



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI**

***SALVIA HUBERI* HEDGE ÜZERİNDE
FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR**

**Hazırlayan
Ecz. Esra KÖNGÜL**

**Danışman
Yrd. Doç. Dr. Perihan GÜRBÜZ**

Yüksek Lisans Tezi

**Nisan 2016
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI**

***SALVIA HUBERI* HEDGE ÜZERİNDE
FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR**

(Yüksek Lisans Tezi)

**Hazırlayan
Ecz. Esra KÖNGÜL**

**Danışman
Yrd. Doç. Dr. Perihan GÜRBÜZ**

**Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından TYL-2014-5559 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Nisan 2016
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Ecz. Esra KÖNGÜL



YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“*Salvia huberi* Hedge Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar” adlı Yüksek Lisans tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Ecz. Esra KÖNGÜL

İmza



Danışman

Yrd. Doç. Dr. Perihan GÜRBÜZ

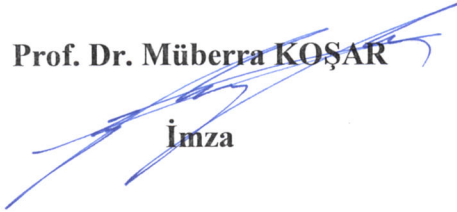
İmza



Farmakognози ABD Başkanı

Prof. Dr. Müberra KOŞAR

İmza



Yrd. Doç. Dr. Perihan GÜRBÜZ danışmanlığında **Ecz. Esra KÖNGÜL** tarafından hazırlanan “*Salvia huberi* Hedge Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakognozi Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

...../...../2016

JÜRİ

İmza

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Perihan GÜRBÜZ (Farmakognozi ABD)

Üye : Prof. Dr. Müberra KOŞAR (Farmakognozi ABD)

Üye : Yrd. Doç. Dr. Duygu KAYA BİLECENOĞLU (Hemşirelik Esasları ABD)

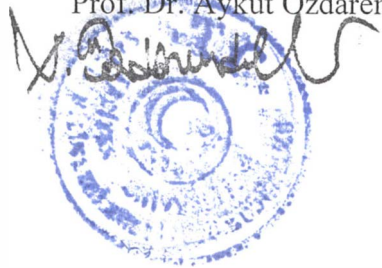
ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 09./06./2016 tarih ve 734..sayılı kararı ile onaylanmıştır.

09./06./2016

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Aykut Özarendeli



TEŞEKKÜR

Eğitimim ve tez çalışmam süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yardımcı olan tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Perihan GÜRBÜZ'e,
Çalışmalarımız süresince her zaman bizi destekleyen ve tecrübelerini bizden esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Müberra KOŞAR'a,
NMR spektrumlarının yorumlanmasında yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Şengül Dilem DOĞAN'a,
Antioksidan aktivite çalışmalarındaki desteklerinden dolayı Yrd. Doç. Dr. Gökçe ŞEKER KARATOPRAK'a,
UV-spektrofotometresi ile olan çalışmalarımız sırasındaki yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Çiğdem YÜCEL'e,
Bitkilerin toplanması ve tanımlanması konusunda yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. M. Yavuz PAKSOY'a,
Maddi ve manevi desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda arkadaşlarım Öğ. Gör. Leyla PAŞAYEVA, Öğ. Gör. Hanefi FETULLAYEV, Arş. Gör. Elçin ÖZGER, Arş. Gör. Ayşe Kübra KARABOĞA ARSLAN, Arş. Gör. Meryem TAŞCI, Arş. Gör. Sedat ÜNAL, Arş. Gör. Furkan KONCA, Arş. Gör. Kübra UZUN, Biyolog Duygu EROĞLU, Ecz. Salih ŞAFAK ve Ecz. Meltem TANBAY'a,
Tez çalışmamı TYL-2014-5559 kodlu proje ile finansal olarak destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne ve TÜBİTAK' a (112S553)
Her koşulda yanımda olan kıymetli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ecz. Esra KÖNGÜL

Kayseri, Nisan 2016

***SALVIA HUBERI* HEDGE ÜZERİNDE FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR**

Ecz. Esra KÖNGÜL

**Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmakognozi Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi, Nisan 2016
Danışman: Yrd. Doç. Dr. Perihan GÜRBÜZ**

KISA ÖZET

Bu tez çalışmasında *Salvia* cinsine ait *Salvia huberi* Hedge bitkisi üzerinde farmakognozik araştırmalar gerçekleştirilmiştir. Bitkinin topraküstü kısımları metanol ile ekstre edilmiştir. Daha sonra metanol ekstresi sırası ile petrol eteri ve *n*-BuOH ile partisyona tabi tutulmuştur. *n*-BuOH ekstresinden bir fenolik asit (rozmarinik asit=SH-3), 2 fenilpropanoit glikoziti ((1'S, 2'R) guaiaçil gliserol 3'-O- β -D-glukopiranozit=SH-1 ve sirinjin=SH-2), olmak üzere üç bileşik izole edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler (UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, 2D-NMR, MS) kullanılarak aydınlatılmıştır. *Salvia huberi*'nin metanol ekstresi, *n*-butanol ekstresi ve izole edilen saf bileşiklerin kalitatif ve kantitatif kompozisyon analizleri ters faz Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (YBSK) ile yapılmıştır. Metanol ekstresi ve izole edilen saf bileşiklerin antioksidan aktivitelerini tanımlamak için 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil radikali (DPPH[•]) ve 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sulfonik asit) radikali (ABTS⁺) ve süpürücü etki tayini ile β -karoten-linoleik asitle birlikte oksidasyon yöntemi kullanılmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Salvia huberi*, Lamiaceae, Fenilpropanoit, NMR, YBSK, DPPH, ABTS

PHARMACOGNOSIC RESEARCHES ON *SALVIA HUBERI* HEDGE

Pharm. Esra KÖNGÜL

Erciyes University, Graduate School of Health Sciences

Department of Pharmacognosy

M. Sc. Thesis, April 2016

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Perihan GÜRBÜZ

ABSTRACT

In this study, the pharmacognosic investigation of *Salvia huberi* Hedge was performed. The aerial parts of the plant were extracted with methanol. After that MeOH extract was suspended in water, it was extracted with petroleum ether and *n*-BuOH respectively. Three compounds including one phenolic (rosmarinic acid=RA), two phenylpropanoids ((1'*S*, 2'*R*) guaiacyl glycerol 3'-*O*- β -*D*-glucopyranoside=SH-1 ve syringin=SH-2) were isolated from *n*-BuOH extract. The structure determination of the isolated compounds achieved by different spectral methods such as ¹H-NMR, ¹³C-NMR, 2D-NMR, MS. Qualitative and quantitative compositional analyses of MeOH extracts and isolated pure compounds of *Salvia huberi* were performed with reversed-phase High Pressure Liquid Chromatography (HPLC). To determine the antioxidant activity of the MeOH extract and isolated pure compounds, 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH[•]) radical and 2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS^{•+}) radical scavenging effect, oxidation with β -carotene-linoleic acid assays were used.

Keywords: *Salvia huberi*, Lamiaceae, Phenylpropanoid, NMR, HPLC, DPPH, ABTS

İÇİNDEKİLER

SALVIA HUBERI HEDGE ÜZERİNDE FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR

İÇ KAPAK.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iv
KISA ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. BOTANİK BİLGİLER.....	3
2.1.1. Lamiaceae Familyası	3
2.1.2 <i>Salvia</i> L. Cinsi.....	3
2.2. <i>SALVIA</i> TÜRLERİNİN KİMYASAL BİLEŞİMİ.....	7
2.2.1. Polifenolik Bileşikler	8
2.2.1.1. Fenolik Asitler.....	8
2.2.1.2. Flavonoidler	18
2.2.2. Terpenler.....	21
2.2.2.1 Monoterpen	21
2.2.2.2 Seskiterpenler	23
2.2.2.3 Diterpenler.....	23
2.2.2.4 Triterpenler.....	34
2.2.3. Diğerleri	38

2.3. <i>SALVIA</i> TÜRLERİNİN KULLANILIŞLARI VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ	39
2.3.1 Antioksidan Aktivite.....	39
2.3.2 Asetilkolinesteraz İnhibitör Aktivite	41
2.3.3 Antimikrobiyal Aktivite.....	42
2.3.4 Sitotoksik Aktivite	42
2.3.5 Antienflamatuar Aktivite	43
2.3.6 Nöroprotektif Aktivite	43
2.3.7 Antiviral Aktivite.....	44
2.4. OKSİDANLAR ve ANTİOKSİDANLAR.....	44
2.4.1. Antioksidan Savunma Mekanizmaları.....	45
2.4.2 Doğal antioksidanların önemi.....	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	49
3.1. FİTOKİMYASAL ÇALIŞMALAR	49
3.1.1. Bitkisel Materyal.....	49
3.1.3. Kromatografik Yöntemler.....	51
3.1.4. Ekstraksiyon.....	55
3.1.5. İzolasyon Çalışmaları	57
3.1.5.1. Fraksiyon 1 Üzerinde Yapılan İzolasyon Çalışmaları	57
3.1.5.2. Fraksiyon 4 Üzerinde Yapılan İzolasyon Çalışmaları	59
3.2. ANTİOKSİDAN AKTİVİTE ÇALIŞMALARI	61
3.2.1. 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) Radikalini Süpürücü Etki Tayini	61
3.2.2. 2,2'-azino-bis (3- etilbenzotiazolin-6- sulfonik asit) (ABTS ⁺ •) Radikalini Süpürücü Etki Tayini	61
3.2.3. β -karoten / linoleik asit Birlikte Oksidasyonunu İnhibe Edici Etki Tayini ...	61
4. BULGULAR.....	63
4.1. FİTOKİMYASAL ÇALIŞMALAR	63
4.1.1. Fenilpropanoitler	63

4.1.2. Fenolik Asit.....	82
4.2. YÜKSEK BASINÇLI SIVI KROMATOĞRAFİSİ ANALİZİ.....	87
4.3. ANTİOKSİDAN AKTİVİTE ÇALIŞMALARI	91
4.3.1. 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH [•]) radikalini süpürücü etki tayini	91
4.2.4. 2,2'-azino-bis (3- etilbenzotiazolin-6- sulfonik asit) (ABTS ^{+•}) radikalini süpürücü etki tayini.....	92
4.3.2. β -Karoten/linoleik asit birlikte oksidasyonu inhibe edici etki tayini	93
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	95
6. KAYNAKLAR	104
ÖZ GEÇMİŞ.....	115

KISALTMALAR

Abs	Absorbans
ABTS ⁺ •	2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sulfonik asit)
BHA	Bütillenmiş Hidroksi Anisol
BHT	Bütillenmiş Hidroksi Toluen
CAT	Katalaz
CD ₃ OD	Metanol-D4 (Dötero metanol)
CHCl ₃	Kloroform
¹³ C- NMR	¹³ C- Nükleer Manyetik Rezonans
COSY	Correlation Spectroscopy
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMSO	Dimetilsülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit
DPPH [•]	1,1-difenil-2-pikrilhidrazil radikali
EtOAc	Etil asetat
FR	Fraksiyon
G	Gram
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
MeOH	Metanol

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. <i>Salvia</i> türlerinde tanımlanan fenolik asitler	9
Tablo 2.2. <i>Salvia</i> türlerinde tanımlanan flavonoit aglikonları.....	18
Tablo 2.3. <i>Salvia</i> türlerinde bulunan bazı önemli monotерpenler	22
Tablo 2.4. <i>Salvia</i> türlerinde tanımlanan biyolojik aktiviteleri yönünden önemli bazı diterpenler	24
Tablo 2.5. Son 5 yılda (2010-2015) çeşitli <i>Salvia</i> türlerinde tanımlanan abietan tip diterpenler/ norditerpenler.....	25
Tablo 2.6. Son 5 yılda (2010-2015) farklı <i>Salvia</i> türlerinde tanımlanan klerodan tip diterpenler.....	28
Tablo 2.7. Son 5 yılda (2010-2015) farklı <i>Salvia</i> türlerinde tanımlanan Labdan tip diterpenler/ norditerpenler.....	30
Tablo 2.8. Son 5 yılda (2010-2015) farklı <i>Salvia</i> türlerinde tanımlanan ent-kauran tip diterpenler	31
Tablo 2.9. Son 5 yılda (2010-2015) farklı <i>Salvia</i> türlerinde tanımlanan diğer diterpenler.....	33
Tablo 2.10. Son 5 yılda (2010-2015) farklı <i>Salvia</i> türlerinde tanımlanan ursan türevi triterpenler	34
Tablo 2.11. Son 5 yılda (2010-2015) farklı <i>Salvia</i> türlerinde tanımlanan lupan tip triterpenler	36
Tablo 2.12. Son 5 yılda (2010-2015) farklı <i>Salvia</i> türlerinde tanımlanan oleanan tip triterpenler	37
Tablo 2.7. Vitamin antioksidanlar	47
Tablo 3.1. Kromatografik çalışmalarda kullanılan adsorbanlar	50
Tablo 3.2. Kromatografik çalışmalarda kullanılan çözücü sistemleri	50
Tablo 3.3. YBSK gradient akış tablosu	54
Tablo 3.4. Standartlara ait kalibrasyon denklemleri ve korelasyon katsayıları	55
Tablo 4.1. SH-1 bileşiği için ¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD), DEPT-135 ve ¹³ C-NMR (100 MHz, CD ₃ OD) değerleri	65
Tablo 4.2. Sirinjin (SH-2) bileşiği için ¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD), DEPT-135 ve ¹³ C-NMR (100 MHz, CD ₃ OD) değerleri	74

Tablo 4.3. Rozmarinik asit (SH-3) bileşigi için ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD), DEPT ve ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD) değerleri.....	84
Tablo 4.4. YBSK’de kullanılan standartlara ait kalibrasyon denklemleri ve korelasyon katsayıları	87
Tablo 4.5. <i>S. huberi</i> metanol ve <i>n</i> -butanol ekstrelerine YBSK sonuçları	88

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	<i>S. huberi</i> 'nin Türkiye'deki dağılımı.....	7
Şekil 2.2.	Antioksidan Savunma Sistemleri	45
Şekil 2.3.	Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu	47
Şekil 3.1.	<i>S. huberi</i> bitkisinin partiyon (ekstraksiyon) şeması.....	56
Şekil 3.2.	<i>S. huberi</i> bitkisinden SH-1 ve SH-2 maddelerinin izolasyonu	58
Şekil 3.3.	<i>S. huberi</i> bitkisinden SH-3 izolasyonu.....	60
Şekil 4.1.	(1'S, 2'R) Guaiaçil gliserol 3'-O-β-D-glukopiranozit (SH-1)'in ¹ H-NMR Spektrumu (¹ H: 400 MHz, CD ₃ OD)	66
Şekil 4.2.	(1'S, 2'R) Guaiaçil gliserol 3'-O-β-D-glukopiranozit (SH-1)'in ¹³ C- NMR spektrumu (¹³ C:100 MHz, CD ₃ OD).....	67
Şekil 4.3.	(1'S, 2'R) Guaiaçil gliserol 3'-O-β-D-glukopiranozit (SH-1)'in DEPT 135 spektrumu (¹³ C:100MHz, CD ₃ OD).....	68
Şekil 4.4.	(1'S, 2'R) Guaiaçil gliserol 3'-O-β-D-glukopiranozit (SH-1)'in ¹ H- ¹ H-Homonükleer Korelasyonlu NMR Spektrumu (DQF-COSY).....	69
Şekil 4.5.	(1'S, 2'R) Guaiaçil gliserol 3'-O-β-D-glukopiranozit (SH-1)'in ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer Korelasyonlu (yakın mesafe) NMR Spektrumu (HSQC).....	70
Şekil 4.6.	(1'S, 2'R) Guaiaçil gliserol 3'-O-β-D-glukopiranozit (SH-1)'in ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer Korelasyonu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC).....	71
Şekil 4.7.	Sirinjin (SH-2)'in ¹ H-NMR Spektrumu (¹ H: 400 MHz, CD ₃ OD)	75
Şekil 4.8.	Sirinjin (SH-2)'in ¹³ C- NMR spektrumu (¹³ C:100 MHz, CD ₃ OD).....	76
Şekil 4.9.	Sirinjin (SH-2)'in DEPT-135 spektrumu (¹³ C:100MHz, CD ₃ OD)	77
Şekil 4.10.	Sirinjin (SH-2)'in ¹ H- ¹ H-Homonükleer Korelasyonlu NMR Spektrumu (DQF-COSY)	78
Şekil 4.11.	Sirinjin (SH-2)'in ¹ H- ¹ H-Homonükleer Korelasyonlu NMR Spektrumu (DQF-COSY)	79
Şekil 4.12.	Sirinjin (SH-2)'in ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer Korelasyonlu (yakın mesafe) NMR Spektrumu (HMQC).....	80
Şekil 4.13.	Sirinjin (SH-2)'in ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer Korelasyonu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC).....	81
Şekil 4.14.	Rozmarinik asit (SH-3)'in ¹ H-NMR Spektrumu (¹ H: 400 MHz, CD ₃ OD) ...	85
Şekil 4.15.	Rozmarinik asit (SH-3)'in ¹³ C- NMR spektrumu (¹³ C:100 MHz, CD ₃ OD)	86

Şekil 4.16. Standartlara ait YBSK kromatogramı	87
Şekil 4.17. SH-1 kodlu saf maddeye ait YBSK kromatogramı	88
Şekil 4.18. SH-2 (sirinjin) kodlu saf maddeye ait YBSK kromatogramı	89
Şekil 4.19. SH-3 (rozmarinik asit) kodlu saf maddeye ait YBSK kromatogramı	89
Şekil 4.20. <i>S. huberi</i> metanol ekstresine ait YBSK kromatogramı	90
Şekil 4.21. <i>S. huberi</i> <i>n</i> -butanol ekstresine ait YBSK kromatogramı	90
Şekil 4.22. <i>S. huberi</i> ekstrelerinin ve izole edilen saf maddelerin DPPH radikali süpürücü etkileri	91
Şekil 4.23. <i>S. huberi</i> ekstrelerinin, ana fraksiyonlarının ve izole edilen saf maddelerinin ABTS radikalini süpürücü etkileri	93
Şekil 4.24. <i>S. huberi</i> ekstrelerinin, ana fraksiyonlarının ve izole edilen saf maddelerin β -karoten-linoleik asit peroksidasyonuna etkileri.	94

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Lamiaceae (Labiatae) familyası 200 cins, 3000 kadar tür içermektedir. Bu familyanın en geniş cinslerinden biri olan *Salvia* L., Akdeniz bölgesi, Güney Afrika, Orta ve Güney Amerika ve Güneydoğu Asya gibi dünyanın çeşitli bölgelerinde yayılış gösteren 900'den fazla türle temsil edilmektedir (1).

Adaçayı "*Salvia*" antik çağlardan beri çeşitli gıdalarda kullanılagelen popüler bir bitkidir (2). *Salvia* ismi 'iyileşmek için' anlamına gelen Latince kökenli bir kelimedir (3). *Salvia* türleri baharat olarak kullanılmasının yanısıra antik çağlardan beri ağrıdan epilepsiye kadar değişen özellikle soğuk algınlığı, bronşit, tüberküloz, kanama ve adet bozuklukları gibi altmıştan fazla farklı rahatsızlığı tedavi etmek için kullanılmaktadır (4, 5).

Ülkemizde bu 100 türle temsil edilir ve bunların 57'si endemiktir (6, 7). Anadolu'da halk hekimliğinde *Salvia triloba* yaprakları (%1-5'lik) infüzyon halinde basit rahatsızlıklarda kullanılmaktadır. Anadolu'da bellek geliştirmede kullanılan bitkilerden biri olarak kaydedilmiştir. Öte yandan, *Salvia* türlerinin Avrupa'da hafıza kaybına karşı kullanıldığı belirtilmektedir (8).

Bu cinsin üyeleri tıbbi değerleri nedeniyle birçok araştırmaya konu olmuştur (4). Çeşitli *Salvia* türlerinin antimikrobiyal, antioksidan, antibakteriyel, antienflamatuar, antitümör, anksiyolitik, antidiyabetik, antifungal, antiplasmodial, hipoglisemik ve anti-kanserojen gibi pek çok biyolojik aktivite ve tıbbi özelliğe sahip olduğu bildirilmektedir (9). Fitokimyasal araştırmalar bu cinse ait bitkilerin flavonoidler ve fenolik bileşiklerin yanı sıra diterpenler ve triterpenler gibi bileşiklerce zengin olduğunu göstermiştir (10).

Fenolik bileşikler bitkilerde fazla miktarda bulunan sekonder metabolitlerdir. Bu bileşikler doğal antioksidan madde özelliği gösterdikleri; dolayısıyla serbest radikallerin

neden olduğu reaksiyonları durdurarak veya engelleyerek kanser, kalp hastalığı ve akciğer hastalıkları gibi pek çok hastalıkların oluşumuna engel oldukları bilinmektedir (11).

Bu nedenlerle bu çalışmada; üzerinde daha önce ayrıntılı fitokimyasal analiz gerçekleştirilmemiş endemik bir tür olan *Salvia huberi* Hedge'den fenolik yapıdaki bileşiklerin izolasyonunun yapılması, izolasyonu tamamlanan saf bileşiklerin çeşitli spektroskopik ve kromatografik tekniklerle yapılarının aydınlatılması, bitkiden hazırlanan MeOH ekstresi, *n*-BuOH ekstresi ile bu ekstrenin alt fraksiyonlarının ve izole edilen saf maddelerin 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH[•]) radikalini süpürücü etki tayini, 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonik asit) (ABTS^{•+}) radikalini süpürücü etki tayini ve β -Karoten/linoleik asit birlikte oksidasyonu inhibe edici etki tayini deneyleri ile antioksidan aktivite potansiyellerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BOTANİK BİLGİLER

2.1.1. Lamiaceae Familyası

Bir veya çok yıllık, otsu veya çalimsı, nadiren ağaç şeklinde ya da tırmanıcı, çoğunlukla salgı tüylü ve kokulu bitkiler. Gövde dört köşeli, yapraklar basit, bazen parçalı, stipulasız, her zaman karşılıklı ve dekusat dizilişte.

Çiçek durumu çoğunlukla vertisillastrum, braktelerin veya üst yaprakların koltuğundan çıkan simoz ve genellikle vertisillatlar (=yalancı vertisillastrum) oluşturacak şekilde, spika, kapitulum, rasemoz ve simoz durumunda. Brakteler, yapraklardan tamamen farklı ya da benzer, brakteoller genellikle küçük, bazen yok. Çiçekler, ginodioik bitkilerde hermafrodit ya da erkek çiçek körelmiş, zigomorf, genellikle bilabiat. Kaliks kalıcı, gamosepal, genellikle 4-5 loblu; üst lob 3, alt lob 2 dişli, nadiren loblar ya da dişler 1 veya 1 ve 4 veya kaliks aktinomorf, 5-20 damarlı. Korolla gamopetal, zigomorf ve bilabiat; üst dudak küçülmüş ya da üstte 1, altta 4 loblu veya korolla aktinomorf.

Stamenler, korollaya bağlı ve birlikte gelişmiş. Genellikle 4, didinam ya da 2, nadiren biri körelmiş ve 5 tane, genellikle üsttekiler alttakilerden kısa. Anter tekaları 2 ya da tek hücreli, paralel veya birbirinden ayrı. Ovaryum üst durumlu, 2 karpelli, 4 gözlü, her gözde 1 ovüllü. Stilus genellikle korolladan daha uzun, ginobazik, nadiren değil, uçta kısaca bifit. Meyva, olgunlukta 4 nuksa ayrılan bir şizokarp. Her nuks bir tohumlu (12).

2.1.2 *Salvia* L. Cinsi

Otsu, yarı çalimsı veya çalimsı çok yıllık, nadiren iki yıllık veya tek yıllık, kuvvetli kokulu bitkiler. Gövde dik veya yatık, salgı tüylü, örtü tüylü veya tüysüzdür. Yapraklar, tam lirat veya pennatispekt. Vertisillastrum (1-)2–10(-40) çiçekli birbirine uzak veya

yakın. Kaliks çan şeklinde, huni şeklinde veya tüp şeklinde bilabiat; üst dudak üç dişli, belirsiz veya hemen hemen düz; alt dudak iki dişli; meyveliyken hafifçe veya oldukça genişlemiş haldedir. Korolla beyaz, sarı, pembe, mavi veya menekşe renginde, bilabiat; üst dudak düzden orak şekline kadar; alt dudak üç loblu (genişçe çukur bir orta lob ve iki küçük yan lob); korolla tüpü, düz veya kıvrık, şişkin veya çukur, halkalı ya da değil, pulcuklu veya değil. Stamen iki tane, kısa filamentli ve üstte fertil teka taşıyan, alttaysa, küçük, fertil veya hemen hemen fertil bir teka taşıyan uzamış kısa ya da daha çok uzamış konnektif [Stamen Tip A] veya değişik şekillerde steril dokuları bulunan, [Stamen Tip B], filament ve konnektifin eklemli bir bağlantısının olduğu, nadiren olmadığı [Stamen Tip C]. Staminodlar (arkadaki stamen çift) her zaman mevcuttur ve küçüktür. Stilus iki loblu (iki parçalı), küçük fındıksı meyve tüysüz, yumurta şeklinde, üç köşeliden hemen hemen dairesi şekle kadar çoğunlukla müsilaçlı (12).

Türkiye’de Yetişen *Salvia* Türleri İçin Tayin Anahtarı

1. Yapraklar pennatisekt (parçalı) veya trisekt

2. Tepedeki yaprak bölümü, hemen hemen linear-oblong veya kısa obovat-kuneat; yaprak sapları genellikle belirgin şekilde uzun beyaz örtü tüyleri ile kaplı

Grup A

2. Tepedeki yaprak bölümü genişçe oblongdan ovata kadar değişen şekillerde; yaprak sapları genellikle yukarıdaki gibi değil.

Grup B

1. Yapraklar basit, lirat veya pennatifit

3. Meyveli kaliks zarımsı-ağımsı, yayık şekilde yuvarlak loblu bir huni şeklinde

Grup C

3. Meyveli kaliks hemen hemen kalın yapılı, tüpsü şekilden huni şekline kadar değişen görünümde dik veya geniş sivri loblu

4. Korolla 20 mm’den büyük

5. Korolla tüpü pullu, şişkin

Grup D

5. Korolla tüpü pullu ve şişkin değil

Grup E

4. Korolla 20 mm’den kısa

6. Çiçekler, lila, viole veya pembemsi

Grup F

6. Çiçekler beyaz, sarı veya krem

Grup G

Grup A

1. Meyveli kaliks zarımsı-ağımsı, genişçe, yaygın yuvarlak loblu huni şeklinde, kaliks 15-25 mm
 2. Gövdeler yoğun salgı tüylü-villöz; korolla 40-50 mm **34. blepharochlaena**
 2. Gövdeler guddesiz-piloz, korolla 25 mm'den küçük
 3. Gövdeler toprak üzerinde, yaklaşık 20 cm; meyve kaliksi yeşil; pediseller yaklaşık 3 mm **28. haussknechtii**
 3. Gövdeler dik 50 cm'e kadar; meyve kaliksi mor; pediseller yaklaşık 5 mm **36. hydrangea**
1. Meyveli kaliks hemen hemen kalın yapılı, tüp şeklinden huniye kadar değişen görüntüde hemen hemen dik veya yaygınca sivri loblu, kaliks sıklıkla daha küçük
 4. Korolla sarı ya da sarımsı-beyaz
 5. Gövdeler tüysüz ya da hemen hemen tüysüz
 6. Yapraklar tüysüz ya da donuk mavimsi yeşil **15. cedronella**
 6. Yapraklar piloz
 7. Gövdeler sert ve dik; yapraklar tek parçalı yaprakçıklı, bütün kenarlı; kaliks baş şeklinde glandular tüylü **30. Ballsiana**
 7. Gövde yükselici; yapraklar 2-3(-4) parçalı yaprakçıklı; kaliksde baş şeklinde glandular tüyler yok **29. suffruticosa**
 5. Gövdeler piloz ya da viloz
 8. Yapraklar baş şeklinde yoğun glandular tüylü **16. adenophylla**
 8. Yapraklarda baş şeklinde glandular tüyler **22. Potentillifolia**
 4. Korolla menekşeden maviye, pembeye ya da beyaza değişen renklerde
 9. Bodur sık gövdeli 2-4 parçalı yaprakçıklı yarıçalılar; hemen hemen tamamen yayık tüylü
 10. Rasemoz yoğunlaşmış, yaprak seviyesini bir miktar aşmış; terminal yaprak parçaları 2 x 0.6 cm'e kadar **26. caespitosa**
 10. Rasemoz boyu eninden uzun, bariz şekilde yaprak seviyesini aşmış; terminal yaprak parçaları 6 x 1 cm'e kadar **27. pachystachys**
 9. Daha uzun yükselici ya da dik büyüyen yarıçalılar; bazı tüyler geriye ya da yukarıya yönelik
 11. Çiçek durumu bariz şekilde yoğunlaşmış hemen hemen yumurtamsı ya da dikdörtgensel 'başak'

12. Gövdeler yukarıda ya da aşağıda guddesiz; korolla 10-15 mm

24. tchihatcheffii

12. Gövdeler aşağıda baş şeklinde guddeli; korolla (20-)25-30 mm

25. heldreichiana

11. Çiçek durumunda yalancı çevrel durumları aralıklı ve ya hemen hemen yakınlaşmış

13. Gövdelerdeki tüy örtüsü çoğunlukla aşağıda ya da yukarıda yukarıya yönelik

14. Tüy örtüsü pürüzlü; yapraklar basık guddeli-noktalı

19. Wiedemannii

14. Tüy örtüsü yumuşak piloz; yapraklar sapsız guddeli

21. freyniana

13. Gövdelerdeki tüy örtüsü çoğunlukla aşağıda ya da yukarıda geriye yönelik

15. Korolla 30-40 mm, koyu mavi renkli, alt dudak lekeli beyaz; yapraklar gri

23. Albimaculata

15. Korolla 15-26 mm, pembe, leylak ya da menekşe renkli, yapraklar yeşil ya da grimsi

16. yapraklar yeşil ve kısa piloz örtü; terminal yaprak parçaları 4 x 1.6 cm kadar (Kuzey Doğu Anadolu)

17. Kaliks 7-11 mm; korolla 15-20 mm; terminal yaprak parçaları şeritsi-dikdörtgensi

18. huberi

17. Kaliks 10-15 mm; korolla 20-24 mm; terminal yaprak parçaları dikdörtgensi -eliptik

17. rosifolia

16. Yapraklar gri ya da grimsi ve hemen hemen sık

tomentoz ya da piloz örtü tüylü terminal yaprak parçaları 2.4 x 1.3 cm kadar (Güney Batı Anadolu)

18. Korolla menekşe-mavi renkli, 18-22 mm; kaliks 10-12 mm

20. pisidica

18. Korolla soluk menekşe renkli, 22-26 mm; kaliks 12-16 mm

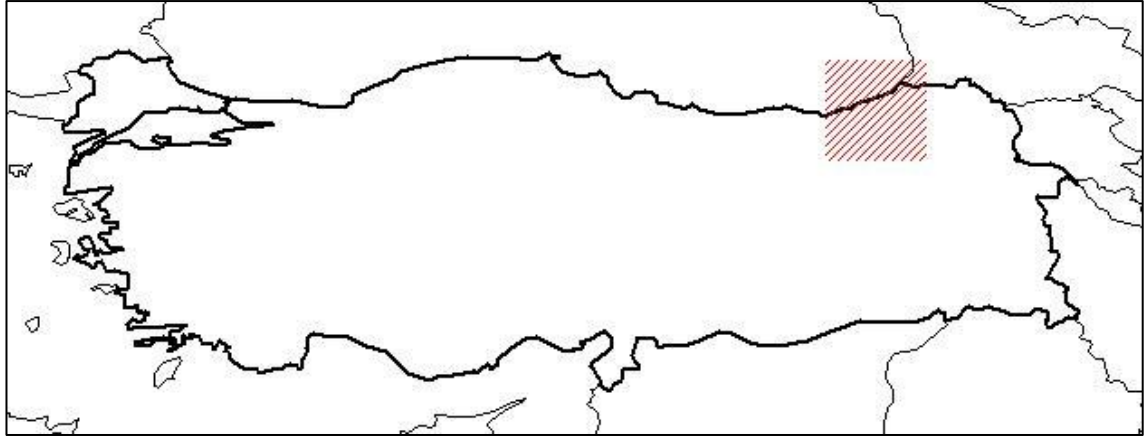
22. Potentillifolia (12).

2.1.3 *Salvia huberi* Hedge

Genel görünüşü, tüy örtüsü ve çiçek rengi *S. rosifolia* ile benzer fakat daha dar genellikle lineer-oblong terminal foliol, çiçekler daha az (2-5(-7)) bariz olarak aralıklı vertisillastrum, pediseller daha kısa (2-4 mm), kaliksler daha küçük (7-11 mm) ve korollalar biraz daha küçük (15-20 mm) (12).

Yayılış

Kuzey Doğu Anadolu. A8 Erzurum: Tortum' un 7 km kuzeyi; 1500 m. Gümüşhane: Bayburt-Aşkale 13. km. Çoruh: Artvin-Yusufeli, 1800 m (12).



Şekil 2.1. *S. huberi*'nin Türkiye'deki dağılımı (13)

Habitat

Kayalık kireçtaşı ve volkanik yamaçlar, topraklı yamaçlar, *Pinus sylvestris* ile birlikte, 1100-2200 m yükseklikte. Çiçeklenme: Mayıs-Ağustos (12).

2.2. SALVIA TÜRLERİNİN KİMYASAL BİLEŞİMİ

Salvia oldukça ilgi çeken ve bu nedenle çok sayıda kimyasal çalışmaya konu olmuş bir cinstir (14). Farklı *Salvia* türleri ile yapılan önceki fitokimyasal araştırmalar; bu bitkilerin diterpenler, seskiterpenler, fenolik asitler, polifenolik bileşikler, flavonoit glikozitleri ile antosiyaninler içerdiğini göstermektedir (4). Bitkinin toprak üstü kısımları, özellikle çiçek ve yaprakları, flavonoit, triterpen ve monoterpen içermektedir. Diterpenler ise çoğunlukla köklerde bulunur. Ancak literatüre bakıldığında bazı

Amerikan *Salvia* türlerinin toprak üstü kısımlarının da diterpen içerdiği ve birkaç *Salvia* türünde, triterpenlerin ve flavonoidlerin köklerde mevcut olduğu görülmektedir (5).

Lamiaceae familyası üyeleri uçucu yağlarından dolayı oldukça önemlidir. *Salvia* cinsi Lamiaceae familyasının en zengin salgı tüyüne sahip olan cinsidir. Birçok *Salvia* türünün uçucu yağları; gıda, ilaç, kozmetik ve parfümeri endüstrisinde yaygın olarak kullanılırlar (15).

Salvia officinalis'in diğer *Salvia* türlerine oranla en yüksek miktarda uçucu yağa sahip olduğu düşünülmektedir (16). Fitokimyasal araştırmalar, uçucu yağın tuyen, (α -tuyen ve β -tuyen), 1, 8-sineol, kamfor, borneol, izobutil asetat, kamfen, linalol, α - ve β -pinen, viridiflorol, α - ve β -karyofilen ile salvianolik asit içerdiğini ortaya koymuştur (17).

Bununla birlikte, son yıllarda dikkatler daha çok bu bitkilerin kurutulmuş köklerinin dekoksasyonundaki biyolojik olarak aktif, suda çözülebilen bileşiklere yönelmiştir. Polar fenolik asitler *Salvia* dekoksasyondaki suda çözünür bileşenlerin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. *Salvia* türlerinde fenolik asitlerin büyük bir kısmı kafeik asit türevlerinden oluşmaktadır (3).

Salvia türleri başta flavonlar (ağırlıklı olarak apigenin ve luteolin aglikonları) ve fenolik asitler (kafeik, ferulik ve rosmarinik asit gibi kafeik asit yapısında) olmak üzere zengin fenolik içerikleri ile karakterizedir (18).

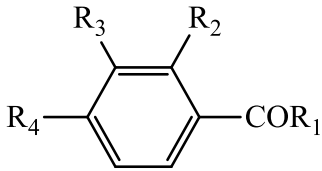
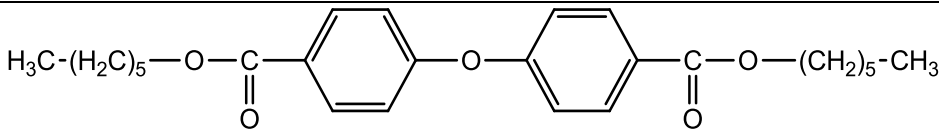
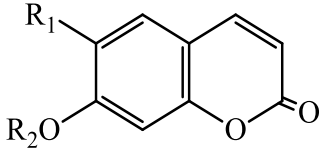
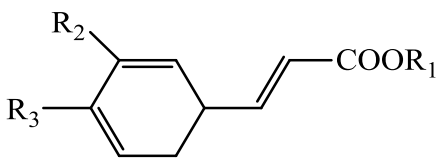
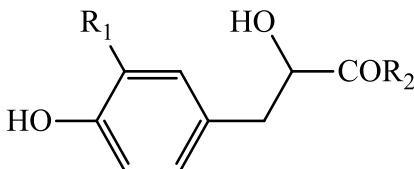
2.2.1. Polifenolik Bileşikler

Salvia türlerindeki polifenolik bileşikler; fenolik asitler ve flavonoidler olarak sınıflandırılmıştır.

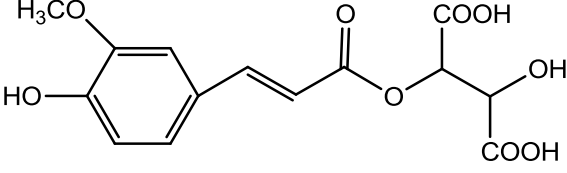
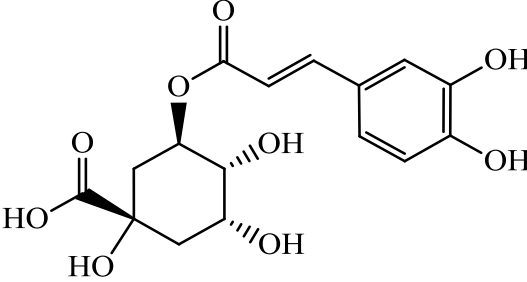
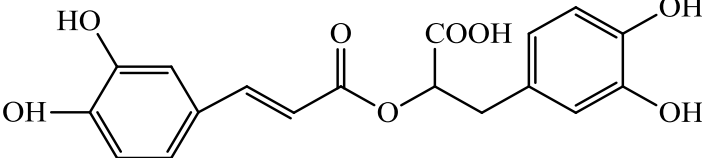
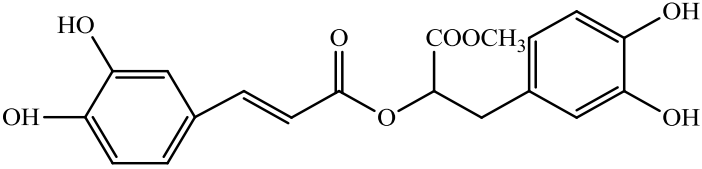
2.2.1.1. Fenolik Asitler

Salvia türlerindeki fenolik asitlerin büyük bir kısmı, çeşitli bitkisel metabolitlerin yapı taşı olan kafeik asit türevleridir. Kafeik asit Lamiaceae bitkilerinin kimyasında kemotaksonomik bir öneme sahiptir ve ağırlıklı olarak rosmarinik asit gibi dimerleri halindedir. Karnosik ve rosmarinik asit; adaçayı ekstrelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (16).

