

## *Salvia fruticosa*'nın (Anadolu Adaçayı) Terapötik Etkileri

Sinem Elmas<sup>1\*</sup> , Onur Elmas<sup>2</sup> 

### ÖZET

Anadolu adaçayı (*Salvia fruticosa*), Lamiaceae familyasına ait bir bitki olup, Anadolu'da geleneksel halk hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bitkinin yaprakları çay şeklinde tüketilir ve yapraklarından uçucu yağ elde edilir. *Salvia fruticosa* bitkisi farmasötik ajan olarak (antioksidan, antikanser, antimikrobiyal, antifungal, antihiperglisemik, antihipertansif vb.) kullanımı dışında aromaterapi, parfümeri ve kozmetik sektöründe; yiyeceklerde baharat, aroma verici ve koruyucu olarak pek çok alanda kullanıma sahiptir. Ancak bitkinin irrasyonel kullanımı ciddi yan etkilere ve komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu derleme, *Salvia fruticosa*'nın botanik özelliklerini, uçucu yağ bileşenlerini, bu bileşenlerin potansiyel terapötik etkilerini ve neden olabileceği olası toksik etkileri değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

### MAKALE GEÇMİŞİ Geliş

6 Temmuz 2020

### Kabul

3 Eylül 2020

### ANAHTAR KELİMELELER

Anadolu adaçayı,  
*Salvia fruticosa*,  
terapötik etkiler,  
toksik etkiler

## Therapeutic Use of *Salvia fruticosa* (Anatolian Sage)

### ABSTRACT

Anatolian sage (*Salvia fruticosa*) is a plant species belongs to Lamiaceae family and is widely used in traditional folk medicine in Anatolia. The leaves of the this plant species are consumed as tea and essential oil is obtained from the leaves. Besides utilizing as a pharmaceutical agent (antioxidant, anticancer, antimicrobial, antifungal, antihyperglycemic, antihypertensive etc.). *Salvia fruticosa* uses in the aromatherapy, perfumery and cosmetics industry, as a spice, flavoring and preservative in foods. However, irrational use of the this plant may causes serious side effects and complications. This review aims to evaluate the botanical properties, essential oil components, their potential therapeutic effects and possible toxic effects of *Salvia fruticosa*.

### ARTICLE HISTORY

#### Received

6 July 2020

#### Accepted

3 September 2020

### KEY WORDS

Anatolian sage,  
*Salvia fruticosa*,  
therapeutic effects,  
toxic effects

## Giriş

Antik çağlardan itibaren amprik uygulamalarla halk hekimliğinde kullanılan tıbbi ve aromatik bitkiler modern tıbbın temeli olarak kabul edilir [1]. Son yıllarda modern tıpta kullanılan sentetik kökenli ilaçların olası yan etkileri, antimikrobiyal olarak kullanılan bu ilaçlara karşı bazı mikroorganizmaların dirençli olması [2] ve gıda korumada kullanılan sentetik bileşiklerin yarattığı endişeler doğal bitkisel kaynaklara ilgiyi arttırmıştır [3]. Biyoteknolojinin gelişmesiyle birlikte yapılan çalışmalar, bitkilerdeki sekonder

<sup>1</sup> Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Science, Department of Biology, Muğla / Turkey

<sup>2</sup> Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Muğla / Turkey

\*Corresponding Author: Sinem Elmas, e-mail: [sinemelmas@hotmail.com.tr](mailto:sinemelmas@hotmail.com.tr)

metabolitlerin çok çeşitli biyoaktif farmasötik bileşenler içerdiği ve çeşitli hastalıkların tedavisinde terapötik ajan olma potansiyelleri hakkında pek çok kanıt sunmaktadır [4].

*Salvia* (adaçayı) türleri eski zamanlardan itibaren geleneksel halk hekimliğinde, çay, merhem, tentür veya ekstrakt olarak hazırlanarak ağrı kesici, balgam söktürücü, gaz söktürücü, sakinleştirici, ter kesici, haricen yara iyileştirici olarak; soğuk algınlığı, bronşit, tüberküloz, menstrüel bozukluklar ve midevi rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan şifalı bitkilerdir [5]. Bu nedenle *Salvia* cinsinin aktif bileşenlerini ve bunların biyolojik etkinliklerini belirlemek üzere çok sayıda araştırma projesi gerçekleştirilmiştir. *Salvia* türleri esas olarak fenolik asitler, flavonoidler, terpenler ve terpenoidler içermektedir. Araştırmalarda, *Salvia* türlerinden izole edilen sekonder metabolitlerin antimikrobiyal, antifungal, antiseptik, analjezik, antioksidan, antispazmodik, antidepresan, antimitojenik antikolinesteraz, halusinojenik, antidiyabetik, antikanser, antihipertansif, antiinflamatuvar, tüberkülostatik, vazodilatör, hipoglisemik ve insektisit aktiviteler gibi çeşitli biyolojik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir [4, 6].

*Salvia* cinsinin Anadolu'da iyi bilinen, hem tıbbi açıdan hem de ekonomik açıdan önemli bir türü *Salvia fruticosa*'dır. Ülkemizde Anadolu adaçayı, elma çalbası, boz şalpa, elma çalısı, almiya çalbası veya adaçayı olarak bilinen bu türün Kew kontrol listesine göre 19 eşanlamlısı vardır. Literatürde en çok *Salvia triloba*, *Salvia libanotica*, *Salvia cyrпия* ve *Salvia lobryana* olarak karşımıza çıkmaktadır [5, 7]. *Salvia fruticosa*'nın baş ağrısı, romatizma, epilepsi, hepatit, uykusuzluk, ishal, apse, öksürük, gastrit, gut, obezite, ses kısıklığı, herpes, solunum hastalıkları, akciğer hastalıkları, dalak hastalıkları, sinir hastalıkları, ağız hastalıkları, cilt hastalıkları, kas-iskelet hastalıkları, kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde; kolesterol düşürücü, diüretik, karminatif, antispazmodik, iştah açıcı ve yara iyileştirici olarak kullanıldığı belirtilmiştir [6].

*Salvia fruticosa* bitkisi, tıbbi amaçlarla kullanımının dışında aromaterapi, parfümeri ve kozmetikte, doğal böcek kovucu olarak, balık, et, çorba, güveçlerde baharat olarak; turşu, peynir, içeceklerde aroma verici olarak ve işlenmiş gıdalarda antioksidan olarak kullanılmaktadır [8].

Geleneksel halk hekimliğinde yaygın olarak kullanılan *Salvia fruticosa*'nın ekstraktlarının aktif bileşenlerinin tanımlanması ve terapötik potansiyellerinin belirlenmesi bitkinin etno-farmasötik kullanımına destek vermektedir. Yapılan çalışmalar *Salvia fruticosa*'nın antioksidan [9] [10], antikanser [11], antimikrobiyal [12],

antianjiyogenik [13], antifungal [14], antikolinesteraz [10] hipoglisemik [15], antiproliferatif [16] gibi bir dizi terapötik özellik gösterdiğini ortaya koymuştur.

Bu derleme, *Salvia fruticosa*'nın botanik özelliklerini, uçucu yağ bileşenlerini, bu bileşenlerin potansiyel terapötik etkilerini, yanlış ve aşırı kullanımda neden olabileceği toksik etkileri açıklamayı amaçlamaktadır.

### ***Salvia fruticosa* Hakkında Genel Bilgiler**

*Salvia fruticosa* çift çenekliler sınıfının (Magnoliopsida), ballıbabagiller (Lamiaceae) familyasından, *Salvia* cinsine ait çalı görünümlü çok yıllık bir türdür. Dünyada İtalya, Sicilya, Balkanlar, Sirenyka ve Suriye'nin batısında, ülkemizde ise Batı Ege, Kuzeybatı ve Batı Akdeniz bölgelerinde doğal yayılım göstermektedir [17]. *Salvia fruticosa* bitkisi 0-1350 m rakımlar arasında yetişebilen, maki veya frigana ekosistemlerinde ve adalarda yayılım gösteren, 160 cm yüksekliğe erişebilen, Mart-Mayıs aylarında çiçeklenen bir bitkidir. Yapraklar, genç gelişme devresinde beyazımsı griden, gümüş rengine kadar değişen renkte ve tüylüdür. Esas yaprakların yanında bir veya iki tarafı az veya çok gelişmiş yan yaprakçık bulunmaktadır [18, 19]. Bitkinin yapraklarından açık sarı renkte veya renksiz 'elma yağı' denilen yağ elde edilir. Elma yağı olarak adlandırılmasının nedeni bitkinin bazı dallarının ucunda elmaya benzeyen ve yaklaşık 2-3 mm uzunlukta, 2 mm genişlikte ve kalınlıkta olan mazıların (gal) bulunmasıdır [18, 20].

Uzun yıllardır floradan toplanarak kullanılan bu türün hem iç pazarda hem de dış pazarda önemli bir yeri bulunmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu'nun verilerine göre, 2018 yılında ülkemizden 7.696 milyon dolar karşılığı 1.843 ton kuru adaçayı yaprağı ihraç edilirken, 2019 yılında 9.488 milyon dolar karşılığı 2.261 ton kuru adaçayı yaprağı ihraç edilmiştir [21].

### ***Salvia fruticosa*'nın Uçucu Yağ Oranı ve Kimyasal Bileşenleri**

Bitkilerden elde edilen uçucu yağ bileşikleri, monoterpenler, seskiterpenler ve bunların oksijenli türevleri olan alkoller, aldehitler, esterler, eterler, ketonlar, fenoller ve oksitlerin kompleks bir karışımıdır [12]. *Salvia fruticosa*'daki uçucu yağların başlıca kimyasal bileşimi mono-seskiterpen hidrokarbonlar ( $\alpha$ -pinen,  $\beta$ -pinen, kamfen, mirsen, karyofilin) ve oksijenli monoterpenlerdir (1,8 sineol, kafur, borneol,  $\alpha$ -terpinil asetat) [22]. Bitki uçucu yağının fenolik asitler, flavonoidler, kafeik asit ve özellikle rosmarinik asit açısından çok zengin olduğu bildirilmiştir [23].

