



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA
TEZİ**

**TÜRKİYE'DE YETİŞEN BAZI BİTKİLERİN
HMG (3-HİDROKSİ-3-METİL-GLUTARİL) K_oA REDÜKTAZ
ENZİM İNHİBİTÖR ETKİSİ YÖNÜNDEN İNCELENMESİ**

SERKAN YİĞİTKAN

FARMAKOĞNOZİ ANABİLİM DALI

ARALIK 2020



**TÜRKİYE’DE YETİŞEN BAZI BİTKİLERİN HMG (3-HİDROKSİ-3-METİL-GLUTARİL) K_oA REDÜKTAZ ENZİM İNHİBİTÖR ETKİSİ
YÖNÜNDEN İNCELENMESİ**

Serkan YİĞİTKAN

**DOKTORA TEZİ
FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

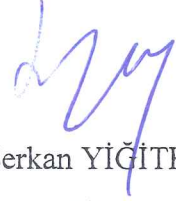
ARALIK 2020

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.



Serkan YİĞİTKAN

04/12/2020

TÜRKİYE’DE YETİŞEN BAZI BİTKİLERİN HMG (3-HİDROKSİ-3-METİL-
GLUTARİL) KoA REDÜKTAZ ENZİM İNHİBİTÖR ETKİSİ YÖNÜNDEN
İNCELENMESİ
(Doktora Tezi)

Serkan YİĞİTKAN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Aralık, 2020

ÖZET

Bu tez çalışmasında, Lamiaceae familyasından *Salvia*, *Satureja*, *Origanum* ve *Nepeta* cinsine ait 37 türün etanol ekstreleri 3-hidroksi-3-metil-glutaril Koenzim A (HMG-KoA) redüktaz enzimine karşı *in vitro* inhibitör aktiviteleri yönünden ELISA yöntemiyle test edilmiş ve en yüksek inhibitör aktiviteyi *Salvia multicaulis* Vahl. göstermiştir. Daha sonra bu türün değişik polaritede kök ve topraküstü ekstreleri hazırlanarak tekrar HMG-KoA redüktaza karşı inhibisyon kapasiteleri test edilmiş olup, bitkinin diklorometan:aseton (1:1) kök ekstresinin en yüksek inhibisyon (% 71,97) gösterdiği saptanmıştır. Daha sonra aktivite-yönlendirmeli fraksiyonlama (AYF) yöntemiyle etkiden sorumlu bileşiğin veya bileşiklerin tespit edilmesi amacıyla ekstre üzerinde fitokimyasal çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda ekstre önce kolon kromatografisi ile fraksiyonlanmış olup, elde edilen fraksiyonlar ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiştir. Birbirine benzer olan fraksiyonlar birleştirilmiş ve toplam 15 adet fraksiyon elde edilmiştir. Bunlardan 5 tanesi (M-3, M-6, M-7, M-8 ve M-10) HMG-KoA redüktaza karşı %50’nin üzerinde inhibitör aktivite göstermiştir. Daha ileri kromatografik çalışmalar aktif fraksiyonlar üzerinde yürütülmüştür. Bu fraksiyonlardan hareketle 10 adet bileşik (biri 1:1 karışım olmak üzere) izole edilmiştir. İzole edilen ve yapıları aydınlatılan bileşiklerin, referans ilaç olarak atorvastatin kullanılarak yapılan HMG-KoA redüktaz inhibitör aktivite sonuçlarına göre; 7-asetoksihorminon (SY-20) % 84,15 ± 0,10; horminon ve 7-asetoksihorminon (1:1) karışımı (SY17) % 76,26 ± 0,14 değerleri ile en yüksek inhibitör aktiviteyi göstermiştir. En aktif bileşik olarak aktiviteden sorumlu olduğu düşünülen iki bileşik olan 7-asetoksihorminon ile horminon ve 7-asetoksihorminon karışımının enzim aktif bölgesindeki aminoasitlerle etkileşimi moleküler kenetlenme modeli ile incelenmiştir. Bu çalışma ülkemizde yetişen bazı *Salvia*, *Satureja*, *Origanum* ve *Nepeta* türlerinin HMG-KoA redüktaz enzim inhibitör aktivitesinin ve *Salvia multicaulis*’in inhibitör aktiviteden sorumlu olduğu bileşiklerin incelendiği ilk çalışmadır.

Bilim Kodu : 1017
Anahtar Kelimeler : HMG-KoA Redüktaz, Enzim İnhibisyonu, Lamiaceae, *Salvia*, *Satureja*, *Origanum*, *Nepeta*, Hiperkolesterolemi
Sayfa Adedi : 195
Danışman : Prof. Dr. İlkey ERDOĞAN ORHAN

INVESTIGATION OF SOME PLANTS GROWN IN TURKEY FOR THEIR HMG(3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl) CoA REDUCTASE INHIBITORY EFFECT

(Ph. D. Thesis)

Serkan YİĞİTKAN

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

December, 2020

ABSTRACT

In this thesis study, the ethanolic extracts of 37 plants belonging to the genus *Salvia*, *Satureja*, *Origanum*, and *Nepeta* from the Lamiaceae family were tested *in vitro* by ELISA method for their inhibitory activity against 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl Coenzyme A (HMG-CoA) reductase. *Salvia multicaulis* Vahl. showed the highest inhibitory activity among these plants. Afterwards, the extracts in different polarity of this species were prepared and their inhibition capacity against HMG-CoA reductase was tested again, and it was found that the dichloromethane:acetone (1:1) root extract of the plant exhibited the highest inhibition (71.97%). Later on, phytochemical studies were run on the extract in order to determine the compound(s) responsible for the inhibitory effect by the activity-guided fractionation method. In this context, the extract was firstly fractionated over column chromatography and the obtained fractions were monitored by thin layer chromatography. The fractions that were similar to each other were combined and a total of 15 fractions were obtained. 5 of them (M-3, M-6, M-7, M-8, and M-10) displayed over 50% inhibitory activity against HMG-CoA reductase. Further chromatographic studies were conducted on the active fractions, which led to isolation of 10 compounds, one of which is a mixture of two compounds (1:1). According to our HMG-CoA reductase inhibitory activity results which atorvastatin was employed as the reference drug, chemical structures of the isolated compounds were elucidated as follows; 7-acetoxyhorminone (SY-20) and horminone and 7-acetoxyhorminone (1:1) mixture (SY17) which showed the highest inhibitory activity with $84.15 \pm 0.10\%$ and $76.26 \pm 0.14\%$ inhibition values, respectively. The interactions of 7-acetoxyhorminone as well as horminone and 7-acetoxyhorminone, considered to be responsible for the activity as the most active compounds, with amino acids in the active site of the enzyme were investigated by molecular docking simulations. This is the first study to examine the HMG-CoA reductase enzyme inhibitory activity and compounds responsible for the inhibitory activity of *Salvia*, *Satureja*, *Origanum* ve *Nepeta* species as well as *Salvia multicaulis* grown in our country.

Science Code : 1017

Key Words : HMG-CoA Reductase, Enzyme Inhibition, Plant, Screening, Lamiaceae, *Salvia*, *Satureja*, *Origanum*, *Nepeta*, Hypercholesterolemia

Page Number : 195

Advisor : Prof. Dr. İlkey ERDOĞAN ORHAN

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimine başlamam konusunda beni teşvik eden, tez konumun belirlenmesinde ve tez çalışmalarımın her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle beni yönlendiren, maddi ve manevi desteğini üzerimden eksik etmeyen, her zaman örnek aldığım ve sürekli iletişimimi sürdüreceğim değerli hocam Prof. Dr. İlkey ERDOĞAN ORHAN'a tüm emekleri için çok teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarım başından sonuna kadar bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyip hem maddi hem de manevi anlamda bana destek olan, özellikle izolasyon ve yapı aydınlatma çalışmalarına büyük katkı sağlayan değerli hocam Doç. Dr. Abdulselam ERTAŞ'a tüm emekleri için çok teşekkür ederim.

Tez İzleme Komitesi Üyesi hocalarım Prof. Dr. Bilge ŞENER, Prof. Dr. Alev ÖNDER ve Prof. Dr. Mustafa ASLAN ile Farmakognozi Anabilim Dalı önceki dönem Başkanı Prof. Dr. Didem DELİORMAN ORHAN'a çok teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda kullanılan bitki örneklerinin toplanması ve teşhisindeki yardım ve destekleri için Arş. Gör. Mehmet FIRAT'a ve Dr. Yeter YEŞİL'e çok teşekkür ederim. Aktif bileşiklerin *in silico* analizlerini gerçekleştiren Londra King's College, Kimya Bölümünden Dr. Ramin Ekhtari SALMAS'a teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmamda izole edilen bileşiklerin kütle spektrumlarının çekilmesindeki destekleri için Dr. Mehmet AKDENİZ'e çok teşekkür ederim. Gazi Üniversitesi ve Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültelerindeki araştırma görevlisi arkadaşlarıma desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Doktora eğitimim süresince bana her zaman destek olan, sevgisi ve güzel kalbiyle hayatımı kolaylaştıran, hayat arkadaşım ve değerli eşim Zehra YİĞİTKAN'a, ayrıca birlikteliğimizin güzel meyveleri kızım Nehir ve oğlum Muhammed'e gösterdikleri anlayış ve sevgi için çok teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde olduğu gibi bu süreçte de desteklerini esirgemeyip her zaman yanımda olan annem ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamı 02/2018-16 proje kodu ile destekleyen Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xi
RESİMLERİN LİSTESİ	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xvi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Botanik Bölüm	3
2.1.1. Lamiaceae familyası	3
2.1.2. <i>Salvia</i> Cinsi.....	4
2.1.3. <i>Salvia multicaulis</i> Vahl.....	7
2.2. Fitokimyasal Bölüm	9
2.2.1. <i>Salvia</i> türleri üzerindeki fitokimyasal çalışmalar	9
2.3. Biyolojik Aktivite Bölümü.....	22
2.3.1. <i>Salvia</i> türleri üzerindeki biyolojik aktivite çalışmaları.....	22
2.4. HMG (3-Hidroksi-3-Metil-Glutaril) KoA Redüktaz Enzimi	45
2.5. Hiperkolesterolemi/Yüksek Kolesterol Hastalığı	48
2.6. Statinler	53
2.7. Doğal Kaynaklı Kolesterol Düşürücü Ekstreler ve Moleküller	56
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	61
3.1. Gereç	61

	Sayfa
3.1.1. Bitki materyali	61
3.1.2. Kullanılan cihazlar	62
3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler ve sarf malzemeler	62
3.2. Yöntemler	63
3.2.1. Ekstrelerin hazırlanması	63
3.2.2. HMG-KoA redüktaz enzim inhibisyon deneyi	63
3.2.3. Fitokimyasal analizler	64
3.2.4. Nükleer manyetik rezonans (NMR) ile yapı tayin çalışmaları	67
3.2.5. İzole edilen bileşiklerin GC-MS ile kütle spektrumlarının ölçülmesi	68
3.2.6. Moleküler kenetlenme deneyleri	69
4. BULGULAR	71
4.1. Ekstre ve Fraksiyonların Verimine Ait Bulgular	71
4.1.1. Ekstrelerin verimleri	71
4.1.2. Fraksiyonların verimleri	72
4.2. HMG-KoA Redüktaz Enzim İnhibisyonuna Ait Bulgular	72
4.2.1. Ekstrelerin HMG-KoA redüktaz enzim inhibisyonuna ait bulgular	72
4.2.2. Fraksiyonların HMG-KoA redüktaz enzim inhibisyonuna ait bulgular ...	74
4.2.3. İzole edilen bileşiklerin enzim inhibisyonuna ait bulgular	75
4.2.4. İzole edilen bileşiklerin yapı tayini	76
4.3. Moleküler Kenetlenme Bulguları	150
5. TARTIŞMA	153
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	159
ÖZGEÇMİŞ	195

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. <i>Salvia</i> türlerinin etnofarmakolojik kullanımlarına örnekler	6
Çizelge 2.2. <i>Salvia</i> türlerinden izole edilen fenolik asit türevlerine örnekler.....	10
Çizelge 2.3. <i>Salvia</i> türlerinden izole edilen flavonoit türevlerine örnekler	11
Çizelge 2.4. <i>Salvia</i> türlerinden izole edilen terpen türevlerine örnekler.....	14
Çizelge 2.5. <i>Salvia</i> türlerinde bulunan uçucu yağ bileşenlerine örnekler.....	18
Çizelge 2.6. <i>Salvia</i> türlerinde bulunan steroidler ve yağ asitlerine örnekler	21
Çizelge 2.7. <i>Salvia</i> türleriyle yapılan antioksidan aktivite çalışmalarına örnekler....	24
Çizelge 2.8. <i>Salvia</i> türlerinin antibakteriyel aktiviteleri (MİK).....	30
Çizelge 2.9. <i>S. officinalis</i> 'in toprak üstü kısmının etanol ekstresinin antibakteriyal etkisine ait inhibisyon zon çapları (mm)	31
Çizelge 2.10. <i>Salvia</i> türlerinin etanol ekstrelerinin antifungal aktiviteleri	32
Çizelge 2.11. <i>Salvia</i> türlerinin uçucu yağlarının antifungal aktiviteleri	32
Çizelge 2.12. <i>Salvia</i> türlerinden elde edilen bileşiklere ait sitotoksikite sonuçları.....	35
Çizelge 2.13. <i>Salvia</i> türlerinden elde edilen bileşiklerin AChE ve BChE enzimlerine karşı % inhibisyon değerleri	38
Çizelge 2.14. <i>Salvia</i> türlerine ait ekstreler ile bileşiklerinin biyolojik aktivitelerine örnekler	41
Çizelge 2.15. Kolesterol değerlerinin kategorileri	51
Çizelge 2.16. Doğal kaynaklı kolesterol düşürücüler ve özellikleri	58
Çizelge 3.1. Tez çalışmamızda kullanılan bitki materyalinin herbaryum numaraları.	61
Çizelge 3.2. Deneylerde kullanılan cihazlar ve markaları	62
Çizelge 3.3. Deneylerde kullanılan madde ve solvanlar	62
Çizelge 3.4. Silika jel KK ile elde edilen ve İTK profillerine göre birleştirilen fraksiyonlar	66
Çizelge 4.1. Etanol ekstrelerinin % verimleri (a/a).....	71
Çizelge 4.2. Birleştirilen fraksiyonların miktarları ve % verimleri	72

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.3. Ekstrelerin enzim % inhibisyon $\pm$ S.S. sonuçları	73
Çizelge 4.4. Fraksiyonlara ait enzim % inhibisyon $\pm$ S.S. sonuçları	74
Çizelge 4.5. İzole edilen bileşiklerin enzim % inhibisyon $\pm$ S.S. sonuçları	75
Çizelge 4.6. Yapısı aydınlatılan bileşiklerin Türkçe ve İngilizce isimleri.....	76
Çizelge 4.7. SY1 6,7-Dehidroroyleanon bileşiğine ait NMR değerleri	78
Çizelge 4.8. 12-Demetilmultikaulin bileşiğine ait NMR değerleri.....	86
Çizelge 4.9. Ferruginol bileşiğine ait NMR değerleri.....	92
Çizelge 4.10.12-Hidroksi abieta-1, 3, 5(10), 8, 11, 13-hekzaen bileşiğine ait NMR değerleri	100
Çizelge 4.11. β -Sitosterol bileşiğine ait NMR değerleri.....	107
Çizelge 4.12. SY-17'ye (horminon + 7-asetoksi horminon) ait NMR değerleri	115
Çizelge 4.13. 7-Asetoksihorminon bileşiğine ait NMR değerleri.....	122
Çizelge 4.14. Pisiferal bileşiğine ait NMR değerleri	129
Çizelge 4.15. Ursolik asit bileşiğine ait NMR değerleri.....	137
Çizelge 4.16. Oleanolik asit bileşiğine ait NMR değerleri	144

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. <i>Salvia</i> türlerinde yaygın bulunan bazı flavonoit türevleri.....	13
Şekil 2.2. <i>Salvia</i> türlerinde yaygın bulunan bazı terpen türevleri	17
Şekil 2.3. <i>Salvia</i> türlerinden elde edilen uçucu yağlarda yaygın olarak bulunan bazı terpen türevleri	20
Şekil 2.4. Kolesterol biyosentezinin basamakları	47
Şekil 2.5. Kolesterol molekülünün kimyasal yapısı.....	49
Şekil 2.6. Doğal ve yarı-sentetik statinlerin kimyasal yapısı	55
Şekil 2.7. Bazı sentetik statinlerin kimyasal yapısı.....	55
Şekil 2.8. HMG-KoA redüktaz enzimini inhibe eden bazı doğal bileşiklerin kimyasal yapısı.....	59
Şekil 4.1. 6,7-Dehidroroyleanon [$C_{20}H_{26}O_3$ (MA: 314,4)]	77
Şekil 4.2. 6,7-Dehidroroyleanon bileşiğinin 1H -NMR spektrumu.....	79
Şekil 4.3. 6,7-Dehidroroyleanon bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu	80
Şekil 4.4. 6,7-Dehidroroyleanon bileşiğinin HMBC spektrumu.....	81
Şekil 4.5. 6,7-Dehidroroyleanon bileşiğinin HMQC spektrumu	82
Şekil 4.6. 6,7-Dehidroroyleanon bileşiğinin kütle spektrumu	83
Şekil 4.7. 6,7- Dehidroroyleanon bileşiğinin LC-MS-IT-TOF kromatogramı	84
Şekil 4.8. 12-Demetilmultikaulin [$C_{19}H_{20}O$ (MA: 264,4)].....	85
Şekil 4.9. 12-Demetilmultikaulin bileşiğinin 1H -NMR spektrumu	87
Şekil 4.10. 12-Demetilmultikaulin bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu.....	88
Şekil 4.11. 12-Demetilmultikaulin bileşiğinin kütle spektrumu	89
Şekil 4.12. 12-Demetilmultikaulin bileşiğinin LC-MS-IT-TOF kromatogramı	90
Şekil 4.13. Ferruginol [$C_{20}H_{30}O$ (MA: 286,5)]	91
Şekil 4.14. Ferruginol bileşiğinin 1H -NMR spektrumu	93
Şekil 4.15. Ferruginol bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu.....	94
Şekil 4.16. Ferruginol bileşiğinin HMBC spektrumu	95

Şekil	Sayfa
Şekil 4.17. Ferruginol bileşiğinin HMQC spektrumu.....	96
Şekil 4.18. Ferruginol bileşiğinin kütle spektrumu.....	97
Şekil 4.19. Ferruginol bileşiğinin LC-MS-IT-TOF kromatogramı.....	98
Şekil 4.20. 12-Hidroksi abieta-1, 3, 5(10), 8, 11, 13-hekzaen [C ₁₉ H ₂₂ O (MA: 266)].....	99
Şekil 4.21. 12-Hidroksi abieta-1, 3, 5(10), 8, 11, 13-hekzaen bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	101
Şekil 4.22. 12-Hidroksi abieta-1, 3, 5(10), 8, 11,13-hekzaen bileşiğinin ¹³ C-APT spektrumu.....	102
Şekil 4.23. 12-Hidroksi abieta-1, 3, 5(10), 8, 11, 13-hekzaen bileşiğinin HMBC spektrumu.....	103
Şekil 4.24. 12-Hidroksi abieta-1, 3, 5(10), 8, 11, 13-hekzaen bileşiğinin HMQC spektrumu.....	104
Şekil 4.25. 12-Hidroksi abieta-1, 3, 5(10), 8, 11, 13-hekzaen bileşiğinin kütle spektrumu.....	105
Şekil 4.26. β-Sitosterol [C ₂₉ H ₅₀ O (MA: 414,7)].....	106
Şekil 4.27. β-Sitosterol bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	108
Şekil 4.28. β-Sitosterol bileşiğinin ¹³ C-APT spektrumu.....	109
Şekil 4.29. β-Sitosterol bileşiğinin HMBC spektrumu.....	110
Şekil 4.30. β-Sitosterol bileşiğinin HMQC spektrumu.....	111
Şekil 4.31. β-Sitosterol bileşiğinin kütle spektrumu.....	112
Şekil 4.32. β-Sitosterol bileşiğinin LC-MS-IT-TOF kromatogramı.....	113
Şekil 4.33. Horminon ve 7-asetoksi horminon.....	114
Şekil 4.34. SY-17 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	116
Şekil 4.35. SY-17 bileşiğinin ¹³ C-APT spektrumu.....	117
Şekil 4.36. SY-17 bileşiğinin HMBC spektrumu.....	118
Şekil 4.37. SY-17 bileşiğinin HMQC spektrumu.....	119
Şekil 4.38. SY-17 bileşiğinin kütle spektrumu.....	120
Şekil 4.39. 7-Asetoksihorminon [C ₂₂ H ₃₀ O ₅ (MA: 374,5)].....	121

Şekil	Sayfa
Şekil 4.40. 7-Asetoksihorminon bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	123
Şekil 4.41. 7-Asetoksihorminon bileşiğinin ¹³ C-APT spektrumu	124
Şekil 4.42. 7-Asetoksihorminon bileşiğinin HMBC spektrumu	125
Şekil 4.43. 7-Asetoksihorminon bileşiğinin HMQC spektrumu	126
Şekil 4.44. 7-Asetoksihorminon bileşiğinin kütle spektrumu	127
Şekil 4.45. Pisiferal [C ₂₀ H ₂₈ O ₂ (MA: 300,4)]	128
Şekil 4.46. Pisiferal bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	130
Şekil 4.47. Pisiferal bileşiğinin ¹³ C-APT spektrumu	131
Şekil 4.48. Pisiferal bileşiğinin HMBC spektrumu	132
Şekil 4.49. Pisiferal bileşiğinin HMQC spektrumu	133
Şekil 4.50. Pisiferal bileşiğinin kütle spektrumu	134
Şekil 4.51. Pisiferal bileşiğinin LC-MS-IT-TOF kromatogramı	135
Şekil 4.52. Ursolik asit [C ₃₀ H ₄₈ O ₃ (MA : 456,7)]	136
Şekil 4.53. Ursolik asit bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	138
Şekil 4.54. Ursolik asit bileşiğinin ¹³ C spektrumu	139
Şekil 4.55. Ursolik asit bileşiğinin HMBC spektrumu	140
Şekil 4.56. Ursolik asit bileşiğinin HMQC spektrumu	141
Şekil 4.57. Ursolik asit bileşiğinin kütle spektrumu	142
Şekil 4.58. Oleanolik asit C ₃₀ H ₄₈ O ₃ [(MA: 456,7)]	143
Şekil 4.59. Oleanolik asit bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	145
Şekil 4.60. Oleanolik asit bileşiğinin ¹³ C-APT spektrumu	146
Şekil 4.61. Oleanolik asit bileşiğinin HMBC spektrumu	147
Şekil 4.62. Oleanolik asit bileşiğinin HMQC spektrumu	148
Şekil 4.63. Oleanolik asit bileşiğinin kütle spektrumu	149
Şekil 4.64. Horminon (sol) ve 7-asetoksihorminona (sağ) ait ligant diyagramları...	150
Şekil 4.65. Bileşik 1 ve 2'nin bağlama enerjileri	151

Şekil**Sayfa**

Şekil 5.1. <i>S. multicaulis</i> kök DKM:aseton (1:1) ekstresinden fraksiyonlama işlemleri.....	154
Şekil 5.2. <i>S. multicaulis</i> kök ekstresine ait fraksiyonlardan yapılan izolasyon işlemleri.....	154



RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. <i>Salvia multicaulis</i> Vahl. çiçeği (Fotoğraf: Mehmet Fırat).....	8
Resim 2.2. <i>Salvia multicaulis</i> 'in genel görünümü (Fotoğraf: Mehmet Fırat).....	8
Resim 2.3. HMG-KoA redüktaz enziminin yapısı	47
Resim 2.4. HMG-KoA redüktaz enziminin iki boyutlu yapısı	48
Resim 3.1. Enzim inhibisyon deneylerinde kullanılan ELISA mikropalak okuyucu...	64
Resim 3.2. Silika jel kolon kromatografisi ile elde edilen bazı fraksiyonların İTK profili.....	65
Resim 3.3. <i>S. multicaulis</i> DKM-aseton (1:1) ekstresine ait kolon kromatografisi	67
Resim 3.4. Kütle spektrumu çekilmesinde kullanılan GC-MS cihazı	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
°C	Santigrad derece
a/a	Ağırlık/ağırlık
cm	Santimetre
dk	Dakika
dL	Desilitre
g	Gram
kDa	Kilodalton
kg	Kilogram
kkal	Kilokalori
L	Litre
m	Metre
M	Molar
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
ppm	Parts <i>per</i> million (milyonda bir birim)
µg	Mikrogram
µL	Mikrolitre
µM	Mikromolar

Kısaltmalar	Açıklamalar
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABTS	2,2'-azinobis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)
Ar-Ge	Araştırma-geliştirme
AYF	Aktivite-yönlendirmeli fraksiyonlama
COX:	Siklooksijenaz
CYP3A4	Sitokrom P450 3A4
DHA	Dokosahekzaenoik asit
DKM	Diklorometan
DMSO	Dimetilsülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit
EC₅₀	Half-maximal effective concentration (% 50 Etki gözlenen konsantrasyon)
EC	The Enzyme Commission Number (Enzim komisyon numarası)
EFSA	European Food Safety Authority (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi)
EI-MS	Elektron iyonizasyon-kütle spektrometresi
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EMA	Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency)
EPA	Eikozapentaenoik asit
FDA	Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (Food and Drug Administration)
FH	Ailesel hiperkolesterolemi (Familial hypercholesterolemia)
Fr.	Fraksiyon
GC-MS	Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (Gas chromatography-mass spectrometry)
GSK	Gaz-sıvı kromatografisi
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein (High density lipoprotein)
HIV	İnsan immünyetmezlik virüsü (Human immunodeficiency virüs)
HMG-KoA	3-Hidroksi-3-Metil-Glutaril Koenzim A
HMGR	HMG-KoA redüktaz
HSV	<i>Herpes simplex</i> virüsü
HTG	Hipertrigliseridemi

Kısaltmalar	Açıklamalar
HTS	High throughput screening (Yüksek verimli tarama)
IC₅₀	Half-maximal inhibitory concentration (% 50 İnhibisyon gözlenen konsantrasyon)
IZ	İnhibisyon zon çapı
İTK	İnce tabaka kromatografisi
KK	Kolon kromatografisi
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein (Low density lipoprotein)
LOX	Lipoksijenaz
MBK	Minimum bakterisidal konsantrasyon
MCF-7	Michigan Cancer Foundation-7
MeOH	Metanol
MFK	Minimum fungisidal konsantrasyon
MIC	Minimum inhibitör konsantrasyon
MTT	3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
NADPH	Nikotinamit adenin dinükleotit fosfat
NMR	Nükleer manyetik rezonans
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
PDB	Protein Data Bank
PE	Petrol eteri
R_t	Retention time (Alıkonma/retansiyon zamanı)
RSV	Respiratuvar sinsityal virüs
RT	Revers transkriptaz
SO	Süperoksit
SOD	Süperoksit dismutaz
SREBP	Sterol regulatory element binding protein (Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein)
SS	Standart sapma
TG	Trigliserit
UV	Ultraviyole
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (Very low density lipoprotein)

1. GİRİŞ

Bitkiler insanoğlunun varoluşundan bu yana hastalıklardan korunma ve tedavisi de dahil çeşitli amaçlarla kullanılmış ve elde edilen doğal kökenli moleküller özellikle son iki yüzyılda kimya biliminin de gelişmesiyle kliniğe giren bir çok ilaç etken maddesinin öncü bileşiği olarak sentetik ilaç moleküllerine ilham kaynağı olmuştur. Son yıllarda ise içeriğinde standardize edilmiş tıbbi bitki ekstraktlarının bulunduğu fitoterapötikler ile tıbbi amaçla kullanılan uçucu yağların formüle edildiği aromaterapötikler tüm dünyada ve ülkemizde artan bir talep görmekte olduğundan tıbbi ve aromatik bitkilerin önemi giderek artmaktadır. “Sekonder metabolit” olarak nitelendirilen farklı kimyasal gruplardan birçok kimyasal bileşiği içeren bitkilerin fitokimyasal yapıları oldukça zengin ve kompleks olduğundan, tıbbi ve aromatik bitkilerin biyoaktivitelerinden farklı bileşikler veya bileşik grupları sorumlu olabilmektedir. Aktiviteden sorumlu bileşikleri tespit etmek amacıyla, ana bitki ekstresinden hareketle genellikle (biyo)aktivite-yönlendirmeli fraksiyonlama (AYF) ve izolasyon tekniği uygulanmaktadır. Böylece aktif fraksiyonlarda ve alt fraksiyonlarda etkiden sorumlu olduğu düşünülen bileşik veya bileşikler modern kromatografik yöntemlerle izole edilip, aktiviteleri saptanmakta, kimyasal yapıları aydınlatılmakta veya yine ileri kromatografik analiz yöntemleriyle kalitatif veya kantitatif olarak saptanabilmektedir. Bitkisel veya diğer biyolojik kaynaklardan (hayvanlar, deniz canlıları, mikroorganizmalar) elde edilen doğal kökenli moleküller, insan sağlığını tehdit eden hastalıklara karşı ilaç araştırma ve geliştirme çalışmalarında model teşkil etmekte veya doğrudan klinik kullanıma girebilmektedirler.

3-Hidroksi-3-metil-glutaril-Koenzim A (HMG-KoA) redüktaz kolesterol ve benzeri moleküllerin biyosentezinin gerçekleştiği reaksiyon zinciri olan mevalonat yolağının ilk adımında yer alan hız sınırlayıcı enzimdir. HMG-KoA redüktaz; HMG-KoA’nın mevalonik asite dönüştüğü nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH)-bağımlı redüksiyonunu katalizlemektedir (Espenshade, 2013). Dolayısıyla HMG-KoA redüktaz inhibisyonu, hiperkolesterolemi tedavisi için çok önemli bir tedavi stratejisidir. Zira günümüzde dünyadaki ölüm sebepleri arasından ilk üç sırada yer alan kardiyovasküler hastalıklarının ortaya çıkmasında en önemli iki faktörden biri hiperkolesterolemi, diğeri ise hipertansiyondur. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) her 33 saniyede bir kişi kardiyovasküler nedenlere bağlı olarak koroner kalp hastalıklarından hayatını kaybetmektedir (Karpuz, 2004). Şu anda hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi tedavisinde en çok kullanılan ilaç grubu statinlerdir ve HMG-KoA redüktaz inhibisyon mekanizması

üzerinden etki göstermektedirler. Statinlerin (lovastatin, simvastatin, atorvastatin, serivastatin, fluvastatin ve pravastatin) keşfedilmesi ile koroner arter hastalığının primer ve sekonder korunmasında oldukça önemli bir yol alınmıştır. Çok etkili bir ilaç sınıfı olmasına rağmen, statinlerin çeşitli yan etkilerinin (dispepsi, karın ağrısı ve şişkinlik) yanısıra, hepatotoksisite ile kaslarda toksisiteye yol açtığı bilinmektedir. Bu nedenle daha güvenli ve etkili yeni HMG-KoA redüktaz inhibitörü ilaç moleküllerinin bulunmasına yönelik yoğun araştırmalar halen sürdürülmektedir. Ancak doğal ve özellikle bitkisel kaynaklardan yeni HMG-KoA redüktaz inhibitörü keşfi yönünde günümüze kadar sınırlı sayıda çalışmalar yapıldığı gözlenmekte olup, daha fazla sayıda bilimsel çalışmaya ihtiyaç vardır.

İlk statin türevlerinin de doğal kaynaklı moleküllerden (lovastatin, mevastatin) keşfedilmesinden ve *Salvia virgata*, *S. verticillata* subsp. *amasiaca*, *S. miltihorrhiza* ve *S. digitaloides* gibi türlerin Anadolu’da ve bazı ülkelerde kalp hastalıklarına karşı halk tıbbında kullanımını göz önüne alarak, yeni HMG-KoA redüktaz inhibitörü aday moleküllerine olan gereksinim doğrultusunda planlanan “Türkiye’de Yetişen Bazı Bitkilerin HMG (3-Hidroksi-3-Metil-Glutaril)-KoA Redüktaz Enzim İnhibitör Etkisi Yönünden İncelenmesi” başlıklı doktora tezimiz kapsamında, ön taramamızda yer alan Lamiaceae familyasından *Salvia* L., *Satureja* L., *Origanum* L. ve *Nepeta* L. cinsine ait 37 adet bitki taksonundan hareketle hazırlanan etanollü ekstratların HMG-KoA redüktaz inhibitörü etkileri öncelikle *in vitro* olarak mikropak yöntemi ile incelenmiştir. En yüksek inhibitör aktivite gösteren *Salvia multicaulis* Vahl. bitkisinin kök ekstresinden hareketle aktivite-yönlendirmeli fraksiyonlama (AYF) metoduyla aktif fraksiyonlar elde edilmiş ve bunlardan 10 adet bileşik (birisini iki bileşikten oluşan bir karışım olmak üzere) izole edilmiştir. Bileşiklerin HMG-KoA redüktaz inhibitörü etkilerinin tayin edilmesinin akabinde en aktif iki bileşik üzerinde moleküler kenetlenme deneyleri ile protein-ligant ilişkisi incelenmiştir. Ülkemizde yetişen *Salvia*, *Satureja*, *Origanum* ile *Nepeta* taksonlarının taranması ve *S. multicaulis*’in ana ekstre ve aktif fraksiyonlarındaki bileşiklerin izolasyonu ve enzim inhibitör etkilerinin tayini göz önüne alındığında; doktora tezimiz Türkiye’de yetişen bazı *Salvia*, *Satureja*, *Origanum* ile *Nepeta* taksonlarının HMG-KoA redüktaz inhibitör etkilerinin ve *S. multicaulis*’in inhibitör aktiviteden sorumlu bileşiklerinin değerlendirilmesi açısından yapılan ilk kapsamlı çalışmayı teşkil etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Botanik Bölüm

2.1.1. Lamiaceae familyası

Lamiaceae familyası dünya çapında yaklaşık 220 cins ve 4000 dolayında tür içeren dünyanın en yaygın familyalarından biridir. Genel olarak, bu familya Asya, Avrupa ve Kuzey Afrika'nın kuru, ılıman ve soğuk bölgelerinde yayılım göstermektedir (Jamzad vd., 2003). Arkeolojik kazılar bu familyaya mensup bitkilerin kullanımının tarih öncesi zamanlara dayandığını göstermektedir (Nuñez vd., 1992). Lamiaceae familyası Türkiye florasında 45 cins, 565 tür ve 735 takson ile temsil edilmekte olup, ülkemiz Lamiaceae familyası için önemli bir gen merkezidir (Başer, 1993). Lamiaceae Türkiye’de endemik tür sayısı en fazla olan familyalar arasında olup, endemizm oranı % 45’tir (Güner vd., 2000). Bu familya ülkemize özgü 256 endemik türü içermektedir (Erik ve Tarıkahya, 2004). Eski çağlardan günümüze kadar Lamiaceae familyası türleri halk arasında genellikle baharat olarak veya tıbbi amaçlarla kullanılmıştır. Dioscorides’in “Materia Medica” adlı eserinde yer alan 40 civarında bitki türü Lamiaceae familyasına aittir (Baytop, 2000). Lamiaceae familyası, uçucu yağ bakımından zengin, bir veya çok yıllık, otsu bitkiler veya çalılardan ibaret, çok nadir olarak odunsu türleri kapsayan büyük bir familyadır (Watson vd., 1978; Baytop, 1977). Familya için 4 köşeli gövde yapısı ayırt edici olup, özellikle gövde köşelerinde gelişmiş bir kollenkima dokusu bulunmaktadır (Metcalf vd., 1972; Özörgücü vd., 1991). Yapraklar basit (nadiren pinnat), stipulsuz, karşılıklı, bazen dairesel (nadiren sarmal) dizilişlidir (Baytop, 1977). Çiçekler yaprakların/braktelerin koltuğunda, sık kümeler halinde, her nodusta vertisillastrum durumunda, erdişi, zigomorf ve bilabiattır (Baytop, 1977). Çiçek durumu panikula, kapitulum, korimbus veya simoz olabilir (Boissier, 1879; Tutin, 1972). Çiçekler genel olarak hermafrodit olmasına rağmen, bazı türlerin çiçeklerindeki erkek organların indirgenmiş ve steril olmasından dolayı dişi özelliktedir. Bir çan oluşturacak birleşmiş 5 sepalden oluşan kaliks kalıcı ve bazen iki lobludur. Korolla birleşik 5 petalden oluşmakta, bilabiattır, bazen üst dudak eksiktir (Watson vd., 1978). Lamiaceae familyası adını çiçeklerinin bilabiattır (çift dudaklı) yapısından almaktadır (Erdem, 2013). Genellikle üst dudak ve alt dudak arasında belirgin bir ayırım mevcuttur. Ilıman bölgelerde yayılış gösteren cinslerin çoğunda üst dudak kancalıdır ve iki lobdan oluşur; alt dudak ise böceklerin nektar emmesine uygun bir platform oluşturacak şekilde 3 lobludur. Stamen 4 ve ekseriyetle didinam, bazen 2 olup, petallere birleşiktir. Ovaryum üst durumlu, 2 karpelli, 4 gözlü,

her göz bir ovüllü ve stilus ginobaziktir. Meyve 4 nuksa ayrılan bir şizokarptır. Ginobazik stilus ve meyvenin 4 nutletli olması Lamiaceae familyası için karakteristiktir (Watson vd., 1978; Baytop 1977). Lamiaceae familyası uçucu yağ açısından zengindir ve uçucu yağlar epiderma üzerindeki salgı tüylerinde bulunur. Baş 8 hücreli salgı tüyleri de bu familyaya has özelliklerden biridir (Baytop, 1977). Lamiaceae familyasına ait bitkiler genellikle bütün yüzeylerinde tüylere sahiptir. Tüyler hem örtü hem de salgı tüyleri şeklindedir. Bu bitkilerin başlıca salgı organı olan salgı tüyleri jeneratif organlarda da bulunabilmektedir (Mihalik, 1992; Erdem, 2013).

2.1.2. *Salvia* Cinsi

Salvia L. cinsi, dünyada yaklaşık 900 türle temsil edilen Lamiaceae familyasının en yaygın cinslerinden biridir (Bağcı vd., 2018). *Salvia* cinsi Türkiye’de 100 tür ve 108 takson ile temsil edilmektedir (Celep vd., 2020). Ülkemizde ve dünyada *Salvia fruticosa*, *S. cryptantha*, *S. multicaulis*, *S. sclarea* ve *S. tomentosa* türlerinin ticareti yapılmaktadır (Doğan vd., 2008; Seçmen vd., 2000; Davis, 1982; Nakipoğlu, 1993; Anonim, 2005 a,b; İpek vd., 2010). *Salvia* cinsi genel olarak otsu, yarı çalimsı veya çalimsı çok yıllık, çok nadir iki yıllık veya tek yıllık aromatik hoş kokulu bitkilerden oluşur. Gövde dik veya toprak üzerine yatık, salgılı, salgısız veya tüysüzdür. Yapraklar bölmesiz, lirat veya pinnatisektir. Çiçek durumu simoz, vertisilastrum (1-)2-19(-40) çiçekli, yakınlaşmış veya uzaklaşmıştır. Kaliks çan, huni veya tüpsü, bilabiat; üst dudak 3 dişli, dişler belirsiz veya belirgin; alt dudak 2 dişlidir. Meyvalı kaliks hafifçe veya belirgin bir şekilde genişlemiş ve zarımsıdır. Korolla beyaz, sarı, pembe, mavi veya menekşe renklerde, bilabiat, üst dudak düzden oraksıya doğru alt dudak 3 loblu, genişlemiş konkav orta lob ve 2 küçük yan loblu; korolla tüpü düz, kıvrık, içe göçmüş veya şişkin, halkalı ve pulsu olabilir (Aygün, 2017).

Salvia türleriyle ilgili etnofarmakolojik bilgiler

Bazı *Salvia* türleri Anadolu’da genellikle soğuk algınlığı, mide şikayetleri ve boğaz ağrısı için kullanılmaktadır (Tabanca vd., 2006; Özek vd., 2010; Askun vd., 2010). Ayrıca enflamasyonlu deri rahatsızlıklarında, yaralarda antiseptik olarak ve kanamayı durdurmak amacıyla kullanılmaktadır (Süntar vd., 2011; Tabanca vd., 2017). En çok bilinen türlerden olan *S. fruticosa* Mill. (syn: *S. triloba* L.) halk arasında “adaçayı veya elma çayı” olarak bilinir. *S. fruticosa* doğadan toplanıp yerel pazarlarda satılmakta ve halk arasında çay şeklinde tüketilmektedir (Demirci vd., 2002; Askun vd., 2010; Süntar vd., 2011; Gürdal vd., 2013). Uçucu yağı ise “elma yağı” olarak adlandırılır ve daha çok midevi rahatsızlıklarda, karın ağrılarında, besin zehirlenmelerinde ve terlemeyi azaltıcı olarak kullanılmaktadır (Demirci vd., 2002; Orhan vd., 2009, Süntar vd., 2011). *Salvia* türleri uzun yıllardan beri halk ilacı olarak kullanılmaktadır. *Salvia* ismi Latince “salvare” kelimesinden gelmekte olup, “şifa ve iyileşme” anlamına gelmektedir. Öte yandan *S. officinalis* Avrupa’da çok uzun yıllardan beri önemli bir tıbbi bitki olarak kullanılmaktadır (Li vd., 2013). *Salvia* türlerinin başlıca uygulamaları soğuk algınlığı, bronşit, tüberküloz, kanama ve menstruel bozukluklar olmasına karşın, değişik tipteki ağrılardan epilepsiye kadar değişen 60’tan fazla hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (Topçu, 2006). *S. officinalis* antibiyotiklerin keşfine kadar, tüberkülozun tedavisinde kullanılan tıbbi çayların terkinde ve terlemeyi önlemek amacıyla Avrupa’da halk arasında sıkça kullanılmıştır. Bitkinin yaprakları astrenjan, antibakteriyel, mikostatik ve antiviral gibi farklı biyolojik aktiviteler göstermektedir. Ayrıca İngiliz Bitki Farmakopesinde (1983) ağız bakım suyu veya gargara olarak kullanımı da yer almaktadır (Baricevic vd., 2000). Çin’de 40’tan fazla *Salvia* türü binlerce yıldır çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Çin’de yetişen tıbbi yönden önemli *Salvia* türlerinden biri, Çince “danshen” olarak bilinen *S. miltiorrhiza* Bunge’nin kökleridir. Bu tür, kırmızı renkli köklerinden dolayı “kırmızı adaçayı” olarak da bilinmektedir. Uzakdoğu Asya’da yetişen endemik bir bitki olan danshen, Çin Farmakopesinde (2010) resmi bir geleneksel ilaç olarak yer almaktadır (Li vd., 2013). Çin geleneksel tıbbında danshen kan dolaşımını hızlandırmak, durgunluğu gidermek, zihni sakinleştirmek, kanı temizlemek ve şişliği gidermek için kullanılmaktadır. Çin’de bitkinin son zamanlarda klinikte en çok kullanıldığı alan ise koroner kalp rahatsızlıkları olmuştur (Zhou vd., 2005; Cheng, 2006). *Salvia* türlerinin (alfabetik olarak tür adına göre) etnofarmakolojik kullanımlarına ilişkin bilgiler Çizelge 2.1.’de sunulmaktadır (Tabanca vd., 2017).

Çizelge 2.1. *Salvia* türlerinin etnofarmakolojik kullanımlarına örnekler

Tür adı	Kullanıldığı bölge	Kullanılış	Kaynak
<i>S. absconditiflora</i> (Montbret & Aucher) Greuter & Burdet	Sivas, Yozgat	Soğuk algınlığı, boğaz ağrısı	Özüdoğru vd., 2011
	Kahramanmaraş	Öksürük, bronşit	Demirci ve Özhatay, 2012
	Niğde	Soğuk algınlığı	Özdemir ve Alıpınar, 2015
	Manisa	Karın ağrısı, soğuk algınlığı, nezle, astım	Sargın vd., 2015
<i>S. aegyptica</i> L.	İran	Göz hastalıkları, diyare	Naghibi vd., 2005
<i>S. africana-caerulea</i> L.	Güney Afrika	Kolik, diyare, hazımsızlık, mide bağırsak şikayetleri	Kamatoua vd., 2008
<i>S. aramiensis</i> Rech. Fil.	Antakya	Bronşit, soğuk algınlığı, nezle, astım, şeker hastalığı	Güzel vd., 2015
<i>S. bracteata</i> Banks et Sol.	İran	Yılan ve böcek ısırıklarında, antiseptik, gaz problemlerinde	Naghibi vd., 2005
<i>S. campanulata</i> Wall. ex Benth.	Deqin (Çin)	Öksürük	Li vd., 2013
<i>S. cadmica</i> Boiss.	Niğde	Kanamalarda	Ozdemir ve Alıpınar, 2015
<i>S. candidissima</i> Vahl. subsp. <i>candidissima</i>	Doğu Anadolu	Soğuk algınlığı	Altundağ ve Öztürk, 2011
<i>S. chamelaeagnea</i> K. Bergius	Güney Afrika	Soğuk algınlığı, öksürük, grip	Kamatoua vd., 2008
<i>S. dichroantha</i> Stapf.	Kayseri	Karın ağrısı	Sezik vd., 2001
<i>S. digitaloides</i> Diels	Lijiang (Çin)	Kardiyovasküler hastalıklar	Li vd., 2013
<i>S. fruticosa</i> Mill.	Çanakkale	Antiseptik, dispepsi soğuk algınlığı, bademcik iltihabı	Uysal vd., 2012
	Muğla	Karın ağrısı, gaz problemleri, laksatif, soğuk algınlığı, ateş düşürücü	Gürdal ve Kültür, 2013
<i>S. hydrangea</i> DC.	Doğu Anadolu	Soğuk algınlığı, şeker hastalığı, midevi rahatsızlıklarda	Altundağ ve Öztürk, 2011
	İran	Soğuk algınlığı, ağrılı menstrüasyon, ateş, romatizma, idrar söktürücü	Naghibi vd., 2005
<i>S. hypargeia</i> Fisch. & C.A. Mey.	Niğde	Soğuk algınlığı	Özdemir ve Alıpınar, 2015
<i>S. macrosiphon</i> Boiss.	İran	Hamilelikteki kalp rahatsızlıkları, ekspektoran, antitussif	Naghibi vd., 2005
<i>S. miltiorrhiza</i> Bunge	Çin	Koroner kalp hastalığı, inme	Li vd., 2013
<i>S. multicaulis</i> Vahl.	Elazığ	Şeker hastalığı	Çakılcıoğlu ve Türkoğlu, 2010
	Doğu Anadolu	Soğuk algınlığı, enflamasyonlara karşı	Altundağ ve Öztürk, 2011
	Malatya	Soğuk algınlığı, nezle, hazımsızlık sorunları, bademcik iltihabı	Tetik vd., 2013
	Elazığ, Doğu Anadolu	Soğuk algınlığı, nezle	Hayta vd., 2014
	Niğde	Sedatif	Ozdemir ve Alıpınar, 2015
<i>S. nemorosa</i> L.	Doğu Anadolu	Soğuk algınlığı, nezleye karşı, hemostatik	Altundağ ve Öztürk, 2011
<i>S. officinalis</i> L.	Beijing (Çin)	Boğaz iltihabı, hipertansiyon	Li vd., 2013
	Avrupa'da	Unutkanlığa karşı	Sharma vd., 2019
	İtalya	Gingivit, boğaz ağrısı, diş temizleyici, öksürük, romatizmal ağrılar	Guarrera vd., 2005
<i>S. russellii</i> Benth.	Niğde	Soğuk algınlığı, karın ağrısı	Sezik vd., 2001
<i>S. repens</i> Burch. ex Benth.	Güney Afrika	Yaralar, mide şikayetleri, diyare	Kamatoua vd., 2008
<i>S. sclarea</i> L.	Doğu Anadolu	Soğuk algınlığı	Altundağ ve Öztürk, 2011
	Niğde	Hazımsızlık problemlerinde, ishal, sedatif	Özdemir ve Alıpınar, 2015
	Malatya	Midevi şikayetlerde	Tetik vd., 2013

Çizelge 2.1. (devam) *Salvia* türlerinin etnofarmakolojik kullanımlarına örnekler

<i>S. tomentosa</i> Mill.	Denizli	Midevi şikayetlerde	Kargıoğlu vd., 2010
	Isparta	Karın ağrısı, astım, ağrı kesici, iltihaplı yaralarda	Tuzlacı ve Erol, 1999
<i>S. tomentosa</i> Mill.	Balıkesir	Soğuk algınlığı, grip, bademcik iltihabı	Polat ve Satıl, 2012
	Manisa	Karın ağrısı	Bulut ve Tuzlaci, 2013
	Manisa ve Batı Anadolu'nun diğer bazı bölgelerinde	Anjina, bronşit, farenjit, larenjit, grip, soğuk algınlığı, safra ve mesane taşları, ishal, uykusuzluk, sedatif, bağırsak spazmları, dispepsi. ve karminatif olarak	Sargın vd., 2015
	Antakya	Yaralar, karın ağrısı	Güzel vd., 2015
<i>S. triangularis</i> Thunb.	Güney Afrika	Karaciğer hastalığı, kısırlık	Kamatoua vd., 2008
<i>S. umbratica</i> Hance	Ningqiang ve Shanxi (Çin)	Menstrüel şikayetler	Li vd., 2013
<i>S. verbenaca</i> L.	Kahramanmaraş	Mantar enfeksiyonları	Demirci ve Özhatay, 2012
	İtalya	Kist tedavisinde	Guarrera vd., 2005
<i>S. verticillata</i> L. subsp. <i>amasiaca</i> Bornm.	Kayseri	Abdominal spazmlar, karın ağrısı	Sezik vd., 2001
	Kırklareli	Kardiyovasküler hastalıklar	Kültür, 2007
	Doğu Anadolu	Soğuk algınlığı ve nezleye karşı, laksatif	Altundağ ve Öztürk, 2011
<i>S. virgata</i> Jacq.	Denizli	Besin olarak	Kargıoğlu vd., 2010
	Sivas ve Yozgat	Besin olarak	Özüdoğru vd., 2011
	Kars	Kardiyovasküler hastalıklarda	Güneş ve Özhatay, 2011
<i>S. viridis</i> L.	Denizli	Besin olarak	Kargıoğlu vd., 2010
	İran	Göz temizleyici, göz ağrısında	Naghbi vd., 2005

2.1.3. *Salvia multicaulis* Vahl.

Bu çalışmada hedef bitki olarak seçilen *Salvia multicaulis* Vahl. çok yıllık odunsu bir bitkidir (Aygün, 2017). 12-55 cm boyunda dik gövdeli dallanmamış olup, yaprakları basit, şekli ise ovat-elliptikten suborbikulara kadar çeşitlilik gösterir. Korolla pembemsi-viyole, nadiren beyaz renklidir (Resim 2.1., 2.2.). Kayalık kireçtaşı ve volkanik yamaçlar ile killi ve kumlu yamaçlarda 550-2600 m arasındaki rakımda yetişebildiği görülmektedir (Özer, 2016). Türkiye’de daha çok Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde yetişmektedir. Ayrıca Suriye, Irak ve İran gibi ülkelerde de yaygın bir şekilde görülmektedir.



Resim 2.1. *Salvia multicaulis* Vahl. çiçeği (Fotoğraf: Mehmet Fırat)



Resim 2.2. *Salvia multicaulis*'in genel görünümü (Fotoğraf: Mehmet Fırat)

2.2. Fitokimyasal Bölüm

Salvia türleri ile yapılan fitokimyasal çalışmaları araştırmak için tarafımızdan PubMed, Scopus ile Web of Science veri tabanları kullanılmış ve *Salvia* cinsi üzerinde çok sayıda izolasyon çalışması yapılması nedeniyle, tezimizin “Fitokimyasal Çalışmalar” kısmında hepsine yer vermek mümkün olmamıştır. Örneğin 12.10.2020 tarihi itibarıyla sadece PubMed veri tabanı tarandığında; “*Salvia* and terpenes” anahtar kelimeleri ile 1490 makale, “*Salvia* and flavonoids” anahtar kelimeleri ile 354 makale, “*Salvia* and phenolic acids” anahtar kelimeleri ile 333 makale, “*Salvia* and polyphenols” anahtar kelimeleri ile 223 makale bulunduğu görülmektedir. Bu nedenle tezimizin fitokimyasal kısmında *Salvia* türlerinden yapılan izolasyon çalışmalarında en çok izole edilen bileşiklere örnekler verilmiş ve liste halinde ilgili çizelgelerde özetlenmiştir.

2.2.1. *Salvia* türleri üzerindeki fitokimyasal çalışmalar

Polifenoller

Polifenoller tüm yüksek bitkilerde bulunan birden çok sayıda hidroksil grubu taşıyan sekonder metabolitlerdir. Polifenoller bitki patojenleri, hayvan otobur saldırganlığı, yağış ve ultraviyole radyasyon gibi çeşitli abiyotik stres koşullarına karşı bitkinin savunma mekanizmasında önemli rollere sahiptir. Özellikle son 20-30 yıldan bu yana polifenoller üzerinde kardiyovasküler hastalık, kanser, osteoporoz, diabetes mellitus ve nörodejeneratif hastalıklar gibi kronik hastalıklara karşı olumlu etkileri nedeniyle yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Hastalıklara karşı koruyucu aktiviteleri antioksidan, serbest radikal süpürücü, metal şelatlayıcı özellikleri ile süperoksit dismutaz (SOD), siklooksijenaz (COX) veya lipooksijenaz (LOX) gibi bir çok enzimi inhibe edebilmesi ve hücre reseptörleri ile etkileşime girmesinden kaynaklanmaktadır (Daglia, 2012). Yapılan fitokimyasal çalışmaların sonuçları irdelendiğinde, *Salvia* türlerinde iki ana sekonder metabolit grubu olduğu görülmektedir. Biri çeşitli yapıdaki terpen türevleri olup, diğer metabolit grubu ise suda çözünen sekonder metabolitler olan polifenollerdir. Polifenol grubu ise ayrıca fenolik asitler ve flavonoidler olmak üzere 2 alt gruba ayrılmaktadır (Wu vd., 2012).

Fenolik Asitler

Fenolik asitler, genel olarak sinnamik ve benzoik asit türevleri ile temsil edilmektedir. Benzoik asit türevleri arasında *p*-hidroksibenzoik asit, salisilik asit, gallik asit ve elajik asit; yaygın sinnamik asit türevleri arasında ise *p*-kumarik asit, kafeik asit ve ferulik asit bulunur (Padmanabhan vd., 2016). Fenolik asitler güçlü antioksidan özelliklerinden dolayı hastalıkların önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Wu vd., 2012). *Salvia* cinsinden izole edilen fenolik asitlerin başlıcaları kafeik asit türevlerine mensup olan rozmarinik asit olmakla birlikte; 3-metoksi-4-hidroksibenzoik asit (vanilik asit), 3,4-dihidroksibenzoik asit (protokateşik asit), 4-hidroksibenzoik asit ve 2,4-dimetoksibenzoik asit ile hekzil 4-hidroksibenzoat gibi fenolik asit türevlerine de rastlanmıştır. *Salvia* türlerinden izole edilen fenolik asit örnekleri Çizelge 2.2.'de belirtilmiştir (Lu vd., 2012; Adsız, 2019; Afonso, 2019).

Çizelge 2.2. *Salvia* türlerinden izole edilen fenolik asit türevlerine örnekler

Tür adı	Fenolik asit türevleri	Kaynaklar
<i>S. amplexicaulis</i>	Rozmarinik asit	(Orhan vd., 2012)
<i>S. azurea</i>	Rozmarinik asit, kafeik asit	(Sajewicz vd., 2011)
<i>S. argentea</i>	Klorojenik asit, gallik asit	(Farhat vd., 2013)
<i>S. cadmica</i>	<i>p</i> -Kumarik asit, gallik asit	(Koçak vd., 2016)
<i>S. cadmica</i>	Vanilik asit, protokateşik asit, şirinjik asit	(Afonso, 2019)
<i>S. euphratica</i> var. <i>euphratica</i>	<i>o</i> -Kumarik asit	(Yumrutaş vd., 2011)
<i>S. fruticosa</i>	Gallik asit	(Dinçer vd., 2012)
<i>S. forskahlei</i>	Protokateşik asit	(Sajewicz vd., 2011)
<i>S. hispanica</i>	Protokateşik asit etil esteri	(Martínez-Cruz vd., 2014)
<i>S. halophila</i>	<i>p</i> -Hidroksibenzoik asit	(Koşar vd., 2016)
<i>S. miltiorrhiza</i>	Protokateşik aldehit, protokateşik asit, şirinjik asit	(Afonso, 2019)
<i>S. miltiorrhiza</i>	Rozmarinik asit glukoziti, litospermik asit, salvinal, salvianolik asit A, C, E, H ve J, izosalvianolik asit	(Li vd., 2009)
<i>S. nemorosa</i>	Şirinjik asit, <i>p</i> -hidroksibenzoik asit, <i>o</i> -kumarik asit	(Afonso, 2019)
<i>S. officinalis</i>	Sagerinik asit, salvianolik asit K ve I, kafeik asit, gallik asit	(Lu vd., 2001)
<i>S. officinalis</i>	Melitrik asit A	(Wu vd., 2012)
<i>S. plebeia</i>	Rozmarinik asit metil esteri	(Bang vd., 2016)
<i>S. przewalskii</i>	Przevalskinon B	(Wu vd., 2012)
<i>S. prionitis</i>	Danşensu	(Afonso, 2019)
<i>S. reuterana</i>	İzoferulik asit	(Hakimzadeh vd., 2013)
<i>S. sclareoides</i>	Gentisik asit	(Rauter vd., 2012)
<i>S. syriaca</i>	Sinapik asit	(Bohadori vd., 2016)
<i>S. tomentosa</i>	Ferulik asit	(Dinçer vd., 2013)
<i>S. triloba</i>	Kafeik asit	(Sajewicz vd., 2011)
<i>S. yunnanensis</i>	Yunnaneik asit A-D	(Wu vd., 2012)

Flavonoitler

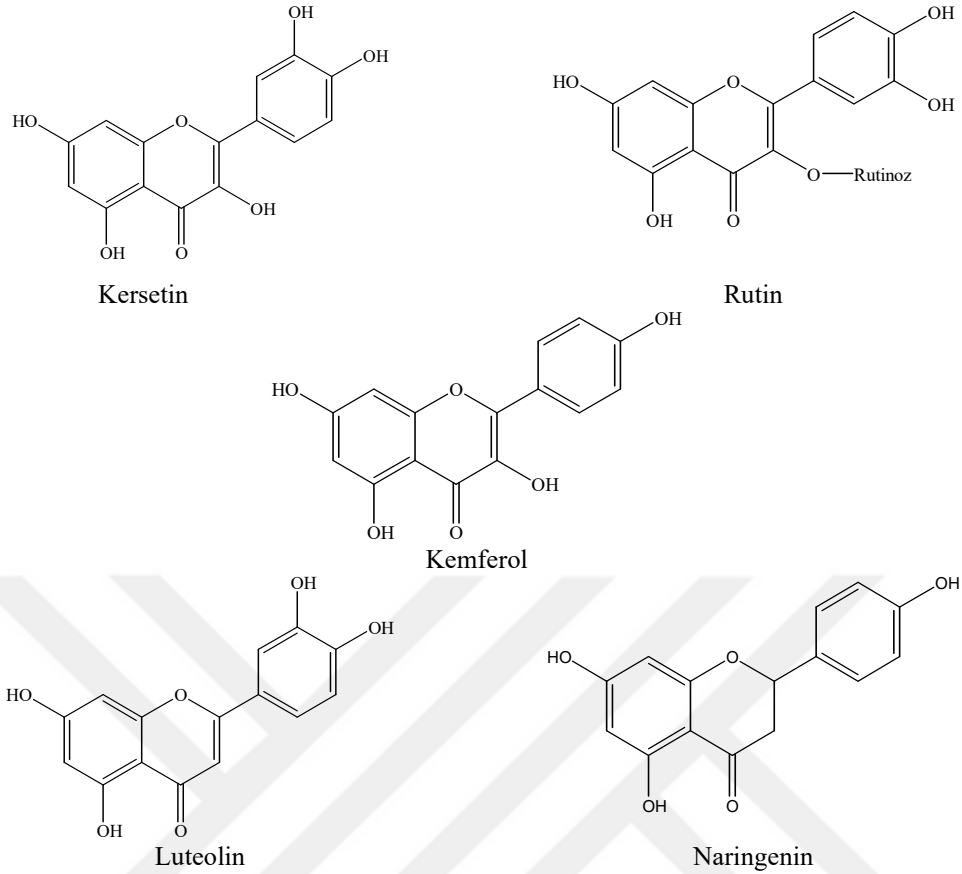
Flavonoitler yapısal olarak flavan çekirdeği ile karakterize edilen genellikle polifenolik bileşiklerdir. "Flavonoit" kelimesi Latince “sarı” anlamına gelen “*flavus*” kelimesinden türetilmiştir ve birçok flavonoit aslında sarı renkli pigmentlerdir. Bazıları beyaz olmakla beraber, antosiyanin iskeletine sahip olanlar kırmızı, mavi veya mor renktedir (P.P. Phytotherapy, 2013). Flavonoitler meyveler, sebzeler ve bitkisel kaynaklı içeceklerde de yaygın şekilde bulunan bir sekonder metabolit grubudur. Bazıları çiçek, meyve ve yaprakların çekici renklerinden sorumlu olmak üzere; günümüzde flavonoit yapısında çeşitli kaynaklarda değişmekle beraber 4000-8000 arasında bileşik tanımlanmıştır. Bitkilerde bu bileşiklerin ultraviyole ışınlar, patojenler ve otçul hayvanlara karşı koruma sağladığı düşünülmektedir (Velayutham vd., 2009). Flavonoitler farklı alt kimyasal gruplar halinde sınıflandırılmaktadır (Li vd., 2019). Temel flavonoit yapısı; flavan çekirdeğine sahip 15 karbonlu, 3 halkalı C6-C3-C6 zincir içeren bir yapıdan oluşmaktadır (Higuchi vd, 2014). Flavonoitler tekli benzen halkasının benzo- γ -piron halkasına katılmasıyla; 3 asetat birimi ve bir fenilpropan biriminden hareketle şikimik asit yolağı vasıtasıyla oluşurlar (P.P. Phytotherapy, 2013). Flavonoitler; flavonol, flavanoller, antosiyaninler, flavanonlar, izoflavonlar, dihidroflavonoller, auronlar ve kalkonlar şeklinde alt kimyasal sınıflara ayrılmıştır (McGhie, 2013). Çok sayıda çalışma ile *Salvia* türlerinden bir çok flavonoit ve türevlerinin izole edildiği gösterilmiştir. *Salvia* türlerinden izole edilen flavonoitlere ait örnekler Çizelge 2.3.’de verilmektedir.

Çizelge 2.3. *Salvia* türlerinden izole edilen flavonoit türevlerine örnekler

Tür adı	Flavonoit türevleri	Kaynaklar
<i>S. atropatana</i>	3,4,7-Trihidroksiflavon, himenoksin, fisetin, kemferol, ermanin, biokanin A, lanseorin	(Kharazian, 2013)
<i>S. blepharophylla</i>	Pedalitin, diosmetin, kersetin-3- <i>O</i> glukozit, viteksin, şaftazit, mikeliyanin	(Rahman, 2005)
<i>S. ceratophylla</i>	3,4,7-Trihidroksiflavon, himenoksin, salvigenin, norvogonin, apigenin, violantin, pinosembrin, fisetin	(Kharazian, 2013)
<i>S. chloroleuca</i>	Luteolin 7- <i>O</i> -glukozit, luteolin 7- <i>O</i> -glukuronit, diosmetin 7- <i>O</i> -glukuronit, salvigenin	(Asghari vd., 2013)
<i>S. chloroleuca</i>	Salvigenin, luteolin, sirsiliol	(Salimika vd., 2016)
<i>S. eremophila</i>	Luteolin	(Kharazian, 2013)
<i>S. glutinosa</i>	Apigenin, luteolin, kemferol	(Velickovic vd., 2003)

Çizelge 2.3. (devam) *Salvia* türlerinden izole edilen flavonoit türevlerine örnekler

<i>S. hydrangea</i>	Diosmetin, 3,4,7-trihidroksiflavon, krisin, himenoksin, saponarin, norvagonin, luteolin, baikalin, pomiferin, galangin	(Kharazian, 2013)
<i>S. limbata</i>	Kemferol 3- <i>O</i> - β -glukopiranozit, tektorigenin, luteolin, kemferol	(Kharazian, 2013)
<i>S. microstegia</i>	Apigenin, apigenin 7- <i>O</i> -glukozit, krizoeriyol	(Sukal vd., 1995)
<i>S. moorcraftiana</i>	Apigenin, sorbifolin, pektolinarigenin, öpatorin	(Rahman, 2005)
<i>S. multicaulis</i>	3,4,7-Trihidroksiflavon, diosmetin, sirsimaritin, norvagonin, 3,4-dihidroksiflavon, pinosembrin, eriodiktiyol, kemferol, kersetin	(Kharazian, 2013)
<i>S. nubicola</i>	Nubatin	(Ali vd., 2005)
<i>S. officinalis</i>	Kersetin, apigenin, kemferol, luteolin, galangin, krisin	(Kenjeric vd., 2008)
<i>S. officinalis</i>	Apigenin, luteolin	(Velickovic vd., 2003)
<i>S. officinalis</i>	Visenin-2	(Wu vd., 2012)
<i>S. palaestina</i>	Salvigenin, öpatilin, apigenin, luteolin, genkvanin, sirsimaritin, krizoeriyol, apigenin-7-glukozit	(Miski, 1983)
<i>S. plebeia</i>	Apigenin, 5,6,7,4'-tetrahidroksiflavon, luteolin, galuteolin, nepetin, sirsimaritin, kersetin, homoplantaginin, hispidulin	(Lee vd., 2018)
<i>S. plebeia</i>	Hispidulin-7-glukuronit, hispidulin-7- <i>O</i> -D glukozit, 6-metoksiluteolin-7-glukozit	(Rahman, 2005)
<i>S. sclarea</i>	3,4-Dihidroksiflavon, sirsimaritin, nevadensin, luteolin, baikalin, naringenin, fisetin 3- <i>O</i> -glukozit, kemferol, kersetin	(Kharazian, 2013)
<i>S. syriaca</i>	Skutellarein-7,4'-dimetil eter, apigenin-7,4'-dimetil eter, salvigenin, 6-metoksiluteolin-7,3',4'-trimetil eter, öpatorin	(Hatam ve Yousif,1992)
<i>S. triloba</i>	Luteolin 7- <i>O</i> - β -D-glukozit	(Wu vd., 2012)
<i>S. verticillata</i>	6-Hidroksiluteolin 5- <i>O</i> -glukozit	(Wu vd., 2012)



Şekil 2.1. *Salvia* türlerinde yaygın bulunan bazı flavonoit türevleri

Terpenler

Terpenler 5 karbonlu izopren (2-metil-1,3-bütadien) birimlerinin çeşitli kimyasal iskeletler üretmek üzere birleşmesinden meydana gelen geniş bir sekonder metabolit grubudur (Tidgewell vd., 2010). Terpen kelimesi, “çam reçinesi” manasına gelen “turpentin”den türetilmiştir. Genel olarak izopren ünitelerinden oluşan tüm doğal bileşiklere “terpen” adı verilmektedir (Breitmaier vd., 2006; Özyağcı, 2015). Ana yapı 5 karbonlu izopren ünitesinden meydana gelmekte olup, bunların kafa-kuyruk şeklinde birleşmesi ile 5 karbon ve katları şeklinde karbon sayılarına sahip terpen sınıfları meydana gelmektedir. Buna göre; 5 karbonlulara “hemiterpen”, 10 karbonlulara “monoterpen”, 15 karbonlulara “seskiterpen”, 20 karbonlulara “diterpen”, 25 karbonlulara “sesterpen”, 30 karbonlulara “triterpen”, 40 karbonlulara “tetraterpen” ve 40 karbonun üzerinde izopren ünitesi taşıyan terpenlere ise “politerpen” adı verilmektedir (Wallach 1895, Özyağcı, 2015). Terpenler genellikle hidrokarbonlar, alkoller ve bunların glikozitleri, eterler, aldehytler, ketonlar, karboksilik asitler ve esterler halinde bulunmaktadır. Örnek olarak turunçgillerden (narenciye) elde edilen uçucu yağlar ve kozalaklı ağaçlardan elde edilen reçineler önemli terpen

kaynaklarıdır. Ticari öneme sahip olan terpenler, endüstride parfüm, insektisit, aroma verici, sentetik ilaç ara bileşenleri ve kiral yapı birimleri gibi daha değerli bileşiklere dönüştürülmektedir (Özyağcı, 2015). *Salvia* türlerinden izole edilen terpenler ve türevlerine örnekler Çizelge 2.4.'te verilmektedir.

Çizelge 2.4. *Salvia* türlerinden izole edilen terpen türevlerine örnekler

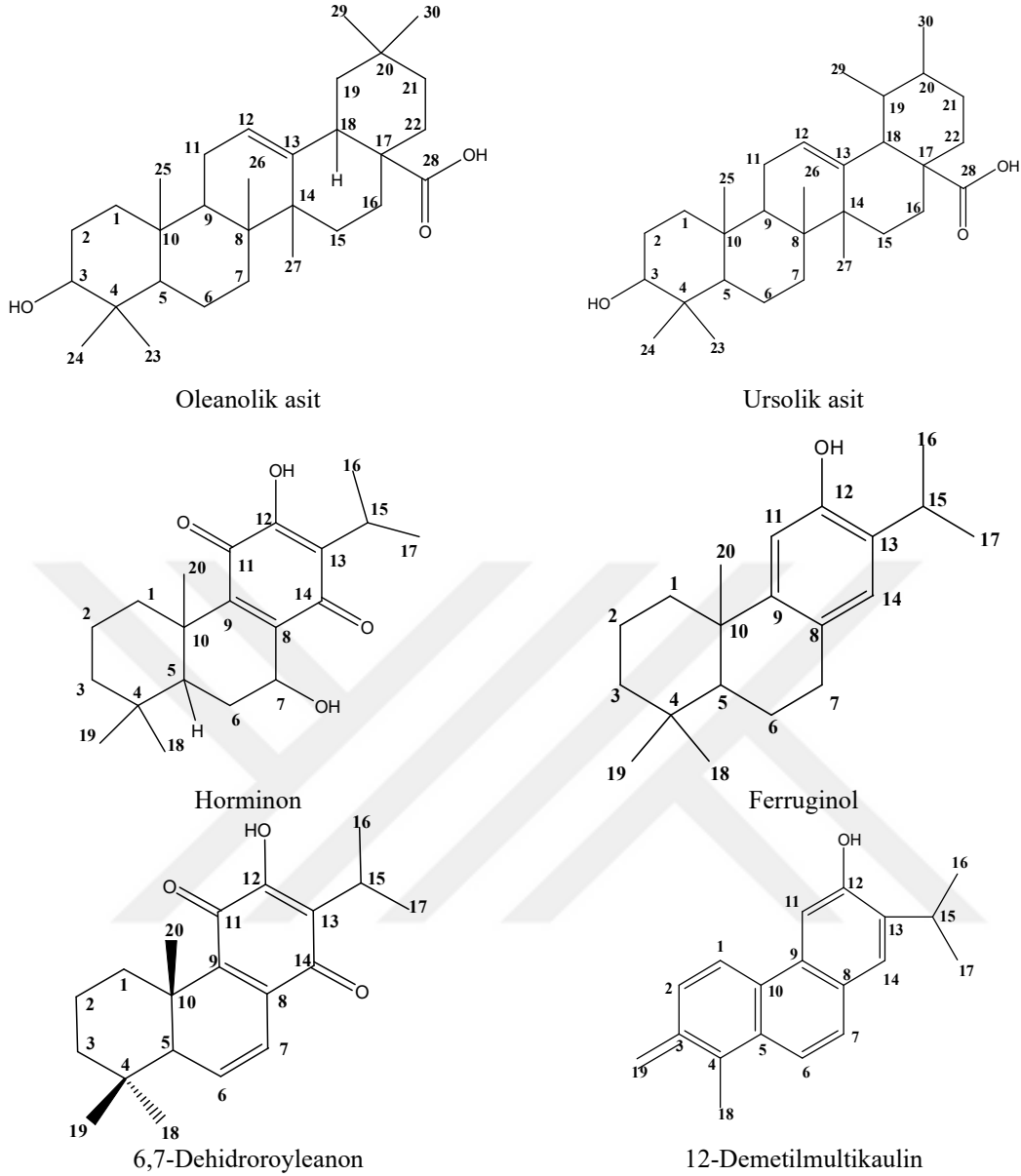
Tür adı	Terpen türevleri	Kaynaklar
<i>S. aegyptiaca</i>	6-Metilkriptoasetalit, 6-metil- <i>epi</i> -kriptoasetalit, 6-metilkriptotanşinon	(Yousuf vd., 2002)
<i>S. aegyptiaca</i>	α -Amirin, β -amirin, 3 β -hidroksi-oleana-11,13(18)-dien-28-oik asit, lupeol, oleanolik asit, ursolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. amplexicaulis</i>	α -Amirin, β -amirin, asetiloleanolik asit, oleanolik asit, ursolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. anastomosans</i>	Ursolik asit, oleanolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. aspera</i>	Salviasperanol, 5,6-dihidro-6 α -hidroksisalviasperanol, 6- <i>epi</i> -demetillesquirolin D	(Esquivel vd., 1995)
<i>S. aucheri</i> var. <i>canescens</i>	Ursolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. austriaca</i>	Royleanon, taksodion	(Kuzma vd., 2011)
<i>S. blepharochlaena</i>	α -Amirin, eritrodiol-3-asetat, 24-metilen-sikloartanol, oleanolik asit-3-asetat	(Topçu, 2006)
<i>S. broussonetii</i>	α -Amiradienil asetat, anagadiol, nivadiol, 3- <i>epi</i> -maslinik asit, maslinik asit, germanikol, oleanolik asit, tarakserol asetat, tormentik asit, 2 α ,3 α ,23-trihidroksiolean-12-en-28-oik asit, ursolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. bucharica</i>	İzoperadion, salvadiol, salvadion A, salvadion B, salvatrion, peradion, perovskon	(Topçu, 2006)
<i>S. cabulica</i>	2 α ,3 β -Dihidroksilupan-20(29)-en, <i>epi</i> -germanidiol, lupeol, oleanolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. campanulata</i>	Kriptotanşinon, dihidrotanşinon I, tanşinon I, tanşinon IIA	(Hao vd., 2015)
<i>S. candelabrum</i>	Nepetisin, oleanolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. candicans</i>	Ursolik asit, oleanolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. candidissima</i> subsp. <i>candidissima</i>	α -Amirin asetat	(Topçu, 2006)
<i>S. candidissima</i> subsp. <i>occidentalis</i>	Manoiloksit	(Ulubelen vd., 1995)
<i>S. cardiophylla</i>	β -Amirin, oleanolik asit, ursolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. ceratophylla</i>	Oleanolik asit, ursolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. chinopeplia</i>	19-Hidroksiroylaanon	(Amaro-Luis vd., 1998)
<i>S. chinensis</i>	Salviadienol A ve B	(Wu vd., 2012)
<i>S. cyanescens</i>	α -Amirin, α -amirin-3-asetat, lupeol-3-asetat	(Topçu, 2006)

Çizelge 2.4. (devamı) *Salvia* türlerinden izole edilen terpen türevlerine örnekler

<i>S. digitaloides</i>	16,17-Dinorpisferal A, kriptotaşınon, dihidrotaşınon I, taşınon I, taşınon IIA, dihidroneotaşınolakton	(Hao vd., 2015)
<i>S. divaricata</i>	Ursolik asit, oleanolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. divaricata</i>	Salvinin	(Wu vd., 2012)
<i>S. euphratica</i>	α -Amirin, ursolik asit, oleanolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. farinacea</i>	α -Amirin, betulinik asit, ursolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. gilliessi</i>	Oleanolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. grandiflora</i>	3-Epi-maslinik asit, maslinik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. heldrichiana</i>	7 β -Hidroksisandrakopimarik asit, izopimarik asit, 7-okso-13-epi-pimaran-8,15-dien-18-oik-asit	(Ulubelen vd., 1995)
<i>S. hierosolymitana</i>	Salvilimitol, salvilimiton, krataegolik asit, 2 α -hidroksiursolik asit, oleanolik asit, ursolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. hierosolymitana</i>	Salvilimitol, salvilimiton	(Pedrosos vd., 1990)
<i>S. hypoleuca</i>	Salvilosolit metil ester, salvilosolit-6,23-lakton	(Rustaiyan vd., 1982, Rustaiyan vd., 1988)
<i>S. hydrangea</i>	Ursolik asit, oleanolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. hypargeia</i>	Lupeol-3-asetat, oleanolik asit-3-asetat	(Topçu, 2006)
<i>S. hypargeia</i>	Hipargenin A ve B	(Ulubelen vd., 1988)
<i>S. languiduline</i>	Melisodorik asit	(Rodriguez-Hahn vd., 1973)
<i>S. lachnocalyx</i>	Ferruginol, taksodion, sahandinon, 4-dehidrosalvilimbinol, labda-7,14-dien-13-ol	(Mirzaei vd., 2017)
<i>S. lavandulifolia</i>	Oleanolik asit, ursolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. limbata</i>	6-Dehidroksi-13-epi-yosgadensenol, 6-dehidroksiyosgadensenol	(Ulubelen vd., 1996)
<i>S. melissodira</i>	Melisodorik asit	(Rodriguez-Hahn vd., 1973)
<i>S. menthaefolia</i>	Mikromerik asit, oleanolik asit, ursolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. miltiorrhiza</i>	Normiltiron, izosalviomit F, G ve H	(Ngo vd., 2019)
<i>S. montbretii</i>	3 β -O-cis-p-Kumaroil monoginol A, 3 β -O-trans-p-kumaroil monoginol A, α -amirin, lupeol, monoginol A, ursolik asit, oleanolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. multicaulis</i>	3 α -Asetil-amirin, 3 α -asetil-eritrodiol, α -amirin hopanon, lupeol, lupeon	(Topçu, 2006)
<i>S. napifolia</i>	6-Okso-ferruginol, 1-okso-ferruginol	(Ulubelen vd., 1991)
<i>S. nubicola</i>	3 α -Hidroksi-20-okso-30-norlupan	(Topçu, 2006)
<i>S. nubicola</i>	Nubiol	(Wu vd., 2012)
<i>S. officinalis</i>	Oleanolik asit, ursolik asit	(Brieskorn vd., 1951)
<i>S. officinalis</i>	Saffisinolit	(Wu vd., 2012)
<i>S. oxyodon</i>	Krataegolik asit, ursolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. palaefolia</i>	β -Amirin, lupeol, olean-12-en-3-on, oleanolik asit, oleanonik asit, skualen, tarakserol, tarakseron, ursolik asit	(Topçu, 2006)

Çizelge 2.4. (devamı) *Salvia* türlerinden izole edilen terpen türevlerine örnekler

<i>S. pinnata</i>	Olean-13(18)-en-2 α ,3 β ,11 α -triol, lupeol, oleanolik asit, nepetisin, vergatik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. pinnata</i>	2 β ,3 β ,11 α -Trihidroksi-olean-13(18)-en	(Ulubelen ve Topçu, 1984)
<i>S. pisidica</i>	Amirin-3-on, β -amirin, β -amirin asetat, eritrodiol-3-asetat, lupan-3 β ,11 α ,20-triol, lupeol, lupeol asetat, oleanolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. pomifera</i>	Pomiferon A-G	(Ulubelen vd., 1991)
<i>S. przewalskii</i>	Przevanoik asit A ve B, oleanolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. recognita</i>	3 α -Asetilamirin-28-al, 3-asetiloleanolik asit, lupeon	(Topçu, 2006)
<i>S. regla</i>	Oleanolik asit, ursolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. reptans</i>		
<i>S. ringens</i>	Krataegolik asit, ursolik asit, oleanolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. roborowskii</i>	Kriptotaşınon, dihidrotaşınon I, taşınon I, taşınon IIA	(Hao vd., 2015)
<i>S. scabiosifolia</i>	Krataegolik asit, ursolik asit, oleanolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. sclarea</i>	α -Amirin, oleanolik asit, 3-okso-oleanolik asit, ursolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. sclarea</i>	İzospatulanol	(Wu vd., 2012)
<i>S. sousae</i>	Oleanolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. splendens</i>	Oleanolik asit, ursolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. syriaca</i>		
<i>S. trijuga</i>	Trijugin A-I	(Wu vd., 2012)
<i>S. thymoides</i>	Betulin, betulinik asit, oleanolik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. transsylvanica</i>	β -Amirin, lupeol asetat	(Topçu, 2006)
<i>S. triloba</i>	β -Amirin, betulinik asit, oleanolik asit, ursolik asit, palestinol	(Topçu, 2006)
<i>S. umbratica</i>	Kriptotaşınon, dihidrotaşınon I, taşınon I, taşınon IIA	(Hao vd., 2015)
<i>S. virgata</i>	Vergatik asit	(Ulubelen ve Ayanoğlu, 1976)
<i>S. verticillata</i>	Asetil oleanolik asit, α -amirin, α -amirin 28-al, β -amirin, betulinik asit, krataegolik asit, oleanolik asit, ursolik asit, vergatik asit	(Topçu, 2006)
<i>S. yunnanensis</i>	Danşenol C	(Wu vd., 2012)
<i>S. wiedemanni</i>	Viedelakton	(Ulubelen vd., 1991)



Şekil 2.2. *Salvia* türlerinde yaygın bulunan bazı terpen türevleri

Uçucu yağ bileşenleri

Uçucu yağlar genellikle bitkilerden distilasyon, ekstraksiyon ve soğukta sıkma gibi yöntemlerle elde edilen, çoğunlukla hoş kokulu, uçucu ve yağimsı bileşiklerdir. Genellikle hoş kokulu olan bu bileşiklerin meydana getirdiği karışımlar “esans, uçucu yağ ve eterik yağ” gibi isimlerle adlandırılırlar. Lamiaceae uçucu yağ içeren bitki türleri açısından zengin bir familyadır. Kekik yağı, lavanta yağı ve adaçayı yağı gibi uçucu yağlar Türkiye’de Lamiaceae familyası bitkilerinden en çok elde edilen uçucu yağlar arasındadır (Başer, 2009). Uçucu yağlar esasında lipofilik ve uçucu özellikteki sekonder metabolitlerden oluşmaktadır. Genel olarak monoterpen ve seskiterpenlerden oluşmakla beraber, içeriklerinde allil ve izoallil fenoller gibi diğer bileşikler

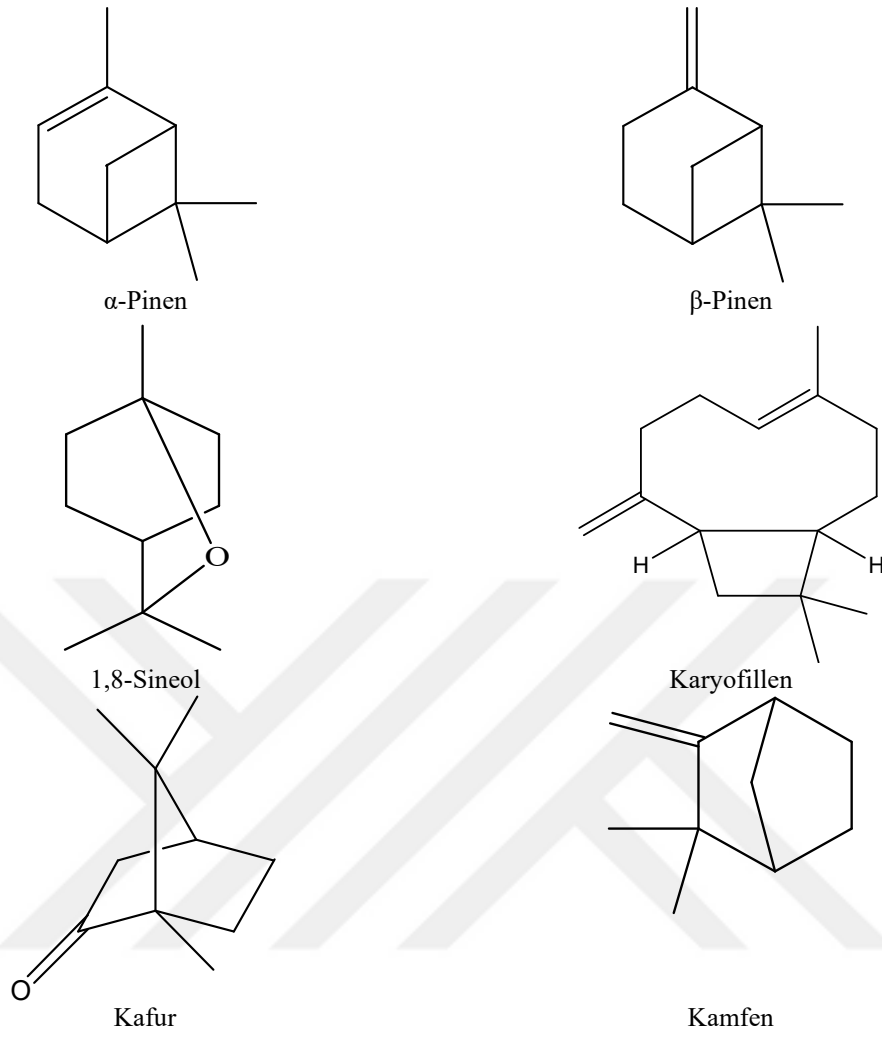
de mevcut olabilir. Uçucu yağlarda nadiren tespit edilen diğer bileşikler arasında genellikle kumarinler, antrakinonlar ve alkaloidler bulunurken, bazı diterpenler ve diğer uçucu özellikte olmayan bazı bileşikler de distilasyon dışındaki yöntemlerle uçucu yağ elde edilirken görülebilmektedir (Ríos vd., 2016). *Salvia* türlerinden elde edilen uçucu yağların analizi sonucunda tespit edilen başlıca bileşiklere örnekler Çizelge 2.5.'te verilmektedir (Başer ve Kırimer, 2018).

