

Original article

***SALVIA ALBIMACULATA* Hedge & Hub'IN ANTİNOSİSEPTİF
ETKİLERİ**

ANTINOCICEPTIVE EFFECTS OF *SALVIA ALBIMACULATA* Hedge & Hub.

¹Okan ARIHAN*, ¹Alper B. İSKİT, ²Murat KARTAL, ³Gülderen YILMAZ

¹Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, 06100 Sıhhiye - Ankara,
TÜRKİYE

²Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, 06100 Tandoğan -
Ankara, TÜRKİYE

³Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, 06100 Tandoğan -
Ankara, TÜRKİYE

ÖZET

Salvia cinsinin türleri geleneksel halk ilacı uygulamalarında iyi bilinen tıbbi bitkilerdir. Adaçayı türlerinin toprak üstü kısımlarının antimikrobiyal ve antioksidan etkileri pek çok araştırmayla ortaya konmuştur. Ancak ülkemize endemik bir tür olan *Salvia albimaculata* Hedge & Hub ile ilgili bir aktivite çalışması literatürde yer almamaktadır. Bu araştırma *S. albimaculata*'nın antinosiseptif etkisinin olup olmadığının test edilmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma *S. albimaculata*'nın antinosiseptif etkisine dair ilk farmakolojik araştırmayı teşkil etmektedir.

S. albimaculata'nın sulu, etanolü ve etil asetatlı çözeltileri oda sıcaklığında maserasyonla hazırlandı. Ekstreler farelere 100 ve 200 mg/kg dozlarında verildi. Gastrik gavajla ekstrelerin oral uygulanmasından 30 dakika sonra hotplate ve asetik asit kıvrınma testleri uygulanarak olası antinosiseptif etki incelendi.

Etanolü ekstrenin 100 ve 200 mg/kg dozlarında *S. albimaculata*, asetik asit kıvrınma testinde belirgin antinosiseptif etki gösterdi. Ancak hotplate testinde *S. albimaculata* ekstreleri uygulanan hiç bir dozda arka ayak çekme süresini değiştirmedii.

Bu bulgular ışığında S. albimaculata'nın kimyasal ağrı modelinde farelerde periferik antinosiseptif özellik gösterdiği düşünülebilir. Ancak termal ağrı modelinin bulguları bitkinin santral antinosiseptif aktiviteye sahip olmadığını düşündürmektedir. Bu Salvia türünde biyoaktivite rehberli fraksiyonlama çalışmalarını da içeren devam araştırmalarıyla antinosiseptif etkiden sorumlu ana bileşen/lerin ne oldukları ortaya konulabilir.

Anahtar kelimeler: *Salvia, Adaçayı, Antinosiseptif, Hotplate, Kıvrınma.*

ABSTRACT

Species of genus Salvia (Sage) are well known herbs in traditional medicine. Antimicrobial and antioxidant effects of aerial parts of sage are studied in detail. However, there has been no record for Salvia albimaculata Hedge & Hub. This study was performed to assess any possible antinociceptive effect of S. albimaculata. Since S. albimaculata is an endemic of Turkey this study constitutes the first pharmacological investigation of this species. Aqueous, ethanolic and ethyl acetate extracts of S. albimaculata were prepared at room temperature with maceration. Extracts were given at doses of 100 and 200 mg/kg to mice. Hotplate and acetic acid induced writhing tests were performed to animals after 30 minutes of oral application.

S. albimaculata ethanolic extract in 100 and 200 mg/kg dose showed a significant antinociceptive effect in acetic acid induced writhing test. However, in any of the doses applied, S. albimaculata extract didn't change the hind-leg retraction period in hotplate test.

Therefore it is possible to conclude that S. albimaculata has a perypheral antinociceptive effect on mice evaluated from chemical pain model. However it has no central antinociceptive activity according to thermal pain model. Further research on this species including bioactivity guided fractionation will reveal the main ingredients responsible from this antinociceptive activity.