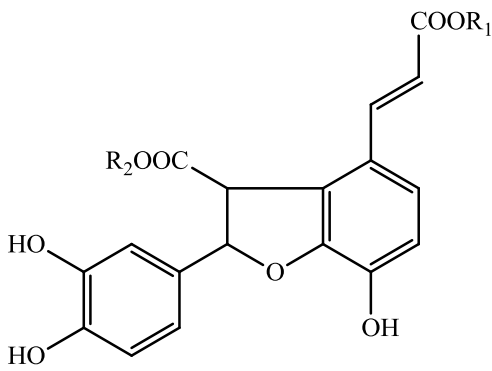
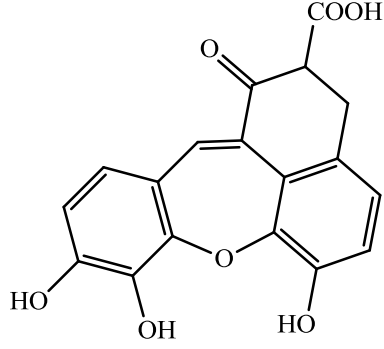
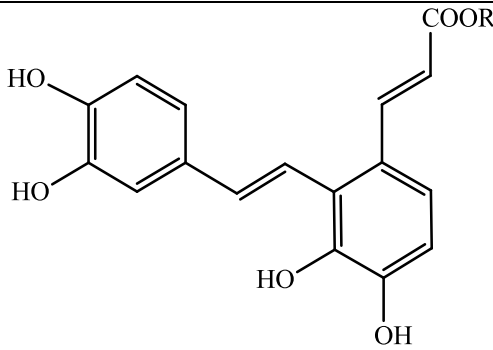
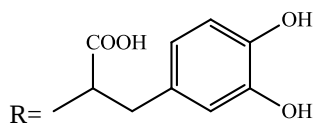
Tablo 2.1. *Salvia* türlerinde tanımlanan fenolik asitler

Bileşiğin kimyasal yapısı	Bileşiğin adlandırılması	Elde edildiği tür (Referans)
	$R_1=OH, R_2=H, R_3=H, R_4=OH$ 4-Hidroksibenzoik asit	<i>S. officinalis</i> (19)
	$R_1=OH, R_2=OCH_3, R_3=H, R_4=OCH_3$ 2,4-Dimetoksibenzoik asit	<i>S. candidissima</i> (20)
	$R_1=OH, R_2=H, R_3=OH, R_4=OH$ 3,4-Dihidroksibenzoik asit (Protokateşik asit)	<i>S. sonchifolia</i> (21)
	$R_1=OH, R_2=H, R_3=OCH_3, R_4=OH$ 3-Metoksi-4-Hidroksibenzoik asit (Vanilik asit)	<i>S. officinalis</i> (22)
 Di(4-hekziloksikarbonilfenil)eter <i>S. heldrichiana</i> (23)		
	$R_1=OH, R_2=H$ 6,7-Dihidroksikumarin (Eskuletin)	<i>S. euphratica</i> (24)
	$R_1=H, R_2=CH_3$ 7-Metoksikumarin (Herniarin)	<i>S. aegyptiaca</i> (25)
	$R_1=H, R_2=OH, R_3=OH$ Kafeik asit	<i>S. albimaculata</i> (26)
		<i>S. officinalis</i> (19)
	$R_1=H, R_2=OCH_3, R_3=OH$ Ferulik asit	<i>S. officinalis</i> (22)
	$R_1=H, R_2=OH, R_3=OCH_3$ izoferulik asit	<i>S. miltiorrhiza</i> (27)
	$R_1=OH, R_2=OH$ 3,4-Dihidroksifenillaktik asit (Danşensu)	<i>S. chinensis</i> (28)
	$R_1=OH, R_2=NH_2$ 3,4-Dihidroksifenillaktamit	<i>S. miltiorrhiza</i> (29)
	$R_1=H, R_2=OH$ 4-Hidroksifenillaktik asit	<i>S. plebeia</i> (30)

Tablo 2.1 (devam). *Salvia* türlerinde tanımlanan fenolik asitler

Bileşimin kimyasal yapısı	Bileşimin adlandırılması	Elde edildiği tür (Referans)
	Mono-feruloiltartarik asit	<i>S. chinensis</i> (28)
	Klorojenik asit	<i>S. albimaculata</i> (26) <i>S. horminum</i> (31)
	Rozmarinik asit	<i>S. cavaleriei</i> (32) <i>S. chinensis</i> (28) <i>S. flava</i> (33) <i>S. lavandulifolia</i> (34) <i>S. miltiorrhiza</i> (35), (36) <i>S. officinalis</i> (2, 22, 37) <i>S. prionitis</i> (38) <i>S. sonchifolia</i> (21) <i>S. yunnanensis</i> (39)
	Metil rozmarinat	<i>S. miltiorrhiza</i> (36) <i>S. prionitis</i> (38) <i>S. sonchifolia</i> (21)

Tablo 2.1 (devam). *Salvia* türlerinde tanımlanan fenolik asitler

Bileşiğin kimyasal yapısı	Bileşiğin adlandırılması	Elde edildiği tür (Referans)
	$R_1=H, R_2=H$ Przevalskinik Asit A (Prolitospermik asit)	<i>S. przewalskii</i> (40)
	$R_1=H, R_2=H$ Litospermik asit	<i>S. cavaleriei</i> (32) <i>S. chinensis</i> (28) <i>S. sonchifolia</i> (21)
	$R_1=H, R_2=H$ Litospermik asit B (Salvianolik asit B)	<i>S. cavaleriei</i> (32) <i>S. chinensis</i> (28) <i>S. flava</i> (33) <i>S. miltiorrhiza</i> (35) <i>S. prionitis</i> (38) <i>S. sonchifolia</i> (21) <i>S. yunnanensis</i> (39)
	Salvianolik asit G	<i>S. miltiorrhiza</i> (41)
	$R=H$ Salvianolik asit F	<i>S. miltiorrhiza</i> (42)
	 $R=$	<i>S. cavaleriei</i> (32) <i>S. flava</i> (33) <i>S. miltiorrhiza</i> (43) <i>S. prionitis</i> (38)
	Salvianolik asit A	

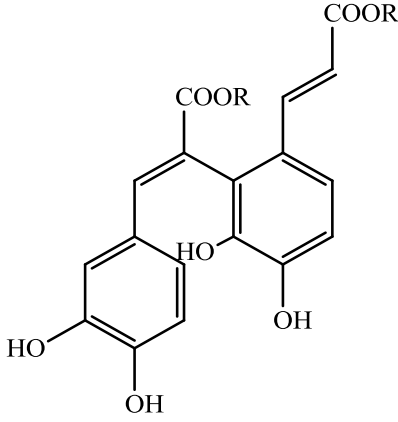
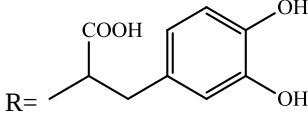
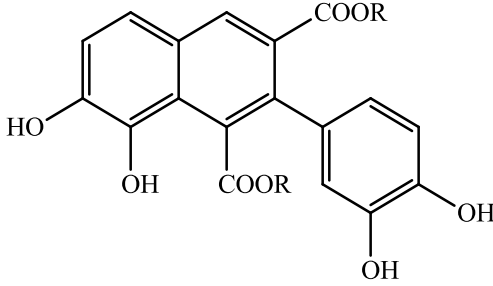
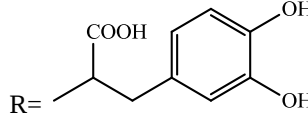
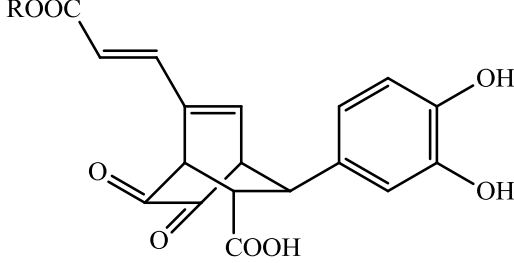
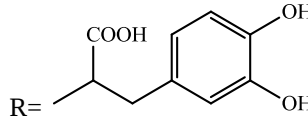
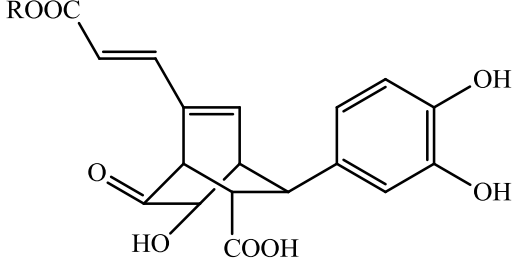
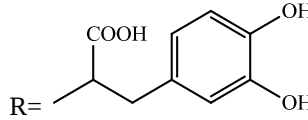
Tablo 2.1 (devam). *Salvia* türlerinde tanımlanan fenolik asitler

Bileşğin kimyasal yapısı	Bileşğin adlandırılması	Elde edildiği tür (Referans)
	R= <i>S. cavaleriei</i> (32) Salvianolik asit H	
	R= <i>S. cavaleriei</i> (32) Salvianolik asit I	
	R= <i>S. flava</i> (33) Salvianolik asit J	

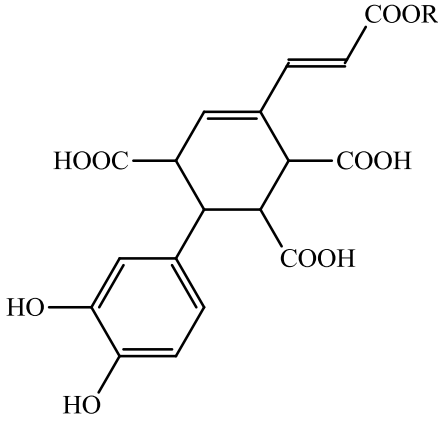
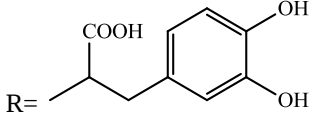
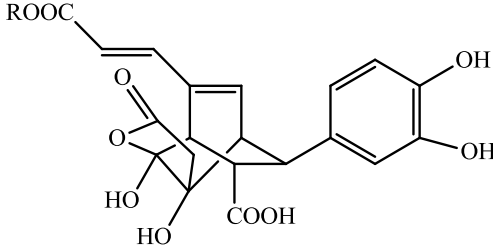
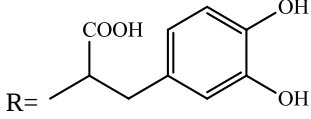
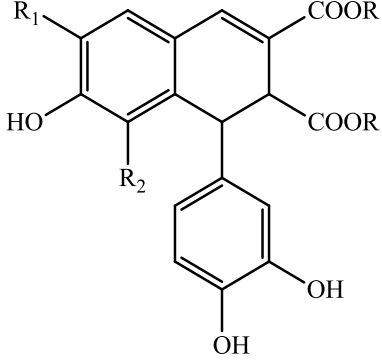
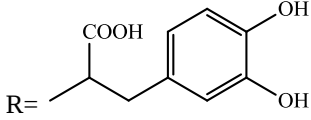
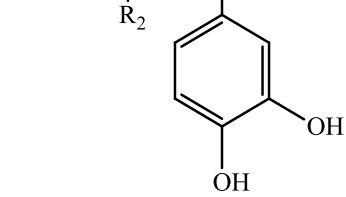
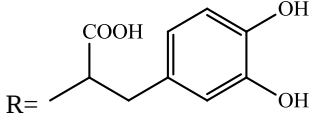
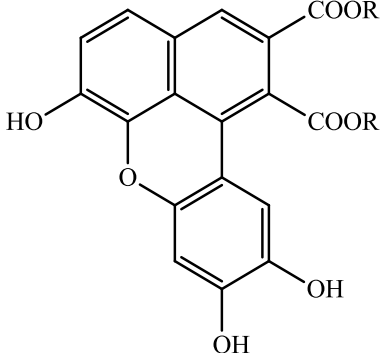
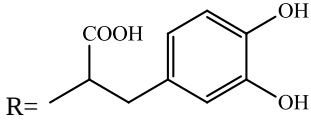
Tablo 2.1 (devam). *Salvia* türlerinde tanımlanan fenolik asitler

Bileşğin kimyasal yapısı	Bileşğin adlandırılması	Elde edildiği tür (Referans)
	R= Salvianolik asit K	<i>S. deserta</i> (44) <i>S. officinalis</i> (2)
	R= Salvianolik asit C	<i>S. cavaleriei</i> (32) <i>S. miltiorrhiza</i> (35) <i>S. prionitis</i> (38)
	R= İzosalvianolik asit C	<i>S. cavaleriei</i> (32) <i>S. chinensis</i> (45) <i>S. prionitis</i> (38)
	R= Salvianolik asit D	<i>S. chinensis</i> (45) <i>S. miltiorrhiza</i> (27)

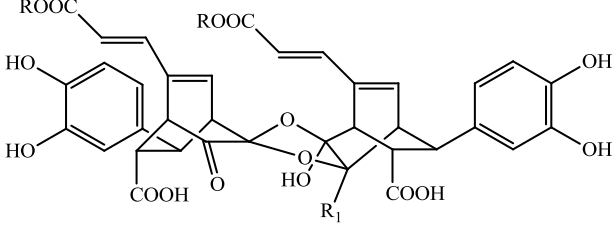
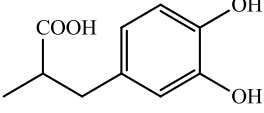
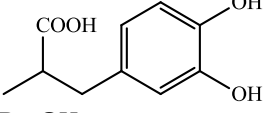
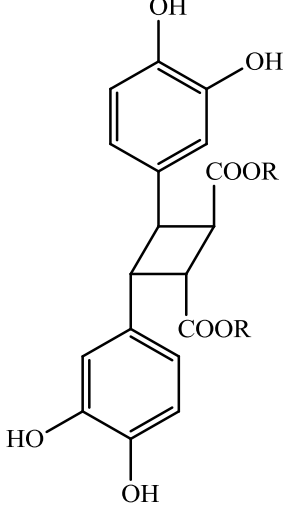
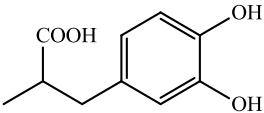
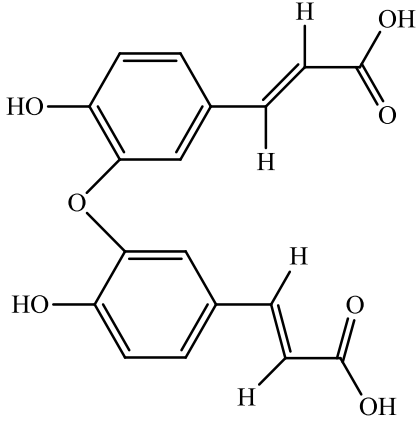
Tablo 2.1 (devam). *Salvia* türlerinde tanımlanan fenolik asitler

Bileşğin kimyasal yapısı	Bileşğin adlandırılması	Elde edildiği tür (Referans)
	 Salvianolik asit E	<i>S. miltiorrhiza</i> (27)
	 Salvianolik asit L	<i>S. officinalis</i> (46)
	 Yunnaneik asit C	<i>S. yunnanensis</i> (39)
	 Yunnaneik asit D	<i>S. yunnanensis</i> (39)

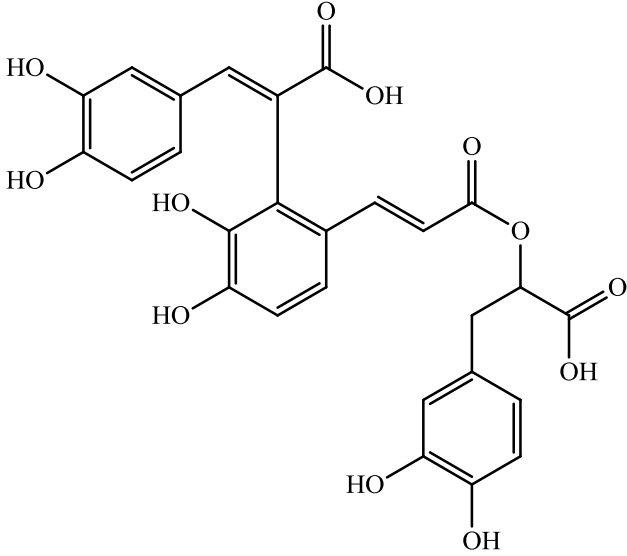
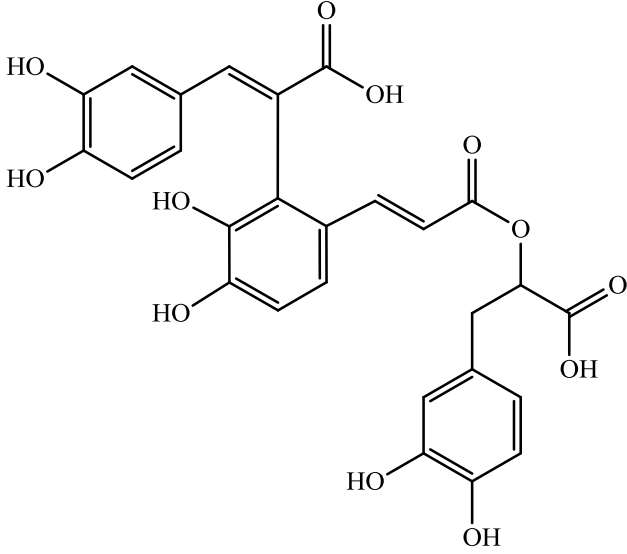
Tablo 2.1 (devam). *Salvia* türlerinde tanımlanan fenolik asitler

Bileşiğin kimyasal yapısı	Bileşiğin adlandırılması	Elde edildiği tür (Referans)
	 Yunnaneik asit E	<i>S. yunnanensis</i> (47)
	 Yunnaneik asit F	<i>S. yunnanensis</i> (47)
	 Yunnaneik asit G	<i>S. yunnanensis</i> (47)
	 Rabdozin	<i>S. yunnanensis</i> (47)
	 Yunnaneik asit H	<i>S. yunnanensis</i> (47)

Tablo 2.1 (devam). *Salvia* türlerinde tanımlanan fenolik asitler

Bileşğin kimyasal yapısı	Bileşğin adlandırılması	Elde edildiği tür (Referans)
	R=  R₁=H Yunnaneik asit A	<i>S. yunnanensis</i> (39)
	R=  R₁=OH Yunnaneik asit B	<i>S. yunnanensis</i> (39)
	R=  Sagerinik acid	<i>S. officinalis</i> (2)
	3,3'-dehidrodikafeik asit	<i>S. lanigra</i> (14)

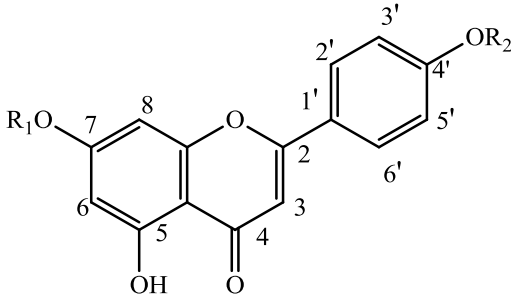
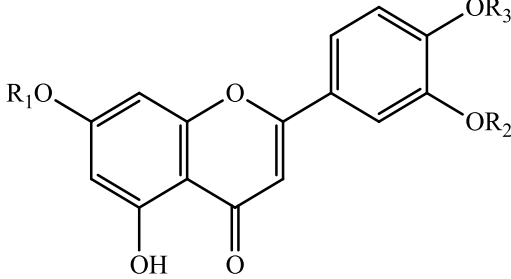
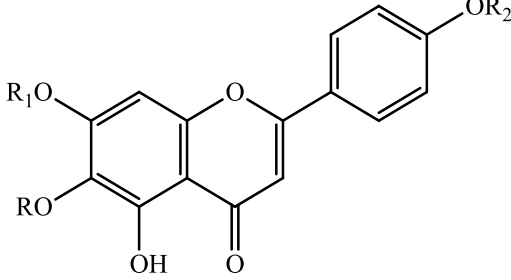
Tablo 2.1 (devam). *Salvia* türlerinde tanımlanan fenolik asitler

Bileşğin kimyasal yapısı	Bileşğin adlandırılması	Elde edildiği tür (Referans)
	Salvianolik asit T	<i>S. miltiorrhiza</i> (48)
	Salvianolik asit U	<i>S. miltiorrhiza</i> (48)

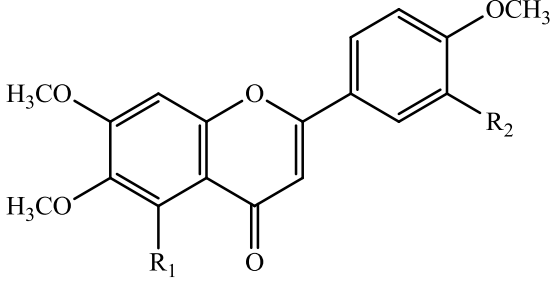
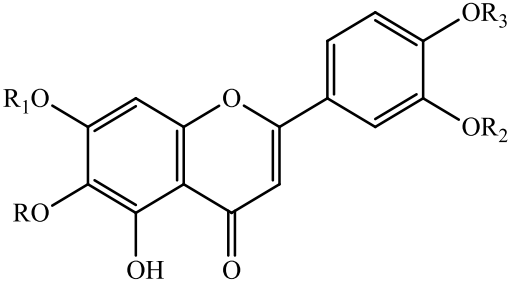
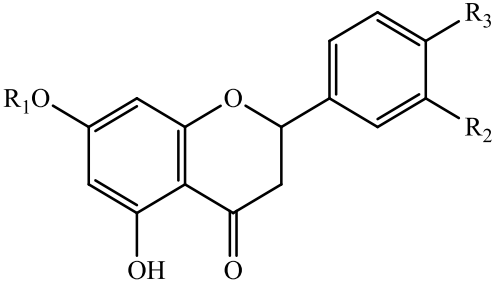
2.2.1.2. Flavonoitler

Flavonoitler; flavon, flavonol, flavanon, biflavon ve kalkon olarak sınıflandırılabilir (2). *Salvia* türleri ağırlıklı olarak apigenin ve luteolin ile bunların 6-hidroksi ve metil eter türevlerinden ileri gelen flavon aglikonları ve glikozitlerini içermektedir (18).

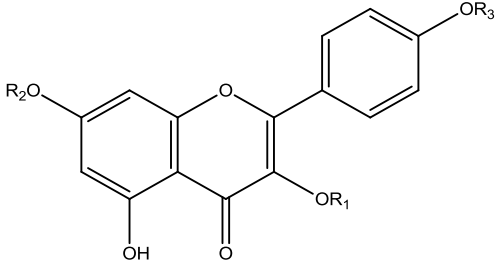
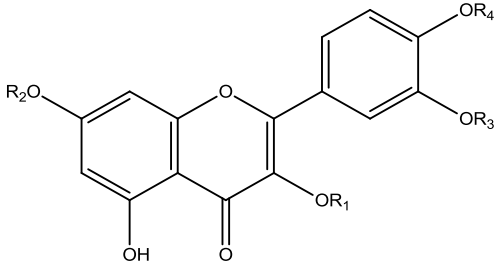
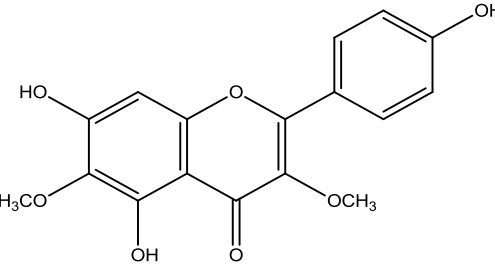
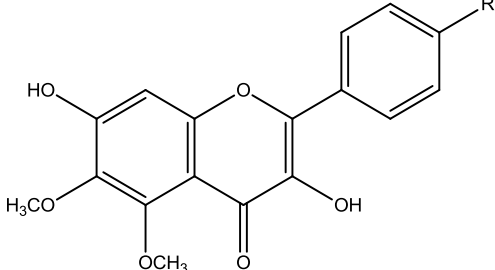
Tablo 2.2. *Salvia* türlerinde tanımlanan flavonoit aglikonları (41)

Flavonlar	
	$R_1=R_2=H$ 5,7,4'-Trihidroksiflavon (apigenin)
	$R_1=CH_3, R_2=H$ Apigenin-7-metil eter (genkvanin)
	$R_1=H, R_2=CH_3$ Apigenin-40-metil eter (asasetin)
	$R_1=R_2=CH_3$ Apigenin-7,4'-dimetil eter
	$R_1=R_2=R_3=H$ 5,7,3',4'-Tetrahidroksiflavon (luteolin)
	$R_1=CH_3, R_2=R_3=H$ Luteolin -7-metil eter
	$R_1=R_3=H, R_2=CH_3$ Luteolin -3'-metil eter (krizoeriyol)
	$R_1=R_2=H, R_3=CH_3$ Luteolin -4'-metil eter (diosmetin)
	$R_1=R_3=CH_3, R_2=H$ Luteolin -7,4'-dimetil eter
	$R_1=H, R_2=R_3=CH_3$ Luteolin -3',4'-dimetil eter
	$R_1=R_2=R_3=CH_3$ Luteolin-7,3',4'-trimetil eter
6-hidroksi flavonlar	
	$R=R_1=R_2=H$ 6-Hidroksiapigenin (skutellarein)
	$R=CH_3, R_1=R_2=H$ Skutellarein -6-metil eter (hispidulin)
	$R=R_1=CH_3, R_2=H$ Skutellarein -6,7-dimetil eter (kirsimaritin)
	$R=R_2=CH_3, R_1=H$ Skutellarein -6,4'-dimetil eter (pektolinaringenin)
	$R=H, R_1=R_2=CH_3$ Skutellarein -7,4'-dimetil eter
	$R=R_1=R_2=CH_3$ Skutellarein -6,7,4'-trimetil eter (salvigenin)

Tablo 2.2 (devam). *Salvia* türlerinde tanımlanan flavonoit aglikonları (41)

	$R_1=\text{OCH}_3, R_2=\text{H}$ Skutellarein-5,6,7,4'-tetrametil eter
	$R_1=\text{H}, R_2=\text{OCH}_3$ Skutellarein-6,7,3',4'-tetrametoksiflavon
	$R=\text{CH}_3, R_1=R_2=R_3=\text{H}$ 6-Hidroksiluteolin-6-metil eter (nepetin ya da öpafolin)
	$R=R_2=R_3=\text{H}, R_1=\text{CH}_3$ 6-Hidroksiluteolin -7-Metil eter (pedalitin)
	$R=R_1=\text{CH}_3, R_2=R_3=\text{H}$ 6-Hidroksiluteolin -6,7-Dimetil eter (cirsiliol)
	$R=R_2=\text{CH}_3, R_1=R_3=\text{H}$ 6-Hidroksiluteolin -6,3'-Dimetil eter (jaseosidin)
	$R=R_2=\text{H}, R_1=R_3=\text{CH}_3$ 6-Hidroksiluteolin -7,4'-Dimetil eter (nuchensin)
	$R=R_1=R_2=\text{CH}_3, R_3=\text{H}$ 6-Hidroksiluteolin -6,7,3'-Trimetil eter (cirsilineol)
	$R=R_1=R_3=\text{CH}_3, R_2=\text{H}$ 6-Hidroksiluteolin -6,7,4'-Trimetil eter (öpatorin)
	$R=R_2=R_3=\text{CH}_3, R_1=\text{H}$ 6-Hidroksiluteolin -6,3',4'-Trimetil eter (öpatilin)
	$R=R_1=R_2=R_3=\text{CH}_3$ 6-Hidroksiluteolin -6,7,3',4'-Tetrametil eter
Flavanonlar	
	$R_1=\text{CH}_3, R_2=R_3=\text{H}$ 5-Hidroksi-7-metoksiflavanon
	$R_1=R_2=\text{H}, R_3=\text{OCH}_3$ 5,7-Dihidroksi-4'-metoksiflavanon (izosakuranetin)
	$R_1=\text{H}, R_2=\text{OH}, R_3=\text{OCH}_3$ 5,7,3'-Trihidroksi-4'-metoksiflavanon (hesperetin)

Tablo 2.2 (devam). *Salvia* türlerinde tanımlanan flavonoit aglikonları (41)

Flavonoller	
	$R_1=R_2=R_3=H$ 5,7,4'-Trihidroksiflavonol (kemferol)
	$R_1=CH_3, R_2=R_3=H$ -3-Metil eter (isokaempferide)
	$R_1=R_2=CH_3, R_3=H$ -3,7-Dimetil eter (kumatakenin)
	$R_1=R_2=R_3=R_4=H$ 5,7,3',4'-Tetrahidroksiflavonol (kersetin)
	$R_1=CH_3, R_2=R_3=R_4=H$ -3-Metil eter
	$R_1=R_2=R_4=CH_3, R_3=H$ -3,7,4'-Trimetil eter (ayanin)
	$R_1=R_2=R_3=R_4=CH_3$ -3,7,3',4'-Tetrametil eter (retusin)
6-Hidroksi flavonoller	
	6-Hidroksi kemferol-3,6-dimetil eter
	$R=OH$ -5,6-Dimetil eter
	$R=H$ 6-Hidroksigalengin-5,6-dimetil eter

2.2.2. Terpenler

Salvia türlerindeki terpen bileşikleri monoterpen, seskiterpen, diterpen ve triterpen başlıkları altında toplanmıştır.

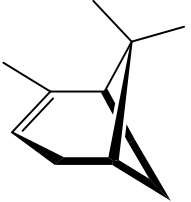
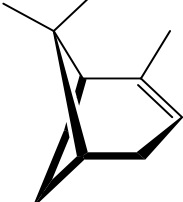
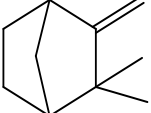
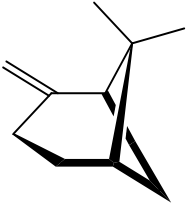
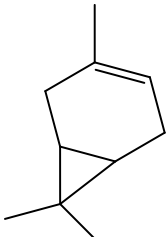
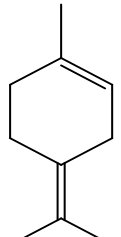
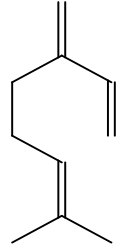
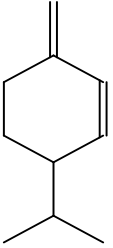
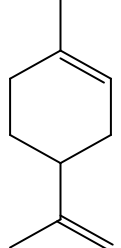
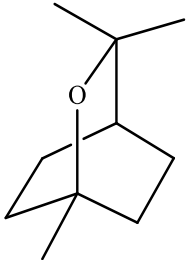
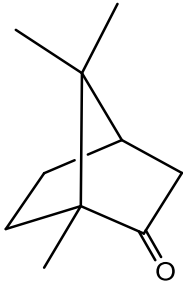
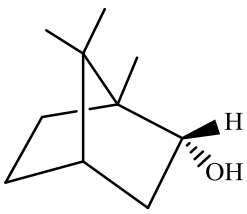
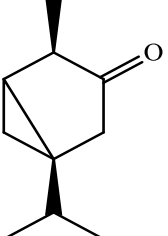
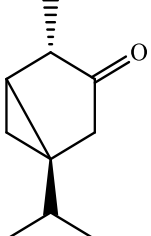
2.2.2.1 Monoterpen

Monoterpenler 10 karbonlu terpenler olup çoğunlukla çeşitli salgı organlarında (salgı tüyleri ve reçine kanalları gibi) sentezlenen ve biriktirilen uçucu yağ bileşenleri olarak bilinmektedir (49).

Salvia türleri ağırlıklı olarak (S)-(-)- α -pinen, (R)-(+)- α -pinen, kamfen, β -pinen, 3-karen, terpinolen, mirsen, β -felandren, limonen, 1,8-sineol, kafur, borneol, spatulenol, β -kariyofilen, kanadien, β -kariyofilen oksit, bourbonen ve izo- β -kariyofilen gibi monoterpenlerden oluşan uçucu bileşenler içerir. Monoterpenler çoğunlukla bitkinin toprak üstü kısımlarında, bilhassa çiçeklerinde bulunmaktadır (50). Yapılan çalışmalar *Salvia*'nın uçucu yağının biyolojik özelliklerinin kafur, 1,8-sineol, α -tuyon ve β -tuyona bağlı olduğunu göstermiştir. Adaçayı uçucu yağı % 20 oranında kafur içermektedir ve yapraklar büyüdükçe kafur içeriği de artmaktadır. *S. officinalis* uçucu yağının yüksek radikal süpürücü etkisi ise yüksek 1,8-sineol içeriğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (16).

Salvia türlerinde bulunan bazı önemli monoterpenler Tablo 2.3'te verilmiştir.

Tablo 2.3. *Salvia* türlerinde bulunan bazı önemli monotерpenler (3)

Monoterpenler		
		
(S)-(-)-α-pinene	(R)-(+)- α-pinene	kamfen
		
β-pinene	3-karen	terpinolen
		
mirsen	β- fellandren	limonen
		
1,8-sineol	kafur	borneol
		
α-tuyon	β-tuyon	

2.2.2.2 Seskiterpenler

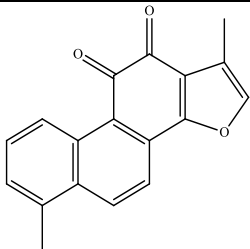
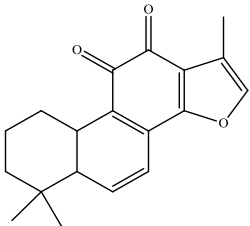
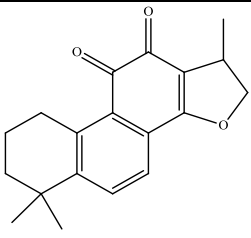
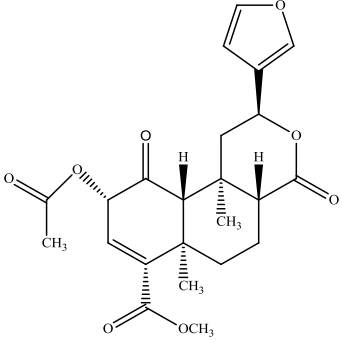
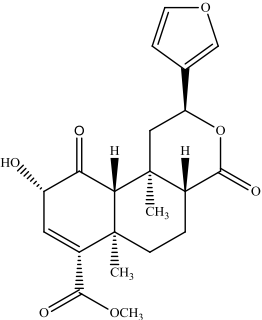
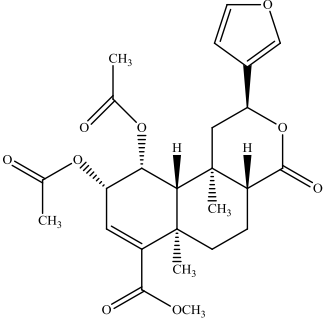
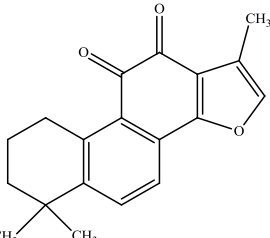
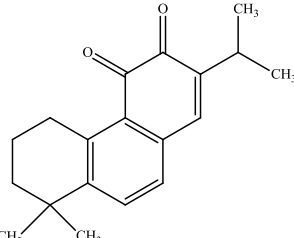
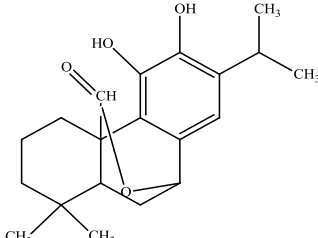
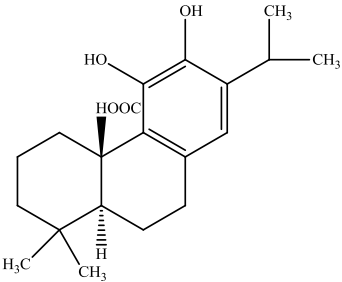
Salvia türlerindeki seskiterpenler; alifatik, germakren, karoten, karyofilan, guayan tip seskiterpenler olmak üzere çeşitli alt gruplara ayrılabilir (50). Son yıllarda yapılan çalışmalarda *S. trijuga* bitkisinden trijugin A-I, *S. scapiformis*'den skapiformolakton A-I olmak üzere 18 yeni germakren tip seskiterpen izole edilmiştir (51, 52). Bunun yanında *S. syrica*'dan siriasin, *S. plebeia*'dan 4 yeni ödesman tip seksiterpen bileşik (plebeiolit A–C ve plebeiafuran) ile yeni bir seskiterpen lakton olan 1- α -asetoksi-8- α -,9- β - -dihidroksi-2-okso-ödesman-3,7(11)-dien-8,12-olit izole edilmiştir (53-55).

2.2.2.3 Diterpenler

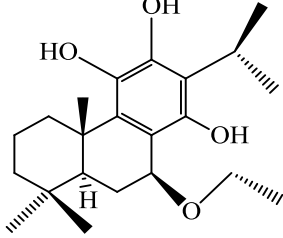
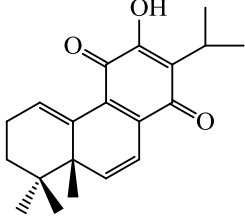
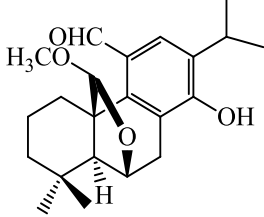
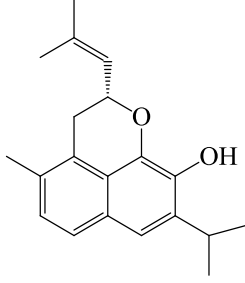
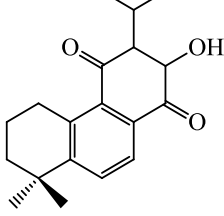
Salvia türlerinden izole edilen diterpenler *Salvia* bileşikleri arasındaki en geniş grubu oluşturmaktadır. Bu bileşikler yapılarına göre abietan, klerodan, pimarane, labdan diterpenleri, ve diğerleri olmak üzere beş alt sınıfa ayrılabilirler. *Salvia* türlerinde en çok abietan ve klerodan tip diterpenler bulunur (50).

Salvia türlerinde bulunan biyolojik aktiviteleri yönünden önemli olan bazı diterpenler Tablo 2.4'te, son 5 yılda (2010-2015) farklı *Salvia* türlerinde tanımlanan diterpenler ise Tablo 2.5'te verilmiştir.

