

T.C.
MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK
ANABİLİM DALI

Sesamum orientale L. cv. “Gökova” BİTKİSİNİN *IN VİTRO*
KÜLTÜRLERİNDE TUZLULUK STRESİ ETKİLERİNİN
TRANSKRİPSYONEL DÜZEYDE İNCELENMESİ VE BİTKİNİN
IN VİTRO KÜLTÜRLERİNDEN ELDE EDİLEN EKSTRAKTIN
SİTOTOKSİSİTE, YARA İYİLEŞTİRME VE ANTİKANSER
ÖZELLİKLERİNİN HÜCRE HATLARI ÜZERİNDE
ARAŞTIRILMASI

SEVİL YENİOCAK

DOKTORA TEZİ

HAZİRAN 2024

MUĞLA

MUGLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEZ ONAYI

SEVİL YENİOCAK tarafından hazırlanan *Sesamum orientale* L. cv. “Gökova” BİTKİSİNİN *IN VİTRO* KÜLTÜRLERİNDE TUZLULUK STRESİ ETKİLERİNİN TRANSKRİPSYONEL DÜZEYDE İNCELENMESİ VE BİTKİNİN *IN VİTRO* KÜLTÜRLERİNDEN ELDE EDİLEN EKSTRAKTIN SİTOTOKSİSİTE, YARA İYİLEŞTİRME, ANTİOKSİDAN VE ANTİKANSER ÖZELLİKLERİNİN HÜCRE HATLARI ÜZERİNDE ARAŞTIRILMASI başlıklı tezinin, 06/06/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı’nda doktora derecesi için gerekli şartları sağladığı oybirliği ile kabul edilmiştir.

TEZ SINAV JURİSİ

Prof. Dr. Aysel UĞUR (Jüri Başkanı)
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Gazi Üniversitesi, Ankara

İmza:

Prof. Dr. Ergun KAYA (Danışman)
Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

İmza:

Prof. Dr. Nurdan SARAÇ (Üye)
Biyoloji Ana Bilim Dalı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

İmza:

Doç. Dr. Ayşegül YILDIZ (Üye)
Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

İmza:

Doç. Dr. Rukiye BORAN GÜLEN (Üye)
Tıbbi Hizmetler ve Teknikler,
Aksaray Üniversitesi, Aksaray

İmza:

ANA BİLİM DALI BAŞKANLIĞI ONAYI

Prof. Dr. Reşat ÜNAL
Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı Başkanı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

İmza:

Prof. Dr. Ergun KAYA (Danışman)
Danışman, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

İmza:

Savunma Tarihi: 06/06/2024

Tez çalışmalarım sırasında elde ettiğim ve sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgelerin tarafımdan bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde edildiğini; akademik ve bilimsel etik kurallarına uygun olduğunu beyan ederim. Ayrıca, akademik ve bilimsel etik kuralları gereği bu tez çalışması sırasında elde edilmemiş başkalarına ait tüm orijinal bilgi ve sonuçlara atıf yapıldığını da beyan ederim.

Sevil YENİOCAK

06/06/2024

ÖZET

***Sesamum orientale* L. cv. “Gökova” BİTKİSİNİN *IN VİTRO*
KÜLTÜRLERİNDE TUZLULUK STRESİ ETKİLERİNİN
TRANSKRİPSYONEL DÜZEYDE İNCELENMESİ VE BİTKİNİN *IN VİTRO*
KÜLTÜRLERİNDEN ELDE EDİLEN EKSTRAKTIN SİTOTOKSİSİTE,
YARA İYİLEŞTİRME VE ANTİKANSER ÖZELLİKLERİNİN HÜCRE
HATLARI ÜZERİNDE ARAŞTIRILMASI**

Sevil YENİOCAK

Doktora Tezi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ergun KAYA

Haziran 2024, 128 Sayfa

Pedaliaceae ailesi üyelerinden olan susam; arkeolojik kanıtlar, morfolojik ve sitogenetik çalışmalar ile tarımı yapılan ilk yağlı tohumdur. Susam tohumlarının, tohum yağlarının ve çeşitli organlarının lignanlar, polifenoller, fitosteroller, fenoller, antrakınonlar, serebrositler, yağ asitleri, vitaminler, proteinler, esansiyel amino asitler ve şekerler dahil olmak üzere 180'den fazla fitokimyasal bileşeni modern araştırmalarla izole edilmiş ve tanımlanmıştır. Susam bitkisinin tohumu ve yağının biyokimyasal özellikleri ve biyolojik aktiviteleri üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Gıda katkı maddesi olarak kullanımının yanı sıra, yatıştırıcı, hafif müshil, yumuşatıcı, antifungal, analjezik, antikanser ve antiproliferatif aktiviteleri, B ve E vitamini takviyesi, serum kolesterolü (lipit) ve kan basıncını düşürme potansiyeli bulunmaktadır. *S. indicum* L. ile sinonim olan *S. orientale*, önemli bir eski yıllık yağlı tohum bitkisidir ve genellikle tropik, subtropik bölgelerde ve ılıman iklim kuşaklarına uygun sıcaklık ve yağış koşullarında yetişebilmektedir. Ülkemizde en fazla ekim alanına sahip iller; Manisa, Antalya, Uşak, Muğla ve Adana' dır. Tez çalışmasının materyali, Türkiye'de sadece Muğla'nın Gökova havzasında geleneksel yöntemlerle yetiştirilen ve Türkiye'nin en kaliteli susamı olarak bilinen ve oldukça önemli bir

sekonder metabolit kaynağı olan Gökova susamına ait biyoteknolojik ve moleküler düzeyde yaklaşımlar, *in vitro* kültür uygulamaları ve bitki ekstraktlarının sitotoksikite, yara iyileştirme, antikanser özelliklerinin hücre hatları üzerinde araştırılması yönelik yapılan ilk çalışmadır.

Toprak tuzluluğu, dünya çapında bitki verimliliğini ciddi şekilde sınırlayan önemli bir abiyotik stresdir ve fizyolojik, moleküler ve fonksiyonel genomik çalışmalar, tuz toleransına ilişkin önemli bilgiler sağlamıştır. Bu çalışmada, yerel susam çeşidimiz "Gökova"nın *in vitro* kültürlerinde tuzluluk stresinin büyüme ve gelişme üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, sürgün uçlarının %100'e kadar rejenere olduğu belirlenmiştir. Bu uygulamalardan sadece 100mM NaCl içeren aktif kömürlü besin ortamında gelişen sürgün uçlarında bu oranın %86'a düştüğü görülmüştür. Ayrıca tüm kontrol ve uygulama gruplarından elde edilen veriler ışığında hesaplanan sürgün oluşturma kapasitesi indeksleri karşılaştırıldığında, aktif kömürlü ortamlarda bir düşüş olduğu oldukça belirgindi. Bu bağlamda, susam bitkisinin "Gökova" çeşidinin tuzluluk direncinin yüksek olduğu, fakat aktif kömür uygulamasının bu dirençlilik üzerinde beklenenin aksine negatif bir etkisinin olabileceği söylenebilir.

S. orientale "Gökova" susamı tohumları yüzey sterilizasyonu sonrası *in vitro* ortama aktarılarak mikroçoğaltım yöntemiyle klonal çoğaltımı gerçekleştirilen bitkilerden elde edilen ekstrakt; L929 fibroblast, MCF-7 meme ve A549 akciğer epitel hücre hatlarında kullanılarak antiproliferatif aktivitesi araştırılmıştır. Çalışmamızda bitki ekstraktımızın antikanser etkinliğini karşılaştırmak için cisplatin pozitif kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Hücre uygulamalarından elde edilen IC₅₀ değerleri sırasıyla, A549 için 922,73 µg/mL (bitki özütü) ve 43,00 µg/mL (cisplatin), MCF-7 için 1837,06 µg/mL (bitki özütü) ve 12,50 µg/mL (cisplatin) ve L929 için 154,70 µg/mL (bitki özütü)'dir. Bitki ekstraktı IC₅₀ ve altındaki (150, 100, 50 ve 25 µg/Petri) dozlarda L929 fibroblast hücre kültürleri üzerinde yapay olarak oluşturulan yaraların 48 saat içinde iyileşmesini sağlamıştır. Bitki ekstraktı, cisplatinle kıyaslandığında A549 ve MCF-7 hücre hatlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ışığında susam bitkisi ekstraktının azalan dozlarda yara iyileştirme potansiyeline, artan dozlarda ise antikanser aktivite potansiyeline sahip olabileceği görülmüştür. Mevcut çalışma, gelecekte farklı hücre hatlarında yapılacak

uygulamalarla, yara iyileştirme ve/veya antiproliferatif potansiyele sahip bir ilacın geliştirilmesi için faydalı bir kaynak olabilir.

Anahtar Kelimeler: *S. orientale* “Gökova”, Mikroçoğaltım, Tuzluluk, L929 Murine Fibroblast, A549 akciğer kanseri hücre hattı, MCF-7 meme kanseri hücre hattı.



ABSTRACT

***Sesamum orientale* L. cv. INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF
SALINITY STRESS ON THE *IN VITRO* CULTURES OF THE “Gökova”
PLANT AT THE TRANSCRIPTIONAL LEVEL AND INVESTIGATION OF
THE CYTOTOXICITY, WOUND HEALING AND ANTI-CANCER
PROPERTIES OF THE EXTRACT OBTAINED FROM THE *IN VITRO*
CULTURES OF THE PLANT ON CELL LINES**

Sevil YENİOCAK

Doctor of Philosophy (PhD)

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Molecular Biology and Genetics

Supervisor: Prof. Dr. Ergun KAYA

June 2024, 128 pages

Sesame, a member of the Pedaliaceae family, is the first oilseed to be cultivated with archaeological evidence, morphological and cytogenetic studies. More than 180 phytochemical components of sesame seeds, seed oils and various organs, including lignans, polyphenols, phytosterols, phenols, anthraquinones, cerebrosides, fatty acids, vitamins, proteins, essential amino acids, and sugars, have been isolated and identified by modern research. Many studies have been conducted on the biochemical properties and biological activities of sesame seed and oil. In addition to its use as a food additive, it has sedative, mild laxative, emollient, antifungal, analgesic, anticancer, and antiproliferative activities; vitamin B and E supplementation, and the potential to lower serum cholesterol (lipid) and blood pressure. *S. orientale*, synonymous with *S. indicum* L., is an important old annual oilseed plant and can generally grow in tropical, subtropical, and temperate climate zones under temperature and rainfall conditions. Our cities with the most cultivation area are Manisa, Antalya, Uşak, Muğla, and Adana. The material of the thesis study consists of biotechnological and molecular approaches, *in vitro* culture applications, and the cytotoxicity of plant extracts of Gökova sesame, which is grown with traditional methods only in the Gökova basin of Muğla in Turkey, is known as the highest quality sesame in Turkey, and is a very

important source of secondary metabolites. This is the first study to investigate wound healing and anticancer properties in cell lines.

Soil salinity is a major abiotic stress that severely limits plant productivity worldwide, and physiological, molecular, and functional genomic studies have provided important insights into salt tolerance. In this study, the effects of salinity stress on growth and development in *in vitro* cultures of our local sesame variety "Gökova" were evaluated. According to the results obtained from the study, it was determined that the shoot tips were regenerated up to 100%. Among these applications, it was observed that this rate decreased to 86% in shoot tips growing in activated charcoal nutrient medium containing only 100 mM NaCl. In addition, when the shoot formation capacity indices calculated in light of the data obtained from all control and application groups were compared, it was quite obvious that there was a decrease in activated charcoal environments. In this context, it can be said that the salinity resistance of the "Gökova" variety of sesame plant is high, but the application of activated charcoal may have a negative effect on this resistance, contrary to expectations.

Extract obtained from plants whose *S. orientale* "Gökova" sesame seeds were transferred to the *in vitro* environment after surface sterilization and clonal propagation was carried out by micropropagation method; Its antiproliferative activity was investigated using L929 fibroblast, MCF-7 breast and A549 lung epithelial cell lines. In our study, cisplatin was used as a positive control group to compare the anticancer effectiveness of our plant extract. The IC₅₀ values obtained from cell treatments were 922.73 µg/mL (plant extract) and 43.00 µg/mL (cisplatin) for A549, 1837.06 µg/mL (plant extract) and 12.50 µg/mL (cisplatin) for MCF-7, and 154.70 µg/mL (plant extract) for L929, respectively. Plant extract at doses of IC₅₀ and below (150, 100, 50 and 25 µg/Petrole) enabled the healing of artificially created wounds on L929 fibroblast cell cultures within 48 hours. The plant extract showed a statistically significant increase in A549 and MCF-7 cell lines compared to cisplatin. In light of the results obtained from this study, it was observed that sesame plant extract may have wound healing potential in decreasing doses and anticancer activity potential in increasing doses. The current study may be a useful resource for the development of a drug with wound healing and/or antiproliferative potential with future applications in different cell lines.

Key Words: *S. orientale* “Gökova”, Micropropagation, Salinity, L929 Murine Fibroblast, A549 lung cancer cell line, MCF-7 breast cancer cell line.



Hayatımdaki en güçlü kadın Anneme ve

En büyük şansım olan Babama...



ÖNSÖZ

“*Sesamum orientale* L. cv. “Gökova” Bitkisinin *In Vitro* Kültürlerinde Tuzluluk Stresi Etkilerinin Transkripsiyonel Düzeyde İncelenmesi ve Bitkinin *In Vitro* Kültürlerinden Elde Edilen Ekstraktın Sitotoksikite, Yara İyileştirme ve Antikanser Özelliklerinin Hücre Hatları Üzerinde Araştırılması” adlı tez çalışmam Bitki Genetiği ve Tarımsal Biyoteknoloji Tematik Alan YÖK 100/2000 Doktora Burs Programı ve Tübitak 2211-A Genel Yurt İçi Doktora Burs Programı tarafından desteklenmeye hak kazanmıştır. Tez çalışmam için gösterdikleri desteklerden dolayı Yüksek Öğretim Kurumu ve Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu’na çok teşekkür ederim.

Doktora eğitimim süresince bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren, hem hayata dair hem de akademik bilgilerini benimle paylaşan, hiçbir durumda ve koşulda desteğini esirgemeyen, hayatımın her döneminde yanımda görmek istediğim, gerek okul, gerek sosyal hayatımda her alanda yanımda olan, önerilerini ve söylediklerini dikkate aldığım, çok sevdiğim ve saygı duyduğum değerli danışman hocam Prof. Dr. Ergun KAYA’ ya sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmam süresince beraber çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, çalışmalarım bana yol gösteren, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen çok sevgili hocam Prof. Dr. Nurdan SARAÇ’ a teşekkürü bir borç bilirim.

Doktora tez izleme komitesinde yer alan, doktora tez savunmamın jüri başkanı çok kıymetli Prof. Dr. Aysel UĞUR hocama, yolumuzu aydınlatan öngörüsüyle uzakta olsa da her daim verdiği desteğiyle, gösterdiği hoşgörü ve çalışmalarımıza sunduğu katkılar için müteşekkirim.

Tez savunmamda jüri üyeliği yapıp, tezimi dikkatle inceleyen ve eksik gördükleri kısımlarda bana fikirleri ile yol gösteren Doç. Dr. Ayşegül YILDIZ ve Doç. Dr. Rukiye BORAN GÜLEN hocalarıma çok teşekkür ederim.

Doktora tez çalışmalarım boyunca bana destek olan, susam serüveninde beraber yola çıktığım her zaman bilgi ve deneyimleriyle desteğini benden esirgemeyen sevgili çalışma arkadaşım Arş. Gör. Selin GALATALI’ ya, her durumda bana yardım eli uzatan, her koşulda motive eden, her zaman varlıklarını hissettiğim, beraber çalışmaktan çok keyif aldığım, bana aile gibi hissettiren, çok değerli arkadaşlarım Zemheri ŞAMAN ve İrem DEMİR’e en içten duygularıyla sonsuz teşekkür ediyorum.

Doktora eğitimim süresince yer aldığım, laboratuvar çalışmalarında tecrübe edinme şansı bulduğum Muğla Çevre Sorunları Araştırma Merkezi’ ndeki hocalarıma ve bitki materyali temininde yardımcı olan Muğla Büyükşehir Belediyesi, Tarımsal Hizmetler Bölümü, Yerel Tohum Merkezi çalışanlarına teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarım suresince bana yardımcı olan arkadaşlarım Uğur Kaya, Onur elik, Damla Ekin zkaya, Hacer Açar, Sedat iek, Taner Mercan, Burcu Dal ve Muammer Ceylan’a çok teşekkür ederim.

Hayatımda iyi ki var dediğim, desteği ve ilgisini hiçbir zaman eksiltmeden, her koşulda yanımda olan, yaptığım ve yapacağım her çalışmada başarılı olabileceğime olan inancı, bana olan güvenini her zaman hissettiren sevgili eşim Mehmet YENİOCAK’a sonsuz teşekkürler. Ayrıca eğitim sürecimin en iyi takipçisi, gülen yüzüm, biricik oğlum Hasan Eymen; gösterdiğin destek, sabır ve sonsuz sevgi için varlığına müteşekkirim.

Beni eğitim hayatım boyunca her zaman yreklendiren, bugünlere gelmemi sağlayan, uzakta olsa da desteğini ve ilgisini eksik etmeyen, koşulsuz sevgi ve güven duygusuyla beni sarıp sarmayalan varlıklarına şükrettiğim, canım anneme ve babama sonsuz sevgimi ve teşekkürlerimi sunuyorum.



İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xvi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ	1
1.1. Tıbbi ve Aromatik Bitkiler.....	1
1.1.1. Pedaliaceae (Susamgiller) Ailesi	2
1.1.2. <i>Sesamum</i>	3
1.1.2.1. <i>Sesamum orientale</i> L.	6
1.2. Bitki Stresi	10
1.2.1. Tuz Stresi.....	12
1.3. Mikroçoğaltım Tekniği	16
1.4. <i>S. orientale</i> L.'nin Tıbbi-Ekonomik Açıdan Önemi	17
1.5. Kanser	25
1.5.1. Akciğer kanseri.....	27
1.5.1.1. <i>A549 akciğer kanseri hücre hattı</i>	29
1.5.2. Meme kanseri	30
1.5.2.1. <i>MCF-7 meme kanseri hücre hattı</i>	31
1.6. Yara	32
1.6.1. Yara İyileştirme	33
2. MATERYAL – METOD	38
2.1. Tohum Temini	38
2.2. Gökova Susamı <i>In vitro</i> Mikroçoğaltım	38
2.3. <i>In vitro</i> Klonal Çoğaltım Sonrası Tuz Uygulamaları.....	40
2.4. Moleküler Analizler	42
2.4.1. Total RNA İzolasyonu.....	43
2.4.2. Spektrofotometrik analizler	44

2.4.3.cDNA Sentezi	44
2.4.4.Real-Time PCR	45
2.4.5.Verilerin İstatistiki Analizi	46
2.5. Ekstraksiyon.....	47
2.6. Hücre Hatları.....	48
2.6.1.Hücre Hatlarının Pasajlanması	48
2.6.2.Gökova Susamı Ekstraktının Sitotoksitesinin Belirlenmesi	49
2.7. <i>In Vitro</i> Scratch Testi (Yara-Çizik Testi).....	50
2.8. Bitki Ekstraktının A549 Akciğer ve MCF-7 Meme Kanseri Hücre Hatları Üzerindeki Antiproliferatif Etkisinin MTT Yöntemi ile Belirlenmesi	51
3. BULGULAR.....	53
3.1. Tuz Stresi uygulamalarında Morfolojik ve Moleküler Analizler	53
3.1.1. <i>S.orientale</i> L. “Gökova Susamı” bitkisinde tuz stres toleransı oluşumu sırasında <i>GST U25-like</i> gen ekspresyon seviyesinin incelenmesi	55
3.1.2. <i>S.orientale</i> L. “Gökova Susamı” bitkisinde tuz stres toleransı oluşumu sırasında -acyl-coenzyme A oxidase 2 gen ekspresyon seviyesinin incelenmesi	56
3.1.3. <i>S.orientale</i> L. “Gökova Susamı” bitkisinde tuz stres toleransı oluşumu sırasında <i>2,3-bisphosphoglycerate-independent phosphoglycerate mutase</i> gen ekspresyon seviyesinin incelenmesi	57
3.1.4. <i>S.orientale</i> L. “Gökova Susamı” bitkisinde tuz stres toleransı oluşumu sırasında <i>GST L3-like</i> gen ekspresyon seviyesinin incelenmesi.....	58
3.2. <i>In vitro</i> Çoğaltılan <i>S. orientale</i> L. “Gökova Susamı” Bitkisi Ekstraktının L929 Murine Fibroblast Hücreleri Üzerindeki Sitotoksik Etkisi.....	59
3.3. <i>In vitro S. orientale</i> L. “Gökova Susamı” Bitkisi Ekstraktının Yara İyileştirme Aktivitesi	60
3.4. <i>In vitro S. orientale</i> L. “Gökova Susamı” Bitkisi Ekstraktının A549 Akciğer Kanseri Üzerindeki Antiproliferatif Aktivitesi	63
3.5. <i>In vitro S. orientale</i> L. “Gökova Susamı” Bitkisi Ekstraktının MCF-7 Meme Kanseri Üzerindeki Antiproliferatif Aktivitesi	65
4. TARTIŞMA	68
4.1. Susam Bitkisinde <i>In vitro</i> Tuz Stresinin Morfolojik ve Moleküler Düzeyde Etkileri.....	68

4.2. <i>In vitro</i> Çoğaltılan Susam Bitki Ekstraktlarının Yara İyileştirme ve Anti- kanser Özellikleri	72
4.3. Sonuçlar	75
KAYNAKLAR	77
ÖZGEÇMİŞ.....	103



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Susam tohumu besin içeriği değerleri maksimum ve minimum miktarları.....	5
Çizelge 1.2. <i>S.orientale L</i> “Gökova Susamı”nın taksonomik sınıflandırması	6
Çizelge 2.1. Sterilizasyon sonrası Gökova susamı tohumlarının çimlenmesi için hazırlanan besiyeri içeriği ve miktarları.....	39
Çizelge 2.2. Sürgün oluşturan bitkilerin <i>in vitro</i> klonal çoğaltımı sonrası tuz stresi uygulaması için hazırlanan Charcoal içerikli besi yerlerinde kullanılan malzemeler ve miktarları.....	40
Çizelge 2.3. Sürgün oluşturan bitkilerin <i>in vitro</i> klonal çoğaltımı sonrası tuz stresi uygulaması için hazırlanan besi yerlerinde kullanılan malzemeler ve miktarları.....	41
Çizelge 2.4. Glutasyon-S transferaz (GST U25-like), asil-koenzim A oksidaz 2 (ACX), 2,3-bisfosfogliserrattan bağımsız fosfogliserrat mutaz, ornitin aminotransferaz (XP_011096597) ve glutasyon-S transferaz (GST L3-like) genlerine ait primerlerin sekansları (Zhang ve ark. 2019).....	43
Çizelge 2.5. Thermo Scientific GeneJET Plant RNA Purification Kit ile <i>in vitro</i> Gökova susamı bitkisinden total RNA izolasyon protokolü.....	43
Çizelge 2.6. OneScript® Plus Reverse Transcriptase OneScript® cDNA Synthesis kiti ile cDNA sentezi	45
Çizelge 2.7. Ampliqon RealQ Plus 2x Master MixGreen kit ile Real-Time PCR protokolü.....	46
Çizelge 3.1. Tuzla muamele edilmiş veya kontrol grubu örneklerinin 4 haftalık inkübasyondan sonra rejenerasyonu, sürgün başına gelişen gövde sayısı, sürgün başına gelişen gövde uzunlukları ve hesaplanan sürgün oluşturma kapasitesi (SOKI) indeksleri.....	53
Çizelge 3.2. 24 ve 48 saat boyunca tuzluluk stresine maruz bırakılan bitkilerden elde edilen total RNA’ların spektrofotometrik analiz sonuçları	54
Çizelge 3.3. Gökova Susamı ekstraktı ve cisplatinin A549 Akciğer kanseri, MCF-7 Meme kanseri ve L929 murine fibroblast hücre hatları üzerindeki IC ₅₀ değerleri.....	67

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. <i>S. orientale</i> L bitkisine ait gövde, yaprak, çiçek ve meyvelerin morfolojik yapıları.....	3
Şekil 1.2. Susamın farklı büyüme durumları. (a) Susamın çiçeklenmesi; (b) olgunlaşmamış susam kabukları; (c) olgun susam kabukları.....	8
Şekil 1.3. Susam içeriğindeki lignanlarının kimyasal yapıları.....	9
Şekil 1.4. Ülkelerin 2021 yılı susam tohumu ton cinsinden üretim miktarı	9
Şekil 1.5. Muğla, Gökova Susamı hasadı (Anonim, 2024g).....	10
Şekil 1.6. Bitki büyümesini ve gelişimini olumsuz etkileyen çevresel koşulların (abiyotik stres) ve / veya konukçu-patojen etkileşimleri (biyotik stres).....	11
Şekil 2.1. a) MBB Yerel Tohum Merkezinden edinilen Gökova Susamı tohumları, b) Susam tohumlarının yüzey sterilizasyon solüsyonlarıyla muamele edilmesi, c) Sterilizasyon sonrası yıkama işlemi ve süzme, d) Sterilizasyon aşamalarından sonra tohumların yarı katı besi yerine aktarılması.....	39
Şekil 2. 2. <i>In vitro</i> ortamda çimlenen Gökova susamı tohumlarının alt kültürlenme aşamaları.....	40
Şekil 2.3. Sürgün oluşturan bitkilerin <i>in vitro</i> klonal çoğaltımı sonrası tuz stresi uygulaması için hazırlanan besi yerlerine aktarımı.....	42
Şekil 2.4. <i>In vitro</i> Gökova susamı bitkisinin ekstraksiyon aşamaları.	47
Şekil 2.5. a. Gökova Susamı ekstraktı, b. DMEM ile çözdürülen Gökova susamı stok solüsyonu.....	48
Şekil 2.6. <i>In Vitro</i> Scratch testi uygulaması.....	51
Şekil 3.1. <i>GST U25-like</i> geninin bağıl mRNA ekspresyon grafiği	55
Şekil 3.2. <i>-acyl-coenzyme A oxidase 2</i> geninin bağıl mRNA ekspresyon grafiği.....	56
Şekil 3.3. 2,3-bisphosphoglycerate-independent phosphoglycerate mutase geninin bağıl mRNA ekspresyon grafiği	57
Şekil 3.4. <i>GST L3-like</i> geninin bağıl mRNA ekspresyon grafiği.....	58
Şekil 3.5. Gökova susamı ekstraktı uygulanmış kuyucukların MTT uygulaması sonrası görünümü.....	59

Şekil 3.6. Gökova susamı ekstraktının MTT uygulaması sonrası murine fibroblast hücre hattı üzerindeki canlılık yüzdeleri	60
Şekil 3.7. Gökova susamı ekstraktının farklı konsantrasyonlarına ait L929 hücreleri üzerindeki zamana bağlı yara iyileştirme aktivitesi	62
Şekil 3.8. a: Gökova susamı ekstraktı uygulanmış kuyucukların görüntüsü, b: Gökova susamı uygulanmış kuyucukların MTT uygulanması sonrası görüntüsü.....	63
Şekil 3.9. Gökova susamı ekstraktının MTT uygulaması sonrası akciğer kanseri hücre hattı üzerindeki inhibisyon yüzdeleri	64
Şekil 3.10. Cisplatin MTT uygulaması sonrası akciğer kanseri hücre hattı üzerindeki inhibisyon yüzdeleri	65
Şekil 3.11. Gökova susamı ekstraktının MTT uygulaması sonrası meme kanseri hücre hattı üzerindeki inhibisyon yüzdeleri	66
Şekil 3.12. Cisplatin MTT uygulaması sonrası meme kanseri hücre hattı üzerindeki inhibisyon yüzdeleri	67

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	Yüzde
µg	Mikrogram
µl	Mikrolitre
µM	Mikromolar
A549	Akciğer Kanseri Hücre Hattı
ABA	Absisik asit
ABCA1	Kolesterol akışını düzenleyici protein
ABCG1	ATP Bağlayıcı Kaset Alt Ailesi G Üyesi 1
ABCG5	ATP Bağlayıcı Kaset Alt Ailesi G Üyesi 5
ABCG8	ATP Bağlayıcı Kaset Alt Ailesi G Üyesi 8
ABTS	Antioksidan ve serbest radikal temizleme aktivitesi
ACAT2	Asil-CoA:kolesterol Asiltransferaz 2
AChE	Asetilkolinesteraz
ACX2	Acyl-coenzyme A oxidase 2
ALP	Alkalın Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
BMI	Vücut Kitle Endeksi
CAT	Katalaz
CO2	Karbon dioksit
COX-2	Sesaminin Siklooksijenaz 2
CYP450	Sitokrom P45
CYP7A1	Kolesterol-7α-hidroksilaz
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
DMSO	Dimetilsülfoksit
D-PBS	Distile Fosfat Tamponlu Salin
DPPH	1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil Radikali
EDTA	Etilen Diamin Tetraasetik Asit
FAO	Gıda ve Tarım Örgütü
g	Gram
GLOBOCAN	Küresel Kansere İstatistikleri

GSH	Glutasyon
GST	Glutasyon S-transferaz
H1299	İnsan Akciğer Adenokarsinomu HÜcre Hattı
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HDSD	Susam Tohumu
HDSO	Susam Yağı
IC50	Yarı Maksimal İnhibisyon Konsantrasyonu
IL-1	İnterlökin 1
IL-6	İnterlökin 6
JA	Jasmonat
K562	Kronik Myeloid Lösemi HÜcre Hattı
KBM-5	İnsan Lösemik HÜcre Hattı
Kg	Kilogram
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LDSD	Susam Tohumu
LDSO	Susam Yağı
LPS	Lipopolisakkarit
MCF-7	Meme Kanseri HÜcre Hattı
MDA	Malondialdehit
ml	Mililitre
MTP	Mikrozomal Triasilgliserol Taşıma Proteini
NaCl	Sodyum Klorür
NPC1L1	Niemann-Pick C1 like 1 proteini
NR	Nötr Kırmızı1
Nrf2	Nükleer Faktör Eritroid 2 İle İlişkili Faktör
°C	Celsius derecesi
PAH	Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar
PC-3	İnsan Prostat Kanseri HÜcre Hattı
PGE	Prostaglandin
PGE2	Prostaglandin E2
PGM	Fosfoliseromutaz
RCT	Ters Kolesterol Taşıyıcı
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SDG	Sekoizolarisiresinol Diglukositin

SH-SY5Y	Nöroblastoma Hücre Hattı
SK-LU-1	İnsan Akciğer Karsinomu Hücre Hattı
SMMC-7721	İnsan Hepatoselüler Karsinomu Hücre Hattı
SOD	Süperoksit Dismutaz
SW480	Kolon Kanseri
TAC	Toplam Antioksidan Kapasite
TBIL	Total Bilirubin
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
U266	Multipl-Miyelom Hücre Dizisi
UV	Ultraviyole
vd.	ve diğerleri
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

1.1. Tıbbi ve Aromatik Bitkiler

Tıbbi ve aromatik bitkiler gıda, ilaç ve kozmetik başta olmak üzere birçok kullanım alanına sahiptirler ve insanlık tarihinin başlangıcından itibaren bu bitkilerin bu amaçlarla kullanıldıkları bilinmektedir. Tıbbi ve aromatik bitkilerin en çok bilinen ve araştırmaya konu olan özellikleri tedavi amaçlı kullanımlarıdır. Bitkilerle tedavi; geleneksel tedavi, tamamlayıcı tedavi ve doğal tedavi gibi farklı isimlerle, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere, dünyanın birçok ülkesinde kullanılmaktadır (Acıbuca ve Budak, 2018). Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre geleneksel tıp; fiziksel ve ruhsal hastalıklara karşı korunmak, teşhis etmek, iyileştirmek ve/veya tedavi etmenin yanında sağlığı korumak için kullanılan, farklı kültürlerle özgü teori, inanç ve deneyimlere dayanan, açıklanabilen veya açıklanamayan bir dizi bilgi, beceri ve uygulamalarıdır (Anonim, 2017a). Bitkilerin tıbbi amaçlı kullanımı ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre değişiklik göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelere nüfusun % 80' i bitkisel ürünleri tıbbi amaçlarla kullanmaktadır. Asya, Afrika ve Orta Doğu bölgelerinde bulunan gelişmekte olan bazı ülkelere bu oran % 95'e kadar çıkarken, gelişmiş ülkelere; Almanya'da bu oran % 40-50, ABD'de % 42, Avustralya'da % 48 ve Fransa'da % 49'dur. Ancak en önemli bitkisel tıbbi ürünlerin ticaret merkezleri de Almanya, ABD, Japonya ve İngiltere'de bulunmaktadır (Titz, 2004).

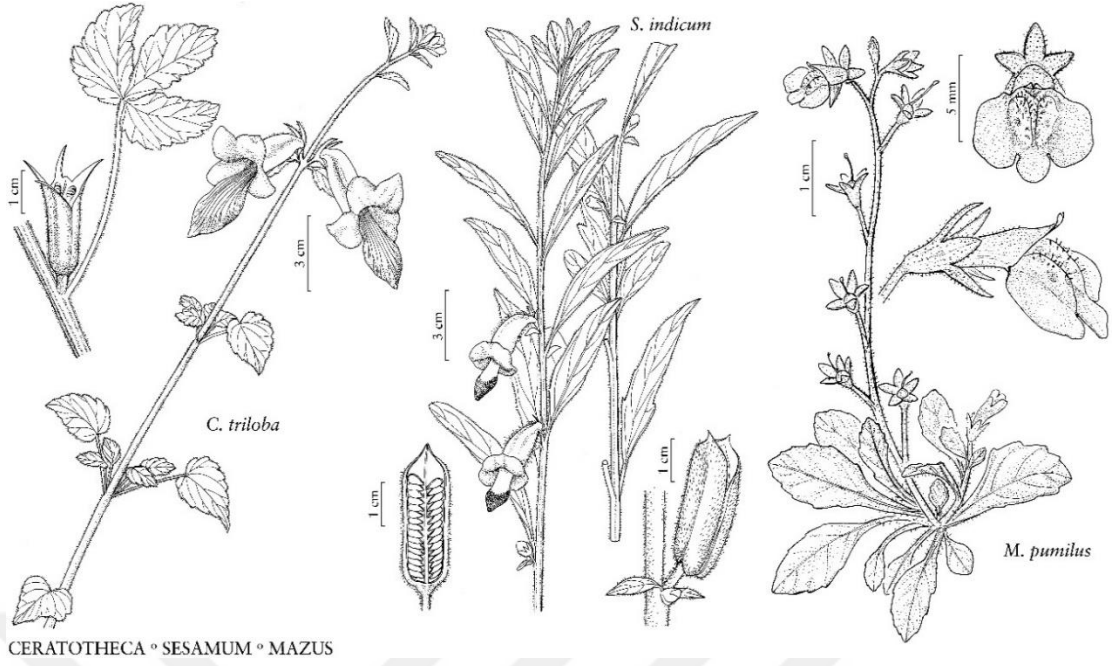
Tıbbi bitkiler içerdikleri sekonder metabolitler sayesinde, çok eski çağlardan günümüze kadar, tedavi ve hastalıklardan korunmak amacıyla kullanılmaktadırlar. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ya göre günümüzde kullanılan farmasötik ilaçların % 25'i şifalı bitkilerden elde edilmektedir. Yine Gıda ve Tarım Örgütü (FAO)'ya göre Dünya çapında satılan ilaçların % 30'u bitkisel materyallerden elde edilen bileşikler içermektedir (FAO, 2005). Günümüzde ilaç endüstrisinin ürettiği sentetik ilaçların ciddi yan etkileri nedeniyle insanlar, bitkileri doğal yollarla şifa bulmak için yeniden kullanılmaktadırlar (Munda vd., 2019).

Bitki sekonder metabolitleri, primer metabolitler gibi bitkinin hücresel metabolik süreçleri için elzem olmayıp, onun ikincil ihtiyaçları için (biyotik ve abiyotik stres yanıtları vb.) gerekli olan ikincil metabolizma ürünleridir (Yang vd., 2018). Bu bileşikler genellikle bitkilerin biyotik veya abiyotik streslere karşı korunmasında görevlidirler. İkincil metabolitler, streslere yanıt olarak yüksek oranda indüklenebilen farklı metabolit ailelerine aittirler (Pagare vd., 2015).

Bitkiler, temel ihtiyaçları için sentezledikleri protein, yağ ve karbonhidrat gibi temel besinlerin yanında taksoidler, polisakkaritler ve flavonları içeren sekonder bileşiklerin de sentezini gerçekleştirebilirler. Böylece bakteri, fungus hatta diğer bitkilerin (tam ve yarı-parazir bitkiler vb.) / hayvanların (çeşitli böcekler, herbivor memeliler vb.) oluşturduğu tehditler ile yaşadıkları biyolojik stres ve kuraklık, tuzluluk, UV ışınları gibi abiyotik streslere karşı adaptasyon sağlayabilmektedirler (Bennett ve Wallsgrove, 1994; Wink, 2008).

1.1.1. Pedaliaceae (Susamgiller) Ailesi

Çok yıllık, aromatik kokulu, hermafrodit çiçekli bitkilere sahip olan Lamiales takımına ait olan Pedaliaceae familyası, pedaliyum veya susam ailesi olarak bilinen bitki ailesidir (Tamokou vd., 2017). Pedaliaceae familyası üyeleri tropik ve subtropik bölgelerde yetişen, bir veya çok yıllık otsu bitkilerdir (Şekil 1.1.). Yaprakları altta dekussat, üstte alternan dizilişlidir. Çiçekler zigomorftur ve yaprakların koltuğundan tek veya salkım halinde çıkar. Kaliks 5 sepalli, korolla geniş bir tüp şeklinde ve bilabiattır. Stamen 4 tane ve didinamdir. Ovaryum üst durumlu ve iki karpelli, iki veya dört gözlüdür. Meyva lokulusit kapsula veya nuks şeklindedir (Yentür, 1995). Familya yeryüzünde 16 cins ve yaklaşık 55 tür ile temsil edilmektedir (Angiosperm Phylogeny Group, 2009).



Şekil 1.1. *S. orientale* L bitkisine ait gövde, yaprak, çiçek ve meyvelerin morfolojik yapıları (Anonim, 2024c).

1.1.2. Sesamum

Sesamum L. cinsi, Pedaliaceae'nin çiçekli bitki familyasına ait, dünya çapında yaygın olarak kabul edilen 30 türle temsil edilmekte olup, bunlardan 26 adedi yabani, 13 adedi kısmen kültürü yapılan ve sadece bir adedi kültürü yapılan susam türlerinden (*S. indicum* L.) (The Plant List, 2013) oluşmaktadır.

Antik çağlardan beri tarımı yapılan susamın yabani ve kültüre alınmış birçok çeşidi bulunmaktadır (Anilakumar vd., 2010). *Sesamum* cinsi içerisinde en çok yetiştirilen türü *S. indicum*'dir (Ashri, 1998). Kobayashi ve arkadaşları (1990), bu cinse ait 36 tür tespit edilmiş olup, bunların yimi ikisi Afrika'da, beşi Asya'da, yedisi hem Afrika hem de Asya'da ve birer tür de Girit ve Brezilya'da bulunmuştur. Kromozom sayısı $2n = 26$ (Diploit), kültüre edilmiş *S. indicum* ile birlikte *S. alatum*, *S. capense*, *S. schenckii*, *S. malabaricum*'dan oluşan üç sitogenetik grup vardır; $2n = 32$, *S. prostratum*, *S. laciniatum*, *S. angolense*, *S. angustifolium*'dan oluşur; *S. radiatum*, *S. occidentale*, *S. schinzianum* ise $2n = 64$ 'e aittir. Esas olarak üç sitotaksonomik gruptaki kromozom sayısındaki farklılık nedeniyle türler arasında sınırlı çapraz uyumluluk vardır. Bu nedenle kuraklığa tolerans, zararlılara ve hastalıklara dayanıklılık gibi arzu edilen

özelliklerin yabani akrabalarından kültür susamına aktarılması zorlayıcı olmuştur (Carlsson ve ark., 2008).

Arkeolojik kanıtlar, morfolojik ve sitogenetik çalışmalar, susamın tarımı yapılan ilk yağlı tohum olduğunu ve ilk kez M.Ö. 2250'de Hindistan'da İndus Vadisi'nde Harappa'da yetiştirildiğini, bununla birlikte, M.Ö. 2000 yıllarında da Mezopotamya ve Anadolu'da tarımının yapıldığını göstermektedir (Bedigian ve Harlan, 1986). Susamın orijini kesin olarak bilinmemese de türlerinin büyük kısmının Afrika kıtasında bulunmuş olmasından, birçok araştırmacı tarafından orijin merkezinin Afrika olduğu kabul edilmektedir. Bir başka görüşteki bazı araştırmacılar ise susamın M.Ö. 450 yıllarında Hindistan'da ve Çin'de gıda maddesi olarak kullanıldığını bildirmişlerdir. Susamın Anadolu'ya Mezopotamya'dan geldiği belirtilmektedir. Eberhard adlı araştırmacı, susamın Çin ve Japonya'ya Türkler tarafından götürüldüğünü bildirmiştir. Yunanlı tarihçi Herodot (M.Ö. 484-425) Fırat nehri havzasında susam yetiştirildiğini ve Asuriler tarafından kullanıldığını ifade etmektedir. 1851 yılında Londra'da yapılacak uluslararası bir sergiye gönderilmek üzere susamın da dahil olduğu tohum listesinin Ceride-i Havadis adlı bir 2 gazetede yayınlanması, susamın ülkemizde üretildiğine dair ilk tarihi belge olmuştur (Kolsarıcı, 2009).

