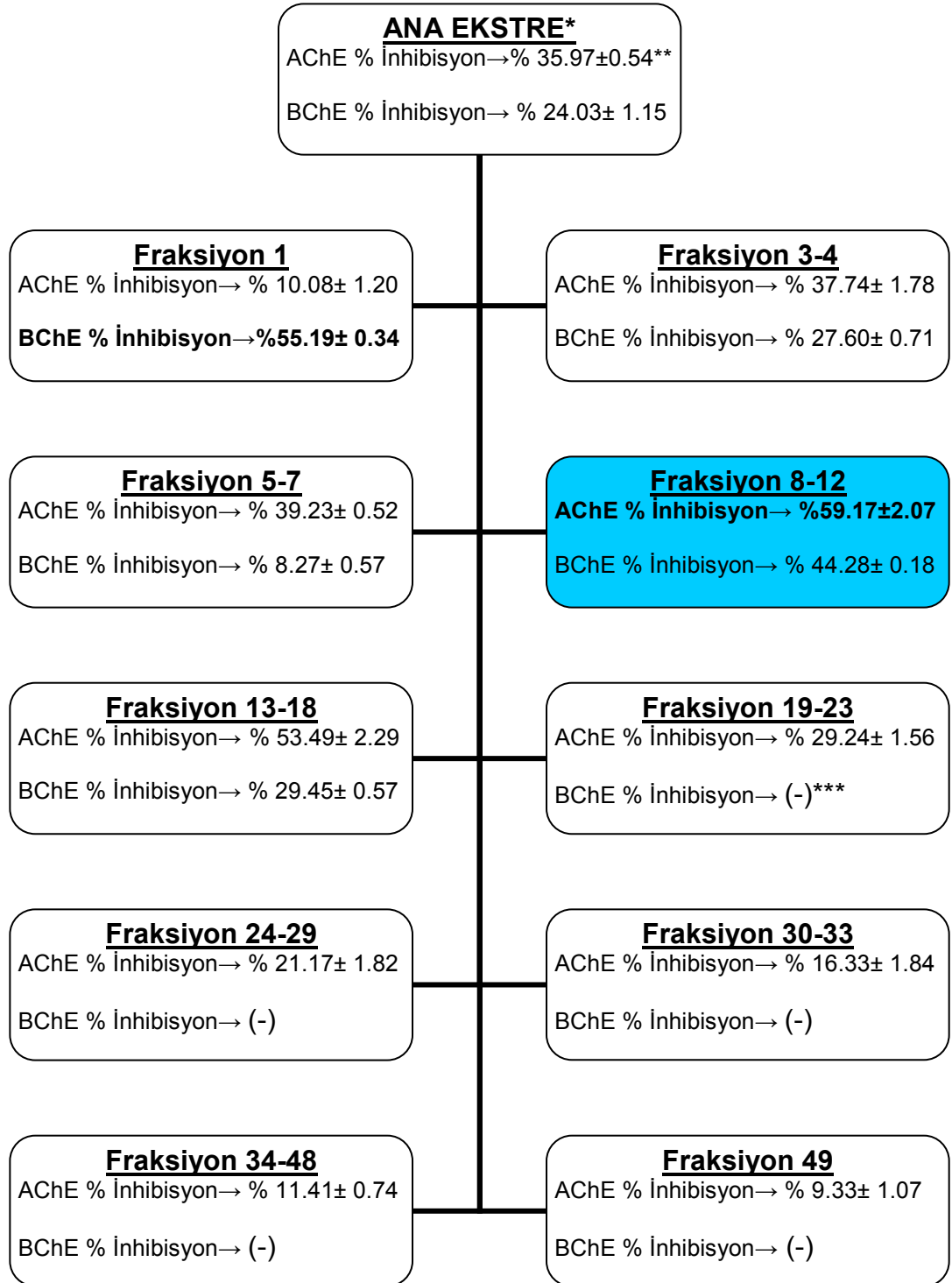
Tablo 14: *Salvia* türlerinden hazırlanan etil asetatlı ekstrelerin AChE inhibitör etkileri (% İnhibisyon $\pm$ S.S.*)

No	Türlere ait etil asetatlı ekstreler	AChE İnhibisyonu (% İnhibisyon $\pm$ S.S.*)		
		25 μ g/ml	50 μ g/ml	100 μ g/ml
1	<i>S. adenocaulon</i>	5.08 $\pm$ 0.74	6.02 $\pm$ 0.18	6.34 $\pm$ 0.40
8	<i>S. blepharochlaeana</i>	-**	-	18.81 $\pm$ 0.25
16	<i>S. dicroantha</i>	-	-	5.89 $\pm$ 0.08
20	<i>S. fruticosa</i>	35.36 $\pm$ 1.39	35.78 $\pm$ 0.99	34.27 $\pm$ 1.24
36	<i>S. palaestina</i>	-	-	5.15 $\pm$ 1.34
39	<i>S. pomifera</i>	25.02 $\pm$ 0.52	32.16 $\pm$ 0.34	36.39 $\pm$ 0.66
43	<i>S. russellii</i>	5.81 $\pm$ 1.73	7.18 $\pm$ 2.14	11.54 $\pm$ 0.34
52	<i>S. viridis</i>	4.57 $\pm$ 0.59	-	4.94 $\pm$ 1.25
Referans				
Galantamin		TE***	TE	98.97 $\pm$ 0.24

* Standart Sapma, ** Aktivite gözlenmedi, *** Test edilmedi

4.2.2. Bütirikolinesteraz Enzim İnhibisyonuna Ait Bulgular

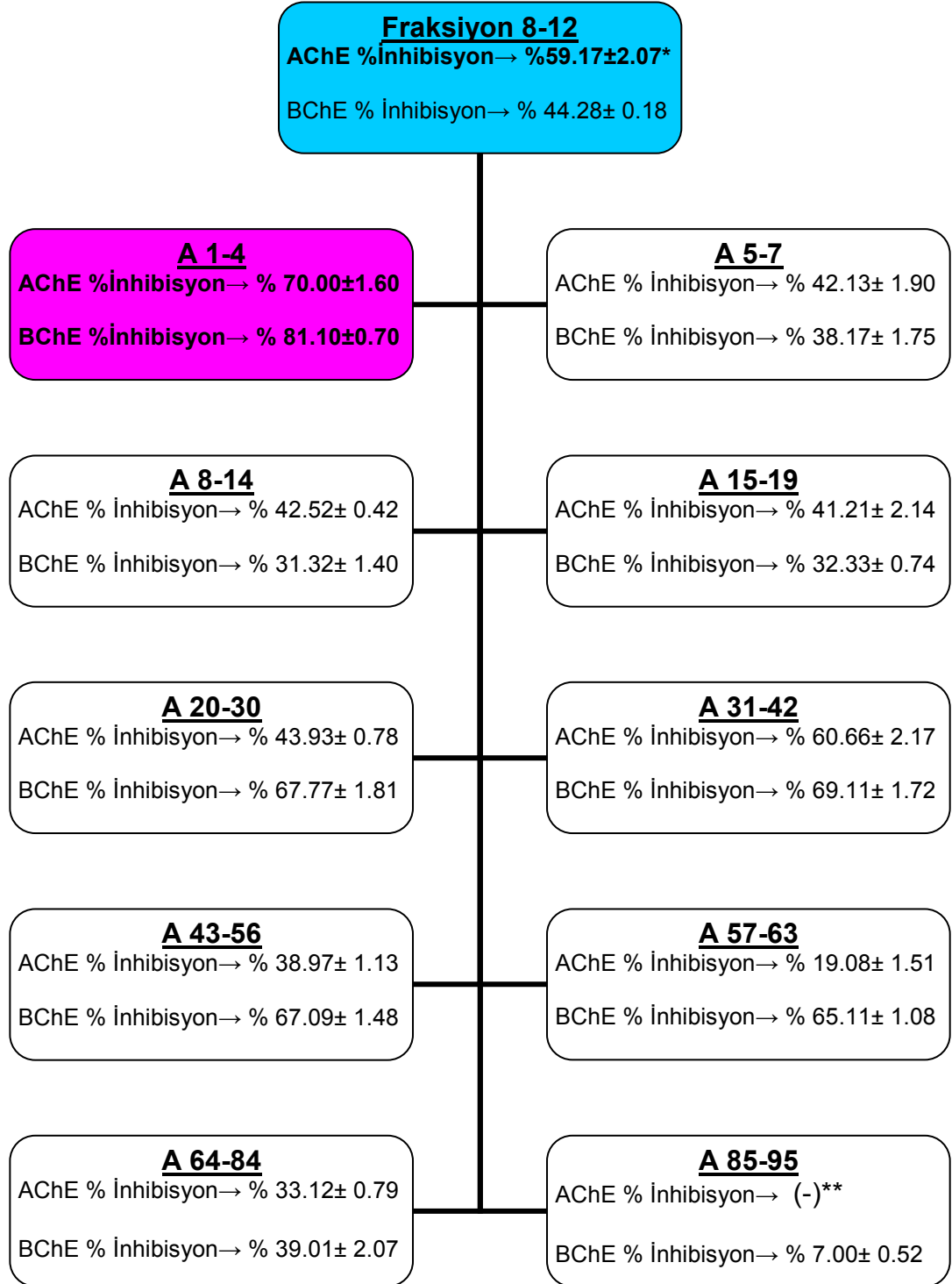
Konya Selçuk Üniversitesi'nde kültürü yapılan *S. fruticosa* örneğinden hareketle hazırlanan diklorometanlı ekstreden açık kolon kromatografisi ve OBSK analizi sonucu elde edilen alt fraksiyonların 100 μ g/ml konsantrasyonda BChE inhibisyonuna ait bulgular Şekil 4-7'de verilmektedir.



* : Konya Selçuk Üniversitesi'nde kültürü yapılan *S. fruticosa*'dan hareketle hazırlanan diklorometanlı ekstre,

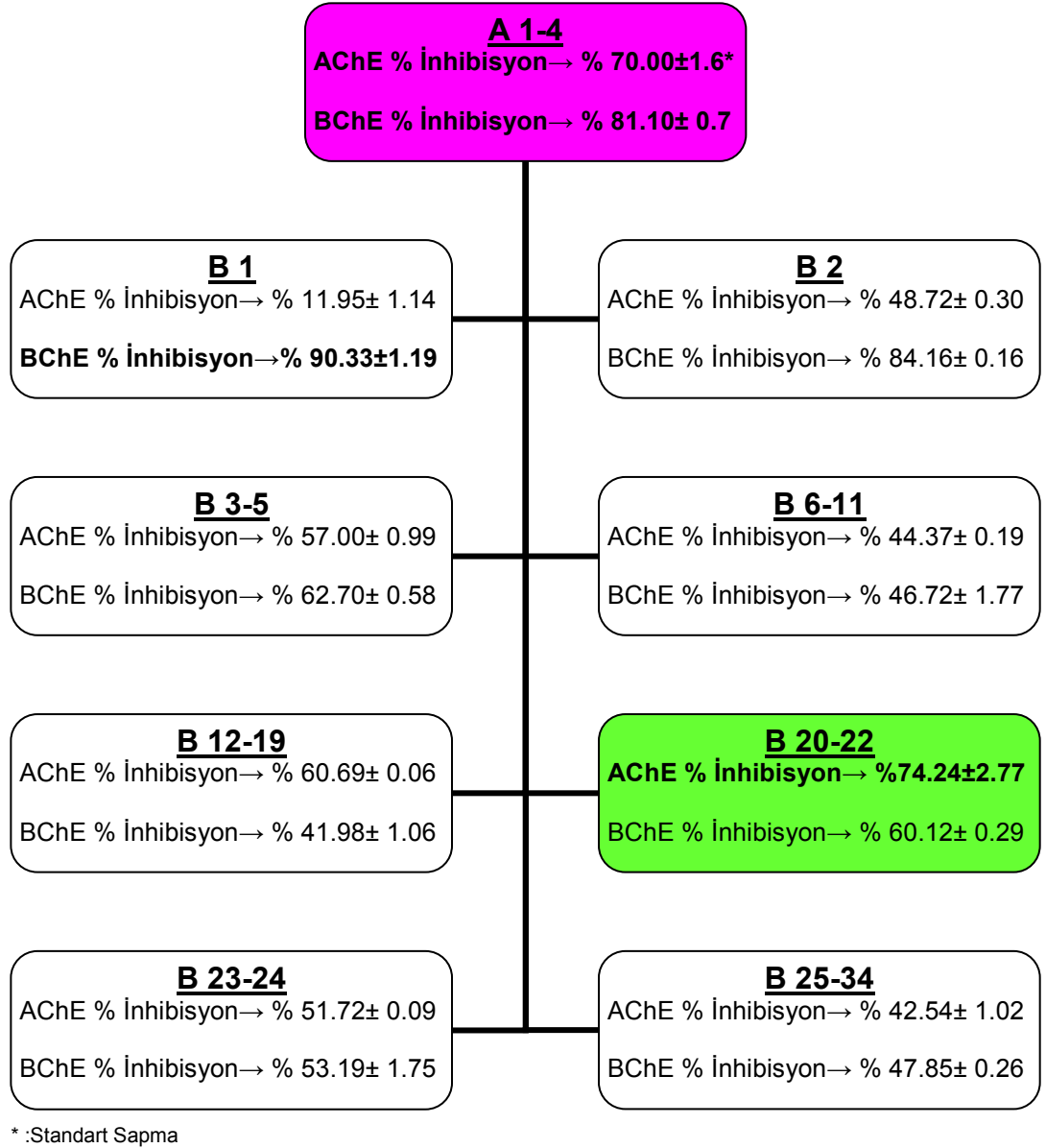
** : Standart Sapma, *** : Aktivite gözlenmedi

Şekil 4: *S. fruticosa* diklorometanlı ekstrelerinin açık kolon kromatografisi sonucu elde edilen fraksiyonlarının AChE ve BChE inhibisyonları (% İnhibisyon±S.S.*)