*Salvia fruticosa* bitkisinin uçucu yağı genellikle hidrodistilasyon yöntemi ile yapraklarından elde edilir. Bitkinin yaprakları ortalama %1-3 oranında uçucu yağ taşır, Bornova lokasyonunda yetiştirilen *Salvia fruticosa* populasyonlarında bu oranın %5,5-6'ya kadar çıktığını belirtilmiştir [24]. Bitkide uçucu yağ veriminin, özellikle bitki gelişiminin farklı aşamalarının etkisi altında olduğunu gösterilmiştir. Farklı coğrafyalarda incelenen *Salvia fruticosa*'da en yüksek yağ verimini, bazı araştırmacılar çiçeklenmeden önce veya çiçeklenme başlangıcında olduğunu öne sürmüştür [22, 25, 26, 27], bazıları ise en yüksek verimin çiçeklenme sonrası [28, 29] dönemde olduğunu belirlemiştir. Ayrıca öğle saatleri içeriklerindeki aktif maddelerin zirveye ulaştığı zaman olduğu bildirilmiştir [30].

Tıbbi ve aromatik bitkilerde, bitki materyalinin terapötik etkinliği fitokimyasal içeriğine ve bileşimine bağlıdır [27]. Farklı bölgelerde değişik araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda *Salvia fruticosa*'nın uçucu yağ verimi ve bileşiminde geniş varyasyon olduğu göze çarpmaktadır. Bu varyasyonun nedeni fitokimyasal profili, toprak, sıcaklık, yağış, ışıklenme süresi ve şiddeti, rakım, bakı, kuraklık, tuzluluk, toprak besin maddeleri, toprak yapısı gibi pek çok farklı ekolojik, coğrafik ve iklimsel faktörlere [19, 29, 31] bağlı olabileceği gibi, genetik varyasyona [32, 33], bitkinin ontogenetik evresine [33], hasat zamanına ve farklı ekstraksiyon yöntemlerine [29] bağlı olarak değişebilmektedir. Bunların dışında azotlu gübre uygulamasının ve organik gübre uygulamasının bitkide uçucu yağ miktarını ve içeriğini arttırdığı bildirilmiştir [18, 34, 35].

## **Terapötik Etkileri**

### **Antimikrobiyal etkileri**

Günümüzde bazı patojenlerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi enfeksiyonlarla mücadelede zorluklar yaşanmasına neden olmaktadır. Mevcut antibiyotiklerin olası yan etkileri de göz önüne alındığında yeni antimikrobiyal ajanların araştırılmasını zorunlu hale getirmektedir. Araştırmalar, Lamiaceae familyasına ait tıbbi ve aromatik bitkilerin çoğunun uçucu yağlarının antimikrobiyal ajan olma potansiyellerine sahip olduklarını göstermektedir [36]. Bunun yanı sıra, bitkilerdeki aktif bileşenlerin gıda güvenliğini yüksek oranlarda korumayı başardığını belirlenmiş [37], özellikle *Salvia fruticosa* uçucu yağının gıdaların bozulmasında rol oynayan bakterilere karşı iyi bir antimikrobiyal aktivite gösterdiği, bu nedenle gıda güvenliğini ve raf ömrünü artırmaya katkıda bulunan geleneksel gıda koruyucularına alternatif olabileceğini gösterilmiştir [12].

Yapılan bir araştırmada *Salvia fruticosa*'dan izole edilen 1,8 sineol ve thujon bileşenlerinin *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Rhizobium leguminosarum* ve *Bacillus subtilis* suşlarına karşı antimikrobiyal aktivite sergilediği, ancak diğer bir bileşen kafurun ise test edilen bakterilere karşı neredeyse hiç aktif olmadığı tespit edilmiştir [38]. Başka bir çalışmada *Salvia fruticosa* uçucu yağının, *Bacillus cereus*, *Bacillus megatherium*, *Bacillus subtilis*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas sobria* ve *Klebsiella oxytoca*'ya karşı düşük konsantrasyonlarda bakteriyostatik, yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca uçucu yağının çok düşük konsantrasyonun bile *Staphylococcus aureus* ve *Aeromonas hydrophila*'nın büyümesini etkili bir şekilde inhibe ettiği belirtilmiştir [12]. Ülkemizde *Salvia fruticosa*'nın da bulunduğu 5 tıbbi bitkinin, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Enterobacter aerogenes* ve *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı antibakteriyel aktivesinin araştırıldığı çalışmada, *S. typhimurium* ve *E. aerogenes* karşı en yüksek antibakteriyel aktiviteyi *Salvia fruticosa*'nın sergilediği bildirilmiştir [39]. Bir başka çalışmada, *Salvia fruticosa* uçucu yağının gram pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Micrococcus flavus*, *Sarcina lutea*, *Listeria monocytogenes*) ve gram negatif bakterilere (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Pseudomonas tolaasii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*) karşı önemli derecede bakteriyostatik ve bakterisidal etki gösterdiği tespit edilmiştir [40]. *Salvia fruticosa* uçucu yağı ile 1,8 sineol,  $\beta$ -pinen ve kafur bileşenleri, gram-negatif (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes*, *Proteus mirabilis*) ve gram-pozitif bakteriler (*Bacillus cereus*, *Micrococcus flavus* ve *Staphylococcus aureus*) zerinde analiz edilmiş ve uçucu yağın test edilen tüm türlere antibakteriyel aktivite sergilediği, test edilen bileşenler arasındaki en iyi aktivitenin, ana bileşen olan 1,8 sineol (0.04-0.07 mg/ml'de bakteriyostatik aktivite ve 0.04-0.09 mg/ml'de bakterisidal aktivite) tarafından gösterildiği bildirilmiştir [41].

Uçucu yağlarda bulunan ana ve diğer bileşenlerin çeşitliliğinin sinerjistik etkileri, biyolojik aktivitelerini belirlemektedir [12]. Uçucu yağların farklı kombinasyonlarının, antimikrobiyal aktivite üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada, *Salvia fruticosa*, *Elettaria cardamomum* ve *Lavandula angustifolia* uçucu yağ kombinasyonlarından hazırlanan ağız gargaralarının insan patojenik bakterileri *Staphylococcus aureus*,

*Escherichia coli*, *Bacillus cereus* ve *Salmonella typhi*'ye karşı antimikrobiyal aktivitesi değerlendirilmiştir. *Salvia fruticosa* uçucu yağının tek başına *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus cereus*'a karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiğini ve bu üç bitkinin uçucu yağlarından hazırlanan kombinasyonun ise incelenen patojenlere karşı yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir [42].

### **Antifungal etkileri**

Bitkilerin ürettiği sekonder metabolitler, mikrobiyal patojenlerden korunmayı sağlayan savunma mekanizmalarının bir parçasıdır. Bitki patojenik mantarları, taze ve işlenmiş ürünleri hem niceliksel hem de niteliksel olarak olumsuz etkiler. Hasat sonrası sentetik fungusit kullanımı, gıdalarda kimyasal kalıntı bırakması ve fungusit dirençli patojenlerin gelişmesi nedeniyle birçok ülkede giderek kısıtlanmaktadır [43, 44]. Gıdaların depolanmasında mantar oluşumunu kontrol etmede bazı bitkilerin uçucu yağlarının, fungusidal veya fungistatik olarak kullanım potansiyellerini olduğunu kanıtlanmıştır [45, 46]. Bitki sekonder metabolitlerine dayanan bu doğal fungusitler, sentetik fungusitlerin yerine, özellikle organik tarımda değerli alternatif bitki koruma ürünlerini temsil edebilir [47].

Lübnan'da doğal yetişen *Salvia fruticosa* bitkisinin *Verticillium dahliae*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum* ve *Alternaria solani* gibi bitkilerde ciddi hastalıklara neden olan mantarlar üzerindeki antifungal etkinliğinin araştırıldığı çalışmada bitkinin petrol eteri ekstraktlarının, bu bitki patojenik mantarlarına orta ila düşük seviyede antifungal etkisi olduğu gösterilmiştir [48]. Başka bir çalışmada, *Salvia fruticosa* bitkisinden izole edilen 1,8 sineol ve kafur bileşenlerinin her ikisinin de *Fusarium oxysporum* f. sp. *dianthi* ve *Fusarium proliferatum*'a karşı düşük seviyede antifungal etki gösterdiği, *Rhizoctonia solani*, *Sclerotinia sclerotiorum* ve *Fusarium solani* sp. *cucurbitae*'ye karşı ise yüksek antifungal aktiviteler sergilediği bildirilmiştir [33]. Antifungal etkisine dair diğer bir çalışmada, Yunanistan'da doğal yetişen *Salvia fruticosa*'nın uçucu yağının *Penicillium expansum*, *Aspergillus terreus* ve *Verticillium dahliae* üzerinde doza bağlı olarak antifungal aktivite sergilediği, yüksek dozajda *Verticillium dahliae*'nin büyümesini güçlü bir şekilde inhibe ettiği rapor edilmiştir [47]. Yürütülen başka bir çalışmada *Salvia fruticosa*'nın etil asetat ekstraktının ve ana bileşenlerinden karnosik asit, karnosol ve hispidulinin, *Botrytis cinerea* ve *Penicillium digitatum*'a karşı antifungal aktivite sergilediği tespit edilmiştir [14]. Farklı araştırma sonuçları bitkinin farklı ekstraktlarının

ve uçucu yağının antifungal etkisini göstermektedir ancak *Salvia fruticosa* uçucu yağının toprak kaynaklı patojenler *Fusarium oxysporum* ve *Macrophomina phaseolina* ile yaprak patojenleri *Botrytis cinerea* ve *Exserohilum turcicum* fitopatogenik mantarların miselyum büyümesini inhibe etmediğini belirten bir çalışma literatür verilerinden sapma göstermiştir [49].

Bununla birlikte, literatürde, uçucu yağların insan mantar patojenlerine karşı antifungal aktivitesi hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. *Salvia fruticosa*'nın insanlarda cilt enfeksiyonlarına neden olan üç patojenik mantar suşu *Malassezia furfur*, *Trichophyton rubrum* ve *Trichosporon beigelii*'ye karşı orta ila düşük seviyede antifungal aktivite sergilediği bildirilmiştir [50]. Diğer bir çalışmada, *Salvia fruticosa*'nın sulu ekstraksiyonun insanlarda dermatofitik enfeksiyonlara neden olan *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton violaceum* ve *Microsporum canis* üzerinde değişen oranlarda antifungal aktivite gösterdiği, en yüksek aktiviteyi ise *Trichophyton violaceum* üzerinde gösterdiği tespit edilmiştir [51].

