

## LAMIACEAE FAMILİYASINA AİT 37 TIBBİ BİTKİNİN HMG-KOA REDÜKTAZ İNHİBİTÖR AKTİVİTELERİ

Serkan YİĞİTKAN<sup>1</sup>, Abdulselam ERTAŞ<sup>2</sup>, Mehmet FIRAT<sup>3</sup>, Yeter YEŞİL<sup>4</sup>,  
İlkay ERDOĞAN ORHAN<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Botanik Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

<sup>2</sup>Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

<sup>3</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

<sup>4</sup>İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Botanik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>5</sup>Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### ÖZET

3-Hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-KoA) redüktaz enzimi kolesterol biyosentezinde görev alan anahtar enzim olduğu için HMG-KoA redüktaz inhibisyonu hiperkolesterolemi tedavisi için en önemli hedeflerden biri olarak kabul edilmektedir. Diğer yandan, yeni ilaç keşfi araştırmalarında tıbbi bitkiler ve bunlardan izole edilen moleküller önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışmada, Türkiye’de yetişen ve daha önce bu enzime yönelik olarak üzerinde araştırma yapılmamış olan Lamiaceae familyasına ait 37 bitki taksonunun etanol ekstraktlarının in vitro HMG-KoA redüktaz enzim inhibisyon aktiviteleri ELISA mikroplak yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Taramamız sonucunda inhibitör etkili bulunan *Salvia* ekstraktları, *Salvia multicaulis* Vahl. (% 61,66±1,52) ve *Salvia blepharochlaena* Hedge & Hub.Mor. (% 55,21±1,12) olarak tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** HMG-KoA Redüktaz, *Salvia*, Lamiaceae, Hiperkolesterolemi, Enzim İnhibisyonu

### HMG-COA REDUCTASE INHIBITORY ACTIVITIES OF 37 MEDICINAL PLANTS FROM LAMIACEAE FAMILY

#### ABSTRACT

3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase is the key enzyme involved in cholesterol biosynthesis. Therefore HMG-CoA reductase inhibition is one of the most important targets for the treatment of hypercholesterolemia. On the other hand, medicinal plants and their isolated molecules have an important place in research in new drug discovery. In this study, in vitro HMG-CoA reductase enzyme inhibitory activities of the ethanol extracts of 37 plant taxa from Lamiaceae family grown in Turkey, which have not been searched against this enzyme before, were investigated using ELISA microplate assay. Our screening led to identification of *Salvia multicaulis* Vahl. (61.66±1.52 %) ve *Salvia blepharochlaena* Hedge & Hub.Mor. (55.21±1.12%) as the active extracts.

**Keywords:** HMG-CoA Reductase, *Salvia*, Lamiaceae, Hypercholesterolemia, Enzyme Inhibition

### GİRİŞ

Kolesterol tüm ökaryotik canlıların hücre zarlarının bileşiminde bulunan, büyüme ve organizmadaki yaşamsal faaliyetlerin devamı için gerekli olan çok önemli bir moleküldür (1). Yüksek kolesterol olarak

bilinen hiperkolesterolemi kanda yağ ve yağ asitlerinin fazladan biriktiği yaygın bir hastalıktır (2). Hiperkolesterolemi, ateroskleroz ve koroner kalp hastalıklarının oluşumuna sebep olan, majör risk

İletişim/Correspondence:

İlkay Erdoğan Orhan

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: [iorhan@gazi.edu.tr](mailto:iorhan@gazi.edu.tr)

Geliş tarihi/Received: 21.12.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 28.12.2020

faktörlerindedir (3). Hiperkolesterolemiye sebep olan özellikle artmış düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserit seviyeleri, ayrıca obezite, diyabet ve kanser gibi hastalıklara da yol açmaktadır (4). HMG-KoA (3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A) redüktaz enzimi kolesterol biyosentezinde mevalonat yolağı aracılığıyla HMG-KoA'nın mevalonata dönüştürüldüğü reaksiyonu katalize etmektedir. HMG-KoA redüktaz vücutta kolesterol sentezini düzenleyen hız sınırlayıcı enzimdir (5). Bu nedenle bu enzimin inhibisyonu serum kolesterol seviyesinin düşürülmesi için ana hedefdir. HMG-KoA redüktaz inhibitörü olarak kullanılan statinler ilk olarak Endo ve Kurado tarafından 1970'lerde geliştirilmiştir (6). Bilindiği gibi, statinler keşfedildiği günden bugüne kadar vücutta kolesterol seviyesinin düzenlenmesinde çok önemli rol oynayan ilaçlardır. Ancak bununla birlikte uzun süreli statin kullanımı vücutta miyopati, rabdomiyaliz, karaciğer enzim fonksiyonlarında bozulma, cinsel işlev bozuklukları ve hepatotoksisite gibi ciddi yan etkilere sebep olmaktadır. Statin grubu ilaçların bahsi geçen ciddi yan etkilerinden dolayı yeni, etkili ve daha güvenli HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin keşfine halen ihtiyaç bulunmaktadır (5, 7).

