

**BİR ADAÇAYI TÜRÜ OLAN *SALVIA TOMENTOSA MİLL.*'E
AİT SULU EKSTRAKTLARIN ANTİOKSİDAN,
ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİ İLE İÇERİĞİNDE
AKTİF MADDE OLARAK BULUNAN BAZI
BİLEŞEN TÜRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Şehnaz BALKIR

Danışman

Prof.Dr. İbrahim EROL

İkinci Danışman

Doç. Dr. Ömer HAZMAN

KİMYA ANABİLİM DALI

Şubat 2022

Bu tez çalışması 19.FEN.BIL.36 numaralı proje ile AKÜ-BAPK tarafından desteklenmiştir.

**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BİR ADAÇAYI TÜRÜ OLAN SALVIA TOMENTOSA MİLL.'E AİT
SULU EKSTRAKTLARIN ANTİOKSİDAN, ANTİMİKROBİYAL
ÖZELLİKLERİ İLE İÇERİĞİNDE AKTİF MADDE OLARAK
BULUNAN BAZI BİLEŞEN TÜRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Şehnaz BALKIR

Danışman

Prof.Dr. İbrahim EROL

İkinci Danışman

Doç. Dr. Ömer HAZMAN

KİMYA ANABİLİM DALI

Şubat 2022

TEZ ONAY SAYFASI

Şehnaz BALKIR tarafından hazırlanan “Bir adaçayı türü olan *Salvia tomentosa* Mill.'e ait sulu ekstraktların antioksidan, antimikrobiyal özellikleri ile içeriğinde aktif madde olarak bulunan bazı bileşen türlerinin araştırılması” adlı tez çalışması lisansüstü eğitim ve öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca 25/02/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından **oy birliği** ile Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. İbrahim EROL

İkinci Danışman : Doç. Dr. Ömer HAZMAN

Başkan : Prof. Dr. Baki ÇİÇEK
Balıkesir Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü

Üye : Prof. Dr. İbrahim EROL
Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü

Üye : Prof. Dr. Laçine AKSOY
Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... /..... /2022 tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İbrahim EROL
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI
Afyon Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

25 / 02 / 2022

Şehnaz BALKIR

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BİR ADAÇAYI TÜRÜ OLAN *SALVIA TOMENTOSA* MİLL.'E AİT SULU EKSTRAKTLARIN ANTIOKSİDAN, ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİ İLE İÇERİĞİNDE AKTİF MADDE OLARAK BULUNAN BAZI BİLEŞEN TÜRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Şehnaz BALKIR

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof.Dr. İbrahim EROL

İkinci Danışman: Doç. Dr. Ömer HAZMAN

Bir *salvia* çeşidi olarak bilinen *Salvia tomentosa* Miller; Akdeniz coğrafyasında, Dalmaçya bölgeleri ve İtalya sınırlarında doğal biçimde yetişen, Almanya, Güney Fransa ve Macaristan'da ülkelerinde kültürü yapılmakta olan, 50-60 cm boylarına çıkabilen çalı görünümlü bir bitkidir. Halk arasında kış aylarında ortaya çıkan nezle ve astımın hastalığının tedavi aşamasında ağrı giderici ve öksürük kesici olarak kullanılmasının yanında iltihaplı yaraların iyileştirilmesinde de etkili olabileceği bilinmektedir. Halk arasında geleneksel kullanımı yaygın olan bu türle ilgili yeterli çalışma olmadığı görülmüştür. Bu nedenle sunulan tez çalışmasıyla *Salvia tomentosa* Miller türüne ait sulu ekstraktların antioksidan ve antimikrobiyal etkinliği ile bileşenlerinin kalitatif ve kantitatif olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla *Salvia tomentosa* Miller'in toprak üstü kısımlarından çiçek, yaprak ve dal kısımları ile bitkinin toprak üstü kısımlarının tamamı (çiçek-yaprak-dal karışımı) kullanılarak ayrı ayrı sulu ekstraktları hazırlandı. Elde edilen ekstraktların radikal süpürücü etkinliği DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) yöntemi ile belirlendi. Ekstraktların antioksidan etkinliği ile total antioksidan statü (TAS), total oksidan statü (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) düzeyleri belirlenerek tespit edildi. Ekstraktlarda bulunan toplam fenolik madde miktarı Folin-Ciocalteu metoduyla ölçüldü.

Ekstraktlardaki bileşenlerin kalitatif ve kantitatif analizleri ise validasyonu daha önce yapılmış bir yöntem kullanılarak, LC-MS/MS sisteminde gerçekleştirildi.

Elde edilen veriler *Salvia tomentosa* Miller'in toprak üstü (çiçek-dal-yaprak) kısımları birlikte kullanılarak oluşturulan ekstraktın, bitkinin sadece çiçek, dal ve yapraklarından ayrı ayrı elde edilen sulu ekstraktlarına göre daha güçlü antioksidan ve antimikrobiyal etkinlik gösterdiği belirlendi. Bununla birlikte ayrı ayrı hazırlanmış olan çiçek, dal ve yaprak ekstraktların bileşenleri ile toprak üstü kısımlarının tamamından elde edilen ekstrakt bileşenlerinin büyük oranda benzerlik gösterdiği belirlendi. Fakat aynı tür bileşenlerin bulunma oranlarında önemli farklılıklar olduğu görüldü. Elde edilen verilerin *Salvia tomentosa* Miller'in fitoterapötik etkinliğini açıklama adına literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2022, x + 63 sayfa

Anahtar Kelimeler: *Salvia Tomentosa* Miller, Antimikrobiyal, Antioksidan, LC-MS/MS

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

INVESTIGATION OF ANTIOXIDANT, ANTI-MIKROBIAL PROPERTIES AND SOME TYPES OF COMPONENTS WHICH CONTAIN AS ACTIVE INGREDIENTS OF AQUEOUS EXTRACT OF *SALVIA TOMENTOSA MILL.*

Şehnaz BALKIR

Afyon Kocatepe University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Prof.Dr. İbrahim EROL

Co-Supervisor: Doç. Dr. Ömer HAZMAN

Salvia tomentosa Miller, a species of salvia; It is a shrub-like plant with a height of 50-60 cm, which grows naturally in the Mediterranean Region, Dalmatia and Italy, and is cultivated in Germany, Southern France and Hungary. It is stated that it is used as a pain reliever and cough suppressant in the treatment of cold and asthma among the people, as well as it can be effective in the removal of inflamed wounds. It has been observed that there are not enough studies on this species, which is widely used in traditional use among the public. For this reason, with the presented thesis, it was aimed to qualitatively and quantitatively determine the antioxidant and antimicrobial activity and components of aqueous extracts of *Salvia tomentosa* Miller species.

For this purpose, separate aqueous extracts of *Salvia tomentosa* Miller were prepared by using the flower, leaf and branch parts of the above-ground parts and the whole above-ground parts of the plant (flower-leaf-branch mixture). The radical scavenging activity of the obtained extracts was determined by the DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) method. The antioxidant activity of the extracts was determined by determining the total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and oxidative stress index (OSI) levels. The total amount of phenolic substances in the extracts was measured by the Folin-Ciocalteu method. Qualitative and quantitative analyzes of the components in the extracts were performed in the LC-MS/MS system using a previously validated method.

It was determined that the extract, which was created by using the above-ground (flower-branch-leaf) parts of *Salvia tomentosa* Miller together, showed stronger antioxidant and antimicrobial activity compared to the aqueous extracts obtained separately from only the flowers, branches and leaves of the plant. However, it was determined that the components of the separately prepared flower, branch and leaf extracts and the extract components obtained from the above-ground parts were highly similar. However, it was observed that there were significant differences in the rate of presence of the same type of components. It is thought that the obtained data will contribute to the literature in order to explain the phytotherapeutic activity of *Salvia tomentosa* Miller.

2022, x + 63 pages

Keywords: *Salvia Tomentosa* Miller, Antimicrobial, Antioxidant, LC-MS/MS

TEŞEKKÜR

Çalıőmamda, bana yön göstererek emek ve desteklerini esirgemeyen, beni motive ederek yüreklendiren, yardımları, fedakarlıkları, bana sundukları imkanları ve öğrettikleri bilgileri için tez danışmanlarım Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. İbrahim Erol ve Doç. Dr. Ömer Hazman'a, tez çalışmam sırasında ve laboratuvardaki deneylerimde çalışmalarıyla, bilgileriyle, destekleriyle yanımda olan ve bana güç veren arkadaşlarım Zehra Kumral, Mehmet Savrık ve Bobur Sındarov'a teşekkür ederim.

Öğrenim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, beni yalnız bırakmayan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Şehnaz BALKIR
Afyonkarahisar 2022

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR BİLGİLERİ	3
2.1 Tıbbi ve Aromatik Bitkiler	4
2.2 Bitkilerde Bulunan Metabolitler	5
2.2.1 Birincil Metabolitler.....	5
2.2.2 Sekonder Metabolitler.....	5
2.2.2.1 Fenolik Bileşikler	8
2.2.2.2 Flavonoidler	10
2.2.2.3 Diğer Sekonder Metabolitler.....	11
2.3 Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Farmakolojik Etkileri.....	12
2.3.1 Antioksidan Aktivite	12
2.3.1.1 Antioksidanların Serbest Radikallere Etkileri.....	13
2.3.1.2 Antioksidan Savunma Sistemi Hücre İçi ve Hücre Dışı	14
2.3.1.3 Serbest Radikaller	14
2.3.1.4 Reaktif Oksijen Türleri.....	15
2.3.2 Antimikrobiyal Aktivite	15
2.3.3 Sitotoksik Aktivite	15
2.4 Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Arasında Lamiaceae Familyası.....	16
2.5 <i>Salvia tomentosa</i> Miller	17
2.5.1 <i>Salvia tomentosa</i> Miller ile İlgili Yapılan Bilimsel Çalışmalar	18
3. MATERYAL VE METOT.....	22
3.1 Bitki Materyali	22
3.2 Bitki Ekstratının Hazırlanması.....	23

3.2.1 Analizlerde Kullanılacak Ekstrakt Çözeltilerinin Hazırlanması	24
3.3 Serbest Radikal Süpürücü Aktivitenin Tayini	24
3.4 Total Fenolik Asit Miktarının Belirlenmesi.....	26
3.5 Total Antioksidan Statü (TAS) Düzeyleri Analizi	27
3.6 Total Oksidan Statü (TOS) Düzeyleri Analizi.....	28
3.7 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Düzeylerinin Belirlenmesi	29
3.8 Ekstraktlarda Bulunan Bileşenlerin ve Konsantrasyonlarının Belirlenmesi.....	29
3.9 İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR	33
4.1 Ekstraktlardaki Toplam Fenolik Madde Miktarının Belirlenmesi.....	33
4.2 Ekstraktlarda Bulunan Bileşenlerin Kalitatif ve Kantitatif Olarak Belirlenmesi.	34
4.3 Ekstraktların Antioksidan Aktivitelerinin Değerlendirilmesi.....	39
4.3.1 Ekstraktların Radikal Süpürücü Aktivitelerinin Değerlendirilmesi.....	39
4.3.2 Ekstraktların Total Antioksidan/Oksidan Statüsünün ve Oksidatif Stres İndeksinin Değerlendirilmesi.....	40
4.3.2.1 Ekstraktların Total Antioksidan Statülerinin Değerlendirilmesi.....	41
4.3.2.2 Ekstraktların Total Oksidan Statülerinin Değerlendirilmesi.....	41
4.3.2.3 Ekstraktların Oksidatif Stres İndeks Düzeylerinin Değerlendirilmesi ...	42
4.4 Ekstraktların Antimikrobiyal Etkinliğinin Değerlendirilmesi	43
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	46
6. KAYNAKLAR.....	51
ÖZGEÇMİŞ	63

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

%	Yüzde
µL	Mikrolitre
CFU	Koloni oluşturan birim
cm	Santimetre
gr	Gram
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
L	Litre
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
mM	Milimolar
mmol	Milimol
nm	Nanometre
°C	Santigrat derece
OH ⁻	Hidroksi radikali
V	Hacim
µg	Mikrogram

Kısaltmalar

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
BHT	Bütıl Hidroksi Toluen
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
<i>E. coli</i> O157 H7	<i>Escherichia coli</i>
LC	Sıvı kromatografisi
MIC	Minimal İnhibitory Concentration
MS	Kütle spektrometresi
OSI	Oksidatif Stres İndeksi
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
ST	<i>Salvia tomentosa</i>
TAB	Tıbbi Aromatik Bitkiler
TAS	Total Antioksidan Statü
TOS	Total Oksidan Statü
UV	Ultra Viyole

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1 İkincil metabolitlerin oluşumu	7
Şekil 2.2 Flavonoidlerin genel yapısı	10
Şekil 2.3 <i>Salvia tomentosa</i> Miller.	18
Şekil 3.1 <i>Salvia tomentosa</i> Miller'e ait çiçek, dal ve yaprak kısımları.	23
Şekil 3.2 DPPH standart çözeltileri kullanılarak hazırlanan kalibrasyon eğrisi.	26
Şekil 3.3 Gallik asite ait kalibrasyon grafiği.	27
Şekil 3.4 Total antioksidan statünün belirlenmesinde kullanılan kalibrasyon eğrisi. ...	28
Şekil 3.5 Total oksidan statü seviyelerinin belirlenmesinde kullanılan kalibrasyon eğrisi.	29
Şekil 3.6 Farklı 53 fitokimyasal maddenin miktarsal analizi için valide edilmiş metodun standart kromatogramı	31
Şekil 4.1 Ekstraktlarda tespit edilen toplam fenolik madde miktarları.	33
Şekil 4.2 ST _{Dal} ekstraktına ait LC-MS/MS kromatogramı.	36
Şekil 4.3 ST _{Çiçek} ekstraktına ait LC-MS/MS kromatogramı.	37
Şekil 4.4 ST _{Yaprak} ekstraktına ait LC-MS/MS kromatogramı.	38
Şekil 4.5 ST _{Mix} ekstraktına ait LC-MS/MS kromatogramı.	39
Şekil 4.6 Ekstraktların DPPH radikalinin inhibe etme oranları	40
Şekil 4.7 <i>Salvia tomentosa</i> 'ya ait ekstraktların total antioksidan kapasiteleri.	41
Şekil 4.8 <i>Salvia tomentosa</i> 'ya ait ekstraktların total oksidan kapasiteleri.	42
Şekil 4.9 <i>Salvia tomentosa</i> 'ya ait ekstraktların oksidatif stres indeksleri.	43

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1 <i>Salvia tomentosa</i> içerisinde belirlenen bileşenler	9
Çizelge 2.2 <i>Salvia tomentosa</i> 'nın yayılışı.....	17
Çizelge 4.1 <i>Salvia tomentosa</i> ekstraktlarındaki bazı fitokimyasalların türleri ve miktarları.....	35
Çizelge 4.2 <i>Salvia tomentosa</i> ekstraktlarının antimikrobiyal etkinliği	44
Çizelge 4.3 Ekstraktlara ait MIC değerleri.	45

1. GİRİŞ

Bilim ve teknolojinin son derece hızlı bir şekilde geliştiği 20. Yüzyılda, biyoloji ve kimya gibi fen bilimi dallarında doğal bileşikler izole edilmiştir. Ve bileşikler değişik alanlarda kullanılmıştır (Aydın 2012). Günümüze kadar süregelen süreçte aromatik bitkiler, çeşitli sektörlerde kullanılmıştır. Bu sektörler genel olarak gıda, kozmetik ve sağlık olmuştur. Aromatik bitkilerin içeriğinde bulunan biyoaktif maddelerin tıbbi açıdan olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Bu durum da biyoaktif maddelerin değerini arttırmaktadır (Tepe 2002).

Aromatik bitkilere başlıca şu örnekler verilebilmektedir: Umbelliferae (Apiaceae), Lamiaceae (Labiatae), Zingiberaceae, Liliaceae, Lauraceae, Myrtaceae, Orchidaceae, Solanaceae ve Compositae (Asteraceae). Lamiaceae (Ballıbabagiller) ise içinde bulunan bileşiklerden ötürü sıhhi açıdan öne çıkan ve kullanımı yaygın olan aromatik bitkidir (Tepe 2002, Arslan vd. 2000, Baydar 2005).

Lamiaceae familyası, Türkiye’de endemizm değeri en yüksek olan familya gruplarından biridir. Genellikle bu familya; nane, adaçayı, kekik, lavanta, biberiye ve fesleğen gibi bitkileri bünyesinde barındırmaktadır (Baydar 2005, Nakiboğlu 2002).

Salvia familyası, asırlardır süregelen faydalarıyla bilinen bitkileri kapsayan bir familyadan oluşmaktadır. Dünya üzerinde 900’e yakın türü bulunduğu bilinmektedir. Ayrıca bu familyanın, Lamiaceae’nın en geniş unsuru olduğu da bilinmektedir (Delamare vd. 2007). Familyanın kapsadığı bitkilerin birtakım tıbbi rahatsızlıklara yönelik iyileştirme çalışmalarında kullanıldığı ilk kez eski çağlarda görülmüştür. Bilhassa eski çağlardaki anıt ve mezar yapılarında bulunan izler, genellikle süslü yazı ve resimler aracılığıyla aktarılmıştır. Salvia ismi Latince kökenli bir kelimedir ve Latince genel olarak iyileştirmek anlamına gelen Salveo’dan türemiştir. Salvia cinsinin en bilinen türü tıbbi adaçayıdır. Tıbbi adaçayı genellikle Akdeniz ve çevresinde görülmekte ve *Salvia officinalis* olarak bilinmektedir (Davis 1982, Tepe 2002, Baydar 2005).

Salvia familyasını incelemek için çalışan araştırmacılar tarafından son yıllarda hücre DNA sentezini yavaşlattığı tespit edilen bileşikler saptanmıştır (Nakioğlu 1989). Aynı zamanda Salvia ve Sideritis türlerinde bulunan diterpenler, flavonoidler, fenolik glikozitler ve fenolik asit türevleri gibi biyoaktif bileşenler içeren uçucu yağların; antioksidan, iştah açıcı, anti tümör, uyarıcı, kuvvetlendirici, sindirimi kolaylaştırıcı, anti-ülser, ateş düşürücü, spazm çözücü, soğuk algnlığını iyileştirici ve anti mikrobiyal gibi etkilere sahip olduğu tespit edilmiştir (Dinçer 2007). Bitki türlerinden elde edilen yağların vücuda masaj sonucu rahatlatıcı bir etkiye sahip olduğu bilinmekte ve Avrupa'da banyo yağı olarak da kullanıldığı bilinmektedir. Ayrıca bu yağlar hoş ve rahatlatıcı kokuları nedeniyle şampuan, krem, sabun, kolonya, deodorant, oda spreyi ve deterjanlarda tercih edilmektedir (Özdalyan 1998).

Sunulan tez çalışmasında *Salvia tomentosa* Miller'in fitokimyasal içeriği ve biyolojik özellikleri araştırılmıştır. Bu kapsamda tezin literatür bilgileri kısmında türle ilgili bilgiler verilmiş ve yapılan çalışmalar özetlenmiştir. Metot kısmında kullanılan yöntemler sunulmuş olup, bulgular bölümünde elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildikten sonra çizelge ve şekiller halinde sunulmuştur. Tartışma sonuç kısmında ise elde edilen bulgular konuyla ilgili literatürde yapılan çalışmalar ışığında değerlendirilerek sonuca ulaşılmaya çalışılmıştır.

2. LİTERATÜR BİLGİLERİ

Bitkilerin, insanlar tarafından temel ihtiyaçları olan beslenme, giyinme, barınma gibi ihtiyaçların karşılanması amacıyla kullanılması oldukça eskidir. Bitkilerin belirli bir bölümü doğal ortamından elde edilirken belirli bir bölümü de kültüre edilerek zirai olarak üretilmektedir. İnsanlar bitkilerden temel ihtiyaçlarını karşılamının yanında hastalıklarını tedavi edebilmek amacıyla yararlanmaktadır. Hastalıkların tedavisi açısından yararları her geçen gün daha iyi anlaşılan bitkilerin içerisindeki besleyici olmayan kimyasallar ortaya çıktığı ilk günden beri ilaç sektörünün ana öğelerinden birisi olarak kabul edilmektedir. Günümüzde 20.000 civarında tarımsal ürün, ilaçların üretimi konusunda uygun kimyasal maddelerin bir araya getirilmesinde kullanılmakta, hem de hastane ortamında uygulanan müdahaleyle beraber bütünüyle tedavi yöntemi şeklinde uygulanmaktadır. Son yıllarda rahatsızlıklar karşısında ilaç ya da şifalı etkisi olan malzemelerin ortaya çıkarılması için tıp alanında doğal ürünlere ve bu ürünlerden farklı türevlerinin elde edilmesi ve hastalıkların tedavi edilmesi konusundaki çalışmalar ilgi odağı haline gelmiştir.

İnsan ve hayvanlarda görülen çeşitli hastalıklardan korunma yöntemi veya tedavi amacıyla kullanılan bitki gruplarına tıbbi bitkiler adı verilir. Farklı toplumlarda tıbbi amaçla bir bitkinin bazı kısımları veya bitkilerden elde edilen ürünler aynı/farklı uygulama şekilleri ile kullanılabilir. Örneğin tıbbi bir bitki bazı toplumlarda şifa için dahili olarak kullanılabilirken, bazı toplumlarda harici kullanımı daha yaygın olabilmektedir.