Çalışmalarda, *Salvia fruticosa* uçucu yağının değişen kantitatif kompozisyonu ve test edilen mantar türlerinden dolayı çalışma sonuçları farklılık gösterse de bazı mantar türlerini kontrol etme yeteneği gıda, tarım ve sağlıkta potansiyel kullanımlarını göstermektedir. Bu nedenle doğal antifungal ajan olarak kullanılacak kaynağın tespit edilmesi, olası sonuçları ve toksik olmayan dozajını araştırmak için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

### **Antioksidan etkileri**

Sağlıklı aerobik organizmalarda, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi antioksidan savunma sistemleri ile dengelenir [52]. Antioksidanlar, vücut dokularındaki serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasara karşı koyabilen ve hücrel oksidatif stresin yükünü azaltmaya yardımcı maddelerdir. Antioksidan içeren besinlerin diyetle alınması vücut direncini arttırması, oksidatif stres seviyesini azaltması, kanser, diyabet gibi birçok dejeneratif hastalığın önlenmesi ve kronik hastalığın ilerlemesini geciktirebilmesi açısından önemlidir [53, 54]. Biyolojik sistemlerde serbest oksijen radikallerin oluşturduğu zararlı etkilerle baş edebilecekleri için bitkilerin ekstraktları ve spesifik bileşikleri koruyucu rol oynamaktadır [55].

Doğal antioksidanlar yüksek bitkilerde ve bitkinin yaprak, meyve, çiçek ve tohum gibi tüm kısımlarında görülür [52]. *Salvia* cinsine ait türlerin yaprak, çiçek ve odunsu

kısımlarında bulunan flavonoid ve fenolik asitlerin antioksidan aktiviteden sorumlu olduğu bilinmektedir. Fenolik bileşikler ve flavanoidler bu antioksidan etkilerini, hidroksil radikali, süperoksit anyon radikali, lipid peroksil radikalleri gibi serbest radikalleri temizleyerek, metal iyonlarıyla şelat oluşturarak, diğer antioksidanlarla etkileşime girerek ve lipid peroksidasyonunu engelleyerek gösterirler [56, 57]. Anadolu'da halk hekimliğinde yaygın olarak kullanılan *Salvia fruticosa* polifenolik bileşikler açısından çok zengindir. Rosmarinik asit, karnosik asit, kafeik asit, vanilik asit, gallik asit, karnosol, luteolin, metil karnosat, apigenin gibi fenolik bileşiklerin ve flavanoidlerin *Salvia fruticosa* bitkisinde antioksidan etkiden sorumlu olduğu belirtilmiştir [9].

Farklı adaçayı türlerinin (*Salvia officinalis* ve *Salvia fruticosa*) ve farklı kekik (*Origanum onites* ve *Origanum indercedens*) türlerinin antioksidan aktivitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, adaçayı türlerinin kekik türlerinden daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu, ayrıca *Salvia fruticosa*'nın içeriğindeki karnosik asit ve metil karnosat miktarı daha fazla olduğu için *Salvia officinalis*'ten daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir [58]. Çeşitli *Salvia* türlerinin (*Salvia fruticosa*, *Salvia chrysophylla*, *Salvia cilicica*, *Salvia tomentosa*, *Salvia halophila*, *Salvia cryphantha*, *Salvia sclarea* ve *Salvia palaestina*) antioksidan özelliklerinin araştırıldığı bir başka çalışmada *Salvia fruticosa*'nın diğer türlere kıyasla orta derecede antioksidan aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir [59].

Çalışmalarda *Salvia fruticosa* ekstraktlarının antioksidan aktiviteleri ile toplam fenolik/flavonoid içeriği ve belirli fenolik bileşenler arasında yüksek pozitif korelasyonlar olduğu sonucuna varılmıştır. Bu nedenle araştırmacılar, *Salvia fruticosa*'nın uçucu yağındaki fenolik bileşiklerin, anti-oksidatif aktiviteden sorumlu olduğunu bildirmişlerdir [14, 19, 58].

*Salvia fruticosa*'nın vejetatif döngüsü sırasında (çiçeklenme öncesi, çiçeklenme dönemi ve meyve dönemi) toplam fenoliklerin, flavonoidlerin ve antioksidan aktivitenin mevsimsel değişiminin incelendiği bir çalışmada flavonoid konsantrasyonu en yüksek çiçeklenme aşamasında (Mayıs), en düşük meyve aşamasında (Ağustos) tespit edilmiş olup; antioksidan aktivitenin en yüksek olduğu meyve safhası (Ağustos) yüksek fenolik asit içeriği ile karakterize edilmiştir. Antioksidan aktivite ile toplam fenolik konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir. Araştırmacılar, sıcaklık, nem,



yağış vb. çevresel faktörlerin kombinasyonu bitkilerde bulunan fenoliklerin birikmesini hızlandırabilir veya yavaşlatabilir sonucuna varmışlardır [19]. İzmir'den toplanan *Salvia fruticosa*'nın yapraklarında ve çiçek ekstraktlarındaki toplam fenolik içeriklerin incelenen *Polygonum cognatum* Meissn, *Salvia officinalis*, *Thymus vulgaris*, *Rosmarinus officinalis* ve *Origanum vulgare* türlerinininkinden daha yüksek olduğu; yaprak ekstraktındaki hidroksil radikali süpürme kapasitelerinin (%) ise *Origanum vulgare*, *Rosmarinus officinalis*, *Salvia officinalis* ve *Thymus vulgaris* ekstraktlarından daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, *Salvia fruticosa*'nın yaprak ekstraktlarının toplam antioksidan kapasitesinin çiçek ekstraktlarından anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir [52]. Benzer bir çalışmada Yunanistan ve Girit'in farklı yerlerinden alınan *Salvia fruticosa*'nın yaprakların etanolik ekstraktlarının, çiçeklerinden daha yüksek antioksidan aktivite gösterdiği bildirilmiştir [60]. *Salvia fruticosa* kökünün ve toprak üstü kısımlarının antioksidan aktivitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada, bitkinin kök ekstraktlarının en fazla toplam fenolik konsantrasyona sahip olduğu ve en yüksek antioksidan aktiviteyi sergilediği dolayısıyla da zengin bir antioksidan kaynağı olduğu bildirilmiştir [3]. Diğer bir çalışmada 28'i endemik olan 55 Türk *Salvia* taksonunun antioksidan aktivitelerini araştırılmış ve incelenen tüm türler arasında en yüksek antioksidan aktiviteyi (%89.23) *Salvia fruticosa*'nın diklorometan ekstraktlarının gösterdiği bildirilmiştir [10]. Antalya'da doğal yetişen ve kültürü yapılmış *Salvia fruticosa*'da fenolik içerik, kompozisyon ve antioksidan aktivitesi gibi ana kalite parametrelerinin iki yıl boyunca araştırıldığı bir çalışmada, kültürü yapılan örneklerde fenolik içeriğin daha yüksek olduğu, doğal yetişen örneklerde toplam flavonoidlerin ve toplam uçucu yağ oranının daha yüksek sahip olduğu belirtilmiştir. Numunelerin antioksidan aktivitesinin ikinci hasat yılı için daha yüksek olduğu, altı aylık saklama süresi boyunca doğal yetişen ve kültürü yapılan *Salvia fruticosa*'nın antioksidan aktiviteleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır [9]. Libya'da doğal olarak yetişen ancak timol ve karvakrol gibi fenolik bileşiklerden yoksun *Salvia fruticosa*'dan izole edilen uçucu yağda düşük ise antioksidan aktivite belirlenmiştir [61]. Lipitlerin oksidasyonu, gıda ürünlerinin hem organoleptik özellikler hem de toksikolojik yönler açısından raf ömrünü sınırlayan ana faktörlerden biridir [58]. Bu gıdaların bozulmasını geciktirmek için sentetik katkı maddeleri yerine bitkilerden izole edilen antioksidan bileşikler kullanılabilir. Çalışmalar göstermiştir ki *Salvia fruticosa* antioksidanları, belirli gıda ve nutrasötik ürünlerin raf

ömrünü uzatmak ve korunmasını sağlamak için halihazırda kullanılan sentetik antioksidanlarına alternatif olarak kullanılabilir [58, 62].

### **Antikanser etkileri**

Kanser, DNA hasarı sonucu doku veya organlarda hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyümesi ve çoğalmasıdır [63]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı, dünyada sadece 2018 yılında 18,1 milyon kişiye kanser teşhisi konulduğunu ve 9,6 milyon kişinin kanserden yaşamını yitirdiği belirtmiştir. Ayrıca raporda 2040 yılına kadar dünya genelinde kanser vakalarının %60 artış göstereceği öngörülmüştür [64]. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de kanser vakaları her yıl katlanarak artmaya devam etmektedir. Türkiye’de kadınlarda en sık görülen kanser türleri, başta meme, tiroid, kolorektal, rahim ağzı ve akciğer kanserleri; erkeklerde en sık görülen kanser türleri sırasıyla akciğer, prostat, kolorektal, mesane ve mide kanserleri olduğu bildirilmiştir [65]. 100’den fazla çeşidi olan kanser, tedavi edilmezse ciddi sağlık sorunlarına, hatta ölüme neden olabilir.

Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçlar, hücre siklus kontrol noktalarını hedefleyerek, hücre çoğalmasını durdurarak ve apoptoz indüksiyonu ile etki gösterir. Ancak klasik kemoterapi ilaçlarının kanserli olmayan dokularda sitotoksositeye neden olmaları, ciddi yan etkileri ve belirli dozlar üzerinde ölümcül toksisitelere neden olabilmeleri gibi dezavantajları vardır. Tüm bu nedenler yüksek spesifikliğe sahip kanser hücrelerinin tedavisinde sentetik muadillerine göre yan etkileri daha az, etkili, doğal ve uygun fiyatlı yeni antikanser ajanları arayışını gerektirmektedir [66, 67].

Bitki kaynaklı bileşiklerin, serbest radikal süpürme, detoksifikasyon enzimlerini değiştirme ve transkripsiyon faktörünün tümör promotörleri tarafından indüklenmesini inhibe etme gibi çeşitli mekanizmalarla tümör oluşumunun çeşitli aşamalarını inhibe edebildiğine dair pek çok çalışma, kanser önleme ve tedavisinde doğal ürünlerin önemini belirtmektedir [68, 69]. Birçok *Salvia* türü ekstraktı, bir dizi farklı kanser hücresi tipinde *in vitro* ve *in vivo* koşullarda sitotoksik, anti-anjiyojenik ve apoptotik etkiler ile antikanser performansı sergilemiştir [1, 16, 70]. Özellikle *Salvia fruticosa*’nın farklı ekstraktlarının, çoğu insan ve memeli hücre hatlarında yapılmış çalışmalarında kemopreventif etkiler gösterdiği bildirilmiştir.