Çizelge 2.5. *Salvia* türlerinde bulunan uçucu yağ bileşenlerine örnekler

Tür adı	Ana Bileşikler (%)	Kaynaklar
<i>S. adenophylla</i>	α -Pinen (% 16) β -Pinen (% 14) α -Terpinol (% 5) Borneol (% 5)	(Kaya vd., 2017)
<i>S. aramiensis</i>	1,8-Sineol (% 46) β -Pinen (% 10) Kafur (% 9) α -Pinen (% 5)	(Kelen ve Tepe, 2008)
<i>S. aucheri</i> var. <i>aucheri</i>	1,8-Sineol (% 31) Kafur (% 21) Borneol (% 9) α -Pinen (% 8) Kamfen (% 8) β -Pinen (% 6)	(Kelen ve Tepe, 2008)
<i>S. ballsiana</i>	Karyofillen oksit (% 34) β -Karyofillen (% 8) α -Pinen (% 8)	(Temel vd., 2016)
<i>S. blepharochlaena</i>	1,8-Sineol (% 27) <i>Cis</i> - β -Osimen (% 15) β -pinen (% 8) Kafur (% 6) Kamfen (% 6)	(Göze vd., 2016)
<i>S. bracteata</i>	Karyofillen oksit (% 18) β -Karyofillen (% 17) β -Pinen (% 11)	(Doğan vd., 2014)
<i>S. ceratophylla</i>	α -Pinen (% 27) β -Pinen (% 16) β -Karyofillen (% 11) Borneol (% 4)	(Başer vd., 2015)
<i>S. cilicica</i>	Spatulenol (% 24) Karyofillen oksit (% 15) Hekzadekanoik asit (% 10)	(Tan vd., 2016)
<i>S. cryptantha</i>	Kafur (% 19) 1,8-Sineol (% 16) Borneol (% 12) Viridiflorol (% 12)	(Akın vd., 2010)
<i>S. cyanescens</i>	Spatulenol (% 23) <i>p</i> -Simen (% 10) 1,8-Sineol (% 9)	(Temel vd., 2016)

Çizelge 2.5. (devam) *Salvia* türlerinde bulunan uçucu yağ bileşenlerine örnekler

<i>S. euphratica</i>	Kafur (% 22) Mirsenil asetat (% 18)	(Göze vd., 2016)
<i>S. fruticosa</i>	1,8-Sineol (% 59) α -Pinen (% 6) β -Pinen (% 5) β -Mirsen (% 5) Kafur (% 5)	(Topcu vd., 2013)
<i>S. hispanica</i>	(Z)-Karyofillen (% 12) (E)-Karyofillen (% 11) α -Humulen (% 5)	(Elshafie vd., 2018)
<i>S. hydrangea</i>	Kafur (% 47) Kamfen (% 9) 1,8-Sineol (% 7)	(Temel vd., 2016)
<i>S. kronenburgii</i>	Limonen (%12) 2-Siklohekzen-1-ol (% 9) Trans-Verbenol (% 8) Trans-(+)-Karveol (% 7)	(Koçak ve Bağcı, 2011)
<i>S. limbata</i>	Spatulenol (% 30) β -Ödesmol (% 7)	(Öğütçü vd., 2008)
<i>S. multicaulis</i>	Karyofillen oksit (% 23) Spatulenol (% 13) β -Pinen (% 8)	(Kılıç, 2016)
<i>S. officinalis</i>	Kafur (% 25) 1,8-Sineol (% 14) α -Tuyon (% 19)	(Khedher vd., 2017)
	Kafur (% 25) 1,8-Sineol (% 49) α -Pinen (% 5) β -Pinen (% 7) α -Tuyon (% 4)	(Abu-Darwish vd., 2013)
<i>S. recognita</i>	Kafur (% 42) 1,8-Sineol (% 12) Kamfen (% 7)	(Tabanca vd., 2006)
<i>S. sclarea</i>	Linalol (% 22-38) Linalil asetat (% 4-40) α -Terpinol (% 8-15)	(Dzumayev vd., 1995)
<i>S. tomentosa</i>	Kafur (% 5) α -Pinen (% 25) Borneol (% 29)	(Avcı, 2013)
<i>S. verticillata</i>	β -Pinen (% 21) 1,8-Sineol (% 16) α -Kopaen (% 5)	(Aşkun vd., 2010)



Şekil 2.3. *Salvia* türlerinden elde edilen uçucu yağlarda yaygın olarak bulunan bazı terpen türevleri

Steroidler ve Yağ Asitleri

Salvia türlerinden lipit türevi bileşikler olarak steroidler ve yağ asitleri izole edilmiştir. Bu bileşiklere örnekler Çizelge 2.6.'da verilmektedir (İçen, 2019).

Çizelge 2.6. *Salvia* türlerinde bulunan steroidler ve yağ asitlerine örnekler

Tür adı	Steroid ve Yağ asitleri	Kaynaklar
<i>S. absconditiflora</i>	Linoleik asit, oleik asit, palmitik asit	(Azcan vd., 2004)
<i>S. aethiopis</i>	9,12-Oktadekadienoik asit, heksadekanoik asit, β -sitosterol, β -sitosterol-3-O-glukozit	(Kılıç vd., 2005, İçen, 2019)
<i>S. albimaculata</i>	Linoleik asit, oleik asit, palmitik asit	(Azcan vd., 2004)
<i>S. amplexicaulis</i>	Stigmast-4-en-3-on	(Wu vd., 2012)
<i>S. blepharochlaena</i>	Stigmasterol, stigmast-4-en-3-on, β -sitosterol, 3 β -hidroksistigmast-5-en-7-on, linoleik asit, oleik asit	(Kolak vd., 2005, Kılıç vd., 2007) 164
<i>S. brachyantha</i>	α -Linolenik asit, linoleik asit	(Bakoğlu vd., 2016)
<i>S. bracteata</i>	Δ^7 -Stigmasterol, linoleik asit, oleik asit	(İçen, 2019)
<i>S. cadmica</i>	Linoleik asit, oleik asit	(Kılıç vd., 2007)
<i>S. caespitosa</i>	Sitosterol, sitosteril 3 β -glukozit, linoleik asit, oleik asit	(Kılıç vd., 2007, Ulubelen vd., 2001)
<i>S. candidissima</i>	Oleik asit, palmitik asit, linolenik asit	(Azcan vd., 2004)
<i>S. chionantha</i>	Oleik asit, linolenik asit, 3-hidroksiheksadekanoik asit, 3-hidroksitetradekanoikasit, palmitik asit	(İçen, 2019)
<i>S. divaricata</i>	β -Sitosterol	(Ulubelen vd., 1992)
<i>S. forskahlei</i>	Sitosterol, stigmast-3-on, linoleik asit, palmitik asit	(Azcan vd., 2004, Ulubelen vd., 1996)
<i>S. fruticosa</i>	Oleik asit, palmitoleik asit, stearik asit, linoleik asit, oleik asit, 3-asetilsitosterol	(Azcan vd., 2004, Özcan vd., 2015, Topçu vd., 2013)
<i>S. glutinosa</i>	1-Okso-7 α -hidroksisitosterol	(Wu vd., 2012)
<i>S. halophila</i>	Linolenik asit, linoleik asit	(Azcan vd., 2004)
<i>S. hydrangea</i>	Linoleik asit, oleik asit	(Kılıç vd., 2007)
<i>S. kronenburgii</i>	β -Sitosterol	(Topçu vd., 2013)
<i>S. macrosiphon</i>	Linolenik asit, linoleik asit	(Hamed vd., 2016)
<i>S. multicaulis</i>	Brassikasteron, sitosterol, stigmast-4-en-3-on	(Wu vd., 2012, İçen, 2019)
<i>S. pilifera</i>	β -Sitosterol	(Kolak, 2007)
<i>S. pomifera</i>	β -Sitosterol, taraksasterol	(Topçu vd., 1994)
<i>S. sclarea</i>	Linolenik asit, palmitik asit, kampesterol, sitosterol, stigmasterol, β -sitosterol	(Kara vd., 2010, Ulubelen vd., 1997, Kazma vd., 2006)
<i>S. staminea</i>	Sitosterol 3 β -D-glukozit, stigmast-4-en-3-on, β -sitosterol	(Topçu vd., 2003)
<i>S. syriaca</i>	Daukosterol, sitosterol, 3 β -hidroksistigmast-5-en-7-on, β -sitosterol, linoleik asit, linolenik asit, poriferast-5-en-3 β -7 α -diol	(İçen, 2019)
<i>S. trichoclada</i>	β -sitosterol, oleik asit, linoleik asit	(Çulhanoğlu vd., Bakaoğlu vd., 2016)
<i>S. verticillata</i>	Linolenik asit, linoleik asit	(Kılıç vd., 2007)
<i>S. viridis</i>	β -Sitosterol, β -sitosterol glikozit, linolenik asit, linoleik asit	(Kılıç vd., 2007, Rungsimakan vd., 2014)
<i>S. virgata</i>	Linolenik asit, linoleik asit, oleik asit	(Bağcı vd., 2004)
<i>S. xanthocheila</i>	β -Sitosterol	(Gondomkar vd., 2012)

2.3. Biyolojik Aktivite Bölümü

2.3.1. *Salvia* türleri üzerindeki biyolojik aktivite çalışmaları

Salvia türlerinin biyolojik aktivite çalışmalarını araştırmak için tarafımızdan PubMed, Scopus ile Web of Science veri tabanları kullanılmış ve *Salvia* cinsinin üzerinde insan sağlığını ilgilendiren biyolojik aktiviteleri yönünden çok yüksek sayıda çalışma yapılması nedeniyle, tezimizin giriş kısmında hepsine yer vermek mümkün olmamıştır. Örneğin 30.09.2020 tarihi itibarıyla sadece PubMed veri tabanı tarandığında; “*Salvia* and antioxidant” anahtar kelimeleri ile 1215 makale, “*Salvia* and anti-inflammatory” anahtar kelimeleri ile 1243 makale, “*Salvia* and antimicrobial” anahtar kelimeleri ile 1317 makale, “*Salvia* and antibacterial” anahtar kelimeleri ile 293 makale, “*Salvia* and neuroprotective” anahtar kelimeleri ile 182 makale, “*Salvia* and cardioprotective” anahtar kelimeleri ile 103 makale bulunduğu görülmektedir. Bu nedenle tezimizin biyolojik aktivite kısmında *Salvia* türlerinin en fazla çalışılan biyolojik aktivitelerine dair çalışmalara örnekler verilmiş ve liste halinde ilgili çizelgelerde özetlenmiştir.

Antioksidan aktivite

Son yıllarda insan sağlığına yönelik çeşitli yan etkilerinden dolayı gıda ürünlerinde sentetik antioksidanların kullanımında kısıtlamalara gidilmiştir. Bu nedenle gıdalar için uygun ve daha güvenilir antioksidan kaynaklar bulmak için, doğal kaynaklara olan ilgi oldukça artmış olup, bu alanda bir çok çalışma yapılmaktadır. *Salvia* türleri bu amaçla kullanılan önemli tıbbi bitkilerden biridir ve ekstreleri gıdaların raf ömrünü arttırmak amacıyla kullanılabilmektedir (Wu vd., 2012).

Çin’de yapılan bir çalışmada, *S. plebeia*’dan elde edilen bileşiklerden β -sitosterol, 2-hidroksi-5-metoksibiokanın A ve 6-metoksi-luteolin-7-O-glukozit, izole edilen diğer bileşiklere göre güçlü antioksidan aktivite gösterirken; hispidulin 7-O-D-glukuronit ve hispidulin 7-O-D-glukozitin düşük aktivite gösterdiği bulunmuştur (Weng ve Wang, 2000). Wang ve Gu tarafından yapılan başka bir çalışmada ise *S. plebeia*’dan izole edilen royleanonik asit, hispidulin ve opatorinin oksidasyon süresini geciktirdiği tespit edilmiştir (Gu ve Wang, 2001; Jassbi vd., 2015). 2014 yılında yapılan bir çalışmada, *S. officinalis*’ten elde edilen polifenollerin 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) yöntemi ile yüksek oranda

serbest radikal süpürücü etkisi olduğu bildirilmiştir (Lu ve Yeap Foo, 2001). 2009'da yapılan bir çalışmada, rozmarinik asit, salvianolik asit K ve I, sagekumarin ve sagerinik asitin önemli ölçüde serbest radikal süpürücü etkisi tespit edilmiş ve bu bileşiklerin referans olarak kullanılan trolokstan daha yüksek oranda serbest radikal süpürücü etkisi olduğu tespit edilmiştir. Aynı şekilde luteolin-7-*O*-glukozit, luteolin-7-*O*-glukuronit, luteolin-3'-*O*-glukuronit ve 6-hidroksiluteolin-7-*O*-glukozitin troloksa göre daha yüksek serbest radikal süpürücü etkisi olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber apigenin-6,8-di-*C*-glukozit, troloks ile mukayese edildiğinde benzer aktivite gösterdiği saptanmıştır (Jassbi vd., 2015). Sun ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, *S. miltiorrhiza*'dan elde edilen salvianolik asit A ve B'nin DPPH serbest radikal ve 2,2'-azinobis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) radikal soldurma yöntemlerinde referans olarak kullanılan L-askorbik asite oranla daha yüksek antioksidan aktivite gösterdiği bulunmuştur (Sun vd., 2009). 2011'de yapılan bir *in vivo* çalışmada, *S. miltiorrhiza*'dan elde edilen 3-(3,4-dihidroksifenil)-2-hidroksi-propanoik asitin serum SOD aktivitesini sıçanlarda doza-bağımlı bir şekilde arttırabildiği tespit edilmiştir (Tang vd., 2011). Abietan tipi diterpenoitlerle yapılan bir antioksidan aktivite çalışmasında, *S. officinalis*'ten izole edilen karnozol, rozmanol, karnozik asit, izorozmanol, epirozmanol ve galdasolun yanısıra, *S. eremophila* ve *S. santolinifolia*'dan elde edilen rozmarinik asit, rozmanol ve karnozolün güçlü antioksidan potansiyelleri DPPH radikal süpürücü yöntemi ile belirlenmiştir. 2014'te yapılan bir çalışmada ise, *S. miltiorrhiza*'dan izole edilen polisakkaritlerin dikkate değer antioksidan aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir (Jiang vd., 2014). Yapılan çalışmalarda, *S. miltiorrhiza*'nın oksidazları inhibe ederek reaktif oksijen türlerinin seviyesini azalttığı, süperoksitlerin üretimini düşürdüğü ve düşük yoğunluklu lipoproteinlerin oksidatif modifikasyonunu inhibe ederek mitokondriyal oksidatif stresin giderilmesini sağladığı kanıtlanmıştır. Bununla birlikte *S. miltiorrhiza*'nın katalaz (CAT), manganez, SOD, glutatyon peroksidaz ve endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitelerini arttırdığı gösterilmiştir (Chang vd., 2016). Türkiye'de Şenol ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan kapsamlı bir çalışmada, 55 *Salvia* taksonunun diklorometan, etil asetat ve metanol ekstraktları olmak üzere toplam 165 ekstrenin antioksidan kapasiteleri incelenmiştir. Diklorometan ekstraktları içinde DPPH radikal süpürme yöntemine göre en aktif olan türler, 100 µg/ml konsantrasyonda *S. fruticosa* (% 89,23) ve *S. russelli* (% 86,36) olarak belirlenmiştir. Etil asetat ekstraktlarında ise aynı yöntemde *S. adenophylla*, *S. cedronella*, *S. hedgeana*, *S. hydrangea*, *S. kronenburgii*, *S. napifolia*, *S. nygdeggerii*, *S. pachystachys*, *S. pisidica*, *S. potentillifolia*, *S. russelli* ve *S. wiedemannii* % 90'nın üzerinde aktivite gösteren türler olarak bulunmuştur.

Test edilen metanol ekstrlerinin tamamı ise tüm konsantrasyonlarda yüksek aktivite göstermiştir (Şenol vd., 2010). ABD’de yapılan bir çalışmada, *S. pachyphylla*’dan elde edilen *n*-hekzan, su, etil asetat, metanol ve diklorometan ekstrlerinin antioksidan kapasiteleri DPPH ve β -karoten/linoleik asit yöntemleriyle tayin edilmiştir. β -karoten/linoleik yöntemine göre en yüksek antioksidan aktiviteyi etil asetat ekstresi (% 84) ile diklorometan ekstresi (% 83) göstermiştir. Ayrıca diğer ekstrlerinin hepsi referans olarak kullanılan α -tokoferolden daha yüksek antioksidan aktivite göstermiştir. DPPH radikal süpürme yönteminde en yüksek antioksidan aktiviteyi yine etil asetat ekstresi göstermiştir (Taylor vd., 2018). *Salvia* türleri yüksek antioksidan aktivite gösterdiği için *Salvia* türleri ile ilgili çok fazla sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalara örnekler Çizelge 2.7.’de verilmiştir.

Çizelge 2.7. *Salvia* türleriyle yapılan antioksidan aktivite çalışmalarına örnekler

Kullanılan Türler	Ekstreler ve izole edilen bileşikler	Sonuçlar	Kaynaklar
<i>S. aristata</i>	Kök ve toprak üstü metanol ekstresi	DPPH yönteminde IC ₅₀ değerleri, kök ekstresi= 85,28 µg/mL, toprak üstü= 157,18 µg/mL, referans (BHT)= 124,32 µg/mL	(Esmaceli vd., 2015)
<i>S. albimaculata</i> , <i>S. aucheri</i> var. <i>canescens</i> , <i>S. candidissima</i> subsp. <i>occidentalis</i> , <i>S. ceratophylla</i> , <i>S. cyanescens</i> , <i>S. cryptantha</i> , <i>S. frigida</i> , <i>S. forskahlei</i> , <i>S. halophila</i> , <i>S. migrostegia</i> , <i>S. multicaulis</i> , <i>S. sclarea</i> , <i>S. verticillata</i> subsp. <i>amasiaca</i> , <i>S. syriaca</i>	Petrol eteri, kloroform, metanol, etil asetat ekstresi	DPPH yönteminde petrol ekstrleri içinde en yüksek aktiviteyi <i>S. cryptantha</i> (% 74,6), kloroform ekstrlerinde <i>S. syriaca</i> (% 92,2), etil asetat ekstrlerinde <i>S. candidissima</i> subsp. <i>occidentalis</i> (% 92,4), metanol ekstresinde <i>S. multicaulis</i> (% 92,6) göstermektedir. Referans (BHA)= % 92,75	(Orhan vd., 2007)
<i>S. bicolor</i>	Metanol ekstresi	DPPH yönteminde EC ₅₀ değerleri, metanol ekstresi= 321 µg/mL, referans (gallik asit)= 250 µg/mL	(Afonso, 2019)
<i>S. cedronella</i> , <i>S. fruticosa</i>	Metanol ekstresi	DPPH yönteminde IC ₅₀ değerleri 10,23 ve 12,63 µg/mL, referans (BHT)= 6,5 µg/mL	(Arslan vd., 2010)

Çizelge 2.7. (devam) *Salvia* türleriyle yapılan antioksidan aktivite çalışmalarına örnekler

<i>S. chionantha</i>	Uçucu yağ, hekzan ekstresi	β -Karoten/linoleik asit, DPPH, ABTS, CUPRAC yöntemlerinde hekzan ekstresi β -karoten yönteminde % 81, uçucu yağ ABTS yönteminde % 77. Referans (BHA, α - tokoferol) 4 yöntemde de % 90'ın üzerinde	(Tel vd., 2010)
<i>S. fruticosa</i>	Çiçek ve yaprak etanol ekstresi	DPPH yönteminde IC ₅₀ değerleri, çiçek ekstresi= 39 μ g/mL, yaprak ekstresi= 18,9 μ g/mL, referans (kersetin)= 3,2 μ g/mL	(Passias vd., 2009)
<i>S. hypargeia</i>	Uçucu yağı	DPPH yönteminde aktivite göstermemiştir. β -Karoten-linoleik asit yöntemindeki aktivitesi % 21, referanslar; BHT= % 96,6, askorbik asit= % 94,5	(Ataş vd., 2011)
<i>S. miltiorrhiza</i>	Su ve etanol ekstresi	DPPH yönteminde EC ₅₀ değerleri, su ekstresi= 202 μ g/mL, etanol ekstresi= 105 μ g/mL	(Afonso, 2019)
<i>S. multicaulis</i>	Metanol ekstresi	DPPH yönteminde IC ₅₀ değerleri, metanol ekstresi= 8,44 μ g/mL, referans (kersetin)= 0,16 μ g/mL	(Rowshan vd., 2019)
<i>S. nemorosa</i>	Metanol (% 80) ekstresi	DPPH yönteminde EC ₅₀ değerleri, metanol ekstresi= 138,4 μ g/mL, referans (kersetin)= 1,79 μ g/mL	(Afonso, 2019)
<i>S. officinalis</i>	Su ve metanol ekstresi	DPPH yönteminde EC ₅₀ değerleri, metanol ekstresi= 69 μ g/mL, referans (kersetin)= 2,79 μ g/mL; ABTS yönteminde EC ₅₀ değerleri metanol ekstresi= 19,9 μ g/mL, su ekstresi= 50,8 μ g/mL, referans (kersetin)= 1,17 μ g/mL	(Kozics vd., 2013, Afonso, 2019)
<i>S. officinalis</i>	Uçucu yağı	DPPH yönteminde IC ₅₀ = 6,7 μ g/mL, linoleik asit inhibisyonu yönteminde IC ₅₀ = 9,6 μ g/mL, referans (BHA ve α -tokoferol)= 3,2 ve 4,3 μ g/mL (sırasıyla)	(Kehdner vd., 2017)
<i>S. pisidica</i>	Metanol ekstresi, uçucu yağı	DPPH yönteminde IC ₅₀ değerleri, metanol ekstresi= 4,88 μ g/mL, uçucu yağ= 6,41 μ g/mL	(Özkan vd., 2010)
<i>S. suffruticosa</i>	Lupeol, β -sitosterol, stigmasterol, kafeik asit, ferulik asit 7-O-glukozit	DPPH yönteminde kafeik asit en yüksek aktiviteyi göstermiştir. IC ₅₀ = 12,1 μ g/mL, referans (BHT)= 18,7 μ g/mL	(Rustae vd., 2018)
<i>S. sclarea</i>	Metanol (% 80) ekstresi	DPPH yönteminde EC ₅₀ değerleri metanol ekstresi= 190,7 μ g/mL, referans (kersetin)= 1,79 μ g/mL	(Firuzi vd., 2013, Afonso, 2019)
<i>S. syriaca</i> , <i>S. grossheimii</i>	Metanol ekstresi	IC ₅₀ değerleri süperoksit anyon yönteminde 0,39 ve 0,24 mg/ml, DPPH yönteminde ise 0,11 ve 0,11 mg/ml, referans (BHT)= 0,43 mg/ml	(Karamian vd., 2014)
<i>S. verticillata</i> subsp. <i>verticillata</i> ve subsp. <i>amasiaca</i>	Metanol ekstresi	β -Karoten-linoleik asit yönteminde sırasıyla % 74 ve 62, referans (BHT) % 96, DPPH yönteminde IC ₅₀ değerleri sırasıyla 14,5 ve 15,0 μ g/mL, referans (BHT)= 18,8 μ g/mL	(Tepe vd., 2007)

Antiviral aktivite

Virüsler otonom organizmalar olmadığından çoğalabilmek için canlı organizmalara ihtiyaç duymaktadırlar. Virüslerin replikasyonu farklı hücresel metabolik yollarla gerçekleştiği için enfekte hücrelerden virüslerin temizlenebilmesi oldukça zordur (Wagner vd., 1999). Bu nedenle doğal kaynaklardan etkili bileşiklerin keşfi de dahil olmak üzere bu alanda çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Binlerce bitki antiviral etkilerini incelemek amacıyla taranmış olup; flavonoid, kumarin, terpenoid, alkaloid ve saponinler başta olmak üzere birçok antiviral sekonder metabolit tanımlanmıştır (Jassim ve Naji, 2003). 2011’de yapılan bir çalışmada, antiviral aktivite-yönlendirmeli izolasyon sonucunda *S. dugesii*’den elde edilen diterpenoid yapıdaki dugesin F’nin non-toksik bir antiviral bileşik olduğu tespit edilmiştir. 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) testinde TC₅₀ (popülasyonun %50’si için gözlenen toksik konsantrasyon) ve IC₅₀ (%50 inhibisyon gözlenen konsantrasyon) değerleri sırasıyla 45,67 µg/mL ve 9,43 µg/mL olarak hesaplanmıştır (Gang vd., 2011). Neoklerodan tipi bir diterpen olan salvinin A güçlü bir doğal halüsinojendir. Ayrıca *S. divinorum*’daki ana psikoaktif bileşen olan salvinin A güçlü bir κ-opioid reseptörü agonisti olup, HIV (human immunodeficiency virüs/insan immünyetmezlik virüsü) tedavisinde kullanılmaktadır (Saric vd., 2010). Yapılan bir diğer çalışmada ise *S. yunnanensis*’in köklerinin sulu ekstresinden izole edilen salvianolik asit N’nin HIV-1 RT (revers transkriptaz) ve integras enzimini inhibe ettiği tespit edilmiştir (Wu vd., 2012). 2002 yılında yapılan bir çalışmada, *Salvia*’larda yaygın olarak bulunan litospermik asit ve litospermik asit B gibi bitkisel kaynaklı enzim inhibitörlerinin HIV üzerindeki güçlü etkileri ve düşük sitotoksik aktivitelerinden dolayı AIDS tedavisinde yeni bir terapötik grup olarak tespit edilmiştir (Abd-Elazem vd., 2002). Türkiye’de *Salvia* türleriyle yapılan kapsamlı bir çalışmada, 14 adet *Salvia* türünün (*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* ve *S. verticillata* subsp. *amasiaca*) kloroform ve metanol ekstraktları çeşitli *Herpes simplex* (tip-1, HSV-1) ve tip-3 *Parainfluenza*’ya (PI-3) karşı denenmiştir. *S. cyanescens* ve *S. migrostegia*’nın kloroform ekstraktlarının asiklovir ve oseltamivire kıyasla daha düşük toksisite göstermesine rağmen, bu iki antiviral ilaca yakın antiviral etkinliği olduğu tespit edilmiştir (Özçelik vd., 2011). *S. fruticosa*’nın uçucu yağı ile yapılan bir antiviral çalışmada, HSV’e karşı antiviral etkinlikleri ölçülmüştür. Uçucu yağı % 0,2’lik konsantrasyonda enfekte virüse uygulandığında 30 dakikada virüslerin % 80’ini inaktive

ettiği görülmüştür. Ayrıca *S. fruticosa*'nın uçucu yağının ana bileşiklerinden olan 1,8 sineol, tuyon ve kafur aynı virüse karşı denenmiş olup, hepsi yüksek antiviral etki göstermekle beraber, bu deneyde % 95'lik oranda virüsleri inhibe eden tuyon en aktif antiviral bileşik olarak tespit edilmiştir (Sivropoulou vd., 1997). *Salvia* türlerinden elde edilen uçucu yağlarda sıklıkla bulunabilen bir monoterpen olan izoborneol ile yapılan çalışmada, izoborneolün HSV'e karşı dual antiviral aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Buna göre 30 dakika içinde izoborneolün ortamdaki HSV'ü inhibe ettiği, ayrıca % 0,06 konsantrasyonda ortamdaki virüslerin replikasyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir. Ayrıca izoborneol bu konsantrasyonlarda maymun ve insan hücrelerinde sitotoksiste göstermemiştir (Armaka vd., 1999). Bir başka çalışmada ise Türkiye'de yetişen *Salvia* türlerinden *S. halophila* ile *S. sclarea* türlerinin metanol ve su ekstraları *in vitro* olarak insan respiratuar sinsityal virüsüne (RSV) karşı denenmiştir. Virüsün neden olduğu sitopatik etkilere karşı % 50 koruma sağlayan konsantrasyon EC₅₀ olarak tanımlanmış ve % 50 hücrel sitotoksiste konsantrasyonunu gösteren CC₅₀'nin EC₅₀'ye oranı olarak da seçicilik indeksi (SI) belirlenmiştir. Deney sonuçlarına göre, *S. halophila*'nın metanol ekstresinin EC₅₀ değeri $916,39 \pm 5,32 \mu\text{g/mL}$ (SI= 0,83) sulu ekstresinin ise EC₅₀ değeri ise $582,72 \pm 11,67 \mu\text{g/mL}$ (SI= 1,72) olarak bulunmuştur. *S. sclarea*'nın metanol ekstresinin EC₅₀ değeri $1773,80 \pm 3,57 \mu\text{g/mL}$ (SI= 0,51), sulu ekstresinin EC₅₀ değeri ise $732,41 \pm 11,20 \mu\text{g/mL}$, SI= 1,44) olarak tespit edilmiştir. Çalışmada referans ilaç olarak kullanılan ribavirinin EC₅₀ değeri $3,46 \pm 1,22 \mu\text{g/mL}$ 'dir (SI= 38,73). Buna göre ekstraların ribavirine göre düşük sayılabilecek bir anti-RSV aktiviteye sahip oldukları tespit edilmiştir (Duman vd., 2017).

Antibakteriyel aktivite

Doğal kaynaklar enfeksiyon hastalıklarında da etkili ve alternatif çözüm kaynağı olarak yoğun şekilde araştırılmaktadır. *Salvia* türlerinden elde edilen ekstralar ve sekonder metabolitlerle ilgili çok sayıda antibakteriyel aktivite çalışması bildirilmiştir (Jassbi vd., 2015). *S. palaestina*'nın yapraklarından elde edilen bir flavanoit olan sirsimaritin *Staphylococcus aureus*, *S. epidermitis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi bakterilere karşı yüksek aktivite göstermiş olup, minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri sırasıyla 31,25; 62,5; 45; 45; 31,25 ve 31,25 $\mu\text{g/mL}$ şeklinde bulunmuştur (Miski vd., 1983). 1993 yılında yapılan bir çalışmada, *Salvia* türlerinde yaygın bulunan karnosol, 7 α -metoksirozmanol, salvikanol, tanşinon IIA ve demetilsalvikanolün *S. aureus*'a karşı etkili olup, MİK değerleri sırasıyla 30-25, > 45, 25, 3-

2 ve 25-20 µg/mL şeklinde bulunmuştur. Ayrıca bahsi geçen bileşiklerin *B. subtilis*'e karşı da güçlü antibakteriyel aktiviteleri tespit edilmiş olup, MİK değerleri sırasıyla 6-4, > 45, 10-8, 6-4 ve 6-4 µg/mL olarak saptanmıştır (Moujir vd., 1993). 1999 yılında *S. aethiopsis* türünden hareketle yapılan bir aktivite-yönlendirmeli izolasyon çalışmasında antimikrobiyal aktiviteden sorumlu bileşik olarak etiopinon tespit edilmiştir. MİK değerlerinin ölçüldüğü çalışmada, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *M. luteus*, *B. subtilis* ve *B. bronchiseptica* suşlarına karşı, en aktif bileşik olarak etiopinon sırasıyla *S. epidermidis* ve *B. subtilis*'e karşı 2,44 µg/mL ve 1,22 µg/mL MİK değerleriyle antibakteriyel aktivite göstermiştir (Hernández-Pérez vd., 1999). 2000 yılında abieatan diterpen yapısında iki bileşik ile yapılan bir çalışmada, 1-okso-ferruginol *B. subtilis* (MİK= 15,6 µg/mL), *S. aureus* (15,6 µg/mL) ve *S. epidermidis* (15,6 µg/mL) gibi bakterilere karşı yüksek antibakteriyel aktivite gösterirken; *Proteus mirabilis*'e (MİK > 250 µg/mL) karşı düşük aktivite göstermiştir. Diğer bir diterpenoit olan mikrostegiol *B. subtilis*'e karşı düşük aktivite (MİK > 250 µg/mL) göstermiştir (Ulubelen vd., 2000). Bir başka çalışmada, *Salvia* türlerinden izole edilen bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri incelenmiş, horminin ve 7-asetil-horminin sırasıyla *S. aureus* ATCC 6538 P (6,5 ve 10 µg/mL), *S. epidermidis* ATCC 12226 (1,5 ve 6 µg/mL) ve *B. subtilis* ATCC 6633 (1,5 ve 3 µg/mL) suşlarına karşı potent antibakteriyel aktivite göstermiştir. Hormininin ayrıca *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (MİK= 14 µg/mL) suşuna karşı aktif olduğu bulunmuştur. *O*-Metil-pisiferik asit ise sadece *B. subtilis* ATCC 6633 suşuna karşı antibakteriyel aktivite göstermiştir (Ulubelen vd., 2001). 2005 yılında *S. suffruticosa*'dan elde edilen uçucu yağın, *S. saprophyticus*, *S. typhi*, *S. flexneri* ve *E. coli*'ye karşı referans olarak kullanılan gentamisin ve tetrasiklinden daha fazla antibakteriyel özellik gösterdiği, fakat *S. aureus* ve *S. epidermidis* suşlarına etkili olmadığı görülmüştür (Norouzi-Aras vd., 2005). *S. forskahlei* ile yapılan bir çalışmada, izole edilen forskalinon ve sinnamik asit esteri standart bakteri suşlarına karşı incelenmiştir. Forskalinon *S. epidermidis*'e karşı 670 µg/mL MİK değeri ile düşük aktivite göstermiş olup, *E. faecalis*'e karşı (MİK= 168 µg/mL) orta derecede aktif bulunmuştur. *S. africana-lutea* üzerinde yapılan bir çalışmada, bitkiden izole edilen metil 12-*O*-metilkarnosoat adlı bileşiğin *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı önemli derecede inhibitör aktivitesi tespit edilmiş olup, MİK değeri 28 µM'dır (Hussein vd., 2007). Başka bir izolasyon çalışmasında, *S. sclarea*'nın köklerinden elde edilen salvipison ve etiopinon adlı bileşiklerin *S. aureus* ve *S. epidermidis*'e karşı antibakteriyel aktiviteleri test edilmiş ve MİK değerleri sırasıyla *S. aureus* için 18,75-75,0 µg/mL ve *S. epidermidis* için 9,37-37,5 µg/mL şeklinde bulunmuştur (Walencka vd., 2007). *S. multicaulis*, *S. sclarea* ve *S. verticillata* türleri üzerinde yapılan bir çalışmada, bu bitkilerin

uçucu yağları 8 adet bakteriye karşı (*B. subtilis*, *B. pumulis*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae*) MİK değerleri ölçülmüştür. Referans ilaç olarak ampisilinin kullanıldığı deneyde, uçucu yağlar *P. aeruginosa* dışında diğer 7 adet bakteriye karşı ampisiline kıyasla yakın ve dikkate değer ölçüde antibakteriyel aktivite göstermesine karşın, *P. aeruginosa*'ya karşı herhangi bir aktivite göstermemişlerdir (Yousefzadi vd., 2007). 2010 yılında yapılan bir çalışmada, *S. rosifolia*'dan elde edilen uçucu yağın antibakteriyel aktivitesi araştırılmıştır. Referans ilaç olarak kloramfenikol ve ampisilinin kullanıldığı deneyde, uçucu yağ metisiline dirençli *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *E. aerogenes*, *S. typhimurium* ve *S. epidermidis*'e karşı en yüksek aktiviteyi 125 µg/mL'lik MİK değeri ile metisiline dirençli *S. aureus*'a karşı göstermiş, ancak *S. epidermidis*'e karşı daha az etkili olduğu saptanmıştır (MİK 250 µg/mL). Aynı uçucu yağ için diğer MİK değerleri de *E. coli* ve *P. aeruginosa*'ya 250 µg/mL, *E. aerogenes* ve *S. typhimurium*'a karşı ise 500 µg/mL olarak tespit edilmiştir (Özek vd., 2010). *S. hypargeia*'nın uçucu yağının antibakteriyel etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. typhi*, *K. pneumonia*, *P. vulgaris*, *B. subtilis*, ve *Corynebacterium diptheriae*'ye karşı MİK değerleri ölçülmüştür. Referans ilaç olarak gentamisin kullanıldığı çalışmada *B. subtilis*, *S. aureus* ve *C. diptheriae* üzerinde sırasıyla 35,80, 8,45 ve 14,20 µg/mL MİK değerleri ile güçlü antibakteriyel etkisi olduğu gösterilmiştir (Ataş vd., 2011). *S. leucantha*'nın çiçeklerinden hazırlanan bir ekstreden hareketle yapılan fitokimyasal çalışmada elde edilen kersetin glikozitin agar difüzyon yöntemiyle 200 µg/mL'de inhibisyon zon çapları *S. aureus*'a karşı 27 mm, *E. coli*'ye karşı ise 22 mm olarak bildirilmiştir (Rajamanickam vd., 2013). 2014 yılında *S. viridis* üzerinde yapılan çalışmada, bitkinin köklerinden bazı antibakteriyel etkili bileşikler izole edilmiştir. 7α,14-Dihidroksi-8,13-abietadien-11,12-dion, ferruginol, 2α-asetoksi-lup-20(29)-en-3β-ol, ursolik asit ve oleanolik asitin *E. faecalis* ATCC 775 suşuna karşı güçlü antibakteriyel aktivitesi bulunmuş ve MİK değerleri sırasıyla 50, 25, 50, 12,5 ve 12,5 µM olarak saptanmıştır. Ferruginol, ursolik asit ve oleanolik asit *B. cereus* ATCC 2599 suşuna karşı da güçlü antibakteriyel aktivite göstermiştir (Rungsimakan ve Rowan, 2014). *S. brachyantha*, *S. aethiopsis* ve *S. microstegia* türleri ile referans ilaç olarak eritromisin, ampisilin/sulbaktam, amikasin ve rifampisin kullanıldığı bir diğer çalışmada, bu türlerin metanol ekstraktları çeşitli bakterilere karşı (*B. subtilis* ATCC 6633, *S. aureus* ATCC 25923, *B. megaterium* DSM 32, *E. aerogenes* ATCC 13048, *E. coli* ATCC 11229, *P. aeruginosa* ATCC 9027, *K. pneumoniae* ATCC 13883) test edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, test edilen üç türün ampisilin/sulbaktam ve amikasin ile yakın, buna karşın

eritromisin ve rifampisinden daha güçlü antibakteriyel etki gösterdiği tespit edilmiştir (Tohma vd., 2016). İran’da yapılan bir çalışmada, altı adet *Salvia* türünün metanol, etanol ve *n*-hekzan ekstralarının Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı MİK değerleri hesaplanmıştır. Çalışma kapsamında taranan *Salvia* türlerinin *S. aureus*, *S. epidermis* ve *B. subtilis* gibi Gram-pozitif bakterilere karşı daha etkili olduğu, buna karşın *E. coli*, *K. pneumonia* ve *P. aeruginosa* gibi Gram-negatif bakterilerin, Gram-pozitiflere oranla MİK değerleri esas alındığında ekstralara daha dirençli olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca metanol ekstralarının en düşük MİK değerleriyle (1,25 µg/mL) etanol ve *n*-hekzan ekstralarına göre daha aktif olduğu belirlenmiştir. Çalışılan bitkiler ve bunların bakterilere karşı MİK değerleri Çizelge 2.8.’de verilmiştir (Najafi vd., 2016).

Çizelge 2.8. *Salvia* türlerinin antibakteriyel aktiviteleri (MİK) (Najafi vd., 2016)

Bitki adı	Çözücü	MİK değerleri (µg/mL)					
		<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermis</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumonia</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<i>S. chorassanica</i>	Metanol	5	5	-	5	-	-
	Etanol	5	5	-	5	-	-
	<i>n</i> -Hekzan	10	10	-	10	-	-
<i>S. leriifolia</i>	Metanol	5	5	5	10	-	-
	Etanol	5	5	5	-	-	-
	<i>n</i> -Hekzan	10	10	10	-	-	-
<i>S. acrosiphon</i>	Metanol	1,25	2,5	2,5	-	5	10
	Etanol	2,5	2,5	2,5	-	10	10
	<i>n</i> -Hekzan	5	5	5	-	-	-
<i>S. chloroleuca</i>	Metanol	1,25	2,5	2,5	5	5	-
	Etanol	2,5	5	5	5	10	-
	<i>n</i> -Hekzan	5	5	5	10	-	-
<i>S. virgata</i>	Metanol	1,25	2,5	-	-	-	-
	Etanol	2,5	2,5	-	-	-	-
	<i>n</i> -Hekzan	5	5	-	-	-	-
<i>S. ceratophylla</i>	Metanol	1,25	1,25	2,5	2,5	-	-
	Etanol	2,5	2,5	2,5	5	-	-
	<i>n</i> -Hekzan	5	5	5	5	-	-

Kosova’da yetişen *S. officinalis*’in toprak üstü kısmının etanol ekstresinin penisilin G referans ilaç olarak kullanıldığı çalışmada, çeşitli konsantrasyonlarda inhibisyon zon çapları ölçülmüştür. Ekstre *S. aureus* ATCC3319, *L. monocytogenes* ATCC 2653 ve *E. coli* ATCC 2819 gibi suşlara karşı, referans ile mukayese edildiğinde en yüksek aktiviteyi 5 µg/mL konsantrasyonda göstermiştir. Sonuçlar Çizelge 2.9.’da verilmektedir (Haziri vd., 2018).

Çizelge 2.9. *S. officinalis*'in toprak üstü kısmının etanol ekstresinin antibakteriyal etkisine ait inhibisyon zon çapları (mm) (Haziri vd., 2018)

Ekstreler	Konsantrasyon	İnhibisyon zon çapı (mm)		
	µg/mL	<i>E. coli</i>	<i>L. monocytogenes</i>	<i>S. aureus</i>
Etanol	1	5	2	4
	3	6	7	6
	5	6	7	9
Penisilin G (referans)	1	7	3	6
	3	7	5	7
	5	8	6	9

Antifungal aktivite

1994 yılında yapılan bir çalışmada, *S. sclarea*'dan elde edilen abietan tipi diterpenoitlerden 2,3-dehidrosalvipison ve 7-okso-royleanonun *C. albicans*'a karşı antifungal aktivitesi, MİK değerleri olarak sırasıyla 5,3 ve 6,7 µg/mL saptanmıştır (Ulubelen vd., 1994). *S. bicolor*'un petrol eteri ve metanol ekstrelerinin kullanıldığı bir çalışmada, ekstrelerin dört adet mikrofungus (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* ve *C. parapsilosis*) türüne karşı antifungal aktiviteleri test edilmiş olup, referans ilaç olarak kullanılan amfoterisin B ile mukayese edildiğinde düşük antifungal aktivite göstermiştir (İbrahim, 2012). 2013 yılında yapılan bir çalışmada, *S. miltiorrhiza*'dan izole edilen diterpen türevleri olan tanşinon IIA, kriptotanşinon ve dihidrotanşinon I, *C. albicans*'a karşı test edilmiş, üç bileşik de 100 µg/mL konsantrasyonda antifungal aktivite göstermiştir (Yongmoon ve Lnkyung, 2013). *S. spinosa*'nın uçucu yağı, metanol, *n*-hekzan ve diklorometan ekstrelerinin kullanıldığı bir çalışmada, *C. albicans* ve *Aspergillus niger* suşlarına karşı inhibisyon çapı ve MİK değerleri ölçülmüştür. Referans ilaç olarak kullanılan nistatinin MİK değeri her iki mikrofungusa karşı 50 µg/mL olarak ölçülmüştür. En yüksek antifungal aktiviteyi bitkinin metanol ekstresi göstermiş olup, MİK değerleri sırasıyla 50 ve 100 µg/mL olarak tayin edilmiştir (Bahadori vd., 2015). Türkiye'de yetişen *S. cilicica*'nın kök (SCK) ve toprak üstü kısımları (SCT), *S. fruticosa* (SFA), *S. officinalis* (SOA) ve *S. tomentosa*'nın (STA) toprak üstü kısımları ile ayrıca bu bitkilerden elde edilen uçucu yağların *C. parapsilosis* (ATCC 22019) *C. krusei* (ATCC 6258), *C. albicans* (ATCC 10231), *Microsporum gypseum* (NCPF 580) ve *Trichophyton mentagrophytes* (NCPF 375) suşlarına karşı antifungal aktiviteleri incelenmiş ve MİK değerleri ölçülmüştür. Sonuçlar özellikle uçucu yağların etanol ekstrelerine oranla daha aktif olduğuna işaret etmiştir. Ayrıca uçucu yağların, referans ilaç olarak kullanılan amfoterisin B ve itrakonazoldan daha yüksek veya onlara yakın antifungal aktivite gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmaya ait MİK değerleri Çizelge 2.10. ve 2.11.'de verilmiştir (Tan vd., 2016).

Çizelge 2.10. *Salvia* türlerinin etanol ekstralarının antifungal aktiviteleri (Tan vd., 2016)

Ekstreler	MİK değerleri (µg/mL)				
	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Microsporium gypseum</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>
SCT	50	> 400	400	100	25
SCA	25	400	400	100	12,5
SFA	100	> 400	> 400	50	25
SOA	100	> 400	> 400	100	25
STA	50	> 400	> 400	25	25
Amfoterisin B (% 100 inh.)	0,5	4	0,5	1	2
İtrakonazol (% 80 inh.)	0,12	0,5	0,06	0,5	0,5

Çizelge 2.11. *Salvia* türlerinin uçucu yağlarının antifungal aktiviteleri (Tan vd., 2016)

Uçucu yağlar	MİK değerleri (µg/mL)				
	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Microsporium gypseum</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>
SC	0,2	3,12	3,12	0,4	0,4
SF	0,2	3,12	3,12	0,4	0,4
SO	0,4	6,25	3,12	0,4	0,8
ST	0,8	12,5	6,2	0,4	0,8
Amfoterisin B	0,5	4	0,5	1	2
İtrakonazol	0,12	0,5	0,06	0,5	0,5

S. amplexicaulis bitkisinin etanol ve sulu ekstralarının kullanıldığı bir antifungal çalışmada, ekstralar 7 adet mikrofungus türüne (*C. krusei*, *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *A. glaucus*, *A. fumigatus*, *A. flavus* ve *T. mentagrophytes*) karşı denenmiş olup, referans ilaç olarak kullanılan ketakonazole oranla düşük antifungal aktivite göstermişlerdir (Alimpić vd., 2017). *S. nemorosa*'nın *n*-hekzan, metanol ve etanol ekstralarının *C. albicans* ve *A. niger* mantarlarına karşı inhibisyon alanı ve MİK değerlerinin ölçüldüğü bir çalışmada, bitkinin metanol ekstresinin referans ilaç olarak kullanılan nistatinle karşılaştırıldığında eşdeğer derecede antifungal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Bahadori vd., 2017). İtalya'da 2017 yılında yapılan bir çalışmada ise, *Microsporium canis*, *S. aureus*, *S. pseudointermedius*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. canis*, *S. pyogenes*, *K. pneumoniae* ve *P. mirabilis*'e karşı *S. dolomitica* ve *S. somalensis* türlerinden elde edilen uçucu yağların antifungal aktiviteleri incelenmiş ve her iki uçucu yağın da sırasıyla iyi ve orta derecede aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Ebani vd., 2018). 2018 yılında yapılan bir çalışmada, Türkiye'ye endemik olan üç *Salvia* türünün (*S. hypargeia*, *S. huberi* ve *S. dichroantha*) toprak üstü kısımlarının etanollü ekstresinin *C. glabrata*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis*'e karşı antifungal aktiviteleri incelenmiş ve MİK değerleri hesaplanmıştır. Test edilen üç ekstre de mantarlara karşı 62,5 µg/mL'lik MİK değeri ile referans ilaç olarak kullanılan flukonazole kıyasla düşük antifungal aktivite göstermiştir. Flukonazol ise *C. glabrata*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis*'e karşı sırasıyla 3,90, 15,60 ve 3,90 µg/mL'lik MİK değerleri ile antifungal aktivite göstermiştir (Güzel vd., 2018).

Antimalaryal aktivite

“Sıtma” olarak bilinen malarya, ortalama her yıl 2-3 milyon insanın öldüğü dişi anofel tipi sivrisineklerle insanlara bulaşan ateşli bir hastalıktır. Klorokin ve artemisinin klinikte kullanımı olan doğal kaynaklardan hareketle geliştirilmiş ilaçlar arasında olup, sıtma tedavisinde etkin şekilde kullanılmaktadır. Kullanılan antimalaryal ilaçların doğal kaynaklı olması, yeni bileşik keşfi açısından araştırmacıları daha fazla bitki türü incelemeye teşvik etmektedir. Yapılan araştırmalarda bir çok *Salvia* türünün sıtmaya sebep olan parazit vektör olan *Plasmodium falciparum*’a karşı antimalaryal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Jassbi vd., 2015). Güney Afrika’da 17 adet *Salvia* türünün ekstreleri antimalaryal aktivite açısından taranmış olup, test edilen bitkiler arasında en düşük IC₅₀ değerine ($3,91 \pm 0,52 \mu\text{g/mL}$) sahip olan *S. radula* en etkili tür olarak tespit edilmiştir. Daha sonra aktif fraksiyonlardan yola çıkılarak yapılan izolasyon çalışmasında, betufoletriol oksit ile salvigenin elde edilmiş ve bu bileşiklerin antimalaryal aktivitesi IC₅₀ değerleri sırasıyla $4,95 \pm 2,00 \mu\text{g/mL}$ ve $24,60 \pm 1,38 \mu\text{g/mL}$ olarak bulunmuştur. Aynı deneyde referans ilaç olarak kullanılan klorokin ve kininin IC₅₀ değerleri ise sırasıyla $0,06 \pm 0,01$ ve $0,14 \pm 0,0338 \mu\text{g/mL}$ olarak bulunmuştur (Kamatou vd., 2008). 2011 yılında yapılan bir çalışmada, Türkiye’de yetişen üç adet *Salvia* türünün (*S. tomentosa*, *S. sclarea* ve *S. dichroantha*) değişik polaritede hazırlanan ekstreleri dirençli *P. falciparum* K1 suşuna karşı test edilmiştir. Referans ilaç olarak klorokin kullanıldığı deneyde klorokin IC₅₀ değeri $0,056 \mu\text{g/mL}$ olarak hesaplanmıştır. Bitkilerin en yüksek aktiviteyi gösteren kloroform ekstrelerinin IC₅₀ değerleri 2,54 ile $3,72 \mu\text{g/mL}$ arasında değişirken, bu 3 tür arasında en aktif olanı ise *S. sclarea* kloroform ekstresi olduğu tespit edilmiştir (Kırmızıbekmez vd., 2011). 2017 yılında yapılan bir çalışmada, *S. chudaei* türünün değişik polaritede ekstreleri hazırlanmış ve uçucu yağı elde edilip klorokine-dirençli *P. falciparum* suşlarına karşı test edilmiştir. Referans ilaç olarak klorokin kullanılan çalışmada, en yüksek antimalaryal aktiviteyi bitkinin uçucu yağı göstermiştir. İki suşa karşı IC₅₀ değerleri $2,39 \pm 0,24$ ve $2,40 \pm 0,77 \mu\text{g/mL}$ olarak bulunmuş olup, ekstreler içinde en etkilisinin ise *n*-hekzan ekstresi (IC₅₀= $4,91 \pm 2,91 \mu\text{g/mL}$) olduğu tespit edilmiştir (Hammoudi vd., 2017).

Antileşmaniye aktivite

Leşmeniyazis 20’den fazla *Leishmania* cinsi protozoa parazitleri ile enfekte olmuş belli türlerdeki sineklerin ısırmasıyla bulaşan vektörel bir hastalıktır. Hastalığın değişik tipleri olmakla beraber kütanöz, mukokütanöz ve viseral leşmeniyazis (Kala-Azar) olmak üzere üç formda görülmektedir. Viseral leşmeniyazis en ölümcül tipidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine

göre her yıl dünyada 1,3 milyon insan hastalığa yakalanmakla beraber, bunların 20-30 bin civarı bu hastalıktan yaşamını kaybetmektedir. *Leishmania* türlerine karşı herhangi bir aşı bulunamamış olması ve parazitlerin kolay direnç kazanmaları bu hastalığa yönelik araştırmaları acil ve zorunlu kılmaktadır (Montesino ve Schmidit, 2018). 2003 yılında *S. officinalis*'ten izole edilen kafeik asit türevleri ile yapılan bir çalışmada, elde edilen bileşikler, *L. major*, *L. donovani*, *L. guyanensis* ve *L. killicki* adlı *Leishmania* türlerine karşı test edilmiş, salvionolik asit K ve L, kafeik asit ve salvionolik asit metil esteri en aktif bileşikler olarak referans ilaç olarak kullanılan antileşmaniyal ilaç pentostama yakın IC₅₀ değeri göstermişlerdir (Radtke vd., 2003). Lübnan'dan toplanan 27 adet *Salvia* türünün su ve metanollü ekstraktlarının *in vitro* antileşmaniyal aktiviteleri araştırılmıştır. Bahsigeçen türler içinde *S. multicaulis* en aktif tür olarak tespit edilmiştir (Di Giorgio vd., 2008). İran ve Pakistan'da bulunan bir tür olan *S. santolinifolia*'nın değişik polaritedeki ekstraktlarının antileşmaniyal aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; kloroform ekstresinin IC₅₀ değeri 54,35 ± 1,05 µg/mL, etil asetat ekstresinin 58,82 ± 0,60 µg/mL, aynı çalışmada referans ilaç olarak kullanılan amfoterisin B'nin IC₅₀ değeri ise 0,19 ± 0,60 µg/mL olarak hesaplanmıştır (Mokoka vd., 2014).

Sitotoksik aktivite

Bir çok kanser türünün tedavisinde kullanılan çeşitli kemoterapötik ilaçlar olmasına rağmen, bir çok kötü huylu tümör tipi için kesin bir tedavi yöntemi henüz bulunmamaktadır. Bunun en önemli sebebi, mevcut kemoterapötik ilaçların sınırlı etkinliği ve güvenirliliğinden kaynaklanmaktadır (Marin vd., 2009). Bu nedenle tıbbi bitkilerden izole edilen fitokimyasallar antikanser ilaç keşfi için dikkat çekici hedef bileşiklerdir (Newman ve Cragg, 2012). *Salvia* cinsinin çeşitli kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktivite gösteren bileşikler konusunda önemli bir kaynak olabileceği bilimsel çalışmalarla gösterilmiştir. 2008 yılında Çin'de yapılan geniş kapsamlı bir tarama çalışmasında, tıbbi bitkiler sitotoksik aktiviteleri açısından test edilmiştir. Çalışmada, bu bitkiler arasında bulunan *S. miltiorrhiza*'dan izole edilen miltiron adlı bileşik, ABD'deki Ulusal Kanser Enstitüsünde (National Cancer Institute, NCI) doğal kökenli bileşiklerin sitotoksik aktivitelerini değerlendirmek için kullanılan 60 tip kanserli hücreye karşı sitotoksik aktivite göstermiştir (Efferth vd., 2008). Macaristan'da yapılan bir çalışmada, 23 *Salvia* türünün HeLa (human serviks adenokarsinoma), A431(deri karsinoma) ve MCF7 (meme karsinoma) hücreleri kullanılarak bitkilerin *n*-hekzan, kloroform, su ve metanol ekstraktlarının MTT yöntemiyle sitotoksik aktiviteleri incelenmiştir (Janicsák vd., 2011). Deney sonuçlarına göre; en yüksek sitotoksik aktiviteyi *S. hispanica* ve *S. ringens*, en düşük aktiviteyi ise *S. argentea* ve *S. sclarea* göstermiştir. Taranan 23

bitki türü içerisinde A431 hücre proliferasyonunun % 61'ini inhibe eden *S. ringens* AYF için seçilmiştir. İzolasyon çalışması sonucunda, aktif fraksiyonlardan dört adet diterpen ve bir adet triterpen bileşiği elde edilmiş olup, bunların da aynı kanser hücresine karşı sitotoksik aktivitesi değerlendirilmiştir. Royleanon, hormininon, 7-*O*-metil-hormininon ve 7-asetil-hormininon eritrodiyol-3-asetat, referans ilaç olarak kullanılan sisplatin ile kıyaslanarak değerlendirilmiş olup, MTT deneyinin sonuçları Çizelge 2.12.'de verilmiştir.

Çizelge 2.12. *Salvia* türlerinden elde edilen bileşiklere ait sitotoksikite sonuçları (Janicsák vd., 2011)

Bileşikler	Kanser hücre hatlarına karşı IC ₅₀ değerleri (µg/mL)		
	HeLa	MCF7	A431
Royleanon	27,5	35,3	30,0
Hormininon	12,9	29,5	18,8
7- <i>O</i> -Metil-hormininon	25,7	38,7	27,2
7-Asetil-hormininon	12,0	23,9	10,1
Eritrodiyol-3-asetat	8,0	7,9	8,0
Sisplatin (referans ilaç)	12,4	9,6	2,8

Çizelgede 2.12.'de görüleceği üzere, eritrodiyol-3-asetat en yüksek, hormininon ve 7-asetil-hormininon ise HeLa hücrelerine karşı sisplatine eşit derecede etki göstermiştir. Ancak diğer hücelere sisplatin kadar etkili olamamışlardır. Royleanon ve 7-*O*-metil-hormininon ise tüm tümör hücrelerine karşı zayıf sitotoksik aktivite göstermiştir (Janicsák vd., 2011). 2013 yılında 11 adet *Salvia* türünü içeren bir sitotoksik aktivite çalışmasında, *S. eremophila*, *S. santolinifolia*, *S. limbata*, *S. hypoleuca* ve *S. aethiopis*'in metanol ve diklorometan ekstralarının HL-60 (promiyelozitik lösemi), K562 (kronik miyelojenik lösemi) ve MCF-7 hücrelerine karşı anlamlı derecede sitotoksik aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir (Firuzi vd., 2013). 2013 Yılında yayımlanan bir çalışmada, *S. officinalis*'in metanol ekstraları Raji (non-Hodgkin's B-hücreli lenfoma), U937 (insan lösemi monosit lenfoması), KG-1A (insan akut miyelositik lösemi), HUVEC (insan umbilikal ven endoteliyal hücresi) hatlarına karşı test edilmiş, doz ve zamana bağlı olarak apoptozis ile ilişkili yolak üzerinden hücrelerin proliferasyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir. Referans ilaç olarak paklitakselin kullanıldığı çalışmada, ekstraların % 80'in üzerinde tüm kanser hücreleri üzerine inhibisyon gösterirken, paklitaksel % 90 civarında inhibisyon göstermiştir. (Shahneh vd., 2013, Yıldırım ve Kutlu, 2015). 2014 yılında yapılan bir başka çalışmada, *S. atropatana*, *S. sclarea*, *S. sahendica*, *S. hydrangea*, *S. xanthocheila*, *S. macrosiphon*, *S. glutinosa*, *S. chloroleuca* ve *S. ceratophylla* türlerinin sitotoksik aktiviteleri araştırılmış ve *S. ceratophylla* ile *S. glutinosa*'nın en etkili türler olduğu belirlenmiştir. *S. ceratophylla* C32 (amelanotik melanoma)

hücrelerine karşı 20,8 µg/mL IC₅₀ değeri ile en yüksek aktiviteyi gösterirken, *S. glutinosa* ise ACHN (renal adenokarsinoma) hücrelerine karşı en etkili tür (IC₅₀= 29,5 µg/mL) olarak tespit edilmiştir (Loizzo vd., 2014).

Nootropik aktivite

Salvia türleri halk hekimliğinde eski çağlardan beri bir çok tıbbi kullanımının yanı sıra bilişsel beyin fonksiyonlarını arttırmada (nootropik) ve unutkanlığa karşı kullanılmaktadır. Örneğin *S. officinalis* ve *S. lavandulifolia* gibi bazı *Salvia* türleri Avrupa’da halk arasında hafıza kaybı için kullanılmaktadır. Değişik çalışmalarda, *Salvia* türlerinden elde edilen ekstrelerin ve uçucu yağların Alzheimer hastalığının patolojisinde rol oynayan asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirikolinesteraz (BChE) enzimlerini inhibe ederek güçlü antikolinesteraz aktivite gösterdikleri belirlenmiştir. Türkiye’de *Salvia*’lar üzerinde bu konuda yapılan ilk çalışmada, 14 *Salvia* türünden çeşitli polaritelerde 56 adet ekstrenin AChE ve BChE enzim inhibitör etkileri incelenmiştir. *S. albigata*’nın petrol eteri ekstresi (% 89,4) ile *S. cyanescens*’in kloroform ekstresinin (% 80,2) 1 mg/mL final konsantrasyonda AChE enzimini aktif şekilde inhibe ettiği tespit edilmiştir. BChE enzimi için ise *S. frigida* ve *S. migrostegia*’nın etil asetat ekstresi, *S. candidissima* ve *S. ceratophylla*’nın kloroform ekstraları ile *S. cyanescens*’in petrol eteri ekstresi en aktif bulunan ekstralar olup, % inhibisyonları sırasıyla % 92,2, % 89,6, % 91,1, % 91,3 ve % 91,8 şeklinde bulunmuştur (Orhan vd., 2007). Bir başka çalışmada da, *S. officinalis*’in uçucu yağı AChE’ı % 63,8 oranında inhibe ederken, *S. officinalis* ve *S. sclarea* türlerinin uçucu yağları BChE enzimini sırasıyla % 66,3 ve % 76,0 oranında inhibe etmiştir (Orhan vd., 2008). Birleşik Krallık’ta yapılan bir çalışmada, 135 sağlıklı ve 30 yaş altı bireyler üzerinde *S. officinalis* ve *S. lavandulaefolia* bitkilerinin uçucu yağları koklatılıp çeşitli hafıza testleri uygulanmıştır. Çalışmada katılımcılar sigara içmeyen ve herhangi bir solunum problemi bulunmayan sağlıklı bireylerden seçilmiş olup, üç gruba ayrılmış ve bir gruba *S. officinalis*’in uçucu yağı, diğer gruba *S. lavandulaefolia*’nın uçucu yağı koklatılmış, kontrol grubuna ise herhangi bir uçucu yağ koklatılmamıştır. Gruplara farklı kategorilerde hafıza testleri uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, *S. officinalis*’in uçucu yağını koklayan grup hafıza testlerinde kontrol ve *S. lavandulaefolia* grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha başarılı olmuştur. Bununla beraber *S. lavandulaefolia* grubunda dikkate değer bir fark gözlenmemiştir (Moss vd., 2010). *S. chionantha* türü ile yapılan bir çalışmada, bitkiden elde edilen uçucu yağ ile *n*-hekzan ekstralarının AChE ve BChE inhibitör etkileri incelenmiştir. Referans ilaç olarak galantamin kullanılan deneyde, uçucu yağ AChE enzimine karşı % 56,7; BChE’a karşı % 41,7 oranında inhibisyon göstermiştir. Ekstre ise AChE’a karşı

aktivite göstermemesine rağmen, BChE'a karşı % 63,1 oranında inhibisyon göstermiştir (Tel vd., 2010). 55 *Salvia* türünün diklorometan, etil asetat ve metanol ekstraktları olmak üzere toplam 165 ekstrenin enzim inhibitör aktivitesinin incelendiği bir çalışmada, *S. fruticosa*'nın diklorometan ekstresi % 51,07 ile AChE enzimine karşı yüksek inhibisyon göstermiştir (Şenol vd., 2010). 2011 yılında yayımlanan bir çalışmada, *S. dicroantha*, *S. verticillata* subsp. *amasiaca* ve *S. wiedemannii* türlerinden elde edilen uçucu yağların AChE ve BChE enzim inhibitör etkilerinin incelendiği bir çalışmada, en yüksek aktiviteyi *S. wiedemannii* uçucu yağı AChE'a karşı % 55,95, BChE'a karşı ise % 50,97 oranında inhibisyon göstermiştir. Diğer iki türün uçucu yağları ise bu enzimler üzerinde inhibitör etki göstermemiştir (Kunduhoglu vd., 2011). 2012 yılında 16 *Salvia* türünün etil asetat ve metanol ekstraktlarının tarandığı bir çalışmada, ekstraktların AChE, BChE, tirozinaz ve LOX inhibitör etkileri tayin edilmiştir. Ekstreler zayıf kolinesteraz ve tirozinaz inhibitör aktivite göstermesine rağmen, LOX enzimini dikkate değer ölçüde inhibe etmiştir. Referans olarak baikalein kullanılan deneyde, *S. sericeo-tomentosa* var. *hatayica*, *S. cerino-pruinosa* var. *cerino-pruinosa* etil asetat ekstresinin ve *S. freyniana*'nın metanol ekstraktlarının % inhibisyonlarının sırasıyla % 74,21, % 67,07 ve % 66,07 olduğu tespit edilmiştir (Orhan vd., 2012). *S. chrysophylla* türüyle yapılan bir çalışmada, bitkiden izole edilen bileşiklerin kolinesteraz enzim inhibitör etkileri tayin edilmiştir. Sklareol, β -sitosterol, salvigenin, oleanolik asit ve ursolik asit gibi bileşiklerin izole edildiği çalışmada, sklareolün konsantrasyona bağlı olarak hem AChE hem de BChE'a karşı % 60 inhibisyon gösterdiği tespit edilmiştir. Referans ilaç olarak galantaminin kullanıldığı deneyde, salvigenin dışındaki diğer moleküller de her iki enzime karşı orta derecede inhibisyon göstermişlerdir (Çulhaoğlu vd., 2013). Türkiye'de yapılan bir başka aktivite-yönlendirmeli izolasyon çalışmasında, en etkili inhibisyon gösteren *S. staminea* seçilerek, AChE ve BChE enzimlerine karşı inhibitör aktivite gösteren fraksiyonlar seçilip ileri izolasyon çalışması yapılmıştır. Buna göre; aktif fraksiyonlardan kromatografik yöntemlerle 2 seskiterpen, 6 diterpen, 2 triterpen, 3 steroid ve 4 flavonoid olmak üzere toplam 17 adet bileşik izole edilmiştir. Daha sonra bunların AChE ve BChE enzimlerine karşı *in vitro* inhibisyon deneyleri yapılmış olup, % inhibisyon değerleri Çizelge 2.13.'te verilmiştir (Topçu vd., 2013).

Çizelge 2.13. *Salvia* türlerinden elde edilen bileşiklerin AChE ve BChE enzimlerine karşı % inhibisyon değerleri (Topçu vd., 2013)

Bileşikler	AChE (200 µM)	BChE (200 µM)
Karyofillen oksit	7,22 ± 0,60	55,63 ± 0,22
Spatulenol	-	34,85 ± 1,94
Mikrostegiol	7,23 ± 0,41	78,45 ± 1,57
1-Oksosalvibretol	-	73,63 ± 1,58
Ferruginol	74,97 ± 2,20	88,13 ± 0,60
Taksodion	83,41 ± 2,31	91,25 ± 1,40
Manoiloksit	-	26,60 ± 0,23
3-Asetiloleanolik asit	19,82 ± 0,28	45,58 ± 0,67
β-Sitosterol	-	11,04 ± 0,88
Stigmasterol	-	8,60 ± 0,90
Luteolin	-	50,15 ± 0,31
Apigenin	-	11,87 ± 2,16
Apigenin-7-O-glukozit	-	29,68 ± 3,20
Galantamin (referans ilaç)	81,41 ± 0,03	75,54 ± 1,05

Taksodion ve ferruginol kolinesteraz enzimlerine karşı referans ilaç olan galantamin ile mukayese edildiğinde en yüksek inhibisyonu gösterdiğinden, IC₅₀ değerleri taksodion için 7,73 µM, ferruginol için ise 10,52 µM olarak hesaplanmıştır (Topçu vd., 2013). Türkiye’de yetişen *S. trichoclada*, *S. verticillata* ve *S. fruticosa* türlerinin toprak üstü kısımlarının aseton, metanol, kloroform, su ve *n*-butanol ekstralarının kullanıldığı bir çalışmada, AChE’a karşı en yüksek inhibitör aktiviteyi 2 mg/mL konsantrasyonda % 81,10’luk oranda *S. trichoclada*’nın metanol ekstresi göstermiş ve referans ilaç olarak fizostigmin kullanılmıştır (Demirezer vd., 2015). Türkiye’de yetişen 10 *Salvia* türünün (*S. ballsiana*, *S. cyanescens*, *S. divaricata*, *S. hydrangea*, *S. kronenburgii*, *S. macrochlamys*, *S. nydeggeri*, *S. pachystachys*, *S. pseudeuphratica* ve *S. rusellii*) hem AChE hem de BChE enzimlerine karşı referans ilaç olarak galantamin (IC₅₀=0,55 µg/mL) kullanılarak tarandığı bir çalışmada, *S. pseudeuphratica*, *S. hydrangea* ve *S. divaricata* AChE’a karşı % 50’nin üzerinde inhibisyon göstermiş ve IC₅₀ değerleri sırasıyla 26,0, 40,0 ve 64,68 µg/mL bulunmuştur (Temel vd., 2016). Bir başka çalışmada, *S. syriaca*’nın toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağı ile diklorometan, metanol ve *n*-hekzan ekstralarının AChE, BChE ve tirozinaz inhibitör aktiviteleri incelenmiş; AChE’a karşı uçucu yağ, *n*-hekzan, diklorometan, metanol ve referansın IC₅₀ değerleri sırasıyla 1,90, 1,14, 1,08, 11,69 ve 2,59; BChE’a karşı ise 3,06, -, 1,10, 2,63 ve 5,18 µg/mL’dir. Ayrıca uçucu yağ ve ekstralar tirozinaz enzimine karşı herhangi bir inhibisyon göstermemişlerdir (Bahadori vd., 2016). 2017 yılında *S. amplexicaulis*’in etanol ve su ekstralarının 25, 50 ve 100 µg/mL konsantrasyonlarında AChE inhibitör etkisi incelenmiştir. Etanol ekstralarının % 25 ile 28 arasında, su ekstralarının ise % 21 ile %25 arasında inhibisyon gösterdiği çalışmada, referans ilaç olarak kullanılan galantamin konsantrasyona bağlı olarak % 42 ile % 57 arasında aktivite göstermiştir (Alimpić vd., 2017).

Salvia türlerinin nootropik aktivitesi için özellikle *S. miltiorrhiza* üzerinde yoğunlaştığı gözlenen sınırlı sayıda *in vivo* deney sonucu da bildirilmiştir. Örneğin *Salvia*'larda yaygın bulunan fenolik bir bileşik olan rozmarinik asit oral olarak günlük 16 ve 32 mg/kg (vücut ağırlığı) dozda ratlara verilmiş, öğrenme ve hafızaya olan etkisi değerlendirilmiştir. Test sonucunda düzenli olarak verilen rozmarinik asitin sıçanlarda öğrenme düzeyi ile hafızalarının iyileştiği gözlemlenmiştir. Ayrıca rozmarinik asit kullanımının sıçanlarda skopolamin-nedenli hafıza kaybı ve öğrenme bozukluklarını iyileştirdiği görülmüştür (Hasanein vd., 2015). *S. miltiorrhiza*'dan elde edilen tanşinon IIA ve kriptotanşinon, β -amiloit nedenli Alzheimer hastalığı modelinde farelerde beyin hipokampal dokusunda oluşan nöroenflamasyonu engellediği bildirilmiştir (Maione vd., 2018). Başka bir çalışmada, tanşinon IIA Morris su labirenti testinde sıçanlarda öğrenme ve hatırlama fonksiyonlarını geliştirmiştir (Jiang vd., 2014). Hastalık grubundaki sıçanlarda tanşinon IIA indüklenebilir nitrik oksit sentaz, matriks metalloproteinaz-2 ve NF- κ Bp65 seviyesini upregüle ederek bu etkiyi göstermiştir. Yine *S. miltiorrhiza* kök ekstresinin skopolamin-nedenli amnezi modelinde sıçanlara (200 mg/kg, *p.o.*) uygulandığında, uzun süreli hafızayı iyileştirdiği ve frontal kortekste AChE ve BChE'nin mRNA transkripsiyonunu inhibe etmiş ve β -sekretazın transkript seviyesini düşürmüştür (Ozarowski vd., 2017). İran'da yetişen *S. sahendica* ekstresinin A β -amiloit enjekte edilen sıçanlarda uygulanan davranışsal modellerde hafızayı güçlendirdiği ve bu etkisini kaspaz-3 ve poli(ADP-riboz)-polimeraz (PARP) gibi apoptotik faktörlerin seviyesini azaltma yoluyla gösterdiği saptanmıştır (Khodagholi ve Ashabi, 2013). Benzer bir çalışmada, *S. sahendica* ekstresinin A β -amiloit enjekte edilen sıçanların beyinlerinde AChE aktivitesini engellediği ve nükleer respiratör faktör-1 ile mitokondriyal transkripsiyon faktör A seviyesindeki azalmayı engellediği tespit edilmiştir (Foolad ve Khodagholi, 2013). Alüminyum klorür-nedenli Alzheimer hastalığı modelinde 3 ay boyunca 750 mg/kg (vücut ağırlığı) günlük dozda *S. triloba* ekstresinin, sıçanların beyinlerinde toplam antioksidan kapasitenin arttığı, malondialdehit (MDA) seviyesinin azaldığı ve SOD aktivitesini artırdığı bildirilmiştir (Mahdy vd., 2012). APPswe/PS1dE9 tipi farelerde uygulanan davranışsal deney modellerinde toplam salviaonik asit fraksiyonunun günlük 60 mg/kg (vücut ağırlığı) dozda hafıza ve öğrenme üzerine olumlu etki ettiği ve hipokampüsteki A β 40 ve 42 seviyelerini regüle ettiği gösterilmiştir (Shen vd., 2017). Benzer bir çalışmada da, salviaonik asit A'nın transjenik *Caenorhabditis elegans*'ta A β 40 ve 42 oluşumunu inhibe ettiği bildirilmiştir (Cao vd., 2013).