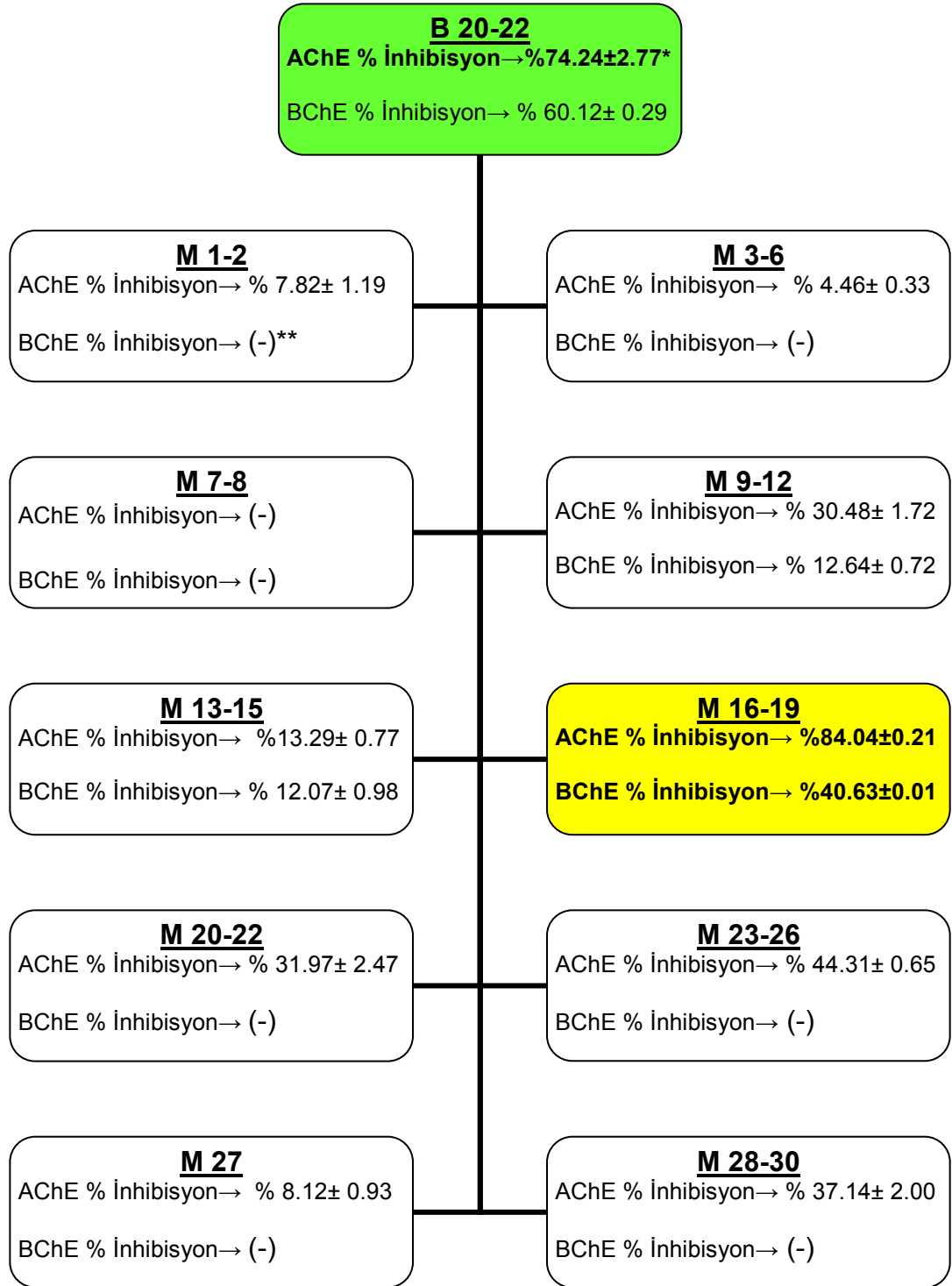


* :Standart Sapma, ** : Aktivite gözlenmedi

Şekil 5: *S. fruticosa* alt fraksiyonlarının AChE ve BChE inhibisyonları (% İnhibisyon±S.S.*)



Şekil 6: *S. fruticosa* ikincil alt fraksiyonların AChE ve BChE inhibisyonları (% İnhibisyon±S.S.*)



* : Standart Sapma, ** : Aktivite gözlenmedi

Şekil 7: OBSK sonucu elde edilen alt fraksiyonların AChE ve BChE inhibisyonları (% İnhibisyon±S.S.*)

4.3. *Salvia* Türlerinde Antioksidan Aktivite Tayinine Ait Bulgular

4.3.1. 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) Serbest Radikal Süpürücü Aktivite Tayininine Ait Bulgular

Tez gereçlerimiz teşkil eden 55 *Salvia* taksonundan hareketle hazırlanan diklorometanlı, etil asetatlı, metanollü ekstrelerin 250 µg/ml, 500 µg/ml, 1000 µg/ml konsantrasyonda DPPH serbest radikal süpürücü etkilerine ait bulgular Tablo 15, Tablo 16 ve Tablo 17’de verilmektedir.

Tablo 15: *Salvia* türlerinden hazırlanan diklorometanlı ekstrelerin DPPH serbest radikal süpürücü etkileri (%Süpürücü etki ± S.S.*)

No	Türlere ait diklorometanlı ekstreler	DPPH Serbest Radikal Süpürücü Etki (% Süpürücü etki ± S.S.*)		
		250 µg/ml	500 µg/ml	1000 µg/ml
1	<i>S. adenocaulon</i>	12.48±0.29	15.42±0.50	21.25±0.42
2	<i>S. adenophylla</i>	11.55±0.14	12.60±0.62	12.92±0.28
3	<i>S. aethiopis</i>	15.45±0.29	19.34±0.44	25.35±0.29
4	<i>S. anatolica</i>	9.05±0.22	10.52±0.88	10.86±0.39
5	<i>S. aramiensis</i>	11.17±0.39	12.43±0.30	14.51±0.39
6	<i>S. aucheri</i> var. <i>aucheri</i>	10.39±0.08	11.27±0.22	12.86±0.22
7	<i>S. atropatana</i>	10.16±0.45	12.40±0.40	15.59±0.62
8	<i>S. blepharochlaeana</i>	12.32±0.21	14.07±0.32	16.91±0.41
9	<i>S. brachyantha</i>	14.87±0.21	17.54±0.21	23.96±0.28
10	<i>S. cadmica</i>	9.59±0.30	10.66±0.31	12.57±0.37

11	<i>S. candidissima</i> subsp. <i>candidissima</i>	12.75±0.21	17.12±0.16	25.06±0.60
12	<i>S. cedronella</i>	11.77±0.62	11.54±0.73	11.32±0.76
13	<i>S. chionantha</i>	10.47±0.90	10.66±0.31	12.09±0.37
14	<i>S. chrysophylla</i>	17.09±0.14	23.37±0.08	35.05±0.31
15	<i>S. cilicica</i>	10.61±0.31	12.33±0.15	15.27±0.01
16	<i>S. dicroantha</i>	12.43±0.16	14.91±0.16	21.16±0.29
17	<i>S. divaricata</i>	15.47±0.31	19.49±0.22	25.15±0.17
18	<i>S. euphratica</i> var. <i>euphratica</i>	10.08±0.21	10.39±0.39	11.25±0.49
19	<i>S. euphratica</i> var. <i>leiocalycina</i>	6.52±0.48	4.53±0.71	0.74±0.65
20	<i>S. fruticosa</i>	37.80±0.48	59.56±0.36	89.23±0.44
21	<i>S. hedgeana</i>	10.59±0.35	11.52±0.37	12.45±0.29
22	<i>S. heldreichiana</i>	11.02±0.44	11.80±0.44	13.73±0.30
23	<i>S. huberi</i>	10.44±0.15	11.26±0.17	12.81±0.30
24	<i>S. hydrangea</i>	10.30±0.14	23.37±0.08	35.05±0.31
25	<i>S. hypargeia</i>	9.10±0.25	9.39±0.15	11.01±0.76
26	<i>S. kronenburgii</i>	11.83±0.89	12.81±0.81	14.27±0.69
27	<i>S. limbata</i>	15.49±1.25	18.52±1.51	25.16±0.60
28	<i>S. longipedicellata</i>	13.02±0.14	16.41±0.24	21.84±0.14
29	<i>S. macrochlamys</i>	10.82±0.96	11.24±0.14	12.03±0.68
30	<i>S. modesta</i>	13.98±0.55	16.95±0.25	22.90±0.16
31	<i>S. montbrettii</i>	11.26±0.58	13.20±0.43	17.63±0.75

32	<i>S. napifolia</i>	11.79±0.21	14.59±0.48	22.44±0.24
33	<i>S. nemorosa</i>	11.80±0.79	14.94±0.74	19.72±0.79
34	<i>S. nydeggerii</i>	11.77±0.21	12.19±0.35	13.15±0.42
35	<i>S. pachystachys</i>	11.50±0.42	12.55±0.42	14.57±0.14
36	<i>S. palaestina</i>	14.49±0.79	17.41±0.21	22.37±0.34
37	<i>S. pisidica</i>	11.06±0.35	12.45±0.35	14.76±0.16
38	<i>S. poculata</i>	10.81±0.53	11.98±0.67	13.15±0.81
39	<i>S. pomifera</i>	12.62±0.15	15.95±0.09	21.57±0.15
40	<i>S. potentillifolia</i>	11.74±0.45	13.10±0.56	15.49±0.29
41	<i>S. recognita</i>	12.45±0.57	17.23±0.70	22.56±0.83
42	<i>S. rosifolia</i>	11.36±0.21	11.54±0.28	13.65±0.56
43	<i>S. russellii</i>	28.97±0.29	51.64±0.28	86.36±0.50
44	<i>S. smyrnaea</i>	11.10±0.35	12.90±0.43	15.89±0.69
45	<i>S. spinosa</i>	8.95±0.44	9.39±0.82	10.71±0.15
46	<i>S. staminea</i>	14.99±0.31	21.22±0.54	33.08±0.48
47	<i>S. suffruticosa</i>	10.86±0.37	11.55±0.49	11.87±0.52
48	<i>S. tomentosa</i>	10.37±0.09	11.59±0.30	13.79±0.30
49	<i>S. trichoclada</i>	10.20±0.09	10.78±0.08	11.02±0.15
50	<i>S. verticillata</i> subsp. <i>verticillata</i>	8.44±0.42	8.76±0.48	10.46±0.73
51	<i>S. virgata</i>	12.13±0.44	13.44±0.25	15.93±0.39
52	<i>S. viridis</i>	11.39±0.41	12.02±0.21	13.06±0.74
53	<i>S. wiedemannii</i>	12.57±0.64	14.22±0.66	16.75±0.47

54	<i>S. xanthocheila</i>	11.44±0.75	12.22±0.59	13.44±0.89
55	<i>S. yosgadensis</i>	23.55±0.14	35.12±0.14	54.44±0.57
Referanslar				
Gallik asit		TE***	91.61±0.06	92.57±0.10
Bütilhidroksi anisol (BHA)		TE	77.99±0.48	81.60±1.67

* Standart Sapma, ** Aktivite yok

Tablo 16: *Salvia* türlerinden hazırlanan etil asetatlı ekstrelerin DPPH serbest radikal süpürücü etkileri (% Süpürücü etki $\pm$ S.S.*)

No	Türlere ait etilasetatlı ekstreler	DPPH Serbest Radikal Süpürücü Etki (% Süpürücü Etki $\pm$ S.S.)		
		250 μ g/ml	500 μ g/ml	1000 μ g/ml
1	<i>S. adenocaulon</i>	32.73 $\pm$ 0.34	51.96 $\pm$ 1.89	78.49 $\pm$ 0.81
2	<i>S. adenophylla</i>	62.38 $\pm$ 0.39	90.80 $\pm$ 0.37	92.18 $\pm$ 0.44
3	<i>S. aethiopis</i>	24.18 $\pm$ 0.25	35.34 $\pm$ 0.08	53.34 $\pm$ 0.52
4	<i>S. anatolica</i>	21.25 $\pm$ 0.58	29.54 $\pm$ 0.74	42.09 $\pm$ 1.01
5	<i>S. aramiensis</i>	28.45 $\pm$ 0.94	46.30 $\pm$ 1.28	74.66 $\pm$ 1.28
6	<i>S. atropatana</i>	20.93 $\pm$ 0.73	30.23 $\pm$ 0.74	45.06 $\pm$ 0.89
7	<i>S. aucheri</i> var. <i>aucheri</i>	23.51 $\pm$ 0.57	35.12 $\pm$ 0.57	53.82 $\pm$ 0.28
8	<i>S. blepharochlaeana</i>	21.18 $\pm$ 0.60	29.30 $\pm$ 0.74	41.49 $\pm$ 0.37
9	<i>S. brachyantha</i>	23.52 $\pm$ 0.59	34.50 $\pm$ 0.98	51.61 $\pm$ 0.59
10	<i>S. cadmica</i>	22.58 $\pm$ 0.51	33.14 $\pm$ 0.50	48.01 $\pm$ 1.36
11	<i>S. candidissima</i> subsp. <i>candidissima</i>	29.53 $\pm$ 0.37	45.41 $\pm$ 0.44	65.43 $\pm$ 1.49
12	<i>S. cedronella</i>	67.49 $\pm$ 0.37	92.03 $\pm$ 0.53	92.72 $\pm$ 0.70
13	<i>S. chionantha</i>	18.26 $\pm$ 0.56	25.02 $\pm$ 0.670	32.38 $\pm$ 1.49
14	<i>S. chrysophylla</i>	35.68 $\pm$ 0.30	56.07 $\pm$ 1.37	76.02 $\pm$ 0.53
15	<i>S. cilicica</i>	16.56 $\pm$ 0.59	21.87 $\pm$ 0.86	30.82 $\pm$ 0.65
16	<i>S. dicroantha</i>	27.11 $\pm$ 0.43	42.11 $\pm$ 0.31	66.41 $\pm$ 1.27

17	<i>S. divaricata</i>	37.71±0.87	60.43±0.91	86.39±1.02
18	<i>S. euphratica</i> var. <i>euphratica</i>	23.43±0.81	32.93±0.92	49.35±0.76
19	<i>S. euphratica</i> var. <i>leiocalycina</i>	19.45±0.62	28.13±1.57	40.19±1.08
20	<i>S. fruticosa</i>	24.63±0.86	39.45±0.22	63.86±1.29
21	<i>S. hedgeana</i>	44.58±0.37	74.39±0.22	91.77±0.25
22	<i>S. heldreichiana</i>	42.25±0.46	67.41±0.86	89.32±0.30
23	<i>S. huberi</i>	35.64±0.16	57.78±1.14	84.89±0.9
24	<i>S. hydrangea</i>	46.22±0.09	74.70±1.31	91.02±0.39
25	<i>S. hypargeia</i>	27.33±0.75	41.64±0.14	64.06±1.50
26	<i>S. kronenburgii</i>	42.23±0.51	68.94±0.70	92.09±0.71
27	<i>S. limbata</i>	40.18±0.34	63.09±0.37	85.90±0.81
28	<i>S. longipedicellata</i>	27.74±0.93	39.55±0.67	59.70±0.59
29	<i>S. macrochlamys</i>	34.89±0.34	55.74±0.37	79.92±0.80
30	<i>S. modesta</i>	27.61±0.08	42.18±0.46	64.33±1.09
31	<i>S. montbrettii</i>	24.79±0.22	38.52±0.68	61.03±1.32
32	<i>S. napifolia</i>	62.42±0.78	91.07±0.48	93.68±0.42
33	<i>S. nemorosa</i>	36.14±0.30	57.79±0.38	85.45±1.58
34	<i>S. nydeggerii</i>	87.66±0.50	90.99±0.25	90.85±0.50
35	<i>S. pachystachys</i>	46.20±0.66	77.09±1.73	90.55±0.45
36	<i>S. palaestina</i>	38.61±0.68	61.18±0.72	83.64±0.30
37	<i>S. pisidica</i>	53.39±0.84	85.60±0.15	92.60±0.98