Tıbbi bitkilerin büyük bir kısmı sahip oldukları fitokimyasallar sebebiyle hoş aroma ve kokuya da sahiptirler. Bu nedenle bu bitkilerin bir bölümü itri (kokulu) bitkiler, bir kısmı da aromatik bitkiler olarak adlandırılmaktadır. Son yıllarda bu bitkilerin hepsini kapsayacak bir şekilde tıbbi ve aromatik bitkiler kavramı kullanılmaktadır.

2.1 Tıbbi ve Aromatik Bitkiler

Tıbbi özelliği olan ve aromatik faydası bulunan bitkiler (TAB), sağlıklı yaşamın devamı için ve rahatsızlıkların giderilebilmesi adına klasik ve modern sağlık hizmetlerinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda bu ürünlerden gıda takviyesi, bitkilerden elde edilen çay, tat, çeşni biçiminde besin alımı alanında faydalanılmaktadır. Bu bitkisel maddeler, beden bakım ürünleri olarak parfüm ürünleri ve kozmetik sektöründe yer almasının yanında daha birçok farklı alanda büyük bir kullanım alanı bulmaktadır. Dünya genelinde ortalama 425.000 zirai ürün çeşidinin yer aldığı ve bu bitkilerden 50.000 ile 70.000 kadar ürünün tıp alanında yer alan bitkisel bitki türü biçiminde adlandırıldığı bilinmektedir (TAB Çalıştay, 2017). Günümüzde dünya genelinde kullanılmakta olan tıbbi ve aromatik zirai ürünlerin miktarı Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 20.000 kadardır. Bu ürünlerden 4.000'inden sıklıkla istifade edilirken, şu anki dönemde dünya genelinde 2.000, Batı Avrupa bölgesinde 500 civarı tıp alanında kullanılan bitkinin ticari faaliyeti sürdürülmektedir. Türkiye'deki duruma bakıldığında ise; Türkiye'de ortalama 9.700 civarı bitki çeşidi bulunmaktadır, bu bitki çeşitlerinden ortalama 3.000 civarının endemik olduğu tespit edilmiştir. Yani Türkiye, Avrupa bölgesinde yer alan bitki çeşitlerinin %75'ine sahip olmakla beraber, bu türlerin ortalama üçte birini endemik türler meydana getirmektedir. Türkiye coğrafyasında bulunan bitkilerin 1.700 tanesinin tıbbi özelliklerinin bulunduğu, 500 tanesinin ise tıbbi ve aromatik özelliklerinin belirlendiği ifade edilmektedir (TAB Çalıştay, 2017).

Türkiye coğrafyasında iç ve dış ticareti sürdürülmekte olan tıbbi ve aromatik bitkilerle ilgili olarak yapılan bir araştırmaya göre bitki türü sayısı alt türler de dahil olmak üzere 347 adet olup, bu türlerden 139'unun ihracatı halen devam etmektedir. Türkiye tıbbi ve aromatik bitkiler bakımından dünyanın en önemli ülkelerinden birisi olarak literatürde yer almasına rağmen, tıbbi ve aromatik bitki ihracatı hedeflenen seviyelerde değildir (TAB Çalıştay, 2017).

2.2 Bitkilerde Bulunan Metabolitler

Metabolitler, metabolizma faaliyetlerinin etkisiyle meydana gelen ara ürünlerden meydana gelmektedir. Çoğunlukla bu terim küçük molekül yapılarını ifade etmek için kullanılır. Metabolitlerin görevleri türüne göre birbirinden farklıdır. Bunlar arasında; enerji deposu, yapı taşı, enzimleri stimüle haline getirme ve bunlara ilave olarak inhibe etme, katalizör, savunma ve diğer organizmalarla birlikte oluşan etki altına girme durumu, koku verme gibi işlevler karşımıza çıkmaktadır. Primer metabolitler normal büyüme, gelişme ve üreme olarak yer alan süreçlerle doğrudan ilgilidir. Etilen ana metabolitlere bir örnek olarak gösterilebilir. İkincil metabolit türleri ise bu süreçlerle doğrudan ilişkili olmasada, bitkinin bu süreçleri sürdürmesine katkı sağlamaktadır. İkincil metabolitler türün özel koşullarına uyum sağlamasında katkıda bulunabilmektedirler.

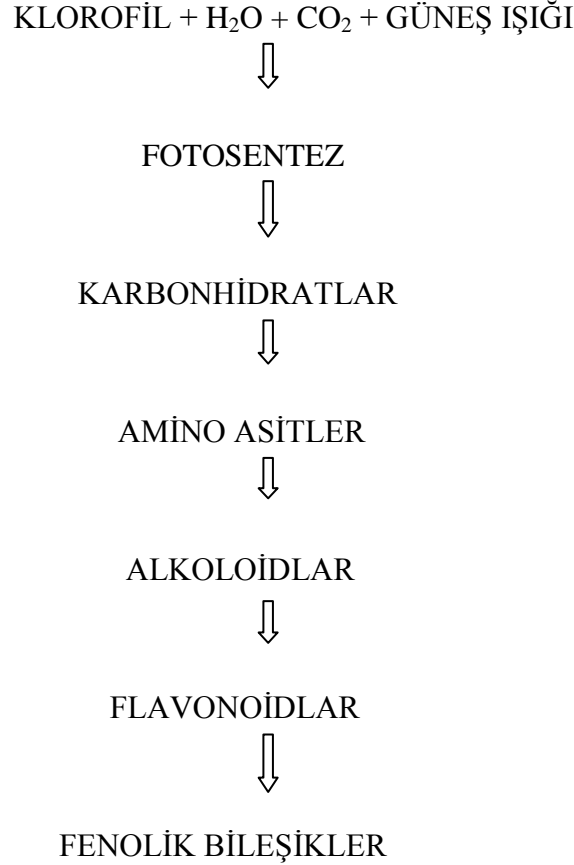
2.2.1 Birincil Metabolitler

Birincil metabolit normal büyüme aşamasında, gelişmede ve üremede doğrudan yer alan bir metabolit çeşididir. Genellikle çoğu hücre ve canlıda yer almaktadır. Bazı yaygın örnekleri ise etanol, laktik asit ve bazı aminoasitler olarak karşımıza çıkar (Prins vd 2010).

2.2.2 Sekonder Metabolitler

Bitkiler organik ve inorganik tepkimelerle birlikte birincil metabolitleri oluşturmaktadırlar. Daha sonra kompleks yapıdaki ikincil metabolitler sıralı olarak oluşmaya başlar. Farklı tür ve cinsteki bitkiler farklı ikincil metabolitler üretebilmektedir. Bitkinin yetiştiği şartlara göre; toprağın tuzluluk oranının artması, böcek, kuraklık gibi çevresel faktörler ve zararlılar bitkiyi stresli bir duruma sokmaktadır ve bu durum karşısında bitki birincil metabolit sayısını sabitlerken ikincil metabolitleri ihtiyacı kadar üretmeye devam ederek işlevsel zincirin aksamamasına engel olmaktadır (Seçkin 2014).

Son dönemlerde üretilen sentetik maddelerin ve antimikrobiyal olarak kullanılan sentetik ilaçların organizmalara karşı direnç göstermesi sebebiyle, doğal bioaktif maddeleri yoğun bir şekilde taşıyan şifalı bitkilerin önemi daha fazla ön plana çıkmıştır (Arslan 2006). Tıbbi olarak bilinen pek çok bitkinin yapısında yer alan doğal bileşiklerin fitokimyasal yapıları ve biyolojik eylemleri belirlenerek bilinmeyen kısımları ortaya çıkarılır (Tadeg vd 2005, Baykal 1977). Bitkiler üzerinde yapılan araştırmalarda çevre koşullarına uyum, savunma, koruma ve nesillerin devamlılığı gibi birçok önemli noktada avantaj sağlayan ikincil metabolit olarak bilinen kimyasal bir madde içerdiği çalışmaların sonucunda ortaya çıkarılmıştır (Bourgand vd 2001). 1978-1991 arasındaki dönemde araştırmaya konu olan Lamiaceae familyasında 2889 kimyasal maddeyi içerdiği çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır. Lamiaceae familyasının üyeleri, ikincil metabolitler (alkaloidler, uçucu yağlar, glikozitler, flavonoidler, fenoller, tanenler, renklendirici maddeler ve reçineler) bakımından zengin olduğu için, kültürü yapılmakta ve zirai olarak üretilmektedir. Bu üretimi yapan ülkeler için önemli bir ekonomik girdi sağlamaktadır. Ülkemiz çay ve baharat bitkileri ihracatında dünya pazarında her geçen gün daha üst sıralara yükselirken, bu yükselişe en çok Lamiaceae familyasına ait bitki türlerindeki ürünler katkı yapmaktadır (Nurcan 2012, Richardson 1992). Şekil 2.1'de ikincil metabolit oluşumu gösterilmiştir.



Şekil 2.1 İkincil metabolitlerin oluşumu

Doğada ikincil metabolitler olarak uçucu yağlar bitki sisteminde bitkiyi virüs, bakteri, böcek, mantarlara karşı korumaktadır (Seçkin 2014). Uçucu yağlar, bitkilerin özellikle en fazla verime sahip olan yaprak, meyve, kabuk veya kök bölümlerinden elde edilir. Oda sıcaklığının normal derece olduğu durumlarda sıvı halde bulunurken, çoğunlukla rengi olmayan ya da açık sarı renkli, uçucu, keskin bir koku ile kolayca kristalleşebilen doğal bir ürün olarak bilinir. Kokulu yapısı sebebiyle uçucu yağ olarak tanımlanır (Kılıç 2008). Esansiyel yağ üretimi amacıyla 1300 yılının başında İspanya ve Fransa ülkelerinde damıtma yöntemi geliştirilerek, 1550 'li yıllardan sonra farklı branşların ihtiyaçları için (farmakoloji gibi) yeni teknikler birlikte uygulanmaya başlanmıştır (Kılıç 2008). Esansiyel yağlar, baharata daha fazla koku verdiği için ve lezzet bileşikleri içermediğinden dolayı baharatın kendisine kıyasla duyuşal özelliklerden yoksundur. Ek olarak, buhar damıtma yöntemi ile yüksek kaynama noktalarına sahip bileşenler elde etmek oldukça zordur, bazı bileşenler değişime uğrar ve bazıları suda daha fazla çözünmektedir (Sezgin 2006).

2.2.2.1 Fenolik Bileşikler

Bitki aleminde doğal olarak meydana gelen ve benzen halkası içeren ikincil metabolitler olarak isimlendirilen organik maddelere fenolik bileşikler denir (Uylaser ve İnce 2008, Aksoy 2010). Çoğunlukla serbest formda değil, ester veya glikozit formunda olmasıyla birlikte, bir adetten çok olacak şekilde OH grubu içerirler. Fenolik bileşikler hidrofilik özellikler göstermekte olup su benzeri çözücülerde basitçe çözünebilmektedir (Zuber 1986).

Meyve ve sebzelerin kendine özgü bulunan renk, tat, aroma ve dokuya sahip olmalarını sağlayan bu bileşikler, bitki içinde meydana gelen pek çok metabolik olayda da önemli rol oynamaktadır (Aras 2006, Tenderis 2010). Bitkilerde hastalık anında vücut içerisinde direnç mekanizmasına katkıda bulunmanın yanında bitkiler için de bir savunma mekanizması olarak üretilir ve stres arttıkça miktarı da artar. Fenolik bileşikler, bitkilerin normal gelişimi esnasında ve bitki hasta ve yaralı olduğu dönemde sentezlenir. Buna ek olarak, fenolik üretim çevre koşullarına bağlıdır; Ayrıca UV ışınlarına maruz kaldıkları zaman, düşük sıcaklıklarda ve azot, fosfat ve demir miktarı düşük olduğu dönemlerde sentezlenmektedirler (Uylaser ve İnce 2008).

Fenolik bileşikler, bitkileri UV ışınlarından korumak ve hastalıklara karşı direnç kazanmak gibi çeşitli görevlere sahiptir (Burns vd. 2001). Ayrıca fenolik bileşiklerin gövde uzaması ve meyve olgunlaşmasının düzenlenmesi gibi kritik görevleride bulunmaktadır (Park ve Cha 2003). Fenolik bileşikler, türleri ve çeşitleri ayırt etmesinin yanında tat, aroma, çiçek ve meyvelerin rengi gibi kalite unsurlarını belirleyici işlevler taksonomik olarak belirlenmiştir (Aras 2006). Fenolik bileşiklerin bitkiler üzerinde yukarıda belirtilen özelliklerine ek olarak, insan sağlığı üzerinde son derece önemli faydaları ve kritik etkileri olduğu pek çok çalışma ile tespit edilmiştir. Fenolik bileşikler serbest radikalleri bağlama yeteneğine sahip antioksidan bileşikler olarak tanımlanmaktadır (Frankel vd. 1993). Bünyelerinde barındırdıkları –OH grubunun katkısıyla peroksi radikali (ROO^{*}) benzeri reaktif radikalleri nötralize ederek sistemin antioksidan etkisine direkt olarak etkide bulunurlar (Rice-Evans ve Miller 1984).

Vücuttaki serbest radikalleri nötralize edilerek, kardiyovasküler hastalıkları önler ve hatta yaşlanmayı geciktirebilirler. Ayrıca patojenler tarafından toksinlerin üretimini baskılayabilir veya toksinlerini detoksifiye edebilirler (Boyras ve Sürel 2004). Fenolik bileşikler, yüksek kimyasal aktiviteleri ve DNA, enzimler ve proteinlere bağlanma yetenekleri sebebiyle serbest radikallere karşı savunma yapabilecek özelliğe sahiptirler (Kafkas vd. 2006).

Salvia türleri içerisinde 160 civarında fenolik özellikte madde ortaya konulduğunu açıkça ortaya koyan Lu ve Foo'nun (2001) araştırmalarında, Türkiye'de geniş yayılım gösteren ve çay bitkisi olarak tüketilen *Salvia tomentosa*'nın içerisinde belirlenen bileşenler Çizelge 2.1'de sıralanmıştır.

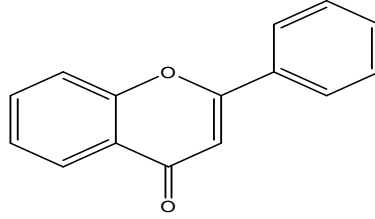
Çizelge 2.1 *Salvia tomentosa* içerisinde belirlenen bileşenler (Lu ve Foo 2001).

Bileşen	Bileşik	Tür	Referans	
Flavonoid aglikonları	5,7,3'.4' - Tetrahidroksiflavon (luteolin)	<i>S.tomentosa</i>	Ulubelen, 1979	
	-4' - Metil eter (diosmetin)	<i>S.tomentosa</i>	Ulubelen, 1981	
	-6,7- Dimetil eter (kirsimaritin)	<i>S.tomentosa</i>	Ulubelen, 1979	
	6 Hidroksiluteolin-6-metil (nepetin veya eupafolin)	<i>S.tomentosa</i>	Ulubelen, 1979	
	-6,3' -Dimetil eter (jaceosidin)	<i>S.tomentosa</i>	Ulubelen, 1979	
	-6,7,30-Trimetil eter (kirsilineol)	<i>S.tomentosa</i>	Ulubelen, 1981	
	-6,3',4' - Trimetil eter (eupatilin)	<i>S.tomentosa</i>	Ulubelen, 1981	
	-6,7,3',4' - Tetrametil eter	<i>S.tomentosa</i>	Ulubelen, 1979	
	Flavonoid glikozitleri	Luteolin-7-glikozit (sinarosit)	<i>S.tomentosa</i>	Ulubelen, 1979
		6-Hidroksiluteolin-7-glikozit	<i>S.tomentosa</i>	Ulubelen, 1981
-6-Metil eter-7-glikozit (nepitrin)		<i>S.tomentosa</i>	Ulubelen, 1979	
-5-glikozit		<i>S.tomentosa</i>	Ulubelen, 1981	

2.2.2.2 Flavonoidler

Latince "sarı" anlamına gelen ve sarı renginden dolayı "flavus" kelimesinden türetildikten sonra "flavonoid" olarak adlandırılan bu fenolik bileşikler, sebze ve meyve türlerinde, fındıklarda, çay, kahve ve kırmızı şarap benzeri sıva gıda maddelerinde bulunmasının yanı sıra şifalı bitkilerde bulunur (Kahraman vd. 2002, Yılmaz 2010). Kök, çiçek, polen, meyve ile tohum benzeri bitkilerin pek çok kısmında yer alan flavonoidler bitki çeşitlerinin ikincil metabolitleri olmasına rağmen, hayatta kalmak için kullandıkları karbonhidrat ve amino asitler gibi birincil metabolitlerden türemiştir (Demirtaş vd. 2011, Kahraman 2002).

Bitkilerde antioksidan etki sağlayan ana moleküller flavonoidlerdir. Flavonoidler, iki fenil halkanın propan zinciri ile birleştirilmesiyle oluşan difenil propan (C6-C3-C6) yapısındaki fenolik bileşiklerdir. Flavonoidlerin genel yapısı Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2 Flavonoidlerin genel yapısı.

Bu yapılar sebebiyle polifenolik bileşikler şeklinde ifade edilen polifenol, bitki fizyoloji çalışmalarındaki görevleri ve bitki türlerinin renk ve lezzet özellikleri üzerindeki etkileri sebebiyle daha önce ele alınırken, özellikle antioksidan ve radikal yakalama fonksiyonları nedeniyle son yıllarda sağlığa etkileri ön plana çıkmıştır (Kahraman 2002, Chen vd. 1996). Flavonoidler fungusit etkili oldukları için bitkileri parazitlerden korumaktadırlar (Seçkin 2014). Günümüzde 8.000 flavonoid tanımlanmış olmasına rağmen, bunların çok azı beslenme açısından önem taşımaktadır (Erlund 2004, Wach vd. 2007).

Flavonoid içeren doğal ürünlerin birçok biyokimyasal ve farmakolojik etkisi vardır. Doğal antioksidanların çoğu, özellikle flavonoidler, çok çeşitli biyolojik etkiler sergiler

(Knekt vd. 1996, Hertog vd. 1993). Ayrıca diüretik (idrar söktürücü) ve diyaforatik (terletici) etkisi bilinmektedir (Seçkin 2014). Flavonoidlerin kanserden koruma etkisi; serbest radikallerin atılması ve kanserojenleri detoksifiye eden enzimlerin değiştirilmesi gibi mekanizmalara dayanmaktadır (Zhou vd. 2001a, Zhou vd. 2001b). Ayrıca ortada iki benzen halkası ve üçüncü bir aromatik halka ile oluşan bu bileşikler, canlılarda sergiledikleri birçok fizyolojik özellik ile de ön plandadır (Topuz 2007). Örneğin, bitkileri ultraviyole radyasyonlara, patojenlere ve otçullara karşı korurlar (Harborne ve Williams 2000). Flavonoidlerin bir diğer önemli etkisi de sitotoksik aktiviteleri olmasıdır. Eupatorium türlerinde bulunan metoksiflavonların tümör inhibitörleri olduğu ve insanlarda nazofarengeal kanserlere karşı hücre kültüründe orta derecede etkili olduğu gösterilmiştir (Ezer 1980). Flavonoidler, serbest radikalleri atmanın yanı sıra, metal iyonları ile kompleksler oluşturarak ve metallerin neden olduğu peroksidasyonu azaltarak antioksidan özellikler gösterir (Benallal vd. 2000).

2.2.2.3 Diğer Sekonder Metabolitler

Sekonder Metabolit; kimyasal özellikleri (halka yapısı, şeker içeriği), bileşimi (nitrojen bulunup bulunmadığı), farklı çözücü özelliği bulunan maddelerdeki çözünebilirlik seviyesi ya da sentez biçimlerine göre (örn. taneleri meydana getiren fenilpropanoidler) sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmada başlıca 3 grup bulunmaktadır: Terpenler (mevalonik asitten meydana getirilir, karbon ve hidrojenin bileşimiyle ortaya çıkar), fenolikler (basit şekerler vasıtasıyla meydana gelir, arada halkaları, hidrojen ve oksijen bulundurabilir) ve nitrojen içerikli bileşikler (oldukça çeşitlidir, sülfür içerebilirler) (Anonim 2).

Azot içeren sekonder metabolitlerin çoğu bitkinin farklı kısım ve yapılarında bulunabilirler. Bitkilerde çoğunlukla savunma amaçlı sentezlenen alkaloidler, siyojenik glikozitler gibi metabolitler toksik etkileri ve tıbbi özellikler barındırması ile ilgi çekmektedir. Bunlar bilinmekte olan aminoasitlerden sentez edilmektedir. Ayrıca, alkaloidler damarlı bitkilerde %20-30 oranında organik azot bulunduran bileşiklerdir (Alaca ve Arslan 2012).