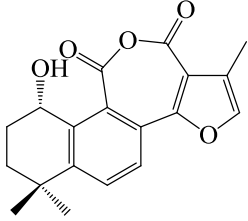
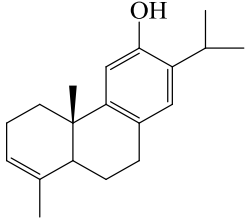
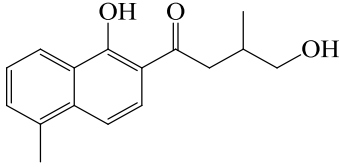
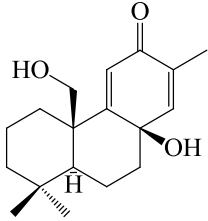
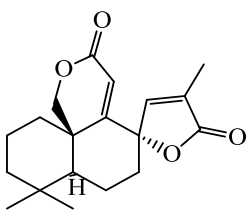
Tablo 2.4. *Salvia* türlerinde tanımlanan biyolojik aktiviteleri yönünden önemli bazı diterpenler (3)

DİTERPENLER		
		
Tanşınon I	Tanşınon IIA	Kriptotanşınon
		
Salvinorin A	Salvinorin B	Salvinorin C
		
15,16-Dihidrotanşınon	Miltiron	Karnosol
		
Karnosik asit		

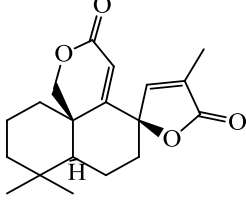
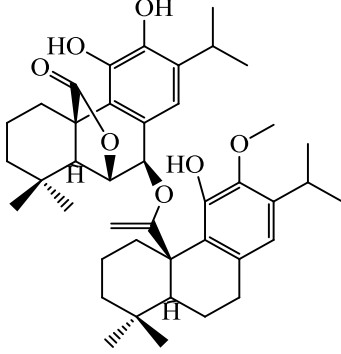
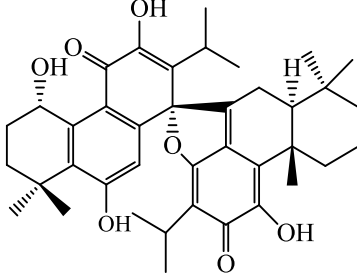
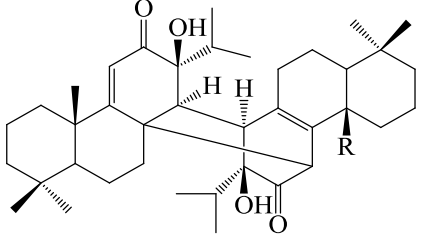
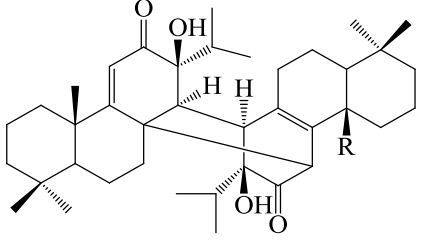
Tablo 2.5. Son 5 yılda (2010-2015) çeşitli *Salvia* türlerinde tanımlanan abietan tip diterpenler/ norditerpenler

Bileşiğin kimyasal yapısı	Bileşiğin adlandırılması	Elde edildiği tür (Referans)
	Salviatan B	<i>S. lanigra</i> , <i>S. splendens</i> (14)
	Salviskinon A	<i>S. przewarskii</i> (56)
	Salviaerial	<i>S. leriaefolia</i> (57)
	Sahandol	<i>S. sahendica</i> (58)
	Salvialerion	<i>S. leriaefolia</i> (57)

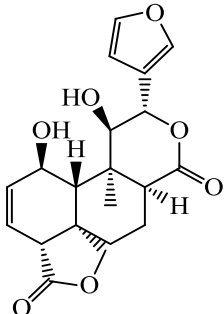
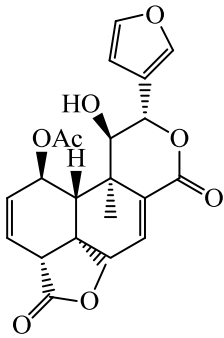
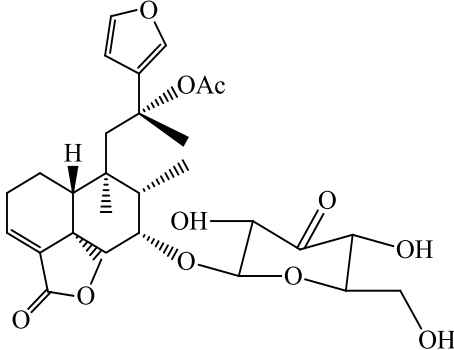
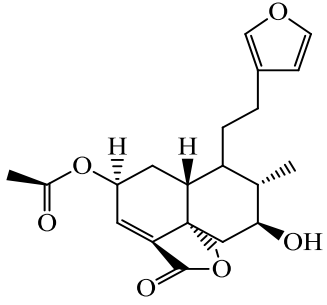
Tablo 2.5 (devam). Son 5 yılda (2010-2015) farklı *Salvia* türlerinde tanımlanan abietan tip diterpenler/ norditerpenler

Bileşiğin kimyasal yapısı	Bileşiğin adlandırılması	Elde edildiği tür (Referans)
	Kastanol A	<i>S. castanea</i> Diels f. <i>pubescens</i> Stib. (59)
	Kastanol B	<i>S. castanea</i> Diels f. <i>pubescens</i> Stib. (59)
	Kastanol C	<i>S. castanea</i> Diels f. <i>pubescens</i> Stib. (59)
	Militibetin A	<i>S. miltiorrhiza</i> (60)
	Kastanolit	<i>Salvia castanea</i> Diels f. <i>pubescens</i> Stib. (61)

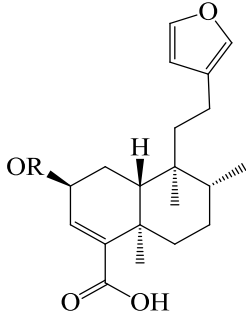
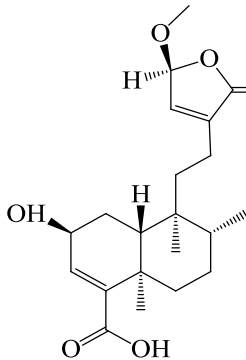
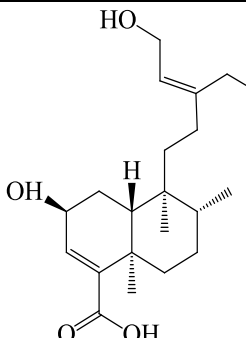
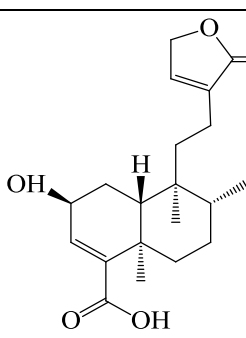
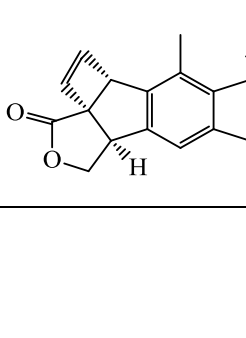
Tablo 2.5 (devam). Son 5 yılda (2010-2015) farklı *Salvia* türlerinde tanımlanan abietan tip diterpenler/ norditerpenler

Bileşiğin kimyasal yapısı	Bileşiğin adlandırılması	Elde edildiği tür (Referans)
	Epi-kastanolit	<i>Salvia castanea</i> Diels f. <i>pubescens</i> Stib. (61)
	12-O-metil karnosik asit epirozmanol esteri	<i>S. officinalis</i> (62)
	Salvialeriafon	<i>S. leriaefolia</i> (57)
	R= CH ₃ Broussoneton A	<i>S. broussonetii</i> (63)
	R= CHO Broussoneton B	<i>S. broussonetii</i> (63)

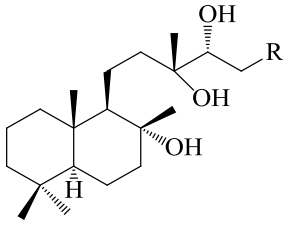
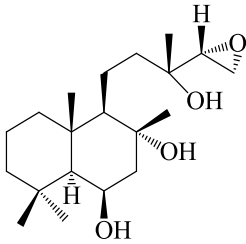
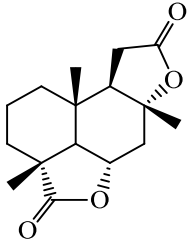
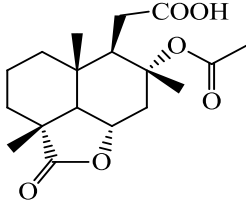
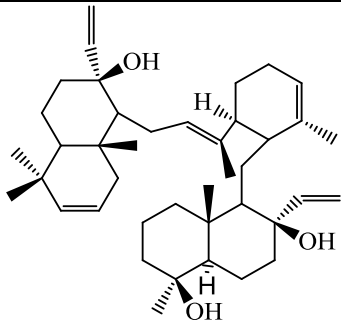
Tablo 2.6. Son 5 yılda (2010-2015) farklı *Salvia* türlerinde tanımlanan klerodan tip diterpenler

Bileşiğin kimyasal yapısı	Bileşiğin adlandırılması	Elde edildiği tür (Referans)
	Splendidins A	<i>S. splendens</i> (64)
	Splendidins B	<i>S. splendens</i> (64)
	Splendidins C	<i>S. splendens</i> (64)
	Salviaklerodan A	<i>S. splendens</i> (14)

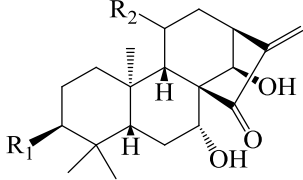
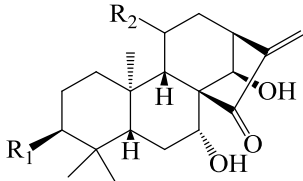
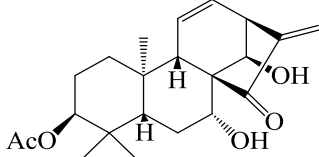
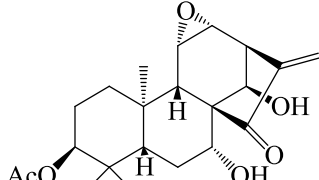
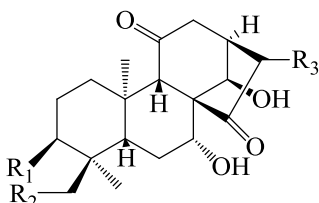
Tablo 2.6 (devam). Son 5 yılda (2010-2015) farklı *Salvia* türlerinde tanımlanan klerodan tip diterpenler

Bileşiğin kimyasal yapısı	Bileşiğin adlandırılması	Elde edildiği tür (Referans)
	R= COCH ₃	<i>S. adenophora</i> (65)
	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-2- β- Asetoksihardvikik asit	
	R= CH ₂ CH ₃	<i>S. adenophora</i> (65)
	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-2- β- etoksihardvikik asit	
	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,15 <i>S</i>)-2- β- hidroksi-15metoksi-16-okso- 15,16-dihidro-hardvikik asit	<i>S. adenophora</i> (65)
	(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-15,16-diol- 15,16-dihidro- hardvikik asit	<i>S. adenophora</i> (65)
	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-2- β- hidroksi-16-okso-15.16- dihidro- hardvikik asit	<i>S. adenophora</i> (65)
	Salvilökalin C	<i>S. leucantha</i> (66)

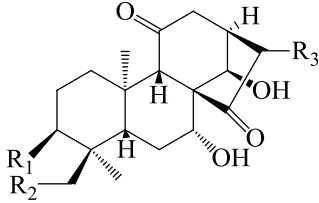
Tablo 2.7. Son 5 yılda (2010-2015) farklı *Salvia* türlerinde tanımlanan Labdan tip diterpenler/ norditerpenler

Bileşiğin kimyasal yapısı	Bileşiğin adlandırılması	Elde edildiği tür (Referans)
	R= Cl 14 α -hidroksi-15-klorosklareol	<i>S. reutereana</i> (67)
	R= OAc 14 α -hidroksi-15-asetioksisklareol	<i>S. reutereana</i> (67)
	6 β -hidroksi-14 α -epoksisklareol	<i>S. reutereana</i> (67)
	Noramberinolit-18, 6 α -olit	<i>S. sahendica</i> (68)
	8 α -asetoksi-13,14,15,16-tetranorlabdan-12-oik asit-18,6 α -olit	<i>S. sahendica</i> (68)
	Salvianol A	<i>S. lanigra</i> , <i>S. splendens</i> (14)

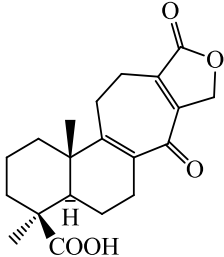
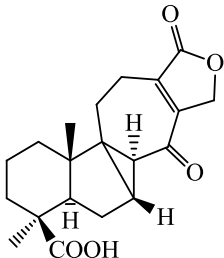
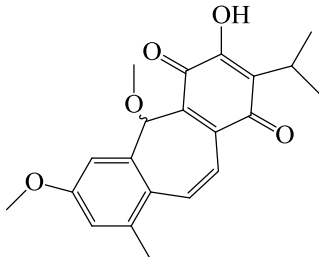
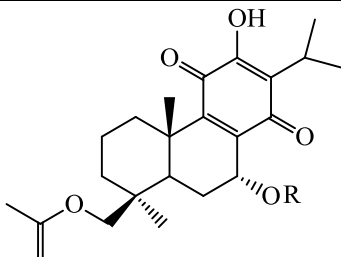
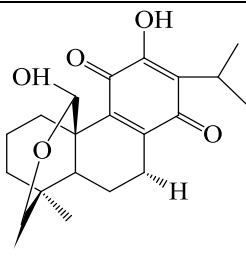
Tablo 2.8. Son 5 yılda (2010-2015) farklı *Salvia* türlerinde tanımlanan *ent*-kauran tip diterpenler

Bileşiğin kimyasal yapısı	Bileşiğin adlandırılması	Elde edildiği tür (Referans)
	$R_1=OAc, R_2=\alpha-OH$ 11 α -hidroksilökamenin E	<i>S. cavaleriei</i> (69)
	$R_1=OAc, R_2=\beta-OH$ 11 β -hidroksilökamenin E	<i>S. cavaleriei</i> (69)
	$R_1=OAc, R_2=O$ 11-Oksolökamenin E	<i>S. cavaleriei</i> (69)
	$R_1=O, R_2=\alpha-OH$ 3-okso-11 α -hidroksilökamenin E	<i>S. cavaleriei</i> (69)
	$R_1=OH, R_2=O$ 3-deasetil-11-oksolökamenin E	<i>S. cavaleriei</i> (69)
	$R_1=O, R_2=O$ 3, 11-Dioksolökamenin E	<i>S. cavaleriei</i> (69)
	11, 12-Didehidrolökamenin E	<i>S. cavaleriei</i> (69)
	11 α , 12 α -eposkilökamenin E	<i>S. cavaleriei</i> (69)
	$R_1=H_2, R_2=OAc, R_3=CH_2$ 18-deasetil-4-epi-henryine A	<i>S. cavaleriei</i> (69)
	$R_1=OAc, R_2=H, R_3=\beta-CH_2OCH_3$ 7 α , 14 β -dihidroksi-17 β -metoksi metil-3 β -asetoksi-ent-kaur-11,15- dion	<i>S. cavaleriei</i> (69)
	$R_1=OAc, R_2=H, R_3=\alpha-CH_2OCH_2CH_3$ 7 α , 14 β -dihidroksi-17 α -etoksi metil-3 β -asetoksi-ent-kaur-11,15- dion	<i>S. cavaleriei</i> (69)
	$R_1=OAc, R_2=H, R_3=\beta-CH_2OCH_2CH_3$ 7 α , 14 β -dihidroksi-17 β -etoksimetil- 3 β -asetoksi-ent-kaur-11,15-dion	<i>S. cavaleriei</i> (69)

Tablo 2.8 (devam). Son 5 yılda (2010-2015) farklı *Salvia* türlerinde tanımlanan ent-kauran tip diterpenler

Bileşiğin kimyasal yapısı	Bileşiğin adlandırılması	Elde edildiği tür (Referans)
	$R_1 = \text{=O}, R_2 = \text{H}, R_3 = \alpha\text{-CH}_2\text{OCH}_3$	
	7 α ,14 β -dihidroksi-17 α - metoksimetil-18 β -asetoksi-ent- kaur-11,15-dion	<i>S. cavaleriei</i> (69)
	$R_1 = \text{H}_2, R_2 = \text{OAc}, R_3 = \alpha\text{-CH}_2\text{OCH}_3$	
	7 α ,14 β -dihidroksi-17 β - metoksimetil-18 β -asetoksi-ent- kaur-11,15-dion	<i>S. cavaleriei</i> (69)
	$R_1 = \text{H}_2, R_2 = \text{OAc}, R_3 = \beta\text{-CH}_2\text{OCH}_3$	
	7 α ,14 β -dihidroksi-17 α - metoksimetil-ent-kaur-3,11,15-trion	<i>S. cavaleriei</i> (69)

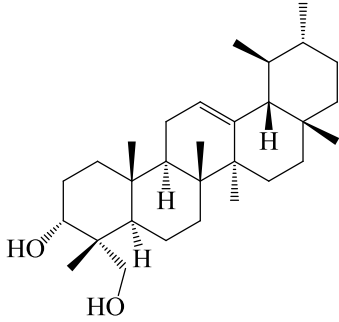
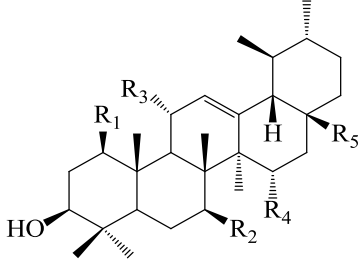
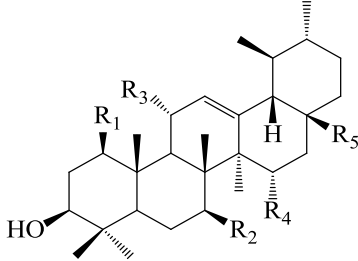
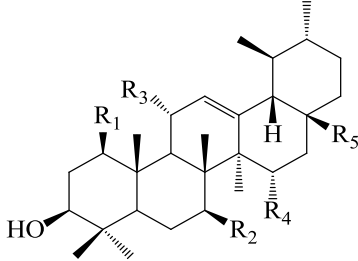
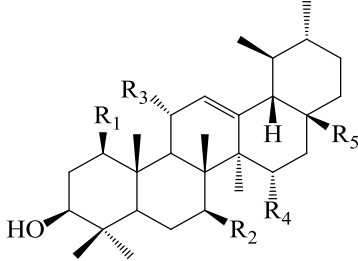
Tablo 2.9. Son 5 yılda (2010-2015) farklı *Salvia* türlerinde tanımlanan diğer diterpenler

Bileşiğin kimyasal yapısı	Bileşiğin adlandırılması	Elde edildiği tür (Referans)
	Salviatalin A	<i>S. digitaloides</i> (70)
	Salvitrijudin A	<i>S. digitaloides</i> (70)
	Frutikulin C	<i>S. corrugata</i> (71)
	R=CH ₃ 7α-metoksi-19-asetoksi-royleanon	<i>S. corrugata</i> (71)
	R= Ac 7α,19-diasetoksi-royleanon	<i>S. corrugata</i> (71)
	7-dehidroksi-konasiton	<i>S. corrugata</i> (71)

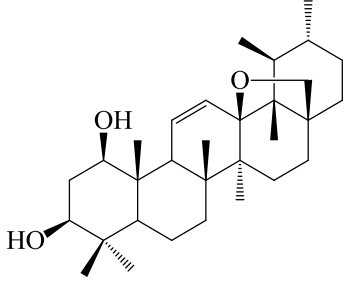
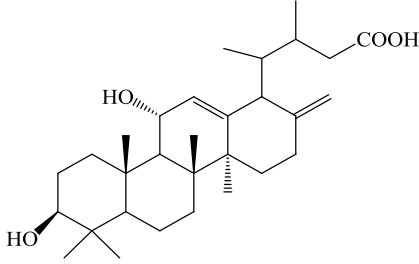
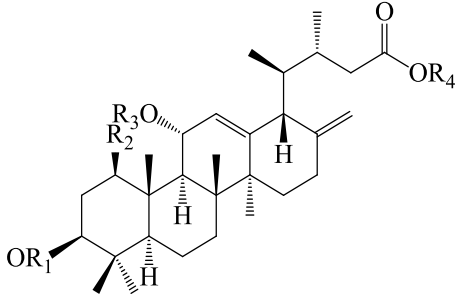
2.2.2.4 Triterpenler

Triterpenler; yapılarına göre ursan, oleanan, lupan ve damaran tip olmak üzere çeşitli alt gruplara ayrılabilir (50). Son yıllarda *Salvia* türlerinden izole edilen triterpenik bileşikler Tablo 2.6' da verilmiştir.

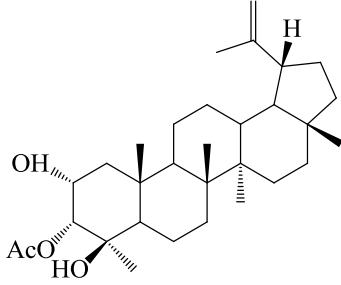
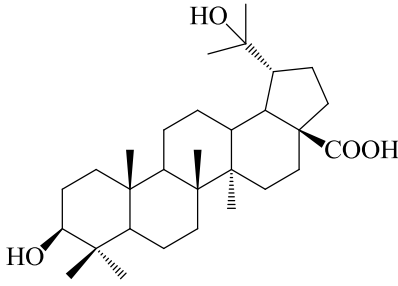
Tablo 2.10. Son 5 yılda (2010-2015) farklı *Salvia* türlerinde tanımlanan ursan türevi triterpenler

Bileşiğin kimyasal yapısı	Bileşiğin adlandırılması	Elde edildiği tür (Referans)
	(3α)-urs-12-en-3,23-diol	<i>S. miltiorrhiza</i> (72)
	$R_1=OH, R_2=H, R_3=OCH_3, R_4=OH, R_5=CH_3$	<i>S. argentea</i> var. <i>aurasiaca</i> (73)
	11α - metoksiurs-12-en-1β,3β,15α -triol	
	$R_1=OH, R_2=H, R_3=OH, R_4=OH, R_5=CH_3$	<i>S. argentea</i> var. <i>aurasiaca</i> (73)
	urs-12-en-1β, 3β,11α,15α -tetraol	
	$R_1=OH, R_2=H, R_3=OCH_3, R_4=H, R_5=CH_3$	<i>S. argentea</i> var. <i>aurasiaca</i> (73)
	11α -metoksiurs-12-en-1β, 3β -diol	
	$R_1=OH, R_2=H, R_3=OCH_3, R_4=OH, R_5=CHO$	<i>S. argentea</i> var. <i>aurasiaca</i> (73)
	1β,3β,15α -trihidroksi-11a-metoksiurs-12-en-28-al	
	$R_1=OH, R_2=H, R_3=H, R_4=OH, R_5=CHO$	<i>S. argentea</i> var. <i>aurasiaca</i> (73)
	1β,3β,15α -trihidroksiurs-12-en-28-al	
	$R_1=OH, R_2=H, R_3=H, R_4=OH, R_5=CH_2OH$	<i>S. argentea</i> var. <i>aurasiaca</i> (73)
	urs-12-en-1β,3β,15α, 28-tetraol	
	$R_1=OH, R_2=H, R_3=OCH_3, R_4=H, R_5=CH_2OH$	<i>S. argentea</i> var. <i>aurasiaca</i> (73)
	11α -metoksiurs-12-en-1β,3β,28-triol	
	$R_1=H, R_2=OH, R_3=H, R_4=OH, R_5=CH_2OH$	<i>S. argentea</i> var. <i>aurasiaca</i> (73)
	Urs-12-en-3β,7β,15α ,28-tetra ol	

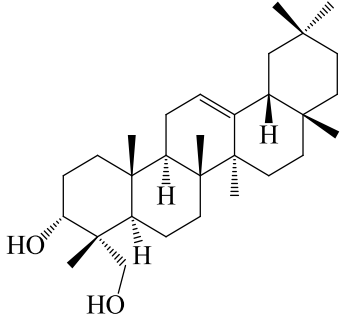
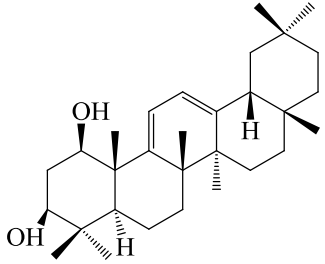
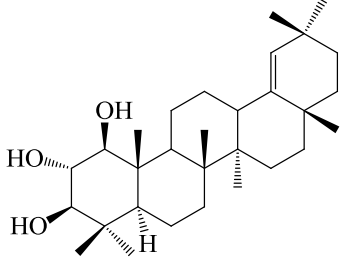
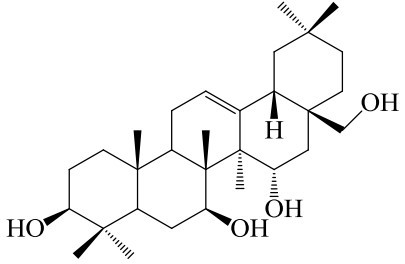
Tablo 2.10 (devam). Son 5 yılda (2010-2015) farklı *Salvia* türlerinde tanımlanan ursan türevi triterpenler

Bileşiğin kimyasal yapısı	Bileşiğin adlandırılması	Elde edildiği tür (Referans)
	13β,28-epoksiurs-12-en-1β,3β - diol	<i>S. argentea</i> var. <i>aurasiaca</i> (73)
	3β,11α -dihidroksi-17,22-seko-17(28),12-ursadien-22-oik asit	<i>S. palaestina</i> <i>S. syrica</i> (53)
	R ₁ =H, R ₂ =H, R ₃ =CH ₃ , R ₄ =H	
	3β -hidroksi-11α-metoksi-17,22-seko-17(28),12-ursadie-22-oik asit	<i>S. syriaca</i> (74)
	R ₁ =H, R ₂ =OH, R ₃ =CH ₃ , R ₄ =H	
	1β,3β -dihidroksi-11 α-metoksi-17,22-seko-17(28),12-ursadien-22-oik asit	<i>S. syriaca</i> (74)
	R ₁ =H, R ₂ =OH, R ₃ =CH ₃ , R ₄ =H	
	1β -3β -11 α-trihidroksi-17,22-seko-17(28),12-ursadien-22-oik asit	<i>S. syriaca</i> (74)

Tablo 2.11. Son 5 yılda (2010-2015) farklı *Salvia* türlerinde tanımlanan lupan tip triterpenler

Bileşiğin kimyasal yapısı	Bileşiğin adlandırılması	Elde edildiği tür (Referans)
	3α-O-asetil-20(29)-lupen-2 α-ol	<i>S. trijuga</i> (51)
	3β,20-dihidroksilupen-28-oik asit	<i>S. eremophila</i> (75)

Tablo 2.12. Son 5 yılda (2010-2015) farklı *Salvia* türlerinde tanımlanan oleanan tip triterpenler

Bileşiğin kimyasal yapısı	Bileşiğin adlandırılması	Elde edildiği tür (Referans)
	(3 α)-olean-12-en-3, 23-diol	<i>S. miltiorrhiza</i> (72)
	1 β , 3 β -dihidroksiolean-9(11),12-dienil	<i>S.xanthocheila</i> (76)
	olean-18-en-1 β , 2 α , 3 β -triol	<i>S. atropatana</i> (77)
	Olean-12-en-3 β ,7 β ,15 α , 28-tetraol	<i>S. argentea</i> var. <i>aurasiaca</i> (73)

2.2.3. Diğerleri

Salvia türlerinin genellikle mor ve kırmızı çiçekli olanlarında antosiyaninler bol miktarda görülmektedir (78). 10 *Salvia* türünün antosiyanin dağılımı üzerinde yapılan bir çalışmada, kırmızı ve pembe çiçekli olanlarda, pelargonidin; mavi olanlarda delphinidin; mor renklilerde siyanidin türevleri olduğu saptanmıştır (79).

Salvia türlerinde kateşin yapısında “salviatanen” adı verilen proantosiyaniidinler veya kondense tanenlerin varlığı bildirilmiştir (41).

S. miltiorrhiza’dan 2,10,11-trihidroksi-8-metoksi-1,6,7,8-tetrahidroksi-2H-benzo[e]azesin-3,5-dion isimli siklik fenillaktamit yapısında bir bileşik, neosalvianen, salvianen, salvianan, salviadion ve 5-(metoksimetil)-1H-pirol-2-karbaldehit isimli azot içeren bileşikler izole edildiği bildirilmiştir (80, 81).

S. trijuga’nın köklerinden hazırla metanol ekstresinden salviamin A-F ve izosalviamin A ve B, *S. yunnanensis*’in köklerinden ise salviamin A-F ve izosalviamin C-E isimli abietan diterpen alkaloidleri izole edilmiştir (82, 83).

S. przewalskii’den ziganein isimli bilinen ve yeni bir antrakinon olan przewalskinon B isimli antrakinonlar izole edildiği bildirilmiştir (84).

S. santolinifolia’nın kloroform fraksiyonundan lignan türevi olan santolinol, salvicins A ve B; bifuranolignan türevi olan didemetilpinoresinol, fraksiresinol ve 1-hidroksisiringaresinol izole edildiği belirtilmiştir (85, 86).

2.3. SALVIA TÜRLERİNİN KULLANILIŞLARI VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Uzun yıllardır *Salvia* geleneksel tıpta; ağrıların giderilmesinde, vücudun oksidatif strese, serbest radikal hasarına, anjiyogeneze, enflamasyona, bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı korunması amacıyla kullanılmaktadır (25). Çoğunlukla gıdalarda aroma verici olarak kullanılan bu bitki hala yaygın olarak, hastalık ile ilişkili gece terlemelerini kontrol etmek, tükürük salgısını azaltmak, oral kavite ve boğazdaki enflamasyonu gidermek için kullanılmaktadır (2). Ülkemizde; halk arasında tıbbi adaçayı yerine etki ve kimyasal içerik olarak tıbbi adaçayına benzediği belirtilen *S. fruticosa* türünün yaprakları kullanılmaktadır. Çoğunlukla infüzyonları şeklinde kullanılmakla birlikte; bu türün yapraklı ve çiçekli dallarından elde edilen ve ‘elma yağı’ olarak bilinen uçucu yağın; dahilen gaz söktürücü, midevi, ter kesici ve idrar artırıcı olarak; haricen ise yara iyi edici ve antiseptik olarak kullanıldığı belirtilmektedir. *S. aethiopis* L., *S. dichroantha* Stapf, *S. forskahlei* L., *S. multicaulis* Vahl, *S. sclarea* L., *S. tomentosa* Miller, *S. verbenaca* L., *S. virgata* Jacq. ve *S. viridis* L. ülkemizde halk arasında kullanıldığı bilinen diğer türlerdir (87).

Biyolojik açıdan değerlendirildiğinde *Salvia* türlerinin antioksidan, antiplatelet, antiviral, hepatoprotektif, antimutajenik, antitümör, antipiretik ve antidiyabetik aktiviteleriyle oldukça önemli bitkiler olduğu görülmektedir (18).

2.3.1 Antioksidan Aktivite

Orhan ve arkadaşları Türkiye’de yetişen 14 farklı *Salvia* türü ile petrol eteri, kloroform, etil asetat ve metanol kullanarak 56 farklı ekstre hazırlamış ve bu ekstrelerin *in vitro* antikolinesteraz ve antioksidan aktivitelerini incelemişlerdir. Ekstrelerin antioksidan aktiviteleri, DPPH radikal süpürücü etki tayini ve ksantin/ksantin oksidaz (XO) süperoksit anyon radikal inhibisyon sistemi yöntemleri ile hem kimyasal hem de enzimatik olarak değerlendirilmiş, özellikle etil asetat ve metanol ekstrelerinin DPPH ve XO’ a karşı yüksek ölçüde aktif olduğu tespit edilmiştir (88).

S. cedronella toprak üstü kısımlarının aseton ekstresi Fe^{2+} -ferrozin testi ile demir şelasyon ve doza bağımlı olarak DPPH• yöntemi ile yüksek radikal süpürücü etki

göstermiştir. Ancak β -karoten-linoleik asit sistemi ile yapılan lipid peroksidasyon inhibisyon testinde standartlara karşılaştırılabilir bir aktivite göstermemiştir (10).

Şenol ve arkadaşları tarafından 28 tanesi Türkiye'ye endemik olmak üzere 55 farklı *Salvia* türü ile diklorometan, etil asetat ve metanol ile hazırlanan 165 farklı ekstre demir-şelat kapasitesi araştırılmış ve yalnızca *S. cilicica* türünün etil asetat ve diklorometan ekstralarının 100 $\mu\text{g/mL}$ % 54.71 şelasyon kapasitesiyle kayda değer bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada ekstraların DPPH ile serbest radikal süpürücü etkileri de taranmış ve bir çok ekstrenin kayda değer düzeyde radikal süpürücü etki gösterdiği belirlenmiştir (8).

S. palaestina butanol fraksiyonundan izole edilen çeşitli bileşiklerle yapılan DPPH radikal süpürü aktivite tayininde metil 3-O-metilrozmarinat bileşiğinin (%91.9 $\pm$ 1.30 inhibisyon) 1.0 $\pm$ 0.23 ($\mu\text{g/mL}$) IC_{50} değeri ile en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (4).

S. trichoclada'nın toprak üstü kısımlarının metanol ekstresi ve bu ekstreten izole edilen bileşiklerin lipid peroksidasyon inhibitör aktivitesi ve DPPH serbest radikal süpürücü aktivite metoduyla antioksidan etki potansiyeli test edilmiş, rozmarinik asitin en yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir (40).

7 farklı *Salvia* türünün (*S. virgata*, *S. nemorosa*, *S. officinalis*, *S. sclarea*, *S. persica*, *S. reuterana* ve *S. cereal*) toprak üstü kısımlarının metanolik ekstraları ile yapılan bir antioksidan aktivitesi çalışmasında ekstraların toplam fenol içeriğinin 33.83 ile 114 mg tannik asit/g' a eşdeğer olduğu belirlenmiştir. DPPH* radikal süpürücü etki tayininde en yüksek etkinin *S. virgata* (IC_{50} = 198 $\mu\text{g/mL}$) en düşük etki ise *S. persica* (IC_{50} = 1810 $\mu\text{g/mL}$) ekstralarında gözlenmiştir. β -karoten/linoleik asit sistemi lipid peroksidasyon inhibisyon deneyinde ise *S. persica* ve *S. virgata*'nın en yüksek aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (9).

S. palaestina ile yapılan bir başka çalışmada bitkiden elde edilen uçucu yağın DPPH* metodu ile antioksidan aktivitesi değerlendirilmiş, 30 dakika sonra hesaplanan IC_{50} 2.333 mg/mL, 90 dakika sonra hesaplanan IC_{50} ise 1.585 mg/mL olarak bulunmuştur. Bu nedenle uçucu yağın antioksidan aktivitesinin zamanla arttığı sonucuna varılmıştır (89).

2.3.2 Asetilkolinesteraz İnhibitör Aktivite

S. trichoclada'nın toprak üstü kısımlarının metanol ekstresi ve bu ekstreten izole edilen bileşikler Ellman metodu ile asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz enzim aktiviteleri açısından incelenmiş, izole edilen bileşiklerden bir flavon glikoziti olan apigenin-7-O-ramnoziti en yüksek ve seçici AChE inhibitör aktivite göstermiştir (40).

Şenol ve ark. tarafından 28 tanesi Türkiye'ye endemik olmak üzere 55 farklı *Salvia* türünün diklorometan, etil asetat ve metanol ekstraktları hazırlanmış, 25, 50 ve 100 µg/mL dozlarda asetilkolinesteraz inhibitör etki potansiyeli Ellman yöntemiyle spektrofotometrik olarak araştırılmıştır. Hazırlanan 165 ekstre arasında yalnızca *S. fruticosa* diklorometan ekstresinin 100 µg/mL dozda % 51.07 inhibisyon gösterdiği belirlenmiştir (8).

Orhan ve ark. Türkiye'de yetişen 14 farklı *Salvia* türü ile petrol eteri, kloroform, etil asetat ve metanol kullanarak 56 farklı ekstre hazırlamış ve bu ekstraktların *in vitro* antikolinesteraz ve antioksidan aktivitelerini incelemiştir. Ekstrelerin antikolinesteraz etkisi Ellman metodu ile hem asetilkolinesteraz (AChE) hem de bütirilkolinesteraza karşı (BChE) 0.2 ve 1 mg/mL dozlarda test edilmiştir. Ekstrelerin çoğu AChE'ye karşı 0.2 mg/mL dozda herhangi bir etkinlik göstermezken; kloroform ekstraktları BChE'ye karşı % 47.7 ila %74.7 oranında belirgin bir inhibisyona sebep olmuştur. Bir mg/mL dozda en yüksek AChE inhibitör aktivite *S. albimaculata* petrol eteri ekstresinde (%89.4) ve *S. cyanescens* kloroform ekstresinde (% 80.2) gözlenmiştir. *S. frigida* ve *S. migrostegia* etil asetat ekstresi, *S. candidissima* ssp. *occidentalis* ve *S. ceratophylla* kloroform ekstresi ile *S. cyanescens* petrol eteri ekstresinin BChE'yi güçlü bir şekilde inhibe ettiği bulunmuştur (sırasıyla %92.2, %89.6, %91.1, %91.3 ve % 91.8) (88).

2.3.3 Antimikrobiyal Aktivite

S. officinalis, *S. sclarea*, *S. lavandulifolia* ve *S. triloba* bitkilerinin uçucu yağlarının antimikrobiyal aktiviteleri 10 mikrogram dozda disk difüzyon yöntemi ve minimum inhibisyon konsantrasyon (MIC) yöntemi ile test edilmiştir. En düşük MIC değeri 2.31 mg/mL olup *S. lavandulifolia* uçucu yağı ile *Staphylococcus aureus*' a karşı, en yüksek MIC değeri 9.25 mg/mL olup aynı uçucu yağ ile *Shigella flexneri*' a karşı elde edilmiştir. Böylece bu bitkinin uçucu yağının gram-pozitif mikroorganizmalara karşı bakteriyostatik bir ajan olarak etkili olabileceği ortaya konulmuştur (42).

S. miltiorrhiza kültürünün saçak köklerinden hazırlanan ham etanol ekstresinden izole edilen ve tanımlanan dört diterpenoit tanşinon (tanşinon IIA, tanşinon I, kriptotanşinon, dihidrotanşinon I) ve üç tane fenolik asit (rozmarinik asit, kafeik asit ve danşensu) bileşiğinin, özellikle bitki patojenleri üzerinde, geniş bir antimikrobiyal aktivite spektrumuna sahip olduğu belirtilmiştir. Dört tanşinon türevi arasında kriptotanşinon ve dihidrotanşinon I bileşiklerinin en yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir (90).

S. palaestina uçucu yağı ile disk difüzyon yöntemi kullanılarak yapılan bir antimikrobiyal aktivite çalışmasında 5 µL uçucu yağ *Staphylococcus aureus*'a karşı gentamisinden daha etkili, *E. coli*' ye karşı ise gentamisin ile yaklaşık aynı düzeyde etkili bulunmuştur (89).

S. officinalis' in sulu ekstresi (infüzyon ya da dekoksiyonla hazırlanan) ve metanol/su (80:20, v/v) ekstresi fenolik bileşikler ile antioksidan ve antifungal aktivitesi açısından değerlendirilmiş dekoksiyonun en fazla, infüzyonun ise en az fenolik içeriğe sahip ekstraler olduğu belirlenmiştir. Dekoksiyon ve metanol/su (80:20, v/v) ekstralarının fenolik içerikleriyle ilişkili olarak en belirgin antioksidan ve antifungal aktiviteye sahip ekstraler olduğu tespit edilmiştir (91).

2.3.4 Sitotoksik Aktivite

Tanşinon II A, *Salvia miltiorrhiza* bitkisinde en çok bulunan tanşinon türevidir. Kanser hücre hatlarında proliferasyonu inhibe etme potansiyeli nedeniyle çeşitli çalışmaların odak noktası olmuştur. Tanşinonların HepG2 hücreleri üzerine *in vitro* sitotoksiteleri-

nin MTT metodu ile test edildiği bir çalışmada bütün tanşinonların doza bağımlı olarak hücre canlılığını azalttığı belirlenmiştir (92).

Manool *S. officinalis*' den izole edilen bir diterpendir. Bu bileşiğin sitotoksik aktivitesi ve seçiciliği B16F10 (murin melanoma), MCF-7 (insan meme adenokarsinoması), HeLa (insan servikal adenokarsinoması), HepG2 ((insan hepatoselüler karsinoma) ile MO59J, U343 ve U251 (insan glioblastoma) kanser hücre hatlarında XTT kolorimetrik yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Manool HeLa ($IC_{50} = 6.7 \pm 1.1 \mu\text{g/mL}$) ve U343 ($IC_{50} = 6.7 \pm 1.2 \mu\text{g/mL}$) hücrelerine karşı yüksek sitotoksik aktivite göstermiştir (93).

2.3.5 Antienflamatuar Aktivite

Deneysel çalışmalar tanşinon bileşiğinin lökosit kemotaksisini inhibe edebileceğini ve bu nedenle, akut ve subakut enflamasyon ile ilgili terapötik bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. *İn vitro* ve *in vivo* çalışmalar tanşinonun antienlamatuvar mekanizmasının, enflamatuvar hücre sitokinlerinin üretiminin ve araşidonik asit metabolizmasının inhibisyonu ile ilgili olabileceğini göstermiştir (43).

S. stenophylla uçucu yağının, enflamasyon sürecinde önemli olan 5-lipoksijenaz (5-LOX) ve sikloksijenaz-2 (COX-2) enzimlerini inhibe ettiği deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. *S. runcinata*'nın uçucu yağının ise 5-LOX' a karşı yüksek, COX-2' e karşı ise daha az inhibitör etki gösterdiği ifade edilmektedir (33).

2.3.6 Nöroprotektif Aktivite

S. milltiorrhiza köklerinden izole edilen beş diterpenoit bileşiğin (kriptotanşinon, dihidrotanşinon I, tanşinon I, tanşinon II A ve tanşinon II B) iskemik hasara karşı nöroprotektif etkileri incelenmiştir. Test edilen tüm bileşikler hipokampal CA1 bölgesinde geçici iskemik hasara karşı potansiyel nöroprotektif etki göstermiştir. Bunlar arasında, özellikle CA1 piramidal nöronların, tanşinon I ve kriptotanşinon tarafından geçici iskemik hasardan iyi bir şekilde koruduğu belirlenmiştir (94).

2.3.7 Antiviral Aktivite

S. miltiorrhiza bitkisinin suda çözünebilen ekstreleri *in vitro* olarak HIV-1 integraza, *in vivo* olarak da viral replikasyona, karşı güçlü bir etki göstermiştir. *S. miltiorrhiza* bitkisinden izole edilen bileşikler güçlü anti-HIV aktivitesine sahiptir. HIV-1 integraz inhibisyonunda IC₅₀ değeri litospermik asit için 0.83 mikromM ve litospermik asit B için 0.48 mikromM olarak bulunmuştur. Her iki inhibitör de H9 hücrelerinin akut HIV-1 enfeksiyonunu güçlü bir şekilde baskıladığı gözlenmiştir (litospermik asit IC₅₀: 2 mikromM, litospermik asit B IC₅₀: 6,9 mikromM) (44).

2.4. OKSİDANLAR ve ANTİOKSİDANLAR

Serbest radikal bir veya daha fazla çiftlenmemiş elektron içeren atom ya da moleküllerdir (95). Serbest radikallerin bir türü olan reaktif oksijen türleri (ROT); hidrojen peroksit (H₂O₂), lipid peroksit (LOOH), singlet oksijen, hidroksil radikali ([•]OH), peroksil radikali (ROO[•]) ve peroksinitrit ([•]OONO) gibi bir dizi oksidanları içermektedir (95). Oldukça reaktif olan bu moleküller; hücre zarındaki çoklu doymamış yağ asitleri, DNA’ da bulunan nükleotitler ve proteinlerin yapısındaki kritik sülfidril bağları ile reaksiyona girerek doku hasarına yol açabilir (96). Canlı sistemlerde serbest radikaller normal endojen metabolik reaksiyonlar sonucu (vücutta oksidasyon proseslerinden sorumlu olan aerobik solunum, uyarılmış polimorfonükleer lökositler ve makrofajlar ve peroksizomlar aracılığıyla) ya da ekzojen faktörler (radyasyon, çeşitli ilaçlar, zehirli kimyasallar gibi) aracılığıyla meydana gelebilirler (96, 97). Serbest radikallerin çiftlenmemiş elektronları, kararlı hale geçebilmek için hücre içinde diğer moleküller ile hızla reaksiyona girip onların yapısını bozacak şekilde zincirleme reaksiyonları başlatırlar (98).