Susam tohumlarının, tohum yağlarının ve çeşitli organlarının lignanlar, polifenoller, fitosteroller, fenoller, antrakinonlar, serebrositler, yağ asitleri, vitaminler, proteinler, esansiyel amino asitler ve şekerler dahil olmak üzere 180'den fazla fitokimyasal bileşeni modern araştırmalarla izole edilmiş ve tanımlanmıştır (Wei vd,2022). Susam bitkisinin tohumu ve yağının biyokimyasal özellikleri ve biyolojik aktiviteleri üzerine birçok çalışma yapılmıştır (Kamal-Eldin, vd., 1995; Moazzami ve Kamal-Eldin, 2006; Williamson vd., 2008). Gıda katkı maddesi olarak kullanımının yanı sıra, yatıştırıcı, hafif müshil, yumuşatıcı (Zhang vd., 2013), antifungal (Sirato-Yasumoto vd., 2001), analjezik (Rokonuzzaman, 2009), antikanser ve antiproliferatif aktiviteleri (Smith ve Salerno, 1992), B ve E vitamini takviyesi (Kamal-Eldin vd., 1995), serum kolesterolü (lipit) ve kan basıncını düşürme potansiyeli (Ogawa vd., 1995; Hirata, 1996) bulunmaktadır.

Susam, özellikle tohumlarında % 28'e varan protein ve % 55'e varan yağ içeriği sayesinde çok değerli bir tarım ürünüdür. Ayrıca bu tohum yağının % 46 oranında çoklu doymamış yağ asitleri, % 39 oranında tekli doymamış yağ asitleri ve %14 oranında doymuş yağ asitleri içerdiği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Anilakumar

vd., 2010). Çizelge 1.2.' de susam tohumu besin içeriği değerleri maksimum ve minimum olarak verilmiştir.

Çizelge 1.1. Susam tohumu besin içeriği değerleri maksimum ve minimum miktarları (Anonim, 2024e)

Bileşen	Değer	Min	Max
Protein (g/100 g)	17.6	17	18
Protein, ham, N × 6.25 (g/100 g)	20.8	3.2	21.3
Karbonhidrat (g/100 g)	9.85	-	-
Yağ (g/100 g)	49.7	-	-
Şeker (g/100 g)	3	0.29	0.31
Nişasta (g/100 g)	4	-	-
Lifler (g/100 g)	14.9	11.8	18
Kül (g/100 g)	4.48	4.45	4.5
Doymuş yağ asidi (g/100 g)	7.09	6.7	7.6
Yağ asidi 18:1 <i>n</i> -9 cis (g/100 g)	18.7	18.6	-
Yağ asidi 18:2 9c,12c (<i>n</i> -6) (g/100 g)	21.2	20.9	21.5
Yağ asidi 18:3 9c, 12c, 15c (<i>n</i> -3) (g/100 g)	26	0.14	0.38
Kalsiyum (mg/100 g)	962	714	1150
Bakır (mg/100 g)	1.58	1.5	4.08
Demir (mg/100 g)	14.6	-	-
Magnezyum (mg/100 g)	324	318	351
Manganez (mg/100 g)	1.24	1.17	2.46
Fosfor (mg/100 g)	605	453	694
Potasyum (mg/100 g)	468	-	-
Selenyum(µg/100 g)	26.5	2.2	51.9
Sodyum (mg/100 g)	2.31	0.88	11
Çinko (mg/100 g)	5.74	5.3	7.75
β-Karoten (µg/100 g)	5	-	-
E Vitamini (mg/100 g)	25	-	-

Çizelge 1.1. Devamı

B1 Vitamini (tiamin) (mg/100 g)	79	-	-
B2 Vitamini (riboflavin) (mg/100 g)	25	-	-
B3 Vitamini (niasin) (mg/100 g)	4.52	-	-
B5 Vitamini (pantotenik asit) (mg/100 g)	5	-	-
B6 Vitamini (mg/100 g)	79	-	-
B9 Vitamini (folat) (µg/100 g)	97	-	-

1.1.2.1. *Sesamum orientale* L.

S. orientale (Susam), *Pedaliaceae* (Susamgiller) familyasının *Sesamum* cinsinden olup, tek yıllık çalı formunda, kazık köklü bir bitkidir (Arioğlu ve Yetiştirme, 2007) (Çizelge 1.2.). *S. indicum* L. ile sinonim olan *S. orientale*, önemli bir eski yıllık yağlı tohum bitkisidir ve genellikle tropik, subtropik bölgelerde ve ılıman iklim kuşaklarına uygun sıcaklık ve yağış koşullarında yetişebilmektedir. Bu susam türü, çoğunlukla ideal gelişimini 25° kuzey ve güney paralelleri arasında göstermekte, ancak kuzeyde 42° ve güneyde 35° paralellere kadar da gelişebilmektedir. Türkiye, Dünya susam yetiştiricilik sahası içerisinde en kuzeyde bulunan alan olarak yer almaktadır (Şahin, 2014).

Çizelge 1.2. *S.orientale* L “Gökova Susamı”nın taksonomik sınıflandırması (Anonim, 2024d)

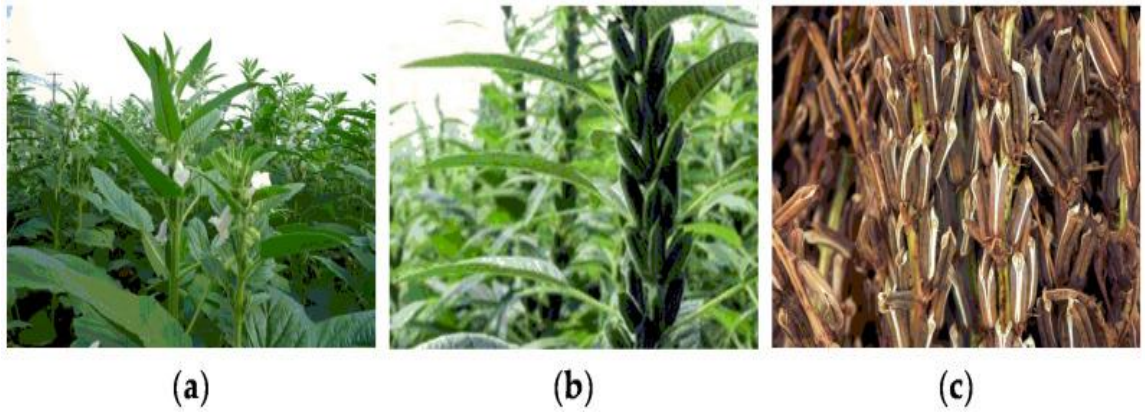
***S. orientale* L. “Gökova Susamı”nın Taksonomik Sınıflandırması**

<i>Alem</i>	Planteae (Bitkiler)
<i>Şube</i>	Magnoliophyta (Kapalı tohumlular)
<i>Sınıf</i>	Magnoliopsida (İki Çenekliler)
<i>Takım</i>	Lamiales
<i>Familya</i>	Pedaliaceae
<i>Cins</i>	<i>Sesamum</i>
<i>Tür</i>	<i>Sesamum orientale</i> L. “Gökova Susamı”(synonym: <i>Sesamum indicum</i> L.)

Susam, 60-150 cm boyunda, çok çiçekli, yağlı tohumu meyve kapsülü içinde yer alan ve kazık kök sistemine sahip tek yıllık bir bitkidir. Tütün yaprakları; 3-10 cm uzunluğunda, 2,5-4 cm genişliğinde, yaprak sapı 1-5 cm, dikdörtgen veya oval şekilli ve hafif tüylü bir yüzeye sahiptir (Mili vd, 2021). Yapraklar yeşil veya koyu yeşil renkli, dar, segmentsiz veya geniş ve segmentli yapıda olabilir. Yaprak kenarları parçalı, dişli veya yırtmaçlı, tam (bütün, yırtmaçsız) olabilir. Bitkideki kapsüller, yaprak koltuklarından çıkan çiçek sayısına bağlı olarak bir veya üç kapsül halinde iki karpelli (bicarpellatum) veya dört karpelli (quadrocarpellatum) yapıya sahiptir (Tan, 2011). Çiçekler; leylak, pembe veya beyaz renkli olup koyu lekeli görünümde ve yaprak koltuklarında, dalların ve gövdenin üst kısmında bulunurlar. Alt yaprağın koltuğunda tek tek, üst dallarda veya gövdede birden fazla sayıda bulunabilir. Çiçekler çoğunlukla tüylüdür ve korolla tüpünün içinde farklı renk ve boyutlarda bulunur. Bilabiat tübüler korollanın beş lobu ile zigomorfiktir. Stamenler korolla tüpüne bağlanır. Stigma genellikle tüylü ve iki lobludur. Meyve, dikdörtgen kesitli, kısa üçgen gagalı, derin oluklu bir kapsüldür. Susam kapsülü dikdörtgen şeklinde, 2-3 cm uzunluğunda ve 6-12 mm çapında olup, yüzeyinde uzunlamasına kanallar ve epidermiste mikroskobik tüyler bulunur (Akhila ve Suhara, 2015; Gloaguen vd., 2019).

Tohum tane ağırlığı genel olarak 2,5-4,0 g civarında ve beyaz, krem, açık sarı, sarı, koyu sarı, kahverengi, koyu kahverengi veya siyah gibi farklı renklere sahip olabilmektedir. Tohum uzunluğu yaklaşık 2,5-3 mm, genişliği ise 1,5 mm küçük ovaldir. (Tan ve Tan, 1996; Tan, 1998; Tan vd., 2007; Tan, 2008; Tan, 2009, Tan, 2011). Susam tohumlarının büyüme sırasındaki farklı formları Şekil 1.2.' de gösterilmiştir (Wei vd., 2022).

Susam tohumlarının çimlenebilmesi için toprak sıcaklığının 20 °C civarında olması gerekmektedir. Toprak sıcaklığı 20 °C'nin altına düştüğünde çimlenme durur. Toprak sıcaklığı 24 °C'yi ulaştığında çimlenme hızlanır ve çimlenme için en uygun koşulların sıcaklığın 32-35 °C'ye ulaştığı zaman olduğu görülmektedir (Turgut ve Baydar, 1994). Susam, aşağıdan yukarıya doğru olgunlaşma gösteren, dallanma ve dallanma yapmayan, kapsülü bölünen veya bölünmeyen gibi farklı yapısal özelliklere sahip bir yağ bitkisidir. Bölünmeyen kapsüllü çeşitlerin verimlerinin düşük olması nedeniyle dünyada çoğunlukla bölünebilir kapsüllü çeşitlerin kültürü yapılmaktadır (Yol, 2011). Bitkinin çiçek açabilmesi için hava sıcaklığının 27 °C olması gerekmektedir.

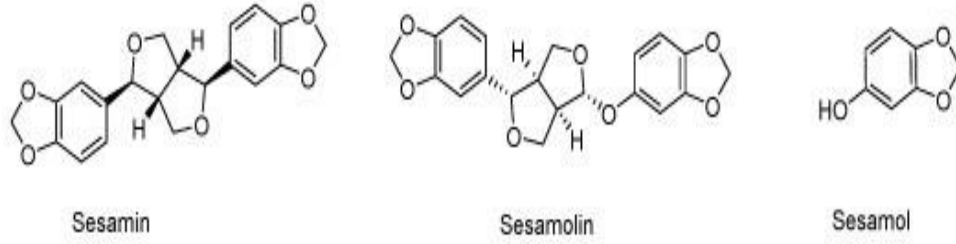


Şekil 1.2. Susamın farklı büyüme durumları. (a) Susamın çiçeklenmesi; (b) olgunlaşmamış susam kabukları; (c) olgun susam kabukları (Wei vd., 2022)

Olgunlaşma sürecinde yüksek hava sıcaklığı (40 °C'nin üzerinde), büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkilemektedir. Özellikle çiçeklenme döneminde hava sıcaklığı 40 °C'yi bulduğunda, döllenme olumsuz etkilenir ve böylece bitkide oluşan kapsül sayısı azalır. Hava sıcaklığı bitki büyümesi, gelişmesi ve tohumun içeriğini etkilemektedir. Düşük sıcaklıklarda tohumların yağ içeriği ve kalitesi, özellikle sesamin ve sesamolin içeriği bozulur. Büyüme mevsimi boyunca yüksek sıcaklık, tohumdaki yağ oranını artırır (Weiss, 1971).

Susam, besin açısından zengin olmasının yanı sıra sesamin, sesamolin, sesamol, sesaminol, sesamolin fenol ve diğer lignan benzeri aktif bileşenler gibi birçok önemli fonksiyonel bileşeni de içerir. Susam tohumlarından, tohum yağlarından ve çeşitli bitki organlarından lignanlar, polifenoller, fitosteroller, fenoller, aldehytler, antrakınonlar, naftokinonlar, triterpenoidler ve diğer organik bileşikler dahil olmak üzere çeşitli fitokimyasal bileşikler tanımlanmış ve izole edilmiştir. Sesamin, susam lignanlarının yaklaşık % 50'sini temsil etmekte, sesamolin, sesamol ve sesaminol ise ağırlığın küçük bir kısmını oluşturmaktadır (Wei vd., 2022). Susam içeriğindeki lignanlarının kimyasal yapıları Şekil 1.3.' te verilmiştir.

Uygun çevre koşullarında yüksek verimle tescil edilen çeşitlerin üretimi birim alan başına 100-150 kg/da değerine ulaşmaktadır (Tan, 1998; Tan ve ark., 2007; Tan, 2010; Tan, 2008; Tan,; Anonim, 2011; Tan, 2011). Dünyada ortalama susam verimi 51,2 kg/da'dır. TÜİK 2019 verilerine bakıldığında ülkemizde ortalama susam veriminin 68 kg/da olduğu görülmektedir.

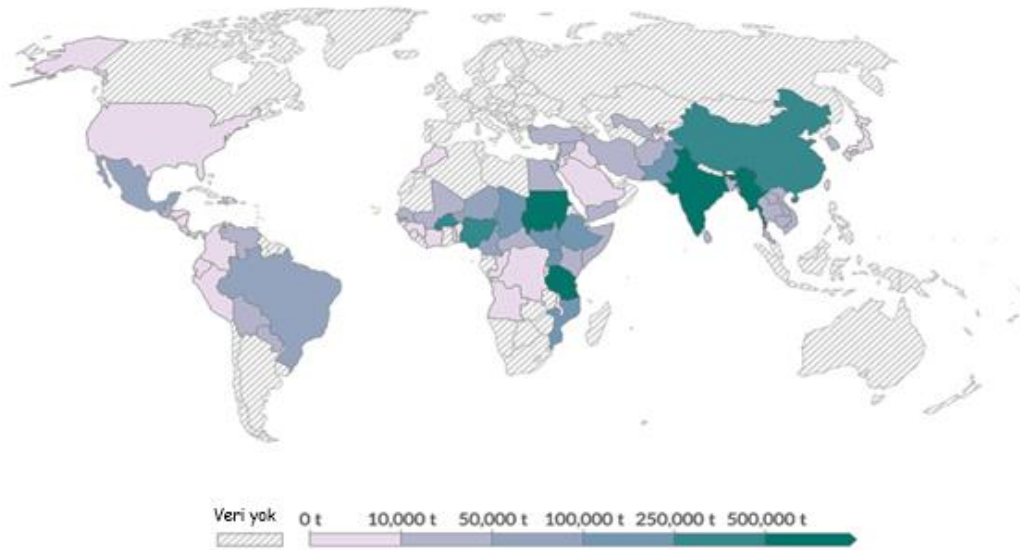


Şekil 1.3. Susam içeriğindeki lignanlarının kimyasal yapıları (Sesame (*Sesamum indicum* L.): A Comprehensive Review of Nutritional Value, Phytochemical Composition, Health Benefits, Development of Food, and Industrial Applications (Wei, 2022)

En fazla ekim alanına sahip şehirlerimiz; Manisa (64 bin da), Antalya (50,8 bin da), Uşak (32,5 bin da), Muğla (28 bin da) ve Adana (15,5 bin da)'dır. 2018/FAO verilerine göre Sudan (3,5 milyon ha) en fazla susam tarımı yapan ülkedir. Bu ülkeyi ekim alanı açısından sırasıyla Hindistan, Myanmar, Tanzanya ve Güney Sudan ülkeleri takip etmektedir (Yılmaz vd., 2021). Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü'ne göre, 2021 yılında küresel susam üretimi 5.899 milyon ton olup, bunun 817.000 tonu Hindistan'da, 641.730 tonu Myanmar'da, 455.400 tonu Çin'de üretilmiştir (Wei vd., 2022). Şekil 1.4.' te 2021 yılında Dünya ülkelerinin susam tohumu üretimlerini ton cinsinden gösteren harita yer almaktadır.

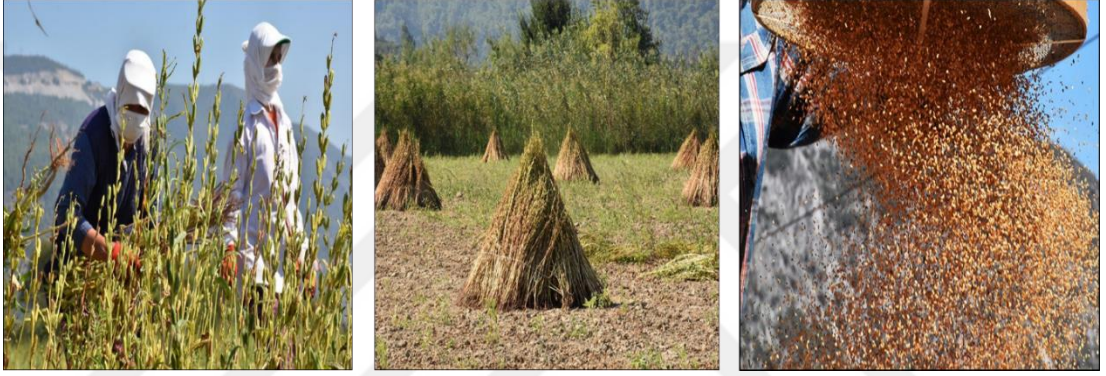
Susam Tohumu Üretimi, 2021

Susam tohumu üretimi ton cinsinden ölçülür.



Şekil 1.4. Ülkelerin 2021 yılı susam tohumu ton cinsinden üretim miktarı (Anonim, 2024f)

Türkiye’ de susam üretimi iç talebi karşılayamamakta ve bu nedenle ithalat edilmektedir. Susam yetiştiriciliğinin ekim ve hasat sırasında yoğun işgücü gerektirmesi (Şekil 1.5.), birçok üretici için üretim konusunda caydırıcı bir neden haline gelmiştir. Susam, toprak seçiciliği, yoğun sulama ve bakım gereksinimleri düşük ve böylece ikinci ürün tarımında önemli potansiyel olma gibi avantajlara sahip bir bitkidir. Verimli ve etkili susam üreticiliği için, ekimi yapılan alanlardaki azalmanın nedenlerinin ortaya konulması ve bu ürünün maliyet ve karlılığının belirlenmesi gerekmektedir. Bu yüzden bir takım teşvik tedbirlerinin alınmasıyla susam yetiştirme alanlarının genişletilmesi sağlanabilir ve yerel kırsal kalkınma desteklenebilir (Seçer, 2016).



Şekil 1.5. Muğla, Gökova Susamı hasadı (Anonim, 2024g)

İklim değişikliği sorunu susam üretimi ve verimliliğini direkt olarak etkilemektedir. Özellikle toprak tuzluluğu, ülkemizde Akdeniz bölgesinde ürün verimini sınırlandıran en önemli bir faktördür. Türkiye’de de yoğun tarımsal uygulamalar, zayıf su yönetimi, yeterli drenaj sisteminin olmadığı sulama, uzun süren sıcak ve kurak mevsimler ve yüksek düzeyde buharlaşma, neredeyse 2,8 milyon hektar tarım arazisinin tuzlanmasına yol açmaktadır (Anonim, 2024h).

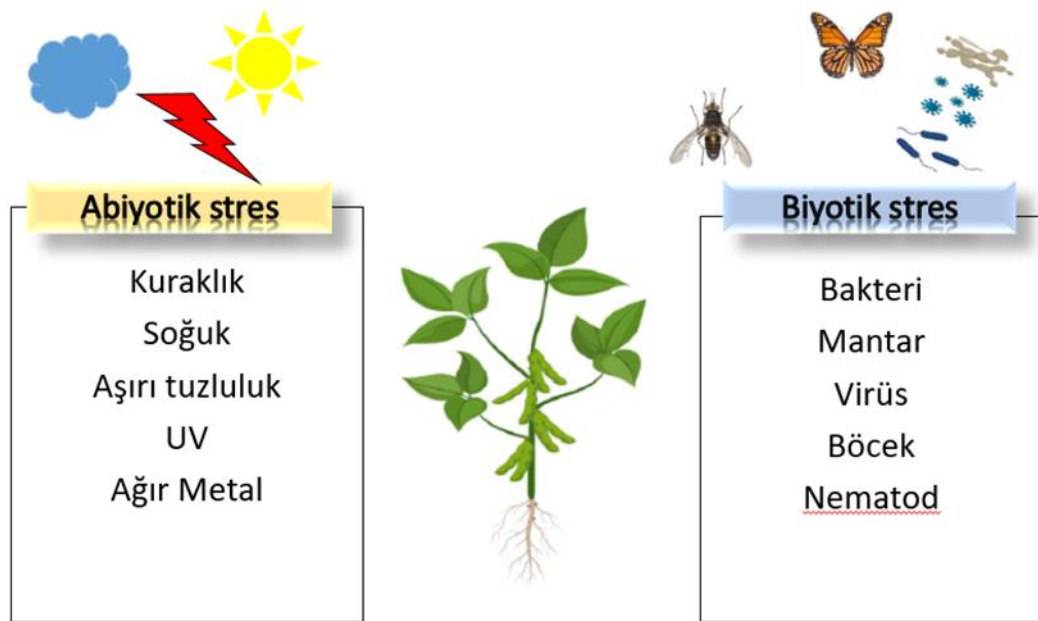
1.2. Bitki Stresi

Bitkiler, yaşamları boyunca dış ortam ile sürekli etkileşim halinde olan canlılardır. Bulundukları ortamda meydana gelen değişimler sonucunda diğer canlılar gibi kendilerine uygun olan başka bir ortama göç etme gibi bir kabiliyetleri olmayıp, sesil canlılar olduklarından ya değişen çevre şartlarına adaptasyon yeteneği gösterir ya da

üreme, büyüme ve gelişmeleri olumsuz yönde etkilenir. Bitkileri negatif yönde etkileyen tüm bu olumsuz durumlar stres olarak tanımlanır (Büyük vd., 2012).

Bitkiler çevresel streslere yanıt olarak çeşitli adaptasyon mekanizmaları geliştirir. Farklı abiyotik streslere yanıt olarak birçok tıbbi aromatik bitkide ikincil metabolitlerin birikiminin arttığı gözlemlenmiştir. İkincil metabolitler, esas olarak birincil metabolitlerden üretilen ve bitki büyümesi ve gelişmesinde doğrudan bir rolü olmayan, ancak bitki savunmasındaki rolleri ve bitkinin aromatik ve tıbbi özelliklerine sahip olmaları ile iyi bilinen bir grup biyoaktif bileşiktir (Bloem vd, 2014).

İklim koşullarındaki değişiklikler canlı organizmada biyotik ve abiyotik streslerin artmasına neden olmaktadır. Bu streslerden bazıları ekstrem soğuk, kuraklık, aşırı tuzluluk, UV, kimyasallar gibi abiyotik faktörler iken bazıları da bakteri, fungus (mantar) gibi mikroorganizmalar ve yırtıcı hayvanların oluşturduğu biyotik faktörlerdir (Lichtenthaler, 1996) (Şekil 1.6.). Abiyotik stresler tarımsal-ekolojik koşullarda değişikliklere neden olur ve bitkilerin büyüme ve gelişmesini etkiler (Mahajan vd., 2020).



Şekil 1.6. Bitki büyümesini ve gelişimini olumsuz etkileyen çevresel koşulların (abiyotik stres) ve / veya konukçu-patojen etkileşimleri (biyotik stres) (Anonim, 2024i)

Canlılar değişen çevresel koşullara anatomik ve morfolojik yapılarını, fizyolojik ve moleküler mekanizmalarını değiştirerek adapte olurlar ve adaptasyonun yeterli olmadığı durumlarda stres koşullarının olumsuz etkilerine maruz kalabilirler (Büyük

vd., 2012). Bitki toleransı ise bu çevresel ve biyolojik stres koşulları altında bitkinin fiziksel, biyokimyasal ya da moleküler düzeyde savunma mekanizması geliştirerek üreme ve hayatta kalma yeteneğini sürdürmeye devam etmelerini ifade eder (Simms, 2000). Değişen çevre koşullarında bitkiler, ilk olarak oksidatif strese maruz kalabilir ve metabolizmaları sonucu hücrede metabolik reaktif oksijen türleri (Reactive Oxygen Species, ROS) açığa çıkabilmektedir. Bitkiler, diğer streslerde olduğu gibi oksidatif streste de moleküler cevap oluşturmak için moleküler mekanizmalarını düzenleyerek antioksidan enzimlerin seviyesini artırabilmektedirler (Mittler, 2002). Hücrede gerçekleşen biyolojik reaksiyonlara girmeye oldukça meyilli olabilen ROS'lar bitki metabolizmasını etkileyerek bitkinin gelişimi üzerinde doğrudan etkili olabilmektedir (Çaylak, 2011).

Kuraklık ve tuzluluk, yaygın olarak ortaya çıkmaları ve etkilerinin büyüklüğü nedeniyle iki önemli abiyotik stresdir (Bartels ve Sunkar, 2005). Şiddetli kuraklık ve yüksek tuzluluk, küresel ölçekte hızla artan olumsuz faktörlerdir ve toprakların çölleşmesini ve tuzlanmasına neden olabilmektedirler. Ekilebilir alanların %10'undan fazlası çölleşmiş veya tuzlanmış hale gelmiş ve temel mahsullerin ortalama verimi %50'den fazla azalmıştır (Wu ve diğerleri, 2011). Tuzluluk ve kuraklık stresleri fizyolojik olarak ilişkilidir çünkü her ikisi de ozmotik stresi tetikler ve stres altındaki bitkilerin metabolik tepkilerinin çoğu benzerdir (Kumar vd., 2011). Su stresinin bitki büyümesi ve tohum verimi üzerindeki etkileri genotipe (Bannayan ve diğerleri, 2008) ve aynı zamanda susuzluğa maruz kalma süresine ve büyüklüğüne de bağlıdır (Pandey vd., 2001). Tuz stresi, bitkilerin tüm gelişim aşamalarında olumsuz yönde etki etmektedir (Jamil vd., 2006). Tohum çimlenmesi bitkinin yaşam döngüsünün başlangıcıdır ve genellikle fide oluşumunda başarılı mahsul üretimini belirleyen en kritik aşamadır (Almansouri vd., 2001)

1.2.1. Tuz Stresi

Tuzluluk, tüm dünyada tarımsal üretimi büyük ölçüde kısıtlayan çevresel faktörlerden biridir (Botella vd., 2005). Bu önemli faktör, oluşma sebeplerine göre birincil (doğal) ve ikincil tuzluluk olarak ikiye gruba ayrılabilir. Birincil tuzluluk, iklim şartları, ana kayalar, deniz ve okyanus kaynaklı iken ikincil tuzluluk ise tarımsal alanlarda yoğun sulama ile çeşitli tuzlar bakımından zengin yer altı suyu seviyesinin toprak yüzeyine

kadar yükselmesi, aşırı otlatma, bir bölgenin doğal vejetasyonunu yok ederek tarım arazilerinin açılması ve toprakların tuzluluğa sebep olan kimyasallarla kontaminasyonu kaynaklıdır (Pessarakli ve Szabolcs, 2019; Munns ve Tester, 2008). Tuz stresi, bitkilerin büyüme ve gelişmesini, iyon ve osmotik streslere sebep olarak engeller. Kök rizosferinde tuz birikimiyle birlikte, osmotik stres ilk olarak oluşan etkidir. Dışsal olarak oluşan bu osmotik stres, bitki için önemli ölçüde su miktarının da azalmasına neden olur ve böylece “fizyolojik kuraklık” olarak isimlendirilen fizyolojik durum ortaya çıkar (Parida ve Das, 2005; Tuteja, 2007). Bitkide su miktarının düşmesi, hücre genişlemesinin azalmasına ve sürgün gelişiminin yavaşlamasına neden olur. Osmotik stresin devamında ortaya çıkan iyon stresi evresinde, ortamda artan Na^+ ve Cl^- iyonlarının K^+ , Ca^{+2} ve NO_3^- gibi gerekli besin elementleri ile rekabete girmesiyle bitkilerde, besin eksikliği veya besin dengesizliği meydana gelir (Hu ve Schmidhalter, 2005).

Yoğun tarımsal uygulamalar ve sulama nedeniyle tarım alanlarının tuzlanması, ürün verimini sınırlayan önemli bir faktördür. Tuzluluktan etkilenen ortamlarda en çok bulunan tuz olan NaCl, çeşitli besin maddeleri ile rekabet edebilmesi nedeniyle besin eksikliği ve spesifik toksisiteye yol açması nedeniyle özellikle kültür bitkileri tehdit altındadır. (Koca vd., 2007; Tester ve Davenport, 2003)

NaCl’ nin neden olduğu başlıca sekonder etkiler; DNA, protein, klorofil ve zar fonksiyonuna zarar veren reaktif oksijen türlerinin (ROS) sentezi; fotosentezin inhibisyonu; metabolik toksisite; K^+ alımının engellenmesi ve hücre ölümü şeklinde sıralanabilir (Botella vd., 2005; Hong vd., 2009). Tuz stresinin bitkiler üzerindeki etkileri; bitkinin cinsine, uygulanan tuz çeşidi ile miktarına ve maruz kalma süresine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Tuzlu ortamlarda bitkiler genotip farklılıklarına bağlı olarak çok farklı tepkiler verirler (Dajic, 2006). Tuzluluğa verilen bu farklı büyüme cevapları yalnızca farklı iki bitki türü için değil aynı türün farklı çeşitleri için de geçerlidir (Munns, 2002).

Toprağın tuzluluğu ve su açığı toprağın su potansiyelini azaltır, bu da verimli bitki oluşumunun başarısızlığına bağlı olarak geç ve yetersiz çimlenmeye yol açar. Sonuç olarak mahsul verimliliği olumsuz yönde etkilenir (Willenborg ve diğerleri, 2005).

Literatürde tıbbi aromatik bitkilerin kimyasal içerikleri üzerine yapılan birçok çalışmaya rastlamak mümkündür. Ancak stres koşullarının metabolik yollar üzerine

etkisini incelemeye dayalı yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır (Gairola ve ark., 2010). Bitkilerde, tuz toleransında yer alan dört mekanizma vardır; bunlar ozmotik stres toleransı, iyon homeostazisine aracılık eden fazla tuzluluğa duyarlı sinyal yolu, mitojenle aktiveleşen protein kinazların sinyalleme basamaklarını düzenleyen ozmotik homeostazis ve antioksidan savunma sistemi yer almaktadır (Zhang vd., 2019)

Susamdaki tuz toleransının mekanizmaları hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Diğer yağlı tohumlu ürünlerle karşılaştırıldığında susam, tuz stresine karşı orta derecede toleranslıdır, ancak kıyı ve yarı kurak/kurak bölgelerdeki (Li vd, 2018). Bu nedenle susamdaki tuz stresine tepkinin altında yatan moleküler mekanizmaların anlaşılması, temel araştırmalar ve tuza dayanıklı susam çeşitlerinin geliştirilmesi için değerli bir bilgi tabanı sağlayacaktır.

Tuza toleranslı olan bitkilerle yapılan qPCR çalışmasında, tuza duyarlı gruplardaki proteinlerin daha fazlasının tirozin metabolizmasında, fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonunda, karbon metabolizmasında, alfa-linolenik asit metabolizmasında, amino asitlerin biyosentezinde, fotosentezde ve glutatyon metabolizmasında rol oynadığını gösterdi (Zhang vd, 2019). Farklı pirinç genotipleri üzerine yapılan bir başka proteomik çalışma, tuza toleranslı genotipin doğasının muhtemelen etkili fotosentetik mekanizma için anahtar proteinlerin erken yukarı regülasyonundan ve tuz stresi altında antioksidan enzimlerin daha yüksek aktivitesinden kaynaklandığını ortaya çıkarmıştır (Lakra vd, 2018).

Tuz stresi altında mRNA ekspresyonu ile protein arasındaki ilişkileri daha fazla incelemek için, tuz stresine yanıt olarak yer alan 16 proteinin göreceli transkript seviyesi, qRT-PCR ile incelenmiştir. Çalışmada bazı tuza duyarlı proteinler, amino asit, alfa-linolenik asit, karbon ve GSH metabolizmaları gibi çeşitli zenginleştirilmiş yollardan seçilmiştir. Seçilen tüm proteinlerin transkript seviyeleri başarılı bir şekilde belirlenmiş ve çoğu, hem tuza toleranslı hem de tuza duyarlı bitkilere ait örneklerde önemli ölçüde artmıştır (Zhang vd., 2019).

Antioksidan enzimler bitkilerin oksidatif strese karşı tolerans göstermelerinde oldukça etkili olabilmektedir. GST'lerin ekspresyonu, etilen (Zhou ve Goldsbrough, 1993), oksin (Takahashi ve Nagata,1992) , metil jasmonat ve salisilik asit (Wagner vd, 2002) ve ABA (Xu vd., 2002) gibi bitki hormonları tarafından indüklenir . Çeşitli çalışmalar bitkilerdeki GST aktivitesinin hücreleri çeşitli abiyotik ve biyotik stres türlerinden

koruduğunu göstermiştir (Agrawal vd., 2002). GST genlerinin düşük sıcaklığa duyarlı pirinç bitkilerinde aşırı ekspresyonu, düşük sıcaklığa karşı toleranslarını arttırdı (Toshikazu vd., 2002) ve tütün bitkilerinde oksidatif streslere karşı direnci arttırdı (Yu vd., 2003).

GST U25 seviyeleri, tuz stresi altında (24 saat) hem tuza duyarlı hem de tuza toleranslı örneklerde önemli ölçüde arttı; bu durum tuz toleransı seviyelerindeki farklılıklara rağmen susamın tuz stresine verdiği tepkide hayati bir rol oynayabileceğini ortaya koyuyor. Çeşitli çalışmalardan elde edilen artan kanıtlar, GST genlerinin aşırı ekspresyonunun transgenik bitkilerde tuz toleransını arttırdığını göstermiştir (Liu, vd 2013). Ek olarak glutamat, bitkilerdeki strese yanıtta önemli işlevlere sahip olan prolin ve 4-aminobütanoik asidin öncüsüdür (Forde ve Lea, 2017).

Jasmonatlar (JA'lar), çevresel stres faktörlerine, özellikle de tuz stresine karşı bitki tepkilerinde sinyal fonksiyonlarına sahip bir stres modülatörleri sınıfıdır (Sasaki-Sekimoto, vd., 2005). JA'lar kloroplast membranlarında lokalize olan alfa-linolenik asitten üretilir (Wasternack ve Kombrink, 2010). Karbonhidrat metabolizmasının semizotunun tuz toleransında, özellikle tuza toleranslı genotipte önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koydu. Acyl-coenzyme A oxidase 2' (ACX2)'nin yukarı regülasyonu semizotundaki bitkinin tuz toleransı ile ilişkili olabilir. ACX2' nin yukarı regülasyonu tuz stresi altında tuza toleranslı bitkilerin büyümesini destekleyebilir (Du vd 2023).

Fosfogliserat mutazlar, glikolizde yer almaları nedeniyle bitki büyümesi ve gelişimi için büyük öneme sahiptir (Westram ve diğerleri, 2002 ; Zhao ve Assmann, 2011). Fakültatif halofit *Mesembryanthemum crystallinum* (buz bitkisi)' da tuz stresi yanıtları moleküler düzeyde araştırılmış, glikoliz ve glukoneojenezde rol oynayan bir enzim olan kofaktörden bağımsız fosfogliseromutazı (PGM) kodladığı bulunmuştur. Tuzlu suya maruz kalan bitkilerin yapraklarında PGM ekspresyonun arttığı gözlemlenmiştir.(Forsthoefel vd., 1995). 2,3-bifosfogliserattan bağımsız fosfogliserat mutaz, ısı şoku 70 kDa proteini ve ısı şoku 83 proteini dahil olmak üzere üç proteinin seviyeleri incelendiğinde, tuz stresi altında tuza dayanklı olan bitkilerin, tuza duyarlı bitkilerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Zhang vd, 2019).

1.3. Mikroçoğaltım Tekniği

In vitro tekniklerden biri olan mikroçoğaltım, bitki biyoteknolojisi uygulamalarında en yaygın ve en yüksek oranda fayda sağlayan bir doku kùltürü tekniğidir. Bu teknik, bitkinin tohum, embriyo, kök, gövde, çiçek kısımları ve sürgün gibi bir bitkiyi tam olarak oluşturma potansiyeline sahip kısımları alınarak, aseptik koşullarda yapay besiyeri ortamında, genetik olarak özdeş çok sayıda bitkinin hızlı bir şekilde çoğaltılmasını hedefler (Hayashi ve Kozai 1987; Kozai 1991; Ziv 1992; Zobayed vd., 1999; Seon vd., 2000).

Günümüzde mikroçoğaltım tekniği, kısıtlı süre zarfında çok daha fazla sayıda bitki üretimini laboratuvar şartlarında gerçekleştirmeye, bu üretimin bir yıl boyunca devam ettirilmesine olanak tanıyan, hastalıklardan arı bitkicikler oluşturmak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır (George ve Sherrington 1984).

Endüstriyel, zirai ve tıbbi-aromatik bitki türlerinin kitlesel çoğaltımı için oldukça önemli bir bitki üretim yöntemi olan *in vitro* mikroçoğaltım tekniği kullanılarak generatif ve vejetatif üretimde karşılaşılan kısıtlamalar aşılabilmektedir. Bu yöntemle, tohum ya da anaç bitkilerden izole edilen gövde ucu ve tomurcukların, aseptik koşullarda, yapay besi ortamlarında ve bitki büyüme düzenleyicilerinin varlığında, çoğalmaları ve gelişmeleri teşvik edilmesi sağlamış olur. Ayrıca çok kısa bir sürede, birbiriyle aynı genetik özelliğe sahip ve/veya istenilen özellikte çok sayıda tek tip bitki materyali üretimini mümkün kılmaktadır (Carimi ve De Pasquale 2003).

Genel olarak, bitki çoğaltmaya yönelik geliştirilen *in vitro* teknikler, geleneksel yöntemlere göre büyük avantajlara sahiptir: Kùltür başlangıcı için, sınırlı bir çalışma alanında ve yalnızca küçük bir miktar bitki materyaline ihtiyaç vardır. *In vitro* mikroçoğaltımın avantajları; steril bir ortamda çoğaltma, patojen içermeyen bitkilerin elde edilmesi, mevsimsel değişimlerden bağımsız olarak, genetik ve fizyolojik olarak standart bitki elde edilmesi ve ticari amaçlar için kimyasal kararlılıkta (bitkisel komponentler) çok sayıda özdeş klon yetiştirilmesi (örn., bir eksplant ile, 1 yılda 1.000.000'den fazla bitki üretmek mümkündür), stok materyali neredeyse sürekli olarak güvenli bir şekilde muhafaza edilebilmesi ve kùltürün kurulması için gerekli olan eksplantlar için bir bitkinin yeterli olabileceği düşünùldüğünde, ana bitkilerin bakımı daha kolay ve daha güvenli olması şeklinde sıralanabilir (George ve Debergh 2008).

1.4. *S. orientale* L.'nin Tıbbi-Ekonomik Açıdan Önemi

Yüzyıllardır doğa tıp için eşsiz bir kaynak olmuştur. Geleneksel ve çağdaş tıpta bitkiler, besin olarak kullanımlarının yanı sıra hammadde kaynağı olarak da önemli bir rol üstlenmektedir. Dünya sağlık örgütü, gelişmekte olan ülkelerdeki insanların % 80'inin temel tıbbi kullanım için alternatif tıba başvurduğunu belirtmiştir. (Daglia vd., 2014; Selamoğlu, 2017a, 2017b).

Susam bitkisi zengin besin içeriği, lezzeti ve kaliteli yağı sayesinde geçmişten günümüze hem mutfakların vazgeçilmesi olmuş, hem de çok farklı alternatif tedavilerde kullanılan önemli bir kaynak olmuştur (Sibt-e-Abbas vd., 2018; Wei vd., 2022). Bedigan (2004), susamın bitkisel tıbbi özelliği ilk olarak M.Ö. 8. yüzyılda Çin ve Hindistan'da keşfedildiğini ve diş ağrılarını hafiflettiğine, enerji verdiğine, yaşlanmayı önlediğine, zihni ve vücudu rahatlattığına ve böcek ısırıklarını tedavi ettiğine inanıldığını belirtmiştir. Susamın tarihi neredeyse ziraat tarihimiz kadar eski olup yapılan çalışmalar, susamın 5000-5500 yıllık bir geçmişinin olduğunu ortaya koymuştur (Şahin, 2014).