In vitro ve *in vivo* deneyler dışında *Salvia* cinsinin demans başta olmak üzere nöroprotektif aktivitesini destekleyen bir çok klinik çalışma da mevcuttur. Örneğin Akhondzadeh ve arkadaşları tarafından yapılan bir klinik çalışmada, ortalama yaşları 72 olan, 70 yaş üstü Alzheimer hastalığı teşhisi konulan 30 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastaların bir grubuna *S. officinalis*'in etanollü ekstresinin 1:1 oranında % 45'lik etanolle hazırlanan çözeltisinden günde 60 damla verilirken, diğer gruba ise plasebo verilmiştir. 4 ay boyunca *S. officinalis*'in etanollü ekstresini kullanan hastaların diğer hastalara göre gerek Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Skalası ve gerekse klinik demans ölçüm skalası gibi değerlendirme kılavuzları esas alındığında bilişsel aktivitelerinde 6. haftadan itibaren ciddi düzelmeler görülmektedir (Akhondzadeh vd., 2003).

In vitro, *in vivo* ve klinik çalışma sonuçları incelendiğinde; *Salvia* türlerinin nöroprotektif aktivitesinin amiloit- β peptit inhibisyonu, kolinerjik transmisyonun artırılması, beyin-türevli nörotrofik faktör (BDNF) düzeyini artırmaya yönelik nörotrofik, oksidaz tipi enzimlerin inhibisyonu ve oksidatif stresi önleyici kapasitesi üzerinden antioksidan ve enflamatuvar belirteçlerin düzeyini azaltması üzerinden anti-enflamatuvar etki mekanizmaları aracılığı ile ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır (Kennedy vd., 2011; Miroddi vd., 2014; Lopresti, 2017; Kennedy vd., 2018). Ekstrelerinin nöroprotektif etkisinden sorumlu başlıca bileşikler olarak ise kafeik asit, rozmatinik asit, salvianolik asit, litospermik asit, sagekumarin, yunnaneik asitler, tanşinonlar, kersetin, apigenin ve luteolinin yanı sıra; uçucu yağının bilişsel performansı artırıcı etkisinden sorumlu ana bileşikler olarak α - ve β -pinen ile 1,8-sineol tespit edilmiştir.

Diğer biyolojik aktiviteleri

Salvia cinsi üzerinde flavonoidler, terpenoidler, polifenoller, steroidler ve uçucu yağ gibi zengin fitokimyasal içeriğinden dolayı pek çok fitokimyasal çalışma gerçekleştirildiği gibi; *Salvia* türleri bir çok biyolojik aktivite çalışmasına da konu olmuştur. Literatür araştırmalarımız sonucunda *Salvia* türlerinin antioksidan, anti-enflamatuvar, kardiyoprotektif, antibakteriyel, antikanser, analjezik, antipiretik, nöroprotektif, sedatif ve kas gevşetici gibi insan sağlığına yönelik bir çok biyolojik etki gösterdiği tespit edilmiştir. Çizelge 2.14'te *Salvia* türlerinden elde edilen ekstreler ve bileşiklerin biyolojik etkileriyle ilgili yukarda bahsedilen biyolojik aktivitelerinin yanı sıra, şimdiye kadar yapılan çalışmaların bir özeti yer almaktadır (Wu vd., 2012).

Çizelge 2.14. *Salvia* türlerine ait ekstreler ile bileşiklerinin biyolojik aktivitelerine örnekler

Bitki türü	Ekstre/Aktif Bileşik	Biyolojik aktivite	Kaynaklar
<i>Salvia</i> türleri	Çeşitli ekstreleri	Anti-enflamatuvar aktivite	(Bonesi vd., 2017)
<i>S. absconditiflora</i>	Etil asetat ekstresi ve izole edilen bileşikler (ursolik asit, krismaritin, luteolin, rozmarinik asit metil ester, protokateşik aldehit), kafeik asit, apigenin-7- <i>O</i> - β -glukozit, rozmarinik asit, luteolin-7- <i>O</i> - β -glukozit)	Antioksidan aktivite	(Koysu vd., 2019)
<i>S. aegyptiaca</i>	Karnosol, 7 α -metoksirozmanol, salvikanol, tanşinon IIA, dimetilsalvikanol	Antibakteriyel aktivite	(Moujir vd., 1993)
	Aseton ve metanol ekstreleri	Merkezi sinir sistemi depresanı, anti-enflamatuvar, antipiretik	(Al-Yousuf vd., 2002)
<i>S. aethiopis</i>	Metanol ekstresi	Antioksidan aktivite	(Tepe vd., 2006)
<i>S. africana</i>	Su ekstresi	Antioksidan ve anti-enflamatuvar aktivite	(Afonso vd., 2019)
<i>S. africana-lutea</i>	Metil 12- <i>O</i> -metilkarnosoat	Antimikobakteriyel aktivite, sitotoksik aktivite	(Hussein vd., 2007)
<i>S. anastomosans</i>	Kariokal	Sitotoksik aktivite	(Esquivel vd., 2005)
<i>S. ballotiflora</i>	İsetaksan tipi diterpen türevleri	Antiproliferatif aktivite	(Esquivel vd., 2017)
<i>S. bicolor</i>	Petrol eteri ve metanol ekstresi	Antioksidan, antimikrobiyal, anti-enflamatuvar, analjezik aktivite	(Ibrahim, 2012)
<i>S. blepharochlaena</i>	<i>O</i> -Metilpisişik asit, horminon, 7-asetil-horminon	Antibakteriyel aktivite	(Ulubelen vd., 2001)
<i>S. broussonetii</i>	Brussonol, 11-hidroksi-12-metoksiabietatrien, demetilkriptojaponol, 6R-hidroksidemetilkriptojaponol, 4-deoksikoleon U	Beslenmeyi engelleyici (antifeedant)	(Fraga vd., 2005)
<i>S. caespitosa</i>	Metanol ekstresi	Antioksidan aktivite	(Tepe vd., 2006)
<i>S. candelabrum</i>	Kandesalvokinon, kandelabrokinon, 12- <i>O</i> -metilkandesalvon, kandesalvon B metil ester, kandelabron	Antioksidan aktivite	(Janiscak vd., 2003)
<i>S. candidissima</i>	Metanol ekstresi	Antioksidan aktivite	(Tepe vd., 2006)
<i>S. cilicica</i>	7-Hidroksi-12-metoksi-20-norabieta-1,5(10),7,9,12-pentaen-6,14-dion, abieta-8,12-dien-11,14-dion, oleanolik asit, ursolik asit, ferruginol	Antileşmaniyal aktivite	(Tan vd., 2002)
<i>S. cilicica</i>	İnuroyoleanol, kriptanol	Antileşmaniyal aktivite	(Tan vd., 2002)
<i>S. cinnabarina</i>	3,4-Sekoizopimara-4(18),7,15-trien-3-oik asit	Antispazmodik aktivite	(Romussi vd., 2001)
<i>S. connivens</i>	Diklorometan ekstresi	Anti-enflamatuvar aktivite	(Gonzalez-Chavez vd., 2017)
<i>S. divinorum</i>	Salvinorin A	κ -Opioit reseptörler ile etkileşim	(Liv d., 2007, Lee vd., 2005)
	Etil asetat ekstresi, salvinorin A ve B	Analjezik aktivite	(Simon-Arceo vd., 2017)
	1 β ,2 α ,3 β ,11 α -Tetrahidroksiurs-12-en	Sitotoksik aktivite	(Topçu vd., 2004)
<i>S. dolomitica</i>	Ham ekstre	Antibakteriyel aktivite	(Kamatou vd., 2007)

Çizelge 2.14. (devam) *Salvia* türlerine ait ekstraler ile bileşiklerinin biyolojik aktivitelerine örnekler

<i>S. eriophora</i>	Ham ekstre, 4,14-dihidroksisaportokinon, etiopinon, ferruginol, 4,12-dihidroksisapriparakinon, 6,7-dehidroroyleanon	Kardiyovasküler aktivite	(Ulubelen vd., 2002)
<i>S. euphratica</i>	Metanol ekstresi	Antioksidan aktivite	(Tepe vd., 2006)
<i>S. forskahlei</i>	Forskalinon	Antimikrobiyal aktivite	(Ulubelen vd., 1996)
<i>S. gilliessi</i>	5-Epi-isetekson	Antimikrobiyal aktivite	(Sanchez vd., 2006)
<i>S. greggii</i>	Salvigresit D	Antibakteriyel aktivite	(Kawahara vd., 2004)
<i>S. hierosolymitana</i>	Triterpenler	Anti-enflamatuvar aktivite	(De Felice vd., 2006)
<i>S. hypargeia</i>	6 α -Hidroksisalvinolon, taksodion	Sitotoksik aktivite	(Ulubelen vd., 1999, Tepe vd., 2006)
<i>S. jaminiana</i>	Aseton ekstresi	Antibakteriyel aktivite	(Kabouche vd., 2005)
<i>S. leriaefolia</i>	8(17),12E,14-Labdatrien-6,19-olit	Antibakteriyel aktivite	(Habibi vd., 2000)
<i>S. lachnostachys</i>	Etanol ekstresi	Antitümör ve kemopreventif etki	(Corso vd., 2019)
<i>S. leucantha</i>	Salvilökalin B	Sitotoksik aktivite	(Aoyagi vd., 2008)
<i>S. macrochlamys</i>	Monoginol A	Antioksidan aktivite	(Topçu vd., 2007)
<i>S. mellifera</i>	Royleanon, ferruginol, taksodion, 7 α -hidroksiroyleanon, demetilsalvikan-11-12-dion, izotaşınon III	Sitotoksik aktivite	(Maujir vd., 1996)
<i>S. menthaefolia</i>	Metanol ekstresi	Sitotoksik aktivite	(Fiore vd., 2006)
<i>S. mexicana</i>	Su ekstresi	Antioksidan ve anti-enflamatuvar aktivite	(Afonso vd., 2019)
<i>S. miltiorrhiza</i>	Dihidrotaşınon, kriptotaşınon, taşınon I, taşınon IIA	Asetilkolinesteraz inhibitörü	(Ren vd., 2004, Dat vd., 2007, Yu vd., 2007, Kavvadios vd., 2003, Lay vd., 2003, Huang vd., 2001; Zheng vd., 2014; Gao vd., 2017 ve 2018; Choi vd., 2018; Yuan vd., 2019; Zhang vd., 2019)
	Kriptotaşınon	Antinosiseptif ve anti-enflamatuvar aktivite	
	Dihidrotaşınon ve diğer taşınon türevleri	Anti-enflamatuvar aktivite	
	Rozmarinik asit-O- β -D-glukopiranozit, rozmarinik asit, izosalvianolik asit, litospermik asit		
	Kafeik asit türevleri		
	Taşınon IIA		
	Hidroalkolik ekstre		
	Su ekstresi	Hepatik fibrözü azaltıcı aktivite	
	Salvianolik asit B	Antiproliferatif etki	
	Taşınon IIB	Nöroprotektif aktivite	

Çizelge 2.14. (devam) *Salvia* türlerine ait ekstreler ile bileşiklerinin biyolojik aktivitelerine örnekler

	Sibirikinon A ve B, kriptotaşınon, dihidrotaşınon I, taşınon I, taşınon IIA, 12-deoksitaşınon B, salvianen, neotaşılakton, dihidrotaşınon, taşınon I	Antitümör aktivite	
<i>S. miltiorrhiza</i>	Metilentaşınon, kriptotaşınon, taşınon IIB, danşenksinkun B, taşınon IIA, dehidrorozmarikinon, miluron I, rozmarikinon	Antioksidan aktivite	(Weng vd., 1992)
<i>S. miltiorrhiza</i>	Taşınonlar	Östrojen reseptörü- α agonisti	(Zhang vd., 2019)
	Taşınon I	Anti-enflamatuvar ve nöroprotektif aktivite	(Park vd., 2014)
	1,8-Sineol, kafur, borneol, tuyon	Anti-enflamatuvar aktivite	(Ehrnhöfer-Ressler vd., 2013)
	Hidroalkolik ekstresi	Hepatoprotektif aktivite	(Gao vd., 2015)
<i>S. miltiorrhiza</i> var. <i>alba</i>	Taşınonlar	Anti-enflamatuvar aktivite	(Ma vd., 2016)
<i>S. mirzayanii</i>	Çeşitli ekstreleri	Antioksidan ve antimikrobiyal aktivite	(Zarshenas ve Krenn, 2005)
	Teuklatirol	Anti-enflamatuvar aktivite	(Ziaei vd., 2015)
<i>S. moorcraftiana</i>	Aseton ekstresi	Antifungal aktivite	(Khan vd., 2002)
	5-Hidroksi-7,4'-dimetoksiflavon	α -Glukozidaz inhibisyonu	
	Oleanolik asit	Anti-enflamatuvar, analjezik ve antipiretik aktivite	(Hussain vd., 2017)
<i>S. multicaulis</i>	Multikaulin, 12-demetilmultikaulin, multiortokinon, 12-metil-5-dehidroasetil-horminon, salvipimaron	Antitüberküloz aktivite	(Ulubelen vd., 1997)
<i>S. nipponica</i>	Salvianolik asit B, ursolik asit, 3- <i>epi</i> -korozaolik asit, 2 α ,3 α -23-trihidroksiurs-12-en-28-oik asit, oleanolik asit 3- <i>O</i> -ferulat, friedelin, kafeik asit metil esteri, vanilik asit	Antioksidan aktivite	(Chan vd., 2011)
<i>S. nipponica</i> var. <i>formosana</i>	Metanol ekstresi ve izole edilen bileşikler [taksodion, (+)-valeranon, nubiol, metil rozmarinat, rozmarinik asit, 5-[(<i>E</i>)-2-karboksivinil]-2-(3,4-dihidroksifenil)-7-metoksi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-karboksilik asit, 3-(α -D-glukopirano-izoksi-metil)-2-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-5-(3-hidroksipropil)-7-metoksi-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-dihydrobenzofuran, salvianolik asit B, β -sitosterol-3- <i>O</i> - β -D-glukozit, ursolik asit, 3- <i>epi</i> -korozaolik asit, 2 α ,3 α -23-trihidroksiurs-12-en-28-oik asit, oleanolik asit 3- <i>O</i> -ferulat, friedelin, kafeik asit metil ester	Antioksidan, antikolinesteraz ve anti-enflamatuvar aktivite	(Chan vd., 2011)
<i>S. nubicola</i>	Nubiol	Antimikrobiyal aktivite	(Ali vd., 2007)
<i>S. officinalis</i>	<i>n</i> -Hekzan ve kloroform ekstresi	Anti-enflamatuvar ve antioksidan aktivite	(Lu vd., 2001, Tada vd., 1994)

Çizelge 2.14. (devam) *Salvia* türlerine ait ekstreler ile bileşiklerinin biyolojik aktivitelerine örnekler

	Oleanolik asit, ursolik asit	Antimikrobiyal aktivite	(Ninomiya vd., 2004, Santos-Gomes vd., 2002, Horiuchi vd., 2007, Lu vd., 2001)
	7,8-Dihidroksi-2-(3,4-dihidroksifenil)-1,2-dihidronaftalen-1,3-dikarboksilik asit 3-[1-karboksi-2-(3,4-dihidroksifenil)]etil ester	Antioksidan aktivite	
	7 α -Metoksirozmanol	Benzodiazepin reseptörü ile etkileşme	
	Rozmarinik asit, salvianolik asit K ve I, sagekumarin, sagerinik asit, luteolin 7-glukozit, luteolin 7-glukuronit, luteolin 3-glukuronit, 6-hidroksiluteolin 7-glukozit, apigenin 6,8-di-C-glukozit	Antioksidan aktivite	
	Safisinolit, sageon	Antiviral aktivite	
	Karnozik asit	Lipit absorpsiyon inhibitörü	
	Ekstre	Anti-enflamatuvar aktivite	(Kolac vd., 2017)
	Su ve butanol ekstresi	Anti-enflamatuvar ve antinosiseptif aktivite	(Qnais vd., 2010)
	Su ekstresi	Antioksidan ve anti-enflamatuvar aktivite	(Afonso vd., 2019)
	Hidroalkolik ekstresi, karnozol, ursolik asit, oleanolik asit	Antinosiseptif ve anti-enflamatuvar aktivite	(Rodrigues vd., 2012)
	Uçucu yağ	Anti-enflamatuvar aktivite	(Abu-Darwish vd., 2013)
<i>S. pachyphylla</i>	Paşifillon, karnosol, 20-deoksokarnosol	Sitotoksik aktivite	(Guerrera vd., 2006)
<i>S. pachyphylla</i>	İzozozmanol, 8 β -hidroksi-9(11),13-abietadien-12-on	Sitotoksik aktivite	(Guerrera vd., 2006)
<i>S. palaestina</i>	Sirsimaritin, sklareol	Antibakteriyel aktivite	(Miski vd., Pereda-Miranda vd., Ulubelen vd., 1985)
<i>S. plebeia</i>	Etil asetat ekstresi	Antioksidan aktivite	(Gu vd., 2001, Weng vd., 2000)
	6-Metoksiluteolin-7-glukozit, β -sitosterol, 2'-hidroksi-5'-metoksibiokanin A	Antioksidan aktivite	
	Etanol ekstresi	Anti-enflamatuvar aktivite	(Jang vd., 2016)
	Seskiterpenler	Anti-enflamatuvar aktivite	(Jang vd., 2017, Zhou et al., 2018)
	Etanol ekstresi	Anti-enflamatuvar, anti-anjiyojenik ve antinosiseptif aktivite	(Jung vd., 2009)
<i>S. prionitis</i>	7,8-Seko- <i>p</i> -ferruginon	Antimikrobiyal aktivite	(Chen vd., 2002, Chang vd., 2005)
	4-Hidroksisaportokinon	Topoizomeraz I inhibisyonu	
<i>S. przewalskii</i>	Przevalskin A ve B	Anti-HIV-1 aktivite	(Xu vd., 2006, Xu vd., 2007)

Çizelge 2.14. (devam) *Salvia* türlerine ait ekstreler ile bileşiklerinin biyolojik aktivitelerine örnekler

<i>S. radula</i>	Ham ekstre	Antibakteriyel aktivite	(Kamatou vd., 2007)
<i>S. sagittata</i>	Etanol ekstresi	Anti-enflamatuvar aktivite	(Tubon vd., 2019)
<i>S. sahendica</i>	1,4-Dihidro-6-metil-2-(1-metiletil)-5-(4-metilpent-4-enil)naftelen-1,4-dion, sahandinon, horminon	Antifungal aktivite	(Jassbi vd., 2006)
<i>S. santolinifolia</i>	Santolinoik asit	Antikolinesteraz aktivite	(Ahmad vd., 2007)
<i>S. sclarea</i>	Metanol ekstresi	Antioksidan aktivite	(Tepe vd., 2006, Walencka vd., 2007)
	Salvipison, etiopinon	Antibakteriyel aktivite	(Kostic et al., 2017)
	Etanol ekstresi	Anti-enflamatuvar aktivite	(Rauter vd., 2007)
<i>S. sclareoides</i>	Aseton ekstresi	Antikolinesteraz aktivite	(Esquivel vd., 2005, Simmonds vd., 1996)
<i>S. semiatrata</i>	Tilifolidion	Sitotoksik aktivite	(Gomez-Rivera vd., 2018)
	Semiatrin	Beslenmeyi önleyici (Antifeedant)	(Topçu vd., 2003)
<i>S. sessei</i>	Sessein, izosessein	Anti-enflamatuvar aktivite	(Kamatou vd., 2005)
<i>S. staminea</i>	Taksodion	Sitotoksik aktivite	(Ulubelen vd., 2000)
<i>S. stenophylla</i>	Uçucu yağı	Anti-enflamatuvar, antioksidan, antimalaryal aktivite	(Gonzalez-Chavez vd., 2018)
<i>S. syriaca</i>	Ferruginol, 3 β -hidroksistigmast-5-en-7-on	Antihipertansif aktivite	(Pan vd., 2010)
<i>S. tiliifolia</i>	Tilifodiolit	Anti-enflamatuvar ve antinosiseptif aktivite	(Zhang vd., 2008, Xu vd., 2006)
<i>S. trijuga</i>	Trijugin I, hiptadienik asit	Sitotoksik aktivite	(Kamatou vd., 2007)
<i>S. verbenacea</i>	Ham ekstre	Antibakteriyel aktivite	(Ulubelen vd., 2000)
<i>S. viridis</i>	1-Oksoferruginol	Antibakteriyel aktivite	(Zhang vd., 2008, Xu vd., 2006)
<i>S. yunnanensis</i>	Salvianolik asit A ve N, metil salvianolat A, etil salvianolat A, litospermik asit, cis-litospermik asit	Anti-HIV-1 aktivite	
	Yunnannin A, danşenol A	Antitümör aktivite	

2.4. HMG (3-Hidroksi-3-Metil-Glutaril) KoA Redüktaz Enzimi

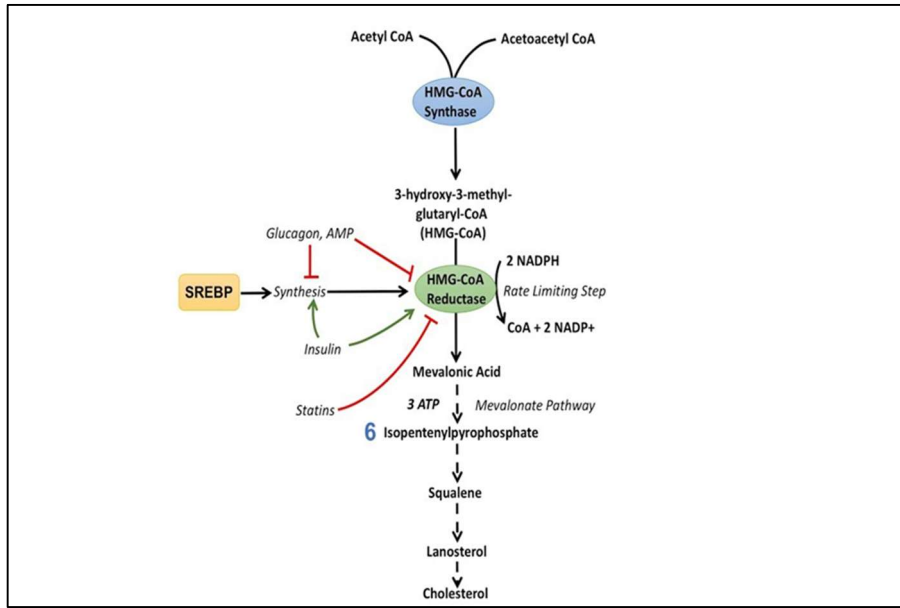
HMG-KoA redüktaz enzimi 30'dan fazla enzimin yer aldığı karmaşık bir yolak aracılığı ile oluşan kolesterol biyosentezinde hız sınırlayıcı enzim olarak görev alan politopik bir transmembran proteindir. Enzim, 1970 yılında ilk memeli kaynağı olarak sıçan karaciğer mikrozomal fraksiyonundan Kawachi ve Rudney tarafından saflaştırılmıştır (Kawachi ve Rudney, 1970). HMG-KoA redüktaz enzimi mevalonat yolağı ile üretilen steroller ve

steroller dışındaki metabolitlerin aracılık ettiği, HMG-KoA'nın HMG-KoA redüktaz aracılığı ile mevalonata dönüştürüldüğü reaksiyonu katalize etmektedir. HMG-KoA redüktaz enzimi kolesterol biyosentezinde rol alan anahtar enzimdir. Bu nedenle, kolesterol sentezini önleme mekanizmasına dayanan yeni kolesterol düzenleyici ilaçları keşfetmek için kapsamlı bir araştırma öncelikle HMG-KoA redüktaz inhibitör aktiviteye odaklanmaktadır. Bu ilaçlar arasında, sentetik kökenli statinlerin, mevalonat yolu vasıtasıyla HMG-KoA redüktaza karşı kompetitif bir inhibitör etki gösterdiği ve düşük yoğunluklu lipoprotein (low density lipoprotein, LDL) tipi kolesterolün biyosentezini azalttığı tespit edilmiştir (Gülcan vd., 2019). HMG-KoA redüktaz enzimi vücudun gelişiminde de önemli bir rol oynamaktadır ve bu enzimin etkinliğinin azalması veya bozulması durumunda izoprenoitlerin eksikliği sonucunda morfolojik bozukluklar meydana gelebilmektedir (Cherng vd., 2008). HMG-KoA redüktaz enzimi kolesterol sentezinde ilk basamak olan mevalonat oluşumunda kilit rol oynamaktadır, çünkü mevalonat oluşumu; kolesterol biyosentezinde ilk adımdır. Kolesterol biyosentezi 5 adımda gerçekleşir (Kumari, 2018).

1. Mevalonat sentezi
2. İzopentenil fosfat sentezi
3. Skualen sentezi
4. Lanosterol sentezi
5. Kolesterol sentezi

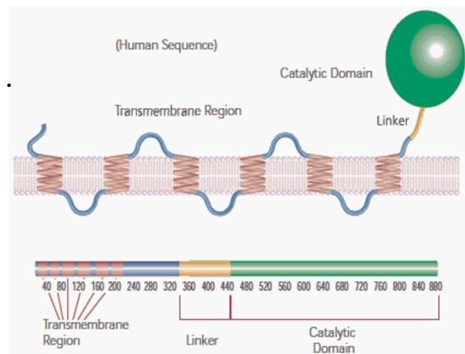
Vücuttaki kolesterol seviyesi diyet yoluyla alım ve biyosentez olmak üzere; iki kaynak aracılığı ile düzenlenmektedir. Sağlıklı yetişkinler tarafından vücut fonksiyonları için ihtiyaç duyulan kolesterolün çoğu karaciğerde sentezlenir. Bu da toplam günlük kolesterol ihtiyacının % 70'ini karşılamakta olup, yaklaşık 1 grama tekabül etmektedir. Kalan % 30'luk kısmı ise diyet yoluyla karşılanmaktadır. Kolesterol biyosentezi genellikle hepatik hücrelerin endoplazmik retikulum kısmında gerçekleşir ve esas olarak mitokondride bir oksidasyon reaksiyonundan türetilen asetil-KoA ile başlar. Bununla birlikte, asetil-KoA etanolün asetil-KoA sentetaz ile stoplazmik oksidasyonundan da üretilebilir. Asetil-KoA ve asetoasetil-KoA HMG-KoA sentaz ile 3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA'ya (HMG-KoA), HMG-KoA ise daha sonra HMG-KoA redüktaz aracılığı ile mevalonata dönüştürülür. Bu reaksiyon, kolesterol biyosentezi boyunca tüm indirgeme reaksiyonları için bir kofaktör olarak kullanılan NADPH yardımıyla tamamlanır. Mevalonatın bir dizi fosforilasyon ve dekarboksilasyona uğraması ile izoprenoit, izopentenil pirofosfata dönüşür. Daha sonra

skualen sentaz ile katalize edilen ve skualen oluşmasına yol açan bir dizi kondensasyon reaksiyonları meydana gelir. Akabinde skualenden sterollerin ilki olan lanosterol oluşur. Lanosterolün kolesterole dönüşümü ise 19 ek reaksiyon adımı daha gerektirmektedir (Biofiles, 2007). Şekil 2.4.'te Asetil KoA'dan başlayıp HMG-KoA redüktaz enzimiyle katalizlenen kolesterol biyosentez mekanizmasının adımları detaylı olarak verilmektedir (JJ Medicine, 2017).

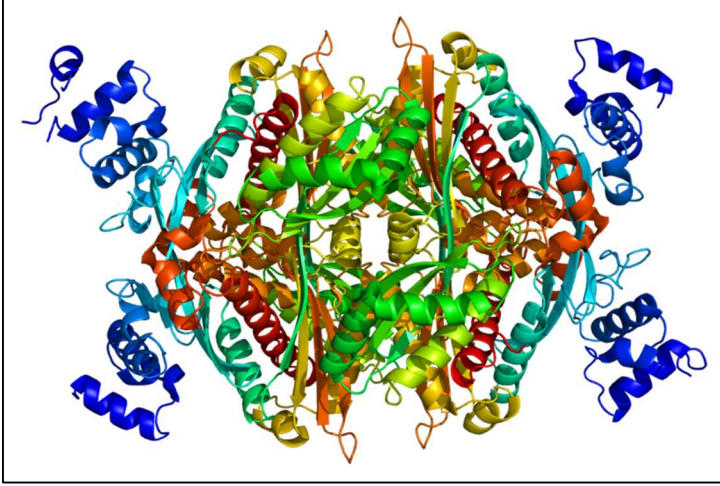


Şekil 2.4. Kolesterol biyosentez basamakları (JJ Medicine, 2017)

HMG-KoA redüktaz enzimi 888 aminoasitlik tek bir polipeptit zincirinden oluşur. Amino terminal kısımları membrana bağlı olup endoplazmik retikulum zarında bulunurken, proteinin katalitik bölgesi stoplazmik, çözünür karbon terminal kısmında bulunur. Bir bağlayıcı bölge proteinin iki kısmını birleştirir (Biofiles, 2007). Resim 2.3. ve 2.4.'de HMG-KoA redüktaz enziminin yapısı verilmektedir.



Resim 2.3. HMG-KoA redüktaz enziminin yapısı (Biofiles, 2007)



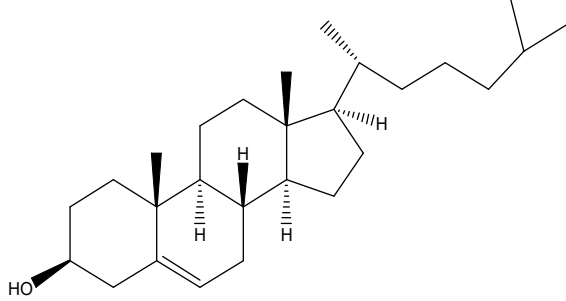
Resim 2.4. HMG-KoA redüktaz enziminin iki boyutlu yapısı (Wikipedia, 2020)

HMG-KoA redüktaz enziminin regülasyonu transkripsiyon, translasyon, yıkım ve fosforlanma reaksiyonlarıyla gerçekleşir. Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein (sterol regulatory element binding protein, SREBP) HMG-KoA redüktaz geninin transkripsiyonunu artırmaktadır. SREBP inaktif durumdayken endoplazmik retikulumda bulunur veya çekirdeğe bağlı haldedir. Kolesterol seviyesinin azalıp artmasına göre proteolize uğrar, böylelikle vücuttaki kolesterolün regülasyonunu sağlar. Translasyon, yıkım ve fosforlanma olaylarında HMG-KoA redüktaz enziminin aktive veya inhibe edilmesine bağlı olarak vücuttaki kolesterol dengesi sağlanır.

2.5. Hiperkolesterolemi/Yüksek Kolesterol Hastalığı

Kolesterol, hücre ve çevre arasındaki bariyer işlevini sağlayan, akışkanlığı düzenleyen ve sinyal moleküllerini yoğunlaştıran bağlar oluşturan hayvan hücrelerinin plazma zarının önemli bir bileşenidir (Şekil 2.5). Kolesterol ayrıca tüm steroid hormonlarının ve safra asitlerinin üretimi için öncü rol oynamaktadır. Ayrıca aksonları çevreleyen miyelin kılıfının oluşumunda önemli bir fonksiyonu vardır. İnsanların ve diğer omurgalıların kan dolaşımında, kolesterol lipoprotein parçacıkları ile taşınır (Goldstein ve Brown 2009). Kolesterol sterol tipi bir bileşik olup, tüm vücut dokularının hücre zarlarında bulunan ve tüm hayvanların kan plazmasında taşınan bir lipittir. Araştırmacılar kolesterolü ilk defa 1784 yılında safra taşlarında katı halde tanımladığı için Yunanca safra anlamındaki “*chole*” ve katı anlamındaki “*steros*” kelimeleri ile yapısındaki alkolden ötürü “ol” eki alıp “kolesterol” ismi türetilmiştir. Kolesterol 5,6-pozisyonunda bir çift bağa sahip olan kolestan ile bir 3β-

hidroksi grubundan oluşan bir kolestanoittir ve 27 karbon atomundan oluşmaktadır (Pubchem, 2020).



Şekil 2.5. Kolesterol molekülünün kimyasal yapısı

Vücuttaki yüksek kolesterol seviyesi “hiperlipidemi” olarak da bilinmektedir. Yüksek kolesterol, kanda fazladan yağ ve yağ asitlerinin biriktiği yaygın bir hastalıktır. Hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar için önde gelen risk faktörlerinden biridir. Kolesterol ve trigliseritler birlikte kan damarlarını daraltarak kanın geçmesini zorlaştırırlar. İnsan organizmasının, hücre zarı ve östrojen gibi hormonların biyosentezi için kolesterole ihtiyacı vardır. Karaciğer, kan dolaşımındaki kolesterol içeriğini kontrol etmekten sorumludur. Vücuttaki karaciğer kolesterolün yaklaşık % 80’ini üretirken, kolesterolün geri kalanı balık, yumurta ve et gibi yiyeceklerden karşılanmaktadır (Singh ve Nain 2018). Bitkilerden elde edilen besinlerde kolesterol genellikle bulunmamaktadır (Genest vd., 2009). Yemek yedikten sonra kolesterol sindirilir, ince bağırsakta emilir, daha sonra karaciğerde metabolize edilip depolanır. Vücut tarafından kolesterol ihtiyacı duyulduğunda, karaciğer tarafından kolesterol salgılanmaktadır (Miller vd., 2014). Kolesterolün fazlalığı vücutta çeşitli hastalıklara yol açar. Kolesterol ve diğer bazı yağlar fazla miktarda atardamarların içine birlikte çöktüğünde kan, damarların içinden kolayca geçemez ve basınç yükselip yüksek tansiyona neden olabilir. Ayrıca kolesterol birikmesi kanın pıhtılaşmasına yol açabilir ve eğer parçalanıp kalbe doğru ilerlerse kalp krizine; beyne doğru ilerlerse inmeye yol açabilir (Singh ve Nain 2018). Hiperkolesterolemi 190 mg/dL’den daha yüksek veya bir major risk faktörü ile 160 mg/dL’den daha yüksek veya iki kardiyovasküler risk faktörü ile 130 mg/dL’den daha yüksek bir LDL tipi kolesterol olarak tanımlanabilir. Yüksek kolesterolde majör risk faktörleri şunlardır (İbrahim, 2020).

- Yaş (erkeklerde 45 yaş üstü, kadınlarda ise 55 yaş üstü)
- Ailesinde aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlar

- Hipertansiyon
- Diabetes mellitus
- Sigara içmek
- Yüksek yoğunluklu lipoprotein (high density lipoprotein, HDL) tipi kolesterol düzeyinin düşük olması; erkeklerde 40 mg/dL'den, kadınlarda ise 55 mg/dL'den düşük olan bireyler

Hiperkolesteroleminin genetik ve edinsel nedenleri bulunmaktadır. Klasik genetik bozukluk, LDL-reseptör genindeki mutasyonlara bağlı ailesel hiperkolesterolemidir. Bu da LDL kolesterolün heterozigotlarda 190 mg/dL'den fazla ve homozigotlarda 450 mg/dL'den fazla olmasına neden olmaktadır.

Ailesel hiperkolesterolemiye, LDL reseptörünü kodlayan gendeki fonksiyon kaybı mutasyonları neden olur. LDL reseptöründeki bu defekt ailesel hiperkolesteroleminin en az % 85'ini oluşturur. Diğer genetik faktörlerden biri ise LDL reseptörüne ligant bağlanması kaybıyla sonuçlanan apolipoprotein B'den kaynaklanır. Genetik faktörlerden bir diğeri ise LDL reseptörünün hızlı bir şekilde parçalanmasını sağlayan gen mutasyonudur (Dainis vd., 2018; Ibrahim, 2020). Genetik faktörler dışında kandaki yüksek kolesterolün ana sebebi, doymuş yağların yüksek oranda alınmasıdır (McCormack vd., 2010). Kolesterol, kanda serbestçe dolaşmadığı için lipoproteinler tarafından bağlanır veya taşınır. Lipoproteinler temel olarak LDL, HDL ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL, very low density lipoprotein) olmak üzere üç tipe ayrılır (Zhang vd., 2013). LDL'nin kolesterol içeriğinin proteine oranının yüksek olmasından dolayı “kötü kolesterol” olarak bilinmektedir ve LDL seviyesinin yüksekliği kalp hastalığı ve inme gibi kardiyovasküler rahatsızlıklara yol açmaktadır. HDL'nin kanda yüksek oranda bulunması ise kalp hastalığı, inme ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olabilir ve bu nedenle “iyi kolesterol” olarak adlandırılmaktadır. HDL'de daha düşük kolesterol seviyesi ve daha yüksek protein seviyesi söz konusudur. VLDL plak birikintileriyle ilişkilidir ve LDL'den daha az protein içerir. Kandan yapılacak testler ile serum toplam kolesterol, LDL ve HDL değerleri tespit edilmektedir. Bu değerlerin yüksek olması kalp hastalıkları riskinin daha yüksek olduğunu gösterir. Vücuttaki kolesterol değerleri Çizelge 2.15.'te kategorize edilmiştir (Ibrahim, 2020).

Çizelge 2.15. Kolesterol değerlerinin kategorileri (İbrahim, 2020)

Toplam kolesterol değerleri	Kategori
190 mg/dL'dan az	Arzu edilen düzey
200-240 mg/dL	Sınır değerleri
240 mg/dL'dan fazla	Yüksek kolesterol
LDL kolesterol değerleri	
98 mg/dL'dan az	Optimal düzey
98-130 mg/dL	Normal
131-159 mg/dL	Sınır değerler (ek risk faktörü yoksa)
160-190 mg/dL	Yüksek
190 mg/dL'dan yüksek	Çok yüksek
HDL kolesterol değerleri	
39 mg/dL'dan az	Kalp sağlığı için riskli değer
39-59 mg/dL	Arzu edilen düzey
60 mg/dL'dan yüksek	Kalp hastalıklarına karşı koruyucu değer

Hiperlipidemiye doymuş yağlarca fazla tüketilmesi ve genetik faktörler dışında başka faktörler de yol açabilir. Bunlar obezite, sigara kullanımı, kullanılan bazı ilaçlar (kortikosteroidler, östrojen, beta blokörler vb.), alkol, böbrek yetmezliği, hipotiroidizm ve aşırı yapılan günlük egzersiz şeklinde sıralanabilir (Travis ve Kopf, 2002).

Hiperkolesterolemi tedavisinin temel prensibi sağlıklı bir yaşam tarzıdır. İdeal kilo, sigara içmeme, düşük alkol tüketimi, haftada 150 dakika egzersiz yapma, doymuş ve *trans*-yağ asitlerince düşük diyet, lifli meyve sebzelerle zengin beslenmek ve haftada ortalama iki defa balık tüketmek kolesterol seviyelerini önemli ölçüde düşürmektedir. Ayrıca kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörünü de azaltmaktadır (İbrahim, 2020; Tang vd., 1998; Bhatnagar vd., 2008). Hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi tedavisinde yaşam tarzını değiştirme dışında kullanılan ilaçlar şunlardır (TEMD, 2018).

- Statinler (atorvastatin, simvastatin, vs)
- Kolesterol emilim inhibitörleri (ezetimib, vs)
- Safra asidi bağlayıcılar (kolestiramin, kolestipol ve kolesevelam)
- Fibrik asit türevleri (fibratlar)
- Nikotinik asit (niasin)

- Omega-3 yağ asitleri
- Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) inhibitörleri (alirosumab ve evolosumab)

Statinler, HMG-KoA redüktaz enzimini inhibe ederek LDL tipi kolesterolü % 22-50 arasında düşürebilen bir ilaç grubudur. Ayrıca, hem birincil hem de ikincil önleme çalışmalarında kardiyovasküler riskleri azalttığı tespit edilmiştir. Başlıca yan etkiler; artmış transaminaz düzeyleri, miyalji, miyopati ve yeni başlayan diyabettir. Transaminazlar normalin üst sınırının üç katını aşarsa, statin dozu azaltılmalı veya başka bir statinin daha düşük bir dozu kullanılmalıdır. Miyopati ise, rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliğine neden olabileceğinden ciddi bir sorundur. Statinlerle birlikte bazı ilaçlar bu riski artırır. Bunlar gemfibrozil, makrolit tipi antibiyotikler, azol tipi antifungaller, proteaz inhibitörleri, siklosporin, nefazodon ve diğer sitokrom sitokrom P3A4 (CYP3A4) inhibitörü ilaçlardır. Bazı hastalar yüksek doz statin tedavisi ile bile LDL seviyelerinin yeterli kontrolünü sağlayamayabilmekte ve ek ilaçlara ihtiyaç duymaktadır. Kolesterol emilim inhibitörleri (ezetimib) ve safra asidi bağlayıcılar, tedavide statinlerle kombinasyon halinde güvenilirlikleri göz önüne alındığında bir sonraki ilaç grubudur (İbrahim, 2020). Ezetimib bir kolesterol emilim inhibitörü olup, yağda eriyen vitamin emilimini bozmaksızın diyetle alınan kolesterolün ve safra kolesterolünün intestinal emilimini bloke eder. Ezetimib tek başına kullanıldığında LDL düzeylerinde % 10-18, statinler ile kombine edildiğinde LDL seviyesinde statinlerin etkisine ilave olarak % 25'lik düşüş sağlar. Safra asidi bağlayıcılar ince bağırsakta safra asitlerine bağlanarak, safra asitlerinin emilimini % 90 oranında inhibe ederler. Bu grup ilaçlar içinde kolestiramin, kolestipol ve kolesevelam bulunmaktadır. Statin tedavisine eklenen safra asidi sekestranları LDL düzeyinde % 10-20'lik bir ek azalmaya neden olur. Fibratlar orta ve şiddetli hipertrigliseridemi (HTG) varlığında (TG > 500 mg/dL) pankreatit riskini önlemek için, hafif HTG olgularında ise (TG= 150-500 mg/dL) aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için uygun hastalarda kullanılabilen ilaçlardır. Nikotinik asit HDL kolesterol düzeylerini artırıp, LDL ve trigliserit (TG) düzeylerini etkili bir şekilde düşüren bir ilaçtır. Niasin özellikle hiperkolesterolemi ve düşük HDL kolesterol seviyeleri olan kombine dislipidemili hastalarda etkindir. HTG tedavisinde, uzun zincirli omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri, eikosapentaenolik asit (EPA) ve dokosaheksanoik asit (DHA) kullanılmaktadır. Günlük 2-4 g dozlarda uygulandığında, VLDL düzeylerini olumlu yönde değiştirirler. PCSK9, karaciğerde bulunan ve vücudun kolesterol ihtiyacını regüle eden bir proteazdır. PCSK9 inhibitörü iki ilaç olan alirosumab

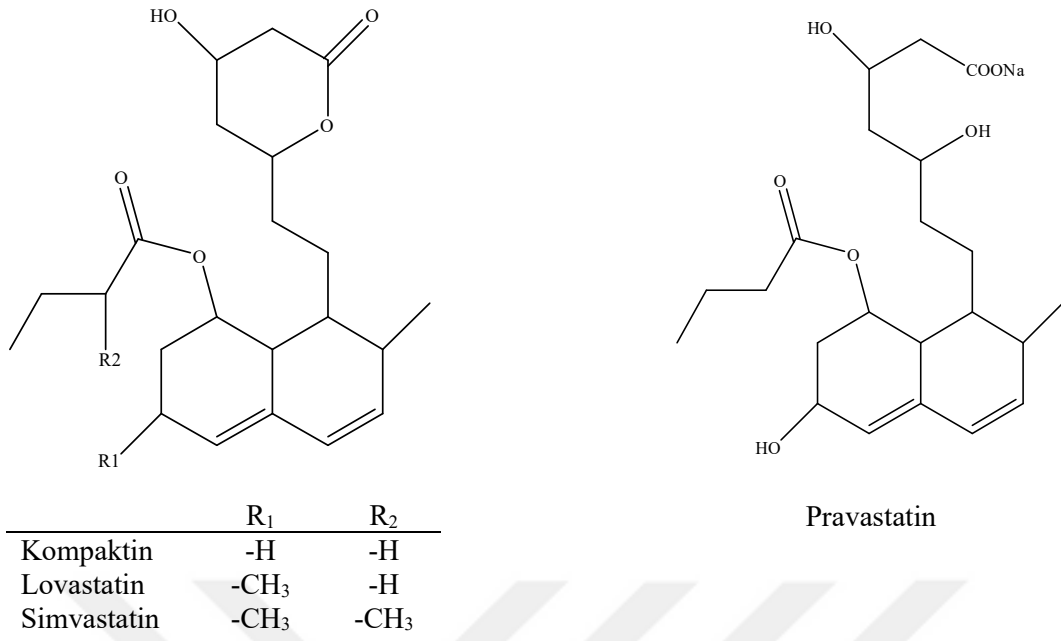
ve evolosumab Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanmış ve klinik kullanıma girmiştir. Her iki ilacın da kardiyovasküler bozuklukları önleme açısından etkin olduğu gösterilmiştir. Bu ilaçların dışında hiperlipidemi tedavisinde yeni ilaç adayları üzerinde yoğun araştırmalar devam etmektedir (TEMD, 2018).

2.6. Statinler

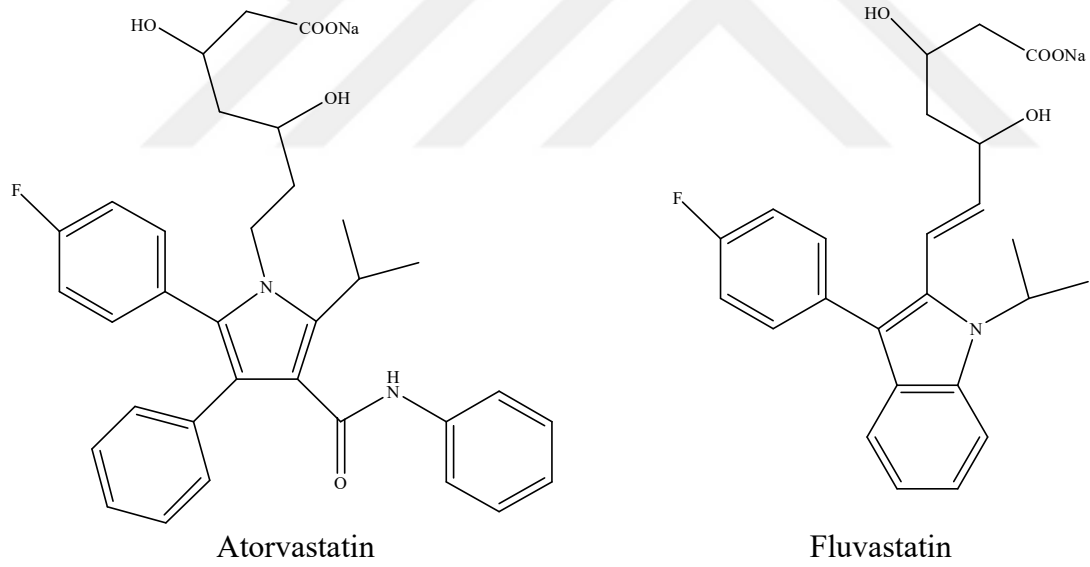
İlk kez 1784'te safra taşlarından izole edildiğinden beri, kolesterol bilim adamlarının sürekli ilgisini çekmiştir. İzolasyonu, sentezi, mekanizması, biyosentez yolları, ilaç ve tedavileri alanlarında bir çok çalışma yapılmış olup, bu alanda çalışan bilim adamları 13 defa Nobel ödülü almaya hak kazanmıştır (Brown ve Goldstein, 1986). Kolesterol biyosentezi oldukça karmaşıktır. Kolesterol biyosentezinde HMG-KoA redüktaz anahtar enzim olması nedeniyle kolesterol biyosentezini kontrol etmek için kanıtlanmış bir hedeftir. Dolayısıyla statinlerin keşfi de bu enzimin inhibisyonu ile ortaya çıkmıştır. Prof. Akira Endo'nun, daha sonra “statinler” olarak anılacak olan ve HMG-KoA redüktazı inhibe eden doğal bileşiklerin keşfine muazzam bir katkıda bulunduğu şüphesizdir (Gülcan vd., 2019).

1970'lerde Japon mikrobiyolog Akira Endo, antimikrobiyal moleküllerin araştırılması sırasında, ilk defa *Penicillium citrinum*'dan ML236B (kompaktin) gibi HMG-KoA redüktaz üzerinde güçlü inhibitör etkisi olan doğal bileşikler keşfetmiştir (Şekil 2.6.). Bulduğu bileşiklerin hiçbirinin kayda değer antimikrobiyal aktiviteye sahip olmamasına rağmen, kolesterol biyosentez yolağındaki hız sınırlayıcı adımı inhibe eden bir ajanın faydalı lipid düşürücü özelliklere sahip olabileceği olasılığını düşünen Endo ve ekibi tarafından HMG-KoA redüktaz inhibitörleri hızlıca araştırılmaya başlanmıştır (Hajar, 2011). Tavşan, maymun ve köpekte, kompaktinin plazma kolesterolünü düşürdüğü gösterilmiştir (Tsujiya vd., 1979). Prototip bileşik olan kompaktin, Sankyo firması tarafından geliştirilmiş ve heterozigot ailesel hiperkolesterolemisi olan hastaların plazmasındaki toplam ve LDL tipi kolesterol konsantrasyonlarının azaltılmasında oldukça etkili olduğu tespit edilmiştir (Mabuchi vd., 1981; Mabuchi vd., 1983). 1978'de Alberts, Chen ve Merck araştırma laboratuvarındaki arkadaşları, *Aspergillus terreus*'un fermantasyonu sonucunda oluşan güçlü bir HMG-KoA redüktaz inhibitörü bileşik keşfetmiş ve bileşiğe “mevinolin” adını vermiştir. Ancak bu bileşik daha sonra “lovastatin” olarak adlandırılmıştır (Alberts vd., 1980). Merck firması 1980'de sağlıklı gönüllülerde lovastatinin klinik çalışmalarına başlamış ve lovastatinin LDL tipi kolesterolü düşürmek için bariz bir yan etki göstermeden

etkili olduğu görülmüştür (Tobert vd., 1982). Bu arada, hayvanlarda gözlenen ciddi toksisitesi ile ilgili endişeler nedeniyle kompaktinin (mevastatin, ML-236B) klinik çalışmaları durdurulmuştur. Kompaktin ve lovastatinin molekül yapılarının benzerliğinden dolayı Merck, lovastatin ile ilgili klinik çalışmaları askıya alarak hayvanlarda ileri toksisite çalışmaları başlatmış ve lovastatin ile ilgili klinik çalışmalar da durdurulmuştur. Daha sonra Merck, küçük ölçekli klinik araştırmalar ile mevcut tedaviye dirençli ciddi heterozigot ailesel hiperkolesterolemisi (familial hypercholesterolemia, FH) olmaları nedeniyle seçilen hasta gruplarında lovastatinin etkili olup olmadığını 1982'de yeniden denemeye başlamıştır. Araştırmacılar LDL tipi kolesterolde dikkate değer düşüşler ve oldukça az yan etki saptamıştır (Bilheimervd., 1984; Illingworth vd., 1984). 1984 yılında yürütölen randomize, çift kör faz II-b plasebo-kontrollü çalışmalarda, lovastatinin heterozigot FH hastalarında ve ailesel olmayan hiperkolesterolemi hastalarında etkili olduğu bulunmuştur (Havel vd., 1987). Bu etki, lovastatinin LDL kolesterolünde kolestiramin ve probukole kıyasla daha çok azalmaya neden olduğu faz III çalışmalarda doğrulanmıştır ve yan etkiler oldukça hafif seviyede gözlenmiştir. Kasım 1986'da Merck FDA'ye başvuruda bulunarak 1987'de ruhsat almış ve lovastatin klinik kullanıma girmiştir. Lovastatin hiperkolesterolemi tedavisinde bir devrim yaratmış ve başlangıçta yıllık 1 milyar dolardan fazla satışı gerçekleştirilmiştir. Statinlerden 2009 yılında dünya çapında 35,3 milyar dolar gelir elde edilmiş ve bu nedenle lovastatin, tıp ve eczacılık camiasında büyük bir başarı öyküsü haline gelmiştir. Simvastatin ise klinik olarak kullanılan ikinci statin molekülüdür. Lovastatinden farklı olarak ek bir metil zinciri içeren simvastatin, 1988 yılında İsveç'te ve daha sonra dünya çapında ruhsatlanmıştır. Bunu 1991'de pravastatin, 1994'te fluvastatin, 1997'de atorvastatin, 1998'de serivastatin ve 2003'te rosuvastatinin keşfi izlemiştir (Şekil 2.7.). Lovastatin *Aspergillus terreus*'un fermentasyon ürünü bir doğal molekül olarak, simvastatine model teşkil etmiş ve lovastatinin yarı sentetik türevi olarak sentezlenmiştir. Pravastatin de doğal kökenli bir bileşik olan kompaktinden mikrobiyal biyotransformasyon yoluyla elde edilmektedir. Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ise tamamen sentetik bileşiklerdir (Hajar, 2011).



Şekil 2.6. Doğal ve yarı-sentetik statinlerin kimyasal yapısı



Şekil 2.7. Bazı sentetik statinlerin kimyasal yapısı

2.7. Doğal Kaynaklı Kolesterol Düşürücü Ekstreler ve Moleküller

Statinlerin genellikle iyi tolere edildiği kanıtlanmış olsa da, statinler yüksek dozlarda bazen hepatotoksisite, miyotoksisite ve rabdomiyoliz gibi yan etkilere sahiptir. Bu nedenle, yeni HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin keşfine halen büyük bir ihtiyaç vardır. Bu bağlamda, araştırmacılar doğal bileşikler arasından öncü (lead) molekülleri bulma hedefine yönlenmiştir (Gülcan vd., 2019). *Monascus purpureus* adlı mikrofungus tarafından fermentasyon ile elde edilen kırmızı pirinç maya ekstresi, steroller, izoflavonlar, tekli doymamış yağ asitleri ve lovastatin olarak da bilinen monakolin K gibi sekonder metabolitleri içermektedir. Kırmızı pirinç mayası aynı zamanda HMG-KoA redüktaz enzimini inhibe eden diğer monakolin türevlerini de ihtiva etmektedir (Gerards vd., 2015). İçeriğindeki monakolin K'nın aslında lovastatinle aynı bileşik olduğunun sonradan farkına varılmış olduğundan etki mekanizması da bilinmektedir. Bu bileşik de HMG-KoA redüktaz enzimini inhibe ederek vücuttaki kolesterolün düşürülmesini sağlamaktadır. 2016 yılında yapılan dislipidemili 905 Çinli hasta içeren randomize kontrollü çalışmada, kırmızı pirinç mayası (monakolin K) ve simvastatin kullanımı karşılaştırılmış ve sonuçların hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Ong ve Aziz, 2016). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (European Food Safety Authority, EFSA) kırmızı maya pirinci ürünlerinin farmakoterapötik etkilere neden olabileceğini beyan etmiş ve EFSA tarafından kırmızı maya pirinç tüketimiyle vücuda alınan monakolin K'nın en az 10 mg olması durumunda LDL tipi kolesterol seviyesini düzenlediği bildirilmiştir (Agostoni vd., 2011). FDA % 0,4'den fazla monakolin K (lovastatin) içeren kırmızı maya pirinci ekstresinin kolesterolü düşürebildiğini kabul ederken, ABD Utah Bölge Mahkemesi, önemli miktarda lovastatin içeren kırmızı pirinç mayası ürünlerinin gıda takviyeleri kategorisinden ilaç kategorisine alınması gerektiğine karar vermiştir (Santini ve Novellino, 2017). Kırmızı pirinç mayası üzerinde bu yöndeki tartışmalar halen devam etmektedir. Bir diğer bitkisel kökenli bileşik olan berberin, Çin'de yetişen *Coptis chinensis*'ten izole edilen ve *Berberis* gibi diğer bazı bitki cinslerinde de bulunan bir alkaloittir (Brusq vd., 2006). Etki mekanizması, hepatik LDL reseptör ekspresyonunun artırılması yoluyla hiperkolesterolemik hastalarda plazma kolesterolünü düşürülmesi şeklindedir. Yüksek toplam kolesterol ve yüksek LDL tipi kolesterole sahip ve statinleri iyi tolere edemeyen 80 yaşlı dislipidemik hastayı içeren çalışmada, berberin içeren nutrasötikleri düzenli şekilde tüketen hastaların kolesterol seviyelerinde ciddi bir düzelme görülmüştür (Santini ve Novellino, 2017). Lin ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada, bazı geleneksel Çin ilaçları

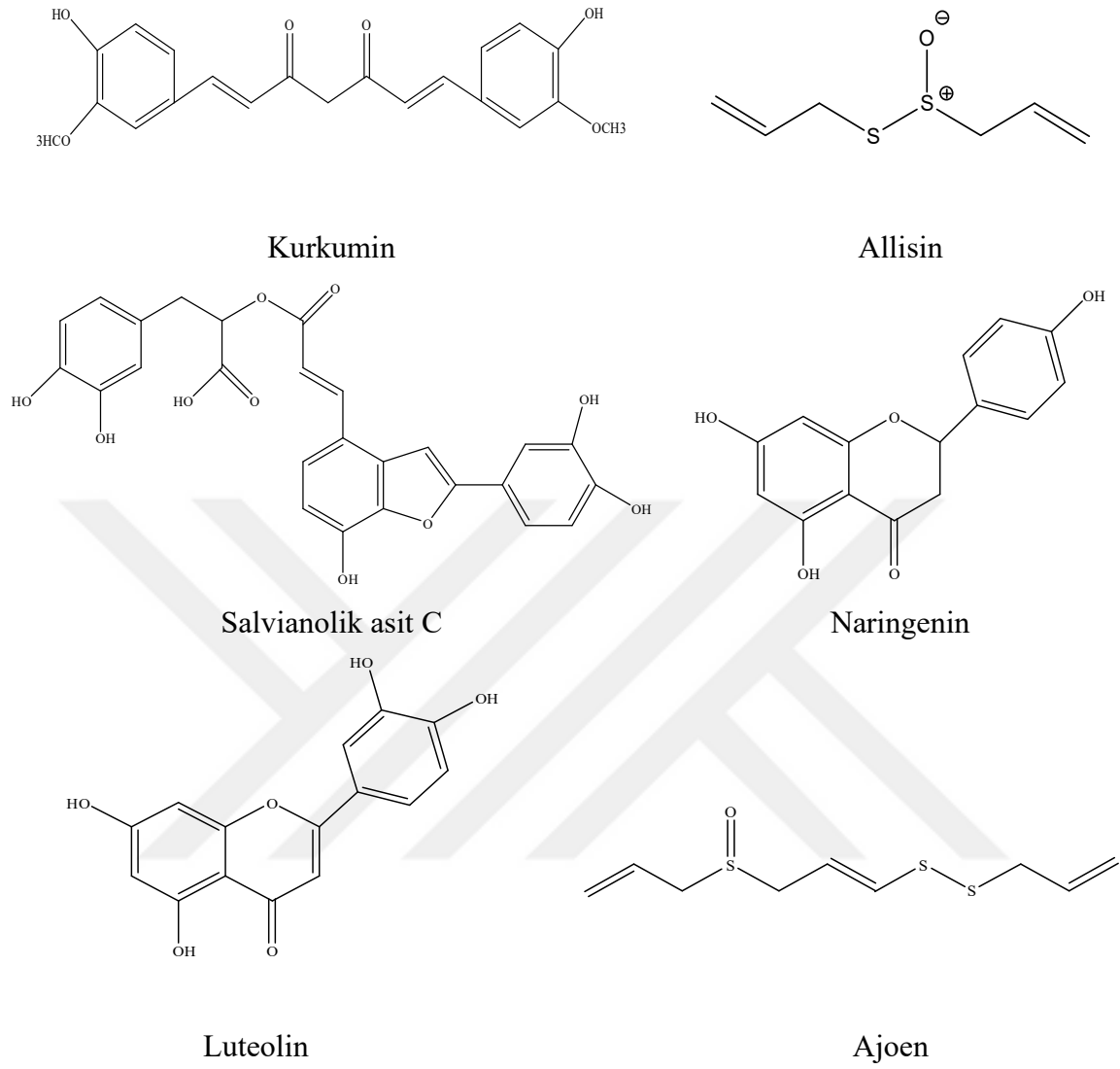
HMG-KoA redüktaz enzimini inhibe etme potansiyelleri açısından taranmış, kurkumin ve salvianolik asit C'nin güçlü inhibitörler olduğu bulunmuştur (Lin vd., 2015).

Bir diğer bitkisel kaynak olan sarımsak, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi dahil metabolik bozukluklarda kardiyovasküler sistem koruyucu etkileri yönünden kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Sarımsağın içinde bulunan alisin ve ajoen, HMG-KoA redüktazı güçlü şekilde inhibe eden bileşikler olarak aydınlatılmıştır (Gülcan vd., 2019). Bir başka çalışmada, *Garcinia dulcis*'de bulunan flavonoidlerden naringenin ve luteolin ile biflavonoid türevi morelloflavonun, HMG-KoA redüktaz inhibitörleri olduğu bildirilmiştir (Tuansulong vd., 2015). Bu bileşiklerin sırasıyla HMG-KoA ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) bağlanmasını kompetitif ve non-kompetitif bir şekilde önleyebildikleri gösterilmiştir. Ayrıca morelloflavonun, lipoprotein oksidasyonunu inhibe etme potansiyeline sahip olduğu da bildirilmiştir (Hutadilok-Towatana vd., 2007). Yaptığımız detaylı literatür araştırması sonucunda, tez materyalimizi teşkil eden *Salvia*, *Satureja*, *Origanum* ve *Nepeta* türleri üzerinde HMG-KoA redüktaz inhibitör potansiyellerine dair yapılmış çalışma sayısının çok az olduğu görülmüştür. *Salvia* türleri üzerinde ise ilgili enzime yönelik sadece iki çalışma mevcuttur. Bunlardan birisinde *S. miltiorrhiza* ve *Carthamus tinctoria*'dan oluşan geleneksel bir Çin ilacının dişi Apoe^{-/-} ve Ldlr^{-/-} tipi farelerde HMG-KoA redüktaz mRNA ekspresyonunu azalttığı tespit edilmiştir (Chen vd., 2014). Diğer çalışmada ise “chia” olarak bilinen *S. hispanica*'dan elde edilen protein fraksiyonunun HMG-KoA redüktazı inhibe ettiği bildirilmiştir (Coelho vd, 2018). Bu alandaki diğer doğal kaynaklar ve özellikleri Çizelge 2.16.'da yer almaktadır (Tantawy ve Temraz, 2018).

Çizelge 2.16. Doğal kaynaklı kolesterol düşürücüler ve özellikleri (Tantawy ve Temraz, 2018)

Doğal kaynak ve bileşikler	Etki mekanizması
Evodiamin (<i>Evodia rutaecarpa</i> 'dan elde edilen alkaloid)	Kolesterolün bağırsaktan emilimini engeller.
Asma çayı (Çin'de <i>Ampelopsis grossedentata</i> 'nın yapraklarından hazırlanan çay)	Serum kolesterol ve şeker düzeylerini düşürür.
Ekzopolisakkaritler (<i>Pleurotus eryngii</i> adlı mantar türünden elde edilir)	Güçlü antioksidan özelliği sayesinde serum lipit değerlerini düşürdüğü tespit edilmiştir.
Monakolinler	HMG-KoA redüktaz enzimini inhibe ederek vücuttaki LDL tipi kolesterol ve toplam kolesterolü düşürür.
Xuezhikang (Kırmızı pirinç mayasından elde edilen ekstre)	Hepatositlerdeki LDL reseptörlerini etkileyerek kolesterol metabolizmasına katkı sağlar.
β -Glukan	Safra asidi sentezini artırarak toplam kolesterol seviyesini düşürür.
<i>Solanum nigrum</i> ekstresi	Kandaki trigliserit ve kolesterol düzeylerini düşürür.
<i>Amygdalus mongolica</i> tohum yağı	Yağın zengin flavonoid ve vitamin E içeriğinden dolayı yüksek antioksidan aktivite gösterdiği, bu sebeple hiperlipidemili hastalarda trigliserit ve kolesterol düzeylerini düşürdüğü görülmüştür.
<i>Quercus acutissima</i> ekstresi	Vücut ağırlığını azaltarak lipit damlacıklarının ortalama boyutunu azalttığı görülmüştür.
<i>Artemisia vulgaris</i> ekstresi	HMG-KoA redüktaz enzimini inhibe ederek etki gösterir.
<i>Panicum miliaceum</i> ekstresi	Hepatik lipogenez ile ilgili genlerin ekspresyonunu azaltır.
Polifenoller	HMG-KoA redüktaz enzimini inhibe ederek LDL kolesterolü ve trigliseritleri düşürür.
Fitosteroller	Kolesterolün bağırsaktan emilimini azaltarak etki gösterirler.
Yulaf	Safra asitlerinin atılımını artırarak kolesterolü düşürür.
Soya fasülyesi (<i>Glycine max</i> , syn. <i>Soja hispida</i>)	Yağ dokusunda yağ asidi sentezini azaltarak kolesterol metabolizmasını dengeler.

Bunların dışında *Cynara scolymus*, *Zingiber officinale* ve *Crateagus* türleri gibi çeşitli bitkilerden hazırlanan ekstrelerle, hiperkolesterolemi hastalığıyla ilgili hem *in vivo* hem *in vitro* çalışmalar bildirilmiştir. Şekil 2.8.'de HMG-KoA redüktaz üzerinde inhibe edici potansiyele sahip olduğu bilinen bazı doğal bileşiklerin yapısı sunulmaktadır (Gülcan vd., 2019).



Şekil 2.8. HMG-KoA redüktaz enzimini inhibe eden bazı doğal bileşiklerin kimyasal yapısı



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Bitki materyalleri

Tez materyalleri olarak *Salvia*, *Origanum*, *Satureja* ve *Nepeta* cinslerine (Lamiaceae) ait 37 adet bitki taksonu örneği toplanmış olup, Çizelge 3.1.'de Latince isimleri, toplanma yerleri, toplanma tarihleri ve herbaryum numaraları yer almaktadır. Toplanan bitki örnekleri, Mehmet FIRAT ve Yeter YEŞİL tarafından teşhis edilmiştir.

Çizelge 3.1. Tez çalışmamızda kullanılan bitki materyallerinin herbaryum numaraları

No	Tür adları	Toplanma yeri	Toplanma tarihi	Herbaryum numaraları
1	<i>Salvia absconditiflora</i> Greuter & Burdet	Ağrı	2018	34038 (VANF)
2	<i>Salvia blepharochlaena</i> Hedge & Hub.Mor.	Nevşehir	2014	104340 (ISTE)
3	<i>Salvia ceratophylla</i> L.	Nevşehir	2014	104342 (ISTE)
4	<i>Salvia cerino-pruinosa</i> Rech var. <i>elazigensis</i> A. Kahraman, F. Celep & Dogan	Elazığ	2015	32539 (VANF)
5	<i>Salvia euphratica</i> Montbret & Aucher ex Benth.	Malatya	2018	34025 (VANF)
6	<i>Salvia hydrangea</i> DC. ex Benth.	Nevşehir	2014	117114 (ISTE)
7	<i>Salvia hypargeia</i> Fisch. & Mey.	Van	2015	31173 (VANF)
8	<i>Salvia kronenburgii</i> Rech.f	Van	2014	30650 (VANF)
9	<i>Salvia kurdica</i> Boiss. & Hohen. ex Benth.	Şırnak	2014	32614 (VANF)
10	<i>Salvia limbata</i> C.A.Mey.	Van	2014	30660 (VANF)
11	<i>Salvia macrochlamys</i> Boiss. & Kotschy ex Boiss.	Van	2014	30907 (VANF)
12	<i>Salvia montbretii</i> Benth.	Diyarbakır	2014	117147 (ISTE)
13	<i>Salvia multicaulis</i> Vahl.	Van	2014	30656 (VANF)
14	<i>Salvia pachystachys</i> Trautv.	Van	2015	30878 (VANF)
15	<i>Salvia palaestina</i> Benth.	Diyarbakır	2014	117146 (ISTE)
16	<i>Salvia pinnata</i> L.	Diyarbakır	2014	117149 (ISTE)
17	<i>Salvia poculata</i> Nabelek	Van	2014	30653 (VANF)
18	<i>Salvia pseudeuphratica</i> Rech.	Elazığ	2015	32584 (VANF)
19	<i>Salvia rosifolia</i> Sm.	Kars	2014	30695 (VANF)
20	<i>Salvia sclarea</i> L.	Van	2014	30921 (VANF)
21	<i>Salvia siirtica</i> Kahraman, Celep & Dog.	Hakkari	2014	30755 (VANF)
22	<i>Salvia spinosa</i> L.	Mardin	2016	30908 (VANF)
23	<i>Salvia staminea</i> Montbret & Aucher ex Benth.	Van	2014	31000 (VANF)
24	<i>Salvia suffruticosa</i> Montbr. & Auch.	Van	2014	30657 (VANF)
25	<i>Salvia syriaca</i> L.	Diyarbakır	2014	117145 (ISTE)
26	<i>Salvia trichoclada</i> Benth.	Van	2014	30658 (VANF)
27	<i>Salvia xanthocheila</i> Boiss. ex Benth.	Van	2014	30668 (VANF)
28	<i>Satureja avromanica</i> Maroofi	Şırnak	2016	33305 (VANF)
29	<i>Satureja boissieri</i> Hausskn. ex Boiss.	Şırnak	2016	33310 (VANF)
30	<i>Satureja hortensis</i> L.	Siirt	2016	32742 (VANF)
31	<i>Satureja macrantha</i> C. A. Mey.	Hakkari	2016	33303 (VANF)
32	<i>Origanum acutidens</i> (Hand.-Mazz.) Ietsw. (zemul)	Bitlis	2016	32792 (VANF)
33	<i>Origanum onites</i> L.	Şırnak	2016	32780 (VANF)
34	<i>Origanum vulgare</i> subsp. <i>gracile</i> L.	Van	2016	32771 (VANF)
35	<i>Origanum vulgare</i> subsp. <i>vulgare</i> L.	Bitlis	2016	32772 (VANF)
36	<i>Nepeta congesta</i> Fisch. & C.A. Mey. subsp. <i>cryptantha</i> (Boiss. & Hausskn.) Dirmenci & Yıldız	Van	2014	30661 (VANF)
37	<i>Nepeta heliotropifolia</i> Lam.	Van	2014	30654 (VANF)

3.1.2. Kullanılan cihazlar

Tez çalışmamızdaki enzim inhibisyon deneyleri ve izolasyon çalışmalarında kullanılan cihazlar ve markaları Çizelge 3.2.'de verilmiştir.

Çizelge 3.2. Deneylerde kullanılan cihazlar ve markaları

Cihaz	Marka
Kaba terazi	AND EJ-6100
Hassas terazi	Shimadzu ATX224
Rotavapor	Büchi L-100
Mikroplak okuyucu	Eon Biotek
Manyetik karıştırıcı	Mtops MS300HS
Çeker ocak	Hedlap EN 14175
Etüv	Elektro-mag M 6040 P
Gaz kromatografisi-kütle spektrumu (GC-MS)	Agilent 7890 A
Sıvı kromatografisi-kütle spektrumu-iyon tuzağı-uçuş zamanlı kütle spektrometre (LC-MS-IT-TOF)	Shimadzu 8040
Nükleer manyetik rezonans (NMR)	Agilent Premium Compact 600 MHz

3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler ve sarf malzemeler

Tez çalışmamız boyunca yapılan enzim inhibisyon deneyleri ve izolasyon çalışmalarında kullanılan madde, malzeme ve çözücüler ile temin edildikleri firmalar ve kodları Çizelge 3.3.'te verilmiştir.

Çizelge 3.3. Deneylerde kullanılan madde, malzeme ve çözücüler

Madde, malzeme ve çözücüler	Temin edildiği firma
Aseton	Sigma-Aldrich 24201
Atorvastatin	Sigma-Aldrich Y0001327
Sığır (bovine) serum albumini	Sigma-Aldrich 05470
Diklorometan	Sigma-Aldrich 24233
Dimetil sülfoksit (DMSO)	Merck K41067812
1,4-Ditiyotreitöl (DTT)	Roche 10197777001
Dipotasyum hidrojen fosfat	Merck A341801
Etilendiamintetraasetik asit (EDTA)	Sigma-Aldrich E9884
Etanol	Merck K39374127
HMG-KoA redüktaz	Sigma-Aldrich H7039
HMG Koenzim A	Sigma-Aldrich H6132
İnce tabaka kromatografisi (İTK) plağı	Merck 60 F ₂₅₄
Metanol	Merck I 785307
NADPH	Sigma-Aldrich N5130
n-Hekzan	Sigma-Aldrich 208752
Potasyum hidrojen fosfat	Merck 1.04873
Silika jel	Merck 1.07734

3.2. Yöntemler

3.2.1. Ekstrelerin hazırlanması

Tez çalışmamız için toplanan ve ön taramamızda yer alan Lamiaceae familyasına mensup bitki taksonlarına ait toprak üstü ve kök kısımları oda sıcaklığında gölgede kurutulmuş ve daha sonra toz edilerek tartılmıştır. Her bitki örneğinden 10 g tartılmış, 200 mL etanol (% 96) ilave edilerek ara sıra çalkalamak suretiyle oda sıcaklığında 3 gün maserasyona bırakılmıştır. Organik çözücü kısımları filtre kağıdından süzülüp alçak basınç altında 45°C’de rotavaporda yoğunlaştırılarak etanollü ham ekstreler elde edilmiştir. Elde edilen ekstreler tartılarak verimleri (a/a) hesaplanıp, aktivite, fraksiyonlama ve izolasyon çalışmalarımızda kullanılmak üzere +4°C’de muhafaza edilmiştir. Ekstrelerden hareketle yapılan ön taramamızda, HMG-KoA redüktaz inhibitör aktiviteleri tayin edilmiş ve *S. multicaulis* kök ekstresinin en yüksek inhibisyona sahip olduğu belirlenmiştir.

3.2.2. HMG-KoA redüktaz enzim inhibisyon deneyi

HMG-KoA redüktaz enzim inhibisyon deneyi, NADPH’ın HMG-KoA’ya bağımlı oksidasyon ürününün 37°C’de 340 nm’de spektrofotometrik olarak absorbansının ölçülmesi esasına dayanmaktadır (Tuansulong, 2009). Deney prosedüründe öncelikle mikropalak kuyucuklarına 10 µL test edilecek örnekler ilave edilir. Daha sonra EDTA (pH 7; 3,5 mmol/L), ditiyotretiol (10 mmol/L) ve sığır (bovine) serum albümin (0,1 g/L) çözeltisi içerecek şekilde hazırlanan potasyum fosfat tamponundan 10 µL ilave edilir. Akabinde final konsantrasyonu 4 U/mL olan 20 µL enzim solüsyonu ile 40 µL HMG-KoA (200 µM) solüsyonu ilave edilir ve 37°C’de 5 dakika inkübasyona bırakılır. En son 20 µL NADPH (100 µM) ilave edilerek, 340 nm’de ELISA mikropalak okuyucuda ölçülür (Resim 3.1.). Referans ilaç olarak atorvastatin, kontrol olarak ise DMSO kullanılmıştır. Ekstrelerin HMG-KoA redüktaz % inhibisyonları aşağıdaki denkleme göre hesaplanmıştır (Wang vd., 2015).

$$\% \text{ İnhibisyon} = [(A_0 - A_1) / A_0] \times 100$$

A_0 = Kontrolün absorbans değeri

A_1 = Örneğin absorbans değeri

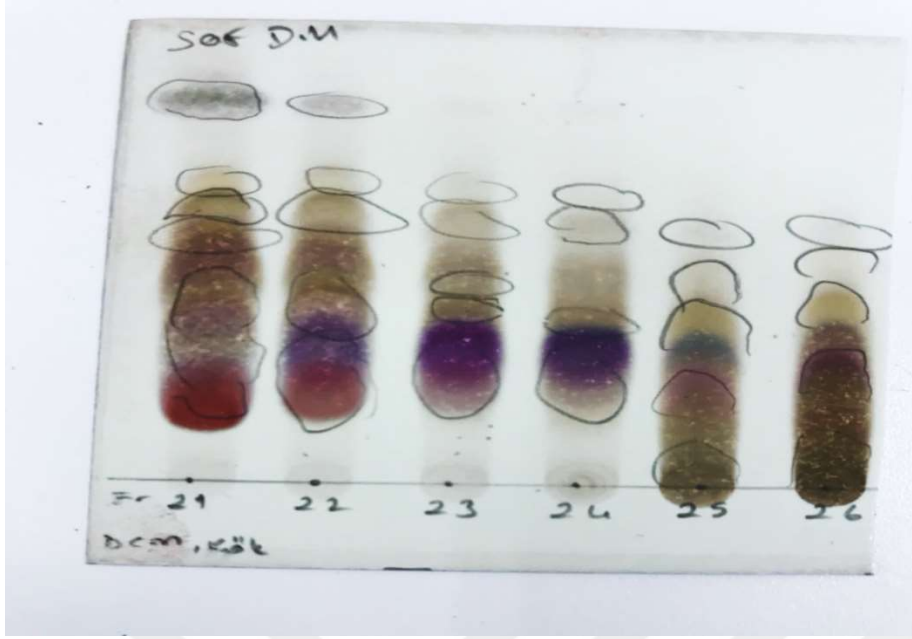


Resim 3.1. Enzim inhibisyon deneylerinde kullanılan ELISA mikropalak okuyucu

3.2.3. Fitokimyasal analizler

İnce tabaka kromatografisi (İTK)

Tez çalışmamızın birçok aşamasında kullanılan İTK için normal faz silika jel kaplı alüminyum plaklar kullanılmıştır. İTK aracılığı ile fraksiyonlar takip edilmiş, benzer olanlar birleştirilmiş, izole edilen bileşikler kontrol edilmiş, dolayısıyla izolasyon çalışmaları başlangıçtan son aşamaya kadar İTK'dan yararlanılarak takip edilmiştir. Plaka tatbik alt kenarından 1 cm yukarıya kapiler borular yardımıyla 1 cm aralıklarla yapılmıştır. Daha sonra plak çeşitli polaritede mobil fazlar kullanılarak İTK tankına bırakılıp, oda sıcaklığında sürüklenmesi sağlanmıştır. Lekeler UV 254 ve 366 nm dalga boylarında değerlendirilmiştir. Revelatör olarak serik sülfat kullanılmıştır. Revelatör püskürtüldükten sonra plaklar, 110°C'de birkaç dakika ısıtılarak meydana gelen lekeler incelenmiştir (Resim 3.2.).