Tıbbi bitkiler binlerce yıldır çeşitli hastalıkların tedavisinde geleneksel olarak ve günümüzde modern fitoterapide kullanılmaktadır. Özellikle son yıllarda bitkisel ekstrelerin, dünyada doğal tedavilere yönelik artan talep nedeniyle daha popüler hale geldiği gözlenmektedir. Tıbbi bitkilerin biyolojik/farmakolojik etkilerinin araştırılması, kimyasal içeriklerinin belirlenmesi ve etkiden sorumlu bileşik veya bileşiklerinin

aydınlatılması yeni ilaç adayı moleküllerin keşfi için çok önemli bir araştırma konusudur ve Eczacılık bilimlerinden Farmakognozi'nin de ana araştırma konusunu teşkil etmektedir. Şimdiye kadar yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada çeşitli tıbbi bitkilerin ve bunlardan elde edilen sekonder metabolitlerin deneysel olarak HMG-KoA redüktazı inhibe ettiği belirlenmiştir (8).

Lamiaceae familyasına ait *Salvia virgata*, *S. verticillata* subsp. *amasiaca*, *S. miltiorrhiza* ve *S. digitaloides* gibi türlerin Anadolu'da ve bazı ülkelerde kalp hastalıklarına karşı halk tıbbında kullanımını göz önüne alarak ayrıca yeni HMG-KoA redüktaz inhibitörlerine olan gereksinim doğrultusunda planlanan bu çalışmada, Türkiye'de yetişen Lamiaceae familyasına ait bazı *Salvia* türlerinin yanısıra, kemotaksonomik ve botanik özelliklerinin yakın olması hususunu da göz önüne alarak *Satureja*, *Origanum* ve *Nepeta* cinslerine ait bazı taksonları kapsamak üzere toplam 37 bitkinin etanolü ekstrelerinin in vitro HMG-KoA redüktaz aktivitesi ELISA mikropalak yöntemi kullanılarak incelenmiş ve hiperkolestrolemi hastalığına karşı muhtemel etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır (9, 10, 11).

## YÖNTEM

### Bitki Materyalleri

Çalışmada kullanılan Lamiaceae familyasına ait 37 adet bitki taksonu Türkiye'nin değişik lokalitelerinden toplanıp, Mehmet Fırat ve Yeter Yeşil tarafından teşhis edilmiştir. Toplanan bitki taksonlarının toplanma yeri, toplanma tarihi ve herbaryum numaraları Tablo 1'de verilmiştir.

Bitkilerin toplanıp kurutulduktan sonra hemen ekstreleri hazırlanıp, deneysel çalışmalarımızda kullanılmak üzere +4°C’de muhafaza edilmiştir.

**Tablo 1. Kullanılan bitki materyallerinin toplanma yeri, tarihi ve herbaryum numaraları**

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

<sup>a</sup> VANF: Yüzüncü Yıl Üniversitesi Herbaryumu

<sup>b</sup> ISTE: İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu

## Ekstraksiyon

Toplanan bitki taksonları oda sıcaklığında gölgede kurutulup, toz edilmiştir. Toprak üstü ve kök karışık olmak üzere 10’ar g

tartılıp 200 mL etanol (%96) ilave edilmiş ve oda sıcaklığında ara sıra çalkalayarak 3 gün boyunca masere edilmiştir. Daha sonra etanollü kısımlar filtre kağıdından süzülerek rotavaporda 45°C’de alçak

basınç altında yoğunlaştırılıp, etanol ekstreleri elde edilmiştir. Elde edilen ekstrelerin % verimleri (a/a) Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2. Etanol ekstrelerinin % verimleri (a/a)**

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

Öncelikle tam bitki örnekleri (toprak üstü ve kökler birlikte) ekstraksiyona tabi tutulmuş, aktivite tespit edilmesi durumunda kök ve toprak üstü kısımlarının ayrı ekstre edilmesi planlanmıştır.