Çeşitli farmakolojik araştırmalar, susam bitkisinin farklı kısımları ve tohum ekstraktlarının, susam tohumu yağının antidiyabetik (Mili vd.,2021), antikanser (Iweala ve diğerleri, 2014), antioksidan (Khaleel ve diğerleri, 2007), kardiyoprotektif (Liu ve Liu, 2016), nöroprotektif (Ben Othman vd., 2016), antiinflamatuvar (Deme,2018), hepatoprotektif (Hosseini vd., 2016), nefroprotektif (Wei vd.,2022), yara iyileştirici (Kiran ve Asad, 2008), antimikrobiyal (Bennett ve Wallsgrove, 1994; Wink, 2008), antifungal (Bankole Munir vd., 2007), antibakteriyel (Bankole Munir ve diğerleri, 2007), doğurganlık artırıcı (Ashamu ve diğerleri, 2010) ve antinosiseptif (Henriques Monteiro vd., 2014) aktivite gibi çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip olduğunu göstermiştir.

Sesamin, sesamol ve sesamolin gibi lignanlara sahip olan susam, anti-kanser etkilerine aracılık etmektedir. Sesaminin *in vitro* ve *in vivo* olarak güçlü anti-kanser aktiviteleri gösterebileceğini öne süren deneysel kanıtlar bu konuda ikna edicidir. Dolayısıyla susam, tümör gelişiminin ve ilerlemesinin iyileştirilmesinde potansiyel olarak etkili bir koruyucu terapötik ajan olarak kullanılabilir ve bu nedenle çeşitli kanser türlerinin önlenmesinde ve/veya tedavisinde kullanılabilir (Majdalawieh vd., 2017).

Sesamum indicum bitkisi yaprağının diklorometan ekstraktı; kolon kanseri (SW480), insan hepatoselüler karsinomu (SMMC-7721), insan meme adenokarsinomu (MCF-7), insan miyeloid lösemisi (HL-60) ve insan akciğer karsinomu (A-549) hücre hatlarına karşı *in vitro* sitotoksitesi araştırılmıştır. Sonuçlara göre susam yaprakların diklorometan ekstraktının tüm hücre dizilerine karşı orta derecede sitotoksik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Iweala vd., 2015).

β -katenin / Tcf4 kompleksi, kolorektal epitel hücrelerinde kansere yol açan hedef genlerin aktivasyonu ile değişime uğramış olarak bulunan protein-protein komplekslerinden biridir. Susam lignanları ile β -katenin arasındaki potansiyel etkileşim mekanizması araştırıldığı bir *in silico* çalışmada; sesaminin, β -katenin / Tcf4 kompleksi oluşumunu rekabetçi bir şekilde inhibe ettiğini, kolon kanseriyle ilişkili tipik Wnt sinyal yolunu bloke ettiği gösterilmiştir. Böylelikle sesaminin, tümörlerin gelişimini ve ilerlemesini etkili bir şekilde yavaşlatabilen güçlü bir anti-kanser ajanı olduğu belirlenmiştir (Cavuturu ve ark. 2019).

Sesamolün apoptozu indükleyerek ve tümör büyümesini inhibe ederek gösterdiği anti-kanser etkisi insan akciğer karsinomu (SK-LU-1) hücrelerinde araştırılmıştır. SK-LU-1 hücreleri, 48 saat boyunca sesamol (0,05-10 mM) ile inkübe edilmiş, nötr kırmızı (NR) testi ile sesamolün hücre canlılığı üzerindeki etkisi belirlenmiş, sesamolün, ($IC_{50} = 2,7 \pm 0,0014$ mM) hücre canlılığını azalttığı tespit edilmiştir. Sonuçlara göre sesamolün akciğer kanseri hücrelerinde seçici anti-proliferatif özelliğe sahip olduğu kanıtlanmıştır (Siwarin ve Weerapreeyakul, 2016).

Harikumar ve diğerleri (2010), insan akciğer adenokarsinomu hücre dizisi H1299'u kullandıkları çalışmada sesamin sesamin, 40,1 μ mol/L'lik %50 inhibitör dozla hücrelerin çoğalmasını önemli ölçüde inhibe edebildiğini belirlemişlerdir.

İnsan meme kanseri MCF7 hücrelerinin 72 saat boyunca farklı konsantrasyonlar da sesaminol ile inkübe edildiğinde, doza bağlı olarak hücre büyümesini inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca 50 μ M sesaminolün ve 6 saatlik uygulaması yapıldığında akciğer karsinomu A549 hücrelerine karşı antikanser özellik sergilediği kanıtlanmıştır (Watanabe vd., 2017)

Atimik farelerde MCF-7 hücrelerinin proliferasyonu üzerine yapılan bir *in vivo* çalışmada, sesaminin apoptotik aktivitesinin ve sesaminin daha ümit verici bir aktivite gösterdiği keten tohumu lignanının, sekoizolarisiresinol diglukositin (SDG) apoptotik

aktivitesinin bir karşılaştırması yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre tümör hücresi proliferasyonu, sesamin tedavisiyle %38 azalmıştır ve hücre apoptozu, apoptotik özellik sergilemeden SDG tedavisiyle proliferasyondaki %37'lik azalmaya karşılık %91 artmıştır (Truan vd., 2012).

E vitaminin oral olarak biyo yararlı olan gama formu olan γ -tokoferolün insan prostat kanseri hücre dizisi PC-3 üzerinde antiproliferasyon etkisine sahip olduğu ve genel olarak sesamin, sesamolin veya susam tohumu yağı alımının bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur (Galli vd., 2004; Cooney vd., 2009).

Sesamin ayrıca insan lösemik hücre dizileri KBM-5 ve K562 ile multipl-miyelom hücre dizisi U266'nın çoğalmasını da baskılayabildiği belirlenmiştir. Bu hücrelerde sesaminin biyolojik yolu araştırılırken, lignan ile ön tedavinin, bir hücre sinyal proteini olan tümör nekroz faktörü (TNF) tarafından indüklenen siklooksijenaz-2 (COX-2) ve siklin D1 ekspresyonlarını baskıladığı keşfedilmiştir. Bu veriler sesaminin, kanserin yayılmasında önemli rol oynadığını göstermiştir (Siriwarin ve Weerapreeyakul, 2016).

Susam yağının fibroblast üretimini uyarıcı bir etkiye sahip olduğunu ve bu nedenle cilt yaralarında yara iyileşmesini ve doku yenilenmesini hızlandırma yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir (Vaghardoost vd., 2016). Tabatabaei ve arkadaşları (2017) tarafından yapılan bir çalışmaya göre susam yağının farelerde oluşturulan üçüncü derece yanıkların iyileşmesinde etkili bulunmuştur. Başka bir çalışmada susam yağı miktarı arttıkça yara iyileşmesi ve epitelizasyondaki etkinliğinin arttığı ve susam yağının yara iyileştirici potansiyele sahip olduğu sonucuna varılmıştır (Sharif vd., 2013).

Sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan yaralarda susam tohumlarının ve susam yağının iyileştirme potansiyelini araştırmıştır. Karbopol içerikli % 2,5 susam yağı (LDSO), % 5 susam yağı (HDSO), % 2,5 susam tohumu (LDSD) ve % 5 susam tohumu (HDSD) dört farklı dozaj hazırlanmıştır. Uygulama ağız eksizyon yarası, yanık yarası ve insizyon yarası modelinde LDSO ve LDSD'nin HDSO ve HDSD'ye kıyasla epitelizasyon süresini ve yara kontraksiyonunu azaltmada %50 oranında daha iyi aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir. LDSO'nun yara iyileştirme potansiyelinin LDSD'den daha etkili olduğu bulunmuştur (Kiran ve Asad, 2008).

Diğer bir çalışmada eksizyon yarası modeli kullanılarak, merhem ve jel bazında karıştırılmış susam kökü metanolik ekstraktı araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre

susam ekstraktı standarttan (povidon-iyot merhem) daha iyi aktivite göstermiştir (Nagori ve Solanki, 2011).

Sesaminin antienflamatuvar etkiye sahip olduğu birden çok çalışmada gösterilmiştir (Deme vd., 2018). TNF- α 'nın romatoid artrit oluşumunda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Khansai ve arkadaşları, sesaminin, insan primer sinoviyal fibroblast hücre hatlarında IL-6 ve IL-1'in mRNA ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığını bulmuşlardır. Bu sonuç sesaminin, TNF- α 'nın indüklediği pro-enflamatuvar sitokin mRNA ekspresyonunu inhibe ettiğini göstermektedir (Khansai vd., 2017).

Abe-Kanoh ve arkadaşları (2019) tarafından, sitokrom P450 (CYP450)'nin *in vivo* sesamin metabolitlerinden biri olan SC1'in, fare makrofaj benzeri J774.1 hücrelerinde sesaminin kendisinden çok daha etkili antienflamatuvar aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

Susam yağı ve sesaminin antinosiseptif (doku hasarı sonucu oluşan ağrılara karşı) ve antienflamatuvar özelliklerinin araştırıldığı çalışmada; susam yağı ve sesamin 100, 200 veya 400 mg/kg dozlarında farelere enjekte edilmiştir. Elde edilen verilere göre farelerde karın kasılmalarının sayısının azaldığı, pençe yalama süresinin birinci ve ikinci aşamaları susam yağı ve sesamin tarafından inhibe edildiği kaydedilmiştir. 90 dakikalık tedaviden sonra susam yağı ve sesamin, sıcak plaka üzerindeki reaksiyon süresini (200 veya 400 mg/kg) arttırmıştır. Ayrıca 4 saatlik karragenan uygulamasından sonra susam yağı ve sesamin pençe ödemeine karşı da etkili olmuştur. Damar geçirgenliğindeki artış nedeniyle dokuların dışına çıkan kan sıvının (eksüda) hacmi ve lökosit göçü de susam yağı ve sesamin ile azaltılmıştır. Bu sonuçlar, sesaminin susam yağında bulunan aktif bileşiklerden biri olduğunu ve bu ürünün antinosiseptif ve antiinflamatuar özelliklerini doğruladığını göstermektedir (Henriques Monteiro vd., 2014).

Nahar (2009) yaptığı çalışmada, etanollü susam tohumu ekstraktının, sıçanlarda asetik asitin neden olduğu kıvranmayı azaltarak analjezik potansiyel gösterdiği de rapor etmişlerdir.

Değişen yağ, protein ve karbonhidrat metabolizması ile karakterize kronik bir metabolik bozukluk olan tip-2 diyabet, Dünya çapında artan prevalansı ile küresel bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Deneysel çalışmalar beyaz susam yağının diyabetin zararlı etkilerini azaltmaya yardımcı olabileceğini göstermiştir.

Sonuçlar, beyaz susam yağı tüketiminin yüksek kan şekerini ve karaciğer stresinin diğer biyo-belirteçlerini önemli ölçüde azalttığı ve ayrıca kalp ve böbrek sağlığına olumlu yönde etkilediğini göstermiştir (Aslam vd., 2017).

Susam yağı, tip-2 diyabet ilacı glibenklamid ve susam yağı ile glibenklamid kombinasyonu ile tedavi edilen tip-2 diyabetli hastalarda açlık ve tokluk glikoz seviyelerinin 4. ve 8. haftalarda anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuç aynı zamanda susam yağının tip-2 diyabet hastalarında yüksek kan şekeri semptomlarını azaltabildiğini ve tip- 2 diyabette lipit profilini iyileştirebildiğini de göstermiştir (Devarajan vd., 2016).

Yaprak, tohum ve yağdaki doymamış yağ asitlerinin (linoleik, oleik ve linolenik, palmitoleik), fenolik türevlerinin (epikatehin, sesamol, sesamin ve sesamolin) ve fitosterollerin (3-epibartogenik) varlığı ile insülin duyarlılığını artırma potansiyeline sahiptir. Ayrıca karbonhidratların glukoza yıkımını sağlayan α -glukosidaz aktivitesini azalttığı ve karbonhidrat metabolize eden α -amilaz enzimlerinin antidiyabetik potansiyeli ile ilişkilendirilebileceği de rapor edilmiştir (Mili vd.,2021).

Sesaminin alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve total bilirubin (TBIL) artışını önemli ölçüde tersine çevirdiği belirlenmiştir. Ayrıca sesamin, SOD (süperoksit dismutaz) ve GSH-Px antioksidan aktivitesini arttırdığı ve karaciğer fibrozlu farelerde IL-6 ve siklooksijenaz-2 (COX-2) artışını önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur (Chen vd., 2015).

Guo ve diğerleri (2016), sesaminin, adriamisinindüklediği sıçanlarda serum ALT, AST, ALP, üre nitrojeni ve kreatinin düzeylerini farklı derecelere düşürebildiğini, bunun da karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını etkili bir şekilde koruyabildiğini belirlemişlerdir.

Farklı sesamin konsantrasyonlarının farelerde lipopolisakkarit (LPS)'nin neden olduğu akut böbrek hasarı üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır. Bu, serum üre nitrojeni ve kreatinin seviyelerini önemli ölçüde azaltmış ve LPS ile indüklenen böbrek dokularında malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi, katalaz aktivitesi, glutatyon içeriği ve nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör (Nrf2) seviyelerindeki artışları azaltmıştır (Rousta vd., 2018).

Kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan hipertansiyonun Dünya çapında 2025 yılına kadar 1,5 milyardan fazla insanda görüleceği tahmin edilmektedir.

Araştırmalar, çoklu doymamış yağ asitleri ve E vitamini bakımından zengin bir beslenme alışkanlığının hipertansiyon ve kardiyovasküler morbiditeyi azaltmada faydalı olabileceğini göstermiştir. Susam tohumları, kan basıncı üzerinde faydalı bir etkiye sahip olan çoklu doymamış yağ asitleri, fitosteroller, lignanlar ve E vitamini açısından zengindir (Liu ve Liu, 2017).

Susam yağının kalp sağlığı üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya koyulmuştur. Bu alanda yapılan bir çalışmada, romatoid artritli hastalarda sesamin takviyesinin serum malondialdehit (MDA) düzeylerini önemli ölçüde azalttığını ve (toplam antioksidan kapasite) TAC düzeylerini artırdığını belirlemişlerdir. Hastaların vücut ağırlığı, vücut kitle endeksi (BMI) ve sistolik kan basıncı da önemli ölçüde azalmış; bu da sesaminin romatoid artritli hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerini azaltabileceğini düşündürmüştür (Helli vd., 2016).

Sesaminin rastgele seçilmiş hipertansif sıçanlarda kalp ağırlığını, sol ventriküler kütleyi, kardiyomiyosit boyutunu ve sol ventriküler kütle/vücut ağırlığı/kalp ağırlığı/vücut ağırlığı oranını azalttığını, mitokondriyal ve miyofibril hasarını önemli ölçüde azalttığını, sistolik kan basıncı artışını baskıladığını ve kalp hasarını iyileştirdiğini bulmuşlardır. Aynı zamanda sesamin, toplam antioksidan kapasiteyi artırdığı, kardiyak malondialdehit (MDA) içeriğini ve nitrotirozin seviyelerini düşürdüğünü ve sol ventrikülde TGF- β 1 protein seviyelerini ve mRNA ekspresyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir (Li vd., 2013).

Thuy ve arkadaşları (2017), streptozotosin kaynaklı tip-1 diyabetli hastalarda 4 hafta boyunca oral sesamin uygulamasının kalp hızı, kan basıncı ve QT aralığındaki değişiklikleri önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir.

Sesamin, kolesterol metabolizmasının bazı yönlerini etkilemektedir. Kolesterol sentezi için hız sınırlayıcı enzim olan HMG-CoA redüktaz'ı aşağı doğru indükleyerek kolesterol sentezini ve kolesterol-7 α -hidroksilaz (CYP7A1) geninin ekspresyonunu ve aktivitesini azaltmaktadır. Böylece birçok farklı sterol taşıyıcı seviyesinin aşağı regülasyonuna neden olabilmekte, bu da kolesterol emiliminde bir azalmaya ve nötr steroidlerin dışkıyla atılımında artışa yol açmaktadır (Yashaswini vd., 2017).

Bir başka çalışma sesaminin aynı zamanda ters kolesterol taşıyıcı (RCT) ekspresyonunun yukarı regülasyonu ve ayrıca PPAR γ 1, LXR α ve MAPK düzenleyici yolların yukarı regülasyonu yoluyla ABCG1 ve ABCA1'in homeostatik

kolesterol seviyelerinin korunmasına da katkıda bulunduğunu göstermiştir. Bu nedenle sesamin, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) düzeylerini düşürme ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeylerini artırma konusunda umut verici bir ajan olabilir (Majdalawieh vd., 2020).

Liang ve diğerleri (2017) sesaminin lipidleri düzenlemede ve kolesterolü düşürmede faydalı olduğunu göstermiştir. Sesamin, Niemann-Pick C1 like 1 proteini (NPC1L1), asil-CoA:kolesterol asiltransferaz 2 (ACAT2), mikrozomal triasilgliserol taşıma proteini (MTP), ATP bağlayıcı taşıyıcıların G alt aile üyeleri 5 ve 8 (ABCG5 ve ABCG8)'in mRNA' sını doza bağlı olarak aşağı regüle etmiş ve kolesterol emilimiyle ilgili proteinler ve enzimlerde yer alan genlerin ekspresyonu üzerinde etkili olmuştur (Liang vd., 2017).

Oksidatif stres, antioksidan dengenin homeostazisini bozan serbest radikallerin aşırı üretimidir. Serbest radikallerin üretimi ve uzaklaştırılması dengesi “redoks” mekanizması tarafından sağlanır (Kim vd., 2020). Khaleel ve diğerleri (2007), susamın serbest radikalleri temizleme potansiyeli nedeniyle antioksidan aktivite gösterdiğini, antioksidan enzimleri ve oksidatif stres belirteçlerini düzenleyerek oksidatif stresi azalttığını belirtmişlerdir.

Kumar ve Singh (2015) tarafından yapılan çalışmada, sesaminin serbest radikalleri temizlediği ve vücutta antioksidan aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Sesaminin, insan nöroblastomunda H₂O₂ kaynaklı reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini baskıladığı ve hücreleri oksidatif stresten korumak için katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitelerini artmasında etkili olduğu belirlenmiştir (Ruankham vd., 2019).

Ham *S. indicum* örneği, DPPH ve demir şelasyonu analizlerinde daha yüksek antioksidan aktivite göstermekte iken kavrulmuş *S. indicum* numunesi indirgeme gücünde ve ABTS (antioksidan ve serbest radikal temizleme aktivitesi) temizleme aktivitesinde daha yüksek aktivite sergilemiştir (Talabi vd., 2018).

Beyaz susam tohumunun suda çözünen fraksiyonunun (WS-wsf) kanıtlanmış antioksidan potansiyeli nedeniyle nöroprotektif etkilere sahip olabileceğini varsayarak, 24 saat boyunca 1-3 mg/ml dozundaki beyaz susam tohumlarının suda çözünen fraksiyonu ile muamele edilen SH-SY5Y nöroblast hücrelerinde, PI-3 K/Akt yolagını aktive ederek WS-wsf'nin, antioksidan kapasitesinden bağımsız bir anti-

apoptotik mekanizma yoluyla ilginç bir nöroprotektif potansiyele sahip olduğu ortaya konmuştur (Ben Othman vd., 2016).

Susamın alkolik ekstraktının anti-depresan ve bilişsel bozuklukları onarma potansiyeli, kronik öngörülemez hafif stres kaynaklı fare örnekleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Ekstraktla tedavi edilen gruplarda serotonin ekspresyonu artarken, farelerin hipokampusunda dejenere nöronlarda azalma olduğu saptanmıştır (Liu vd., 2018).

Bellek ve öğrenme sürecinde merkezi kolinerjik sistem hayati bir rol oynamaktadır. Susam tohumu metanolik ekstraktının (100 ve 200 mg/kg) anti-amnezik aktivitesi, skopolaminle zehirlenmiş bir fare modelinde değerlendirilmiştir. Ekstrakt alan grupta transfer gecikmesinde azalma ve pasif kaçınma testinde artış olduğu belirlenmiştir. Temel genlerin mRNA ekspresyonu da test edilmiş; AChE ve muskarinik reseptör M1 alt tipi ekspresyonunun azalmasıyla birlikte nörotrofik faktörün ekspresyonunun arttığını tespit edilmiştir. Ekstraktla tedavi edilen grupta, hipokampusun CA 1 bölgesindeki nöron sayısı artış göstermiştir (Chidambaram vd., 2016).

Yapılan bir çalışmada susam tohumlarının etanolik ve sulu ekstraktların, vanadyum kaynaklı hepatotoksositeye karşı hepatoprotektif ve antioksidan ajanlar olarak görev yaptığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, etanolik ekstrakt, vanadyum hepatotoksitesine karşı sulu ekstraktan çok daha etkili bir performans göstermiştir. Susam yağı ayrıca demirle ilişkili akut lipid peroksidasyonunun neden olduğu karaciğer hasarına karşı da koruma sağlamıştır (Hosseini vd., 2016)

S. indicum ve *Sesamum radiatum* yaprak ekstraktlarının (etanolik, metanolik ve sulu) farklı çözücülü kombinasyonlarının antibakteriyel ve antifungal özellikleri disk difüzyon yöntemi kullanılarak *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Candida albicans* üzerinde araştırılmıştır. Etanollü ekstraktın *C. albicans* ve *S. pneumoniae*'ye karşı güçlü inhibitör aktivite gösterirken *S. aureus*'a karşı etkisiz olduğu belirlenmiştir. Metanolik ekstrakt *S. aureus* ve *C. albicans*'a karşı zayıf aktivite gösterirken *S. pneumoniae*'ye karşı aktivite göstermemiştir. Sulu ekstrakt, *S. pneumoniae*, *C. albicans* ve *S. aureus*'ta güçlü inhibitör aktivite göstermiştir (Bankole vd., 2007).

Susam tohumlarının etanolik ve sulu ekstraktının (100, 200 ve 300 µg/ml) antibakteriyel aktivitesi, gram-negatif bakterilere (*Escherichia coli*) ve gram-

pozitif bakterilere (*Bacillus subtilis*) karşı disk difüzyon yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Her iki ekstrakt gram-negatif bakterilere karşı önemli inhibitör özellikler göstermiş, ancak etanolik ekstrakt sulu ekstrakttan daha iyi bir performans sergilemiştir (Sandeep vd., 2014).

Sarma ve diğerleri (2020) yaptıkları çalışmada; susam yapraklarının ultrason destekli ekstraksiyon ile elde edilen metanollü ekstraktının *Shigella flexneri* (ATCC 9199), *Escherichia coli* (ATCC 11229), *Bacillus subtilis* (ATCC 11774), *Bacillus cereus* (ATCC 10876) ve *Staphylococcus aureus*'a (ATCC 12600) karşı inhibitör aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Susam tohumunun etanolik ekstraktı ve susam etanolik ekstraktı ile C vitamini kombinasyonunun, sıçanlarda doğurganlığı artırma potansiyelleri araştırılmıştır. Vitamin-C + Susam ekstraktı kombinasyonu tüm gruplar arasında daha iyi etkinlik gösterirken, susam ekstraktı tek başına C vitamininden daha etkin bir sonuç vermiştir (Ashamu vd., 2010).

1.5. Kanser

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre kanser, dünya çapında çoğu ölümün ana faktörlerinden biridir. Genellikle hücrelerin anormal büyümesi olarak tanımlanan kanserin insan vücudundaki gelişimine işaret eden çeşitli belirtiler vardır. Hücre fizyolojisindeki altı temel değişikliğin esas olarak hücrelerin kontrolsüz büyümesinden sorumlu olduğu öne sürülmektedir (Gutschner ve Diederichs, 2012). Büyüme sinyallerinin sürdürülebilirliği, büyüme sinyali inhibisyonuna ve apoptoza karşı direnç, sınırsız replikasyon potansiyeli, anjiyogenezin sürdürülmesi ve yüksek doku istila potansiyeli gibi fizyolojideki değişiklikler kanserli hücrelerin karakteristik özellikleridir. Bu belirtilerin tanımlanmasından on yıldan fazla bir süre sonra yapılan bir çalışmada, kanserin iki özelliği daha keşfedilmiştir. Tümör hücrelerinin aynı zamanda enerji metabolizmasını yeniden programlayabildiği ve birincil nedenler olarak genom dengesizliği ve iltihaplanma ile bağışıklık tahribatından kaçabildiği bildirilmiştir (Wu vd., 2019).

Kanser günümüzde en çok karşılaşılan hastalıklardan biridir ve önemli bir halk sağlığı sorunudur (Yabroff vd., 2021). Kanser tanımının ilk olarak M.Ö. 3000'li yıllarda

Mısır'da bir ders kitabının bir bölümü olan Edwin Smith Papirüsü'nde kullanıldığı bilinmektedir. Fosilleşmiş kemik tümörleri, eski Mısır'daki insan mumyaları ve eski el yazmaları ise bilinen en eski kanıtlardandır (Deniz, 2022). Kanser kelimesi ise Hipokrat (M.Ö. 460-370) tarafından tümörü yengeçe (kvminos) benzetmesi üzerine verilen bir isimdir (Mukherjee, 2010).

Yaş, alkol kullanımı, genetik yatkınlık, kansere neden olan kanserojenler, kronik enflamasyon, diyet, hormonlar, immün süpresyon, enfeksiyöz ajanlar, obezite, radyasyon, güneş ışığı ve tütün en yaygın kanser risk faktörleridir. Bu risk faktörlerinden bazıları önlenilse de bazıları kaçınılmazdır (Ports, 2019).

Kanser dünya çapında ölüm sebepleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (Oğuzöncül vd., 2019). Tahminlere göre Dünya genelinde 2022'de, 20 milyon yeni kanser vakası ve 9,7 milyon ölüm meydana geldi. Kanser teşhisini takip eden 5 yıl içinde hayatta kalan tahmini insan sayısı 53,5 milyondur. 2050 yılında 35 milyondan fazla yeni kanser vakasının olacağı öngörülmüyor; bu, 2022'deki tahmini 20 milyon vakaya kıyasla %77 artış anlamına geliyor. Hızla artan küresel kanser yükü, hem nüfusun yaşlanmasını hem de büyümeyi, aynı zamanda insanların risk faktörlerine maruziyetindeki değişiklikleri yansıtıyor (Anonimj, 2024).

Akciğer kanseri, 2022 yılında toplam yeni vakaların % 12.4'ünü oluşturan 2.5 milyon yeni vakayla dünya çapında en sık görülen kanser olmuştur. Kadınlarda meme kanseri ikinci sırada (2.3 milyon vaka, % 11.6) görülürken bunu kolorektal kanser (1.9 milyon vaka, % 9.6), prostat kanseri (1.5 milyon vaka, % 7.3) ve mide kanseri (970.000 vaka, % 4.9) takip etmektedir. Akciğer kanseri, kanserden ölümlerin önde gelen nedenidir (1,8 milyon ölüm, toplam kanser ölümlerinin % 18.7'si), bunu kolorektal kanser (900.000 ölüm, % 9.3), karaciğer kanseri (760.000 ölüm, % 7.8), meme kanseri (670.00 ölüm, % 6,9) ve mide kanseri (660.000 ölüm, % 6.8) takip etmektedir (Anonimj, 2024).

2017 yılı kanser istatistiklerine göre ülkemizde yaklaşık 180.288 kişinin kansere yakalandığı tahmin edilmektedir. Erkeklerde en sık görülen kanser akciğer kanseridir. Kadınlarda en sık görülen kanser türü olan meme kanseri halen kadınlarda görülen dört kanserden birini oluşturmaktadır. Yıl içerisinde toplam 19.211 kadına meme kanseri teşhisi konulmaktadır. Obeziteye bağlı toplam vaka sayısının ise yaklaşık 6.707 olduğu tahmin edilmektedir. Obezitenin neden olduğu kanser çoğunlukla

kadınları etkilemektedir. Kolorektal kanser erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen üçüncü kanserdir. Lösemi çocukluk çağı kanserlerinde en sık görülen kanser türüdür. Gençlerde (15-24 yaş grubu) erkeklerde testis kanseri, kadınlarda ise tiroit kanseri ilk sırada yer almaktadır (Anonim, 2024k).

Türkiye Kanser İstatistikleri Raporu'na göre, ortalama bir yıl içerisinde 211.273 kişiye kanser tanısı konulmuştur. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre daha fazla olan (erkeklerde yüz binde 262.4, kadınlarda yüz binde 188.0) kanser hastalıklarının yaş ilerledikçe görülme sıklığı artmaktadır (Anonim, 2024l).

1.5.1. Akciğer kanseri

Küresel kanser araştırma verilerine (GLOBOCAN) göre, 2018 yılında dünya çapında 2.094.000 yeni akciğer kanseri vakası teşhis edilmiş ve bu da akciğer kanserini dünya çapında önde gelen kanser vakası haline getirmiştir. Akciğer kanseri, tahminen 1.369.000 vakayla erkeklerde prostat kanserinden sonra ikinci en sık görülen kanser olup, 725.000 vakayla kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci en sık görülen kanserdir (Thandra vd., 2021). Bu kanser türünün ölüm oranının yüksek olmasının temel sebebi erken evrede tanısının zor olmasıdır (Wistuba ve Gazdar, 2006). Akciğer kanseri farklı tiplerde görülmektedir. Bunlardan bazıları küçük hücreli akciğer karsinomu ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomdur (Wd, 2004).

Sigara içmek, akciğer kanseri için bilinen önemli bir risk faktörüdür (Fishman vd., 1999). Nikotin, beyindeki nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlanan, bağımlılığı teşvik etmek için gen ve reseptör ekspresyonunu ve nörotransmitter seviyelerini değiştiren, tütün içimindeki bağımlılık yapıcı maddedir. Tütünün yanması, aralarında polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) ve N-nitrozaminlerin de bulunduğu 60'ın üzerinde bilinen kanserojen madde üretmektedir. Bu bileşikler, kullanımdan onlarca yıl sonra organ sistemlerinde karsinogenez riskini artıran DNA hasarına ve mutasyonlara neden olmaktadır (Thandra vd., 2021).

Esrarın yakılmasıyla ortaya çıkan katran ve poliaromatik hidrokarbonlar gibi bazı maddelerin tütündekilerden daha yüksek oranda kanserojen maddeler ürettiği bilinmektedir. Esrar tüketiminin, bronş epitelinde tütün içimindekine benzer premalign histolojik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Kuzey Afrika'daki

vaka kontrol çalışmaları, düzenli olarak esrar içen erkeklerde, tütün dumanı ve mesleki maruziyete göre yapılan araştırmalar akciğer kanseri riskinin 2,4 kat arttığını ortaya koymuştur (Berthiller vd., 2008).

Akciğer kanserine yol açan bir başka madde ise asbesttir. Asbest, köklü bir mesleki kanserojendir ve çeşitli lifli, doğal olarak oluşan silikat minerallerini ifade eder; yüksek seviyelerde asbest maruziyeti akciğer kanserine neden olabilir. Asbest liflerinin solunması ağırlıklı olarak madenler, inşaat alanları, tersaneler, demiryolu ve tekstil endüstrileri dahil olmak üzere mesleki maruziyet sırasında ortaya çıkar (McCormack vd., 2012). Asbest, alev geciktirici özelliği nedeniyle inşaatlarda kullanılan doğal olarak oluşan bir mineraldir. Asbestin akciğerlerde lif biriktirdiği bilinmektedir. Bu sebeple pnömokonyoz, bronkojenik akciğer kanseri ve akciğer plevrasının nadir bir malignitesi olan mezotelyoma dahil olmak üzere çeşitli akciğer patolojileriyle ilişkilendirilmiştir (Nielsen vd., 2014).

Asbest kullanımı, M.Ö. 500' lü yıllardan günümüze kadar uzanmaktadır (Atabey, 2015). Yalıtkan, sürtünmeye karşı dirençli ve birçok asitte çözünmemesi gibi avantajlı özellikleri sayesinde "sihirli mineral" olarak tanımlanmış olan asbest, özellikle 1950'li yıllardan sonra insan sağlığına zarar veren kanserojen bir mineral olduğunun tespitiyle de "öldürücü toz" olarak nitelendirilmiştir (Anonim, 2024m). Avrupa Birliği ülkeleri 1980'lerden itibaren bireysel olarak asbest kullanımını yasaklamaya başlamış ve nihayet 1 Ocak 2005 tarihinde ise tüm üye ülkelerde asbest üretim ve kullanımı yasaklanmıştır. 28539 sayılı ve 25.01.2013 tarihli Resmi Gazete'de yayımlanan "Asbestle Çalışmalarda Sağlık ve Güvenlik Önlemleri Hakkında Yönetmelik" gereği ülkemizde de asbest ve asbestli ürün üretimi ve bunların her türlü ticareti yasaklanmıştır (Anonim, 2024n).

Akciğer kanseri için bilinen bir diğer risk faktörü ise hava kirliliğidir. Fabrikaların ve otomobillerin neden olduğu kirli hava, yemek pişirme dumanları veya iç mekan dekorasyonundan kaynaklanan formaldehite uzun süre maruz kalmak gibi durumların akciğer kanseri riskini artırdığı gözlenmiştir (Raaschou-Nielsen ve vd., 2010).

Radyasyonun da akciğer kanseri üzerinde önemli bir etkisi bulunmaktadır. Çalışmalar sonucunda yüksek dozda radyasyona maruz kalma ile akciğer kanseri arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (Hende, 1992).

Radon, yerdeki uranyumun çürümesinden doğal olarak üretilen, mutajenik özelliklere sahip bir gazdır. Özellikle uranyum konsantrasyonunun yüksek olduğu coğrafi bölgelerde, bodrumlarda veya madenlerde yer altında geçirilen süre, radona maruz kalmayla ilişkilidir. Metal veya uranyum madenciliği yapan yeraltı işçilerinin akciğerlerinde ve diğer organlarda skuamöz hücreli karsinom riskinin belirgin şekilde arttığı bilinmektedir (Markowitz vd., 2013).

Pawel ve Puskin, (2004)' in yaptığı çalışmada binalarda bulunan ve topraktan ya da inşaat malzemelerinden gelen radon üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda akciğer kanseri oluşumunda sigaradan sonra en etkili neden olduğu tespit edilmiştir.

1.5.1.1. A549 akciğer kanseri hücre hattı

A549 hücreleri adenokarsinomik insan alveolar bazal epitel hücreleridir ve ilk olarak 1972'de 58 yaşındaki beyaz bir erkeğin eksplante edilen tümöründen kanserli akciğer dokusunun çıkarılması ve kültürlenmesi yoluyla elde edilmiştir. Bu hücreler, akciğer kanserinin incelenmesi ve buna karşı ilaç tedavilerinin geliştirilmesi için model olarak kullanılmaktadır. A549 hücreleri, kökenlerinin akciğer dokusunda bulunduğu şekliyle skuamözdür (silindirik yapıda hücrelerin biraraya gelmesiyle oluşan bir yapı) ve su ve elektrolitler gibi bazı maddelerin alveoller boyunca difüzyonundan sorumludur. A549 hücreleri *in vitro* olarak kültüre alınırsa, kültür şişesine bağlı veya yapışmış bir şekilde tek tabaka olarak büyürler. A549 hücreleri, ilaç metabolizması için bir tip II pulmoner epitel hücre modeli olarak ve bir transfeksiyon konağı olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Yeterli süre hücre kültüründe büyütüldüğünde, A549 hücreleri, multilamellar (çoklu katmanlar) gövdelerin varlığıyla işaret edildiği gibi farklılaşmaya başlayabilirler (Giard vd., 1973; Foster vd., 1998). A549 hücreleri, akciğer dokusunun metabolik işleyişini ve dokuya olası ilaç verme mekanizmalarını inceleyen araştırmalarda alveolar Tip II pulmoner epitel modeli olarak hizmet etmiştir (Barlis vd, 1984; Swain vd., 2010).

1.5.2. Meme kanseri

Meme kanseri dünya çapında kanser morbidite ve mortalitesinin önde gelen nedenlerinden biridir. Kanser insidansı ve mortalitesine ilişkin GLOBOCAN 2018 tahminlerine ilişkin durum raporuna göre meme kanseri, tüm kadın kanserlerinin %11,6 sıندان fazlasını oluşturmaktadır ve en sık teşhis edilen ikinci kötü huylu tümördür (Bray vd, 2018).

Meme kanserlerinin %10'dan azının nedeni kalıtsal bir genetik mutasyona bağlanabilmektedir (Rojas ve Stuckey, 2016). Meme kanseri vakalarının çoğunda kalıtsal genetik faktörlerden ziyade çevresel ve yaşam tarzı faktörleri sorumludur. Hastalığı olan çoğu kadının aile öyküsü yoktur ve etkilenen akrabaları olan kadınların çoğunda hiçbir zaman meme kanseri gelişmeyebilir (Lichtenstein vd.,2000).

Meme kanseri daha çok çevresel, üreme ve yaşam tarzı faktörleriyle ilişkilidir ve bunların bazıları potansiyel olarak değiştirilebilir (Rojas ve Stuckey, 2016). Meme kanserinin değiştirilebilir başlıca risk faktörleri arasında obezite (Renehan vd., 2008), fiziksel hareketsizlik (McTiernan vd., 2003), eksojen hormonlar veya kanserojen yan ürünler içeren kırmızı et gibi yüksek proteinli diyet tüketimi (Levine vd., 2014), alkol tüketimi (Hamajima vd., 2002), sigara içme (Lushniak vd., 2014) ve oral kontraseptif hapların kullanımı (Hunter vd., 2010) yer almaktadır.

Yerleşik risk faktörlerinin çoğu östrojen hormonu ile bağlantılıdır. Çocuk doğurma hastalığının riskini azaltmaktadır. Emzirmenin muhtemelen koruyucu bir etkisi olabilmektedir. Menopoz için kullanılan oral kontraseptifler ve hormonal tedavi, meme kanseri riskinde küçük bir artışa neden olabilmekte ve kullanım kesildiğinde bu risk azalabilmektedir. Alkol hastalık riskini artırırken, fiziksel aktivitelerin koruyucu olduğu düşünülmektedir. Bazı genlerdeki mutasyonlar meme kanseri riskini büyük ölçüde artırmaktadır, ancak bunlar vakaların küçük bir kısmını oluşturmaktadır (Key vd., 2001).

Yaşa bağlı meme kanseri insidansı incelendiğinde, üreme yıllarında yaşla birlikte hızla arttığı ve ortalama menopoz yaşı olan yaklaşık 50 yaşından sonra daha yavaş bir oranda artış gösterdiği görülmektedir. Avrupa ve Kuzey Amerika'daki kadınlar arasında kümülatif meme kanseri insidansı 55 yaşında yaklaşık % 2.7, 65 yaşında yaklaşık % 5 ve 75 yaşında yaklaşık % 7.7'dir (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1997).

Meme kanseri için risk faktörlerinden biri menarş ve menstrüasyon döngüsüdür. Menstrüasyon başlangıcı ne kadar geç olursa meme kanserine yakalanma riski de o kadar azalmaktadır. Menstrüasyon döngüsü uzunluğu ve düzenliliği gibi diğer menstrüasyon faktörleri, meme kanseri riskiyle tutarlı bir şekilde ilişkili değildir (Key vd., 2001).

Bunun yanı sıra meme kanseri öyküsü olan kadınlarda, özellikle tanı anındaki ilk yaş 40'ın altındaysa, hastalığın tekrar gelişme riski daha yüksektir. İlk tanı yaşı 40'ın üzerinde olan kadınlarda nüks riski 1.5 kat, 40 yaşın altında meme kanseri tanısı alan kadınlarda ise 4.5 kattır (Schueler vd., 2008; Winters vd., 2017).

Bir diğer risk faktörü de sigara kullanımıdır. Mevcut bilgilere dayanarak, menopozdan önce sigara içmenin meme kanseri riskini artırdığını gösteren kanıtlar vardır. Sigaraya ilk hamileliklerinden önce başlayan kadınlarda (% 21'e kadar daha yüksek risk) ve ağır, uzun süreli sigara içenlerde (yani yılda 40 paketten fazla) daha yüksek risk görülmüştür (Winters vd., 2017). Sigara gibi alkol tüketimiyle alakalı da yapılan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar sonucunda alkol tüketimi artmış meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalar doza bağımlı bir ilişki ortaya koyarken, diğerleri uzun süreler boyunca kümülatif ortalama alkol tüketimi ile bir ilişki bulmuştur (Smith-Warner vd., 1998).

Düzenli fiziksel aktivite yapan kadınlarda ve bol meyve sebze tüketenlerde meme kanseri riski azalmaktadır. Haftada en az 7 saat yürüyen kadınların, aktif olmayan kadınlara kıyasla % 10-25 oranında daha düşük meme kanseri riski vardır ve bu postmenopozal kadınlarda daha da yüksek bir koruyucu etkiye sahiptir (Buki vd., 2007).

Radyasyona maruz kalan birkaç popülasyonun kapsamlı takibi, memenin radyasyonun etkilerine en duyarlı dokular arasında olduğunu göstermiştir. İyonize radyasyonun 17 meme kanseri riski üzerindeki etkisi, 40 yaşından önce radyasyona maruz kalan kadınlar için kanıtlanmıştır (Boice vd., 1996).

1.5.2.1. MCF-7 meme kanseri hücre hattı

Östrojen reseptörü pozitif olan meme kanseri, en yaygın meme kanseri türüdür. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık % 80'i östrojen reseptörünü eksprese eder ve bu kanser hücrelerinin büyümesi ve yayılması östrojene bağlıdır. Tamoksifen gibi hormonal

tedaviler, östrojen etkisini bloke ederek östrojen reseptörü pozitif meme kanserlerinin büyümesini yavaşlatmaya veya durdurmaya yardımcı olabilmektedir (Lykkesfeldt ve Briand, 1986).