Resim 3.2. Silika jel kolon kromatografisi ile elde edilen bazı fraksiyonların İTK profili

Kolon kromatografisi (KK) ile fraksiyonlama

HMG-KoA redüktaz inhibitör aktivite testinde *S. multicaulis*'in kök kısmının diklorometan (DKM)-aseton (1:1) ekstresinin en yüksek inhibitör aktiviteye sahip olması nedeniyle, ileri izolasyon çalışmalarımıza bu ekstre üzerinden devam edilmiştir. Bu amaçla aktif ekstre nin KK ile fraksiyonlama işlemine geçilmiştir. Adsorban olarak silika jel (70-230 mesh) kullanılmıştır. Ekstre den 6,31 g tartılarak 10-15 mL metanol ile çözülüp, 10 g silika jel ile karıştırılmış ve adsorbana tamamen emdirilerek kuru hale getirilmiştir. Kolonun alt kısmına cam pamuğu konulup, kolon 123 g silika jel ile doldurulmuştur ve daha sonra üzerine süzgeç kağıdı konulup, ekstre kuru halde tatbik edilmiştir. Ekstrenin üzerine tekrar süzgeç kağıdı konulup, non-polar çözücülerden başlanarak polaritenin artırılmasıyla gradient elüsyon sistemi uygulanmak suretiyle çözücü sistemleri tatbik edilmiştir (Resim 3.3.).

Kolona tatbik edilen ekstre üzerinden sırasıyla; %100 petrol eteri (PE) (2 × 500 mL), 90:10 PE:DKM (2 × 500 mL), 70:30 PE:DKM (2 × 500 mL), 50:50 PE:DKM (2 × 500 mL), 30:70 PE:DKM (2 × 500 mL), 50:50 PE:DKM (2 × 500 mL), 30:70 PE:DKM (5 × 200 mL), 10:90 PE:DKM (6 × 200 mL), % 100 DKM (5 × 200 mL), 90:10 DKM:aseton (7 × 200 mL), 70:30 DKM:aseton (8 × 100 mL), 50:50 DKM:aseton (5 × 200 mL), 30:70 DKM:aseton (3 × 200 mL), % 100 aseton (2 × 250 mL), 90:10 aseton:metanol (2 × 250 mL), 70:30 aseton:metanol (1 × 500 mL) ile elüe edilmiştir. KK sonucunda elde edilen 52 fraksiyon, İTK ile

değerlendirilmiş ve benzer bileşikleri içeren fraksiyonlar birleştirilmiş olup, toplam 15 adet ana fraksiyon elde edilmiştir. M harfi ile kodlanan fraksiyonların İTK profilleri değerlendirilerek, Çizelge 3.4.'de gösterilen şekilde birleştirilmiştir.

Çizelge 3.4. Silika jel KK ile elde edilen ve İTK profillerine göre birleştirilen fraksiyonlar

Fraksiyon Kodu	Birleştirilen Fraksiyonlar
M-1	Fr. 1-4
M-2	Fr. 5-6
M-3	Fr. 7-9
M-4	Fr. 10-13
M-5	Fr. 14
M-6	Fr. 15-17
M-7	Fr. 18-20
M-8	Fr. 21-22
M-9	Fr. 23-24
M-10	Fr. 25-26
M-11	Fr. 27-32
M-12	Fr. 33-35
M-13	Fr. 36-40
M-14	Fr. 41-48
M-15	Fr. 49-52

Fraksiyonlar birleştirildikten sonra tekrar enzim inhibisyon testi uygulanarak, % 50'nin üzerinde inhibitör aktivite gösteren fraksiyonlar belirlenmiştir. İnhibisyon değerleri birbirine yakın olan M-3, M-6, M-7, M-8 ile M-10 fraksiyonları seçilmiş ve daha ileri kromatografik çalışmalar bu fraksiyonlar üzerinden yürütülmüştür.



Resim 3.3. *S. multicaulis* kök DKM-aseton (1:1) ekstresine ait kolon kromatografisi

Sefadeks KK

Elde edilen fraksiyonlardan M-3, M-6 ve M-10 üzerinde preparatif İTK yöntemi kullanılarak izolasyona devam edilmiş; M-7 ve M-8 fraksiyonları ise Sefadeks kolona tatbik etmek suretiyle izolasyon çalışmalarına devam edilmiştir. Bu işlem için öncelikle 50 g Sefadeks (LH-20) tartılmış ve 24 saat boyunca metanol ile süspande edilerek sefadeksin şişmesi sağlanmıştır. Daha sonra çözücü üzerinde 1-1,5 mm kaldığında sıvı tatbik yapılmak suretiyle numune çözülüp tatbik edilmiştir. Belirtilen fraksiyonlar ayrı ayrı tatbik edildikten sonra ilk başlarda az miktarda çözücü, numune kolonda ilerlemeye başladıktan sonra PE, kloroform ve metanolden (7:4:1) oluşan çözücü karışımı kolona ilave edilip, fraksiyonlar toplanmaya başlanmıştır.

3.2.4. Nükleer manyetik rezonans (NMR) ile yapı tayin çalışmaları

İzole edilen bileşiklerin yapı tayinleri için gereken NMR spektrumları Çankırı Karatekin Üniversitesi Araştırma Merkezi'nden hizmet alımı yoluyla çekilmiştir. Analizlerde Agilent

marka 600 MHz'lik frekansta, 14.1 Tesla alan gücüne sahip Premium Compact NMR cihazı, çözücü olarak ise dötoro kloroform (CDCl_3) kullanılmıştır.

3.2.5. İzole edilen bileşiklerin GC-MS ile kütle spektrumlarının ölçülmesi

Analizler Agilent marka 7890A Model GC/FID (flame ionization detector) gaz kromatografisi ile birlikte Agilent marka 5977B model kütle spektrometresi (MS) cihazında gerçekleştirilmiştir (Resim 3.4.). Kromatografik ayırım apolar HP-5MS kolonu ($30 \text{ m} \times 0,25 \text{ mm} \times 0,25 \text{ } \mu\text{m}$ film kalınlığı) kullanılarak yapılmıştır. Taşıyıcı gaz olarak sabit akışta (1 mL/dk) helyum gazı uygulanmıştır. GC fırın sıcaklığı 150°C 'den başlanarak, 300°C 'ye 5°C/dk hızla çıkarılmış ve bu sıcaklıkta (300°C) 20 dk sabit tutulmuştur. Enjeksiyonlar seyreltilmemiş (splitless) modda yapılmıştır. Enjeksiyon hacmi $2,0 \text{ } \mu\text{L}$ olarak ayarlanmıştır. Enjeksiyon bloğu ve transfer hattı sıcaklıkları 300°C 'ye, elektron iyonizasyon-kütle spektrometresi (EI/MS) 70 eV iyonizasyon enerjisine ayarlanmıştır. İyon kaynağı sıcaklığı 230°C olarak uygulanmıştır. Kütle spektrometresi (MS) verileri tam tarama (full scan) modunda ve tarama aralığı m/z 100-600 atomik kütle birimi (amu) aralığına ayarlanarak elde edilmiştir. Bileşiklerin tanımlanması retansiyon zamanlarının ve kütle spektrumlarının, orijinal örneklerin retansiyon zamanları ve kütle spektrumları ile karşılaştırılması yoluyla yapılmıştır. Ayrıca bileşiklerin belirlenmesinde NIST ve Wiley GC-MS kütüphanelerinden faydalanılmıştır.



Resim 3.4. Kütle spektrumu çekilmesinde kullanılan GC-MS cihazı

3.2.6. Moleküler kenetlenme deneyleri

Elde edilen inhibitör etkili bileşiklerin HMG-KoA redüktaz enziminin aktif bölgesindeki amino asitlerle moleküler düzeydeki etkileşimini incelemek amacıyla *in silico* ortamda moleküler kenetlenme (molecular docking) deneyleri gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla protein veri bankasına (protein data bank, PDB) ait HMG-KoA redüktaz enzimi için kristal yapı olarak “2Q1L” nin PDB kimliği kullanılmıştır. Enzimin A ve B zincirleri xtal'dan alınarak, sistemin geri kalanı yerleştirme simülasyonlarına aktarılmıştır. Hidrojen atomları ve amino asitlerin eksik atomları Maestro protein hazırlama sihirbazı kullanılarak eklenmiştir. Böylece sistem protonlanarak ve zorlanmış alan (forcefield) yöntemi kullanılarak enerjisi en aza indirilmiştir. Moleküllerin çift boyutlu (2D) yapıları çizilmiş ve üç boyutlu (3D) uygunlukları yerleştirme simülasyonları için kullanılacak şekilde küçültülmüştür. Simülasyonlar için kullanılan yöntem, hem ligant hem de protein üzerindeki ağırlıktır. Yani ligant ile birlikte enzimin aktif bölgesinin etrafına yerleştirmenin her adımında, bir enerji döneminde en aza indirilmiş ve çıkış, farklı bağlayıcı enerji değerlerine sahip çoklu pozlar olmaktadır. Bu yöntemin arkasındaki fikir, bileşiklerin en düşük pozisyona ulaşması için uyarılmış yerleştirme kenetlenmesi uygulamaktır.



4. BULGULAR

4.1. Ekstre ve Fraksiyonların Verimine Ait Bulgular

4.1.1. Ekstrelerin verimleri

Tez çalışmamızda Lamiaceae familyasına ait bitki taksonlarından elde edilen 37 adet etanol ekstresinin toprak üstü ve kök karışık olmak üzere verimleri (a/a) Çizelge 4.1.'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Etanol ekstrelerinin % verimleri (a/a)

Ekstreler	% Verim (a/a)
<i>Salvia absconditiflora</i>	8,40
<i>Salvia blepharochlaena</i>	4,77
<i>Salvia ceratophylla</i>	5,11
<i>Salvia cerino-pruinosa</i> var. <i>elazigensis</i>	3,24
<i>Salvia euphratica</i>	3,48
<i>Salvia hydrangea</i>	3,01
<i>Salvia hypargeia</i>	1,17
<i>Salvia kronenburgii</i>	2,96
<i>Salvia kurdica</i>	10,08
<i>Salvia limbata</i>	7,32
<i>Salvia macrochlamys</i>	5,71
<i>Salvia montbretii</i>	3,53
<i>Salvia multicaulis</i>	2,48
<i>Salvia pachystachys</i>	2,51
<i>Salvia palaestina</i>	3,66
<i>Salvia pinnata</i>	2,45
<i>Salvia poculata</i>	4,21
<i>Salvia pseudeuphratica</i>	4,54
<i>Salvia rosifolia</i>	5,29
<i>Salvia sclarea</i>	2,60
<i>Salvia siirtica</i>	3,76
<i>Salvia spinosa</i>	4,27
<i>Salvia staminea</i>	4,08
<i>Salvia suffruticosa</i>	2,32
<i>Salvia syriaca</i>	3,08
<i>Salvia trichoclada</i>	3,95
<i>Salvia xanthocheila</i>	3,21
<i>Satureja avromanica</i>	2,37
<i>Satureja boissieri</i>	3,35
<i>Satureja hortensis</i>	2,81
<i>Satureja macrantha</i>	3,44
<i>Origanum acutidens</i>	3,63
<i>Origanum onites</i>	4,14
<i>Origanum vulgare</i> subsp. <i>gracile</i>	3,38
<i>Origanum vulgare</i> subsp. <i>vulgare</i>	4,66
<i>Nepeta congesta</i> subsp. <i>cryptantha</i>	4,23
<i>Nepeta heliotropifolia</i>	3,86

Çizelge 4.1.'de verilen 37 türün kullanıldığı HMG-KoA redüktaz enzim inhibisyon testi sonucunda en aktif olduğunu tespit ettiğimiz *Salvia multicaulis* seçilmiştir. *S. multicaulis* bitkisinin kök ve toprak üstü kısımları toplanarak toz edilip PE, DKM-aseton (1:1) ve etanol ekstreleri hazırlanmıştır. Etanol ekstresinin toprak üstü kısmının verimi (a/a) % 2,48, kök ise % 1,57'dir. DKM-aseton (1:1) ekstresinin toprak üstü kısmının verimi (a/a) % 2,65, kök % 1,71; PE ekstresinin topraküstü kısmının verimi % 1,70; kök ekstresinin verimi ise % 1,20 olarak hesaplanmıştır.

4.1.2. Fraksiyonların verimleri

Tez çalışmamızda yapılan enzim inhibisyon testi sonucunda *S. multicaulis*'in kök kısmının DKM-aseton (1:1) ekstresinin en yüksek inhibisyona sahip olduğu belirlenmiştir. AYF ve izolasyon çalışmalarına bu ekstre üzerinden devam edilmiş olup, toplam 15 adet ana fraksiyon elde edilmiştir. Çizelge 4.2.'de fraksiyonların miktarı ve verimleri (a/a) verilmiştir.

Çizelge 4.2. Birleştirilen fraksiyonların miktarları ve % verimleri (a/a)

Fraksiyon adı	Miktar (mg)	% Verim (a/a)
M-1: Fr. 1-4	115,9	1,83
M-2: Fr. 5-6	114,3	1,81
M-3: Fr. 7-9	160,4	2,54
M-4: Fr. 10-13	166,6	2,64
M-5: Fr. 14	1,40	0,02
M-6: Fr. 15-17	303,3	4,80
M-7: Fr. 18-20	207,2	3,28
M-8: Fr. 21-22	113,2	1,79
M-9: Fr. 23-24	53,7	0,85
M-10: Fr. 25-26	490,3	7,77
M-11: Fr. 27-32	1462	23,16
M-12: Fr. 33-35	694,0	10,99
M-13: Fr. 36-40	778,3	12,33
M-14: Fr. 41-48	537,8	8,52
M-15: Fr. 49-52	229,6	3,63

4.2. HMG-KoA Redüktaz Enzim İnhibisyonuna Ait Bulgular

4.2.1. Ekstrelerin HMG-KoA redüktaz enzim inhibisyonuna ait bulgular

Ön taramamızı oluşturan ve Çizelge 4.12'de verilen bitki taksonlarından hareketle elde edilen etanol ekstrelerinin, tarafımızdan kurulan ELISA mikropalak yöntemine dayalı deneysel protokolüne göre HMG-KoA redüktaz enzim inhibisyon aktiviteleri test edilmiştir.

Topraküstü ve kök karışık olan etanol ekstrelerine ait sonuçlar Çizelge 4.3.'de verilmiş olup, en yüksek inhibitör aktivite gösteren tür olan *S. multicaulis* (% 61,66 ± 1,52) daha fazla miktarda toplanmış ve kurutulmuştur.

Çizelge 4.3. Ekstrelerin enzim % inhibisyon ± S.S. sonuçları

Tür adı	HMG-KoA Enzim İnhibisyonu (% İnhibisyon ± S.S. ^a - 1000 µg/mL)
<i>Salvia absconditiflora</i>	.. ^b
<i>Salvia blepharochlaena</i>	55,21 ± 1,12
<i>Salvia ceratophylla</i>	-
<i>Salvia cerino-pruinosa</i> var. <i>elazigensis</i>	-
<i>Salvia euphratica</i>	-
<i>Salvia hydrangea</i>	-
<i>Salvia hypargeia</i>	32,13 ± 0,80
<i>Salvia kronenburgii</i>	-
<i>Salvia kurdica</i>	10,58 ± 0,06
<i>Salvia limbata</i>	-
<i>Salvia macrochlamys</i>	-
<i>Salvia montbretii</i>	-
<i>Salvia multicaulis</i>	61,66 ± 1,52
<i>Salvia pachystachys</i>	-
<i>Salvia palaestina</i>	3,12 ± 0,02
<i>Salvia pinnata</i>	9,81 ± 0,08
<i>Salvia poculata</i>	-
<i>Salvia pseudeuphratica</i>	-
<i>Salvia rosifolia</i>	5,97 ± 0,08
<i>Salvia sclarea</i>	-
<i>Salvia siirtica</i>	-
<i>Salvia spinosa</i>	-
<i>Salvia staminea</i>	-
<i>Salvia suffruticosa</i>	-
<i>Salvia syriaca</i>	1,91 ± 0,01
<i>Salvia trichoclada</i>	-
<i>Salvia xanthocheila</i>	-
<i>Satureja avromanica</i>	-
<i>Satureja boissieri</i>	-
<i>Satureja hortensis</i>	-
<i>Satureja macrantha</i>	-
<i>Origanum acutidens</i>	-
<i>Origanum onites</i>	1,05 ± 0,01
<i>Origanum vulgare</i> subsp. <i>gracile</i>	-
<i>Origanum vulgare</i> subsp. <i>vulgare</i>	-
<i>Nepeta congesta</i> subsp. <i>cryptantha</i>	-
<i>Nepeta heliotropifolia</i>	-
Atorvastatin (referans ilaç)	89,66 ± 0,12

^a Standart sapma (n= 3), ^b İnhibisyon gözlenmedi

Aktivite taramamızın sonuçları göz önüne alınarak, *S. multicaulis* bitkisinin toprak üstü ve kök kısımlarından hareketle farklı polaritede ekstraktlar hazırlanarak bunların arasından en aktif ekstreyi tespit etmek için tekrar HMG-KoA redüktaz enzim inhibisyon testi gerçekleştirilmiştir. PE kök ve toprak üstü kısımlarına ait ekstraktların inhibitör aktivite göstermediği tespit edilmiştir. Etanol ekstraktlarında ise kök ve toprak üstü kısımları birbirlerine yakın inhibisyon göstermiş olup, enzim inhibisyon sonuçları sırasıyla % 60,26 ve % 57,16 olarak bulunmuştur. Toprak üstü DKM-aseton (1:1) ekstresinin inhibisyon sonucu ise etanol ekstresinin sonuçlarına yakın olup (% 55,21), kök ekstresi ise % 71,97'lik inhibisyonla en yüksek aktiviteyi gösteren ekstre olarak tespit edilmiş olduğundan, izolasyon çalışmalarımıza kök DKM-aseton (1:1) ekstresi üzerinde devam edilmiştir.

4.2.2. Fraksiyonların HMG-KoA redüktaz enzim inhibisyonuna ait bulgular

Tez çalışmamızda yapılan AYF doğrultusunda en aktif inhibisyon sonucunu veren DKM-aseton (1:1) kök kısmının ekstresi üzerinden izolasyon çalışmalarımıza devam edilmiştir. Toplam 52 adet fraksiyon elde edilmiştir. Elde edilen fraksiyonlardan benzer fraksiyonlar birleştirilmiş ve toplam 15 adet alt fraksiyon elde edilmiştir. Bu fraksiyonlar tekrar enzim inhibisyon testine tabi tutulmuş, % inhibisyon $\pm$ S.S. sonuçları birbirine yakın olan 5 alt fraksiyon olan M-3, M-6, M-7, M-8 ve M-10 aktif fraksiyonlar olarak belirlenmiş ve ileri çalışmalarımız için seçilmiştir. Fraksiyonlara ait sonuçlar Çizelge 4.4.'te verilmektedir.

Çizelge 4.4. Fraksiyonlara ait enzim % inhibisyon $\pm$ S.S. sonuçları

Fraksiyon no	HMG-KoA Enzim İnhibisyonu (% İnhibisyon $\pm$ S.S. ^a - 1000 μ g/mL)
M-1: Fr. 1-4	- ^b
M-2: Fr. 5-6	16,30 $\pm$ 0,33
M-3: Fr. 7-9	50,17 $\pm$ 1,24
M-4: Fr. 10-13	3,50 $\pm$ 2,61
M-5: Fr. 14	15,22 $\pm$ 0,08
M-6: Fr. 15-17	54,81 $\pm$ 0,80
M-7: Fr. 18-20	52,83 $\pm$ 0,31
M-8: Fr. 21-22	57,39 $\pm$ 0,06
M-9: Fr. 23-24	32,12 $\pm$ 0,11
M-10: Fr. 25-26	56,45 $\pm$ 0,14
M-11: Fr. 27-32	29,66 $\pm$ 2,57
M-12: Fr. 33-35	28,20 $\pm$ 0,20
M-13: Fr. 36-40	-
M-14: Fr. 41-48	-
M-15: Fr. 49-52	-
Atorvastatin (referans ilaç)	91,06 $\pm$ 0,46

^a Standart sapma (n= 3), ^b İnhibisyon gözlenmedi

4.2.3. İzole edilen bileşiklerin enzim inhibisyonuna ait bulgular

AYF sonucu tespit edilen aktif fraksiyonlardan toplam 10 adet bileşik (birisi karışım olmak üzere) izole edilmiştir. İzole edilen ve yapıları tayin edilen bileşiklerin HMG-KoA redüktaz enzim inhibitör aktiviteleri test edilmiştir. Enzim inhibitör aktivite deneylerimizde de izole edilen bileşikler arasında en yüksek inhibisyonu SY-17 ve SY20 bileşikler göstermiştir. İzole edilen bileşiklerin % inhibisyon $\pm$ S.S. değerleri Çizelge 4.5.'te verilmektedir.

Çizelge 4.5. İzole edilen bileşiklerin % inhibisyon $\pm$ S.S. sonuçları

Bileşik kodu	Bileşik adı	HMG-KoA Enzim İnhibisyonu (% İnhibisyon $\pm$ S.S. ^a - 1000 μ g/mL)
SY1	6,7-Dehidroroyleanon	28,50 $\pm$ 0,13
SY4	12-Demetilmultikaulin	35,29 $\pm$ 0,05
SY8	Ferruginol	18,11 $\pm$ 0,10
SY10	12-Hidroksi-abieta-1, 3, 5(10), 8, 11, 13-hekzaen	2,26 $\pm$ 0,21
SY15	β -Sitosterol	12,52 $\pm$ 0,14
SY17	Horminon ve 7-asetoksi-horminon	76,26 $\pm$ 0,14 (IC ₅₀ = 52,3 $\pm$ 0,78 μ g/mL)
SY20	7-Asetoksihorminon	84,15 $\pm$ 0,10 (IC ₅₀ = 63,6 $\pm$ 1,21 μ g/mL)
SY21	Pisiferal	- ^b
SY29	Ursolik asit	43,32 $\pm$ 0,11
SY30	Oleanolik asit	25,00 $\pm$ 0,14
Atorvastatin (referans ilaç)		97,16 $\pm$ 0,01 (IC ₅₀ = 3,0 $\pm$ 0,36 μ g/mL)

^a Standart sapma (n: 3), ^b İnhibisyon gözlenmedi

Enzim inhibisyon testi sonuçlarına göre SY17 (horminon ile 7-asetoksihorminon karışımı) ve SY20 (7-asetoksihorminon) en aktif bileşikler olup, % 50'nin üzerinde inhibisyon göstermiştir. IC₅₀ değerleri SY17 için 52,3 $\pm$ 0,78 μ g/mL, SY20 için 63,6 $\pm$ 1,21 μ g/mL, referans ilaç olarak kullanılan atorvastatinin IC₅₀ değeri ise 3,0 $\pm$ 0,36 μ g/mL olarak hesaplanmıştır.

4.2.4. İzole edilen bileşiklerin yapı tayini

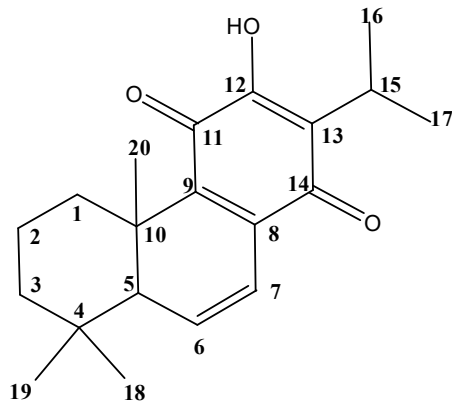
Tez çalışmamızda *S. multicaulis* bitkisinin kök kısımlarından hazırlanan DKM:aseton (1:1) ekstresine ait fraksiyonlar HMG-KoA redüktaz inhibitör aktivite testine tabi tutulmuş olup, aktif bulduğumuz fraksiyonlar daha ileri izolasyon çalışmalarımız için seçilmiştir. Aktif fraksiyonlar üzerinde yapılan izolasyon çalışmalarında toplam 10 adet bileşik (birisi karışım olmak üzere) izole edilmiş olup, bileşiklerin kimyasal yapısı çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. Yapı tayini çalışmaları sonucunda aydınlatılan bileşiklerin Türkçe ve İngilizce isimleri Çizelge 4.6.'da belirtilmiştir.

Çizelge 4.6. Yapısı aydınlatılan bileşiklerin Türkçe ve İngilizce isimleri

Bileşik	Türkçe	İngilizce
SY1	6,7-Dehidrooleanon	6,7-Dehydrooleanone
SY4	12-Demetilmultikaulin	12-Demethylmulticaulin
SY8	Ferruginol	Ferruginol
SY10	12-Hidroksi abieta-1, 3, 5(10), 8, 11, 13-hekzaen	12-Hydroxy abieta-1, 3, 5(10), 8, 11, 13-hexaene
SY15	β -Sitosterol	β -Sitosterol
SY17	Horminon & 7-asetoksihorminon karışımı	Horminone & 7-acetoxyhorminone
SY20	7-Asetoksihorminon	7-Acetoxyhorminone
SY21	Pisiferal	Pisiferal
SY29	Ursolik asit	Ursolic acid
SY30	Oleanolik asit	Oleanolic acid

SY1: 6,7-Dehidroroyleanon

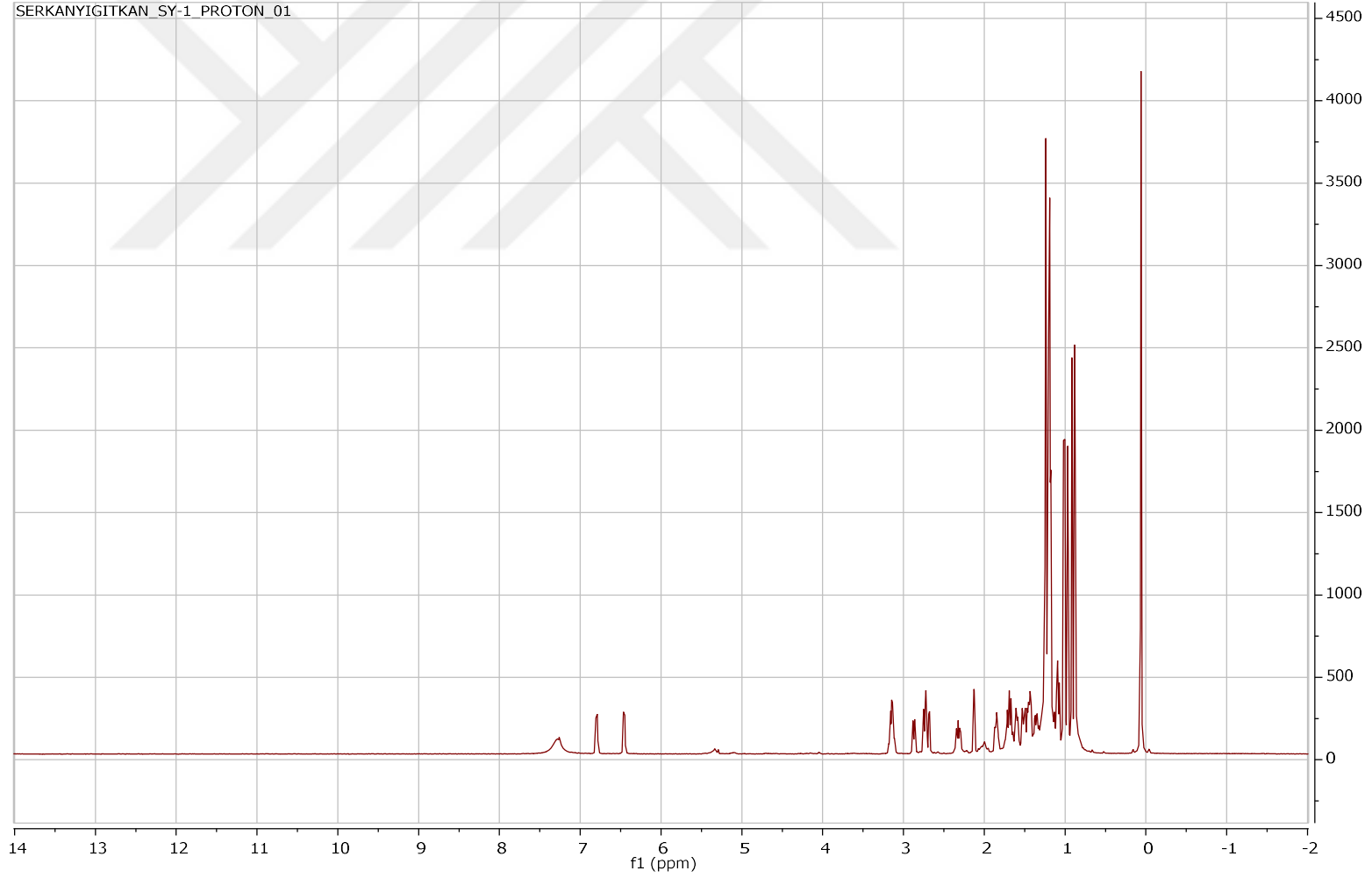
S. multicaulis'in kök kısmının DKM:aseton (1:1) ekstresine ait M-3 kodlu fraksiyondan preparatif İTK ile PE:DKM (1:1) çözücü sistemi kullanılarak turuncu renkli kristaller halinde izole edilmiştir (6 mg). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 ve 400 MHz) spektrumunda karakteristik olarak beş metil sinyali (0,97; 1,00; 1,02; 1,19 ve 1,20) izlenmiştir (Çizelge 4.7.). Bunlardan 1,20 ve 1,19 ppm'deki metil sinyallerinin 5,3 Hz'lik dubletler (d) halinde ve 3,15 ppm'de ise bir metin protonunun septet ($J= 20,7$; 6,9 Hz, H-15) halinde gözlenmesi; molekülün yapısında bir izopropil grubunun varlığını göstermiştir. Bu sinyaller bileşiğin abietan tipi bir diterpen olabileceğini düşündürmüştür. Herhangi bir aromatik proton sinyali gözlenmemesine rağmen, 7,28 ppm'deki geniş singlet (s) şeklindeki aromatik hidroksil grubunun varlığına işaret etmiştir. Karakteristik H-1 metilen pikleri 2,87 ppm'de d ($J= 13,2$ Hz) şeklinde gözlenmiştir. Bunlara ilaveten 6,46 (dd, $J= 9,6$ Hz) ve 6,80 ppm'deki (dd, $J= 9,7$ Hz) pikler molekülün yapısında bir çifte bağ olduğunu göstermiştir. Yapı tayininde çift dimensiyonlu teknikler olan HMQC (heteronuclear multiple quantum coherence) ve HMBC (heteronuclear multiple bond correlation) ile $^{13}\text{C-APT}$ (^{13}C -attached proton test) spektrumlarındaki etkileşmelerden de faydalanılmıştır. Kütle spektrumunda 314 $[\text{M}]^+$ piki görülmesi nedeniyle, bileşiğin kapalı formülünün $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$ olduğu sonucuna varılmıştır. Literatürde bulunan ilgili spektral değerlerle mukayese edildiğinde, NMR değerleri Çizelge 4.7.'de verilen bileşiğin 6,7-dehidroroyleanon olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.1.) (Kusumoto vd., 2009; Ertaş vd., 2018). Bileşiğe ait NMR ve kütle spektrumları Şekil 4.2.-4.7.'de verilmektedir.



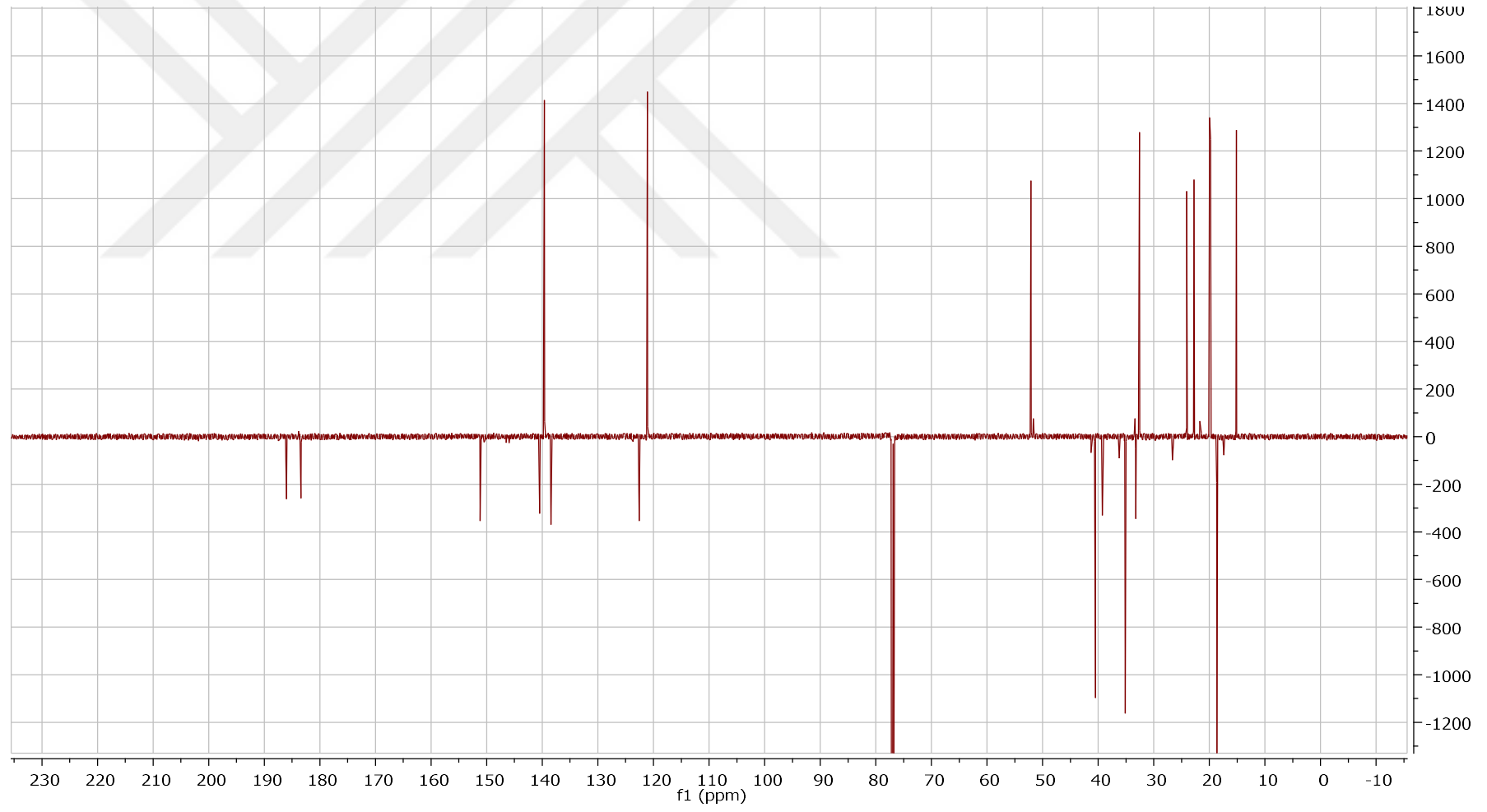
Şekil 4.1. 6,7-Dehidroroyleanon [$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (MA: 314,4)]

Çizelge 4.7. 6,7-Dehidroroyleanon bileşiğine ait NMR değerleri

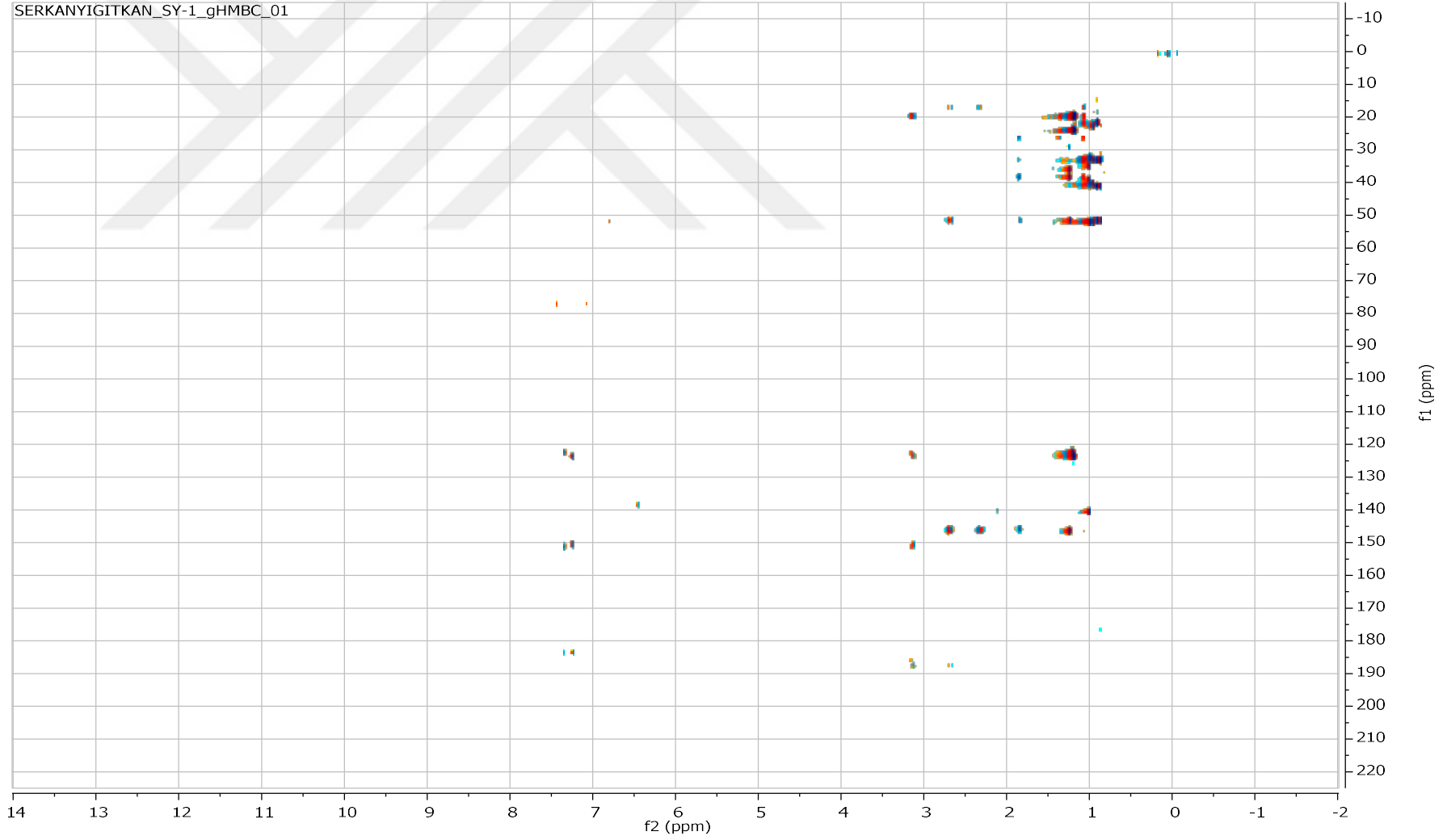
Pozisyon	¹³ C-NMR	¹ H-NMR
1	35,12	2,87 d ($J= 13,2$ Hz)
2	18,66	-
3	40,49	-
4	33,42	-
5	52,07	2,13 s
6	121,07	6,46 dd ($J= 9,6$ Hz)
7	139,64	6,80 dd ($J= 9,7$ Hz)
8	138,43	-
9	140,47	-
10	39,22	-
11	187,51	-
12	150,51	-
13	123,64	-
14	183,41	-
15	24,06	3,15 dt ($J= 20,7$ ve $6,9$ Hz)
16	19,80	1,19 d ($J= 5,3$ Hz)
17	20,00	1,20 d ($J= 5,3$ Hz)
18	32,59	0,97 s
19	22,80	1,00 s
20	15,16	1,02 s
12-OH		7,28 s



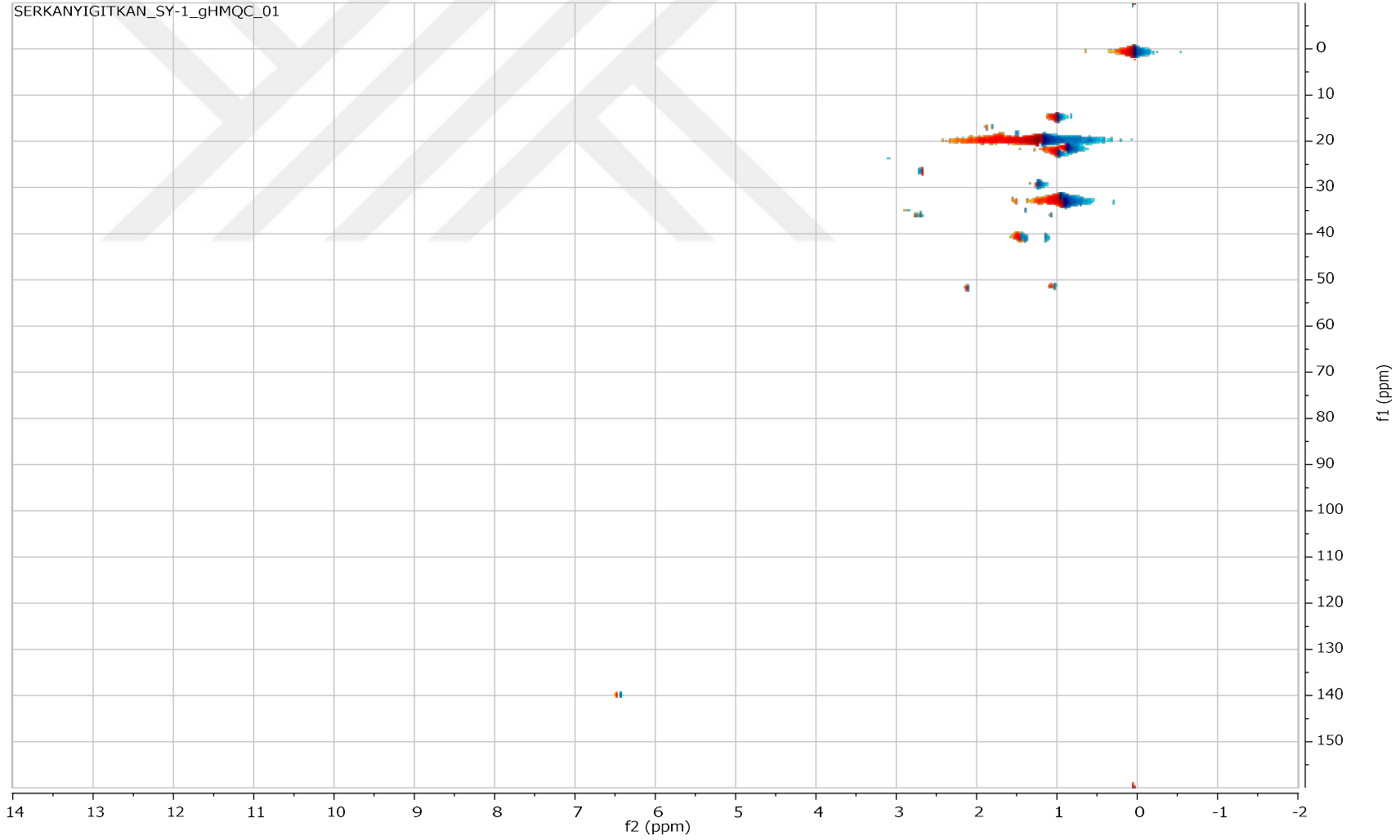
Şekil 4.2. 6,7-Dehidroroyleanon bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



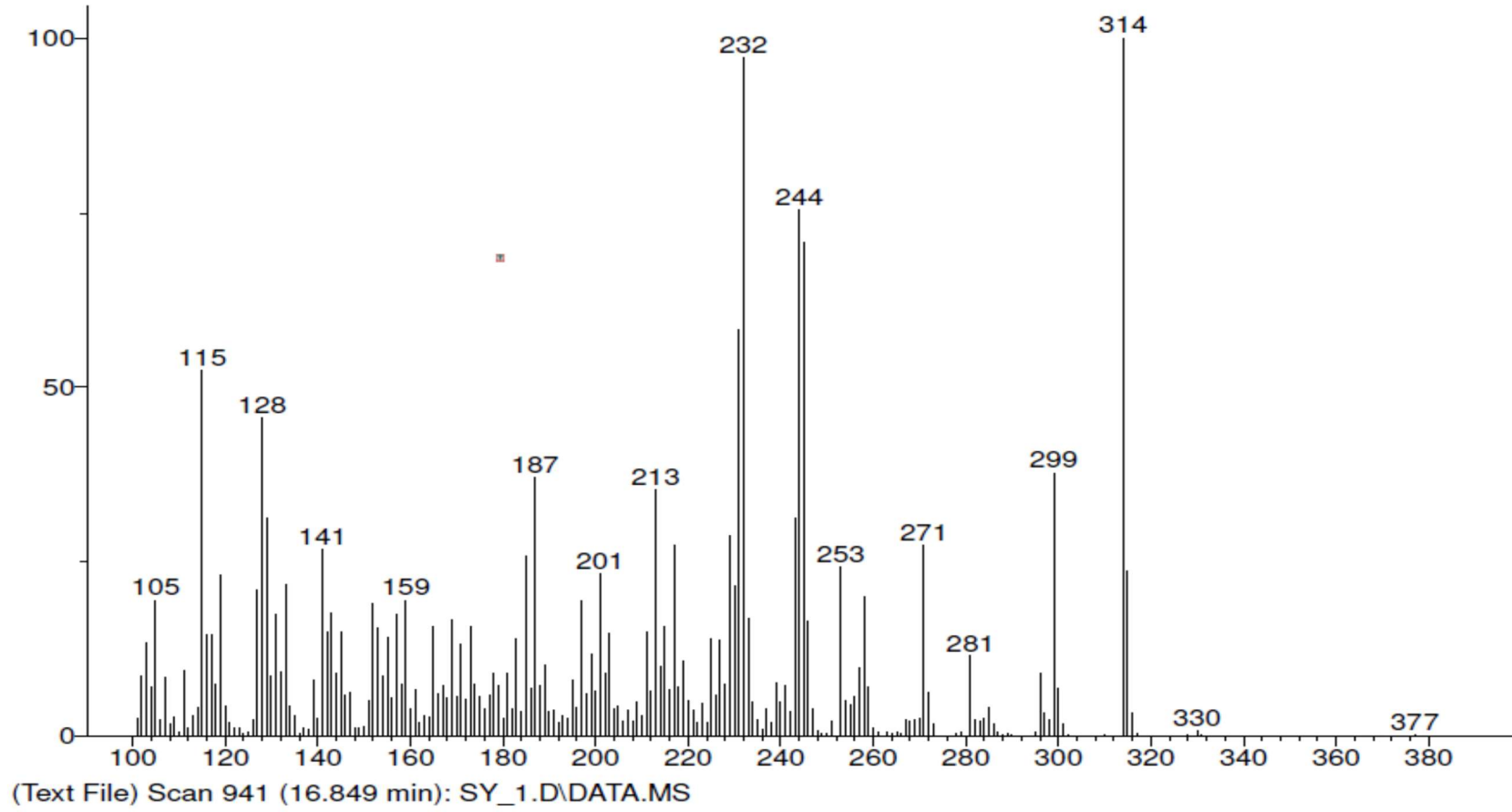
Şekil 4.3. 6,7-Dehidroroyleanon bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu



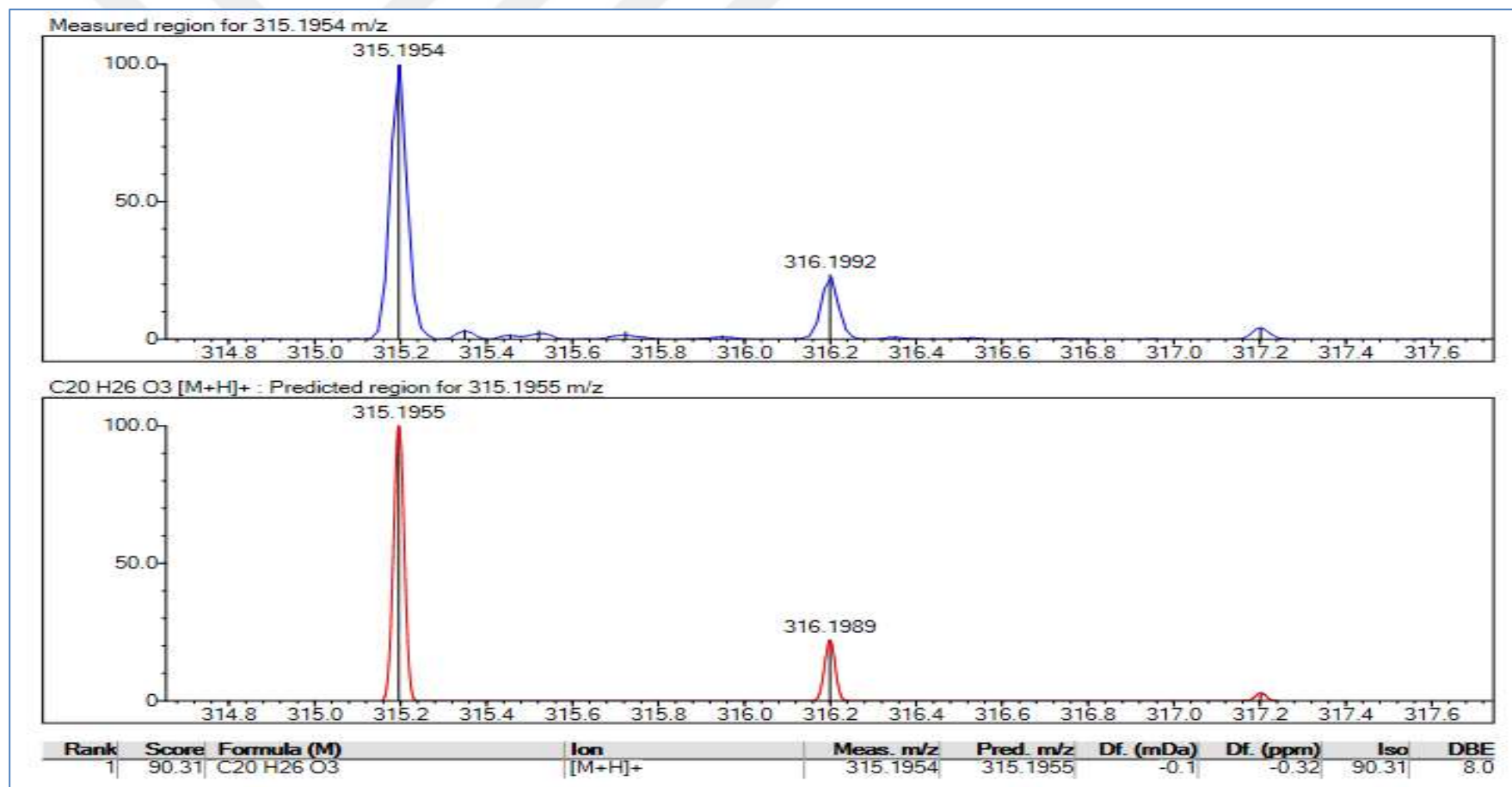
Şekil 4.4. 6,7-Dehidroroleanon bileşiğinin HMBC spektrumu



Şekil 4.5. 6,7-Dehidroroleanon bileşiğinin HMQC spektrumu



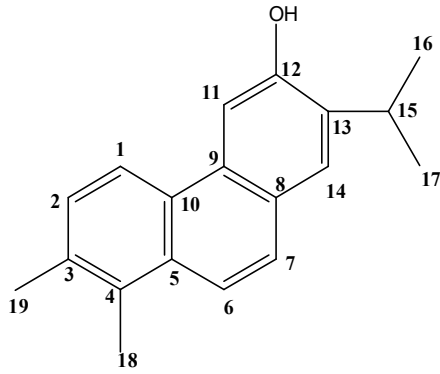
Şekil 4.6. 6,7-Dehidroroyleanon bileşiğinin kütle spektrumu



Şekil 4.7. 6,7- Dehidroroyleanon bileşiğinin LC-MS-IT-TOF kromatogramı

SY4: 12-Demetilmultikaulin

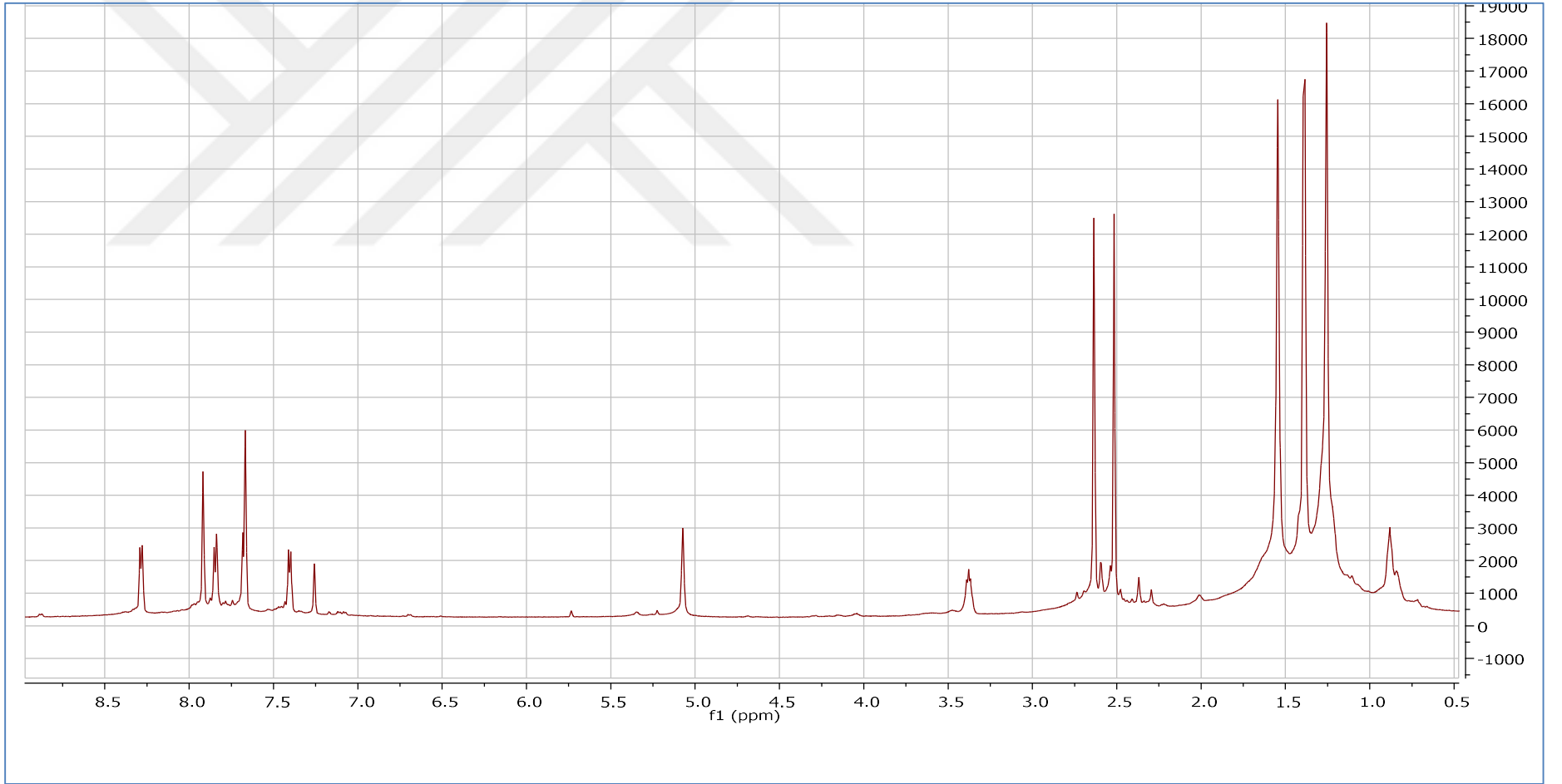
S. multicaulis'in kök kısmının DKM:aseton (1:1) ekstresine ait M-3 kodlu fraksiyondan preparatif İTK ile PE:DKM (1:1) çözücü sistemi kullanılarak, açık turuncu kristaller halinde izole edilmiştir (8 mg). $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 8,27-7,42 ppm'de 6 adet aromatik proton, 2,62 s (3H), 2,52 s (3H), 1,40 ve 1,30 d ($J= 3,9$ Hz, 6H) 4 metil grubu olduğu gözlenmiştir. 3,39 ppm'de ($J= 6,3$ Hz) septet olarak izlenen proton yarılmasından da görüleceği üzere; yapıda bir izopropil yapısının olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca δ 5,07 ppm'de brs (broad singlet) tipinde hidroksil protonu görülmüştür. $^1\text{H-NMR}$ spektrumu tek başına değerlendirildiğinde; molekülün 4 adet metil grubu, 1 adet OH grubu ile 6 aromatik proton içeren flavon veya fenantren yapısına sahip olabileceği kanısına varılmıştır (Şekil 4.9.). Yapı tayininde $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ile $^{13}\text{C-APT}$ spektrumları birlikte değerlendirildiğinde; molekülün yapısında 4 adet metil, 7 adet metin ile 8 adet kuaterner karbon varlığı saptanmıştır (Şekil 4.9. ve 4.10.). Ayrıca kütle spektrumunda görülen 264 $[\text{M}]^+$ piki sonucunda, molekülün kapalı formülü $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}$ olarak belirlenmiştir. Literatürdeki ilgili spektral değerlerle mukayese edildiğinde; NMR değerleri Çizelge 4.8.'de NMR değerleri verilen bileşiğin daha önce *Salvia* türlerinden izole edilen 12-demetilmultikaulin olduğu sonucuna varılmıştır (Şekil 4.8.) (Ulubelen vd., 1997; Topçu vd., 2007; Ertaş vd., 2018). Bileşiğe ait kütle spektrumu ise Şekil 4.11. ve 4.12'de verilmiştir.



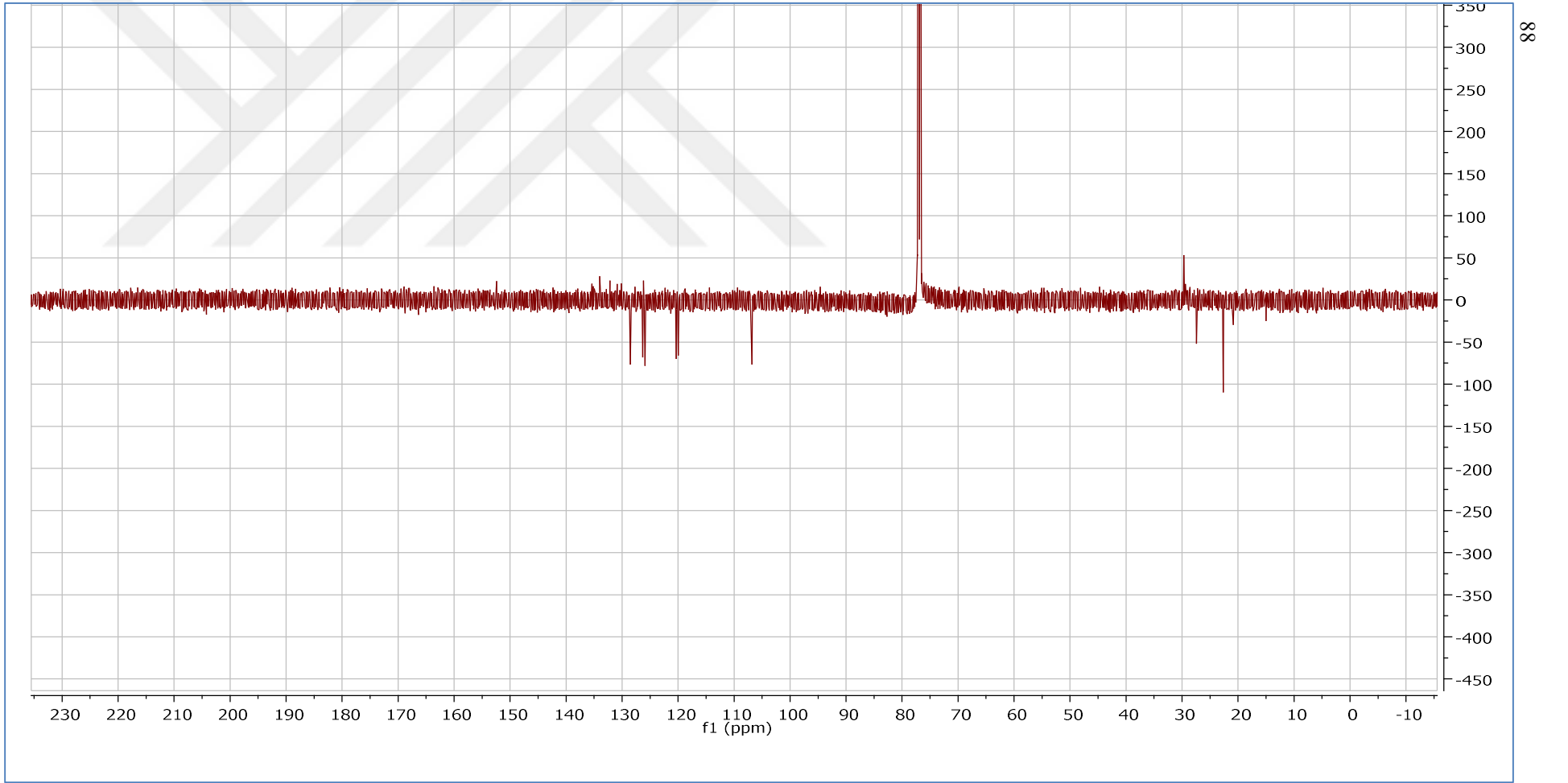
Şekil 4.8. 12-Demetilmultikaulin [$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}$ (MA: 264,4)]

Çizelge 4.8. 12-Demetilmultikaulin bileşiğine ait NMR değerleri

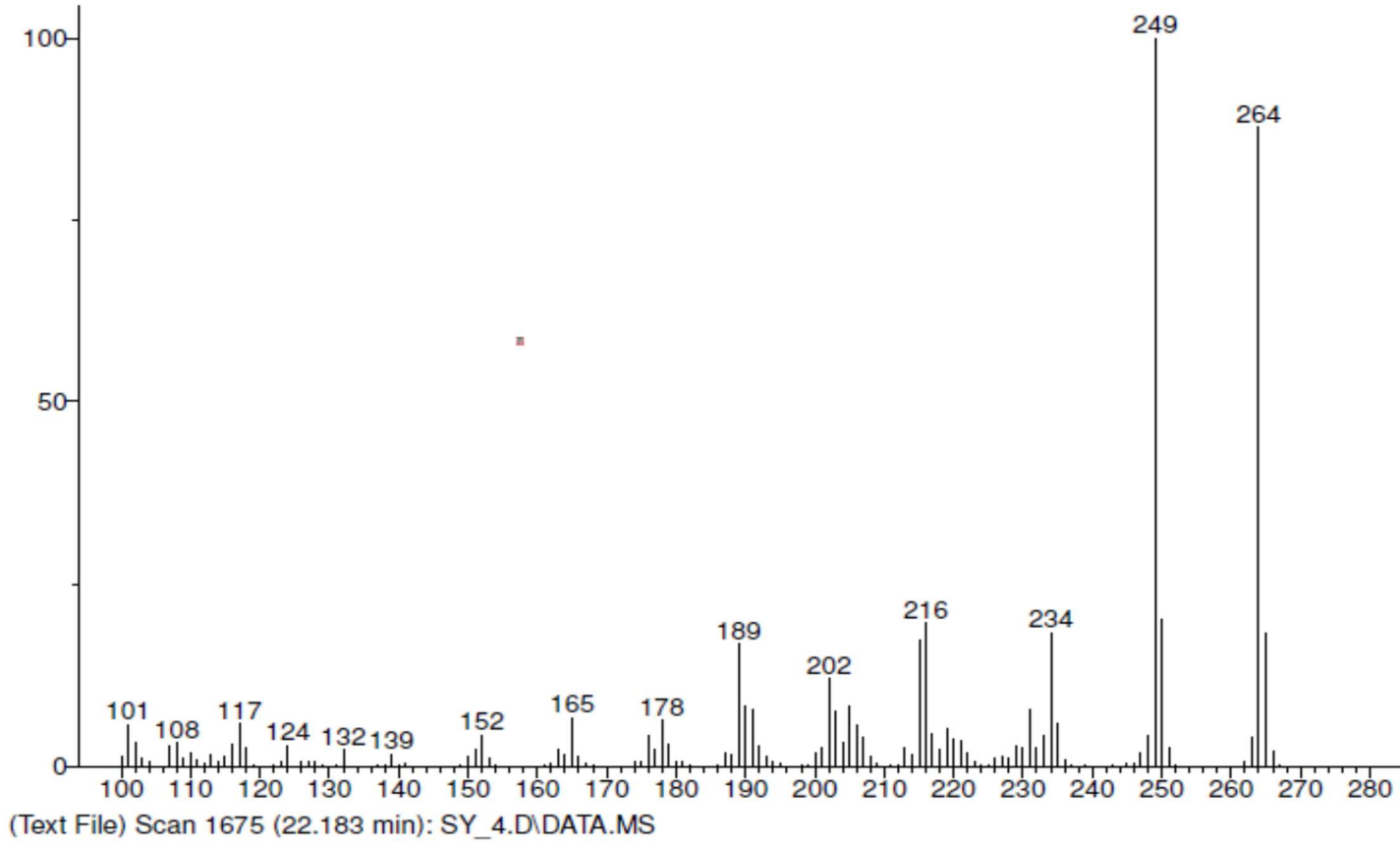
Pozisyon	¹³ C-NMR	¹ H-NMR
1	120,00	8,27 d ($J= 8,0$ Hz)
2	128,56	7,42 d ($J= 7,9$ Hz)
3	134,00	-
4	132,20	-
5	134,90	-
6	120,35	7,85 d ($J= 8,9$ Hz)
7	126,34	7,68 d ($J= 8,5$ Hz)
8	126,16	-
9	130,88	-
10	130,12	-
11	106,78	7,91 s
12	152,41	-
13	135,45	-
14	125,91	7,67 s
15	27,41	3,39 sept ($J= 6,3$ Hz)
16	20,87	1,40 d ($J= 3,9$ Hz)
17	15,06	1,30 d ($J= 3,9$ Hz)
18	22,67	2,62 s
19	22,68	2,52 s
-OH	-	5,07 brs



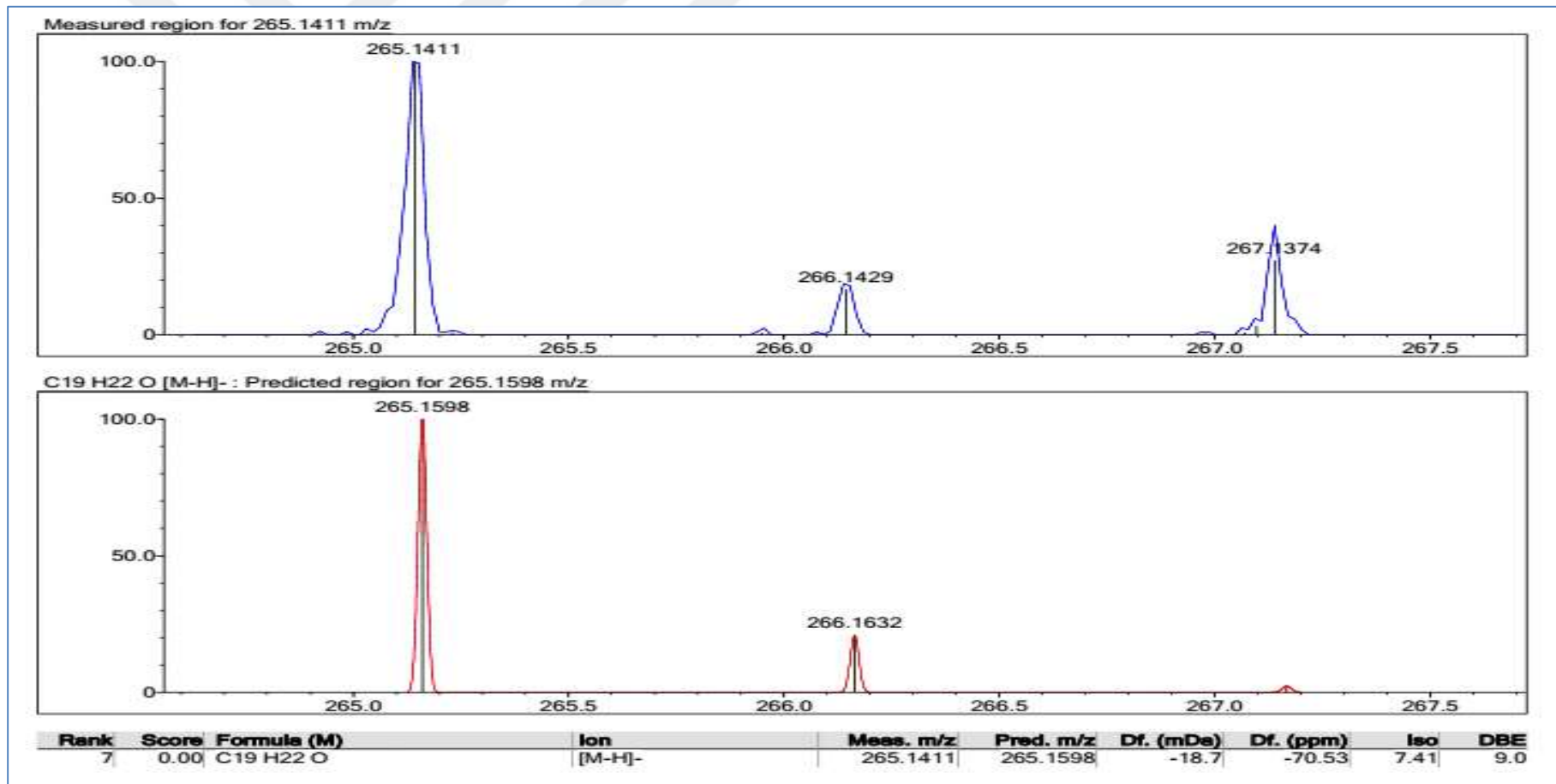
Şekil 4.9. 12-Demetilmultikaulin bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.10. 12-Demetilmultikaulin bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu



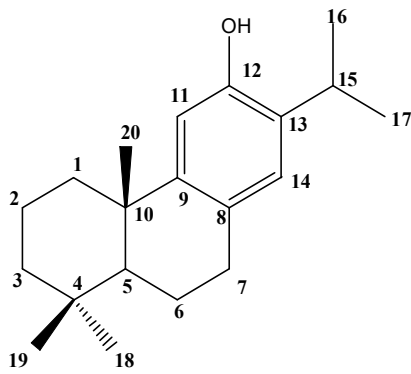
Şekil 4.11. 12-Demetilmultikaulin bileşiğinin kütle spektrumu



Şekil 4.12. 12-Demetilmultikaulin bileşiğinin LC-MS-IT-TOF kromatogramı

SY-8: Ferruginol

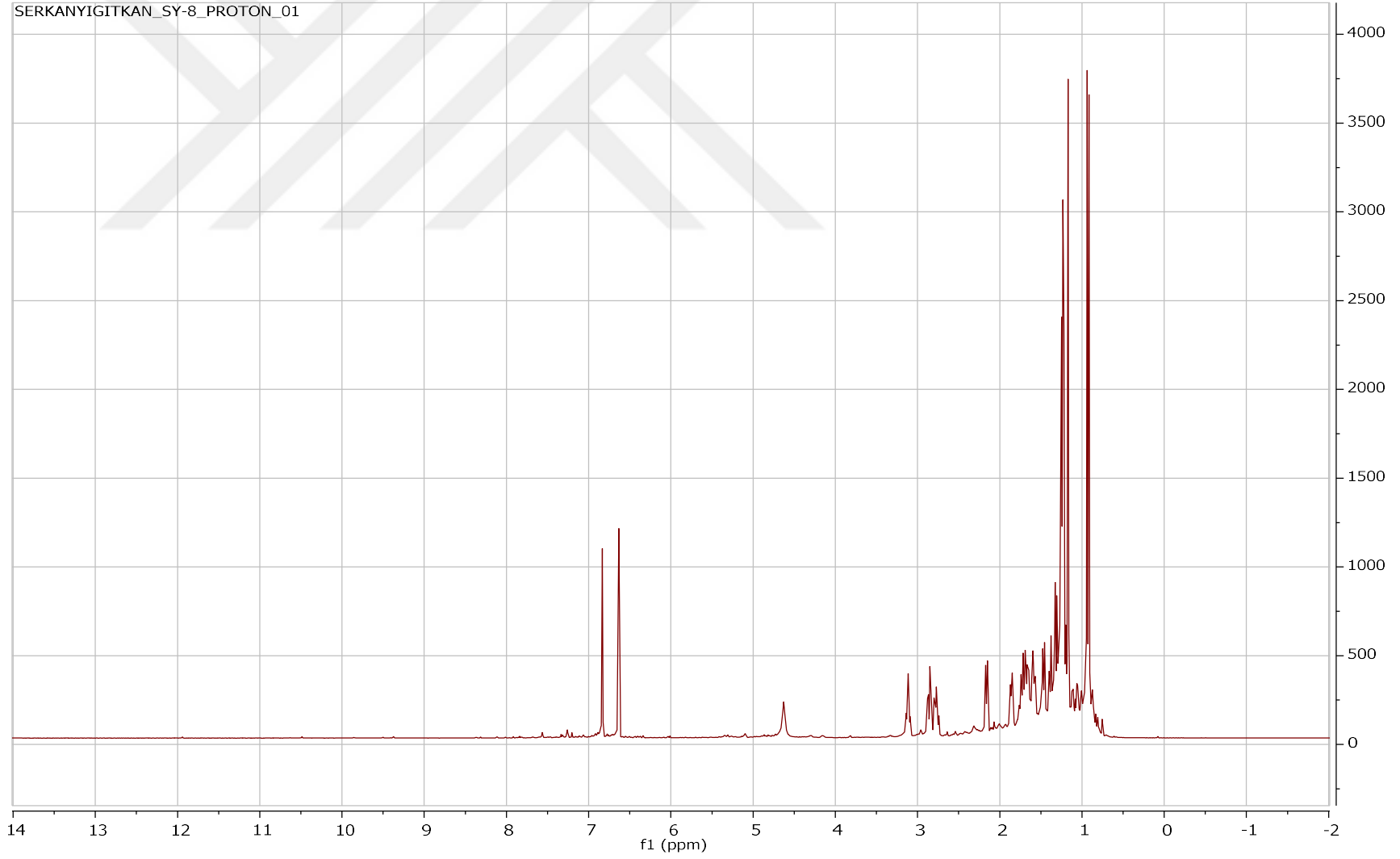
S. multicaulis'in kök kısmının DKM:aseton (1:1) ekstresine ait M-3 kodlu fraksiyondan preparatif İTK ile PE:DKM (1:2) çözücü sistemi kullanılarak beyaz kristal halinde izole edilmiştir (12 mg). $^1\text{H-NMR}$ spektrumda (CDCl_3 , 600 MHz) üç metil sinyali sırasıyla 0,91; 0,93 ve 1,17 ppm'de singletler ve sırasıyla 1,23 ve 1,25 ppm'de iki metil sinyali dubletler şeklinde gözlenmiştir (Çizelge 4.9.). İki dublet metil protonlarına ilişkin sinyaller birbirine benzer rezonansa olduklarından triplet halinde gözlenmiştir. Spektrumda 3,12 ppm'de görülen metil sinyalinin bahsi geçen iki metil dubleti ile yaptığı etkileşim sonucu septet halinde görülmesiyle bir izopropil grubunun varlığı tespit edilmiştir. 6,63 ve 6,84 ppm'de görülen singlet sinyalleri molekülde aromatik yapının olduğu ihtimalini güçlendirmiştir. $^1\text{H-NMR}$ 'da 2,86 ppm'de görülen ddd ($J = 16,1$; 8,8 ve 8,1 Hz) ve 2,77 ppm'deki multiplet benzilik metilen (CH_2-7) proton çifti olduğunu göstermiştir. GC-MS ile alınan kütle spektrumunda 286 olan $[\text{M}]^+$ moleküler iyon piki bizi $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$ kapalı formülüne ulaştırmıştır. Yapı tayininde HMQC ve HMBC ile $^{13}\text{C-APT}$ spektrumları da dahil tüm spektral verileri değerlendirip literatür verileri ile kıyasladığımızda; bileşiğin *Salvia* türlerinde yaygın olarak bulunan abietan tipi bir diterpen olan ferruginol (Şekil 4.13.) olduğu tespit edilmiştir (Ulubelen vd., 1991; Ertaş vd., 2018). Bileşiğe ait NMR ve kütle spektrumları Şekil 4.14.-4.19.'da verilmiştir.