Key words: *Salvia, Sage, Antinociceptive, Hotplate, Writhing.*

* **Correspondence:** E-mail: okan.arihan@hacettepe.edu.tr

GİRİŞ

Geleneksel halk ilaçları arasında ada çayı adıyla bilinen bitkiler genellikle *Salvia* ve *Sideritis* cinsine ait türlerdir. Oldukça iyi tanınan *Salvia* cinsinin adı da etimolojik açıdan Latince “iyileşmek” anlamına gelen *Salvare*'den gelmektedir. “Adaçayı, dağ çayı ve yayla çayı” gibi isimlerle ülkemizde bilinen türler *Salvia* L. ve *Sideritis* L. cinsleri altında toplanmakta ve çoğu zaman “adaçayı” olarak satın alınan bitkisel ürünleri içermektedir (1). Türkiye’de doğal olarak 96 *Salvia* türü yetişmektedir ve bunların yaklaşık yarısı ülkemiz için endemiktir (2-6).

Ülkemizde adaçayı olarak bilinen bitkilerin dâhilen ve haricen çok sayıda geleneksel kullanımı olduğu tespit edilmiştir. Bunlar arasında sindirim sistemi (iştah açıcı, gaz söktürücü,

mide ağrılarını giderici), solunum sistemi (öksürük kesici, bronşit ve astıma karşı), bağışıklık sistemi (enfeksiyonlara ve soğuk algınlığına karşı, antiseptik, yara iyileştirici) ile ilgili durumlardaki kullanımlar kaydedilmiştir. Bunlar arasında mevcut çalışmayı ilgilendiren ağrı kesici kullanımlar da söz konusudur (1, 4, 7-13).

Salvia türleri ile ilgili araştırmalar bu bitkilerin kimyasal içerikleri üzerine yoğunlaşmakla (14) birlikte antimikrobiyal, antioksidan ve antikolinesteraz gibi biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiştir (15).

Salvia türlerinin antinosisseptif etkileri ile ilgili yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (16-19). *S. divinorum* gibi *Salvia* cinsine ait bazı adaçayı türleri, içeriğindeki aktif molekül Salvinorin A'nın antinosisseptif ve halüsinojenik etkileri nedeniyle güncel bir araştırma konusudur. Salvinorin A'nın bu etkiyi selektif olarak kappa (1)-opioid reseptörler üzerinden gerçekleştirdiği (20) ve kappa-opioid reseptörler için alkaloit yapıda olmayan tek agonist olduğu bulunmuştur (21). Bu nedenlerden ötürü *Salvia* türlerinin antinosisseptif açıdan incelenmesi bu alanda yeni ve değerli moleküllerin bulunmasına imkân verebilir.

Ülkemize endemik bir tür olan *S. albimaculata* ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır (15, 22) ve literatürde bu türle ilgili herhangi bir farmakolojik çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada *S. albimaculata*'nın muhtemel antinosisseptif etkilerinin, santral ve periferik analjezi araştırma metotları ile incelenmesi hedeflenmiştir.

MATERYAL VE YÖNTEM

Bitki materyali

Bitki materyali 12 Haziran 2005 yılında Konya: Balkusan-Ermenek arası 2. km, yol kenarı ve dik yamaçlarda, 1580 m yükseklikte bitki çiçekli halde iken toplandı. Uygun şartlarda kurutulup hazırlanan herbarium örnekleri Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbariumu'nda muhafaza edilmektedir (AEF 23520).

Bitki ekstralarının hazırlanması

S. albimaculata'nın topraküstü kısımları antinosisseptif aktivite değerlendirmesi için toz edildi. Ekstreler 20 g bitki ve 200 ml solvan kullanılarak hazırlandı. Solvan olarak distile su, etanol ve etil asetat kullanıldı ve oda sıcaklığında maserasyonla ayrı ayrı hazırlandı. Ekstraksiyon 2 kez tekrarlandı ve ekstralar birleştirildi. Sulu ekstralar liyofilizasyonla kurutuldu. Diğer ekstralarda ise çözücüler önce vakum altında, sonrasında ise 40°C'de rotavaporda kuruluğa kadar uçuruldu ve elde

edilen ekstrelerle oral kullanım amacıyla karboksümetil selüloz (CMC) içinde süspansiyon oluşturuldu.