Antioksidanlar ise serbest radikallere uygun elektronlar sağlayarak kararlı hale geçmelerini sağlayan ve böylece oksidasyonu ya da oksidasyon sürecindeki zincir reaksiyonların ilerlemesini yavaşlatan ya da inhibe edebilen moleküllerdir (99).

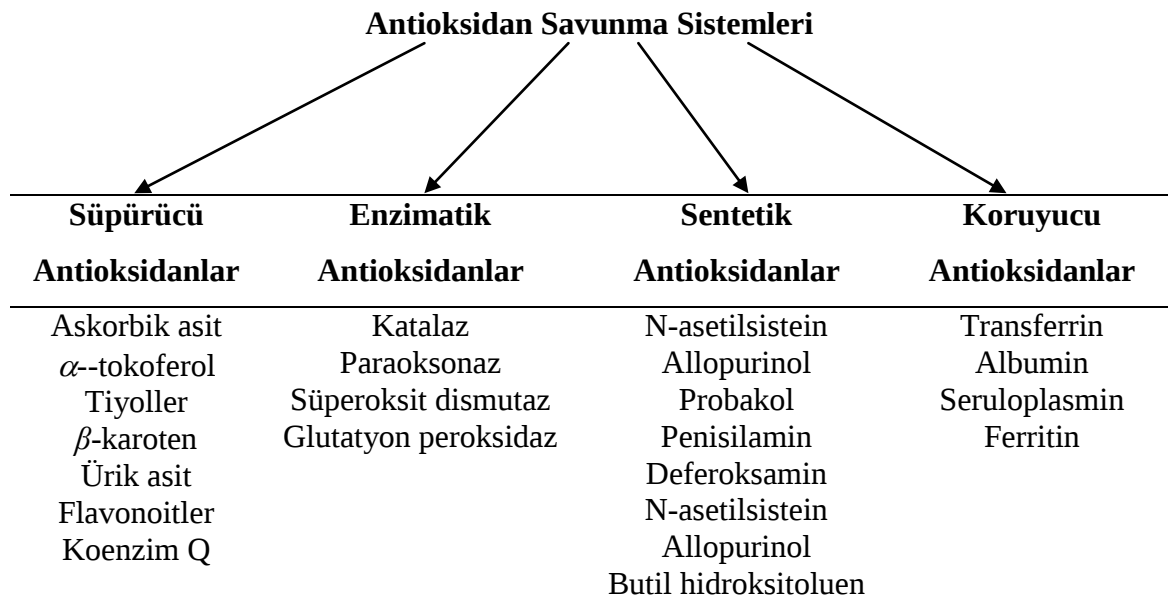
Serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma sistemleri arasında kritik bir denge vardır (96). Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki bu dengenin oksidanlar lehinde bozulması oksidatif stres olarak adlandırılmaktadır ve bu durum doku hasarı ile sonuçlanmaktadır (100). ROT’ ların karbonhidrat, DNA, lipid ve proteinlerde oksidatif

değişikliklere neden olabildikleri ve bu tür değişikliklerin, sırasıyla, mutasyona, mitokondriyal bozulmalara, membran bozulmasına, enzim inaktivasyonuna, hücre hasarına ve doku tahribatına yol açabildikleri belirtilmektedir (62). Buna bağlı olarak da; yaşlanma, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, böbrek ve karaciğer hastalıkları, nörolojik hastalıklar, diyabet, katarakt ve romatoid artrit de dahil olmak üzere çok sayıda hastalıkla ilişkilendirildikleri bildirilmektedir (62, 66, 67).

Bu nedenle antioksidanlar; serbest radikallerin yan etkileri engelleyebilme yetenekleriyle hücre ve dokuların yapısal bütünlüğünün korunması ve fonksiyonlarının devamlılığının sağlanmasında oldukça önemli bir yere sahiptir (96).

2.4.1. Antioksidan Savunma Mekanizmaları

ROT'ların oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta çeşitli 'antioksidan savunma sistemler' in bulunduğu bildirilmiştir (101). Antioksidan savunma sistemleri Şekil 2.2.' de özetlenmiştir.



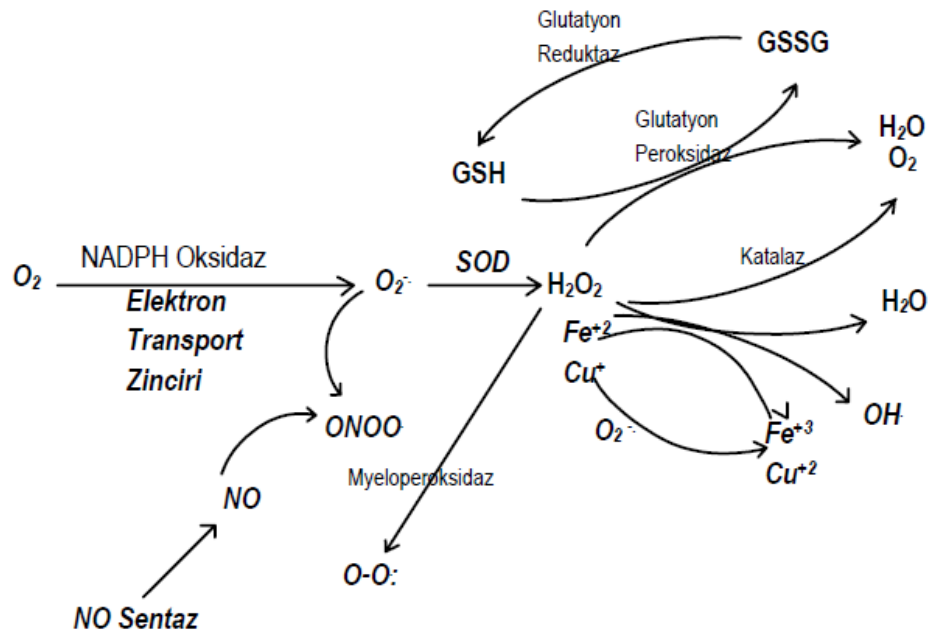
Şekil 2.2. Antioksidan Savunma Sistemleri (101)

Antioksidanlar başlıca şu yollarla oksidanları etkisiz hale getirmektedirler;

1. *Süpürme etkisi (Scavenging)*: Oksidanları daha zayıf yeni bir moleküle dönüştürerek etkisizleştirir. Antioksidan enzimler ve mikromoleküller bu yolla etki eder.
2. *Söndürme etkisi (Quenching)*: Oksidanlara bir hidrojen aktararak inaktive etmesine denir. Vitaminler, flavonoidler, timetazidin ve mannitol bu şekilde etki eder.
3. *Zincir reaksiyonlarını kırma etkisi (Chain Breaking)*: Hemoglobin, serüloplazmin ve ağır mineraller oksidanları kendilerine bağlar ve inaktive eder.
4. *Onarma etkisi (Repair)*: Oksidatif hasar görmüş biyomolekülü onarırlar.
5. *Hücre sel kinaz kayıplarını önleme*: Oksidasyon reaksiyonlarını durdururlar.
6. *Enzimatik etki*: SOD gibi antioksidan enzimler ile enzimatik olmayan antioksidanların sentezini arttırarak etkilerini gösterirler (99).

Antioksidan savunma sistemleri enzimatik ve enzimatik olmayanlar şeklinde sınıflandırılabilir.

Antioksidan enzim sistemi bakır ve çinko ihtiva eden süperoksit dismutaz (Cu, ZnSOD), mangan içeren süperoksit dismutaz (MnSOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR) ve glukoz 6-fosfat dehidrogenaz (G6PD)' dan oluşmaktadır. Bu enzimler; normal metabolizma sırasında ya da oksidatif olaylardan sonra meydana gelen toksik oksijen radikallerine karşı koruma sağlamaktadırlar (Şekil 2.3.) (95).



Şekil 2.3. Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu (102)

Enzimatik olmayan antioksidanlar ise; α -tokoferol, askorbik asit, ubikinol ve β -karoten gibi birçok küçük molekül ağırlıklı organik bileşiği kapsamaktadır (Tablo 2.7) (103).

Tablo 2.7. Vitamin antioksidanlar (64)

Vitamin antioksidanlar	
Antioksidan	Reaksiyonu
Vitamin E (α-tokoferol)	Süperoksit, hidroksil radikallerini indirger. Membran lipidlerinde çözünerek peroksidasyon zincirini kırar.
B-karoten	Serbest radikal türlerini toplar.
Vitamin C (askorbik asit)	Hidroksil radikal gidericidir ve tokoferolü indirger. Kollagen sentezinde lizin ve prolinin hidroksilasyonu için gereklidir.
Koenzim Q (ubikinon)	Mitokondriyal enerji metabolizmasında görev alan ve bütün canlılarda çeşitli oranlarda bulunan vitamin benzeri bir antioksidandır. B3 vitamini ile DNA onarımında rol almaktadır. Vücut tarafından sentezlendiği gibi dışarıdan besinlerle de alınabilir.

2.4.2 Doğal antioksidanların önemi

BHT (bütillenmiş hidroksi toluen), BHA (bütillenmiş hidroksi anisol) ve TBHQ (tersiyer bütıl hidrokinon) gibi sentetik antioksidanlar genellikle yağ ve yağlı gıdaların oksidatif bozulmasını önlemek için kullanılmaktadır (10). Ancak günümüzde olası

toksisiteleri kullanımlarını sınırlamaktadır (89). Doğal antioksidanlar sentetiklerle kıyaslandığında, büyük avantajlara sahiptir (9). Doğal antioksidanlar arasında enzimler (superoksit dismutaz-SOD, katalaz-CAT, glutathion peroksidaz-GP, glutathion redüktaz, sitokrom-C-oksidad, hidroksiperoksidaz), makromoleküller (seruloplazmin, transferrin, ferritin, myoglobin, haptoglobilin) ve mikromoleküller (β -karoten, A-vitamini, C-vitamini, E-vitamini, tokoferoller, tiol içerenler, glutathion (GSH), N-asetil sistein, metionin, kaptopril, ubiguinon) sayılabilir (45).

Günümüzde serbest radikalleri temizleme yetenekleri (yani antioksidan güçleri) nedeniyle doğal kaynaklı besinler, tıbbi bitkiler ve fitokimyasal bileşiklere büyük ilgi duyulmaktadır (104, 105). Çeşitli fitokimyasal bileşiklerin, özellikle polifenollerin (flavonoitler, fenil propanoitler, fenolik asitler, tanenler vb.), bitkilerin sahip olduğu serbest radikal süpürücü etki ve antioksidan aktivitesinden sorumlu olduğu bilinmektedir. Genel olarak polifenoller; hidrojen vericisi olarak reaksiyona giren ve bu şekilde serbest radikalleri nötralize eden bir veya daha fazla fenolik gruptan oluşan benzer bir kimyasal yapı taşırlar Bu nedenle doğal antioksidanlara talep oldukça fazladır (89). Bazı ülkelerde *Salvia* türlerinin uçucu yağları dejeneratif hastalıklarla ilişkili olan serbest radikalleri süpürücü etkileri nedeniyle antioksidan olarak kullanılmaktadır (89). Ayrıca, çeşitli çalışmalar *Salvia* cinsinin değerli bir güçlü antioksidan kaynağı olduğunu göstermiştir. Antioksidan özellikleri rozmarinik asit ve karnosik asit varlığı ile ilişkili bulunmuştur (4).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. FİTOKİMYASAL ÇALIŞMALAR

3.1.1. Bitkisel Materyal

Çalışmalarımızda, *Salvia huberi* Hedge bitkisinin gölgede kurutulmuş çiçekli toprak üstü kısımları kullanılmıştır. Bitki, 1-5 Temmuz 2013 tarihinde Erzurum; Tortum, Balıklı köyü üzeri, Mezra civarı, 1540 m yükseklikteki akıntılı-taşlı yamaçlardan toplanmıştır. Bitkinin teşhisi Yrd. Doç. Dr. Mehmet Paksoy tarafından yapılmıştır. Bitki örneği, Elazığ Fırat Üniversitesi Herbaryumun'da (PAKSOY 1478) saklanmaktadır.

3.1.2. Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

Kimyasal Katı Maddeler: Vanilin (Merck).

Çözücüler: Petrol eteri, etilasetat, *n*-butanol, kloroform, metanol, asetonitril, sülfürik asit (Merck, Carlo Erba).

Adsorbanlar: Kromatografik çalışmalarda kullanılan adsorbanlar Tablo 3.1'de verilmiştir.

Revelatör (Belirteç): Vanilin / H₂SO₄ (Vanilin'in derişik sülfürik asit içindeki % 1'lik çözeltisi). Reaktif püskürtüldükten sonra plak, 110°C'de birkaç dakika ısıtılır.

Çözücü Sistemleri: Kromatografik çalışmalarda kullanılan çözücü sistemleri Tablo 3.2'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Kromatografik çalışmalarda kullanılan adsorbanlar

Yöntem	Adsorban
İTK	Normal faz silika jel (Hazır alüminyum plak, Kieselgel 60 F ₂₅₄ 0,2 mm, Merck 5554)
KK	Normal faz silika jel (Kieselgel 60, 0,063-0,2 mm, Merck 7734) (Sephadex LH-20, Fluka) Poliamit
Prep. OBSK	Normal faz silika jel (LiChroprep RP-18, 40-63 µm, Merck) Ters faz silika el
YBSK	Ters faz silika jel (Teknokroma C18, 25cm x 0,46; partikül çapı 5µm)

Tablo 3.2. Kromatografik çalışmalarda kullanılan çözücü sistemleri

Çözücü Sistemi	Kromatografik Yöntem
CHCl ₃ - MeOH- H ₂ O (90 : 10 : 1)	İTK, Prep. OBSK (SK)
CHCl ₃ - MeOH- H ₂ O (80 : 20 : 2)	İTK, Prep. OBSK (SK), SK
CHCl ₃ - MeOH- H ₂ O (70: 30: 3)	İTK, SK
CHCl ₃ - MeOH- H ₂ O (61 : 32 : 7)	Prep. OBSK, İTK, SK
CHCl ₃ - MeOH- H ₂ O (80 : 20)	SK
EtOAc- MeOH- H ₂ O (100:17:13)	İTK
H ₂ O:ACN	Prep. OBSK (RP)
MeOH- H ₂ O- CH ₃ COOH (10:88:2)	YBSK
MeOH- H ₂ O- CH ₃ COOH (90:8:2)	YBSK
MeOH	YBSK, SFK, PA
MeOH- H ₂ O (75: 25)	PA
(50: 50)	
(25: 75)	

İTK: Normal faz silika jel ince tabaka kromatografisi, **Prep. OBSK:** Preparatif orta basınçlı sıvı kromatografisi, **SK:** Silika jel kolon kromatografisi, **SFK:** Sephadex LH-20 kolon kromatografisi, **RP:** Ters faz kolon kromatografisi, **PA:** Poliamit kolon kromatografisi

Cihazlar:

IR Spektrofotometresi:	Perkin Elmer 400 FT-IR/FT-FIR Spectrometer Spotlight 400 İmaging System
UV Spektrofotometresi:	Shimadzu UV-1800
NMR Spektrometresi:	Bruker 400
Liyofilizatör:	Labconco Freeze
Rotavapor:	Büchi
UV Lambası:	Camag (Tip: 29000)
Kromatografi Tankı:	Camag (cam küvet, 22 x 23 x 8 cm)
Orta Basıncılı Sıvı	Büchi C-620
Kromatografisi Cihazı:	
Ultrasonik Banyo:	Wiseclean WUC- DOGH/DIOH/D22H
Etüv:	Memmert Expertsin Thermostatics
Vorteks karıştırıcı:	Velp scientifica
pH metre:	Inolab pH 720 WTW
Yüksek Basıncılı Sıvı	
Kromatografisi Cihazı:	Agilent Teknologies 1200 Series
Mikroplaka okuyucu:	Bioteck Synergy HT

3.1.3. Kromatografik Yöntemler

İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)

Kolon kromatografisi çalışmalarında toplanan fraksiyonların izlenmesinde ve bileşiklerin şahit maddeler ile karşılaştırılmasında, normal faz silika jel kaplı hazır alüminyum plaklar kullanılmıştır.

Numune Tatbiki: Numuneler bir kapiler cam yardımıyla, plağın alt ucunun 1 cm yukarısından ve 0.6 cm aralıklarla tatbik edilmiştir. Kromatografi tankına konulan plaklar 7-10 cm mesafe boyunca sürüklenmiştir.

Lekelerin Belirlenmesi: UV lambası ile 254 ve 366 nm'de; Vanilin'in derişik sülfürik asit içindeki % 1'lik çözeltisi püskürtüldükten sonra 105-110 °C'de birkaç dakika ısıtılması ile belirlenmiştir.

Açık Kolon Kromatografisi

Çalışmalarımızda ön fraksiyonlama için poliamit, saflaştırma için silika jel ve Sephadex LH-20 adsorbanlarının kullanıldığı açık kolon kromatografisi yönteminden yararlanılmıştır. Fraksiyonlar ön fraksiyonlamada 250'şer mL, saflaştırılma

aşamalarında ise 5-10 mL toplanmış ve kontrolleri İTK ile yapılmıştır. Aynı Rf değerine sahip olan ve belirteç ile muamele sonucunda benzer görünen fraksiyonlar bir araya toplanmıştır.

Kolonun Hazırlanması

Poliamit Kolon Kromatografisi (Poliamit KK): Gerekli miktar poliamit yeterli miktarda distile su ile süspande edilip; manyetik bir karıştırıcıda belli bir süre bekletilerek şişmesi sağlanmıştır. Süspande hale gelen karışım, alt ucuna pamuk yerleştirilmiş cam kolona aktarılmıştır. Kolondan bir miktar daha distile su geçirilerek poliamitin yerleşmesi sağlanmıştır.

Normal faz silika jel kolon kromatografisi (SK): İstenilen miktarda tartılan silika jel yeterli miktarda çözücü sistemi ile süspansiyon haline getirilmiştir ve karışım alt ucuna pamuk yerleştirilmiş olan cam kolona aktarılmıştır. Kolondan yeterli miktarda çözücü sistemi geçirilerek adsorbanın yerleşmesi sağlanmıştır. Adsorban üzerinde 2 - 3 mm çözücü kalıncaya kadar beklenmiş ve çözücü sisteminde çözölmüş olan numune kolona tatbik edilmiştir.

Sephadex LH-20 kolon kromatografisi (SFK): İstenilen miktarda tartılan Sephadex LH-20, yeterli miktarda metanol ile karıştırılmıştır. Karışım, alt ucuna pamuk yerleştirilmiş olan cam kolona doldurulmuş ve adsorban tamamen yerleşinceye kadar kolondan metanol geçirilmiştir. Daha sonra bu kolondan jelin üzerinde 1-2 mm çözücü kalınca metanolde çözölen numune kolona tatbik edilmiştir.

Kolon Kromatografisi İçin Numune Tatbiki

Numune yeterli miktarda çözücü/çözücü sistemi içinde tamamı çözöldükten sonra, bir pastör pipeti yardımı ile kolona tatbik edilmiştir. Kolon musluğu açılarak numune adsorbana emdirilmiştir. Kolonun üzerine, adsorban yüzeyinin bozulmasını engellemek için pamuk yerleştirilmiş ve kolona yeterli miktarda çözücü sistemi eklenerek elüsyona başlanmıştır.

Orta Basıncılı Sıvı Kromatografisi (OBSK)

Normal faz silika jel kolon kromatografisi (SK): Normal faz silika jel ile yapılan OBSK’ da Büchi marka 120 g silika jel hazır kolon kullanılmıştır. Kolon, yeterli miktarda elüsyona başlanacak çözücü sistemi geçirilerek şartlandırılmıştır (CHCl_3 - MeOH- H_2O , 90:10:1). Sonra diğer çözücü sistemi geçirilerek elüsyona devam edilmiştir (CHCl_3 - MeOH- H_2O , 80:20:2). En son olarak da (CHCl_3 - MeOH- H_2O , 61:32:7) çözücü sistemi geçirilerek elüsyona son verilmiştir. Numune, 1 - 2 mL çözücü sistemi içinde çözülerek bir enjektör yardımıyla kolona enjekte edilmiştir.

Normal Faz Orta Basıncılı Sıvı Kromatografisi (OBSK) Şartları

Adsorban	: Silikajel
Kolon	: Büchi Sepacore® 120g SiO_2 Kartuş (11057606)
Peristaltik Pompa	: Büchi C-601
Çözücü Sistemi	: CHCl_3 –MeOH – H_2O (90:10:1, 80:20:2, 61:32:7)
Akış Hızı	: 40 mL/dak
Basınç	: 4-5 bar
Fraksiyon Hacmi	: 20 mL
Fraksiyon Toplayıcı	: Büchi C-660

Ters faz silika jel kolon kromatografisi (RP): Yeterli miktarda adsorban kuru sistemle kolona doldurularak basınç altında ve bir vibratör yardımıyla sıkıştırılmıştır. Kolon, önce yeterli miktarda su, sonra da elüsyona başlanacak solvan sistemi geçirilerek şartlandırılmıştır. Numune, 1-2 mL solvan sistemi içinde çözülerek bir enjektör yardımıyla kolona enjekte edilmiştir.

Ters Faz Orta Basıncılı Sıvı Kromatografisi (OBSK) Şartları

Adsorban	: LiChroprep C ₁₈ (40 - 63 µm, Merck)
Kolon	: Büchi, 2.6 x 46 cm
Peristaltik Pompa	: Büchi C-601
Çözücü Sistemi	: ACN - H ₂ O (% 0 – 100 ACN)
Akış Hızı	: 10 mL/dak
Basınç	: 3-4 bar
Fraksiyon Hacmi	: 10 mL
Fraksiyon Toplayıcı	: Büchi C-660

Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (YBSK) Analizi

Cihaz	: Agilent 1100 sıvı kromatografisi sistemi
Dedektör	: PDA dedektör (200-500 nm arası)
Kolon	: Teknokroma C ₁₈ analitik kolon (250 x 4.6 mm, 5 µm partikül çapı)
Akış hızı	: 1 mL/dak
Hareketli faz	: A) metanol/ su/ asetik asit (10:88:2, h/h/h) B) metanol/ su/ asetik asit (90:8:2, h/h/h) C) metanol

Tablo 3.3. YBSK gradient akış tablosu

zaman (dak)	hareketli faz A (%)	hareketli faz B (%)	hareketli faz C (%)
0	85	15	0
15	70	30	0
18	60	40	0
30	60	40	0
35	100	0	0
37	85	0	15
48	70	0	30
50	85	15	0

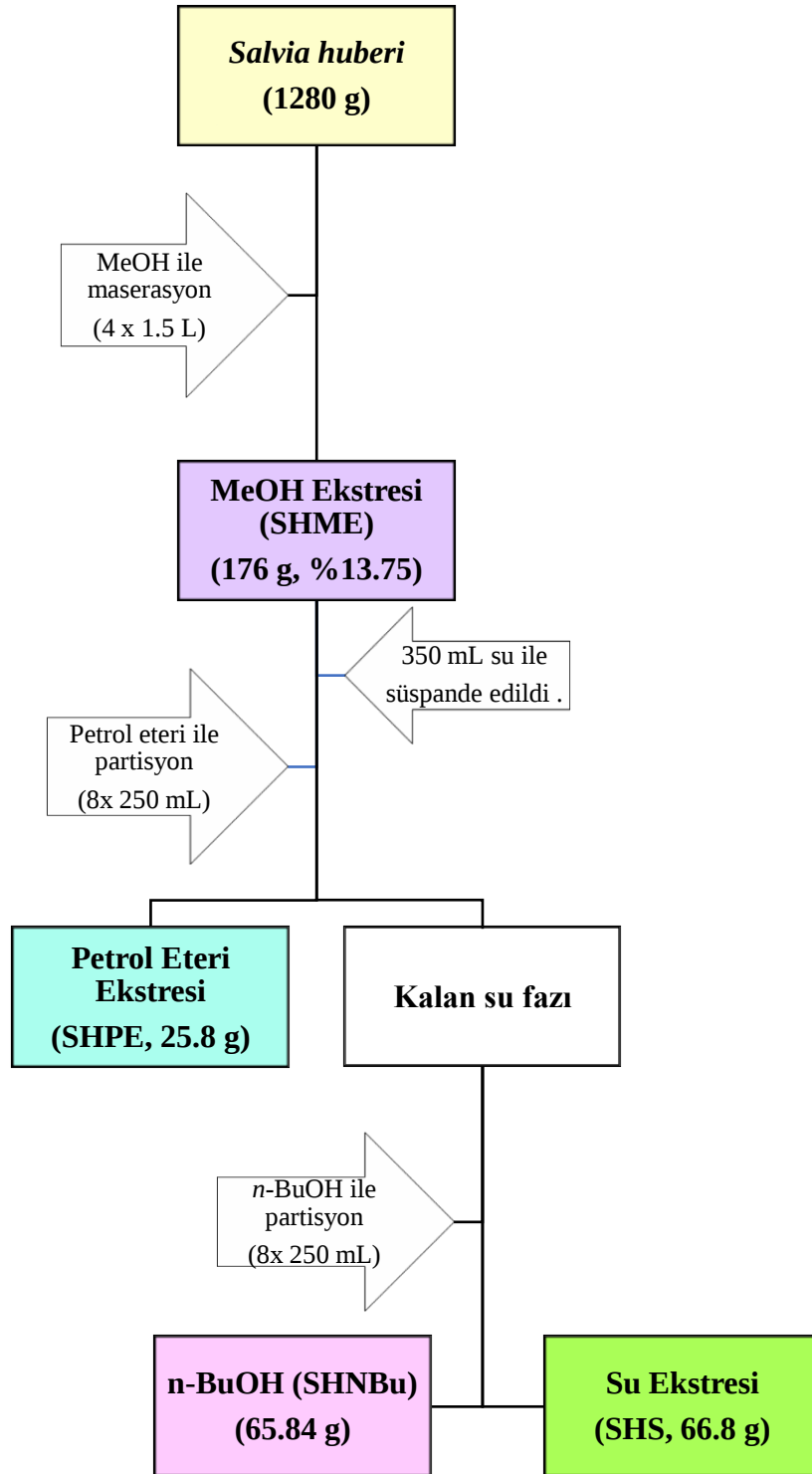
Metanol ve *n*-butanol ekstresi ile bileşiklerin izole edildiği ana fraksiyonlar olan FR.1 ve FR.4 sırasıyla 10 mg/mL konsantrasyonda, izole edilen bileşikler ise 1 mg/mL konsantrasyonda hazırlanmış ve YBSK’ da üçer kez enjekte edilmiştir. Üç analizin ortalaması alınmıştır. İzole edilen bileşikler, ekstrelerde ve ilgili fraksiyonlarda tutunma zamanları ve UV spektrumları karşılaştırılarak tanımlanmıştır ve bu bileşiklerin bitkideki miktarları Tablo 3.4’te belirtilen kalibrasyon denklemi kullanılarak hesaplanmıştır.

Tablo 3.4. Standartlara ait kalibrasyon denklemleri ve korelasyon katsayıları

Madde	Kalibrasyon Denklemi ($y=ax + b$)	Korelasyon Katsayısı (r^2)
Rozmarinik asit	$y = 22619x + 181.38$	$R^2 = 0.9998$
Gallik asit	$y = 28759x + 375.94$	$R^2 = 0.9998$

3.1.4. Ekstraksiyon

Gölgede kurutulmuş, toz edilmiş *S. huberi* bitkisinin çiçekli toprak üstü kısımları (1280 g) metanol (4 x 1.5 L) ile oda sıcaklığında maserasyona bırakılarak ekstre edildikten sonra süzgeç kağıdından süzölmüştür. Birleştirilen süzüntülerin çözücüsü rotavaporda 38 °C’de düşük basınç altında uzaklaştırılmış ve böylece ham metanol ekstresi (176 g, % 13.75) elde edilmiştir. Ham metanol ekstresi 300 mL suda süspande edildikten sonra bir ayırma hunisine alınmış, sırasıyla petrol eteri (8x 250 mL) ve *n*-BuOH (8x 250 mL) ile ekstre edilmiştir. Rotavaporda, 38 °C’de ve düşük basınç altında çözücüsü kuruluğa kadar uzaklaştırılan ekstreler liyofilize edilmiştir (petrol eteri ekstresi: 25.79 g, *n*-BuOH ekstresi: 65.84 g, su ekstresi: 66.72 g). Ekstrelerin hazırlanışı Şekil 3.1’de şematik olarak özetlenmiştir.



Şekil 3.1. *S. huberi* bitkisinin partiyon (ekstraksiyon) şeması

3.1.5. İzolasyon Çalışmaları

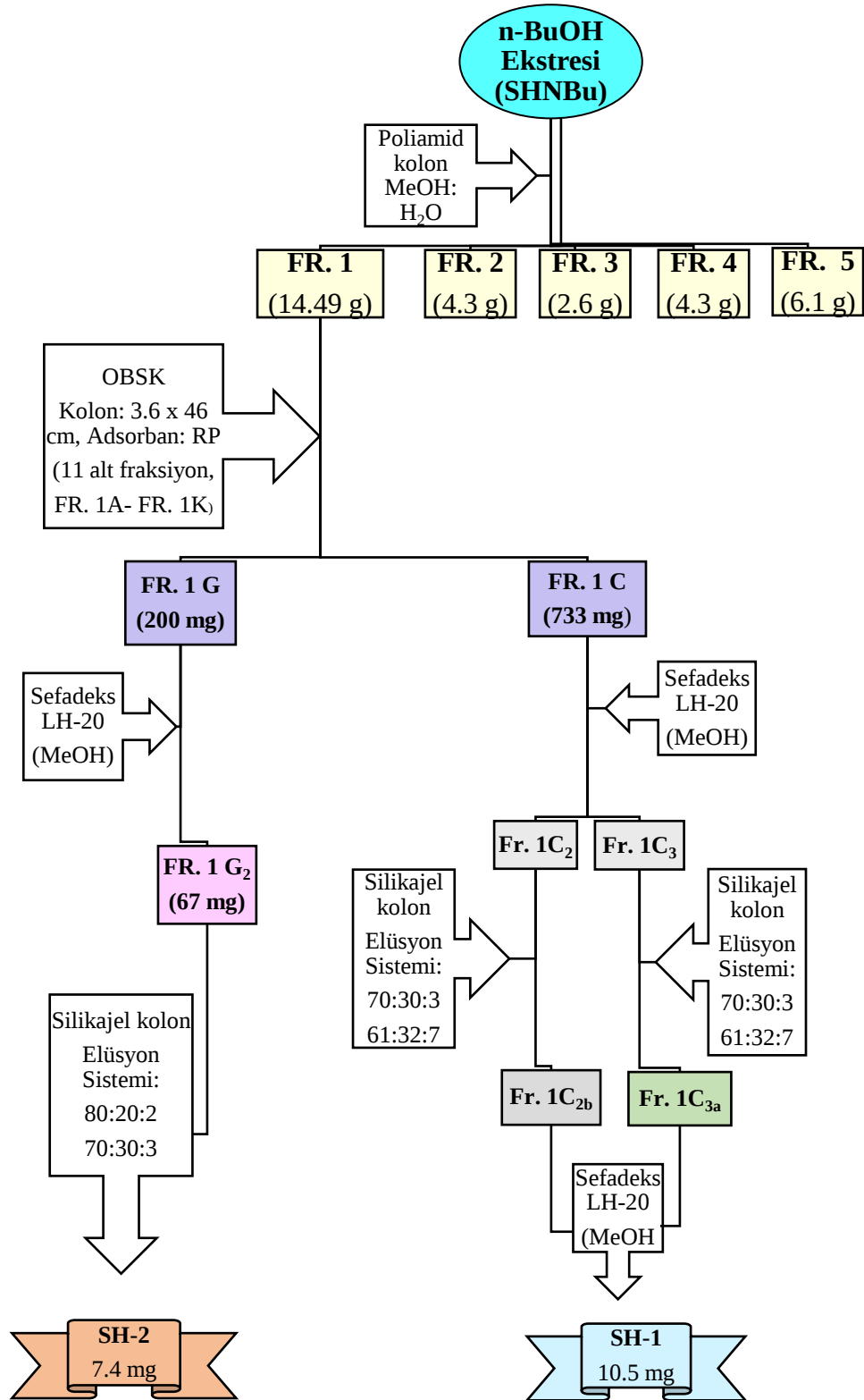
Bitkinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinin *n*-BuOH ile partisionlanmasıyla elde edilen *n*-BuOH (65.84 g) ekstresi, su ile hazırlanan poliamit kolona suda çözülerek tatbik edilmiştir. Elüsyon sistemi olarak farklı oralarda MeOH-H₂O (0:100, 25:75, 50:50, 75:25, 100:0) karışımları kullanılmış, 100' er ml toplanan fraksiyonlar İTK ile kontrol edilerek benzer fraksiyonlar birleştirilmiştir. Sonuç olarak elde edilen 5 ana fraksiyon (**FR.1:** 14.4 g, **FR.2:** 4.3 g, **FR.3:** 2.6 g, **FR.4:** 4.3 g, **FR.5:** 6.1 g) yoğunlaştırıldıktan sonra liyofilize edilmiştir. İzolasyon çalışmalarında bu fraksiyonlar kullanılmıştır. Yapılan izolasyon çalışmaları Şekil 3.2 ve Şekil 3.3'de özetlenmiştir.

3.1.5.1. Fraksiyon 1 Üzerinde Yapılan İzolasyon Çalışmaları

FR. 1 (9,8 g) suda çözülerek OBSK sistemine (kolon: 3,6 x 46 cm, adsorban: RP) tatbik edilmiştir. Elüsyon sistemi olarak ACN - H₂O (% 0 – 100 ACN; %0, %10, %20, %30, %40, %50, %100) kullanılmıştır. Fraksiyonların İTK ile kontrolleri sonucunda benzer fraksiyonlar birleştirilmiş ve 11 alt fraksiyon (**Fr. 1A- Fr. 1K**) elde edilmiştir.

FR. 1C (733 mg)'nın yarısı Sephadex LH-20 kolonuna tatbik edilmiş ve elüsyon sistemi olarak MeOH kullanılmıştır. Buradan elde edilen Fr.1C₂ (153 mg) ve Fr. 1C₃ ayrı ayrı, CHCl₃-MeOH-H₂O (70:30:3) ile şartlanan silikajel kolona tatbik edilmiş ve kolondan önce 70:30:3 (CHCl₃-MeOH-H₂O), sonra 61:32:7 (CHCl₃-MeOH-H₂O) solvan sistemleri geçirilmiştir. Fr. 1C₂ ile kurulan kolondan elde edilen Fr.1C_{2b} (17,9 mg) ve Fr. 1C₃ ile kurulan kolondan elde edilen Fr.1C_{3a} (32,5 mg), yapılan İTK sonucu birleştirilip Sephadex LH-20 kolonuna tatbik edilmiştir. Elüsyon MeOH ile yapılmıştır. Buradan elde edilen Fr. 22-24' ün İTK kontrolü sonucunda saf olduğu anlaşılmış ve fraksiyonlar birleştirilip yoğunlaştırılarak **SH-1** (10.5 mg) maddesi elde edilmiştir.

FR. 1G (200 mg) Sephadex LH-20 kolonuna tatbik edilmiş ve elüsyon sistemi olarak MeOH kullanılmıştır. Buradan elde edilen Fr.1G₂ (67 mg), CHCl₃-MeOH-H₂O (80:20:2) ile şartlanan silikajel kolona tatbik edilmiş ve kolondan önce 80:20:2 (CHCl₃-MeOH-H₂O), sonra 70:30:3 (CHCl₃-MeOH-H₂O) solvan sistemleri geçirilmiştir. Buradan elde edilen Fr. 21-25' in İTK kontrolü sonucunda saf olduğu anlaşılmış ve fraksiyonlar birleştirilip yoğunlaştırılarak **SH-2** (7.4 mg) maddesi elde edilmiştir.

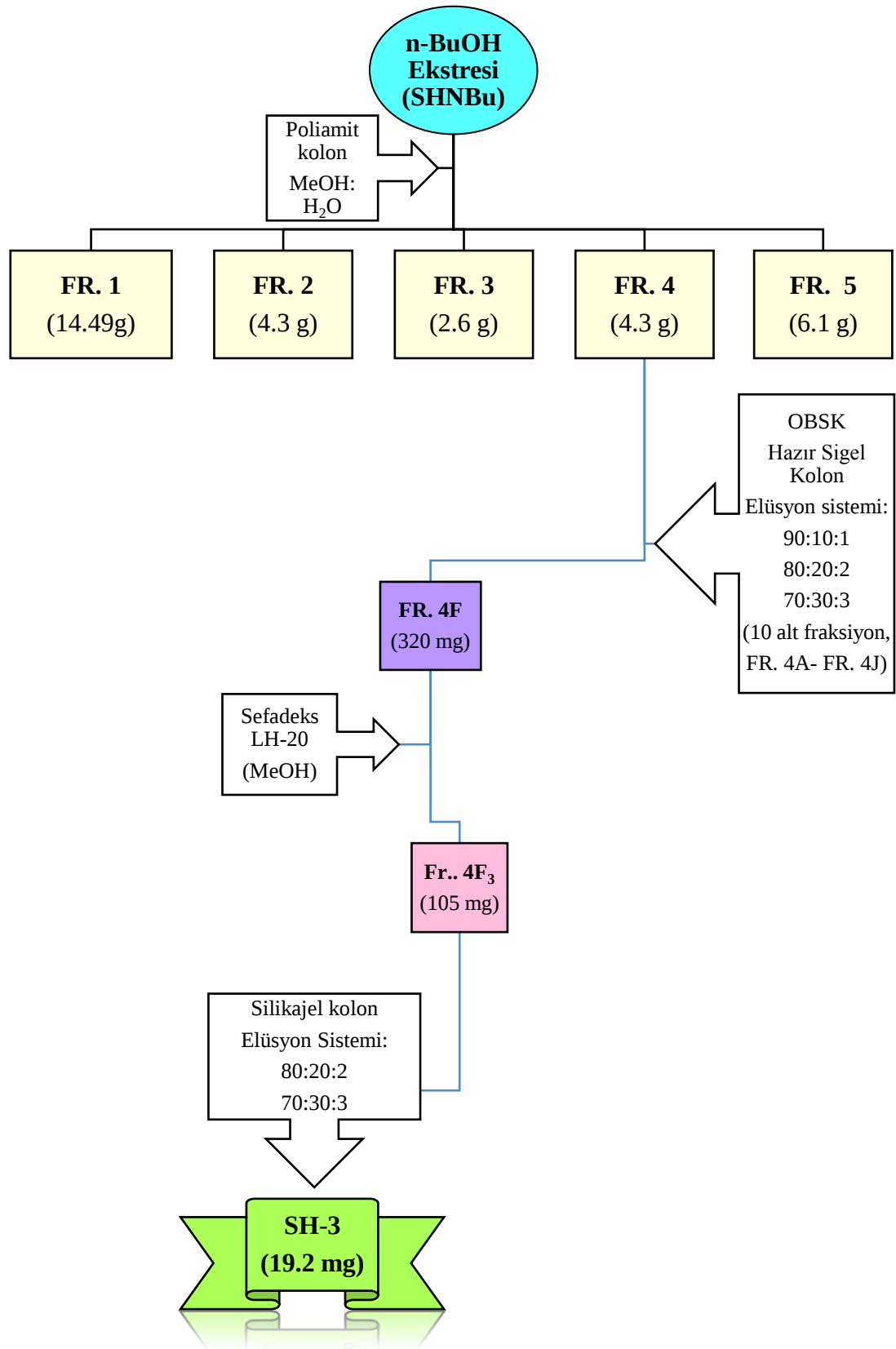


Şekil 3.2. *S. huberi* bitkisinden SH-1 ve SH-2 maddelerinin izolasyonu

3.1.5.2. Fraksiyon 4 Üzerinde Yapılan İzolasyon Çalışmaları

FR. 4 (3 g) çözüldükten sonra OBSK sisteminde $\text{CHCl}_3\text{-MeOH-H}_2\text{O}$ (90:10:1) ile şartlanmış hazır normal faz silika jel kolona (Büchi Sepacore® 120 g SiO_2 Kartuş-11057606) tatbik edilmiştir. Elüsyona $\text{CHCl}_3\text{-MeOH-H}_2\text{O}$ (90:10:1) ile başlanmış, $\text{CHCl}_3\text{-MeOH-H}_2\text{O}$ (80:20:2) ile devam edilmiş, $\text{CHCl}_3\text{-MeOH-H}_2\text{O}$ (31:32:7) ile son verilmiştir. Fraksiyonların İTK ile kontrolleri sonucunda benzer fraksiyonların birleştirilmesiyle 10 alt fraksiyon (**Fr. 4A- Fr. 4J**) elde edilmiştir.