38	<i>S. poculata</i>	43.99±0.43	72.09±0.66	89.04±0.17
39	<i>S. pomifera</i>	18.13±0.81	25.56±0.86	37.21±0.62
40	<i>S. potentillifolia</i>	88.42±0.29	94.33±0.65	95.18±0.46
41	<i>S. recognita</i>	29.32±0.43	45.34±0.25	68.17±0.56
42	<i>S. rosifolia</i>	25.41±0.31	38.29±0.48	59.58±0.44
43	<i>S. russellii</i>	73.96±0.78	93.09±0.31	93.14±0.70
44	<i>S. smyrnaea</i>	35.61±0.52	58.27±0.42	80.72±0.44
45	<i>S. spinosa</i>	23.67±0.81	35.12±0.73	54.21±1.44
46	<i>S. staminea</i>	17.78±0.95	24.70±0.95	34.33±0.66
47	<i>S. suffruticosa</i>	36.03±0.09	57.56±0.17	84.55±0.73
48	<i>S. tomentosa</i>	32.43±0.97	51.98±1.13	81.19±2.17
49	<i>S. trichoclada</i>	33.37±1.07	54.10±0.38	79.24±1.70
50	<i>S. virgata</i>	36.09±0.30	59.37±0.08	84.94±0.46
51	<i>S. viridis</i>	32.64±0.77	49.55±0.64	73.96±1.31
52	<i>S. verticillata</i> subsp. <i>verticillata</i>	70.85±0.45	91.51±0.62	89.34±0.64
53	<i>S. wiedemannii</i>	53.47±0.08	84.42±0.72	90.85±0.25
54	<i>S. xanthocheila</i>	22.47±0.70	33.47±0.09	50.42±0.66
55	<i>S. yosgadensis</i>	40.82±0.39	65.28±0.45	86.78±0.70
Referanslar				
Gallik asit		TE***	91.61±0.06	92.57±0.10
BHA		TE	77.99±0.48	81.60±1.67

* Standart Sapma, ** Aktivite yok, *** Test edilmedi

Tablo 17: *Salvia* türlerinden hazırlanan metanollü ekstrelerin DPPH serbest radikal süpürücü etkileri (% Süpürücü etki $\pm$ S.S.*)

No	Türlere ait metanollü ekstreler	DPPH Serbest Radikal Süpürücü Etki (% Süpürücü etki $\pm$ S.S.)		
		250 μ g/ml	500 μ g/ml	1000 μ g/ml
1	<i>S. adenocaulon</i>	62.91 $\pm$ 0.30	89.25 $\pm$ 0.69	89.59 $\pm$ 0.77
2	<i>S. adenophylla</i>	89.21 $\pm$ 0.37	91.24 $\pm$ 0.30	91.09 $\pm$ 0.08
3	<i>S. aethiopis</i>	68.72 $\pm$ 0.72	89.11 $\pm$ 0.44	87.51 $\pm$ 0.77
4	<i>S. anatolica</i>	62.78 $\pm$ 0.72	89.57 $\pm$ 0.29	90.18 $\pm$ 0.42
5	<i>S. aramiensis</i>	87.83 $\pm$ 1.31	90.42 $\pm$ 0.28	91.92 $\pm$ 0.49
6	<i>S. atropatana</i>	42.03 $\pm$ 0.22	74.07 $\pm$ 0.47	92.58 $\pm$ 0.74
7	<i>S. aucheri</i> var. <i>aucheri</i>	89.66 $\pm$ 0.57	90.37 $\pm$ 0.43	91.40 $\pm$ 0.25
8	<i>S. blepharochlaeana</i>	44.11 $\pm$ 2.25	74.89 $\pm$ 0.82	89.98 $\pm$ 0.39
9	<i>S. brachyantha</i>	48.05 $\pm$ 1.32	81.02 $\pm$ 0.52	87.93 $\pm$ 0.15
10	<i>S. cadmica</i>	78.30 $\pm$ 0.67	89.61 $\pm$ 1.29	91.39 $\pm$ 0.43
11	<i>S. candidissima</i> subsp. <i>candidissima</i>	36.80 $\pm$ 0.92	60.73 $\pm$ 0.22	88.91 $\pm$ 0.47
12	<i>S. cedronella</i>	88.72 $\pm$ 0.37	89.54 $\pm$ 0.15	89.69 $\pm$ 0.64
13	<i>S. chionantha</i>	35.99 $\pm$ 0.63	61.84 $\pm$ 2.12	87.18 $\pm$ 0.08
14	<i>S. chrysophylla</i>	42.51 $\pm$ 0.22	70.41 $\pm$ 0.93	91.91 $\pm$ 0.44
15	<i>S. cilicica</i>	54.69 $\pm$ 1.15	87.37 $\pm$ 0.37	88.49 $\pm$ 0.37
16	<i>S. dicroantha</i>	62.42 $\pm$ 2.09	89.88 $\pm$ 0.43	91.03 $\pm$ 0.25

17	<i>S. divaricata</i>	88.68±0.16	89.29±0.24	90.32±0.45
18	<i>S. euphratica</i> var. <i>euphratica</i>	88.85±0.22	91.85±0.15	92.39±0.22
19	<i>S. euphratica</i> var. <i>leiocalycina</i>	89.02±0.80	89.94±0.82	91.28±0.44
20	<i>S. fruticosa</i>	90.40±0.38	91.91±0.69	93.06±0.30
21	<i>S. hedgeana</i>	77.77±1.09	90.28±0.38	89.46±0.08
22	<i>S. heldreichiana</i>	88.63±0.70	90.61±0.08	92.11±0.50
23	<i>S. huberi</i>	85.96±1.88	89.33±0.21	90.46±0.08
24	<i>S. hydrangea</i>	72.42±1.16	92.48±0.33	92.05±0.22
25	<i>S. hypargeia</i>	89.01±0.24	90.61±0.35	91.40±0.51
26	<i>S. kronenburgii</i>	85.89±0.66	89.24±0.63	90.55±0.58
27	<i>S. limbata</i>	52.82±0.10	87.72±0.30	89.56±0.66
28	<i>S. longipedicellata</i>	54.26±1.17	87.45±0.37	90.50±0.22
29	<i>S. macrochlamys</i>	87.53±0.29	89.81±0.34	88.25±0.39
30	<i>S. modesta</i>	41.95±0.97	72.91±2.06	89.43±0.44
31	<i>S. montbrettii</i>	86.28±0.63	89.18±0.36	89.70±0.51
32	<i>S. napifolia</i>	88.86±0.63	90.75±0.25	92.04±0.73
33	<i>S. nemorosa</i>	89.07±0.72	89.89±0.52	90.75±0.52
34	<i>S. nydeggerii</i>	87.66±0.50	90.99±0.25	90.85±0.50
35	<i>S. pachystachys</i>	80.81±0.96	90.33±0.36	90.62±0.22
36	<i>S. palaestina</i>	50.64±1.53	87.38±0.63	91.83±0.30
37	<i>S. pisidica</i>	79.75±0.36	91.49±0.37	91.58±0.25

38	<i>S. poculata</i>	80.46±0.83	86.81±0.44	85.51±0.59
39	<i>S. pomifera</i>	88.86±0.37	88.91±0.43	89.85±0.43
40	<i>S. potentillifolia</i>	89.28±0.51	90.02±0.08	91.85±0.63
41	<i>S. recognita</i>	86.28±0.63	89.31±0.80	90.04±0.38
42	<i>S. rosifolia</i>	45.56±1.03	77.25±0.59	90.61±0.74
43	<i>S. russellii</i>	89.30±1.09	89.11±1.21	89.44±1.66
44	<i>S. smyrnaea</i>	76.47±1.23	92.01±0.59	93.11±1.01
45	<i>S. spinosa</i>	39.64±0.66	64.51±2.06	91.58±0.51
46	<i>S. staminea</i>	28.66±0.72	47.23±2.43	80.87±0.10
47	<i>S. suffruticosa</i>	87.71±0.59	89.62±0.8440	88.67±0.29
48	<i>S. tomentosa</i>	87.51±0.24	89.38±0.35	90.78±0.29
49	<i>S. trichoclada</i>	89.19±0.35	89.52±0.21	89.90±1.01
50	<i>S. verticillata</i> subsp. <i>verticillata</i>	82.02±0.87	90.70±0.22	92.21±0.64
51	<i>S. virgata</i>	64.58±1.62	87.49±0.63	87.64±0.64
52	<i>S. viridis</i>	81.77±1.61	91.46±0.30	90.79±0.36
53	<i>S. wiedemannii</i>	90.25±0.52	90.54±0.25	91.17±0.33
54	<i>S. xanthocheila</i>	27.08±0.58	42.24±0.89	74.07±1.09
55	<i>S. yosgadensis</i>	59.53±0.21	89.05±0.37	89.35±0.36
Referanslar				
Gallik asit		TE***	91.61±0.06	92.57±0.10
BHA		TE	77.99±0.48	81.60±1.67

* Standart Sapma, ** Aktivite yok

4.3.2. Demir İyonu Şelasyon Etkinin Tayinine Ait Bulgular

55 adet *Salvia* taksonundan hareketle hazırlanan diklorometanlı ve etil asetatlı ekstrelerin 250 µg/ml, 500 µg/ml ve 1000 µg/ml konsantrasyonda tayin edilen demir iyonu-şelasyon etkilerine ait bulgular Tablo 18 ve Tablo 19'da verilmektedir. Metanollü ekstreler demir iyonu-şelasyon deneyinde herhangi bir etki göstermedikleri için sonuçları verilmemiştir.

Tablo 18: *Salvia* türlerinden hazırlanan diklorometanlı ekstrelerin demir iyonu-şelasyon etkileri (% Şelasyon $\pm$ S.S.*)

No	Türlere ait diklorometanlı ekstreler	Demir İyonu-Şelasyon Etki (% Şelasyon $\pm$ S.S.)		
		250 µg/ml	500 µg/ml	1000 µg/ml
1	<i>S. adenocaulon</i>	15.46 $\pm$ 0.01	23.85 $\pm$ 0.51	27.36 $\pm$ 1.41
2	<i>S. adenophylla</i>	15.47 $\pm$ 0.50	26.24 $\pm$ 1.01	30.45 $\pm$ 0.30
3	<i>S. aethiopis</i>	9.77 $\pm$ 0.21	14.59 $\pm$ 1.65	26.14 $\pm$ 0.01
4	<i>S. anatolica</i>	8.54 $\pm$ 0.42	11.31 $\pm$ 0.53	21.41 $\pm$ 0.66
5	<i>S. aramiensis</i>	16.64 $\pm$ 0.85	19.41 $\pm$ 0.53	26.93 $\pm$ 0.57
6	<i>S. atropatana</i>	5.72 $\pm$ 0.35	11.44 $\pm$ 0.31	22.33 $\pm$ 0.16
7	<i>S. aucheri</i> var. <i>aucheri</i>	12.16 $\pm$ 0.77	21.70 $\pm$ 1.32	25.03 $\pm$ 1.42
8	<i>S. blepharochlaeana</i>	14.44 $\pm$ 0.83	17.18 $\pm$ 0.35	22.47 $\pm$ 0.42
9	<i>S. brachyantha</i>	14.34 $\pm$ 0.77	15.18 $\pm$ 0.41	21.52 $\pm$ 0.52
10	<i>S. cadmica</i>	7.85 $\pm$ 0.74	13.26 $\pm$ 0.32	19.11 $\pm$ 0.74

11	<i>S. candidissima</i> subsp. <i>candidissima</i>	6.51±0.89	12.60±0.01	13.30±1.187
12	<i>S. cedronella</i>	18.61±0.30	23.53±0.40	38.44±0.10
13	<i>S. chionantha</i>	14.61±1.82	35.93±1.16	41.81±0.79
14	<i>S. chrysophylla</i>	17.37±0.41	23.71±0.93	22.04±0.62
15	<i>S. cilicica</i>	26.91±0.29	39.96±0.22	53.93±0.68
16	<i>S. dicroantha</i>	12.67±0.50	14.46±0.21	20.91±0.81
17	<i>S. divaricata</i>	_**	-	22.32±1.97
18	<i>S. euphratica</i> var. <i>euphratica</i>	7.01±0.21	16.93±0.21	22.69±0.30
19	<i>S. euphratica</i> var. <i>leiocalycina</i>	1.78±0.76	13.47±0.45	16.51±0.28
20	<i>S. fruticosa</i>	11.97±1.03	13.28±0.82	15.54±0.93
21	<i>S. hedgeana</i>	5.6±1.16	33.94±0.29	44.03±0.70
22	<i>S. heldreichiana</i>	-	20.16±1.49	30.73±0.80
23	<i>S. huberi</i>	-	7.205±0.33	18.75±0.66
24	<i>S. hydrangea</i>	15.83±0.11	25.31±0.08	35.32±0.42
25	<i>S. hypargeia</i>	14.05±1.17	23.48±0.77	25.03±1.21
26	<i>S. kronenburgii</i>	17.99±1.09	28.41±0.63	32.7±0.10
27	<i>S. limbata</i>	15.26±1.01	24.61±0.50	26.74±0.30
28	<i>S. longipedicellata</i>	7.37±0.53	7.48±0.16	10.36±1.65
29	<i>S. macrochlamys</i>	14.41±1.06	22.06±1.64	30.41±1.77
30	<i>S. modesta</i>	3.97±0.60	19.5±0.03	27.68±0.92