Ekstraksiyon solvanı olarak, enzimi denatüre etme özelliği nedeniyle, yakın polaritede olan etanol (96%) tercih edilmiştir.

### HMG-KoA Redüktaz Enzim İnhibisyon Deneyi

Enzim inhibisyon deney prosedüründe öncelikle mikroplak kuyucuklarına 10 µL test edilecek örnekler ilave edilir. Daha sonra EDTA (pH 7; 3,5 mmol/L), ditiyotretiol (10 mmol/L) ve sığır (bovine) serum albümin (0,1 g/L) çözeltisi içerecek şekilde hazırlanan potasyum fosfat tamponundan 10 µL ilave edilir. Akabinde final konsantrasyonu 4 U/mL olan 20 µL HMG-KoA redüktaz enzim solüsyonu ile 40 µL HMG-KoA (200 µM) solüsyonu ilave edilir ve 37°C'de 5 dk inkübasyona bırakılır. En son 20 µL NADPH (100 µM) ilave edilerek, 340 nm'de ELISA mikroplak okuyucuda (Eon Biotek) ölçülür. Referans ilaç olarak atorvastatin, kontrol olarak ise dimetilsülfoksit (DMSO) kullanılmıştır (12).

### BULGULAR

Enzim inhibisyon deneylerinde referans ilaç olarak atorvastatin kullanılmıştır. HMG-KoA redüktaza karşı 1000 µg/mL konsantrasyonda taranan 37 adet etanol ekstresi arasında en yüksek aktiviteyi *S. multicaulis* (%61,66±1,52) ve *S. blepharochlaena* (%55,21± 1,12) türlerine ait ekstreler göstermiştir.

Ekstreler için enzim inhibisyon sonuçları (%inhibisyon) Tablo 3’de verilmiştir.

**Tablo 3. Ekstrelerin % enzim inhibisyonu ± S.S. sonuçları**

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

<sup>a</sup> Standart sapma (n= 3), <sup>b</sup> İnhibisyon gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Doğal kaynaklı moleküller ilaç araştırma ve geliştirme çalışmalarında geçmişten günümüze öncü rollerini sürdürmektedir. Bilimsel çalışmalarla kliniğe giren birçok ilaç molekülünün özellikle bitkisel kaynaklardan ilham aldığı ortaya

konmuştur (13, 14, 15). Sadece klasik fitokimya çalışmaları değil, son zamanlarda tıbbi bitkilerdeki küçük molekül ağırlıklı ve minör molekülleri keşfetmeye yönelik metabolomik ve metabonomik analizler de Farmakognozi çalışmalarında yer almaktadır (16). Zengin kimyasal yapı çeşitliliği ile yeni

moleküllerin keşfedilmesine imkân veren doğal kaynakların büyük bir kısmı henüz bu anlamda araştırılmayı beklemektedir (17). Diğer yandan bitki ekstralarının ve fraksiyonlarının insan sağlığını tehdit eden hastalıklara karşı yüksek verimli tarama (High Throughput Screening, HTS) yöntemleri ile ilk etapta araştırılması oldukça hızlı sonuç vermektedir. Ekstrelerin AYF (Aktivite Yönlendirmeli Fraksiyonlama) ile elde edilen fraksiyonlarının aktif bileşiklere ulaşılması açısından daha başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir (18).