Deneysel bir çalışmada, DMBA / TPA cilt kanseri modeli Balbc farelerinin derisine topikal olarak uygulanan *Salvia fruticosa* uçucu yağının, tümör görünümünü 4 hafta

geciktirdiği ve tümör oluşumunu yaklaşık %78 oranında engellediği bildirilmiştir [71]. Potansiyel antineoplastik özelliklere sahip bitki ekstraktlarını belirlemek için hücre hatlarına karşı sergiledikleri sitotoksik aktiviteler önemli ön veriler sağlamaktadır, bu nedenle birçok çalışmada sitotoksik aktiviteler belirlenmiştir [72]. Yunanistan'ın farklı yerlerinden toplanan *Salvia* cinsine ait bazı türlerin ekstraktlarının *in vitro* koşullarda dört tür insan kanser hücre hattına (HCA, HepG2, MCF-7 ve HPC) karşı sitotoksik aktivitelerini test edilmiş, *Salvia fruticosa* örneklerinin test edilen insan kanseri hücre hatlarının en az bir veya daha fazlasına sitotoksik olduğunu belirlenmiştir [73]. Başka bir çalışmada, Filistin'den alınan *Salvia fruticosa*'nın da dahil olduğu 24 türün potansiyel anti-tümör ve anti-inflamatuar aktiviteleri, farelerin fibrosarkom hücreleri (L929sA) ile insan meme kanseri hücreleri MCF7 ve MDA-MB231 üzerinde test edilmiş, *Salvia fruticosa* diklorometan ve metanol ekstraktlarının incelenen tüm hücre hatlarına farklı derecelerde sitotoksik aktivite sergilediği bildirilmiştir [72].

Fitokimyasalların etkili bir antikanser terapötik seçenek olarak kabul edilebilmesi için sinyal yollarını ve hücre döngüsü kontrol noktalarını hedeflenmesi gerekir. *Salvia fruticosa*'da biyoaktif bileşikler polifenoller bakımından oldukça zengindir ve rosmarinik asitin antiproliferatif özellikleri iyi bilinmektedir [74, 75]. *Salvia fruticosa* ve *Salvia officinalis* sulu ekstraktları ile bunların ana fenolik bileşiği rosmarinik asitin, MAPK/ERK ve PI3K/Akt sinyal yollarında farklı mutasyonlara sahip insan kolon karsinom türevi hücre hatları (HCT15 ve CO115) üzerinde antiproliferatif ve pro-apoptotik etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, *Salvia* ekstraktlarının ve rosmarinik asidin iki hücre dizisinde de konsantrasyona bağlı bir şekilde apoptozu indüklediği, ancak sadece HCT15 hücre hattında her iki bitki ekstraktının proliferasyonu engellediği bildirilmiştir [16].

Benzer bir çalışmada, *Salvia fruticosa*, *Salvia officinalis* ve *Salvia lavandulifolia*'nın sulu ekstraktları, rosmarinik asit ile luteolin-7-glukozitin, oksidatif ajanlara maruz bırakılmış Caco-2 ve HeLa hücrelerinde DNA onarımı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonunda incelenen *Salvia* ekstraktlarının ve rosmarinik asit ile luteolin-7-glukozitin, hücreleri oksidatif DNA hasarlarına karşı koruduğu ve DNA onarımını uyardığı belirlenmiştir. *Salvia fruticosa*'nın kemoprotektif etkisini, DNA hasarını önlemesi, gelişmiş DNA onarımı, hücre çoğalması önlenmesi ve apoptoz indüksiyonu gibi çoklu mekanizmalarla gerçekleştirdiği öne sürülmüştür [76]. Benzer bir başka çalışmada ise

*Salvia fruticosa* sulu ekstraktının, insan embriyonik böbrek hücre hatlarını (HEK 293), hem intrinsik hem de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile indüklenen DNA oksidasyonuna karşı koruduğu gösterilmiştir [54].

Tıbbi bitkilerin kemoprotektif özellikleri, hücre hattına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. *Laurus nobilis*, *Origanum syriacum*, *Origanum vulgare* ve *Salvia fruticosa*'nın uçucu fraksiyonları, sulu ve etanol ekstraktlarının MCF7 meme kanseri hücre hattında kullanarak insan meme adenokarsinomu hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitesinin incelendiği çalışmada antiproliferatif aktiviteyi sadece *Salvia fruticosa*'nın etanol ekstraktı göstermiştir [77]. Ürdün'de yürütülen bir çalışmada *Salvia fruticosa* etanol ekstraktının, normal insan periodontal fibroblastlarına karşı minimum toksisite ile östrojen reseptörü pozitif meme kanseri hücre hatlarına (MCF-7, T47D, ZR-75-1 ve BT 474) karşı seçici antiproliferatif aktivite sergilediği belirlenmiştir [78]. Aynı araştırmacı benzer başka bir çalışmada, *Salvia fruticosa* ve *Salvia dominica* türlerinin etanol ekstraktlarının, MCF7 ve T47D meme kanseri hücre hatlarına karşı *in vitro* hücre proliferasyonu ve hücre döngüsü regülasyonu üzerindeki etkileri değerlendirmişler, her iki *Salvia* türünün etanolik ekstraktların MCF7 ve T47D hücre hatları üzerinde antiproliferatif aktivitelerinin hem apoptoz hem de nekroza bağlı olduğu sonucuna varmışlardır [67].

Farklı bir çalışmada, *Salvia fruticosa* ekstraktının metabolik aktivatör (S9mix) yokluğunda insan periferik lenfositlerinde, mitotik indeksi düşürerek sitotoksik etki yaptığı ancak proliferasyon indeksi ve nükleer bölünme indeksini düşürmediği, metabolik aktivatör varlığında ise sitotoksik olmadığı ancak yüksek dozlarda ise siklofosfamidinin sitotoksik etkiyi artırdığını saptamışlardır [79]. *Salvia fruticosa* metanolik ekstraktının prostat kanseri hücreleri üzerinde etkisini araştıran bir çalışmada, ekstraktın normal hücrelere sitotoksik etki göstermediği ancak kanser hücrelerinde konsantrasyona bağlı bir şekilde sitotoksikite gösterdiği ve apoptozu indüklediği belirtilmiştir [11]. *Salvia fruticosa* bitkisinin alt türü *Salvia fruticosa* Mill subsp. *thomasi* (Lacaita) Brullo, Guglielmo, Pavone & Terrasi'nin antitümör ve proapoptotik etkilerinin araştırıldığı çalışmada ise bitkinin metanol ekstraktının insan meme kanseri hücre hatlarında (MCF-7 ve MDA-MB-231) ve kolorektal hücre hatlarında (RKO ve Caco-2) apoptotik mekanizma ile kanser büyümesini inhibe ettiği gözlenmiş ayrıca tümöral olmayan 3T3-L1 hücreleri üzerinde düşük sitotoksik etkilere sahip bir apoptotik mekanizma ile ölüme yol açtığı belirlenmiştir

[1]. *Salvia fruticosa* ve *Salvia lanigera*'nın farklı türde ekstraktlarının insan kolon kanseri hücre hattı HCT-116 üzerindeki sitotoksik aktivitesini belirledikleri araştırmada ise sadece *Salvia fruticosa*'nın etanol ekstraktının aktivite gösterdiği bildirilmiştir [40]. *Salvia fruticosa* metanol ekstraktlarının, melanom hücre hattı WM 136.1A proliferasyonu üzerinde doza bağlı olarak anlamlı bir sitotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir [80]. Antikanser etkisi ile ilgili yapılan diğer bir çalışmada, *Salvia fruticosa*'nın sulu ekstraktının kolorektal adenokarsinom hücre dizilerinde (Caco-2 ve HT-29) zamana ve doza bağlı anti-proliferatif aktivite sergilediği tespit edilmiştir. Bitki ekstraktının önemli bir Glutasyon S-transferaz (GST) inhibitörü olarak kabul edilebileceği ve kanser kemoterapisinde yardımcı madde olarak potansiyel bir kullanıma sahip olduğu sonucuna varılmıştır [23]. *Salvia fruticosa* ve *Salvia pomifera*'nın metanolik ekstraktlarının insan melanoma hücreleri üzerinde etkisinin değerlendirildiği çalışmada, *Salvia fruticosa* ekstresinin daha verimli bir şekilde, kanser hücrelerinin proliferasyonunu azalttığı bildirilmiştir. Çalışmada fenolik bileşenlerden karnosik asidin mikrotübül dinamiklerini etkilediği ve G2/M fazındaki hücre döngüsünü durdurduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle karnosik asidin *Salvia fruticosa* ekstraktlarının sitostatik etkisinden sorumlu bileşik olabileceğini öne sürmüşlerdir [81]. Libya'da yetişen *Salvia fruticosa*'nın metanol ekstraktının üç meme kanseri hücre hattında (MCF-7, T47D ve MDA-MD-468) anti-proliferatif aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada bitkinin, incelenen tüm meme kanseri hücre hatlarına karşı yüksek anti-proliferatif aktivite sergilediği bildirilmiştir [82].

### **Anti-Anjiyogenik etkisi**

Anjiyogenez, var olan damarlardan yeni kan damarların oluşmasıdır [83]. Anjiyogenez, büyüme, gelişme, yara iyileşmesi gibi süreçlerde olması beklenen olağan bir durumdur ancak tümörlerin metastazında kritik bir role sahiptir. Çünkü, tümör boyutundaki herhangi bir artış, kan akışındaki artışla senkronize olmalıdır bu nedenle kanserin ilerlemesi anjiyogeneze bağlıdır. Ayrıca tümör hücreleri büyümek ve metastaz yapabilmek için yeni kan damarlarının taşıyacağı besin maddelerine ve oksijene ihtiyaç duyarlar. Bu nedenle kanser tedavisinde anjiyogenezin inhibisyonu önemli bir strateji olarak kabul edilmektedir [13].