Şekil 4.13. Ferruginol [$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$ (MA: 286,5)]

Çizelge 4.9. Ferruginol bileşiğine ait NMR değerleri

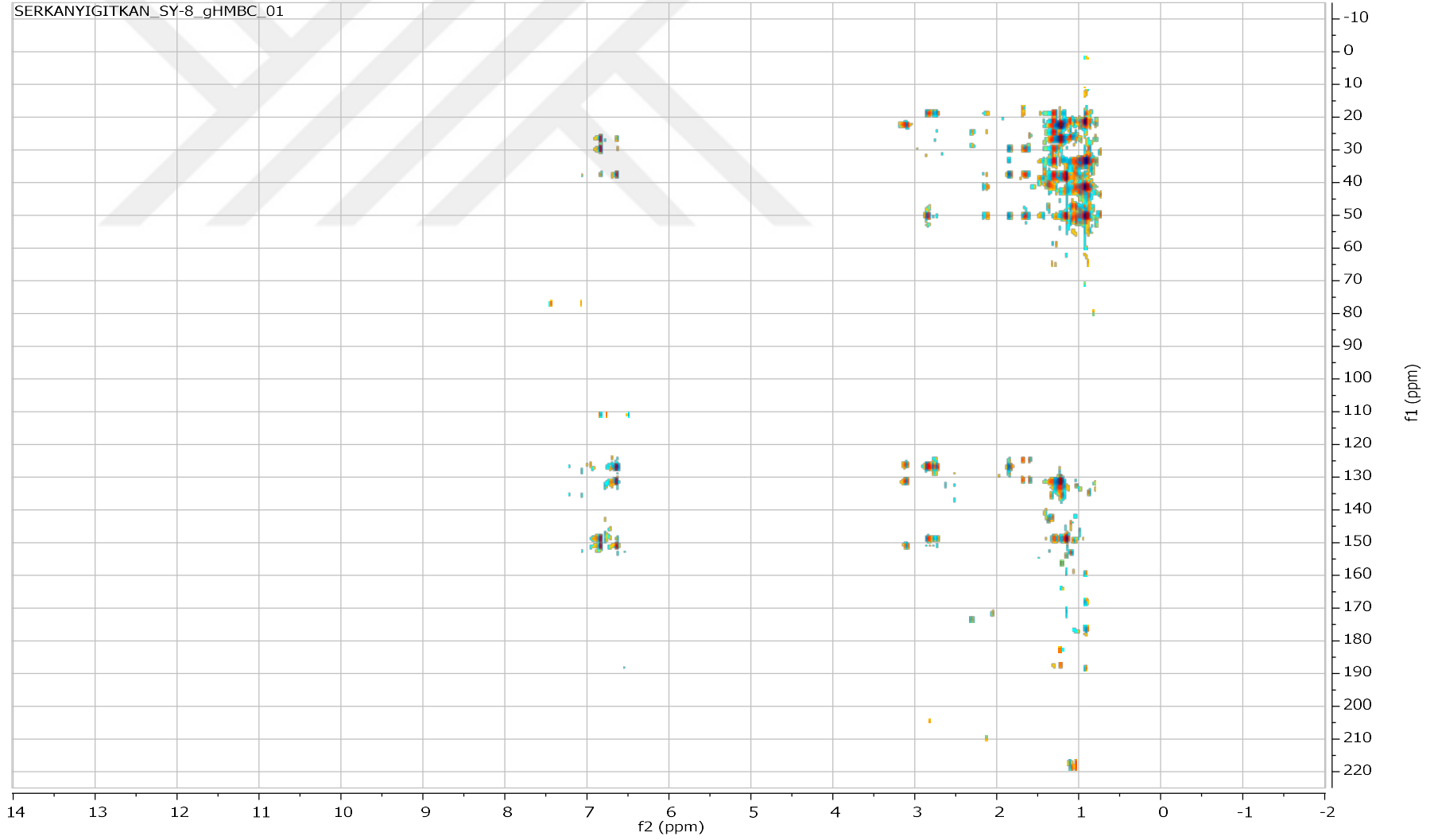
Pozisyon	¹³ C-NMR	¹ H-NMR
1	38,96	2,16 dt (13; 4,0; $J= 1,0$ Hz)
2	19,30	1,73 ddd (13,7; 6,5; $J= 3,0$ Hz)
3	41,65	1,47 ddd (12,46; 3,5; $J= -$ Hz)
4	33,31	-
5	50,31	1,33 dd (12,5; $J= -$ Hz)
6	19,10	1,85 ddd (17,0; 6,0; 3,5 Hz)
7	29,76	2,86 ddd (16,1; 8,8; $J= 8,1$ Hz)
8	127,23	-
9	148,61	-
10	37,40	-
11	126,60	6,84 s
12	150,65	-
13	129,50	-
14	110,94	6,63 s
15	26,87	3,12 septet ($J= 6,74$ Hz)
16	33,31	1,25 d ($J= 8,6$ Hz)
17	21,62	1,23 d ($J= 8,3$ Hz)
18	22,76	0,93 s
19	22,56	0,91 s
20	24,80	1,17 s
12-OH	-	4,60 s



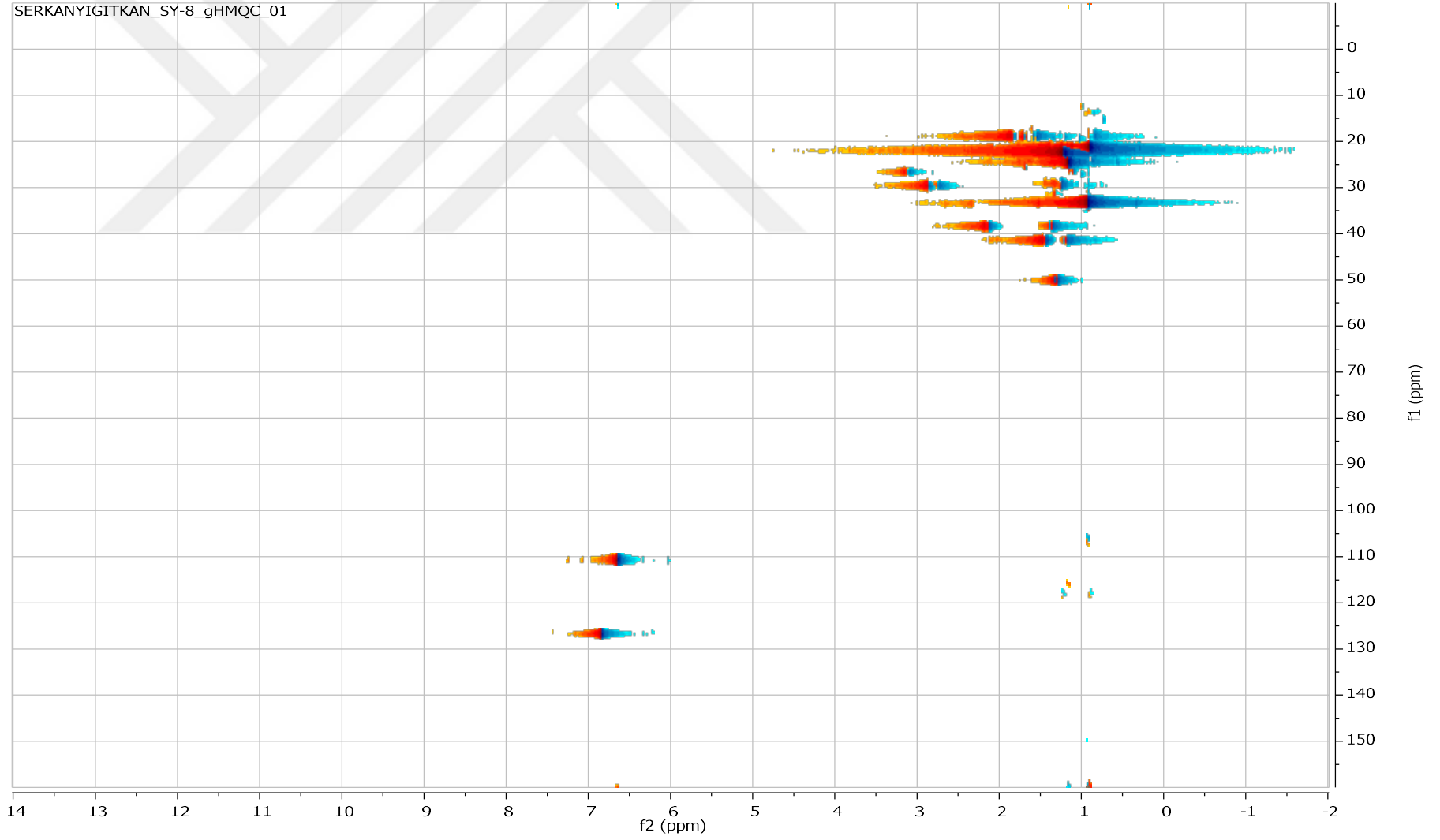
Şekil 4.14. Ferruginol bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



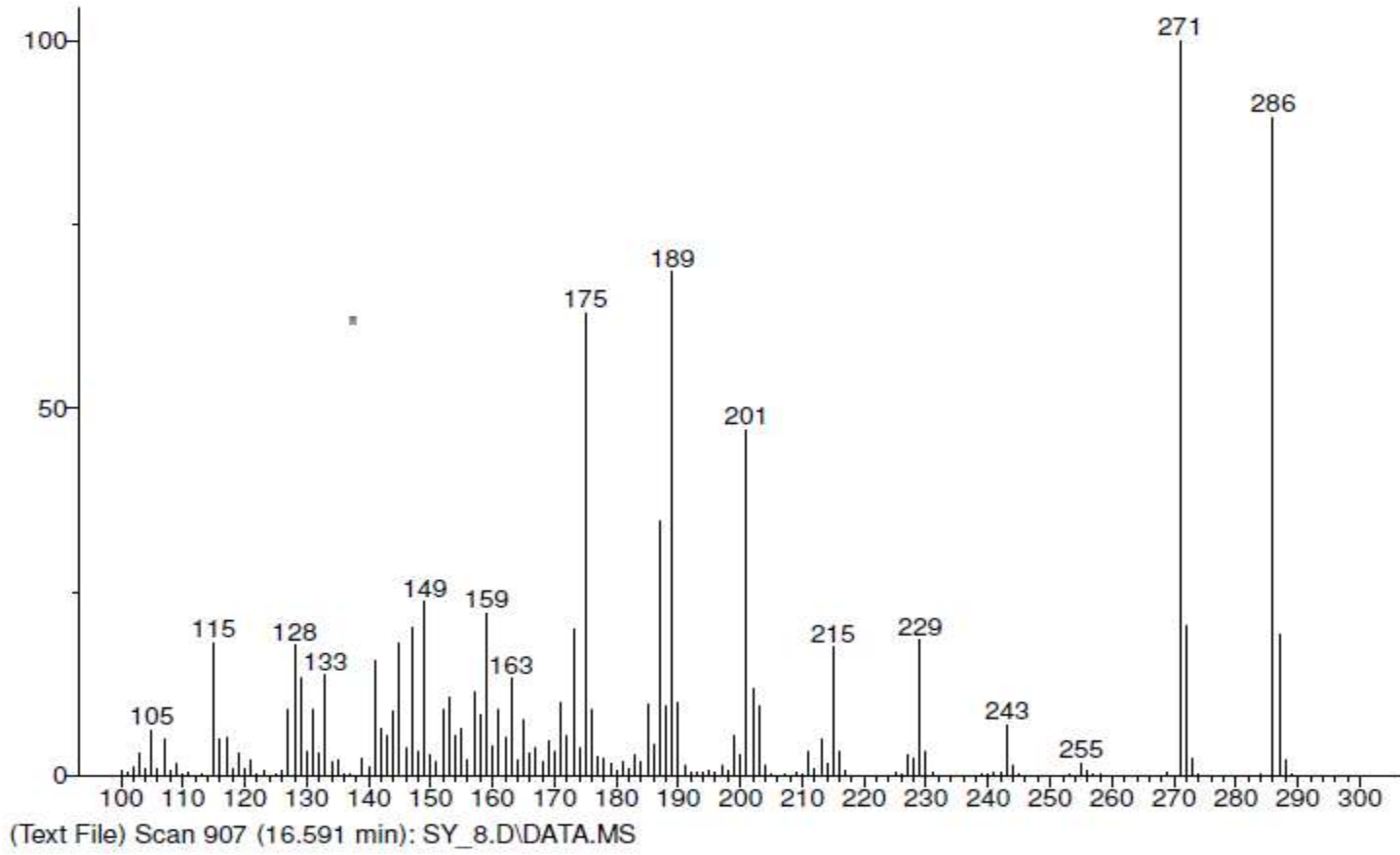
Şekil 4.15. Ferruginol bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu



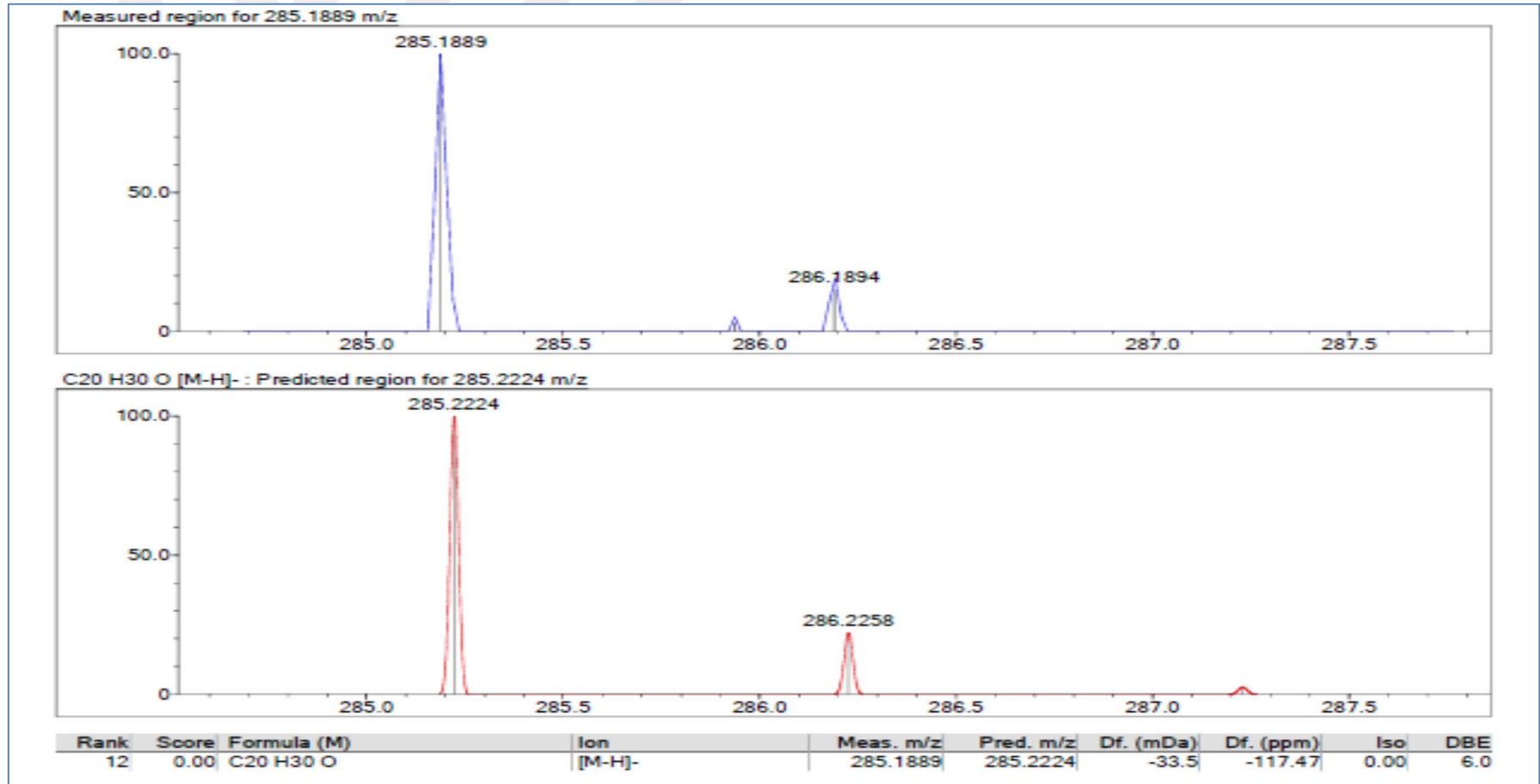
Şekil 4.16. Ferruginol bileşiğinin HMBC spektrumu



Şekil 4.17. Ferruginol bileşiğinin HMQC spektrumu



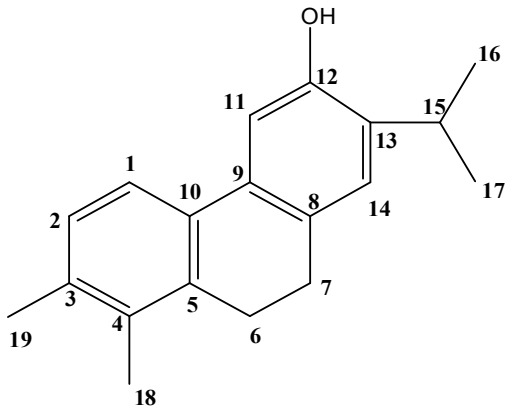
Şekil 4.18. Ferruginol bileşiğinin kütle spektrumu



Şekil 4.19. Ferruginol bileşiğinin LC-MS-IT-TOF kromatogramı

SY-10: 12-Hidroksi abieta-1, 3, 5(10), 8, 11, 13-hekzaen

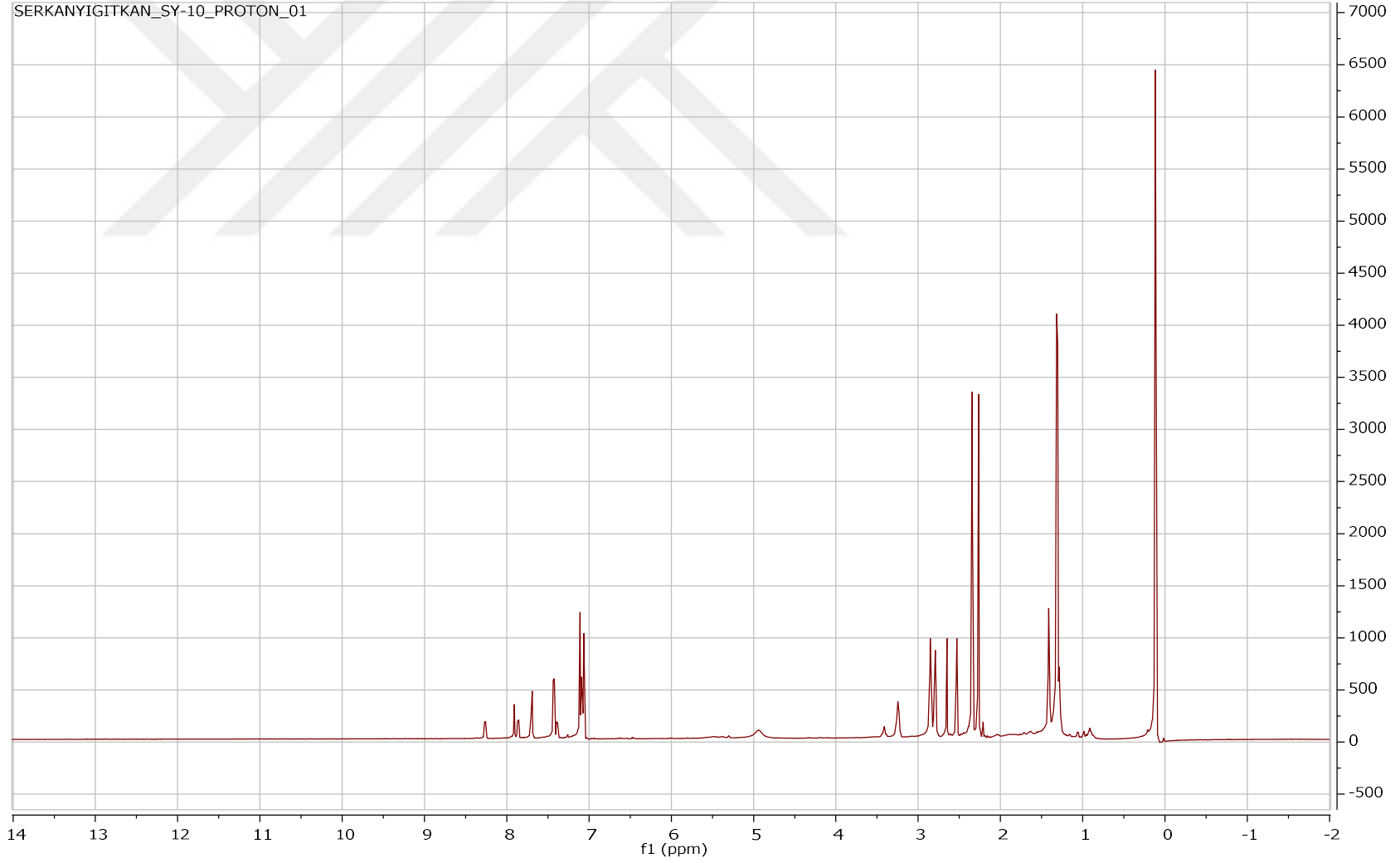
S. multicaulis'in kök kısmının DKM:aseton (1:1) ekstresine ait M-3 kodlu fraksiyondan preparatif İTK ile PE:DCM (1:2) çözücü sistemi kullanılarak, açık turuncu kristaller halinde izole edilmiştir (5 mg). $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7,43-7,07 ppm'de 4 aromatik proton, δ 2,84-2,77 ppm'de ikişer protonluk metilen, 2,34 s (3H), 2,27 s (3H), 1,31 ve 1,30 d ($J= 11,3$ Hz, 6H) 4 metil grubu gözlenmiştir (Çizelge 4.10.). $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda δ 3,24 septet ($J= 6,8$ Hz) ppm'de izlenen proton yarılması molekülde bir izopropil grubunun olabileceğini göstermiştir. Ayrıca δ 4.61 ppm'de hidroksil protonu brs (broad singlet) olarak gözlenmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumu tek başına değerlendirildiğinde; molekülün dört adet metil grubu, bir adet hidroksil grubu, dört adet aromatik proton ve iki adet metilen grubu içeren flavon veya fenantren yapısına sahip olabileceği kanaatine varılmıştır. Bileşiğe ait APT, HMBC ve HMQC spektrumları birlikte değerlendirildiğinde yapısında dört adet metil, iki adet metilen, beş adet metin ile sekiz adet kuaterner karbon saptanmıştır (Şekil 4.21.-4.25.). İlave olarak çekilen kütle spektrumunda izlenen 266 $[\text{M}]^+$ piki, bizi molekülün kapalı formülünün $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}$ olduğu sonucuna götürmüştür. Literatürde bu molekül için verilen spektral değerlerle kıyaslandığında; bileşiğin daha önce *Salvia* türlerinden izole edilen 12-hidroksi abieta-1, 3, 5(10), 8, 11, 13-hekzaen olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.20.) (Topçu vd., 2007; Ertaş vd., 2018).



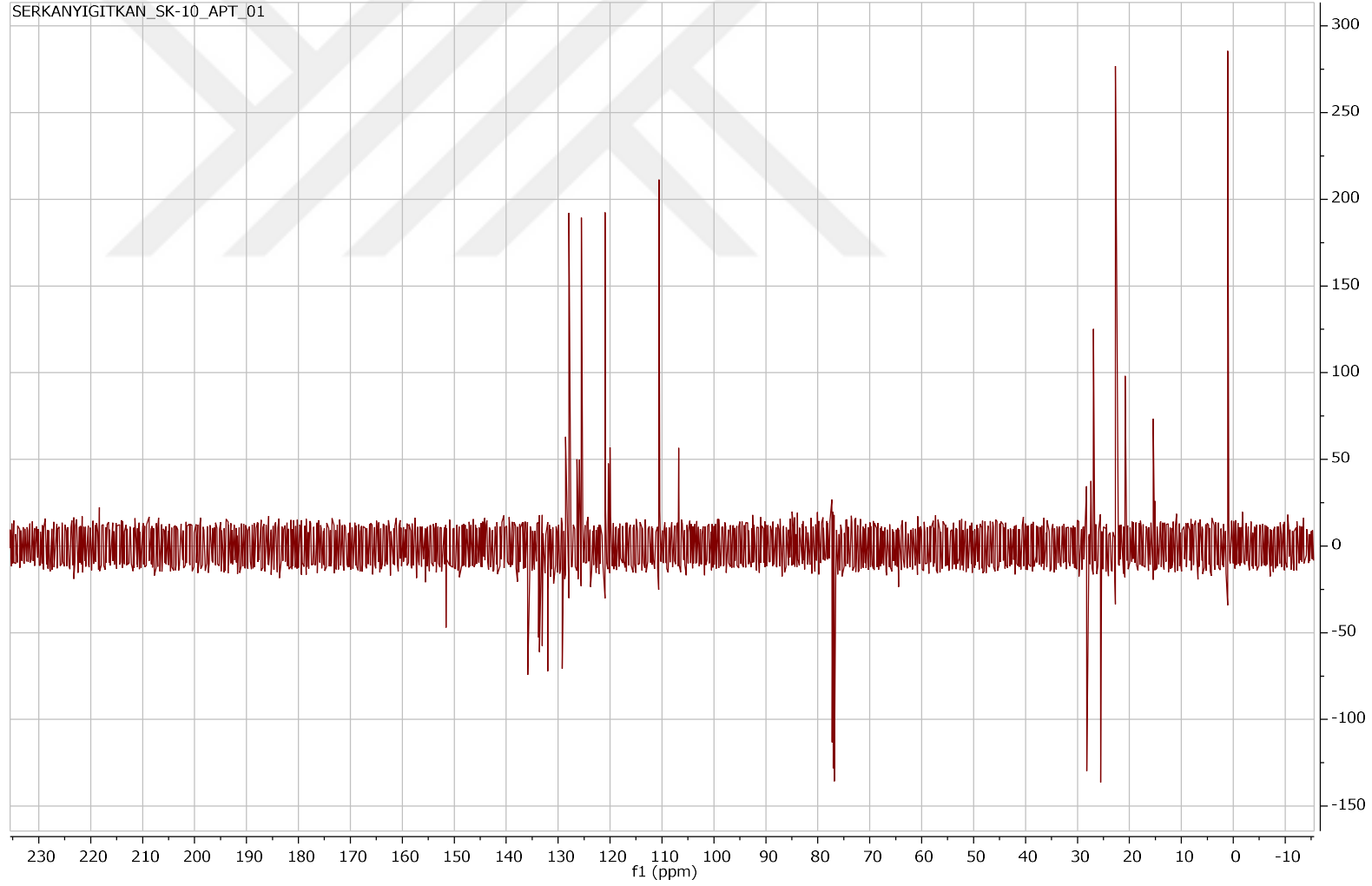
Şekil 4.20. 12-Hidroksi abieta-1, 3, 5(10), 8, 11, 13-hekzaen [$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}$ (MA: 266)]

Çizelge 4.10. 12-Hidroksi abieta-1, 3, 5(10), 8, 11, 13-hekzaen bileşiğine ait NMR değerleri

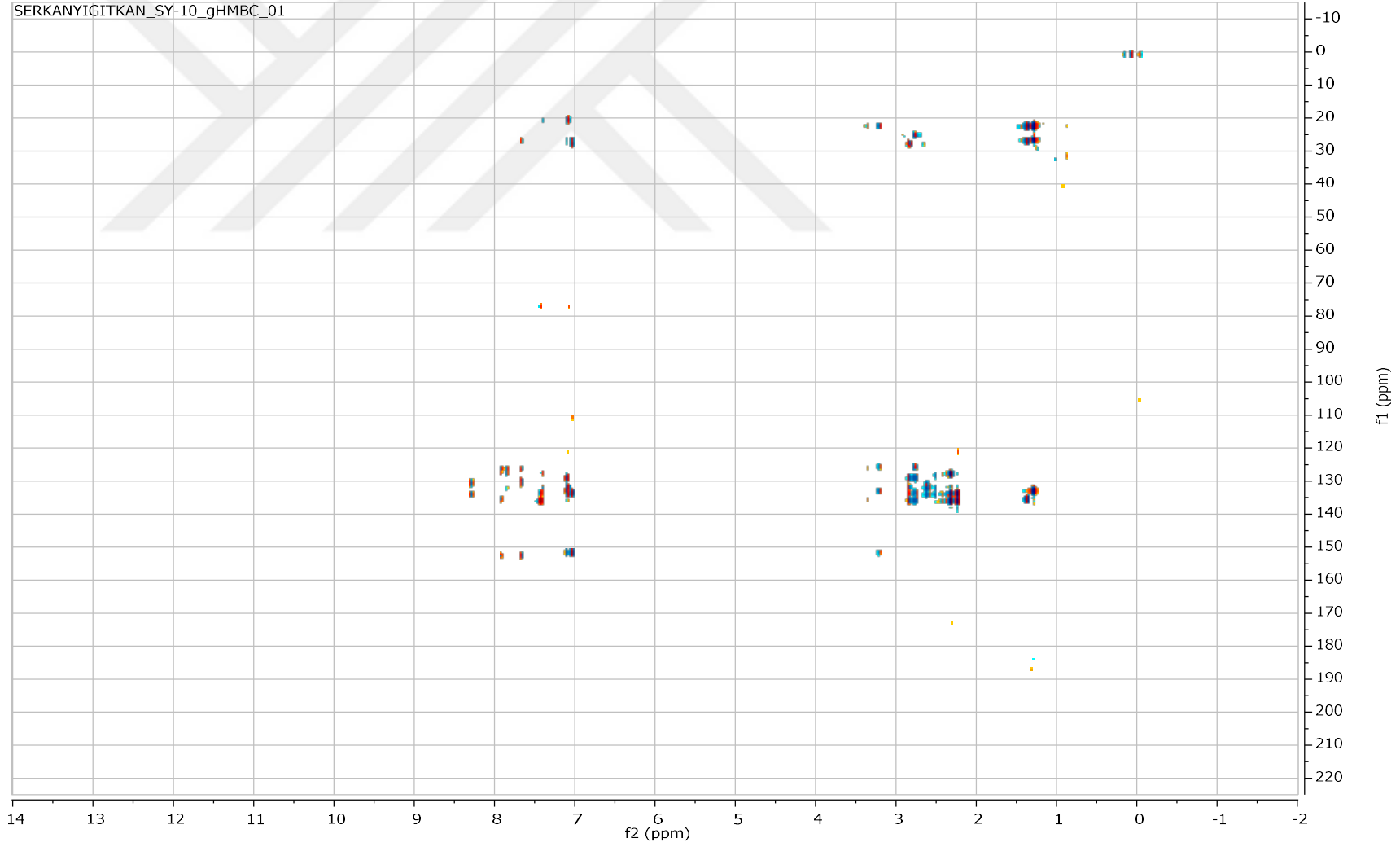
Pozisyon	¹³ C-NMR	¹ H-NMR
1	120,95	7,43 d ($J= 7,8$ Hz)
2	128,56	7,07 d ($J= 10,7$ Hz)
3	135,83	-
4	135,74	-
5	133,60	-
6	25,54	2,84 d ($J= 3,2$ Hz)
7	28,23	2,77 d ($J= 5,0$ Hz)
8	138,80	-
9	133,06	-
10	122,20	-
11	125,54	7,08 s
12	151,49	-
13	133,60	-
14	110,60	7,02 s
15	26,92	3,24 sept ($J= 6,8$ Hz)
16	22,54	1,31 d ($J= 6,8$ Hz)
17	22,69	1,30 d ($J= 11,3$ Hz)
18	15,39	2,27 s
19	20,85	2,34 s
-OH		4,61 brs



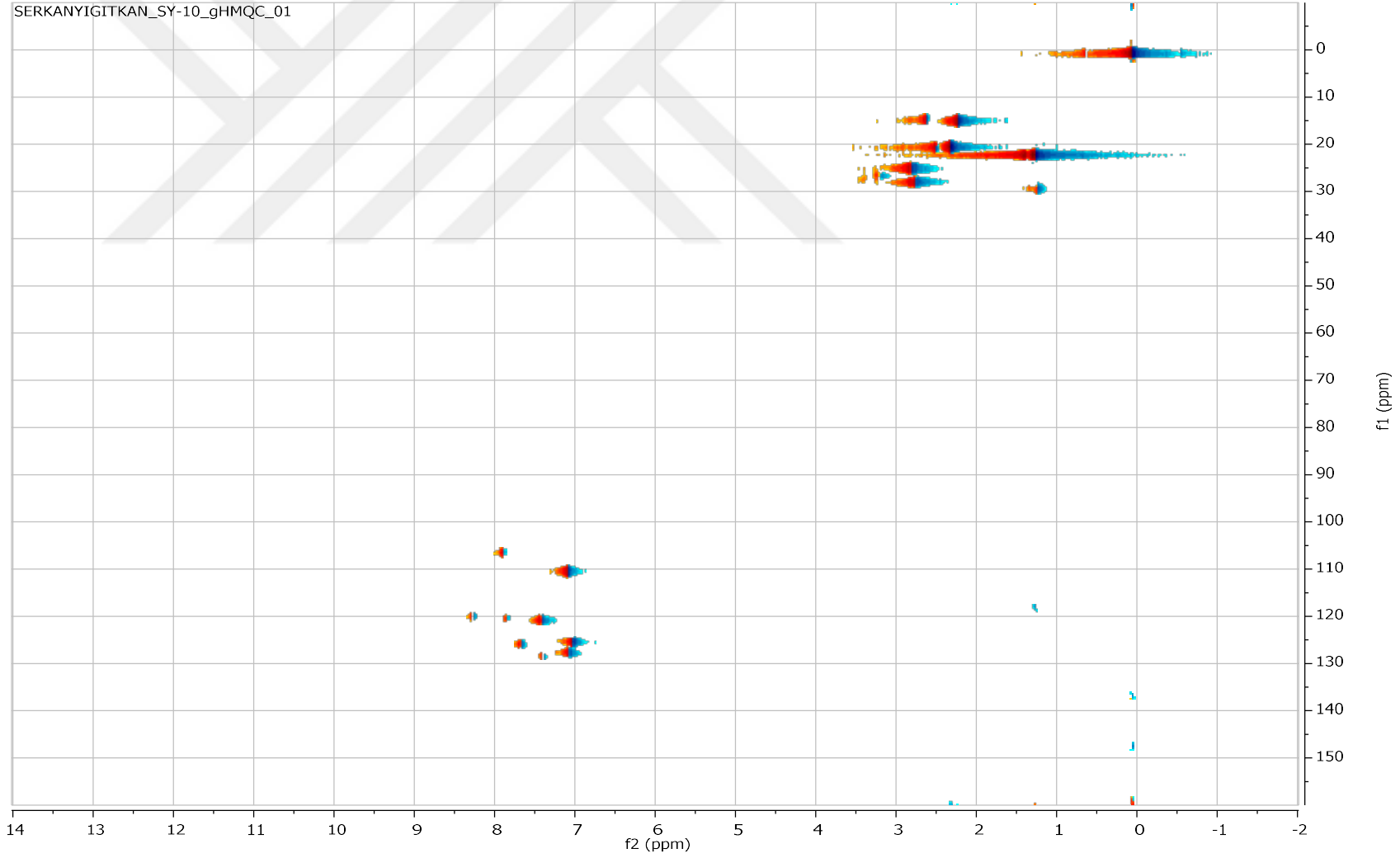
Şekil 4.21. 12-Hidroksi abieta-1, 3, 5(10), 8, 11, 13-hekzaen bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



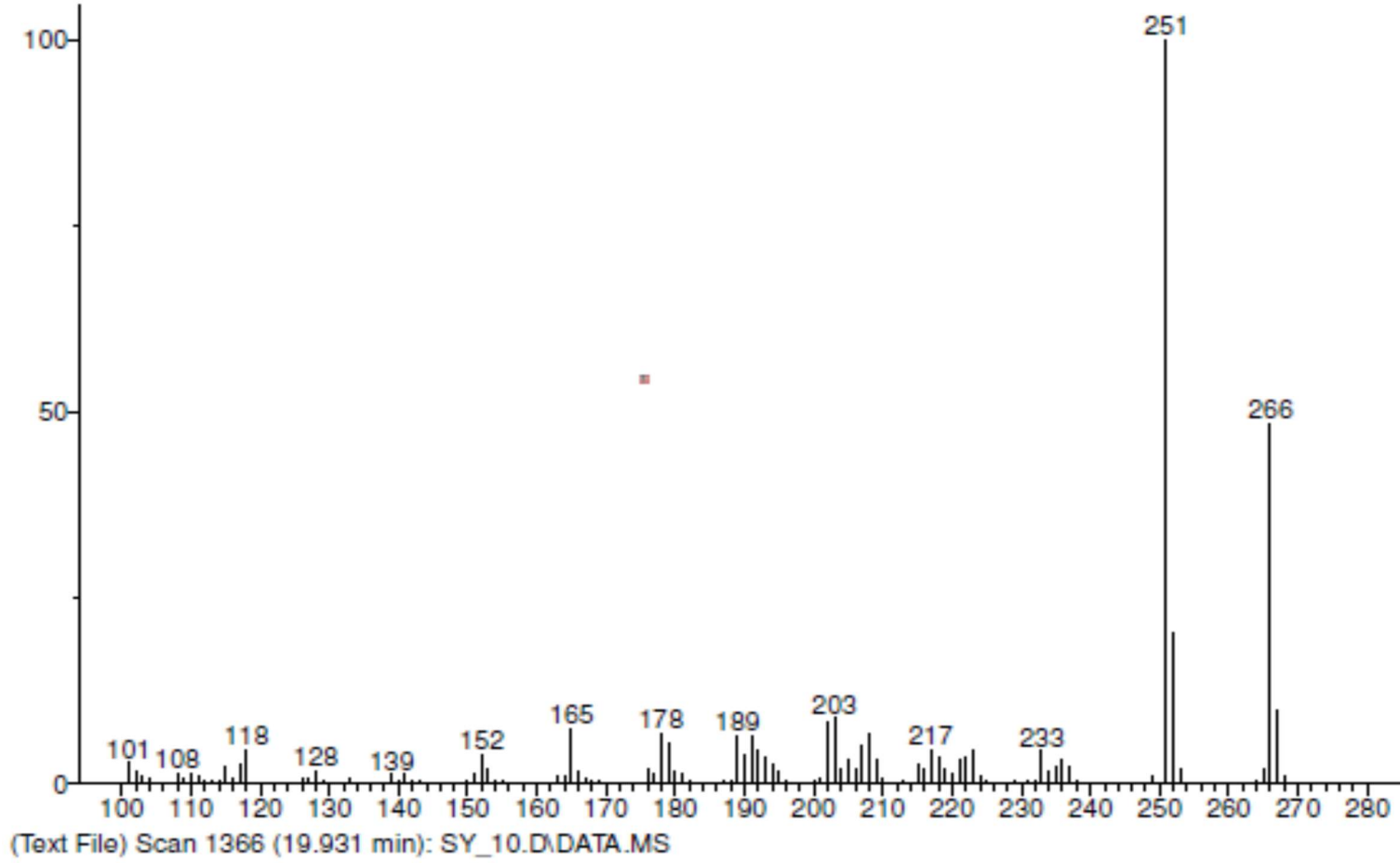
Şekil 4.22. 12-Hidroksi abieta-1, 3, 5(10), 8, 11,13-hekzaen bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu



Şekil 4.23. 12-Hidroksi abieta-1, 3, 5(10), 8, 11, 13-hekzaen bileşiğinin HMBC spektrumu



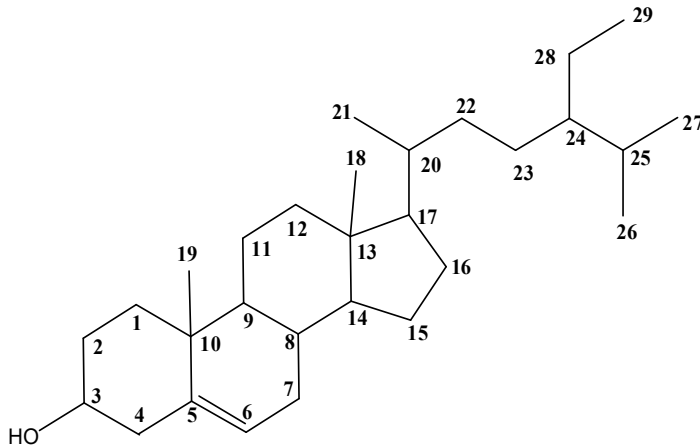
Şekil 4.24. 12-Hidroksi abieta-1, 3, 5(10), 8, 11, 13-hekzaen bileşiğinin HMQC spektrumu



Şekil 4.25. 12-Hidroksi abieta-1, 3, 5(10), 8, 11, 13-hekzaen bileşiğinin kütle spektrumu

SY-15: β -Sitosterol

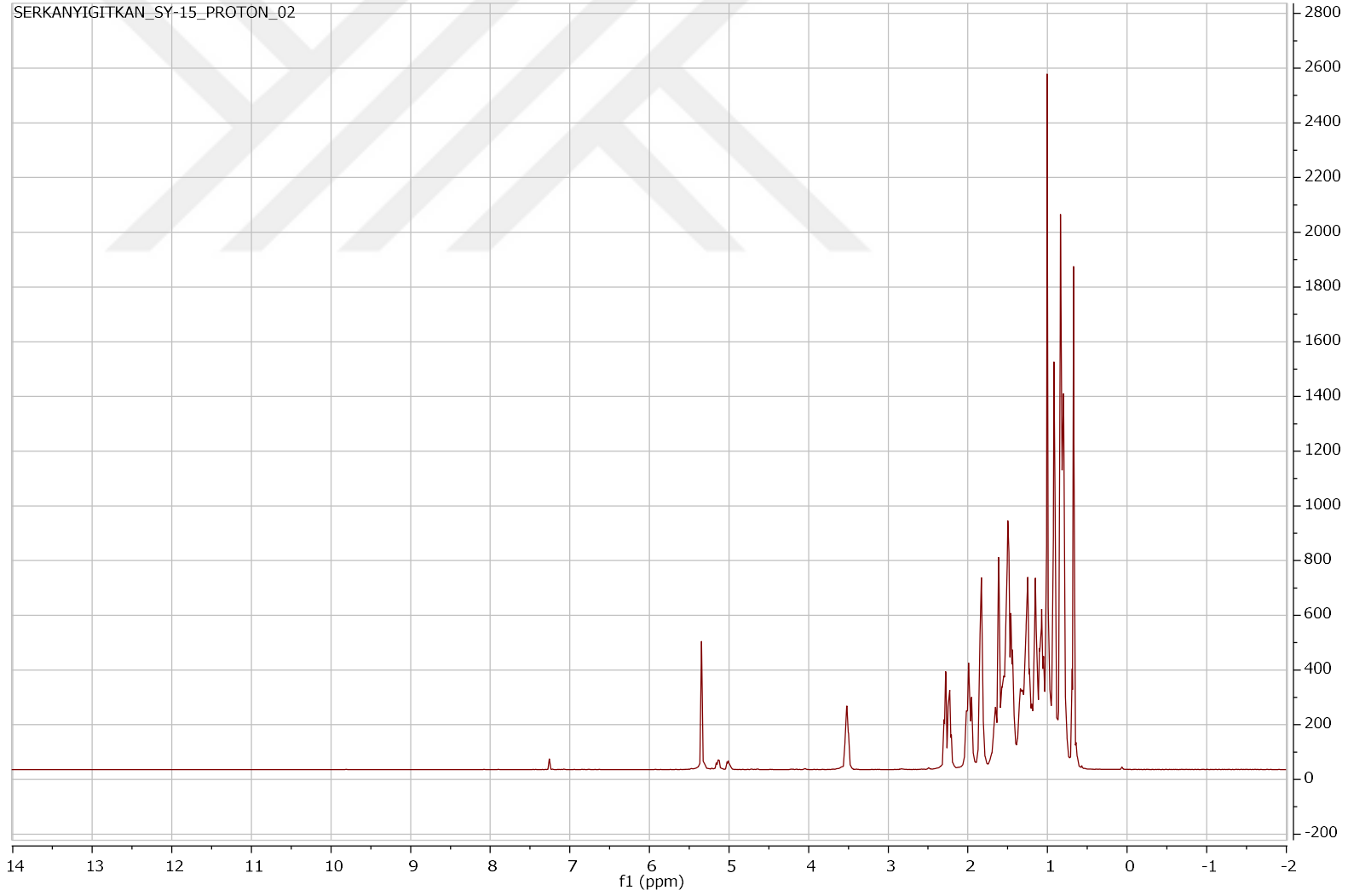
S. multicaulis'in kök kısmının DKM:aseton (1:1) ekstresine ait M-6 kodlu fraksiyondan preparatif İTK ile PE:DKM (1:2) çözücü sistemi kullanılarak, beyaz toz halinde elde edilmiştir (8 mg). Silika jel plağa uygulanıp UV'de bakıldığında görülmeyen bileşiğin, serik sülfat belirteci çeker ocak altında püskürtülüp 105°C'de ısıtıldığında çok tipik şekilde önce deniz mavisi, ardından kahverengi kırmızı bir renge dönüştüğü tespit edilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) spektrumunda δ 0,67 (3H, s, Me-18), 0,82 (3H, d, J = 6,9 Hz, Me-27), 0,83 (3H, d, J = 6,0 Hz, Me-26), 0,85 (3H, t, J = 5,8 Hz, Me-29), 0,91 (3H, d, J = 4,3 Hz, Me-21) ve 1,0'de (3H, s, Me-19) gözlenen metil sinyalleri, bileşiğin steroid yapısında olabileceğini düşündürmüştür (Çizelge 4.11.). δ 3,52 ppm'de (1H, *m*, H-3 α) görülen proton sinyali, bileşikte bir hidroksil grubunun varlığına işaret etmiştir. Yapıda bir olefinik proton ise 5,35 ppm'de (1H, *m*, H-6) izlenmiştir. $^1\text{H-NMR}$ değerleri, APT ve GC-MS ile alınan MS spektrumunda görülen 414 $[\text{M}]^+$ pikinden yola çıkılarak, kapalı formülü $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}$ olduğu belirlenen molekülün β -sitosterol (stigmast-5-en-3 β -ol) olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.26.). Bileşiğe ait NMR, APT, HMQC ve HMBC değerleri ve kütle spektrumu literatür değerleri ile kıyaslanarak molekülün kimyasal yapısı konfirme edilmiştir (Şekil 4.27.-4.32.) (Ertaş vd., 2015; Ertaş vd., 2018).



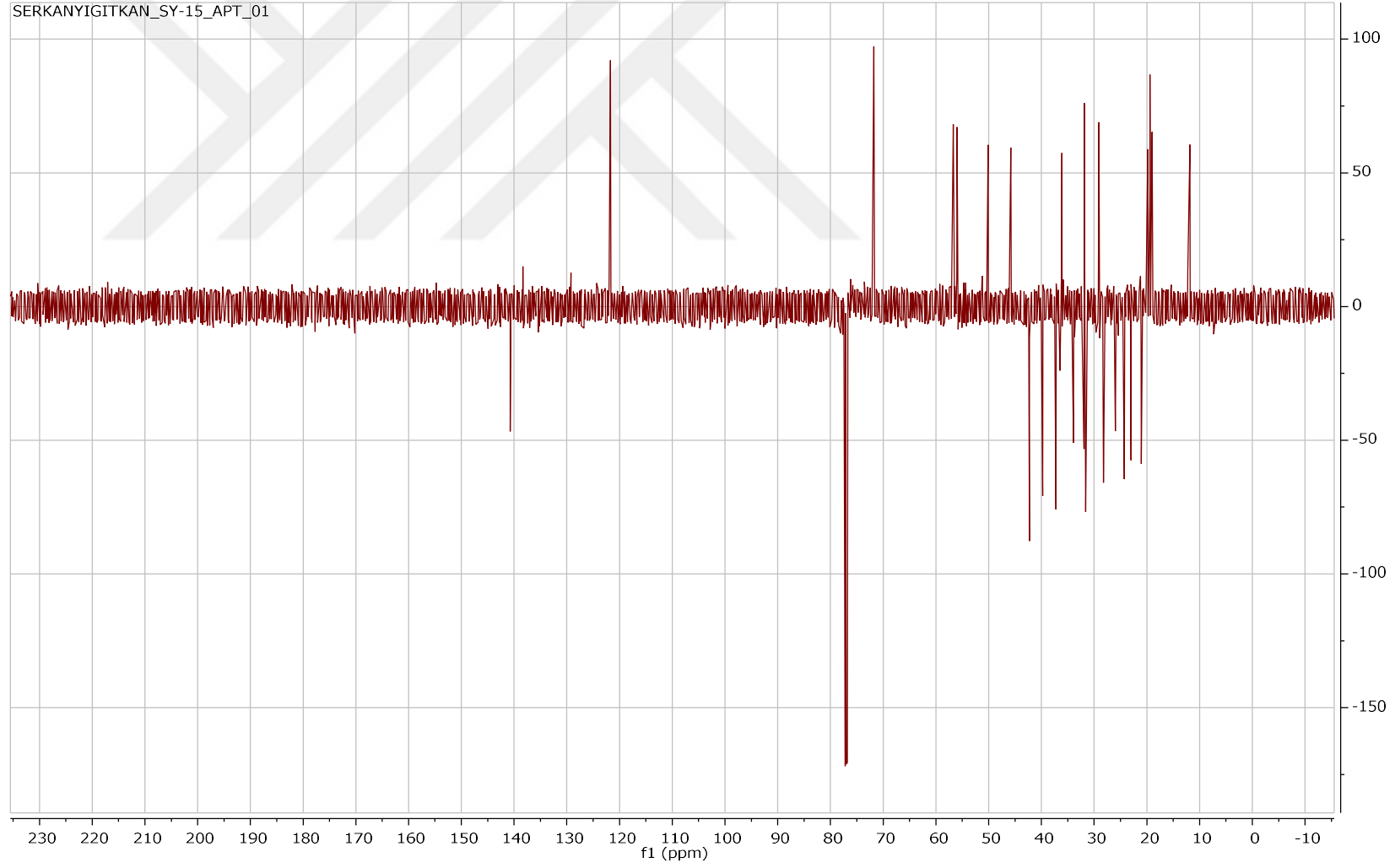
Şekil 4.26. β -Sitosterol [$\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}$ (MA: 414,7)]

Çizelge 4.11. β -Sitosterol bileşiğine ait NMR değerleri

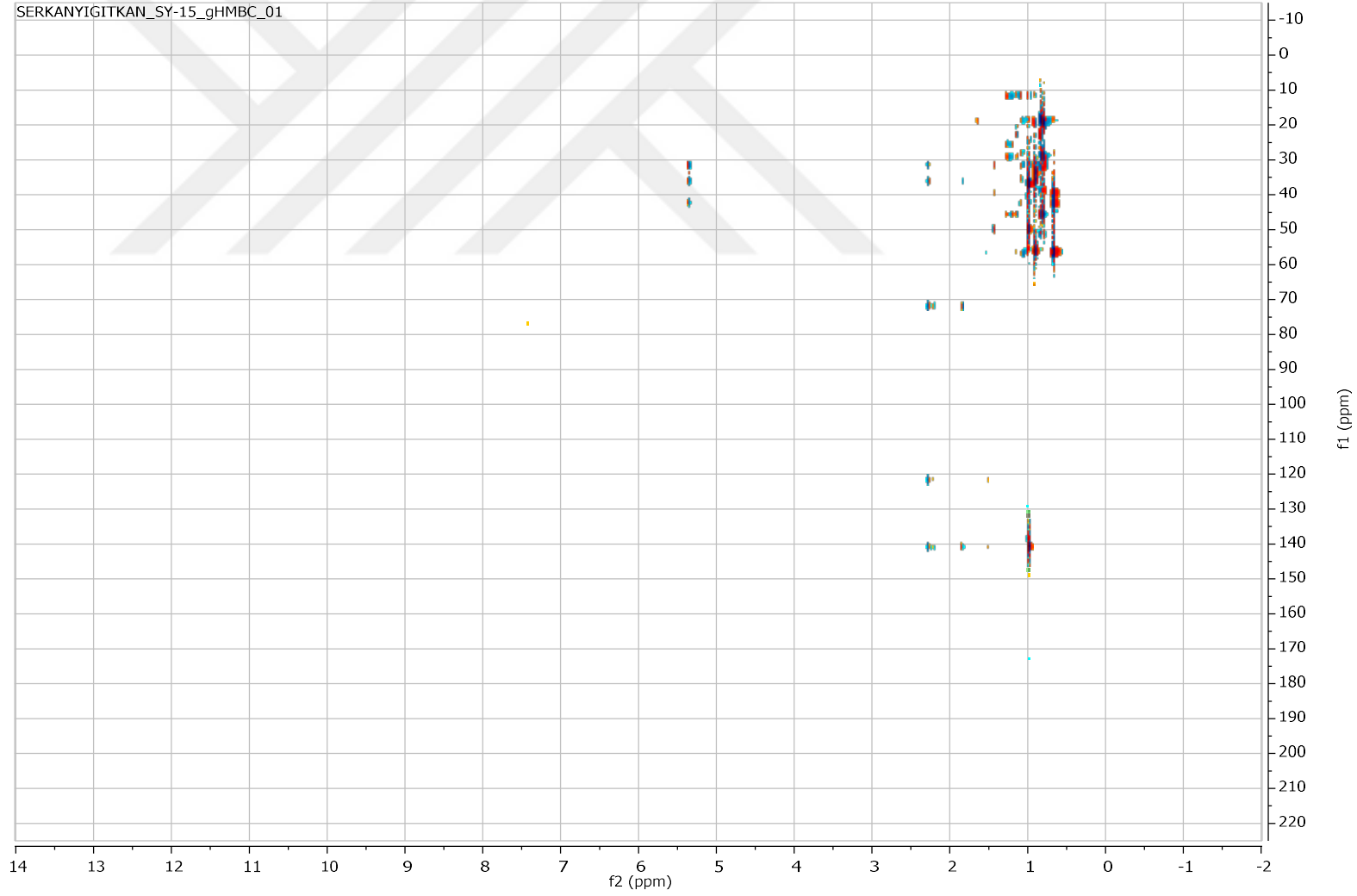
Pozisyon	^{13}C -NMR	^1H -NMR
1	39,74	-
2	31,90	-
3	71,79	3,52 m
4	42,27	2,28 dt ($J= 18,1$ ve $7,5$ Hz)
5	140,72	-
6	121,71	5,35 m
7	33,90	1,93 m
8	31,87	-
9	50,08	-
10	36,48	-
11	23,03	-
12	37,22	1,99 m
13	39,74	-
14	56,73	-
15	21,06	-
16	31,63	1,84 m
17	56,01	-
18	11,97	0,67 s
19	18,76	1,00 s
20	36,13	-
21	19,01	0,91 d ($J= 4,3$ Hz)
22	25,99	-
23	28,24	-
24	45,79	-
25	29,09	-
26	19,82	0,83 d ($J= 6,0$ Hz)
27	19,39	0,82 d ($J= 6,9$ Hz)
28	24,29	-
29	11,85	0,85 t ($J= 5,8$ Hz)



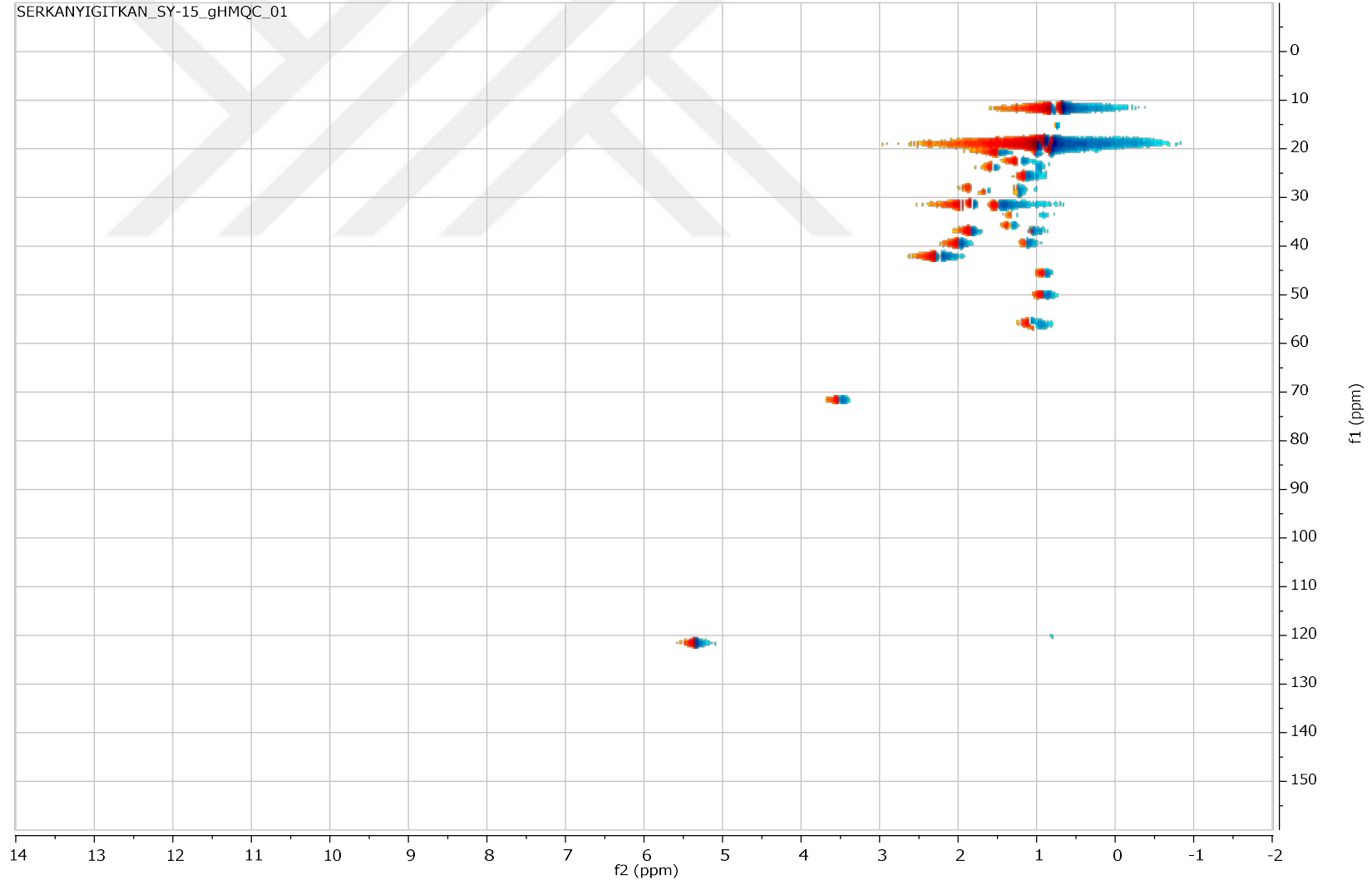
Şekil 4.27. β -Sitosterol bileşiminin ^1H -NMR spektrumu



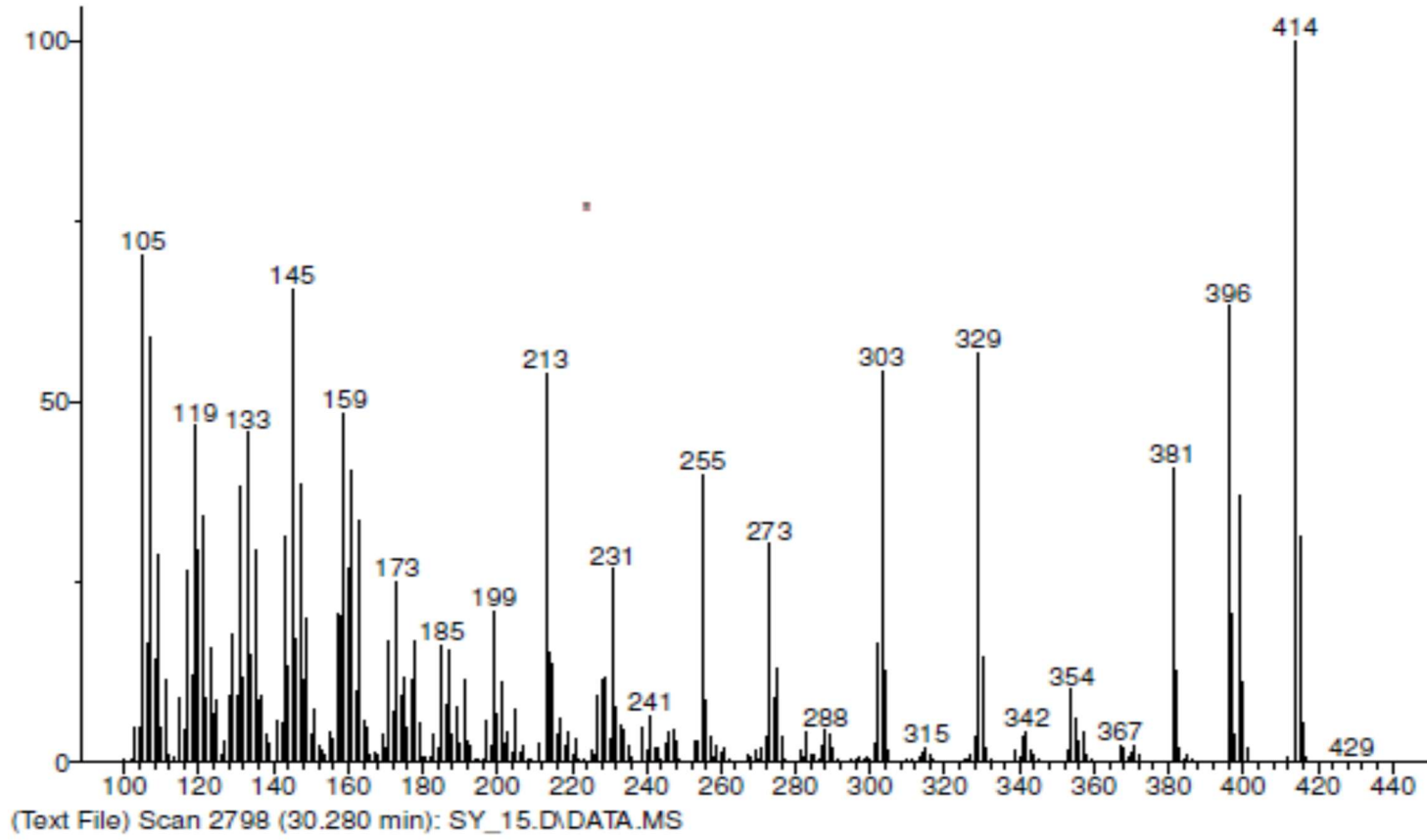
Şekil 4.28. β -Sitosterol bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu



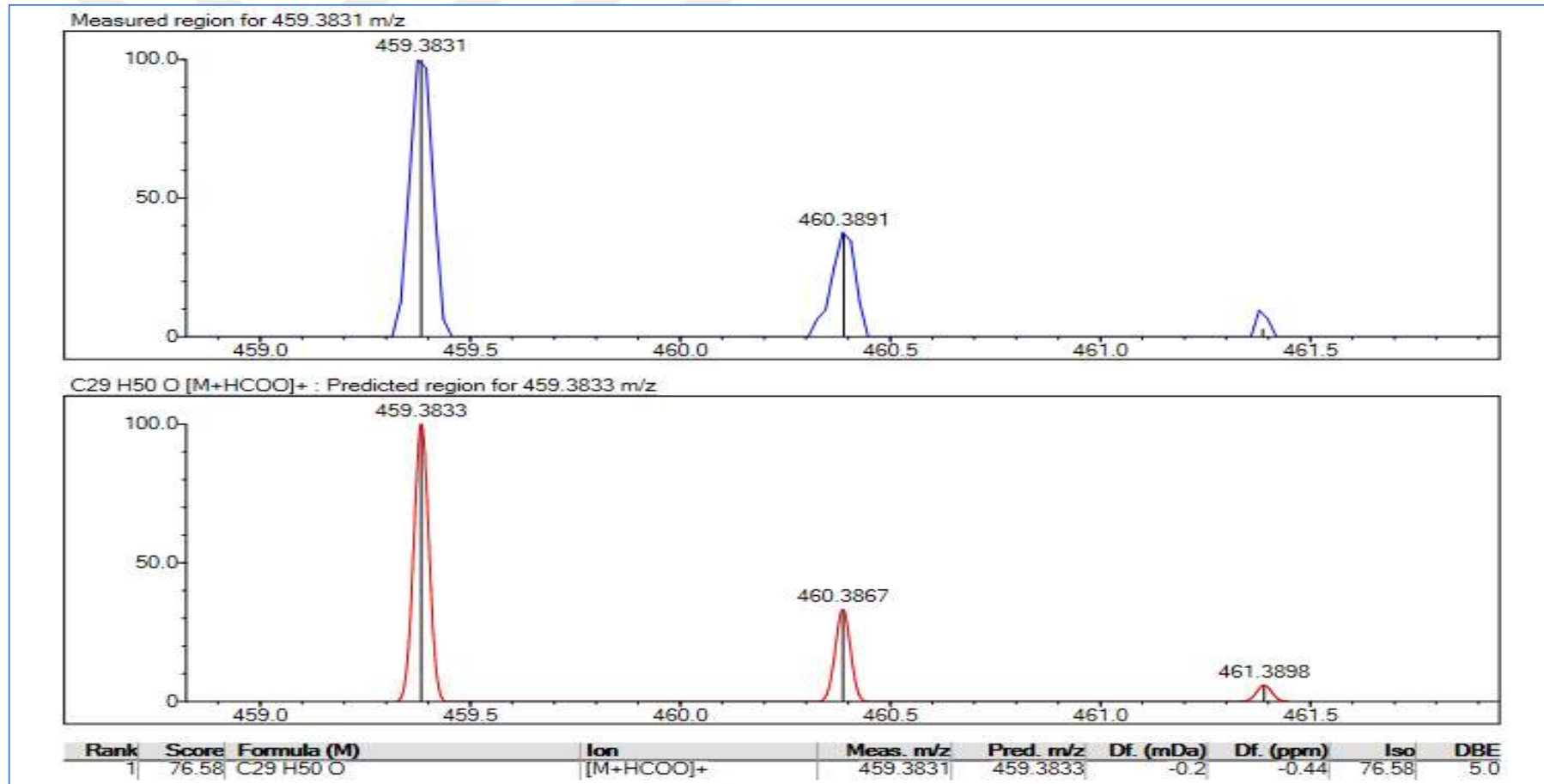
Şekil 4.29. β -Sitosterol bileşiğinin HMBC spektrumu



Şekil 4.30. β -Sitosterol bileşiğinin HMQC spektrumu



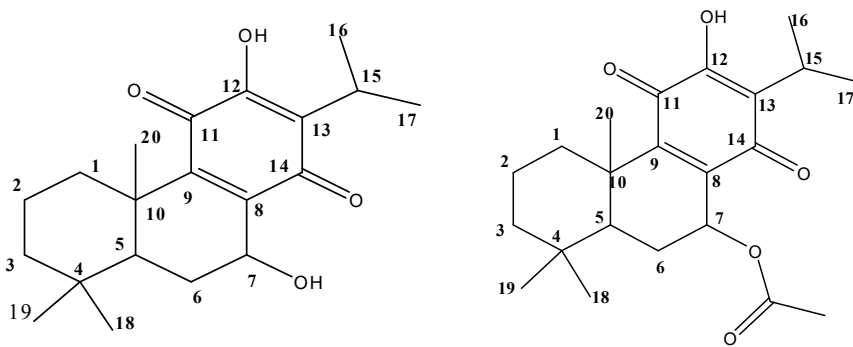
Şekil 4.31. β -Sitosterol bileşiğinin kütle spektrumu



Şekil 4.32. β -Sitosterol bileşiğinin LC-MS-IT-TOF kromatogramı

SY-17: Horminon ve 7-asetoksi horminon

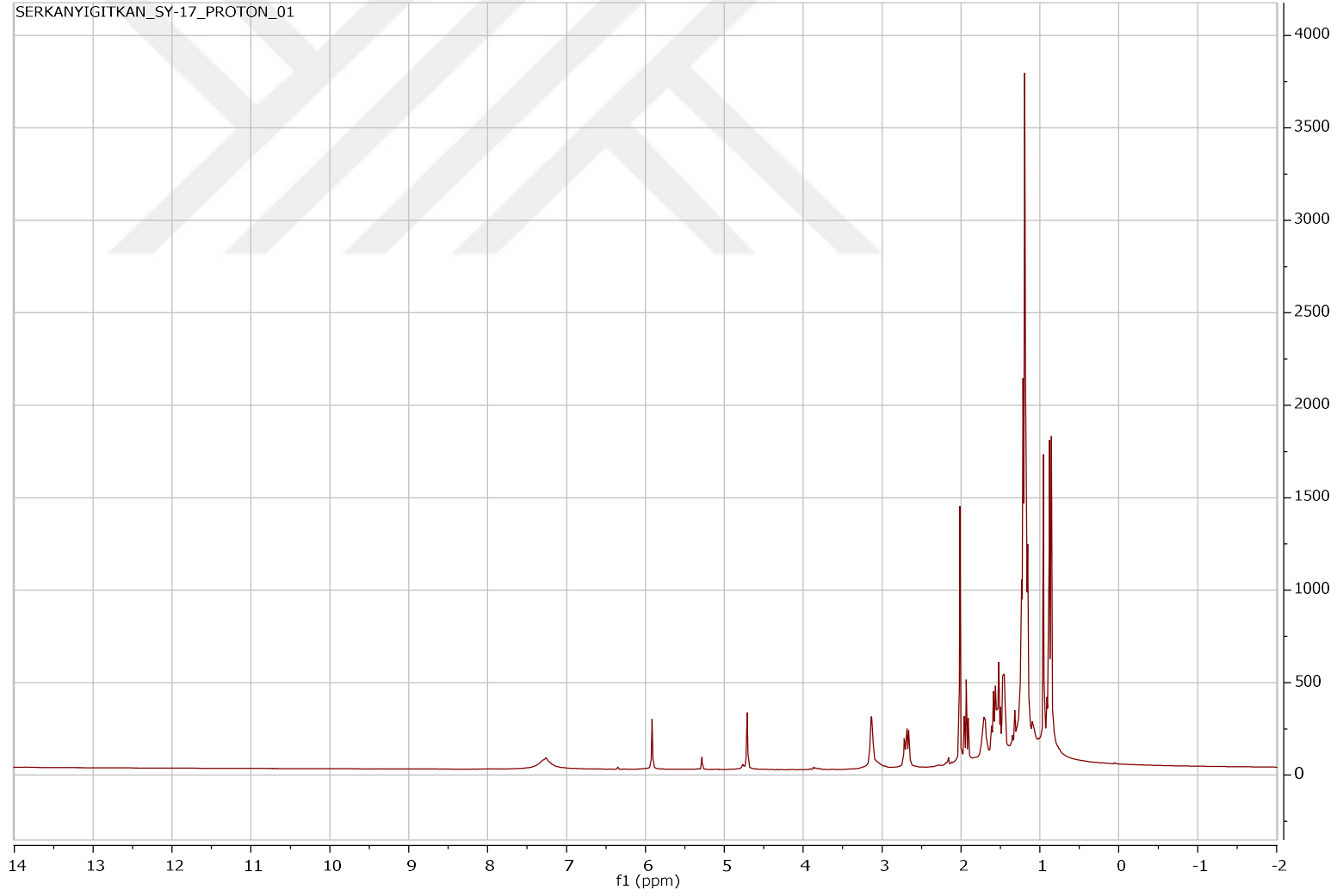
Horminon, 7-asetoksihorminon ile karışım şeklinde (1:1) *S. multicaulis*'in kök kısmının DKM:aseton (1:1) ekstresine ait M-6 kodlu fraksiyondan preparatif İTK ile PE:DKM (1:2) çözücü sistemi kullanılarak, turuncu kristaller halinde izole edilmiştir (15 mg). ¹H-NMR (CDCl₃, 600 ve 400 MHz) spektrumunda 7-asetoksihorminon bileşiği için karakteristik olarak bilinen tüm piklere ilaveten 4,72 ppm'de ($J = 3,3$ Hz) hidroksil grubuna komşu metilen grubunun varlığı ve ayrıca 3,15 ppm'de izlenen septet ($J = 3,4$ Hz, H-15) pikinin integrasyonunun iki proton büyüklüğünde görülmesi; bize ikinci bir abietan diterpenin de varlığını düşündürmüştür (Çizelge 4.12.). Bu durum 7-asetoksihorminon bileşiğinde C-7'deki asetil grubu yerine hidroksil grubunun varlığına işaret etmiştir. Aynı durum 0,87-1,22 ppm aralığında izlenen metil gruplarının da integrasyonunda da gözlenmiştir. Karakteristik H-1 metilen pikleri yine 2,71 ppm'de *d* şeklinde ($J = 16,7$ Hz) 4 protonluk bir integrasyon ile izlenmiştir. Literatür verileri ikinci bileşiğin horminon olabileceğine işaret etmiştir. ¹³C-APT spektrumu incelendiğinde ise ikinci bileşiğin horminon olduğu açıkça görülmektedir (Şekil 4.35.). 64,47 ve 64,51'de izlenen iki karbondan birinin asetil, diğerinin hidroksil grubuna komşu olması, ikinci bileşiğin horminon olduğu bulgumuzu güçlendirmiştir. 7-Asetoksihorminon tez çalışmamızda saf olarak izole edilmiş ve kütle spektrumunda 332 [M-COCH₃]⁺ piki izlenmiştir (Şekil 4.38.). Bu karışımda sadece *m/z* 332 pikinin izlenmesi diğer bileşiğin horminon olduğuna işaret etmiştir. Çünkü 7-asetoksihorminon bileşinde asetil kopması ile izlenen pik ile horminona ait moleküler iyon piki (*m/z* 332) aynı değere sahiptir. Bileşiğe ait NMR, APT, HMQC ve HMBC değerleri ve kütle spektrumu literatür değerleri ile kıyaslanarak izole edilen karışımın 7-asetoksihorminon ve horminon bileşikler olduğu tespit edilmiştir (Tezuka vd., 1998; Rodriguez, 2003; Öztekin vd., 2010; Ertaş vd., 2018) (Şekil 4.34.-4.38.).