FR. 4F (320 mg) Sephadex LH-20 kolonuna tatbik edilmiş ve MeOH ile elüsyon sistemi olarak kullanılmıştır. Buradan elde edilen Fr. 4F₃ (105 mg), $\text{CHCl}_3\text{-MeOH-H}_2\text{O}$ (80:20:2) ile şartlanan silikajel kolona tatbik edilmiş ve kolondan önce bu solvan sistemi, sonra 70:30:3 ($\text{CHCl}_3\text{-MeOH-H}_2\text{O}$) geçirilerek elüsyon tamamlanmıştır. Fr. 62-73' ün İTK ile kontrolü sonucunda **rozmarinik asit (SH-3, 19.2 mg)** bileşiğini saf olarak taşıdığı anlaşılmıştır.



Şekil 3.3. *S. huberi* bitkisinden SH-3 izolasyonu

3.2. ANTİOKSİDAN AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

3.2.1. 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) Radikalini Süpürücü Etki Tayini

Metanol ve *n*-butanol ekstraktları ile ana fraksiyonlar (FR1 ve FR4) ve bunlardan izole edilen saf bileşiklerin (SH-1, SH-2, SH-3) DPPH radikalini süpürücü etki tayini Gyamfi ve ark.'nın metoduna göre yapılmıştır (106). 1 mL 0.1 mM metanolde hazırlanan Tris-HCl tamponu (50 mM, pH 7.4), 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil çözeltisi (DPPH[•]) ile karıştırılmıştır. Kontrol olarak numune içermeyen reaktif karışımı, pozitif kontrol olarak ise BHA kullanılmıştır. Oda sıcaklığında ve karanlıkta 30 dakika inkübe edildikten sonra absorbanslar 517 nm'de okunmuştur. İnhibisyon yüzdesi aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır. IC₅₀ değerleri nonlineer regresyon eğrileri kullanılarak (Sigma Plot 2001 versiyon 7.0, SPSS Inc., Chicago IL) hesaplanmıştır. Analizler 3 paralel olarak tekrarlanmış ve ortalama değerler kullanılmıştır.

$$\% \text{ inhibisyon} = [(Abs_{\text{kontrol}} - Abs_{\text{örnek}}) / Abs_{\text{kontrol}}] \times 100$$

3.2.2. 2,2'-azino-bis (3- etilbenzotiazolin-6- sulfonik asit) (ABTS^{•+}) Radikalini Süpürücü Etki Tayini

Metanol ve *n*-butanol ekstraktları ile ana fraksiyonlar (FR1 ve FR4) ve bunlardan izole edilen saf bileşiklerin (SH-1, SH-2, SH-3) ABTS^{•+} radikalini süpürücü etkilerine de bakılmıştır (107). ABTS^{•+} radikali (7 mM) ABTS^{•+}'in sulu çözeltisi ile K₂S₂O₈ (2.45 mM, son konsantrasyon)'un karanlıkta 12-16 saat bekletilmesiyle meydana getirildikten sonra absorbansı oda sıcaklığında 734 nm'de 0.700 (± 0.030) olacak şekilde ayarlanmıştır. Bu şekilde hazırlanan radikal çözeltisi (990 µL) ile örnek çözeltileri (10 µL) karıştırılıp 734 nm'de 1 dakikalık aralıklarla 30 dakika süresince reaksiyon kinetiği ölçülmüştür. Konsantrasyona karşı ölçülen inhibisyon yüzdeleri Trolox'a eşdeğer olarak (TEAC) hesaplanmıştır. Deneyler üç paralel olarak tekrarlanmış, ortalama değerleri hesaplanmıştır.

3.2.3. β-karoten / linoleik asit Birlikte Oksidasyonunu İnhibe Edici Etki Tayini

Metanol ve *n*-butanol ekstraktları ile ana fraksiyonlar (FR1 ve FR4) ve bunlardan izole edilen saf bileşiklerin (RA, SH-1 ve 4) antioksidan aktivitesi β-karoten soldurma deneyine göre yapılmıştır (108),(109). Tween 20 (120 mg) ve linoleik asit (120 mg)

tartılıp kloroformla yıkanarak kuru cam bir balona alınmıştır. Üzerine 1.2 mL β -karoten (1mg/ mL kloroform içerisinde) eklenip karışımdaki kloroform rotavoporda uçurularak uzaklaştırılmıştır. 300 mL distile su eklenerek yavaşca karıştırılmıştır. Kontrol, standart ve örnekler konulmadan aynı prosedürle, kontrol ve örneklerin şahitleri ise aynı şekilde β -karotensiz olarak ayrıca hazırlanmıştır. Ekstreler, standartlar ve kontroller hazırlanan emülsiyonlarla beraber plate kuyucuklarına aktarılıp ve 470 nm’ de spektrofotometrede ölçümleri alınmıştır. Daha sonra platetteki bu örnekler otooksidasyon için 50 °C’ de 105 dakika cihazda bekletilmiş, her 15 dakikada bir ölçüm yapılarak solma derecesi izlenmiştir. Deneyler üç paralel olarak tekrarlanmış ve ortalama değerleri hesaplanmıştır.

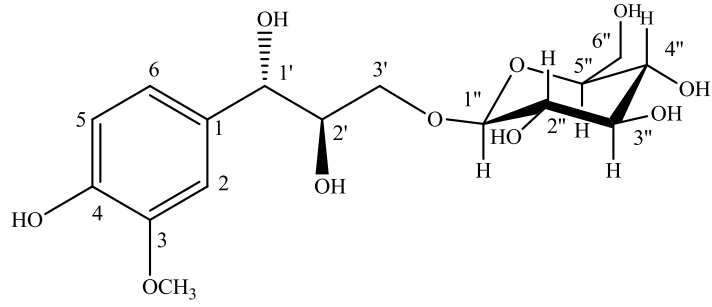
$$AA\% = [1 - (Abs^0_{\text{örnek}} - Abs^{105}_{\text{örnek}}) / (Abs^0_{\text{kontrol}} - Abs^{105}_{\text{kontrol}})] \times 100$$

4. BULGULAR

4.1. FİTOKİMYASAL ÇALIŞMALAR

4.1.1. Fenilpropanoitler

(1'S, 2'R) Guaiacil gliserol 3'-O-β-D-glukopiranozit (SH-1)



C₁₆H₂₄O₁₀ (Molekül ağırlığı: 376)

UV λmaks. (MeOH) nm	IR (cm ⁻¹)
227	3341
278	2945 (C-H)
	2836 (C-H)
	1518 (Fenil)
	1231
	1120
	971

HR-MS m/z	: 399 $[M+Na]^+$
1H -NMR Spektrumu (400 MHz, CD_3OD)	: Şekil 4.1.
	: Tablo 4.1.
^{13}C - NMR spektrumu (100 MHz, CD_3OD)	: Şekil 4.2.
	: Tablo 4.1.
DEPT-135 spektrumu (100MHz, CD_3OD)	: Şekil 4.3.
	: Tablo 4.1.
2D 1H - 1H -Homonükleer Korelasyonlu NMR Spektrumu (DQF-COSY)	: Şekil 4.4.
2D 1H - ^{13}C -Heteronükleer Korelasyonlu (yakın mesafe) NMR Spektrumu (HSQC)	: Şekil 4.5.
2D 1H - ^{13}C -Heteronükleer Korelasyonu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC)	: Şekil 4.6.

Amorf bir toz olarak elde edilen bileşiğin İTK analizinde UV_{254} ' te soluk mor floresan verirken UV_{366} 'da floresan vermediği, plağın Vanilin/ H_2SO_4 reaktifi ile muamele edilmesi sonucunda ise maddeye ait lekenin zamanla solan mor renk verdiği gözlenmiştir.

HR-MS spektrumunda m/z 399 $[M+Na]^+$ iyon piki ile 1H NMR spektrumu ve ^{13}C NMR spektrumu yardımıyla bileşiğin kapalı formülü $C_{16}H_{24}O_{10}$ olarak bulunmuştur.

1H NMR spektrumunda δ_H 7.01 (1H, s, H-2), 6.76 (1H, dd, $J=8.1/1.3$ Hz, H-5) ve 6.85 (1H, bd, $J=8.1$ Hz H-6)' te görülen sinyaller, aromatik halka varlığına işaret etmektedir. Bu protonların HSQC spektrumunda etkileştiği karbonlar sırasıyla δ_C 110.24 (C-2), 114,38 (C-5), 119,34 (C-6)' dır.

1H NMR spektrumunda δ_H 4.23 (1H, dd, $J=7.7/1.2$ Hz, H-1'')' te görülen anomerik proton sinyali yapının monoglikozidik olduğunu göstermiştir.

1H NMR spektrumunda oz ünitesine ait protonlara bakıldığında δ_H 4.23 (1H, dd, $J=7.7/1.2$ Hz, H-1'')' de görülen anomerik proton sinyaline ait kenetlenme sabitinin (J) 7.6 Hz olarak hesaplanması, uzun yapıya β bağlı olduğunu göstermiştir. DQF-COSY (Şekil 4.4.) ve HSQC spektrumlarına bakılarak δ_C 103.26(C-1''), 76.49 (C-2''), 76.70 (C-3''), 73.86 (C-4''), 74.54 (C-5''), 61.29 (C-6'') sinyallerinin oz karbonlarına ait sinyaller olduğu tespit edilmiştir. Ozun 6 numarasına ait protonların, anomerik protondan sonra

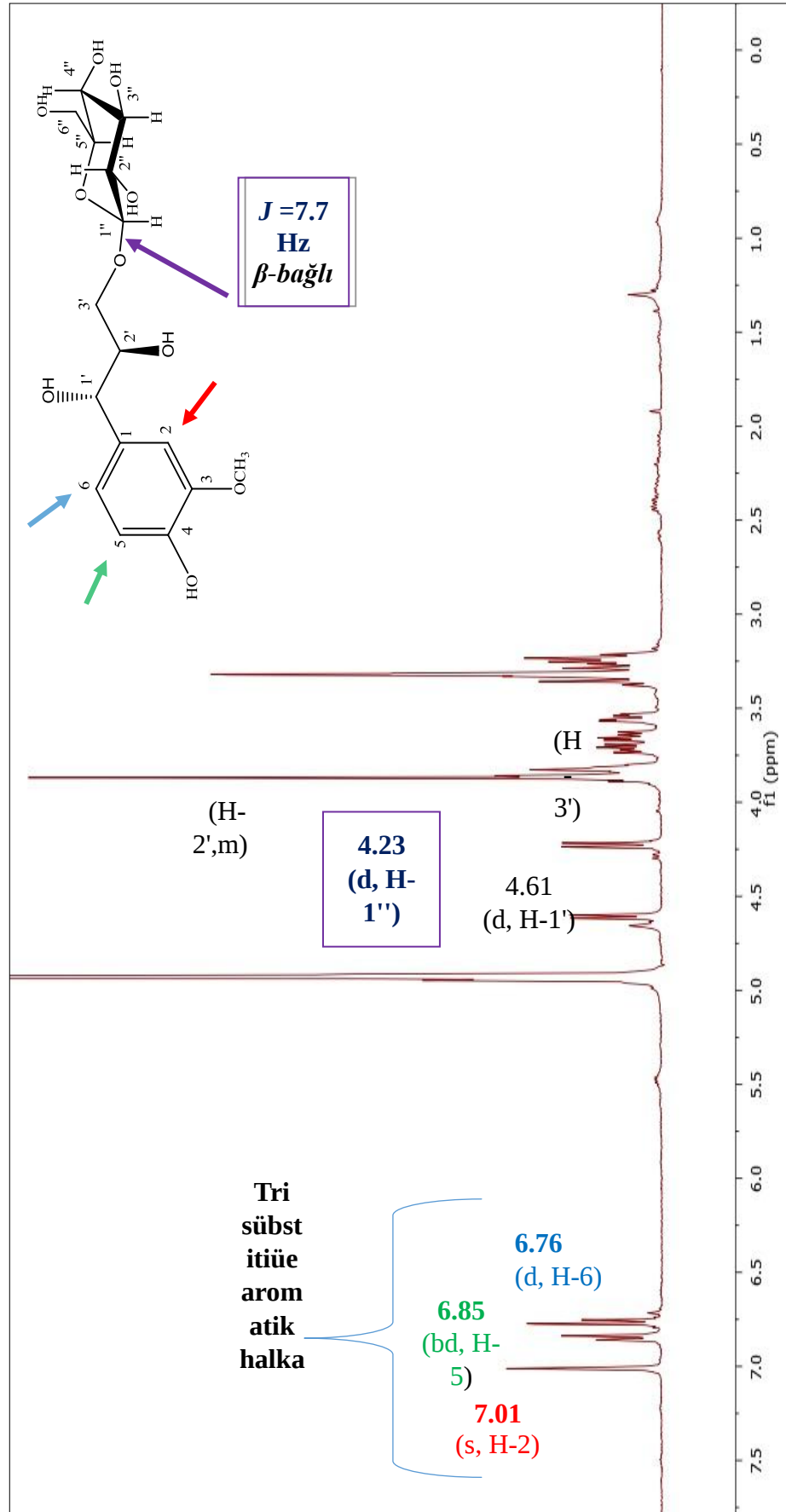
en düşük alanda geliyor olması ve literatür verileri uzun bir glukopiranoz olduğunu düşündürmüştür (110).

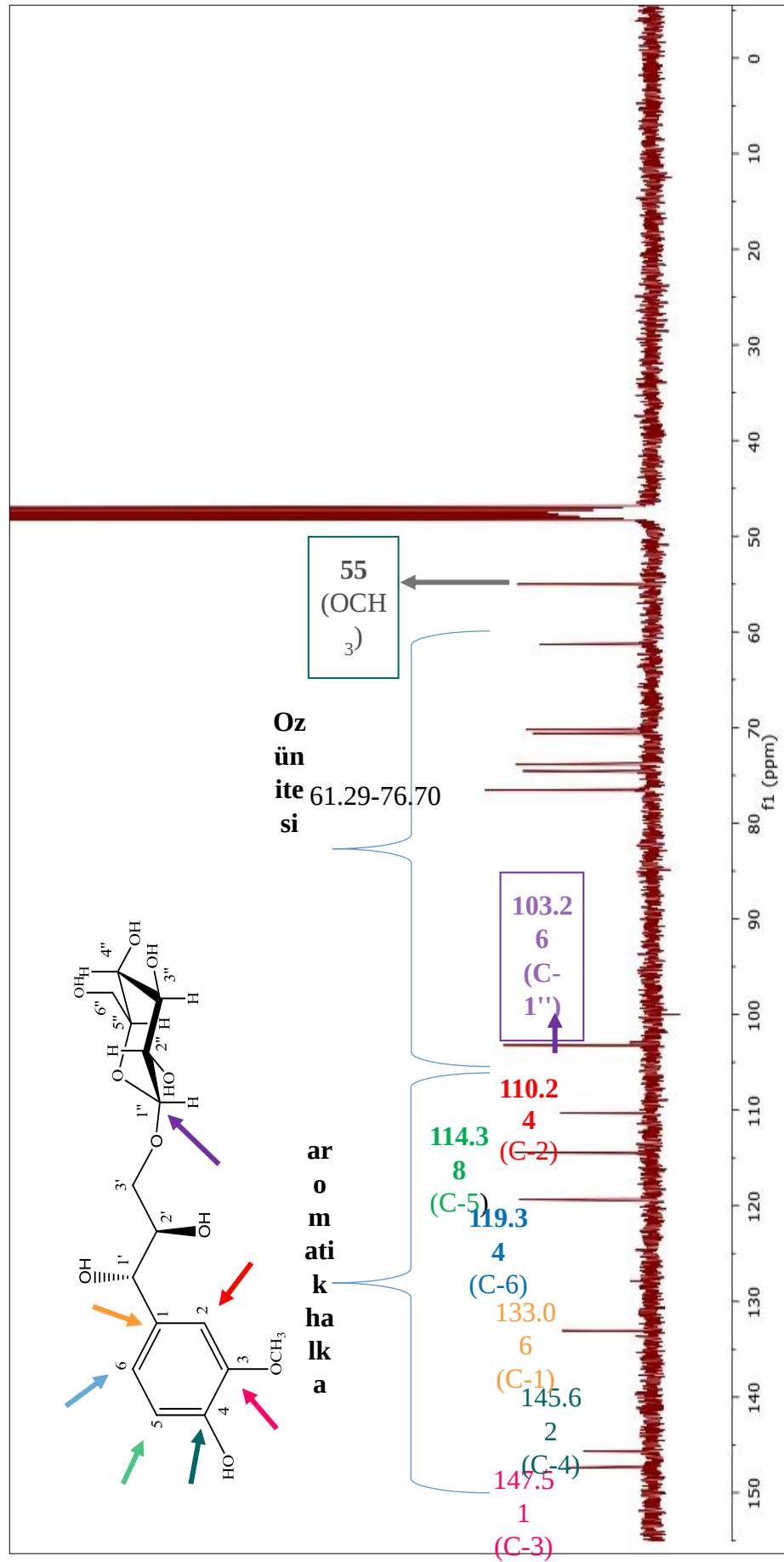
HMBC spektrumunda glukopiranozun anomerik protonu H-1" (4.23 ppm) ile C-3' (70.61 ppm) arasında gözlemlenen korelasyon uzun yapıya C-3' konumdan bağlandığını göstermiştir.

1', 2' ve 3' konumlarına ait ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlardaki kimyasal kayma değerleri literatürlerle karşılaştırılarak molekülün 1'S, 2'R konfigürasyonuna sahip olduğu anlaşılmıştır (110). Tüm bu veriler ışığında **SH-1** kodlu molekül (**1'S, 2'R**) **Guaiaçil gliserol 3'-O- β -D-glukopiranozit** olarak tanımlanmıştır.

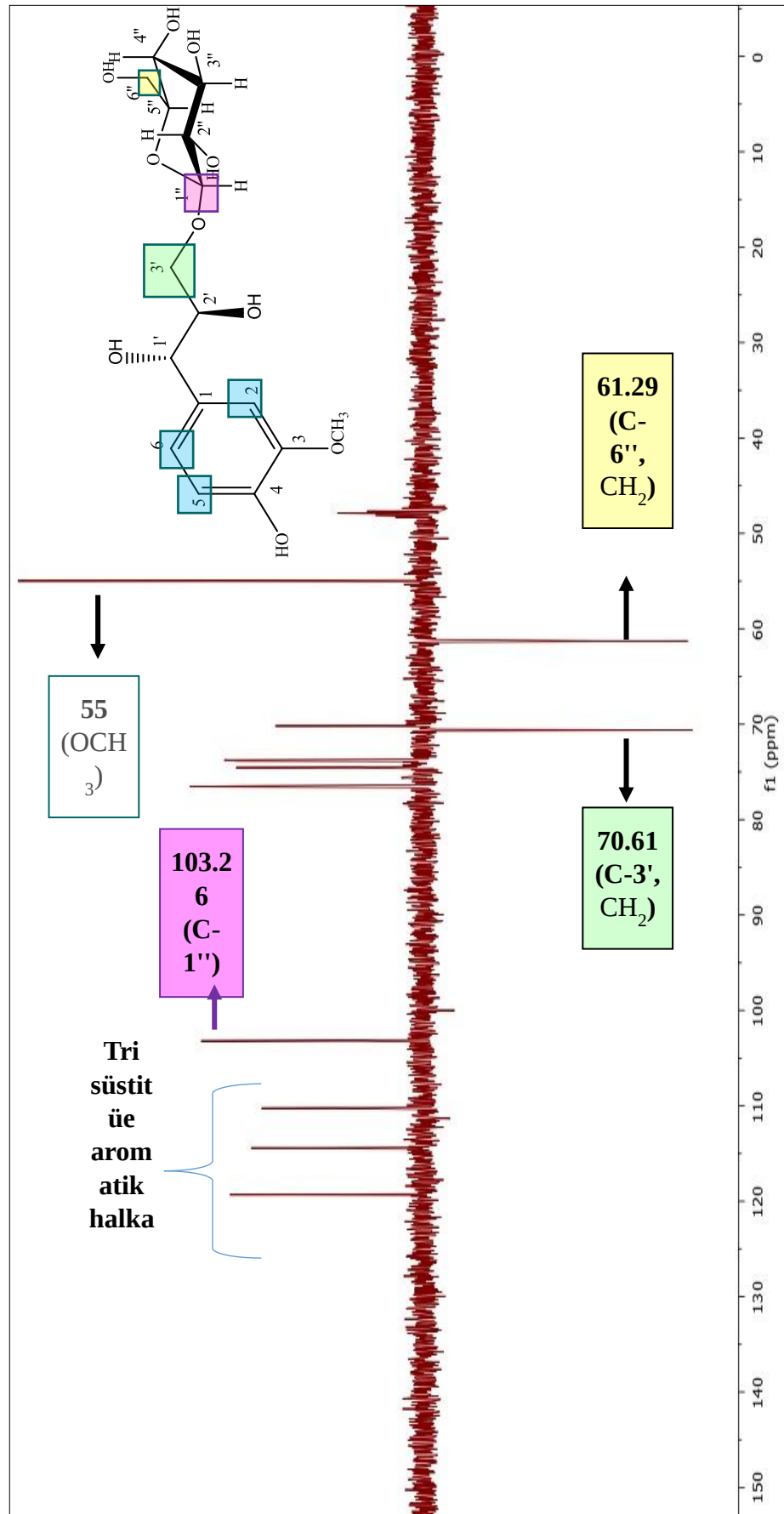
Tablo 4.1. SH-1 bileşiği için ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD), DEPT-135 ve ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD) değerleri

C/H	DEPT	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm), J (Hz)
1	C	133.06	-
2	CH	110.24	7.01, s
3	C	147.51	-
4	C	145.62	-
5	CH	114.38	6.76, dd, $J=8.1/1.3$
6	CH	119.34	6.85, bd, $J=8.1$
1'	CH	73.75	4.61, bd, $J=8.1$
2'	CH	74.54	3.85-3.78, m
3' _{α}			3.71, dd, $J=10.5/2.5$
3' _{β}	CH ₂	70.61	3.55, dd, $J=10.5/2.5$
Glukoz			
1"	CH	103.26	4.23 (1H, dd, $J=7.7/1.2$
2"	CH	76.49	3.26-3.18, m
3"	CH	76.70	3.41-3.34, m
4"	CH	73.86	3.26-3.18, m
5"	CH	74.54	3.85-3.78, m
6" _{α}			3.86
6" _{β}	CH ₂	61.29	3.65, dd, $J=11.7/5.4$
OCH ₃		55	-

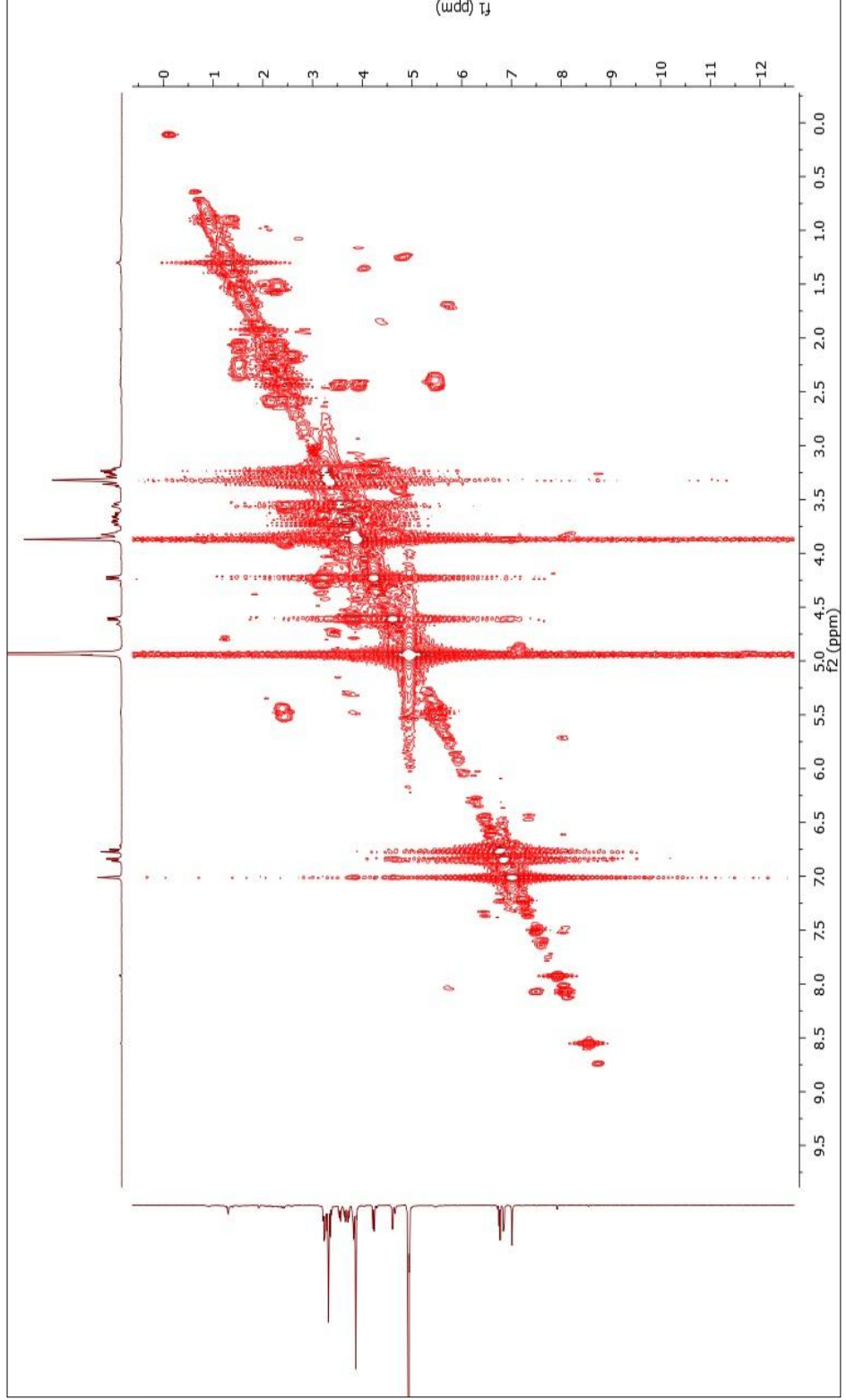




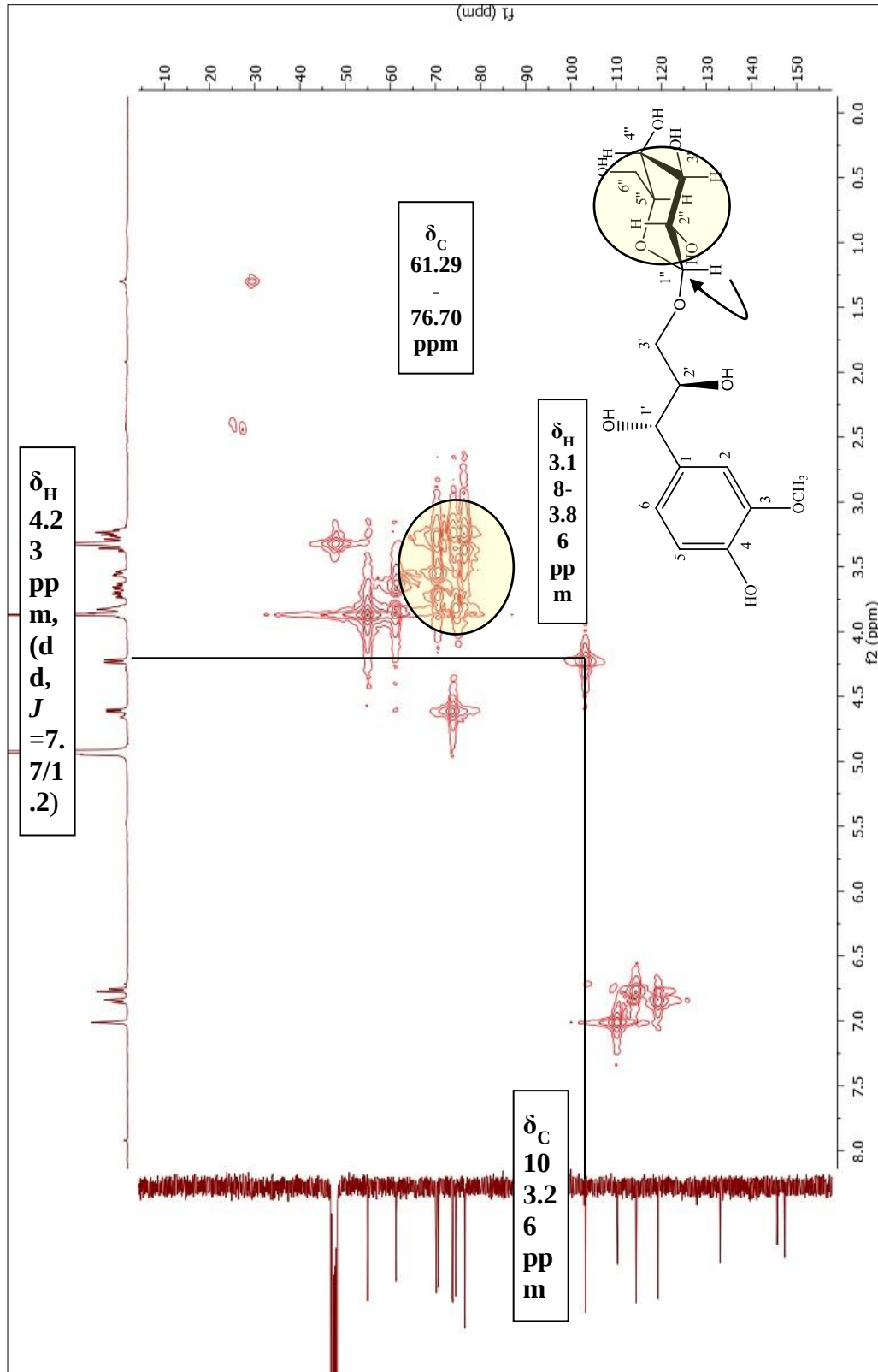
Şekil 4.2. (1'S, 2'R) Guaiacil gliserol 3'-O-β-D-glukopiranozit (SH-1)'in ¹³C- NMR spektrumu (¹³C:100 MHz, CD₃OD)



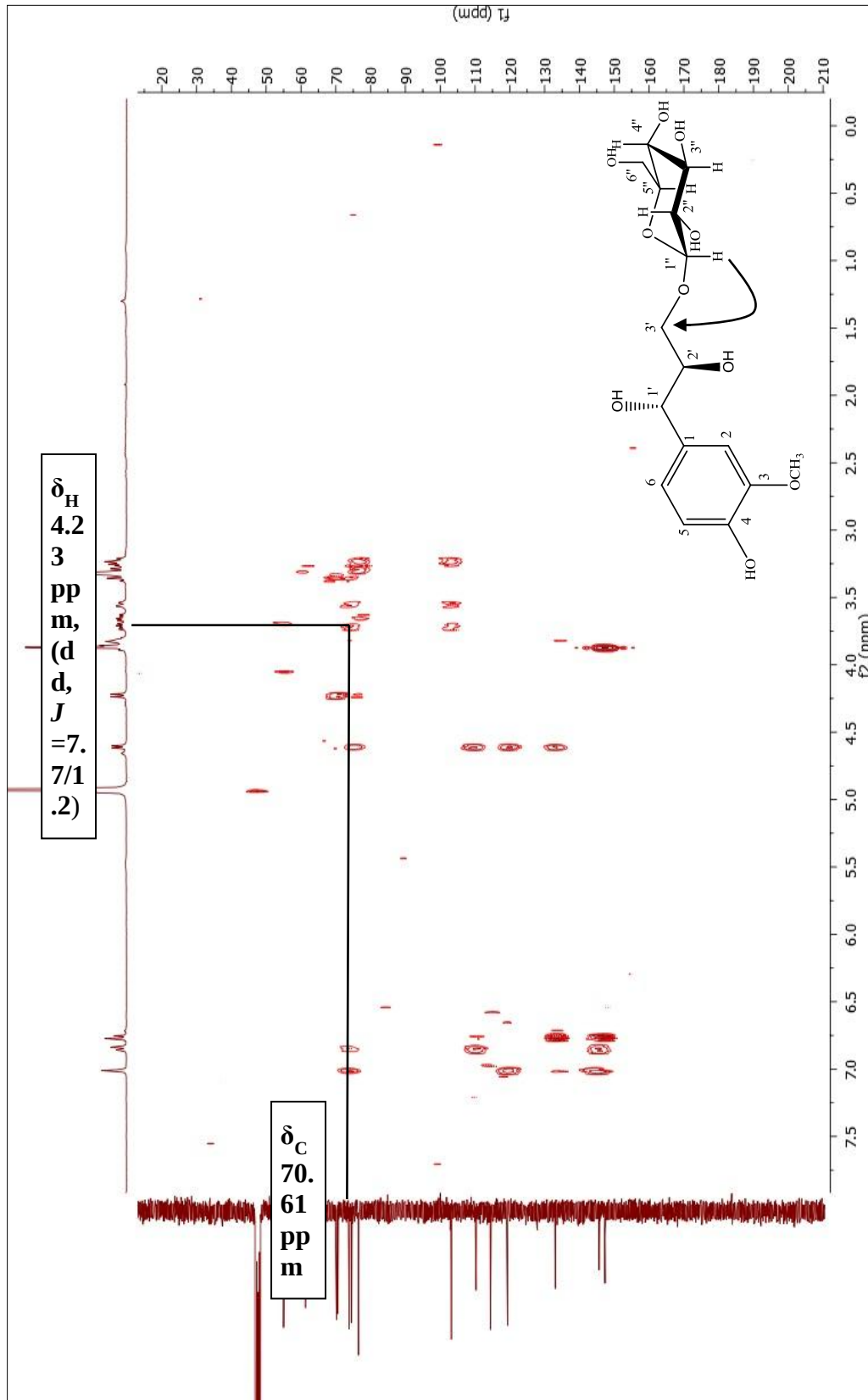
Şekil 4.3. (1'S, 2'R) Guaiaçil gliserol 3'-O-β-D-glukopiranozit (SH-1)' in DEPT 135 spektrumu (¹³C:100MHz, CD₃OD)



Şekil 4.4. (1'S, 2'R) Guaiacol gliserol 3'-O-β-D-glukopiranozit (SH-1)'in ¹H-¹H-Homonükleer Korelasyonlu NMR Spektrumu (DQF-COSY)

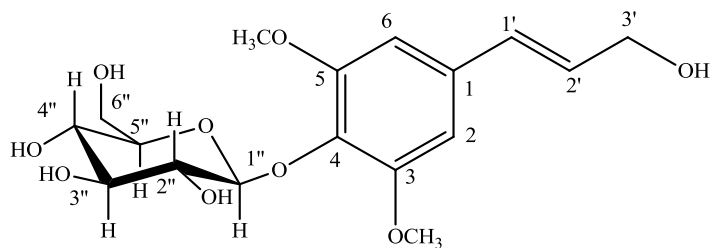


Şekil 4.5. (1'S, 2'R) Guaiacil gliserol 3'-O- β -D-glukopiranozit (SH-1)'in ^1H - ^{13}C -Heteronükleer Korelasyonlu (yakın mesafe) NMR Spektrumu (HSQC)



Şekil 4.6. (1'S, 2'R) Guaiacol gliserol 3'-O- β -D-glukopiranozit (SH-1)'in ^1H - ^{13}C -Heteronükleer Korelasyonu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC)

Sirinjin (SH-2)



C₁₇H₂₄O₉ (Molekül ağırlığı: 372)

UV λmaks. (MeOH) nm	IR (cm ⁻¹)
221	3362
265	2921
	1659
	1588
	1118
	969

HR-MS <i>m/z</i>	: 399 [M+Na] ⁺
¹ H-NMR Spektrumu (400 MHz, CD ₃ OD)	: Şekil 4.7.
	: Tablo 4.2.
¹³ C- NMR spektrumu (100 MHz, CD ₃ OD)	: Şekil 4.8.
	: Tablo 4.2.
DEPT-135 spektrumu (100MHz, CD ₃ OD)	: Şekil 4.9.
	: Tablo 4.2.
2D ¹ H- ¹ H-Homonükleer Korelasyonlu NMR Spektrumu (DQF-COSY)	: Şekil 4.10.
	: Şekil 4.11
2D ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer Korelasyonlu (yakın mesafe) NMR Spektrumu (HMQC)	: Şekil 4.12.
2D ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer Korelasyonu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC)	: Şekil 4.13.

Beyaz amorf bir toz olarak elde edilen bileşiğin İTK analizinde UV₂₅₄' te mor floresans verirken UV₃₆₆'da floresans vermediği, plağın Vanilin/H₂SO₄ reaktifi ile muamele edilmesi sonucunda ise maddeye ait lekenin zamanla solan mavi-mor renk verdiği gözlenmiştir.

IR spektrumunda 3362 cm⁻¹' daki geniş bant ve 2921 cm⁻¹' deki orta bantın hidroksil grubundan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. 1659 cm⁻¹ ve 1588 cm⁻¹' deki bantlar olefinik ve araomatik C=C gruplarına atfedilebilir.

HR-MS spektrumunda m/z 395 [M+Na]⁺ iyon piki ile ¹H NMR spektrumu ve ¹³C NMR spektrumu yardımıyla bileşiğin kapalı formülü C₁₇H₂₄O₉ olarak bulunmuştur.

¹H NMR spektrumunda δ_H 6.77 ppm (H-2, H-6)' deki iki protona bağlı olarak gözlenen tipik singlet, asimetrik tetrasüstitüe aromatik halka varlığını göstermektedir.

Karakteristik δ_H 6.56 ppm (1H, bd, J = 15.8 Hz, H-1') ve 6.34 ppm (1H, dt, J = 15.8/ 5.6 Hz, H-2') sinyalleri, doğrudan metilen grubuna bağlı disüstitüe çifte bağ varlığını göstermektedir.

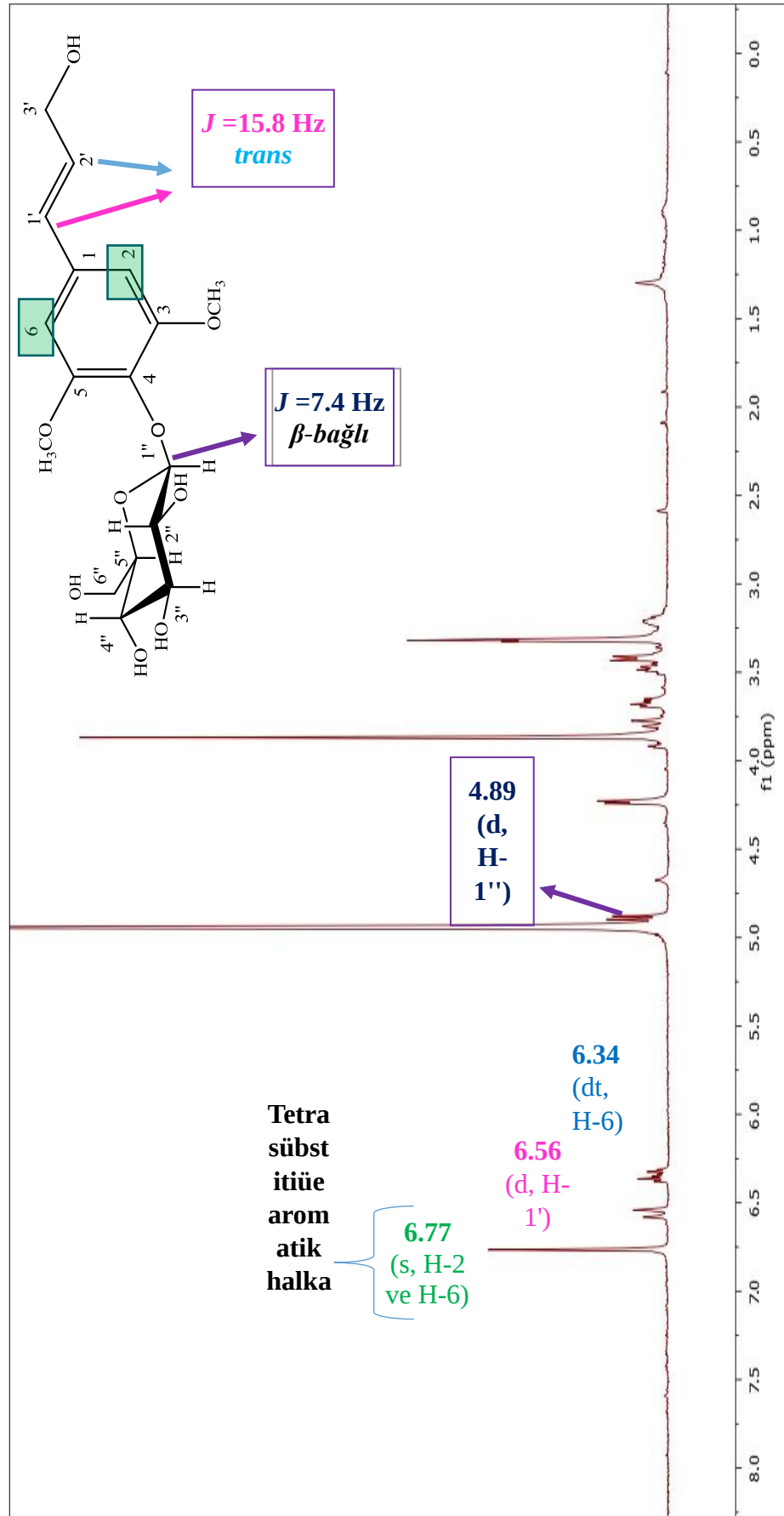
¹³C NMR spektrumunda gözlenen en önemli anomerik karbon piki olan δ_C 103.26 ppm (C-1'') ile δ_C 61.14 ppm ve 76.9 ppm arasında gözlenen ve glukopiranozun C-2'', C-3'', C-4'', C-5'' ve C-6'' karbonlarına işaret eden 5 pik, izole edilen bileşiğin aromatik glikozit türevi olduğunu göstermektedir.