Literatürde *Salvia* cinsine ait türlerinin anti-anjiyojenik aktivitesi hakkında bilgiler sınırlıdır, ancak farklı araştırmacılar tarafından çalışmalarda *Salvia miltiorrhiza* [84],

*Salvia plebeia* R. Brown [85], *Salvia officinalis* [86] ve *Salvia chinensis*'in [87] anti-anjiyojenik aktivitelerini bildirmişlerdir.

Bu türlerle yapılan umut verici sonuçlarından sonra Ürdün'de yetişen *Salvia fruticosa*, *Salvia dominica*, *Salvia syriaca* ve *Salvia hormium* türlerinin antianjiyojenik aktiviteleri sıçan aortik halka deneyi ile değerlendirilmiştir. İncelenen türler içinde *Salvia fruticosa*'nın hem doğrudan ve hem de dolaylı olarak antianjiyojenik aktivite gösterdiği ve bitkinin kemoterapötik ve/veya kemopreferans potansiyeline sahip güçlü bir aday olabileceği sonucuna varılmıştır [13]. Benzer başka bir çalışmada *Salvia fruticosa* metanolik ekstraktının, prostat kanseri hücrelerinde anjiyojenik sitokin salgılanmasında önemli değişiklikler oluşturarak anjiyogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir [11].

### **Anti-kolinesteraz etkisi**

*Salvia* türlerinin farklı ekstraktları ile -çoğunlukla yaşlı nüfusu etkileyen ilerleyici nörodejeneratif bir rahatsızlık olan- Alzheimer hastalığının tedavisi üzerine kapsamlı birtakım çalışmalar yapılmış ve hastalığın tedavisinde kolinerjik aktivite gösterdikleri belirlenmiştir [88, 89, 90]. *Salvia fruticosa*'daki bazı terpenoidlerin özellikle 1,8 sineol, kafur,  $\alpha$ -pinen bileşenlerinin, hastalığın tedavisinde terapötik bir hedef olan asetilkolinesteraz (AChE) ile bütirikolinesteraz (BChE) enzimlerinin aktivitesini baskıladığı gösterilmiştir.

*Salvia fruticosa* uçucu yağında düşük molekül ağırlıklı bileşenlerin ve yağdaki doğal kombinasyonların insanlarda BChE'nin inhibisyonuna katkısının *in vitro* olarak araştırıldığı bir çalışmada, *Salvia fruticosa* uçucu yağları zamana bağlı olarak BChE inhibisyonu göstermiş olup, bu etkinin uçucu yağ bileşenleri arasında sinerjik etkileşimden kaynaklanabileceği sonucuna varılmıştır, ayrıca düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin AChE'yi kolayca inhibe ettiği tespit edilmiştir [89]. Diğer bir çalışmada araştırmacılar *Salvia fruticosa*, *Teucrium polium* ve *Melissa officinalis* etanol ekstraktlarının *in vivo* antiamnezik aktiviteleri ile *in vitro* antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişler, antiamnezik deneyde en etkili olan bitkinin *Salvia fruticosa* olduğunu, antikolinesteraz analizinde ise asetilkolinesteraza karşı en yüksek inhibisyonu *Teucrium polium* bitkisinin ardından *Salvia fruticosa*'nın gösterdiğini belirtmişlerdir [91].

Antikolinesteraz etkinin araştırıldığı kapsamlı bir çalışmada, 55 Türk *Salvia* taksonunun AChE inhibe edici potansiyelleri değerlendirilmiş ve en aktif ekstraktın 100  $\mu$ g/ml'de %51.08 inhibisyona sahip *Salvia fruticosa*'nın diklorometan ekstraktları olduğu, ardından

*Salvia pomifera* (%36.39) ve *Salvia fruticosa* (%34.27) etil asetat ekstraktlarının olduğu tespit edilmiştir [10]. Araştırmacılar diğer bir çalışmada, doğal olarak yetişen ve kültürü yapılmış *Salvia fruticosa* bitkisinin farklı ekstraktlarının, asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz önleyici aktivitesini araştırmışlardır. Doğal yetişen bitkinin tüm ekstraktları, ekili türün ekstraktlarından daha düşük inhibitör etki gösterdiği belirtilmiştir. En yüksek anti-AChE aktiviteyi, kültürü yapılmış *Salvia fruticosa* türü sergilemiş olup, BChE üzerinde ise orta derecede bir inhibitör etki sergilediği bildirilmiştir [92]. Diğer bir çalışmada *Salvia fruticosa* gallerinin hekzan ekstraktında bulunan oleik asit, palmitoleik asit ve stearik asit sayesinde anti-BChE aktivite sergilediği; bitkinin toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağdaki ana bileşen 1,8 sineol sayesinde de yüksek AChE inhibe edici aktivite sergilediği bildirilmiştir [93]. Deneysel olarak Alzheimer hastalığı indüklenen bir sıçan modelinde, *Salvia fruticosa* ve *Piper nigrum* bitki ekstraktları ile tedavinin oksidatif stresi önemli ölçüde azalttığı ve bu hastalığın nörodejenerasyon karakteristiğini iyileştirdiği saptanmıştır. Alzheimer hastalığından korunmada iki bitki ekstraktının gücü kıyaslandığında ise, 750 mg.kg b.wt. dozunda *Salvia fruticosa* ile tedavinin, hem biyokimyasal hem de histopatolojik bulgularla *Piper nigrum*'ndan daha güçlü olduğu belirtilmiştir [94].

Alzheimer hastalığı progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. Uçucu yağ bileşenleri, lipofilik yapıları ve küçük moleküler boyutları nedeniyle kan-beyin bariyerini geçebilir [89]. Yapılan çalışmalar, *Salvia fruticosa* uçucu yağ ekstraktının, Alzheimer hastalığına bağlı AChE ve BChE enzimlerini bloke ederek, beyindeki bir nörotransmitter olan asetilkolinin parçalanmasını engellediğini göstermektedir [71]. Ancak Alzheimer hastalığında nörodejeneratif süreci yavaşlatabilecek, AChE ve BChE inhibitörleri ile kombinasyon halinde daha etkili bir şekilde çalışabilecek farklı ajanların belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır [88, 89].

#### **Anti-hiperglisemik etki**

Farklı deneysel çalışmalar *Salvia fruticosa*'nın glikoz homeostazının terapötik düzenlenmesinde önemini belirtmiştir. Deneysel bir çalışmada, *Salvia fruticosa* ekstraktının alloxan-hiperglisemik tavşanlarda glikozun intestinal emilimini azaltarak, plazma insülin seviyelerini değiştirmeden kandaki glikoz seviyelerini azalttığını böylece hipoglisemiye neden olduğu bildirilmiştir [95]. Benzer bir çalışmada, *Salvia fruticosa* sulu ekstraktlarının sıçanlarda açlık kan şekeri seviyelerini önemli ölçüde iyileştirdiğini

ancak plazma insülin düzeyi ve karaciğerdeki glikojen düzeyi üzerinde ise etkisinin olmadığını ve sadece diyabetik hayvanlarda enterosit fırça kenar membranında sodyum bağımlı glikoz transport proteini 1'i azalttığı belirlenmiştir [15]. Diğer bir çalışmada ise *Salvia fruticosa* metanol ekstraktının, sıçanlarda lipid sindirimi ve emiliminde rol oynayan önemli gastrointestinal enzimleri inhibe edebildiği, bu nedenle adaçayının obezite ile ilişkili hipertrigliseridemiye kontrol etmek için potansiyel bir fitoterapötik/profilaktik strateji olabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca adaçayının, vücut kilo alımını bastırmak için potansiyel olarak kullanılabilceğini gösteren çift hipotrigliseridemik ve antilipolitik özelliklere sahip olduğu belirtilmiştir [96]. Bu çalışmalara ek olarak, *Salvia fruticosa* yapraklarının metanol ekstresinin, streptozotosin/nikotinamid ile oluşturulan diyabetik sıçan modelinde hiperglisemi düzeylerini düşürdüğü, glikoz toleransını arttırdığı ve diyabetik sıçanlarda hiperinsülinemi önlediği bildirilmiştir [97].

#### **Antifertilite etkisi**

Literatürde *Salvia fruticosa* bitkisinin üremeye ve cinsel davranışlara etkisini değerlendiren çalışma sayısı oldukça sınırlıdır.

Deneysel bir çalışmada, *Salvia fruticosa* bitkisinin sulu ve etanolik ekstraktlarının antiimplantasyon, antifertilite ve üreme toksisite potansiyellerini erkek ve dişi sıçanlarda araştırılmıştır. *Salvia fruticosa*'nın sulu (800 mg/kg) veya etanolik ekstraktlarının (400 mg/kg) birbirini takip eden 30 gün boyunca yetişkin dişi fareler tarafından yutulmasının hamilelik oluşumu üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı, ancak implantasyonların ve yaşayabilir fetusların sayısını azalttığı ve gebe sıçanlarda nefes alma sıklığını artırdığı saptanmıştır. Yetişkin erkek sıçanlar tarafından yine art arda 30 gün boyunca *Salvia fruticosa*'nın sulu ekstraktının (800 mg/kg) veya etanolik ekstraktın (400 mg/kg) yutulması ise bu erkekler tarafından döllenmiş dişi sıçanların sayısı üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığı ancak, implantasyonların ve canlı fetüslerin sayısını azalttığı belirlenmiştir. Sonuç olarak, *Salvia fruticosa*'nın yutulmasının erkek ve dişi sıçanlarda doğurganlık üzerinde toksik etkiler oluşturduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca çalışmada, erkek ve dişi sıçan yavrularının *Salvia fruticosa*'nın 400 mg/kg etanolik ekstraktının yutulması prenatal maruziyetinin testiküler iniş ve vajinal açılma zamanlaması ile ölçülen cinsel olgunlaşma (ergenlik) parametreleri üzerinde hiçbir etkisi olmadığı bildirilmiştir [98]. Başka bir çalışmada ise *Salvia fruticosa* bitkisi toz halde, 30 gün boyunca günlük



800 mg kg<sup>-1</sup> vücut ağırlığı dozunda cinsel olarak aktif erkek sıçanlara (Sprague-dawley sıçanları) oral olarak uygulanmış ve çiftleşme etkinlikleri üzerine etkileri değerlendirilmiştir. *Salvia fruticosa* verilen erkek sıçanlarda testosteron serum seviyesindeki önemli azalmaya bağlı olarak cinsel isteksizlik ve performans kaybı gözlenmiş bunun da bitkinin yapısında bulunan bileşen veya bileşenlerden kaynaklanabileceği belirtilmiştir [99].