31	<i>S. montbrettii</i>	6.41±0.62	10.44±0.34	13.69±0.21
32	<i>S. napifolia</i>	9.73±1.01	14.03±0.60	20.29±0.57
33	<i>S. nemorosa</i>	9.61±0.12	13.51±0.01	17.39±0.30
34	<i>S. nydeggerii</i>	14.26±1.01	22.61±0.70	38.01±1.71
35	<i>S. pachystachys</i>	19.85±0.57	26.59±0.44	36.83±0.76
36	<i>S. palaestina</i>	23.08±0.58	30.73±1.35	43.84±0.01
37	<i>S. pisidica</i>	20.89±1.55	27.59±0.58	34.49±0.68
38	<i>S. poculata</i>	12.06±1.16	17.46±0.14	32.84±0.10
39	<i>S. pomifera</i>	10.02±1.27	17.02±0.89	22.95±0.91
40	<i>S. potentillifolia</i>	-	19.56±0.52	27.73±0.21
41	<i>S. recognita</i>	4.58±1.55	13.33±1.55	18.73±1.75
42	<i>S. rosifolia</i>	15.61±0.11	23.89±0.51	30.76±1.70
43	<i>S. russellii</i>	11.88±1.02	13.39±0.71	16.47±1.63
44	<i>S. smyrnaea</i>	2.44±0.45	9.61±0.21	17.78±0.82
45	<i>S. spinosa</i>	13.08±1.25	26.99±1.31	28.00±0.11
46	<i>S. staminea</i>	7.21±1.13	12.46±1.54	16.39±0.11
47	<i>S. suffruticosa</i>	14.88±1.45	21.60±0.21	31.53±0.62
48	<i>S. tomentosa</i>	9.62±0.69	15.96±0.57	25.49±0.26
49	<i>S. trichoclada</i>	17.91±1.17	25.48±0.21	32.71±0.04
50	<i>S. verticillata</i> subsp. <i>verticillata</i>	10.36±0.79	19.45±0.41	25.71±0.32
51	<i>S. virgata</i>	8.53±0.39	22.33±1.01	31.79±0.10
52	<i>S. viridis</i>	17.66±0.21	29.54±0.56	33.42±0.21

53	<i>S. wiedemannii</i>	-	7.89±0.10	12.30±0.30
54	<i>S. xanthocheila</i>	4.23±0.24	10.85±0.10	16.31±0.70
55	<i>S. yosgadensis</i>	14.56±0.22	26.78±0.40	33.52±0.81
Referanslar				
BHA		TE***	21.71±1.10	26.94±1.48

* Standart Sapma, ** Aktivite gözlenmedi, *** Test edilmedi

Tablo 19: *Salvia* türlerinden hazırlanan etil asetatlı ekstrelerin demir iyonu-şelasyon etkileri (% Şelasyon $\pm$ S.S.*)

No	Türlere ait etilasetatlı ekstreler	Demir İyonu-Şelasyon Etki (% Şelasyon $\pm$ S.S.)		
		250 µg/ml	500 µg/ml	1000 µg/ml
1	<i>S. adenocaulon</i>	5.49 $\pm$ 0.67	13.65 $\pm$ 1.24	19.67 $\pm$ 0.23
2	<i>S. adenophylla</i>	-**	-	-
3	<i>S. aethiopis</i>	-	3.01 $\pm$ 0.83	-
4	<i>S. anatolica</i>	9.66 $\pm$ 0.32	16.39 $\pm$ 0.57	20.68 $\pm$ 2.11
5	<i>S. aramiensis</i>	-	-	8.84 $\pm$ 1.96
6	<i>S. atropatana</i>	9.39 $\pm$ 0.35	17.13 $\pm$ 0.04	19.54 $\pm$ 0.27
7	<i>S. aucheri</i> var. <i>aucheri</i>	8.12 $\pm$ 1.23	10.08 $\pm$ 0.51	26.05 $\pm$ 1.13
8	<i>S. blepharochlaeana</i>	-	-	10.25 $\pm$ 0.91
9	<i>S. brachyantha</i>	5.54 $\pm$ 0.28	14.21 $\pm$ 0.29	13.11 $\pm$ 0.29
10	<i>S. cadmica</i>	6.14 $\pm$ 1.06	15.44 $\pm$ 0.42	22.91 $\pm$ 0.45
11	<i>S. candidissima</i> subsp. <i>candidissima</i>	11.53 $\pm$ 0.59	16.15 $\pm$ 0.01	18.00 $\pm$ 0.48
12	<i>S. cedronella</i>	-	-	-
13	<i>S. chionantha</i>	15.98 $\pm$ 0.93	30.65 $\pm$ 0.32	30.35 $\pm$ 1.38
14	<i>S. chrysophylla</i>	-	3.46 $\pm$ 0.63	5.48 $\pm$ 0.39
15	<i>S. cilicica</i>	21.28 $\pm$ 0.21	36.73 $\pm$ 1.48	54.71 $\pm$ 0.22
16	<i>S. dicroantha</i>	6.45 $\pm$ 0.10	13.89 $\pm$ 0.06	14.87 $\pm$ 0.67

17	<i>S. divaricata</i>	5.94±0.22	6.79±0.93	15.85±0.11
18	<i>S. euphratica</i> var. <i>euphratica</i>	1.78±0.39	7.34±1.07	12.93±1.32
19	<i>S. euphratica</i> var. <i>leiocalycina</i>	6.67±0.69	14.83±0.31	23.23±0.84
20	<i>S. fruticosa</i>	-	-	-
21	<i>S. hedgeana</i>	-	-	2.74±0.28
22	<i>S. heldreichiana</i>	-	-	7.59±1.24
23	<i>S. huberi</i>	-	-	-
24	<i>S. hydrangea</i>	7.75±1.06	-	8.85±0.87
25	<i>S. hypargeia</i>	3.84±0.49	6.06±1.17	13.48±0.37
26	<i>S. kronenburgii</i>	7.42±0.03	11.34±0.43	15.67±0.69
27	<i>S. limbata</i>	6.01±0.76	11.22±0.94	13.49±0.20
28	<i>S. longipedicellata</i>	3.71±1.55	5.56±1.46	6.03±1.17
29	<i>S. macrochlamys</i>	4.54±0.76	3.74±1.51	3.41±0.66
30	<i>S. modesta</i>	10.35±0.59	16.92±0.68	22.54±0.16
31	<i>S. montbrettii</i>	10.52±1.03	21.56±1.97	17.68±1.04
32	<i>S. napifolia</i>	-	2.03±0.77	10.31±0.01
33	<i>S. nemorosa</i>	4.58±0.55	9.13±0.11	8.32±0.21
34	<i>S. nydeggerii</i>	-	-	-
35	<i>S. pachystachys</i>	-	-	-
36	<i>S. palaestina</i>	-	3.81±1.04	6.24±0.33
37	<i>S. pisidica</i>	-	-	-

38	<i>S. poculata</i>	14.29±1.27	19.60±0.79	26.99±1.67
39	<i>S. pomifera</i>	9.76±0.39	19.34±0.21	21.71±1.73
40	<i>S. potentillifolia</i>	-	4.76±0.10	6.49±0.98
41	<i>S. recognita</i>	9.06±0.21	11.61±0.11	16.66±0.01
42	<i>S. rosifolia</i>	-	2.33±0.10	5.015±0.70
43	<i>S. russellii</i>	5.97±0.77	4.21±0.11	9.51±0.58
44	<i>S. smyrnaea</i>	-	-	8.25±1.34
45	<i>S. spinosa</i>	17.54±1.91	9.44±0.42	13.66±0.39
46	<i>S. staminea</i>	7.89±1.24	9.22±0.85	15.42±0.10
47	<i>S. suffruticosa</i>	-	-	-
48	<i>S. tomentosa</i>	18.24±0.92	21.95±1.38	28.21±0.68
49	<i>S. trichoclada</i>	4.09±1.03	8.91±1.23	18.63±1.14
50	<i>S. verticillata</i> subsp. <i>verticillata</i>	3.18±0.29	-	5.61±0.31
51	<i>S. virgata</i>	8.26±0.02	13.66±0.49	13.94±0.59
52	<i>S. viridis</i>	-	-	8.16±0.29
53	<i>S. wiedemannii</i>	13.12±0.98	13.25±1.96	12.15±0.78
54	<i>S. xanthocheila</i>	11.73±1.17	13.63±0.45	16.43±0.20
55	<i>S. yosgadensis</i>	10.99±0.40	11.39±0.18	16.98±0.59
Referanslar				
BHA		TE***	21.71±1.10	26.94±1.48

* Standart Sapma, ** Aktivite gözlenmedi, *** Test edilmedi

4.3.3. Demir-İndirgeme Antioksidan Gücüne Ait Bulgular

Konya Selçuk Üniversitesi'nde kültürü yapılan *S. fruticosa* bitkisinden hareketle hazırlanan diklorometanlı ekstrenin 250 µg/ml, 500 µg/ml, 1000 µg/ml ve 2000 µg/ml konsantrasyonda tayin edilen demir iyonu-şelasyon etkisine ait bulgular Tablo 20'de verilmektedir.

Tablo 20: *S. fruticosa* türünden hazırlanan diklorometanlı ekstrenin demir-indirgeme antioksidan gücü (Absorbans $\pm$ S.S.*)

Türe ait diklorometanlı ekstre	Demir İndirgeme Antioksidan Gücü (Absorbans $\pm$ S.S.)			
	250 µg/ml	500 µg/ml	1000 µg/ml	2000 µg/ml
<i>S. fruticosa</i>	0.303 $\pm$ 0.03	0.524 $\pm$ 0.009	0.815 $\pm$ 0.123	1.528 $\pm$ 0.13
Referanslar				
Gallik asit		2.489 $\pm$ 0.01	TE**	TE
BHA		2.489 $\pm$ 0.01	TE	TE

*S.S.:Standart sapma, ** Test edilmedi

4.4. Toplam Fenol Miktar Tayinine Ait Bulgular

Konya Selçuk Üniversitesi'nde kültürü yapılan *S. fruticosa* örneğinden hareketle hazırlanan diklorometanlı ekstrenin, tayin edilen toplam fenol miktarı Folin-Ciocalteau reaktifi ile 87.86 $\pm$ 4.54 mg/g ekstre (gallik asit eşdeğeri) olarak bulunmuştur.

4.5. Toplam Flavonoit Miktar Tayinine Ait Bulgular

Konya Selçuk Üniversitesi'nde kültürü yapılan *S. fruticosa* bitkisinden hareketle hazırlanan diklorometanlı ekstrenin, tayin edilen toplam flavonoit miktarı, AlCl_3 kolorimetrik yöntemi ile 3.70 ± 0.10 mg/g ekstre (kersetin eşdeğeri) olarak bulunmuştur.

4.6. *S. fruticosa* Uçucu Yağına Ait Bulgular

4.6.1. *S. fruticosa* Uçucu Yağının AChE ve BChE Enzim İnhibisyonu ile DPPH Serbest Radikal Süpürücü Aktivite Tayinine Ait Bulgular

Konya Selçuk Üniversitesi'nde kültürü yapılan *S. fruticosa* örneğinin topraküstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın 25 µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml konsantrasyonlarda AChE ve BChE enzim inhibisyonuna, 250 µg/ml, 500 µg/ml ve 1000 µg/ml konsantrasyonda DPPH serbest radikal süpürücü aktivite tayinine ait bulgular Tablo 21'de verilmektedir.

Tablo 21: *S. fruticosa* uçucu yağının AChE ve BChE inhibisyonu (% İnhibisyon $\pm$ S.S.*) ve DPPH radikal süpürücü etkisi (% Süpürücü etki $\pm$ S.S.*)

	AChE İnhibisyonu (% İnhibisyon $\pm$ S.S.)		
	25 μg/ml	50 μg/ml	100 μg/ml
	14.92 $\pm$ 0.23	26.04 $\pm$ 2.83	49.12 $\pm$ 1.01
	BChE İnhibisyonu (% İnhibisyon $\pm$ S.S.)		
	25 μg/ml	50 μg/ml	100 μg/ml
	12.77 $\pm$ 1.59	16.56 $\pm$ 0.50	22.73 $\pm$ 0.22
	DPPH Serbest Radikal Süpürücü Etki (% Süpürücü Etki $\pm$ S.S.)		
	250 μg/ml	500 μg/ml	1000 μg/ml
	3.21 $\pm$ 0.81	5.02 $\pm$ 0.01	5.12 $\pm$ 0.42
Referanslar			
Gallik asit	TE**	91.61 $\pm$ 0.06	92.57 $\pm$ 0.10
BHA	TE	77.99 $\pm$ 0.48	81.60 $\pm$ 1.67
Galantamin (AChE)	TE	TE	98.97 $\pm$ 0.24

* Standart Sapma, ** Test edilmedi

4.6.2. *S. fruticosa* Uçucu Yağının GK/KS Analizine Ait Bulgular

Konya Selçuk Üniversitesi'nde kültürü yapılan *S. fruticosa* bitkisinin topraküstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın GK-KS ile belirlenen bileşimi Tablo 22'de verilmiştir. Elde edilen uçucu yağda 1,8-sineol ve kafur ana bileşenler olup, tuyon; α -pinen, β -pinen ve kamfende diğer bileşenlere göre daha yüksek oranda bulunmaktadır.

Tablo 22: Konya Selçuk Üniversitesi'nde kültürü yapılan *S. fruticosa* bitkisinin uçucu yağ bileşimi

Bileşen Adı	%
1,8- Sineol	36.25
Kafur	19.13
Tuyon	7.76
β - Pinen	6.41
α - Pinen	5.31
Kamfen	5.71
Karyofillen	4.79
Terpineol	3.92
Mirsen	2.71
Sabinen	1.22
Humulen	1.05
γ - Terpinen	0.94
λ -Terpineol	0.75
Metil miristat	0.47
(λ -2)-Karen	0.41
Karyofillen oksit	0.43
Sabinen hidrat	0.41
Karen	0.41
Bornil asetat	0.40
Linalol	0.35
<i>o</i> -Simen	0.34

Karvakrol	0.20
Humulen epoksit	0.15
Muurola-3-5-dien	0.13
Oktanon	0.08
γ - Kadinen	0.07
Tuanol	0.05
Kübeben	0.04

4.7. İTK ve $^1\text{H-NMR}$ Analizine Ait Bulgular

Tez gereçlerimizi teşkil eden 55 *Salvia* taksonundan birisi olan ve AChE enzim inhibisyonu deneyinde etkili çıkan *S. fruticosa* ile Konya Selçuk Üniversitesi'ndeki aynı türe ait kültür örneğinden hareketle hazırlanan diklorometanlı ekstrelerinin izolasyon çalışmaları sonucu elde edilen etkili alt fraksiyonun (M 16-19) $^1\text{H-NMR}$ ile kimyasal profilleri incelenmiştir. Alt fraksiyonun İTK analizi (Resim 4) ve $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 8) verilmektedir.