Kardiyovasküler hastalıklar ve bunların arasında özellikle hiperkolesterolemi dünyada artan sağlık sorunlarının başında gelmektedir. ABD’nde ise kardiyovasküler hastalıklar ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır (19). Hiperkolesteroleminin günümüzdeki tedavisinde en fazla reçete edilen ilaç grubu, HMG-KoA redüktaz enzim inhibitörü mekanizması üzerinden etki gösteren statinlerdir (20, 21, 22, 23). Ancak statinler en etkili ilaç grubu olarak kabul edilmesine rağmen, miyopati ve rabdomiyolizis ile karaciğer enzim seviyelerinin artması gibi çeşitli yan etkileri bulunmaktadır. Ayrıca Tip-2 diyabet insidansını artırdıklarına dair bulgular da bildirilmiştir (24, 25, 26, 27, 28, 29, 30). Bu nedenle halen etkili ve güvenli yeni HMG-KoA inhibitörlerinin keşfedilmesine ihtiyaç vardır. Ancak bu konuda bitkiler üzerinde yapılmış sınırlı sayıda çalışma olup, özellikle ülkemizde yetişen bitkilerin HMG-KoA inhibitör etki potansiyeli üzerinde sadece birkaç çalışma mevcuttur. Detaylı literatür araştırmamıza göre; *Salvia*, *Satureja*, *Origanum* ve *Nepeta* taksonları üzerinde HMG-KoA redüktaz inhibitör potansiyellerine dair

daha önce yapılmış çalışma sayısı çok azdır. Örneğin *Salvia* türleri üzerinde bu enzime yönelik sadece iki çalışma mevcuttur. Bunlardan birisinde *S. miltiorrhiza* ve *Carthamus tinctoria*’dan oluşan geleneksel bir Çin ilacının dışı ApoE<sup>-/-</sup> ve LDLR<sup>-/-</sup> tipi farelerde HMG-KoA redüktaz mRNA ekspresyonunu azalttığı tespit edilmiştir (31). Diğer çalışmada ise “chia” olarak bilinen *S. hispanica*’dan elde edilen protein fraksiyonunun HMG-KoA redüktazı inhibe ettiği bildirilmiştir (32). Literatür taramamızda *Satureja*, *Origanum* ve *Nepeta* türlerinin HMG-KoA redüktaz inhibitör aktiviteleri üzerinde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Dolayısıyla ön tarama kısmında yer alan 37 bitki taksonuna ait ekstraların HMG-KoA redüktaz inhibitör aktiviteleri yönünden incelenmesi ilk defa çalışmamız kapsamında gerçekleştirilmiştir. *Salvia* cinsi esas alındığında, 500’e yakın diterpen türevi bileşik izole edildiği bildirilmiş olup, *Salvia* türlerinin çeşitli biyolojik aktivitelerinden sorumlu olan sekonder metabolit gruplardan biri olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (33).

*Salvia* türlerinde yaygın bulunan diterpenlerin HMG-KoA redüktaz inhibitör aktivitesine dair literatürde herhangi bir çalışmaya henüz rastlanmamıştır. Ancak genel olarak diterpenlerin söz konusu enzimi inhibe edici etkileri bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Bunların arasında *Polyalthia longifolia* var. *pendula*’dan izole edilen klerodan tipi bir diterpen olan 16 $\alpha$ -hidroksikleroda-3, 13(14) Z-dien-15, 16-olit güçlü bir inhibisyona yol açtığı için “yeni bir HMG-KoA redüktaz inhibitörü bileşik sınıfı” olarak nitelendirilmiştir (34). Kahvede bulunan kafestol adlı diterpen türevi



bileşiğin de HMG-KoA redüktazı 20 µg/mL konsantrasyonda % 40 oranında inhibe ettiği saptanmıştır (35). Diğer yandan *Salvia* türlerinde de bulunduğu bilinen kersetin, rutin, luteolin, α-pinen, salvianolik asit C, gallik asit, kafeik asit, klorojenik asit ve ferulik asit gibi bileşenlerin HMG-KoA redüktazın aktif bölgesindeki amino asitlerle etkileşmeleri göz önüne alınarak, enzimi inhibe etme kapasiteleri olduğu *in silico* ortamda gösterilmiştir (36, 37).