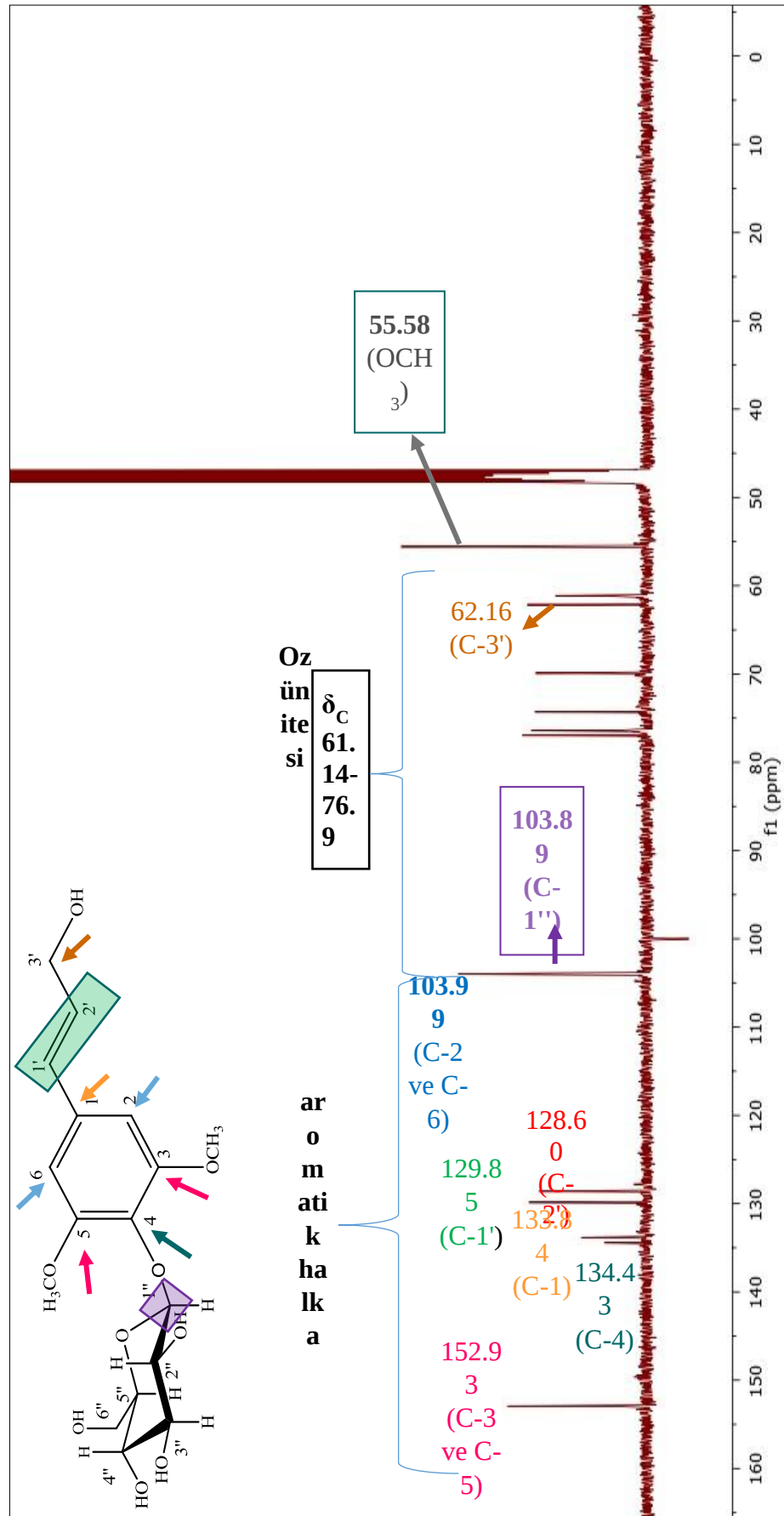
¹H NMR spektrumunda δ_H 4.89 (1H, d, J =7.4 Hz, H-1'')' de görülen anomerik proton sinyaline ait kenetlenme sabitinin (J) 7.4 Hz olarak hesaplanması, HMBC spektrumunda glukopiranozun anomerik protonu H-1'' (4.89 ppm) ile C-4 (134.43 ppm) arasında korelasyon gözlemlenmesi ozun yapıya C-4 konumdan β bağlandığını göstermiştir.

Elde edilen spektroskopik bulgular ve literatür eşliğinde **SH-2** kodlu bileşiğin yapısı **Sirinjin** olarak kesinleştirilmiştir (111).

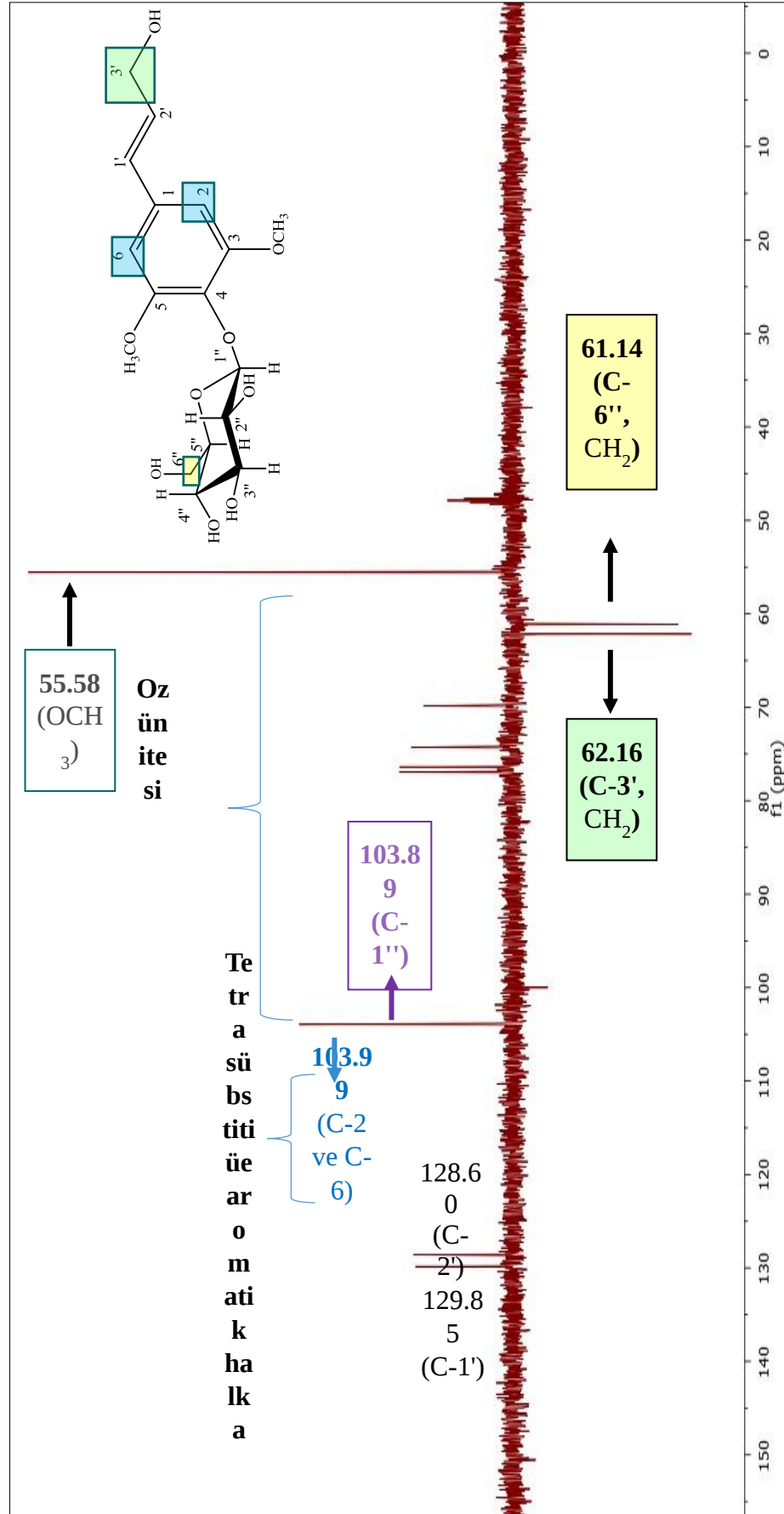
Tablo 4.2. Sirinjin (SH-2) bileşigi için ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD), DEPT-135 ve ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD) değerleri

C/H	DEPT	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm), J (Hz)
1	C	133.84	-
2	CH	103.99	6.77, s
3	C	152.93	6.56, bd, $J=15.8$
4	C	134.43	-
5	C	152.93	-
6	CH	103.99	6.77, s
1'	CH	129.85	6.56, bd, $J=15.8$
2'	CH	128.60	6.34, dt, $J=15.8/5.6$
3'	CH_2	62.16	4.23, bd, $J=5.5$
Glukoz			
1''	CH	103.89	4.89, d, $J=7.4$
2''	CH	74.30	3.52-3.44, m
3''	CH	76.94	3.45-3.38, m
4''	CH	69.90	3.52-3.44, m
5''	CH	76.40	3.26-3.14, m
6'' $_{\alpha}$	CH_2	61.14	3.79, dd, $J=12/2$
6'' $_{\beta}$			3.67, dd, $J=12/5.1$
OCH_3		55.58	-

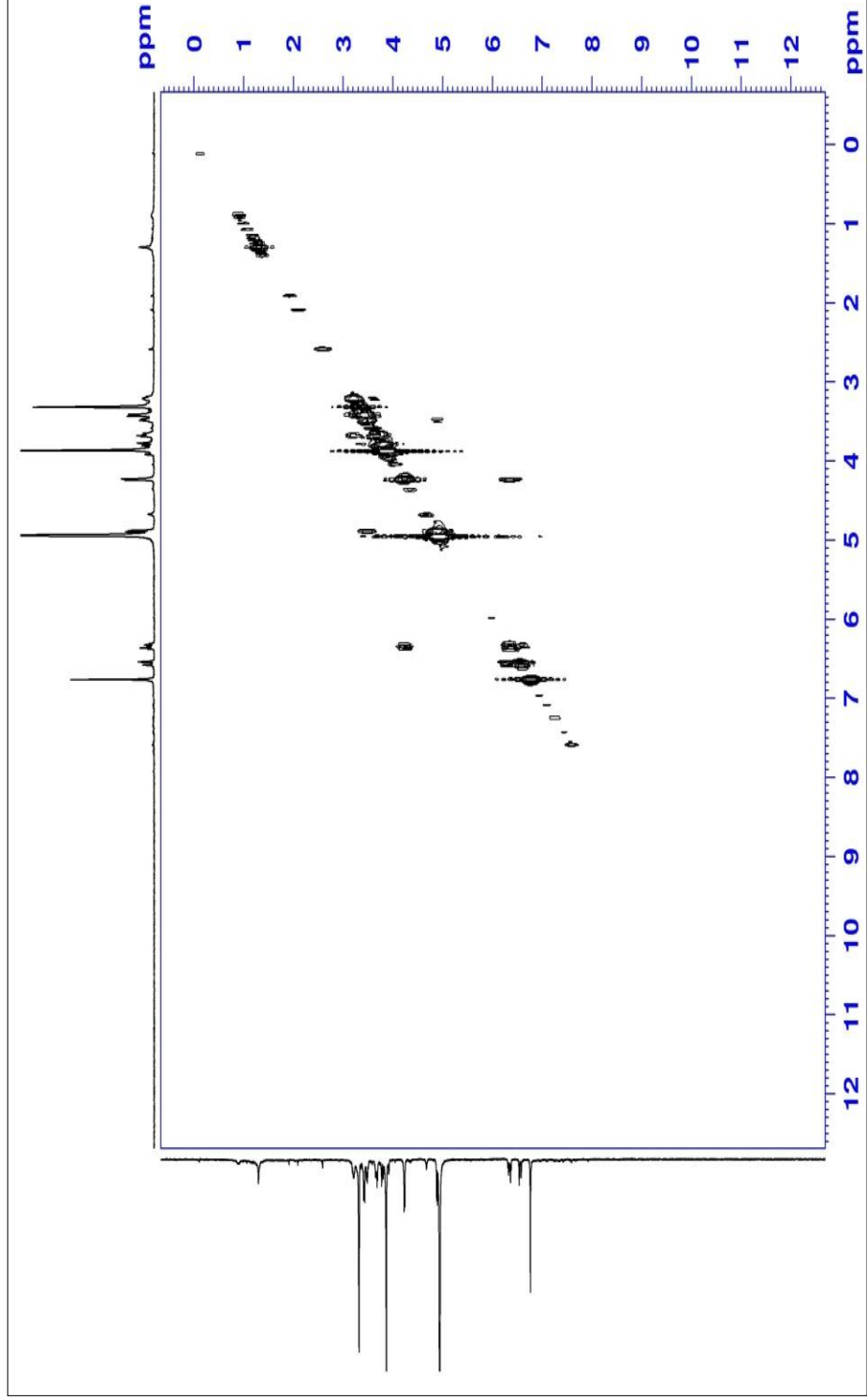




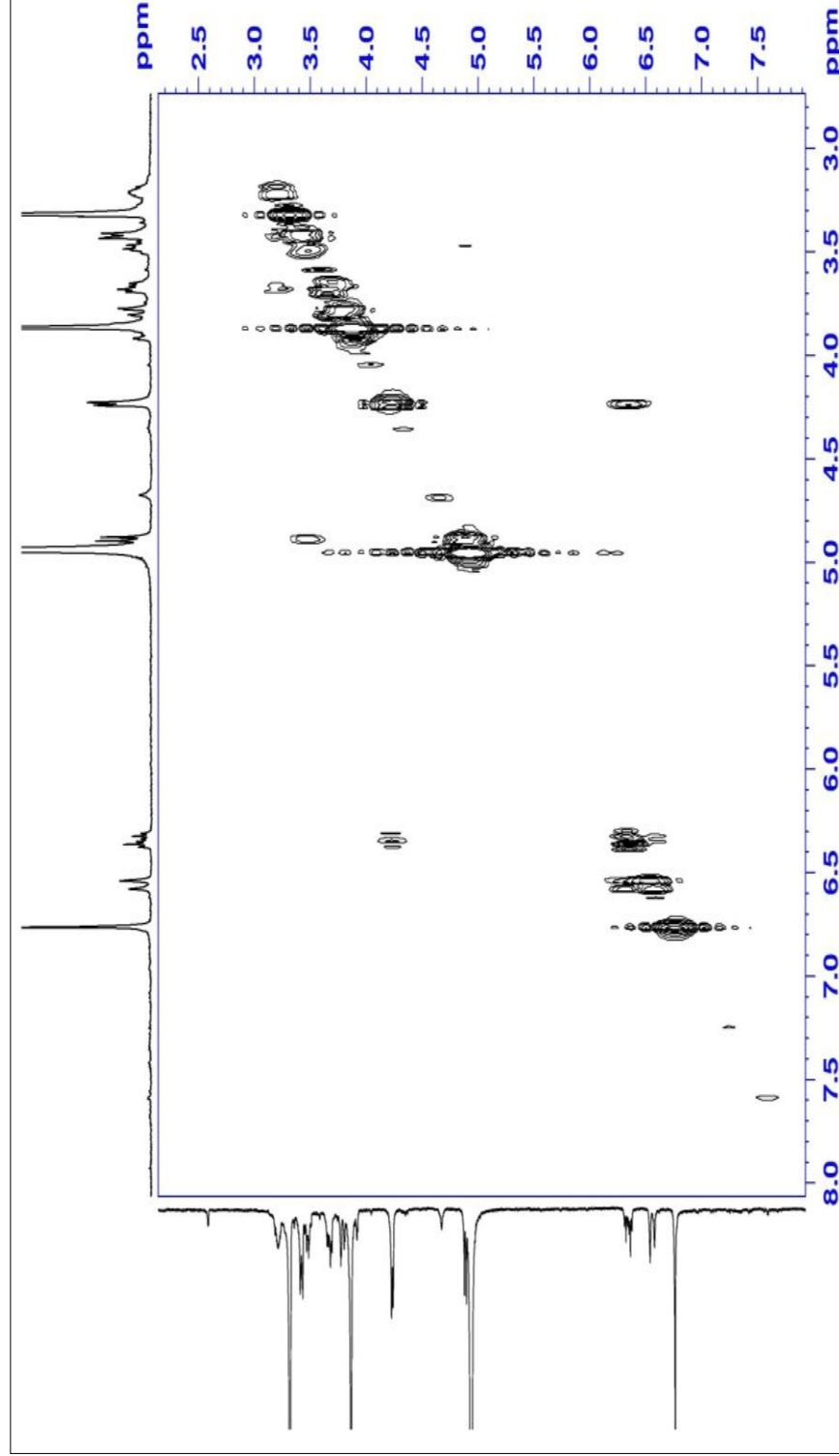
Şekil 4.8. Sirinjin (SH-2)'nin ¹³C-NMR spektrumu (¹³C:100 MHz, CD₃OD)



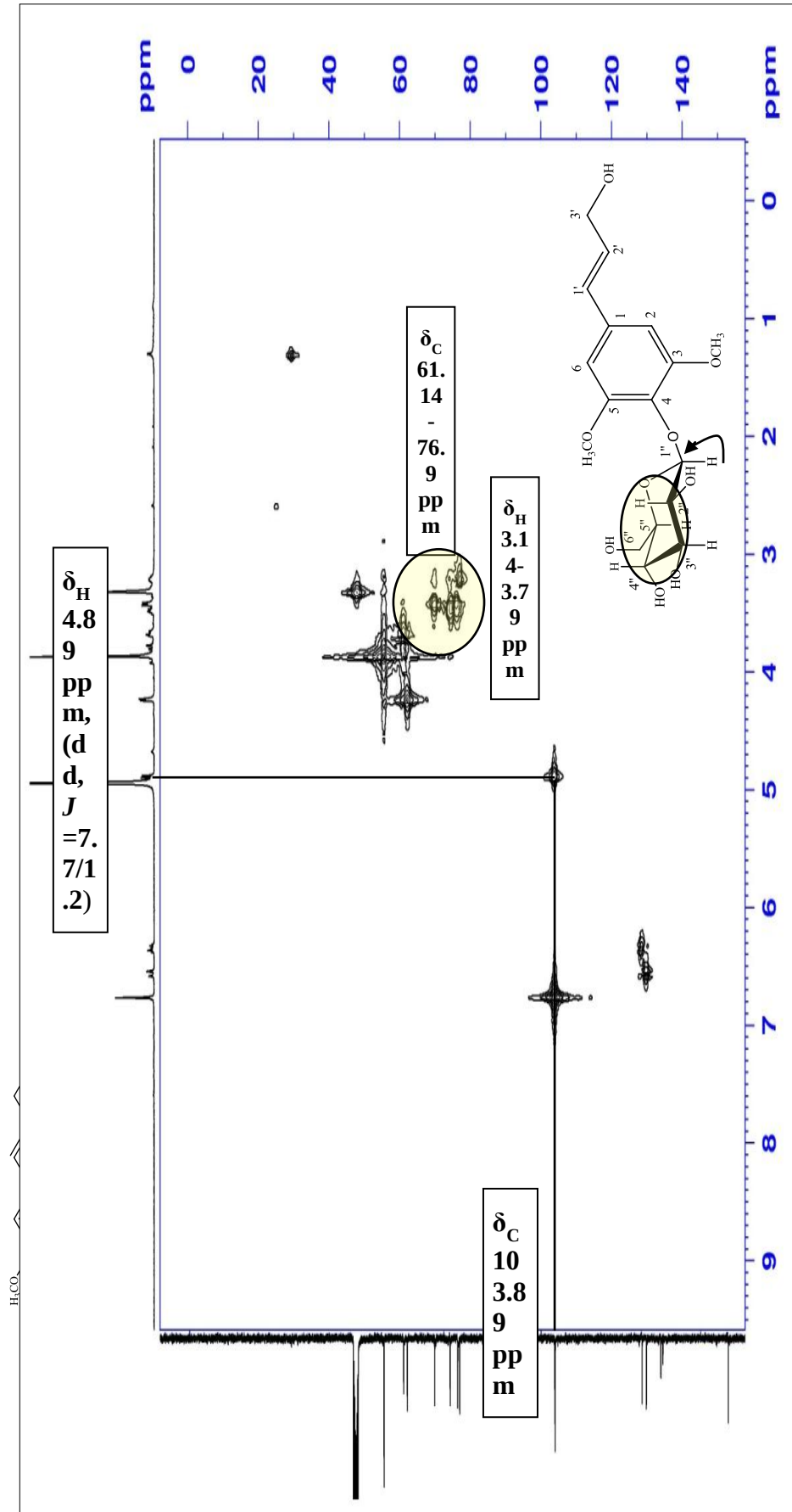
Şekil 4.9. Sirinjin (SH-2)'in DEPT-135 spektrumu (¹³C:100MHz, CD₃OD)



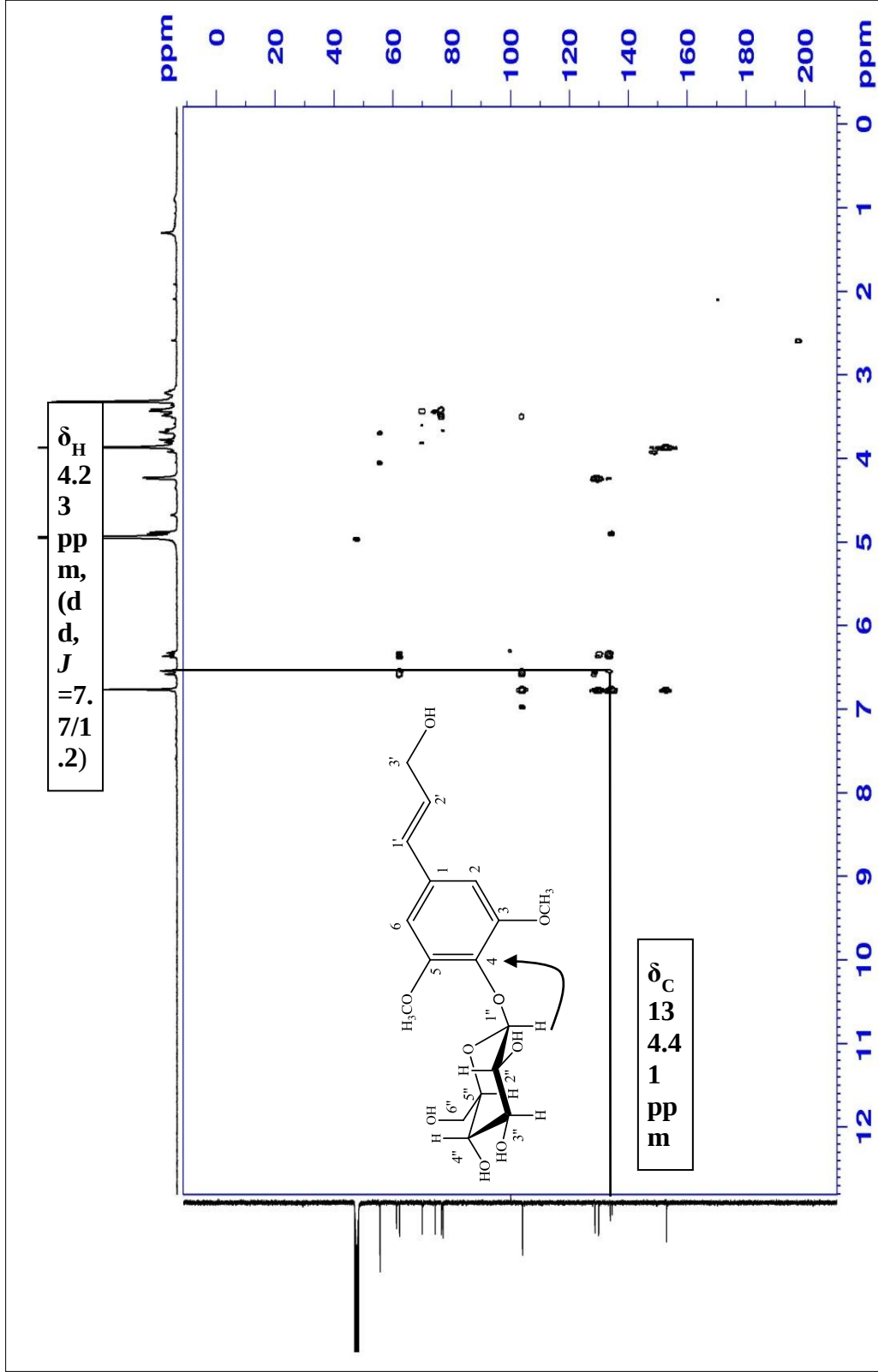
Şekil 4.10. Sirinjin (SH-2)'in ^1H - ^1H -Homonükleer Korelasyonlu NMR Spektrumu (DQF-COSY)



Şekil 4.11. Sirinjin (SH-2)'in ^1H - ^1H -Homontikler Korelasyonlu NMR Spektrumu (DQF-COSY)



Şekil 4.12. Sirinjin (SH-2)'in ^1H - ^{13}C -Heteronükleer Korelasyonlu (yakın mesafe) NMR Spektrumu (HMQC)

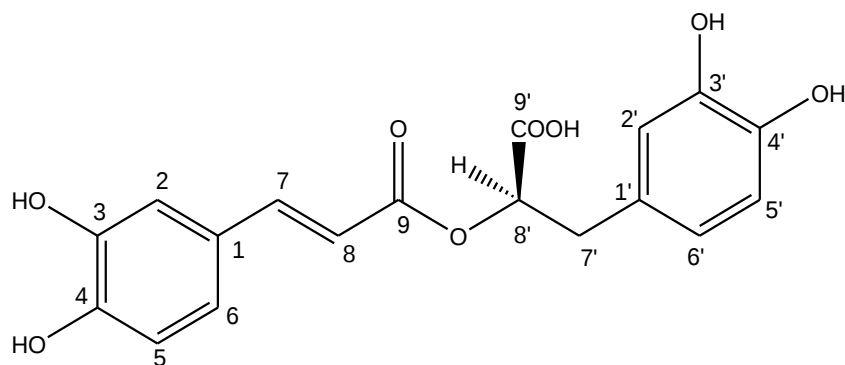


Şekil 4.13. Sirinjin (SH-2)'in ^1H - ^{13}C -Heteronükleer Korelasyonu (uzak mesafe) NMR spektrumu (HMBC)

4.1.2. Fenolik Asit

Rozmarinik Asit (SH-3)

(= α -O-kafeoil-3',4'-dihidroksifenilaktik asit)



C₁₈H₁₆O₈ (MA:360)

UV $\lambda_{\text{maks.}}$ (MeOH) nm	IR $\lambda_{\text{maks.}}$ (% 1 KBr) cm ⁻¹
215	1600 (C=C)
296	1680 (COOH)
321	3180-3400 (OH)

HR-MS m/z	: 399 [M+Na] ⁺
¹ H-NMR Spektrumu (400 MHz, CD ₃ OD)	: Şekil 4.14.
	: Tablo 4.3.
¹³ C- NMR spektrumu (100 MHz, CD ₃ OD)	: Şekil 4.15.
	: Tablo 4.3.

Krem renkli, amorf bir toz görünümünde olan **SH-3** bileşiğinin İTK analizinde, vanilin/H₂SO₄ reaktifi kullanılarak ısıtılması sonucunda, zamanla solan pembe bir renk gözlenmiştir. Bileşiğin UV spektrumunda ($\lambda_{\text{maks.}}$ 215 nm, 296 nm, 321 nm) görülen absorpsiyon pikleri ve IR spektrumunda gözlenen hidroksil (OH), ester karbonili, asidik karbonil gruplarına (C=O) ve aromatik halkalara ait absorpsiyon bantları iki aromatik halkalı ester yapısında bir fenolik asit varlığını göstermiştir.

HR-MS spektrumunda m/z 360 [M]⁻ moleküler iyon piki, ¹H NMR spektrumu ve ¹³C NMR spektrumu yardımıyla bileşiğin kapalı formülü **C₁₈H₁₆O₈** olarak bulunmuştur.

SH-3 bileşiğinin ¹H NMR spektrumuna bakıldığında iki aromatik yapının varlığı görülmüştür. 3-(3',4'-dihidroksifenil)-laktik asitteki 2', 5', 6' numaralı konumlardaki aromatik halkaya ait proton rezonansları, rozmarinik asitte δ_{H} 6.48 (dd, $J = 8.0/1.5$ Hz, H-6'), 6.59 (d, $J = 8$ Hz, H-5') ve 6.65 (d, $J = 2.1$ Hz, H-2')' de gözlenmiştir. δ_{H} 2,74 (dd, $J = 13,9/10,6$ Hz, H-7_a') dublet-dublet sinyal ve δ_{H} 4.85 (dd, $J = 9.9/3.0$ Hz, H-8') düşünülen dihidroksi fenil laktik asit yapısını doğrulamıştır. Bu sinyallere ilave olarak 6.18 ppm (d, $J = 15.9$ Hz, H-8), 6.74 ppm (d, $J = 8.2$ Hz, H-5), 6.93 ppm (dd, $J = 8.1/1.5$, H-6), 6.94 ppm (d, $J = 1.6$, H-2), 7.36 ppm (d, $J = 15.9$ Hz, H-7)' da kafeik asite ait karakteristik piklerin de varlığı doğrulanmıştır.

¹³C NMR spektrumunda gözlenen altı tane aromatik karbon sinyali δ_{C} 116.98 (C-2'), 120.13 (C-6'), 130.14 (C-1'), 144.81 (C-3') ve 145.31 (C-4')], bir karbinol sinyali [δ_{C} 76.15 (C-8')] ve bir karboksil sinyali [δ_{C} 172.83 (C-9')] ile dihidroksi fenil laktik asit yapısını doğrulamıştır. Bununla birlikte spektrumda görülen: δ_{C} 115.32 (C-8), 115.78 (C-2), 116.30 (d, C-5), 121.38 (C-6), 126.00 (C-1), 143.98 (C-7), 146.22 (C-3), 148.85 (C-4) ve 166.65 (C-9).sinyalleri, yapıda esterleşmiş bir kafeik asit bulunduğuna işaret etmiştir.

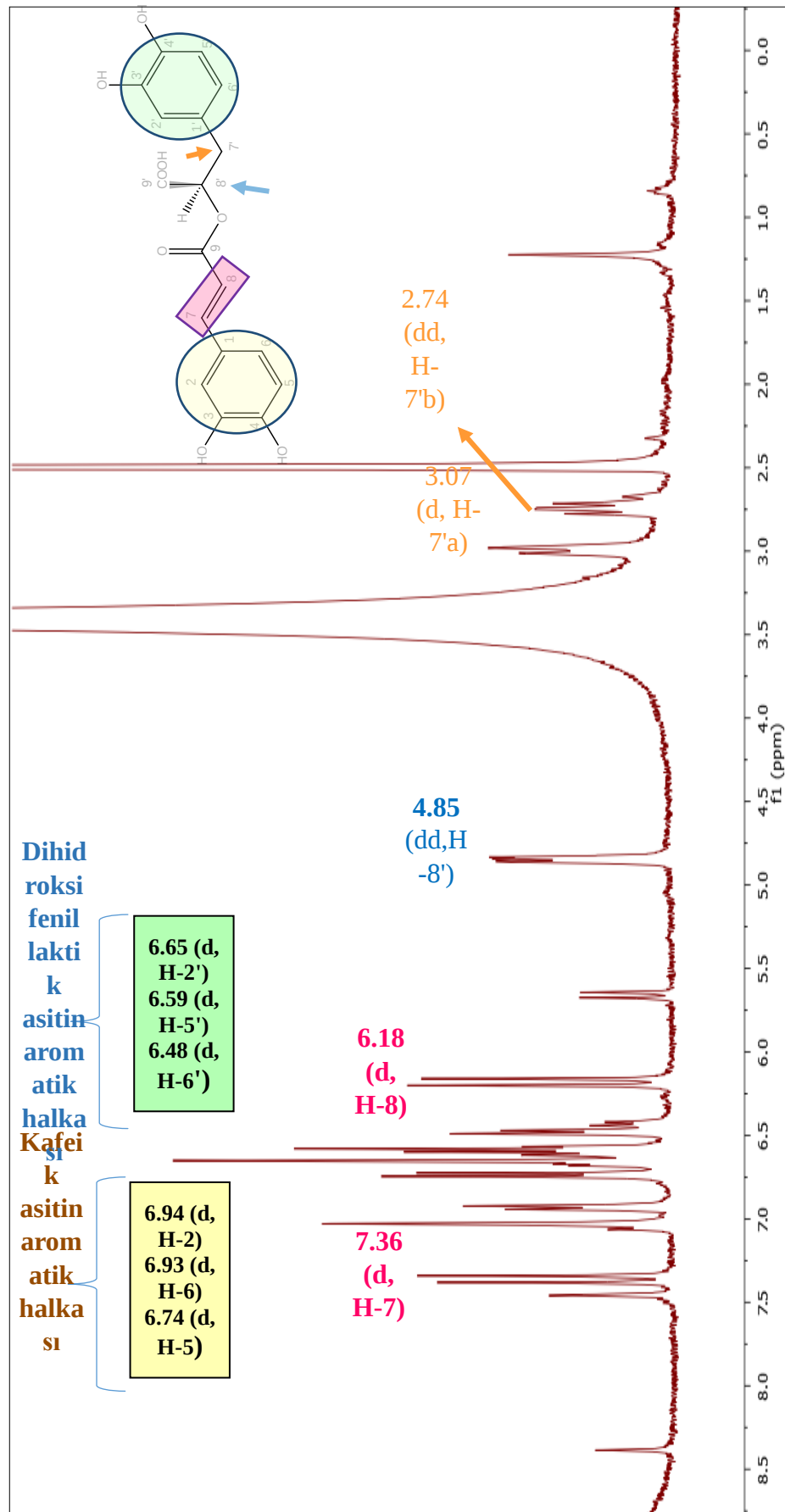
Bileşiğin yapısında yer alan proton ve karbon sinyallerinin çözümlemelerinde kullanılan NMR analizlerine dayanarak bileşiğin kafeik asit içeren disüstitüe bir fenolik asit olduğu saptanmıştır.

SH-3 bileşiğinin yapısı, elde edilen bulgular ve literatürde kayıtlı bulguların birlikte değerlendirilmesi sonucunda **rozmarinik asit (α -O-kafeoil-3',4'-dihidroksifenilaktik asit)** olarak aydınlatılmıştır.

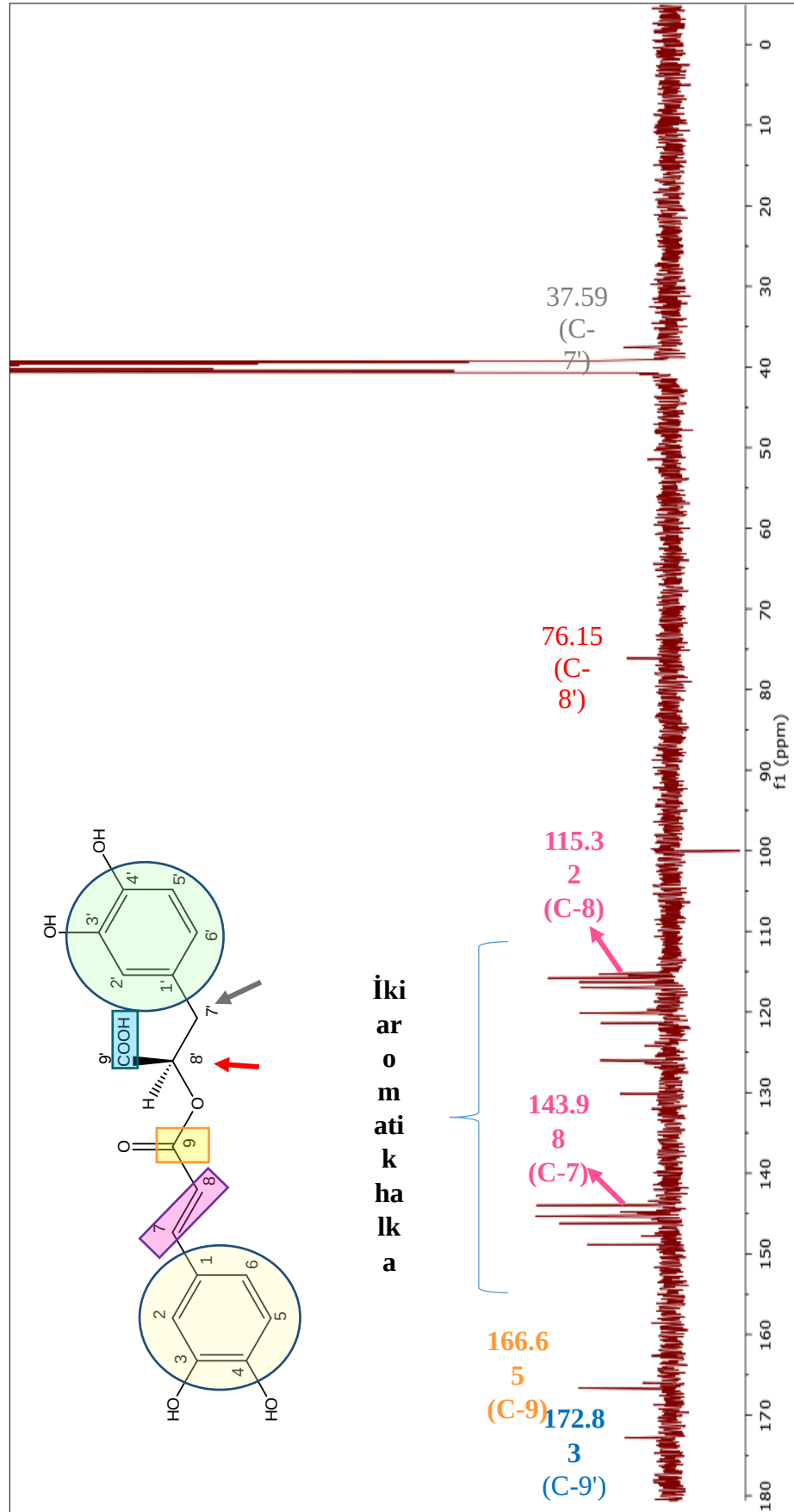
Tablo 4.3. Rozmarinik asit (SH-3) bileşiği için ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD), DEPT ve ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD) değerleri

C/H	DEPT	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm), J (Hz)
1	C	126.00	-
2	CH	115.78	6.94, d, $J = 1.6$
3	C	146.22	-
4	C	148.85	-
5	CH	116.30	6.74, d, $J = 8.2$
6	CH	121.38	6.93, dd, $J = 8.1/1.5$
7	CH	143.98	7.36, d, $J = 15.9$
8	CH	115.32	6.18, d, $J = 15.9$
9	C	166.65	-
1'	C	130.14	-
2'	CH	116.98	6.65, d, $J = 2.1$
3'	C	144.81	-
4'	C	145.31	-
5'	CH	*	6.59, d, $J = 8.0$
6'	CH	120.13	6.48, dd, $J = 8.0/1.5$
7'	CH_2	37.59	2.74, dd, $J = 14.4/10.1$
8'	CH	76.15	4.85, dd, $J = 9.9/3.0$
9'	C	172.83	-

* Solvan sinyalinin altında



Şekil 4.14. Rozmarinik asit (SH-3)'in ^1H -NMR Spektrumu (^1H : 400 MHz, CD_3OD)



Şekil 4.15. Rozmarinik asit (SH-3)'in ^{13}C - NMR spektrumu (^{13}C :100 MHz, CD_3OD)

4.2. YÜKSEK BASINÇLI SIVI KROMATOĞRAFİSİ ANALİZİ

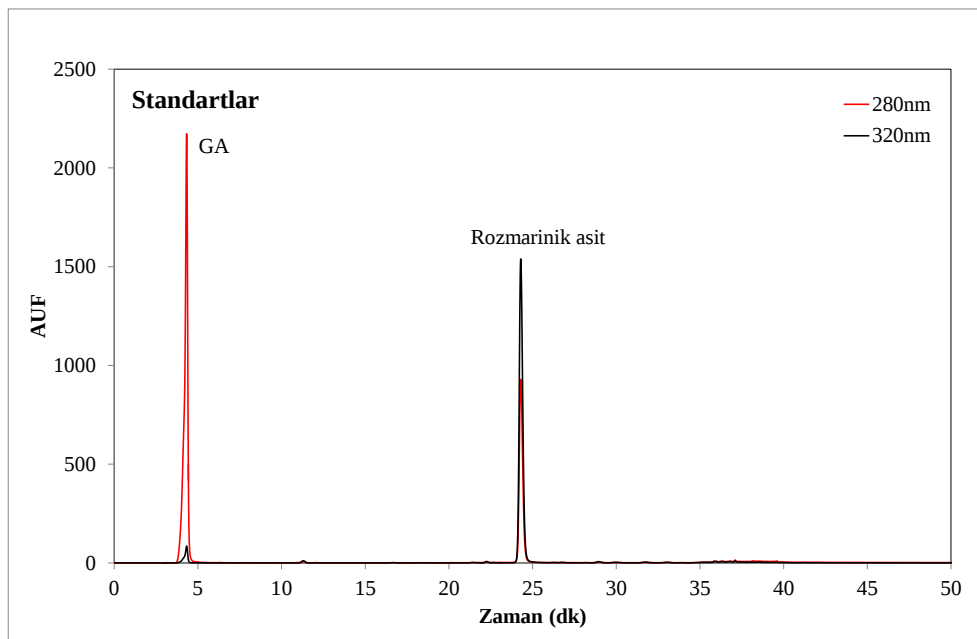
Ekstre ve saf maddelerin Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (YBSK) sistemi ile yapılan analizlerinde PDA (Photo Diode Array=Fotodiyot dizisi) dedektör kullanılmış ve miktar tayinleri, hidroksisinnamik asit türevi olan rozmarinik asit için 320 nm’de, fenil propanoitler için ise 280 nm’de yapılmıştır.