2.3 Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Farmakolojik Etkileri

Tıbbi ve aromatik ürünlerin hastanede tıbbi niyetle kullanımı ülkelerin gelişmişlik seviye durumlarına göre değişiklik göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde nüfuslarının %80'i bitkisel ürünlerden hastalıklarının iyi edilmesi amacıyla istifade etmekte, Asya, Afrika, Ortadoğu bölgelerinde yer alan ülkelerde bu oran %95'e kadar yükselmektedir. Bu oran Almanya' da %40-50, ABD' de %42, Avustralya' da %48, Fransa' da %49 seviyelerinde yer almasına rağmen tıbbi ve aromatik bitkilerin sınav olarak üretildiği ticari faaliyette bulunan firmaların Almanya, ABD, Japonya ve İngiltere'de yer aldığı dikkat çekmektedir. Tıbbi ve aromatik bitkilerle ilgili olarak her geçen gün yeni bir yaklaşım ön plana çıkmaktadır. Bu türlerin hastalıklara spesifik etkisi olanlar bilimsel araştırmalarla belirlenerek patentli ilaçlara dönüştürülmektedir. Ankaferd gibi yeni formülize sistemle ortaya çıkarılan ve ilaç faz denemeleri bitirilen ve devam eden araştırmalar da her geçen gün artmaktadır (Arslan 2016). Her hangi bir ilacın iyileştirici etkisi dozuna, kişinin fiziksel görünümüne ve bütünlüğüne, kullanılan ilaca verilen tepki vücut direncine/tepkisine bağlı olarak değişim gösterirken yan etkileri çok farklı şekilde ortaya çıkabilmektedir. Yan etkiler tarafında meydana gelen olumsuz ve realite payı da olan algı, bitkisel etkiye sahip maddelerden oluşturulan ilaçlardan yüksek etki beklenti hali ve güvenlilik duygusunun meydana gelmesine sebep olmaktadır. Tıbbi bitkilerin iyileştirici etkileri konusunda genel düşünce, bitki türlerinin ilaçlara bağlı yavaş fakat daha uzun süren kalıcı etkiye sahip olmaları yönündedir. Bu nedenle, bitki türlerinden faydalanırken beklenen fayda için kullanıma uzun soluklu devam edilmelidir. Bitki türlerinin bu niyetle kullanımında en çok tercih edilen sistem infüzyon da denilen demleme sistemidir. Çiçek ve ince yaprak bulduran bitkisel ilaçlar infüzyon sistemiyle oluşturulur ve infüzyonlar her defasında taze şekilde kullanılır (Arslan ve Karakuş 2019).

2.3.1 Antioksidan Aktivite

Canlı organizmalarda serbest radikal oluşumunu sınırlayan veya oluşan serbest radikalleri zararsız hale getiren sistemlere ve yağların otoksidasyonunu yavaşlatan maddeye antioksidan denir (Arıdudu 2013). Antioksidanlar, belirli bir seviyeyi aşan

oksidan molekülleri doğrudan etkileyen ve etkisiz hale getiren moleküllerdir (Doğan vd. 1996). Oksidasyon, birçok canlı organizmada biyolojik süreçler için gerekli olan enerji üretiminde temel bir gerekliliktir (Halliwell 1984). Bedenimizdeki ve gıdamızdaki lipitler, proteinler, karbonhidratlar, nükleik asitler oksidasyona uğrayabilir, buna ek olarak canlı organizmaya zarara sebep olabilecek oksidasyon ürünleri oluşabilir. Ortaya çıkan gelişme "oksidatif stres" olarak tanımlanır (Öztürk ve Ercişli 2007). Oksidatif stres; Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengedeki değişim şeklinde de tanımlanabilir (Bancirova 2010). Antioksidanlar, serbest radikallerin hücrelere zarar vermesini engellemektedir (Seçkin 2014).

2.3.1.1 Antioksidanların Serbest Radikallere Etkileri

Antioksidanların serbest radikalleri etkisiz hale getirmelerinde rol oynayan mekanizmalar dört başlık altında toplanabilir.

- Toplayıcı Etki: Serbest oksijen radikallerini yakalayan ya da daha zayıf yeni moleküllere dönüştüren (Karasakal vd. 2012). Antioksidan enzimler, trakeobronsiyal mukus ve küçük moleküller bu tür bir etki gösterir (Kozan 2012).
- Baskılayıcı Etki: Serbest oksijen radikalleri ile etkileşime girerek ve onlara bir hidrojen aktararak, aktivitelerini azaltarak veya aktif olmayan bir forma dönüştürerek (Karasakal vd. 2012). Vitaminler ve flavonoidlerin çalışma sistemi bu şekildedir (Kozan 2012).
- Zincir Kırma Etki: Serbest oksijen radikallerini kendine bağlayarak reaksiyon zincirini durdurmak (Karasakal vd. 2012). Hemoglobin, seruloplazmin ve ağır metaller bu şekilde hareket eder (Kozan 2012).
- Onarıcı Etki: Serbest radikallerin neden olduğu hasarı onarmak onarıcı bir etkidir. Antioksidan sistem; Hücre zarı, nükleik asitler (DNA) ve hücre bileşenlerine saldırmadan serbest radikalleri çeker ve bağlar (Demirci 2013).

2.3.1.2 Antioksidan Savunma Sistemi Hücre İçi ve Hücre Dışı

Hücre içi savunma sisteminde antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olmak üzere iki kısımda incelenir. Enzimatik antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon S-transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GR), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glikoz 6-fosfat dehidrogenazdır (G6PD). Enzimatik olmayan hücre içi antioksidanlar; glutatyon (GSH), α - tokoferol ve β -karoten, askorbat, transferrin, seruloplazmin ve bilirubindir. Hücre dışı savunma sistemi; Metallothionin gibi serbest radikal yok ediciler ve Zn gibi eser elementlerden oluşur (Arıdurdu 2013). Gıda ve ilaç endüstrisinde kullanılan sentetik koruyucu maddelerin kanserojen etkileri nedeniyle son dönemlerde doğal antioksidan kullanımına yönelik araştırmalar artmıştır. En önemli doğal antioksidan kaynak olarak bilinen şifalı ve baharat otlarının kullanımı önemli hale gelmiştir (Kozan 2012).

2.3.1.3 Serbest Radikaller

Bağımlı olmayan şekilde tek ya da daha çok paylaşılmamış elektrona sahip atomlar veya moleküller serbest radikaller şeklinde adlandırılır. Tanımı yapılan moleküller paylaşılmamış elektronları nedeniyle mümkün olduğunca reaktiftirler. Serbest radikal, paylaşılmayan elektronunu radikal özelliği bulunmayan bir moleküle verebilir, başka bir molekülden bir elektron elde edebilir veya radikal olmayan bir moleküle bağlanabilir (Akkuş 1995, Doğan vd. 1996).

Bu radikaller organik veya inorganik olabilir; pozitif, negatif yüklü veya nötr durumda olabilirler (Yöntem vd. 2011, Alp 2005). Kısa ömürleri nedeniyle, serbest radikallerin oksidatif zararı, serbest radikal ara adımları barındıran birbirine zincir gibi bağlı reaksiyonlar ile ortaya konulmaktadır. Serbest radikal, yeni bir serbest radikal oluşturmak için farklı bir radikal olmayan moleküle reaksiyona girdiği zaman oluşan yeni serbest radikal diğer moleküllerle reaksiyona girer. Ve bu döngü devam ederek yapıya zarar verir (Dreher ve Junod 1996).

2.3.1.4 Reaktif Oksijen Türleri

Moleküller oksijenden oluşan Reaktif Oksijen Türleri (ROS) biyolojik sistemlerde en sık görülen radikallerdir (Akalin 1991, Desai ve Isa 2004). Enzimatik reaksiyonlar sonucu üretilebilirken, atmosferdeki UV ışığı, röntgen, kirlilik gibi dış etkenlere bağlı olarak da üretilebilirler (Altıntepe vd. 2004). İfade edilen radikaller, canlı sistemlerinde yer alan kararlı olmayan gruplarla basit bir biçimde reaksiyona girerler. Bu radikaller yaşam sistemlerindeki dengesiz gruplarla kolayca tepkime verirler. Hücre ölümüne, yaşlanmaya ve pek çok rahatsızlığa sebep olabilecek zararlı maddelerdir. Biyomembran lipitler kolayca oksitlenen çoklu doymamış yağ asitleri içerir. Özellikle, bu yağ asitleri reaktif oksijen radikallerinden etkilenir ve hücre ölümüne neden olabilir (Demirtaş vd. 2011).

2.3.2 Antimikrobiyal Aktivite

Tıbbi ve aromatik bitki türlerinin bakteri, küf ve maya gibi mikroorganizmalara karşı kullanımı gıda, ilaç ve kozmetik sektöründe uzun yıllardan beri bilinmektedir (Pruthi 1980). Şifalı bitkiler ve baharat bitkileri antimikrobiyal etkileri olduğu için gıdalardaki mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal ajan kaynağı olarak görülmektedir (Deans ve Ritchie 1987, Özcan 1998). Doğada yetişen yaklaşık 300 bitki familyasının yaklaşık 1/3'ü uçucu yağlar içerir ve bu uçucu yağlar bazı maya ve bakterilerin gelişimini engelledikleri için gıdaların doğal koruyucularıdır (Conner ve Beuchat 1984, Quattara vd. 1997). Antibiyotiklere karşı savunma sistemlerini geliştiren bakteriler, ilaçlara karşı giderek daha dirençli hale gelmektedir. Bazı geleneksel otlar antimikrobiyal olarak kullanılır, çünkü ilaçlara alternatif olarak şifalı bitkilerin kullanımı yaygınlaşmıştır (Abascal ve Yarnell 2002).

2.3.3 Sitotoksik Aktivite

Sitotoksik aktivite testleri, negatif ve pozitif kontrol gruplarından istifade edilerek uygun hücre kültürlerinde kontrolü sağlanacak maddenin hücre büyüme hızının ve şekilsel özelliklerinin değerlendirilmesini içeren bir yöntemdir (ISO 7405 International

Standard 7405 1997, ISO 10993 International Standard 10993 1999). Bu yöntemle, farklı parametreler kullanılarak kontrolü sağlanacak öğeler; hücre sayısı, büyüme ve ölüm, hücre zarı bütünlüğü, biyosentez ya da enzim işlevselliği ve hücre genetik materyali üzerindeki etki değişiminin ölçülmesine izin verir (Weyermann vd. 2005, Putnam vd. 2002).

Sitotoksiklik, kimyasalların hücreler ve dokular üzerindeki aktivasyon mekanizmasını anlamada önemli bir faktördür. Sitotoksik etki, hücre yapısına veya işlevine zarar veren kimyasal bileşik tarafından sıklıkla bölünen hücreleri seçici olarak ortadan kaldırmak amacıyla istifade edilen antineoplastik ilaçları ifade etmek için de kullanılır (Anonim 2003). Bir malzemenin sitotoksik etkisini belirlemek için kullanılan testler; tekrarlanabilir olmalı, hücre numarası ve test sonucu arasında aynı yönde bir ilişki olmalıdır ve testten elde edilen veriler in vivo olarak yorumlanmalıdır (Schmalz 1997).

2.4 Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Arasında Lamiaceae Familyası

Lamiaceae familyası, Kuzey Kutup bölgesinden Himalaya dağlarına, Güney Doğu Asya bölgesinden Hawaii ve Avustralya coğrafyalarına, Afrika ve Amerika kıtasına kadar çok büyük bir ortamda yetişir (Yılmaz ve Güvenç 2007). Gövde bölümü çoğunlukla dört köşesi bulunan, stipulasız yapraklar, basit veya parçalı, çapraz şekilli ailedir. Çiçekler sahte omurlardaki bracts koltuğundadır, bracts yapraklara benzeyen yapıdadır (Davis 1982). Türkiye florasında Lamiaceae familyasına ait 45 cins, 565 tür ve 725 takson olduğu rapor edilmektedir (Yılmaz ve Güvenç 2007).

Lamiaceae familyası çok yıllık, otsu ve gür bir yapıya sahiptir. Dünyada çok geniş bir alanda yetişen ailelerden biri olan Lamiaceae familyası, herhangi bir habitatta ve rakımda büyüebilir. Türkiye'de %44,2'lik endemizm oranı ile en zengin 3. ailedir. Lamiaceae türleri terpenoid bileşikleri bakımından zengindir (Atalay 2014). Lamiaceae familyası, nane, adaçayı, kekik, lavanta, biberiye ve fesleğen gibi bitkileri kapsamaktadır (Baydar 2005, Nakiboğlu 2002).

2.5 *Salvia tomentosa* Miller

Lamiaceae türlerinden birisi olan *Salvia tomentosa* Miller Akdeniz bölgesindeki Dalmaçya bölgesi ve İtalya'da doğal biçimde büyüyen ve Almanya bölgesinde, Güney Fransa kısmında ve Macaristan sınırlarında 50-60 cm boyunda bir çalı bitkisidir. Diğer *Salvia* türlerinden daha büyük çiçeklere sahip olan *Salvia tomentosa*, Bilecik bölgesinde yaprakları şalba olarak bilinen *Salvia tomentosa* ve Afyon bölgesindeki *Salvia fruticosa* gibi şifalı adaçayı yerine kullanılır. Çizelge 2.2'de *Salvia tomentosa*'nın yayılışı gösterilmiştir.

Çizelge 2.2 *Salvia tomentosa*'nın yayılışı.

Çiçeklenme Dönemi	Nisan-Ağustos- Eylül
Habitat	Pinus brutia(kızıl çam), Pinus. Nigra (karaçam), Quercus pubescens (tüylü meşe) birliklerinde, maki bitki örtüsü, kalkerli arazi alanlarında ya da volkanik yamaçlarda, 90-2000 m
Türkiye'de Yayılış	Batı, Kuzey ve Güney Anadolu
Kaz Dağları'nda Yayılış	500 ile 1600 metreler arasında

Salvia tomentosa infüzyon ve kaynatma yöntemi ile hazırlanarak çoğunlukla çay olarak tüketilir. Bilecik'te şalba olarak bilinen bitkinin solüsyonu romatizma için kullanılırken, Afyon'da karın ağrısı için kullanılmaktadır. Isparta bölgesinde karın ağrısı kesici, soğuk algınlığı, iltihaplı yaralar, astım, göğüs yumuşatıcı ve öksürük baskılayıcı olarak kullanılmaktadır. Genellikle hazımsızlık, larenjit, farenjit, oral mukoza iltihabı, diş eti iltihabı, dil iltihabı, aşırı terlemeye karşı kullanılır. *Salvia tomentosa* bitkisinden elde edilen bir flavonoid olan jaseocidin ve 6-hidroksilüteolin, 7-glukozitin DNA sentez oranını yavaşlattığı tespit edilmiştir. Yaprakların alt yüzünün beyaz tüylü ve üst kısmının grimsi yeşil olduğu bilinmektedir. Çok yıllık bir bitki türüdür. Vücut; Dik ve 1 metre uzunluğa sahip, dört köşesi olan ve çoğunlukla dallı bir cinstir. Yaprak kısımlar

orta seviye özellikte, ovoid dikdörtgen şeklindedir. Dalları 1,7–5,5 cm uzunluğunda ve çiçek sapları 5–10 mm'dir. Genellikle çiçekler menekşe renktedir. Türkiye yetiştirme alanı Sinop bölgesi, Hatay bölgesi, Bursa ilinden yukarı kısımlarda ve Isparta bölgesinin pek çok alanında yetiştiği bilinmektedir (Kiarash 2013). Şekil 2.3'de *Salvia tomentosa* Miller gösterilmiştir.



Şekil 2.3 *Salvia tomentosa* Miller

Bitkinin taksonomik sınıflandırılması aşağıdaki gibidir.

Alem: Plantae

Alt Alem: Tracheobionta

Bölüm: Magnoliophyta

Sınıf: Magnoliopsida

Familya: Lamiaceae

Cins: Salvia

Tür: *Salvia tomentosa* Miller

2.5.1 *Salvia tomentosa* Miller ile İlgili Yapılan Bilimsel Çalışmalar

Salvia familyası, asırlardır süregelen faydalarıyla bilinen bitkileri kapsayan bir familyadır. Dünya üzerinde 900'e yakın türü bulunduğu bilinmektedir. Ayrıca bu familyanın, Lamiaceae'nın en geniş unsuru olduğu da bilinmektedir (Delamare vd.

2007). Familyanın kapsadığı bitkilerin çeşitleri rahatsızlıklara yönelik iyileştirme çalışmalarında kullanıldığı ilk kez eski çağlarda görülmüştür. Bilhassa eski çağlardaki anıt ve mezar yapılarında bulunan bu izler, genellikle süslü yazı ve resimler aracılığıyla aktarılmıştır. *Salvia* ismi Latince kökenli bir kelimedir ve Latince genel olarak iyileştirmek anlamına gelen *Salveo*'dan türemiştir. *Salvia* cinsinin en bilinen türü tıbbi adaçayıdır. Tıbbi adaçayı genellikle Akdeniz ve çevresinde görülmekte ve *Salvia officinalis* olarak bilinmektedir (Davis 1982, Tepe 2002, Baydar 2005).

Salvia familyasını incelemekte olan araştırmacılar tarafından son yıllarda hücre DNA sentezini yavaşlatan bileşikler saptamıştır (Nakioğlu 1989). Aynı zamanda *Salvia* ve *Sideritis* türlerinde bulunan diterpenler, flavonoidler, fenolik glikozitler ve fenolik asit türevleri gibi biyoaktif bileşenler içeren uçucu yağların; antioksidan, iştah açıcı, anti tümör, uyarıcı, kuvvetlendirici, sindirimi kolaylaştırıcı, anti-ülser, ateş düşürücü, spazm çözücü, soğuk algınlığını iyileştirici ve anti mikrobiyal gibi etkilere sahip olduğu tespit edilmiştir (Dinçer 2007). Bitki türlerinden elde edilen yağların vücuda masaj yoluyla uygulanması sonucu rahatlatıcı bir etkiye sahip olduğu belirtilmektedir. Avrupa'da banyo yağı olarak da kullanılır. Ayrıca bu yağlar hoş ve rahatlatıcı kokuları nedeniyle şampuan, krem, sabun, kolonya, deodorant, oda spreyi ve deterjanlarda tercih edilmektedir (Özdalyan 1998).

Aydın (2008), Yapılan bir çalışmada *Salvia tomentosa*, *S. virgata*, *S. hypargeia*, *S. staminea* ve *S. caespitosa*'dan elde edilen metanol özlerinin *Acanthamoeba Castellani*'i üzerindeki in vitro etkisini ve kornea hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi araştırılmıştır. Analiz sonuçlarına göre amiplerin insan vücudunda kist oluşturarak gelişen "*Acanthamoeba Castellani*" hastalığının tedavisine bir katkısı olmadığı belirlenmiştir.

Şarer (1980), Anadolu'da 2 ayrı bölgede yaygın olarak bulunan *Salvia tomentosa* Miller ve *Salvia grandiflora* Etling. uçucu yağlarını karşılaştırmış ve her iki bitkinin uçucu yağlarının fiziksel özellikler yönünden benzerlik gösterdiğini bildirmiştir. Fakat uçucu yağların kimyasal bileşimleri yönünden aralarında önemli farklar olduğu görülmüştür. *Salvia tomentosa*'da % 19 oranında bulunan monoterpenik hidrokarbonlar tespit

edilmiştir. *Salvia tomentosa* uçucu yağı oksijenli bileşikler yönünden (% 81), *S.grandiflora* uçucu yağından (% 68) daha zengin olduğu, *S.grandiflora*'da oksijenli monoterpenlerden ökaliptol oranının yüksek olmasına karşın *S.tomentosa*'da borneol ve kâfur oranları yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu uçucu yağların başlıca maddeleri; *S.tomentosa*'da borneol (% 26,6), β -pinen (% 9,7) kâfur (% 8,6) ve eucalyptol (% 5,6) *S.grandiflora*'da ise β -pinen (% 15,5), eucalyptol (% 11,1) borneol (% 8,6) ve kâfur (% 8,2) olarak tespit edilmiştir.

Bayrak ve Akgül (1987), ülkemizde bulunan beş *Salvia* türünün uçucu yağlarını GC ile analiz etmişlerdir. *Salvia tomentosa* türünde ise 22 bileşik olup ana bileşenin β -pinen ve 1,8-sineol olduğu bildirilmiştir.

Haznedaroğlu vd. (2001), *S.tomentosa* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hidrodestilasyonla uçucu yağ elde etmişler ve bileşenleri GC-MS ile belirlemişlerdir. Bu araştırmada *S. tomentosa* türünün uçucu yağının ana bileşenleri 1.8 sineol (%17,4), β -Karyofilen (esrar maddesinde en fazla bulunan bitki) (%11,2), siklofencen (%10,3), σ -kadinen (%6,7) ve α -amorfen (%4,3), olarak kaydedilmiştir.

Telci vd. (2001), yaptıkları çalışmada Tokat bölgesinden, toplanan *Salvia tomentosa* örneklerinde kamfor (%33,26-%47,56) ve β -pinen (%49,56-%56,21)'nin ana bileşen olduğunu belirlemişlerdir.

Özcan vd. (2002), Türkiye'ye ait *Salvia tomentosa*'nın uçucu yağ analizlerinde 1,8-sineol değeri (% 38.9 - % 21.2), kamfor oranı (%18.3 - % 24.5), kamfen (% 7.9 - % 4.3) ve α -pinen (% 7.9 - % 4.3)'in majör bileşen olarak belirlendiğini ifade etmektedir.

Tepe vd. (2005), Osmaniye'den toplanan *S. tomentosa* bitkisinin uçucu yağının en önemli bileşenlerini β -pinen (%39,7), α -pinen (%10,9), kamfor (%9,7), borneol (%4,3) ve kamfen (%2,4), olduğu rapor edilmiştir.