MCF-7 meme kanseri hücre hattı 1970 yılında 69 yaşında Kafkasyalı bir kadın hastadan elde edilmiştir. MCF-7 meme kanseri invaziv duktal bir karsinom türüdür (Neve vd., 2006). MCF-7 östrojen ve progesteron gibi hormon reseptörlerine sahiptir. Metastaz etkinliği düşüktür ve zayıf bir agresif özellik göstermektedir. Laboratuvar ortamında çalışmaya elverişli yapısı nedeniyle antikanser çalışmalarında sıkça kullanılmaktadır (Nieves-Neira ve Pommier, 1999).

Meme kanseri ve/veya östrojen reseptör biyolojisine odaklanan *in vitro* çalışmaların büyük çoğunluğu MCF-7 insan meme kanseri hücre hattını kullanmıştır (Levenson ve Jordan, 1997; Planas-Silva ve Waltz, 2007). MCF-7 hücreleri östrojene duyarlıdır ve sıklıkla östrojen reseptörü pozitif meme kanserlerini incelemek için *in vitro* olarak kullanılmaktadır. Genomik kararsızlıklarına rağmen, mevcut literatürün çokluğu MCF-7 hücrelerini östrojen reseptörünü ve meme kanseri biyolojisini anlamak için kullanışlı bir model haline getirmektedir (Wang ve Phang, 1995).

1.6. Yara

Deri, insan vücudunun en büyük organıdır (Rodriguez vd., 2019). Ayrıca deri, vücudun canlılığını koruyabilmesi için ihtiyaç duyduğu birçok işlevi yerine getirme özelliğine sahiptir. Yaralanma, canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün ihlali olarak tanımlanmaktadır (Gerald vd., 1994). Bu işleyişin yeniden sağlanması ve doku bütünlüğünün yeniden kazanılması ise yara iyileşmesi olarak tanımlanmaktadır (Okumuş vd., 2023). Yaralar, özellikle de kronik yaralar birçok hastayı etkilemekte ve yaşam kalitelerini düşürmektedir. (Kumar vd., 2007)

Birçok insanın cilt hasarı sorunu yaşaması nedeniyle yara iyileşmesi, hem günlük hayatta hem de sağlık hizmetleri alanında önemli bir rol oynamaktadır (Magoşonu ve Grumezescu, 2014; Xu vd., 2015).

1.6.1. Yara İyileştirme

Yara iyileşmesi yeni doku oluşumuna yol açan travmanın neden olduğu sistematik, hücrel ve biyokimyasal olayların sonucudur. Yara iyileşmesinin temel prensibi doku hasarını en aza indirmek, yeterli doku perfüzyon ve oksijenlenmesini sağlarken ayrıca yeterli doku beslenmesi ve hidrasyonuna imkan elde etmesidir (Altındaş, 2001). Yara terimi, ciddiyeti ve derinliği değişebilir olsa da basitçe normal cilt yapısının bozulduğu veya tahrip olduğu bir durumu ifade eder. Yaralar, deri altı dokunun açık deri tabakasındaki (açık yara) yırtılma ve yırtıkların yanı sıra daralmayı (kapalı yara) içerir. Ancak patolojide bu terim, cilt yapılarının neden olduğu travmanın epidermise nüfuz ettiği ve dermise zarar verdiği durumlarla sınırlıdır. Yara onarımı, aynı anda yara enfeksiyonunu önlerken aynı zamanda bu işlevleri hızla geri kazandıracak şekilde de gelişmiştir (Han, 2015). Kısa sürede deri kapatılmazsa enfeksiyon, doku kuruluğu, eritrosit, lökosit, protein, immün madde vs. kaybı gibi bazı faktörler yara iyileşmesini engeller (Altındaş, 2001). Yaralanmaların en sık görülen belirtileri yara bölgesinde fiziksel hasarlar, kanama, duyu ve fonksiyon kaybı, yara çevresinde kızarıklık, acı, zonklama hissi, bölgedeki dokularda büzüşme ve akıntıdır (Rashed vd., 2003). Fiziksel ve kimyasal yanma, basınç, hayvan ısırığı yada sokması, diyabet hastalığı gibi metabolik bozukluklar, travma, ilaç etkileşimleri ve yetersiz beslenme gibi sebepler yara oluşumuna neden olabilir (Keast ve Orsted, 2000).

Yara iyileşme sürecinde doğrudan hücreden hücreye ve hücreden matrikse direkt etkileşimden oluşan üç önemli adım vardır; homeostaz ve inflamasyon, proliferasyon ve olgunlaşma ve yeniden şekillenme (Han, 2015). İnflamasyon, doku bütünlüğünün hemen ardından başlar, trombositler pıhtılaşma faktörleriyle çekici hale gelirler ve kanamayı durdurmak için homeostatik plak oluştururlar. Prostaglandinler (PGE ve PGE2) inflamasyon bölgelerinde salınır. Bu faktörler akut inflamasyonun son araçlarıdır ve lökositler ve fibroblastlar üzerinde hemostatik etki gösterirler. Aktif, hareketli beyaz kan hücreleri yaranın içine göç eder ve hücrel kalıntılar oluşturmaya başlar. Son aşamalarda yara kontraksiyonu yavaş yavaş başlar ancak 3-4 gün sonra yara kenarındaki miyofibroblastlar yara kasılması için mekanizma görevi görür. Yara sınırına yakın bazal hücrelerin çoğalması ve göçü yoluyla yara epitel ile kaplanır. Yara içindeki hematoma yerini yeni kılcal damarlar ve fibroblastlar içeren granülasyon

dokusu alır. Fibroblastlar bağ dokusu mukopolisakkaritlerinin üretiminden sorumlu hücrelerdir. Son olarak yeni sinir lifleri ve yara izleri oluşur (Kumar vd., 2007).

Yara iyileşmesinin ilk aşamalarında fibrin hızla polimerize olur ve birikir. Plazma fibronektini, lökositlerin ve fibroblastların göçünü ve yapışmasını teşvik eden bir fibrin kılıfı oluşturmak için fibrine çapraz bağlanır. Fibroblastlar yara bölgesine göç eder ve ilave fibronektin üretir (Özgen vd., 2006). Normal yara iyileşmesi, birçok hücrel aktivitenin aynı anda ve düzenli bir şekilde gerçekleşmesiyle gerçekleşir. Bu faaliyetler: 1. Fagositoz; Polimorfik lökositler ve makrofajlar, fagositozu gerçekleştiren birincil fagositlerdir. 2. Kemotaksis; hücrelerin engellere karşı göç etmesi olgusudur. Hücreyi etkileyen kemotaktik ajanlar, inflamatuvar hücrelere ve fibroblastlara etki ederek anjiyogenezi ve iyileşmeyi destekler. 3. Mitoz; mitoz oluşumunu uyaran ilaçlar, yara iyileşmesi için gerekli hücre bölünmesini sağlar. 4. Kollajen sentezi; esas olarak fibroblastlar tarafından sentezlenen proteinler ve glikoproteinler, kolajen ve ara maddeleri oluşturarak yara iyileşmesinin kilit noktalarını tamamlar. 5. Diğer matriks bileşenlerinin sentezi; yara kontraksiyonu ve yara izinin yeniden şekillenmesi yara iyileşmesinin son adımlarını oluşturur. Yaralanmanın hemen ardından trombositler hasarlı dokuya yapışır ve granülleri içindeki pıhtılaşma faktörlerini ve büyüme faktörlerini salgırlar. Ortaya çıkan damar duvarındaki düz kasın gevşemesiyle damar genişlemesinin yerini damar büzüşmesi (daralması) alır. Fibrin olgunlaştıkça, yaralanan bölge daha fazla sıvı ve elektrolit kaybından ve kurumuş pıhtı nedeniyle çevrenin kirlenmesinden korunur. Böylece trombositlerin salgıladığı büyüme faktörleri iyileşme sürecini başlatır (Keast ve Orsted, 2000).

Yara iyileşmesi birden fazla hücre tipini, çeşitli sitokinleri, büyüme faktörlerini ve bunlar arasındaki etkileşimleri içeren karmaşık bir biyolojik süreçtir. Bu karmaşık süreci etkileyen en önemli faktörlerden biri beslenmedir. Yapılan çalışmalar yetersiz beslenmenin yara iyileşme sürecini olumsuz etkilediğini göstermektedir (Arnold ve Barbul, 2015). İyileşme sürecindeki her adımın son aşaması dolaşımdaki amino asitlere, lipitlere ve karbonhidratlara bağlıdır (Smith vd., 2005).

Yaralanmalarda bazal metabolizma hızının artması proteinlerin (kasların) parçalanmasına ve vücudun dehidrasyonuna neden olur (Cereda vd., 2009). Lipidler, temel yağ asitlerini içerirler ve yağda çözünen vitaminlerin taşıyıcısı olarak görev yaptıkları için yara iyileşmesindeki en önemli bileşenlerden biridir (MacKay ve Miller,

2003). Çeşitli araştırmalar yağ asitlerinin yara iyileşme sürecinde önemli bir parçası olduğunu göstermiştir (Rodriguez vd., 2011).

Yara iyileşmesinin koagülasyon, inflamasyon, kollagen yapımı, epitel oluşumu gibi çeşitli aşamalarına etki eden tıbbi bitkiler bilimsel literatürde yerini almıştır. Bu bitkisel ekstraktlar yüzyıllardır yara iyileşmesinde kullanılmakta olup, günümüzde de bu durum geçerliliğini korumaktadır (Özkorkmaz ve Özay, 2009).

Yara iyileşmesi sürecinde birçok modern ve geleneksel tedavi yöntemi geliştirilmiştir. Geleneksel tedaviler kolay ulaşılabilir ve uygun fiyatlıdır. Bitkisel ve hayvansal kaynaklardan elde edilen birçok farklı ürün, yara iyileşmesini hızlandırmak veya düzenlemek için araştırmalarda kullanılmıştır. Pedaliaceae familyasına ait olan susam değerli bir eski üründür. Susamın en faydalı kısmı kütesinin yaklaşık %75'i lipit ve proteinden oluşan tohumudur. Susam yağı kaliteli bir yağ olup, kalitesi, aroması ve güzel tadı nedeniyle yağlı tohumların kraliçesi olarak adlandırılmaktadır (Rodriguez vd., 2011; Rousseau vd., 2013). Susam yağı, fibroblast üretimini uyardığı ve bu nedenle cilt yaralarında yara iyileşmesini ve doku yenilenmesini hızlandırma yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir (Tehrani vd., 2016).

Doktora tezi çalışması kapsamında kullanılan bitki materyali, altın susam olarak da bilinen ve halen geleneksel yöntemlerle üretimi yapılmakta olan Gökova susamı *in vitro* ortama aktarımı başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Aseptik koşullarda, yapay besi ortamlarında ve bitki büyüme düzenleyicilerinin varlığında, çoğalmaları ve gelişmelerinin teşvik edildiği mikroçoğaltım yöntemiyle, çok kısa bir sürede, birbiriyle aynı genetik özelliğe sahip çok sayıda bitki elde edilmiştir.

Tıbbi biyokimya ve farmokoloji gibi alanlarda yapılan pek çok çalışmada, bitkisel ekstraktların veya metabolitlerin hücresel parçalanmasını incelemek, yönlendirmek, sitotoksitesini ve fitokimyasalın hücre bölünmesi ve/veya farklılaşması üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla klinik uygulama öncesi hücre hattı uygulamaları temel nitelik taşımaktadır. Fibroblastlar yaralanmış dermisin tamirinde önemlidirler. Bu hücreler yara bölgesini genişletmek ve bölgeye göç etmek için çoğalırlar, yeni ekstraselüler matriks sentezlerler ve aynı zamanda miyofibroblastlar gibi kalın aktin demetlerinin ekspresyonunu sağlarlar (Schafer ve Werner, 2007; Gurtner vd., 2008). Scratch deneyi bitki preparatlarının veya izole edilmiş bileşiklerin yeni doku oluşumunu nasıl etkilediği ile ilgili ilk bilgileri elde etmek için değerli ve ucuz bir

deneydir (van Horssen vd., 2006; Liang vd., 2007). Mevcut tez çalışmasında *in vitro* bitkilerden elde edilen ekstrakt yara iyileştirme ve antikanser çalışmalarında kullanılmıştır. Ulusal ve uluslararası literatürde ilk kez *S. orientale* cv. “Gökova” bitkisinden elde edilen özütün hem sitotoksiteleri hem de yara iyileştirme ve antioksidan potansiyeli L929 Murine Fibroblast hücre hatlarında incelenmiştir.

Geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılan bitkiler, günümüzde çağdaş tıp uygulamalarında hammadde olarak önemli bir rol oynamaktadır. Literatürdeki deneysel çalışmalar *Sesamum indicum*’ un sahip olduğu farmakolojik aktiviteleri destekler niteliktedir. Özellikle anti-kanser ve yara iyileştirme etkileri hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarla kanıtlanmıştır. Günümüzde en çok karşılaşılan, önemli bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanan kanser farklı risk faktörlerini içinde barındırmaktadır. A549, akciğer kanserinin incelenmesi ve buna karşı ilaç tedavilerinin geliştirilmesi için model olarak kullanılmaktadır. Akciğer kanseri ilaç gelişimi bağlamında, hücreler sırasıyla hücre kültürü ve ksenograflama yoluyla hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak paklitaksel, dosetaksel ve bevasizumab gibi yeni ilaçlar için test alanı olarak hizmet vermiştir (Barlis vd., 1984; Swain vd., 2010). Meme kanseri ve/veya östrojen reseptör biyolojisine odaklanan *in vitro* çalışmaların büyük çoğunluğu MCF-7 insan meme kanseri hücre hattını kullanmıştır (Levenson ve Jordan, 1997; Planas-Silva ve Waltz, 2007). MCF-7 hücreleri östrojene duyarlıdır ve sıklıkla östrojen reseptörü pozitif meme kanserlerini incelemek için *in vitro* olarak kullanılmaktadır. Tez çalışması kapsamında *S. orientale* cv. “Gökova” *in vitro* kültürlerinden elde edilen hücre özütünün hem A549 akciğer kanseri hem de MCF7 meme kanseri hücre hatlarında antiproliferatif etkileri araştırılmıştır.

Tuzluluk, tüm dünyada tarımsal üretimi büyük ölçüde kısıtlayan çevresel faktörlerden biridir (Botella vd., 2005). Değişen iklim koşulları sonucu meydana gelen stresler, bitkide metabolizma düzeyinde etkilere sebep olup, genellikle tıbbi aktivitelerin temeli olan sekonder metabolit üretiminde önemli rol oynayabilmektedir. Stres koşullarının metabolik yollar üzerine etkisini incelemeye dayalı yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır (Gairola vd., 2010). Doktora tez çalışmasının diğer bir aşamasında ise tuz stresinin *S. orientale* cv. “Gökova” bitkisinin *in vitro* kültürlerinde farklı derişimlerde uygulanan tuz (NaCl)’un oksidatif stres toleransında görev alan enzimlerin etkileri transkripsiyonel düzeyde değerlendirilmiştir.

Tez çalışmasında elde edilen verilerle geleneksel yöntemler kullanarak hem endüstriyel hem de butik üretim yapan susam üreticilerinin uygulamış oldukları yönteme biyoteknolojik yaklaşımlarının getirilerek üreticilere yeni kazanımlar sağlamak amaçlanmıştır. Ayrıca bu çalışma kapsamında elde edilen veriler ışığında geliştirilecek potansiyel ürünün sitotoksikite, yara iyileşmesi, kanser tedavilerinde etken madde olarak kullanılabilir nitelikte, ekonomik, ticari ve sosyal değere sahip olabileceği öngörülmüştür.

Bu bağlamda, çalışma özgün nitelik taşımakta olup, elde edilen veriler literatüre ilk defa kazandırılmış, hem ulusal hem de uluslararası platformlarda yayınlanabilir özelliğe sahiptir.



2. MATERYAL – METOD

2.1. Tohum Temini

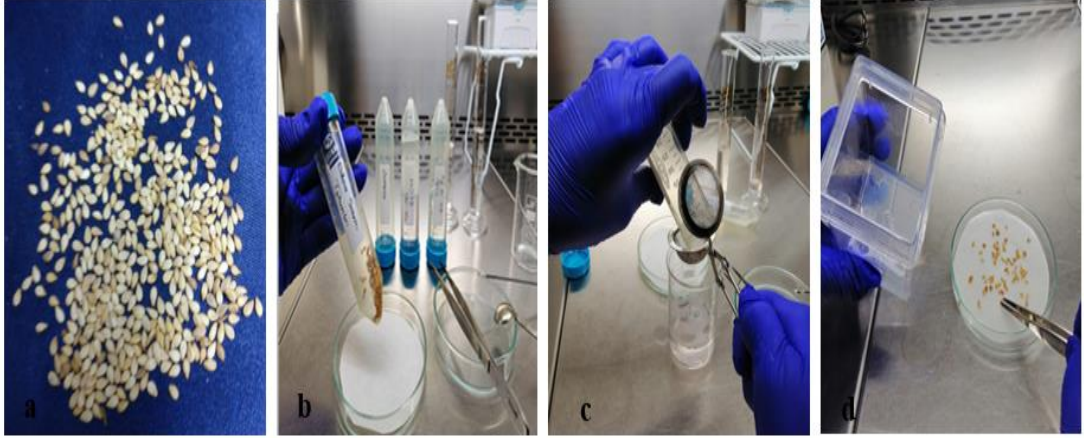
S. orientale L. “Gökova” bitkisinin tohumları, Muğla Büyükşehir Belediyesi, Tarımsal Hizmetler Birimi, Yerel Tohum merkezinden temin edilmiş ve **(Protokol Taslak No: 2020-167422; Sayı: 10452259-030.02-1240)** *in vitro* kültür başlatılmıştır.

2.2. Gökova Susamı *In vitro* Mikroçoğaltım

Tohumların *in vitro* ortama aktarılması aşamasında dış ortamda maruz kaldıkları kontaminatlardan arındırılması amacıyla laminair akımlı kabin içerisinde yüzey sterilizasyonu gerçekleştirilmiştir. Bunun için;

- ✓ EtOH (%70) ile 5 dk,
- ✓ H₂O₂ (%10) ile 10 dk ,
- ✓ Ticari Domestos® (%20) ile 5 dk, Ticari Domestos® (%10) ile 5 dk muamele edilmiştir.

MBB Yerel Tohum Merkezinden edinilen Gökova Susamı tohumları, tohumların sterilizasyon solüsyonlarıyla muamele edilmesi, yıkama işlemi ve süzme, tohumların yarı katı besi yerine aktarılması aşamaları Şekil 2.1.’de verilmiştir.

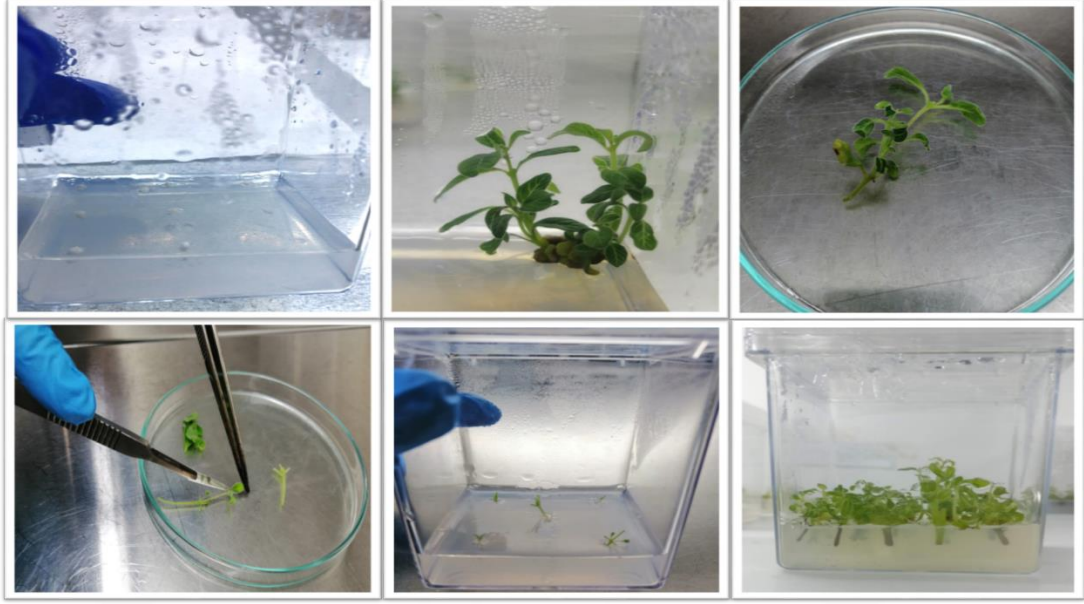


Şekil 2.1. a) MBB Yerel Tohum Merkezinden edinilen Gökova Susamı tohumları, b) Susam tohumlarının yüzey sterilizasyon solüsyonlarıyla muamele edilmesi, c) Sterilizasyon sonrası yıkama işlemi ve süzme, d) Sterilizasyon aşamalarından sonra tohumların yarı katı besi yerine aktarılması

Sterilizasyon işleminin ardından kontaminantlardan arı hale gelen Gökova susamı tohumları, çimlenmesi için MS yarı katı besiyeri (Murashige ve Skoog, 1962) ve benzil adenin içerikli (MS+BA), pH 5.8 besiyerine ekilerek *in vitro* ortama [23 ± 2 °C sıcaklıkta, 16/8 saat fotoperiyot ($50 \mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$) kültür koşulları] aktarılmıştır (Çizelge 2.1.). *In vitro* ortama aktarılıp kültüre alınan tohumlar başarılı bir şekilde çimlendikten ve yeterli fide uzunluğuna geldikten sonra steril kabin içerisinde nodal segmentlerine ayrıştırılarak alt kültür işlemi uygulanmıştır. *S. orientale* L. “Gökova” bitkisinin 4 haftalık periyotlarla bu şekilde mikro çoğaltımı yapılmış ve hücre özütleri için gerekli olan bitkisel materyal elde edilmiştir (Şekil 2.2.).

Çizelge 2.1. Sterilizasyon sonrası Gökova susamı tohumlarının çimlenmesi için hazırlanan besiyeri içeriği ve miktarları

Kullanılan malzeme	Miktarı
MS	4.405 gL^{-1}
Sükroz	20 gL^{-1}
Benzil adenin	1 mgL^{-1}
Agar	7 gL^{-1}
dH ₂ O	1 litreye tamamlanacak
pH	5.8



Şekil 2. 2. *In vitro* ortamda çimlenen Gökova susamı tohumlarının alt kültürlenme aşamaları

2.3. *In vitro* Klonal Çoğaltım Sonrası Tuz Uygulamaları

1mgL⁻¹ Benzil adenin (BA) ile desteklenen MS (Murashige ve Skoog, 1962) besiyerine ve aktif kömür [charcoal, (CH)] içeren BA ile desteklenen MS besiyerine 0 (kontrol), 50 mM ve 100 mM olmak üzere farklı derişimlerde NaCl ilave edilmesi ile tuz uygulaması gerçekleştirilmiştir (Çizelge 2.2.).

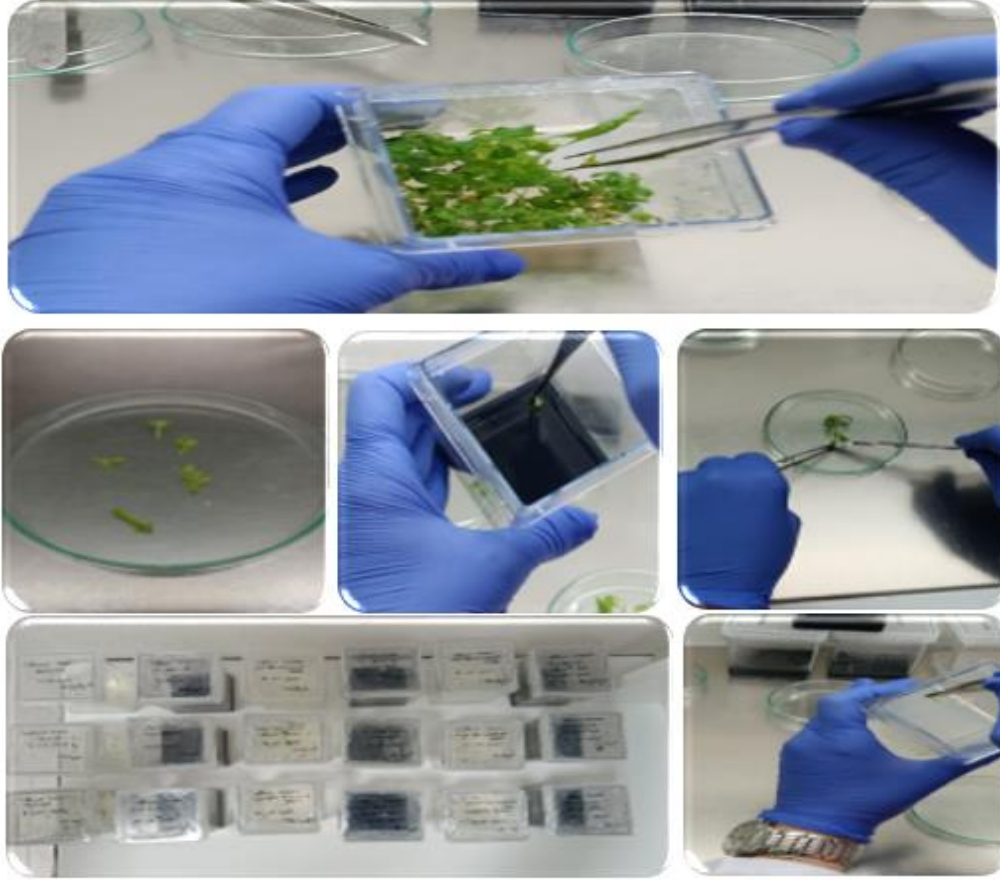
Çizelge 2.2. Sürgün oluşturan bitkilerin *in vitro* klonal çoğaltımı sonrası tuz stresi uygulaması için hazırlanan Charcoal içerikli besi yerlerinde kullanılan malzemeler ve miktarları.

Besi yeri Kullanılan malzemeler	MS+BA+CH+0 mM NaCl (KONTROL)	MS+BA+CH+50 mM NaCl	MS+BA+CH+100 mM NaCl
	0 mM NaCl	50 mM NaCl	100 mM NaCl
MS (4.405 g/L ⁻¹)	✓	✓	✓
Sükroz (20 g/L ⁻¹)	✓	✓	✓
Benzil adenin (1 mg/L ⁻¹)	✓	✓	✓
Aktif kömür (10 g/L ⁻¹)	✓	✓	✓
NaCl (1 M)	0mL	50 mL	100 mL
Agar (7 g/L ⁻¹)	✓	✓	✓
dH ₂ O (1 litreye tamamlanacak)	✓	✓	✓
pH (5.8)	✓	✓	✓

Çizelge 2.3. Sürgün oluşturan bitkilerin in vitro klonal çoğaltımı sonrası tuz stresi uygulaması için hazırlanan besi yerlerinde kullanılan malzemeler ve miktarları.

Besi yeri Kullanılan malzemeler	MS+BA+0 mM NaCl (KONTROL)	MS+BA+50 mM NaCl	MS+BA+100 mM NaCl
MS (4.405 g/L ⁻¹)	✓	✓	✓
Sükroz (20 g/L ⁻¹)	✓	✓	✓
Benzil adenin (1 mg/L ⁻¹)	✓	✓	✓
1M NaCl	0mL	50 mL	100 mL
Agar (7 g/L ⁻¹)	✓	✓	✓
dH₂O (1 litreye tamamlanacak)	✓	✓	✓
pH (5.8)	✓	✓	✓

Deneyler üç tekrarlı ve her bir tekrarda 5 adet binodal ucu olacak şekilde dizayn edilmiştir. Uygulama sonrası örnekler, 27±2 °C sıcaklık, 16/8 saatlik fotoperiyot ve 50 µmol-1m-2s-1 beyaz gün ışığı floresan ile aydınlatılan ortam koşullarında 24 ve 48 saat süreyle inkübe edilmiştir. (Kaya vd., 2017). İnkübasyon sonrası örnekler hızlıca sıvı azot yardımıyla ezilmiş ve RNA izolasyonu protokolü için hazır hale getirilmiştir (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. Sürgün oluşturan bitkilerin in vitro klonal çoğaltımı sonrası tuz stresi uygulaması için hazırlanan besi yerlerine aktarımı.

2.4. Moleküler Analizler

NCBI primer Blast veritabanında accession numarası ya da fasta sekansı kullanılarak housekeeping olarak kullanılacak 18S ribosomal RNA (JX444508.1) ve tuzluluk stresi regülasyonunda rol aldığı düşünülen *GST U25-like*, *-acyl-coenzyme A oxidase 2*, *2,3- bisphosphoglycerate-independent phosphoglycerate mutase* ve *GSTL3-like* genlerinin mRNA düzeyinde ekspresyon seviyeleri Real-Time Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (qPCR) ile tespit edilmiştir. Çizelge 2.4. ' de tuzluluk stresinde rol aldığı düşünülen genlerine ait primerlerin protein numarası, gen numarası ve sekansları verilmiştir.

Çizelge 2.4. Glutatyon-S transferaz (GST U25-like), asil-koenzim A oksidaz 2 (ACX), 2,3-bisfosfoglisierattan bağımsız fosfoglisierat mutaz, ornitin aminotransferaz (XP_011096597) ve glutatyon-S transferaz (GST L3-like) genlerine ait primerlerin sekansları (Zhang ve ark. 2019)

Yolak	Protein No.	Gen No.	Gen Tanımı	5' Sequens 3'
Glutathione Metabolism	XP_011082832.1	LOC105165502	GST U25-like	CTGCCTTCTGATCCTTAC GACAACTCTTCCACCATT
	XP_011094756.1	LOC105174379	GST L3-like	ATAGCCTACTCCGATACATT ACTGAACTGACCAAGGAA
Biosynthesis of amino acids	XP_020554998.1	LOC105178665	2,3-bisphosphoglycerate-independent phosphoglycerate mutase	ACAAGTAGATTAGCCGAGAG CGTTCAATACCGCTTACAAT
alpha-Linolenic acid metabolism	XP_011097594.1	LOC105176477	-acyl-coenzyme A oxidase 2	CAATCTCAGCAACATAAGC TGTGTCTTCTTCATCTCAG

2.4.1. Total RNA İzolasyonu

Farklı derişimlerde tuz uygulaması sonrası *in vitro* ortamda rejenerasyonun gerçekleştirilmesi ile gelişen yaprak ve gövde gibi bitki kısımlarından ve hiç strese maruz bırakılmayan *in vitro* ortamda mikroğaltımı gerçekleştirilen susam bitkisinin farklı kısımları kullanılarak Thermo scientific GeneJET Plant RNA Purification Mini Kit protokolüne göre aşağıdaki Çizelge 2.5.' de belirtildiği şekilde total RNA izolasyonları gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 2.5. Thermo Scientific GeneJET Plant RNA Purification Kit ile *in vitro* Gökova susamı bitkisinden total RNA izolasyon protokolü

Bitki RNA İzolasyon Protokolü	
1	Steril bir havan içerisine 100 mg bitki örneği alınmış ve sıvı azot yardımıyla hızlıca ezilerek bitki hücresi mekanik olarak parçalanmış ve örnekler direkt 500 µl Bitki RNA Lizis Solüsyonunu içeren 1.5 ml mikrosantrifüj tüpüne aktarılmış. Ardından karışım 10-20 sn vortekslenmiştir.
2	Karışım 56°C'de 3 dakika inkübe edildikten sonra 14,000 rpm'de 5 dk santrifüj edilmiştir.
3	Santrifüj sonrası tüpte oluşan iki fazdan süpernetant fazı (genellikle 450-550 µl) alınarak temiz bir mikrosantrifüj tüpüne aktarılmıştır. Tüpe %96'lık EtOH' dan 250 µl eklenmiş ve pipetajlama yapılarak karıştırılmıştır.

Çizelge 2.5. Devamı

4	Karışım saflaştırma kolonuna aktararak ~11.000 rpm’de 1 dk boyunca santrifüjlenmiştir.
5	Saflaştırma kolonuna 700 µl Yıkama Tamponu WB 1 eklenmiş ve ~11.000 rpm’de 1 dk boyunca santrifüjlenmiştir.
6	Saflaştırma kolonuna 500 µl Yıkama Tamponu WB 2 eklenmiş ve ~11.000 rpm’de 1 dk boyunca santrifüjlenmiştir.
7	6. Basamak tekrar edilmiş ve kolon maksimum hızda 1 dk yeniden santrifüj edildikten sonra kolon RNaz içermeyen 1,5 ml’lik toplama tüpüne aktarılmıştır.
8	Kolon membranının merkezine 50 µl nükleaz içermeyen su eklenmiş ve ~11,000 rpm’de 1 dk santrifüjlenmiştir.

2.4.2. Spektrofotometrik analizler

RNA izolasyonu sonrası elde edilen total RNA’lar, spektrofotometrik olarak analiz edilmiştir. Bunun için kuyulara kör (RNA izolasyonun son basamağında RNA’nın çözdürüldüğü nükleaz içermeyen dH₂O) ve RNA örneklerinden 4 µL koyularak analiz gerçekleştirilmiştir. Bu analiz sonrasında total RNA’ların saflıklarını ve miktarlarını nicel olarak tespit etmek amacıyla A260/280 ve A260/230 değerlerine, ayrıca bir sonraki aşama olan cDNA sentezi için gerekli olacak RNA konsantrasyonları belirlenmiştir.

2.4.3. cDNA Sentezi

İzole edilen total RNA, OneScript® Plus cDNA Synthesis Kit (Cat. No. G236) kullanılarak ters transkribe edilmiştir. Real-Time PCR analizinde kullanılmak üzere OneScript® Plus Reverse Transcriptase OneScript® cDNA Synthesis kiti ile stres durumuna maruz kalan ve kalmayan bitki örneklerinden elde edilen total RNA’lardan Çizelge 2.6.’da belirtildiği şekilde cDNA sentezi gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 2.6. OneScript® Plus Reverse Transcriptase OneScript® cDNA Synthesis kiti ile cDNA sentezi

cDNA sentez protokolü		
1	Tüm RNA örnekleri ve diğer reaktifler buzda çözündürüldü ve nazikçe vortekslenmiştir.	
2	Aşağıdaki reaksiyon karışımı buzda hazırlanmıştır.	
<u>PCR Bileşenleri</u>	<u>Hacim/Reaksiyon</u>	<u>Final Konsantrasyon</u>
Total RNA	5µL	500 ng/µL
Oligo (dT) (10µ)	1 µL	0,5 µM
dNTP Mix (10mM)	1 µL	500 µM
Nükleazsız H ₂ O	7,5 µL	-
3	Karışım 65 °C de 5 dk boyunca ısıtıldıktan sonra 1 dk buz üzerinde inkübe edilmiş. Ardından bileşenler kısa bir santrifüjde toplanmıştır.	
4	Aşağıdaki bileşenler reaksiyon tüpüne eklenmiştir.	
<u>Bileşenler</u>	<u>Hacim/Reaksiyon</u>	<u>Final Konsantrasyon</u>
5X RT Buffer	4 µL	1X
RNaseOFF Ribonuclease Inhibitor (40 U/µL)	0,5 µL	20 U/rxn
OneScriptRTase (200 U/µL)	1 µL	200 rxn
5	Karışım, kısa bir santrifüj ile tüm bileşenler son hacmi 20 µL de toplanmıştır.	
6	Reaksiyon tüpü 50 °C’ de 30 dk inkübe edilmiştir.	
7	Reaksiyon Tüpü 35 °C’de 5 dk boyunca ısıtılarak reaksiyon durduruldu. Sentezi tamamlanan reaksiyon tüpü önce oda sıcaklığına gelmesi beklendi ardından 1 dk buzda bekletilerek soğutulması sağlandı.	

2.4.4. Real-Time PCR

Farklı konsantrasyonlarda tuz uygulaması ile tuz stresi oluşturulan susam bitkisinde NCBI Primer Blast veritabanında mRNA sekansları üzerinden tasarlanan primerler kullanılarak Ampliqon RealQ Plus 2x Master MixGreen kit ile Çizelge 2.7.’ de belirtildiği şekilde Real-Time PCR yapılarak tuz uygulaması yapılmıştır. Tuzluluk stres toleransında ilgili olduğu düşünülen genlerin ekspresyon seviyelerinin tespiti referans genlerin kontrolünde tespit edilmiştir.

Çizelge 2.7. Ampliqon RealQ Plus 2x Master MixGreen kit ile Real-Time PCR protokolü

Q-PCR protokolü			
1	PCR tüpüne aşağıdaki bileşenler sırasıyla belirtilen hacimde eklenerek deneysel reaksiyon hazırlanmıştır.		
<u>PCR Bileşenleri</u>	<u>Hacim/Reaksiyon</u>	<u>Final Konsantrasyon</u>	
cDNA	1,5µL	20 ng (1-100ng)	
Forward Primer	0,75 µL	0,1 µM (0,05-0,5 µM)	
Reverse Primer	0,75 µL	0,1 µM (0,05-0,5 µM)	
RealQ Plus 2X Master Mix	7,5 µL	1X	
dH ₂ O	4,5 µL	-	
2	Hazırlanan karışım baloncuk oluşturmada karıştırılmıştır (Baloncuklar flüoresanın algılanmasını engeller).		
3	Reaksiyon tüpü Q-PCR cihazına yerleştirilmiş ve gerçek zamanlı PCR reaksiyon basamakları aşağıda belirtilen şekilde gerçekleştirilmiştir.		
<u>Basamak</u>	<u>Döngü Süresi</u>	<u>Sıcaklık</u>	<u>Döngü sayısı</u>
Ön inkübasyon	15 dakika	95 °C	1
Amplifikasyon (Üç Aşamalı)	30 saniye	95 °C	40
	30 saniye	55 °C	
	30 saniye	72 °C	
Erime	30 saniye	95 °C	1
	30 saniye	65°C	
	30 saniye	72 °C	
Soğuma	30 saniye	37 °C	1

2.4.5. Verilerin İstatistiksel Analizi

Real-Time PCR ile elde edilen sonuçlar 18S ile normalize edilmiş olup $2^{-\Delta\Delta C_t}$ yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılığı için T-Test yapılmıştır. $p \leq 0.05$, $p \leq 0,01$ ve $p \leq 0,001$ değerinde olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

2.5. Ekstraksiyon

Çoğaltılan bitki materyalleri fanlı kurutma fırınında 35°C sıcaklıkta 24 saat kurumaya bırakılmıştır. Kuruyan bitkiler sıvı azot yardımıyla havanda öğütülmüştür. Öğütülmüş olan bitki ağırlığının 10 katı olacak şekilde % 99'luk etil alkol (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) ile süspanse edilip ultrasonik ekstraksiyona tabi tutulmuştur.

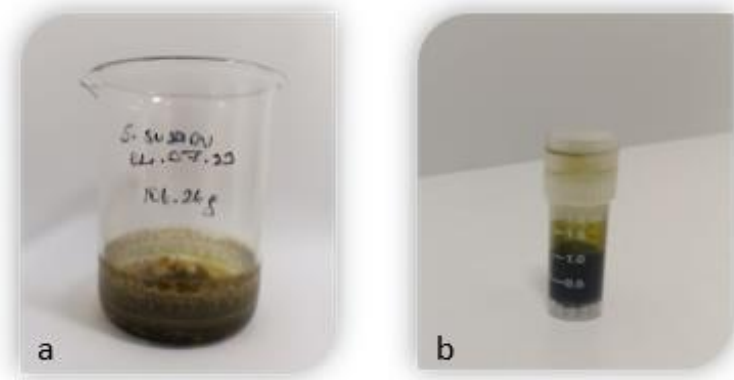
Ekstraksiyon işleminde her bir 30 dakikalık çevrim sonrası süspansiyon 4000 rpm' de 4 dakika santrifüjlendikten sonra süpernatant filtre kağıdı yardımıyla süzülerek behere aktarılmıştır. Bu işlem iki kez tekrarlanmıştır. Elde edilen ekstrakt bir beherde toplanmış ve alkol ortamdan uzaklaştırılmıştır. Böylece ham ekstrakt elde edilmiştir (Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. In vitro Gökova susamı bitkisinin ekstraksiyon aşamaları.

Ekstraktın stok solüsyonu DMEM ile 200 mg/ml konsantrasyonda hazırlanmıştır. *In vitro* sitotoksitesite, ile kanser hücre hatlarındaki antiproliferatif etkilerinin

araştırılmasında kullanılacak test konsantrasyonları bu stoktan DMEM ile dilüe edilerek hazır hale getirilmiştir (Şekil 2.5.).



Şekil 2.5. a. Gökova Sesamı ekstraktı, b. DMEM ile çözödürölen Gökova sesamı stok solösyonu.

2.6. Hücre Hatları

Çalışmada kullanılan L929 fibroblast (ATCC® CCL-1), A549 akciğer epitel (ATCC® CCL-185) ve MCF-7 meme epitel (ATCC® HTB-22) hücre hatları ticari olarak temin edilmiştir.

2.6.1. Hücre Hatlarının Pasajlanması

Hücreler % 10 oranında fetal bovin serum (FBS) ve % 1 oranında antibiyotik (penisilin-streptomisin) solösyonu içeren, yüksek glukoz oranına sahip Dulbecco's Minimal Essential Medium (DMEM) besiyerinde (hazır besiyeri) 37 °C'de % 5 CO₂'li ortamda geliştirilmiştir.