### **Diğer etkiler**

*Salvia fruticosa* ekstraktı ile kediler üzerinde yapılan bir çalışmada, ekstraktın kedilerdeki kan basıncını düşürdüğü, asetilkolin, histamin, serotonin ve BaCl<sub>2</sub> tarafından indüklenen düz kas kasılmalarını inhibe ederek hipotansif ve spazmolitik etkiler oluşturduğu bildirilmiş, ayrıca bitkinin içerdiği bileşiklerin heksobarbital uykuyu uzattığı tespit edilmiştir [100].

*Salvia fruticosa* etanolik ekstraktının, sıçanlardan izole edilmiş torasik aort halkaları üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, ekstraktın doza bağlı bir şekilde nitrik oksit üretimini ve gevşemiş endotelyum sağlam halkaları arttırdığı; endotel bağımlı vazorelaksasyonu indüklediği tespit edilmiştir. Bitkinin kardiyovasküler komplikasyonların yükünü azaltmak için antihipertansif bir ajan olarak işlev görebileceği bildirilmiştir [101].

### **Toksik etkileri**

*Salvia fruticosa* bitkisinin terapötik etkinliği ile ilgili çok sayıda araştırma projesi olmasına rağmen, toksisitesi ile ilgili deneysel çalışmalar nadirdir. Adaçayı bitkisinin şifa verici özelliklerinin yanı sıra, yanlış veya aşırı kullanımı, uçucu yağının toksisitesinden dolayı çeşitli komplikasyonlara neden olabilmektedir [102,103]. Deneysel bir çalışmada tıbbi adaçayı (*Salvia officinalis*) uçucu yağının, sıçanlarda zehirlenmenin subklinik olduğu doz sınırınının 0.3 g/kg olduğu tespit edilmiş, 3,2 g/kg yağın üzerinde kasılmaların ortaya çıktığı ve ölümcül olduğu belirtilmiştir [102]. Aynı araştırmacının bir başka deneysel çalışmasında *Salvia officinalis*'in bu defa insanlarda zehirlenmeye neden olduğunu ve bu toksisitelerin, *Salvia fruticosa*'da da bulunan ve konvülsan özellikleri iyi bilinen, thujon ve kafur bileşenlerinden kaynaklandığı belirtilmiştir [103]. Ayrıca adaçayı yağının diğer toksik etkileri arasında epileptik reaksiyonlar, denge kaybı ve taşikardi bildirilmiştir [71, 104].

Toksik etkileri ile ilgili diğerk bir çalışmada, *Salvia fruticosa*'nın yağ kompozisyonundaki mevsimsel değişiklikleri toksisite ile ilişkilendirmek amacıyla yılın farklı zamanlarında toplanan bitkilerden elde edilen adaçayı yağının *in vivo* akut toksisitesi araştırılmıştır. Bu bitkinin yapraklarından elde edilen yağ ekstraktının bileşimi Ağustos (yaz), Ekim (sonbahar), Ocak (kış) ve Nisan (bahar) aylarında belirlemişler ve yağın bileşiminde önemli mevsimsel değişiklikler bulunduğunu rapor etmişlerdir. Her fraksiyonun toksisitesi, farelere intraperitoneal enjeksiyonun ardından araştırılmış buna göre kış mevsiminde (Ocak) toplanan bitkilerden ekstrakte edilen uçucu yağ, daha yüksek kafur, kamfen,  $\alpha$  ve  $\beta$ -thujon içerdiğini dolayısıyla kış ekstraktının en toksik olduğu (LD50: 839 mg/kg vct ağrılığı) ve farelerde güçlü konvlsan özellikler sergilediğini bildirmişlerdir. Bahar ekstraktının ise en az toksik (LD50: 1200 mg/kg vct ağrılığı) olduğunu ve daha düşük seviyelerde kafur, kamfen,  $\alpha$  ve  $\beta$ -thujon içerdiği bildirilmiştir. Araştırmacılar çalışmanın sonunda yağların bileşenleri ve toksisiteleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu sonucuna varmışlardır. Ayrıca dört yağ ekstraktının her birinin enjeksiyonundan sonra farelerde doza bağlı farmakotoksik semptomlar kaydedilmiştir. Ölümden önce hayvanlarda, hareket koordinasyonunda bozukluk, kas kasılmaları ve konvülsiyonlar gibi epileptojenik semptomlar izlenmiş ve bunu motor aktivitede azalma takip etmiştir. Postmortem muayenede yüksek vaskülarize cilt ve periton tabakaları, kalpte koyu kan pıhtıları ve bağırsak iltihabı saptanmıştır [105]. Sulu ekstraktının toksik etkisi ile ilgili olarak, Yunanistan'ın ve Girit'in farklı yerlerinden alınan *Salvia fruticosa*'nın kolesterol metabolizmasında ve kalp hastalıklarında önemli rol oynayan Cr, Cu, Zn ve Mn başta olmak üzere toplam 18 element (V, Co, Se, Sr, Sn, Sb, Ba, Bi, Pb, Cd, As, Ni, Fe, Mg) içerdiği ancak otoyola daha yakın olan popülasyonlarda *Salvia fruticosa* ieklerinin ve yapraklarının, infüzyonda dahi mevcut olan düşük konsantrasyonlarda bazı toksik ağır metaller (Pb ve Cd) içerdiği bildirilmiştir [60].

*Salvia fruticosa* toksisitesine ilişkin olarak, gaz giderici olarak topikal kullanımı önerilen bu bitki yağının çocuklarda oral ve yüksek dozda kullanımına bağlı gelişen ani solunum sıkıntısı ve kimyasal pnömonili bir olgu ile aynı şekilde yanlış kullanımına bağlı infantil kolik bebeklerde zehirlenme vakaları bildirilmiştir. Bitki yağının oral kullanımı sonucu ciddi sistemik yan etkiler gelişebildiği için topikal kullanımında da dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir [106, 107].

## Sonuç ve Öneriler

Son yıllarda biyoteknolojinin gelişmesi ile beraber yapılan çalışmalar, tıbbi ve aromatik bitkilerin içerdiği sekonder metabolitlerin öneminin anlaşılmasında etkili olmuştur. Kullanımı insanlık tarihi kadar eski olan tıbbi ve aromatik bitkiler, içerdikleri biyoaktif maddeler sayesinde günümüzde hastalıkların önlenmesi, tedavisi ve yeni ilaçları keşfetmek için kullanılmaya devam etmektedir. Ancak bu bitkilerin biyoaktiviteleri, içsel ve dışsal parametrelerden etkilenen spesifik bileşenlerin varlığına ve oranına bağlı olduğundan, bitki materyalinin standardizasyonu gereklidir. Modern biyoteknolojik yöntemler istenilen nitelikte bitkinin standardize edilmesini mümkün kılmaktadır. Verimli bitkilerin genotip kombinasyonu ile kültüre alma işlemi, sürekli yüksek kalitede ve istenilen özelliklere uygun tıbbi ve aromatik bitki materyalinin elde edilmesine katkıda bulunabilir. Anadolu'nun geleneksel halk hekimliğinde kullanımı yaygın olan bitkilerden biri de *Salvia fruticosa*'dır. Farmakognozik prosedürlere göre bir bitkinin ilaç olarak kullanılması için, içeriğindeki etken maddeleri, bu etken maddelerin oranını, etki mekanizmalarını, olası yan etkilerini, başka ilaçlarla etkileşimlerini bilmek gerekir. *Salvia fruticosa* sekonder metabolitlerinin çok çeşitli ve yararlı biyoaktiviteleri farklı çalışmalarla gösterilmiştir bu nedenle bitki nutrasötik bir kokteyl olarak değerlendirilebilir. Ayrıca bitkiden elde edilecek bazı biyoaktif fitokimyasallar, birçok hastalığın tedavisine yardımcı olabilecek potansiyel hammadde kaynağı olarak düşünülebilir. Ancak bitkinin potansiyel toksik etkileri göz ardı edilmemeli, kontrollü ve doğru kullanımı sağlanmalıdır. *Salvia fruticosa* bileşenlerinin biyoaktiviteleri ile farmakolojik özelliklerinin doğrulanması ve irrasyonel kullanımda oluşabilecek ciddi yan etkiler ve komplikasyonların belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Tundis, R., et al., Assessment of antioxidant, antitumor and pro-apoptotic effects of *Salvia fruticosa* Mill. subsp. *thomasi* (Lacaita) Brullo, Guglielmo, Pavone & Terrasi (Lamiaceae). *Food and Chemical Toxicology*, 2017. 106: p. 155-164.
2. Essawi, T. and M. Srour, Screening of some Palestinian medicinal plants for antibacterial activity. *Journal of ethnopharmacology*, 2000. 70(3): p. 343-349.
3. Boukhary, R., et al., Anti-inflammatory and antioxidant activities of *Salvia fruticosa*: An HPLC determination of phenolic contents. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016. 2016.
4. Lu, Y. and L.Y. Foo, Polyphenolics of *Salvia*—a review. *Phytochemistry*, 2002. 59(2): p. 117-140.
5. Topçu, G., Bioactive triterpenoids from *Salvia* species. *Journal of natural products*, 2006. 69(3):