Bağcı ve Koçak (2008), Elazığ bölgesinden toplanan *S. tomentosa* bitkisinden su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağ maddeleri GC ve GC/MS ile analiz edilmiştir.

Bitkinin uçucu özelliğe sahip olan yağ verimi %0.3 (v/w) şeklinde belirlenmiş, 71 bileşen ortalama oranla yağın %95 'lik kısmını oluşturacak biçimde tanımlanmıştır. *S. tomentosa* α -pinen ortalama ağırlık dilimi (%33.7), germakren D'in ortalama yüzdesi (%7.5), β -pinen'in ortalama yüzdesi (%6.8), α -humulen'in ortalama yüzdesi (%6), veridiflorol'in ortalama yüzdesi (%3.8) ve limonen'in ortalama yüzdesi (%3.1) olduğu belirlenmiştir.

Gürbüz vd. (2009), yapmış oldukları çalışmada *S. tomentosa* türünde olan bitki uzunluğunu 22.1 cm olarak, yeşil herba verimliliğini ise 2617.9 kg/da, drog herba verimliliğini ise 624.6 kg/da, yeşil yaprak verimliliğini 1897.2 kg/da ve drog yaprak verimliliğini 511.5 kg/da olacak şekilde ortaya koymuşlardır.

Coşge vd. (2012), araştırmalarında *Salvia officinalis* L. ve *Salvia tomentosa* cinslerine yer verilmiş ve cinslerin üç formu çiçeklenme aşamasına geçmeden önce, % 50 çiçeklenme ve tam çiçeklenme ve bitki yüksekliği, yeşil bitki verimi, yeşil yaprak verimi, her form döneminde drog bitki verimi ve ilaç yaprağı verim değerleri belirlendi. *S. tomentosa* L. türlerinin ortalama değerlerinin 15,67-62,17 cm arasında değiştiği belirtilmektedir.

3. MATERYAL VE METOT

Salvia tomentosa Miller Burdur yöresinde ve Anadolu'nun değişik bölgelerinde hayvanların yaralarının iyileştirilmesi amacıyla kullanılan bitkilerden birisidir. Bitkiyi bu amaçla kullanan yöre insanlarından edinilen bilgiye göre, bitkinin tuzlu suda hazırlanan tendürü hayvanların yaralarına sürülerek fayda sağlanmaktadır. Bu nedenle bitkinin olası yararlarının suda çözülen aktif bileşenleri aracılığı ile olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle sunulan çalışmada bitkinin sulu ekstraktları hazırlanarak elde edilen ekstraktların içerdikleri bileşenler, antioksidan aktiviteleri ile antimikrobiyal etkinlikleri belirlenmeye çalışılmıştır.

3.1 Bitki Materyali

Çalışmada kullanılan *Salvia tomentosa* Miller bitki türü Isparta İlinin Keçiborlu İlçesinde yer alan Ardıç köyü Mevkiinden Ocak ayı dönemi (2020) içerisinde toplandı. Bitki toplandıktan sonra bez torbalar içerisinde laboratuvara getirilerek saf su ile yıkanmış, sonrasında gölgede kurumaya bırakılmıştır.

Sunulan çalışmada bitkinin toprak üstü kısımlarının etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla toprak üstü kısımlarından çiçek, yaprak ve dal kısımları ile bitkinin toprak üstü kısımlarının tamamı (çiçek-yaprak-dal karışımı) kullanılarak ayrı ayrı sulu ekstraktları hazırlanmıştır. Bu amaçla gölgede iyice kuruması sağlanmış olan bitkinin bir kısmı ayrılmış, kalan kısmının ise çiçek, yaprak ve dal kısımları ayrıştırılmıştır. Ayrıştırılan her bir kısım özel bir blender (Waring 32BL80, Connecticut, USA) yardımıyla parçalanarak toz haline getirildi. Ekstraksiyon tanecik boyutu iyice küçültülmüş olan ve homojen hale getirilmiş olan toz numuneler kullanılarak gerçekleştirildi.



Şekil 3.1 *Salvia tomentosa* Miller'e ait çiçek, dal ve yaprak kısımları.

3.2 Bitki Ekstratının Hazırlanması

Toz haline getirilen numunelerden su ekstraktı dekoksasyon yöntemi kullanılarak elde edildi. Dekoksasyon; çözülmüş kimyasalların veya sap , kök , ağaç kabuğu içerebilen bitkisel veya bitkisel materyalin kaynatılması ile ekstraksiyon yöntemidir . Ekstraksiyonda inkübasyon süresi istenmesi halinde ve mikrobiyal kontaminasyon riski yok ise daha da uzatılabilir.

Sunulan çalışmada numunelerin su içindeki ekstraktlarını elde edebilmek amacıyla öncelikle 1 L'lik bor silikat cam şişelere 500 mL su konarak kaynama sıcaklığına kadar su banyosunda ısıtıldı. Sonrasında toz haline getirilen numunelerden 50 gr. hassas terazi (Labart, FA2004N, Italy) yardımıyla tartılarak cam şişelere ilave edildi. Cam şişeler içerisindeki bitki-su süspansiyonu karanlıkta, oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.

İnkübasyon sonunda cam şişedeki karışım süzgeç kağıdından (Whatman, Grade 589/1) geçirilerek bitki parçacıkları süzüntüden ayrıştırıldı. Süzüntü içerisindeki çözücünün uzaklaştırılabilmesi için süzüntü evaporatör cihazının balonuna konuldu. *Salvia tomentosa* Miller bitki türünün çiçek, yaprak ve dal kısımları ile bitkinin toprak üstü kısımlarının tamamı (çiçek-yaprak-dal karışımı) kullanılarak ayrı ayrı hazırlanan sulu ekstraktlarının çözücüleri (su) vakum altında rotary evaporatör cihazında (Heidolph, 562-00000-00-0, Germany) uzaklaştırıldı. Ekstraktların çözücülerinin büyük bir kısmı rotary evaporatör aracılığı ile büyük oranda uçurulduktan sonra, rotary balonundaki ekstraktın çözücüsünün tamamı buharlaşmadan, yani ekstarkt tamamen kurumadan cam petrilere dökülmüştür. Yoğun ekstrakt içeren ve cam petriye dökülen çözeltiler oda

sıcaklığında karanlık ortamda çözücüsü tamamen uçuncaya kadar (2-3 gün) bekletildi. Tamamen kuruyan ekstraktlar petri tabanından plastik spatül yardımıyla kazınarak toplandı. Kuru halde elde edilen ekstraktlar, kalitatif, kantitatif ve biyolojik aktivite analizlerinde kullanılmak üzere + 4 ° C'de saklanmıştır.

3.2.1 Analizlerde Kullanılacak Ekstraktların Çözeltilerinin Hazırlanması

Tez kapsamında analizleri planlanan serbest radikal giderici etki, total fenolik asit miktarı tayini, total antioksidan statü analizi, total oksidan statü analizlerinde kullanılmak üzere bitkiden elde edilen ekstraktların metanol içinde çözeltileri hazırlandı. Bu amaçla her bir ekstrakttan 100 mg tartılarak 10 mL metanol içine eklendi. Vortekslenerek karıştırıldıktan sonra, buz içinde en yüksek frekansta 10 kez 30 saniye süreyle sonikasyona (Bandelin) maruz bırakıldı. Numuneler +4°C'de 3000 rpm'de santrifüj (Hettich) edildi. Elde edilen süpernatantlar analizlerde kullanıldı.

3.3 Serbest Radikal Süpürücü Aktivitenin Tayini

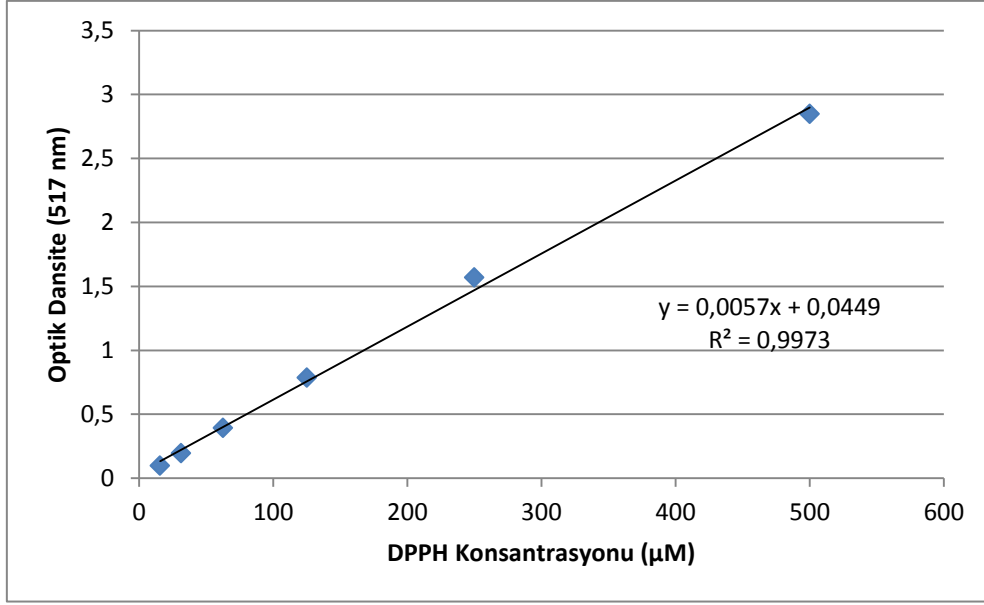
Çalışmada kullanılması planlanan *Salvia tomentosa* Miller bitkisinin ve sentetik antioksidan maddelerin (BHT) ve doğal oksidan E vitamini (α - tokoferol), serbest radikal giderme aktivitesi, DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) yöntemi ile tespit edildi. DPPH yönteminde öncelikle farklı konsantrasyonlarda DPPH çözeltisi kullanılarak bir kalibrasyon eğrisi oluşturulur. Sonrasında ortamda belirli bir miktar DPPH radikali bulunan çözelti içerisine aktivite gösterecek olan maddeler eklenerek, DPPH'nin maksimum absorpsiyon gösterdiği dalga boyu olan 517 nm'de absorpsiyon miktarı belirlenir. Elde edilen absorpsiyonlara karşılık gelen konsantrasyonlar kalibrasyon eğrisi aracılığı ile belirlenir.

Salvia tomentosa Miller ekstraktlarının radikal süpürücü etkisini belirleyebilmek için ekstraktların, BHT (Butylated hydroxytoluene) ve vitamin C'nin çözeltileri hazırlandı. Kalibrasyon eğrisi oluşturabilmek için metanolde 0,0078; 0,0156; 0,03125; 0,0625; 0,125; 0,25; 0,5 μ g/mL (mM) konsantrasyonlarında DPPH standart çözeltileri hazırlandı. Kontrol tüpü olarak numune yerine aynı hacimde metanol ilave

edilen tüpler kullanıldı. Hem standartların hem de numunelerin analizlerde kullanılacak çözeltileri en az üç tekrarlı olacak şekilde hazırlandı. Hazırlanan numunelerden, kontrol tüplerinden ve standartlardan 100 µL alınarak, önceden 3900 µL DPPH çözeltisi (3mM) konmuş bir tüpe ilave edildi. Elde edilen çözelti pipetaj yapılarak ve vortekslenerek karıştırıldı. Oda sıcaklığında karanlıkta inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 517 nm'de hem numunelerin hem standart çözeltilerin eklendiği tüplerde bulunan maddelerin absorbanları spektrofotometrede okundu. Şekil 3.2'de elde edilen absorban değerlerinden hareketle ekstraktların ve karşılaştırmada kullanılan antioksidanların (BHT ve Vitamin C) DPPH radikalini inhibe etme oranları, % inhibisyon şeklinde belirlendi. Hesaplamalarda kullanılan formül aşağıda sunulmuştur (Hazman 2021).

$$\text{İnhibisyon oranı (\%)} = \left[\frac{\text{Absorbans}_{\text{kontrol}} - \text{Absorbans}_{\text{numune}}}{\text{Absorbans}_{\text{kontrol}}} \right] \times 100$$

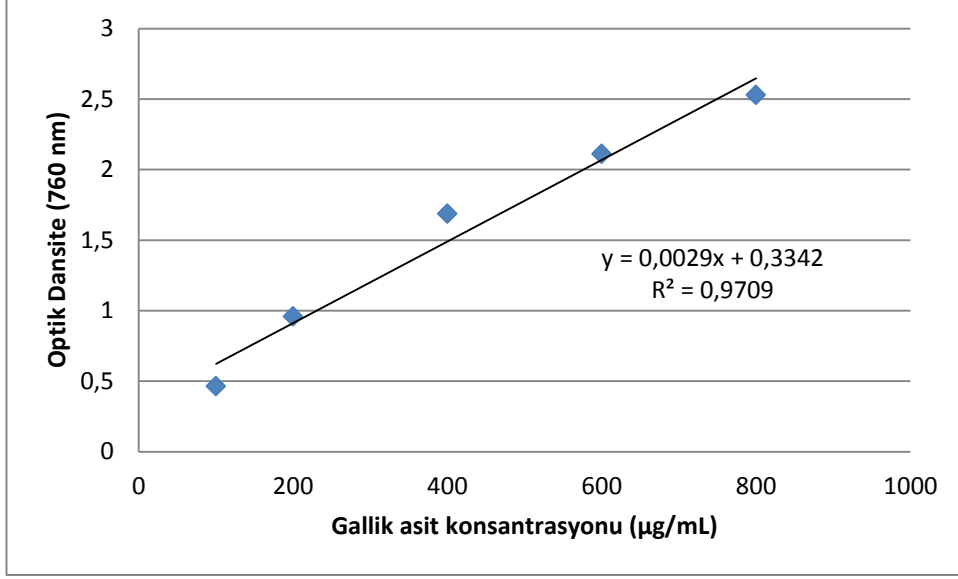
Farklı konsantrasyonlarda DPPH kullanılarak çizilen kalibrasyon eğrisi kullanılarak her bir tüpte indirgenmeden kalan DPPH miktarları belirlendi. Tüplerde bulunan DPPH miktarları ile tüplere eklenen ekstraktların radikal süpürücü aktiviteleri arasında ters orantı vardır. Yani DPPH konsantrasyonu çok bulunan tüpe eklenen ekstrakt/aktif maddenin radikal süpürücü aktivitesinin az olduğu, DPPH konsantrasyonu az bulunan tüpe eklenen ekstrakt/aktif maddenin ise radikal süpürücü aktivitesinin çok olduğu şeklinde değerlendirme yapılmıştır.



Şekil 3.2 DPPH standart çözeltileri kullanılarak hazırlanan kalibrasyon eğrisi.

3.4 Total Fenolik Asit Miktarının Belirlenmesi

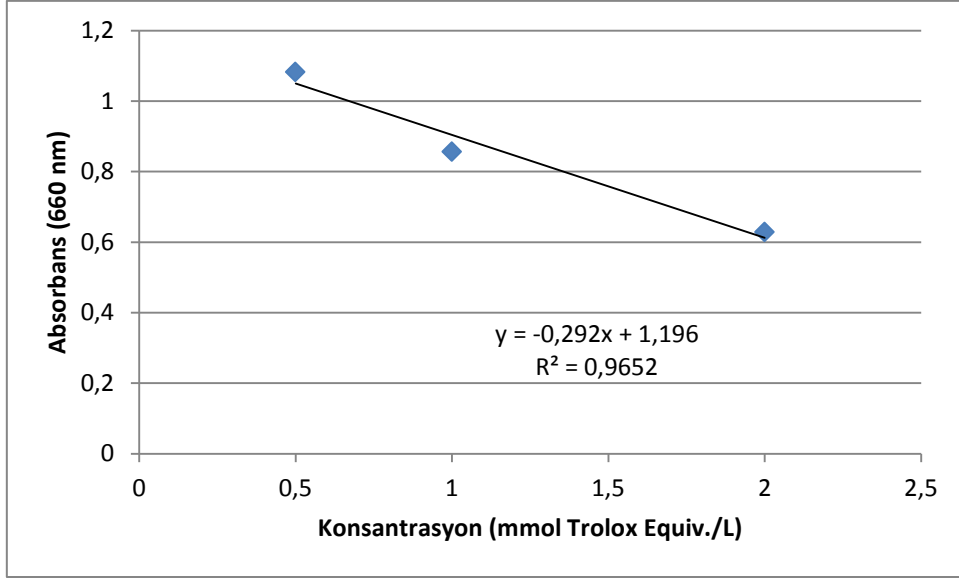
Total fenolik asit miktarı Folin-Ciocalteu metoduyla ölçüldü. Analizde ekstraktlardaki fenolik madde miktarlarını, fenolik bir antioksidanın fenolik madde miktarı ile kıyaslayabilmek için kafeik asidin de fenolik asit miktarı belirlendi. Bu amaçla öncelikle gallik asite ait bir standart eğri oluşturuldu. Bu amaçla farklı konsantrasyonlarda (100, 200, 400, 600, 800 µg/mL) gallik asitin standart çözeltileri hazırlandı. Analizlerde bitki ekstraktı, kafeik asit ve standartların hazırlanan çözeltilerine Folin-Ciocalteu reaktifi ilave edildi. 5 dakika sonra Na₂CO₃ eklenerek 2 saat boyunca oda sıcaklığında bekletildi. Karışımın absorbansı suya karşı 760 nm de UV spektrofotometrede ölçüldü. Bitki ekstraktlarının analizi sonucunda elde edilen absorbanslar ve gallik asit standart eğrisinden elde edilen doğru denklemi kullanılarak (Şekil 3.3), ekstraktların 1 mg'ında bulunan toplam fenolik asit miktarı gallik asit eşdeğeri (µg GAE/mg) şeklinde hesaplandı (Hazman 2021).



Şekil 3.3 Gallik asite ait kalibrasyon grafiği.

3.5 Total Antioksidan Statü (TAS) Düzeyleri Analizi

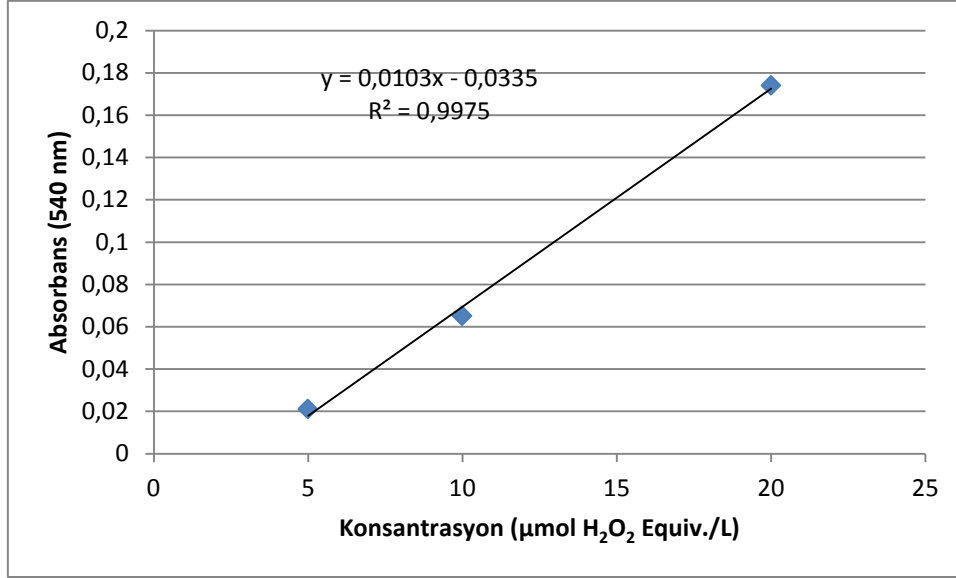
Oksidatif stres parametresi olarak TAS seviyeleri spektrofotometrik yöntemle çalışan ticari kitler (Rel Assay, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. TAS seviyelerinin belirlenebilmesi amacıyla standart olarak 0,5-2 mmol aralığında Trolox kullanıldı. Bu amaçla kitle birlikte tedarik edilen üç standart kullanılarak (0,5 mmol trolox, 1mmol trolox ve 2 mmol trolox) ELISA okuyucudan alınan kalibrasyon grafiğine göre TAS düzeyleri belirlendi. (Şekil 3.4)



Şekil 3.4 Total antioksidan statünün belirlenmesinde kullanılan kalibrasyon eğrisi.

3.6 Total Oksidan Statü (TOS) Düzeyleri Analizi

Oksidatif stres parametresi olarak TOS seviyeleri ticari kitler (Rel Assay, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak spektrofotometrik yöntemle 540 nm'de belirlendi. TOS düzeylerinin belirlenebilmesi için öncelikle kit ile birlikte tedarik edilen üç H₂O₂ standardı (5 µmol/L, 10 µmol/L ve 20 µmol/L) kullanılarak bir kalibrasyon eğrisi oluşturuldu (Şekil.3.5)



Şekil 3.5 Total oksidan statü seviyelerinin belirlenmesinde kullanılan kalibrasyon eğrisi.

Sonrasında Bulunan TOS sonuçlarının birimi µmol hidrojen peroksit equivalent litre (µmol H₂O₂ Equiv./L) olarak ifade edildi. Daha sonra elde edilen sonuçlar her bir numunenin kendi total protein düzeyine bölünerek hücrelerdeki TOS seviyeleri µmol H₂O₂ Equiv./g protein şeklinde belirlendi (Hazman vd. 2016).