Resim 4: M 16-19 alt fraksiyonunun İTK kromatogramı

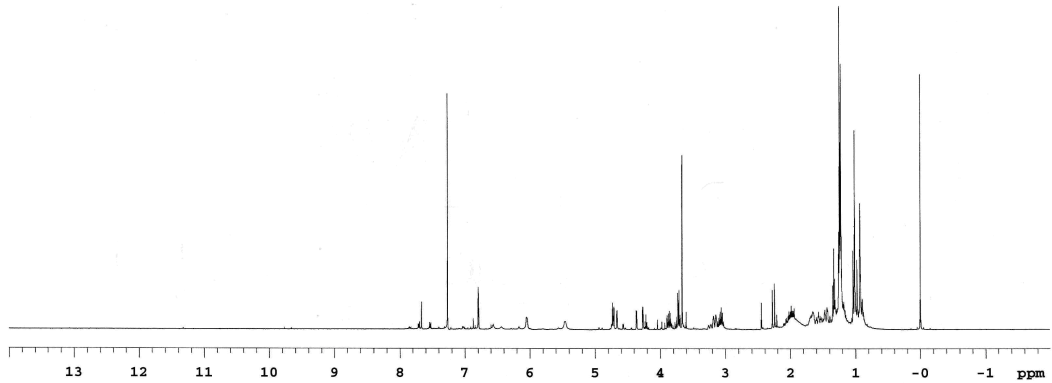
Sezer-1_18Jul2009

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: Sezer-1_18Jul2009
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃
Ambient temperature
Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
64 repetitions
OBSERVE H1, 400.1740728 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 3 min, 20 sec



Şekil 8: M 16-19 alt fraksiyonunun ¹H-NMR spektrumu (d- CHCl₃)

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Tarihin çok eski çağlarından bugüne kadar insanlar tarafından bilinen ve yararlı etkileri nedeniyle kullanılan *Salvia* türleri, dünyada önemli bir yere sahip tıbbi ve aromatik bitkilerdir. Özellikle Akdeniz ülkelerinde yaygın olarak yetişen ve Lamiaceae familyasının bir üyesi olan bu cinse ait türler, Anadolu'da "adaçayı, dişotu" gibi isimlerle bilinmekte ve halk arasında basit rahatsızlıklara karşı çay halinde kullanılmaktadır.¹ Bitkinin Avrupa Farmakopesi'nde de, "sage leaf" başlığı altında *S. officinalis* (*Salviae officinalis folium*) ve *S. fruticosa* (*S. trilobae folium*) türlerine ait iki adet monografi kayıtlıdır.⁸³ "Tıbbi adaçayı" olarak bilinen *S. officinalis*, ülkemizde doğal olarak yetişmemekte, ancak bazı bölgelerde kültürü yapılmaktadır. Ofisinal olarak kabul edilen bu türün; Avrupa Farmakopesi'nin yanısıra, Alman Sağlık Bakanlığı Komisyon E, European Scientific Cooperation on Phytotherapy (ESCOP) ve İngiliz Bitki Farmakopesi tarafından da yayınlanmış monografileri bulunmaktadır⁸⁴. Tıbbi kullanımının yanında, zengin birer uçucu yağ kaynağı olan *Salvia* türleri, parfüm ve kozmetik endüstrisinde de kullanım alanı bulmuştur⁸⁵.

Çeşitli *Salvia* türlerinin Avrupa halk tıbbında ve Çin geleneksel tıbbında unutkanlık ve bununla bağlantılı kullanımlarının olduğu bildirilmiştir.^{4,5} Bu bilgi temel alınarak yapılan çalışmalarda^{29,32,33,39,43,45,47}, özellikle Avrupa'da yetişen *S. officinalis* ve *S. lavandulaefolia* ile Çin'de bu amaçla kullanılan *S. miltiorrhiza*'nın geleneksel kullanımı doğrulanmıştır. Bu bulgular, bizi ülkemiz florasında yüksek endemizm oranına sahip 95 taksonunun kayıtlı olduğu *Salvia* türleri üzerinde, hafıza güçlendirici amaçla geleneksel kullanımını desteklemek amacıyla, benzer deneysel çalışmalar yapmaya yönlendirmiştir. Diğer yandan, unutkanlık, çeşitli derecelerde hafıza kaybı ve buna bağlı davranış bozukları ile karakterize bir hastalık olan AH, halk arasında "bunama" olarak bilinen demansın en yaygın görülen tipidir²². Özellikle 65 yaş üstü yaşlı popülasyonda insidansı artan ve

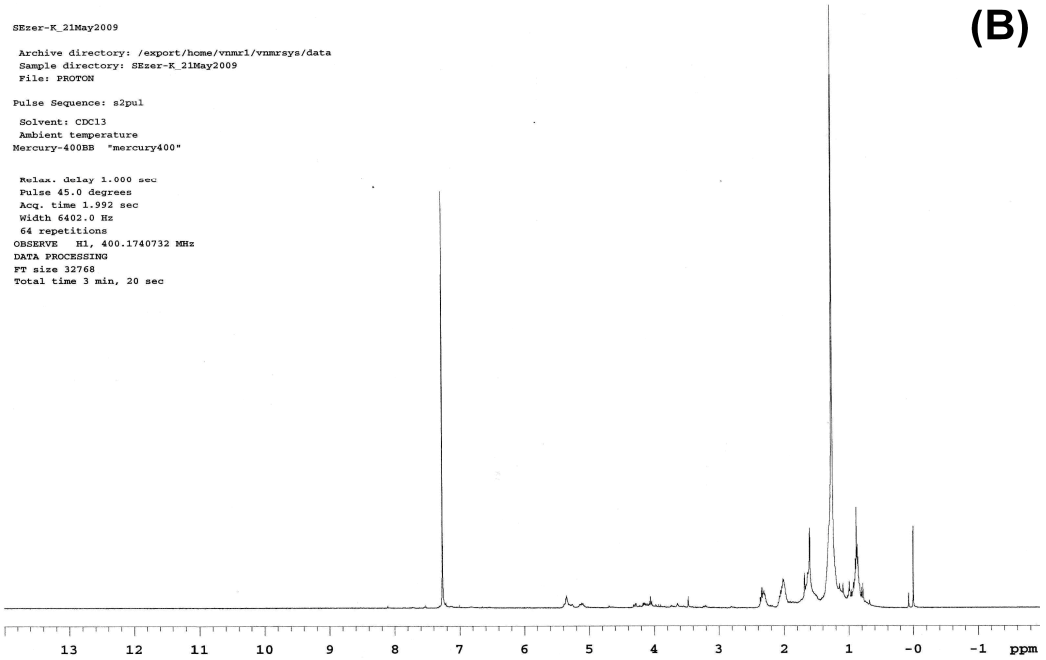
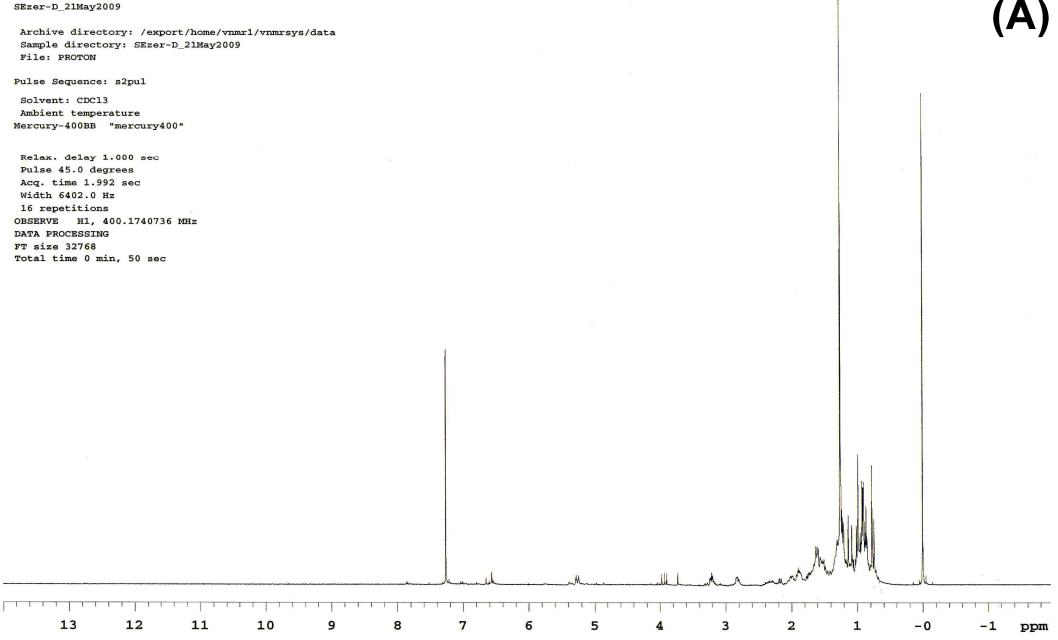
patogenezi tam olarak aydınlatılamadığı için hastalığı tamamen durduracak kesin bir tedavi yöntemi henüz bulunamayan AH'na karşı, ancak ilerlemesini yavaşlatmaya yönelik semptomatik ilaç tedavisi uygulanmaktadır. Günümüzde de AH'nın tedavisinde bu hedefe yönelik olarak takrin, rivastigmin ve donepezil gibi sentetik ve galantamin gibi doğal kaynaklı AChE inhibitörleri kullanılmaktadır. Beyindeki sinir iletimini sağlayan nöromediyatörlerden biri olan ACh'i hidroliz eden AChE enzimini inhibe etme yoluyla sinaptik boşlukta daha fazla ACh bulunmasına yardımcı olan ve şu anda piyasada mevcut olan bu ilaçlar, çeşitli yan etkilere sahip olup, sadece orta şiddette Alzheimer tipi demansın tedavisinde reçete edilmektedirler. AH ve diğer serebrovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan bir diğer ilaç ise; flavonoidleri ve seskiterpen laktonları üzerinden standardize edilmiş *Ginkgo biloba* yaprak ekstresi (EGb 761) taşıyan preparatlar olup, *G. biloba* ekstresi etkisini vazodilatasyon ve antioksidan özellikleri üzerinden göstermektedir.²² AH'nın nörodejeneratif bir hastalık olması nedeniyle, hastalığı karşı kullanılacak ilaçların antioksidan etkiye sahip olması da bir avantaj olarak düşünülmektedir. Ayrıca, hastalığın multi-etiyolojik karakterine bağlı olarak, bir başka patogenetik bulgu da; kortekste oluşan nörotoksik amiloit fibrillerde demir (Fe^{+2}), bakır (Cu^{+2}) ve çinko (Zn^{+2}) gibi çeşitli metallerin birikmesi olarak tarif edilebilecek "metal disregülasyonu"dur.⁸⁶ Dolayısıyla tedavide kullanılacak ilacın metal bağlama özelliğine sahip olması da diğer bir avantaj olarak kabul edilmektedir.

Salvia türlerinin hafıza güçlendirici amaçla geleneksel kullanımı ve AH'nın tedavisinde yer alan yukarıda bahsi geçen AChE inhibisyonu ve antioksidan etki gibi etki mekanizmaları da göz önüne alarak; tez konusu ülkemizde yetişen *Salvia* türlerine ait 55 taksondan hareketle değişik polaritelerde elde edilen 165 ekstrenin spektrofotometrik Ellman yöntemi ile AChE inhibisyonunun ve DPPH radikal süpürücü etki ile demir iyonu-şelasyon etkinin ölçülmesine dayanan antioksidan aktivitenin

tespiti ve en etkili bulunan ekstreye aktivite-yönlendirmeli fraksiyonlama tekniği uygulanarak aktif alt fraksiyonunun bulunması ve karakterize edilmesi olarak belirlenmiştir. Bu amaç doğrultusunda Türkiye'nin 28 ilinden (Adıyaman, Afyon, Ağrı, Aksaray, Amasya, Ankara, Antalya, Aydın, Bitlis, Denizli, Diyarbakır, Erzincan, Erzurum, Hatay, İzmir, Kahramanmaraş, Karaman, Kars, Kayseri, Konya, Malatya, Mardin, Mersin, Muğla, Niğde, Sivas, Şanlıurfa, Van) toplanan ve 28'i endemik olmak üzere 55 taksona (*S. adenocaulon*, *S. adenophylla*, *S. aethiopis*, *S. anatolica*, *S. aramiensis*, *S. atropatana*, *S. aucheri* var. *aucheri*, *S. blepharochlaena*, *S. brachyantha*, *S. cedronella*, *S. cadmica*, *S. candidissima* subsp. *candidissima*, *S. chionantha*, *S. chrysophylla*, *S. cilicica*, *S. dicroantha*, *S. divaricata*, *S. euphratica* var. *euphratica*, *S. euphratica* var. *leiocalycina*, *S. fruticosa*, *S. hedgeana*, *S. heldreichiana*, *S. hydrangea*, *S. hypargeia*, *S. huberi*, *S. kronenburgii*, *S. limbata*, *S. longipedicellata*, *S. macrochlamys*, *S. modesta*, *S. montbretii*, *S. napifolia*, *S. nemorosa*, *S. nydeggeri*, *S. pachystachys*, *S. palaestina*, *S. pisidica*, *S. poculata*, *S. pomifera*, *S. potentillifolia*, *S. recognita*, *S. rosifolia*, *S. russelli*, *S. smyrnaea*, *S. spinosa*, *S. staminea*, *S. suffruticosa*, *S. tomentosa*, *S. trichoclada*, *S. verticillata* subsp. *verticillata*, *S. virgata*, *S. viridis*, *S. wiedemannii*, *S. xanthocheila*, *S. yosgadensis*) ait topraküstü kısımlardan ayrı ayrı elde edilen diklorometan, etil asetat ve metanol ekstreleri, 25, 50 ve 100 µg/ml konsantrasyonlarda AChE enzimine karşı spektrofotometrik Ellman yöntemi⁷ ile ELISA mikropak okuyucu kullanılarak galantamin'e karşı test edilmiştir. Tarama sonucunda, metanol ve etil asetat ekstrelerinde dikkate değer inhibisyon gözlenmezken, diklorometanlı ekstreler içinde en yüksek inhibitör etkiye 100 µg/ml konsantrasyonda % 51.07 ile *S. fruticosa*'nın yol açtığı bulunmuştur (Tablo 13). DPPH radikal süpürücü aktivite testinde ise, metanol ve etil asetat ekstreleri oldukça yüksek etki gösterirken, diklorometan ekstreleri içinde en yüksek süpürücü etkinin *S. fruticosa* (% 89.23) ve *S. russelli*'ye ait olduğu saptanmıştır (% 86.36) (Tablo 15). Tez kapsamında uygulanan diğer antioksidan aktivite ölçme yöntemi olan demir iyonu-şelasyon etki testi

sonuçlarına göre ise, toplam 165 ekstre arasında, sadece *S. cilicica*'nın etil asetatlı ekstresinin 1000 µg/ml konsantrasyonda % 54.71 ile en yüksek şelasyon kapasitesine sahip olduğu tespit edilmiştir (Tablo 19).