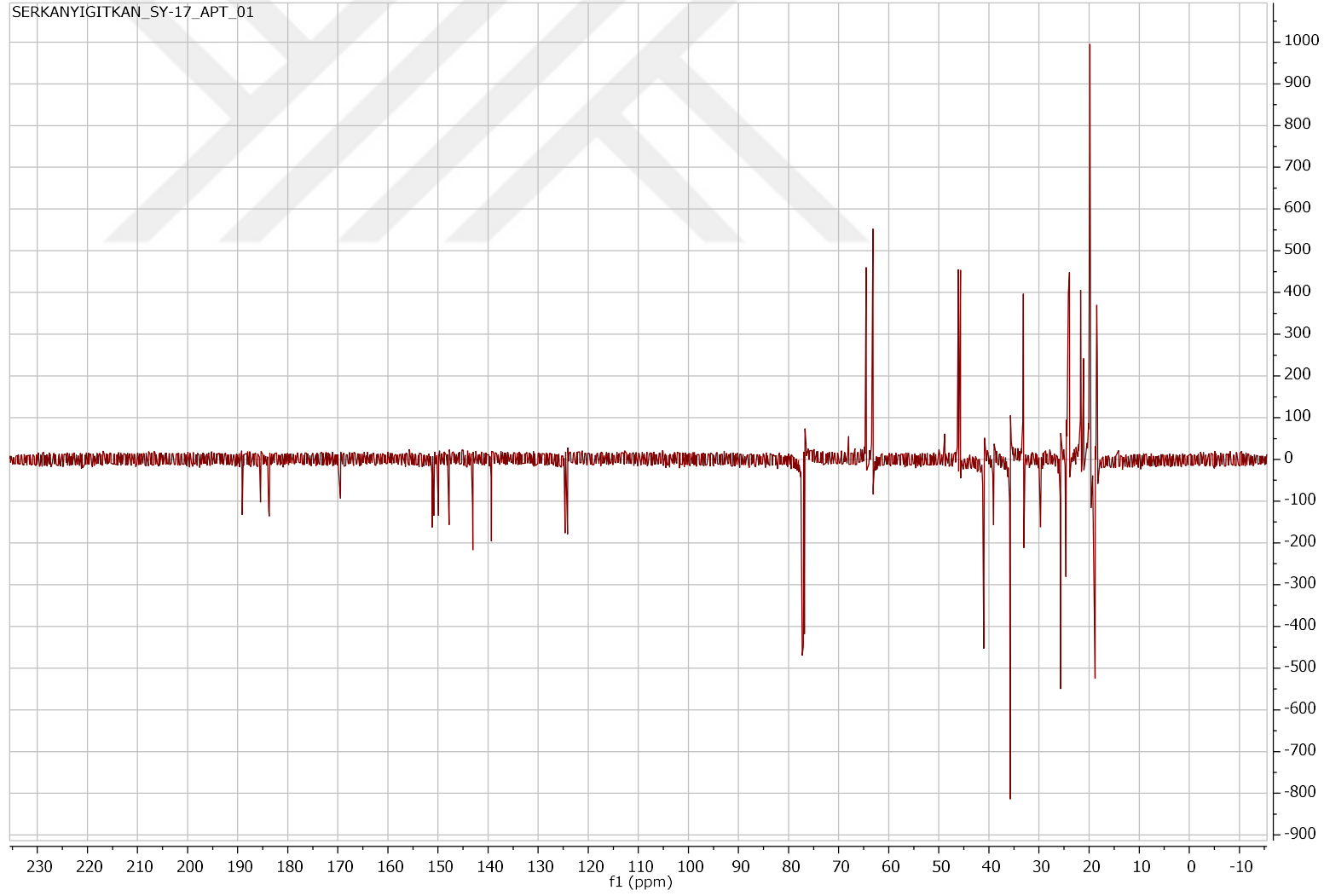
Şekil 4.33. Horminon ve 7-asetoksi horminon

Çizelge 4.12. SY-17'ye (horminon + 7-asetoksi horminon) ait NMR değerleri

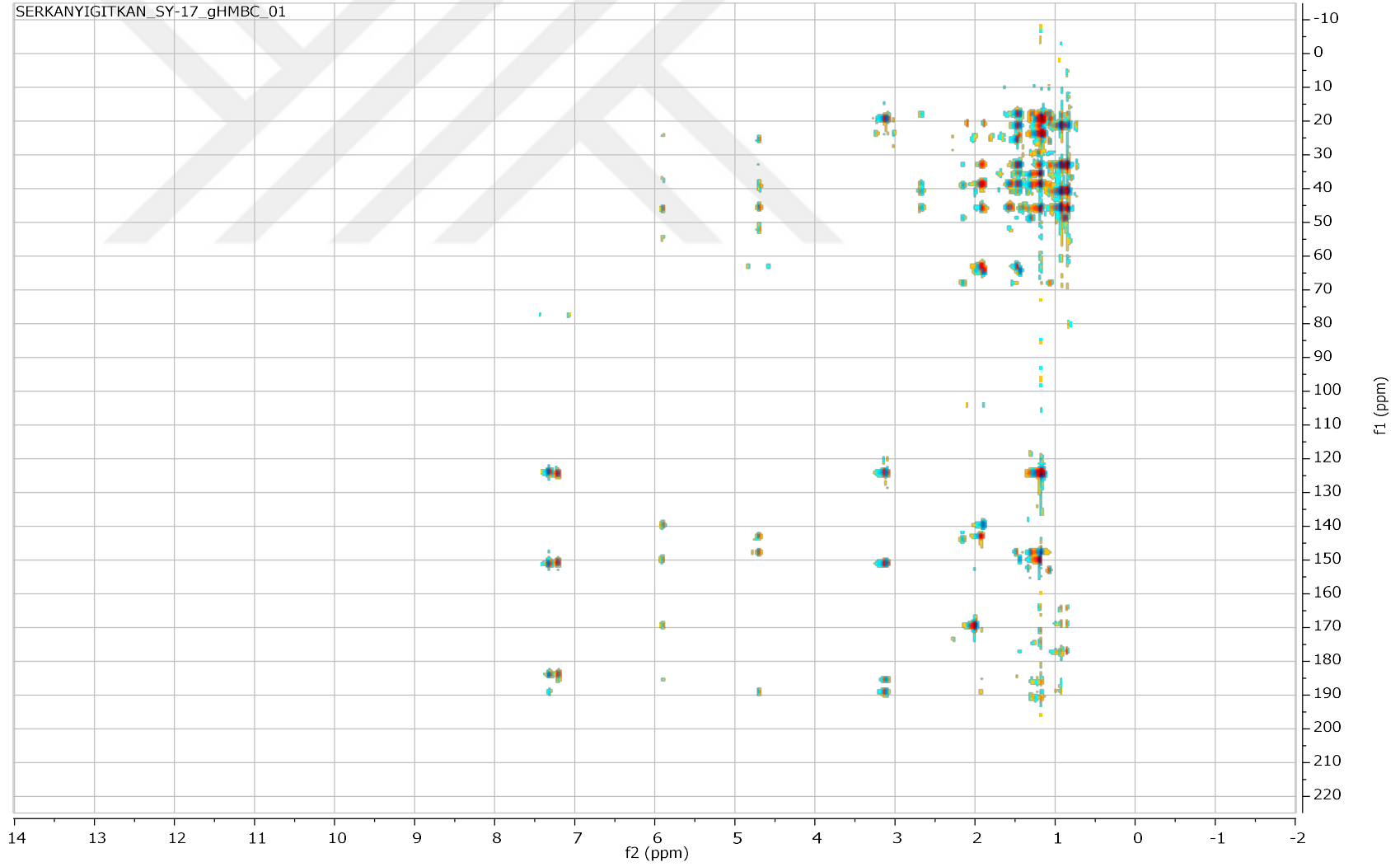
Pozisyon	¹³ C-NMR	¹ H-NMR
1	35,74	2,72 d ($J= 12,8$)
2	18,77	-
3	29,69	-
4	39,03	-
5	21,10	-
6	35,74	1,93 ($J= 14,8$ Hz)
7	64,47+64,51	5,95+4,72 dd
8	149,91	-
9	139,39	-
10	40,94	-
11	185,43	-
12	150,75	-
13	124,61	-
14	183,68	-
15	32,95	3,15 sept ($J= 13,5$ ve $6,8$)
16	19,66	1,22 d ($J= 9,4$ Hz)
17	18,46	1,18 d ($J= 6,8$ Hz)
18	21,59	0,87 s
19	19,84	0,88 s
20	24,58	1,22 s
7-COCH ₃	46,10	2,02 s
12-OH	169,47	-



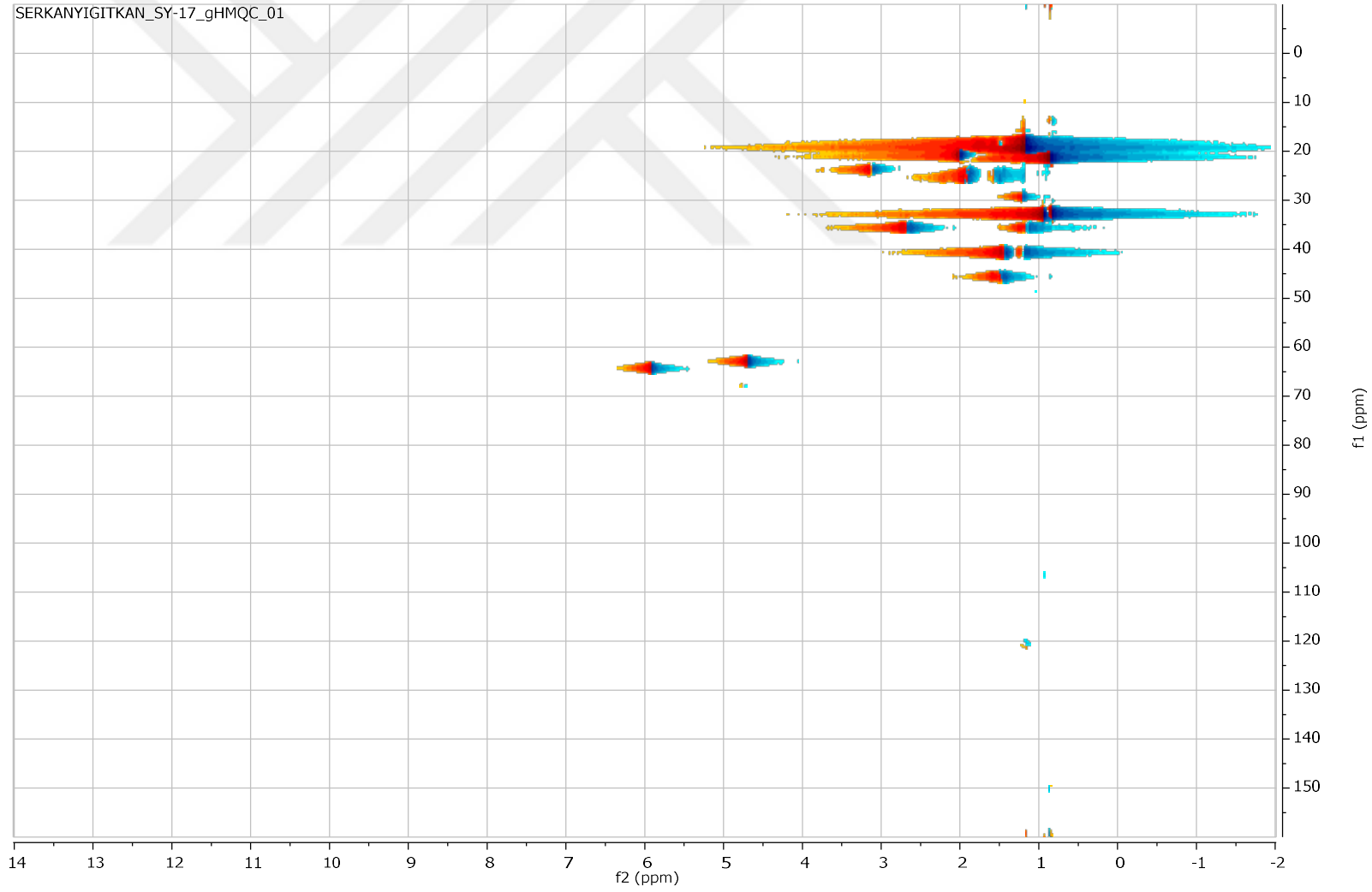
Şekil 4.34. SY-17 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



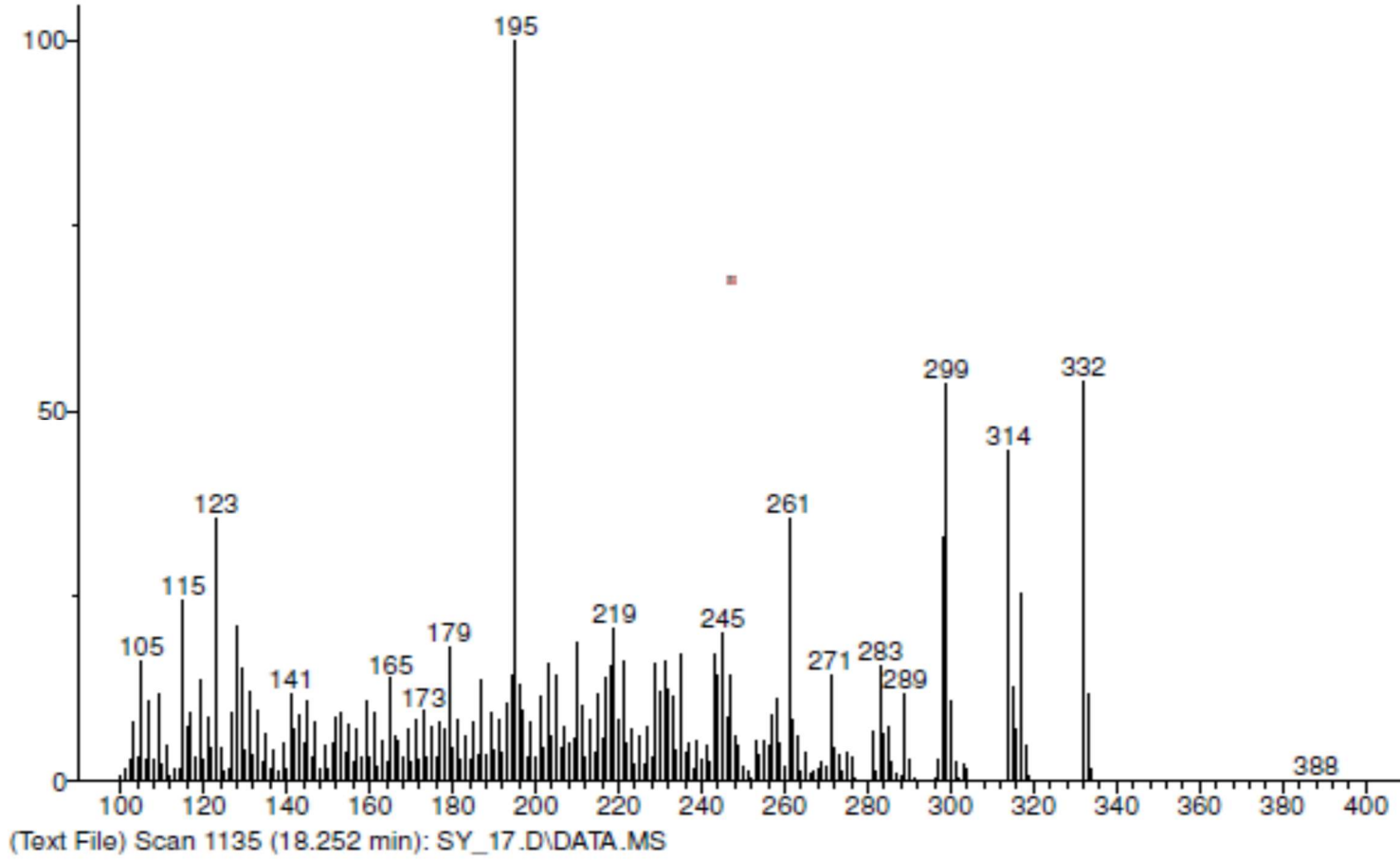
Şekil 4.35. SY-17 bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu



Şekil 4.36. SY-17 bileşiğinin HMBC spektrumu



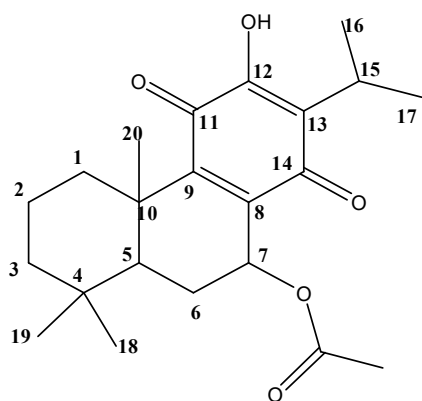
Şekil 4.37. SY-17 bileşiğinin HMQC spektrumu



Şekil 4.38. SY-17 bileşiğinin kütle spektrumu

SY-20: 7-Asetoksihorminon

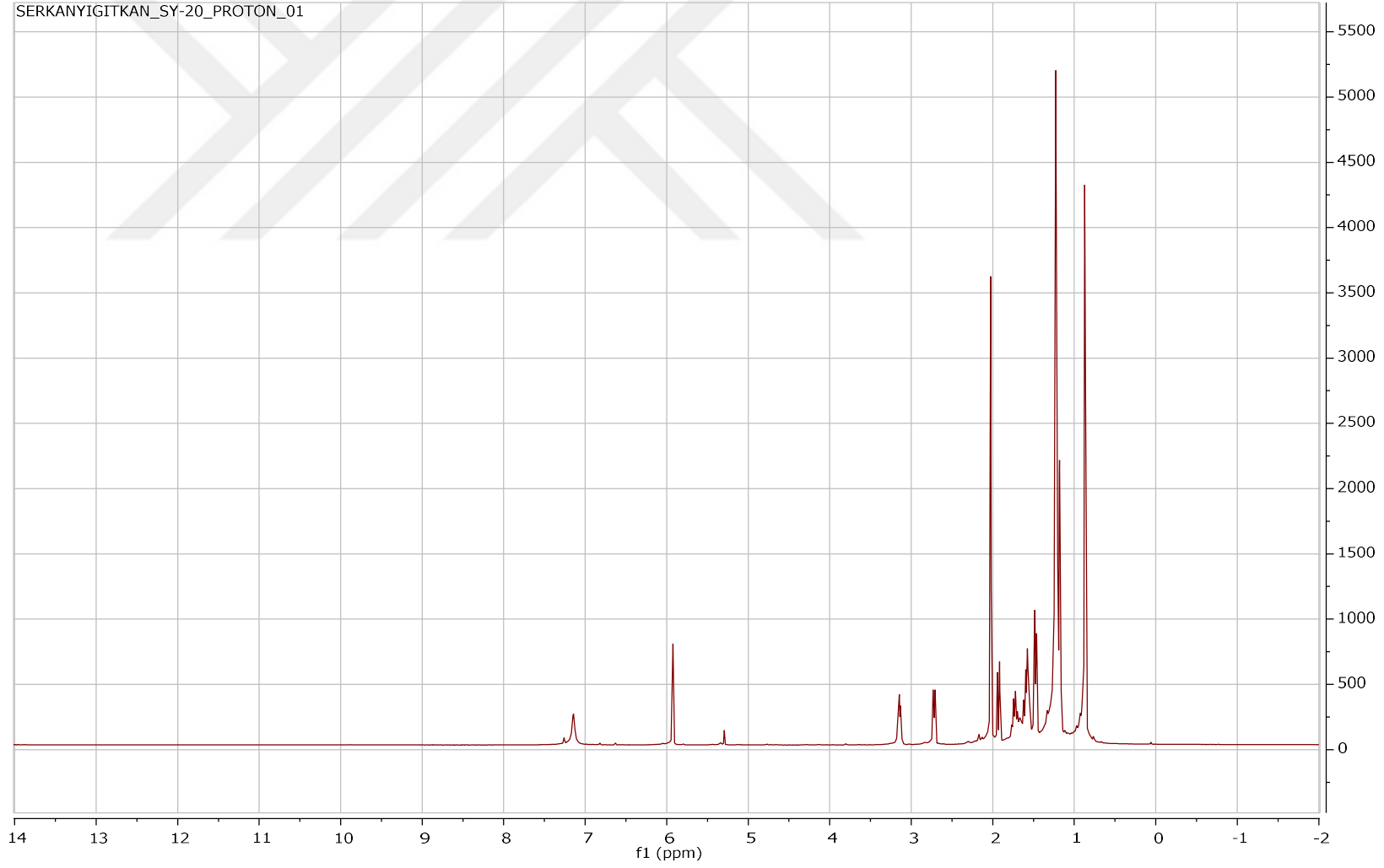
S. multicaulis'in kök kısmının DKM:aseton (1:1) ekstresine ait M-7 kodlu fraksiyonun sefadeks kolona tatbik edilmesinden sonra preparatif İTK ile PE:DKM (1:3) çözücü sistemi kullanılarak, turuncu kristaller şeklinde izole edilmiştir (10 mg). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 ve 400 MHz) spektrumunda karakteristik olarak beş adet metil sinyali (0,87; 0,88; 1,18; 1,22 ve 1,22) gözlenmiştir (Çizelge 4.13.). Bunlardan 1,18 ve 1,22 ppm'deki metil sinyallerinin 9,4 Hz'lik dubletler halinde ve 3,15 ppm'de ise bir metin protonunun septet ($J= 13,5$ ve 6,8 Hz, H-15) halinde izlenmesi; molekülün yapısında bir izopropil grubunun varlığını göstermiştir. Bu sinyaller yapının abietan tipi bir diterpen olabileceğine işaret etmiş, fakat herhangi bir aromatik proton sinyali izlenmemesine rağmen, 7,21 ppm'deki geniş singletin aromatik bir hidroksile ait olabileceğini düşündürmüştür. Karakteristik H-1 metilen pikleri 2,72 ppm'de d ($J= 12,8$ Hz) halinde gözlenmiştir. Ayrıca 5,95 ppm'de izlenen sinyal ve bir asetil metili 2,02 ppm'de izlenmiştir. Bu sinyaller yapıda C-7'deki hidroksil grubunun yerine bir asetil grubunun varlığına işaret ettiğinden; molekül 7-asetoksihorminon olarak aydınlatılmıştır (Tezuka vd., 1998; Rodriguez, 2003; Öztekin vd., 2010; Ertaş vd., 2018) (Şekil 4.39.). Ayrıca GC-MS ile çekilen kütle spektrumunda izlenen 332 $[\text{M-COCH}_3]^+$ pikinin yanısıra $^{13}\text{C-APT}$, HMBC ve HMQC spektrumları da birlikte değerlendirildiğinde, SY-20'nin 7-asetoksihorminon olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.40.-4.44.).



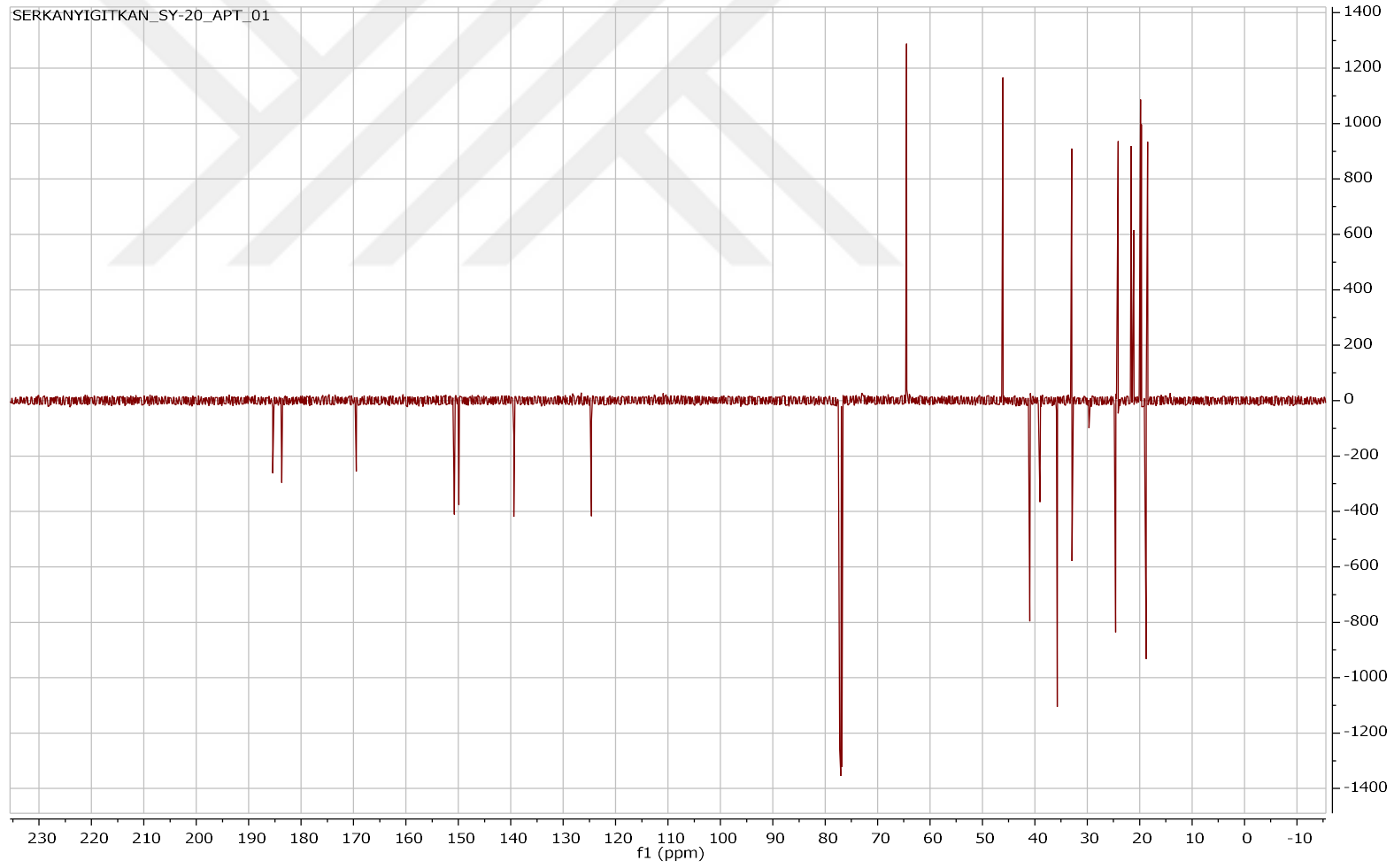
Şekil 4.39. 7-Asetoksihorminon [$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (MA: 374,5)]

Çizelge 4.13. 7-Asetoksihorminon bileşğine ait NMR değerleri

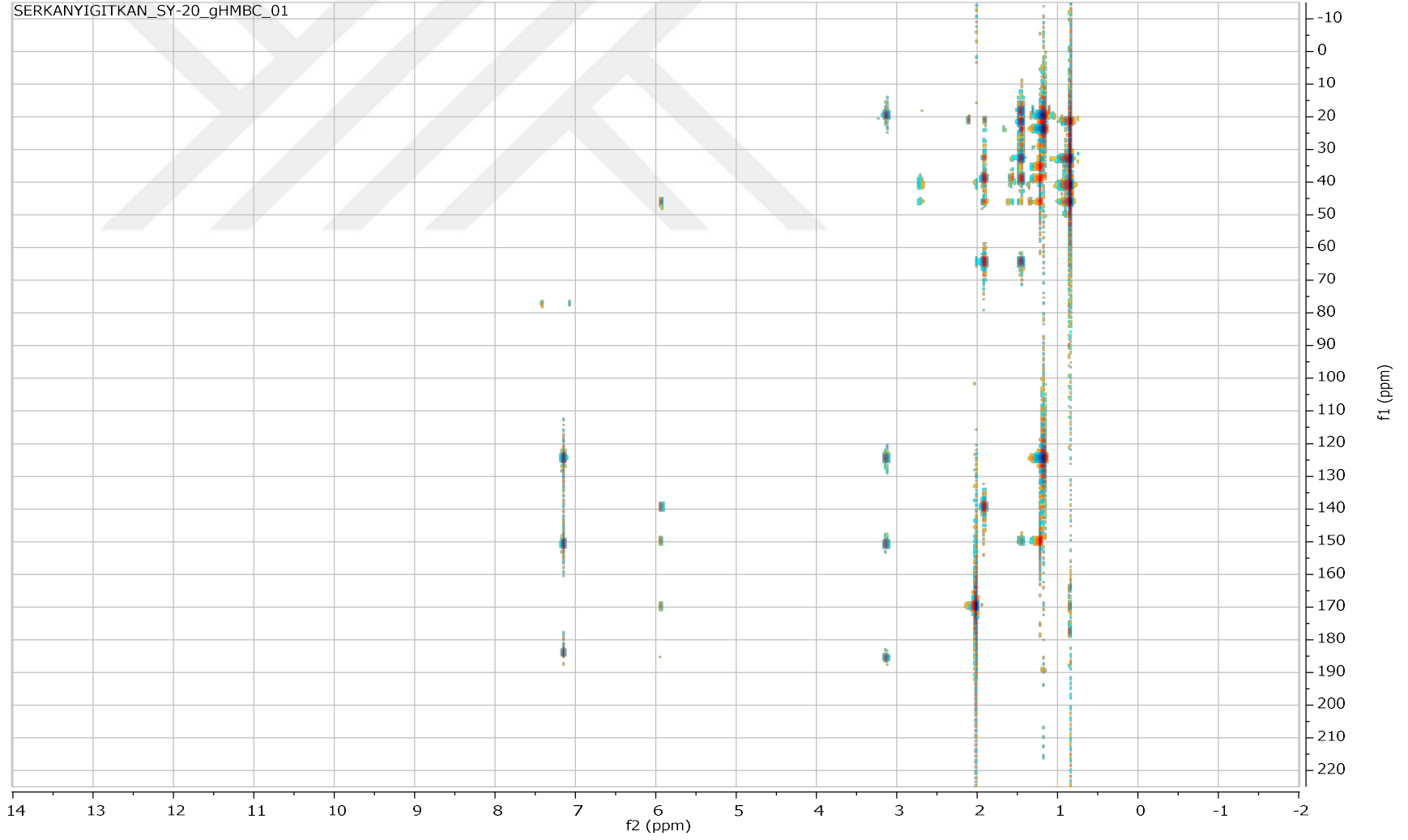
Pozisyon	¹³ C-NMR	¹ H-NMR
1	35,74	2,72 d (<i>J</i> = 12,8)
2	18,77	-
3	29,69	-
4	39,03	-
5	21,10	-
6	35,74	1,93 (<i>J</i> = 14,8 Hz)
7	64,47	5,95 dd
8	149,91	-
9	139,39	-
10	40,94	-
11	185,43	-
12	150,75	-
13	124,61	-
14	183,68	-
15	32,95	3,15 sept (<i>J</i> = 13,5 ve 6,8)
16	19,66	1,22 d (<i>J</i> = 9,4 Hz)
17	18,46	1,18 d (<i>J</i> = 6,8 Hz)
18	21,59	0,87 s
19	19,84	0,88 s
20	24,58	1,22 s
7-COCH ₃	46,10	2,02 s
12-OH	169,47	-



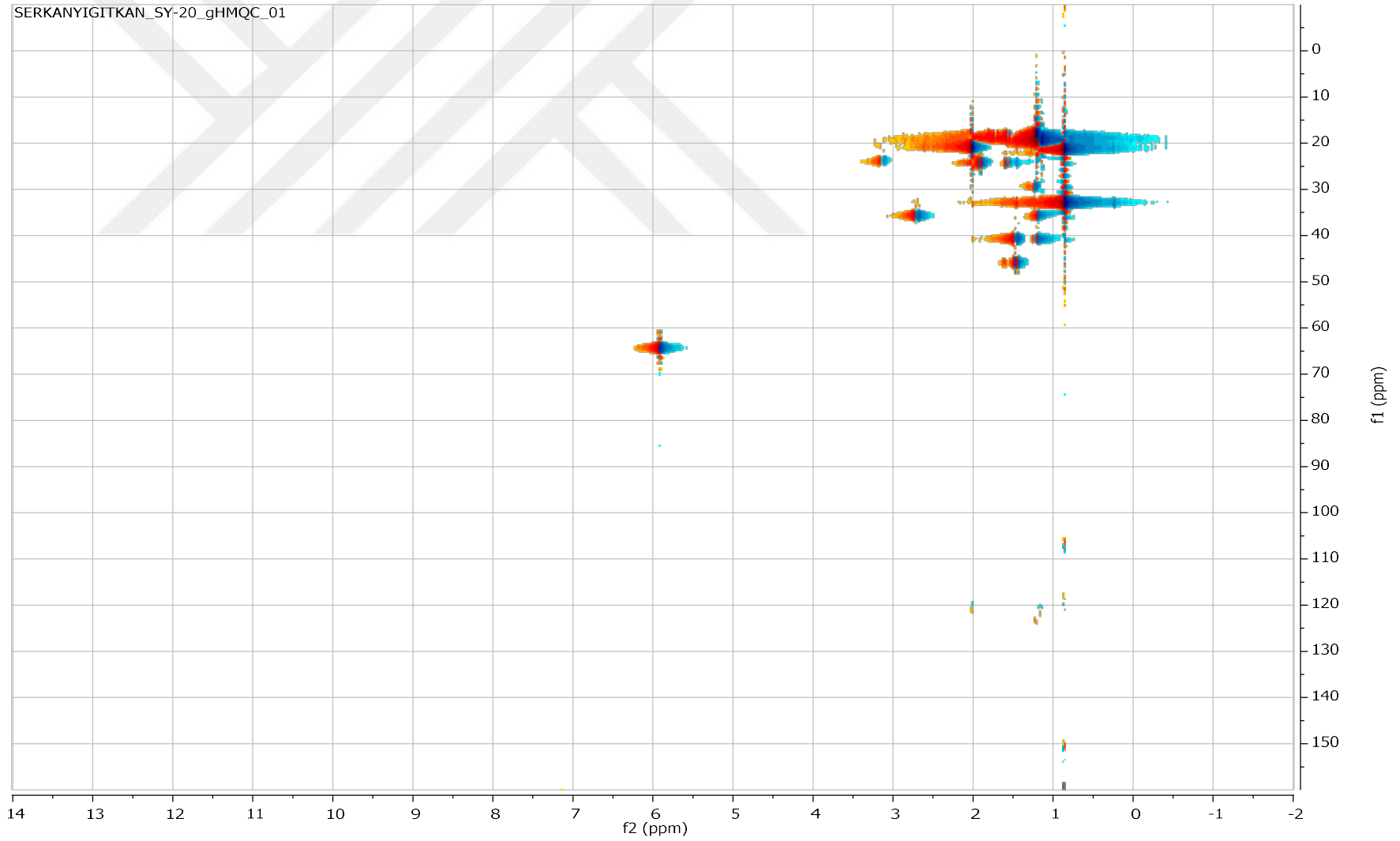
Şekil 4.40. 7-Asetoksihorminon bileşığının ^1H -NMR spektrumu



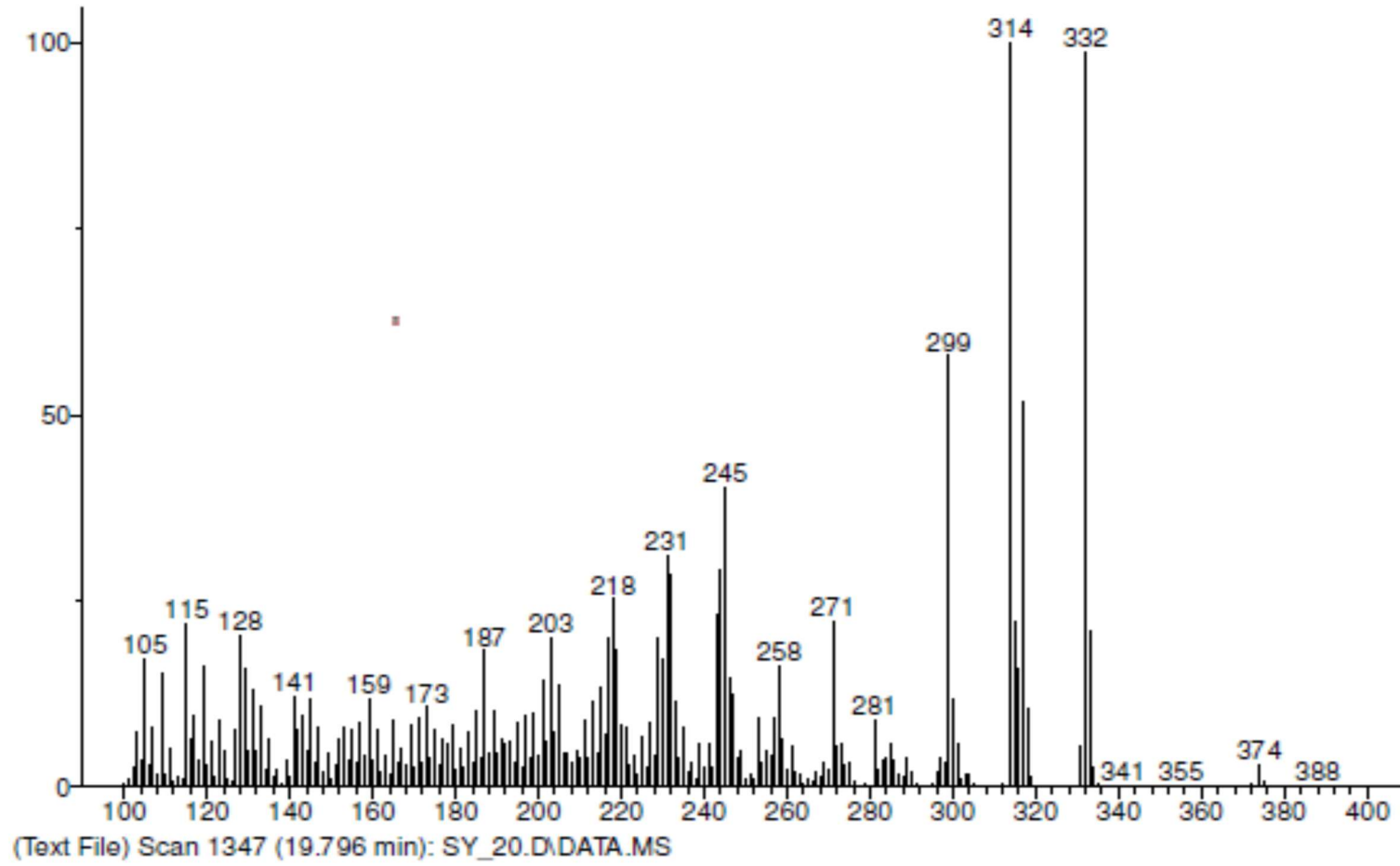
Şekil 4.41. 7-Asetoksihorminon bileşiminin ^{13}C -APT spektrumu



Şekil 4.42. 7-Asetoksihorminin bileşiminin HMBC spektrumu



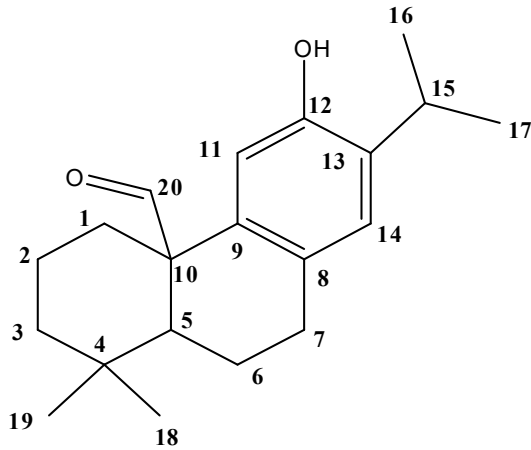
Şekil 4.43. 7-Asetoksihorminon bileşiğinin HMQC spektrumu



Şekil 4.44. 7-Asetoksihorminon bileşiğinin kütle spektrumu

SY-21: Pisiferal

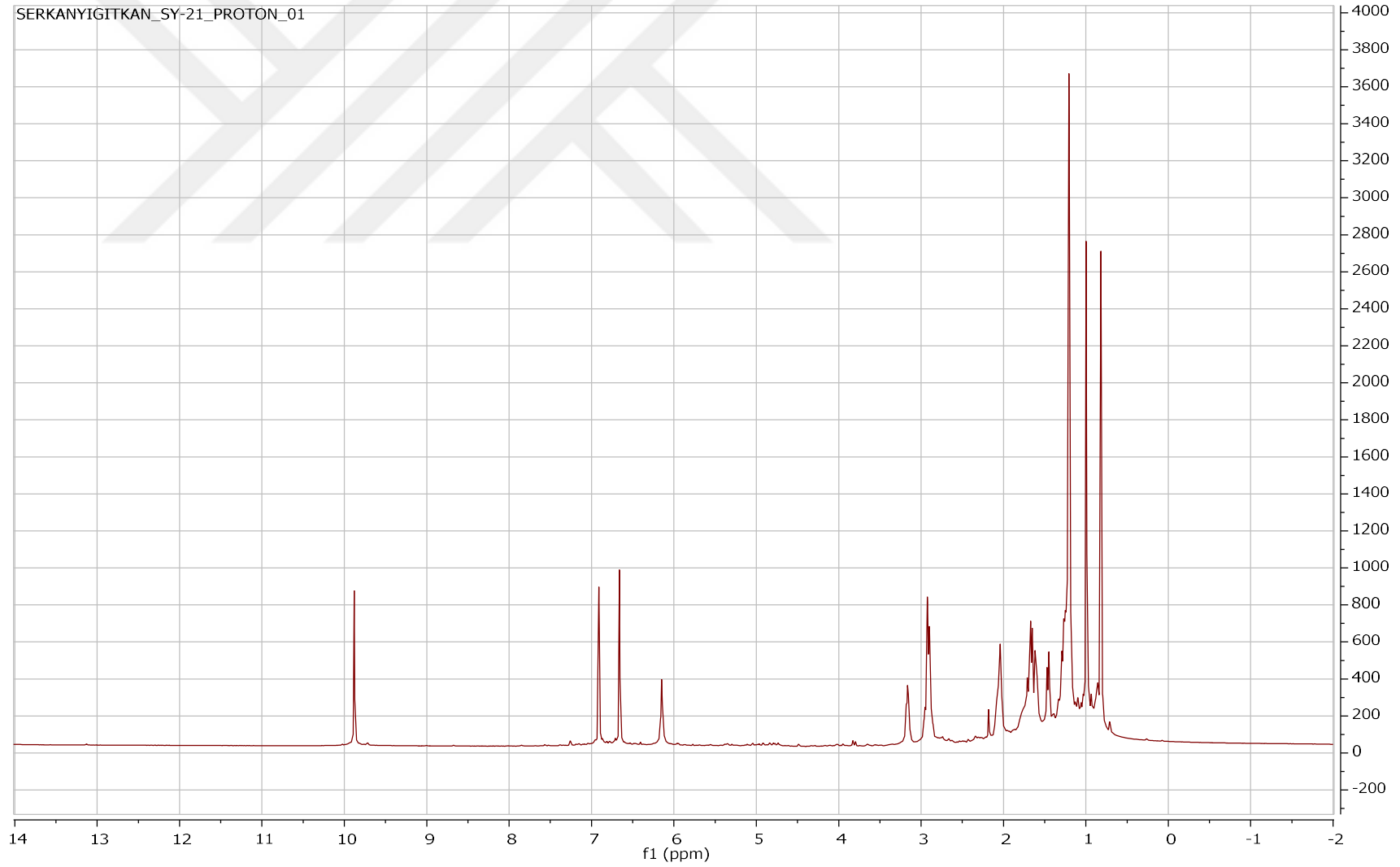
S. multicaulis'in kök kısmının DKM:aseton (1:1) ekstresine ait M-8 kodlu fraksiyonun sefadeks kolona tatbik edilmesinden sonra preparatif İTK ile PE:DKM (1:3) çözücü sistemi kullanılarak, sarımsı-turuncu kristaller şeklinde izole edilmiştir (10 mg). $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (CDCl_3 , 600 MHz) 0,82 ve 1,00 ppm'de singlet şeklinde iki metil sinyali ile 1,21 ve 1,22 ppm'de iki metil sinyali dubletler şeklinde görülmüştür (Çizelge 4.14.). Spektrumda 3,12 ppm'de görülen metin sinyalinin bahsedilen iki metil dubletiyle oluşturduğu etkileşme sonucunda septet şeklinde görülmesiyle bir izopropil grubunun olduğu sonucuna varılmıştır. 6,54 ve 6,91 ppm'de görülen singlet sinyalleri halkada aromatik yapının olması ihtimalini güçlendirmiştir. $^1\text{H-NMR}$ 'da gözlenen diğer tipik sinyaller ise 2,8 ppm civarında izlenmiştir. Bunlardan 2,88 ppm'de görülen ddd ($J= 24,0$ ve $6,2$; - Hz) ve 2,82 ppm'de multipllet benzilik metilen (CH_2 -7) proton çiftine işaret etmiştir. Ayrıca bu bileşiği ferruginolden ayıran karakteristik pik olan aldehit protonu ise 9,88 ppm'de singlet şeklinde gözlenmiştir. Ayrıca GC-MS ile çekilen kütle spektrumunda izlenen $300 [\text{M}]^+$ piki; $^{13}\text{C-APT}$, HMBC ve HMQC spektrumlarının incelenmesi ve literatürde bu bileşik için verilen spektral değerler ile kıyaslandığında; bileşiğin pisiferal olduğu tespit edilmiştir (Takashi vd., 1983; Ertaş vd., 2018) (Şekil 4.45.-4.51).



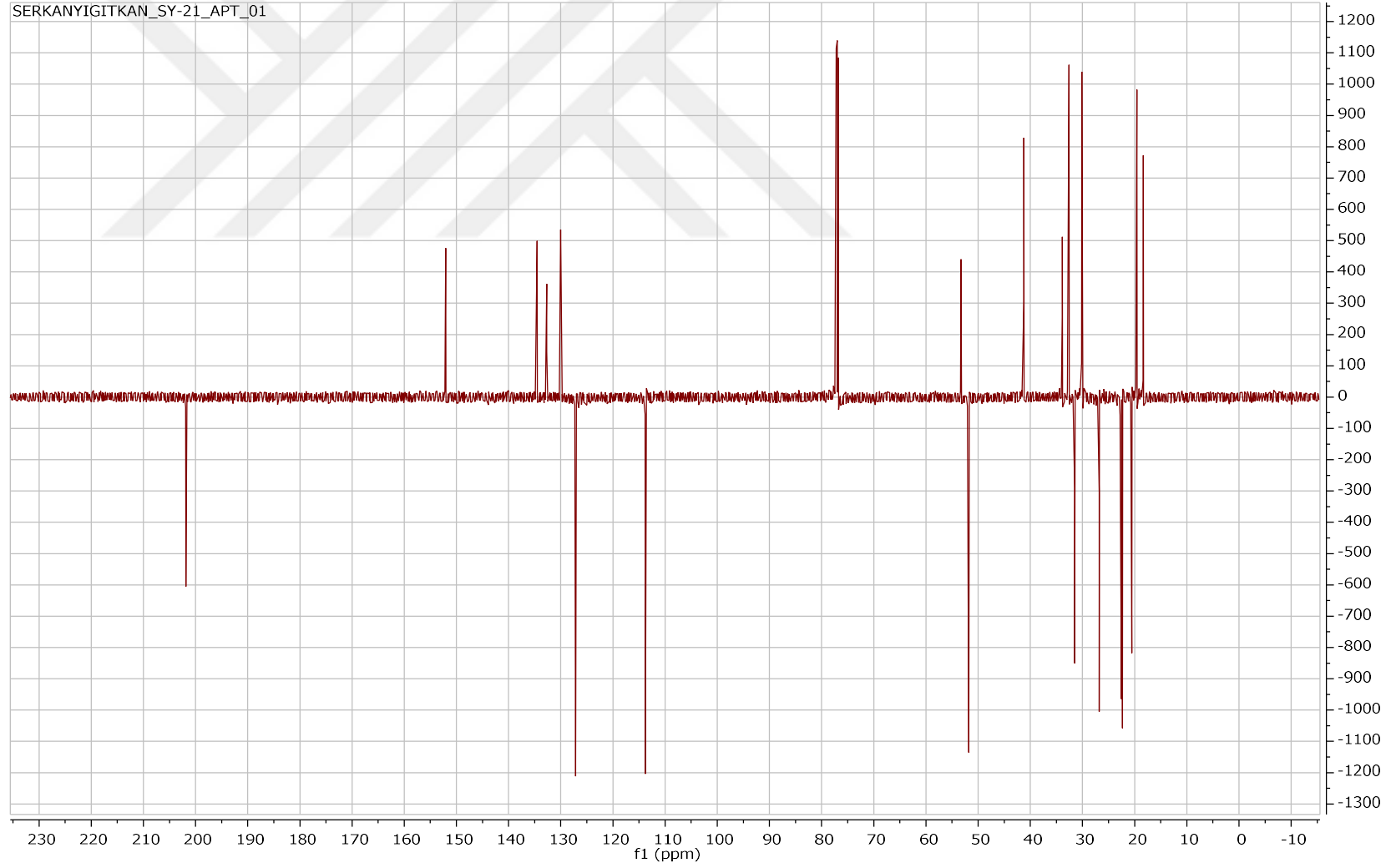
Şekil 4.45. Pisiferal [$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (MA: 300,4)]

Çizelge 4.14. Pisiferal bileşiğine ait NMR değerleri

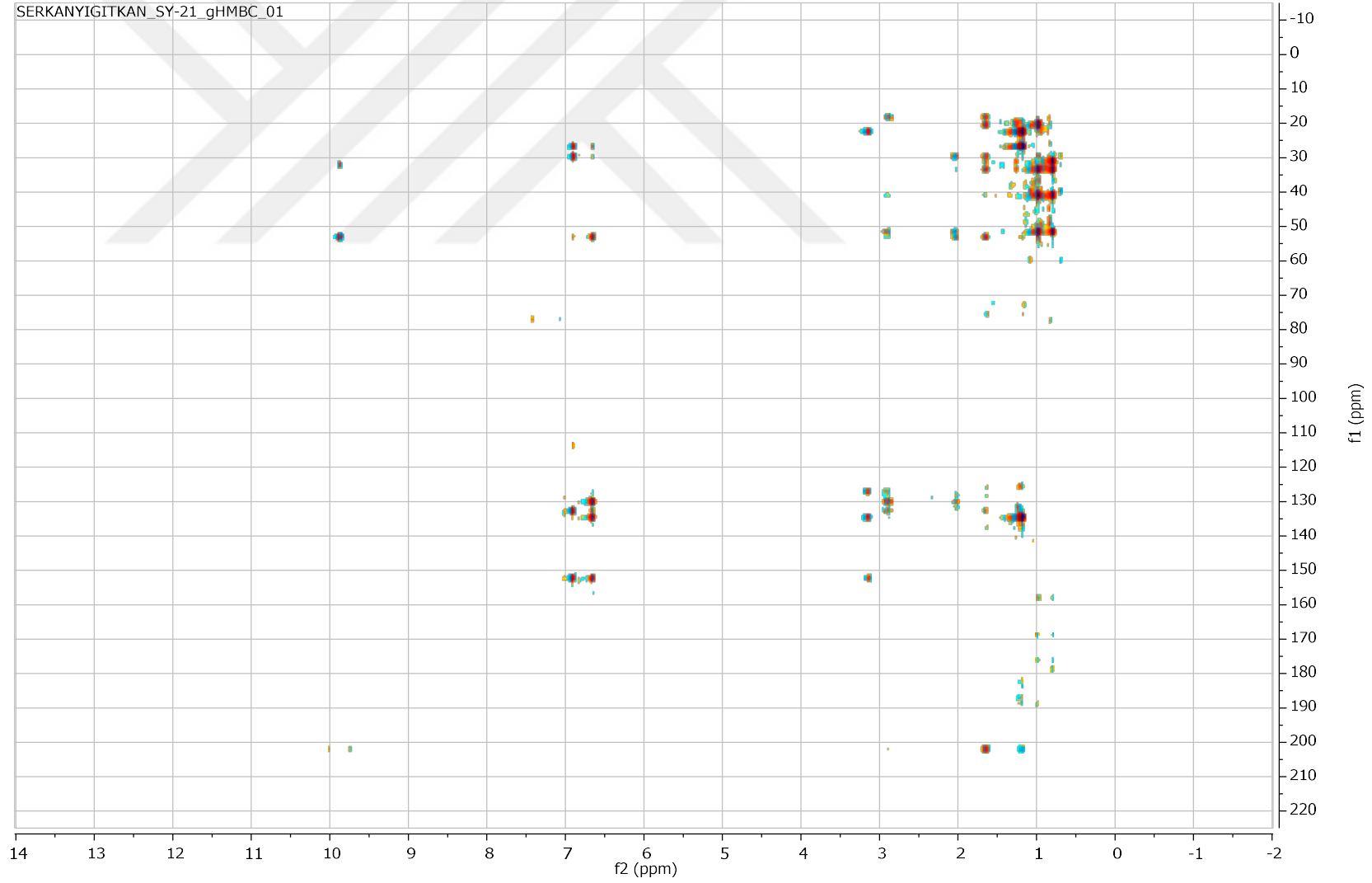
Pozisyon	¹³ C-NMR	¹ H-NMR
1	38,50	2,06 dt ($J= 14,1$ ve $9,5$; - Hz)
2	18,33	-
3	41,24	-
4	32,57	-
5	51,80	-
6	19,58	-
7	30,13	a 2,82 ddd ($J= 15,0$; $10,0$; $7,5$ Hz) b 2,88 ddd ($24,0$ ve $6,2$; - Hz)
8	132,68	-
9	134,52	-
10	52,47	-
11	127,13	6,54 s
12	152,05	-
13	130,01	-
14	113,80	6,91 s
15	26,79	3,12 sept ($J= 7$ Hz)
16	22,55	1,22 d ($J= 21,7$ Hz)
17	22,35	1,21 d ($J= 6,7$ Hz)
18	33,85	1,00 s
19	21,60	0,82 s
20	201,66	9,88 s
12-OH	-	6,20 s



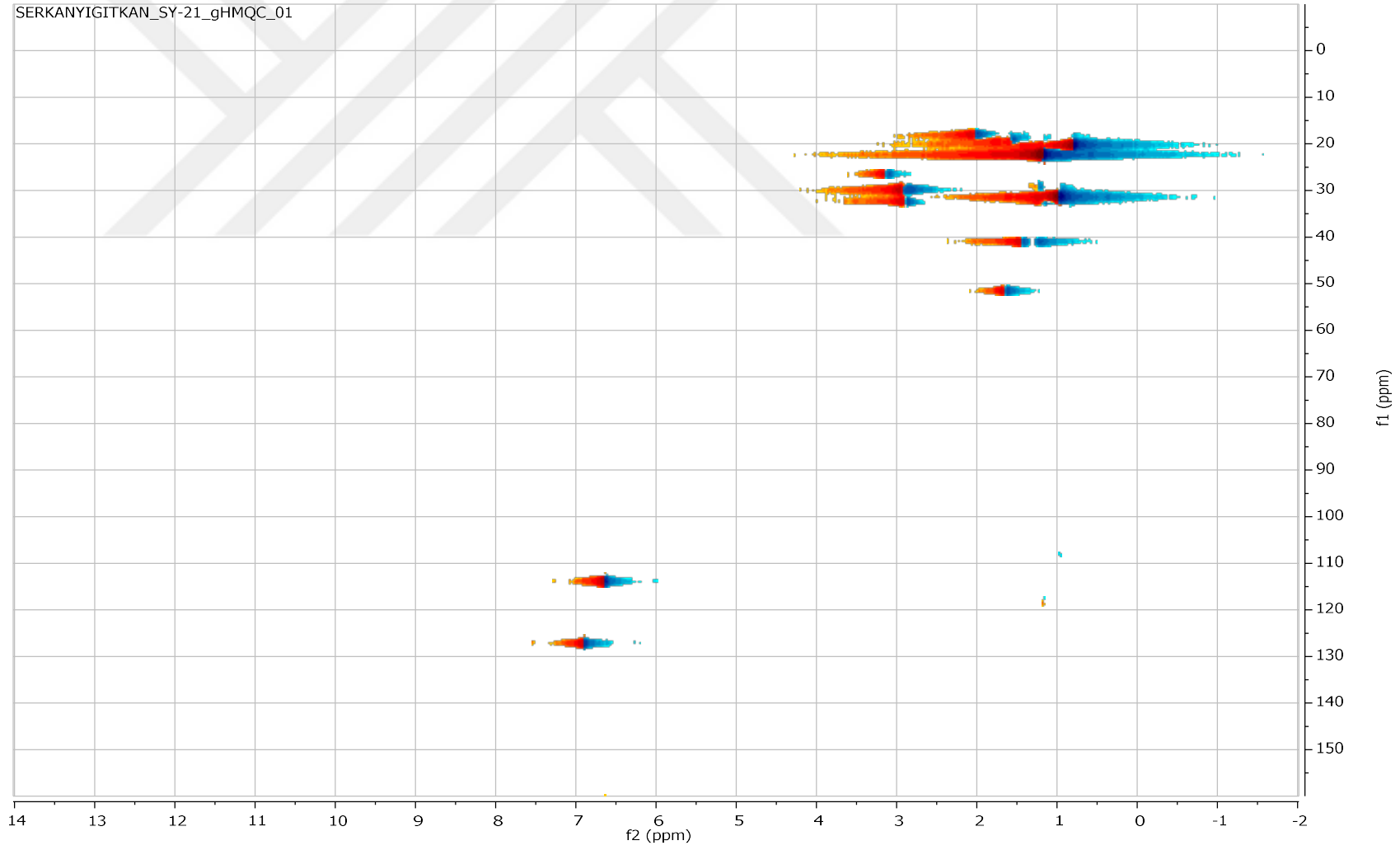
Şekil 4.46. Pisiferal bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



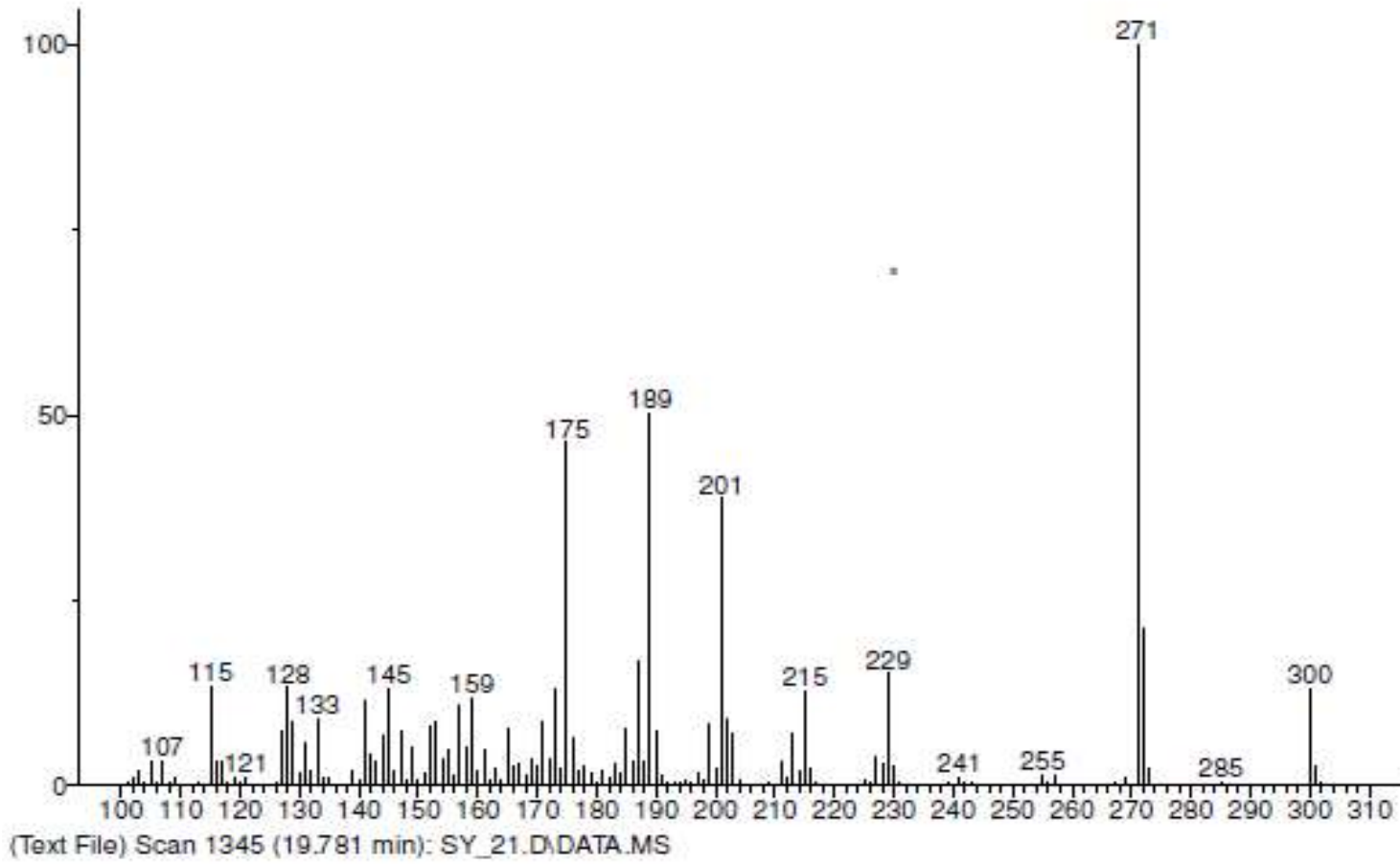
Şekil 4.47. Pisiferal bileşiğinin ¹³C-APT spektrumu



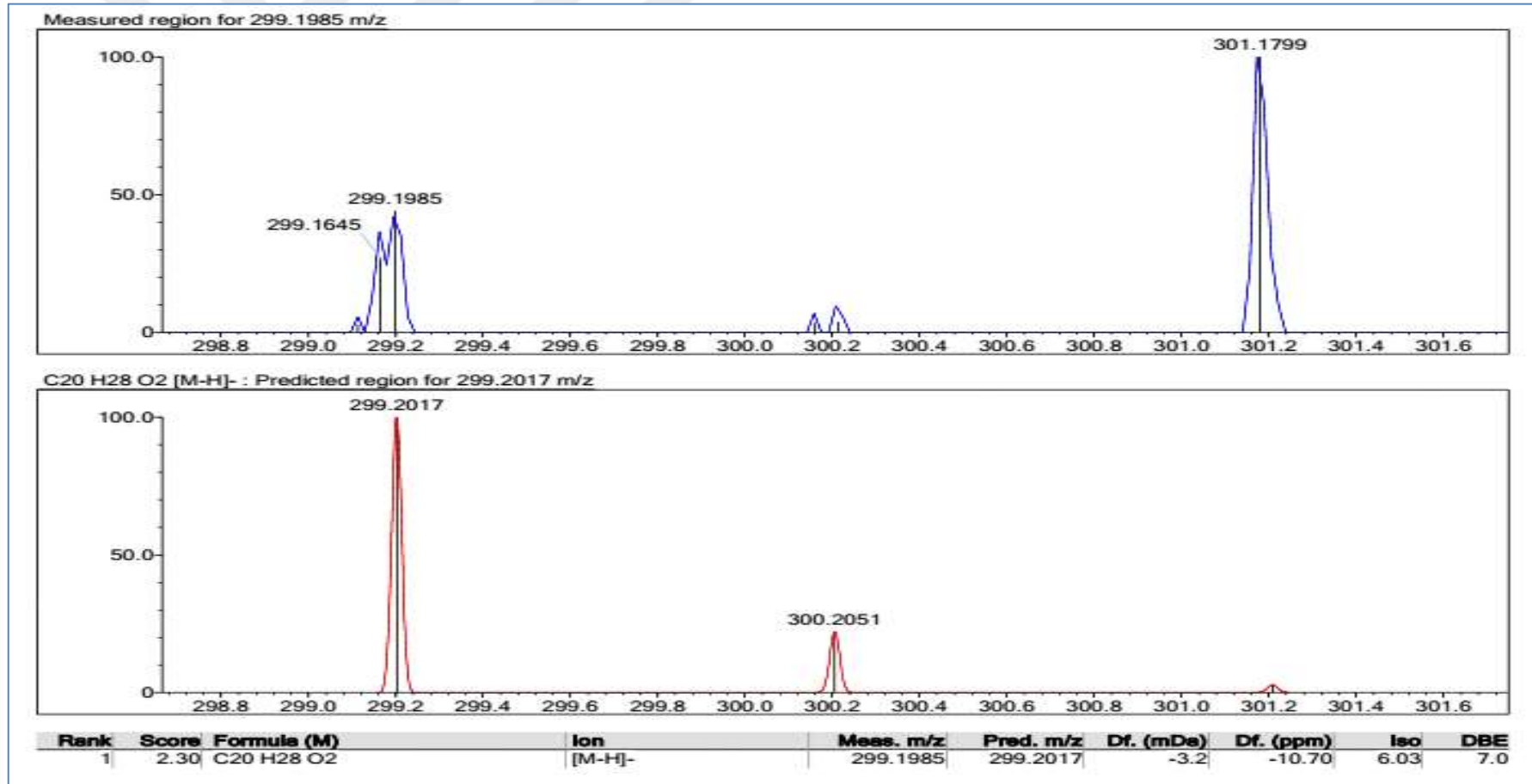
Şekil 4.48. Pisiferal bileşiğinin HMBC spektrumu



Şekil 4.49. Pisiferal bileşiğinin HMQC spektrumu



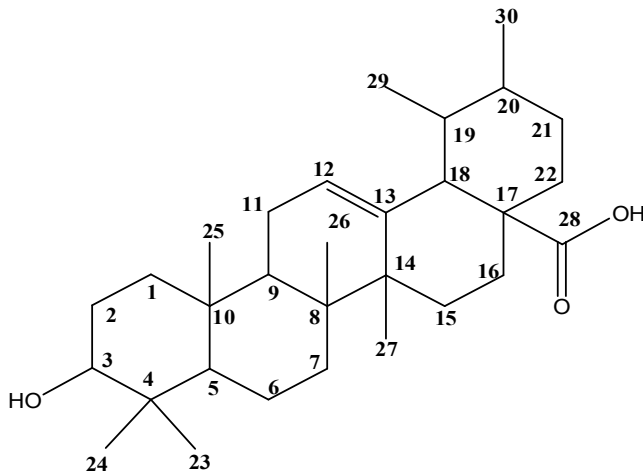
Şekil 4.50. Pisiferal bileşiğinin kütle spektrumu



Şekil 4.51. Pisiferal bileşiğinin LC-MS-IT-TOF kromatogramı

SY-29: Ursolik asit

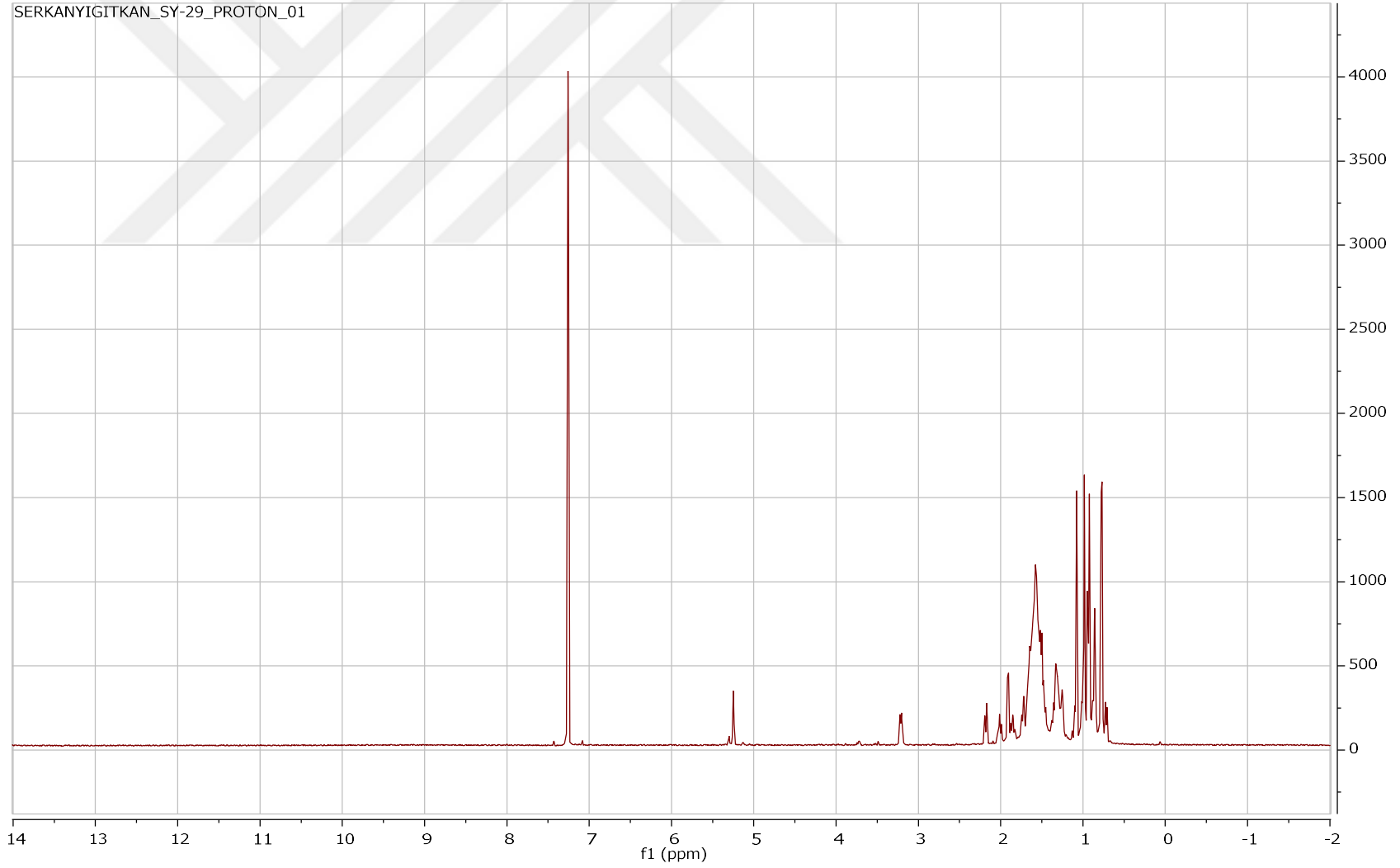
S. multicaulis'in kök kısmının DKM:aseton (1:1) ekstresine ait M-10 kodlu fraksiyondan preperatif İTK ile DKM:aseton (9:1) çözücü sistemi kullanılarak, beyaz toz halinde izole edilmiştir (12 mg). $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (CDCl_3 , 600 MHz) 0,77-1,13 ppm aralığında görülen beş adet metil singletinin yanı sıra; 0,93 ppm'de ve 0,77 ppm'de J değerleri 13,1 ve 5,2 Hz olan iki dublet metilinin bulunması bileşiğin ursan yapısında olduğuna işaret etmektedir (Çizelge 4.15.). Oleanolik asit ve ursolik asitin kütle spektrumlarının büyük bir benzerlik göstermesi nedeniyle spektrumlarına bakılarak bu iki bileşiğin ayırt edilmesi oldukça zor olduğundan, ancak saflaştırma sonucunda bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda C-19 ve C-20'deki metil gruplarının dubletler halinde olması ve $^{13}\text{C-NMR}$ 'da metilen ve metin gruplarının sayısının oleanolik asitten farklılık göstermesi; bileşiğin ursan yapısında olduğunu kanıtlamaktadır. Nitekim $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 3,21 ppm civarında izlenen dd ($J=11,1$ ve $4,5$ Hz) sinyali hidroksile komşu protona (H-3 α), 5,30 ppm'deki dar triplet sinyali ise vinilik bir protona (H-12) işaret etmektedir. $^1\text{H-NMR}$ değerleri, HMQC, HMBC, ^{13}C ve LC-MS-IT-TOF'ta izlenen $[\text{M}+\text{Na}]^+$ piki m/z 479,35'e, bizi bileşiğin kapalı formülü $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_3$ olan (Şekil 4.52.) ve *Salvia* türlerinde yaygın bulunan ursolik asit (3 β -hidroksi-urs-12-en-28-oik asit) olduğu sonucuna götürmüştür (Şekil 4.53.-4.57.). Bileşiğin tüm spektral değerleri literatürde bu bileşik için verilen spektral değerler ile kıyaslanarak kimyasal yapısı doğrulanmıştır (Ertaş vd., 2015; Ertaş vd., 2018).



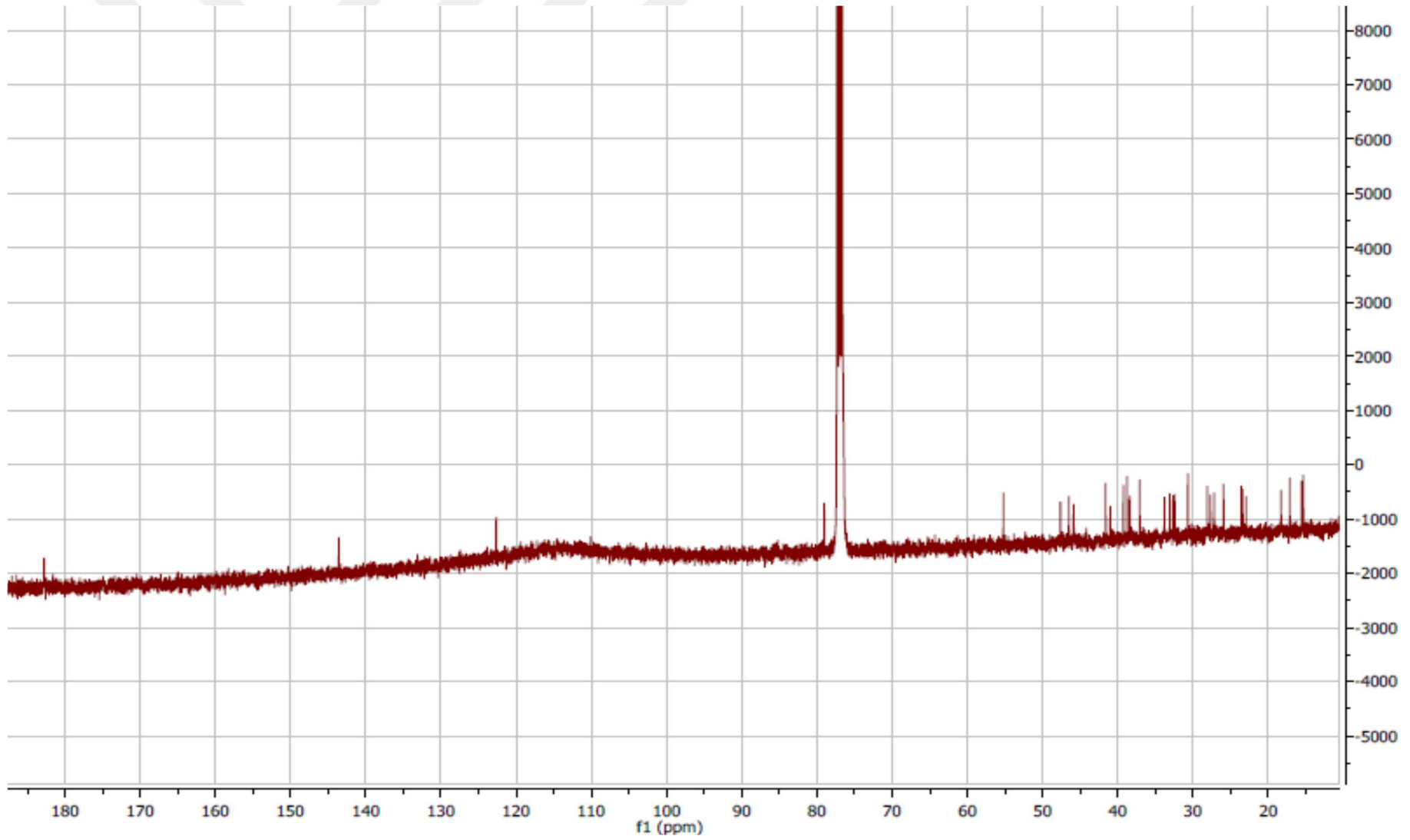
Şekil 4.52. Ursolik asit [$\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_3$ (MA: 456,7)]

Çizelge 4.15. Ursolik asit bileşğine ait NMR değerleri

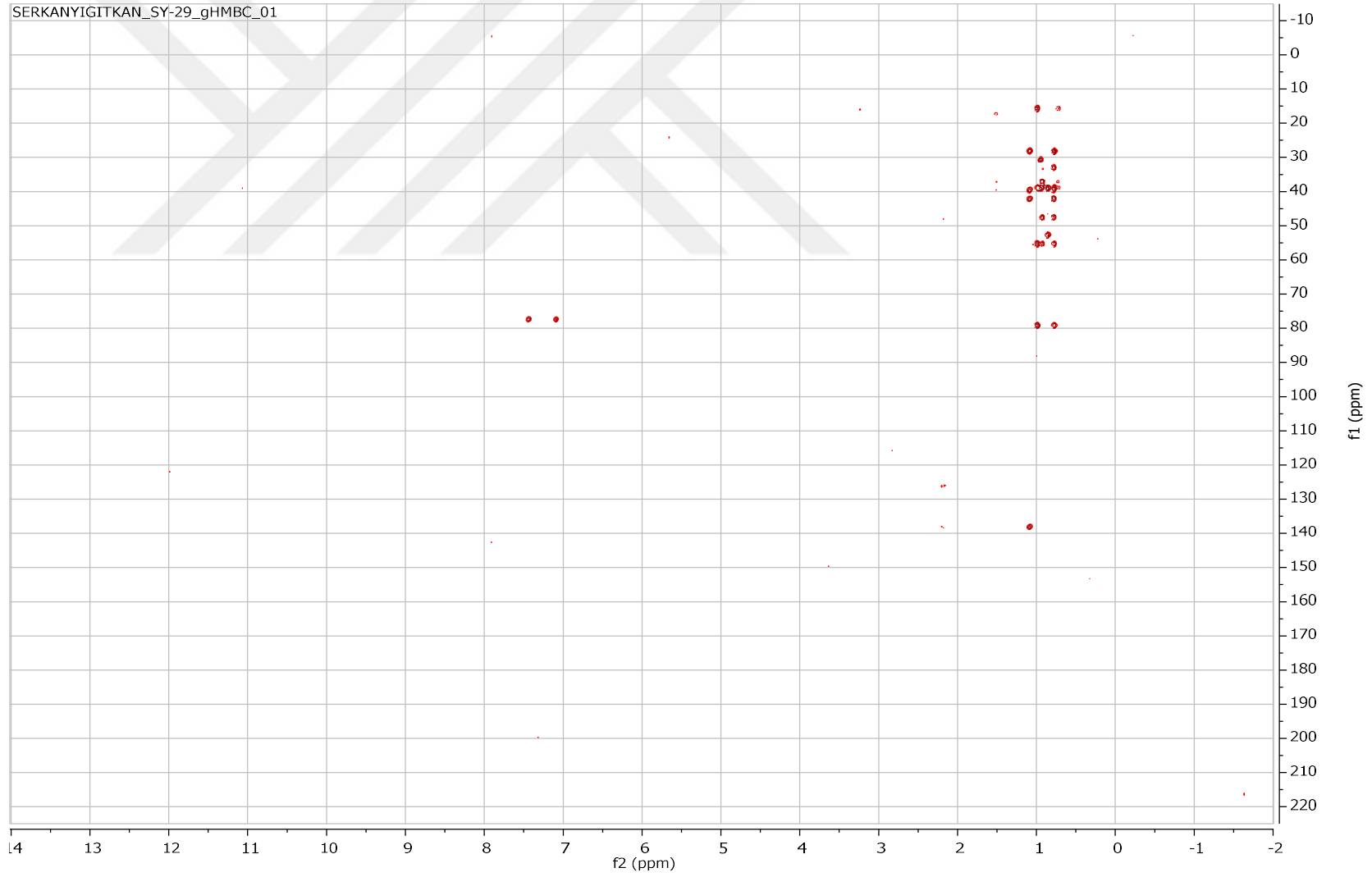
Pozisyon	¹³ C-NMR	¹ H-NMR
1	39,01	-
2	27,28	-
3	79,23	3,21 dd ($J= 11,1$ ve $4,5$ Hz)
4	39,46	-
5	55,00	-
6	19,12	-
7	33,55	-
8	39,28	-
9	47,54	-
10	37,12	-
11	23,60	-
12	123,20	5,30 t ($J= 2,5$ Hz)
13	143,50	-
14	41,50	-
15	28,10	-
16	23,61	-
17	46,51	-
18	40,10	2,18 d ($J= 11,0$ Hz)
19	38,90	-
20	38,70	-
21	33,85	-
22	32,62	-
23	28,10	1,01 s
24	15,50	0,77 s
25	15,30	0,95 s
26	17,10	0,80 s
27	25,96	1,13 s
28	183,20	-
29	33,10	0,77 d ($J= 5,2$ Hz)
30	23,66	0,93 d ($J= 13,1$ Hz)
28-OH	-	7,26



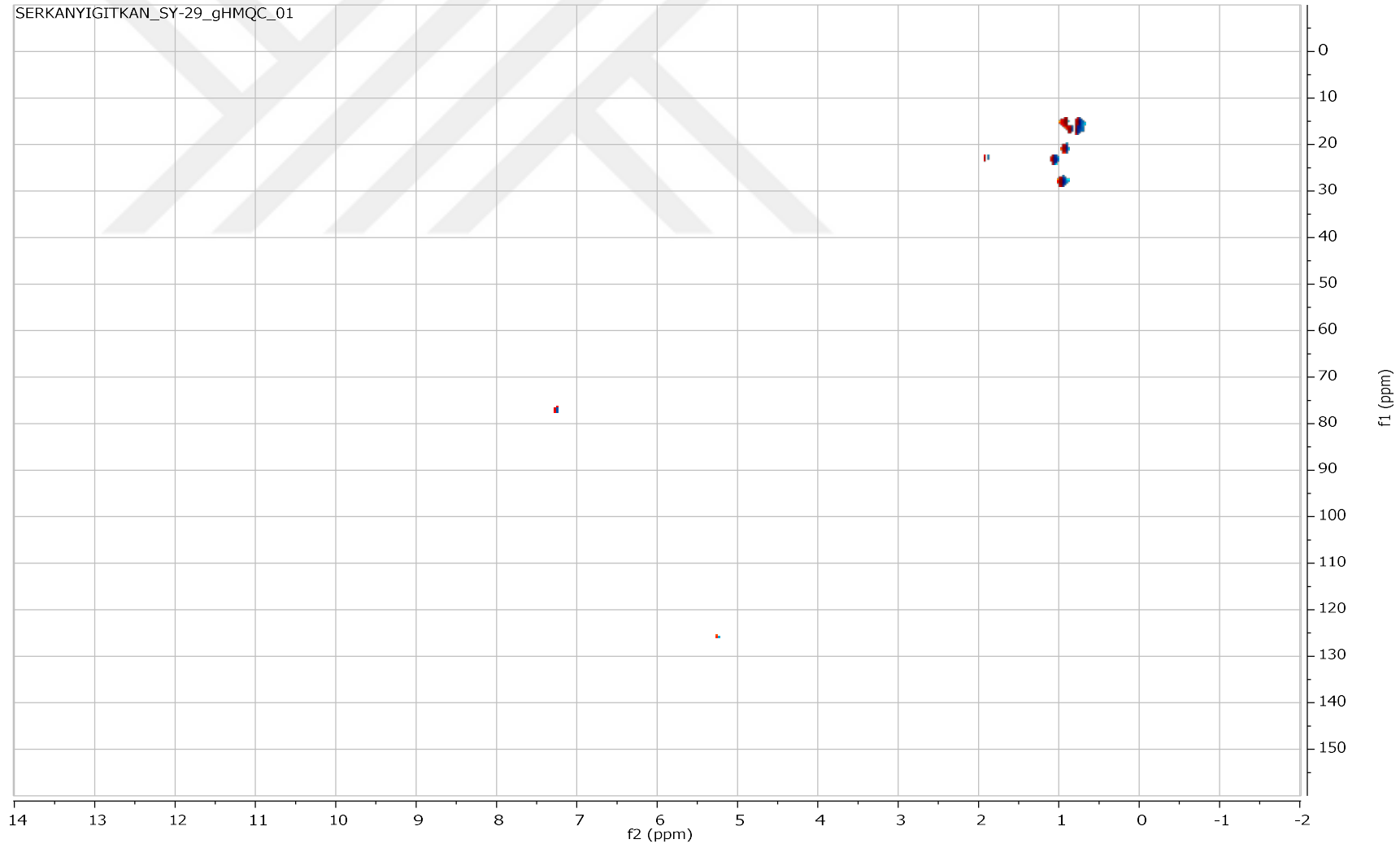
Şekil 4.53. Ursolik asit bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



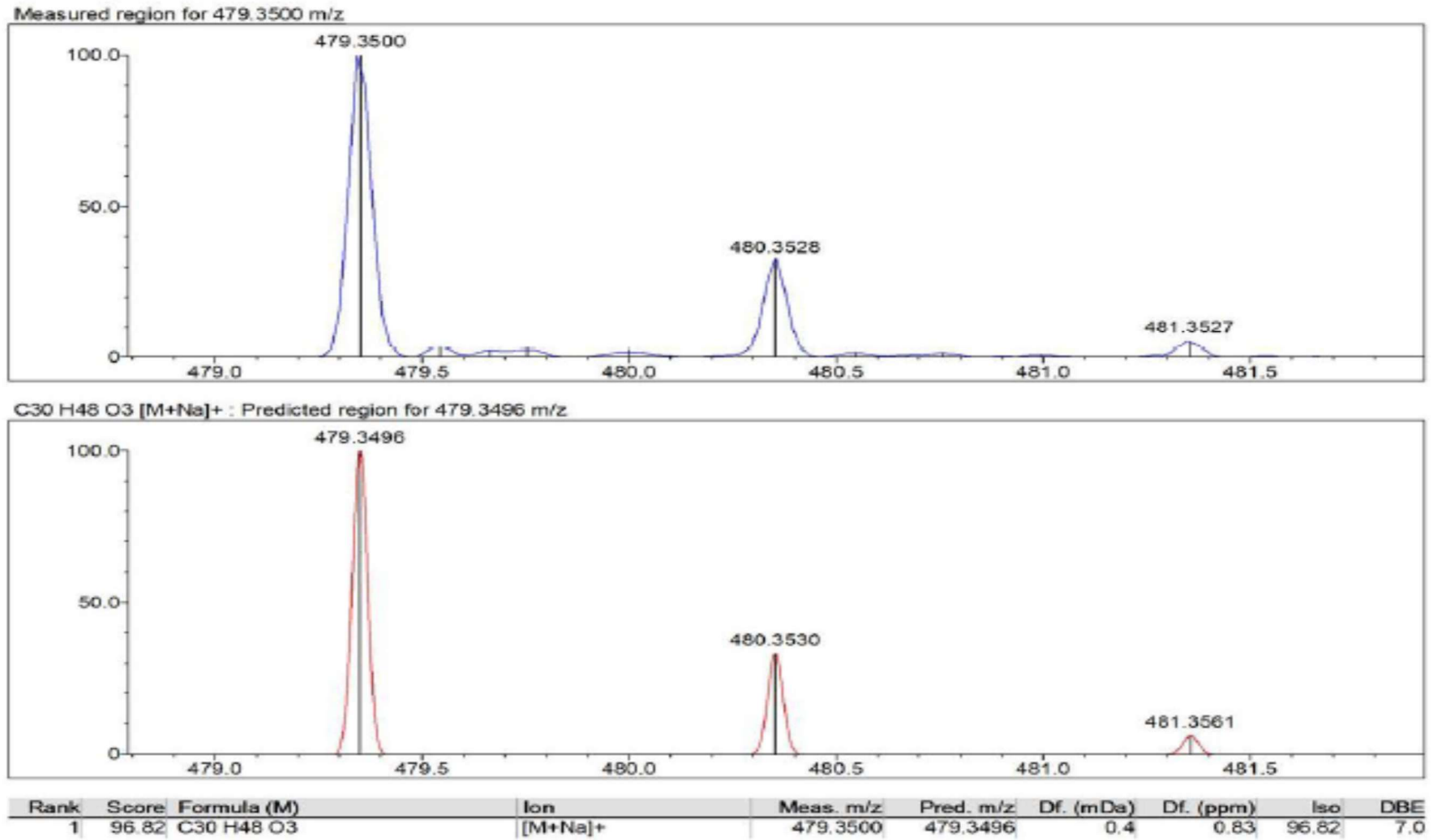
Şekil 4.54. Ursolik asit bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 4.55. Ursolik asit bileşiğinin HMBC spektrumu



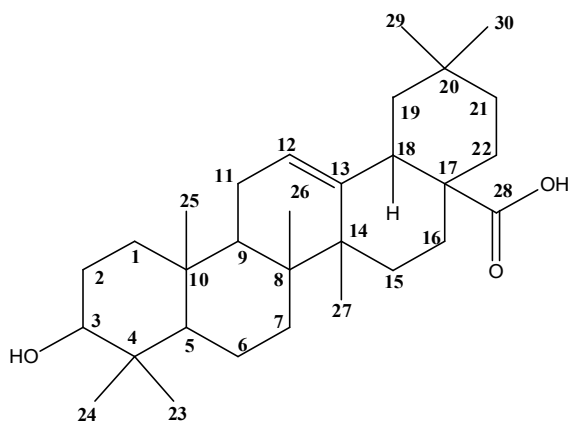
Şekil 4.56. Ursolik asit bileşiğinin HMQC spektrumu



Şekil 4.57. Ursolik asit bileşiğinin kütle spektrumu

SY-30: Oleanolik asit

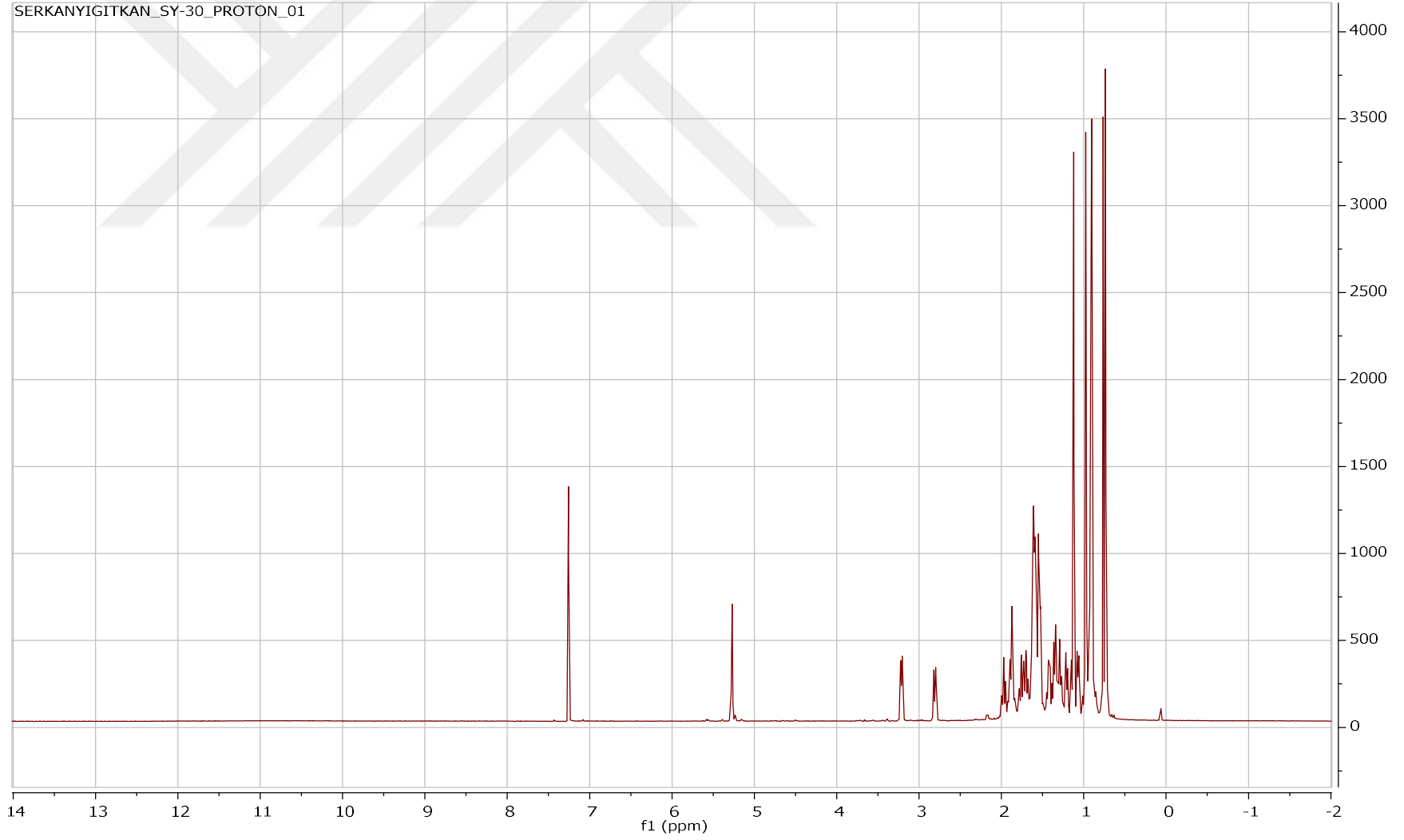
S. multicaulis'in kök kısmının DKM:aseton (1:1) ekstresine ait M-10 kodlu fraksiyondan preparatif İTK ile DKM:aseton (9:1) beyaz toz halinde izole edilmiştir (15 mg). $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (CDCl_3 , 600 MHz) 0,75-1,12 ppm aralığında çıkan metil pikleri singletler biçimindedir (Çizelge 4.16.). Bütün metillerin singlet şeklinde görülmesi bileşiğin oleanan iskeleti taşıdığına işaret etmiştir. 3,21 ppm'deki dd ($J= 11,1$ ve $3,7$ Hz) hidroksile komşu α -protonu; 5,25 ppm'deki triplet ($J= 22,4$ Hz) ise bir olefinik protonu göstermektedir. Ayrıca 2,81 ppm'de gözlenen $J= 2,6$ ve $J= 12,7$ Hz'lik etkileşim gösteren dd pikinin, H-18'e ait proton piki olduğu ve bu sinyalin oldukça aşağı alanda görülmesinin nedeninin ise C-17'ye bağlı karboksilik asit grubundan kaynaklandığı belirlenmiştir. Oleanolik asit ile ursolik asitin birbirlerinin izomeri bileşikler olmaları nedeniyle, $^1\text{H-NMR}$ 'da ayırt edilmeleri hususunda en karakteristik pikler H-19 ve H-20'ye bağlı metil sinyalleri ve H-19 protonu ile etkileşen H-18 sinyalinin verdiği bölünme ve kayma değeridir. Oleanolik asitteki H-18'e ait β sinyali bu bileşikte de izlendiği gibi; daima 2,6 ve 12,7 Hz'lik karakteristik dd'ler halinde 2,81 ppm civarında izlenmektedir. Nitekim $^{13}\text{C-NMR}$ 'da da asit karbonili 183,13 ppm'de, Δ^{12} çifte bağ karbonları 122,59 ve 143,56 ppm'de, hidroksil taşıyan karbon (C-3) ise 79,00 ppm'de gözlenmiştir. $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HMQC ve HMBC ile APT spektrumları ve LC-MS-IT-TOF'ta izlenen $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (m/z 479,35) ($\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_3$) pikinden faydalanılarak, kapalı formülü $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_3$ olan molekülün oleanolik asit olduğu saptanmıştır (Şekil 4.58.-4.63). Bileşiğe ait spektral değerler ilgili bileşik için verilen literatür değerleri ile kıyaslanarak, ¹⁴³ molekülün oleanolik asit (3β -hidroksiolean-12-en-28-oik asit) olduğu doğrulanmıştır (Ertaş vd., 2015; Ertaş vd., 2018).