Hayvanlar

Deneylerde 2-4 aylık, 25-35 g ağırlığında erkek Swiss- albino fareler kullanıldı. Hayvanlar oda sıcaklığında ($24\pm 2^{\circ}\text{C}$) ve % 55 ± 15 bağıl nemde, 12 saat/12 saat ışık-karanlık siklusunda sabit limitler arasında tutuldu (ışıklar saat 07:00'den itibaren açıldı). Su ve standart fare yemi *ad libitum* olarak verildi. Besin deneyden bir gün önce kesildi ama su, gerek açlık gerekse deney süreci boyunca verilmeye devam edildi. İlaçların her bir dozu için 6 fare kullanıldı. Deney sırasında teste tabi tutulan fareler birbirlerini görebilmelerine ve araştırmacılar tarafından kolay izlenmelerine imkan veren pleksiglas kafesler içinde tutuldu. Deneyler her zaman 12:00 ve 18:00 saatleri arasında gerçekleştirildi. Hayvanlarla ilgili tüm prosedürler hayvan deneyleri ile ilgili ulusal ve uluslararası düzenlemeler dikkate alınarak gerçekleştirildi. Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan 14. 02. 2008 tarihli izinle onay alındı (Karar No: 2008/12-5).

Yöntem

Antinosisepatif etkinin değerlendirilmesinde iki ağrı metodu kullanıldı: Termal ve kimyasal ağrı modelleri.

1) Termal ağrı modeli

Yüzey sıcaklığı 52°C ve entegre kontakt termometresi olan "hotplate" sistemi kullanıldı. Arka ayağı çekme süresi (saniye cinsinden) termal ağrı için referans olarak değerlendirildi. Hayvanların doğal davranışları ile ağrı duyusunun sonucu olarak ayaklarını çekmelerinin karışmaması için sadece arka ayağın çekilmesi, yalanması ya da farenin sıçraması dikkate alındı (23).

2) Kimyasal ağrı modeli

"Writhing" (kıvrınma) testinde abdominal kıvrınmalara (writhing) sebep olmak için % 0,6'lık asetik asit çözeltisi intraperitoneal (i.p.) olarak enjekte edildi (24). Asetik asit enjeksiyonundan sonraki 5. ve 15. dakikalar arasındaki kıvrınma sayıları kaydedildi. Gözlenen kıvrınma sayılarının ortalaması alındı ve kontrol ve standart ilaç grubunun kıvrınma sayıları ile karşılaştırılarak antinosisepatif aktivite değerlendirildi. İ.p. enjeksiyonun muhtemel iritasyonu nedeniyle gözlenebilecek ağrıyı değerlendirebilmek için serum fizyolojik de i.p. yoldan verildi ve kıvrınmaya sebep olup olmadığı gözlemlendi.

Toksisite

Deneyler süresince ve sonrasındaki 7 gün boyunca fareler ölüm ya da başka bir komplikasyonun varlığı açısından gözlemlendi. Bunlara ek olarak, muhtemel bir nörotoksisitenin varlığı da dakikada 12 kez dönen rotarod cihazı kullanılarak test edildi.

İstatiksel analiz

Tüm veriler ortalama \pm S.E.M. olarak ifade edildi. Sonuçların değerlendirilmesinde tek yönü Anova testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda kıvranma testinde Dunnet's test, hotplate testinde ise Dunn's test kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

İlaçlar

Deneylerde aşağıdaki numune ve referans maddeler kullanıldı: *Salvia albimaculata* ekstreleri (bitki örneklerinden daha önce açıklanan yöntemlerle elde edilen) 100 ve 200 mg/kg dozlarında, Asetilsalisilik asit (ASA) 100 mg/kg (Sigma), morfin 10 mg/kg (Sigma) ve asetik asit %0.06. Kontrol farelere serum fizyolojik ve standart gruba hotplate testinde morfin, kıvranma testinde ise ASA verildi.

Numunelerin uygulanması

Kıvranma testlerinde metodun etkinliğini göstermek amacıyla ASA, serum fizyolojik içinde çözüldü ve testlerden 30 dakika önce kilogram vücut ağırlıkları başına 10 ml olacak şekilde farelere verildi. Aynı şekilde hotplate testinde metodun etkinliğini göstermek amacıyla morfin, serum fizyolojik içinde çözüldü ve testlerden 10 dakika önce kilogram vücut ağırlıkları başına 10 ml olacak şekilde i.p. yoldan verildi. Kıvranma testinde ise asetik asit aynı hacimde i.p. yoldan uygulandı. Ekstreler farelere 1 günlük açlık sonrasında gastrik gavaj ile verildi ve nosiseptif testler bu işlemden 30 dakika sonra gerçekleştirildi. Kontrol hayvanlara ise test gruplarının aldıkları hacimde çözücü ve serum fizyolojik verildi.