Her bir hücre hattı, 25 T-flaskta 37°C'de % 5 CO₂'li etüvde % 98 nem altında monolayer kültür olarak geliştirilmiş ve hücreler yaklaşık % 80 yoğunluğa ulaştığında, flasktaki besiyeri dökölmüş, yüzey steril phosphate-buffered saline (D-PBS) ile yıkanarak hücresel atıklar ve serum uzaklaştırılmıştır. Monolayer durumdaki hücrelerin yüzeyden ayrılması için, hücre yüzeyini örtecek miktarda Tripsin EDTA uygulanarak yaklaşık beş dakika inkübasyona bırakılmıştır. Hücrelerin yüzeyden ayrılması inverted mikroskop altında takip edilmiştir. Adherent hali bozulan hücrelerin üzerindeki tripsinin etkisini inhibe etmek amacıyla, tripsin hacminin en az beş katı

olacak şekilde, FBS içeren DMEM (besiyeri) eklenmiştir. Flasktaki hücreler pipetlenerek hücre süspansiyonu 15 ml'lik steril falkona alınmış, 4 dakika 1200 rpm'de santrifüjlenmiştir. Santrifüj sonrası süpernatant uzaklaştırılmış; pellet 1 mL'lik taze hazır besiyerinde çözülerek T 75 flasklara ekilmiş ve inkübasyona bırakılmıştır.

2.6.2. Gökova Susamı Ekstraktının Sitotoksitesinin Belirlenmesi

S. orientale L. "Gökova" bitki ekstraktının *in vitro* sitotoksik etkileri 3-4,5-dimetil-tiyazolil-2,5-difeniltetrazolyum bromid (MTT) testi ile belirlenmiştir. Maddelerin sitotoksitesilerini belirlemek için kullanılan MTT testi hassas, kesin, kullanışlı, hızlı ve ekonomik bir test yöntemidir. Canlı hücrelerdeki mitokondriyal enzim süksinat-dehidrojenazın, tetrazolyum tuzu MTT'yi izo-propanol içinde çözünür mavi renkli bir ürüne (formazan) indirgemektedir. Üretilen formazan miktarı, mevcut canlı hücre sayısı ile orantılı olmaktadır (Mosmann, 1983).

Hücre dizisi olarak L929 murine fibroblast (ATCC® CCL-1) hücre hattı kullanılmıştır. Hücreler T 75 flask üzerinde 37°C'de % 5 CO₂'li etüvde % 98 nem altında monolayer kültür olarak geliştirilmiş ve yaklaşık % 80 yoğunluğa ulaştığında besiyeri ortamdan uzaklaştırılmıştır. D-PBS ile flask yüzeyi yıkanmış ve tripsin eklenerek 5 dk inkübasyona bırakılmıştır. Tripsin etkisiyle yüzeyden ayrılan hücreler FBS içerikli DMEM ile süspanse edilerek steril 15 ml'lik falkona alınmış, 4 dakika 1200 rpm'de santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası süpernatant uzaklaştırılarak pellet 1 mL'lik taze hazır besiyerinde çözdürülerek elde edilen hücre süspansiyonu Trypan Blue boyası ile boyanarak Thoma lamında sayılmıştır.

L929 hücre süspansiyonu 96 kuyucuklu mikrolakalara her bir kuyucukta 200 µL' de, 1×10^4 hücre olacak şekilde ekilerek 37°C'de % 5 CO₂'li etüvde % 98 nem altında % 90 doluluğa ulaşması için inkübasyona bırakılmıştır.

İnkübasyonun ardından plaklardaki kültür mediumu boşaltılmış, yerine bitki ekstraktının DMEM içerisindeki farklı konsantrasyonlarından 200 µl aktarılmış, hücre kontrol kuyucuğuna sadece 200 µl besiyeri mediumu eklenmiştir. Etken madde uygulanan plakaların 24 saatlik inkübasyonunun ardından kuyucuklar tamamen boşaltılmış, her bir kuyucuk 2 kez 100 µl D-PBS eklenerek yıkanmıştır. Yıkama

sonrası kuyucuklara 100 µL taze besiyeri ve 10 µL MTT aktarılmış ve 3 saat 37°C’de % 5 CO₂’li etüvde % 98 nem altında inkübe edilmiştir.

İnkübasyon sonunda kuyucuklar boşaltılmış, 100 µl Dimetil sülfoksit (DMSO) eklenmiş, çalkalayıcıda oda sıcaklığında 25 dakika inkübe edilip, mikropilaka okuyucu (Thermo Scientific Multiskan FC, Vantaa, Finlandiya) ile 540 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçümler yapılmıştır. Kontrol kuyucuğundaki hücre canlılığı % 100 olarak kabul edilerek diğer kuyucuklardaki % canlılık hesaplanmıştır. İnhibitör konsantrasyon 50 (IC₅₀, hücrelerin %50’sinin öldüğü konsantrasyon) değerleri EXCEL programında istatistiksel olarak hesaplanmıştır.

Canlı hücre yüzdesi aşağıdaki formül ile belirlenmiştir:

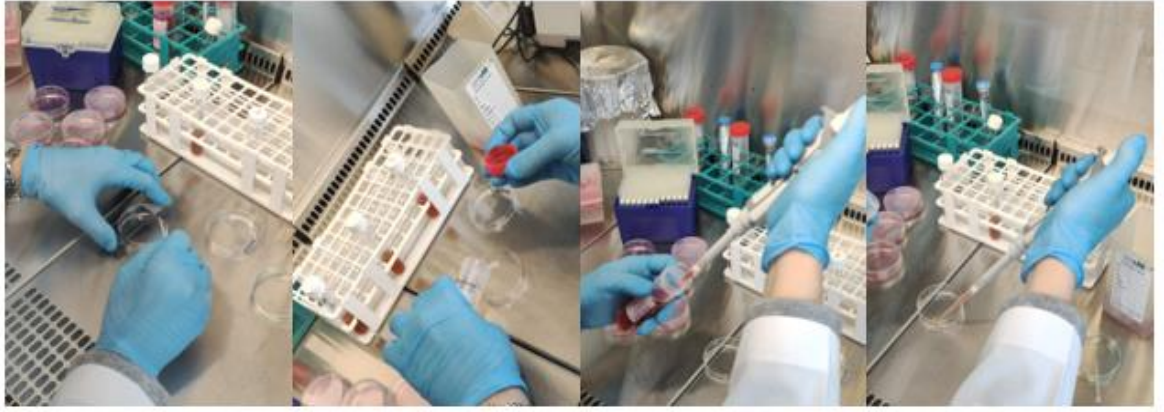
$$(\%) = [100 \times (\text{Örnek}_{\text{abs}}) / (\text{Kontrol}_{\text{abs}})]$$

Örnek_{abs}: *S. orientale* cv. “Gökova” uygulanan kuyulardaki absorbens

Kontrol_{abs}: Kontrol kuyucuğunun absorbensı

2.7. *In Vitro* Scratch Testi (Yara-Çizik Testi)

Bitki ekstraktının yara iyileştirme aktivitesi *in vitro* scratch testi ile belirlenmiştir. Flasktan alınarak sayımı yapılan L929 fibroblast hücreleri 75x10⁴ hücre olacak şekilde 60 mm’ lik hücre kültür Petrilere inoküle edilmiştir. Yaklaşık 24-48 saat arası tutundukları hücre kültürü kabının yüzeyini %90’ a yakın dolduran hücrelerin yüzeyinde 10 µL’ lik mikropipet ucuyla yara çizgisi oluşturulmuştur. Yara oluşturulurken pipet ucu hücre kültürü kabı üzerinde bir uçtan diğer uca doğru sabit hızla tek seferde çizilmiş, çizme işleminden sonra hücreler bir kez D-PBS ile yıkanmış ve kopan hücreler uzaklaştırılmıştır. Gökova susamı ekstraktının L929 hücreleri üzerindeki sitotoksik (IC₅₀) değeri altındaki 4 farklı konsantrasyonunda (150 µg/mL, 100 µg/mL, 50 µg/mL ve 25 µg/mL) 2,5 mL tam besiyeri konularak inkübe edilmiştir. Kontrol grubu olarak tam besiyeri ve ekstrakt çözücüsü olan solvent örneklerle aynı konsantrasyonlarda hazırlanarak Petrilere aktarılmıştır (Şekil 2.6.). Ardından 0., 24. ve 48. saatlerde faz kontrast mikroskobu ile yara çizgisi görüntülenerek kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve ekstraktın yara iyileştirme aktivitesi belirlenmiştir.



Şekil 2.6. *In Vitro* Scratch testi uygulaması

2.8. Bitki Ekstraktının A549 Akciğer ve MCF-7 Meme Kanseri Hücre Hatları Üzerindeki Antiproliferatif Etkisinin MTT Yöntemi ile Belirlenmesi

Hücreler % 10 oranında fetal bovin serum (FBS) ve % 1 oranında antibiyotik (penisilin-streptomisin) solüsyonu içeren, yüksek glikoz oranına sahip Dulbecco's Minimal Essential Medium (DMEM) besiyerinde 37 °C'de % 5 CO₂'li ortamda geliştirilmiştir. Ardından hücreler 96' lı platelerde her kuyucukta 1×10^4 hücre olacak şekilde aktarılıp 37 °C' de %5 CO₂'li ortamda inkübe edilmiştir. Yaklaşık % 90 doluluğa ulaşan kuyucuklardan besi yeri uzaklaştırılarak, etken maddenin 4000; 2000; 1000; 500; 250; 125 µg/mL' lik farklı dozlarını içeren taze besi yeri içeren karışımları ilave edilmiş ve hücre kontrol olarak etken madde ilave edilmeyen kuyucuklara 200 µL taze besi yeri uygulanmıştır. Ardından plate tekrar 24 saat aynı koşullarda inkübasyona bırakılmıştır. Pozitif kontrol olarak 100; 50; 25; 12.5; 6.25; 3.125 µg/mL'lik konsantrasyonlarda cisplatin kullanılmıştır. Her bir konsantrasyon 8 tekrarlı olacak şekilde çalışılmıştır. Plakalardaki kuyucuklar 24 saatlik inkübasyonun ardından tamamen boşaltılarak her bir kuyucuğa 100 µL D-PBS eklenerek yıkama yapılmıştır. Yıkama sonrası 100 µl taze besiyeri ve 10 µL MTT eklenmiş, 3 saat 37 °C'de % 5 CO₂'li etüvde % 98 nem altında inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda kuyucuklar boşaltılarak 100 µl Dimetil sülfoksit (DMSO) eklenmiş, çalkalayıcıda oda sıcaklığında 25 dakika inkübe edilip 540 nm'de absorbans alınmıştır. Etken madde içermeyen hücre kontrol kuyucuğundaki hücre canlılığı % 100 olarak kabul edilerek diğer kuyucuklardaki canlılık değerlerine göre % inhibisyon hesaplanmıştır. İnhibitör

konsantrasyon 50 (IC₅₀, hücrelerin %50'sinin öldüğü konsantrasyon) değerleri istatistiksel olarak EXCEL programında hesaplanmıştır.

Hücre inhibisyon yüzdesi aşağıdaki formül ile belirlenmiştir:

$$(\% \text{ İnhibisyon}) = [(\text{Kontrol}_{\text{abs}} - \text{Örnek}_{\text{abs}}) / \text{Kontrol}_{\text{abs}}] \times 100$$

Örnek_{abs}: *S. orientale* L. “Gökova” uygulanan kuyulardaki absorbans

Kontrol_{abs}: Kontrol kuyucuğunun absorbansı



3. BULGULAR

3.1. Tuz Stresi uygulamalarında Morfolojik ve Moleküler Analizler

Mevcut tez çalışmada, *in vitro* yetiştirilen *S. orientale* cv. "Gökova" sürgün uçlarından *in vitro* büyüyen bitkilerde morfolojik veriler ışığında, %86 ile %100 arasında değişen rejenerasyon yüzdesi elde edilmiştir (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Tuzla muamele edilmiş veya kontrol grubu örneklerinin 4 haftalık inkübasyondan sonra rejenerasyonu, sürgün başına gelişen gövde sayısı, sürgün başına gelişen gövde uzunlukları ve hesaplanan sürgün oluşturma kapasitesi (SOKI) indeksleri.

Uygulama ve besin içerikleri		Rejenerasyon (%)	Ortalama Sürgün Sayısı (no $\pm$ SE ^{**})	Ortalama sürgün uzunluğu (cm $\pm$ SE)	(SOKI)
Kontrol	MS+1mgL ⁻¹ BA	100 $\pm$ 0 ^{a*}	3.22 $\pm$ 0.12 ^A	1.70 $\pm$ 0.09 ^a	3.22
	MS+1mgL ⁻¹ BA+10g ⁻¹ Charcoal	100 $\pm$ 0 ^a	1.78 $\pm$ 0.14 ^B	1.83 $\pm$ 0.14 ^a	1.78
	MS+1mgL ⁻¹ BA	100 $\pm$ 0 ^a	3.15 $\pm$ 0.20 ^A	1.42 $\pm$ 0.09 ^b	3.15
50 mM NaCl	MS+1mgL ⁻¹ BA	100 $\pm$ 0 ^a	2.0 $\pm$ 0.09 ^B	1.49 $\pm$ 0.17 ^{ab}	2.0
	MS+1mgL ⁻¹ BA+10g ⁻¹ Charcoal	100 $\pm$ 0 ^a	3.06 $\pm$ 0.23 ^A	1.59 $\pm$ 0.10 ^{ab}	3.06
	MS+1mgL ⁻¹ BA	86.67 $\pm$ 4.57 ^b	2.12 $\pm$ 0.12 ^B	0.92 $\pm$ 0.17 ^c	1.84

* Yüzde değerler istatistiksel olarak parametrik olmayan bir test olan post hoc çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilmiştir (Marascuilo ve McSweeney 1977). İstatistiksel analiz ANOVA ve ardından $P \leq 0.05$ 'te LSD testi ile gerçekleştirilmiştir.

**SE, standart hata.

Çizelge 3.1 incelendiğinde, kontrol ve tuz stresi uygulama gruplarının neredeyse tamamında %100 rejenerasyon gözlenmiştir. Ancak 100mM tuz içeren kömürlü MS

besin ortamında rejenerasyon oranında azalma tespit edilmiştir. Bir diğer dikkat çekici durum ise kontrol grubu da dahil olmak üzere odun kömürü içeren besin ortamında yetiştirilen tüm örneklerde sürgün oluşturma kapasitesi (SFC) indekslerinin odun kömürü içermeyenlere göre daha düşük olmasıdır. Benzer şekilde, tüm odun kömürü uygulamalarında sürgün başına gelişen gövde sayısında da önemli bir düşüş gözlenmiştir.

Gökova susamı *in vitro* bitkilerinden izole edilen total RNA'ların nicel olarak saflığı ve konsantrasyonları spektrofotometrik yöntemler kullanılarak ölçülmüş, absorbans değerleri Çizelge 3.2' de verilmiştir. Elde edilen RNA'ların saflık değerleri incelendiğinde 24 saat tuzluluğa maruz bırakılan örneklerde A_{260}/A_{280} oranı ortalama 2,16; A_{260}/A_{230} oranı ortalama 2,11 iken, 48 saat tuzluluk uygulanan örneklerde A_{260}/A_{280} oranı ortalama 1,61; A_{260}/A_{230} oranı ortalama 2,02 olarak kaydedilmiştir.

Çizelge 3.2. 24 ve 48 saat boyunca tuzluluk stresine maruz bırakılan bitkilerden elde edilen total RNA'ların spektrofotometrik analiz sonuçları

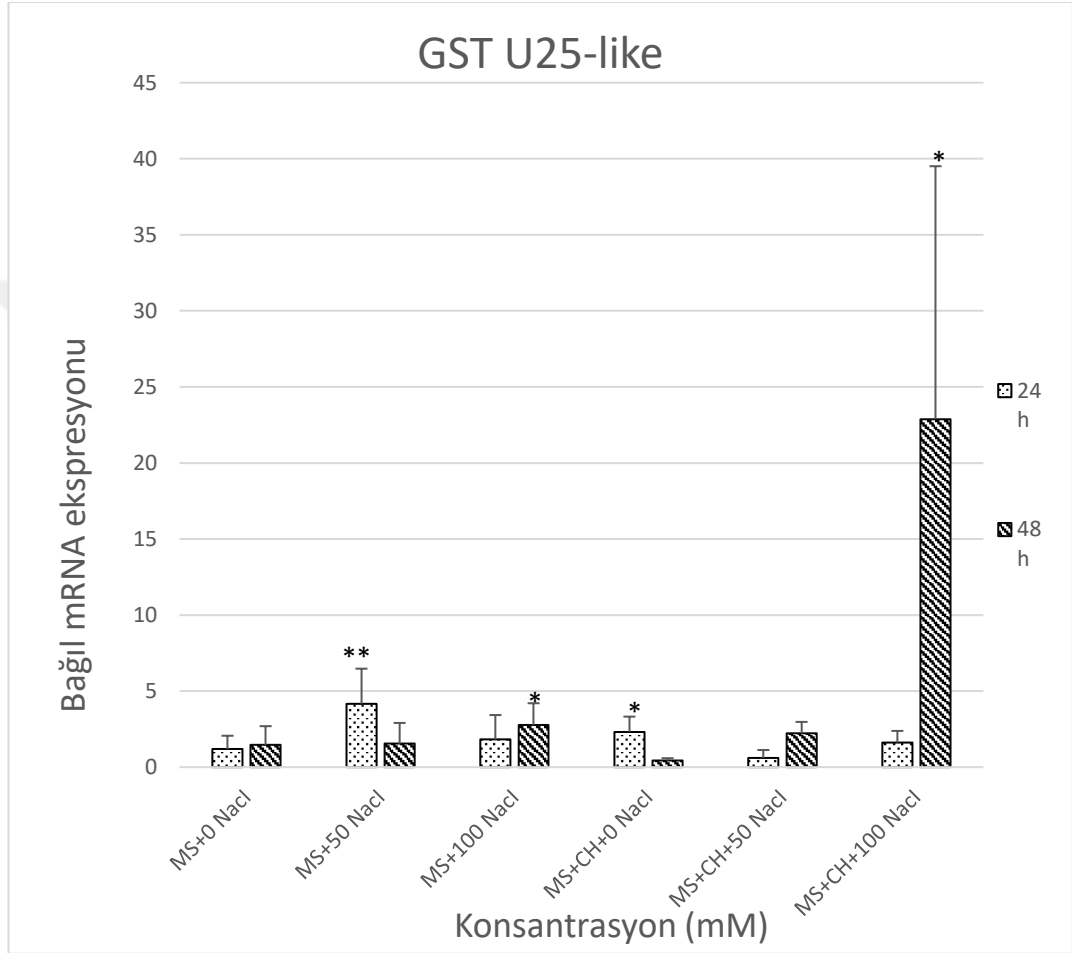
	A_{260}/A_{280}		A_{260}/A_{230}	
	24 saat	48 saat	24 saat	48 saat
MS+0 mM NaCl	2,26	2,12	1,93	2,01
MS+50 mM NaCl	2,15	2,11	1,73	2,16
MS+100 mM NaCl	2,19	2,14	1,85	2,17
MS+CH+0 mM NaCl	2,13	1,96	1,25	1,54
MS+CH+50 mM NaCl	2,10	2,20	1,87	2,11
MS+CH+100 mM NaCl	2,13	2,13	1,05	2,16

*(MS: Yarı katı besiyeri (Murashige ve Skoog, 1962), CH: Charcoal (aktif kömür), NaCl: Sodyum klorür (tuz)).

Zhang ve arkadaşlarının (2019), daha önceki çalışmalarında tuz stresi regülasyonunda rol aldığı kanıtlanmış genlere ait dört farklı primer kullanılarak Gökova susamı bitkisinde ilgili genlerin mRNA ekspresyon seviyeleri belirlenmiştir. Çalışılan bu genler; *GST U25-like*, *-acyl-coenzyme A oxidase 2*, *2,3- bisphosphoglycerate-independent phosphoglycerate mutase* ve *GSTL3-like* genlerinin mRNA düzeyinde ekspresyon seviyelerini tespiti için yapılan Real-Time PCR sonrası elde edilen CT

değerlerinin ortalaması, standart sapması ve standart hataları hesaplanarak grafikler oluşturulmuştur.

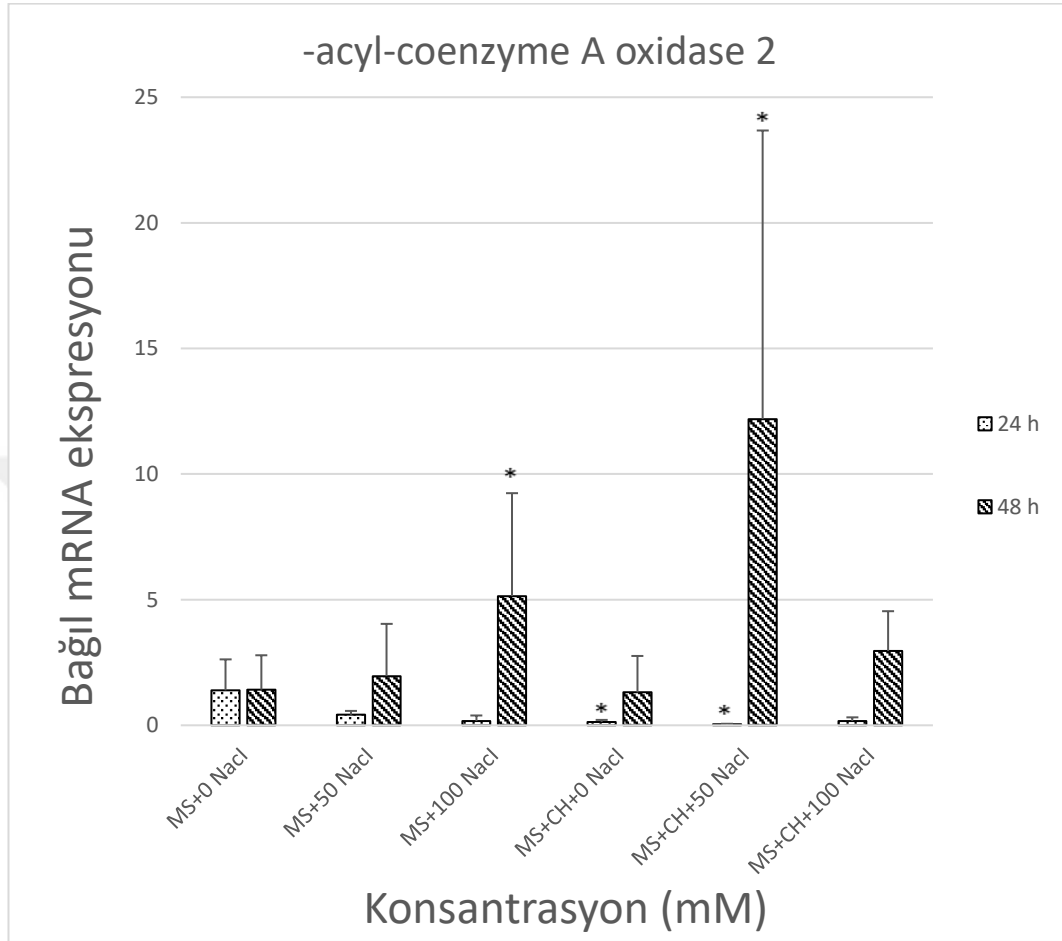
3.1.1. *S.orientale* L. “Gökova Susamı” bitkisinde tuz stres toleransı oluşumu sırasında *GST U25-like* gen ekspresyon seviyesinin incelenmesi



Şekil 3.1. *GST U25-like* geninin bağıl mRNA ekspresyon grafiği *, $p \leq 0,05$; **, $p \leq 0,01$; ***, $p \leq 0,001$

Şekil 3.1.’deki *GST U25-like* geninin bağıl mRNA ekspresyonuna ait grafiği incelendiğinde, 24 saatte kontrol grubuna kıyasla MS+50 mM NaCl ve MS+CH+0 mM NaCl gruplarında anlamlı bir artış görülmüştür. 48 saatte ise kontrol grubuna kıyasla MS+100 mM NaCl ve MS+CH+100 mM NaCl gruplarında anlamlı bir artış söz konusudur.

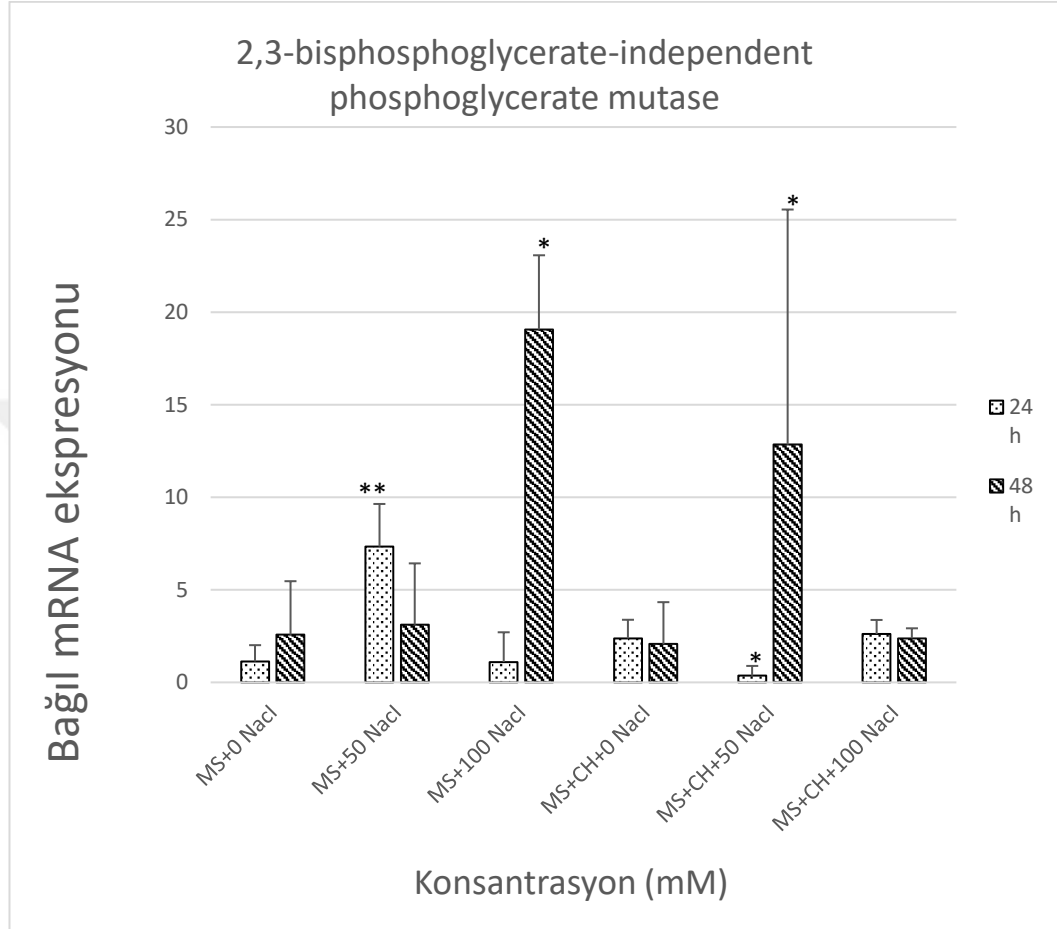
3.1.2. *S.orientale* L. “Gökova Susamı” bitkisinde tuz stres toleransı oluşumu sırasında -acyl-coenzyme A oxidase 2 gen ekspresyon seviyesinin incelenmesi



Şekil 3.2. -acyl-coenzyme A oxidase 2 geninin bağıl mRNA ekspresyon grafiği *, $p \leq 0,05$; **, $p \leq 0,01$; *, $p \leq 0,001$**

Şekil 3.2.' de -acyl-coenzyme A oxidase 2 geni bağıl mRNA ekspresyonu verilmiştir. Bu grafiğe göre, 24 saatte kontrol grubuna kıyasla MS+CH ve MS+CH+50 mM NaCl gruplarında anlamlı bir artış görülmüştür. 48 saatte ise kontrol grubuna kıyasla MS+100 mM NaCl ve MS+CH+50 mM NaCl gruplarında anlamlı bir artış görülmüştür.

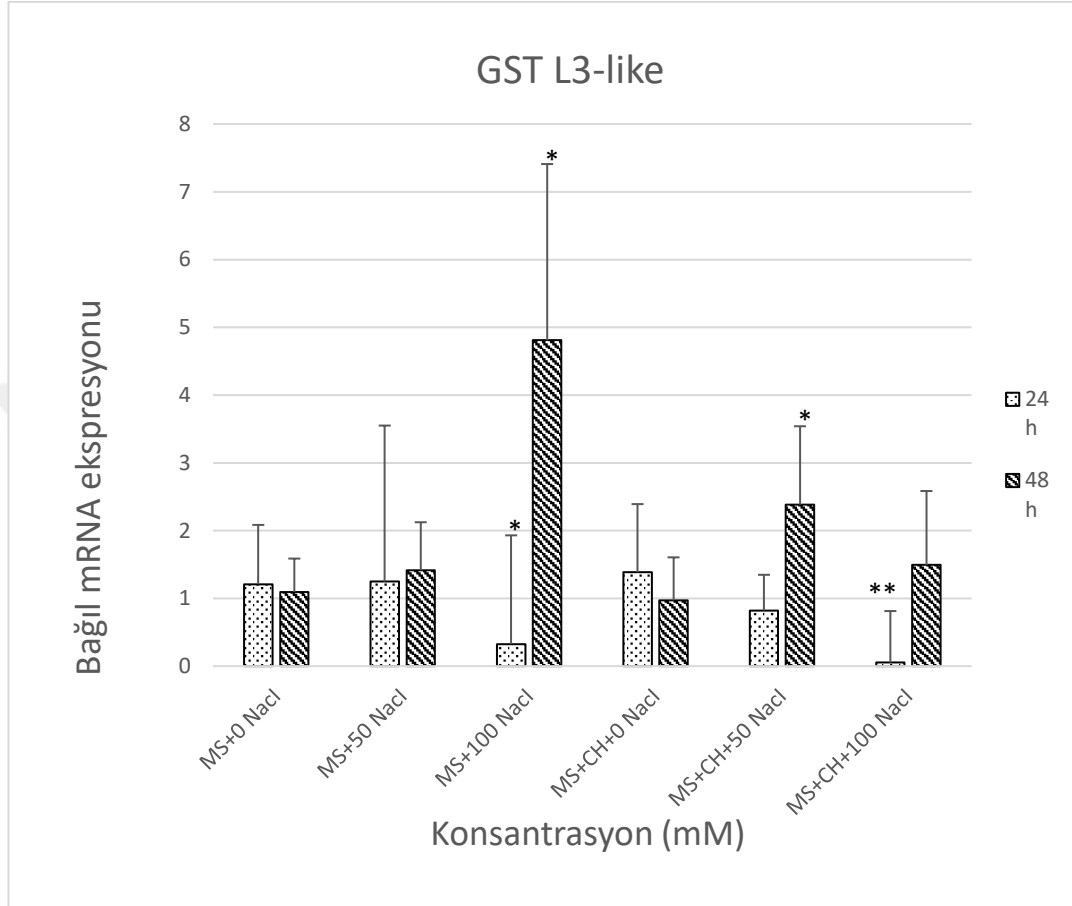
3.1.3. *S.orientale* L. “Gökova Susamı” bitkisinde tuz stres toleransı oluşumu sırasında 2,3-bisphosphoglycerate-independent phosphoglycerate mutase gen ekspresyon seviyesinin incelenmesi



Şekil 3.3. 2,3-bisphosphoglycerate-independent phosphoglycerate mutase geninin bağıl mRNA ekspresyon grafiği *, $p \leq 0,05$; **, $p \leq 0,01$; *, $p \leq 0,001$**

Şekil 3.3.'de bağıl mRNA ekspresyon grafiği verilen 2,3-bisphosphoglycerate-independent phosphoglycerate mutase geni incelendiğinde, 24 saatte kontrol grubuna kıyasla MS+50 mM NaCl ve MS+CH+50 mM NaCl gruplarında anlamlı bir artış görülmüştür. 48 saatte ise kontrol grubuna kıyasla MS+100 mM NaCl ve MS+CH+50 mM NaCl gruplarında anlamlı bir artış görülmüştür.

3.1.4. *S.orientale* L. “Gökova Susamı” bitkisinde tuz stres toleransı oluşumu sırasında *GST L3-like* gen ekspresyon seviyesinin incelenmesi



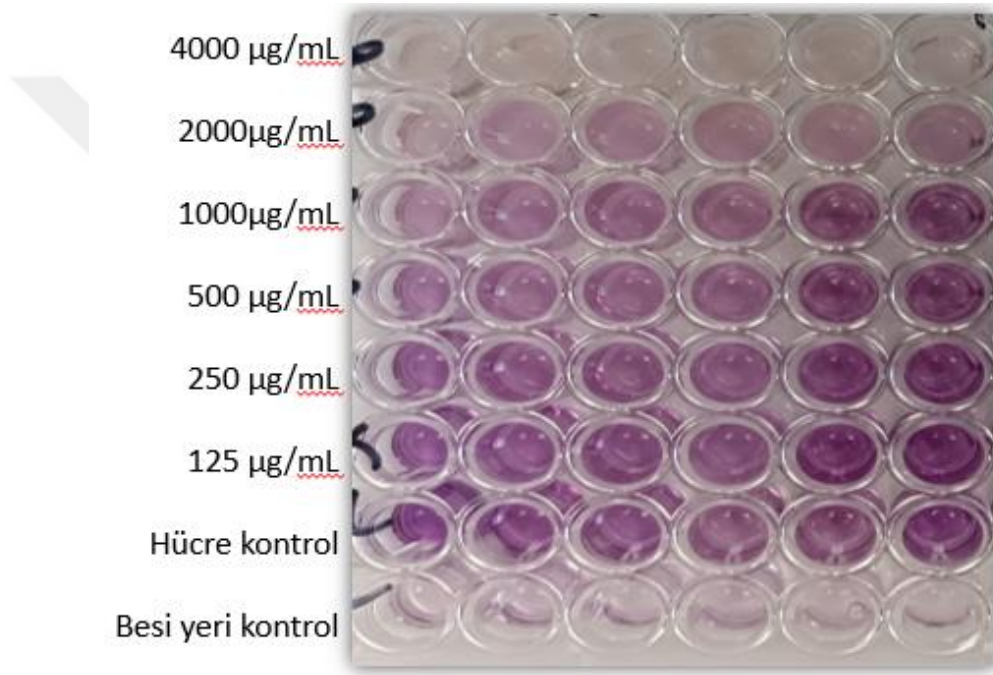
Şekil 3.4. *GST L3-like* geninin bağıl mRNA ekspresyon grafiği *, $p \leq 0,05$; **, $p \leq 0,01$; *, $p \leq 0,001$**

Şekil 3.4.’deki *GST L3-like* geninin bağıl mRNA ekspresyonuna ait grafiği incelendiğinde, 24 saatte kontrol grubuna kıyasla MS+100 mM NaCl ve MS+CH+100 mM NaCl gruplarında anlamlı bir artış görülmüştür. 48 saatte ise kontrol grubuna kıyasla MS+100 mM NaCl ve MS+CH+50 mM NaCl gruplarında anlamlı bir artış görülmüştür.

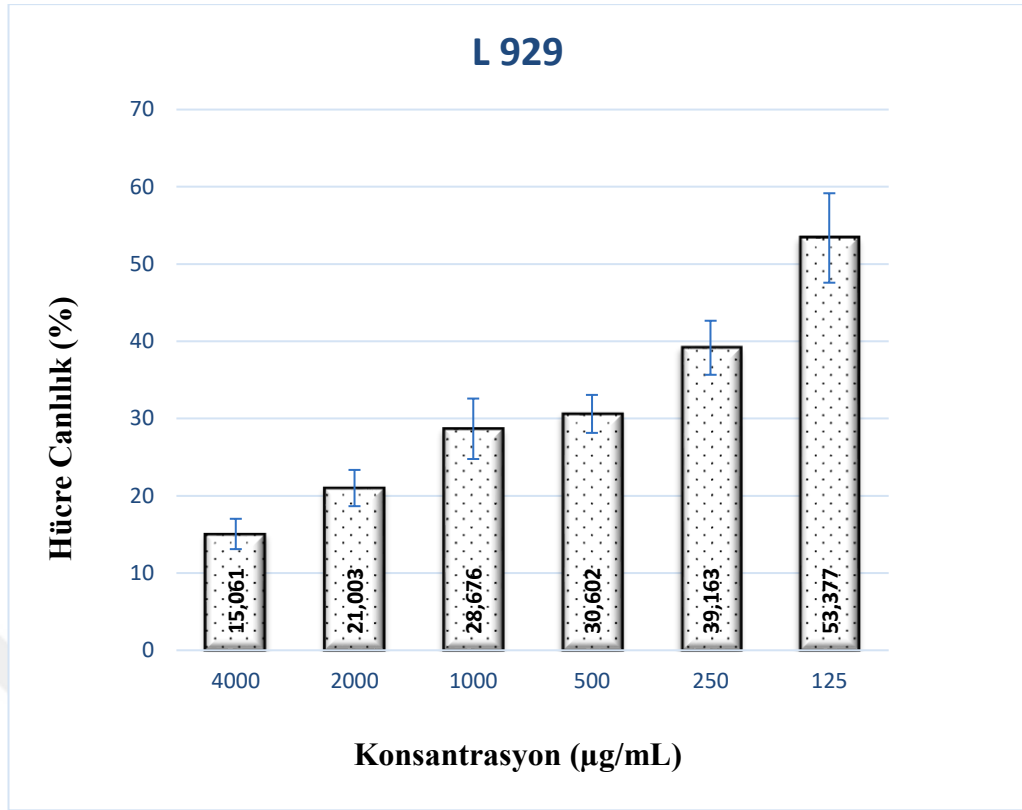
3.2. *In vitro* oğaltılan *S. orientale* L. “Gökova Susamı” Bitkisi Ekstraktının L929 Murine Fibroblast Hücreleri Üzerindeki Sitotoksik Etkisi

L929 hücreleri Gökova susamı bitki ekstraktının 4000, 2000, 1000, 500, 250 ve 125 µg/ml’lik konsantrasyonları ile 24 saat inkübe edilmiş ve hücre canlılığı MTT testi ile belirlenmiştir.

MTT ile muamele edilmiş mikrolaka görünümü Şekil 3.5.’de, Gökova susamı bitki ekstraktı ile muamele edilmiş L929 hücrelerinin MTT ile ölçülmüş yüzde canlılık değerleri (Şekil 3.6)’da verilmiştir.



Şekil 3.5. Gökova susamı ekstraktı uygulanmış kuyucukların MTT uygulaması sonrası görünümü.



Şekil 3.6. Gökova susamı ekstraktının MTT uygulaması sonrası murine fibroblast hücre hattı üzerindeki canlılık yüzdeleri

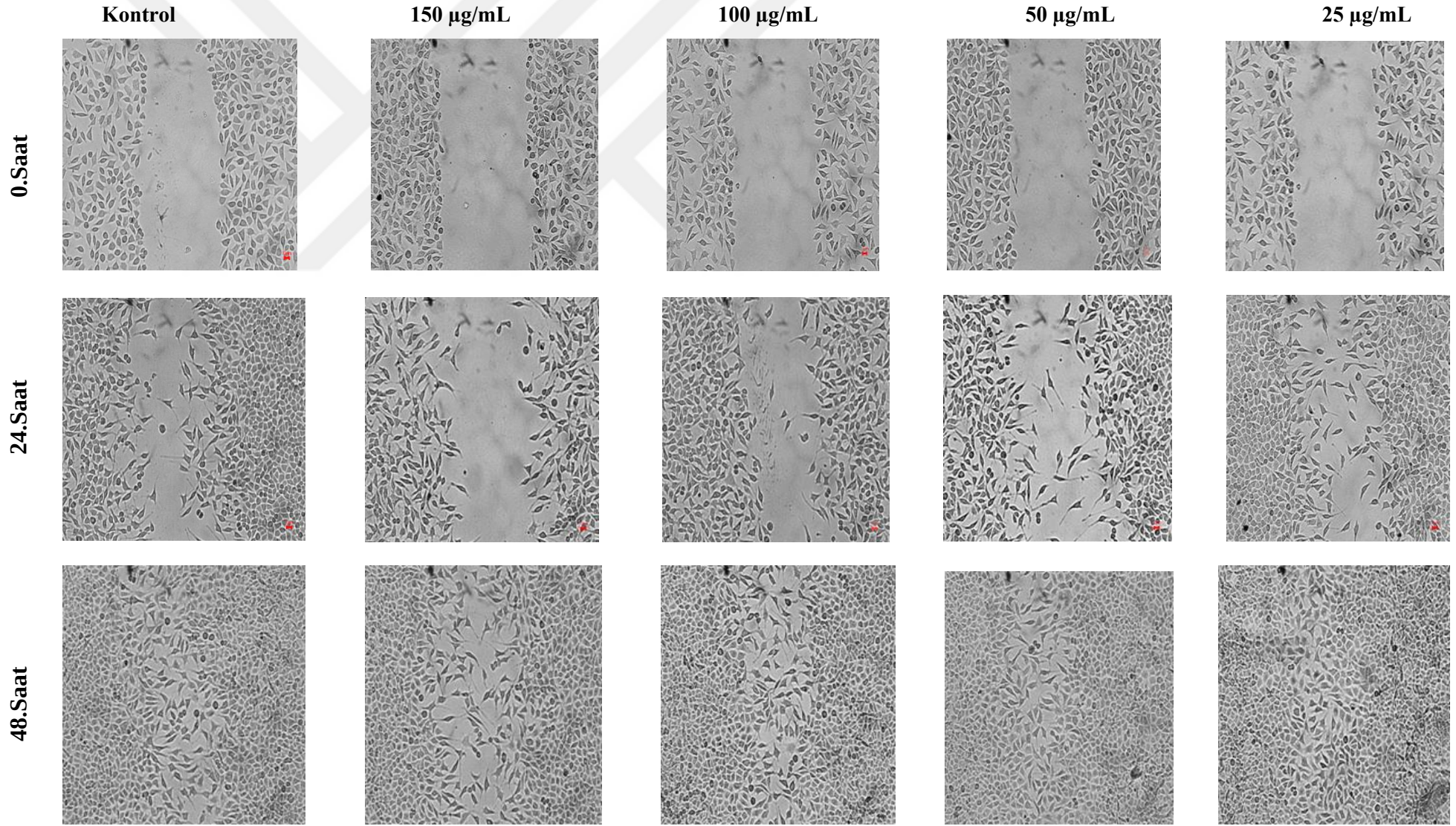
Gökova susamı ekstraktı uygulaması sonrası en yüksek canlılık değeri 125 µg/mL' lik konsantrasyonda % 53,38 olarak, en düşük canlılık değeri 4000 µg/mL' lik konsantrasyonda % 15,06 olarak ölçülmüştür. Gökova susamı ekstraktının L929 hücreleri üzerindeki IC₅₀ değeri istatistiksel olarak 154,70 µg/mL olarak hesaplanmıştır. Gökova susamı ekstraktı ile L929 hücreleri arasında doza bağlı olarak negatif korelasyon olduğu, konsantrasyon arttıkça canlılığın düştüğü gözlemlenmiştir.