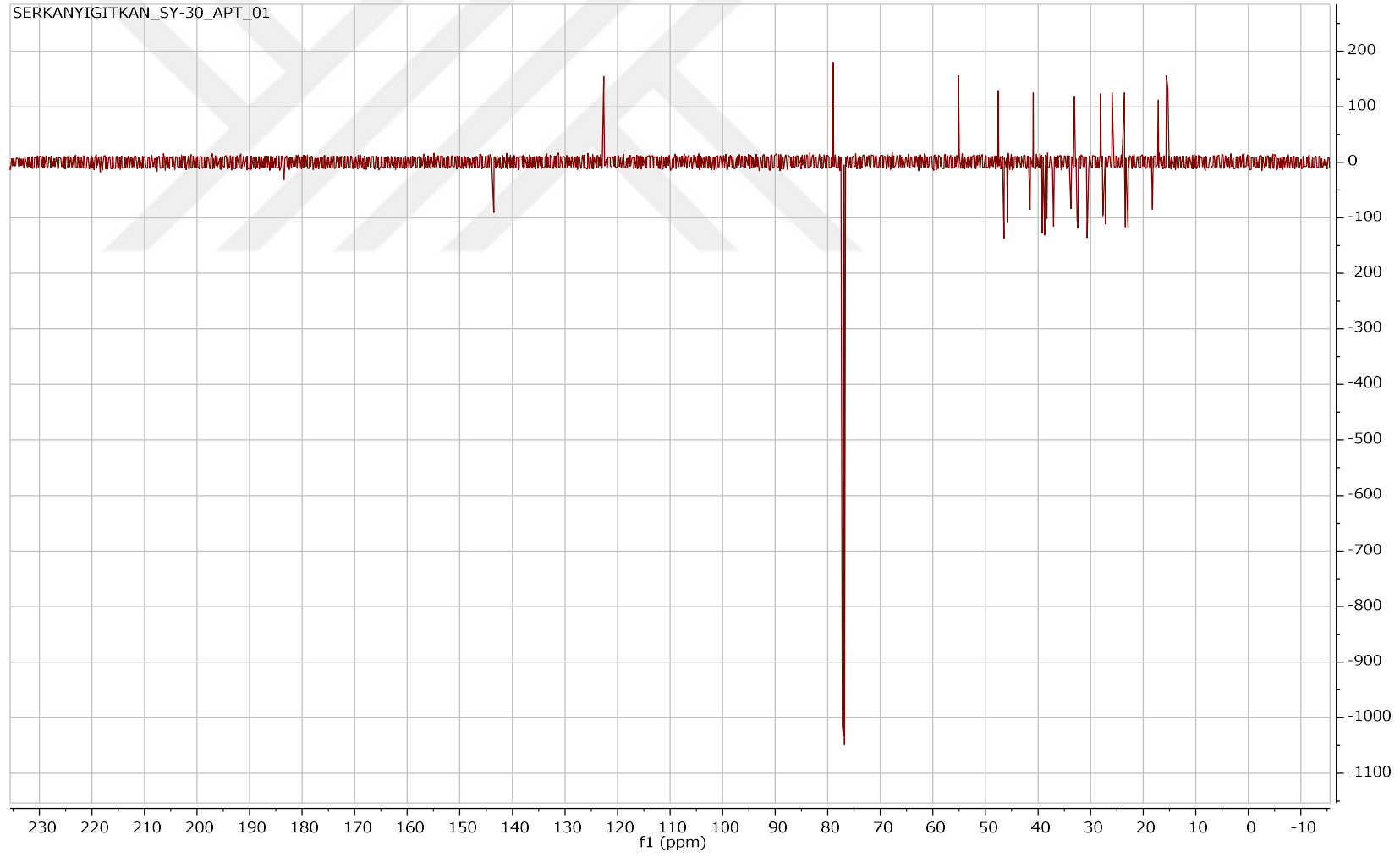
Şekil 4.58. Oleanolik asit $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_3$ [(MA: 456,7)]

Çizelge 4.16. Oleanolik asit bileşğine ait NMR değerleri

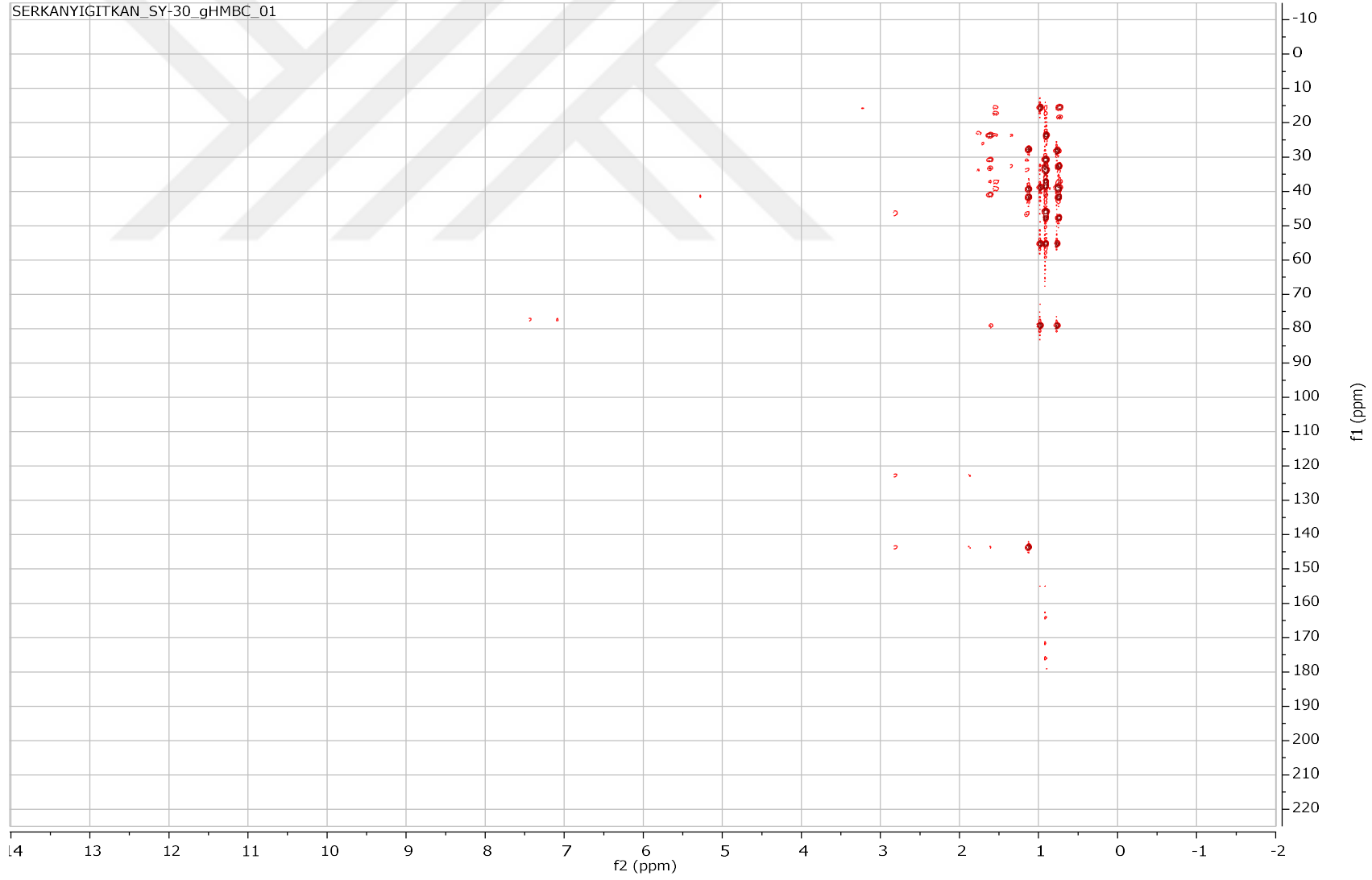
Pozisyon	¹³ C-NMR	¹ H-NMR
1	39,21	-
2	27,13	-
3	79,00	3,21 dd (<i>J</i> = 11,1 ve 3,7 Hz)
4	38,73	-
5	55,15	-
6	18,25	-
7	33,75	-
8	39,21	-
9	47,56	-
10	37,05	-
11	23,56	-
12	122,59	5,25 t (<i>J</i> = 22,4)
13	143,56	-
14	41,53	-
15	28,07	1,72 m
16	23,56	1,95 m
17	46,49	-
18	40,89	2,81 dd (<i>J</i> = 12,7 ve 2,6 Hz)
19	45,82	-
20	30,67	-
21	33,75	-
22	32,54	-
23	28,07	0,98 s
24	15,53	0,74 s
25	15,31	0,89 s
26	17,12	0,76 s
27	25,93	1,12 s
28	183,13	-
29	33,06	0,87 s
30	23,36	0,90 s
28-OH	-	7,26



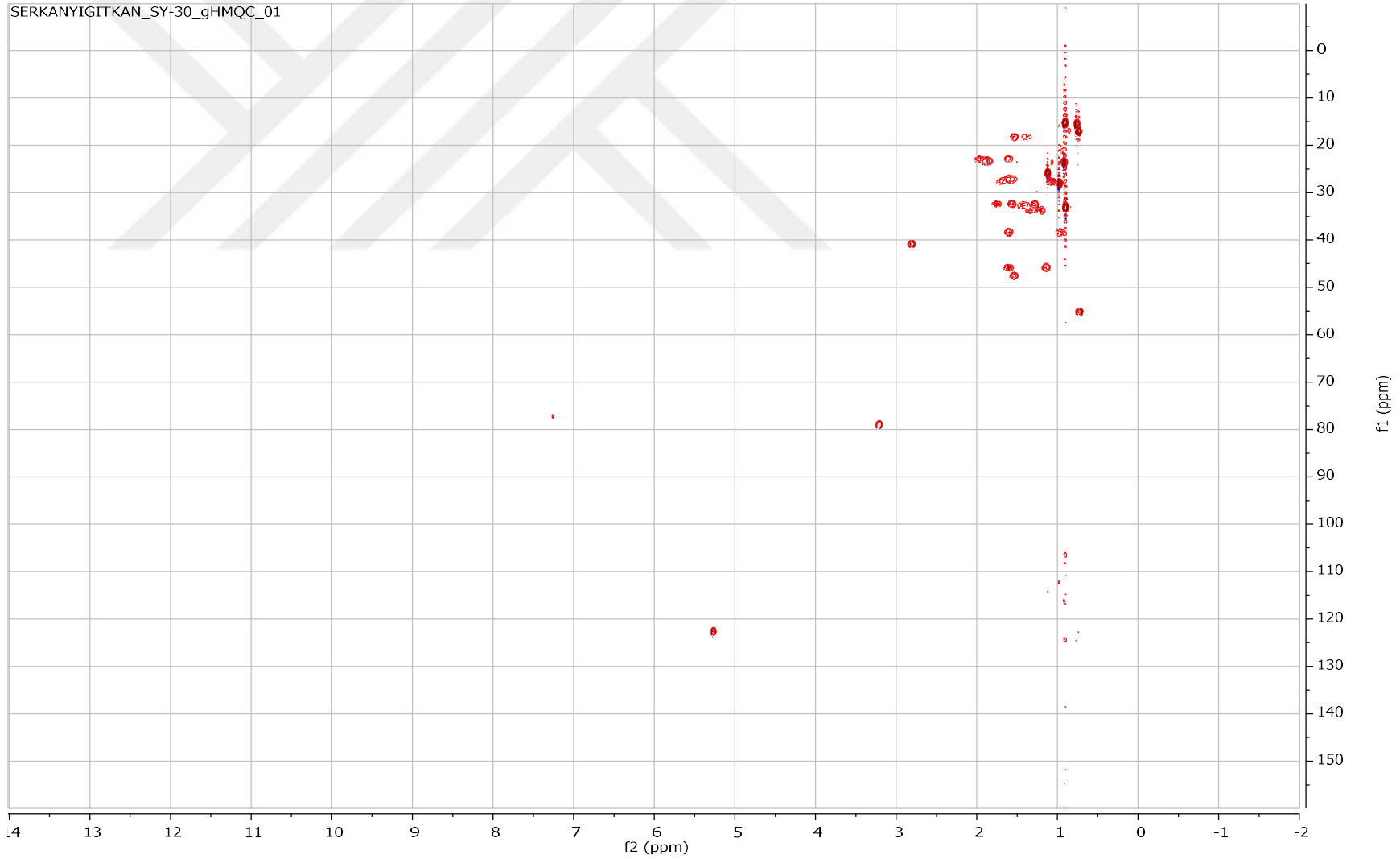
Şekil 4.59. Oleanolik asit bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



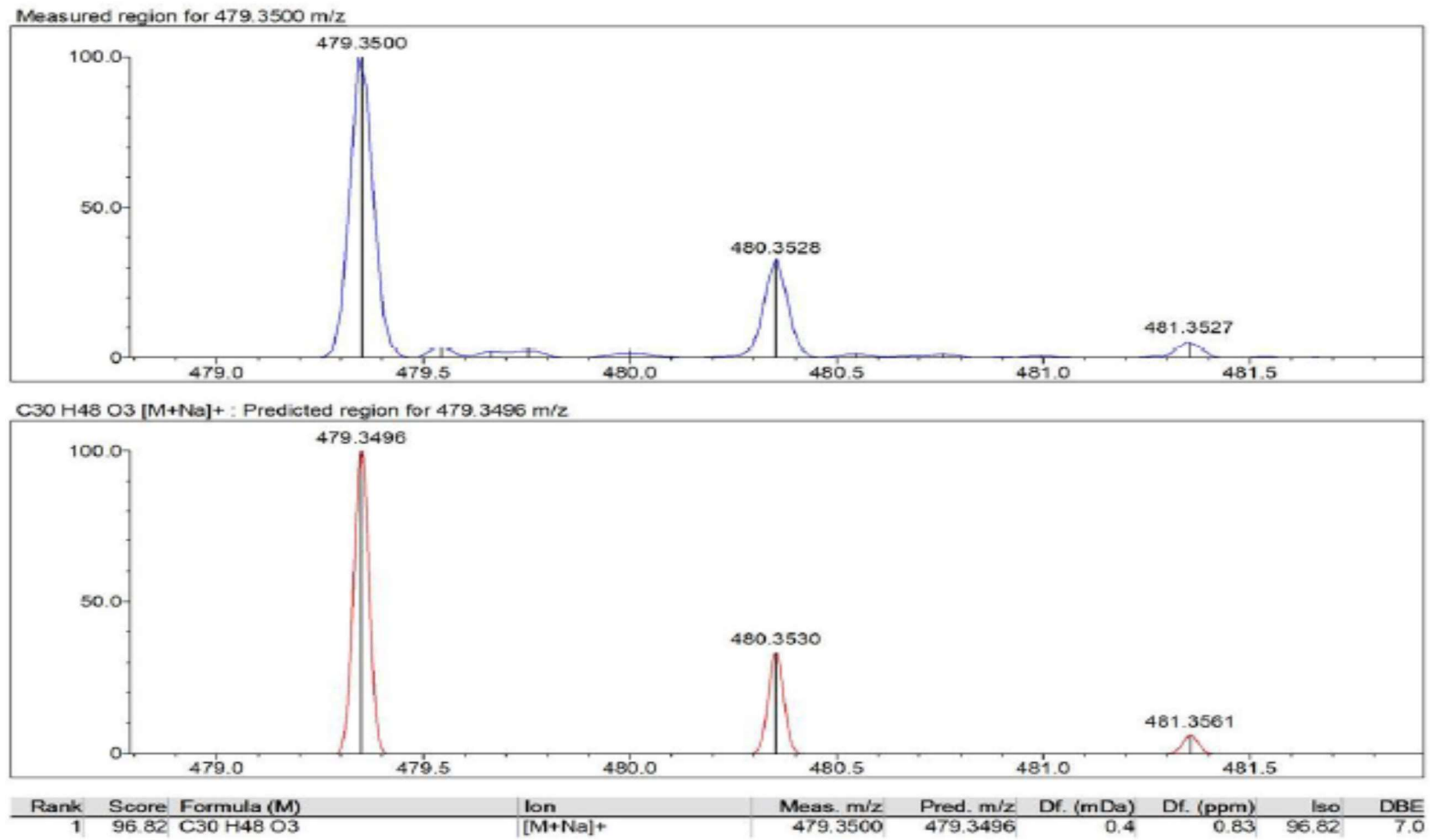
Şekil 4.60. Oleanolik asit bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu



Şekil 4.61. Oleanolik asit bileşiğinin HMBC spektrumu



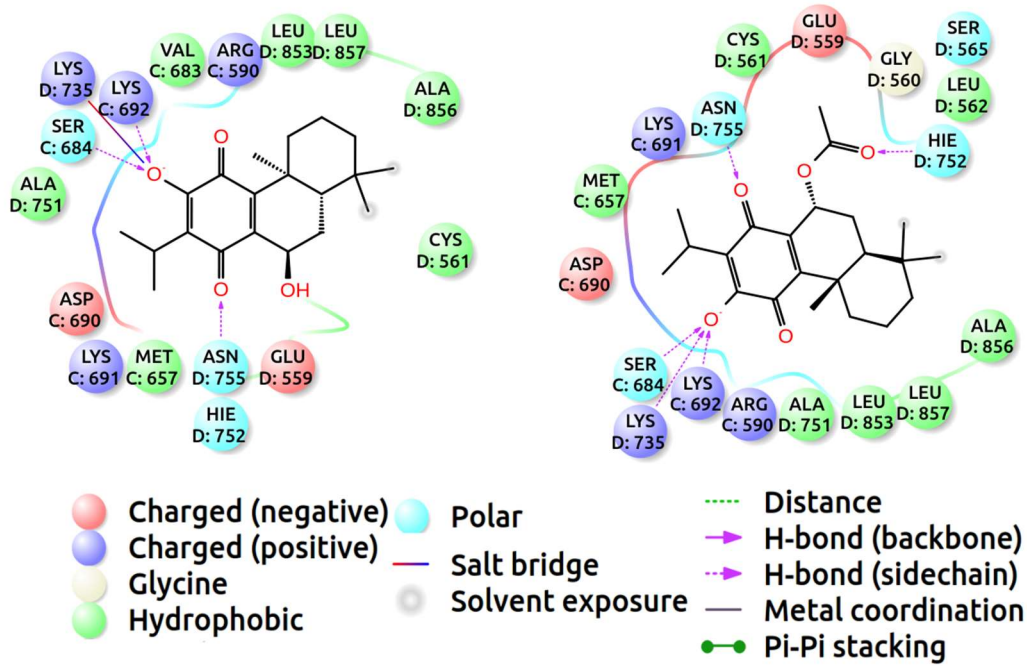
Şekil 4.62. Oleanolik asit bileşiğinin HMQC spektrumu



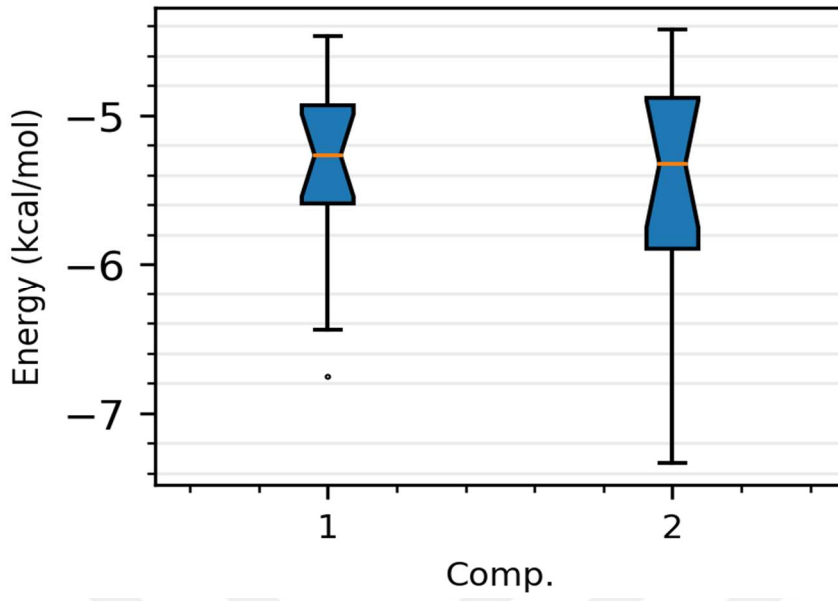
Şekil 4.63. Oleanolik asit bileşiğinin kütle spektrumu

4.3. Moleküler Kenetlenme Bulguları

Tez çalışmamızda HMG-KoA enzimini en yüksek oranda inhibe eden 7-asetoksihorminon ile hormononun enzimin aktif bölgesindeki aminoasit birimleri ile etkileşimi moleküler düzeyde incelenerek inhibisyon mekanizmasının *in silico* ortamda aydınlatılabilmesi amaçlanmıştır. Bağlanma enerjilerine göre tespit edilen üst kenetlenme skorlarının inhibisyon mekanizmaları Şekil 4.64.'de gösterilmektedir. Bileşiklerin çevresindeki aktif bölge, amino asit birimlerini ve bağlanma boşluklarının içinde oluşan potansiyel polar ve non-polar etkileşimleri göstermektedir. Buna göre; her iki bileşik de hedefin bağlanma alanı içinde düzgün bir şekilde konumlanmış ve güçlü polar bağlar oluşturdukları gözlenmiştir. Polar bağların Ser684, Lys692 Lys735, Hie752 ve Asn755 ile belirgin etkileşimlere yol açtığı belirlenmiştir. Ligantların aromatik bölgelerinin π - π veya hidrofobik etkileşimler oluşturma olasılığı düşük görülmüş, bunun da düşük mutlak serbest enerjilere yol açtığı saptanmıştır. Bileşiklerin bağlanma enerjileri, Şekil 4.64.'teki diyagramlarda gösterildiği üzere, verilerin birinci (Q1), medyan (Q2) ve üçüncü (Q3) çeyrek çeyreği terimleriyle ifade edilmiştir. 7-Asetoksihorminonun, diğer bileşiğe oranla daha fazla polar gruba sahip olmasından kaynaklanan daha düşük bağlanma enerjisine sahip olduğu görülmüştür.



Şekil 4.64. Horminon (sol) ve 7-asetoksihorminona (sağ) ait ligant diyagramları



Şekil 4.65. Hormininon (1) ve 7-asetoksihormininonun (2) bağlanma enerjileri

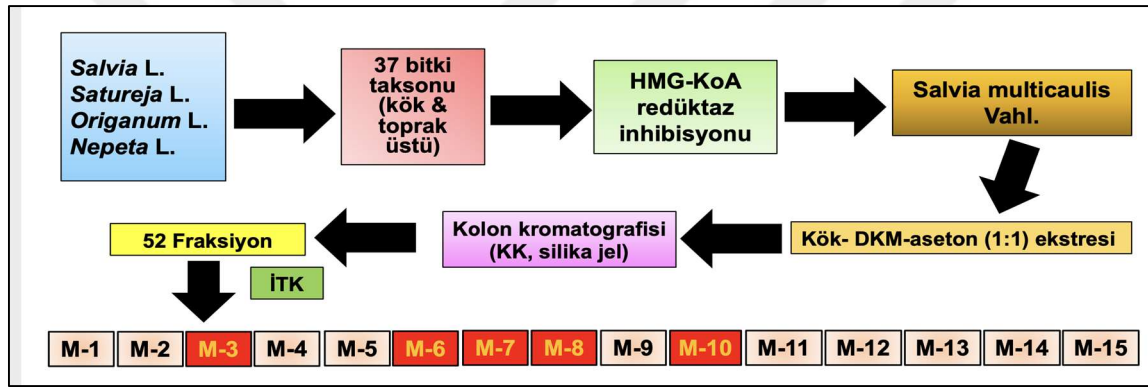


5. TARTIŞMA

Doğal kaynaklı moleküller ilaç araştırma ve geliştirme çalışmalarında geçmişten günümüze öncü rollerini sürdürmektedir. Bilimsel çalışmalarla kliniğe giren bir çok ilaç molekülünün özellikle bitkisel kaynaklardan ilham aldığı ortaya konmuştur (Harvey vd., 2008, Newman ve Cragg, 2012, Harvey vd., 2015). Sadece klasik fitokimya çalışmaları değil, son zamanlarda tıbbi bitkilerdeki küçük molekül ağırlıklı ve minör molekülleri keşfetmeye yönelik metabolomik ve metabonomik analizleri de Farmakognozi çalışmalarında yer almaktadır (Dias vd., 2012). Zengin kimyasal yapı çeşitliliği ile yeni moleküllerin keşfedilmesine imkan veren doğal kaynakların büyük bir kısmı henüz bu anlamda araştırılmayı beklemektedir (Mishra ve Tiwari, 2011). Diğer yandan bitki ekstralarının ve fraksiyonlarının insan sağlığını tehdit eden hastalıklara karşı yüksek verimlilikli tarama (high throughput screening, HTS) yöntemleri ile ilk etapta araştırılması oldukça hızlı sonuç vermektedir. Ekstrelerin AYF ile elde edilen fraksiyonlarının aktif bileşiklere ulaşılması açısından daha başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Örneğin 1882 mikroorganizma kültüründen oluşan bir mikrobiyal kaynaklı doğal bileşik koleksiyonunda bulunan kültürlerden elde edilen ekstraların % 12,5'inde antimikrobiyal aktivite saptanırken, fraksiyonların % 79,9'unun antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Appleton vd., 2007; Wagenaar vd., 2008). Dolayısıyla aktif fraksiyonlardan etkili bileşiklerin elde etme oranının daha yüksek olduğu bir çok bilimsel çalışmada gösterilmiştir.

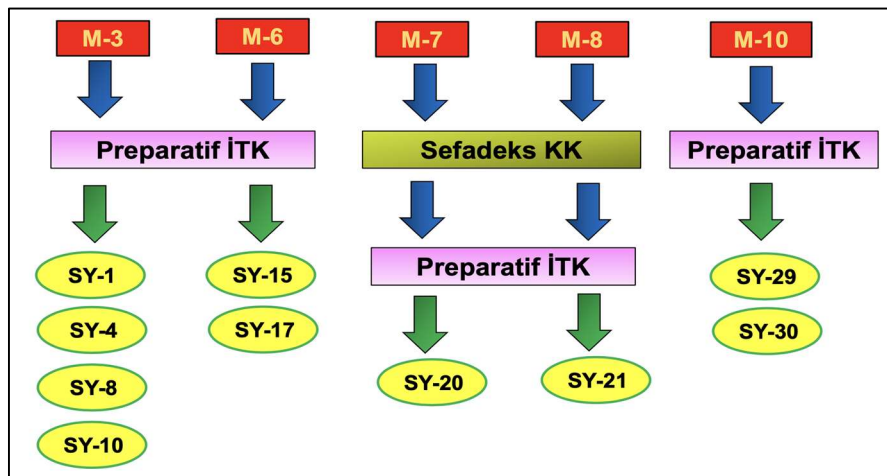
Kardiyovasküler hastalıklar ve bunların arasında özellikle hiperkolesterolemi dünyada artan sağlık sorunlarının başında gelmektedir. ABD'nde ise ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır (Karr, 2017). Hiperkolesteroleminin günümüzdeki tedavisinde en fazla reçete edilen ilaç grubu, HMG-KoA redüktaz enzim inhibitörü mekanizma üzerinden etki gösteren statinlerdir (Schachter, 2005, Mager vd., 2016, Azemawah vd., 2019, Strandberg, 2019). Ancak statinler en etkili ilaç grubu olarak kabul edilmesine rağmen, miyopati ve rabdomiyolizis ile karaciğer enzim seviyelerinin artması gibi çeşitli advers etkileri bulunmaktadır. Ayrıca tip-2 diyabet insidansını artırdıklarına dair bulgular da bildirilmiştir (Abd ve Jacobson, 2011; Robinson, 2015; Simic ve Reiner, 2015; Auer vd., 2016; Bellosta ve Corsini, 2018; Yandrapalli vd., 2019; Pedro-Botet vd., 2019). Bu nedenle halen etkili ve güvenli yeni HMG-KoA inhibitörlerinin keşfedilmesine ihtiyaç vardır. Ancak bu konuda bitkiler üzerinde yapılmış sınırlı sayıda çalışma olup, özellikle ülkemizde yetişen bitkilerin HMG-KoA inhibitör etki potansiyeli üzerinde henüz sadece birkaç çalışma mevcuttur. Bu

nedenle “Türkiye’de Yetişen Bazı Bitkilerin HMG (3-Hidroksi-3-Metil-Glutaril)-KoA Redüktaz Enzim İnhibitör Etkisi Yönünden İncelenmesi” başlıklı doktora tezimiz kapsamında, ülkemizde yetişen *Salvia*, *Origanum* ve *Nepeta* cinslerine (Lamiaceae) ait 37 bitki taksonu ön taramamız için seçilmiş, ülkemizde ve bazı ülkelerde *Salvia virgata*, *S. verticillata* subsp. *amasiaca*, *S. multihorrhiza* ve *S. digitaloides* gibi bazı *Salvia* türlerinin kardiyovasküler hastalıklara karşı halk tıbbında kullanımı göz önüne alınarak ön taramada çoğunlukla *Salvia* türlerine yer verilmiştir. Ön taramamızda yer alan bitkilerin etanol ekstrelerinin HMG-KoA redüktaz inhibitör aktivitesi tespit edilmiş ve HMG-KoA redüktaza karşı en aktif bitki olarak *S. multicaulis* Vahl. bulunmuştur. *S. multicaulis* kök DKM:aseton (1:1) ekstresinden hareketle yapılan fraksiyonlama işlemleri Şekil 5.1.’de özetlenmiştir.



Şekil 5.1. *S. multicaulis* kök DKM:aseton (1:1) ekstresinden fraksiyonlama işlemleri

S. multicaulis kök DKM:aseton (1:1) ekstresinden elde edilen fraksiyonlardan hareketle bileşiklerin izolasyonu ise Şekil 5.2.’de özetlenmiştir.



Şekil 5.2. *S. multicaulis* kök ekstresine ait fraksiyonlardan yapılan izolasyon işlemleri

Fraksiyonlama işlemleri sonucunda 10 adet bileşik (birisini karışım halinde olmak üzere) izole edilmiş ve spektral analizler sonucunda bileşikler; dehidroroyleanon (SY-1), 12-demetilmultikaulin (SY-4), ferruginol (SY-8), 12-hidroksi abieta-1, 3, 5(10), 8, 11, 13-hekzaen (SY-10), β -sitosterol (SY-15), horminon + 7-asetoksi horminon (1:1 karışım) (SY-17), 7-asetoksi horminon (SY-20), ursolik asit (SY-29) ve oleanolik asit (SY-30) olarak aydınlatılmıştır. Bileşiklerin tamamı detaylı literatür araştırmalarımıza göre *Salvia* türlerinden daha önce izole edilmiş olan moleküllerdir.

Doğal kaynaklı ekstraktlar ve moleküllerden hareketle HMG-KoA redüktaz inhibisyonuna yönelik yapılan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Detaylı literatür araştırmamıza göre; *Salvia*, *Satureja*, *Origanum* ve *Nepeta* taksonları üzerinde HMG-KoA redüktaz inhibitör potansiyellerine dair daha önce yapılmış çalışma sayısı çok azdır. Örneğin *Salvia* türleri üzerinde bu enzime yönelik sadece iki çalışma mevcuttur. Bunlardan birisinde *S. miltiorrhiza* ve *Carthamus tinctoria*'dan oluşan geleneksel bir Çin ilacının dişi ApoE^{-/-} ve LDLR^{-/-} tipi farelerde HMG-KoA redüktaz mRNA ekspresyonunu azalttığı tespit edilmiştir (Chen vd., 2014). Diğer çalışmada ise “chia” olarak bilinen *S. hispanica*'dan elde edilen protein fraksiyonunun HMG-KoA redüktazı inhibe ettiği bildirilmiştir (Coelho vd, 2018). Literatür taramamızda *Satureja*, *Origanum* ve *Nepeta* türlerinin HMG-KoA redüktaz inhibitör aktiviteleri üzerinde herhangi bir çalışmaya henüz rastlanmamıştır. Dolayısıyla ön tarama kısmında yer alan 37 bitki taksonuna ait ekstraktların HMG-KoA redüktaz inhibitör aktiviteleri yönünden incelenmesi ilk defa tez çalışmamız kapsamında gerçekleştirilmiştir. Ön taramamızda en yüksek inhibitör aktiviteye sahip olduğu bulunan *S. multicaulis* ekstresi ve izole edilen bileşiklerin HMG-KoA redüktaz inhibitör aktiviteleri de ilk defa tez çalışmamızda incelenmiştir.

Salvia cinsi esas alındığında, 500'e yakın diterpen türevi bileşik izole edildiği bildirilmiş olup, *Salvia* türlerinin çeşitli biyolojik aktivitelerinden sorumlu olan sekonder metabolit gruplardan biri olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Hanson, 2006). Tez çalışmamızda da *S. multicaulis* kök ekstresinin HMG-KoA redüktaz inhibitör aktivitesinden sorumlu bileşiklerin başında abietan tipi diterpenler olan horminon ve horminon + 7-asetoksihorminon (1:1) geldiği sonucuna varılmıştır. Abietan tipi diterpenlerin HMG-KoA redüktaz inhibitör aktivitesine dair literatürde herhangi bir çalışmaya henüz rastlanmamıştır. Ancak genel olarak diterpenlerin bahsi geçen enzimi inhibe etmeye yönelik etkileri bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Bunların arasında *Polyalthia longifolia* var.

pendula'dan izole edilen klerodan tipi bir diterpen olan 16 α -hidroksikleroda-3, 13(14) Z-dien-15, 16-olit güçlü bir inhibisyona yol açtığı için “yeni bir HMG-KoA redüktaz inhibitörü bileşik sınıfı” olarak nitelendirilmiştir (Sashidhara vd., 2011; Laksman vd., 2018). Kahvede bulunan kafestol adlı diterpen türevi bileşiğin de HMG-KoA redüktazı 20 μ g/mL konsantrasyonda % 40 oranında inhibe ettiği saptanmıştır (Halvorsen vd., 1998). Diğer yandan moleküler kenetlenme çalışmalarında, *Salvia* türlerinde de bulunduğu bilinen kersetin, rutin, luteolin, β -pinen, salvianolik asit C, gallik asit, kafeik asit, klorojenik asit ve ferulik asit gibi bitkisel moleküllerin HMG-KoA redüktazın aktif bölgesindeki amino asitlerle etkileşimleri göz önüne alınarak, enzimi inhibe etme kapasiteleri olduğu *in silico* ortamda gösterilmiştir (Lin vd., 2015, Suganya vd., 2017). Bunlara ilave olarak, astilbin (Chen vd., 2001), naringenin (Lee vd., 1999), hesperidin (Park vd., 2001), naringenin 7-O-setil eter (Lee vd., 2003), naringin (Shin vd., 1999, Choi vd., 2001, Kim vd., 2004), genistein, daidzein, glisitein (Sung vd., 2004), puerarin (Chung vd., 2008), brutieridin, melitidin (Leopoldini vd., 2010), roksilozit A (Kwon vd., 2010), morelloflavon (Tuansulong vd., 2011), krisin (Anandhi vd., 2014), robinetidinol (Niu vd., 2015) ve taksifolin (Haque vd., 2018) gibi birçok flavonoidin de HMG-KoA redüktaz inhibitör etkileri de bildirilmiştir.

Bulgularımızla tutarlı olarak; Türkiye’de yetişen ve “adaçayı, çok dallı adaçayı, dağ çayı, süt otu, bozkulak, giyacılık ve mavi-mor alba” gibi yöresel isimlerle bilinen *S. multicaulis* köklerinden daha önce multikaulin, 12-demetilmultikaulin, multiortokinon, 12-demetilmultiortokinon, 12-metil-5-dehidrohorminon, 12-metil-5-dehidroasetilhorminon ve salvipimaron adlı diterpenler izole edilmiştir (Ulubelen vd. 1997; Arslan ve Fidan, 2020). Aynı bitkinin köklerinden hazırladığımız DKM:aseton (1:1) ekstresi üzerindeki fraksiyonlama, izolasyon ve aktivite çalışmalarımız bizi bitkinin HMG-KoA redüktaz inhibitör etkisinden sorumlu olan başlıca bileşikler olarak horminon ve 7-asetoksi horminon adlı abietan diterpenlerine yönlendirmesine rağmen, aktif fraksiyonların inhibitör etkisinin ana ekstreden daha düşük olması, horminon ve 7-asetoksi horminonun yanı sıra diğer bazı bileşiklerin de elde edildiği fraksiyonun inhibitör etkisine muhtemel sinerjik etkileşme yoluyla katkısının olabileceğini düşündürmektedir. Örneğin *S. multicaulis*’te bulunduğu belirtilen ve daha önce HMG-KoA redüktazı inhibe ettiği gösterilen naringenin, kersetin, taksifolin, kateşin ve klorojenik asitin de bu etkiye katkısı olduğu düşünülebilir (Kharazian, 2013, Rowshan ve Najafian, 2020). Ancak tabii ki bu bileşiklerin ilgili fraksiyonda bulunup bulunmadığının doğrulanması gerekmektedir. Doğal veya sentetik kökenli moleküllerin özellikle enzimler ile etkileşme mekanizmalarının incelenmesi için son zamanlarda

moleküler kenetlenme (molecular docking) deneyleri bitkisel kökenli moleküller üzerinde de *in silico* olarak uygulanmaktadır (Olğaç vd., 2017; Dhiman vd., 2017; Scotti vd., 2018; Lakey-Beitia vd., 2019). 2009 yılından bu yana % 50'nin üzerinde enzim inhibitör aktivitesi olduğunu belirlediğimiz aktif doğal moleküllerin *in silico* deneylerde test ettiğimiz enzimlerin aktif bölgesindeki gösterdikleri etkileşimler grubumuz tarafından da *in vitro* bulgularımızın doğrulanması açısından genellikle uygulanmaktadır (Khan vd, 2009; Orhan vd., 2011; 2017; 2018 ve 2019 Şenol vd., 2011; 2013 ve 2017;). 7-Asetoksihorminon ile horminon + 7-asetoksihorminon karışımı olan SY-17 bileşiğinin HMG-KoA redüktazın aktif bölgesinde çeşitli aminoasit birimleri ile güçlü hidrojen bağları yapması ve bağlanma enerjilerinin düşük olması *in vitro* verilerimiz ile tutarlılık göstermektedir.

Tez çalışmamız, Türkiye'de yetişen ve tez kapsamında taranan *Salvia* taksonları ile genel olarak *Satureja*, *Origanum* ve *Nepeta* taksonlarının HMG-KoA redüktaz inhibitör aktivitelerini tespit etmek amacıyla yapılmış ilk araştırmayı teşkil etmektedir. İlaveten, tez kapsamında daha ileri düzeyde çalışmalarımız için daha önce üzerinde HMG-KoA redüktaz inhibitör aktivite yönünden aktivite ve aktivite-yönlendirmeli fitokimyasal çalışma yapılmamış olduğundan hedef tür olarak belirlediğimiz *S. multicaulis* üzerinde, HMG-KoA redüktaz inhibitör etkisinden sorumlu olabilecek bileşiklerin tespit edilmesi açısından da ilk araştırma olmuştur.

Bu tez çalışması, Türkiye'de yetişen tıbbi bitki türlerinin bilimsel zeminde araştırılmasının ülkemizin florası ve milli ekonomimiz açısından önemini göstermektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Doğal kaynaklı tıbbi sağlık ürünlerine tüm dünyada büyük bir rağbet olması, özellikle tıbbi bitkiler üzerindeki biyoaktivite ve fitokimya çalışmalarını hızlandırmaktadır. Dünyada ve Türkiye’de hızla büyüyen bitkisel tıbbi ürün pazarında tüketici talebini karşılamak için binlerce ürün piyasaya çıkmaktadır. Ancak sağlığı koruyucu veya tedavi amacıyla kullanılan bitkisel tıbbi ürünlerin geleneksel kullanımlarının veya beyan edilen tıbbi etkilerinin kanıtlanması için pre-klinik ve klinik düzeyde çalışmalar çeşitli etki mekanizmaları hedef alınarak gerçekleştirilmektedir. Tezimizin amacına yönelik olarak, bazı ülkelerde *Salvia* türlerinin halk arasında kalp hastalıklarına karşı kullanıldığı bilgisinden esinlenilerek, ülkemizde yetişen bazı *Salvia* taksonları ile aynı familyadan kemotaksonomik olarak yakın olduğu bilinen *Satureja*, *Origanum* ve *Nepeta* cinslerine ait bazı taksonları kapsayan 37 adet bitki örneği HMG-KoA redüktaz inhibitör etkileri yönünden taranmıştır. En yüksek inhibitör etki gösteren *S. multicaulis* kök ekstresinden hareketle AYF ve izolasyona dayanarak daha ileri çalışmalar yapılmış, böylece etkiye yol açan bileşikler belirlenmeye çalışılmış, ekstrenin inhibitör etkisine katkı yapan başlıca aktif inhibitör bileşikler olduğunu belirlediğimiz 7-asetoksihormininonun ile hormininon + 7-asetoksihormininon (1:1) karışımı olan SY-17 bileşiğine ulaşılmıştır.

Tezimizden sonraki aşamada, aktif inhibitör olduğu belirlenen bileşiklerin elde edildiği fraksiyonların fitokimyasının daha ayrıntılı incelenmesi yönünde bir çalışma yapılması düşünülmektedir. Ayrıca daha ileri aşamada % 50’den fazla inhibisyon gösterdiğini saptadığımız ülkemize ait diğer bir tür olan *Salvia blepharochlaena*’nın da HMG-KoA redüktaz inhibitörü etkilerinin ve fitokimyasının benzer metotlarla incelenmesi planlanmaktadır.

Tıbbi bitki türlerimiz üzerinde özellikle Farmakognozi alanında daha fazla araştırma yapılması; Türk ilaç sektörünün ihtiyacı olan Ar-Ge çalışmalarına ve üniversite-sanayi iş birliğine daha fazla katkıda bulunabilecek ve ülkemiz florasında bulunan tıbbi bitkilerin değerlendirilerek ulusal ekonomiye kazandırılmasına yardımcı olacaktır.



KAYNAKLAR

- Abd, T. T., Jacobson, T. A. (2011). Statin-induced myopathy: a review and update. *Expert Opinion on Drug Safety*, 10(3), 373-387.
- Abd-Elazem, I. S., Chen, H. S., Bates, R. B., and Huang, R. C. C. (2002). Isolation of two highly potent and non-toxic inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) integrase from *Salvia miltiorrhiza*. *Antiviral Research*, 55(1), 91-106.
- Abu-Darwish, M. S., Cabral, C., Ferreira, I. V., Gonçalves, M. J., Cavaleiro, C., Cruz, M. T., and Salgueiro, L. (2013). Essential oil of common sage (*Salvia officinalis* L.) from Jordan: assessment of safety in mammalian cells and its antifungal and anti-inflammatory potential. *BioMed Research International*, 2013, 538940.
- Adsız, L.B. (2018). *Salvia cerino-pruinosa* var. *elazigensis* Türünün Antioksidan Aktivite Kontrollü Sekonder Metabolit İzolasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır.
- Agostoni, C., Bresson, J.L, Fairweather-Tait, S., Flynn, A., Golly, I., Korhonen, H., vd. (2011). Scientific opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL cholesterol concentrations. *European Food Safety Authority Journal*, 11(2), 3084.
- Ahmad, Z., Mehmood, S., Ifzal, R., Malik, A., Afza, N., Ashraf, M., and Jahan, E. (2007). A new ursane-type triterpenoid from *Salvia santolinifolia*. *Turkish Journal of Chemistry*, 31(4), 495-501.
- Akhondzadeh, S., Noroozian, M., Mohammadi, M., Ohadinia, S., Jamshidi, A. H., and Khani, M. (2003). *Salvia officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized and placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 28(1), 53-59.
- Akın, M., Demirci, B., Bağcı, Y. ve Başer, K. H. C. (2010). Antibacterial activity and composition of the essential oils of two endemic *Salvia* sp. from Turkey. *African Journal of Biotechnology*, 9(15), 2322-2327.
- Al Yousuf, M. H., Bashir, A. K., Blunden, G., Crabb, T. A., and Patel, A. V. (2002). 6-Methylcryptoacetalide, 6-methyl-epicryptoacetalide and 6-methylcryptotanshinone from *Salvia aegyptiaca*. *Phytochemistry*, 61(4), 361-365.
- Alberts, A.W., Chen, J, Kuron, G., Hunt, V., Huff, J., Hoffman, C., Rothrock, J., Lopez, M., Joshua, H., Harris, E., Patchett, A., Monaghan, R., Currie, S., Stapley, E., Albers-Schonberg, G., Hensens, O., Hirshfield, J., Hoogsteen, K., Liesch, J., and Springer, J. (1980). Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 77(7), 3957-3961.
- Ali, M. S., Ahmed, S., Ibrahim, S. A., and Tareen, R. B. (2005). Characterization and bioscreening of a new triterpenoid and a flavanone isolated from *Salvia nubicola*. *Chemistry & Biodiversity*, 2(7), 910-916.

- Ali, M. S., Ibrahim, S. A., Ahmed, S., and Lobkovsky, E. (2007). Guaiane sesquiterpene lactones from *Salvia nubicola* (Lamiaceae). *Chemistry & Biodiversity*, 4(1), 98-104.
- Alimpić, A., Knežević, A., Milutinović, M., Stević, T., Šavikin, K., Stajić, M., and Duletić-Laušević, S. (2017). Biological activities and chemical composition of *Salvia amplexicaulis* Lam. extracts. *Industrial Crops and Products*, 105, 1-9.
- Altundağ, E., Öztürk, M. (2011). Ethnomedicinal studies on the plant resources of east Anatolia, Turkey. *Procedia Social and Behavioral Sciences*, 19, 756-777.
- Al-Yousuf, M. H., Bashir, A. K., Ali, B. H., Tanira, M. O. M., and Blunden, G. (2002). Some effects of *Salvia aegyptiaca* L. on the central nervous system in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 81(1), 121-127.
- Amaro-Luis, J. M., Herrera, J. R., and Luis, J. G. (1998). Abietane diterpenoids from *Salvia chinopeplia*. *Phytochemistry*, 47(5), 895-897.
- Anandhi, R., Thomas, P. A., and Geraldine, P. (2014). Evaluation of the anti-atherogenic potential of chrysin in Wistar rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 385(1-2), 103-113.
- Aoyagi, Y., Yamazaki, A., Nakatsugawa, C., Fukaya, H., Takeya, K., Kawauchi, S., and Izumi, H. (2008). Salvileucalin B, a novel diterpenoid with an unprecedented rearranged neoclerodane skeleton from *Salvia leucantha* Cav. *Organic Letters*, 10(20), 4429-4432.
- Appleton, D. R., Buss, A. D., and Butler, M. S. (2007). A simple method for high-throughput extract prefractionation for biological screening. *CHIMIA - International Journal for Chemistry*, 61(6), 327-331.
- Armaka, M., Papanikolaou, E., Sivropoulou, A., and Arsenakis, M. (1999). Antiviral properties of isoborneol, a potent inhibitor of *Herpes simplex* virus type 1. *Antiviral Research*, 43(2), 79-92.
- Arslan, D., Fidan, M. (2020). Siirt ili florasında doğal olarak yetişen *Salvia multicaulis* Vahl.'in uçucu yağ kompozisyonunun belirlenmesi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 18, 196-200.
- Arslan, I., Çelik, A. (2010). Free radical scavenging activities and essential oil analysis of *Salvia cedronella* Boiss. and *S. fruticosa* Mill. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 13(5), 545-550.
- Asgharia, B., Salehib, P., Sonbolic, A., and Ebrahimib, S.N. (2015). Flavonoids from *Salvia chloroleuca* with α -amylase and α -glucosidase inhibitory effect. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 14(2), 609-615.
- Aşkun, T., Başer, K. H. C., Tümen, G. ve Kürkçüoğlu, M. (2010). Characterization of essential oils of some *Salvia* species and their antimycobacterial activities. *Turkish Journal of Biology*, 34(1), 89-95.
- Atas, A. D., Goze, I., Alim, A., Cetinus, S. A., Vural, N., Murat Goze, H., and Korkoca, H. (2011). Chemical composition, antioxidant, antimicrobial activities of the essential

oil of *Salvia hypargeia* Fisch. & Mey. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 14(3), 289-296.

- Auer, J., Sinzinger, H., Franklin, B., and Berent, R. (2016). Muscle-and skeletal-related side-effects of statins: tip of the iceberg? *European Journal of Preventive Cardiology*, 23(1), 88-110.
- Avcı, A. B. (2013). Essential oil content and composition of *Salvia tomentosa* Mill. from Gölcük, Isparta. *Journal of Natural and Applied Science*, 17(1), 1-4.
- Aygün, A. (2017). *Salvia multicaulis* Uçucu Yağının Skopolamin İle Oluşturulan Alzheimer Tipi Demans Rat Modelindeki Etkileri Üzerine Çalışmalar Davranışsal Yaklaşımlar. Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Azcan, N., Ertan, A., Demirci, B. ve Başer, K. H. C. (2004). Fatty acid composition of seed oils of twelve *Salvia* species growing in Turkey. *Chemistry of Natural Compounds*, 40(3), 218-221.
- Azemawah, V., Movahed, M. R., Centuori, P., Penaflor, R., Riel, P. L., Situ, S., and Hashemzadeh, M. (2019). State of the art comprehensive review of individual statins, their differences, pharmacology, and clinical implications. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 33(5), 1-15.
- Bağcı, E., Koçak, A. (2008). Essential oil composition of the aerial parts of two *Salvia* L. (*S. multicaulis* Vahl. Enum. and *S. tricochlada* Benthham) species from East Anatolian region (Turkey). *International Journal of Scientific & Technology Research*, 3(1), 13-18.
- Bağcı, E., Vural, M., Dirmenci, T., Bruehl, L., and Aitzetmüller, K. (2004). Fatty acid and tocopherol patterns of some *Salvia* L. species. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 59(5-6), 305-309.
- Bahadori, M. B., Asghari, B., Dinparast, L., Zengin, G., Sarikurkcu, C., Abbas-Mohammadi, M., and Bahadori, S. (2017). *Salvia nemorosa* L.: a novel source of bioactive agents with functional connections. *LWT - Food Science and Technology*, 75, 42-50.
- Bahadori, M. B., Dinparast, L., Zengin, G., Sarikürkçü, C., Bahadori, S., Asghari, B., and Movahhed, N. (2017). Functional components, antidiabetic, anti-Alzheimer's disease, and antioxidant activities of *Salvia syriaca* L. *International Journal of Food Properties*, 20(8), 1761-1772.
- Bahadori, M. B., Valizadeh, H., Asghari, B., Dinparast, L., Farimani, M. M., and Bahadori, S. (2015). Chemical composition and antimicrobial, cytotoxicity, antioxidant and enzyme inhibitory activities of *Salvia spinosa* L. *Journal of Functional Foods*, 18, 727-736.
- Bakoğlu, A., Kılıç, O. ve Kökten, K. (2016). Fatty acid composition of the leaves of some *Salvia* taxa from Turkey. *Chemistry of Natural Compounds*, 52(4), 676-678.
- Bang, S., Ha, T. K. Q., Lee, C., Li, W., Oh, W. K., and Shim, S. H. (2016). Antiviral activities of compounds from aerial parts of *Salvia plebeia* R. Br. *Journal of Ethnopharmacology*, 192, 398-405.

- Baricevic, D., Bartol, T. (2000). *The biological/pharmacological activity of the Salvia genus*, SE Kintzios (Ed.), Sage-The genus *Salvia*. Harwood: Harwood Academic Publishers, 143-184.
- Başer, K. H. C. (2009). *Uçucu Yağlar ve Aromaterapi*. Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Eskişehir.
- Başer, K. H. C., Ağalar, H. G., Celep, F., Kahraman, A., Doğan, M. ve Demirci, B. (2015). The comparison of volatile components of *Salvia ceratophylla* L. collected from different regions in Turkey. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12(1), 53-58.
- Başer, K. H. C. (1993). Essential oils of Anatolian Lamiaceae: a profile. *Acta Horticulturae*, 333, 217-238.
- Baytop, A. (1977). *Farmasötik Botanik*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları, No: 3687.
- Baytop, A. (1991). *Farmasotik Botanik Ders Kitabı*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, No: 3687.
- Baytop, T. (2000). *Anadolu Dağlarında 50 Yıl*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
- Béguin, C., Richards, M. R., Wang, Y., Chen, Y., Liu-Chen, L. Y., Ma, Z., and Cohen, B. M. (2005). Synthesis and *in vitro* pharmacological evaluation of salvinorin A analogues modified at C (2). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(11), 2761-2765.
- Bellosta, S., Corsini, A. (2012). Statin drug interactions and related adverse reactions. *Expert Opinion on Drug Safety*, 11(6), 933-946.
- Bhatnagar, D., Soran, H., and Durrington, P. N. (2008). Hypercholesterolaemia and its management. *British Medical Journal*, 337, a993.
- Bilheimer, D. W., Grundy, S. M., Brown, M. S., and Goldstein, J. L. (1983). Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 80(13), 4124-4128.
- Boissier, E. (1879). *Flora Orientalis*. Volume 4, Basel, 897-986.
- Bone, K., Mills, S. (2012). Principles of Herbal Pharmacology. *Principles and Practice of Phytotherapy* (Second Edition), 384-391.
- Bonesi, M., Loizzo, M. R., Acquaviva, R., Malfa, G. A., Aiello, F., and Tundis, R. (2017). Anti-inflammatory and antioxidant agents from *Salvia* genus (Lamiaceae): an assessment of the current state of knowledge. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 16(2), 70-86.
- Breitmaier, E. (2006). *Terpenes: Importance, General Structure, and Biosynthesis*. Terpenes, Wiley-VCG Verlag, 1-9.

- Brieskorn, C. H., & Schlumprecht, I. (1951). Constituents of *Salvia officinalis*, VIII. Isolation of ursolic acid. *Archive der Pharmazie*, 284, 239-242.
- British Herbal Pharmacopoeia (1983). BHMA Publications: Bournemouth, 113-115.
- Brown, M. S., Goldstein, J. L. (2009). The LDL receptor. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 29(4), 431-438.
- Brown, M.S., Goldstein, J.L. (1986). A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 232, 34-47.
- Brusq, J. M., Ancellin, N., Grondin, P., Guillard, R., Martin, S., Saintillan, Y., and Issandou, M. (2006). Inhibition of lipid synthesis through activation of AMP kinase: an additional mechanism for the hypolipidemic effects of berberine. *Journal of Lipid Research*, 47(6), 1281-1288.
- Burg, J. S., Espenshade, P. J. (2011). Regulation of HMG-CoA reductase in mammals and yeast. *Progress in Lipid Research*, 50(4), 403-410.
- Cao, Y.Y., Wang, L., Ge, H., Lu, X.L., Pei, Z., Gu, Q., Xu, J. (2013). Salvianolic acid A, a polyphenolic derivative from *Salvia miltiorrhiza* bunge, as a multifunctional agent for the treatment of Alzheimer's disease. *Molecular Diversity*, 17(3), 515-524.
- Celep, F., Kahraman, A., Guerin, G.R., Karabacak, E., Akaydin, G., Doğan, M. (2020). Nutlet micromorphology and its taxonomic and phylogenetic significance in *Salvia* (Lamiaceae). *Plant Biosystems*, 1-18.
- Chan, H. H., Hwang, T. L., Su, C. R., Reddy, M. V. B., and Wu, T. S. (2011). Anti-inflammatory, anticholinesterase and antioxidative constituents from the roots and the leaves of *Salvia nipponica* Miq. var. *formosana*. *Phytomedicine*, 18(2-3), 148-150.
- Chang, C.C., Chang, Y.C., Hu, W.L., and Hung, Y.C. (2016). Oxidative stress and *Salvia miltiorrhiza* in aging-associated cardiovascular diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 4797102.
- Chang, J., Xu, J., Li, M., Zhao, M., Ding, J., and Zhang, J. S. (2005). Novel cytotoxic seco-abietane rearranged diterpenoids from *Salvia prionitis*. *Planta Medica*, 71(9), 861-866.
- Çakılcıoğlu, U., Türkoğlu I. (2010). An ethnobotanical survey of medicinal plants in Sivrice (Elazığ-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 132(1), 165-175.
- Chen, T. H., Liu, J. C., Chang, J. J., Tsai, M. F., Hsieh, M. H., and Chan, P. (2001). The *in vitro* inhibitory effect of flavonoid astilbin on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on Vero cells. *Chinese Medical Journal*, 64(7), 382-7.
- Chen, X., Ding, J., Ye, Y. M., and Zhang, J. S. (2002). Bioactive abietane and seco-abietane diterpenoids from *Salvia prionitis*. *Journal of Natural Products*, 65(7), 1016-1020.

- Chen, Y., Liu, M., Zhao, T., Zhao, B., Jia, L., Zhu, Y., and Xiang, R. (2014). Danhong injection inhibits the development of atherosclerosis in both Apoe^{-/-} and Ldlr^{-/-} mice. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 63(5), 441-452.
- Cheng, T. O. (2006). Danshen: a versatile Chinese herbal drug for the treatment of coronary heart disease. *International Journal of Cardiology*, 113(3), 437.
- Cherng, S., Young, J., and Ma, H. (2008). HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase)(HMGR). *Journal of American Science*, 4(3), 62-64.
- Choi, M. S., Do, K. M., Park, Y. B., Jeon, S. M., Jeong, T. S., Lee, Y. K., and Bok, S. H. (2001). Effect of naringin supplementation on cholesterol metabolism and antioxidant status in rats fed high cholesterol with different levels of vitamin E. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 45(5), 193-201.
- Chung, M. J., Sung, N. J., Park, C. S., Kweon, D. K., Mantovani, A., Moon, T. W., and Park, K. H. (2008). Antioxidative and hypocholesterolemic activities of water-soluble puerarin glycosides in HepG2 cells and in C57 BL/6J mice. *European Journal of Pharmacology*, 578(2-3), 159-170.
- Coelho, M. S., Soares-Freitas, R. A. M., Arêas, J. A. G., Gandra, E. A., and de las Mercedes Salas-Mellado, M. (2018). Peptides from chia present antibacterial activity and inhibit cholesterol synthesis. *Plant Foods for Human Nutrition*, 73(2), 101-107.
- Corso, C. R., Stipp, M. C., Adami, E. R., da Silva, L. M., Mariott, M., de Andrade, S. F., and de Oliveira, C. S. (2019). *Salvia lachnostachys* Benth. has antitumor and chemopreventive effects against solid Ehrlich carcinoma. *Molecular Biology Reports*, 46(5), 4827-4841.
- Çulhaoğlu, B., Hatipoğlu, S. D., Dönmez, A. A., and Topçu, G. (2015). Antioxidant and anticholinesterase activities of lupane triterpenoids and other constituents of *Salvia trichoclada*. *Medicinal Chemistry Research*, 24(11), 3831-3837.
- Çulhaoğlu, B., Yapar, G., Dirmenci, T., and Topçu, G. (2013). Bioactive constituents of *Salvia chrysophylla* Stapf. *Natural Product Research*, 27(4-5), 438-447.
- Daglia, M. (2012). Polyphenols as antimicrobial agents. *Current Opinion in Biotechnology*, 23(2), 174-181.
- Dainis, A. M., Ashley, E. A. (2018). Cardiovascular precision medicine in the genomics era. *JACC: Basic to Translational Science*, 3(2), 313-326.
- Dat, N. T., Jin, X., Lee, J. H., Lee, D., Hong, Y. S., Lee, K., and Lee, J. J. (2007). Abietane diterpenes from *Salvia miltiorrhiza* inhibit the activation of hypoxia-inducible factor-1. *Journal of Natural Products*, 70(7), 1093-1097.
- Davis, P.H. (1982). *Flora of Turkey and the East Aegeans Islands*. Edinburg: The University Press, 1-11,
- De Felice, A., Bader, A., Leone, A., Sosa, S., Della Loggia, R., Tubaro, A., and De Tommasi, N. (2006). New polyhydroxylated triterpenes and anti-inflammatory activity of *Salvia hierosolymitana*. *Planta Medica*, 72(7), 643-649.

- Demirci, B., Tabanca, N., and Başer, K. H. C. (2002). Enantiomeric distribution of some monoterpenes in the essential oils of some *Salvia* species. *Flavour and Fragrance Journal*, 17, 54-58.
- Demirci, S., Özhatay, N. (2012). An ethnobotanical study in Kahramanmaraş (Turkey); wild plants used for medicinal purpose in Andırın, Kahramanmaraş. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(1), 75-92.
- Demirezer, L. Ö., Gürbüz, P., Uğur, E. P. K., Bodur, M., Özenver, N., Uz, A. ve Güvenalp, Z. (2015). Molecular docking and *ex vivo* and *in vitro* anticholinesterase activity studies of *Salvia* sp. and highlighted rosmarinic acid. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 45(5), 1141-1148.
- Dhiman, P., Malik, N., and Khatkar, A. (2017). Docking-related survey on natural-product-based new monoamine oxidase inhibitors and their therapeutic potential. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 20(6), 474-491.
- Di Giorgio, C., Delmas, F., Tueni, M., Cheble, E., Khalil, T., and Balansard, G. (2008). Alternative and complementary antileishmanial treatments: assessment of the antileishmanial activity of 27 Lebanese plants, including 11 endemic species. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 14(2), 157-162.
- Dias, D. A., Urban, S. and Roessner, U. (2012). A historical overview of natural products in drug discovery. *Metabolites*, 2(2), 303-333.
- Dinçer, C., Topuz, A., Şahin-Nadeem, H., Özdemir, K. S., Cam, I. B., Tontul, I., and Ay, S. T. (2012). A comparative study on phenolic composition, antioxidant activity and essential oil content of wild and cultivated sage (*Salvia fruticosa* Miller) as influenced by storage. *Industrial Crops and Products*, 39, 170-176.
- Dinçer, C., Tontul, I., Cam, I. B., Özdemir, K. S., Topuz, A., Nadeem, H. Ş., and Göktürk, R. S. (2013). Phenolic composition and antioxidant activity of *Salvia tomentosa* Miller: effects of cultivation, harvesting year, and storage. *Turkish Journal of Agriculture and Forestry*, 37(5), 561-567.
- Dogan, G., Demirpolat, A., and Bagci, E. (2014). Essential oil composition of aerial parts of two *Salvia* L. (*S. russellii* Benth and *S. bracteata* Banks & Sol.) Species. *Asian Journal of Chemistry*, 26(18), 5998-6000.
- Doğan, M., Pehlivan, S., Akaydin, G., Bağcı, E., Uysal, İ. ve Doğan, H. M. (2008). Türkiye’de yayılış gösteren *Salvia* L. (Labiatae) cinsinin taxonomik revizyonu. TÜBİTAK Proje No: 104 450.
- Drewry, D. H., Macarron, R. (2010). Enhancements of screening collections to address areas of unmet medical need: an industry perspective. *Current Opinion in Chemical Biology*, 14(3), 289-298.
- Duman, R., Dogan, H. H., & Tuncer, P. (2017). Evaluation of the *in vitro* antiviral activity of *Salvia halophila* and *Salvia sclarea* extracts against human respiratory syncytial virus (HRSV). *International Journal of Scientific and Technological Research*, 3(7), 1-4.

- Dzumayev, K. K., Tsibulskaya, I. A., Zenkevich, I. G., Tkachenko, K. G., and Satzyperova, I. F. (1995). Essential oils of *Salvia sclarea* L. produced from plants grown in Southern Uzbekistan. *Journal of Essential Oil Research*, 7(6), 597-604.
- Ebani, V.V., Nardoni, S., Bertelloni, F., Giovanelli, S., Ruffoni, B., D'Ascenzi, C., Pistelli, L., and Mancianti, F. (2018). Activity of *Salvia dolomitica* and *Salvia somalensis* essential oils against bacteria, molds and yeasts. *Molecules*, 23, 396.
- Efferth, T., Kahl, S., Paulus, K., Adams, M., Rauh, R., Boechzelt, H., and Bauer, R. (2008). Phytochemistry and pharmacogenomics of natural products derived from traditional Chinese medicine and Chinese materia medica with activity against tumor cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, 7(1), 152-161.
- Ehrnhöfer-Ressler, M. M., Fricke, K., Pignitter, M., Walker, J. M., Walker, J., Rychlik, M., and Somoza, V. (2013). Identification of 1, 8-cineole, borneol, camphor, and thujone as anti-inflammatory compounds in a *Salvia officinalis* L. infusion using human gingival fibroblasts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(14), 3451-3459.
- Elshafie, H. S., Aliberti, L., Amato, M., De Feo, V., and Camele, I. (2018). Chemical composition and antimicrobial activity of chia (*Salvia hispanica* L.) essential oil. *European Food Research and Technology*, 244(9), 1675-1682.
- El-Tantawy, W. H., Temraz, A. (2019). Natural products for controlling hyperlipidemia. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 125(2), 128-135.
- Erdem, F. (2013). *Sideritis vulcanica* Hub. Mor. Lamiaceae Türünün Taksonomik Yöneden İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Ertaş, A., Gören, A. C., Haşimi, N., Tolan, V., and Kolak, U. (2015). Evaluation of antioxidant, cholinesterase inhibitory and antimicrobial properties of *Mentha longifolia* subsp. *noeana* and its secondary metabolites. *Records of Natural Products*, 9(1), 1-8.
- Ertaş, A., Topçu, G., Kolak, U., Temel, H., Yener, İ., ve Yılmaz, M.A. (2018). Bazı *Salvia* (*Adaçayı*) türlerinin HPLC-IT-TOF-MS ile taranması, sekonder metabolitlerinin saflaştırılması ve antikanser özelliklerinin belirlenmesi. TÜBİTAK Proje No: 114Z801.
- Ertaş, A., Gören, A.C., Haşimi, N., Tolan, V., and Kolak, U. (2015). Chemical constituents of *Mentha longifolia* subsp. *noeana* with antioxidant, anticholinesterase and antimicrobial activities. *Records of Natural Products*, 9(1), 105-115.
- Esmacili, M. A., Alilou, M., and Sonboli, A. (2015). Neuroprotective effects of *Salvia aristata* Aucher ex Benth. on hydrogen peroxide induced apoptosis in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Research Journal of Pharmacognosy*, 2(4), 17-26.
- Esquivel, B., Bustos-Brito, C., Sánchez-Castellanos, M., Nieto-Camacho, A., Ramírez-Apan, T., Joseph-Nathan, P., and Quijano, L. (2017). Structure, absolute configuration, and antiproliferative activity of abietane and icetexane diterpenoids from *Salvia ballotiflora*. *Molecules*, 22(10), 1690.

- Esquivel, B., Flores, M., Hernández-Ortega, S., Toscano, R. A., and Ramamoorthy, T. P. (1995). Abietane and icetexane diterpenoids from the roots of *Salvia aspera*. *Phytochemistry*, 39(1), 139-143.
- Esquivel, B., Sánchez, A. A., Vergara, F., Matus, W., Hernandez-Ortega, S., and Ramírez-Apan, M. T. (2005). Abietane diterpenoids from the roots of some Mexican *Salvia* species (Labiatae): chemical diversity, phytogeographical significance, and cytotoxic activity. *Chemistry & Biodiversity*, 2(6), 738-747.
- Farhat, M. B., Landoulsi, A., Chaouch-Hamada, R., Sotomayor, J. A., and Jordán, M. J. (2013). Characterization and quantification of phenolic compounds and antioxidant properties of *Salvia* species growing in different habitats. *Industrial Crops and Products*, 49, 904-914.
- Fernandes Afonso, A. L. (2019). Phenolic composition and health-promoting effects of *Salvia* and *Thymus* decoctions. Doctoral Thesis, University of Salamanca, Faculty of Pharmacy.
- Fiore, G., Nencini, C., Cavallo, F., Capasso, A., Bader, A., Giorgi, G., and Micheli, L. (2006). *In vitro* antiproliferative effect of six *Salvia* species on human tumor cell lines. *Phytotherapy Research*, 20(8), 701-703.
- Firuzi, O., Miri, R., Asadollahi, M., Eslami, S., and Jassbi, A. R. (2013). Cytotoxic, antioxidant and antimicrobial activities and phenolic contents of eleven *Salvia* species from Iran. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 12(4), 801-810.
- Firuzi, O., Miri, R., Asadollahi, M., Eslami, S., and Jassbi, A. R. (2013). Cytotoxic, antioxidant and antimicrobial activities and phenolic contents of eleven *Salvia* species from Iran. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 12(4), 801-810.
- Foolad, F., and Khodaghali, F. (2013). Dietary supplementation with *Salvia sahendica* attenuates acetylcholinesterase activity and increases mitochondrial transcription factor A and antioxidant proteins in the hippocampus of amyloid beta-injected rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 65(10), 1555-1562.
- Gandomkar, S., Yousefi, M., Habibi, Z., and As'habi, M. A. (2012). A new triterpene from *Salvia xanthocheila* Boiss. *Natural Product Research*, 26(7), 648-653.
- Gang, X., Fang, Z., Xian, W.Y., Juan, Z., Li, X.Y., Xiao, L.S., Ying, J.H., and Qin, S.Z. (2011). Neo-clerodane diterpenoids from *Salvia dugesii* and their bioactivity studies. *Natural Products and Bioprospecting*, 1(2), 81-86.
- Gao, H., Huang, L., Ding, F., Yang, K., Feng, Y., Tang, H., and Yang, S. (2018). Simultaneous purification of dihydrotanshinone, tanshinone I, cryptotanshinone, and tanshinone IIA from *Salvia miltiorrhiza* and their anti-inflammatory activities investigation. *Scientific Reports*, 8(1), 1-13.
- Gao, H., Liu, X., Sun, W., Kang, N., Liu, Y., Yang, S., and Chen, X. (2017). Total tanshinones exhibits anti-inflammatory effects through blocking TLR4 dimerization via the MyD88 pathway. *Cell Death & Disease*, 8(8), e3004.