SONUÇLAR

Hotplate testinde *S. albimaculata* ekstrelerinin etkileri

Termal ağrı metodunda fareler hotplate sistemindeki yüzey sıcaklığına arka ayaklarını çekerek, yalayıp ya da sıçrayarak tepki gösterdiler. Kontrol grubunda bu süre yaklaşık 8 saniye olarak gözlemlendi. Ekstreler, standart ilaçlar ve çözücülerin uygulanmasından 30 dakika sonra sonuçlar gözlemlendi ve ekstrelerin veya çözücülerin herhangi bir antinoseptif etkisi gözlenmedi. Ekstreler (7,50 sn - 8,67 sn) ve kontrol (8,17 sn \pm 0,79) gruplarında hotplate testi süresince

herhangi bir fark ya da anlamlı bir eğilim gözlenmedi ($p>0,05$). Morfin arka ayak çekme süresini kontrol grubuna karşı belirgin olarak değiştirdi ($17,83 \pm 1,22$) ($p<0,05$). Gruplar arasında ikili karşılaştırmalarda sadece morfin grubu anlamlı fark gösterdi ($p<0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1. *S. albimaculata* ekstrelerinin farelerde hotplate test sonuçlarına etkisi

Test örneği	(mg/kg)	Kıvrınma sayısı \pm S.E.M.	% inhibisyon
Kontrol		$8,17 \pm 0,79$	
Su ekstresi	200	$7,50 \pm 0,43$	
Etil Asetat ekstresi	200	$7,67 \pm 0,75$	
Etanol ekstresi	200	$8,67 \pm 0,49$	
Morfin	10	$17,83 \pm 1,22$ *	54,18

* $p<0,05$ kontrole karşı anlamlı olarak kabul edildi.

***S. albimaculata* ekstrelerinin kıvrınma testi üzerine etkileri**

Asetik asit enjeksiyonunu takiben abdominal kasılmalarla karakterize edilen kıvrınma süratle başladı. 5 dakikalık bekleme sürecinin ardından 5. ve 15. dakikalar arasındaki kıvrınma sayısı kaydedildi. Kaydedilen kıvrınma sayılarında beklendiği üzere zamanla birlikte azalma gözlemlendi. Deney sonrasında fareler tümüyle normal davranışlarına döndüler. ASA'nın kıvrınma sayısını azaltmada etkili olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Ekstreler bu ağrı modelinde antinösetif etki göstermişlerdir. Ancak bu etki sadece etanol ekstrelerinde (100 ve 200 mg/kg) anlamlılık göstermektedir ($p<0,05$). Kıvrınma sayılarındaki bu azalma doza bağımlıdır ve en yüksek 200 mg/kg'da gözlenmektedir. Etanol 200 mg/kg ekstresi ile ASA grubu arasında anlamlı fark gözlenmemiştir $p>0,05$ (Tablo 2).

Tablo 2. *S. albimaculata* ekstrelerinin farelerde writhing (kıvrınma) test sonuçlarına etkisi

Test örneği	(mg/kg)	Kıvrınma sayısı \pm S.E.M.	% inhibisyon
Kontrol		31,8 \pm 3,13	
Su ekstresi	100	27,2 \pm 1,78	15,14
Su ekstresi	200	26,8 \pm 2,04	15,71
Etil Asetat ekstresi	100	30,1 \pm 2,21	5,75
Etil Asetat ekstresi	200	28,2 \pm 1,94	11,5
Etanol ekstresi	100	24,2 \pm 2,21 *	24,6
Etanol ekstresi	200	19,5 \pm 2,26 *	38,74
ASA	100	16,8 \pm 1,19 *	47,13

* $p < 0,05$ kontrole karşı anlamlı olarak kabul edildi.

***S. albimaculata*'nın toksisitesi**

S. albimaculata'nın muhtemel toksisitesi değerlendirildiğinde ekstre verilen farelerde 7 gün boyunca herhangi bir komplikasyon veya belirti gözlenmedi. Fareler rotarod cihazında 1 dakikadan fazla kalabildiler. Farelerin duruş ve davranışlarında kontrole göre bir farklılık tespit edilmedi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada *S. albimaculata*'nın muhtemel antinosiseptif etkileri termal ve kimyasal ağrı metotları ile test edildi. Eldeki veriler değerlendirildiğinde *S. albimaculata*'nın kıvrınma testinde doza bağımlı antinosiseptif etkinlik gösterdiği gözlenmiştir. Söz konusu etkinin bitkinin etanol ekstresinde olduğu ve 100 - 200 mg/kg'da etkinin gözlendiği tespit edildi. Benzer bir etki *S. africana-lutea*'nın sulu ekstresinde 200-400 mg/kg dozlarında tespit edilmiştir (25). Ancak söz konusu çalışmada daha yüksek bir asetik asit konsantrasyonu (%2) kullanıldığı dikkate alınmalıdır.