İzole edilen rozmarinik asit ile fenilpropanoit türevi bileşiklerin metanol ve *n*-butanol ekstresi içindeki gerçek madde miktarları kalitatif ve kantitatif olarak belirlenmiştir. Rozmarinik asit 320 nm’ de; fenilpropanoit türevleri ise 280 nm’ de analiz edilmişlerdir. Ekstrelerin içerisindeki tanımlanan bu bileşiklerin miktarları standart maddelerden hazırlanan kalibrasyon eğrileri kullanılarak belirlenmiştir (Tablo 4.4). Maddelerin tanımlanmasında maddelerin tutunma zamanları ve UV spektrumları kullanılmıştır.

Tablo 4.4. YBSK’ de kullanılan standartlara ait kalibrasyon denklemleri ve korelasyon katsayıları

Madde	Kalibrasyon Denklemi ($y=ax + b$)	Korelasyon Katsayısı (r^2)
Rozmarinik asit	$y = 22619x + 181.38$	$R^2 = 0.9998$
Gallik asit	$y = 28759x + 375.94$	$R^2 = 0.9998$

YBSK’ da kullanılan saf standartlara ait kromatogramlar Şekil 4.16’de verilmiştir.



Şekil 4.16. Standartlara ait YBSK kromatogramı

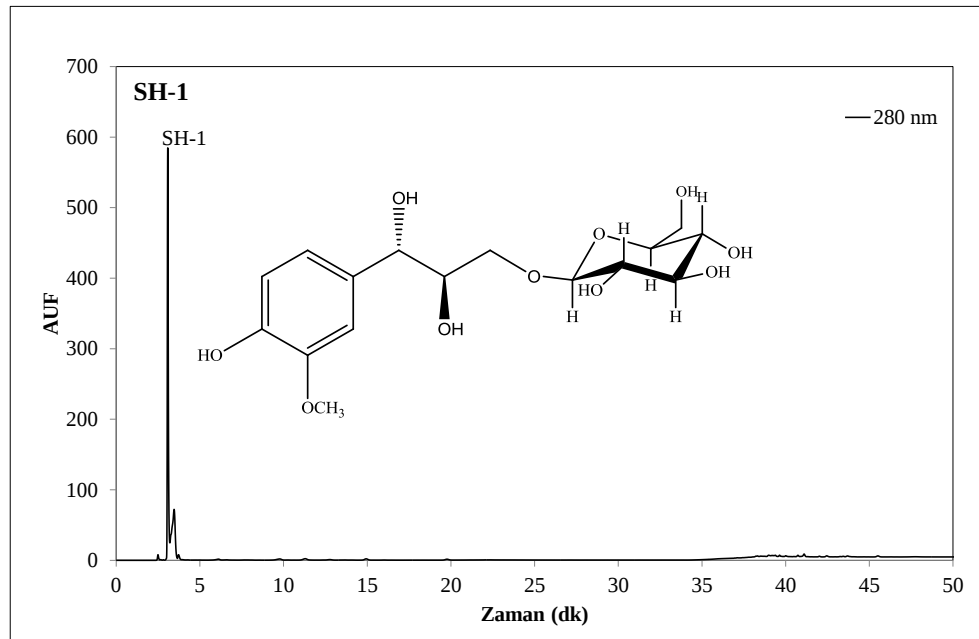
İzole edilen bileşiklerin metanol ve *n*-butanol ekstresindeki miktarları Tablo 4.3.'de verilmiştir. Rozmarinik asit miktarı *n*-butanol ekstresinde metanol ekstresine nazaran daha yüksek bulunmuştur. **SH-2** maddesinin ise her iki ekstrede de eser miktarda bulunduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.5. *S. huberi* metanol ve *n*-butanol ekstrelerine YBSK sonuçları (mg/g)

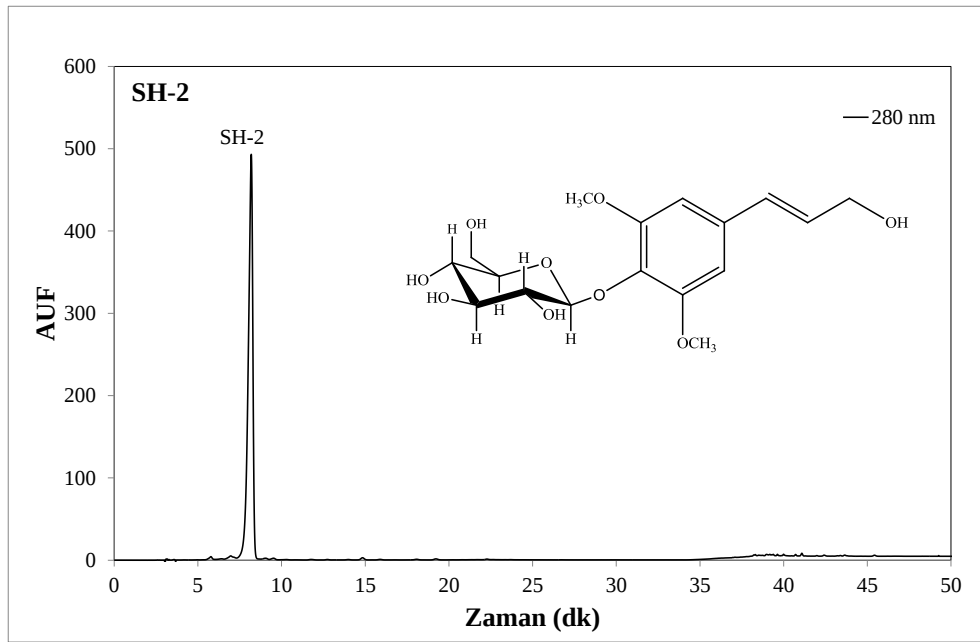
Numune	SH-1	SH-2	SH-3
SHME	2.252 ± 0.025*	Eser miktarda	58.863 ± 0.454
SHNBU	1.840 ± 0.018	Eser miktarda	102.583 ± 1.053

*1 g ekstre içerisindeki mg miktar, ort ± STD; **SHME**: metanol ekstresi; SHNBU: *n*-butanol **SH-1**: izole edilen (1'*S*, 2'*R*) guaiacil gliserol 3'-*O*-β-*D*-glukopiranozit; **SH-2**: izole edilen sirinjin; **SH-3**: izole edilen rozmarinik asit

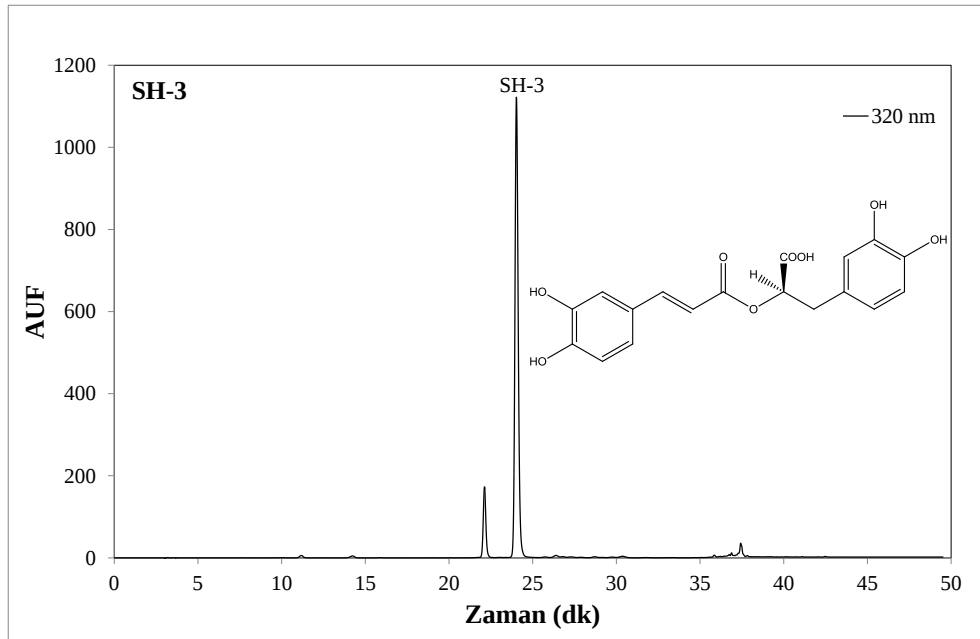
SH-1, **SH-2** ve **SH-3** kodlu bileşiklere ait YBSK kromatogramları Şekil 4.17.-4.19.'de verilmiştir.



Şekil 4.17. SH-1 kodlu saf maddeye ait YBSK kromatogramı

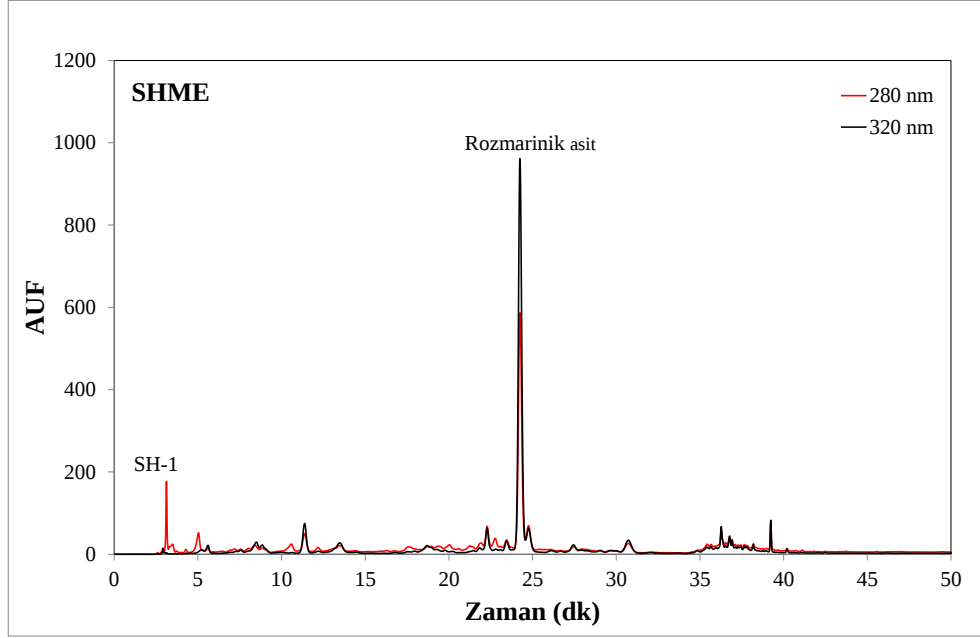


Şekil 4.18. SH-2 (sirinjin) kodlu saf maddeye ait YBSK kromatogramı

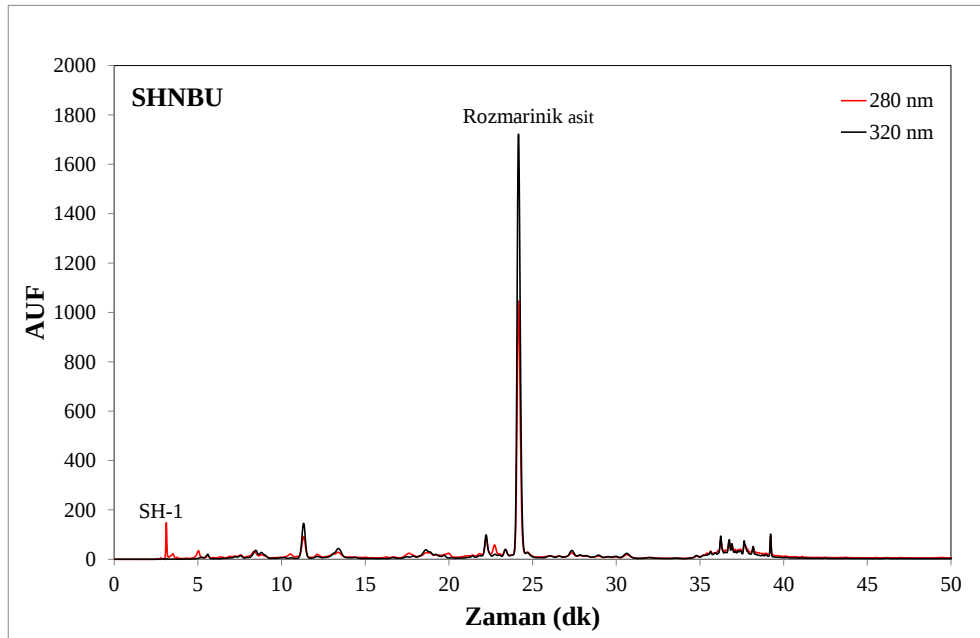


Şekil 4.19. SH-3 (rozmarinik asit) kodlu saf maddeye ait YBSK kromatogramı

S. huberi metanol ve *n*-butanol ekstresine ait kromatogramlar Şekil 4.20.-4.21’de verilmiştir.



Şekil 4.20. *S. huberi* metanol ekstresine ait YBSK kromatogramı

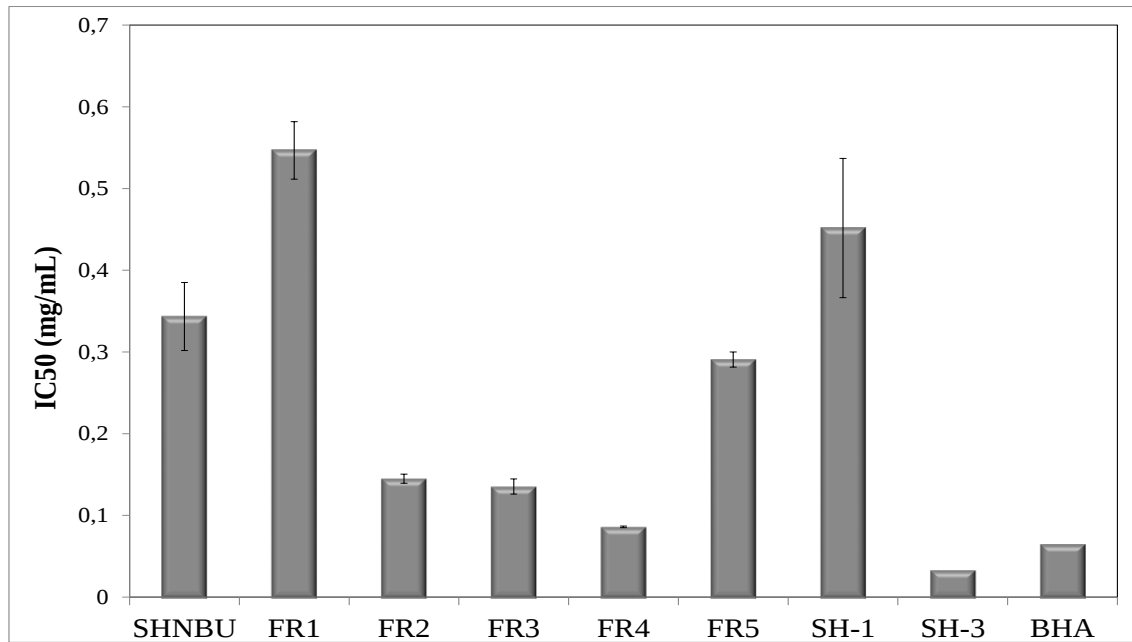


Şekil 4.21. *S. huberi* *n*-butanol ekstresine ait YBSK kromatogramı

4.3. ANTİOKSİDAN AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

4.3.1. 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH[•]) radikalini süpürücü etki tayini

Serbest bir radikal kullanılarak bitkisel drogların bunu belli oranda etkisiz hale getirmelerine dayanan test sistemleri antioksidan metotların en önemlilerindendir. Bu test sistemlerinin ortak özelliği çeşitli konsantrasyonlarda hazırlanan radikal çözeltilerine bitkisel ekstre ilave edilir ve meydana gelen renk değişimi spektrofotometrik olarak belirlenir. Bu amaçla en sık kullanılan radikallerden birisi DPPH[•]'dir. Antioksidan bileşiklerle karşılaşınca DPPH[•]'in mor renginin şiddetinde azalma ve buna bağlı olarak absorbansta düşmeler olmaktadır. Azot merkezli stabil bir radikal olan DPPH radikali kullanılarak *S. huberi*'nin *n*- butanol ekstresi ile bu ekstreden elde edilen fraksiyonlar ve saf maddelerin radikal süpürücü etkileri araştırılmıştır. Radikalin %50'sini süpürebilmek için gerekli olan konsantrasyonu ifade eden IC₅₀ değerleri, hazırlanan doğrusal olmayan eğriler ile hesaplanmış ve sonuçlar Şekil 4.22'de verilmiştir. IC₅₀ değerleri küçük olan örnekler, daha düşük konsantrasyonlarda radikal süpürücü etki gösterebildiklerinden küçük değer yüksek aktiviteyi göstermektedir.



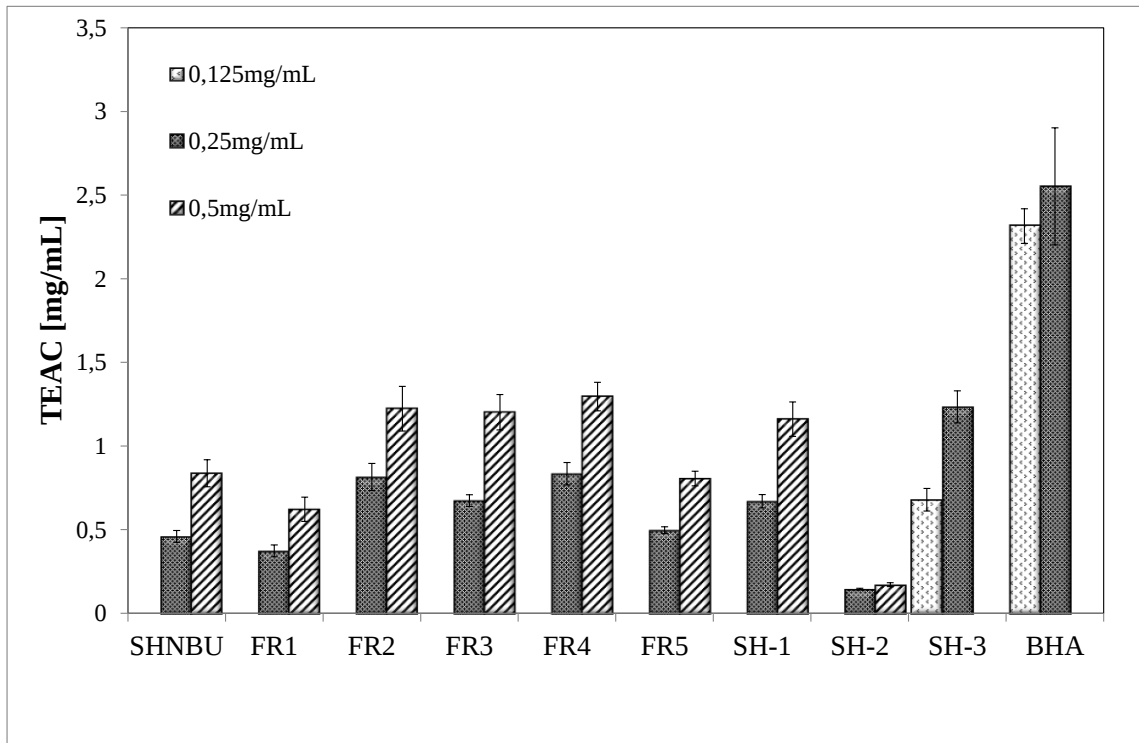
Şekil 4.22. *S. huberi* ekstrelerinin ve izole edilen saf maddelerin DPPH radikali süpürücü etkileri. [Ortalama olarak verilen değerler $\pm$ %95 güven aralığında belirtilmiştir.] **BHA:** bütil hidroksi anisol, **SHNBU:** *n*- butanol ekstresi, **FR1:** *n*- butanol ekstresi fraksiyon 1, **FR2:** *n*- butanol ekstresi fraksiyon 2, **FR3:** *n*- butanol ekstresi fraksiyon 3, **FR4:** *n*- butanol ekstresi fraksiyon 4, **FR5:** *n*- butanol ekstresi fraksiyon 5.

Şekil 4.25.' ya göre *S. huberi* *n*-butanol ekstresi ile bu ekstreden elde edilen fraksiyonlar ve saf maddeler arasında en yüksek DPPH radikali süpürücü etki SH-3 (rozmarinik asit)' te gözlenmiştir. 0.033 ± 0.001 IC₅₀ değeri ile RA'nın standart antioksidan ajan olarak kullanılan BHA'dan (IC₅₀ 0.065 ± 0.003) daha güçlü bir radikal süpürücü aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Fraksiyonlar arasında en yüksek aktivite ise SH-3'nin izole edildiği fraksiyon olan FR.4'te gözlenmiştir. Bu durum FR.4'ün yüksek miktarlarda rozmarinik asit içermesine bağlanmıştır.

4.2.4. 2,2'-azino-bis (3- etilbenzotiazolin-6- sulfonik asit) (ABTS⁺•) radikali süpürücü etki tayini

Bu yöntem mavi/yeşil renkli bir bileşik olan ABTS radikali katyonu tarafından antioksidan maddelerin miktarının spektroskopik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Deneyler renksiz sıvı potasyum persülfid ile ABTS⁺• in oksidasyonu aracılığıyla ABTS⁺•'deki renk üretimini içermekte olup hem lipofilik bileşenlere hem de hidrofilik bileşenlere uygulanabilmektedir. Trolox, vitamin E'nin suda çözünen analogu olup referans standart olarak kullanılmaktadır. *S. huberi*'nin *n*-butanol ekstresi ile bu ekstreden elde edilen fraksiyonlar ve izole edilen saf maddelerin ABTS⁺• radikali süpürücü etkileri değerlendirilmiş ve sonuçlar Şekil 4.23'te verilmiştir.

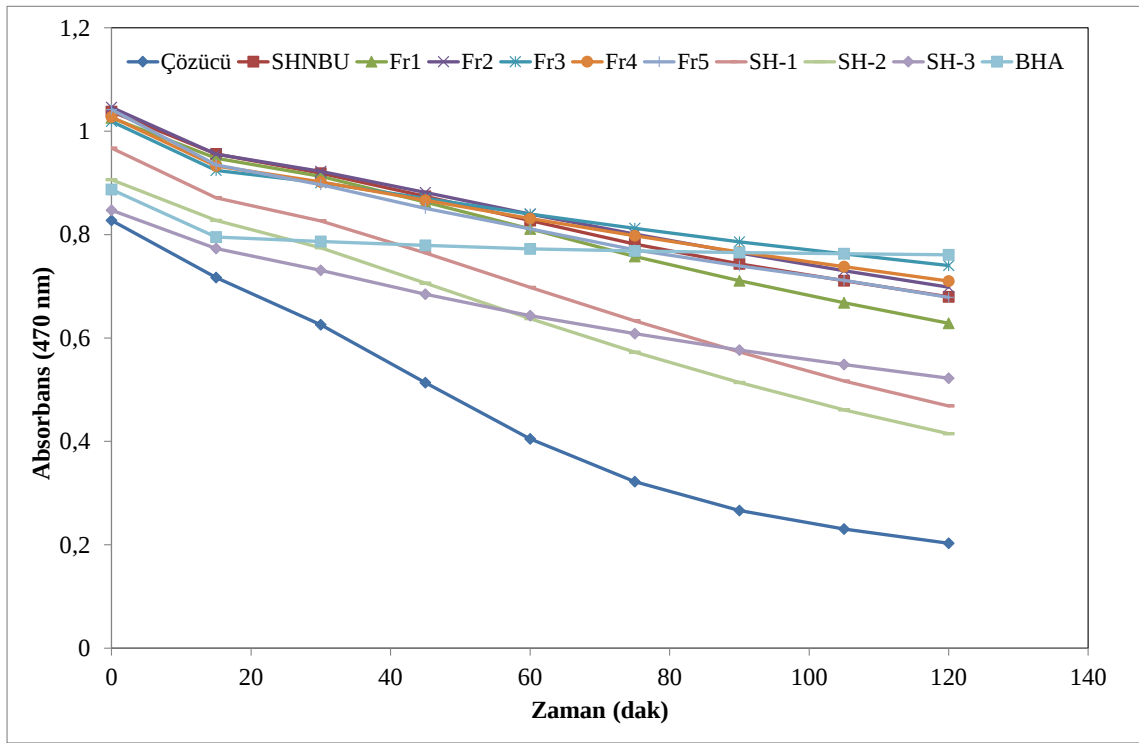
En yüksek aktivite 0.25 mg/ mL konsantrasyonda SH-3 bileşiğinde gözlenmiş ancak hiçbir ekstre, fraksiyon ya da saf maddenin pozitif kontrol olan BHA kadar yüksek aktivite gösteremediği belirlenmiştir.



Şekil 4.23. *S. huberi* ekstrelerinin, ana fraksiyonlarının ve izole edilen saf maddelerinin ABTS+• radikalini süpürücü etkileri **TEAC:** Troloks eşiti antioksidan kapasite **BHA:** bütil hidroksi anisol, **SHNBU:** *n*- butanol ekstresi, **FR1:** *n*- butanol ekstresi fraksiyon 1, **FR2:** *n*- butanol ekstresi fraksiyon 2, **FR3:** *n*- butanol ekstresi fraksiyon 3, **FR4:** *n*- butanol ekstresi fraksiyon 4, **FR5:** *n*- butanol ekstresi fraksiyon 5

4.3.2. β -Karoten / linoleik asit birlikte oksidasyonu inhibe edici etki tayini

Bu deney; β - karotenin linoleik asit oksidasyonu sonucu oluşan peroksit radikallerinin bu molekülde meydana getirdiği renk açılımını antioksidanların hangi oranda inhibe ettiğinin spektrofotometrik olarak ölçülmesine dayanmaktadır. *S. huberi*'nin *n*-butanol ekstresi ile bu ekstreden elde edilen fraksiyonlar ve izole edilen saf maddelerin β -karoten/linoleik asit oksidasyonunu engelleme dereceleri Şekil 4.24' de verilmiştir. Şekil incelendiğinde incelenen örneklerin hepsinde belli oranlarda inhibitör aktivite görülmüş ve bu aktivite BHA' nın aksine zamanla azalmıştır. 120 dk sonunda FR.3' ün BHA' ya en yakın oranlarda aktivite gösterdiği belirlenmiştir.



Şekil 4.24. *S. huberi* ekstralarının, ana fraksiyonlarının ve izole edilen saf maddelerin β -karoten-linoleik asit peroksidasyonuna etkileri. (Ortalama olarak verilen değerler $\pm$ %95 güven aralığında belirtilmiştir.) **BHA:** bütül hidroksi anisol, **SHNBU:** *n*- butanol ekstresi, **FR1:** *n*- butanol ekstresi fraksiyon 1, **FR2:** *n*- butanol ekstresi fraksiyon 2, **FR3:** *n*- butanol ekstresi fraksiyon 3, **FR4:** *n*- butanol ekstresi fraksiyon 4, **FR5:** *n*- butanol ekstresi fraksiyon 5

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Salvia L., Akdeniz bölgesi, Güney Afrika, Orta ve Güney Amerika ve Güneydoğu Asya gibi dünyanın çeşitli bölgelerinde 900'den fazla türle Lamiaceae (Labiatae) familyası bitkileri içerisinde en fazla yayılış gösteren türleri barındıran bir cinstir (1). Türkiye'de 100 tür ile temsil edilmektedir ve bu türlerin 57'si endemiktir (6, 7). *Salvia* türleri ülkemizin her bölgesine yayılmış olmasına rağmen, ağırlıklı olarak Akdeniz ve İç Anadolu Bölgeleri'nde doğal olarak yetişmektedir (112).

Birçok *Salvia* türü dünyanın çeşitli bölgelerinde tatlandırıcı ve koku verici olmalarının yanı sıra tıbbi etkileri nedeniyle yaygın olarak gıda, ilaç, kozmetik ve parfümeri sanayinde kullanılmaktadır (105). Dünya genelinde çeşitli *Salvia* türlerinin halk arasında; dispeptik şikayetlerin semptomatik tedavisinde, ağız içindeki ve boğazdaki enflamasyonun giderilmesinde, aşırı terleme ve minör cilt hastalıklarında, dizanteri, öksürük, hazımsızlık, ülser ve varis tedavisinde, böcek ısırıklarında, koroner kalp hastalıklarında, serebrovasküler hastalıklarda, hepatit ve karaciğer sirozunda, kronik böbrek yetmezliğinde, dismenore ve amenore gibi durumlarda, soğuk algınlığında, bronşit ve tüberküloz tedavisinde, kanserde, kanama, uykusuzluk, hafıza kaybı, mental ajitasyon gibi durumlarda ve diyabette kullanıldığı bildirilmektedir (3,4).

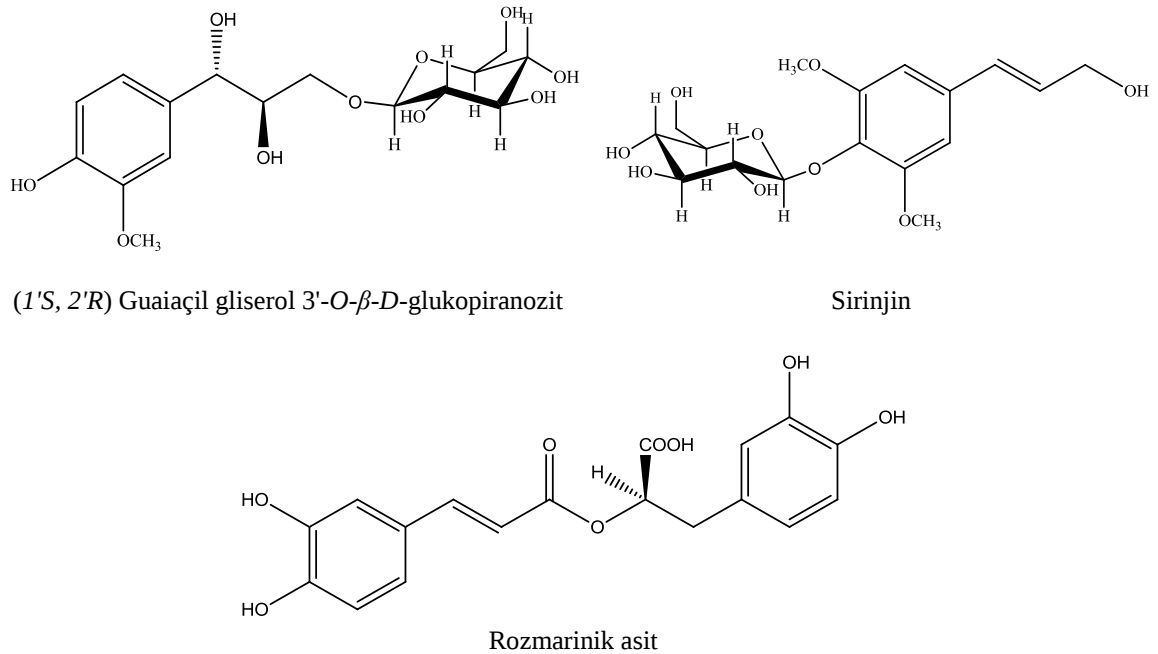
Ülkemizde; *S. fruticosa* Miller, *S. aethiopis* L., *S. dichroantha* Stapf, *S. forskahlei* L., *S. multicaulis* Vahl, *S. sclarea* L., *S. tomentosa* Miller, *S. verbenaca* L., *S. virgata* Jacq. ve *S. viridis* L. halk arasında haricen yara iyi edici ve antiseptik olarak; dahilen ise midevi, kabız etkili, terlemeyi azaltıcı ve yatıştırıcı olarak kullanıldığı bilinen türlerdir. Bu türlerden *S. fruticosa*; benzer etki ve kimyasal içeriği nedeniyle tıbbi adaçayı yerine kullanılmaktadır. Bu türün yapraklı ve çiçekli dallarından elde edilen ve 'elma yağı' olarak bilinen uçucu yağın; dahilen gaz söktürücü, midevi, ter kesici ve idrar artırıcı olarak; haricen ise yara iyi edici ve antiseptik olarak kullanıldığı belirtilmektedir (87).

Salvia türlerinin antihemoroidal, tonik, karminatif, antibakteriyel, antiviral, antitüberküloz, sitotoksik, antioksidan, antispazmodik, antidiyareik, diüretik, antienflamatuvar, hafıza güçlendirici, kanamayı durdurucu, ağrı kesici, kalp ve karaciğer koruyucu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (4).

Lamiaceae familyasının uçucu yağı bakımından oldukça zengin cinslerinden biri olan *Salvia* 'ların ağırlıklı olarak (S)-(-)- α -pinen, (R)-(+)- α -pinen, kamfen, β -pinen, 3-karen, terpinolen, mirsen, β -felandren, limonen, 1,8-sineol, kafur, borneol, spatulenol, β -kariyofilen, kanadien, β -kariyofilen oksit, bourbonen ve izo- β -kariyofilen gibi monoterpenlerden oluşan uçucu bileşenler içermektedir (50). *Salvia* türlerinden elde edilen uçucu yağlar oldukça yaygın bir kullanıma sahiptir (15).

Farklı *Salvia* türleri ile yapılan fitokimyasal araştırmalar bu bitkilerin diterpenler, seskiterpenler, fenolik asitler, flavonoit glikozitleri ile antosiyanin içerdiğini göstermektedir (4). Bitkinin toprak üstü kısımları, özellikle çiçek ve yaprakları, flavonoit, triterpenoit ve monoterpen içermektedir. Diterpenlerin ise çoğunlukla köklerde bulunduğu belirtilmektedir (5). En çok bulunan diterpenler ise abietan ve klerodan tip diterpenlerdir (50). Bu bitkiler ağırlıklı olarak apigenin ve luteolin ile bunların 6-hidroksi ve metil eter türevlerinden ileri gelen flavon aglikonları ve glikozitlerini içermektedir. İhtiva ettikleri fenolik asitlerin çoğu ise kafeik, ferulik ve rozmarinik asit gibi kafeik asit türevlerinden oluşmaktadır (18).

S. huberi ülkemize endemik bir tür olup literatürde bu türle ilgili anatomik ve morfolojik çalışmalar (113-115), uçucu yağ analizi (116) ve antioksidan aktivite çalışmaları (8) bulunmasına rağmen bu tür üzerine ayrıntılı fitokimyasal çalışmalara rastlanmamıştır. Bitkinin fitokimyasal açıdan ilk kez incelendiği bu çalışmada; öncelikle *S. huberi* bitkisinin toprak üstü kısımları ile metanol ekstresi hazırlanmıştır. Bu metanol ekstresinden partisyon yoluyla sırasıyla petrol eteri ve *n*-butanol ekstraheleri elde edilmiştir. *n*-butanol ekstresi poliamit kolon kullanılarak 5 ana fraksiyona (FR. 1, FR. 2, FR. 3, FR. 4, FR. 5) ayrılmıştır. FR. 1'den **SH-1**; ((1'S, 2'R) Guaiaçil gliserol 3'-*O*- β -D-glukopiranozit) ve **SH-2** (Sirinjin) olmak üzere iki fenilpropanoit glikoziti, FR. 4'ten ise hidroksisinnamik asit türevi olan **SH-3** (rozmarinik asit) izole edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler (UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, 2D NMR, kütle spektroskopisi) kullanılarak aydınlatılmıştır. İzolasyonu yapılan maddelere ait formüller Şekil 5.1'de gösterilmiştir.



Şekil 5.1. *S. huberi*'den izole edilen bileşikler

İzole edilen bileşiklerin, metanol ve *n*-butanol ekstrelerindeki gerçek miktarlarını belirlemek amacıyla YBSK analizleri yapılmış ve ekstrelerdeki ana bileşiğin rosmarinik asit olduğu tespit edilmiştir. Rozmarinik asit miktarı metanol ve *n*-butanol ekstrelerinde sırasıyla $58,863 \pm 0,454$ ve $102,583 \pm 1,053$ mg/g ekstre olarak bulunmuştur (Tablo 4.5).

S. huberi'nin *n*-butanol ekstresi ile bu ekstreten elde edilen fraksiyonlar (FR1-5) ve saf maddelerin (SH-1, SH-2 ve SH-3) radikal süpürücü etkileri; 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH[•]) radikalini süpürücü etki tayini, 2,2'-azino-bis (3- etilbenzotiazolin-6- sulfonik asit) (ABTS^{++•}) radikalini süpürücü etki tayini yöntemleri kullanılarak; lipid peroksidasyonunu önleme yetenekleri ise β-karoten/linoleik asit oksidasyonu inhibe edici etki tayini yöntemi kullanılarak araştırılmıştır.

S. huberi n-butanol ekstresi ile bu ekstreten elde edilen fraksiyonlar ve saf maddelerin DPPH radikalini süpürücü etkileri incelendiğinde (Şekil 4.25) **SH-3** (rosmarinik asit)'ün en yüksek etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. 0.033 ± 0.001 mg/mL IC₅₀ değeri ile **SH-3**'ün standart antioksidan ajan olarak kullanılan BHA' dan (IC₅₀ 0.065 ± 0.003 mg/mL) daha güçlü bir radikal süpürücü etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Fraksiyonlar

arasında en yüksek aktivite ise **SH-3**'ün izole edildiği fraksiyon olan FR.4'te gözlenmiştir. Bu durum FR.4'ün yüksek miktarlarda SH-3 içermesine bağlanmıştır.

ABTS^{•+} radikalini süpürücü etki tayini deneyinde ise; en yüksek aktivite 0.25 mg/ mL konsantrasyonda **SH-3** bileşiğinde gözlenmiş ancak DPPH radikalini süpürücü etki tayinindeki sonuçların aksine, hiçbir ekstre, fraksiyon ya da saf maddenin pozitif kontrol olan BHA kadar yüksek aktivite gösteremediği belirlenmiştir (Şekil 4.26).

Ekstre, fraksiyon ve saf maddelerin β -karoten/linoleik asit oksidasyonunu engelleme yetenekleri değerlendirildiğinde incelenen örneklerin hepsinde belli oranlarda inhibitör aktivite görüldüğü ve bu aktivitenin BHA' nın aksine zamanla azaldığı belirlenmiştir. 120 dakika sonunda FR 3'ün BHA'ya en yakın oranlarda aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Ekstre ve fraksiyonların, izole edilen saf maddelere nazaran daha yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmektedir (Şekil 4.27).

Bütün antioksidan aktivite deneyleri göz önünde bulundurulduğunda izole edilen saf maddeler arasında hidroksisinnamik asit türevi olan rozmarinik asitin, fenilpropanoit türevi olan diğer iki bileşiğe (SH-1 ve SH-2) kıyasla daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Yapılan bir araştırmada, *S. hypoleuca* Benth., *S. reuterana* Boiss., *S. verticillata* L., *S. virgata* Jacq. ve *S. officinalis* L. olmak üzere beş farklı *Salvia* türünden hazırlanan etanolik ekstrelerin, stabil DPPH radikali ile spektrofotometrik yöntem kullanılarak *in vitro* radikal süpürücü aktivitesi değerlendirilmiş ve bütün ekstrelerin radikal süpürücü etki gösterdiği belirtilmiştir. Bu beş tür arasında *S. verticillata* ($IC_{50} = 23.53$ (20.56-26.93) $\mu\text{g/mL}$) ve *S. virgata* [$IC_{50} = 27.01$ (24.08-30.29) $\mu\text{g/mL}$]’ nın en yüksek aktiviteye sahip türler olduğu ifade edilmektedir (105).