Diğer yandan Türkiye’de yetişen ve “adaçayı, çok dallı adaçayı, dağ çayı, süt otu, bozkulak, gıyacıklık ve mavi-mor alba” gibi yöresel isimlerle bilinen *S. multicaulis*’te bulunduğu belirtilen ve daha önce HMG-KoA redüktazı inhibe ettiği gösterilen naringenin, kersetin, taksifolin, kateşin gibi flavonoit türevleri ile bir fenolik asit olan klorojenik asitin de bu etkiye katkısı olduğu düşünülebilir (38, 39). Zira astilbin (40), naringenin (41), hesperidin (42), naringenin 7-*O*-setil eter (43), naringin (44, 45, 46), genistein, daidzein, glisitein (47), puerarin (48), brutieridin, melitidin (49), roksilozit A (50), morelloflavon (51), krisin (52), robinetidinol (53) ve taksifolin (54) gibi birçok flavonoitin de HMG-KoA redüktaz inhibitör etkileri de bildirilmiştir. Ancak tabii ki bu bileşiklerin *S. multicaulis* ile *S. bleapharochleana*’da bulunup bulunmadığının doğrulanması gerekmektedir. Bu nedenle çalışmalarımız *S. multicaulis* ile *S. bleapharochleana*’nın HMG-KoA redüktaz enzim inhibitör etkisinden sorumlu bileşikleri aydınlatmaya yönelik olarak devam etmektedir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız, Türkiye’de yetişen bazı *Salvia*, *Satureja*, *Origanum* ile *Nepeta* taksonlarının HMG-KoA redüktaz inhibitör etkilerinin belirlenmesi açısından yapılan ilk kapsamlı çalışmayı teşkil etmektedir. Elde ettiğimiz bulgulara dayanılarak daha önce üzerinde HMG-KoA redüktaz inhibitör aktivite yönünden aktivite ve aktivite yönlendirmeli izolasyon çalışması yapılmamış olduğundan, hedef türler olarak belirlediğimiz *S. multicaulis* ile *S. bleapharochleana* üzerinde HMG-KoA redüktaz inhibitör etkisinden sorumlu olabilecek bileşiklerin tespit edilmesi açısından da tarafımızdan daha ileri düzeyde çalışmalar planlanmaktadır. Çalışmamız Türkiye’de yetişen tıbbi bitki türlerinin bilimsel zeminde araştırılmasının ülkemizin florası ve milli ekonomimiz açısından önemini bir kez daha göstermektedir.

## Teşekkür

Çalışmamızı 02/2018-16 proje kodu ile destekleyen Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Gholamhoseinian A, Shahouzei B, Sharifi-Far F. Inhibitory activity of some plant methanol extracts on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Int J Pharmacol.* 2010; 6(5): 705-711.
2. Singh R, Nain S. A mini-review on hyperlipidemia: common clinical problem. *J Interv Cardiol.* 2018; 4(3): 10-11.
3. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem.* 1997; 272(34): 20963–20966.
4. Baskaran G, Shukor MY, Salvamani S, Ahmad SA, Shaharuddin NA, Pattiram PD. HMG-CoA reductase inhibitory activity and phytocomponent investigation of *Basella alba* leaf extract as a treatment for hypercholesterolemia. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 509- 517.