Elde ettiğimiz ön tarama verilerine göre; araştırmamızın 2. kısmında AChE'a karşı en yüksek enzim inhibitör ve DPPH radikal süpürücü etkiye sahip olduğu bulunan *S. fruticosa* diklorometan ekstresi, aktivite-yönlendirmeli fraksiyonlama tekniğinde kullanılmak üzere seçilmiştir. Ancak, doğal olarak yetişen *S. fruticosa* örneğinden elde edilen bitki örneğinin (12.16 g) çok az olması nedeniyle, Konya Selçuk Üniversitesi, Ziraat Fakültesi'ne bağlı deneme çiftliğinde kültürü yapılan *S. fruticosa* örneği temin edilmiştir. Bu örnekten aynı ekstraksiyon süreci takip edilerek, yine diklorometan, etil asetat ve metanol ekstreleri hazırlanmış ve AChE inhibitör aktivitesi tayin edilmiştir. Doğal olarak yetişen *S. fruticosa* örneğine göre (%51.07±1.31), kültür örneğinin inhibitör aktivitesi biraz daha düşük (%35.97±0.54) bulunmuştur. Aradaki az orandaki inhibisyon farkının, doğal ve kültür örneklerinin kimyasal içeriğinin farklılığından kaynaklanabileceği düşünülmüş ve yapılan İTK analizi sonucunda pek fark görülmemesine rağmen, her iki ekstrenin ¹H-NMR spektrumları da alınarak mukayese edilmiş ve kısmen farklılık olduğu gözlenmiştir (Şekil 9).



Şekil 9: Doğal olarak yetişen (A) ve kültürü yapılan *S. fruticosa* (B) örneklerinden hareketle hazırlanan diklorometan ekstratlarının $d\text{-CHCl}_3$ 'da alınmış ^1H -NMR spektrumları

Kültüre alınmış *S. fruticosa* örneğine ait diklorometanlı ekstrenin inhibitör etkisi, AChE ve AH'nın patogeneğinde önemli bir rol oynayan BChE'a karşı tekrar test edilmiş ve silika jel kolona uygulanarak 10 fraksiyon elde edilmiştir. Fraksiyonlar yine hem AChE, hem de BChE'a karşı tekrar test edilerek, Fr. 8-12'nin en aktif olduğu bulunmuştur (Şekil 4). Fr. 8-12, tekrar silika jel kolona uygulanarak, 10 alt fraksiyon daha elde edilmiş ve yine AChE ve BChE inhibitör etkileri Ellman yöntemiyle tayin edilerek, en aktif alt fraksiyonun Fr. A 1-4 olduğu tespit edilmiştir (Şekil 5). Fr. A 1-4 'ün tekrar silika jel kolonda fraksiyonlanmasından sonra (Şekil 6), elde edilen en aktif alt fraksiyon (Fr. B 20-22), OBSK'ne tatbik edilmiş ve elde edilen 10 adet OBSK fraksiyonundan en etkilisinin M 16-19 kodlu fraksiyon olduğu belirlenmiştir (Şekil 7). AChE'a karşı 100 µg/ml konsantrasyonda % 84.04 inhibisyona yol açan M 16-19'un İTK analizi sonucunda en az 4 bileşikten meydana gelen bir karışım olduğu görülmüştür. Miktarının oldukça az (21.6 mg) olması nedeniyle, daha ileri fraksiyonlama yapılmamış, ancak fraksiyonun kimyasal karakteri hakkında kabaca fikir sahibi olabilmek için ¹H-NMR'ı da alınmıştır. Bu fraksiyondaki lekelerin gerek % 5 sülfürik asitle mor-viyole, gerekse ¹H-NMR'da yüksek alanda (0.9 – 5.0 ppm) çok sayıda pik vermesi, terpenik yapıda bileşikler taşıyabileceği kanaatini uyandırmıştır (Resim 4, Şekil 8). Ayrıca *S. fruticosa* diklorometan ekstresinde gallik asit eşdeğeri olarak toplam fenol ve kersetin eşdeğeri olarak toplam flavonoit miktar tayini yapılmış ve sonuçlar ekstre de g başına 87.86±4.54 mg toplam fenol ile 3.70±0.10 mg toplam flavonoit taşıdığını göstermiş ve bitkinin diklorometan ekstresinde flavonoit miktarı oldukça düşük bulunmuştur. Aynı ekstrenin, ön tarama çalışmasında uygulanmayıp, sadece bu ekstreye uygulanan bir antioksidan yöntemi olan demir-indirgeme antioksidan gücünün tayini yönteminde, özellikle 2000 µg/ml konsantrasyonda, oldukça dikkate değer etki gösterdiği söylenebilir (Tablo 20).

Daha önce *S. officinalis* ve *S. lavandulaefolia* üzerinde Ellman yöntemi ile yapılan AChE inhibitör etki tayininde, bu bitkilerin uçucu yağları denenmiştir³⁰. Dolayısıyla, bu çalışmanın içeriğinde *S. fruticosa*'nın uçucu yağının da enzim inhibe edici etkisinin olup olmadığının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağın, 25, 50 ve 100 µg/ml konsantrasyonlarda AChE ve BChE inhibitör etkileri incelenmiş ve uçucu yağın BChE'a karşı inhibitör etkisi oldukça düşükken, AChE'a karşı konsantrasyona bağlı olarak, sırasıyla % 14.92, % 26.04 ve % 49.12 inhibisyon göstermiştir (Tablo 21).

Ayrıca, uçucu yağın kimyasal kompozisyonu da GK-KS tekniği ile analiz edilerek, uçucu yağda en yüksek oranda bulunan bileşikler olarak 1,8-sineol (%36.25), kafur (% 19.13), tuyon (% 7.76), β -pinen (% 6.41) ve α -pinen (% 5.31) tespit edilmiştir (Tablo 22). Bu sonuçlar, daha önce Türkiye'de ve dünyanın çeşitli bölgelerinde yetişen *S. fruticosa* örneklerine ait uçucu yağların kimyasal kompozisyonu ile uyum içindedir^{17,18,19,87}. Ancak Perry ve ark.³⁰ (2000) tarafından *S. officinalis* ve *S. lavandulaefolia* uçucu yağlarının AChE inhibitör etkisi üzerinde yapılan çalışmanın sonucunda, bu uçucu yağların yüksek inhibitör etkilerinden sorumlu olarak 1,8-sineol ile α -pinen'in sinerjik etkileşmesi gösterilmiştir. *S. lavandulaefolia* uçucu yağı üzerinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise⁶, uçucu yağın yapısında bulunduğu saptanan terpenlerden 1,8-sineol, kafur, α -pinen, β -pinen, borneol, karyofillen oksit, linalol ve bornil asetat arasında AChE inhibitör aktiviteleri göz önüne alındığında, aralarında hem sinerjik, hem de antagonistik etkileşmelerin var olduğu gösterilmiştir. Aynı grup tarafından yapılan bir başka çalışmada ise³¹ *S. fruticosa*, *S. lavandulaefolia*, *S. officinalis* ve *S. officinalis* var. *purpurea*'nın insan BChE'ına karşı inhibitör etkileri incelenmiş ve *S. fruticosa* uçucu yağının zamana bağımlı olarak inhibisyona sebep olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, *S. fruticosa*'nın uçucu yağında bulunan 3-karen ve β -pinen adlı monoterpenlerin de BChE'a karşı yavaş bir inhibisyon yaptığı saptanmış,

ancak uçucu yağın etkisinin monoterpenler arasındaki sinerjizmadan kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. Dolayısıyla, bizim *S. fruticosa* uçucu yağının düşük BChE etkisi, muhtemelen bileşiminde düşük miktarda bulunan β -pinen ve karene içeriği ile ilişkilendirilebilir. Uçucu yağın orta derecedeki AChE inhibitör etkisi ise 1,8-sineol oranının yüksek olmasına rağmen, α -pinen oranının düşük olması nedeni ile sinerjizmanın azalıyor olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Uçucu yağın antioksidan aktivitesinin olup olmadığını tespit etmek amacıyla yaptığımız DPPH radikal süpürücü etki testinde de, yok denecek kadar az aktivite göstermiştir.

Sonuç olarak, Türkiye’de yetişen 55 *Salvia* taksonundan hareketle hazırlanan 165 adet ekstrenin 3 konsantrasyonda AChE enzim inhibitör ve antioksidan aktivitelerini belirlemek amacıyla yaptığımız ön taramada, *S. fruticosa* etkili olarak bulunmuş ve bitkinin kültür örneğinden hazırlanan diklorometan ekstresinden aktivite-yönlendirmeli fraksiyonlama tekniğine göre kromatografik analizler sonucunda elde edilen alt fraksiyonun, terpenik yapıdaki bileşiklerden oluşabileceği kanısına varılmıştır. Bitkinin uçucu yağının da aynı yöntemlerle, AChE ve BChE enzim inhibisyonları ile antioksidan aktiviteleri incelenmiş, uçucu yağın BChE’a karşı etkisiz, ancak AChE’a karşı da bitkinin diklorometan ekstresinden elde edilen alt fraksiyon (M 16-19) kadar etkili olmadığı bulunmuştur. Sonuçlarımız, daha önce *Salvia* türlerinde yapılan benzer çalışmalar ile karşılaştırıldığında, aktivitenin kimyasal içerikle yakından ilişkili olduğu görülmektedir.

Bulgularımız orta derecede inhibitör aktivite gösteren ana ekstreye göre, aktivite-yönlendirmeli fraksiyonlama tekniği uygulanmasından sonra elde edilen alt fraksiyonlarda etkinin giderek artması, bu teknik yardımıyla inaktif fraksiyonların elimine edilmesi ve diğer yandan da fraksiyonların daha da saflaştırılarak etkiden sorumlu bileşiklerin miktarının giderek artmasına bağlı olarak etkinin de artmasının

gözlenmesine yol açmıştır. Bitkisel ekstrelerin biyolojik aktiviteleri genellikle kompleks kimyasal yapılarına bağlı olarak çeşitli madde gruplarının sinerjik veya additif etkileşmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, ekstrelerin standardizasyonu için aktiviteden sorumlu bileşik veya bileşik gruplarının saptanması oldukça önemlidir. Bu amaç doğrultusunda, tez çalışmamızın bundan sonraki aşamasında geleneksel kullanımdan yola çıkarak belirlediğimiz *S. fruticosa* bitkisinin aktif olduğunu belirlediğimiz alt fraksiyonunun da, İTK analizine göre 3 veya 4 bileşikten oluştuğu gözlenen kimyasal bileşiminin belirlenmesi ve bu bileşiklerin izole edilerek yapılarının tayin edilmesini takiben, AChE inhibitör aktivitelerinin tayin edilmesi hedeflenmektedir. Bu bileşiklerin tek başlarına etkili olup olmadıklarının belirlenmesinden sonra, ekstrenin hangi bileşik(ler) üzerinden standardize edilebileceği ile ilgili bir öneride bulunulması mümkün olabilecektir. Bundan sonraki aşamada bir diğer hedefimiz de; grubumuz tarafından daha önce AChE inhibitör aktiviteleri yönünden taranan 14 *Salvia* türü ile tez kapsamında taradığımız 55 *Salvia* türü dışında kalan ve ülkemizde yetişen diğer *Salvia* türlerinin benzer şekilde taranmasıdır. Halk tıbbında kullanılan bitkiler ile ilgili bilgilerin kayıt altına alınmasının, tez örneğimizde de olduğu gibi ileride yapılacak bu tarz çalışmalarda biyolojik aktivite tarama çalışmalarında ne denli önemli bir rolü olduğunu ortaya koymaktadır.

Literatür çalışmalarında da görüldüğü gibi, bitkinin kimyasal içeriği ile biyolojik aktivitesinin yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, tez çalışmamızdan sonra planladığımız çalışma konularından biri de; Türkiye'nin değişik lokasyonlarından toplanan *S. fruticosa* örneklerinin AChE inhibitör etkisi ile antioksidan aktiviteleri ile fitokimyasal profillerinin belirlenmesi olacaktır. Tez çalışmamızda *S. fruticosa* ekstresinin *in vitro* olarak aktif olduğunu tespit ettiğimiz alt fraksiyonunun etkisinin, Anabilim dalımızda mevcut olan ve hafıza güçlendirici etkiyi ölçmek amacıyla kullanılan *in vivo* bir yöntem olan pasif kaçınma testi cihazında fareler üzerinde tayin edilmesi de amaçlanmaktadır. Ayrıca etkili çıkan *S. fruticosa*

ekstresinin antiaging araştırmalarında kullanılan bir solucan türü olan *Caenorhabditis elegans* ve bir sinek türü olan *Drosophila melanogaster* üzerine etkilerinin araştırılması da amaçlanmaktadır.

Sonuç olarak, tez konusu yukarıda belirtilen Türkiye’de yetişen *Salvia* türlerine ait 55 takson ve bunların arasında yer alan *S. fruticosa*’nın AChE enzim inhibisyonu ile ilgili ilk araştırmayı teşkil etmektedir. Elde edilen bulgular; *Salvia* cinsinin hafıza güçlendirici amaçla geleneksel kullanımı doğrultusunda AH’nda kullanabilirliğini değerlendirmek için bir ön çalışma niteliğindedir.

6. ÖZET

Ülkemizde “adaçayı” olarak bilinen *Salvia* türleri (Lamiaceae), önemli tıbbi ve aromatik bitkilerden biridir. *Salvia* türlerinin Avrupa’da ve Çin’de geleneksel olarak hafıza güçlendirici amaçla kullanıldığı bildirilmesi nedeniyle, bu çalışmada Türkiye’de yetişen 28’i endemik olmak üzere 55 *Salvia* taksonunun Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan en etkili strateji olan asetilkolinesteraz (AChE) enzim inhibe etme potansiyelleri ve antioksidan aktivitelerinin tayin edilmesi amaçlanmıştır. Bu türlerden hareketle hazırlanan diklorometan, etil asetat ve metanol ekstralarının AChE inhibitör aktiviteleri spektrofotometrik Ellman yöntemi ile ELISA mikropalak okuyucuda 25, 50 ve 100 µg/ml konsantrasyonlarda test edilmiştir. Ekstrelerin antioksidan aktivitesi ise 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikal süpürücü etki ve demir iyonu-şelasyon etkisinin tayini yoluyla gerçekleştirilmiştir. Sonuçta, bu testlerde en aktif bulunan *S. fruticosa* diklorometan ekstresine, çeşitli kromatografik tekniklerle aktivite-yönlendirmeli fraksiyonlama uygulanarak, aktif alt fraksiyon elde edilmiştir. İlaveten, ekstrede demir-indirgeme antioksidan gücü testi ile toplam fenol ve toplam flavonoid miktar tayini yapılmıştır. Diğer taraftan, *S. fruticosa* uçucu yağı elde edilmiş ve GK-KS ile kimyasal bileşimi belirlenmiştir. Uçucu yağın AChE ile bütirilkinesteraz (BChE) inhibisyonu ve antioksidan aktivitesi incelenmiş, orta derecede anti-AChE etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Sonuçlarımız, *Salvia* türlerinin hafıza güçlendirici amaçla geleneksel kullanımı ile uyum içindedir.