3.7 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Düzeylerinin Belirlenmesi

Numunelerdeki antioksidanların genel bir ifadesi olarak belirlenen TAS seviyeleri ve numunelerdeki oksidanların genel bir ifadesi olarak belirlenen TOS seviyeleri dikkate alınarak OSI düzeyleri hesaplandı. OSI düzeyleri her bir numunenin TOS seviyesinin TAS düzeyine bölünmesi sonucu belirlendi (Hazman vd. 2016).

$$\text{Oksidatif Stres İndeksi (OSI)} = \left[\frac{\text{TOS}}{\text{TAS}} \right]$$

3.8 Ekstraktlarda Bulunan Bileşenlerin ve Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

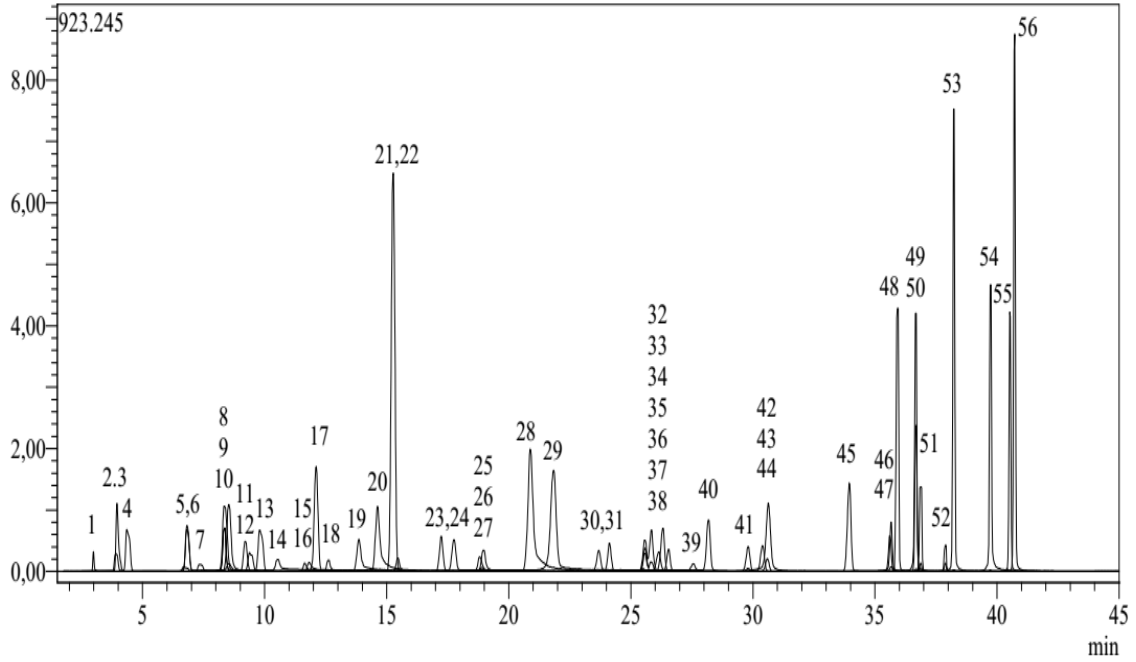
Ekstraktlarda bulunan bileşenlerin kalitatif ve kantitatif tayini Dicle Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi laboratuvarlarında LC-MS/MS sistemi ile yapılmıştır. Analizlerde tercih edilen LC-MS/MS sisteminde kullanılan ters faz UHPLC sistemi; bir otoörnekleyici (SIL-30AC model), bir kolon fırını (CTO-10ASvp

model), gradient pompa sistemi (LC-30AD model) ve bir degazer (DGU- 20A3R model) bileşenlerinden oluşmuştur. Kromatografik ayırım (Agilent Poroshell 120 EC-C18 model) (150 mm×2.1mm, 2.7 µm) bir kolon kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kolon sıcaklığı 40°C'ye ayarlıdır. Elüsyon gradiyenti mobil faz A (ultrasaf su+5 mM amonyum format+0.1% formik asit) ve mobil faz B (ultrasaf su +5 mM amonyum format+0.1% formik asit) den oluşmuştur (Yılmaz 2020).

Kullanılan gradiyent elüsyon profili şu şekildedir: 20-100% B (0-25 dk), 100% B (25-35 dk), 20% B (35-45 dk). Ayrıca mobil faz akış hızı ve enjeksiyon hacmi sırasıyla 0.5 mL/min ve 5 µL olarak belirlenmiştir (Yılmaz 2020). Kullanılan LC-MS/MS sisteminin kütle spektrometre dedeksiyonu için hem pozitif hem de negatif modda çalışan bir elektrosprey iyonlaşma kaynağı ile donanmış Shimadzu LCMS-8040 model sıralı kütle spektrometresi kullanılmıştır. LC-ESI-MS/MS verileri LabSolutions yazılımı (Shimadzu) ile alınmış ve işlenmiştir.

Fitokimyasalların kantitasyonu için MRM (multiple reaction monitoring) modu kullanılmıştır. MRM metodu, belirli ana iyon-parçalanma iyonu geçişlerinin taranmasına dayalı olarak fitokimyasalların seçici olarak tespit edilip miktarsal tayininin yapılması için optimize edilmiştir. Optimum fitokimyasal fragmentasyonu ve arzulanmış parçalanma iyonlarının maksimal geçişini elde etmek için çarpışma enerjileri (CE) optimize edilmiştir. Uygulanan MS çalışma şartları: kurutucu gaz (N₂) akışı, 15 L/dk; nebulizer gaz (N₂) akışı, 3 L/dk; DL sıcaklığı, 250°C; heat block sıcaklığı, 400°C ve arayüz sıcaklığı, 350°C olarak belirlenmiştir.

LC-MS/MS sisteminde belirtilen kromatografi ve kütle spektrometre şartları altında 53 farklı standart kullanılarak elde edilmiş olan kromatogram kullanılarak bitki ekstraktlarındaki bazı bileşenlerin türleri ve miktarları belirlenmiştir (Şekil 3.6). Ekstraktlar içerisinde miktarları belirlenen bileşenlerinin miktarları mg-analit/g-ekstrakt şeklinde ifade edilmiştir (Yılmaz 2020).



Şekil 3.6 Farklı 53 fitokimyasal maddenin miktarsal analizi için valide edilmiş metodun standart kromatogramı (Yılmaz 2020).

Şekil 3.6’de sunulan standart kromatogramda 56 maddeye ait pik tanımlanmıştır. Bu piklerden ekstraktlarda aranan 53’ü farklı bileşene ait standarta, 3’ü (Ferulic acid-D3-IS^h, Rutin-D3-IS^h, 46; Quercetin-D3-IS^h) ise cihazın çalışmasının optimizasyonunu belirlemek için kullanılan standartlara aittir. Şekil 3.6’de numaralarla ifade edilen standartlar şu şekilde sıralanabilir. 1; Quinik asit, 2; Fumarik asit, 3; Akonitik asit, 4; Gallik asit, 5; Epigallocatechin, 6; Protocatechuic asit, 7; Catechin, 8; Gentisik asit, 9; Klorogenik asit, 10; Protokatechuik aldehit, 11; Tannik asit, 12; Epigallocatechin gallate, 13; 1,5-dicaffeoylquinic asit, 14; 4-OH Benzoik asit, 15; Epicatechin, 16; Vanilik asit, 17; Kafeik asit, 18; Siringik asit, 19; Vanillin, 20; Siringik aldehit, 21; Daidzin, 22; Epicatechin gallate, 23; Piceid, 24; p-Kumarik asit, 25; Ferulik asit-D3-IS^h, 26; Ferulik asit, 27; Sinapik asit, 28; Kumarin, 29; Salisilik asi, 30; Cynaroside, 31; Miquelianin, 32; Rutin-D3-IS^h, 33; Rutin, 34; isoquercitrin, 35; Hesperidin, 36; o-Kumaric asit, 37; Genistin, 38; Rozmarinik asit, 39; Ellagik asit, 40; Cosmosiin, 41; Quercitrin, 42; Astragalın, 43; Nicotiflorin, 44; Fisetin, 45; Daidzein, 46; Quercetin-D3-IS^h, 47; Quercetin, 48; Naringenin, 49; Hesperetin, 50; Luteolin, 51; Genistein, 52; Kaempferol, 53; Apigenin, 54; Amentoflavone, 55; Chrysin, 56; Acacetin.

3.9 İstatistiksel Analiz

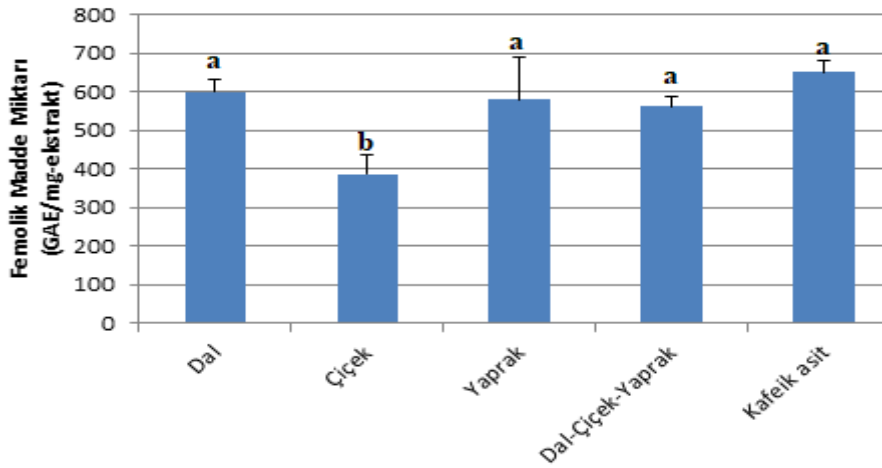
Çalışmada kullanılan ekstraktlar üç tekrarlı şekilde hazırlanmış, ölçülen sonuçlar ortalama \pm standart sapma (mean \pm SD) şeklinde ifade edilmiştir. Bu çalışmadaki verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20 paket programı kullanılmıştır. Gruplar arasındaki farklılıklar tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ile belirlenmiştir. Hangi gruplar arasında farklılığın olduğu ise Duncan çoklu aralık testine göre $p < 0.05$ önemlilik değerinde belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Sunulan çalışmada *Salvia tomentosa* türünün toprak üstü kısımlarının birlikte ve dal, yaprak ve çiçek olarak ayrı ayrı sulu ekstraktlarının bileşimi, antioksidan ve antimikrobiyal etkinlikleri belirlenmeye çalışılmıştır. Yapılan analizler en az 3 tekrarlı olacak şekilde gerçekleştirilmiş olup, bu kısımda elde edilen bulgular sırasıyla sunulmuştur.

4.1 Ekstraktlardaki Toplam Fenolik Madde Miktarının Belirlenmesi

Salvia tomentosa'ya ait ekstraktların ve standart antioksidan kafeik asitin toplam fenolik madde miktarı Slinkard ve Singleton (1977) metodu modifiye edilerek belirlendi. Numunelerde mg gallik asit eşdeğeri (GAE)/g-ekstre şeklinde miktarları belirlenen fenolik madde miktarları, ekstraktlardaki fenolik madde miktarı ile kafeik asitte bulunan fenolik madde miktarı kıyaslanarak yorumlanmaya çalışıldı. Elde edilen veriler Şekil 4.1'de sunulmuştur.



Şekil 4.1 Ekstraktlarda tespit edilen toplam fenolik madde miktarları.

(a,b) Farklı üslü ifadeleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0,05$).

Veriler incelenirse toplam fenolik madde miktarının bitkinin çiçek kısmından elde edilen sulu ekstraktında en az olduğu belirlendi (Şekil 4.1). Bitkinin dal (ST_{Dal}), yaprak (ST_{Yaprak}), çiçek ($ST_{Çiçek}$) ve toprak üstü kısımlarının (dal-yaprak-çiçek) karışımından (ST_{mix}) elde edilen ekstraktların toplam fenolik madde miktarlarının yüksek ve fenolik

bir antioksidan olan kafeik asite yakın değerlerde olduğu belirlendi. Elde edilen bu veriler bitkinin özellikle dal ve yaprak kısımlarının fenolik madde içeriği bakımından zengin olduğunu göstermektedir.

4.2 Ekstraktlarda Bulunan Bileşenlerin Kalitatif ve Kantitatif Olarak Belirlenmesi

Bitki ekstraktlarındaki bazı bileşenlerin türleri ve miktarları sunulan tez metninin materyal metot kısmında ifade edildiği üzere LC-MS/MS sistemi yardımıyla, 53 farklı standart kullanılarak geliştirilen ve validasyonu yapılmış bir yöntem kullanılarak belirlenmiştir (Yılmaz 2020). Ekstraktlar içerisinde miktarları belirlenen ve izelge 4.1’de sunulan bileşenlerin miktarları mg-analit/g-ekstrakt şeklinde ifade edilmiştir.

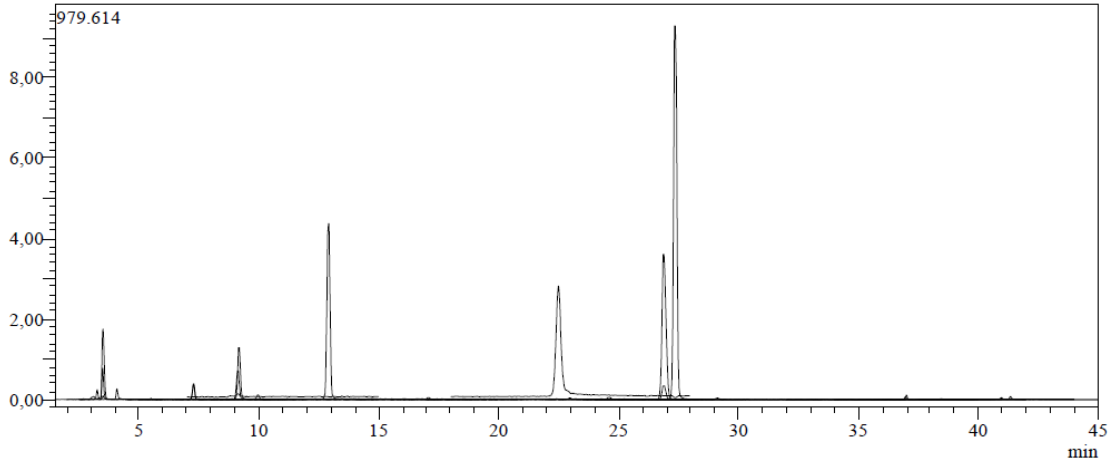
Analizlerde ekstraktların içinde olabilecek 53 farklı bileşenin varlığı araştırılmıştır. İçerisinde varlığı araştırılan fakat hiçbir ekstrakta olmadığı belirlenen 37 bileşik şu şekilde sıralanabilir; Hesperetin, naringenin, krisin, vanilin, daidzin, piceid, kumarin, gallik asit, epigallocatechin, catechin, tannik asit, 4-oh benzoik asit, epigallacatechin gallete, sinarin, vanilik asit, epicatechin, siringik asit, siringik aldehit, epicatechin gallate, p-kumarik asit, sinapik asit, miquelianin, izokuersetin, rutin, genistin, ellajik asit, kuersitrin, astragalin, nicotiflorin, daidzein, genistein, kuersetin, amentoflavone, asasetin, kemferol, fisetin, ferulik asit.

Çizelge 4.1 *Salvia tomentosa* ekstraktlarındaki bazı fitokimyasalların türleri ve miktarları.

Konsantrasyon (mg analit/g ekstrakt)				
Bitki Bileşenleri	ST_{Dal}	ST_{Çiçek}	ST_{Yaprak}	ST_{Mix}
Hesperidin	5,507	0,081	0,718	2,060
Quinik asit	25,628	29,217	32,247	37,750
Fumarik asit	10,888	0,923	7,592	11,155
Akonitik asit	0,525	0,677	0,373	0,391
Gentisik asit	0,231	0,546	0,209	0,168
Protokatekuik aldehit	0,883	0,712	1,046	0,844
Klorojenik asit	1,632	1,242	1,429	1,757
Kafeik asit	2,247	0,560	2,245	2,339
Salisilik asit	1,596	2,102	1,473	0,799
Apigenin	0,003	0,006	0,057	0,035
O-Kumarik asit	0,042	0,037	0,056	0,032
Rozmarinik asit	50,235	61,590	89,892	83,625
Kosmosiin	0,077	0,931	0,793	0,560
Luteolin	0,017	0,035	0,348	0,210
Hesperetin	0,071	Tespit edilemedi	0,025	0,077
Naringenin	Tespit edilemedi	Tespit edilemedi	0,011	0,011

Ekstraktlardaki bileşen miktarları genel olarak incelendiğinde özellikle üç bileşenin *Salvia tomentosa* ekstraktlarında diğer bileşenlere oranla yoğun olduğu söylenebilir (Çizelge 4.1). Bu bileşenler sırasıyla rozmarinik asit, quinik asit ve fumarik asit olarak sayılabilir. Ekstraktlar ayrı ayrı incelendiğinde ise ST_{Dal} ekstraktında 16 bileşenin, ST_{Çiçek} ekstraktında 15 bileşenin, ST_{Yaprak} ve ST_{Mix} ekstraktlarında ise 17 bileşenin varlığı ve konsantrasyonları belirlendi. Ekstraktlarda varlığı belirlenen 15 bileşenin ortak olduğu görüldü. Bu bileşenler; Hesperidin, quinik asit, fumarik asit, akonitik asit, protokatekuik asit, gentisik asit, protokatekuik aldehit, klorojenik asit, kafeik asit, salisilik asit, apigenin, o-kumarik asit, rozmarinik asit, kosmosiin, luteolin, şeklinde sıralanabilir.

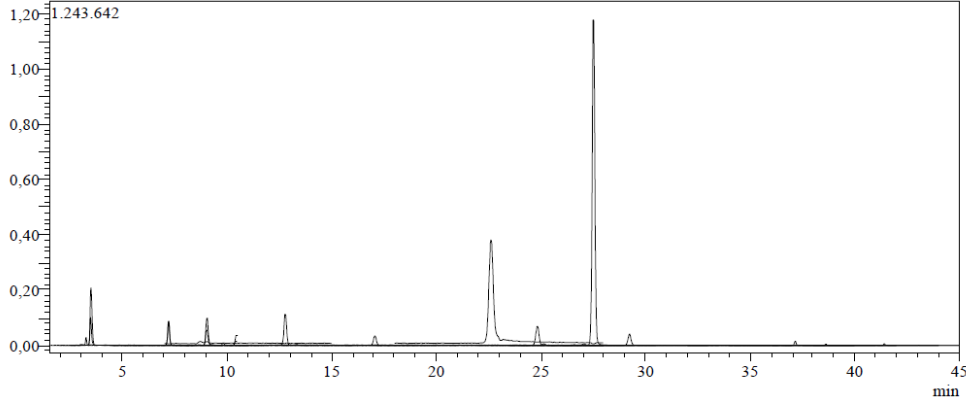
Ekstraktlar bileşen içeriği ve konsantrasyonları açısından ayrı ayrı incelenecek olursa, bir gram ST_{Dal} ekstraktında bir mg'dan daha yüksek miktarlarda bulunan 7 farklı bileşen olduğu belirlendi. Bunlar sırasıyla; rozmarinik asit (50,235 mg/g-ekstrakt), quinic asit (25,628 mg/g-ekstrakt), fumarik asit (10,888 mg/g-ekstrakt), hesperidin (5,507 mg/g-ekstrakt), kafeik asit (2,247 mg/g-ekstrakt), klorojenik asit (1,632 mg/g-ekstrakt) ve salisilik asit (1,596 mg/g-ekstrakt) şeklinde sıralanabilir. Bu bileşenlerin dışında bir mg ST_{Dal} ekstraktında konsantrasyonu 1 mg'dan daha düşük miktarlarda 10 bileşenin daha olduğu belirlendi. Bu bileşenler ekstrakta buldukları miktarlarına göre çoktan aza göre; protokatekuik aldehit (0,883 mg/g-ekstrakt), protokatekuik asit (0,851 mg/g-ekstrakt), akonitik asit (0,525 mg/g-ekstrakt), gentisik asit (0,231 mg/g-ekstrakt), kosmosiin (0,077 mg/g-ekstrakt), hesperetin (0,071 mg/g-ekstrakt), o-kumarik asit (0,042 mg/g-ekstrakt), luteolin (0,017 mg/g-ekstrakt), chrysin (0,004 mg/g-ekstrakt) ve apigenin (0,003 mg/g-ekstrakt) şeklinde sıralanabilir. ST_{Dal} ekstraktına ait LC-MS/MS kromatogramı Şekil 4.2'de sunulmuştur.



Şekil 4.2 ST_{Dal} ekstraktına ait LC-MS/MS kromatogramı.