5. Gülcan HO, Yiğitkan S, Orhan, İE. The natural products as hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors. *Lett Drug Des Discov.* 2019; 16: 1130-1137.
6. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *Atheroscler Suppl.* 2004; 5: 67-80.
7. Shen C, Huang L, Xiang H, Deng M, Gao H, Zhu Z, Lui M, Luo G. Inhibitory effects on the HMG-CoA Reductase in the chemical constituents of the *Cassia mimosoides* Linn. *Rev Romana de Medicina de Lab.* 2016; 24(4): 413-422.
8. Reddy Palvai V, Urooj A. Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (*ex vivo*) by *Morus indica* (Mulberry). *Chin J Biol.* 2014; 1-5.
9. Güneş F, Özhatay N. (2011). An ethnobotanical study from Kars (Eastern) Turkey. *Bio Di Con.* 2011; 4: 30-41.
10. Kültür Ş. Medicinal plants used in Kırklareli Province (Turkey). *J Ethnopharmacol.* 2007; 111: 341-364.
11. Li M, Li Q, Zhang C, Zhang N, Cui Z, Huang L, Xiao P. An ethnopharmacological investigation of medicinal *Salvia* plants (Lamiaceae) in China. *Acta Pharm Sin B.* 2013; 3(4): 273-280.
12. Wang K, Bao L, Xiong W, Ma K, Han J, Wang W, Liu H. Lanostane triterpenes from the Tibetan medicinal mushroom *Ganoderma leucocontextum* and their inhibitory effects on HMG-CoA reductase and  $\alpha$ -glucosidase. *J Nat Prod.* 2015; 78(8): 1977-1989.
13. Harvey AL. Natural products in drug discovery. *Drug Discov.* 2008; 13(19-20): 894-901.
14. Harvey AL, Edrada-Ebel R, Quinn RJ. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. *Nat Rev Drug Discov.* 2015; 14(2): 111-129.
15. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod.* 2012; 75(3): 311-335.
16. Dias DA, Urban S, Roessner U. A historical overview of natural products in drug discovery. *Metabolites.* 2012; 2(2): 303-333.
17. Mishra BB, Tiwari VK. Natural products: an evolving role in future drug discovery. *Eur J Med Chem.* 2011; 46(10): 4769-4807.
18. Appleton DR, Buss AD, Butler MS. A simple method for high-throughput extract prefractionation for biological screening. *Int J Chem.* 2007; 61(6): 327-331.
19. Karr S. Epidemiology and management of hyperlipidemia. *Am J Manag Care.* 2017; 23(9): 139.
20. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005; 19(1):117-125.
21. Mager DR. Statins: the good, the bad, and the unexpected. *Home Healthc Now.* 2016; 34(7): 388-393.
22. Azemawah V, Movahed MR, Centuori P, Penafior R, Riel PL, Situ S, Hashemzadeh M. State of the art comprehensive review of individual statins, their differences, pharmacology, and clinical implications. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019; 33(5): 1-15.
23. Strandberg TE. Role of statin therapy in primary prevention of cardiovascular disease in elderly patients. *Curr Atheroscler Rep.* 2019; 21(8):28.
24. Abd TT, Jacobson TA. Statin-induced myopathy: a review and update. *Expert Opin Drug Saf.* 2011; 10(3): 373-387.
25. Robinson JG. Statins and diabetes risk: how real is it and what are the mechanisms. *Curr Opin Lipidol.* 2015; 26(3): 228-235.
26. Simic I, Reiner Z. Adverse effects of statins - Myths and reality. *Curr Pharm Des.* 2015; 21(9): 1220-1226.
27. Auer J, Sinzinger H, Franklin B, Berent, R. Muscle-and skeletal-related side-effects of statins: tip of the iceberg. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23(1): 88-110.
28. Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2012; 11(6): 933-946.
29. Yandrapalli S, Malik A, Guber K, Rochlani Y, Pemmasani G, Jasti M, Aronow WS. Statins and the potential for higher diabetes mellitus risk. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019; 12(9): 825-830.
30. Pedro-Botet J, Climent E, Benaiges D. Muscle and statins: from toxicity to the nocebo effect. *Expert Opin Drug Saf.* 2019; 18(7): 573-579.
31. Chen Y, Liu M, Zhao T, Zhao B, Jia L, Zhu Y, Xiang R. Danhong injection inhibits the development of atherosclerosis in both Apoe<sup>-/-</sup> and Ldlr<sup>-/-</sup> mice. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2014; 63(5): 441-452.