Kıvrınma testinin aksine antinosiseptif etkinin hotplate testinde gözlenmemesi, bitkinin antinosiseptif doğasının periferik analjezik nitelikte olduğunu ve santral etkinliğinin olmadığını

düşündürmektedir. Diğer taraftan *S. officinalis* yaprağından elde edilen sulu ve bütanollü ekstrenin 10, 30 ve 100 mg/kg'da hotplate testinde anlamlı etki göstermesi, *Salvia* türleri arasında santral analjezik etki bakımından farklılıkları düşündürmektedir (17). *S. limbata* üzerinde yapılan bir çalışmada bitkinin metanollü ekstresinin yüksek dozlarda (500, 1000, 1500mg/kg) hotplate testinde fareler üzerinde belirgin antinosiseptif etkide bulunduğu gösterilmiştir (16). Benzer şekilde *S.africana-lutea*'nın sulu ekstresi hotplate testinde 200-400 mg/kg dozlarında belirgin antinosiseptif etki gösterirken 100 mg/kg dozunda reaksiyon süresini değiştirmemiştir (25). *S. albimaculata* için de benzer yüksek dozlarda etkinin var olup olmadığı test edilebilir.

Rotarod testlerinde ve sonraki gözlemlerde ekstrelerin farelerde bir denge veya işlevsel bozukluğa neden olmaması, gözlenen sonuçların bir antinosiseptif etki ile ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir. Bir Amerika bitkisi olan *Salvia divinorum*'dan elde edilen ve kappa opioid reseptörler üzerinden etkili olan salvininin aksine *S. albimaculata* ekstreleri santral bir mekanizma üzerinden değil, muhtemelen periferik yollar üzerinden non-steroid anti-inflamatuar ilaçlara benzer şekilde antinosiseptif etkilerini gerçekleştirmiş olabilirler.

Etanol ekstresine yönelik ileride yapılabilecek biyoaktivite rehberli fraksiyonlama çalışmaları ile bu ekstredeki etkili molekül veya molekülleri aydınlatma imkânı söz konusu olabilir. *S. albimaculata* ve ülkemizde yetişen diğer *Salvia* türlerine yönelik çalışmalara devam edilmesi bu alanda farmakolojik değeri olabilecek moleküllere ulaşma imkânı verebilmesi bakımından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Yılmaz G, Güvenç A, Ankara'da aktarlarda "Adaçayı" altında satılan drogların morfolojik ve anatomik olarak incelenmesi, Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi, 36,p. 87-104, 2007.
2. Hedge IC, *Salvia* L. In: Davis PH (Ed.), Flora of Turkey and East Aegean Islands, Vol.7, Edinburgh University Press, Edinburg, p.400-461, 1982.
3. Hedge IC, *Salvia* L. In: Davis PH (Ed.), Flora of Turkey and East Aegean Islands, Vol.10, Edinburgh University Press, Edinburg, 210, 1988.
4. Bayram E, Batı Anadolu Florasında Yetişen Anadolu Adaçayı (*Salvia fruticosa* Mill)'nda Uygun Tiplerin Seleksiyonu Üzerinde Araştırma, Turkish Journal of Agriculture and Forestry, 25, 351-357, 2001.
5. Duman H, Kırimer N, Ünal F, Güvenç A, Şahin, P. Türkiye *Sideritis* L. Türleri'nin Revizyonu Proje No: TBAG-1851 (199T090), Ankara, 2005.