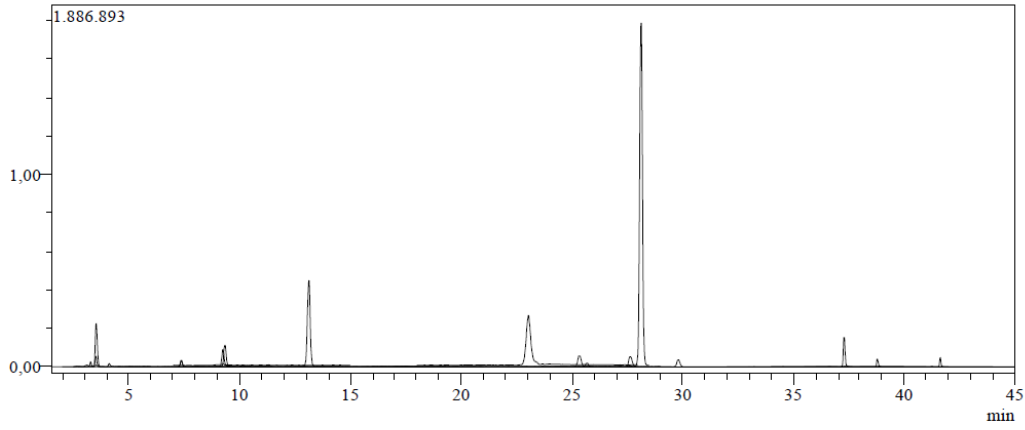
Bir gram ST_{Çiçek} ekstraktında bir mg'dan daha yüksek miktarda 5 bileşen, bir mg'dan daha düşük miktarda ise 10 bileşen olduğu belirlendi. Bunlar sırasıyla; rozmarinik asit (61,590 mg/g-ekstrakt), quinic asit (29,217 mg/g-ekstrakt), salisilik asit (2,102 mg/g-ekstrakt), protokatekuik asit (1,829 mg/g-ekstrakt), klorojenik asit (1,242 mg/g-ekstrakt), kosmosiin (0,931 mg/g-ekstrakt), fumarik asit (0,923 mg/g-ekstrakt), protokatekuik aldehit (0,712 mg/g-ekstrakt), akonitik asit (0,677 mg/g-ekstrakt), gentisik asit (0,546 mg/g-ekstrakt), kafeik asit (0,560 mg/g-ekstrakt), hesperidin (0,081

mg/g-ekstrakt), o-cumarik asit (0,037 mg/g-ekstrakt), luteolin (0,035 mg/g-ekstrakt), apigenin (0,006 mg/g-ekstrakt) şeklinde sıralanabilir. ST_{Çiçek} ekstraktına ait LC-MS/MS kromatogramı Şekil 4.3’de sunulmuştur.



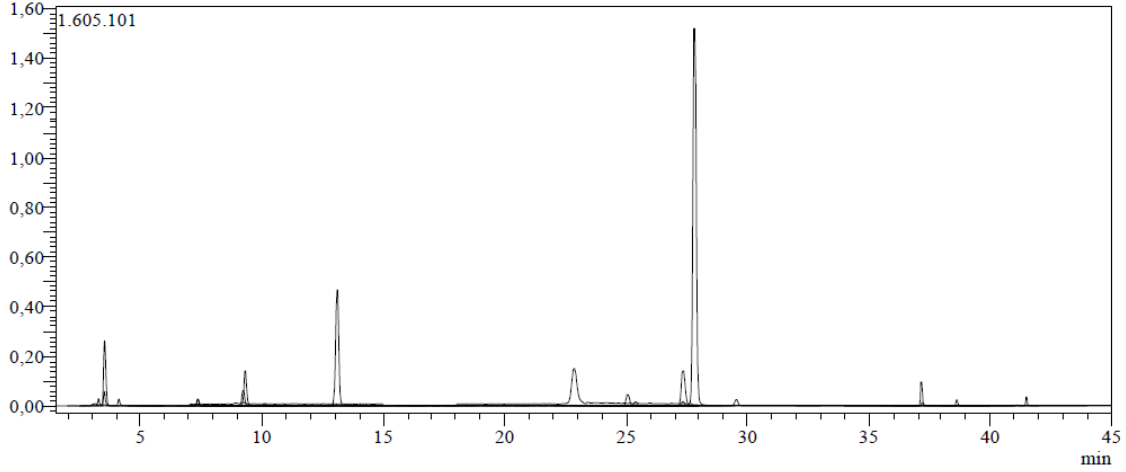
Şekil 4.3 ST_{Çiçek} ekstraktına ait LC-MS/MS kromatogramı.

ST_{Yaprak} ekstraktında belirlenen 17 bileşenden 7 tanesinin bir gram ekstrakta bir mg’den daha fazla olduğu, varlığı belirlenen 10 bileşen konsantrasyonunun ise 1 mg/g-ekstrakt konsantrasyonundan daha az olduğu görüldü. Miktarları fazla olan 7 bileşen sırasıyla; rozmarinik asit (89,892 mg/g-ekstrakt), quinic asit (32,247 mg/g-ekstrakt), fumarik asit (7,592 mg/g-ekstrakt), kafeik asit (2,245 mg/g-ekstrakt), salisilik asit (1,473 mg/g-ekstrakt), klorojenik asit (1,429 mg/g-ekstrakt), protokatekuik aldehit (1,046 mg/g-ekstrakt) şeklinde sıralanabilir. Miktarı az olan 10 bileşen sırasıyla; kosmosiin (0,793 mg/g-ekstrakt), hesperidin (0,718 mg/g-ekstrakt), protokatekuik asit (0,694 mg/g-ekstrakt), akonitik asit (0,373 mg/g-ekstrakt), luteolin (0,348 mg/g-ekstrakt), gentisik asit (0,209 mg/g-ekstrakt), apigenin (0,057 mg/g-ekstrakt), o-kumarik asit (0,056 mg/g-ekstrakt), hesperetin (0,025 mg/g-ekstrakt), naringenin (0,011 mg/g-ekstrakt) şeklinde sıralanabilir. ST_{Yaprak} ekstraktına ait LC-MS/MS kromatogramı Şekil 4.4’de sunulmuştur.



Şekil 4.4 ST_{Yaprak} ekstraktına ait LC-MS/MS kromatogramı.

ST_{Mix} ekstraktı bileşen kompozisyonu incelendiğinde (Çizelge 4.1) ise bir gram ST_{Mix} ekstraktında bir mg'dan daha yüksek miktarda 6, bir mg'dan daha düşük miktarda ise 11 bileşen olduğu belirlendi. Bunlar sırasıyla; rozmarinik asit (83,625 mg/g-ekstrakt), quinik asit (37,750 mg/g-ekstrakt), fumarik asit (11,155 mg/g-ekstrakt), kafeik asit (2,339 mg/g-ekstrakt), hesperidin (2,060 mg/g-ekstrakt), klorojenik asit (1,757 mg/g-ekstrakt), protokatekuik aldehit (0,844 mg/g-ekstrakt), salisilik asit (0,799 mg/g-ekstrakt), protokatekuik asit (0,568 mg/g-ekstrakt), kosmosiin (0,560 mg/g-ekstrakt), akonitik asit (0,391 mg/g-ekstrakt), luteolin (0,210 mg/g-ekstrakt), gentisik asit (0,168 mg/g-ekstrakt), hesperetin (0,077 mg/g-ekstrakt), apigenin (0,035 mg/g-ekstrakt), o-kumarik asit (0,032 mg/g-ekstrakt), naringenin (0,011 mg/g-ekstrakt) şeklinde sıralanabilir. ST_{Mix} ekstraktına ait LC-MS/MS kromatogramı Şekil 4.5'de sunulmuştur.



Şekil 4.5 ST_{Mix} ekstraktına ait LC-MS/MS kromatogramı.

4.3 Ekstraktların Antioksidan Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

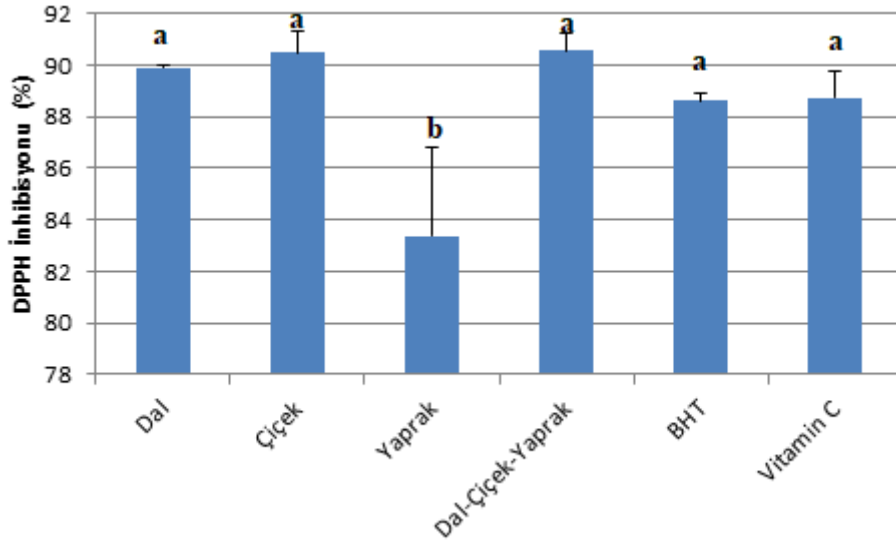
Salvia tomentosa'dan elde edilen dört farklı ekstraktın antioksidan aktivitesini belirleyebilmek amacıyla yöntem kısmında da ifade edildiği üzere dört farklı parametre kullanılmıştır. Ekstraktların radikal süpürücü etkisini belirlemek için DPPH inhibisyon oranları belirlenmiştir. Ayrıca ekstraktların total antioksidan/oksidan kapasiteleri ile oksidatif stres indeksi düzeyleri de belirlenmiştir. Elde edilen bulgular bu kısımda sırası ile sunulmuştur.

4.3.1 Ekstraktların Radikal Süpürücü Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Bir numunenin radikal süpürücü etkinliğinin var olup olmadığı, varsa bu aktivitenin etki düzeyinin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerden birisi DPPH radikalinin kullanıldığı yöntemdir. Bu yöntemde uygun çözücü içerisinde belirli konsantrasyonda çözülen DPPH radikaline belirli konsantrasyonlarda numune (ekstrakt) eklenir. Ortamda bulunan DPPH radikalinin ne kadarının inhibe olduğu spektrofotometrede DPPH'a ait absorpsiyon düşmesinden yararlanılarak, bir kalibrasyon eğrisi yardımıyla belirlenir.

Sunulan çalışmada *Salvia tomentosa*'ya ait ekstraktların DPPH radikalini inhibe etme oranını daha iyi değerlendirebilmek adına, sentetik bir antioksidan olan BHT ile doğal antioksidanlardan vitamin C'inde ekstraktlarla aynı konsantrasyonlarda elde edilen

çözeltileri kullanılarak DPPH radikalini inhibe etme yüzdeleri belirlenmiştir. Böylelikle çalışmada kullanılan ekstraktların radikal süpürücü etkinlikleri BHT ve vitamin C verileri kullanılarak kıyaslanmıştır. Elde edilen veriler Şekil 4.6’de sunulmuştur.



Şekil 4.6 Ekstraktların DPPH radikalini inhibe etme oranları.

(a, b) Farklı üslü ifadeleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0,05$).

Veriler incelendiğinde yaprak ekstraktının dışında kalan ekstraktların çalışmada kıyaslama amacıyla kullanılan antioksidanlar olan BHT ve vitamin C kadar radikal süpürücü etkisinin varlığından söz edilebilir (Şekil 4.6). ST_{yaprak} ekstraktının düşük çıkmasını sebebi yaprakta bulunan demir içeriği ile ilişkisi olabilir. Çünkü demir içeriğinin yaprak klorofil miktarının çok olduğu düşünülürse yaprak ekstraktında diğerlerine oranla daha fazla bulunma olasılığı yüksektir. ST_{yaprak} ekstraktındaki demir, ekstrakt çözüldüğünde çözücüye geçerek ortamda bulunan antioksidan maddelerin etkisini azaltmış olabilir.

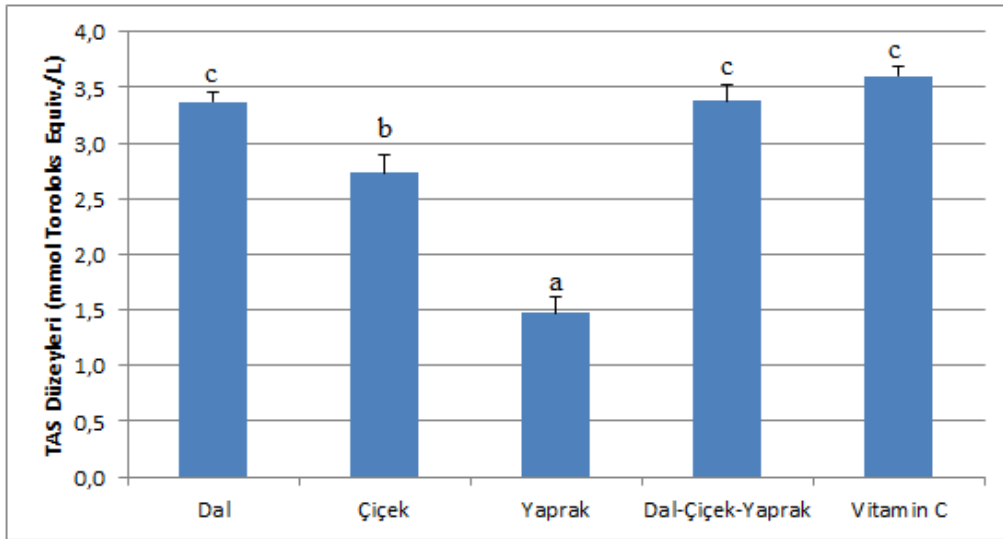
4.3.2 Ekstraktların Total Antioksidan/Oksidan Statüsünün ve Oksidatif Stres İndeksinin Değerlendirilmesi

Salvia tomentosa'ya ait ekstraktların antioksidan ve oksidan kapasitesini belirleyebilmek için spektrofotometrik yöntemle çalışan ticari kitler kullanıldı. Metot

kısmında ifade edildiği üzere numunelere ait oksidan ve antioksidan kapasite düzeyleri belirlendikten sonra bu veriler kullanılarak numunelerin oksidatif stres indekleri belirlendi. Oksidatif stres indeksi verisi düşük çıkan ekstraktların antioksidan etkinliğinin daha yüksek olduğu şeklinde değerlendirmeler yapıldı.

4.3.2.1 Ekstraktların Total Antioksidan Statülerinin Değerlendirilmesi

Yapılan analizler sonucunda *Salvia tomentosa*'ya ait ekstraktlar arasında antioksidan kapasitesi en yüksek bulunan ekstraktın dal ve mix ekstraktlarına ait olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.7). Bitkinin çiçek kısımlarından elde edilen ekstraktın TAS düzeylerinin ise dal ve mix ekstraktlarından düşük, yaprak ekstraktından yüksek olduğu anlaşılmıştır.

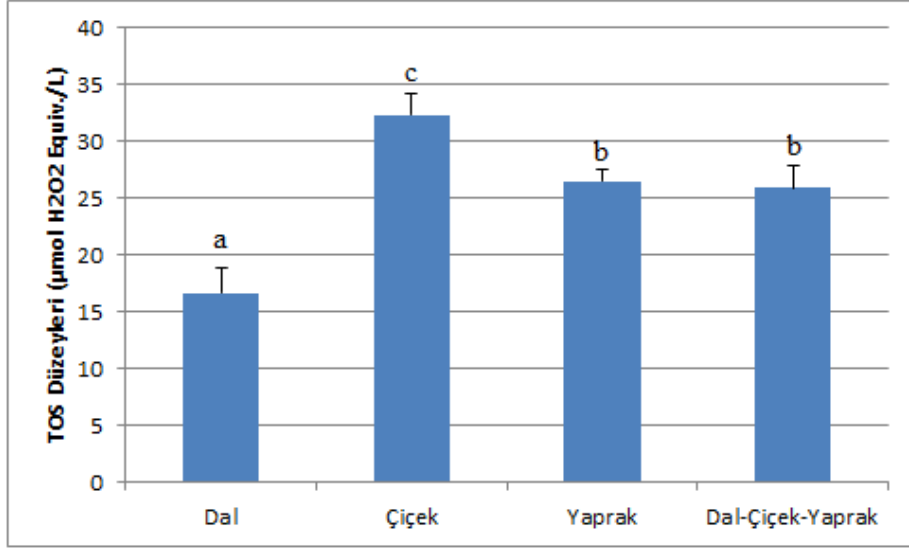


Şekil 4.7 *Salvia tomentosa*'ya ait ekstraktların total antioksidan kapasiteleri.

(a,b) Farklı üslü ifadeleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0,05$).

4.3.2.2 Ekstraktların Total Oksidan Statülerinin Değerlendirilmesi

Ekstraktlara ait TOS düzeyleri incelendiğinde dal ekstraktının TOS düzeyi en düşükken, çiçek ekstraktının TOS düzeyinin en yüksek olduğu belirlendi. Yaprak ve mix ekstraktlarının ise TOS düzeyleri arasında istatistiksel bir farklılık ($p < 0,05$) olmadığı ve değerlerinin yaprak ve çiçek TOS değerleri arasında olduğu görüldü.

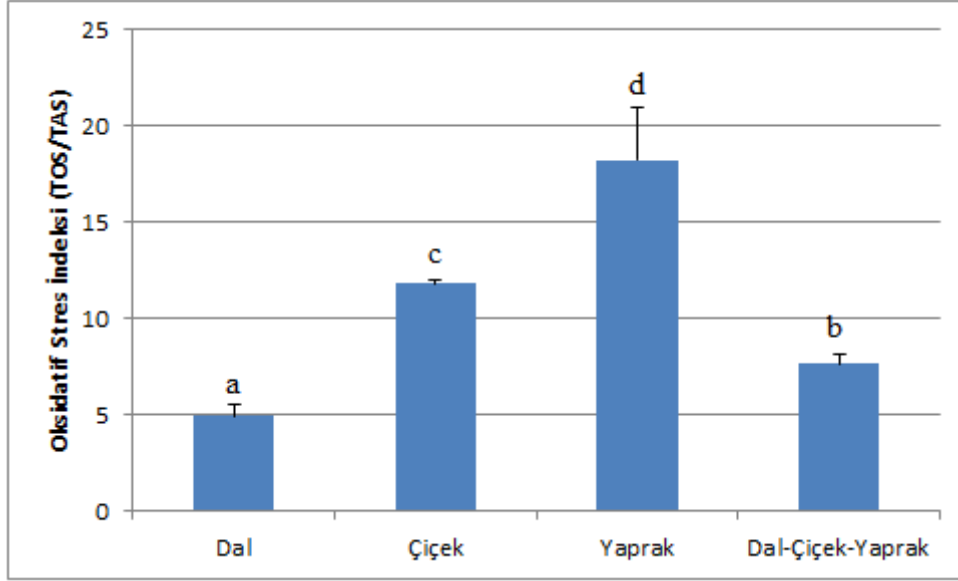


Şekil 4.8 *Salvia tomentosa*'ya ait ekstraktların total oksidan kapasiteleri.

(a, b) Farklı üslü ifadeleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0,05$).

4.3.2.3 Ekstraktların Oksidatif Stres İndeks Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Salvia tomentosa'ya ait ekstraktların TOS düzeylerini TAS düzeylerine bölerek elde edilen OSİ değerleri, bir bitkinin alındığı organizmada oksidatif stres oluşturma kapasitesini ifade etmektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde TAS düzeyleri en yüksek, TOS düzeyleri ise en düşük olduğu belirlenen dal ekstraktının OSİ değerleri en düşük bulunmuştur. OSİ değeri en yüksek ekstraktın ise yaprak ekstraktı olduğu belirlendi (Şekil 4.9).



Şekil 4.9 *Salvia tomentosa*'ya ait ekstraktların oksidatif stres indeksleri.

(a, b) Farklı üslü ifadeleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0,05$).

4.4 Ekstraktların Antimikrobiyal Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Salvia tomentosa'ya ait ekstraktların antimikrobiyal etkinliği belirlemek için detayları metot kısmında ayrıntılı anlatılan mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Tüm ekstraktlardan öncelikle 60 mg/mL konsantrasyonunda çözeltiler hazırlanmış, sonrasında bu stok çözeltilerden sırasıyla 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32 ve 1/64 oranında dilüsyonları hazırlanmıştır. Sonrasında bu dilüsyonlardan aynı hacimde ekstrakt çözeltileri alınarak üzerlerine 10^7 CFU/mL'lik bakteri solüsyonlarından %1 (v/v) ilave edilerek 37°C 'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan sonra MIC değeri; bakteri gelişmesinin engellendiği en düşük ekstrakt konsantrasyonları hem 450 nm'de ölçüm hem de besi yerine ekim yapılarak değerlendirildi. Elde edilen veriler Çizelge 4.2'de sunulmuştur.

Veriler incelendiğinde çiçek ekstraktlarının en düşük 1/16'lık dilüsyonunun *E. coli* O157:H7, *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans* üzerine etkili olduğu; yaprak ekstraktlarının en düşük 1/8'lik dilüsyonunun *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium* ve *Candida albicans* üzerine etkili olduğu; dal ekstraktlarının en düşük 1/16'lık dilüsyonunun *E. coli* O157:H7 hariç diğer tüm etkenlerin (*Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*)

üzerine etkili olduğu; miks ekstraktlarının tüm dilüsyonlarının *Listeria monocytogene* ve *Candida albicans* üzerine etkili olduğu tespit edilmiştir.

Çizelge 4.2 *Salvia tomentosa* ekstraktlarının antimikrobiyal etkinliği.