3.3. *In vitro* *S. orientale* L. “Gökova Susamı” Bitkisi Ekstraktının Yara İyileştirme Aktivitesi

Gökova susamı ekstraktının L929 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi değerlendirilerek IC₅₀ değeri hesaplanmıştır. Ekstraktın IC₅₀' li değeri ve altındaki dozlar belirlenmiş ve *in vitro* yara iyileştirme testi yapılmıştır. Hücre migrasyonu etkinliği zaman ve konsantrasyon parametreleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Yara iyileştirme testinde Gökova susamı ekstraktının L929 hücreleri üzerinde 4 farklı

konsantrasyonu (150 µg/mL, 100 µg/mL, 50 µg/mL ve 25 µg/mL) ve kontrol grubu olarak sadece besi yeri kullanılmıştır. 0., 24. ve 48. Saatlerde hücreler invert mikroskopta yara bölgeleri görüntülenip fotoğraflanarak kaydedilmiştir (Şekil 3.7.)

Görüntülerdeki yara alanlarındaki hücrelerin migrasyonu (kapanma), kontrol grubu ile kıyaslanarak değerlendirilmiştir. Yara iyileştirme aktivitesinin en iyi olduğu konsantrasyon 25 µg/mL' lik ekstrakt uygulanan Petride, en az yara yara iyileştirme aktivitesi 150 µg/mL' lik konsantrasyon uygulanmış Petride gözlemlenmiştir. Yapılan mikroskopik görüntülemelerde, ekstraktın konsantrasyon miktarı azaldıkça kontrol grubuna kıyasla hücre göçünü önemli ölçüde teşvik ettiği belirlenmiştir. Gökova susamı ekstraktının test konsantrasyonlarında yara iyileştirme aktivitesine sahip olduğu ortaya koyulmuştur (Şekil 3.7.).

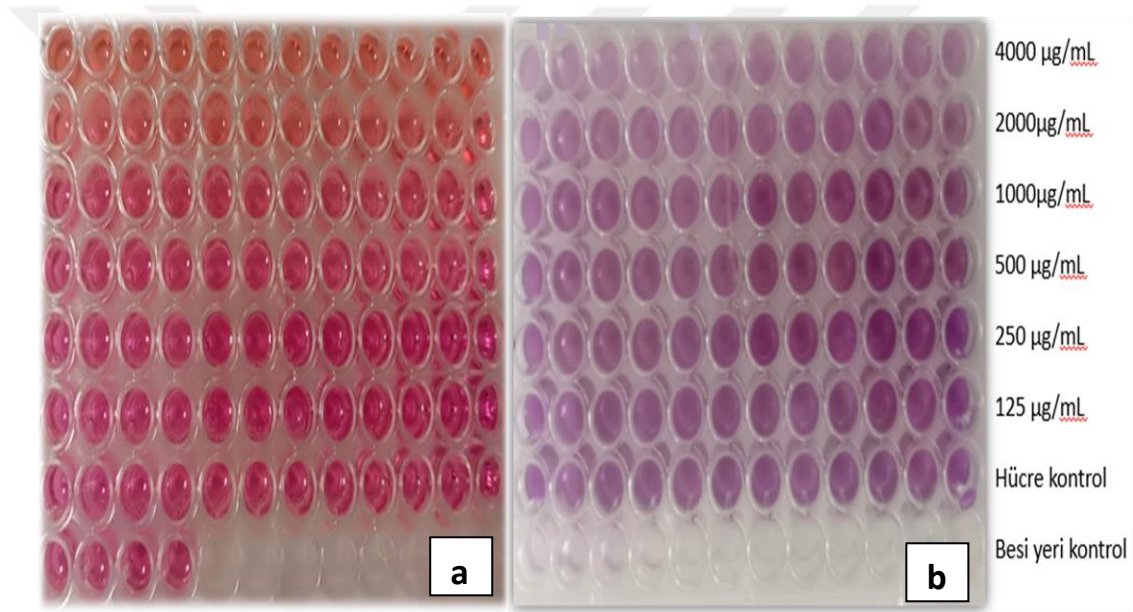


Şekil 3.7. Gökova susamı ekstraktının farklı konsantrasyonlarına ait L929 hücreleri üzerindeki zamana bağlı yara iyileştirme aktivitesi

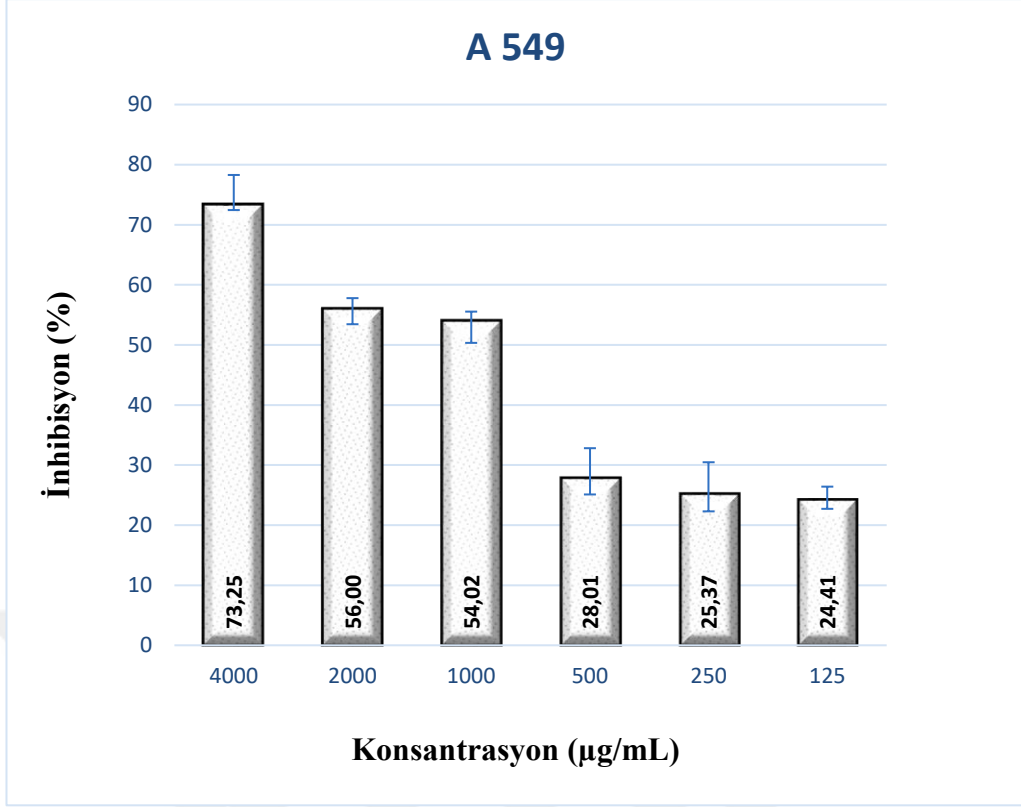
3.4. *In vitro* *S. orientale* L. “Gökova Susamı” Bitkisi Ekstraktının A549 Akciğer Kanseri Üzerindeki Antiproliferatif Aktivitesi

A549 akciğer kanseri hücreleri Gökova susamı ekstraktının 4000, 2000, 1000, 500, 250 ve 125 µg/ml’lik konsantrasyonları ile 24 saat inkübe edilmiş ve akciğer kanseri hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkisi MTT testi ile belirlenmiştir (Şekil 3.8.).

MTT ile muamele edilmiş mikropılaka görünümü Şekil 3.8’ de, Gökova susamı bitki ekstraktı ile muamele edilmiş A549 hücrelerinin MTT ile ölçülmüş yüzde inhibisyon değerleri (Şekil 3.9.)’da verilmiştir.



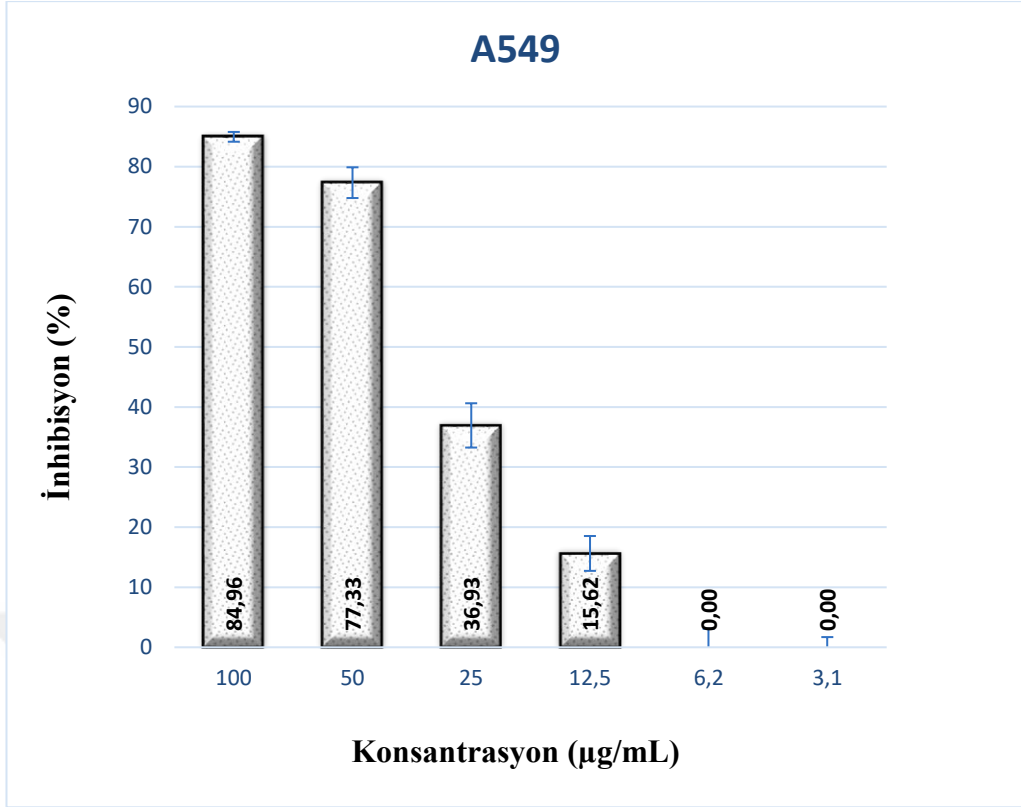
Şekil 3.8. a: Gökova susamı ekstraktı uygulanmış kuyucukların görüntüsü, b: Gökova susamı uygulanmış kuyucukların MTT uygulanması sonrası görüntüsü



Şekil 3.9. Gökova susamı ekstraktının MTT uygulaması sonrası akciğer kanseri hücre hattı üzerindeki inhibisyon yüzdeleri

Gökova susamı ekstraktı uygulaması sonrası en yüksek yüzde inhibisyon değeri 4000 µg/mL' lık konsantrasyonda 73.25 olarak, en düşük yüzde inhibisyon değeri 125µg/mL' lık konsantrasyonda 24.41 olarak ölçülmüştür. Gökova susamı ekstraktının A549 hücreleri üzerindeki IC₅₀ değeri 922.73 µg/ml olarak hesaplanmıştır. Gökova susamı ekstraktı ile A549 hücreleri arasında pozitif korelasyon olduğu, uygulanan ekstraktın konsantrasyonu arttıkça inhibisyonun arttığı gözlemlenmiştir.

Pozitif kontrol olarak kullanılan cisplatinin MTT uygulaması sonrası A549 akciğer kanseri hücre hattı üzerindeki 24 saatlik inhibisyon yüzdeleri (Şekil 3.10.)' da verilmiştir.

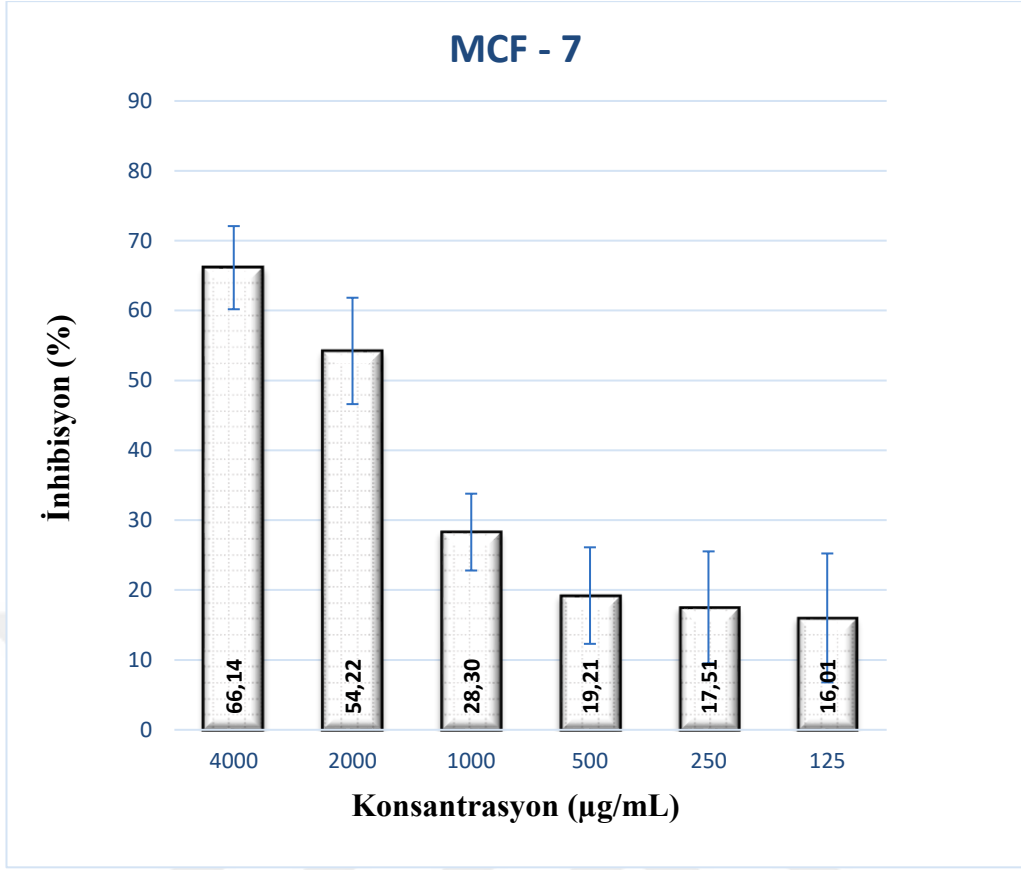


Şekil 3.10. Cisplatin MTT uygulaması sonrası akciğer kanseri hücre hattı üzerindeki inhibisyon yüzdeleri

Cisplatinin 24 saat uygulama sonucunda A549 hücreleri üzerinde MTT ile elde edilen en yüksek inhibisyon değeri 100 µg/mL' lik konsantrasyonda % 84.96, en düşük inhibisyon değeri 12.5 µg/mL' lik konsantrasyonda % 15.62 olarak ölçülmüştür. IC₅₀ değeri ise 43.00 µg/mL olarak hesaplanmıştır (Çizelge 3.3.).

3.5. *In vitro* S. orientale L. “Gökova Susamı” Bitkisi Ekstraktının MCF-7 Meme Kanseri Üzerindeki Antiproliferatif Aktivitesi

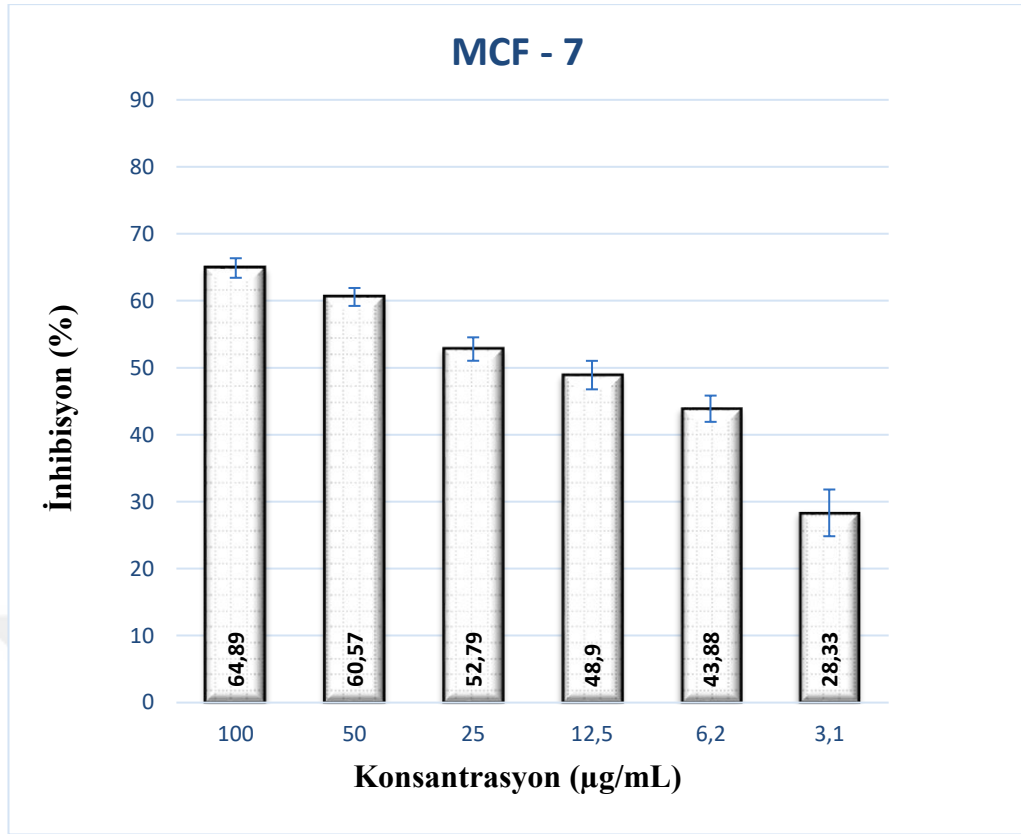
MCF-7 meme kanseri hücreleri Gökova susamı ekstraktının 4000, 2000, 1000, 500, 250 ve 125 µg/ml'lik konsantrasyonları ile 24 saat inkübe edilmiş ve akciğer kanseri hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkisi MTT testi ile belirlenmiştir. Gökova susamı bitki ekstraktı ile muamele edilmiş MCF-7 hücrelerinin MTT ile ölçülmüş yüzde inhibisyon değerleri (Şekil 3.11.)’de verilmiştir.



Şekil 3.11. Gökova susamı ekstraktının MTT uygulaması sonrası meme kanseri hücre hattı üzerindeki inhibisyon yüzdeleri

Gökova susamı ekstraktı uygulaması sonrası en yüksek yüzde inhibisyon değeri 4000 µg/mL' lik konsantrasyonda 66.14 olarak, en düşük yüzde inhibisyon değeri 125 µg/mL' lik konsantrasyonda 16.01 olarak ölçülmüştür. Gökova susamı ekstraktının MCF-7 hücreleri üzerindeki IC₅₀ değeri 1837.06 µg/ml olarak hesaplanmıştır. Gökova susamı ekstraktı meme kanseri hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinlik göstermiş ve artan doza bağlı olarak inhibisyonun arttığı gözlemlenmiştir.

Pozitif kontrol olarak kullanılan cisplatinin MTT uygulaması sonrası MCF-7 meme kanseri hücre hattı üzerindeki 24 saatlik inhibisyon yüzdeleri (Şekil 3.12.)' de verilmiştir.



Şekil 3.12. Cisplatin MTT uygulaması sonrası meme kanseri hücre hattı üzerindeki inhibisyon yüzdeleri

Cisplatinin 24 saat uygulama sonucunda MCF-7 hücreleri üzerinde MTT ile elde edilen en yüksek inhibisyon değeri 100 µg/mL' lik konsantrasyonda % 64.89, en düşük inhibisyon değeri 3.1 µg/mL' lik konsantrasyonda % 28.33 olarak ölçülmüştür. IC₅₀ değeri ise 12.50 µg/mL olarak hesaplanmıştır (Çizelge 3.3.).

Çizelge 3.3. Gökova Susamı ekstraktı ve cisplatinin A549 Akciğer kanseri, MCF-7 Meme kanseri ve L929 murine fibroblast hücre hatları üzerindeki IC₅₀ değerleri.

Hücre Hattı	Madde	IC ₅₀ Değeri(µg/mL)
A549	Gökova Susamı	922,73 ± 3,07
	Cisplatin	43,00 ± 2,15
MCF - 7	Gökova Susamı	1837,06 ± 7,84
	Cisplatin	12,50 ± 1,79
L929	Gökova Susamı	154,70 ± 7,16

4. TARTIŞMA

4.1. Susam Bitkisinde *In vitro* Tuz Stresinin Morfolojik ve Moleküler Düzeyde Etkileri

Tuzluluk bitkilerde ozmotik ve toksik etkiler yoluyla bitki büyümesini azaltır ve yüksek sodyum alım oranı değerleri, kök ve gövde gibi bitki kısımlarında büyümeyi sınırlayan ve hidrolik iletkenlikte bir azalma ile kök boyunca su hareketini azaltan etkilere neden olur (Rengasamy ve Olsson, 1993).

Tuz stresinin *in vitro* koşullarda da bitki büyüme ve gelişmesi üzerinde sınırlayıcı etkilere sahip olduğu bazı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. Örneğin, tuz konsantrasyonunun *B. monnieri*'nin *in vitro* sürgün rejenerasyonu ve sürgün sayısı üzerindeki olumsuz etkisi Sable ve diğerleri (2018) tarafından da rapor edilmiştir. Bu sonuçlar, tuz stresinin hücrelerin rejenerasyon yeteneğini engellediğini göstermektedir. Bu engelleyici etkinin hücrelerdeki reaktif oksijen türlerinden (ROS) kaynaklandığı düşünülmüştür. Tuz stresi altındaki hücrelerde ROS üretildiği bilinmektedir (Oukarroum vd., 2015). ROS, DNA, pigmentler, proteinler, lipidler gibi birçok kritik hücresel molekül ve metabolitle etkileşime girerek bir dizi yıkıcı süreçte neden olur (Mittler, 2002; Hong vd., 2009). Ayrıca, artan ROS üretimi lipid ve protein oksidasyonuna, nükleik asit bozulmasına, enzimlerin tutuklanmasına ve hücrelerin ölümüne yol açar (Büyük vd., 2012). Tuz stresi hücrenin bölünmesini ve uzamasını etkileyerek bitkilerin büyümesini engeller ve hücre sayısında, mitotik aktivitede ve hücre bölünmesinde azalmaya yol açar (Burssens vd., 2000).

Tuz stresinin *in vitro* ortamda gelişen bitkiler üzerinde morfolojik ve moleküler düzeyde etkilerinin belirlenmesini de hedefleyen bu tez çalışmasında, farklı tuz konsantrasyonları içeren farklı besin ortamları denemiştir. Çalışmada denenen besiyeri kompozisyonlarında içerdiği aktif kömür, bitki doku kültürü çalışmalarında hücre

büyümesini ve gelişimini uyarmak için sıklıkla kullanılmaktadır. Doku kültürü ortamına aktif kömür eklenmesi, fenolik oksidasyonu önemli ölçüde azaltarak optimum morfogenez için ortamın pH'ını düzenler (Thomas, 2008). Aktif kömür uygulamasının özellikle kriyoprezervasyon çalışmalarında sıvı azot uygulamasından sonra örneklerin donma stresine toleransı üzerinde olumlu etkisi olduğu turunçgil (Özkaya vd., 2022), okalıptüs (Kaya vd., 2013) ve şeker kamışında (Kaya ve Souza, 2017) doğrulanmıştır. Çalışmamızın temelini oluşturan tuz stresi uygulamalarında ise aktif kömürü, büyüme, gelişme, rejenerasyon ve diğer faktörler üzerinde beklenilenin aksine kontrol grubu ve tüm tuz konsantrasyon morfolojik olarak olumsuz etki göstermiştir (Çizelge 3.1). Bu sonuç, biyoaktif komponentleri tutma özelliğine sahip aktif kömürün, tuz stresinin olumsuz etkilerini kontrol eden bazı hücrel biyo-aktif bileşenleri de tutmuş olabileceğinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Kullanılabilir su miktarının azalması hücre genişlemesinin azalmasına ve sürgün gelişiminin yavaşlamasına neden olur. Ozmotik stresten sonra ortaya çıkan iyon stresi aşamasında ise ortamda artan Na^+ ve Cl^- iyonlarının K^+ , Ca^{+2} ve NO_3^- gibi gerekli besin elementleri ile rekabete girmesi sonucu bitkilerde besin elementi eksikliği veya besin dengesizliği ortaya çıkar (Shrivastava ve Kumar, 2015; Assaha vd., 2017). Tuz stresinin bitkiler üzerindeki etkileri; bitkinin türüne, uygulanan tuzun türüne ve miktarına ve maruz kalma süresine bağlı olarak değişmektedir (Machado ve Serralheiro, 2017; Hannachi vd., 2022). Tuzlu ortamlardaki bitkiler genotipik farklılıklara bağlı olarak çok farklı tepkiler verirler. Tuzluluğa karşı bu farklı büyüme tepkileri sadece iki farklı bitki türü için değil, aynı türün farklı çeşitleri için de geçerlidir (Tester ve Davenport, 2022; Atta vd., 2023).

Bitkiler tuzun etkilerinden kaçınırsalar da tuzlu habitatlarda büyüyebilirler ve bunu tuzluluğa karşı geliştirdikleri tolerans mekanizmaları ile yaparlar. Bitkiler, artan iyon konsantrasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan ozmotik ve iyon stresine karşı geliştirdikleri tolerans mekanizmaları veya tuz regülasyonu olarak adlandırılan protoplazmaya fazla tuzun ulaşmasını engelleme yoluyla tuza direnç kazanırlar (Flowers vd., 2015; Acosta-Motos vd., 2017). Mevcut çalışmadan elde edilen veriler ışığında, *S. orientale* cv. "Gökova" tuzluluk stresine karşı yüksek bir toleransa sahiptir. Çünkü *in vitro* yetiştirilen susam sürgünlerine uygulanan tuz stresi, bitki rejenerasyonu, sürgün sayısı ve sürgün uzunluğu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmamıştır (Tablo 3.1).

Tuzluluk stresinde gen ifadesinin düzenlenmesi, bitkiler tarafından belirli gen ürünlerinin (protein veya RNA) üretimini yukarı veya aşağı düzenlemek (artırmak veya azaltmak) için kullanılan çok çeşitli mekanizmaları içerir. Merkezi dogma sırasında, transkripsiyonel başlatmadan RNA işlemeye ve bir proteinin posttranslasyonel modifikasyonuna kadar çeşitli gen düzenleme mekanizmaları tanımlanmıştır. Tuzluluk stresine yanıt olarak yukarı veya aşağı regüle edilen çok sayıda tuza duyarlı transkripsiyon faktörü ve gen, transkriptomik ve genomik yaklaşımlar kullanılarak tanımlanmış ve karakterize edilmiştir (Gupta ve Huang, 2014). Bu bağlamda mevcut tez çalışmasında morfolojik verilere ilaveten *in vitro* tuz stresi uygulanan bitkilerde, tuz stresi metabolizmasında etkili olduğunu düşündüğümüz *Glutasyon-S transferaz (GST U25-like)*, *asil-koenzim A oksidaz 2 (ACX)*, *2,3-bisfosfoglisierattan bağımsız fosfoglisierat mutaz*, *ornitin aminotransferaz* ve *glutasyon-S transferaz (GST L3-like)* genlerinin mRNA düzeyinde ifadeleri incelenmiştir.

Denenen tüm tuz uygulamalarında ekspresyon analizi yapılan genlerin ifadelerinde 48. saatte istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu belirlenmiştir. Bu sonucun, uygulama süresi arttıkça, yüksek düzeyde tuz stresi varlığında, aşırı miktarda enerjinin moleküler oksijene yönlendirilmiş olabileceğine ve bunun da singlet oksijen, süperoksit iyonu, hidrojen peroksit ve diğer çeşitli serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimi yoluyla oksijen zehirlenmesinin aktivasyonuna yol açabilmesinden (Faryal vd., 2022; Azeem vd., 2023) kaynaklı olabileceği ve ayrıca serbest radikallerin proteinler, lipidler, nükleik asitler ve diğer büyük moleküller üzerinde zararlı etkilere sahip olmasından ve bu moleküllerin birtakım hasarlara uğramasına neden olmasından ileri gelebileceğini düşündürmektedir (Saleem vd., 2022; Ramzan vd., 2023).

Çalışmamızda kontrol grubu ve tuz stresi uygulanan örneklerde, hücresel makromolekülleri reaktif elektrofillerin saldırısından koruma işlevi gören *Glutasyon S-transferazlardan Glutasyon-S transferaz (GST U25-like)* ve *glutasyon-S transferaz (GST L3-like)* genlerinin transkripsiyonel düzeyde artışları değerlendirilmiş olup, her iki gende de 48 saatlik 100 mM NaCl uygulama bu genlerin ekspresyon düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bu da artan tuz uygulamasının artan konsantrasyonlarında hücresel makromoleküllerin korunmasına yönelik bitkinin savunma gerçekleştirdiğini düşündürebilir. Gong ve diğerleri (2005)'nin hardal bitkisi üzerinde, Glutasyon-S-transferazın ekspresyonu ve *in vivo* bitki büyümesi ve gelişimi

ile *in vitro* sürgün morfogenezindeki rolünü inceledikleri bir çalışmada, Glutasyon-S transferaz transkriptlerinin hardal organlarında farklı şekilde biriktiğini ve transkriptin en çok kökte bol miktarda ifade edildiğini bulmuşlardır. Bitkilerdeki Glutasyon-S transferaz ifadesi dış uyaranlardan da etkilenebilmektedir. Bitki dokularındaki Glutasyon-S transferaz transkriptlerinin seviyelerinin bitki büyüme düzenleyicilerinin dışsal uygulamalarıyla arttığı gösterilmiştir (Dixon vd., 1998; Wagner vd., 2002; Mang vd., 2004). Bununla birlikte H_2O_2 'nin Glutasyon-S transferaz ifadesi üzerindeki teşvik edici etkisi *Arabidopsis* (Chen vd., 1996), mısır (Polidoros ve Scandalios, 1999), *Solanum commersonii* (Seppanen vd., 2000) ve soya fasulyesinde (Levine vd., 1994) de rapor edilmiştir, ancak düzenleyici mekanizmanın detayları tam olarak anlaşılmamıştır. H_2O_2 ile indüklenen Glutasyon-S transferaz ifadesi, stresin ROS üretimini uyardığını gösteren önceki bulgularla birlikte (Rao ve ark., 1997; Cummins ve ark., 1999), stresle indüklenen Glutasyon-S transferaz ifadesine H_2O_2 üretiminin aracılık edebileceğini düşündürmektedir.

48 saatlik tuz uygulama sonrası transkripsiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış, Lipid katabolizması ve bitki hormon biyosentezinden sorumlu yol olan yağ asidi beta-oksidasyonunun ilk adımını kataliz eden asil-koenzim A oksidaz 2 (ACX) gen ifadesi için MS + CH + 50 mM NaCl besiyerinde, glikolizin bir basamağı olan 3-fosfoglisarat ve 2-fosfoglisaratın tersinir izomerizasyonunu kataliz eden 2,3-bisfosfoglisarattan bağımsız fosfoglisarat mutaz gen ifadesi için MS + 100 mM NaCl ve MS + CH + 50 mM NaCl besiyerlerinde görülmüştür. ACX1 ve ACX5'in jazmonik asit biyosentezindeki işlevi, domatesteki homolog bir enzimin (ACX1A) JA sentezinde önemli bir rol oynadığını gösteren önceki çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (Li ve ark., 2005). *Arabidopsis* ACX1 ve domates ACX1A arasındaki yapısal ve işlevsel korunma, x-ışını kristalografi çalışmaları (Pedersen ve Henriksen, 2005; Powers ve ark., 2006) ve ACX1A'ya karşı yükseltilmiş antikörlerin özellikle *Arabidopsis* ACX1 ile çapraz reaksiyon gösterdiği desteklenmiştir. Pedersen ve Henriksen (2005) *Arabidopsis* ACX1'in substrat bağlama cebinin, yapısal bilgilerin mevcut olduğu diğer ACX'lere kıyasla nispeten geniş olduğunu göstermiştir. Diğer taraftan, fosfoglisarat mutazlar, glikolizdeki rolleri nedeniyle bitki büyümesi ve gelişimi için büyük önem taşımaktadır (Westram ve ark., 2002; Zhao ve Assmann, 2011).

Çalışmada incelenen bütün genlerin ekspresyon seviyelerine bakıldığında; 24 saatlik tuz uygulaması yapılan örneklerle elde edilen sonuçlar moleküler düzeyde yorum yapılabilecek düzeyde anlamlı sonuçlar elde edilmediği görülmüştür. Bitki, 24 saatte tuz stresine yönelik herhangi bir tolerans sağlayamamıştır. 48 saat tuz uygulanan gruplardan, 50 mM NaCl uygulanmış örneklerden elde edilen sonuçlar tüm genlerdeki ekspresyon seviyeleri artarken, 100 mM NaCl uygulanmış örneklerde bu artış tüm genlerde anlamlı olarak görülmüştür. Elde edilen tüm sonuçlar değerlendirildiğinde 24 saatlik gruplarda daha anlamlı sonuçlar elde edebilmek amacıyla deney sayısının artırılabilir ve/veya tuz stresinin bitkinin farklı eksplantlarına uygulanarak analizlerin yapılabilir.

4.2. *In vitro* Çoğaltılan Susam Bitki Ekstraktlarının Yara İyileştirme ve Anti-kanser Özellikleri

Geleneksel olarak hastalıkları tedavi etmede bitkilerin kullanımı, binlerce yıl öncesine hatta tıbbın kökenine dayanmaktadır. Son yıllarda bitki ve botanik ürünlere olan talebin artması, farmakolojik ve analitik yöntemlerdeki gelişmelere bağlı olarak bitkisel ürünlerin sayısının artmasına ve tedavi edici etkilerin elde edilmesine yönelik yapılan klinik öncesi ve klinik çalışmaların artmasına neden olmuştur.

Tıbbi bitkiler dünya çapındaki tüm ülkelerde önemli farmakolojik roller oynamaktadır. Bu bitkiler farklı hastalıkları tedavi etmek, olası salgın hastalıkları ortadan kaldırmak, yemeklere lezzet katmak ve gıdaları muhafaza etmek amacıyla kullanılmaktadır (Farnsworth, vd, 1991, Aslam ve Ahmed, 2016). Geleneksel tıbbın değerli kaynakları olarak kabul edilen bu bitkilerden sentetik ilaçlar üretilmektedir. Tıbbi bitkiler tarafından üretilen biyoaktif bileşikler, dünya çapında kullanılan bitki türlerinin çeşitli metabolik yollarından büyük ölçüde sorumludur (Kıvrak, Ş vd, 2019, Mohammed, 2019). Şifalı bitki türlerinin sağlık üzerindeki etkilerinin araştırılması, yeni ilaçların icat edilmesi veya yaratılması açısından önemlidir. Bu bağlamda bu çalışmada tohumu ve yağı geleneksel tıpta önemli bir bitki olan susam bitkisinin yara iyileştirici ve antikanser özellikleri araştırılmıştır.

Dünyanın en eski yağlı tohumlu ürünü olarak 3500 yıldan fazladır tarımı yapılan susam (*Sesamum orientale* L.), genellikle fırıncılıkta yaygın kullanıma sahiptir.

Ayrıca, susamdan elde edilen susam yağı, hem müshil hem de yumuşatıcı özelliklere sahip zengin bir besin kaynağıdır. Susam, antioksidan olarak işlev gören ve serbest radikallerin etkilerini azaltan, kanseri önleyen nadir bir bileşik olan fitat içerir. Serbest radikaller, birçok kanser türüne ve kalp hastalıkları, erken yaşlanma ve bilişsel arızalar gibi diğer çeşitli koşullara bağlı olan hücresel metabolizmanın tehlikeli yan ürünleridir. Susam ayrıca lösemi, meme, akciğer, pankreas, kolon ve prostat kanseri riskini azaltmakla da pozitif olarak ilişkilendirilmiştir.

Türkiye’de sadece Muğla’nın Gökova havzasında geleneksel yöntemlerle yetiştirilen ve Türkiye'nin en kaliteli susamı olarak bilinen ve de oldukça önemli bir sekonder metabolit kaynağı olan Gökova susamına ait biyoteknolojik ve moleküler düzeyde yaklaşımların geliştirilmesi amacıyla bu tez çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu Çalışmada Gökova susamına ait *in vitro* kültür uygulamaları ve ekstraktlarının sitotoksisite, yara iyileştirme ve antikanser özelliklerinin hücre hatları üzerinde araştırılması yapılmıştır. Bu kapsamda, öncelikle *S. orientale* bitkisinin *in vitro* ortama aktarılacak klonal çoğaltımı sağlanmış, *in vitro* bitkilerden elde edilen ekstrakt sitotoksisite, yara iyileştirme ve antikanser potansiyellerinin incelenmesi amacıyla L929 Murine Fibroblast, A549 Akciğer Kanseri ve MCF-7 Meme Kanseri hücre hatlarında uygulamalar yapılmıştır.

In vitro yetiştirilen *S. orientale* L. cv. “Gökova” bitkisi ekstraktı L929 fibroblast hücreleriyle yapılan sitotoksisite çalışmasında elde edilen yüzde hücre canlılığı değerlerine göre IC₅₀, 154,70±7,16 µg/ml olarak belirlenmiştir. IC₅₀’ li değer ve altı konsantrasyonlarda bitki ekstraktı uygulanan, L929 hücre kültürlerinde yapay olarak oluşturulan yaraların 48 saat içerisinde iyileşmesini sağlamıştır (Şekil 3.1.1.). Yara, sağlıklı dokuların anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanmaktadır (Kujath, P. vd 2008).

Yara iyileşmesi, yeni doku oluşumuyla sonuçlanan, travmaya bağlı sistematik, biyokimyasal ve hücresel bir olaydır. Yara iyileşmesinin temel prensibi doku hasarını azaltmak, yeterli doku oksijenasyonu ve perfüzyonunu sağlamak, yeterli doku beslenmesi ve hidrasyonunu sağlamaktır (Guo, S., Dipietro ve L.A..2008; Wilkinson, H.N.ve Hardman, M.J.,2020). 2019'da Bolla ve arkadaşlarının, L929 hücre hattında *Aristolochia saccati* bitkisi metanol ekstraktının yara iyileştirici özelliklerini araştırdığı çalışmada bitki ekstraktı uygulamasından 48 saat sonra yaranın %93,52 oranında kapandığını bulmuşlardır. *Dioscorea villosa* bitki yapraklarından elde edilen

ekstraktının yara iyileştirme potansiyelini araştırmak için L929 fibroblast hücre hattını kullanılmıştır. Bu çalışmada, 125 µg/ml bitki ekstraktının L929 fibroblast hücrelerinde %88,58 hücre göçünü indüklediğini bulunmuştur (Alsawalha, M. vd, 2019). *Peucedanum ostruthium* yaprağı ve rizom ekstraktlarının yara iyileştirme potansiyelini belirlemek için L929 fibroblast hücre hattını kullanıldığı bir başka çalışmada, L929 fibroblast hücreleri her iki ekstraktla benzer şekilde yara kapanmasını uyarmıştır (yaprak ekstraktı için IC₅₀, 801; rizom ekstraktı için IC₅₀, 385) (Danna, C. Vd. 2022). Literatürdeki bu çalışmalar, geleneksel tıpta kullanılan bu bitkilerin bizim tez çalışmamızda olduğu gibi yara iyileştirme potansiyeline sahip olabileceğini göstermiştir ve bu sonuçlar çalışmamızı desteklemektedir.

Bitki ekstraktlarından elde edilen hammaddelerden oluşturulan pek çok sentetik ilaç bulunmasına rağmen insanların karşılaştığı hastalıkların çeşitliliği ve hastalıklara verilen farklı tepkiler ilaç araştırmalarının önemini artırmaktadır. Bilinen insan hastalıklarının yalnızca üçte biri için kabul edilebilir tedavilerin mevcut olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle gelecekteki araştırmalar için tıbbi açıdan önemli türlerin biyolojik özelliklerinin ortaya çıkarılması önemlidir (Talib, W.H.ve Mahasneh, A.M.,2010; Newman, D.J. vd, 2003). Kanseri tedavisinde bitkisel ürünlerin kullanılması olası sağlık sorunlarını göreceli olarak önleyebilmektedir. Bu nedenle son yıllarda antikanser ilacı olarak kullanılan çeşitli bitki kaynaklarının kimyasal bileşenleri üzerine yapılan araştırmalarda bir artış yaşanmaktadır (Desai, A.G.vd.2008).