6. Şenol FS, Orhan İ, Celep F, Kahraman A, Doğan M, Yılmaz G, Şener B, Survey of 55 Turkish *Salvia* taxa for their acetylcholinesterase inhibitory and antioxidant activities, Food Chemistry, 120 (1), 34-43, 2010.
7. Sezik E, Ezer N, Türkiye’de Halk İlacı ve Çay Olarak Kullanılan Bitkiler Üzerinde Morfolojik ve Anatomik Araştırmalar, I. *Sideritis congesta* Davis et Hub.-Mor, Doğa Bilim Dergisi Tıp, 7, 163-168,1983.
8. Başer KHC, Honda G, Miki W, Herb Drugs and Herbalists in Turkey, Studia Culturae Islamicae 27, Institute for The Study of Languages and Cultures of Asia and Africa, p. 54, Tokyo 1986.
9. Wichtl M, Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. A handbook for practice on a scientific basis, Bisset, NG (Ed.), Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, p. 440-445,1994.
10. Baytop T, Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün), 2. Baskı, , Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s. 214-215, 1999.
11. Güvenç A, Houghton PJ, Duman H, Coşkun M, Şahin P Antioxidant Activity Studies on Selected *Sideritis* Species Native to Turkey, Pharmaceutical Biology, 43(2), 173-177, 2005.
12. Şahin PF, Duman H, Çalış İ, Ezer N, Botanical Properties of a Herbal Tea *Sideritis stricta* Boiss.& Heldr. Apud Bentham, FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences, 30, 190-195, 2005.
13. Küpeli E, Şahin, FP, Çalış İ, Yeşilada E, Ezer N, Phenolic compounds of *Sideritis özturkii* and their in vivo anti-inflammatory and antinociceptive activities, Journal of Ethnopharmacology, 112, 356-360, 2007.
14. Tanker M, Şarer E, Tanker N, *Salvia triloba* L. Bitkisinin Uçucu Yağı Üzerine Gaz Kromatografisi ile Araştırmalar, Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi, 6(2), 198-206, 1976.
15. İlkey O, Kartal M, Naz Q, Ejaz A, Yılmaz G, Kan Y, Konuklugil B, Şener B, Choudbary, I. Antioxidant and anticholinesterase evaluation of selected Turkish *Salvia* species, Food Chemistry, 103(4), 1247-1254, 2007.
16. Alemy S, Karami M, Hossini E, Ebrahimzadeh MA, Majd N.S. Antinociceptive activity and effect of methanol extract of *Salvia limbata* on withdrawal syndrome in mice, European Review for Medical Pharmacological Science, 16(1), 38-42, 2012.
17. Qnais E.Y, Abu-Dieyeh M, Abdulla FA, Abdalla SS, The antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Salvia officinalis* leaf aqueous and butanol extracts, Pharmaceutical Biology, 48(10),1149-56, 2010.
18. Rodrigues MR, Kanazawa LK, Das Neves TL, Da Silva CF, Horst H, Pizzolatti MG, Santos AR, Baggio CH, Werner MF, Antinociceptive and anti-inflammatory potential of extract and isolated

- compounds from the leaves of *Salvia officinalis* in mice, *Journal of Ethnopharmacology*, 139, 519–526, 2012.
19. Hosseinzadeh H, Haddadkhodaparast MH, Arash AR, Antinociceptive, antiinflammatory and acute toxicity effects of *Salvia leriifolia* Benth seed extract in mice and rats, *Phytotherapy Research*, 17(4), 422-425, 2003.
 20. Ansonoff MA, Zhang J, Czyzyk T, Rothman RB, Stewart J, Xu H, Zjwiony J, Siebert DJ, Yang F, Roth BL, Pintar JE, Antinociceptive and hypothermic effects of Salvinorin A are abolished in a novel strain of kappa-opioid receptor-1 knockout mice, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 318(2), 641-8, 2006.
 21. John TF, French LG, Erlichman JS, The antinociceptive effect of salvinorin A in mice, *European Journal of Pharmacology*, 545(2-3), 129-33, 2006.
 22. Meriçli AH, Meriçli F, Tanker N, Koyuncu M, Constituents of *Salvia albimaculata* II, *Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 3, 53,1987.
 23. Eddy NB, Leimback,D, Synthetic analgesics: 11. Dithyienylbutenylamines and dithyienylbutylamines, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 3, 544–547 1953.
 24. Koster R, Anderson M, De Beer EJ, Acetic acid for analgesic screening, *Federation Proceedings*, 18, 412, 1959.
 25. Amabeoku GJ, Eagles, P, Scott G, Mayeng, I, Springfield E, Analgesic and antipyretic effects of *Dodonaea angustifolia* and *Salvia africana–lutea*, *Journal of Ethnopharmacology*, 75, 117–12, 2001.

Received: 13.08.2012

Accepted: 25.03.2013