7. SUMMARY

Salvia species (Lamiaceae) known as “adaçayı” in our country, are one of the important medicinal and aromatic plants. Since *Salvia* species have been reported to be used for memory-enhancing purpose traditionally in Europe and China, in this study, it was aimed to determine acetylcholinesterase (AChE)-inhibiting potentials, which is the most effective strategy used in the treatment of Alzheimer’s disease, and antioxidant activity of 55 *Salvia* taxa growing in Turkey, 28 of which are endemic. AChE inhibitory activities of the dichloromethane, ethyl acetate, and methanol extracts prepared from these species have been tested at 25, 50, and 100 µg/ml concentrations by spectrophotometric Ellman method in ELISA microplate reader. Antioxidant activity of the extracts was performed *via* determination of 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radical scavenging activity and ferric on-chelating effect. As a result, active subfraction was obtained by applying activity-guided fractionation with various chromatographic techniques to the dichlorometane extract of *S. fruticosa*, which was found to be the most active. In addition, in the extract, ferric-reducing antioxidant power test as well as total phenol and total flavonoid contents were carried out. On the other hand, essential oil of *S. fruticosa* was obtained and its chemical composition was established by GC-MS. AChE and butyrylcholinesterase (BChE) inhibition and antioxidant activity of the essential oil were examined and found that it had moderate anti-AChE effect. Our results are in accordance with traditional utilization of *Salvia* species for memory-enhancing purpose.

8. KAYNAKLAR

1. Baytop T. Türkiye’de Bitkilerle Tedavi (Geçmişte ve Bugün), 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1999.
2. Celep F., Doğan M., Duran A. A New Record for the Flora of Turkey: *Salvia viscosa* Jacq. (Labiatae). Turk J Bot 2009; 33: 57-60.
3. Hedge IC. *Salvia* L. içinde : Davis PH (Ed.). Flora of Turkey and The East Aegean Islands., Vol.7, Edinburg: Edinburgh University Press; 1982. 400-61.
4. Perry N, Court G, Bidet N, Court J, Perry E. European herbs with cholinergic activities:potential in dementia therapy. Int J Ger Psych 1996; 11: 1063-9.
5. Kuang P, Tao Y, Tian Y. Radix *Salviae miltiorrhizae* treatment results in decreased lipid peroxidation in reperfusion injury. J Trad Chin Med 1996;16(2):138-42.
6. Savelev S, Okello E, Perry NSL, Wilkins RM, Perry EK. Synergistic and antagonistic interactions of anticholinesterase terpenoids in *Salvia lavandulaefolia* essential oil. Pharm Biochem Behavior 2003; 75: 661-8.
7. Ellman GL, Courtney KD, Andres V, Featherstone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. Biochem Pharm 1961; 7: 88–95.
8. Orhan İ, Kartal M, Naz Q, Ejaz A, Yilmaz G, Kan Y, et al. Antioxidant and anticholinesterase evaluation of selected Turkish *Salvia* species. Food Chem 2007; 103: 1247–54.
9. Baytop A. Farmasötik Botanik Ders Kitabı, İstanbul Üniversitesi Yayınları No: 3637, Eczacılık Fakültesi Yayınları No: 58, İstanbul, 234-238, 1991.
10. Baytop T. Türkiye’nin Tıbbi ve Zehirli Bitkileri, İstanbul Üniversitesi Yayınları No: 1039, Tıp Fakültesi Yayınları No: 59, İstanbul, 350-352, 1963

11. Ali MS, Dardas AK, Ahmad S, Saleem M, Firdous S, Ahmad VU. Two new diterpenoids from *Salvia triloba*. *Fitoterapia* 2000; 71: 347-52.
12. Ulubelen A. Nor-diterpenoids from the roots of *Salvia triloba*. *Planta Med* 1990; 56: 82-3.
13. Liu J, Zapp J, Becker H. Comparative phytochemical investigation of *Salvia miltiorrhiza* and *Salvia triloba*. *Planta Med* 1995; 61: 453-5.
14. Exarchou V, Nenadis N, Tsimidou M, Gerothanassis IP, Troganis A, Boskou D. Antioxidant activities and phenolic composition of extracts from Greek oregano, Greek sage and summer savory. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 5294-9.
15. El-Sayed NH, Khalifa TI, Ibrahim MT, Mabry TJ. Constituents from *Salvia triloba*. *Fitoterapia* 2001; 72: 850-3.
16. Abdalla MF, Saleh NAM, Gabr S, Abu-Eyta AM, El-Sahid H. Flavone glycosides of *Salvia triloba*. *Phytochemistry* 1983; 22: 2057-60.
17. Bayrak A, Akgül A. Composition of essential oils from Turkish *Salvia* species. *Phytochemistry* 1987; 26: 846-7.
18. Sivropoulou A, Nikolaou C, Papanikolaou E, Kokkini S, Lanaras T, Arsenakis M. Antimicrobial, cytotoxic, and antiviral activities of *Salvia fruticosa* essential oil. *J Agric Food Chem* 1997; 45(8): 3197-201.
19. 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.
20. Howes MJR, Houghton PJ. Plants used in Chinese and Indian traditional medicine for improvement of memory and cognitive function. *Pharm Biochem Behavior* 2003; 75: 513-27.
21. Houghton PJ, Howes MJR. Natural products and derivatives affecting neurotransmission relevant to Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neurosignal* 2005; 14: 6-22.

22. Akhondzadeh S, Abbasi SH. Herbal medicine in the treatment of Alzheimer's disease. *Am J Alzheimer's Dis Other Dem* 2006; 21(2): 113-8.
23. Howes MJR, Houghton PJ, Perry NSL. Plants with traditional uses and activities, relevant to the management of Alzheimer's disease and other cognitive disorders. *Phytother Res* 2003; 17: 1-18.
24. Mehndiratta MM, Kuntzer T, Pandey S. Anticholinesterase treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database System Rev* 2009: 1-7.
25. Estermann S, Daepf GC, Cattapan-Ludewig K, Berkhoff M, Frueh BE, Goldblum D. Effect of oral donepezil on intraocular pressure in normotensive Alzheimer patients. *J Ocul Pharmacol Th* 2006; 22(1): 62-67.
26. Zhang ZJ. Therapeutic effects of herbal extracts and constituents in animal models of psychiatric disorders. *Life Sci* 2004; 75: 1659-99.
27. Little JT, Walsh S, Aisen PS. An update on huperzine A as a treatment for Alzheimer's disease. *Exp Opin Invest Drugs* 2008; 17(2): 209-15.
28. Perry EK, Pickering AT, Wang WW, Houghton PJ, Perry NSL. Medicinal plants and Alzheimer's disease: from ethnobotany to phytotherapy. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51: 527-34.
29. Tildesley NTJ, Kennedy DO, Perry EK, Ballard CG, Savelev S, Wesnes KA, et al. *Salvia lavandulaefolia* (Spanish Sage) enhances memory in healthy young volunteers. *Pharm Biochem Behavior* 2003; 75: 669–74.
30. Perry NSL, Houghton PJ, Theobald A, Jenner P, Perry EK. *In vitro* inhibition of human erythrocyte acetylcholinesterase by *Salvia lavandulaefolia* essential oil and constituent terpenes. *J Pharm Pharmacol* 2000; 52: 895-902.
31. 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: 315-24.

32. Ren Y, Houghton PJ, Hider RC, Howes MR. Novel diterpenoid acetylcholinesterase inhibitors. *Planta Med* 2004; 70: 201-4.
33. Lin HQ, Ho MT, Lau LS, Wong KK, Shaw PC, Wan DCC. Anti-acetylcholinesterase activities of traditional Chinese medicine for treating Alzheimer's disease. *Chemico-Biol Inter* 2008; 175: 352-4.
34. Salah SM, Jager AK. Screening of traditionally used Lebanese herbs for neurological activities. *J Ethnopharmacol* 2005; 97: 145-9.
35. Mehmood S, Riaz N, Nawaz SA, Afza N, Malik A, Choudhary MI. New butyrylcholinesterase inhibitory triterpenes from *Salvia santolinifolia*. *Arch Pharm Res* 2006; 29(3): 195-8.
36. Rauter AP, Branco I, Lopes RG, Justino J, Silva FVM, Noronha JP, et al. A new lupene triterpenetriol and anticholinesterase activity of *Salvia sclareoides*. *Fitoterapia* 2007; 78: 474-81.
37. Orhan İ, Kartal M, Kan Y, Şener B. Activity of essential oils and individual components against acetyl- and butyrylcholinesterase. *Z Naturforsch* 2008; 63: 547-53.
38. Kivrak İ, 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: 470-9.
39. Perry NSL, Houghton PJ, Jenner P, Keith A, Perry EK. *Salvia lavandulaefolia* essential oil inhibits cholinesterase *in vivo*. *Phytomed* 2002; 9: 48-51.
40. Kim DH, Jeon SJ, Jung JW, Lee S, Yoon BH, Shin BY, et al. Tanshinone congeners improve memory impairments induced by scopolamine on passive avoidance tasks in mice. *Eur J Pharm* 2007; 574: 140-7.
41. Li LX, Dai JP, Ru LQ, Yin GF, Zhao B. Effects of tanshinone on neuropathological changes induced by amyloid β -peptide1-40 injection in rat hippocampus. *Acta Pharmacol Sin* 2004; 25(7): 861-8.

42. Orhan İ, Aslan M. Appraisal of scopolamine-induced antiamnesic effect in mice and *in vitro* antiacetylcholinesterase and antioxidant activities of some traditionally used Lamiaceae plants. J Ethnopharmacol 2009; 122: 327–32.
43. Tildesley NTJ, Kennedy DO, Perry EK, Ballard CG, Wesnes KA, Scholey AB. Positive modulation of mood and cognitive performance following administration of acute doses of *Salvia lavandulaefolia* essential oil to healthy young volunteers. Physiol Behavior 2005; 83: 699–709.
44. Perry NSL., Houghton PJ, Sampson J, Theobald AE, Hart S, Lis-Balchin M, et al. *In vitro* activity of *S. lavandulaefolia* (Spanish sage) relevant to treatment of Alzheimer's disease. J Pharm Pharmacol 2001; 53: 1347-56.
45. Kennedy DO, Pace S, Haskell C, Okello EJ, Milne A, Scholey AB. Effects of cholinesterase-inhibiting sage (*Salvia officinalis*) on mood, anxiety and performance on a psychological stressor battery. Neuropsychopharmacol 2006; 31: 845–52.
46. Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, Ohadinia S, Jamshidi AH, Khani M. *Salvia officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized and placebo-controlled trial. J Clin Pharm Therap 2003; 28: 53–9.
47. Scholey AB, Tildesley NTJ, Ballard CG, Wesnes KA, Tasker A, Perry EK, et al. An extract of *Salvia* (sage) with anticholinesterase properties improves memory and attention in healthy older volunteers. Psychopharmacol 2008; 198: 127–39.
48. Imanshahidi M, Hosseinzadeh H. The pharmacological effects of *Salvia* species on the central nervous system. Phytother Res 2006; 20: 427-37.
49. Ramadan A, Afifi NA, Fathy MM, El-Kashoury EA, El-Naeneey EV. Some pharmacodynamic effects and antimicrobial activity of

essential oils of certain plants used in Egyptian folk medicine. Vet Med J Giza 1994; 42(1): 263-70.

50. Longaray Delamare AP, Moschen-Pistorello Ivete T, Artico L, Atti-Serafini L, Echeverrigaray S. Antibacterial activity of the essential oils of *Salvia officinalis* L. and *Salvia triloba* L. cultivated in South Brazil. Food Chem 2006; 100(2): 603-8.
51. Sokovic M, Tzakou O, Pitarokili D, Couladis M. Antifungal activities of selected aromatic plants growing wild in Greece. Die Nahr 2002; 46(5): 317-20.
52. Daferera Dimitra J, Ziogas Basil N, Polissiou Moschos G. GC-MS analysis of essential oils from some Greek aromatic plants and their fungitoxicity on *Penicillium digitatum*. J Agric Food Chem 2000; 48(6): 2576-81.
53. Abou-Jawdah Y, Sobh H, Salameh A. Antimycotic activities of selected plant flora, growing wild in Lebanon, against phytopathogenic fungi. J Agric Food Chem 2002; 50(11): 3208-13.
54. El-Sayed NH, El-Eraky W, Ibrahim MT, Mabry TJ. Antiinflammatory and ulcerogenic activities of *Salvia triloba* extracts. Fitoterapia 2006; 77(4): 333-5.
55. Kaileh M, Berghe Wim V, Boone E, Essawi T, Haegeman G. Screening of indigenous Palestinian medicinal plants for potential anti-inflammatory and cytotoxic activity. J Ethnopharmacol 2007; 113(3): 510-6.
56. Gali-Muhtasib H. Anticancer and medicinal properties of essential oil and extracts of East Mediterranean sage (*Salvia triloba*). Advances in Phytomedicine 2006; 2 (Lead Molecules from Natural Products): 169-80.
57. Yaniv Z, Dafni A, Friedman J, Palevitch D. Plants used for the treatment of diabetes in Israel. J Ethnopharmacol 1987; 19(2): 145-51.