32. Coelho MS, Soares-Freitas RAM, Arêas JAG, Gandra EA, Mercedes Salas-Mellado M. Peptides from chia present antibacterial activity and inhibit cholesterol synthesis. *Plant Foods Hum Nutr.* 2018; 73(2): 101-107.
33. Hanson JR. Diterpenoids. *Nat Prod Rep.* 2006; 23(6): 875-885.
34. Sashidhara KV, Singh SP, Srivastava A, Puri A, Chhonker YS, Bhatta RS, Siddiqi MI. Discovery of a new class of HMG-CoA reductase inhibitor from *Polyalthia longifolia* as potential lipid lowering agent. *Eur J Med Chem.* 2011; 46(10): 5206-5211.
35. Halvorsen B, Ranheim T, Nenseter MS, Huggett AC, Drevon CA. Effect of a coffee lipid (cafestol) on cholesterol metabolism in human skin fibroblasts. *J Lipid Res.* 1998; 39(4): 901-912.
36. Lin SH, Huang KJ, Weng CF, Shiuan D. Exploration of natural product ingredients as inhibitors of human HMG-CoA reductase through structure-based virtual screening. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 3313-3324.
37. Suganya S, Nandagopal B, Anbarasu A. Natural inhibitors of HMG-CoA reductase - An *in silico* approach through molecular docking and simulation studies. *J Cell Biochem.* 2017; 118(1): 52-57.
38. Kharazian N. Identification of flavonoids in leaves of seven wild growing *Salvia* L.(Lamiaceae) species from Iran. *Prog Biol Sci.* 2013; 3(2): 81-98.
39. Rowshan V, Najafian S. Polyphenolic contents and antioxidant activities of aerial parts of *Salvia multicaulis* from the Iran flora. *Nat Prod Res.* 2020; 34(16): 2351-2353.
40. Chen TH, Liu JC, Chang JJ, Tsai MF, Hsieh MH, Chan P. The *in vitro* inhibitory effect of flavonoid astilbin on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on Vero cells. *Chin Med J.* 2001; 64(7): 382-387.
41. Lee SH, Park YB, Bae KH, Bok SH, Kwon YK, Lee ES, Choi MS. Cholesterol-lowering activity of naringenin via inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and acyl coenzyme A: cholesterol acyltransferase in rats. *Ann Nutr Metab.* 1999; 43(3): 173-180.
42. Park YB, Do KM, Bok SH, Lee MK, Jeong TS, Choi MS. Interactive effect of hesperidin and vitamin E supplements on cholesterol metabolism in high cholesterol-fed rats. *Int J Vitam Nutr Res.* 2001; 71(1):36-44.
43. Lee MK, Moon SS, Lee SE, Bok SH, Jeong TS, Park YB, Choi MS. Naringenin 7-*O*-cetyl ether as inhibitor of HMG-CoA reductase and modulator of plasma and hepatic lipids in high cholesterol-fed rats. *Bioorg Med Chem.* 2003; 11(3): 393-398.
44. Shin YW, Bok SH, Jeong TS, Bae KH, Jeoung NH, Choi MS, Park YB. Hypocholesterolemic effect of naringin associated with hepatic cholesterol regulating enzyme changes in rats. *Int J Vitam Nutr Res.* 1999; 69(5): 341-347.
45. Choi MS, Do KM, Park YB, Jeon SM, Jeong TS, Lee YK, Bok SH. Effect of naringin supplementation on cholesterol metabolism and antioxidant status in rats fed high cholesterol with different levels of vitamin E. *Ann Nutr Metab.* 2001; 45(5): 193-201.
46. Kim HJ, Oh GT, Park YB, Lee MK, Seo HJ, Choi MS. Naringin alters the cholesterol biosynthesis and antioxidant enzyme activities in LDL receptor-knockout mice under cholesterol fed condition. *Life Sci.* 2004; 74(13):1621-1634.
47. Sung JH, Choi SJ, Lee SW, Park KH, Moon TW. Isoflavones found in Korean soybean paste as 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2004; 68(5): 1051-1058.
48. Chung MJ, Sung NJ, Park CS, Kweon DK, Mantovani A, Moon TW, Park KH. Antioxidative and hypocholesterolemic activities of water-soluble puerarin glycosides in HepG2 cells and in C57 BL/6J mice. *Eur J Pharmacol.* 2008; 578(2-3):159-170.
49. Leopoldini M, Malaj N, Toscano M, Sindona G, Russo N. On the inhibitor effects of bergamot juice flavonoids binding to the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGR) enzyme. *J Agric Food Chem.* 2010; 58(19): 10768-10773.
50. Kwon EK, Lee DY, Lee H, Kim DO, Baek NI, Kim YE, Kim HY. Flavonoids from the buds of *Rosa damascena* inhibit the activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase and angiotensin I-converting enzyme. *J Agric Food Chem.* 2010; 58(2): 882-886.
51. Tuansulong KA, Hutadilok-Towatana N, Mahabusarakam W, Pinkaew D, Fujise K. Morelloflavone from *Garcinia dulcis* as a novel biflavonoid inhibitor of HMG-CoA reductase. *Phytother Res.* 2011, 25(3):424-428.

52. Anandhi R, Thomas PA, Geraldine P. Evaluation of the anti-atherogenic potential of chrysin in Wistar rats. *Mol Cell Biochem.* 2014; 385(1-2): 103-113.
53. Niu H, Chao Y, Li K, Li J, Gong W, Huang W. Robinetinidol-flavone attenuates cholesterol synthesis in hepatoma cells via inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Mol Med Rep.* 2015; 11(1): 561-566.
54. Haque MW, Bose P, Siddique MUM, Sunita P, Lapenna A, Pattanayak SP. Taxifolin binds with LXR ( $\alpha$  &  $\beta$ ) to attenuate DMBA-induced mammary carcinogenesis through mTOR/Maf 1/PTEN pathway. *Biomed Pharmacother.* 2018; 105:27-36.