- p. 482-487.
6. Gürdal, B. and Ş. Kültür, An ethnobotanical study of medicinal plants in Marmaris (Muğla, Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 2013. 146(1): p. 113-126.
  7. WCSP, World checklist of selected plant families. Facilitated by the Royal Botanic Gardens, Kew, 2014.
  8. Gali-Muhtasib, H., Anticancer and medicinal properties of essential oil and extracts of East Mediterranean sage (*Salvia triloba*). *Advances in Phytomedicine*, 2006. 2: p. 169-180.
  9. Dincer, C., et al., A comparative study on phenolic composition, antioxidant activity and essential oil content of wild and cultivated sage (*Salvia fruticosa* Miller) as influenced by storage. *Industrial Crops and Products*, 2012. 39: p. 170-176.
  10. Şenol, F.S., et al., Survey of 55 Turkish *Salvia* taxa for their acetylcholinesterase inhibitory and antioxidant activities. *Food Chemistry*, 2010. 120(1): p. 34-43.
  11. Atmaca, H. and E. Bozkurt, Apoptotic and anti-angiogenic effects of *Salvia triloba* extract in prostate cancer cell lines. *Tumor Biology*, 2016. 37(3): p. 3639-3646.
  12. Delamare, A.P.L., et al., Antibacterial activity of the essential oils of *Salvia officinalis* L. and *Salvia triloba* L. cultivated in South Brazil. *Food chemistry*, 2007. 100(2): p. 603-608.
  13. Zihlif, M., et al., The antiangiogenic activities of ethanolic crude extracts of four *Salvia* species. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2013. 13(1): p. 358.
  14. Exarchou, V., et al., HPLC-SPE-NMR characterization of major metabolites in *Salvia fruticosa* Mill. Extract with antifungal potential: Relevance of carnosic acid, carnosol, and hispidulin. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2015. 63(2): p. 457-463.
  15. Azevedo, M.F., et al., Rosmarinic acid, major phenolic constituent of Greek sage herbal tea, modulates rat intestinal SGLT1 levels with effects on blood glucose. *Molecular nutrition & food research*, 2011. 55(S1): p. S15-S25.
  16. Xavier, C.P., et al., *Salvia fruticosa*, *Salvia officinalis*, and rosmarinic acid induce apoptosis and inhibit proliferation of human colorectal cell lines: the role in MAPK/ERK pathway. *Nutrition and cancer*, 2009. 61(4): p. 564-571.
  17. TUBIVES, Turkish Plants Data Service. 2004. Available from: <http://www.tubives.com/> [Erişim Tarihi: 29.04.2020].
  18. Bayram, E. and Ç. Sönmez, Adaçayı Yetiştiriciliği. EÜ Tar. Uyg. ve Araş. Merkezi Yayın Bülteni, 2006(48).
  19. Papageorgiou, V., et al., Variation of the chemical profile and antioxidant behavior of *Rosmarinus officinalis* L. and *Salvia fruticosa* Miller grown in Greece. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2008. 56(16): p. 7254-7264.
  20. Ceylan A., Ege University Agriculture Faculty Press, Izmir, Turkey, p. 225 (1997).
  21. TUIK, Dış Ticaret İstatistikleri.2020. Available from: <https://biruni.tuik.gov.tr/disticaretapp/disticaret.zul?param1=25&param2=0&sitcrev=0&isicrev=0&sayac=5802/> [Erişim Tarihi: 17.08.2020].
  22. Putievsky, E., U. Ravid, and N. Dudai, The essential oil and yield components from various plant parts of *Salvia fruticosa*. *Journal of natural products*, 1986. 49(6): p. 1015-1017.
  23. Altay, A., et al., Anatolian sage *Salvia fruticosa* inhibits cytosolic glutathione-s-transferase activity and colon cancer cell proliferation. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 2019. 13(2): p. 1390-1399.
  24. Bayram, E., A. Ceylan, and H. Geren, Anadolu adaçayı (*Salvia fruticosa* Mill.) ıslahında geliştirilen klonların agronomik ve kalite özellikleri üzerinde araştırma. *Türkiye*, 1999. 3: p. 212-217.
  25. Zgheib, R., et al., Investigation of essential oil chemical polymorphism of *Salvia fruticosa* naturally growing in Lebanon. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 2019. 22(2): p. 408-430.
  26. Karioti, A., et al., Effect of nitrogen concentration of the nutrient solution on the volatile constituents of leaves of *Salvia fruticosa* Mill. in solution culture. *Journal of agricultural and food*

- chemistry, 2003. 51(22): p. 6505-6508.
27. Sarrou, E., S. Martens, and P. Chatzopoulou, Metabolite profiling and antioxidative activity of Sage (*Salvia fruticosa* Mill.) under the influence of genotype and harvesting period. *Industrial Crops and Products*, 2016. 94: p. 240-250.
  28. Bellomaria, B., et al., Contribution to the study of the essential oils from three species of *Salvia* growing wild in the eastern Mediterranean region. *Journal of Essential Oil Research*, 1992. 4(6): p. 60.
  29. El-Wahab, A., et al., Effect of different planting locations in Egypt on *Salvia fruticosa* mill. *Plants. Egyptian Journal of Desert Research*, 2015. 65(2): p. 291-307.
  30. Altındal, D., Determination of genetic diversity of natural sage populations in Muğla region of Turkey. *International Journal of Environmental Science and Technology*, 2019. 16(9): p. 5219-5226.
  31. Karousou, R., D. Vokou, and S. Kokkini, Variation of *Salvia fruticosa* essential oils on the island of Crete (Greece). *Botanica acta*, 1998. 111(3): p. 250-254.
  32. Skoula, M., J.E. Abbes, and C.B. Johnson, Genetic variation of volatiles and rosmarinic acid in populations of *Salvia fruticosa* mill growing in Crete. *Biochemical systematics and ecology*, 2000. 28(6): p. 551-561.
  33. Pitarokili, D., et al., Volatile metabolites from *Salvia fruticosa* as antifungal agents in soilborne pathogens. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2003. 51(11): p. 3294-3301.
  34. Kaplan, M., et al. The effects of different organic manure applications on the dry weight and the essential oil quantity of sage (*Salvia fruticosa* Mill.). in *I International Medicinal and Aromatic Plants Conference on Culinary Herbs* 826. 2007.
  35. Kocabas, I., et al., Effects of different organic manure applications on the essential oil components of Turkish sage (*Salvia fruticosa* Mill.). *Asian Journal of chemistry*, 2010. 22(2): p. 1599.
  36. Uritu, C.M., et al., Medicinal plants of the family Lamiaceae in pain therapy: A review. *Pain Research and Management*, 2018. 2018.
  37. Alzoreky, N. and K. Nakahara, Antibacterial activity of extracts from some edible plants commonly consumed in Asia. *International journal of food microbiology*, 2003. 80(3): p. 223-230.
  38. Sivropoulou, A., et al., Antimicrobial, cytotoxic, and antiviral activities of *Salvia fruticosa* essential oil. *Journal of Agricultural and food Chemistry*, 1997. 45(8): p. 3197-3201.
  39. Aşkun, T., et al., Characterization of essential oils of some *Salvia* species and their antimycobacterial activities. *Turkish Journal of Biology*, 2010. 34(1): p. 89-95.
  40. Duletić-Laušević, S., et al., Composition and biological activities of Libyan *Salvia fruticosa* Mill. and *S. lanigera* Poir. extracts. *South African Journal of Botany*, 2018. 117: p. 101-109.
  41. Giweli, A., et al., Antimicrobial and antioxidant activities of essential oils of *Satureja thymbra* growing wild in Libya. *Molecules*, 2012. 17(5): p. 4836-4850.
  42. Karadağ, A.E., et al., Antibacterial evaluation of *Elettaria cardamomum* (L.) Maton, *Lavandula angustifolia* Mill. and *Salvia fruticosa* Mill. essential oil combinations in mouthwash preparations. *Natural Volatiles&Essential Oils*, 2020. 7(1): p. 9-17.
  43. Soković, M. and L.J. Van Griensven, Antimicrobial activity of essential oils and their components against the three major pathogens of the cultivated button mushroom, *Agaricus bisporus*. *European Journal of plant pathology*, 2006. 116(3): p. 211-224.
  44. Ağırman, B., M.N. Akalın, and H. Erten, Meyve ve sebzelerde hasat sonrası fungal hastalıkların antagonistik mayalar ile biyokontrolü. *Gıda*, 2019. 44(1): p. 31-49.
  45. Dwivedi, S.K. and N. Dubey, Potential use of the essential oil of *Trachyspermum ammi* against seed-borne fungi of Guar (*Cyamopsis tetragonoloba* L.(Taub.) *Mycopathologia*, 1993. 121(2): p. 101-104.
  46. Mishra, A. and N. Dubey, Evaluation of some essential oils for their toxicity against fungi causing deterioration of stored food commodities. *Applied and environmental microbiology*, 1994. 60(4): p. 1101-1105.

47. Kadoglidou, K., et al., Inhibitory and stimulatory effects of essential oils and individual monoterpenoids on growth and sporulation of four soil-borne fungal isolates of *Aspergillus terreus*, *Fusarium oxysporum*, *Penicillium expansum*, and *Verticillium dahliae*. *European journal of plant pathology*, 2011. 130(3): p. 297-309.
48. Abou-Jawdah, Y., H. Sobh, and A. Salameh, Antimycotic activities of selected plant flora, growing wild in Lebanon, against phytopathogenic fungi. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2002. 50(11): p. 3208-3213.
49. Shimoni, M., et al., Antifungal activity of volatile fractions of essential oils from four aromatic wild plants in Israel. *Journal of chemical ecology*, 1993. 19(6): p. 1129-1133.
50. Adam, K., et al., Antifungal activities of *Origanum vulgare* subsp. *hirtum*, *Mentha spicata*, *Lavandula angustifolia*, and *Salvia fruticosa* essential oils against human pathogenic fungi. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1998. 46(5): p. 1739-1745.
51. Ali-Shtayeh, M. and S.I. Abu Ghdeib, Antifungal activity of plant extracts against dermatophytes. *mycoses*, 1999. 42(11-12): p. 665-672.
52. Urek, R.O., et al., Comparison of antioxidant capacities of the leaves and flowers of *Salvia fruticosa* grown in Turkey. *Asian Journal of Chemistry*, 2008. 20(3): p. 2091.
53. Valko, M., et al., Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 2006. 160(1): p. 1-40.
54. Hani, S.B. and M. Bayachou, *Salvia fruticosa* reduces intrinsic cellular and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced DNA oxidation in HEK 293 cells; assessment using flow cytometry. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2014. 4(5): p. 399-403.
55. Garg, D., et al., In-vitro antioxidant activity and phytochemical analysis in extracts of *Hibiscus rosa-sinensis* stem and leaves. *Free Radicals and Antioxidants*, 2012. 2(3): p. 41-46.
56. Rice-Evans, C., N. Miller, and G. Paganga, Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends in plant science*, 1997. 2(4): p. 152-159.
57. Özyürek, M., Reaktif Oksijen Türleri Süpürücü Antioksidan Aktivitenin Ölçümünde Modifiye CUPRAC Yöntemlerinin Geliştirilmesi. İstanbul Üniversitesi, Doktora tezi, İstanbul, 2008.
58. Pizzale, L., et al., Antioxidant activity of sage (*Salvia officinalis* and *S. fruticosa*) and oregano (*Origanum onites* and *O. onites*) extracts related to their phenolic compound content. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2002. 82(14): p. 1645-1651.
59. Bozan, B., et al., Antioxidant and free radical scavenging activities of eight *Salvia* species. *Chemistry of Natural Compounds*, 2002. 38(2): p. 198-200.
60. Pasiadis, I.N., et al., Elemental content and total antioxidant activity of *Salvia fruticosa*. *Food analytical methods*, 2010. 3(3): p. 195-204.
61. Giweli, A.A., et al., The chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of the essential oil of *Salvia fruticosa* growing wild in Libya. *Archives of Biological Sciences*, 2013. 65(1): p. 321-329.
62. Durling, N.E., et al., Extraction of phenolics and essential oil from dried sage (*Salvia officinalis*) using ethanol–water mixtures. *Food chemistry*, 2007. 101(4): p. 1417-1424.
63. Hoeijmakers, J.H., DNA damage, aging, and cancer. *New England Journal of Medicine*, 2009. 361(15): p. 1475-1485.
64. Wild, C., E. Weiderpass, and B. Stewart, World cancer report: cancer research for cancer prevention. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020.
65. Yıllığı, S.İ., TC Sağlık Bakanlığı. Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü. Ankara, 2017.
66. Gali-Muhtasib, H. and N. Bakkar, Modulating cell cycle: current applications and prospects for future drug development. *Current cancer drug targets*, 2002. 2(4): p. 309-336.
67. Abu-Dahab, R., et al., Mechanistic studies of antiproliferative effects of *Salvia triloba* and *Salvia dominica* (Lamiaceae) on breast cancer cell lines (MCF7 and T47D). *Zeitschrift für Naturforschung C*, 2014. 69(11-12): p. 443-451.
68. Shih, H., G.V. Pickwell, and L.C. Quattrochi, Differential effects of flavonoid compounds on