Başka bir çalışmada Doğu Anadolu bölgesinden toplanan sekiz *Salvia* türünden (*S. aethiopis*, *S. candidissima*, *S. limbata*, *S. microstegia*, *S. nemorosa*, *S. pachystachys*, *S. verticillata* ve *S. virgata*) hazırlanan metanol ekstrelerinin olası antioksidan aktiviteleri iki farklı test sistemi (DPPH radikal süpürücü aktivite ve β -karoten/linoleik asit) ile değerlendirilmiştir. *Salvia verticillata*'nın hem DPPH ($IC_{50}=18.3$ $\mu\text{g/mL}$) hem de β -karoten/ linoleik asit test sisteminde (% 75.8), en yüksek aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (117).

Salvia cedronella Boiss. bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan aseton ekstresi ile yapılan bir çalışmada, ekstrenin BHT ile yarışabilecek derecede yüksek DPPH radikali süprücü etkiye sahip olduğu, ancak β -karoten/linoleik asit test sisteminde BHT, BHA ve α -tokoferol ile kıyaslandığında güçlü bir antioksidan aktivite gözlenemediği ifade edilmiştir (10).

7 farklı *Salvia* türünün (*S. virgata*, *S. nemorosa*, *S. officinalis*, *S. sclarea*, *S. persica*, *S. reuterana* ve *S. cereal*) toprak üstü kısımlarının metanolik ekstreleri ile yapılan bir antioksidan aktivite çalışmasında DPPH radikal süpürücü etki tayininde en yüksek etki *S. virgata* ($IC_{50} = 198 \mu\text{g/ml}$), en düşük etki ise *S. persica* ($IC_{50} = 1810 \mu\text{g/mL}$) ekstrelerinde gözlenmiştir. β -karoten/linoleik asit sistemi lipit peroksidasyon inhibisyon deneyinde ise *S. persica* ve *S. virgata*'nın en yüksek aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (9).

Başka bir çalışmada *S. trichoclada*'nın toprak üstü kısımlarının metanol ekstresi ve bu ekstreten izole edilen dokuz bileşiğin lipit peroksidasyon inhibitör aktivitesi ve DPPH radikali süpürücü aktivitesi incelenmiştir. Deney sonucunda metanol ekstresi ve izole edilen saf bileşiklerin kayda değer bir DPPH[•] süpürücü aktiviteye sahip olmadığı, bizim çalışmamızda da olduğu gibi yalnızca rozmarinik asitin BHT'den daha yüksek bir aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (118).

Serbest radikallerin büyük bir kısmı, özellikle reaktif oksijen türlerinin, enflamasyon, ateroskleroz, felç, kalp hastalıkları, diyabet, multipl skleroz, kanser parkinson ve alzheimer gibi çok sayıda patolojik durumun ilerlemesinde önemli bir role sahip olduğu (105) ve bu nedenle diyetle alınan antioksidanların hastalıkların önlenmesinde önemli bir rol oynayabileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır (119). Olası toksisiteleri nedeniyle BHA ve BHT gibi sentetik antioksidanların kullanımı azalmıştır. Bu nedenle günümüzde serbest radikalleri temizleme yetenekleri (yani antioksidan güçleri) nedeniyle doğal kaynaklı besinler, tıbbi bitkiler ve fitokimyasal bileşiklere büyük ilgi duyulmaktadır (104, 105). Bu bileşiklerden bazılarının antioksidan kapasitelerinin sentetik antioksidanlarla karşılaştırılabilir ve bazen onlardan daha yüksek düzeyde olduğu kanıtlanmıştır (117). Çeşitli fitokimyasal bileşiklerin, özellikle polifenollerin (flavonoidler, fenil propanoidler, fenolik asitler, tanenler vb.), bitkilerin sahip olduğu

serbest radikal süpürücü etki ve antioksidan aktivitesinden sorumlu olduğu bilinmektedir. Genel olarak polifenoller hidrojen vericisi olarak reaksiyona giren ve bu şekilde serbest radikalleri nötralize eden bir veya daha fazla fenolik gruptan oluşan benzer bir kimyasal yapı taşırlar (105). Antioksidan aktivitelere sahip olduğu bildirilen bitkiler arasında yer alan *Salvia*'nın antioksidan etkili bileşiklerinin çoğu aydınlatılmıştır ve bu etkilerinden başlıca fenolik bileşiklerin sorumlu olduğu bildirilmiştir (117).

Polifenoller, temel kimyasal yapılarına bağlı olarak çok sayıda farklı sınıfa ayrılmaktadır. Fenilpropanoit türevleri (C6-C3) düşük molekül ağırlıklı önemli bir fenolik gruptur. En önemli fenilpropanoitler; hidroksisinnamik asitler ve bunların türevleridir (61).

Farklı yöntemlerle yapılan kimyasal yapı-aktivite çalışmaları birbirleriyle tutarlı bir şekilde sinnamik asit türevlerinin antioksidan aktivitesinin benzoik asit analoglarına nazaran daha üstün olduğunu göstermiştir. Bu durum; serbest radikallerin delokalizasyonu kolaylaştıran konjuge doymamışlık varlığına bağlı olabilir. Sinnamik asitler arasında, kafeik asit ferulik asite; o da *p*-kumarik asite göre daha aktiftir. Bu durum, yüksek antioksidan aktivite için bir orto dihidroksibenzen (kateşol) yapısının varlığının kritik öneme sahip olduğunu göstermektedir. *Salvia* türlerinin polifenol olarak birçok kafeik asit oligomeri (dimerden tetramere) taşıdığı bilinmektedir. Bu nedenle güçlü DPPH radikali süpürücü aktiviteleri, içerdikleri kateşol yapısı ile ilişkilendirilebilir (119).

Literatürde birçok bitkide yaygın olarak bulunan kafeik asit ve rozmarinik asitin her ikisinin de (kafeik asit rozmarinik asitten biraz daha üstün olmak üzere) güçlü radikal süpürücü etkiye sahip olduğu belirtilmektedir (119). Bu çalışmada yapılan DPPH radikali süpürücü etki tayini deneyinde, yalnızca rozmarinik asitin BHA ile kıyaslanabilir düzeyde hatta daha yüksek oranda radikal süpürücü etki gösterdiği ortaya konulmuştur. Fraksiyonlar arasında ise en yüksek aktivite RA'nın izole edildiği fraksiyon olan FR 4' te gözlenmiştir. Yapılan YBSK analizi ile bu fraksiyonun yaklaşık % 31 oranında rozmarinik asit taşıdığı belirlenmiştir. Dolayısıyla bu fraksiyonun radikal süpürücü etkisi yüksek rozmarinik asit içeriğine bağlanmıştır. Antioksidan aktivitesinin yanı sıra rozmarinik asitin, antienflamatuar, antitumöjenik, antibakteriyel, antiviral,

antitümör, hepatoprotektif ve kardiyoprotektif özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (120).

FR.1'den izole edilen (1'S, 2'R) guaiaçil gliserol 3'-O- β -D-glukopiranozit bileşiğinin daha önce *Pimpinella anisum* L. (121) ve *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. (122) bitkilerinden izole edildiği bildirilmiştir. Ancak bu bileşik ilk kez bu çalışmada bir *Salvia* türünden izole edilmiştir. Bileşikle ilgili literatürde çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Dolayısıyla bileşiğin sahip olduğu belirgin bir aktivite henüz belirlenmemiştir.

Yine FR.1'den izole edilen sirinjin ise; *Syringa vulgaris* L. (123), *Acanthopanax trifoliatum* (L.) Merr. (124), *Wikstroemia sikokiana* Franch. et Sav. (125), *Musa paradisiaca* L. (111), *Syringa velutina* Kom. (126), *Magnolia obovata* Thunberg (127), *Kalopanax pictum* Nakai (128), *Osmunthus asiaticus* Nakai (129), *Tinospora cordifolia* Miers (130), *Magnolia sieboldii* K. Koch (131), *Edgeworthia chrysantha* Lindl (132), *Fraxinus rhynchophylla* Hance (133), *Linum olympicum* Boiss. (134), *Eleutherococcus senticosus* (*Acanthopanax senticosus*) (Rupr. & Maxim.) Maxim. (135) gibi çeşitli tıbbi bitkilerde tanımlanmış bir fenilpropanoit glikozitidir.

Wistar ratlarla yapılan bir çalışmada *Syringa vulgaris* bitkisinden izole edilen sirinjin bileşiğinin antihipertansif aktivitesi araştırılmış ve bileşiğin sistolik, diastolik ve ortalama arteriyel kan basıncını doza bağımlı olarak düşürdüğü belirlenmiştir (136).

Bunun yanında *in vitro* deneylerle sirinjinin C3-konvertaz enzimini inhibe ederek immunohekolizi modüle ettiğİ gösterilmiştir (130). Başka bir çalışmada sirinjinin immünomodölatör etkileri, alerjik ve enflamatuvar semptomlar gibi *in vitro* ve *in vivo* immünolojik olayları temsil edebilecek 6 farklı deney modeli ile araştırılmıştır. Deneyler sonucunda sirinjinin doza bağımlı olarak *in vitro* tümör nekrozis faktör (TNF) - α ve sitotoksik T hücre proliferasyonunu, *in vivo* olarak FITC ile indüklenen kulak ödemi oluşumunu önemli ölçüde inhibe ettiğİ gösterilmiştir. Bu molekülün immünomodölatör olarak etkisinin, antienflamatuvar aktivitesinden ziyade antialerjik aktiviteye sahip olmasıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir (137).

Magnolia sieboldii bitkisinin kök kabuklarından hazırlanan etil asetat ekstresinden izole edilen sirinjin ve hidrolizatı olan sinapil alkolün erkek ICR fareleri ve erkek Sprague

Dawley ratları üzerinde yapılan araştırma sonucu antienflamatuvar ve antinosiseptif aktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir. Hidrolizatı olan sinapil alkol, sirinjininden daha aktif bulunmuştur. Bu durum; sirinjinin etkisinin, oral alımı takibinden *in vivo* transformasyonla kendisinden daha etkili bir bileşik olan sinapil alkole dönüşmesinden kaynaklanabileceğini düşündürmüştür (131).

Eleutherococcus senticosus bitkisinden izole edilen sirinjin ile yapılan bir çalışmada; sirinjinin sinir uçlarından ACh (asetilkolin) salımını artırma yeteneğine sahip olduğu; bu sayede pankreas hücrelerindeki M3 muskarinik reseptörleri uyararak insülin salımını artırdığı ve böylece plazma glukoz düzeylerini düşürdüğü belirlenmiştir (135). *Musa paradisiaca* bitkisinin tepallerinden hazırlanan etanolik ekstreden izole edilen sirinjinin antidiyabetik etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan başka bir çalışmada ise streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlara 30 gün süre ile ağızdan 50 mg/kg/gün dozda sirinjin uygulanmış, çalışmanın sonunda sirinjinin; plazma insülin düzeyini yükselttiği ve böylece glukoz homeostazını koruyarak hiperglisemiyi normale çevirdiği belirlenmiştir (111).

A $\beta_{(25-35)}$ ile indüklenen nöronal hücre ölümlerini önemli ölçüde inhibe ettiği belirlenen *Fraxinus rhynchophylla* bitkisinden aktif bileşen olarak sirinjinin izole edildiği ve tanımlandığı bildirilmiştir. Sirinjinin apoptozu azaltarak nöroprotektif etki gösterdiği düşünülmektedir (133).

Musa paradisiaca (muz) bitkisinden hazırlanan farklı ekstrelerin ve saf sirinjinin *in vitro* antioksidan aktiviteleri DPPH radikali süpürücü etki tayini deneyi ile gerçekleştirilmiş; bitkinin metanol ekstresinin en yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Sirinjinin ise; bizim çalışmamızdaki sonuçlarla uyumlu olarak belirgin bir antioksidan aktivite göstermediği belirlenmiştir (138).

Sonuç olarak; bu çalışma ile Türkiye'ye endemik bir bitki olan *Salvia huberi* bitkisi ile ilk kez fitokimyasal bir çalışma yapılmış ve (1'S, 2'R) guaiaçil gliserol 3'-O- β -D-glukopiranozit, sirinjin ve rozmarinik asit olmak üzere 3 farklı bileşik bu bitkiden ilk kez izole edilmiştir. Rozmarinik asit daha önce pek çok *Salvia* türünde tanımlanmış olmasına rağmen (1'S, 2'R) guaiaçil gliserol 3'-O- β -D-glukopiranozit ve sirinjin ilk kez

bir *Salvia* türünde tanımlanmıştır. Bu bileşiğin diğer türlerde varolup olmadığının araştırılmasının cinsin kemotaksonomisi açısından önemli olabileceği düşünülmektedir.

Üzerinde çok fazla çalışma bulunmayan (1'S, 2'R) guaiaçil gliserol 3'-O- β -D-glukopiranozit bileşiği ile biyolojik aktivite taramaları yapılmalıdır.

Antihipertansif, immünomodülatör, antienflamatuvar, antinosiseptif, antidiyabetik ve nöroprotektif olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilen sirinjinin ise; farmakolojik etkilerinin, *Salvia* türlerinin sahip olduğu biyolojik aktivitelerle uyumlu olması, bu bileşiğin, bitkinin gösterdiği farmakolojik etkiler açısından önemli olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bileşikle ilgili daha detaylı ve ileri klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bugüne kadar farklı bitkilerden elde edilen bu bileşik için *Salvia*'lar yeni bir kaynak teşkil edebilirler.

6. KAYNAKLAR

1. Topcu G. Bioactive triterpenoids from *Salvia* species. J Nat Prod 2006; 69(3): 482-7.
2. Lu Y, Foo LY. Rosmarinic acid derivatives from *Salvia officinalis*. Phytochemistry 1999; 51(1): 91-94.
3. Imanshahidi M, Hosseinzadeh H. The pharmacological effects of *Salvia* species on the central nervous system. Phytother Res 2006; 20(6): 427-37.
4. Al-Qudah MA, Al-Jaber HI, Abu-Zarga MH, Abu Orabi ST. Flavonoid and phenolic compounds from *Salvia palaestina* L. growing wild in Jordan and their antioxidant activities. Phytochemistry 2014; 99: 115-20.
5. Cioffi G, Bader A, Malafronte A, Dal Piaz F, De Tommasi N. Secondary metabolites from the aerial parts of *Salvia palaestina* Benth. Phytochemistry 2008; 69(4): 1005-12.
6. Temel HE, Demirci B, Demirci F, et al. Chemical characterization and anticholinesterase effects of essential oils derived from *Salvia* species. Journal of Essential Oil Research. 2016;1-10.
7. Güner A, Aslan S, Ekim T, Vural M, Babaç M. Türkiye bitkileri listesi (damarlı bitkiler). Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını İstanbul. 2012:575-81.
8. Şenol FS, Orhan I, Celep F, Kahraman A, Doğan M, Yılmaz G, et al. Survey of 55 Turkish *Salvia* taxa for their acetylcholinesterase inhibitory and antioxidant activities Food Chem 2010; 120(1): 34-43.
9. Jeshvaghani AZ, Rahimmalek M, Talebi M, Goli SAH. Comparison of total phenolic content and antioxidant activity in different *Salvia* species using three model systems. Industrial Crops and Products. 2015; 77: 409-14.
10. Yeşilyurt V, Halfon B, Öztürk M, Topçu G. Antioxidant potential and phenolic constituents of *Salvia cedronella*. Food Chem 2008; 108(1): 31-9.

11. Nizamlioğlu NM, Sebahattin N. Meyve ve sebzelerde bulunan fenolik bileşikler; yapıları ve önemleri. Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi 2010; 5(1): 20-35.
12. Hedge I. *Salvia* L. In: Davis PH, editor. Flora of Turkey and the East Aegean Islands. 7. Edinburgh Edinburgh University Press; 1965-1985: p 400-61.
13. 13. (2011). Turkish Plants Data Service (Türkiye Bitkileri Veri Servisi). http://www.tubives.com/index.php?sayfa=1&tax_id=8052. (25.05.16).
14. Shaheen UY, Hussain MH, Ammar HA. Cytotoxicity and antioxidant activity of new biologically active constituents from *Salvia lanigra* and *Salvia splendens*. Pharmacognosy Journal 2011; 3(21): 36-48.
15. Bağcı E, Koçak A. *Salvia palaestina* Benthams ve *S. tomentosa* Miller türlerinin uçucu yağ kompozisyonu, kemotaksonomik bir yaklaşım. Fırat Üniv Fen ve Müh Bil Dergisi 2008; 20: 35-41.
16. Hamidpour M, Hamidpour R, Hamidpour S, Shahlari M. Chemistry, pharmacology, and medicinal property of Sage (*Salvia*) to prevent and cure illnesses such as obesity, diabetes, depression, dementia, lupus, autism, heart disease, and cancer. J Tradit Complement Med 2014; 4(2): 82-8.
17. Lu Y, Yeap Foo L. The polyphenol constituents of grape pomace. Food Chem 1999; 65(1): 1-8.
18. Moharram FA, Marzouk MS, El-Shenawy SM, Gaara AH, El Kady WM. Polyphenolic profile and biological activity of *Salvia splendens* leaves. J Pharm Pharmacol 2012; 64(11): 1678-87.
19. Wang M, Kikuzaki H, Zhu N, et al. Isolation and structural elucidation of two new glycosides from sage (*Salvia officinalis* L.). J Agric Food Chem 2000; 48(2): 235-8.
20. Topcu G, Tan N, Ulubelen A, Sun D, Watson WH. Terpenoids and flavonoids from the aerial parts of *Salvia candidissima*. Phytochemistry 1995; 40(2): 501-4.
21. Wu Z, Ouyang M, Yang C. Polyphenolic constituents of *Salvia sonchifolia*. Acta Botanica Yunnanica 1998; 21(3): 393-8.
22. Cuvelier ME, Richard H, Berset C. Antioxidative activity and phenolic composition of pilot-plant and commercial extracts of sage and rosemary. Journal of the American Oil Chemists' Society 1996; 73(5): 645-52.
23. Ulubelen A, Topcu Gt, Tan N. Diterpenoids from *Salvia heldrichiana*. Phytochemistry 1995; 40(5): 1473-5.

24. Ulubelen A, Tuzlaci E. Flavonoids and triterpenoids from *Salvia euphratica* and *S. longipedicellata*. *Fitoterapia* 1990; 61(2).
25. El Missiry M, Hussiney H, Ismail S, Radwan H, Rizk A. Constituents of plants growing in Qatar xxiv phytochemical investigation of *Salvia aegyptiaca* L. *Qatar Univ Sci J* 1994; 14 (2): 249-251.
26. Meriçli AH, Meriçli F, Tanker N, Koyuncu M. Constituents of *Salvia albimaculata* II. *J Pharm Univ Mar* 1987; 3(1): 53-55.
27. Ai CB, Li LN. Salvianolic acids D and E: Two new depsides from *Salvia miltiorrhiza*. *Planta Med* 1992; 58(2): 197-9.
28. Qian T, Yan Z, Li L. Mono-feruloyl-R, R-(+)-tartaric acid from *Salvia chinensis*. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*. 1993;2:148-50.
29. Kang HS, Chung HY, Jung JH, Kang SS, Choi JS. Antioxidant effect of *Salvia miltiorrhiza*. *Arch Pharm Res* 1997; 20(5): 496-500.
30. Jian Y, Lou S, Zheng M. Studies on active principles of *Salvia plebeia*. *J Pharmacokinet Ind* 1987; 18: 349-51.
31. Kokkalou E, Kapetanidis I. Flavonoids and phenolic acids in *Salvia horminum* L. (Lamiaceae). *Pharm Acta Helv* 1988; 63(3): 90.
32. Zhang H-J, Li L-N. Salvianolic Acid I: A new depside from *Salvia cavaleriei*. *Planta Med* 1994; 60(1) :70-2.
33. Ai CB, Deng QH, Song WZ, Li LN. Salvianolic acid J, a depside from *Salvia flava*. *Phytochemistry* 1994; 37(3): 907-8.
34. Canigueral S, Iglesias J, Hamburger M, Hostettmann K. Phenolic constituents of *Salvia lavandulifolia* ssp. *lavandulifolia*. *Planta Med* 1989; 55(1): 92.
35. Ai CB, Li LN. Stereostructure of salvianolic acid B and isolation of salvianolic acid C from *Salvia miltiorrhiza*. *J Nat Prod* 1988; 51(1): 145-9.
36. Kohda H, Takeda O, Tanaka S, et al. Isolation of inhibitors of adenylate cyclase from danshen, the root of *Salvia miltiorrhiza*. *Chem Pharm Bull* 1989; 37(5): 1287-90.
37. Wang M, Li J, Rangarajan M, et al. Antioxidative phenolic compounds from sage (*Salvia officinalis*). *J Agric Food Chem* 1998; 46(12): 4869-73.
38. Zhao LM, Liang XT, Li LN. Prionitisides A and B, two phenolic glycosides from *Salvia prionitis*. *Phytochemistry* 1996; 42(3): 899-901.

39. Tanaka T, Nishimura A, Kouno I, Nonaka G-i, Young T-J. Isolation and characterization of yunnaneic acids A-D, four novel caffeic acid metabolites from *Salvia yunnanensis*. J Nat Prod 1996; 59(9): 843-9.
40. Lu X, Xu W, Shen J, Naoki H. Przewalskinic acid A, a new phenolic acid from *Salvia przewalskinic* Maxim. Chinese Chem Lett 1991; 2: 301-2.
41. Lu Y, Foo LY. Polyphenolics of *Salvia*-a review. Phytochemistry. 2002; 59(2): 117-40.
42. Ai CB, Li LN. Synthesis of tetramethyl salvianolic acid F and trimethyl przewalskinic acid A. Chin Chem Lett. 1996; 7(5): 427-30.
43. Lian-Niang L, Rui T, Wei-Ming C. Salvianolic Acid A, a new depside from roots of *Salvia miltiorrhiza*. Planta Med 1984; 50(3): 227-8.
44. Tezuka Y, Kasimu R, Li JX, et al. Constituents of roots of *Salvia deserta* SCHANG (Xinjiang-Danshen). Chem Pharm Bull 1998; 46(1): 107-12.
45. Tian-Xiu Q, Lian-Niang L. Isosalvianolic acid C, a depside possessing a dibenzooxepin skeleton. Phytochemistry 1992; 31(3): 1068-70.
46. Lu Y, Foo LY. Salvianolic acid L, a potent phenolic antioxidant from *Salvia officinalis*. Tetrahedron Letters. 2001;42(46):8223-5.
47. Tanaka T, Nishimura A, Kouno I, Nonaka GI, Yang CR. Four new caffeic acid metabolites, yunnaneic acids E-H, from *Salvia yunnanensis*. Chem Pharm Bull 1997; 45(10): 1596-600.
48. Li W, Zhou SP, Jin YP, et al. Salvianolic acids T and U: A pair of atropisomeric trimeric caffeic acids derivatives from root of *Salvia miltiorrhiza*. Fitoterapia 2014; 98: 248-53.
49. Croteau R, El-Bialy H, Dehal SS. Metabolism of monoterpenes: Metabolic fate of (+)-camphor in Sage (*Salvia officinalis*). Plant Physiol. 1987; 84(3): 643-8.
50. Wu YB, Ni ZY, Shi QW, et al. Constituents from *Salvia* species and their biological activities. Chem Rev 2012; 112(11): 5967-6026.
51. Pan ZH, Wang YY, Li MM, et al. Terpenoids from *Salvia trijuga*. J Nat Prod 2010; 73(6): 1146-50.
52. Lai Y, Xue Y, Zhang M, et al. Scapiformolactones A–I: Germacrane sesquiterpenoids with an unusual Δ^3 -15,6-lactone moiety from *Salvia scapiformis*. Phytochemistry 2013; 96: 378-88.

53. Al-Jaber HI, Abrouni KK, Al-Qudah MA, Abu Zarga MH. New terpenes from *Salvia palaestina* Benth. and *Salvia syriaca* L. growing wild in Jordan. J Asian Nat Prod Res 2012; 14(7): 618-25.
54. Dai H, Li X, Li X, et al. Coexisted components of *Salvia miltiorrhiza* enhance intestinal absorption of cryptotanshinone via inhibition of the intestinal P-gp. Phytomedicine 2012; 19(14): 1256-62.
55. Cao SY, Ke ZL, Xi LM. A new sesquiterpene lactone from *Salvia plebeia*. J Asian Nat Prod Res 2013; 15(4): 404-7.
56. Ohsaki A, Kawamata S, Ozawa M, et al. Salviskinone A, a diterpene with a new skeleton from *Salvia przewalskii*. Tetrahedron Letters. 2011; 52(12): 1375-7.
57. Choudhary MI, Hussain A, Ali Z, et al. Diterpenoids including a novel dimeric conjugate from *Salvia leriaefolia*. Planta Med 2012; 78(3): 269-75.
58. Ebrahimi SN, Zimmermann S, Zaugg J, et al. Abietane diterpenoids from *Salvia sahendica*- antiprotozoal activity and determination of their absolute configurations. Planta Med 2013; 79(2): 150-6.
59. Pan ZH, Li Y, Wu XD, et al. Norditerpenoids from *Salvia castanea* Diels f. *pubescens*. Fitoterapia. 2012; 83(6): 1072-5.
60. Yao F, Zhang DW, Qu GW, Li GS, Dai SJ. New abietane norditerpenoid from *Salvia miltiorrhiza* with cytotoxic activities. J Asian Nat Prod Res 2012; 14(9): 913-7.
61. Pan ZH, He J, Li Y, et al. Castanolide and epi-castanolide, two novel diterpenoids with a unique seco-norabietane skeleton from *Salvia castanea* Diels f. *pubescens* Stib. Tetrahedron Letters 2010; 51(38): 5083-5.
62. Christensen KB, Jorgensen M, Kotowska D, et al. Activation of the nuclear receptor PPAR γ by metabolites isolated from sage (*Salvia officinalis* L.). J Ethnopharmacol 2010; 132(1): 127-33.
63. Fraga BM, Díaz CE, López-Rodríguez M. Two novel abietane dimers from transformed root cultures of *Salvia broussonetii*. Tetrahedron Letters 2014; 55(4): 877-9.
64. Pan ZH, Cheng JT, He J, et al. Splendidins A – C, Three New Clerodane Diterpenoids from *Salvia splendens*. Helvetica Chimica Acta 2011; 94(3): 417-22.
65. Bisio A, Schito MA, Ebrahimi SN, et al. Antibacterial compounds from *Salvia adenophora* Fernald (Lamiaceae). Phytochemistry 2015; 10: 120-32.

66. Aoyagi Y, Yamazaki A, Kato R, et al. Salvileucalin C, a novel rearranged neoclerodane diterpene from *Salvia leucantha*. Tetrahedron Letters 2011; 52(16): 1851-3.
67. Farimani MM, Miran M. Labdane diterpenoids from *Salvia reuterana*. Phytochemistry 2014; 108: 264-9.
68. Moghaddam FM, Farimani MM, Seirafi M, et al. Sesterterpenoids and other constituents of *Salvia sahendica*. J Nat Prod 2010; 73(9): 1601-5.
69. Zheng H, Chen Q, Zhang M, et al. Cytotoxic ent-kaurane diterpenoids from *Salvia cavaleriei*. J Nat Prod 2013; 76(12): 2253-62.
70. Wu SJ, Chan HH, Hwang TL, et al. Salviatalin A and salvitrijudin A, two diterpenes with novel skeletons from roots of *Salvia digitaloides* and anti-inflammatory evaluation. Tetrahedron Letters 2010; 51(32): 4287-90.
71. Giacomelli E, Bertrand S, Nievergelt A, et al. Cancer chemopreventive diterpenes from *Salvia corrugata*. Phytochemistry; 96: 257-64.
72. Liu P, Hu P, Deng RX, et al. Triterpenoids from the flowers of *Salvia miltiorrhiza*. Helvetica Chimica Acta 2011; 94(1): 136-41.
73. Lakhal H, Kabouche A, Alabdul Magid A, et al. Triterpenoids from *Salvia argentea* var. *aurasiaca* (Pomel) Batt. & Trab. and their chemotaxonomic significance. Phytochemistry; 102: 145-51.
74. Al-Aboudi MA, Abu Zarga MH, Abu-Irmaileh BE, Awwadi FF, Khanfar MA. Three new seco-ursadiene triterpenoids from *Salvia syriaca*. Nat Prod Res 2015; 29(2): 102-8.
75. Farimani MM, Moghaddam FM, Esmaili MA, Amin G. A lupane triterpenoid and other constituents of *Salvia eremophila*. Nat Prod Res 2012; 26(21): 2045-9.
76. Gandomkar S, Yousefi M, Habibi Z, As'habi MA. A new triterpene from *Salvia xanthocheila* Boiss. Nat Prod Res 2012; 26(7): 648-53.
77. Habibi Z, Cheraghi Z, Ghasemi S, Yousefi M. A new highly hydroxylated triterpene from *Salvia atropatana* Bunge. Nat Prod Res 2012; 26(20): 1910-3.
78. Shibata M, Uragami S, Matsuura K. Paper-chromatographic survey of anthocyanins in purple *Salvia*-flowers. Bot Mag Tokyo 1966; 79(940): 537-543.
79. Haque S, Ghoshal DN, Ghoshal KK. Anthocyanins in *Salvia*-their significance in species relationship and evolution. Proc Indian natn Sci Acad B47 1981; 2: 204-209.

80. Choi JS, Kang HS, Jung HA, Jung JH, Kang SS. A new cyclic phenyllactamide from *Salvia miltiorrhiza*. *Fitoterapia* 2001 ;72(1): 30-4.
81. Don MJ, Shen CC, Lin YL, et al. Nitrogen-containing compounds from *Salvia miltiorrhiza*. *J Nat Prod* 2005; 68(7): 1066-70.
82. Lin FW, Damu AG, Wu S. New abietane diterpene alkaloids possessing an oxazole ring from *Salvia trijuga*. *Heterocycles* 2006; 68(1): 159-65.
83. Lin FW, Damu AG, Wu TS. Abietane diterpene alkaloids from *Salvia yunnanensis*. *J Nat Prod* 2006; 69(1): 93-6.
84. Lu XZ, Xu WH, Naoki H. Anthraquinones from *Salvia przewalskii*. *Phytochemistry* 1992; 31(2): 708-9.
85. Mehmood S, Riaz N, Ahmad Z, Afza N, Malik A. Lipxygenase inhibitory lignans from *Salvia santolinifolia*. *Pol J Chem* 2008; 82(3): 571-5.
86. Mehmood S, Fatima I, Malik A. Salvicins A and B, new lignans from *Salvia santolinifolia*. *J Asian Nat Prod Res* 2011; 13(7): 588-91.
87. Baytop T. Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün). Nobel Tıp Kitap Evleri, İstanbul, 1999.
88. Orhan I, Kartal M, Naz Q, et al. Antioxidant and anticholinesterase evaluation of selected Turkish *Salvia* species. *Food Chem* 2007; 103(4): 1247-54.
89. Sabbobeh R, Hejaz H, Jahajha A, et al. Antioxidant an antimicrobial activities of the leaf extract of *Salvia palaestina*. *J App Pharm Sci* 2016; 6(01): 076-82.
90. Zhao J, Lou J, Mou Y, et al. Diterpenoid tanshinones and phenolic acids from cultured hairy roots of *Salvia miltiorrhiza* Bunge and their antimicrobial activities. *Molecules* 2011; 16(3): 2259-67.
91. Martins N, Barros L, Santos-Buelga C, et al. Evaluation of bioactive properties and phenolic compounds in different extracts prepared from *Salvia officinalis* L. *Food Chem* 2015; 170: 378-85.
92. Lee WY, Chiu LC, Yeung JH. Cytotoxicity of major tanshinones isolated from Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on HepG2 cells in relation to glutathione perturbation. *Food Chem Toxicol* 2008; 46(1): 328-38.
93. de Oliveira PF, Munari CC, Nicolella HD, Veneziani RC, Tavares DC. Manool, a *Salvia officinalis* diterpene, induces selective cytotoxicity in cancer cells. *Cytotechnology* 2015 .

94. Park OK, Choi JH, Park JH, et al. Comparison of neuroprotective effects of five major lipophilic diterpenoids from Danshen extract against experimentally induced transient cerebral ischemic damage. *Fitoterapia*. 2012; 83(8): 1666-74.
95. Sun Y. Free radicals, antioxidant enzymes, and carcinogenesis. *Free Radic Biol Med* 1990; 8(6): 583-99.
96. Machlin LJ, Bendich A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J* 1987; 1(6):441-5.
97. Koşar M, Göger F, Can Başer KH. In vitro antioxidant properties and phenolic composition of *Salvia virgata* Jacq. from Turkey. *J Agric Food Chem* 2008; 56(7): 2369-74.
98. Gökpinar Ş, Koray T, Akçiçek E, Göksan T, Durmaz Y. Algal Antioksidanlar. *E.Ü. Su Ürünleri Dergisi* 2006; 23(1): 85-89.
99. Aydemir B, Sarı EK. Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. *Kocatepe Vet J* 2009; 2(2): 56-60
100. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; 82(2): 291-5.
101. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Türk J Biochem* 2006; 31(2): 51-6.
102. Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 3: 30-9.
103. Liu ZQ. Chemical methods to evaluate antioxidant ability. *Chem Rev* 2010; 110(10): 5675-91.
104. Wang K, Luo Q, Cheng H. Production of allochtonic formations in callus cells of *Salvia miltiorrhiza* Bge. *China journal of Chinese materia medica*. 1998; 23(10): 592-4, 638.
105. Nickavar B, Kamalinejad M, Izadpanah H. In vitro free radical scavenging activity of five *Salvia* species. *Pak J Pharm Sci* 2007; 20(4): 291-4.
106. Gyamfi MA, Yonamine M, Aniya Y. Free-radical scavenging action of medicinal herbs from Ghana: *Thonningia sanguinea* on experimentally-induced liver injuries. *Gen Pharmacol* 1999; 32(6): 661-7.
107. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, et al. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med* 1999; 26(9): 1231-7.

108. Oomah BD, Mazza G. Flavonoids and antioxidative activities in buckwheat. J Agr Food Chem 1996; 44(7): 1746-50.
109. Velioglu Y, Mazza G, Gao L, Oomah B. Antioxidant activity and total phenolics in selected fruits, vegetables, and grain products. J Agr Food Chem 1998; 46(10): 4113-7.
110. Takara K, Otsuka K, Wada K, Iwasaki H, Yamashita M. 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl radical scavenging activity and tyrosinase inhibitory effects of constituents of sugarcane molasses. Biosci Biotechnol Biochem 2007; 71(1): 183-91.
111. Krishnan SSC, Subramanian IP, Subramanian SP. Isolation, characterization of syringin, phenylpropanoid glycoside from *Musa paradisiaca* tepal extract and evaluation of its antidiabetic effect in streptozotocin-induced diabetic rats. Biomedicine & Preventive Nutrition 2014; 4(2): 105-11.
112. Arif İ, Gürbüz B. Türkiye florasında bulunan *Salvia* türleri ve tehlike durumları. Tarla Bitkileri Merkez Araştırma Enstitüsü Dergisi 2010 ;19 (1-2): 30-35.
113. Büyükkartal H, Kahraman A, Çölgeçen H, Doğan M, Karabacak E. Mericarp micromorphology and anatomy of *Salvia hedgeana* Dönmez, *S. huberi* Hedge and *S. rosifolia* Sm.(section *Salvia* Hedge, Lamiaceae). Acta Bot Croat 2011 ;70(1): 65-80.
114. Ozdemir C, Altan Y. Morphological and anatomical characteristics of endemic *Salvia huberi* Hedge in Turkey. Bangladesh J Bot 2005; 34(2): 95-100.
115. Özler H, Pehlivan S, Kahraman A, et al. Pollen morphology of the genus *Salvia* L. (Lamiaceae) in Turkey. Flora 2011; 206(4): 316-27.
116. Demirci B, Demirci F, Dönmez AA, et al. Effects of *Salvia* essential oils on the chorioallantoic membrane (CAM) assay. Pharmaceutical biology 2005; 43(8): 666-71.
117. Tosun M, Ercisli S, Sengul M, et al. Antioxidant properties and total phenolic content of eight *Salvia* species from Turkey. Biol Res. 2009; 42(2): 175-81.
118. Çulhaoğlu B, Hatipoğlu SD, Dönmez AA, Topçu G. Antioxidant and anticholinesterase activities of lupane triterpenoids and other constituents of *Salvia trichoclada*. Med Chem Res 2015; 24(11): 3831-7.
119. Lu Y, Yeap Foo L. Antioxidant activities of polyphenols from sage (*Salvia officinalis*). Food Chem 2001; 75(2): 197-202.

120. Gülçin İ, Scozzafava A, Supuran CT, et al. Rosmarinic acid inhibits some metabolic enzymes including glutathione S-transferase, lactoperoxidase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and carbonic anhydrase isoenzymes. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2016; 1-5.
121. Fujimatu E, Ishikawa T, Kitajima J. Aromatic compound glucosides, alkyl glucoside and glucide from the fruit of anise. *Phytochemistry*. 2003; 63(5): 609-16.
122. Ma W, Wang KJ, Cheng CS, et al. Bioactive compounds from *Cornus officinalis* fruits and their effects on diabetic nephropathy. *J Ethnopharmacol* 2014; 153(3): 840-5.
123. Asaka Y, Kamikawa T, Tokoroyama T, Kubota T. The structure and absolute configuration of syringopicroside: A new iridoid glucoside from *Syringa vulgaris* L. *Tetrahedron* 1970; 26(10): 2365-70.
124. Van Kiem P, Van Minn C, Dat NT, et al. Two new phenylpropanoid glycosides from the stem bark of *Acanthopanax trifoliatum*. *Arch Pharm Res* 2003; 26(12): 1014-7.
125. Niwa MIY, Wu YC, Hirata Y. Two new phenylpropanoid glycosides from *Wikstroemia sikokiana*. *Chem Pharm Bull* 1988; 36(3): 1158-61.
126. Park HJ, Lee MS, Lee KT, et al. Studies on constituents with cytotoxic activity from the stem bark of *Syringa velutina*. *Chem Pharm Bull* 1999; 47(7): 1029-31.
127. Pyo MK, Lee Y, Yun-Choi HS. Anti-platelet effect of the constituents isolated from the barks and fruits of *Magnolia obovata*. *Arch Pharm Res* 2002; 25(3): 325-8.
128. Sano KS, Sanada S, Ida Y, Shoji J. Studies on the constituents of the bark of *Kalopanax pictum* Nakai. *Chem Pharm Bull* 1991; 39(4): 865-70.
129. Sugiyama M, Nagayama E, Kikuchi M. Lignan and phenylpropanoid glycosides from *Osmanthus asiaticus*. *Phytochemistry* 1993; 33(5): 1215-9.
130. Kapil A, Sharma S. Immunopotentiating compounds from *Tinospora cordifolia*. *J Ethnopharmacol* 1997; 58(2): 89-95.
131. Choi J, Shin KM, Park HJ, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of sinapyl alcohol and its glucoside syringin. *Planta Med* 2004; 70(11): 1027-32.

132. Yan J, Tong S, Chu J, Sheng L, Chen G. Preparative isolation and purification of syringin and edgeworoside C from *Edgeworthia chrysantha* Lindl by high-speed counter-current chromatography. *J Chromatogr A* 2004; 1043(2): 329-32.
133. Yang EJ, Kim SI, Ku HY, et al. Syringin from stem bark of *Fraxinus rhynchophylla* protects A β (25–35)-induced toxicity in neuronal cells. *Arch Pharm Res* 2010; 33(4): 531-8.
134. Konuklugil B, Bahadır Ö. Phenylpropanoid glycosides from *Linum olympicum* (Linaceae). *Turk J Chem* 2004; 28(6): 741-4.
135. Liu KY, Wu YC, Liu IM, Yu WC, Cheng JT. Release of acetylcholine by syringin, an active principle of *Eleutherococcus senticosus*, to raise insulin secretion in Wistar rats. *Neurosci Lett* 2008; 434(2): 195-9.
136. Ahmad M, Aftab K. Hypotensive action of syringin from *Syringa vulgaris*. *Phytother Res* 1995; 9(6): 452-4.
137. Cho JY, Nam KH, Kim AR, et al. *In-vitro* and *in-vivo* immunomodulatory effects of syringin. *J Pharm Pharmacol* 2001; 53(9): 1287-94.
138. Ahmad BA, Mohd KS, Abdurrazak M, Rao UM, Zin T. Phytochemical screening, antioxidant activity of pure syringin in comparison to various solvents extracts of *Musa paradisiaca* (banana) (fruit and flower) and total phenolic contents. *Int J Pharm Pharm Sci* 2015; 7(5): 242-247.

ÖZ GEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Esra KÖNGÜL

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 13 Nisan 1989, Kayseri

Medeni Durumu: Bekâr

Tel: +90 352 2076666-Dahili: 28176

email: esrakongul@erciyes.edu.tr

Yazışma Adresi: Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi 38039 Talas/KAYSERİ

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Kayseri	2013
Lise	Nuh Mehmet Küçükçalık Anadolu Lisesi, Kayseri	2007

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2013- Halen	Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	Araştırma Görevlisi

YABANCI DİL

İngilizce