Bu tez çalışmasında *in vitro* kültürü yapılan *S. orientale* L. cv. "Gökova" bitki ekstraktı MCF-7 meme kanseri ve A549 akciğer kanseri hücre hatları üzerindeki antiproliferatif etkisi araştırılmış ve elde edilen bulgular her iki hücre hattında artan dozlarla birlikte inhibisyon oranının arttığı kanıtlanmıştır.

Çalışmamızda, akciğer kanseri hücre hattı A549'da, en yüksek konsantrasyonda bitki ekstraktı uygulanan grupta yüzde inhibisyon oranı ~%73.25 olarak belirlendi. Watanabe ve ark. (2017), sesamolün 50 µM konsantrasyonda ve 6 saatlik inkübasyon sonrası A549 hücre hatlarına karşı antikanser özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. *Sesamum indicum*' dan elde edilen, lipidde çözünebilen bir lignan olan sesamin, bilinmeyen bir mekanizma yoluyla antikanser aktiviteleri sergiler. Akciğer kanserinde sesaminin siklooksijenaz 2 (COX-2) yoluyla antikanser aktivitesi araştırıldığı çalışmada, sesaminin A549 hücre hattında COX-2 gen ekspresyonunu azaltma

yeteneğinin aynı zamanda inflamatuvar yanıtı nötralize ettiği, dolayısıyla PI3K-Akt yolunun inhibisyonuna bağlı restenozu azalttığı da rapor edilmiştir (Fang, Q. Vd, 2019).

Çalışmamızda, meme kanseri hücre hattı MCF-7' de, en yüksek konsantrasyonda bitki ekstraktı uygulanan grupta yüzde inhibisyon oranı ~%66,14 olarak belirlendi. Nivethitha ve ark.(2020), çalışmamıza benzer şekilde *S. indicum* bitki ekstraktının antikanser özelliklerini MCF-7 hücre hattında araştırmış, bitki ekstraktının antikanser aktivitesinin (IC₅₀, 148.76 µg/ml) olduğunu bulmuşlardır (Nivethitha, R. vd 2020). Bir başka çalışmada *S. indicum* tohumlarının MCF-7 hücre hatları üzerindeki antiproliferatif özelliklerini ve etki mekanizmasını araştırmış ve hücre inhibisyonunun doza bağlı bir şekilde arttığını sonucuna ulaşmıştır (10 ve 50 µM konsantrasyonlarda, hücre canlılığını sırasıyla %18 ve %30 azalttı) (Siao, A.C. vd, 2015). Tüm bu çalışmaların sonuçları ve literatürdeki diğer bazı çalışmaların sonuçları, çalışmamızın sonuçlarıyla tutarlıdır (Akl, M.R.vd, 2013; Yokota, T. vd,2007).

4.3. Sonuçlar

Tuz stresi; ozmotik etkisi ile kullanılabilir su içeriğini kısıtlayan, iyonik etkisi ile de iyon içeriğinin toksik seviyelere ulaşmasına neden olan karmaşık bir abiyotik strestir. Dolayısıyla tuz stresinin bitkiler üzerindeki etkilerinin ve bitkilerin tuza tolerans mekanizmalarının anlaşılabilmesi için hem ozmotik hem de iyon stresinin tüm bitki, doku ve hücresel düzeydeki etkilerinin morfolojik, fizyolojik, biyokimyasal ve moleküler mekanizmalar düzeyinde incelenmesi gerekmektedir. Bu bağlamda, *in vitro* tuz stresinin yerel çeşidimiz *S. orientale* cv. "Gökova" üzerinde etkilerini morfolojik ve moleküler düzeyde inceleyen bu tez çalışması, susamda verimi artırmaya ve stres faktörlerinin bu tür üzerindeki *in vitro* düzeyde etkilerinin mekanizmalarını aydınlatmaya yönelik besiyeri kompozisyonunda büyüme düzenleyicilerinin pozitif yönde aktif karbonun ise negatif yönde etkileri olduğunu belirlemiştir.

Bitkisel tıbbi özelliği milattan öncelere dayanan susam bitkisinin geleneksel olarak tedavi amaçlı kullanımı halen yaygın bir şekilde devam etmektedir. Biyoteknolojik yenilikler ve deneysel çalışmalar susamın sahip olduğu birden çok farmakolojik özellik kanıtlarla desteklenmekte ve çağdaş tıp uygulamalarına hammadde olarak

kazandırılmaktadır. Susam yüksek protein ve zengin yağ içeriğiyle değerli bir yağ bitkisi olmasına karşın değişen iklim koşullarıyla verimliliği ve üretimi düşüktür. Sekonder metabolit içeriği zengin bir bitki olan susam özellikle sitotoksikite, yara iyileştirme ve anti-kanser özellikleriyle dikkat çekmektedir. Gökova susamı in vitro bitki ekstraktı uygulanan akciğer ve meme kanseri hücreleri üzerinde antiproliferatif etkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca ekstraktın L929 hücre hattında belirlenen IC_{50} ’ li değeri ve alt konsantrasyonlarında yara iyileştirme potansiyeli olduğu belirlenmiştir. Elde edilen bu bilgilere göre Gökova susamı bitkisinin aktif bileşiklerinin saflaştırılması/tanımlanması, ilgili koruyucu mekanizmaların daha iyi anlaşılması sağlık alanındaki uygulamaları için gereklidir.



KAYNAKLAR

- Abe-Kanoh, N., Kunimoto, Y., Takemoto, D., Ono, Y., Shibata, H., Ohnishi, K., ve Kawai, Y. (2019) Sesamin catechol glucuronides exert anti-inflammatory effects by suppressing interferon β and inducible nitric oxide synthase expression through deconjugation in macrophage-like J774. 1 cells, *Journal of agricultural and food chemistry*, 67 (27): 7640-7649.
- Acıbuca, V., ve Budak, D. B. (2018). Dünya’da ve Türkiye’de tıbbi ve aromatik bitkilerin yeri ve önemi, *Çukurova Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*, 33 (1): 37-44.
- Acosta-Motos, J. R., Ortuño, M. F., Bernal-Vicente, A., Diaz-Vivancos, P., Sanchez-Blanco, M.J., Hernandez, J. A. (2017) Plant responses to salt stress: adaptive mechanisms, *Agronomy*, 7 (1): 18.
- Afreen-Zobayed, F., Zobayed, S. M. A., Kubota, C., Kozai, T., ve Hasegawa, O. (1999) Supporting material affects the growth and development of in vitro sweet potato plantlets cultured photoautotrophically, *In Vitro Cellular ve Developmental Biology-Plant*, 35: 470-474.
- Agrawal, G.K., Jwa. N-S. ve Eakwal, R. (2002) A pathogen-induced novel rice (*Oryza sativa* L.) gene encodes a putative protein homologous to type II glutathione S-transferases, *Plant Sci* 12: 1939-1950.
- Akhila, H., ve Suhara Beevy, S. (2015). Palynological characterization of species of *Sesamum* (Pedaliaceae) from Kerala: a systematic approach, *Plant Systematics and Evolution*, 301, 2179-2188.
- Akl, M.R., Ayoub, N.M., Abuasal, B.S., Kaddoumi, A., ve Sylvester, P.W. (2013) Sesamin synergistically potentiates the anticancer effects of γ -tocotrienol in mammary cancer cell lines, *Fitoterapia*, 84: 347-359.
- Almansouri, M., Kinet, J.M., ve Lutts, S. (2001) Effect of salt and osmotic stresses on germination in durum wheat (*Triticum durum* Desf.), *Plant and soil*, 231: 243-254.
- Alsawalha, M., Al-Subaie, A.M., Al-Jindan, R.Y., Bolla, S.R., Salahuddin, M., Veeraraghavan, V.P., Sen, D., Balakrishna, J.P., Ravi, P.K., Joseph, J.P., Pillai,

- A.A., Gollapali, S.S.R., Pala, S., Pengateeri, F., Dominic, G. ve Mohan, S.K. (2019) *Dioscorea villosa* leaf extract enhances in vitro wound healing and expression of extra cellular matrix factors transforming growth factor-beta 1 and collagen-1 in L929 cell lines, *Pharmacognosy magazine*, 15 (66): 483-494.
- Altındaş, M. (2001) Yara-Açık Yara, *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri: Cilt Hastalıkları ve Yara Bakımı Sempozyumu*, 18-19 Ekim 2001, İstanbul, Deomed Basım Evi, 1: 70-78.
- Anilakumar, K. R., Pal, A., Khanum, F., ve Bawa, A. S. (2010). Nutritional, medicinal and industrial uses of sesame (*Sesamum indicum* L.) seeds-an overview. *Agriculturae Conspectus Scientificus*, 75(4), 159-168.
- Anilakumar, K.R., Pal, A., Khanum, F. ve Bawa, A. S. (2010) Nutritional, medicinal and industrial uses of sesame (*Sesamum indicum* L.) seeds-an overview, *Agriculturae Conspectus Scientificus*, 75 (4): 159-168.
- Anonim 2024a, WHO, <http://who.int/medicines/areas/traditional/definitions/en/> (Erişim Tarihi: 27.02.2024, 11,47)
- Anonim 2024b, FAO, 2005 Trade in Medicinal Plants, <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/008/af285e/af285e00.pdf> (Erişim Tarihi: 09.03.2024, 19,13)
- Anonim 2024c, (web:http://floranorthamerica.org/w/images/c/c6/FNA17_P41_Ceratotheca_triloba.jpeg) (Erişim Tarihi: 09.04.2024, 16.28)
- Anonim 2024d, The Plant List, 2013: <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/kew-2588422>, (Erişim Tarihi: 26.02.2024, 15.11)
- Anonim 2024e, <https://ciqual.anses.fr/> (Erişim Tarihi: 15.02.2024, 22.18)
- Anonim 2024f, <https://ourworldindata.org/grapher/sesame-seed-production> (Erişim Tarihi: 15.02.2024, 17.21)
- Anonim 2024g, Gökova Susamı hasadı; <https://mugla.tarimorman.gov.tr/Haber/938/Dunyanin-Secili-Lezzetlerinden-Gokova-Susami> (Erişim Tarihi: 12.03.2024, 19.34)
- Anonim 2024h, <https://www.fao.org/4/x4400e/x4400e.pdf> FAO (2000). Production Year 2001 Vol. 53: 119-120 (Erişim Tarihi: 24.03.2024, 22.20)

- Anonim 2024i (<https://leisnerlab.com/publications/crosstalk-and-trade-offs-plant-responses-to-climate-change-associated-abiotic-and-biotic-stress/>) (Erişim Tarihi: 05.03.2024, 11.25)
- Anonim 2024j, (<https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>) (Erişim Tarihi: 06.03.2024, 11.58)
- Anonim 2024k, <https://ato.org.tr/haberler/2023-haberleri/1384-kanserle-mucadele-icin-oncelikle-istatistikleri-tutulmalidir-gormezden-gelindiginde-ve-saptanmadiginda-kanser-yok-sayilmaz-sadece-gec-kalmis-olursunuz.html> (Erişim Tarihi: 26.03.24, 10.18)
- Anonim 2024l, <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/haberler/4-subat-duenya-kanser-guenue.html> (Erişim Tarihi: 06.03.2024, 15.21)
- Anonim 2024m, <https://tr.wikipedia.org/wiki/Asbest> (Erişim Tarihi: 26.03.2024, 12.58)
- Anonim 2024n, [http://www.mevzuat.gov.tr / Metin.Aspx? Mevzuat Kod=7.5.17050 ve MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch](http://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=7.5.17050&MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch) (Erişim Tarihi: 26.03.2024, 15.47)
- Arıoğlu, H.H. ve Yetiştirme, Y.B. (2007). Islahı, Çukurova Üniversitesi Genel Yayın No: 220. *Ders Kitapları Yayın No: A-70*, 204.
- Arnold, M. ve Barbul, A. (2006) Nutrition and wound healing, *Plastic and reconstructive surgery*, 117(7S), 42S-58S.
- Ashamu, E.A., Salawu, E.O., Oyewo, O.O., Alhassan, A.W., Alamu, O.A. ve Adegoke, A.A. (2010) Efficacy of vitamin C and ethanolic extract of *Sesamum indicum* in promoting fertility in male Wistar rats, *Journal of human reproductive sciences*, 3 (1): 11-14.
- Assaha, D.V..M., Ueda, A., Saneoka, H., Al-Yahyai, R. ve Yaish, M.W. (2017) The role of Na⁺ and K⁺ transporters in salt stress adaptation in glycophytes, *Front Physiol.*, 8: 509.
- Aslam, F., Iqbal, S., Nasir, M., Anjum, A. A., Swan, P. ve Sweazea, K. (2017) Evaluation of white sesame seed oil on glucose control and biomarkers of hepatic, cardiac, and renal functions in male Sprague-Dawley rats with chemically induced diabetes, *Journal of medicinal food*, 20 (5): 448-457.
- Aslam, M.S., ve Ahmad, M.S. (2016) Worldwide importance of medicinal plants: Current and historical perspectives, *Recent Adv Biol Med.*, 2: 909.
- Atabey, E. (2014) Türkiye asbest haritası (çevresel asbest maruziyeti-akciğer kanseri-mezotelyoma), *Tuberk Toraks*, 63 (3): 199-219.

- Azeem, M., Pirjan, K., Qasim, M., Mahmood A., Javed T., Muhammad, H., Yang, S., Dong, R., Ali, B. ve Rahimi, M. (2023) Salinity stress improves antioxidant potential by modulating physio-biochemical responses in *Moringa oleifera* Lam., *Sci. Rep.* 13: 2895.
- Balis, J.U., Bumgarner, S.D., Paciga, J.E., Paterson, J.F., ve Shelley, S.A. (1984) Synthesis of lung surfactant-associated glycoproteins by A549 cells: description of an in vitro model for human type II cell dysfunction, *Experimental lung research*, 6 (3-4): 197-213.
- Bankole, M.A., Shittu, L.A., Ahmed, T.A., Bankole, M.N., Shittu, R.K., Terkula, K. ve Ashiru, O.A. (2007) Synergistic antimicrobial activities of phytoestrogens in crude extracts of two sesame species against some common pathogenic microorganisms, *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 4 (4): 427-433.
- Bannayan, M., Nadjafi, F., Azizi, M., Tabrizi, L. ve Rastgoo, M. (2008) Yield and seed quality of *Plantago ovata* and *Nigella sativa* under different irrigation treatments. *Industrial Crops and products*, 27(1): 11-16.
- Bartels, D. ve Sunkar, R. (2005) Drought and salt tolerance in plants, *Critical reviews in plant sciences*, 24 (1): 23-58.
- Bedigian, D. (2004) History and lore of sesame in Southwest Asia, *Economic botany*, 58 (3): 329-353.
- Bedigian, D. ve Harlan, J. R. (1986) Evidence for cultivation of sesame in the ancient World, *Economic botany*, 40: 137-154.
- Bennett, R. N. ve Wallsgrove, R. M. (1994) Secondary metabolites in plant defence mechanisms, *New phytologist*, 127 (4): 617-633.
- Bloem, E., Haneklaus, S., Kleinwächter, M., Paulsen, J., Schnug, E. ve Selmar, D. (2014) Stress-induced changes of bioactive compounds in *Tropaeolum majus* L., *Industrial Crops and Products*, 60: 349-359.
- Berthiller, J., Straif, K., Boniol, M., Voirin, N., Benhaïm-Luzon, V., Ayoub, W. B., ... ve Sasco, A. J. (2008). Cannabis smoking and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in Maghreb. *Journal of Thoracic Oncology*, 3 (12):1398-1403.
- Bolla, S.R., Al-Subaie, A.M., Al-Jindan, R.Y., Balakrishna, J.P., Ravi, P.K., Veeraraghavan, V.P., ... ve Surapaneni, K.M. (2019) *In vitro* wound healing

- potency of methanolic leaf extract of *Aristolochia saccata* is possibly mediated by its stimulatory effect on collagen-1 expression, *Heliyon*, 5(5).
- Botella, M. A., Rosado, A., Bressan, R. A. ve Hasegawa, P. M. (2005) Plant adaptive responses to salinity stress, *Plant abiotic stress*, 37-70.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., ve Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.
- Buki, L. P., Jamison, J., Anderson, C. J. ve Cuadra, A. M. (2007) Differences in predictors of cervical and breast cancer screening by screening need in uninsured Latina women, *Cancer*, 110 (7): 1578-1585.
- Büyük, İ., Soydam-Aydın, S., ve Aras, S. (2012) Bitkilerin stres koşullarına verdiği moleküler cevaplar. *Turkish Bulletin of Hygiene ve Experimental Biology/Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji*, 69 (2): 97-110.
- Carimi, F. ve De Pasquale, F. (2003) Micropropagation of citrus, 589-619, Jain, S.M., Ishii, K. (editörler), *Micropropagation of woody trees and fruits*, Springer, Dordrecht, Netherlands, 840s.
- Cavuturu, B.M., Bhandare, V.V., Ramaswamy, A. ve Arumugam, N. (2019) Molecular dynamics of interaction of Sesamin and related compounds with the cancer marker β -catenin: an in silico study, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 37 (4): 877-891.
- Cereda, E., Gini, A., Pedrolli, C. ve Vanotti, A. (2009) Disease-specific, versus standard, nutritional support for the treatment of pressure ulcers in institutionalized older adults: a randomized controlled trial, *Journal of the American Geriatrics Society*, 57 (8): 1395-1402.
- Chen, W., Chao, G. ve Singh, K. B. (1996) The promoter of a H₂O₂-inducible, *Arabidopsis* glutathione S-transferase gene contains closely linked OBF- and OBP1-binding sites, *Plant J.*, 10: 955–966.
- Chen, X., Ying, X., Chen, L., Zhang, W. ve Zhang, Y. (2015) Protective effects of sesamin on liver fibrosis through antioxidative and anti-inflammatory activities in rats, *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 37 (5): 465-472.
- Chidambaram, S. B., Pandian, A., Sekar, S., Haridass, S., Vijayan, R., Thiyagarajan, L. K., ... ve Kamarul, T. (2016) Sesame indicum, a nutritional supplement, elicits

- antiamnesic effect via cholinergic pathway in scopolamine intoxicated mice, *Environmental toxicology*, 31 (12): 1955-1963.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1997) Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *The Lancet*, 350 (9084): 1047-1059.
- Cummins, I., Cole, D.J. ve Edwards, R. (1999) A role for glutathione transferases functioning as glutathione peroxidases in resistance to multiple herbicides in black-grass, *Plant J.*, 18: 285–292.
- Çaylak, E. (2011) Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar, *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 9 (1): 73-83.
- Daglia, M., Di Lorenzo, A., F Nabavi, S., S Talas, Z. ve Nabavi, S. (2014) Polyphenols: well beyond the antioxidant capacity: gallic acid and related compounds as neuroprotective agents: you are what you eat!, *Current pharmaceutical biotechnology*, 15 (4): 362-372.
- Dajic, Z. (2006) Salt stress, 41-99, Madhava Rao, K.V., Raghavendra, A.S., Janardhan Reddy, K. (editörler), *Physiology and molecular biology of stress tolerance in plants*, Dordrecht: Springer Netherlands, 345s.
- Danna, C., Bazzicalupo, M., Ingegneri, M., Smeriglio, A., Trombetta, D., Burlando, B. ve Cornara, L. (2022) Anti-inflammatory and wound healing properties of leaf and rhizome extracts from the medicinal plant *Peucedanum ostruthium* (L.) WDJ Koch, *Molecules*, 27 (13): 4271.
- Del Amor, F.M. ve Cuadra-Crespo, P. (2011) Alleviation of salinity stress in broccoli using foliar urea or methyl-jasmonate: analysis of growth, gas exchange, and isotope composition, *Plant Growth Regulation*, 63: 55-62.
- Deme, P., Narasimhulu, C. A., ve Parthasarathy, S. (2018). Identification and evaluation of anti-inflammatory properties of aqueous components extracted from sesame (*Sesamum indicum*) oil. *Journal of chromatography B*, 1087, 61-69.
- Deniz, E. B. (2022) Kanser Epidemiyolojisi, *Turkey Health Literacy Journal*, 3 (2): 102-111.
- Desai, A.G., Qazi, G.N., Ganju, R.K., El-Tamer, M., Singh, J., Saxena, A. K., ... ve Bhat, H.K. (2008) Medicinal plants and cancer chemoprevention, *Current drug metabolism*, 9 (7): 581-591.

- Devarajan, S., Chatterjee, B., Urata, H., Zhang, B., Ali, A., Singh, R. ve Ganapathy, S. (2016) A blend of sesame and rice bran oils lowers hyperglycemia and improves the lipids. *The American journal of medicine*, 129 (7): 731-739.
- Dixon, D.P., Cole, D.J. ve Edwards, R. (1998) Purification, regulation and cloning of a glutathione transferase (GST) from maize resembling the auxin-inducible type-III GSTs, *Plant Mol. Biol.*, 36: 75–87.
- Du, H., Zaman, S., Hu, S. ve Che, S. (2023) Transcriptome profiling of unigenes participating in salt tolerance in purslane (*Portulaca oleracea*) under salinity stress, *Acta Physiologiae Plantarum*, 45: 76.
- Fang, Q., Zhu, Y., Wang, Q., Song, M., Gao, G. ve Zhou, Z. (2019) Suppression of cyclooxygenase 2 increases chemosensitivity to sesamin through the Akt-PI3K signaling pathway in lung cancer cells, *International Journal of Molecular Medicine*, 43 (1): 507-516.
- Farhangi-Abriz, S. ve Ghassemi-Golezani, K. (2016) Improving amino acid composition of soybean under salt stress by salicylic acid and jasmonic acid, *Journal of applied botany and food quality*, 89: 243-248.
- Farnsworth, N. R. ve Soejarto, D.D. (1991) Global importance of medicinal plants, *The conservation of medicinal plants*, 26 (26): 25-51.
- Faryal, S., Ullah, R., Khan, M.N., Ali, B., Hafeez, A., Jaremko, M. ve Qureshi, K.A. (2022) Thiourea-capped nanoapatites amplify osmotic stress tolerance in *Zea mays* L. by conserving photosynthetic pigments, osmolytes biosynthesis and antioxidant biosystems, *Molecules*, 27: 5744.
- Flowers, T. J., Munns, R. ve Colmer, T. D. (2015) Sodium chloride toxicity and the cellular basis of salt tolerance in halophytes, *Ann Bot.*, 115 (3): 419-31.
- Fishman, J. A., Allison, H., Knowles, S.B., Fishburn, B.A., Woollery, T.A., Marx, W.T., ... ve Eriksen, M.P. (1999) State laws on tobacco control—United States, 1998, *MMWR CDC Surveill Summ*, 48 (3): 21-40.
- Forde, B.G. ve Lea, P.J. (2007) Glutamate in plants: metabolism, regulation, and signalling, *J. Exp. Bot.*, 58 (9): 2339-2358.
- Forsthoeft, N.R., Vernon, D.M. ve Cushman, J.C. (1995) A salinity-induced gene from the halophyte *M. crystallinum* encodes a glycolytic enzyme, cofactor-independent phosphoglyceromutase, *Plant Molecular Biology*, 29: 213–226.

- Foster, K.A., Oster, C.G., Mayer, M.M., Avery, M.L. ve Audus, K.L. (1998) Characterization of the A549 cell line as a type II pulmonary epithelial cell model for drug metabolism, *Experimental cell research*, 243 (2): 359-366.
- Gairola, S., Shariff, N.M., Bhatt, A. ve Kala, C.P. (2010) Influence of climate change on production of secondary chemicals in high altitude medicinal plants: Issues needs immediate attention, *Journal of Medicinal Plants Research*, 4 (18): 1825-1829.
- Galli, F., Stabile, A.M., Betti, M., Conte, C., Pistilli, A., Rende, M., ... ve Azzi, A. (2004) The effect of α -and γ -tocopherol and their carboxyethyl hydroxychroman metabolites on prostate cancer cell proliferation, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 423 (1): 97-102.
- George, E.F. ve Sherrington, P.D. (1984) *Plant propagation by tissue culture*, A Hand Book and Dictionary of Commercial Laboratories, Exetetics Ltd., England, 709s.
- George, E.F ve Klerk, G.J.D. (2008) Micropropagation: uses and methods, 29-64, *Plant Propagation by Tissue Culture*, 3. Baskı, Springer, Dordrecht, Netherlands, 479s.
- Giard, D. J., Aaronson, S.A., Todaro, G.J., Arnstein, P., Kersey, J.H., Dosik, H. ve Parks, W. P. (1973) In vitro cultivation of human tumors: establishment of cell lines derived from a series of solid tumors, *Journal of the National Cancer Institute*, 51 (5): 1417-1423.
- Gloaguen, R.M., Couch, A., Rowland, D.L., Bennett, J., Hochmuth, G., Langham, D.R. ve Brym, Z.T. (2019) Root life history of non-dehiscent sesame (*Sesamum indicum* L.) cultivars and the relationship with canopy development, *Field crops research*, 241:107-560.
- Gong, H., Jiao, Y., Hu, W-w. ve Pua, E-c. (2005) Expression of glutathione-S-transferase and its role in plant growth and development *in vivo* and shoot morphogenesis *in vitro*, *Plant Mol Biol*, 57 (1): , 53–66.
- Goossens, J., Fernández-Calvo, P., Schweizer, F. ve Goossens, A. (2016) Jasmonates: signal transduction components and their roles in environmental stress responses, *Plant molecular biology*, 91: 673-689.
- Gupta, B. ve Huang, B. (2014) Mechanism of salinity tolerance in plants: physiological, biochemical, and molecular characterization, *Int J Genomics*, 2014:701596.
- Guo, H., Liu, Y., Wang, L., Zhang, G., Su, S., Zhang, R., ... ve Li, Z. (2016) Alleviation of doxorubicin-induced hepatorenal toxicities with sesamin via the suppression of oxidative stress, *Human ve Experimental Toxicology*, 35 (11): 1183-1193.

- Guo, S. A. ve DiPietro, L. A. (2010) Factors affecting wound healing, *Journal of dental research*, 89 (3): 219-229.
- Gutschner, T. ve Diederichs, S. (2012) The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view, *RNA biology*, 9 (6): 703-719.
- Hamajima, N., Matsuo, K., Iwata, H., Shinoda, M., Yamamura, Y., Kato, T., ... ve Tajima, K. (2002) NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) C609T polymorphism and the risk of eight cancers for Japanese, *International Journal of Clinical Oncology*, 7: 103-108.
- Han, S. M., Hong, I.P., Woo, S. O., Chun, S.N., Park, K.K., Nicholls, Y.M., ve Pak, S.C. (2015). The beneficial effects of honeybee-venom serum on facial wrinkles in humans. *Clinical interventions in aging*, 1587-1592.
- Hannachi, S., Steppe, K., Eloudi, M., Mechi, L., Bahrini, I. ve Van Labeke, M. C. (2022) Salt stress induced changes in photosynthesis and metabolic profiles of one tolerant ('Bonica') and one sensitive ('Black Beauty') eggplant cultivars (*Solanum melongena* L.), *Plants (Basel)*, 11 (5): 590.
- Harikumar, K.B., Sung, B., Tharakan, S.T., Pandey, M.K., Joy, B., Guha, S., ... ve Aggarwal, B.B. (2010) Sesamin manifests chemopreventive effects through the suppression of NF- κ B-regulated cell survival, proliferation, invasion, and angiogenic gene products, *Molecular Cancer Research*, 8 (5): 751-761.
- Hayashi, M. ve Kozai, T. (1987) Development of a facility for accelerating the acclimatization of tissue-cultured plantlets and the performance of test cultivations, 123-134, Ducate, G., Jacobs, M., Simeon, A. (editörler), *Proc Symp Plant Micropropagation in Horticultural Industries*, Arion, Belgium.
- Helli, B., Mowla, K., Mohammadshahi, M. ve Jalali, M.T. (2016) Effect of sesamin supplementation on cardiovascular risk factors in women with rheumatoid arthritis, *Journal of the American College of Nutrition*, 35 (4): 300-307.
- Hendee, W.R. (1992) Estimation of radiation risks: BEIR V and its significance for medicine, *Jama*, 268 (5): 620-624.
- Henriques Monteiro, E.M., Chibli, L.A., Yamamoto, C.H., Santana Pereira, M.C., Pinto Vilela, F.M., Rodarte, M.P., ... ve De Sousa, O.V. (2014) Antinociceptive and anti-inflammatory activities of the sesame oil and sesamin, *Nutrients*, 6(5): 1931-1944.
- Hirata, F. (1996) Hypocholesterolemic effect of sesamin lignan in humans, *Atherosclerosis*, 122: 135-136.

- Hong, C.Y., Chao, Y.Y., Yang, M.Y., Cho, S.C. ve Kao, C.H. (2009) Na⁺ but not Cl⁻ or osmotic stress is involved in NaCl induced expression of glutathione reductase in roots of rice seedlings, *Journal of Plant Physiology*, 166 (15): 1598-1606.
- Hosseini, M. J., Shahraki, J., Tafreshian, S., Salimi, A., Kamalinejad, M. ve Pourahmad, J. (2016) Protective effects of *Sesamum indicum* extract against oxidative stress induced by vanadium on isolated rat hepatocytes, *Environmental toxicology*, 31 (8): 979-985.
- Hu, Y. ve Schmidhalter, U. (2005) Drought and salinity: a comparison of their effects on mineral nutrition of plants, *Journal of plant nutrition and soil science*, 168 (4): 541-549.
- Hunter, D.J., Colditz, G.A., Hankinson, S.E., Malspeis, S., Spiegelman, D., Chen, W., ... ve Willett, W.C. (2010) Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women, *Cancer epidemiology, biomarkers ve prevention*, 19(10), 2496-2502.
- Iweala, E., Liu, F-F., Cheng, R-R., Li Y., Omonhinmin, C.A. ve Zhang, Y-J. (2015) Anti-cancer and free radical scavenging activity of some Nigerian food plants *in vitro*, *Inter. J. of Cancer Res.*, 11 (1): 41-51.
- Jamil, M., Rha, E.S. ve Han, M S. (2006) Salinity effect on ion content and relationship between ion leakage, growth and salinity in different vegetable seeds, *Seed technology*, 47-57.
- Jander, G. ve Joshi, V. (2010) Recent progress in deciphering the biosynthesis of aspartate-derived amino acids in plants, *Molecular plant*, 3 (1): 54-65.
- Jangholi, E., Tehrani, S., Lotfi, P., Tehrani, S., Aryan, H. ve Aidun, A. (2016) Healing effect of sesame ointment on second-degree burn wound in rats, *Galen Medical Journal*, 5 (2): e658-e658.
- Kamal-Eldin, A., Pettersson, D. ve Appelqvist, L.Å. (1995) Sesamin (a compound from sesame oil) increases tocopherol levels in rats fed ad libitum, *Lipids*, 30: 499-505.
- Kamal-Eldin, A., Pettersson, D. ve Appelqvist, L. Å. (1995) Sesamin (a compound from sesame oil) increases tocopherol levels in rats fed ad libitum, *Lipids*, 30: 499-505.
- Kang, D.J., Seo, Y.J., Lee, J.D., Ishii, R., Kim, K.U., Shin, D.H., ... ve Lee, I. J. (2005). Jasmonic acid differentially affects growth, ion uptake and abscisic acid concentration in salt-tolerant and salt-sensitive rice cultivars, *Journal of Agronomy and Crop Science*, 191 (4): 273-282.

- Kaya, E., Alves, A., Rodrigues, L., Jenderek, M., Hernandez-Ellis, M., Ozudogru, A. ve Ellis, D. (2013) Cryopreservation of Eucalyptus genetic resources, *CryoLetters*, 34: 608–618.
- Kaya, E. ve Souza, F.V.D. (2017) Comparison of two PVS2-based procedures for cryopreservation of commercial sugarcane (*Saccharum* spp.) germplasm and confirmation of genetic stability after cryopreservation using ISSR markers, *Vitr. Cell Dev. Biol. Plant.*, 53: 410–417.
- Kaya, E., Souza, F., Gökdoğan, E.Y., Ceylan, M., ve Jenderek, M. (2017). Cryopreservation of citrus seed via dehydration followed by immersion in liquid nitrogen, *Turkish Journal of Biology*, 41 (1): 242-248.
- Keast, D. ve Orsted, H. (2000) The basic principles of wound healing, *Ostomy Wound Management*, 46: 11-16.
- Key, T.J., Verkasalo, P.K. ve Banks, E. (2001) Epidemiology of breast cancer, *The lancet oncology*, 2 (3): 133-140.
- Khaleel, A.S., Gonaïd, M.H., El-Bagry, R.I., Sleem, A.A. ve Shabana, M. (2007) Chemical and biological study of the residual aerial parts of *Sesamum indicum* L., *Journal of Food and Drug Analysis*, 15 (3): 13.
- Kıvrak, Ş., Göktürk, T., Kıvrak, I., Kaya, E., ve Karababa, E. (2018) Investigation of phenolic profiles and antioxidant activities of some *Salvia* species commonly grown in Southwest Anatolia using UPLC-ESI-MS/MS, *Food Science and Technology*, 39: 423-431.
- Kim, Y. H., Kim, E. Y., Rodriguez, I., Nam, Y. H., Jeong, S. Y., Hong, B. N., ... ve Kang, T. H. (2020) *Sesamum indicum* L. oil and sesamin induce auditory-protective effects through changes in hearing loss-related gene expression, *Journal of medicinal food*, 23 (5): 491-498.
- Kiran, K. ve Asad, M. (2008) Wound healing activity of *Sesamum indicum* L seed and oil in rats. *Indian J Exp Biol.*, 46 (11): 777-820.
- Kobayashi, K., Jackson, M.J., Tick, D.B., O'Brien, W.E. ve Beaudet, A.L. (1990) Heterogeneity of mutations in argininosuccinate synthetase causing human citrullinemia. *Journal of Biological Chemistry*, 265 (19):11361-11367.
- Koca, H., Bor, M., Özdemir, F., ve Türkan, İ. (2007) The effect of salt stress on lipid peroxidation, antioxidative enzymes and proline content of sesame cultivars, *Environmental and experimental Botany*, 60 (3): 344-351.

- Kolsarıcı, Ş (2009) *A pharmaceuticals pricing problem*, M. Sc. Thesis, Bilkent University, Ankara, 105s.
- Kousik, ., Saptarshi, M., Shouvik, G., Pratap, S. A., Amrita, K., Tuhina, G., Arkaprava, R., Suryakant, H., Jagannath, G. D., Subhasis, M., Sudip, B., Chand, J. U. ve Jespersen, D. (2023) Impacts of salinity stress on crop plants: improving salt tolerance through genetic and molecular dissection, *Frontiers in Plant Science*, 14: 1-21.
- Kozai, T. (1991) Micropropagation under photoautotrophic conditions, 447-469, Debergh, P.C., Zimmerman, R.H. (editörler), *Micropropagation: technology and application*, Springer, Dordrecht, Netherlands, 484s.
- Kumar, R., Mishra, A. K., Dubey, N. K. ve Tripathi, Y. B. (2007) Evaluation of *Chenopodium ambrosioides* oil as a potential source of antifungal, antiaflatoxic and antioxidant activity, *International journal of food microbiology*, 115 (2): 159-164.
- Kumar, G., Kushwaha, H. R., Purty, R. S., Kumari, S., Singla-Pareek S. L. ve Pareek, A. (2012) Cloning, Structural and Expression Analysis of OsSOS₂ in Contrasting Cultivars of Rice under Salinity Stress; *Genes, Genomes and Genomics*, 6 (Special Issue 1)©2012 Global Science Books, 34-41.
- Lakra, N., Kaur, C., Anwar, K., Singla-Pareek, S.L. ve Pareek, A. (2018) Proteomics of contrasting rice genotypes: Identification of potential targets for raising crops for saline environment, *Plant, Cell & Environment*, 41 (5): 947-969.
- Lazarus, G.S., Cooper, D.M., Knighton, D.R., Margolis, D.J., Percoraro, R.E., Rodeheaver, G. ve Robson, M.C. (1994) Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing, *Wound repair and regeneration*, 2 (3): 165-170.
- Levenson, A. S. ve Jordan, V. C. (1997) MCF-7: the first hormone-responsive breast cancer cell line. *Cancer research*, 57: 3071-3078.
- Levine, A., Tenhaken, R., Dixon, R. ve Lamb, C. (1994) H₂O₂ from the oxidative burst orchestrates the plant hypersensitive disease resistance response, *Cell*, 79: 583–593.
- Levine, M. E., Suarez, J. A., Brandhorst, S., Balasubramanian, P., Cheng, C. W., Madia, F., ... ve Longo, V. D. (2014). Low protein intake is associated with a major

- reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. *Cell metabolism*, 19(3), 407-417.
- Li, C., Schillmiller, A.L., Liu, G., Lee G.I., Jayanty, S., Sageman, C., Vrebalov, J., Giovannoni, J.J., Yagi, K. ve Kobayashi, Y. (2005) Role of β -oxidation in jasmonate biosynthesis and systemic wound signaling in tomato, *Plant Cell*, 17: 971–986.
- Li, C., Miao, H., Wei, L., Zhang, T., Han, X. ve Zhang, H. (2014) Association mapping of seed oil and protein content in *Sesamum indicum* L. using SSR markers, *PLoS One*, 9 (8): e105757.
- Li, D., Dossa, K., Zhang, Y., Wei, X., Wang, L., Zhang, Y., Liu, A., Zhou, R. ve Zhang, R. (2018) GWAS uncovers differential genetic bases for drought and salt tolerances in sesame at the germination stage, *Genes* , 9 (2):87.
- Liang, Y.T., Chen, J., Jiao, R., Peng, C., Zuo, Y., Lei, L., ... ve Chen, Z.Y. (2015) Cholesterol-lowering activity of sesamin is associated with down-regulation on genes of sterol transporters involved in cholesterol absorption, *Journal of agricultural and food chemistry*, 63 (11): 2963-2969.
- Lichtenstein, P., Holm, N.V., Verkasalo, P.K., Iliadou, A., Kaprio, J., Koskenvuo, M., ... ve Hemminki, K. (2000) Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland, *New England journal of medicine*, 343 (2): 78-85.
- Lichtenthaler, H. K. (1996). Vegetation stress: an introduction to the stress concept in plants. *Journal of plant physiology*, 148(1-2), 4-14.
- Liu, B., Gao, Y., Han, Y., Ma, Y., ve Gao, C. (2016). In situ electrical conductivity measurements of H₂O under static pressure up to 28 GPa. *Physics Letters A*, 380(37), 2979-2983.
- Liu, B., Gao, Y., Han, Y., Ma, Y., ve Gao, C. (2016). In situ electrical conductivity measurements of H₂O under static pressure up to 28 GPa. *Physics Letters A*, 380(37), 2979-2983.
- Liu, C. T., ve Liu, M. Y. (2017). Daily sesame oil supplementation attenuates local renin-angiotensin system via inhibiting MAPK activation and oxidative stress in cardiac hypertrophy. *The journal of nutritional biochemistry*, 42, 108-116.

- Liu, D., Liu, Y., Rao, J., Wang, G., Li, H., Ge, F. ve Chen, C. (2013) Overexpression of the glutathione S-transferase gene from *Pyrus pyrifolia* fruit improves tolerance to abiotic stress in transgenic tobacco plants, *Molecular Biology*, 47 (4): 591-601.
- Liu, Z., Liu, X., Luo, S., Chu, C., Wu, D., Liu, R., ... ve Liu, X. (2018) Extract of sesame cake and sesamol alleviate chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behaviors and memory deficits, *Journal of functional foods*, 42: 237-247.
- Lushniak, B. D., Samet, Jonathan, M., Pechacek, T. F., Norman, L.A. ve Taylor, P. A. (2014) The Health Consequences of Smoking 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General Executive Summary, Department of Health and Human Services (HHS) ve Centers for Disease Control and Prevention (CDC), ePub eBook, 36s.
- Lykkesfeldt, A. E. ve Briand, P. (1986) Indirect mechanism of oestradiol stimulation of cell proliferation of human breast cancer cell lines, *British journal of cancer*, 53 (1): 29-35.
- Machado, R. M. A. ve Serralheiro, R. P. (2017) Soil salinity: effect on vegetable crop growth. management practices to prevent and mitigate soil salinization, *Horticulturae*, 3(2): 30.
- MacKay, D. ve Miller, A. L. (2003) Nutritional support for wound healing, *Alternative medicine review*, 8 (4).
- Mahajan, M., Kuiry, R., ve Pal, P.K. (2020) Understanding the consequence of environmental stress for accumulation of secondary metabolites in medicinal and aromatic plants, *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 18: 100255.
- Mahendra Kumar, C. ve Singh, S. A. (2015) Bioactive lignans from sesame (*Sesamum indicum* L.): evaluation of their antioxidant and antibacterial effects for food applications, *Journal of food science and technology*, 52: 2934-2941.
- Majdalawieh, A. F., Dalibalta, S. ve Yousef, S. M. (2020) Effects of sesamin on fatty acid and cholesterol metabolism, macrophage cholesterol homeostasis and serum lipid profile: A comprehensive review, *European Journal of Pharmacology*, 885: 173417.
- Majdalawieh, A. F., Massri, M. ve Nasrallah, G. K. (2017) A comprehensive review on the anti-cancer properties and mechanisms of action of sesamin, a lignan in sesame seeds (*Sesamum indicum*), *European journal of pharmacology*, 815: 512-521.