- Gao, L. N., Yan, K., Cui, Y. L., Fan, G. W., & Wang, Y. F. (2015). Protective effect of *Salvia miltiorrhiza* and *Carthamus tinctorius* extract against lipopolysaccharide-induced liver injury. *World Journal of Gastroenterology*, 21(30), 9079.
- Genest, J., McPherson, R., Frohlich, J., Anderson, T., Campbell, N., Carpentier, A., and Grover, S. (2009). 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult-2009 recommendations. *Canadian Journal of Cardiology*, 25(10), 567-579.
- Gerards, M., Terlouw, R.J., Yu, H., Koks, C.H.W., Gerdes, V.E.A. (2015). Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain - A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2, 415-423.
- Gohari, A.R., Ebrahimi, H., Saeidnia, S., Foruzani, M., Ebrahimi, P., and Ajani, Y. (2011). Flavones and flavone glycosides from *Salvia macrosiphon* Boiss. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 10(2), 247-251.
- Gómez-Rivera, A., González-Cortazar, M., Herrera-Ruiz, M., Zamilpa, A., and Rodríguez-López, V. (2018). Sessein and isosessein with anti-inflammatory, antibacterial and antioxidant activity isolated from *Salvia sessei* Benth. *Journal of Ethnopharmacology*, 217, 212-219.
- González-Chávez, M. M., Alonso-Castro, A. J., Zapata-Morales, J. R., Arana-Argáez, V., Torres-Romero, J. C., Medina-Rivera, Y. E., and Pérez-Gutiérrez, S. (2018). Anti-inflammatory and antinociceptive effects of tilifodiolide, isolated from *Salvia tiliifolia* Vahl. (Lamiaceae). *Drug Development Research*, 79(4), 165-172.
- González-Chávez, M. M., Ramos-Velázquez, C. S., Serrano-Vega, R., Pérez-González, C., Sánchez-Mendoza, E., and Pérez-Gutiérrez, S. (2017). Anti-inflammatory activity of standardized dichloromethane extract of *Salvia connivens* on macrophages stimulated by LPS. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 1467-1472.
- González-Coloma, A., Guadaño, A., Tonn, C. E., and Sosa, M. E. (2005). Antifeedant/insecticidal terpenes from Asteraceae and Labiatae species native to Argentinean semi-arid lands. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 60(11-12), 855-861.
- Gören, A. C., Kılıç, T., Dirmenci, T. ve Bilsel, G. (2006). Chemotaxonomic evaluation of Turkish species of *Salvia*: fatty acid compositions of seed oils. *Biochemical Systematics and Ecology*, 34(2), 160-164.
- Göze, İ., Vural, N. ve Ercan, N. (2016). Characterization of essential oil and antioxidant activities of some species of *Salvia* in Turkey. *Natural Volatiles & Essential Oils*, 3(4), 1-7.
- Gu, L., Weng, X. (2001). Antioxidant activity and components of *Salvia plebeia* R. Br. - A Chinese herb. *Food Chemistry*, 73(3), 299-305.
- Guarrera, P. M., Forti, G., and Marignoli, S. (2005). Ethnobotanical and ethnomedicinal uses of plants in the district of Acquapendente (Latium, Central Italy). *Journal of Ethnopharmacology*, 96(3), 429-444.

- Guerrero, I. C., Andrés, L. S., León, L. G., Machín, R. P., Padrón, J. M., Luis, J. G., and Delgadillo, J. (2006). Abietane diterpenoids from *Salvia pachyphylla* and *S. clevelandii* with cytotoxic activity against human cancer cell lines. *Journal of Natural Products*, 69(12), 1803-1805.
- Gülcan, H.O., Yiğitkan, S. ve Orhan, İ.E. (2019). The natural products as hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors. *Letters in Drug Design & Discovery*, 16, 1130-1137.
- Güner, A., Özhatay, N., Ekim, T. ve Başer, K. H. C. (2000). *Flora of Turkey and East Aegean Islands*, Vol. 11, Edinburgh: University Press, 12.
- Güneş, F., Özhatay, N. (2011). An ethnobotanical study from Kars (Eastern) Turkey. *Biological Diversity and Conservation*, 4, 30-41.
- Gürdal, B., Kültür, Ş. (2013). An ethnobotanical study of medicinal plants in Marmaris (Muğla, Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 146, 113-126.
- Güzel, S., Özay, Y., Ülger, M., Kahraman, A. ve Aslan, G. (2018). Türkiye’de yetişen üç endemik *Salvia* türünün antimikrobiyal aktivitesinin değerlendirilmesi. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 38(1), 4-10.
- Güzel, Y., Güzelsemme, M. ve Miski, M. (2015). Ethnobotany of medicinal plants used in Antakya: a multicultural district in Hatay province of Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 174, 118-152.
- Habibi, Z., Eftekhari, F., Samiee, K., and Rustaiyan, A. (2000). Structure and antibacterial activity of a new labdane diterpenoid from *Salvia leriæfolia*. *Journal of Natural Products*, 63(2), 270-271.
- Hajar, R. (2011). Statins: past and present. *Heart Views*, 12(3), 121-127.
- Hakimzadeh, N., Parastar, H., and Fattahi, M. (2014). Combination of multivariate curve resolution and multivariate classification techniques for comprehensive high-performance liquid chromatography-diode array absorbance detection fingerprints analysis of *Salvia reuterana* extracts. *Journal of Chromatography A*, 1326, 63-72.
- Halvorsen, B., Ranheim, T., Nenseter, M. S., Huggett, A. C., and Drevon, C. A. (1998). Effect of a coffee lipid (cafestol) on cholesterol metabolism in human skin fibroblasts. *Journal of Lipid Research*, 39(4), 901-912.
- Hamed, A., Jamshidzadeh, A., Ahmadi, S., Sohrabpour, M., and Zarshenas, M. M. (2016). *Salvia macrosiphon* seeds and seed oil: pharmacognostic, anti-inflammatory and analgesic properties. *Research Journal of Pharmacognosy*, 3(4), 27-37.
- Hammoudi, R., Dehak, K., Sanon, S., Mahammed, M.H., and Ouldelhadj, M.D. (2017). *In vitro* antimalarial, antimicrobial and antioxidants activities of *Salvia chudaiei* Batt. & Trab. (Lamiaceae) extracts. *Der Pharma Chemica*, 9, 82-89.
- Hanson, J. R. (2006). Diterpenoids. *Natural Product Reports*, 23(6), 875-885.

- Hao, D. C., Gu, X. J., Xiao, P. G., Hao, D. C., Gu, X. J., and Xiao, P. G. (2015). Phytochemical and biological research of *Salvia* medicinal resources. In *Medicinal Plants - Chemistry, Biology and Omics* (1st Edition), Cambridge: Woodhead Publishing.
- Haque, M. W., Bose, P., Siddique, M. U. M., Sunita, P., Lapenna, A., and Pattanayak, S. P. (2018). Taxifolin binds with LXR (α & β) to attenuate DMBA-induced mammary carcinogenesis through mTOR/Maf-1/PTEN pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 105, 27-36.
- Harvey, A. L. (2008). Natural products in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 13(19-20), 894-901.
- Harvey, A. L., Edrada-Ebel, R., and Quinn, R. J. (2015). The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. *Nature Reviews Drug Discovery*, 14(2), 111-129.
- Hasanein, P., Mahtaj, A.K. (2015). Ameliorative effect of rosmarinic acid on scopolamine-induced memory impairment in rats. *Neuroscience Letters*, 85, 23-27.
- Hatam, N.A.R., Yousif, N.J. (1992). Flavonoids from *Salvia syriaca*. *International Journal of Pharmacognosy*, 30, 2.
- Havel, R. J., Hunninghake, D. B., Illingworth, D. R., Lees, R. S., Stein, E. A., Tobert, J. A., and Lees, A. M. (1987). Lovastatin (mevinolin) in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia: a multicenter study. *Annals of Internal Medicine*, 107(5), 609-615.
- Hayta, S., Polat, R., and Selvi, S. (2014). Traditional uses of medicinal plants in Elazığ (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 154, 613-623.
- Haziri, A., Faiku, F., Mehmeti A., Kurteshi, K., Haziri, I., and Rudhan, I. (2018). *In vitro* antibacterial properties of ethanol extract from *Salvia officinalis* (L.) plant growing wild in Kosovo. *Biomedical Journal*, 2(3), 2578-2580.
- Hernández-Pérez, M., Rabanal, R. M., Arias, A., de La Torre, M. C., and Rodríguez, B. (1999). Aethiopinone, an antibacterial and cytotoxic agent from *Salvia aethiopis* roots. *Pharmaceutical Biology*, 37(1), 17-21.
- Higuchi, M. (2014). Antioxidant properties of wheat bran against oxidative stress. In *Wheat and Rice in Disease Prevention and Health*, New York: Academic Press, 181-199.
- Horiuchi, K., Shiota, S., Hatano, T., Yoshida, T., Kuroda, T., and Tsuchiya, T. (2007). Antimicrobial activity of oleanolic acid from *Salvia officinalis* and related compounds on vancomycin-resistant *Enterococci* (VRE). *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 30(6), 1147-1149.
- Huang, Y. T., Lee, T. Y., Lin, H. C., Chou, T. Y., Yang, Y. Y., and Hong, C. Y. (2001). Hemodynamic effects of *Salvia miltiorrhiza* on cirrhotic rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 79(7), 566-572.

- Hussein, A. A., Meyer, J. J., Jimeno, M. L., and Rodríguez, B. (2007). Bioactive diterpenes from *Orthosiphon labiatus* and *Salvia africana-lutea*. *Journal of Natural Products*, 70(2), 293-295.
- Hutadilok-Towatana, N., Kongkachuay, S., and Mahabusarakam, W. (2007). Inhibition of human lipoprotein oxidation by morelloflavone and camboginol from *Garcinia dulcis*. *Natural Product Research*, 21(7), 655-62.
- Ibrahim, M.A., Jialal, I. (2020). *Hypercholesterolemia*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Ibrahim, T. A. (2012). Chemical composition and biological activity of extracts from *Salvia bicolor* Desf. growing in Egypt. *Molecules*, 17(10), 11315-11334.
- Illingworth, D. R., Sexton, G. J. (1984). Hypocholesterolemic effects of mevinolin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *The Journal of Clinical Investigation*, 74(6), 1972-1978.
- Irfan, M., Qadir, M. I. (2017). Analgesic, anti-inflammatory and antipyretic activity of *Salvia moorcroftiana*. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 30(2), 481-486.
- İçen, M.S. (2019). *Salvia palaestina Benth. Bitkisinin Lipoksijenaz Enzimi Üzerindeki Etkisinin Araştırılması*. Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
- İnternet: Anonim (2005a). *Türkiye Taksonomik Tür Veritabanı*. TÜBİTAK, <http://bioces.tubitak.gov.tr/> Son Erişim Tarihi:25.06.2020.
- İnternet: Anonim (2005b). *Türkiye Bitkileri Veri Servisi (TÜBİVES)*. TÜBİTAK, <http://www.tubitak.gov.tr/tubives/> Son Erişim Tarihi: 26.06.2020.
- İpek, H.O. (2018). *Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumundaki (ANK) Salvia (Lamiaceae) Cinsinin Revizyonu*. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Jamzad, Z., Ingrouille, M., and Simmonds, M. S. (2003). Three new species of *Nepeta* (Lamiaceae) from Iran. *Taxon*, 52(1), 93-98.
- Jang, H. H., Cho, S. Y., Kim, M. J., Kim, J. B., Lee, S. H., Lee, M. Y., and Lee, Y. M. (2016). Anti-inflammatory effects of *Salvia plebeia* R. Br extract *in vitro* and in ovalbumin-induced mouse model. *Biological Research*, 49(1), 1-11.
- Jang, H. J., Lee, S., Lee, S. J., Lim, H. J., Jung, K., Kim, Y. H., and Rho, M. C. (2017). Anti-inflammatory activity of eudesmane-type sesquiterpenoids from *Salvia plebeia*. *Journal of Natural Products*, 80(10), 2666-2676.
- Janicsák, G., Hohmann, J., Zupkó, I., Forgo, P., Rédei, D., Falkay, G., and Máthé, I. (2003). Diterpenes from the aerial parts of *Salvia candelabrum* and their protective effects against lipid peroxidation. *Planta Medica*, 69(12), 1156-1159.

- Janicsáka, G., Zupkób, I., Nikolovac, M.T., Forgod, P., Vasasd, A., Máthéa, I., Blundene, G., and Hohmann, J. (2011). Bioactivity-guided study of antiproliferative activities of *Salvia* extracts. *Natural Product Communications*, 6(5), 575-579.
- Jassbi, A. R., Mehrdad, M., Eghtesadi, F., Ebrahimi, S. N., and Baldwin, I. T. (2006). Novel rearranged abietane diterpenoids from the roots of *Salvia sahendica*. *Chemistry & Biodiversity*, 3(8), 916-922.
- Jassbi, A. R., Zare, S., Firuzi, O., and Xiao, J. (2016). Bioactive phytochemicals from shoots and roots of *Salvia* species. *Phytochemistry Reviews*, 15(5), 829-867.
- Jassim, S. A. A., Naji, M. A. (2003). Novel antiviral agents: a medicinal plant perspective. *Journal of Applied Microbiology*, 95(3), 412-427.
- Jiang, Y.Y., Wang, Z., Wang, T., Yu, L., Ding, C.B., Yang, R.W., Wang, X.L., and Zhou, Y.H. (2014). Characterization, antioxidant and antitumor activities of polysaccharides from *Salvia miltiorrhiza* Bunge. *International Journal of Biological Macromolecules*, 70, 92-99.
- Jiang, P., Li, C., Xiang, Z., and Jiao, B. (2014). Tanshinone IIA reduces the risk of Alzheimer's disease by inhibiting iNOS, MMP-2 and NF-kappaBp65 transcription and translation in the temporal lobes of rat models of Alzheimer's disease. *Molecular Medicine Reports*, 10(2), 689-694.
- Jung, H. J., Song, Y. S., Lim, C. J., and Park, E. H. (2009). Anti-inflammatory, anti-angiogenic and anti-nociceptive activities of an ethanol extract of *Salvia plebeia* R. Brown. *Journal of Ethnopharmacology*, 126(2), 355-360.
- Kabouche, A., Boutaghane, N., Kabouche, Z., Seguin, E., Tillequin, F., and Benlabed, K. (2005). Components and antibacterial activity of the roots of *Salvia jaminiana*. *Fitoterapia*, 76(5), 450-452.
- Kamatou, G. P. P., Viljoen, A. M., Gono-Bwalya, A. B., Van Zyl, R. L., Van Vuuren, S. F., Lourens, A. C. U., and Steenkamp, P. (2005). The *in vitro* pharmacological activities and a chemical investigation of three South African *Salvia* species. *Journal of Ethnopharmacology*, 102(3), 382-390.
- Kamatou, G. P., Makunga, N. P., Ramogola, W. P. N., and Viljoen, A. M. (2008). South African *Salvia* species: a review of biological activities and phytochemistry. *Journal of Ethnopharmacology*, 119(3), 664-672.
- Kamatou, G. P., Van Vuuren, S. F., Van Heerden, F. R., Seaman, T., and Viljoen, A. M. (2007). Antibacterial and antimycobacterial activities of South African *Salvia* species and isolated compounds from *S. chamelaeagnea*. *South African Journal of Botany*, 73(4), 552-557.
- Kamatou, G. P., Van Vuuren, S. F., Van Heerden, F. R., Seaman, T., and Viljoen, A. M. (2007). Antibacterial and antimycobacterial activities of South African *Salvia* species and isolated compounds from *S. chamelaeagnea*. *South African Journal of Botany*, 73(4), 552-557.

- Kara, Y., Koçak, A., Çitil, O. B. ve Tulukçu, E. (2010). A comparative study of the fatty acid composition and lipid content of *Salvia sclarea*. *Chemistry of Natural Compounds*, 46(4), 612-614.
- Karamian, R., Kamalnejad, J. (2019). Green synthesis of silver nanoparticles using *Cuminum cyminum* leaf extract and evaluation of their biological activities. *Journal of Nanostructures*, 9(1), 74-85.
- Kargioglu, M., Cenkci, S., Serteser, A., Konuk, M., and Vural, G. (2010). Traditional uses of wild plants in the middle Aegean region of Turkey. *Human Ecology*, 38(3), 429-450.
- Karr, S. (2017). Epidemiology and management of hyperlipidemia. *The American Journal of Managed Care*, 23(9 Suppl), S139.
- Kavvadias, D., Monschein, V., Sand, P., Riederer, P., and Schreier, P. (2003). Constituents of sage (*Salvia officinalis*) with *in vitro* affinity to human brain benzodiazepine receptor. *Planta Medica*, 69(2), 113-117.
- Kawachi, T., Rudney, H. (1970). Solubilization and purification of β -hydroxy- β -methylglutaryl coenzyme A reductase from rat liver. *Biochemistry*, 9, 1700.
- Kawahara, N., Tamura, T., Inoue, M., Hosoe, T., Kawai, K. I., Sekita, S., and Goda, Y. (2004). Diterpenoid glucosides from *Salvia greggii*. *Phytochemistry*, 65(18), 2577-2581.
- Kaya, A., Dinç, M., Doğu, S., Demirci, B. (2017). Compositions of essential oils of *Salvia adenophylla*, *Salvia pilifera*, and *Salvia viscosa* in Turkey. *Journal of Essential Oil Research*, 29(3), 233-239.
- Kelen, M., Tepe, B. (2008). Chemical composition, antioxidant and antimicrobial properties of the essential oils of three *Salvia* species from Turkish flora. *Bioresource Technology*, 99(10), 4096-4104.
- Kenjeric, D., Mandić, M.L., Primorac, L., and Čačić, F. (2008). Flavonoid pattern of sage (*Salvia officinalis* L.) unifloral honey. *Food Chemistry*, 110(1), 187-92.
- Kennedy, D. O., Dodd, F. L., Robertson, B. C., Okello, E. J., Reay, J. L., Scholey, A. B., and Haskell, C. F. (2011). Monoterpenoid extract of sage (*Salvia lavandulaefolia*) with cholinesterase inhibiting properties improves cognitive performance and mood in healthy adults. *Journal of Psychopharmacology*, 25(8), 1088-1100.
- Kennedy, D., Okello, E., Chazot, P., Howes, M. J., Ohiomokhare, S., Jackson, P., and Wightman, E. (2018). Volatile terpenes and brain function: investigation of the cognitive and mood effects of mentha× piperita l. Essential oil with *in vitro* properties relevant to central nervous system function. *Nutrients*, 10(8), 1029.
- Khan, M. T. H., Orhan, I., Şenol, F. S., Kartal, M., Şener, B., Dvorská, M., and Šlapetová, T. (2009). Cholinesterase inhibitory activities of some flavonoid derivatives and chosen xanthone and their molecular docking studies. *Chemico-Biological Interactions*, 181(3), 383-389.

- Khan, T., Zahid, M., Asim, M., Iqbal, Z., Choudhary, M. I., and Ahmad, V. U. (2002). Pharmacological activities of crude acetone extract and purified constituents of *Salvia moorcroftiana* Wall. *Phytomedicine*, 9(8), 749-752.
- Kharazian, N. (2013). Identification of flavonoids in leaves of seven wild growing *Salvia* L.(Lamiaceae) species from Iran. *Progress in Biological Sciences*, 3(2), 81-98.
- Khedher, M. R. B., Khedher, S. B., Chaieb, I., Tounsi, S., and Hammami, M. (2017). Chemical composition and biological activities of *Salvia officinalis* essential oil from Tunisia. *EXCLI Journal*, 16, 160-173.
- Khodagholi, F., and Ashabi, G. (2013). Dietary supplementation with *Salvia sahendica* attenuates memory deficits, modulates CREB and its down-stream molecules and decreases apoptosis in amyloid beta-injected rats. *Behavioural Brain Research*, 241, 62-69.
- Kılıç, O. (2016). Chemical composition of four *Salvia* L. species from Turkey: a chemotaxonomic approach. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 19(1), 229-235.
- Kılıç, T., Dirmenci, T., Satil, F., Bilsel, G., Kocagöz, T., Altun, M. ve Gören, A. C. (2005). Fatty acid compositions of seed oils of three Turkish *Salvia* species and biological activities. *Chemistry of Natural Compounds*, 41(3), 276-279.
- Kim, H. J., Oh, G. T., Park, Y. B., Lee, M. K., Seo, H. J., and Choi, M. S. (2004). Naringin alters the cholesterol biosynthesis and antioxidant enzyme activities in LDL receptor-knockout mice under cholesterol fed condition. *Life Sciences*, 74(13), 1621-1634.
- Kırmızbekmez, H., Atay, I., Kaiser, M., Yeşilada, E., and Taşdemir, D. (2011). *In vitro* antiprotozoal activity of extracts of five Turkish Lamiaceae species. *Natural Product Communications*, 6, 1697-1700.
- Koçak, A., Bağcı, E. (2011). Chemical composition of essential oil of local endemic *Salvia kronenburgii* Rech. fil. to Turkey. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 14(3), 360-365.
- Koçak, M. S., Sarikürkçü, C., Cengiz, M., Koçak, S., Üren, M. C. ve Tepe, B. (2016). *Salvia cadmica*: phenolic composition and biological activity. *Industrial Crops and Products*, 85, 204-212.
- Kolaç, U. K., Üstüner, M. C., Tekin, N., Üstüner, D., Çolak, E. ve Entok, E. (2017). The anti-inflammatory and antioxidant effects of *Salvia officinalis* on lipopolysaccharide-induced inflammation in rats. *Journal of Medicinal Food*, 20(12), 1193-1200.
- Kolak, U. (2007). New diterpenoids from the aerial parts of *Salvia pilifera*. *Turkish Journal of Chemistry*, 31(3), 363-369.
- Kolak, U., Topçu, G., Birteksöz, S., Ötük, G. ve Ulubelen, A. (2005). Terpenoids and steroids from the roots of *Salvia blepharochlaena*. *Turkish Journal of Chemistry*, 29(2), 177-186.
- Kostić, M., Kitić, D., Petrović, M. B., Jevtović-Stoimenov, T., Jović, M., Petrović, A., and Živanović, S. (2017). Anti-inflammatory effect of the *Salvia sclarea* L. ethanolic

- extract on lipopolysaccharide-induced periodontitis in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 199, 52-59.
- Koşar, M., Göğer, F. ve Başer, K. H. C. (2011). *In vitro* antioxidant properties and phenolic composition of *Salvia halophila* Hedge from Turkey. *Food Chemistry*, 129(2), 374-379.
- Koysu, P., Genç, N., Elmastaş, M., Akşit, H. ve Erenler, R. (2019). Isolation, identification of secondary metabolites from *Salvia absconditiflora* and evaluation of their antioxidative properties. *Natural Product Research*, 33(24), 3592-3595.
- Kozics, K., Klusová, V., Srančíková, A., Mučaji, P., Slameňová, D., Hunáková, Ľ., and Horváthová, E. (2013). Effects of *Salvia officinalis* and *Thymus vulgaris* on oxidant-induced DNA damage and antioxidant status in HepG2 cells. *Food Chemistry*, 141(3), 2198-2206.
- Kültür, Ş. (2007). Medicinal plants used in Kırklareli Province (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 111, 341-364.
- Kumari, A. (2018). Traditional cholesterol synthesis Recap. *Sweet Biochemistry*, 7, 1-4.
- Kunduhoglu, B., Kürkçüoğlu, M., Duru, M. E. ve Başer, K. H. C. (2011). Antimicrobial and anticholinesterase activities of the essential oils isolated from *Salvia dicroantha* Stapf., *Salvia verticillata* L. subsp. *amasiaca* (Freyn and Bornm.) Bornm. and *Salvia wiedemannii* Boiss. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(29), 6484-6490.
- Kusumoto, N., Ashitani, T., Hayasaka, Y., Murayama, T., Ogiyama, K., and Takahashi, K. (2009). Antitermitic activities of abietane-type diterpenes from *Taxodium distichum* cones. *Journal of Chemical Ecology*, 35(6), 635-642.
- Kuźma, Ł., Kisiel, W., Królicka, A., and Wysokińska, H. (2011). Genetic transformation of *Salvia austriaca* by *Agrobacterium rhizogenes* and diterpenoid isolation. *Die Pharmazie*, 66(11), 904-907.
- Kuźma, Ł., Skrzypek, Z., and Wysokińska, H. (2006). Diterpenoids and triterpenoids in hairy roots of *Salvia sclarea*. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture*, 84(2), 171-179.
- Kwon, E. K., Lee, D. Y., Lee, H., Kim, D. O., Baek, N. I., Kim, Y. E., and Kim, H. Y. (2010). Flavonoids from the buds of *Rosa damascena* inhibit the activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase and angiotensin I-converting enzyme. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(2), 882-886.
- Lakey-Beitia, J., Kumar D, J., Hegde, M. L., and Rao, K. S. (2019). Carotenoids as novel therapeutic molecules against neurodegenerative disorders: chemistry and molecular docking analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(22), 5553.
- Lamamra, M., Laouer, H., Amira, S., Orhan, İ.E, Şenol, F.S., Demirci, B., and Akkal, S. (2017). Chemical composition and cholinesterase inhibitory activity of different parts of *Daucus aristidis* Coss. essential oils from two locations in Algeria. *Records of Natural Products*, 11(2), 1-7.

- Laksman, T. S., Puttrevu, S. K., Pradhan, R., Mishra, A., Verma, S., Chhonker, Y. S., and Bhatta, R. S. (2018). Pharmacokinetics, metabolism, bioavailability, tissue distribution and excretion studies of 16 α -hydroxycyclocleroda-3, 13 (14) Z-dien-15, 16-olide - A novel HMG-CoA reductase inhibitor. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 391(9), 965-973.
- Lay, S., Chiu, J. H., Shiao, M. S., Lui, W. Y., and Wu, C. W. (2003). Crude extract of *Salvia miltiorrhiza* and salvianolic acid B enhance *in vitro* angiogenesis in murine SVR endothelial cell line. *Planta Medica*, 69(01), 26-32.
- Lee, M. K., Moon, S. S., Lee, S. E., Bok, S. H., Jeong, T. S., Park, Y. B., and Choi, M. S. (2003). Naringenin 7-O-cetyl ether as inhibitor of HMG-CoA reductase and modulator of plasma and hepatic lipids in high cholesterol-fed rats. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11(3), 393-398.
- Lee, S. H., Park, Y. B., Bae, K. H., Bok, S. H., Kwon, Y. K., Lee, E. S., and Choi, M. S. (1999). Cholesterol-lowering activity of naringenin *via* inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and acyl coenzyme A: cholesterol acyltransferase in rats. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 43(3), 173-180.
- Lee, S.H., Kim, H.W., Lee, M.K., Kim, Y.J., Asamenew, G., Cha, Y.S., and Kim, J.B. (2018). Phenolic profiling and quantitative determination of common sage (*Salvia plebeia* R. Br.) by UPLC-DAD-QTOF/MS. *European Food Research and Technology*, 244, 1637-1646.
- Leopoldini, M., Malaj, N., Toscano, M., Sindona, G., and Russo, N. (2010). On the inhibitor effects of bergamot juice flavonoids binding to the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGR) enzyme. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(19), 10768-10773.
- Li, D., Li, F. (2019). Interactions of Some Common Flavonoid Antioxidants. In *Encyclopedia of Food Chemistry*, Eds. Varelis, P., Melton, L., Shahidi, F., 1st Edition, Elsevier.
- Li, M., Li, Q., Zhang, C., Zhang, N., Cui, Z., Huang, L., and Xiao, P. (2013). An ethnopharmacological investigation of medicinal *Salvia* plants (Lamiaceae) in China. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 3(4), 273-280.
- Li, Y. G., Song, L., Liu, M., and Wang, Z. T. (2009). Advancement in analysis of *Salviae miltiorrhizae Radix et Rhizoma* (Danshen). *Journal of Chromatography A*, 1216(11), 1941-1953.
- Li, Y., Husbands, S. M., Mahon, M. F., Traynor, J. R., and Rowan, M. G. (2007). Isolation and chemical modification of clerodane diterpenoids from *Salvia* species as potential agonists at the κ -opioid receptor. *Chemistry & Biodiversity*, 4(7), 1586-1593.
- Lin, S.H., Huang, K.J., Weng, C.F., and Shiuan, D. (2015). Exploration of natural product ingredients as inhibitors of human HMG-CoA reductase through structure-based virtual screening. *Drug Design Development and Therapy*, 9, 3313-3324.
- Llurba-Montesino, N., Schmidt, T. J. (2018). *Salvia* species as sources of natural products with antiprotozoal activity. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1), 264.

- Loizzo, M. R., Abouali, M., Salehi, P., Sonboli, A., Kanani, M., Menichini, F., and Tundis, R. (2014). *In vitro* antioxidant and antiproliferative activities of nine *Salvia* species. *Natural Product Research*, 28(24), 2278-2285.
- Lopresti, A. L. (2016). *Salvia* (sage): a review of its potential cognitive-enhancing and protective effects. *Drugs in R&D*, 17(1), 53-64.
- Lu, Y., Foo, L. Y. (2001). Antioxidant activities of polyphenols from sage (*Salvia officinalis*). *Food Chemistry*, 75(2), 197-202.
- Lu, Y., Foo, L. Y. (2001). Unusual anthocyanin reaction with acetone leading to pyranoanthocyanin formation. *Tetrahedron Letters*, 42(7), 1371-1373.
- Lu, Y., Foo, L. Y. (2002). Polyphenolics of *Salvia* - A review. *Phytochemistry*, 59(2), 117-140.
- Lu, Y., Foo, Y.L. (2001). Antioxidant activities of polyphenols from sage (*Salvia officinalis*). *Food Chemistry*, 75(2), 197-202.
- Ma, S., Zhang, D., Lou, H., Sun, L., and Ji, J. (2016). Evaluation of the anti-inflammatory activities of tanshinones isolated from *Salvia miltiorrhiza* var. *alba* roots in THP-1 macrophages. *Journal of Ethnopharmacology*, 188, 193-199.
- Mabuchi, H., Higashikata, T., Kawashiri, M., Katsuda, S., Mizuno, M., Nohara, A., and Kobayashi, J. (2005). Reduction of serum ubiquinol-10 and ubiquinone-10 levels by atorvastatin in hypercholesterolemic patients. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 12(2), 111-119.
- Mabuchi, H., Sakai, T., Sakai, Y., Yoshimura, A., Watanabe, A., Wakasugi, T., and Takeda, R. (1983). Reduction of serum cholesterol in heterozygous patients with familial hypercholesterolemia: additive effects of compactin and cholestyramine. *New England Journal of Medicine*, 308(11), 609-613.
- Mager, D. R. (2016). Statins: the good, the bad, and the unexpected. *Home Healthcare Now*, 34(7), 388-393.
- Mahdy, K., Shaker, O., Wafay, H., Nassar, Y., Hassan, H., and Hussein, A. (2012). Effect of some medicinal plant extracts on the oxidative stress status in Alzheimer's disease induced in rats. *European Review For Medical And Pharmacological Sciences*, 3, 31-42.
- Maione, F., Piccolo, M., De Vita, S., Chini, M.G., Cristiano, C., De Caro, C., Lippiello, P., Miniaci, M.C., Santamaria, R., Irace, C., De Feo, V., Calignano, A., Mascolo, N., and Bifulco, G. (2018). Down regulation of pro-inflammatory pathways by tanshinone IIA and cryptotanshinone in a non-genetic mouse model of Alzheimer's disease. *Pharmacology Research*, 129, 482-490.
- Marin, J. J., Romero, M. R., Blazquez, A. G., Herraiz, E., Keck, E., and Briz, O. (2009). Importance and limitations of chemotherapy among the available treatments for gastrointestinal tumours. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 9(2), 162-184.

- Martínez-Cruz, O., Paredes-López, O. (2014). Phytochemical profile and nutraceutical potential of chia seeds (*Salvia hispanica* L.) by ultra high performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 1346, 43-48.
- Matheyambath, A. C., Padmanabhan, P., and Paliyath, G. (2016). *Citrus* fruits. In *Encyclopedia of Food and Health*, Eds. Caballero, B., Finglas, P.M., Toldra, F. Elsevier.
- Matsumoto, T., Endo, Y., and Okimoto, M. (1983). The synthesis of (+)-pisiferol and (+)-pisiferol. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 56(7), 2018-2022.
- McCormack, J. P., Allan, G. M. (2010). Measuring hsCRP - An important part of a comprehensive risk profile or a clinically redundant practice? *PLoS Medicine*, 7(2), e1000196.
- McGhie, T. K. (2013). Nutritional benefits of kiwifruit. In *Advances in Food and Nutrition Research*, Vol. 1, Eds. Boland, M., Moughan, P. J., Academic Press.
- Metcalf, C. R., Chalk, L. (1972). *Anatomy of Dicotyledon*. Oxford: Clarendon Press, 1502-1535.
- Mihalik, E. (1992). Histological detection of sudanophilic lipids in some Lamiaceae. *Acta Horticulturae*, 306, 259-267.
- Miller, C. L., Assimes, T. L., Montgomery, S. B., and Quertermous, T. (2014). Dissecting the causal genetic mechanisms of coronary heart disease. *Current Atherosclerosis Reports*, 16(5), 406.
- Miroddi, M., Navarra, M., Quattropiani, M. C., Calapai, F., Gangemi, S., and Calapai, G. (2014). Systematic review of clinical trials assessing pharmacological properties of *Salvia* species on memory, cognitive impairment and Alzheimer's disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 20(6), 485-495.
- Mirzaei, H. H., Firuzi, O., Schneider, B., Baldwin, I. T., and Jassbi, A. R. (2017). Cytotoxic diterpenoids from the roots of *Salvia lachnocalyx*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 27(4), 475-479.
- Mishra, B. B., Tiwari, V. K. (2011). Natural products: an evolving role in future drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(10), 4769-4807.
- Miski, M., Ulubelen, A., Johansson, C., and Mabry, T. J. (1983). Antibacterial activity studies of flavonoids from *Salvia palaestina*. *Journal of Natural Products*, 46(6), 874-875.
- Mokoka, T.A., Peter, X., and Fouche, G. (2014). Antileishmanial activity of 12-methoxycarnosic acid from *Salvia repens* Burch. ex Benth. (Lamiaceae). *South African Journal of Botany*, 90, 93-95.
- Moss, L., Rouse, M., Wesnes, K. A., and Moss, M. (2010). Differential effects of the aromas of *Salvia* species on memory and mood. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 25(5), 388-396.

- Moujir, L., Gutiérrez-Navarro, A. M., San Andrés, L., and Luis, J. G. (1993). Structure-antimicrobial activity relationships of abietane diterpenes from *Salvia* species. *Phytochemistry*, 34(6), 1493-1495.
- Naghibi, F., Mosadegh, M., Mohammadi, M. S., and Ghorbani, A. B. (2005). Labiatae family in folk medicine in Iran: from ethnobotany to pharmacology. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 4(2), 63-79.
- Najafi, S., Mir, N., and Shafeghat, M. (2016). Antioxidant and antibacterial activities of six medicinally important species of the genus *Salvia* from north east of Iran. *Journal of Genetic Resources*, 2(1), 41-47.
- Najar, B., Pistelli, L., Cervelli, C., Fico, G., and Giuliani, C. (2018). *Salvia broussonetii* Benth.: aroma profile and micromorphological analysis. *Natural Product Research*, 32(14), 1660-1668.
- Nakipoğlu, M. (1993). Türkiye'nin *Salvia* L. türleri üzerinde karyolojik araştırmalar. I. *Türk Botanik Dergisi*, 17(1), 21-258.
- Newman, D. J., Cragg, G. M. (2012). Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *Journal of Natural Products*, 75(3), 311-335.
- Ngo, T. M., Tran, P. T., Hoang, L. S., Lee, J. H., Min, B. S., and Kim, J. A. (in press). Diterpenoids isolated from the root of *Salvia miltiorrhiza* and their anti-inflammatory activity. *Natural Product Research*.
- Ninomiya, K., Matsuda, H., Shimoda, H., Nishida, N., Kasajima, N., Yoshino, T., and Yoshikawa, M. (2004). Carnosic acid, a new class of lipid absorption inhibitor from sage. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14(8), 1943-1946.
- Niu, H., Chao, Y., Li, K., Li, J., Gong, W., and Huang, W. (2015). Robinetinidol-flavone attenuates cholesterol synthesis in hepatoma cells via inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Molecular Medicine Reports*, 11(1), 561-566.
- Norouzi-Arasi, H., Yavari, I., Chalabian, F., Baghaili, P., Kiarostami, V., Nasrabadi, M., and Aminkhani, A. (2005). Volatile constituents and antimicrobial activities of *Salvia suffruticosa* Montbr. & Auch. ex Benth. from Iran. *Flavour and Fragrance Journal*, 20(6), 633-636.
- Núñez, D., De Castro, C.O. (1992). *Palaeoethnobotany and Archaeobotany of the Labiatae in Europe and the Near East*. In *Advances in Labiatae Science*. Royal Botanic Gardens, Kew London, UK, 437.
- Öğütçü, H., Sökmen, A., Sökmen, M., Polissiou, M., Serkedjieva, J., Daferera, D., Şahin, F., Barış, O., and Güllüce, M. (2008). Bioactivities of the various extracts and essential oils of *Salvia limbata* CA Mey. and *Salvia sclarea* L. *Turkish Journal of Biology*, 32(3), 181-192.
- Olgaç, A., Orhan, İ. E., and Banoğlu, E. (2017). The potential role of *in silico* approaches to identify novel bioactive molecules from natural resources. *Future Medicinal Chemistry*, 9(14), 1665-1686.

- Ong, Y. C., Aziz, Z. (2016). Systematic review of red yeast rice compared with simvastatin in dyslipidemia. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 41(2), 170-179.
- Orhan, İ. E., Khan, M. T. H., Aslan Erdem, S., Kartal, M. ve Şener, B. (2011). Selective cholinesterase inhibitors from *Buxus sempervirens* L. and their molecular docking studies. *Current Computer-Aided Drug Design*, 7(4), 276-286.
- Orhan, İ. E., Şenol Deniz, F. S., Salmas, R. E., Durdagi, S., Epifano, F., Genovese, S., and Fiorito, S. (2019). Combined molecular modeling and cholinesterase inhibition studies on some natural and semisynthetic *O*-alkylcoumarin derivatives. *Bioorganic Chemistry*, 84, 355-362.
- Orhan, İ. E., Jedrejek, D., Şenol, F. S., Salmas, R. E., Durdağı, S., Kowalska, I., and Oleszek, W. (2018). Molecular modeling and *in vitro* approaches towards cholinesterase inhibitory effect of some natural xanthohumol, naringenin, and acyl phloroglucinol derivatives. *Phytomedicine*, 42, 25-33.
- Orhan, İ. E., Küçükboyacı, N., Çalış, İ., Cerón-Carrasco, J. P., den-Haan, H., Peña-García, J., and Pérez-Sánchez, H. (2017). Acetylcholinesterase inhibitory assessment of isolated constituents from *Salsola grandis* Freitag, Vural & Adıgüzel and molecular modeling studies on *N*-acetyltryptophan. *Phytochemistry Letters*, 20, 373-378.
- Orhan, İ. E., Şenol, F. S., Öztürk, N., Akaydın, G. ve Şener, B. (2012). Profiling of *in vitro* neurobiological effects and phenolic acids of selected endemic *Salvia* species. *Food Chemistry*, 132(3), 1360-1367.
- Orhan, İ., Aslan, M. (2009). Appraisal of scopolamine-induced anti-amnesic effect in mice and *in vitro* antiacetylcholinesterase and antioxidant activities of some traditionally used Lamiaceae plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 122, 327-332.
- Orhan, İ., Kartal, M., Naz, Q., Ejaz, A., Yılmaz, G., Kan, Y., Konuklugil, B., Şener, B., and Choudhary, M.I. (2007). Antioxidant and anticholinesterase evaluation of selected Turkish *Salvia* species. *Food Chemistry*, 103(4), 1247-1254.
- Orhan, İ., Kartal, M., Kan, Y. ve Şener, B. (2008). Activity of essential oils and individual components against acetyl- and butyrylcholinesterase. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 63, 547-553.
- Ozarowski, M., Mikolajczak, P.L., Piasecka, A., Kujawski, R., Bartkowiak-Wieczorek, J., Bogacz, A., Szulc, M., Kaminska, E., Kujawska, M., Gryszczynska, A., Kachlicki, P., Buchwald, W., Klejewski, A., and Seremak-Mrozikiewicz, A. (2017). Effect of *Salvia miltiorrhiza* root extract on brain acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activities, their mRNA levels and memory evaluation in rats. *Physiology & Behavior*, 173, 223-230.
- Özdemir, E., Alpınar, K. (2015). An ethnobotanical survey of medicinal plants in western part of central Taurus Mountains: Aladağlar (Niğde-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 166, 53-65.
- Özek, G., Demirci, F., Özek, T., Tabanca, N., Wedge, D. E., Khan, S. I., Başer, K. H. C., and Duran, A. H. (2010). Gas chromatographic-mass spectrometric analysis of volatiles

- obtained by four different techniques from *Salvia rosifolia* Sm. and evaluation for biological activity. *Journal of Chromatography A*, 1217, 741-748.
- Özkan, G., Sağdıç, O., Göktürk, R. S., Ünal, O. ve Albayrak, S. (2010). Study on chemical composition and biological activities of essential oil and extract from *Salvia pisidica*. *LWT - Food Science and Technology*, 43(1), 186–190.
- Özüdoğru, B., Akaydın, G., Erik, S. ve Yeşilada, E. (2011). Inferences from an ethnobotanical field expedition in the selected locations of Sivas and Yozgat provinces (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 137, 85-98.
- Özcan, M. M., Özkan, G. (2015). Determination of antioxidant activity and total phenol contents of two *Salvia* extracts. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 14(2), 226-230.
- Özçelik, B., Orhan, İ. E. ve Kan, Y. (2011). Determination of antiviral activity and cytotoxicity of selected sage (*Salvia* L.) species. *FABAD-Journal of Pharmaceutical Sciences*, 36, 155-160.
- Özek, G., Demirci, F., Özek, T., Tabanca, N., Wedge, D. E., Khan, S. I., and Hamzaoğlu, E. (2010). Gas chromatographic-mass spectrometric analysis of volatiles obtained by four different techniques from *Salvia rosifolia* Sm. and evaluation for biological activity. *Journal of Chromatography A*, 1217(5), 741-748.
- Özer, H. (2016). Erzurum çevresinde doğal yayılış gösteren *Salvia* türleri ve tıbbi özellikleri. *Tarla Bitkileri Merkez Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 25(2), 340-345.
- Özörgücü, B., Gemici, Y. ve Türkan, İ. (1991). *Karşılaştırmalı Bitki Anatomisi*. İzmir: Ege Üniversitesi.
- Öztekin, N., Başkan, S., Evrim Kepekçi, S., Erim, F. B. ve Topçu, G. (2010). Isolation and analysis of bioactive diterpenoids in *Salvia* species (*Salvia chionantha* and *Salvia kronenburgii*) by micellar electrokinetic capillary chromatography. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 51(2), 439-442.
- Özyağcı, B. (2015). *Organosilan Bileşikleri ile Modifiye Edilmiş Doğal Zeolitin Terpenlerin Dimerleşme Reaksiyonundaki Katalitik Aktivitesinin Araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Pan, Z. H., Wang, Y. Y., Li, M. M., Xu, G., Peng, L. Y., He, J., and Zhao, Q. S. (2010). Terpenoids from *Salvia trijuga*. *Journal of Natural Products*, 73(6), 1146-1150.
- Park, J. H., kyu Park, O., Cho, J. H., Chen, B. H., Kim, I. H., Ahn, J. H., and Hwang, I. K. (2014). Anti-inflammatory effect of tanshinone I in neuroprotection against cerebral ischemia-reperfusion injury in the gerbil hippocampus. *Neurochemical Research*, 39(7), 1300-1312.
- Park, Y. B., Do, K. M., Bok, S. H., Lee, M. K., Jeong, T. S., and Choi, M. S. (2001). Interactive effect of hesperidin and vitamin E supplements on cholesterol metabolism in high cholesterol-fed rats. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 71(1), 36-44.

- Pasias, I. N., Farmaki, E. G., Thomaidis, N. S., and Piperaki, E. A. (2009). Elemental content and total antioxidant activity of *Salvia fruticosa*. *Food Analytical Methods*, 3(3), 195-204.
- Pedresos, S., Rodriguez, B., de la Torre, M.C., Bruno, M., Savona, G., Perales, A., and Torres, M. (1990). Dammarane triterpenes of *Salvia hierosolymitana*. *Phytochemistry*, 29, 919-922.
- Pedro-Botet, J., Climent, E., and Benaiges, D. (2019). Muscle and statins: from toxicity to the nocebo effect. *Expert Opinion on Drug Safety*, 18(7), 573-579.
- Pereda-Miranda, R., Hernández, L., and López, R. (1992). A novel antimicrobial abietane-type diterpene from *Salvia albocaerulea*. *Planta Medica*, 58(2), 223-224.
- Qnais, E. Y., Abu-Dieyeh, M., Abdulla, F. A., and Abdalla, S. S. (2010). The antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Salvia officinalis* leaf aqueous and butanol extracts. *Pharmaceutical Biology*, 48(10), 1149-1156.
- Radtke, O. A., Foo, L. Y., Lu, Y., Kiderlen, A. F., and Kolodziej, H. (2003). Evaluation of sage phenolics for their antileishmanial activity and modulatory effects on interleukin-6, interferon and tumour necrosis factor- α -release in RAW 264.7 cells. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 58(5-6), 395-400.
- Rahman, A. U. (2016). *Studies in Natural Products Chemistry: Bioactive Natural Products (Part XII)*. Elsevier.
- Rajamanickam, M., Kalaivanan, P., and Sivagnanam, I. (2013). Antibacterial and wound healing activities of quercetin-3-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-glucopyranoside isolated from *Salvia leucantha*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review*, 22(1), 264-268.
- Rauter, A. P., Dias, C., Martins, A., Branco, I., Neng, N. R., Nogueira, J. M., and Waltho, J. P. (2012). Non-toxic *Salvia sclareoides* Brot. extracts as a source of functional food ingredients: phenolic profile, antioxidant activity and prion binding properties. *Food Chemistry*, 132(4), 1930-1935.
- Rauter, A. P., Martins, A., Lopes, R., Ferreira, J., Serralheiro, L. M., Araújo, M. E., and Thomas-Oates, J. (2009). Bioactivity studies and chemical profile of the antidiabetic plant *Genista tenera*. *Journal of Ethnopharmacology*, 122(2), 384-393.
- Ren, Y., Houghton, P. J., Hider, R. C., and Howes, M. J. R. (2004). Novel diterpenoid acetylcholinesterase inhibitors from *Salvia miltiorrhiza*. *Planta Medica*, 70(3), 201-204.
- Rios, J. L. (2016). Essential oils: What they are and how the terms are used and defined. In *Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety*, Academic Press, 3-10.
- Rishton, G. M. (2008). Natural products as a robust source of new drugs and drug leads: past successes and present day issues. *American Journal of Cardiology*, 101(10), S43-S49.

- Robinson, J. G. (2015). Statins and diabetes risk: how real is it and what are the mechanisms? *Current Opinion in Lipidology*, 26(3), 228-235.
- Rodríguez, B. (2003). ^1H and ^{13}C -NMR spectral assignments of some natural abietane diterpenoids. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 41(9), 741-746.
- Rodriguez-Hahn, L., Martinez, C. G., and Romo, J. (1973). Estructura del ácido melisodórico, un diterpeno aislado de *Salvia melissodora*. *Revista Latinoamericana Química*, 4, 93-100.
- Romussi, G., Ciarallo, G., Bisio, A., Fontana, N., De Simone, F., De Tommasi, N., and Pinto, L. (2001). A new diterpenoid with antispasmodic activity from *Salvia cinnabarina*. *Planta Medica*, 67(2), 153-155.
- Rowshan, V., Najafian, S. (2020). Polyphenolic contents and antioxidant activities of aerial parts of *Salvia multicaulis* from the Iran flora. *Natural Product Research*, 34(16), 2351-2353.
- Rungsimakan, S., Rowan, M. G. (2014). Terpenoids, flavonoids and caffeic acid derivatives from *Salvia viridis* L. cvar. Blue Jeans. *Phytochemistry*, 108, 177-188.
- Rustaie, A., Hadjiakhoondi, A., Akbarzadeh, T., Safavi, M., Samadi, N., and Sabourian, R. (2018). Phytochemical constituents and biological activities of *Salvia suffruticosa*. *Research Journal of Pharmacognosy*, 5(2), 25-32.
- Rustaiyan, A., Koussari, S. (1988). Further sesterterpenes from *Salvia hypoleuca*. *Phytochemistry*, 27, 1767-1769.
- Rustaiyan, A., Niknejad, A., Nazarians, L., Jakupovic, J., and Bohlmann, F. (1982). Sesterterpenes from *Salvia hypoleuca*. *Phytochemistry*, 21(7), 1812-1813.
- Sajewicz, M., Staszek, D., Wojtal, Ł., Kowalska, T., Hajnos, M. Ł., and Waksmundzka-Hajnos, M. (2011). Binary HPLC-diode array detector and HPLC-evaporative light-scattering detector fingerprints of methanol extracts from the selected sage (*Salvia*) species. *Journal of AOAC International*, 94(1), 71-76.
- Salimikia, I., Monsef-Esfahani, H. R., Gohari, A. R., and Salek, M. (2016). Phytochemical analysis and antioxidant activity of *Salvia chloroleuca* aerial extracts. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 18(8), 24836.
- Sanchez, A. M., Jimenez-Ortiz, V., Sartor, T., Tonn, C. E., García, E. E., Nieto, M., and Sosa, M. A. (2006). A novel icetexane diterpene, 5-epi-icetexone from *Salvia gilliessi* is active against *Trypanosoma cruzi*. *Acta Tropica*, 98(2), 118-124.
- Santini, A., Novellino, E. (2011). Nutraceuticals in hypercholesterolaemia: an overview. *British Journal of Pharmacology*, 174(11), 1450-1463.
- Santos-Gomes, P. C., Seabra, R. M., Andrade, P. B., and Fernandes-Ferreira, M. (2002). Phenolic antioxidant compounds produced by *in vitro* shoots of sage (*Salvia officinalis* L.). *Plant Science*, 162(6), 981-987.

- Sargin, S. A., Selvi, S., and Lopec, V. (2015). Ethnomedicinal plants of Sarıgöl district (Manisa), Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 171, 64-84.
- Saric, D., Kalodera, Z., and Lackovic, Z. (2010). Psychotropic plant *Salvia divinorum* Epl. & Jativa - the source of the most potent natural hallucinogen. *Farmaceutski Glasnik*, 66(10), 523-541.
- Sashidhara, K. V., Singh, S. P., Srivastava, A., Puri, A., Chhonker, Y. S., Bhatta, R. S., and Siddiqi, M. I. (2011). Discovery of a new class of HMG-CoA reductase inhibitor from *Polyalthia longifolia* as potential lipid lowering agent. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(10), 5206-5211.
- Schachter, M. (2005). Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 19(1), 117-125.
- Scotti, L., Bezerra Mendonca, F. J., Ribeiro, F. F., Tavares, J. F., da Silva, M. S., Barbosa Filho, J. M., and Scotti, M. T. (2018). Natural product inhibitors of topoisomerases: review and docking study. *Current Protein and Peptide Science*, 19(3), 275-291.
- Seçmen, Ö., Y., Gemici, G., Görk, L., Bekat, E. ve Leblebici (2000). *Tohumlu Bitkiler Sistematiği*. İzmir: Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi Yayınları Serisi, No: 116.
- Şenol, F. S., Orhan, İ. E., Kürkcüoğlu, M., Khan, M. T. H., Altıntaş, A., Şener, B. ve Başer, K. H. C. (2013). A mechanistic investigation on anticholinesterase and antioxidant effects of rose (*Rosa damascena* Mill.). *Food Research International*, 53(1), 502-509.
- Şenol, F. S., Ślusarczyk, S., Matkowski, A., Pérez-Garrido, A., Girón-Rodríguez, F., Cerón-Carrasco, J. P., and Orhan, İ. E. (2017). Selective *in vitro* and *in silico* butyrylcholinesterase inhibitory activity of diterpenes and rosmarinic acid isolated from *Perovskia atriplicifolia* Benth. and *Salvia glutinosa* L. *Phytochemistry*, 133, 33-44.
- Şenol, F. S., Woźniak, K. S., Khan, M. T. H., Orhan, İ. E., Şener, B., and Głowniak, K. (2011). An *in vitro* and *in silico* approach to cholinesterase inhibitory and antioxidant effects of the methanol extract, furanocoumarin fraction, and major coumarins of *Angelica officinalis* L. fruits. *Phytochemistry Letters*, 4(4), 462-467.
- Sezik, E., Yeşilada, E., Honda, G., Takaishi, Y., Takeda, Y., and Tanaka, T. (2001). Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in Central Anatolia. *Journal of Ethnopharmacology*, 75, 95-115.
- Sharma, Y., Fagan, J., and Schaefer, J. (2019). Ethnobotany, phytochemistry, cultivation and medicinal properties of garden sage (*Salvia officinalis* L.). *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 8(3), 3139-3148.
- Shen, L., Han, B., Geng, Y., Wang, J., Wang, Z., and Wang M. (2017). Amelioration of cognitive impairments in APPswe/PS1dE9 mice is associated with metabolites alteration induced by total salvianolic acid. *PLoS One*, 30, 12(3).
- Shin, Y. W., Bok, S. H., Jeong, T. S., Bae, K. H., Jeoung, N. H., Choi, M. S., and Park, Y. B. (1999). Hypocholesterolemic effect of naringin associated with hepatic

- cholesterol regulating enzyme changes in rats. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 69(5), 341-347.
- Simic, I., Reiner, Z. (2015). Adverse effects of statins - Myths and reality. *Current Pharmaceutical Design*, 21(9), 1220-1226.
- Simmonds, M. S., Blaney, W. M., Esquivel, B., and Rodriguez-Hahn, L. (1996). Effect of clerodane-type diterpenoids isolated from *Salvia* spp. on the feeding behaviour of *Spodoptera littoralis*. *Pesticide Science*, 47(1), 17-23.
- Simón-Arceo, K., González-Trujano, M. E., Coffeen, U., Fernández-Mas, R., Mercado, F., Almanza, A., and Pellicer, F. (2017). Neuropathic and inflammatory antinociceptive effects and electrocortical changes produced by *Salvia divinorum* in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 206, 115-124.
- Singh, R., Nain, S. (2018). A mini-review on hyperlipidemia: common clinical problem. *Interventional Cardiology Journal*, 4(3), 10-11.
- Sivropoulou, A., Nikolaou, C., Papanikolaou, E., Kokkini, S., Lanaras, T., and Arsenakis, M. (1997). Antimicrobial, cytotoxic, and antiviral activities of *Salvia fruticosa* essential oil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 45(8), 3197-3201.
- Strandberg, T. E. (2019). Role of statin therapy in primary prevention of cardiovascular disease in elderly patients. *Current Atherosclerosis Reports*, 21(8), 28.
- Suganya, S., Nandagopal, B., and Anbarasu, A. (2017). Natural inhibitors of HMG-CoA reductase - An *in silico* approach through molecular docking and simulation studies. *Journal of Cellular Biochemistry*, 118(1), 52-57.
- Sukal, Z., Halfon, B., ve Ulubelen, A. (1995). Flavonoids of *Salvia microstegla*. *İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 31, 37-40.
- Sun, Y., Zhu, H., Wang, J., Liu, Z., and Bi, J. (2009). Isolation and purification of salvianolic acid A and salvianolic acid B from *Salvia miltiorrhiza* by high-speed counter-current chromatography and comparison of their antioxidant activity. *Journal of Chromatography B*, 877(8-9), 733-737.
- Sung, J. H., Choi, S. J., Lee, S. W., Park, K. H., and Moon, T. W. (2004). Isoflavones found in Korean soybean paste as 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 68(5), 1051-1058.
- Süntar, İ., Küpeli Akkol, E., Keleş, H., Öktem, A., Başer, K. H. C. ve Yeşilada, E. (2011). A novel wound healing ointment: a formulation of *Hypericum perforatum* oil and sage and oregano essential oils based on traditional Turkish knowledge. *Journal of Ethnopharmacology*, 134, 89-96.
- Şenol, F. S., Orhan, İ., Celep, F., Kahraman, A., Doğan, M., Yılmaz, G. ve Şener, B. (2010). Survey of 55 Turkish *Salvia* taxa for their acetylcholinesterase inhibitory and antioxidant activities. *Food Chemistry*, 120, 34-43.

- Tabanca, N., Demirci, B., Aytaç, Z. ve Başer, K. H. C. (2017). The chemical composition of *Salvia verticillata* L. subsp. *verticillata* from Turkey. *Natural Volatiles and Essential Oils*, 4(1), 18-28.
- Tabanca, N., Demirci, B., Başer, K. H. C., Aytac, Z., Ekici, M., Khan, S. I., Jacob, M. R., and Wedge, D. E. (2006). Chemical composition and antifungal activity of *Salvia macrochlamys* and *Salvia recognita* essential oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, 6593-6597.
- Tada, M., Okuno, K., Chiba, K., Ohnishi, E., and Yoshii, T. (1994). Antiviral diterpenes from *Salvia officinalis*. *Phytochemistry*, 35(2), 539-541.
- Takashi, M., Yoshinori, E., and Masaru, O. (1983). The synthesis of (+)-pisiferol and (+)-pisiferol. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 56, 7-8.
- Tan, N., Kaloga, M., Radtke, O. A., Kiderlen, A. F., Öksüz, S., Ulubelen, A., and Kolodziej, H. (2002). Abietane diterpenoids and triterpenoic acids from *Salvia cilicica* and their antileishmanial activities. *Phytochemistry*, 61(8), 881-884.
- Tan, N., Satana, D., Şen, B., Tan, E., Altan, H. B., Demirci, B., and Uzun, M. (2016). Antimycobacterial and antifungal activities of selected four *Salvia* species. *Records of Natural Products*, 10(5), 593-603.
- Tang, J. L., Smith, G. D., Armitage, J. M., Lancaster, T., Silagy, C. A., Fowler, G. H., and Ebrahim, S. (1998). Systematic review of dietary intervention trials to lower blood total cholesterol in free-living subjects: dietary change, cholesterol reduction, and the public health - what does meta-analysis add? *British Medical Journal*, 316(7139), 1213-1220.
- Taylor, G. A., Rubio, L. D., Aranda, R. S., Torres, N. W., Solis, C. U., Rodriguez, J. D., Ramos, M. A., Padron, J. M., Martinez, R. H., and Guerrero, I. C. (2018). Biological activities of extracts from aerial parts of *Salvia pachyphylla* Epling ex Munz plants. *Plants*, 7(4), 105.
- Tel, G., Öztürk, M., Duru, M. E., Harmandar, M. ve Topçu, G. (2010). Chemical composition of the essential oil and hexane extract of *Salvia chionantha* and their antioxidant and anticholinesterase activities. *Food and Chemical Toxicology*, 48(11), 3189-3193.
- Temel, H. E., Demirci, B., Demirci, F., Celep, F., Kahraman, A., Doğan, M. ve Başer, K. H. C. (2016). Chemical characterization and anticholinesterase effects of essential oils derived from *Salvia* species. *Journal of Essential Oil Research*, 28(4), 322-331.
- Temel, M., Başer, K. H. C. ve Tınmaz, A. B. (2018). *Production and Foreign Trade of Medicinal and Aromatic Plants of Turkey*. 4th International Symposium on Medicinal and Aromatic Plants.
- Tepe, B., Eminağaoğlu, Ö., Akpulat, H. A. ve Aydın, E. (2007). Antioxidant potentials and rosmarinic acid levels of the methanolic extracts of *Salvia verticillata* (L.) subsp. *verticillata* and *S. verticillata* (L.) subsp. *amasiaca* (Freyn & Bornm.) Bornm. *Food Chemistry*, 100(3), 985-989.

- Tepe, B., Sökmen, M., Akpulat, H. A. ve Sökmen, A. (2006). Screening of the antioxidant potentials of six *Salvia* species from Turkey. *Food Chemistry*, 95(2), 200-204.
- Tetik, F., Civelek, S. ve Çakılcioglu, U. (2013). Traditional uses of some medicinal plants in Malatya (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 146, 331-346.
- Tezuka, Y., Kasimu, R., Li, J. X., Basnet, P., Tanaka, K., Namba, T., and Kadota, S. (1998). Constituents of roots of *Salvia deserta* Schang. (Xinjiang-Danshen). *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 46(1), 107-112.
- Tidgewell, K., Clark, B. R., and Gerwick, W. H. (2010). Comprehensive natural products II. *Chemistry and Biology*, 2, 141-188.
- Tobert, J. A., Hitzenberger, G., Kukovetz, W. R., Holmes, I. B., and Jones, K. H. (1982). Rapid and substantial lowering of human serum cholesterol by mevinolin (MK-803), an inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase. *Atherosclerosis*, 41(1), 61-65.
- Tohma, H., Köksal, E., Kılıç, Ö., Alan, Y., Yılmaz, M., Gülçin, İ., and Alwasel, S. (2016). RP-HPLC/MS/MS analysis of the phenolic compounds, antioxidant and antimicrobial activities of *Salvia* L. species. *Antioxidants*, 5(4), 38.
- Topçu, G., Altın, E. N., Gözcü, S., Halfon, B., Aydoğmuş, Z., Pezzuto, J. M., and Kingston, D. G. (2003). Studies on di- and triterpenoids from *Salvia staminea* with cytotoxic activity. *Planta Medica*, 69(5), 464-467.
- Topçu, G., Ertaş, A., Kolak, U., Öztürk, M. ve Ulubelen, A. (2007). Antioxidant activity tests on novel triterpenoids from *Salvia macrochlamys*. *Arkivoc*, 7, 195-208.
- Topçu, G., Öztürk, M., Kuşman, T., Barla Demirköz, A. A., Kolak, U. ve Ulubelen, A. (2013). Terpenoids, essential oil composition and fatty acids profile, and biological activities of Anatolian *Salvia fruticosa* Mill. *Turkish Journal of Chemistry*, 37(4), 619-632.
- Topçu, G., Ulubelen, A. ve Eriş, C. (1994). Di- and triterpenoids of *Salvia pomifera*. *Phytochemistry*, 36(3), 743-745.
- Topçu, G. (2006). Bioactive triterpenoids from *Salvia* species. *Journal of Natural Products*, 69(3), 482-487.
- Topçu, G., Kolak, U., Boğa, M., Öztürk, M., Hatipoğlu, S.D., Bahadori, F., Çulhaoğlu, B. ve Dirmenci, T. (2013). Investigation of anticholinesterase activity of a series of *Salvia* extracts and the constituents of *Salvia staminea*. *The Natural Products Journal*, 3, 3-9.
- Topçu, G., Kuşman, T. (2014). Lamiaceae family plants as a potential anticholinesterase source in the treatment of Alzheimer's disease. *Bezmialem Science*, 1, 1-25.
- Topçu, G., Öztürk, M., Kuşman, T., Demirköz, A.B., Kolak, U. ve Ulubelen, A. (2013). Terpenoids, essential oil composition, fatty acid profile, and biological activities of Anatolian *Salvia fruticosa* Mill. *Turkish Journal of Chemistry*, 37(4), 619-632.

- Topçu, G., Türkmen, Z., Ulubelen, A., Schilling, J. K., and Kingston, D. G. (2004). Highly hydroxylated triterpenes from *Salvia kronenburgii*. *Journal of Natural Products*, 67(1), 118-121.
- Travis, A. J., Kopf, G. S. (2002). The role of cholesterol efflux in regulating the fertilization potential of mammalian spermatozoa. *The Journal of Clinical Investigation*, 110(6), 731-736.
- Tsujita, Y., Kuroda, M., Tanzawa, K., Kitano, N., and Endo, A. (1979). Hypolipidemic effects in dogs of ML-236B, a competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Atherosclerosis*, 32(3), 307-313.
- Tuansulong, K. (2009). *The effect of morelloflavone on HMG-CoA reductase activity*. Thesis of Master of Science in Biochemistry, Prince of Songkla University.
- Tuansulong, K. A., Hutadilok-Towatana, N., Mahabusarakam, W., Pinkaew, D., and Fujise, K. (2011). Morelloflavone from *Garcinia dulcis* as a novel biflavonoid inhibitor of HMG-CoA reductase. *Phytotherapy Research*, 25(3), 424-428.
- Tubon, I., Zannoni, A., Bernardini, C., Salaroli, R., Bertocchi, M., Mandrioli, R., and Forni, M. (2019). *In vitro* anti-inflammatory effect of *Salvia sagittata* ethanolic extract on primary cultures of porcine aortic endothelial cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 6829173.
- Tuncay, E.A. (2019). *Salvia pseudeuphratica* bitkisinin sekonder metabolitlerinin saflaştırılması, antioksidan ve anti-Alzheimer aktivitelerinin belirlenmesi ve LC-MS/MS ve GC-MS ile kimyasal içeriklerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır.
- Tutin, T.G. (1972). *Flora Europaea*, Vol. 3, Cambridge: Cambridge University Press.
- Tuzlaci, E., Erol, M. K. (1999). Turkish folk medicinal plants. Part II: Eğirdir (Isparta). *Fitoterapia*, 70, 593-610.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2018). *TEMED Dislipidemi Tanı Ve Tedavi Kılavuzu*. http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl_gruplar/20180525144116-2018-05-25tbl_gruplar144111.pdf (erişim tarihi: 24.Ekim.2020).
- Ulubelen, A., Topçu, G., Sönmez, U., Eris, C. and Özgen, U. (1996). Norsesterterpenes and diterpenes from the aerial parts of *Salvia limbata*. *Phytochemistry*, 43, 431-434.
- Ulubelen, A., Ayanoglu, E. (1976). Vergatic acid, a new pentacyclic triterpene from *Salvia virgata*. *Phytochemistry*, 15(2), 309-311.
- Ulubelen, A., Birman, H., Öksüz, S., Topçu, G., Kolak, U., Barla, A., and Voelter, W. (2002). Cardioactive diterpenes from the roots of *Salvia eriophora*. *Planta Medica*, 68(9), 818-821.
- Ulubelen, A., Evren, N., Tuzlaci, E., and Johansson, C. (1988). Diterpenoids from the roots of *Salvia hypargeia*. *Journal of Natural Products*, 51(6), 1178-1183.

- Ulubelen, A., Miski, M., Johansson, C., Lee, E., Mabry, T. J., and Matlin, S. A. (1985). Terpenoids from *Salvia palaestina*. *Phytochemistry*, 24(6), 1386-1387.
- Ulubelen, A., Öksüz, S., Kolak, U., Bozok-Johansson, C., Çelik, C., and Voelter, W. (2000). Antibacterial diterpenes from the roots of *Salvia viridis*. *Planta Medica*, 66(5), 458-462.
- Ulubelen, A., Öksüz, S., Topçu, G., Gören, A. C., and Voelter, W. (2001). Antibacterial diterpenes from the roots of *Salvia blepharochlaena*. *Journal of Natural Products*, 64(4), 549-551.
- Ulubelen, A., Sönmez, U., and Topçu, G. (1997). Diterpenoids from the roots of *Salvia sclarea*. *Phytochemistry*, 44(7), 1297-1299.
- Ulubelen, A., Sönmez, U., Topçu, G., and Johansson, C. B. (1996). An abietane diterpene and two phenolics from *Salvia forskahlei*. *Phytochemistry*, 42(1), 145-147.
- Ulubelen, A., Topçu, G., and Johansson, C. B. (1997). Norditerpenoids and diterpenoids from *Salvia multicaulis* with antituberculous activity. *Journal of Natural Products*, 60(12), 1275-1280.
- Ulubelen, A., Topçu, G., Chen, S., Cai, P., and Snyder, J. K. (1991). A new abietane diterpene from *Salvia wiedemannii* Boiss. *The Journal of Organic Chemistry*, 56(26), 7354-7356.
- Ulubelen, A., Topçu, G. (1984). Terpenoids from *Salvia pinnata*. *Phytochemistry*, 23, 133-134.
- Ulubelen, A., Topçu, G. ve Johansson, C. B. (1997). Norditerpenoids and diterpenoids from *Salvia multicaulis* with antituberculous activity. *Journal of Natural Products*, 60(12), 1275-1280.
- Ulubelen, A., Topçu, G. ve Tan, N. (1992). Rearranged abietane diterpenes from *Salvia candidissima*. *Phytochemistry*, 31, 3637-3638.
- Ulubelen, A., Topçu, G. ve Tan, N. (1995b). Diterpenoids from *Salvia heldrichiana*. *Phytochemistry*, 40, 1473-1475.
- Ulubelen, A., Topçu, G. ve Tuzlacı, E. (1992). New diterpenoids from *Salvia divaricata*. *Journal of Natural Products*, 55(10), 1518-1521.
- Ulubelen, A., Topçu, G., Chai, H. B., and Pezzuto, J. M. (1999). Cytotoxic activity of diterpenoids isolated from *Salvia hypargeia*. *Pharmaceutical Biology*, 37(2), 148-151.
- Ulubelen, A., Topçu, G., Eri, C., Sönmez, U., Kartal, M., Kurucu, S. ve Johansson, C.B. (1994). Terpenoids from *Salvia sclarea*. *Phytochemistry*, 36(4), 971-974.
- Uysal, I., Güzel, S., Tütenocaklı, T. ve Öztürk, M. (2012). Studies on the medicinal plants of Ayvacık-Çanakkale in Turkey. *Pakistan Journal of Botany*, 44, 239-244.

- Valiyari, S., Baradaran, B., Abdolalizadeh, J., Bandehagh, A., Azadmehr, A., and Hajiaghache, R. (2013). Inhibitory and cytotoxic activities of *Salvia officinalis* L. extract on human lymphoma and leukemia cells by induction of apoptosis. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 3(1), 51.
- Velickovic, D.T., Nikolova, M.T., Ivancheva, S.V., Stojanovi, J.B., and Veljkovic, V.B. (2007). Extraction of flavonoids from garden (*Salvia officinalis* L.) and glutinous (*Salvia glutinosa* L.) sage by ultrasonic and classical maceration. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 72(1), 73-80.
- Vinceković, M., Viskić, M., Jurić, S., Giacometti, J., Kovačević, D. B., Putnik, P., and Jambrak, A. R. (2017). Innovative technologies for encapsulation of Mediterranean plants extracts. *Trends in Food Science & Technology*, 69, 1-12.
- Wagenaar, M. M. (2008). Pre-fractionated microbial samples - the second generation natural products library at Wyeth. *Molecules*, 13(6), 1406-1426.
- Wagner, E. K., Hewlett, M. J., Bloom, D. C., and Camerini, D. (1999). *Basic Virology*, 3rd Edition.
- Walencka, E., Rozalska, S., Wysokinska, H., Rozalski, M., Kuzma, L., and Rozalska, B. (2007). Salvipisone and aethiopinone from *Salvia sclarea* hairy roots modulate *Staphylococcal* antibiotic resistance and express anti-biofilm activity. *Planta Medica*, 73(6), 545-551.
- Wallach, O. (1895). Zur kenntniss der terpene und der atherischen oele. *Justus Liebig's Annalen der Chemie*, 281(1), 9990.
- Wang, K., Bao, L., Xiong, W., Ma, K., Han, J., Wang, W., and Liu, H. (2015). Lanostane triterpenes from the Tibetan medicinal mushroom *Ganoderma leucocontextum* and their inhibitory effects on HMG-CoA reductase and α -glucosidase. *Journal of Natural Products*, 78(8), 1977-1989.
- Wang, Y., Li, Z., Zhang, H., Sha, Y., Pei, Y., and Hua, H. (2008). New germacrane sesquiterpenes from *Salvia chinensis*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 56(6), 843-846.
- Watson, L., Dallwitz, M. T. (1978). *The Families of Flowering Plants*. London: Oxford University Press, 15.
- Watson, R. R. (Ed.). (2011). *Complementary and Alternative Therapies and the Aging Population: An Evidence-Based Approach*. Academic Press.
- Weng, X. C., Gordon, M. H. (1992). Antioxidant activity of quinones extracted from tanshen (*Salvia miltiorrhiza* Bunge). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 40(8), 1331-1336.
- Weng, X., Wang, W. (2000). Antioxidant activity of compounds isolated from *Salvia plebeia*. *Food Chemistry*, 71(4), 489-493.
- Wu, Y. B., Ni, Z. Y., Shi, Q. W., Dong, M., Kiyota, H., Gu, Y. C., and Cong, B. (2012). Constituents from *Salvia* species and their biological activities. *Chemical Reviews*, 112(11), 5967-6026.

- Xu, G., Hou, A. J., Wang, R. R., Liang, G. Y., Zheng, Y. T., Liu, Z. Y., and Zhao, Q. S. (2006). Przewalskin A: a new C₂₃ terpenoid with a 6/6/7 carbon ring skeleton from *Salvia przewalskii* Maxim. *Organic Letters*, 8(20), 4453-4456.
- Xu, G., Hou, A. J., Zheng, Y. T., Zhao, Y., Li, X. L., Peng, L. Y., and Zhao, Q. S. (2007). Przewalskin B, a novel diterpenoid with an unprecedented skeleton from *Salvia przewalskii* Maxim. *Organic Letters*, 9(2), 291-293.
- Xu, G., Peng, L. Y., Lu, L., Weng, Z. Y., Zhao, Y., Li, X. L., and Sun, H. D. (2006). Two new abietane diterpenoids from *Salvia yunnanensis*. *Planta Medica*, 72(1), 84-86.
- Yandrapalli, S., Malik, A., Guber, K., Rochlani, Y., Pemmasani, G., Jasti, M., and Aronow, W. S. (2019). Statins and the potential for higher diabetes mellitus risk. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 12(9), 825-830.
- Yıldırım, I., Kutlu, T. (2015). Anticancer properties of different species of *Salvia*. *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, 43(2), 91-97.
- Yongmoon, H., Lnkyung, J. (2013). Antifungal effect of tanshinone from *Salvia miltiorrhiza* against disseminated candidiasis. *Yakhak Hoeji*, 57(2), 119-124.
- Yousefzadi, M., Sonboli, A., Karimi, F., Ebrahimi, S. N., Asghari, B., and Zeinali, A. (2007). Antimicrobial activity of some *Salvia* species essential oils from Iran. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 62(7-8), 514-518.
- Yu, X. Y., Lin, S. G., Zhou, Z. W., Chen, X., Liang, J., Liu, P. Q., and Zhou, S. F. (2007). Role of P-glycoprotein in the intestinal absorption of tanshinone IIA, a major active ingredient in the root of *Salvia miltiorrhiza* Bunge. *Current Drug Metabolism*, 8(4), 325-340.
- Yuan, R., Huang, L., Du, L. J., Feng, J. F., Li, J., Luo, Y. Y., and Feng, Y. L. (2019). Dihydrotanshinone exhibits an anti-inflammatory effect *in vitro* and *in vivo* through blocking TLR4 dimerization. *Pharmacological Research*, 142, 102-114.
- Yumrutaş, O., Sökmen, A., Akpulat, H. A., Öztürk, N., Daferera, D., Sökmen, M. ve Tepe, B. (2012). Phenolic acid contents, essential oil compositions and antioxidant activities of two varieties of *Salvia euphratica* from Turkey. *Natural Product Research*, 26(19), 1848-1851.
- Zarshenas, M. M., Krenn, L. (2015). Phytochemical and pharmacological aspects of *Salvia mirzayanii* Rech. f. & Esfand. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 20(1), 65-72.
- Zhang, H., Plutzky, J., Skentzos, S., Morrison, F., Mar, P., Shubina, M., and Turchin, A. (2013). Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 158(7), 526-534.
- Zhang, T., Zhong, S., Wang, Y., Dong, S., Guan, T., Hou, L., and Li, T. (2019). *In vitro* and *in silico* perspectives on estrogenicity of tanshinones from *Salvia miltiorrhiza*. *Food Chemistry*, 270, 281-286.

- Zhang, W., Suo, M., Yu, G., and Zhang, M. (2019). Antinociceptive and anti-inflammatory effects of cryptotanshinone through PI3K/Akt signaling pathway in a rat model of neuropathic pain. *Chemico-Biological Interactions*, 305, 127-133.
- Zhang, Z. F., Chen, H. S., Peng, Z. G., Li, Z. R., and Jiang, J. D. (2008). A potent anti-HIV polyphenol from *Salvia yunnanensis*. *Journal of Asian Natural Products Research*, 10(3), 252-255.
- Zhang, Z. F., Peng, Z. G., Gao, L., Dong, B., Li, J. R., Li, Z. Y., and Chen, H. S. (2008). Three new derivatives of anti-HIV-1 polyphenols isolated from *Salvia yunnanensis*. *Journal of Asian Natural Products Research*, 10(5), 391-396.
- Zhou, L., Zuo, Z., and Chow, M. S. S. (2005). Danshen: an overview of its chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 45(12), 1345-1359.
- Ziaei, A., Hoppstädter, J., Kiemer, A. K., Ramezani, M., Amirghofran, Z., and Diesel, B. (2015). Inhibitory effects of teuclatriol, a sesquiterpene from *Salvia mirzayanii*, on nuclear factor- κ B activation and expression of inflammatory mediators. *Journal of Ethnopharmacology*, 160, 94-100.
- Zou, Y. H., Zhao, L., Xu, Y. K., Bao, J. M., Liu, X., Zhang, J. S., and Tang, G. H. (2018). Anti-inflammatory sesquiterpenoids from the traditional Chinese medicine *Salvia plebeia*: regulates pro-inflammatory mediators through inhibition of NF- κ B and Erk1/2 signaling pathways in LPS-induced Raw264. 7 cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 210, 95-106.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : YİĞİTKAN, Serkan
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 26/06/1986, Diyarbakır
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0.412.2481000
 e-mail : syigitkan@dicle.edu.tr



Eğitim Derecesi	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi ABD	Devam ediyor
Lisans	Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi	2010
Lise	Rekabet Kurumu Cumhuriyet Fen Lisesi (Diyarbakır)	2004

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2015- devam ediyor	Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	Araştırma Görevlisi
2010-2015	Serbest Eczane	Eczacı

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Gülcan, H. O., Yiğitkan, S., Orhan, İ. E., (2019). The natural products as hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors. *Letters in Drug Design & Discovery*, 2019, 16, 1130-1137.

Hobiler

Yüzmek, futbol oynamak, bisiklet sürmek, kitap okumak, seyahat etmek



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR...