Ekstrakt	Dilüsyon Oranı	<i>E. coli</i> O157:H7	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
ST_{Çiçek}	1/2	+	+	+	+	+
	1/4	+	+	+	+	+
	1/8	+	+	+	+	+
	1/16	+	-	-	+	+
	1/32	-	-	-	-	-
	1/64	-	-	-	-	-
ST_{Yaprak}	1/2	+	+	+	-	+
	1/4	+	+	+	-	+
	1/8	-	+	+	-	+
	1/16	-	-	-	-	+
	1/32	-	-	-	-	-
	1/64	-	-	-	-	-
ST_{Dal}	1/2	+	+	+	+	+
	1/4	+	+	+	+	+
	1/8	+	+	+	+	+
	1/16	-	+	+	+	+
	1/32	-	-	-	-	-
	1/64	-	-	-	-	-
ST_{Mix}	1/2	+	+	+	+	+
	1/4	+	+	+	+	+
	1/8	+	+	+	+	+
	1/16	+	+	+	-	+
	1/32	-	+	-	-	+
	1/64	-	+	-	-	+

Kısaltmalar: **ST_{Dal}** ; *Salvia tomentosa*'ya ait dalların ekstraktı, **ST_{Çiçek}** ; *Salvia tomentosa*'ya ait çiçeklerin ekstraktı, **ST_{Yaprak}**; *Salvia tomentosa*'ya ait yaprakların ekstraktı, **ST_{Mix}**; *Salvia tomentosa*'nın toprak üstü kısımları olan çiçek-dal-yapraklarından oluşan karışımın ekstraktı.

Çizelge 4.2'den elde edilen verilerden yola çıkılarak her bir dilüsyon oranına karşılık gelen dozlar dikkate alınarak ekstraktlara ait MIC değerleri ise Çizelge 4.3'te sunulmuştur. Veriler incelendiğinde çalışmada kullanılan tüm mikroorganizmalar içinde üremeyi en etkili engelleyen ekstraktın **ST_{Mix}** olduğu belirlendi. Bu veri bitkinin toprak üstü kısmının hep birlikte kullanılmasının antimikrobiyal etkinlik sağlama adına daha yararlı olduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.3 Ekstraktlara ait MIC değerleri.

Kullanılan Suşlar	Ekstraktlara ait MIC Konsantrasyonları (mg/mL)			
	ST _{Dal}	ST _{Çiçek}	ST _{Yaprak}	ST _{Mix}
<i>E. coli</i> O157:H7	7,5	3,75	15	1,875
<i>Listeria monocytogenes</i>	3,75	7,5	7,5	0,9375
<i>Salmonella typhimurium</i>	3,75	7,5	7,5	1,875
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,75	3,75	-----	7,5
<i>Candida albicans</i>	3,75	3,75	3,75	0,9375

Kısaltmalar: ST_{Dal} ; *Salvia tomentosa*'ya ait dalların ekstraktı, ST_{Çiçek} ; *Salvia tomentosa*'ya ait çiçeklerin ekstraktı, ST_{Yaprak} ; *Salvia tomentosa*'ya ait yaprakların ekstraktı, ST_{Mix} ; *Salvia tomentosa*'nın toprak üstü kısımları olan çiçek-dal-yapraklarından oluşan karışımın ekstraktı, MIC; bakteri gelişmesinin engellendiği en düşük konsantrasyon

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Eski çağlardan günümüze kadar tıbbi amaçlı kullanılan bitki sayısı sürekli olarak artmaktadır. Mezopotamya Uygarlığı döneminde kullanılan bitkisel ilaç sayısı 250 civarında iken, bu sayının Grekler döneminde 600'e kadar çıktığı bilinmektedir. Arap-Fars uygarlığı döneminde bu sayı 4.000 civarına kadar yükselmiştir. (Arslan 2006, Pişkin 2007).

Ülkemizde adaçayı olarak *Salvia L.* cinsinin bazı türleri dünyada geniş çapta kültürü yapılan önemli tıbbi bitkilerdendir. Oldukça zengin uçucu yağ içeriği nedeniyle, önemli aromatik bitkiler arasında da yer alan *Salvia* türleri, tıbbi ve baharat olarak kullanımının yanı sıra parfüm ve kozmetik sanayinde de kullanılmaktadır (Afshar Pour Rezaeieh 2013).

Bir *Salvia* türü olan *Salvia tomentosa* Miller; Akdeniz Bölgesi'nde, Dalmaçya ve İtalya'da doğal olarak yetişen, Almanya, Güney Fransa ve Macaristan'da kültürü yapılan 50-60 cm boylarında çalimsı bir bitkidir (Güler vd. 2011). Diğer *Salvia* türlerine göre daha büyük çiçeklere sahip olan *Salvia tomentosa* Bilecik yöresinde şalba, Afyon yöresinde ise kırçayı olarak bilinir (Sezik ve Yeşilada 2002). Yaprakları *Salvia fruticosa*'ninki gibi tıbbi adaçayı yerine kullanılır. Halk arasında ağrı kesici olarak, soğuk algınlığı ve astım tedavisinde kullanılmaktadır (İçlim vd. 2001). *Salvia tomentosa* infüzyon (sıcak su katılarak ısıtma) ve dekoksasyon (soğuk su katılarak ısıtma) halinde çay gibi hazırlanıp aç karnına içilir. Bilecik'te şalba olarak bilinen bitkinin çözeltisi, romatizmaya karşı banyo halinde kullanılır. Afyon'da ise kırçayı olarak adlandırılan bitkinin infüzyonu karın ağrısına karşı kullanılır (Sezik ve Yeşilada 2022). Isparta yöresinde bu türün infüzyonu; genel ve karın ağrısı kesici olarak, iltihaplı yaralarda, soğuk algınlığında, astımda, göğüs yumuşatıcı ve öksürük kesici olarak kullanılmaktadır (Erol ve Tuzlacı 1996). Güneydoğu Anadolu yöresinde, halk arasında yara iyileştirici olarak ve karın ağrılarına karşı kullanılmaktadır (Ulubelen 1984). Genellikle halk arasında hazımsızlık, larenjit, farenjit, ağız mukozası iltihabı, dişeti iltihabı, dil iltihabı, aşırı terleme ve sütün fazla gelmesine karşı kullanılmaktadır. Halk arasında geleneksel kullanımı yaygın olan bu türle ilgili yeterli çalışma olmadığı görülmüştür. Bu nedenle

sunulan tez çalışmasıyla *Salvia tomentosa* Miller türüne ait sulu ekstraktların antioksidan ve antimikrobiyal etkinliği ile bileşenlerinin kalitatif ve kantitatif olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

Elde edilen veriler *Salvia tomentosa* Miller'in toprak üstü (çiçek-dal-yaprak) kısımları birlikte kullanılarak oluşturulan ekstraktın, bitkinin sadece çiçek, dal ve yapraklarından ayrı ayrı elde edilen sulu ekstraktlarına göre daha güçlü antioksidan ve antimikrobiyal etkinlik gösterdiği belirlendi. Bununla birlikte ayrı ayrı hazırlanmış olan çiçek, dal ve yaprak ekstraktların bileşenleri ile toprak üstü kısımlarının tamamından elde edilen ekstrakt bileşenlerinin büyük oranda benzerlik gösterdiği belirlendi. Fakat aynı tür bileşenlerin bulunma oranlarında önemli farklılıklar olduğu görüldü. Muhtemelen içerdikleri bu farklı oranlardaki bileşenlerde her bir ekstraktın farklı antimikrobiyal ve antioksidan etkinlik göstermesine sebep oldu.

Ekstraktların antioksidan aktivitesi adına yapılan analizler genel olarak incelendiğinde bitkinin dal ve toprak üstü kısmından hazırlanan (Dal-Çiçek-Yaprak karışımı) ekstraktların fenolik madde miktarları, DPPH süpürücü etkileri ve TAS düzeyleri diğer yaprak ve çiçek ekstraktlarına göre yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde antimikrobiyal etkinlik açısından da Dal-Çiçek-Yaprak karışımından elde edilen ekstrakt en yüksek, sonrasında ise dal ekstraktı ikinci en yüksek antimikrobiyal etkinlik göstermektedir. Bunun sebebi bitkinin bileşenlerinin sunulduğu Çizelge 4.1 incelenirse daha iyi anlaşılabilir. Çünkü dal ekstraktında hesperidin ve fumarik asit adı verilen, Dal-Çiçek-Yaprak karışımı ekstraktında ise hesperidin, fumarik asit ve rozmarinik asit adı verilen antioksidan etkili aktif madde düzeylerinin özellikle çiçek ve yaprak ekstraktlarına oranla yüksek olduğu görülmektedir. Bu bileşenler içerisinde fumarik asit ve hesperidin antioksidan etkinliklerinin yanında yara iyileştirici etkinlikleride literatürde öne çıkmaktadır (Wollina 2011, Vabeiryureilai vd. 2022, Li vd. 2018).

Fumarik asit organizmada hem TCA döngüsünün hem de üre döngüsünün bir bileşeni olarak döngüsel olarak üretilen ve doğada birçok bitki, liken ve mantar türünde bol miktarda bulunan doymamış dikarbonsilik yapıda bileşiktir. Fumarik asit ve türevleri güçlü serbest radikal süpürücü özellikleri, anti-inflamatuar ve immünomodülatör etkileri

nedeniyle çeşitli sağlık yararları sağlayan iyi bilinen antioksidanlar arasındadır (Kaur vd. 2020, Shakya vd. 2014). Ayrıca fumarik asit esterleri 1950'lerin sonlarından beri sedef hastalığı, sarkoidoz, granuloma annulare, necrobiosis lipoidica ve malign melanom gibi çeşitli cilt bozukluklarında kullanılmaktadır. 1990'larda Fumaderm®, Almanya'da sedef hastalığının tedavisi için kullanılan tescilli bir farmasötik üründür (Wollina 2011). Literatürdeki bu veriler *Salvia tomentosa*'nın yara iyileştirici etkinliğinin içerdiği fumarik asit içeriğinin yüksek olmasıyla ilişkisi olabilir.

Salvia tomentosa'nın Dal ve Dal-Çiçek-Yaprak karışımı ekstraktında diğer ekstraktlara oranla daha yüksek olduğu belirlenen ikinci bileşen ise hesperidindir. Flavonoid yapıda olan hesperidin biyolojik sistemlerde güçlü antioksidan özelliği ile organizmayı oksidanlara karşı korumakta (Wilmsen vd. 2005), antiviral ve antibakteriyel etkinliği (Kim vd. 2021) ile enfeksiyonlara karşı da vücudu korumaktadır. Hesperin ile yapılan çalışmalar yara iyileşmesi ile ilişkili son çalışmalar çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen veya günlük yaşamda oluşabilen yaraların iyileştirilmesinde hesperidin'in çok etkili olduğunu göstermektedir (Vabeiryureilai vd. 2022). Binlerce yıldır yanık yaralarının ve açık yaraların tedavisinde ve izlerinin giderilmesinde geleneksel yöntemle sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) un zeytin yağı ile elde edilen tendürleri kullanılmaktadır. Sarı kantaronun majör bileşenlerinden birisinin de hesperidin olduğu düşünülürse (Sarikurkcu vd. 2020), yara iyileştirici etkinlik açısından hesperidin'in etkinliği daha iyi anlaşılabilir. Bu açıdan değerlendirildiğinde içerisinde bol miktarda hesperidin içeren *Salvia tomentosa*'nın suyla hazırlanan tendürlerinin yara iyileştirici etkilerinin olması gayet normaldir.

Salvia tomentosa'nın çiçek ekstraktının ise antioksidatif özellikleri (DPPH radikal süpürücü aktivitesi hariç) diğer ekstraktlara göre daha düşük bulunurken, TOS düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bunun nedeni olarak çiçek ekstraktında hesperidin, fumarik asit ve kafeik asit düzeylerinin diğer ekstraktlara göre düşük olmasıyla ilişkilendirilebilir. Fumarik asit ve hesperidin'in antioksidan etkinliğinden daha önceki paragraflarda bahsedilmişti. Benzer şekilde kafeik asitte güçlü antioksidatif özellikleri ile ön plana çıkmaktadır. Kafeik asit, antioksidan ve antimikrobiyal etkinliği (Khan vd. 2021, Silva vd. 2014) sayesinde hastalıklardan korunmada metabolizmayı

destekleyen önemli bioaktif maddeler arasındadır. Bu özellikleri sayesinde yara iyileşmesi üzerine de etkili olabileceği değişik çalışmalarla (Seo vd. 2016, Song vd. 2008) gösterilmiştir.

Salvia tomentosa'nın çiçek ekstraktının antioksidatif özellikleri düşük bulunurken DPPH radikali süpürücü aktivitesi yüksek bulunmuştur. Bu iki bulgu birbiri ile tezat oluşturuyor gibi görünmektedir. Fakat antioksidanlardan bazıları etkinliğini radikalleri süpürerek inaktive ederken bazıları daha farklı yollarla inaktive edebilmektedir. Bu nedenle çiçek ekstraktında radikal süpürücü aktiviyeyi artıran bileşenler daha fazla olabilir. Nitekim ekstraktların; akotonik asit, protokatekuik asit, gentisik asit, salisilik asit ve kosmosiin içerikleri incelenirse (Çizelge 4.1), çiçek ekstraktında bu bileşenlerin miktarlarının daha fazla olduğu görülmektedir. Çiçek ekstraktında diğer ekstraktlara oranla antioksidatif özellikler düşük bulunurken DPPH radikali süpürücü aktivitesinin yüksek bulunmasının sebebi, bu bileşenlerin veya bu çalışma ile analiz edilmemiş olan bileşenlerin çiçek ekstraktında fazla olmasıyla ilişkili olabilir.

Salvia tomentosa'dan elde edilen ekstraktların tamamında belirlenen majör bileşenin rozmarinik asit olduğu belirlenmiştir. Rozmarinik asit; bitkinin dal ekstraktında 50,235 mg-analit/g-ekstrakt, çiçek ekstraktında 61,590 mg-analit/g-ekstrakt, yaprak ekstraktında 89,892 mg-analit/g-ekstrakt ve Dal-Çiçek-Yaprak karışımı ekstraktında 83,625 mg-analit/g-ekstrakt düzeylerinde bulunmuştur. Bu miktarlar diğer tespit edilen bileşenler ile kıyaslandığında çok yüksektir. Bu nedenle *Salvia tomentosa*'nın farmakoloji etkilerinin oluşmasında rozmarinik asitin de önemli bir rolünün olduğu düşünülebilir. Nitekim yapılan birçok çalışmada rozmarinik asitin antiviral, antibakteriyel, antiinflamatuvar ve antioksidan etkinlikleri nedeniyle sağlığı geliştirici etkilere sahip olduğu ifade edilmektedir. Bitki hücre kültürü olarak *Salvia officinalis*'ten elde edilen rozmarinik asit yüksek miktarlarda olduğu için, bitki hücre kültürleri ile rozmarinik asidin biyoteknolojik üretimi önerilmiştir (Petersen ve Simmonds, 2003). Bu nedenle *Salvia* ailesinden başka bir tür olan *Salvia tomentosa* içerisinde de bu miktarda rozmarinik asit olması gayet normaldir. Ve ekstraktların antioksidan ve antimikrobiyal etkinliğinin oluşmasında *Salvia tomentosa*'nın majör bileşeni olan rozmarinik asitin önemli bir rolünün olduğu söylenebilir.

Elde edilen veriler ışığında toplumda hastalıkların tedavisinde çoğunlukla çay olarak tercih edilen *Salvia tomentosa* formu, bitkinin toprak üstü kısmının bütün olarak kullanıldığı formudur. Bu formun çalışmamızda antioksidan ve antimikrobiyal etkinliği en yüksek bulunan Dal-Çiçek-Yaprak karışımı ekstraktı ile temsil edildiği söylenebilir. Bunun anlamı *Salvia tomentosa*'nın toprak üstü kısımlarından oluşturulan sulu ekstraktların içeriğinde yüksek miktarda bulunan fenolik ve flavonoid bileşenler bitkinin antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve yara iyileştirici gibi etkilerinin oluşmasına aracılık etmekte, böylelikle hastalıklara ait semptomların hafifletilmesini sağlamaktadır. Bu tür etkinlikleri nedeniyle ise halk arasında tercih edilen tıbbi ve aromatik bitki türleri arasında olduğu söylenebilir.

Sunulan çalışmayla *Salvia tomentosa*'nın çiçek, dal, yaprak ve toprak üstü (Dal-Çiçek-Yaprak) kısımlarının karışımına ait sulu ekstraktların fenolik ve flavonoid içerikleri kalitatif ve kantitatif olarak ilk kez belirlenerek literatüre kazandırılmıştır. Ayrıca *Salvia tomentosa*'dan elde edilen her bir ekstraktın antioksidan ve antibakteriyel etkinlikleri belirlenerek en etkili ekstraktların dal ve toprak üstü (Dal-Çiçek-Yaprak) kısımlarının karışımına ait sulu ekstraktların olduğu belirlenmiştir. Ekstraktlar arasındaki antibakteriyel ve antioksidan etkinliklerin içeriklerinde bulunan hangi bileşen farklılıklarından kaynaklanmış olabileceği yorumlanmıştır. Elde edilen verilerin *Salvia tomentosa* Miller'in fitoterapötik etkinliğini açıklama adına literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Abascal K, Yarnell E, 2002, Herbs and Drug Resistance: Part 1—Herbs and Microbial Resistance to Antibiotics, *Alternative & Complementary Therapies*, 4, 237-241.
- Afshar Pour Rezaeieh, K. , 2013, Yüksek drog verimi ve uçucu yağ oranına sahip *Salvia tomentosa* miller hatlarının geliştirilmesi, Ankara Ün,versitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tarla Bitkileri Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 105 sayfa, Ankara.
- Akalın A, 1991, Kronik Böbrek Yetmezliğine Bağlı Aneminin Recombinant Human Eritropoetin ile Düzeltilmesi, Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 3-18 sayfa, Eskişehir.
- Akkuş İ, 1995, Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, Mimoza Yayınları, Konya.
- Aksoy M, 2010, Bazı Kırmızı Şarapların Fenolik Madde Profilleri Üzerine Araştırmalar, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Çanakkale.
- Alaca F, Arslan N, 2012, Sekonder Metabolitlerin Bitkiler Açısından Önemi, Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarla bitkileri Bölümü, Sayı: 358.
- Alp H. H, 2005, Hiper ve Hiporoidili Hastalarda Homosistein S-Adenozil Metiyonin ve Antioksidan Düzeyleri, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Erzurum.
- Altıntepe L, Güney İ, Demir M, Türk S ve Yeksan M, 2004, Assessment of acute renal failure patients treated in our nephrology clinic between 1996 at 2002, 36, 3002-3005.
- Anonim, 2003, Antineoplastik (Sitotoksik) İlaçlarla Güvenli Çalışma Rehberi, T.C. Sağlık Bakanlığı, Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara.
- Aras Ö, 2006, Üzüm ve Üzüm Ürünlerinin Toplam Karbonhidrat, Protein, Mineral Madde ve Fenolik Bileşik İçeriklerinin Belirlenmesi, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bahçe Bitkileri Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 67 s., Isparta.

- Arıdurur R, 2013, Bazı Şifalı Bitkilerin Antioksidan Aktivitelerinin Belirlenmesi, Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 71 s., Sakarya.
- Arslan İ, 2006, Denizli ve Çevresinde Doğal Yayılış Gösteren Bazı Adaçayı Bitki Türlerinin (*Salvia Fruticosa Miller*, *S. Cedronella Boiss* ve *S. Chrysophylla Stapf*) Antistafilokokkal Etkilerinin Araştırılması, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 39 s., Denizli.
- Arslan N, Yılmaz G, Akınerdem F, Özgüven M, Kırıcı S, Arıoğlu H, Gümüşçü A. ve Telci İ, 2000, Nişasta-Şeker, Tütün ve Tıbbi-Aromatik Bitkilerin Tüketim Projeksiyonları ve Üretim Hedefleri, Türkiye Ziraat Mühendisliği V. Teknik Kongresi, 1. Cilt, 17-21.
- Aslan R, 2016, Hekimlikte Alternatif ve Tamamlayıcı Yaklaşımlar, Kocatepe Vet J 9: 36371.
- Arslan R, Karakuş Z, 2019, Gelecekte Günümüze Tıbbi ve Aromatik Bitkiler, Göller Bölgesi Aylık Hakemli Ekonomi ve Kültür Dergisi Ayrıntı Cilt 6 Sayı 73
- Atalay B, 2014, Kazdağları'nda Yetişen Lamiaceae Familyasının Bazı Türlerinin Biyolojik Aktiviteleri, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 67 s., Balıkesir.
- Aydın E, 2008, Bazı *Salvia* Genusu Üyelerinin *Acanthamoeba Castellani* Tedavisindeki Kullanım Potansiyellerinin ve Sitotoksik Aktivitelerinin Araştırılması, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 41 s., Sivas.
- Aydın F, 2012, *Mentha spicata L. ssp. spicata (Lamiaceae)* Bitkisinin Morfolojik, Anatomik, Palinolojik ve Bazı Kimyasal Özelliklerinin Araştırılması, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 55 s., Elazığ.
- Bağcı E, Koçak A, 2008, *Salvia palaestina Benth* ve *S. tomentosa Miller* Türlerinin Uçucu Yağ Kompozisyonu, Kemotaksonomik Bir Yaklaşım, Fırat Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimsel Dergisi, 20, 35-41.