- tumor promoter-induced activation of the human CYP1A2 enhancer. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2000. 373(1): p. 287-294.
69. Altay, A. and F. Bozoğlu, *Salvia fruticosa* modulates mRNA expressions and activity levels of xenobiotic metabolizing CYP1A2, CYP2E1, NQO1, GPx, and GST enzymes in human colorectal adenocarcinoma HT-29 cells. *Nutrition and cancer*, 2017. 69(6): p. 892-903.
  70. Akaberi, M., S. Mehri, and M. Iranshahi, Multiple pro-apoptotic targets of abietane diterpenoids from *Salvia* species. *Fitoterapia*, 2015. 100: p. 118-132.
  71. Gali-Muhtasib, H. and N. Affara, Chemopreventive effects of sage oil on skin papillomas in mice. *Phytomedicine*, 2000. 7(2): p. 129-136.
  72. Kaileh, M., et al., Screening of indigenous Palestinian medicinal plants for potential anti-inflammatory and cytotoxic activity. *Journal of ethnopharmacology*, 2007. 113(3): p. 510-516.
  73. Badisa, R., et al., Cytotoxic Activities of *Salvia* of the Labiatae Family. *Pharmaceutical biology*, 2005. 42(8): p. 640-645.
  74. Agarwal, R., Cell signaling and regulators of cell cycle as molecular targets for prostate cancer prevention by dietary agents. *Biochemical pharmacology*, 2000. 60(8): p. 1051-1059.
  75. Kan, S.F., et al., Anti-proliferative effects of evodiamine on human prostate cancer cell lines DU145 and PC3. *Journal of cellular biochemistry*, 2007. 101(1): p. 44-56.
  76. Ramos, A.A., et al., Polyphenolic compounds from *Salvia* species protect cellular DNA from oxidation and stimulate DNA repair in cultured human cells. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2010. 58(12): p. 7465-7471.
  77. Al-Kalaldeh, J.Z., R. Abu-Dahab, and F.U. Afifi, Volatile oil composition and antiproliferative activity of *Laurus nobilis*, *Origanum syriacum*, *Origanum vulgare*, and *Salvia triloba* against human breast adenocarcinoma cells. *Nutrition Research*, 2010. 30(4): p. 271-278.
  78. Abu-Dahab, R., et al., Comparison of the antiproliferative activity of crude ethanol extracts of nine *salvia* species grown in Jordan against breast cancer cell line models. *Pharmacognosy magazine*, 2012. 8(32): p. 319.
  79. Sevindik, N. and E. Rencuzogullari, The genotoxic and antigenotoxic effects of *Salvia fruticosa* leaf extract in human blood lymphocytes. *Drug and chemical toxicology*, 2014. 37(3): p. 295-302.
  80. Fraihat, A., et al., Inhibitory effects of methanol extracts of selected plants on the proliferation of two human melanoma cell lines. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2018. 17(6): p. 1081-1086.
  81. Koutsoulas, A., et al., Characterization of phenolic compounds and antiproliferative effects of *Salvia pomifera* and *Salvia fruticosa* extracts. *Molecules*, 2019. 24(16): p. 2921.
  82. Eltawaty, S.I., et al., Anticancer effects of methanol extract of Libyan *Salvia fruticosa* Mill. on MCF7, T47D and (MDA-MB-468) breast cells lines. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, 7(2): p. 165-169.
  83. Folkman, S. and R.S. Lazarus, *Stress, appraisal, and coping*. 1984: New York: Springer Publishing Company.
  84. Hur, J.M., et al., Cryptotanshinone but not tanshinone IIA inhibits angiogenesis in vitro. *Experimental & molecular medicine*, 2005. 37(2): p. 133-137.
  85. Jung, H.-J., et al., Anti-inflammatory, anti-angiogenic and anti-nociceptive activities of an ethanol extract of *Salvia plebeia* R. Brown. *Journal of ethnopharmacology*, 2009. 126(2): p. 355-360.
  86. Keshavarz, M., et al., In vitro and ex vivo antiangiogenic activity of *Salvia officinalis*. *Phytotherapy Research*, 2010. 24(10): p. 1526-1531.
  87. Liu, F., et al., Effect of *Salvia chinensis* extraction on angiogenesis of tumor. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo zhongyao zazhi= China journal of Chinese materia medica*, 2012. 37(9): p. 1285-1288.
  88. Perry, N.S., et al., In-vitro inhibition of human erythrocyte acetylcholinesterase by *Salvia lavandulaefolia* essential oil and constituent terpenes. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 2000. 52(7): p. 895-902.

89. Savelev, S.U., E.J. Okello, and E.K. Perry, Butyryl-and acetyl-cholinesterase inhibitory activities in essential oils of *Salvia* species and their constituents. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 2004. 18(4): p. 315-324.
90. Orhan, I.E., et al., Assessment of anticholinesterase and antioxidant properties of selected sage (*Salvia*) species with their total phenol and flavonoid contents. *Industrial Crops and Products*, 2013. 41: p. 21-30.
91. Orhan, I. and M. Aslan, Appraisal of scopolamine-induced anti-amnesic effect in mice and in vitro antiacetylcholinesterase and antioxidant activities of some traditionally used Lamiaceae plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 2009. 122(2): p. 327-332.
92. Şenol, F.S., et al., Evaluation of cholinesterase inhibitory and antioxidant activities of wild and cultivated samples of sage (*Salvia fruticosa*) by activity-guided fractionation. *Journal of medicinal food*, 2011. 14(11): p. 1476-1483.
93. Topçu, G., et al., Terpenoids, essential oil composition, fatty acid profile, and biological activities of Anatolian *Salvia fruticosa* Mill. *Turkish Journal of Chemistry*, 2013. 37(4): p. 619-632.
94. Mahdy, K., et al., Effect of some medicinal plant extracts on the oxidative stress status in Alzheimer's disease induced in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012. 16(3): p. 31-42.
95. Perfumi, M., N. Arnold, and R. Tacconi, Hypoglycemic activity of *Salvia fruticosa* Mill. from Cyprus. *Journal of ethnopharmacology*, 1991. 34(2-3): p. 135-140.
96. Arabiyat, S., et al., Antilipolytic and hypotriglyceridemic effects of dietary *Salvia triloba* Lf (Lamiaceae) in experimental rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2016. 15(4): p. 723-728.
97. Cam, M.E., et al., Antidiabetic effects of *Salvia triloba* and *Thymus praecox* subsp. *skorpilii* var. *skorpilii* in a rat model of streptozotocin/nicotinamide-induced diabetes. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 2017. 21(4): p. 818-827.
98. Elbetieha, A., et al., Reproductive toxicity potentials of *Salvia fruticosa* (Labiatae) in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 1998. 61(1): p. 67-74.
99. Daradka, H.M., The effect of *Salvia fruticosa* ingestion on male rat sexual behavior. *Res J Biol Sci*, 2009. 4(12): p. 1288-91.
100. Todorov, S., et al., Experimental pharmacological study of three species from genus *Salvia*. *Acta physiologica et pharmacologica Bulgarica*, 1984. 10(2): p. 13-20.
101. Anwar, M.A., et al., *Salvia fruticosa* induces vasorelaxation in rat isolated thoracic aorta: role of the PI3K/Akt/eNOS/NO/cGMP signaling pathway. *Scientific reports*, 2017. 7(1): p. 1-14.
102. Millet, Y., et al., Toxicity of some essential plant oils. Clinical and experimental study. *Clinical toxicology*, 1981. 18(12): p. 1485-1498.
103. Millet, Y., et al., Experimental study of the toxic convulsant properties of commercial preparations of essences of sage and hyssop (author's transl). *Revue d'electroencephalographie et de neurophysiologie clinique*, 1979. 9(1): p. 12-18.
104. Elisabetsky, E., J. Marschner, and D.O. Souza, Effects of linalool on glutamatergic system in the rat cerebral cortex. *Neurochemical research*, 1995. 20(4): p. 461-465.
105. Farhat, G., N. Affara, and H. Gali-Muhtasib, Seasonal changes in the composition of the essential oil extract of East Mediterranean sage (*Salvia libanotica*) and its toxicity in mice. *Toxicon*, 2001. 39(10): p. 1601-1605.
106. Harmancı, K., et al., Elma yağının yanlış kullanımına bağlı gelişen kimyasal pnömoni bir olgu. *Asthma Allergy Immunol*, 2011. 9: p. 101-104.
107. Gündüz, S., et al., Acı elma yağının yanlış kullanımına bağlı dört zehirlenme vakası. *Dicle Tıp Dergisi*, 2016. 43(2): p. 364-366.