58. Perfumi M, Arnold N, Tacconi R. Hypoglycemic activity of *Salvia fruticosa* Mill. from Cyprus. J Ethnopharmacol 1991; 34(2-3): 135-40.
59. Moharram Fatma A, Mahmoud Ibrahim I, Mahmoud Madeha R, Sabry Samah A. Polyphenolic profile and biological study of *Salvia fruticosa*. Nat Prod Commun 2006; 1(9): 745-50.
60. Todorov S, Philianos S, Petkov V, Harvala C, Zamfirova R, Olimpiou H. Experimental pharmacological study of three species from genus *Salvia*. Acta Physiol Pharmacol Bulgarica 1984; 10(2): 13-20.
61. 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* (Diptera: Tephritidae). J Agric Urban Entomol 2004; 21(1): 39-49.
62. Shaaya E, Ravid U, Paster N, Juven B, Zisman U, Pissarev V. Fumigant toxicity of essential oils against four major stored-product insects. J Chem Ecol 1991; 17(3): 499-504.
63. Elbetieha A, Al-Hamood MH, Alkofahi A, Bataineh H. Reproductive toxicity potentials of *Salvia fruticosa* (Labiatae) in rats. J Ethnopharmacol 1998; 61: 67-74
64. Matsingou TC, Kapsokefalou M, Salifoglou A. *In vitro* antioxidant activity of Black Tea and Mediterranean herb infusions toward iron under stimulated gastrointestinal conditions. J Food Sci 2000; 65(6): 1060-5.
65. Tawaha K, Alali FQ, Gharaibeh M, Mohammad M, El-Elimat T. Antioxidant activity and total phenolic content of selected Jordanian plant species. Food Chem 2007; 104: 1372-8.
66. Yıldırım A, Mavi A, Oktay M, Kara AA, Algür ÖF, Bilaloğlu V. Comparison of antioxidant and antimicrobial activities of *Tilia* (*Tilia argentea* Desf Ex DC), sage (*Salvia triloba* L.), and Black tea

- (*Camellia sinensis*) extracts. J Agric Food Chem 2000; 48(10): 5030-4.
67. Triantaphyllou K, Blekas G, Boskou D. Antioxidative properties of water extracts obtained from herbs of the species Lamiaceae. Int J Food Sci Nutr 2001; 52(4): 313-7.
 68. Lin JK, Liang YC, Lin-Shiau SY. Cancer chemoprevention by tea polyphenols through mitotic signal transduction blockage. Biochem Pharmacol 1999; 58: 911– 915.
 69. Matsingou TC, Kapsokefalou M, Salifoglou A. Aqueous infusions of Mediterranean herbs exhibit antioxidant activity towards iron-promoted oxidation of phospholipids, linoleic acid, and deoxyribose. Free Rad Res 2001; 35(5): 593-605.
 70. Bozan B, Ozturk N, Koşar M, Tunalier Z, Başer KHC. Antioxidant and free radical scavenging activities of eight *Salvia* species. Chem Nat Compds 2002; 38(2): 198-200.
 71. Pizzale L, Bortolomeazzi R, Vichi S, Uberegger E, Conte Lanfranco S. Antioxidant activity of sage (*Salvia officinalis* and *S. fruticosa*) and oregano (*Origanum onites* and *O. intercedens*) extracts related to their phenolic compound content. J Sci Food Agric 2002; 82(14): 1645-51.
 72. Özcan M. Antioxidant activities of rosemary, sage, and sumac extracts and their combinations on stability of natural peanut oil. J Med Food 2003; 6(3): 267-70.
 73. Atoui AK, Mansouri A, Boskou G, Kefalas P. Tea and herbal infusions: their antioxidant activity and phenolic profile. Food Chem 2005; 89(1): 27-36.
 74. Al-Mustafa Ahmed H, Al-Thunibat Osama Y. Antioxidant activity of some Jordanian medicinal plants used traditionally for treatment of diabetes. Pak J Biol Sci 2008; 11(3): 351-8.

75. Ürek Öztürk R, Kayali Ayar H, Nakiboglu M, Tarhan L. Comparison of antioxidant capacities of the leaves and flowers of *Salvia fruticosa* grown in Turkey. Asian J Chem 2008; 20(3): 2091-8.
76. Papageorgiou V, Gardeli C, Mallouchos A, Papaioannou M, Komaitis M. Variation of the chemical profile and antioxidant behavior of *Rosmarinus officinalis* L. and *Salvia fruticosa* Miller grown in Greece. J Agric Food Chem 2008; 56(16): 7254-64.
77. Blois MS. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. Nature 1958; 181: 1119-1200.
78. Hatano T. Constituents of natural medicines with scavenging effects on active oxygen species - Tannins and related polyphenols. Nat Med 1995; 49(4): 357-363.
79. Dinish TCP, Madiera VMC, Almedia MLM. Action of phenolic derivatives (acetoaminophen salicylate and 5-aminosalicylate) as inhibitors of membrane lipid peroxidation and peroxy radical scavengers. Arch Biochem Biophys 1994; 315: 161-9.
80. Oyaizu M. Studies on products of browning reactions-antioxidative activities of products of browning reaction prepared from glucosamine. Jap J Nutr 1986; 44: 307-315.
81. Singleton VL, Rossi JAJ. Colorimetry of total phenolics with phosphomolibdic-phosphotungstic acid reagents. Am J Enol Viticult 1965; 16: 144-158.
82. Woisky R, Salatino A. Analysis of propolis: some parameters and procedures for chemical quality control. J Apicol Res 1998; 37: 99-105.
83. European Pharmacopeia, Council of Europe, 4th Edition, Strasbourg, 2000.
84. Tosun A, Çankaya Tatlı İİ. *Salvia officinalis*. içinde : Demirezer Ö., Ersöz T., Saraçoğlu İ., Şener B. Tedavide Kullanılan Bitkiler “FFD Monografileri”. 1. Ankara; Nobel Tıp Kitabevi; 2007.

85. Maccioni AM, Anchisi C, Sanna A, Sardu C, Dessi S. Preservative systems containing essential oils in cosmetic products. *Int J Cosm Sci* 2002; 24: 53-59.
86. Mandel S, Amit T, Bar-am O, Youdim BH. Iron dysregulation in Alzheimer's disease: Multimodal brain permeable iron chelating drugs, possessing neuroprotective-neurorescue and amyloid precursor protein-processing regulatory activities as therapeutic agents. *Progr Neurobiol* 2007; 82: 348-360.
87. Tanker M, Şarer E, Tanker N. Research on the essential oil of *Salvia triloba* L.f. by gas chromatography. *J Fac Pharm Ankara Univ* 1976; 6: 198-206.

TEŞEKKÜR

Tez konumu belirleyen ve çalışmalarım sırasında bana her konuda destek veren, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve her zaman örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. İlkey ORHAN'a tüm emekleri için çok teşekkür ederim.

Tez çalışmama değerli yorum ve önerileri ile katkıda bulunan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan sayın hocam Prof. Dr. Bilge ŞENER'e çok teşekkür ederim.

Sağladığı imkanlar ve verdiği destek için Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı ve Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turhan BAYKAL'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında bilgi ve desteklerini benden esirgemeyen Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez materyallerimin teminini sağlayan ve çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Musa DOĞAN, Uzm. Biyolog Ferhat CELEP ve Uzm. Biyolog Ahmet KAHRAMAN'a çok teşekkür ederim.

Her zaman bana yardımcı olan, çalışmalarım sırasında da desteğini hissettiğim değerli hocam Doç Dr. Murat KARTAL'a çok teşekkür ederim.

Tez materyallerimin teminine katkıda bulunan, analiz aşamalarında da ilgisini ve yardımını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Yüksel KAN'a çok teşekkür ederim.

Maddi ve manevi her konuda beni destekleyen, sonsuz sevgi ve ilgisini hep üzerimde hissettiğim sevgili ailem ile bu süreçte yanımda olan arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

“Yurt İçi Yüksek Lisans Burs Programı” ile sağladığı maddi imkan için Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu’na (TÜBİTAK) çok teşekkür ederim.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Fatma Sezer
Soyadı	Şenol
Doğum yeri ve Tarihi	02.10.1985 / BURSA

Eğitimi

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (2007)
Erzincan Milli Piyango Anadolu Lisesi (2003)
Aydın Söke Hilmi Fırat Anadolu Lisesi (2000)
Aydın Söke Sıdika İlkokulu (1996)

Yabancı dil	İngilizce
--------------------	-----------

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

FDD (Farmakognozi ve Fitoterapi Derneği)
PSE (Phytochemical Society of Europe)

Bilimsel Etkinlikler

- Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) Yurtiçi Yüksek Lisans Bursu (2007-2009)
- İ. ORHAN, M. KARTAL, M. ABU-ASAKER, **F.S. ŞENOL**, T. ATICI, B. ŞENER: “Antioxidant Appraisal and LC-MS Characterization of Some Fresh-Water and Marine Macrophytes and Algae”, 7th Joint Meeting of GA, AFERP, ASP, PSE & SIF, 3-8 Ağustos, 2008, Atina, Yunanistan (Poster bildirisi).
- İ. ORHAN, M. KARTAL, **F.S. ŞENOL**, M. ABU-ASAKER, B. ŞENER: “Assessment of Antioxidant Activities and Phenolic Contents of Some Edible Plants”, 7th Joint Meeting of GA, AFERP, ASP, PSE & SIF, 3-8 Ağustos, 2008, Atina, Yunanistan (Poster bildirisi).

- İ. ORHAN, **F.S. ŞENOL**, M. KARTAL, M. DVORSKA, M. ZEMLICKA: "Antioxidant Apprasial and Total Phenol Contents of Various Parts of *Maclura pomifera* (Rafin.) Schneider Tree and Its Two Major Isoflavonoids", 5th Conference on Medicinal and Aromatic Plants of Southeast European Countries (CMAPSEEC), 02-05 Eylül, 2008, Brno, Çek Cumhuriyeti (Poster bildirisi).
- İ. ORHAN, **F.S. ŞENOL**, A.R. GÜLPINAR, M. KARTAL, B. ŞENER: "Cyclotrichium niveum (Boiss.) Manden. et Scheng. Bitkisinin Antikolinesteraz ve Antioksidan Aktivitesi", XVIII. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı (BİHAT-2008), 16-18 Ekim, 2008, İstanbul (Poster bildirisi).
- **A.R. GÜLPINAR**, **F.S. ŞENOL**, İ. ORHAN, M. KARTAL, Y. KAN: "Türkiye'de Kültürü Yapılan *Echinacea purpurea* ve *E. pallida*'nın Asetilkolinesteraz İnhibitör ve Antioksidan Etkilerinin İncelenmesi", XVIII. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı (BİHAT-2008), 16-18 Ekim, 2008, İstanbul (Poster bildirisi).
- **F.S. ŞENOL**, İ. ORHAN, G. YILMAZ, M. ÇİÇEK, B. ŞENER: "Tyrosinase, Acetylcholinesterase, Butyrylcholinesterase Inhibitory and Antioxidant Activities of Thirty-three *Scutellaria* L. Taxa from Turkey", 8th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (8th SCNC), 15-17 Haziran, 2009, Eskişehir (Poster bildirisi).
- İ. ORHAN, **F.S. ŞENOL**, M.T.H. KHAN, T. BEN HADDA, B. BENNANI, A. KERBAL, B. ŞENER: "Acetylcholinesterase Inhibitory Potentials of Several Synthetic Spiro-Heterocycles", 9th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-9), 23-26 Haziran 2009, Ankara (Poster bildirisi).
- **G. YILMAZ**, **F.S. ŞENOL**, İ. ORHAN, B. ŞENER, M. KOYUNCU: "Preliminary Screening of Acetylcholinesterase Inhibitory and Antioxidant Activities of Anatolian *Heptaptera* Species", 9th

International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-9), 23-26 Haziran 2009, Ankara (Poster bildirisi).

- E. BAKİ, İ. ORHAN, **F.S. ŞENOL**, G. YILMAZ: "Sage-Called Plant Species Sold in Turkey and Their Antioxidant Activities", 9th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-9), 23-26 Haziran 2009, Ankara (Poster bildirisi).
- **F.S. ŞENOL**, İ. ORHAN, G. YILMAZ, F. CELEP, A. KAHRAMAN, M. DOĞAN, B. ŞENER: "Survey of Various Turkish *Salvia* Taxa for Their Acetylcholinesterase Inhibitory and Antioxidant Activities", 9th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-9), 23-26 Haziran 2009, Ankara (Poster bildirisi)
- İ. ORHAN, F.S. ŞENOL, M. KARTAL, M. DVORSKA, M. ZEMLICKA, K. SMEJKAL, P. MOKRY: "Cholinesterase Inhibitory Effects of the Extracts and Major Compounds of *Maclura pomifera* (Rafin.) Schneider (Moraceae)", 8th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (8th SCNC), 15-17 Haziran, 2009, Eskişehir (Sözlü bildiri).

Yayın Listesi

- İ. ORHAN, M. KARTAL, M. ABU-ASAKER, **F.S. ŞENOL**, G. YILMAZ, B. ŞENER: Free radical scavenging properties and phenolic characterization of some edible plants. *Food Chemistry*, 114, 276-281, 2009.
- D. DELİORMAN-ORHAN, **F.S. ŞENOL**, M. KARTAL, İ. ORHAN: Assessment of antiradical potential of *Calluna vulgaris* (L.) Hull. and its major flavonoid. *Journal of Science of Food and Agriculture*, 89, 809-814, 2009.
- İ. ORHAN, **F.S. ŞENOL**, A.R. GÜLPINAR, M. KARTAL, N. ŞEKEROĞLU, M. DEVECİ, Y. KAN, B. ŞENER: Acetylcholinesterase inhibitory and antioxidant properties of *Cyclotrichium niveum*, *Thymus praecox* subsp. *caucasicus* var.

caucasicus, *Echinacea purpurea* and *E. pallida*. *Food & Chemical Toxicology*, 47, 1304-1310, 2009.

- İ. ORHAN, **F.S. ŞENOL**, M. KARTAL, M. DVORSKA, M. ZEMLICKA, K. SMEJKAL, P. MOKRY: Cholinesterase inhibitory effects of the extracts and compounds of *Maclura pomifera* (Rafin.) Schneider. *Food and Chemical Toxicology*, 47, 1747-1751, 2009.
- **F.S. ŞENOL**, G. YILMAZ, B. ŞENER, M. KOYUNCU, İ. ORHAN: Preliminary screening of acetylcholinesterase inhibitory and antioxidant activities of Anatolian *Heptaptera* species. *Pharmaceutical Biology* (baskıda).
- M.T.H. KHAN, İ. ORHAN, **F.S. ŞENOL**, M. KARTAL, B. ŞENER, M. DVORSKA, K. SMEJKAL, T. SLAPETOVA: Cholinesterase inhibitory activities of some flavonoid derivatives chosen xanthone and their molecular docking studies. *Chemico-Biological Interactions* (baskıda)
- M. KARTAL, İ. ORHAN, M. ABU-ASAKER, **F.S. ŞENOL**, T. ATICI, B. ŞENER: Antioxidant and anticholinesterase assets and liquid chromatography-mass spectrometry preface of various fresh-water and marine macroalgae. *Pharmacognosy Magazine*, 4(20), 2009 (baskıda)