- Bancirova M, 2010, Comparison of the Antioxidant Capacity and The Antimicrobial Citivity of Black and Green Tea, Food Research International, 43, 1379-1382.
- Baydar H, 2005, Tıbbi, Aromatik ve Keyf Bitkileri Bilimi ve Teknolojisi, Süleyman Demirel Üniversitesi Ziraat Fakültesi, Yayın No: 51, 216 sayfa, Isparta.
- Baykal T, 1977, Doğal Kaynaklı Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Yönünden Değerlendirilmesi ve Tedavideki Yeri, GE, 46, 21-22.
- Bayrak, A, Akgül, A, 1987, Composition Essential Oils from Turkish Salvia Species, Phytochemistry, 26, 846-847.
- Ben-Allal el Amrani F, Perell L, Borrgrts J, Tortes L, 2000, Development of Novel DNA Cleavage Systems Based on Copper Complexes. Synthesis and Characterisation of Cu (II) Complexes of Hydroxyflavones, Metal Based Drugs, 7, 365-371.
- Bourgaud F, Gravot A, Milesi S, Gointer E, 2001, Production of Plant Secondary Metabolites, A Historical Perspective, Plant Sci., 161, 839-851.
- Boyraz N, Sürel B, 2004, Bitki Hastalıklarına Dayanıklılıkta Fenoliklerin Rollerini, S.Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi, 18, 56-69.
- Burns J, Gardner P. T, Matthews D, Duthie G. G, Lean M. E. J, Crozier A, 2001, Extraction of Phenolics and Changes in Antioxidant Activity of Red Wines During Vinification, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 49, 5797-5808.
- Chen Z. Y, Chan P. T, Ho K. Y, Fung K. P, Wang J, 1996, Antioxidant Activity of Natural Flavonoids is Governed By Number and Location of Their Aromatic 60haracte Groups, Chemistry and Physsic of Lipids, 79, 157-163.
- Conner D. E, Beuchat L. R, 1984, Effects of Essential Oils From Plants on Growth of Food Spoilage Yeasts, J. Food Sci., 49, 429-434.
- Coşge B, İpek A, Gürbüz B, Türker A, Bingöl, M. Ü, 2012, Bolu Ekolojik Koşullarında Yetiştirilen *Salvia officinalis L. ve Salvia tomentosa Miller*, Türlerinin Bazı Önemli Tarımsal Özelliklerinin Belirlenmesi, Tarım Bilimleri Araştırma Dergisi, 5, 38-42.

- Davis P. H, 1982, Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Edinburg University Press, Vol. 7, 947 pages, Edinburg.
- Deans, S. G, Ritchie, G. A, 1987, Antimicrobial Properties of Plant Essential Oils, Int. J. Food Microbiol, 5, 165-180.
- Delamare A. P. L, Moschen-Pistorello I. T, Artico L, Atti-Serafini L, Echeverrigaray S, 2007, Antibacterial Activity of The Essential Oils of *Salvia Officinalis* L. and *Salvia Triloba* L. Cultivated in South Brazil, Food Chemistry, 100, 603-608.
- Demirci S. Ç, 2013, Antioksidanların Reaktif Oksijen Türleri Tüketimiyle Cuprac Antioksidan Kapasitesi Arasındaki İlişki, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Demirtaş İ, Ayhan B, Şahin A, Akşit H, Elmastaş M, Telci İ, 2011, Antioxidant Activity and Chemical Composition of *Sideritis Libonotica Linearis* Labill. ssp. *linearis* (Bentham) Borm. (Lamiaceae), Natural Product Research, 25, 1512-1523.
- Desai S, Isa S, 2004, Klinisyenler İçin Laboratuar Tıbbi Rehberi, (Çev. E. Ulukaya), Nobel-Güneş Kitabevi, 489-537 sayfa, Ankara.
- Dinçer C, 2007, Bazı Adaçayı (*Salvia spp.*) ve Dağ Çayı (*Sideritis spp.*) Türlerinin Kimyasal ve Duyusal Özelliklerinin Belirlenmesi, Akdeniz Üniversitesi Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 71 s., Antalya.
- Doğan S, Alan U, Doğan M, 1996, The Effect of Sodium Tetraborate on Antioxidant Enzymes Under in Vitro Conditions, Fresenius Environmental Bulletin, Accepted.
- Dreher D, Junod, A. F, 1996, Role of Oxygen Free Radicals in Cancer Development. European Journal of Cancer, 32, 30-38.
- Erlund I, 2004, Review of The Flavonoids, Quercetin, Hesperetin, and Naringenin, Dietary Sources, Bioactivities, Bioavailability, and Epidemiology, Nutrition Research, 24, 851-874.
- Erol, M.K. ve Tuzlacı, E. 1996. Eğirdir (Isparta) yöresinin geleneksel halk ilacı olarak kullanılan bitkileri. 11. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, 22-24 Mayıs, , Bildiri Kitabı, 466-475.

- Ezer N, 1980, Sideritis Congesta Davis et Huber-Morath Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Programı, Doktora Tezi, Ankara.
- Frankel E. N, Kanner J, German J. B, Parks E, Kinsella J. E, 1993, Inhibition of Oxidation of Human Low-Density Lipoprotein By Phenolic Substances in Red Wine, Lancet, 341, 454- 457.
- Güler, S., Başaran, S. ve Güler, K.H. 2011. Batı akdeniz bölgesinde doğal yayılış gösteren önemli bazı odun dışı orman ürünlerinin yaş / kuru ağırlık oranları. Batı Akdeniz Ormancılık Araştırma Enstitüsü, 59 s.
- Gürbüz B, İpek A, Bingöl M. Ü, Geven F, Akgül G, 2009, Ekonomik Önemi Olan Bazı Adaçayı (*Salvia spp.*) Türlerinin Kültüre Alınması ve Uçucu Yağ Bileşenlerinin Belirlenmesi, Tübitak Projesi (106 O 477), Ankara.
- Halliwell B, 1984, Oxygen Radicals: Commonsense Look at Their Nature and Medical Importance, Medical Biology, 62, 71-77.
- Harborne J. B, Williams C. A, 2000, Advances in Flavonoid Research Since 1992, Phytochemistry, 55, 481–504.
- Hazman Ö, Aksoy L, Büyükben A, 2016, Effects of crocin on experimental obesity and type-2 diabetes, Turk J Med Sci, 46, 1593-1602.
- Hazman Ö., Aksoy L, Büyükben A, Kara R, Kargioğlu M, Kumral ZB, Erol İ., 2021, Evaluation of antioxidant, cytotoxic, antibacterial effects and mineral levels of *Verbascum lasianthum* Boiss. ex Benth. Anais da Academia Brasileira de Ciências [online]., v. 93, suppl 4, e20210865.
- Haznedaroğlu M. Z, Karabay N. U, Zeybek U, 2001, Antibacterial Activity of *Salvia Tomentosa* Essential Oil, Fitoterapia, 72, 829-831.
- Hertog M. G. L, Feskens E. J. M, Hollman P. C. H, Katan M. B, Kromhout D, 1993, Dietary Antioxidant Flavonoids and The Risk of Coronary Heart Disease, The Zutphen Elderly Study, Lancet, 342, 1007–1011.

- ISO 10993 International Standard 10993, 1999, Biological Evaluation of Medical Devices Part 5: Tests For Cytotoxicity: In-Vitro Methods, International Organization for Standardization, Geneva, Switzerland.
- ISO 7405 International Standard 7405, 1997, Dentistry- Preclinical Evaluation of Biocompatibility of Medical Devices Used in Dentistry – Test Methods For Dental Materials, International Organization for Standardization, Geneva, Switzerland.
- İçlim A., Nacar S. ve Uguz M.T., 2001, *Salvia tomentosa*, *Micromeria fruticosa subsp. brachycalyx* ve *Rhus coriaria* Türlerinin Antimikrobiyal Aktiviteleri. Ot Sistematik Botanik Dergisi, 8,2: 121-125.
- Kafkas E, Bozdoğan A, Burgut A, Türemiş N, Paydaş Kargı S, Cabaroğlu T, 2006, Bazı Üzümsü Meyvelerde Toplam Fenol ve Antosiyanin İçerikleri, II. Ulusal Üzümsü Meyveler Sempozyumu, 309-312 sayfa, Tokat.
- Kahraman A, Serteser M, Koken T, 2002, Flavonoidler, Kocatepe Tıp Dergisi, 3, 01-08.
- Karasakal O. F, Alan U, Diken M. E, Bozdemir K, Gungor N, Doğan S, 2012, Effects of Some Pesticides on Catalase And Glutation S-Transferase in Cyprinus Carpio Carpio, FEBS Journal 279, 195.
- Kaur G, Shivanandappa TB, Kumar M, 2020, Kushwah AS. Fumaric acid protect the cadmium-induced hepatotoxicity in rats: owing to its antioxidant, anti-inflammatory action and aid in recast the liver function. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. Oct;393:1911-1920.
- Khan F, Bamunuarachchi NI, Tabassum N, Kim YM, 2021, Caffeic Acid and Its Derivatives: Antimicrobial Drugs toward Microbial Pathogens. J Agric Food Chem. Mar 17;69:2979-3004.
- Kılıç A, 2008, Uçucu Yağ Elde Etme Yöntemleri, Bartın Orman Fakültesi Dergisi, 10, 37- 45.
- Kim HW, Woo HJ, Yang JY, Kim JB, Kim SH, 2021, Hesperetin Inhibits Expression of Virulence Factors and Growth of Helicobacter pylori. Int J Mol Sci. Sep 17;22:10035.

- Knekt P, Jarvinen R, Reunanen A, Maatela J, 1996, Flavonoid İntake and Coronary Mortality in Finland: A Cohort Study, *Bmj*, 312, 478-481.
- Kozan G, 2012, *Allium sativum* L. (Kastamonu ve Denizli Yerel) Bitkisinin Uçucu Yağlarının Kimyasal Bileşimi, Antibakteriyel ve Antioksidan Kapasitelerinin Karşılaştırılması, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 42 s., Denizli.
- Li W, Kandhare AD, Mukherjee AA, Bodhankar SL, 2018, Hesperidin, a plant flavonoid accelerated the cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats: Role of TGF- β /Smads and Ang-1/Tie-2 signaling pathways. *EXCLI J.* May 4;17:399-419.
- Lu Y, Foo L. Y, 2001, Polyphenolics of *Salvia* - a Review, *Phytochemistry*, 59, 117-140.
- Nakiboğlu M, 2002, The Classification of The *Salvia* L. (Labiatae) Species Distributed in West Anatolia According to Phenolic Compounds, *Turkish Journal of Botany*, 26, 103-108.
- Nakipoğlu M, 1989, Bazı Adaçayı (*Salvia*) Türleri ve Bu Türlerin Ekonomik Önemi, *Buca Eğitim Fakültesi Dergisi*, 6, 45-58.
- Nurcan E, 2012, Ardahan Yöresinde Yetişen Lamiaceae (Labiatae) Familyasına Ait Bazı Türlerin Biyoaktiviteleri, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 35 s., Kahramanmaraş.
- Özcan M, 1998, Inhibitory Effects of Spice Extracts on The Growth of *Aspergillus Parasiticus* NRRL2999 Strain, *Zeitschrift für Lebensmitteluntersuchung und-Forschung A*, 207, 253-255.
- Özcan M, Akgul A, Chalchat J. C, 2002, Volatile Constituents of Essential Oils of *Salvia Aucheri* Benth, Var, *Canescens* Boiss, Et Heldr, and *Salvia Tomentosa* Miller Grown in Turkey, *Journal of Essential Oil Research*, 14, 339-341.
- Özdalyan N, 1998, Süper Kritik Akışkan Yöntemi ile Elde Olunan Adaçayı Ekstraktının Antioksidan Özellikleri Üzerine Bir Çalışma, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 68 sayfa, İstanbul.

- Öztürk S, Erciqli S, 2007, Antibacterial Activity of Aqueous and Methanol Extracts of *Althaea Officinalis* and *Althaea Cannabina* From Turkey *Pharma, Biology*, 45, 235-240.
- Park H. J, Cha H. C, 2003, Flavonoids From Leaves And Exocarps of The Grape *Kyoho*, *Korean Journal of Biological Science*, 7, 327–330.
- Petersen M, Simmonds MS, 2003, Rosmarinic acid. *Phytochemistry*. Jan;62:121-5.
- Pişkin F., 2007, *Lamiaceae* familyasına mensup bazı baharat bitkilerinin antimikrobiyal etkilerinin belirlenmesi, Yüksek lisans tezi, Selçuk Üniversitesi, 50 s., Konya.
- Prins, Cláudia L.; Vieira, Ivo J. C.; Freitas, Silvério P., 2010, Growth regulators and essential oil production.
- Pruthi J. S, 1980, *Spices and Condiments*, Academic Press, New York.
- Putnam K. P, Bombick D. W, Doolittle D. J, 2002, Evaluation of Eight in Vitro Assays For Assessing the Cytotoxicity of Cigarette Smoke Condensate, *Toxicology in Vitro*, 16, 599-607.
- Quattara B, Simard R. E, Holley R. A, Piette G. J, Begin A, 1997, Antibacterial Activity of Selected Fatty Acids and Essential Oils Against Six Meat Spoilage Organisms, *Int. J. Food Microbiol*, 37, 155-162.
- Rice-Evans C. A, Miller N. J, 1984, Total Antioxidant Status in Plasma and Body Fluids, *Methods in Enzymology*, 234, 279-293.
- Richardson P. M, 1992, The Chemistry of The *Lamiaceae*, An Introduction and Overview *Advances in Labiatae Science*, 291-297
- Sarikurkcü C, Locatelli M, Tartaglia A, Ferrone V, Juszcak AM, Ozer MS, Tepe B, Tomczyk M, 2020, Enzyme and Biological Activities of the Water Extracts from the Plants *Aesculus hippocastanum*, *Olea europaea* and *Hypericum perforatum* That Are Used as Folk Remedies in Turkey. *Molecules*. Mar 6;25:1202.
- Schmalz G, 1997, Concepts in Biocompatibility Testing of Dental Restorative Materials, *Clinical Oral Investigations*, 1, 154-162.
- Seçkin T, 2014, *İşlevsel Bitki Kimyası*, Nobel Akademik Yayıncılık, 56s, Ankara.

- Seo SH, Lee SH, Cha PH, Kim MY, Min do S, Choi KY, 2016, *Polygonum aviculare* L. and its active compounds, quercitrin hydrate, caffeic acid, and rutin, activate the Wnt/ β -catenin pathway and induce cutaneous wound healing. *Phytother Res.* May;30:848-54.
- Sezgin N, 2006, Adaçayı (*Salvia* spp.) Bitkisinde Antioksidan Maddelerin Araştırılması, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 53 sayfa, İstanbul.
- Sezik, E. ve Yeşilada, E. 2002. Uçucu yağ taşıyan Türk halk ilaçları. 14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, 29-31 Mayıs, Eskisehir, Bildiri Özetleri: 98-123.
- Shakya A, Singh GK, Chatterjee SS, Kumar V, 2014, Role of fumaric acid in anti-inflammatory and analgesic activities of a *Fumaria indica* extracts. *J Intercult Ethnopharmacol.* 3:173–178
- Silva T, Oliveira C, Borges F., 2014, Caffeic acid derivatives, analogs and applications: a patent review (2009-2013). *Expert Opin Ther Pat.* Nov;24(11):1257-70.
- Song HS, Park TW, Sohn UD, Shin YK, Choi BC, Kim CJ, Sim SS, 2008, The Effect of Caffeic Acid on Wound Healing in Skin-incised Mice. *Korean J Physiol Pharmacol.* Dec;12:343-7.
- Şarer E, 1980, Anadolu'da Yetişen *Salvia tomentosa* Mill. ve *Salvia grandiflora* Etling Uçucu Yağlarının Özellikleri ve İçerikleri Bakımından Karşılaştırılması, Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi, 10, 112-123.
- Tadeg H, Mohammed E, Asres K, Mariam T. G, 2005, Antimicrobial Activities of Some Selected Traditional Ethiopian Medicinal Plants Used In The Treatment of Skin Disorders, *J. of Ethnopharmacol*, 100, 168-175.
- Telci İ, İncekara N, Yılmaz G, Tugay M. E, 2001, Characterization of Some Medicinal and Aromatic Plants Found in Tokat Region of Turkey. *Buletinul Universitatii de Stiinta Agricole si Medicina Veterinaria Cluj-Napoca, Seria Agricultura*, 556, 31-35.
- Tenderis B, 2010, Üzüm Çekirdeğinden Fenolik Madde Ekstraksiyonu, Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 61 s., Gebze.

- Tepe B, 2002, Lamiaceae Familyasına Ait Bazı Bitki Türlerinin Antimikrobiyal Aktivitelerinin Araştırılması, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 66 sayfa, Sivas.
- Tepe B, Daferera D, Sokmen A, Sokmen M, Polissiou M, 2005, Antimicrobial and Anioxidant Activities of The Essential Oil and Various Extracts of *Salvia tomentosa* Miller (Lamiaceae), Food Chemistry, 3, 333-340.
- Topuz F, 2007, Süs Bitkilerinden Flavonoid 3'-Hidroksilaz ve Flavonoid 3'5'-Hidroksilaz Enzimlerinin Klonlanmaları, Karakterizasyonları ve Substrat Spesifitelerinin Çalışılması, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 97 s., Trabzon.
- Ulubelen, A., Miski, M., Neuman, P., Mabry, T.J., 1979. Flavonoids of *Salvia tomentosa* (Labiatae). Journal of Natural Products 42, 261–263.
- Ulubelen, A., Miski, M., Mabry, T.J., 1981. Further flavones and triterpenes and the new 6-hydroxyluteolin 5-b-D-glucoside from *Salvia tomentosa*. Journal of Natural Products 44, 586–587.
- Ulubelen, A. ve Miski, M. 1984. *Salvia tomentosa* bitkisinin kimyasal ve farmakolojik incelenmesi, Doğa Bilim Dergisi Seri C, 8; 109-115.
- Uylaser V, İnce K, 2008, Şaraptaki Antioksidanlar ve Fenolik Bileşikler, Türkiye 10. Gıda Kongresi, 10, 21-23.
- Vabeiryureilai M, Lalrinzuali K, Jagetia GC, 2022, NF-κB and COX-2 repression with topical application of hesperidin and naringin hydrogels augments repair and regeneration of deep dermal wounds. Burns. Feb;48:132-145.
- Wach A, Pyrzynska K, Biesaga M, 2007, Quercetin Content in Some Food and Herbal Samples, Food Chemistry, 100, 699-704.
- Weyermann J, Lochmann D, Zimmer A, 2005, A Practical Note on The Use of Cytotoxicity Assays, Dnternational Journal of Pharmaceutics, 288, 369- 376.
- Wilmsen PK, Spada DS, Salvador M, 2005, Antioxidant activity of the flavonoid hesperidin in chemical and biological systems. J Agric Food Chem. Jun 15;53:4757-61.

- Wollina U, 2011, Fumaric acid esters in dermatology, Indian dermatology online journal, 2(2), 111.
- Yılmaz Ç. D, 2010, Flavonoidlerin ve Metal Komplekslerinin Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi Yöntemiyle Yanyana Belirlenmesi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 93 sayfa, İstanbul.
- Yılmaz G, Güvenç A, 2007, Ankara’da Aktarlarda “Adaçayı” Adı Altında Satılan Droğların Morfolojik ve Anatomic Olarak İncelenmesi, Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi, 36, 87-104.
- Yılmaz M A, 2020, Simultaneous quantitative screening of 53 phytochemicals in 33 species of medicinal and aromatic plants: A detailed, robust and comprehensive LC–MS/MS method validation, Industrial Crops & Products, 149, 112347.
- Yöntem M, Bilge M, 2011, The Effects of Free Radicals on Antioxidant Defence Systems and Organism in Hemodialysis Patients, Journal of the Chemical Society of Pakistan, 33, 389-394.
- Zhou J, Wang L, Wang J, Tang N, 2001a, Antioxidative and Anti-Tumour Activities of Solid Quercetin Metal (II) Complexes, Transition Metal Chemistry, 26, 57-63.
- Zhou J, Wang L, Wang L, Wang J, Tang N, 2001b, Synthesis, Characterization, Antioxidative and Antitumour Activities of Solid Quercetin Rare Earth (III) Complexes, Journal of Inorganic Biochemistry, 83, 41-48.
- Zuber A, 1986, Mathematical Models for the Interpretation of Environmental Radioisotopes in Groundwater Systems, (eds: P. Fritz and J. C. Fontes), Handbook of Environmental Isotope Geochemistry, Amsterdam, Elsevier, 1- 59.

İnternet Kaynakları

1 - <http://www.biologyreference.com/Re-Se/Secondary-Metabolites-in-Plants.html>

(Anonim 2)

2 - <http://earsiv.erkincan.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12432/874> (TAB alıştayı, 2017)

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Şehnaz BALKIR
Doğum Yeri ve Tarihi : Afyonkarahisar 09/05/1993
Yabancı Dili : İngilizce
İletişim (Telefon / e-posta) :05375213434/ sehnazblkr@hotmail.com

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Cumhuriyet Lisesi (2007 – 2011)
Lisans : Dokuz Eylül Üniversitesi, Kimya Böl., (2011– 2017)
Yüksek Lisans : Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Ens.,
Kimya Anabilim Dalı (2018 – 2022)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl

: Bakır Sülfat Fabrikası (2018– 2019)
: Promat Endüstriyel Eldiven Fabrikası (2020 – 2021)