- Marascuilo L. A. ve McSweeney M. (1977) Post-hoc multiple comparisons in sample preparations for test of homogeneity, 141–147, McSweeney, M., Marascuilo L. A. (editörler), *Non-parametric and distribution free methods the social sciences*, Books/Cole Publication, Belmont, 556s.
- Mang, H.G., Kang, E.O., Shim, J.H., Kim, S., Park, K.Y., Kim, Y.S., Bahk, Y.Y. ve Kim, W.T. (2004) A proteomic analysis identifies glutathione S-transferase isoforms whose abundance is differentially regulated by ethylene during the formation of early root epidermis in *Arabidopsis* seedlings, *Biochem. Biophys. Acta*, 1676: 231–239.
- Markowitz, S.B., Levin, S.M., Miller, A. ve Morabia, A. (2013) Asbestos, asbestosis, smoking, and lung cancer, New findings from the North American insulator cohort, *American journal of respiratory and critical care medicine*, 188 (1): 90-96.
- McCormack, V., Peto, J., Byrnes, G., Straif, K., ve Boffetta, P. (2012) Estimating the asbestos-related lung cancer burden from mesothelioma mortality, *British Journal of Cancer*, 106 (3): 575-584.
- McDiarmid, M.A., Gucer, P.W., ve Oliver, M. (1999) The Fire Fighting Environment Risk for Breast Cancer, Gynecologic Malignancies and Lymphoma: A Report prepared for the International Association of Fire Fighters.
- McTiernan, A., Kooperberg, C., White, E., Wilcox, S., Coates, R., Adams-Campbell, L. L., ... ve Ockene, J. (2003) Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study, *Jama*, 290 (10): 1331-1336.
- Miao, H., Langham, D.R. ve Zhang, H. (2021) Botanical descriptions of sesame, 19-57, Miao, H., Zhang, H., Kole, C. (editörler), *The sesame genome*, Springer Cham, Switzerland, 296s.
- Mili, A., Das, S., Nandakumar, K. ve Lobo, R. (2021) A comprehensive review on *Sesamum indicum* L.: Botanical, ethnopharmacological, phytochemical, and pharmacological aspects, *Journal of Ethnopharmacology*, 281: 114503.
- Mittler, R. (2002) Oxidative stress, antioxidants and stress tolerance, *Trends in plant science*, 7 (9): 405-410.
- Moazzami, A.A. ve Kamal-Eldin, A. (2006) Sesame seed is a rich source of dietary lignans. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 83: 719-723.

- Mogoşanu, G. D. ve Grumezescu, A.M. (2014) Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing, *International journal of pharmaceutics*, 463 (2): 127-136.
- Mosmann, T. (1983) Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays, *Journal of immunological methods*, 65 (1-2): 55-63.
- Mukherjee, S. (2010) *The emperor of all maladies: a biography of cancer*, Scribner Basım evi, United States, 592s.
- Munda, S., Dutta, S., Pandey, S. K., Sarma, N. ve Lal, M. (2019) Antimicrobial activity of essential oils of medicinal and aromatic plants of the North East India: A biodiversity hot spot, *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 22 (1): 105-119.
- Munns, R. (2002) Comparative physiology of salt and water stress, *Plant, cell ve environment*, 25 (2): 239-250.
- Munns, R. ve Tester, M. (2008). Mechanisms of salinity tolerance, *Annu. Rev. Plant Biol.*, 59: 651-681.
- Murashige, T. ve Skoog, F. (1962) A revised medium for rapid growth and bio assays with tobacco tissue cultures, *Physiologia plantarum*, 15(3).
- Nagori, B. P. ve Solanki, R. (2011). Role of medicinal plants in wound healing. *Research Journal of Medicinal Plant*, 5(4), 392-405.
- Nahar, L. (2009) Investigation of the analgesic and antioxidant activity from an ethanol extract of seeds of *Sesamum indicum*, *Pakistan journal of biological sciences: PJBS*, 12 (7): 595-598.
- Neve, R. M., Chin, K., Fridlyand, J., Yeh, J., Baehner, F. L., Fevr, T., ... ve Gray, J. W. (2006) A collection of breast cancer cell lines for the study of functionally distinct cancer subtypes, *Cancer cell*, 10 (6): 515-527.
- Newman, D. J., Cragg, G. M. ve Snader, K. M. (2003) Natural products as sources of new drugs over the period 1981– 2002, *Journal of natural products*, 66 (7): 1022-1037.
- Nielsen, L.S., Baelum, J., Rasmussen, J., Dahl, S., Olsen, K.E., Albin, M., ... ve Sherson, D. (2014) Occupational asbestos exposure and lung cancer-A systematic review of the literature, *Archives of environmental ve occupational health*, 69 (4): 191-206.
- Nieves-Neira, W. ve Pommier, Y. (1999) Apoptotic response to camptothecin and 7-hydroxystaurosporine (UCN-01) in the 8 human breast cancer cell lines of the NCI Anticancer Drug Screen: multifactorial relationships with topoisomerase I, protein

- kinase C, Bcl-2, p53, MDM-2 and caspase pathways, *International journal of cancer*, 82 (3): 396-404.
- Nivethitha, R., Thangavelu, L., Geetha, R.V. ve Anitha, R. (2021) In Vitro Anticancer Effect of *Sesamum Indicum* Extract, *Journal of Complementary Medicine Research*, 11 (5): 99-105.
- Ogawa, H., Sasagawa, S., Murakami, T., ve Yoshizumi, H. (1995) Sesame lignans modulate cholesterol metabolism in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 22: 310-312.
- Oğuzöncül, A.F., Altun, B. ve Kurt, O. (2019) Kadın Doğum Ve Dâhiliye Polikliniklerine Başvuran Hastaların Kansere İlişkin Bilgi Düzeyleri Ve Tutumları, *Estüdam Halk Sağlığı Dergisi*, 4 (2): 154-165.
- Okumuş, N., Erdoğan, S.F., Erdal Altıntaş, Ö., Demirel, H.H. ve Çelik, S. (2023) Evaluation of effectiveness of the containing energized oxygen molecules herbal product on the wound healing, *Kocatepe Veterinary Journal*, 16 (2): 195-208.
- Oukarroum, A., Bussotti, F., Goltsev, V. ve Kalaji, H.M. (2015) Correlation between reactive oxygen species production and photochemistry of photosystems I and II in *Lemna gibba* L. plants under salt stress, *Environ Exp Bot.*, 109: 80-88.
- Ozgen, U., Ikbali, M., Hacimuftuoglu, A., Houghton, P.J., Gocer, F., Dogan, H. ve Coskun, M. (2006) Fibroblast growth stimulation by extracts and compounds of *Onosma argentatum* roots, *Journal of ethnopharmacology*, 104 (1-2): 100-103.
- Özkaya, D.E., Souza, F.V.D ve Kaya E. (2022) Evaluation of critical points for effective cryopreservation of four different *Citrus* spp. germplasm, *Horticulturae*, 8 (11): 995.
- Özkorkmaz, E. G. ve Özay, Y. (2009) Yara iyileşmesi ve yara iyileşmesinde kullanılan bazı bitkiler, *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 2: 63-67.
- Pagare, S., Bhatia, M., Tripathi, N., Pagare, S., ve Bansal, Y.K. (2015) Secondary metabolites of plants and their role: Overview, *Current trends in biotechnology and pharmacy*, 9 (3): 293-304.
- Pandey, R. K., Maranville, J. W. ve Admou, A. (2001) Tropical wheat response to irrigation and nitrogen in a Sahelian environment. I. Grain yield, yield components and water use efficiency, *European Journal of Agronomy*, 15 (2): 93-105.
- Parida, A.K. ve Das, A.B. (2005) Salt tolerance and salinity effects on plants: a review, *Ecotoxicology and environmental safety*, 60 (3): 324-349.

- Pawel, D.J. ve Puskin, J.S. (2004) The US Environmental Protection Agency's assessment of risks from indoor radon, *Health physics*, 87 (1): 68-74.
- Pedersen, L. ve Henriksen, A. (2005) Acyl-CoA oxidase 1 from *Arabidopsis thaliana*: structure of a key enzyme in plant lipid metabolism, *J. Mol. Biol.*, 345: 487–500.
- Pessarakli, M. ve Szabolcs, I. (2019) Soil salinity and sodicity as particular plant/crop stress factors, 3-21, Pessarakli, M. (editör), *Handbook of Plant and Crop Stress*, 4. Baskı, CRC Basım evi, Boca Raton, 974s.
- Pham, T.D., Bui, T.M., Werlemark, G., Bui, T.C., Merker, A. ve Carlsson, A.S. (2009). A study of genetic diversity of sesame (*Sesamum indicum* L.) in Vietnam and Cambodia estimated by RAPD markers, *Genetic resources and crop evolution*, 56: 679-690.
- Planas-Silva, M.D. ve Waltz, P.K. (2007) Estrogen promotes reversible epithelial-to-mesenchymal-like transition and collective motility in MCF-7 breast cancer cells, *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 104(1-2), 11-21.
- Polidoros, A.N. ve Scandalios, J.G. (1999) Role of hydrogen peroxide and different classes of antioxidants in the regulation of catalase and glutathione S-transferase gene expression in maize (*Zea mays* L.), *Physiol. Plant.* 106: 112-120.
- Ports, K.A., Holman, D.M., Guinn, A.S., Pampati, S., Dyer, K.E., Merrick, M.T., ... ve Metzler, M. (2019) Adverse childhood experiences and the presence of cancer risk factors in adulthood: a scoping review of the literature from 2005 to 2015, *Journal of pediatric nursing*, 44: 81-96.
- Powers, R.A., Rife, C.L., Schillmiller, A.L., Howe, G.A. ve Garavito, R.M. (2006) Structure determination and analysis of acyl-CoA oxidase (ACX1) from tomato, *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 62: 683-686.
- Qiu, Z., Guo, J., Zhu, A., Zhang, L. ve Zhang, M. (2014) Exogenous jasmonic acid can enhance tolerance of wheat seedlings to salt stress, *Ecotoxicology and environmental safety*, 104: 202-208.
- Raaschou-Nielsen, O., Bak, H., Sørensen, M., Jensen, S.S., Ketzal, M., Hvidberg, M., ... ve Loft, S. (2010) Air pollution from traffic and risk for lung cancer in three Danish cohorts, *Cancer epidemiology, biomarkers ve prevention*, 19 (5): 1284-1291.
- Ramzan, M., Gillani, M., Shah, A.A., Shah, A.N., Kauser, N., Jamil, M., Ahmad, R.T. ve Ullah, S. (2023) *Triticum aestivum*: antioxidant gene profiling and morpho-physiological studies under salt stress, *Mol. Biol. Rep.*, 50: 2569-2580.

- Rao, M.V., Paliyath, G., Ormrod, D.P., Murr, D.P. ve Watkins, C.B. (1997) Influence of salicylic acid on H₂O₂ production, oxidative stress, and H₂O₂-metabolizing enzymes, *Plant Physiol.*, 115: 137-149.
- Rashed, A.N., Afifi, F.U. ve Disi, A.M. (2003) Simple evaluation of the wound healing activity of a crude extract of *Portulaca oleracea* L.(growing in Jordan) in *Mus musculus* JVI-1, *Journal of ethnopharmacology*, 88 (2-3): 131-136.
- Renahan, A.G., Roberts, D.L. ve Dive, C. (2008) Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms, *Archives of physiology and biochemistry*, 114 (1): 71-83.
- Rengasamy, P. ve Olsson, K.A (1993) Irrigation and sodicity, *Aust. J. Soil Res.*, 31: 821–837.
- Rodriguez, N.A., Jeschke, M.G., Williams, F.N., Kamolz, L.P. ve Herndon, D.N. (2011) Nutrition in burns: Galveston contributions, *Journal of parenteral and enteral nutrition*, 35 (6): 704-714.
- Rodríguez-Rodríguez, N., Martínez-Jiménez, I., García-Ojalvo, A., Mendoza-Mari, Y., Guillén-Nieto, G., Armstrong, D.G. ve Berlanga-Acosta, J. (2022) Wound Chronicity, Impaired Immunity and Infection in Diabetic Patients. *MEDICC Review*, 24 (1): 44-58.
- Rojas, K. ve Stuckey, A. (2016) Breast cancer epidemiology and risk factors, *Clinical obstetrics and gynecology*, 59 (4): 651-672.
- Rousseau, A.F., Losser, M.R., Ichai, C. ve Berger, M.M. (2013) ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns, *Clinical nutrition*, 32 (4): 497-502.
- Rousta, A.M., Mirahmadi, S.M.S., Shahmohammadi, A., Nourabadi, D., Khajevand-Khazaei, M.R., Baluchnejadmojarad, T. ve Roghani, M. (2018) Protective effect of sesamin in lipopolysaccharide-induced mouse model of acute kidney injury via attenuation of oxidative stress, inflammation, and apoptosis, *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 40 (5): 423-429.
- Ruankham, W., Suwanjang, W., Wongchitrat, P., Prachayasittikul, V., Prachayasittikul, S. ve Phopin, K. (2021) Sesamin and sesamol attenuate H₂O₂-induced oxidative stress on human neuronal cells via the SIRT1-SIRT3-FOXO3a signaling pathway, *Nutritional neuroscience*, 24 (2): 90-101.

- Sable, A.D., Kardile, P.B., Sable, A.D. ve Kharde, A.V. (2018) Studies on effect of different concentration of NaCl on bacoside production from brahmi (*Bacopa monnieri*) under in vitro condition, *J Pharmacogn Phytochem.*, 7: 1386-1389.
- Saleem, K., Asghar, M.A., Saleem, M.H., Raza, A., Kocsy, G., Iqbal, N., Ali, B., Albeshr, M.F. ve Bhat, E.A. (2022) Chrysotile-asbestos-induced damage in *Panicum virgatum* and *Phleum pretense* species and its alleviation by organic-soil amendment, *Sustainability*, 14: 10824.
- Sandeep, D., Vidyadhara, S., Kumar, C.A., Vikas, S. ve Murthy, T.E. (2014) Evaluation of Antibacterial activity of Seed Extracts of Sesamum indicum, *Current trends in biotechnology and pharmacy*, 8 (4): 395-401.
- Sarma, L., Chakraborty, S., Jyoti Das, M. ve Kumar Duary, R. (2020) Optimization of ultrasound-assisted extraction of phenolic compounds from Sesamum indicum. *Natural product research*, 34 (13): 1931-1936.
- Sasaki-Sekimoto, Y., Taki, N., Obayashi, T., Aono, M., Matsumoto, F., Sakurai, N., N., Suzuki, H., Hirai, M.Y., Noji, M., Saito; K., Masuda, T., Takamiya, K., Shibata, D. ve Ohta, H. (2005) Coordinated activation of metabolic pathways for antioxidants and defence compounds by jasmonates and their roles in stress tolerance in Arabidopsis, *The Plant Journal*, 44 (4): 653-668.
- Schueler, K.M., Chu, P.W., ve Smith-Bindman, R. (2008) Factors associated with mammography utilization: a systematic quantitative review of the literature, *Journal of women's health*, 17 (9): 1477-1498.
- Seçer, A. (2016) Türkiye’de susam üretim ve dış ticaretinde gelişmeler, *Çukurova Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*, 31 (1): 27-36.
- Selamoglu, Z. (2017) Biotechnological approaches on anticancer activity of flavonoids-mini review, *Modern Approaches to Drug Design*, 1(2).
- Selamoglu, Z. (2017) Polyphenolic compounds in human health with pharmacological properties, *Journal of Traditional Medicine ve Clinical Naturopathy*, 6 (4): 138.
- Seon, J.H., Cui, Y.Y., Kozai, T., ve Paek, K.Y. (2000) Influence of in vitro growth conditions on photosynthetic competence and survival rate of Rehmannia glutinosa plantlets during acclimatization period, *Plant Cell: Tissue and Organ Culture*, 61: 135-142.
- Seppänen, M.M., Cardi, T., Hyökkä, M.B. ve Pehu, E. (2000) Characterization and expression of cold-induced glutathione S-transferase in freezing tolerant *Solanum*

- commersonii*, sensitive *S. tuberosum* and their interspecific somatic hybrids, *Plant Sci.*, 153: 125-133.
- Sharifi-Rad, J., Sureda, A., Tenore, G.C., Daglia, M., Sharifi-Rad, M., Valussi, M., ... ve Iriti, M. (2017) Biological activities of essential oils: From plant chemoeology to traditional healing systems, *Molecules*, 22 (1): 70.
- Shrivastava, P. ve Kumar, R. (2015) Soil salinity: A serious environmental issue and plant growth promoting bacteria as one of the tools for its alleviation, *Saudi J Biol Sci.*, 22 (2): 123-31.
- Siao, A.C., Hou, C.W., Kao, Y.H., ve Jeng, K.C. (2015). Effect of sesamin on apoptosis and cell cycle arrest in human breast cancer mcf-7 cells, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16 (9): 3779-3783.
- Sibt-e-Abbas, M., Butt, M.S., Khan, M. R. ve Shahid, M. (2018) Addition of *Sesamum indicum* Protein Isolates Improves the Nutritional Quality and Sensorial Attributes of Wheat Flour Muffins, *Prog. Nutr.*, 20 (2): 241–247.
- Simms, E.L. (2000) Defining tolerance as a norm of reaction, *Evolutionary Ecology*, 14: 563-570.
- Sirato-Yasumoto, S., Katsuta, M., Okuyama, Y., Takahashi, Y. ve Ide, T. (2001) Effect of sesame seeds rich in sesamin and sesamol on fatty acid oxidation in rat liver, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49 (5): 2647-2651.
- Siriwarin, B. ve Weerapreeyakul, N. (2016) Sesamol induced apoptotic effect in lung adenocarcinoma cells through both intrinsic and extrinsic pathways, *Chemico-Biological Interactions*, 254: 109-116.
- Smith, D.E. ve Salerno, J.W. (1992) Selective growth inhibition of a human malignant melanoma cell line by sesame oil *in vitro*, *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, 46 (2): 145-150.
- Smith, H.J., Mukerji, P., ve Tisdale, M.J. (2005) Attenuation of proteasome-induced proteolysis in skeletal muscle by β -hydroxy- β -methylbutyrate in cancer-induced muscle loss, *Cancer research*, 65 (1): 277-283.
- Smith-Warner, S.A., Spiegelman, D., Yaun, S.S., Van Den Brandt, P.A., Folsom, A.R., Goldbohm, R.A., ... ve Hunter, D.J. (1998) Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies, *Jama*, 279 (7): 535-540.

- Swain, R.J., Kemp, S.J., Goldstraw, P., Tetley, T.D. ve Stevens, M.M. (2010) Assessment of cell line models of primary human cells by Raman spectral phenotyping, *Biophysical journal*, 98 (8): 1703-1711.
- Şahin, G. (2014) Sesame as an Important Oil Plant With Decreasing Production, *İnsan ve Toplum Bilimleri Araştırmaları Dergisi*, 3 (2): 404-433.
- Tabatabaei, S.M., Far, A.M., Saremi, Z., Zandi, M., Aghaei, S., Gohari, M. ve Asadollahi, H. (2017) The effect of sesame oil and cucurbita on healing wounds caused by third-degree burn, *Journal of Skin and Stem Cell*, 4 (3-4).
- Takahashi, Y. ve Nagata, T. (1992) par B: an auxin-regulated gene encoding glutathione S-transferase, *Proc Natl Acad Sci.*, 89: 56-59.
- Talabi, J., Adeyemi, S., Awopetu, S., Ajiboye, B.O. ve Ojo, O.A. (2018) Inhibitory Effect Of Aqueous Extracts Of Raw And Roasted *Sesamum Indicum* L. Seeds On Key Enzymes Linked To Type-2 Diabetes (A-Amylase And A-Glucosidase) And Alzheimer's Disease (Acetylcholinesterase And Butyrylcholinesterase), *Potravinarstvo*, 12 (1).
- Talib, W. H. ve Mahasneh, A. M. (2010) Antimicrobial, cytotoxicity and phytochemical screening of Jordanian plants used in traditional medicine, *Molecules*, 15 (3): 1811-1824.
- Tamokou, J.D.D., Mbaveng, A.T. ve Kuete, V. (2017) Antimicrobial activities of African medicinal spices and vegetables, 207-237, Kuete, V. (editör), *Medicinal spices and vegetables from Africa*, 1. Baskı, Academic Basım evi, 694s.
- Tan, A. Ş. (1998) Susamda (*Sesamum Indicum* L.) tüylülüğün genetiği, *ANADOLU Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 8 (2).
- Tan, A.Ş., Tan, A. (1996) Türkiye susam (*Sesamum indicum* L.)'larının morfolojik varyasyon analizi, *Anadolu Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 6 (2).
- Tan, A. Ş. (2011) Bazı susam çeşitlerinin menemen koşullarında performansları, *Anadolu Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 21 (2): 11-28.
- Tester, M. ve Davenport, R. (2003) Na⁺ tolerance and Na⁺ transport in higher plants, *Ann Bot.*, 91 (5): 503-527.
- Thandra, K.C., Barsouk, A., Saginala, K., Aluru, J.S. ve Barsouk, A. (2021) Epidemiology of lung cancer, *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*, 25 (1): 45-52.
- Thomas, D. (2008) The role of activated charcoal in plant tissue culture, *Biotechnology Advances* 26: 618–631.

- The Angiosperm Phylogeny Group, (2009) An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III, *Botanical Journal of the Linnean Society*, 161 (2): 105–121s.
- Thuy, T.D., Phan, N. N., Wang, C.Y., Yu, H.G., Wang, S.Y., Huang, P. L., ... ve Lin, Y.C. (2017) Novel therapeutic effects of sesamin on diabetes-induced cardiac dysfunction, *Molecular Medicine Reports*, 15 (5): 2949-2956.
- Titz, A., (2004), Scope for Diversified and Sustainable Extraction, Policy, *Research ve Development and Commercialisation Strategies*, 22-26 July, Bangalore, India, 72-80.
- Travis, W. D. (2011) Pathology of lung cancer, *Clinics in chest medicine*, 32 (4): 669-692.
- Truan, J.S., Chen, J.M. ve Thompson, L.U. (2012) Comparative effects of sesame seed lignan and flaxseed lignan in reducing the growth of human breast tumors (MCF-7) at high levels of circulating estrogen in athymic mice, *Nutrition and cancer*, 64 (1): 65-71.
- Tsonev, T.D., Lazova, G.N., Stoinova, Z.G. ve Popova, L.P. (1998) A possible role for jasmonic acid in adaptation of barley seedlings to salinity stress, *Journal of Plant Growth Regulation*, 17: 153-159.
- Turgut, İ. ve Baydar, H. (1994) Susamda (*Sesamum indicum* L.) farklı ekim zamanlarının yaprak özellikleri üzerine etkisi, *Tarla Bitkileri Kongresi*, 25-29 Nisan, Bornova, İzmir, Ege Üniv. Zir. Fak.. Ofset Basımevi, Cilt 1: 271-273.
- Tuteja, N. (2007) Mechanisms of high salinity tolerance in plants, *Methods in enzymology*, 428: 419-438.
- Toshikazu, T., Minako, I., Hiroyuki, K., Nanako, K. ve Ikuo, N. (2002) Over-expression of glutathione S-transferase in transgenic rice enhances germination and growth at low temperature, *Mol Breed* 9: 93-101.
- Vaghardoost, R., Majd, S.G.M., Tebyanian, H., Babavalian, H., Malaei, L., Niazi, M. ve Javdani, A. (2018) The healing effect of sesame oil, camphor and honey on second degree burn wounds in rat, *World journal of plastic surgery*, 7 (1): 67.
- Wagner, U., Edwards, R., Dixon, D.P. ve Mauch, F. (2002) Probing the diversity of the *Arabidopsis* glutathione S-transferase gene family, *Plant Mol. Biol.*, 49: 515-532.
- Wang, T.T., ve Phang, J.M. (1995) Effects of estrogen on apoptotic pathways in human breast cancer cell line MCF-7, *Cancer research*, 55 (12): 2487-2489.

- Wasternack, C. ve Kombrink, E. (2010) Jasmonates: structural requirements for lipid-derived signals active in plant stress responses and development, *ACS Chemical Biology*, 5 (1): 63-77.
- Watanabe, M., Iizumi, Y., Sukeno, M., Iizuka-Ohashi, M., Sowa, Y. ve Sakai, T. (2017) The pleiotropic regulation of cyclin D1 by newly identified sesaminol-binding protein ANT2, *Oncogenesis*, 6 (4): e311.
- Wei, P., Zhao, F., Wang, Z., Wang, Q., Chai, X., Hou, G., ve Meng, Q. (2022) Sesame (*Sesamum indicum* L.): A comprehensive review of nutritional value, phytochemical composition, health benefits, development of food, and industrial applications, *Nutrients*, 14 (19): 4079.
- Weiss, E. A. (1971) Castor, sesame and safflower, TBS Ltd., London, 896s.
- Westram, A., Lloyd, J.R., Roessner, U., Riesmeier, J.W. ve Kossmann, J. (2002) Increases of 3-phosphoglyceric acid in potato plants through antisense reduction of cytoplasmic phosphoglycerate mutase impairs photosynthesis and growth, but does not increase starch contents, *Plant, Cell and Environment*, 25: 1133-1143.
- Wilkinson, H.N. ve Hardman, M.J. (2020) Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes, *Open biology*, 10 (9): 200-223.
- Willenborg, C.J., Wildeman, J.C., Miller, A.K., Rossnagel, B.G. ve Shirliff, S. J. (2005) Oat germination characteristics differ among genotypes, seed sizes, and osmotic potentials, *Crop Science*, 45 (5): 2023-2029.
- Williamson, K.S., Morris, J.B., Pye, Q.N., Kamat, C.D. ve Hensley, K. (2008) A survey of sesamin and composition of tocopherol variability from seeds of eleven diverse sesame (*Sesamum indicum* L.) genotypes using HPLC-PAD-ECD, *Phytochemical analysis*, 19 (4): 311-322.
- Wink, M. (2008) Plant secondary metabolism: diversity, function and its evolution, *Natural Product Communications*, 3 (8): 1205-1216.
- Winters, S., Martin, C., Murphy, D. ve Shokar, N.K. (2017) Breast cancer epidemiology, prevention, and screening, *Progress in molecular biology and translational science*, 151: 1-32.
- Wistuba, I.I. ve Gazdar, A.F. (2006) Lung cancer preneoplasia, *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 1: 331-348.

- Wu, C., Li, M., Meng, H., Liu, Y., Niu, W., Zhou, Y., ... ve Zhou, M. (2019) Analysis of status and countermeasures of cancer incidence and mortality in China, *Science China Life Sciences*, 62: 640-647.
- Wu, C., Wang, Q., Xie, B., Wang, Z., Cui, J. ve Hu, T. (2011) Effects of drought and salt stress on seed germination of three leguminous species, *African Journal of Biotechnology*, 10 (78): 17954-17961.
- Xu, F., Lagudah, E.S., Moose, S.P. ve Riechers, D.E. (2002) Tandemly duplicated Safener-induced glutathione S-transferase genes from *Triticum tauschii* contribute to genome -and organ specific expression in hexaploid wheat, *Plant Physiol*, 130: 362-373.
- Xu, Y., Xu, G. Y., Tang, C., Wei, B., Pei, X., Gui, J.C., ... ve Wang, L.M. (2015) Preparation and characterization of bone marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular matrix scaffolds, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 103 (3): 670-678.
- Yabroff, K.R., Wu, X.C., Negoita, S., Stevens, J., Coyle, L., Zhao, J., ... ve Ward, K.C. (2022) Association of the COVID-19 pandemic with patterns of statewide cancer services, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 114 (6): 907-909.
- Yang, L., Wen, K.S., Ruan, X., Zhao, Y.X., Wei, F. ve Wang, Q. (2018) Response of plant secondary metabolites to environmental factors, *Molecules*, 23 (4): 762.
- Yashaswini, P.S., Sadashivaiah, B., Ramaprasad, T.R. ve Singh, S.A. (2017) *In vivo* modulation of LPS induced leukotrienes generation and oxidative stress by sesame lignans, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 41: 151-157.
- Yentür, S. (1995) Bitki Anatomisi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, 554s.
- Yılmaz, A., Yılmaz, H., Arslan, Y., Çiftçi, V. ve Baloch, F. (2021) Ülkemizde alternatif yağ bitkilerinin durumu, *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (22): 93-100.
- Yokota, T., Matsuzaki, Y., Koyama, M., Hitomi, T., Kawanaka, M., Enoki-Konishi, M., ... ve Sakai, T. (2007) Sesamin, a lignan of sesame, down-regulates cyclin D1 protein expression in human tumor cells. *Cancer science*, 98 (9): 1447-1453.
- Yol, E. (2011) *Identification of genetic diversity and characterization of world sesame collection for agro-morphological and quality characters* (Doctoral dissertation, MSc Thesis, University of Akdeniz, Institute of Science and Technology, Field Crops, Antalya).

- Yu, T., Li, Y.S., Chen, X.F., Hu, J., Chang, X. ve diğeri (2003) Transgenic tobacco plants over expressing cotton glutathione S- transferase (GST) show enhanced resistance to methyl viologen, *J Plant Physiol.*, 160: 1305-1311.
- Zhao, Z. ve Assmann, S.M. (2011) The glycolytic enzyme, phosphoglycerate mutase, has critical roles in stomatal movement, vegetative growth, and pollen production in *Arabidopsis thaliana*, *Journal of Experimental Botany*, 62: 5179-5189.
- Zhang, H., Miao, H., Wang, L., Qu, L., Liu, H., Wang, Q. ve Yue, M. (2013) Genome sequencing of the important oilseed crop *Sesamum indicum* L. *Genome biology*, 14, 1-9.
- Zhang, Y., Li, D., Zhou, R., Wang, X., Dossa, K., Wang, L., ... ve You, J. (2019) Transcriptome and metabolome analyses of two contrasting sesame genotypes reveal the crucial biological pathways involved in rapid adaptive response to salt stress, *BMC plant biology*, 19: 1-14.
- Zhang, Y., Wei, M., Liu, A., Zhou, R., Li, D., Dossa, K., ... ve You, J. (2019) Comparative proteomic analysis of two sesame genotypes with contrasting salinity tolerance in response to salt stress, *Journal of proteomics*, 201: 73-83.
- Ziv, M. (1992) Morphogenic control of plants micropropagated in bioreactor cultures and its possible impact on acclimatization, 119-124, Hayashi, M., Kano, A., Goto, E. (editörler), *International Symposium on Transplant Production Systems*, 1. Baskı, Acta Horticulturae, Yokohama, Japonya, 319s.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Ad Soyad : S***** Y*****
Uyruk : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi: A***** 1*/0*/19**
Medeni Hali : Evli
Telefon : 0 5*****
E-posta : s*****k@p****.***.***

Eğitim

Alınan Derece	Aldığı Kurum/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Lise	Hüseyin Özbüğday Lisesi	2005
Lisans	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	2012
Yüksek Lisans	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	2018

Yabancı Dil(ler)

Dil (İngilizce)	Başlangıç	Orta	İleri
Yazma			X
Konuşma		X	
Anlama		X	
Okuma			X

BİLİMSEL FAALİYETLER:

SCI veya SCI Expanded, SSCI, AHCI tarafından taranan dergilerde yayımlanan tam makale:

1. N. A. GHAFOR, S. GALATALI, S. YENİOCAK, E. KAYA, N. SARAC & A. UGUR, Investigating anticancer potency of in vitro propagated endemic Thymus cilicicus Boiss. & Bal. extract on human lung, breast, and prostate cancer cell lines, BIOLOGIA, 2022, 0006-3088, 77, 11, 3229-3239.
2. E. KAYA, M. A. BALCI, O. AKGULLER, S. GALATALI, S. YENİOCAK, T. MERCAN, S. GULDAG, D. E. OZKAYA, B. OZTURK, O. CELİK & I.

AKTAY, Development of an optimum proliferation medium via the graph kernel statistical analysis method for genetically stable in vitro propagation of endemic *Thymus cilicicus* (Turkey), ACTA BOTANICA CROATICA, 2021, 0365-0588, 80, 2, 199-207.

3. M. YENİOCAK, O. GOKTAS, S. ALİYAZİCİOĞLU, M. COLAK, S. YENİOCAK, E. OZEN & M. UĞURLU, Determination of the Effect of Liquid Glass (SiO₂) on Color Stability of Wood Stained by Natural Dyes, DRVNA INDUSTRIJA, 2017, 0012-6772, 68, 4, 351- 357.

SCI veya SCI Expanded, SSCI, AHCI dışındaki uluslararası indexler tarafından taranan dergilerde yayımlanan tam makale:

1. S. KIVRAK, S. GALATALI, S. YENİOCAK, D. E. ÖZKAYA, T. MERCAN, S. GÜLDAĞ, O. ÇELİK, N. ABDUL GHAFOOR & E. KAYA, Investigation of modified WPM medium for the best meristem proliferation of *Corylus avellana* L., Advances in Horticultural Science, 2021, 1592-1573, 35, 3, 285-292.

ULAKBİM tarafından taranan ulusal hakemli dergilerde yayımlanmış makale:

1. O. GÖKTAŞ, M. YENİOCAK, M. UĞURLU, E. ÖZEN, M. ÇOLAK & S. YENİOCAK, Investigation Of Leaching Performance Of Wood Materials Colored With Walnut Husk, Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 2015, 1305-130X, 11, 3, 391- 400.

Ulusal hakemli dergilerde yayımlanmış tam makale:

1. S. YENİOCAK, M. YENİOCAK, M. H. ALMA, O. GÖKTAŞ, E. ÖZEN & M. ÇOLAK, Ceviz Kabuğundan Elde Edilen Boyar Madde İle Emprenye Edilen Ağaç Malzemenin Çürüklük Mantarlarına Karşı Performansları Ve Antimikrobiyel Etkilerinin İncelenmesi, Selçuk-Teknik dergisi, 2015, 1302-6178, Özel Sayı, 1, 421-438.
2. M. YENİOCAK, O. GÖKTAŞ, E. ÖZEN, M. ÇOLAK, M. UĞURLU & S. YENİOCAK, Kökboya İle Renklendirilen Ağaç Malzemenin Yıkanma Performanslarının İncelenmesi, Selçuk-Teknik dergi, 2015, 1302-6178, Özel Sayı, 1, 304-323.

Uluslararası kongre, sempozyum, panel, çalıştay gibi bilimsel toplantılarda sözlü olarak sunulan ve tam metin olarak yayımlanan bildiri:

1. Z. ŞAMAN, S. YENİOCAK, N. SARAÇ & E. KAYA, Investigation of the cytotoxic of *Sternbergia lutea* (L.) KER- Gwal. ex Sprengel, Full Text Conference Paper, 4th International Eurasian Conference on Science, Engineering and Technology, 14 Aralık 2022, 16 Aralık 2022.
2. E. KAYA, S. GALATALI, D. E. ÖZKAYA, O. ÇELİK, S. YENİOCAK, G. KAYA & Z. ŞAMAN, Investigation of the proline effect on in vitro regeneration of medicinal *Eucalyptus camaldulensis* against salt stress, 5th INTERNATIONAL AFRICAN CONFERENCE ON CURRENT STUDIES, 02 Şubat 2022, 05 Şubat 2022.
3. S. YENİOCAK & E. KAYA, BIOTECHNOLOGICAL APPROACHES FOR PATHOGEN ERADICATION FROM INFECTED PLANTS: MERISTEM CULTURE, THERMOTHERAPY, CHEMOTHERAPY AND CRYOTHERAPY, Cumhuriyet Zirvesi / 4. Uluslararası Uygulamalı Bilimler Kongresi, 22 Ocak 2021, 24 Ocak 2021.
4. O. GÖKTAŞ, M. YENİOCAK, S. YENİOCAK, E. ÖZEN, M. ÇOLAK & M. UĞURLU, Investigation Effect Of Liquid Glass On Leaching Performance Of Wood Materials Stained By Licorice (*glycyrrhiza Glabra* L.), Extracts, International Forest Products Congress, 26 Eylül 2018, 29 Eylül 2018, 577 - 584.
5. O. GÖKTAŞ, S. YENİOCAK, M. YENİOCAK, M. UĞURLU, M. ÇOLAK & E. ÖZEN, Investigation Effect Of Liquid Glass On Leaching Performance Of Wood Materials Stained By Pomegranate Skin (*punica Granatum* L.) Extracts, III. International Conference On Engineering And Natural Science, 03 Mayıs 2017, 07 Mayıs 2017, 283 - 288.
6. O. GÖKTAŞ, S. ALİYAZICIOĞLU, M. YENİOCAK, M. ÇOLAK, S. YENİOCAK & E. ÖZEN, Determination Effect Of Liquid Glass On Color Changing On Wood Materials Stained By Natural Dyes, Tam Metin Bildiri, II. International Furniture Congress, 13 Ekim 2016, 15 Ekim 2016, 582 - 587.
7. S. YENİOCAK, M. YENİOCAK, M. H. ALMA, O. GÖKTAŞ, E. ÖZEN & M. ÇOLAK, Ceviz Kabuğundan Elde Edilen Boyar Madde İle Emprenye Edilen Ağaç Malzemenin Çürüklük Mantarlarına Karşı Performansları ve Antimikrobiyel Etkilerinin İncelenmesi, Tam Metin Bildiri, 3. Ulusal Mobilya Konferansı, 10 Nisan 2015, 12 Nisan 2015, 421 - 438.

8. S. ALİYAZICIOĞLU, O. GÖKTAŞ, M. YENİOCAK, M. ÇOLAK, S. YENİOCAK & E. ÖZEN, Effect Of The Uv-accelerated Weathering On Color Stability Of Some Wood Species Treated With Natural Colorants And Liquid Glass Mixing, Tam Metin Bildiri, II. International Furniture Congress, 13 Ekim 2016, 15 Ekim 2016, 233 - 237.
9. O. GÖKTAŞ, M. YENİOCAK, M. UĞURLU, E. ÖZEN, M. ÇOLAK & S. YENİOCAK, Investigation Of Leaching Performance Of Wood Materials Colored With Walnut Husk, Tam Metin Bildiri, 1st International Turkic World Conference On Chemical Sciences And Technologies, 27 Ekim 2015, 01 Kasım 2015.
10. S. YENİOCAK, M. YENİOCAK, M. H. ALMA, O. GÖKTAŞ, E. ÖZEN & M. ÇOLAK, Ceviz Kabuğundan Elde Edilen Boyar Madde İle Emprenye Edilen Ağaç Malzemenin Çürüklük Mantarlarına Karşı Performansları ve Antimikrobiyel Etkilerinin İncelenmesi, 3. Ulusal Mobilya Konferansı, 10 Nisan 2015, 12 Nisan 2015, 421 - 438.
11. M. YENİOCAK, O. GÖKTAŞ, E. ÖZEN, M. ÇOLAK, M. UĞURLU & S. YENİOCAK, Kökboya İle Renklendirilen Ağaç Malzemenin Yıkanma Performanslarının İncelenmesi, 3. Ulusal Mobilya Kongresi, 10 Nisan 2015, 12 Nisan 2015, 304 - 323.

Uluslararası kongre, sempozyum, panel, çalıştay gibi bilimsel toplantılarda sözlü olarak sunulan ve özet metin olarak yayımlanan bildiri:

1. N. ABDUL GHAFOOR, S. GALATALI, S. YENİOCAK, Z. ŞAMAN, E. KAYA & N. SARAÇ, Cytotoxicity, Wound Healing & Anti-cancer Potency of in vitro Cultured Thymus cilicicus Boiss. & Bal. Ethanolic Extracts, Tam Metin Bildiri, International Conference on Experimental Sciences and Biotechnology, 08 Eylül 2021, 10 Eylül 2021.
2. S. Galatalı, S. Yeniocak, T. Mercan, E. Kaya, Cryopreservation strategies for aromatic-medicinal plant species. IV. International Eurasian Agriculture and Natural Sciences Congress, 2020.
3. S. Galatalı, S. Yeniocak, T. Mercan, E. Kaya, Long-Term Conservation of Sesamum orientale L. cv. "Gokova Sesame" Germplasm via Droplet Vitri cation Technique. IV. International Eurasian Agriculture and Natural Sciences Congress, 2020.

PROJELER

EĞİTİM ARAŞTIRMALARI, DANIŞMAN; 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı / Nar meyve iç zarlarından izole edilen özütün yaşlanma karşıtı genler üzerinde etkilerinin mRNA düzeyinde incelenmesi, Yürütülen Kuruluş: Tübitak.

SAN-TEZ, BURSIYER; İnsan ve Çevre Dostu Bitki Boyaları Sıvıcam Karışımlarının Ahşap Konut Sektöründe Kullanılması, Yürütülen Kuruluş: MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ.

KURUMSAL (BAP V.B.), ARAŞTIRMACI; Doğal Boya Sıvıcam Karışımı Uygulanan Ağaç Malzemenin Yanma Direnci Ve Yıkanma Performanslarının Belirlenmesi, Yürütülen Kuruluş: MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ.

1001 - ARAŞTIRMA, BURSIYER; Bitki Ekstraktları ve Sıvıcam Suda Çözünmüş SiO₂ Karışımı İle Ahşap Malzeme Üstyüzeyleri İçin Dayanıklı Doğal Boyaların Geliştirilmesi Ve Hızlı Yaşlandırma Yıkanma Tuzlu Su Sisi Sıcak Soğuk Şoku Yanma Ve Çürüklük Mantarlarına Karşı Dirençlerinin Araştırılması, Yürütülen Kuruluş: MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ.

BURS VE DESTEKLERİ:

TÜBİTAK 1001-Araştırma, Burslu: 2130185, Bitki Ekstraktları ve Sıvıcam (Suda Çözünmüş SiO₂) Karışımı İle Ahşap Malzeme Üstyüzeyleri İçin Dayanıklı Doğal Boyaların Geliştirilmesi Ve Hızlı Yaşlandırma, Yıkanma, Tuzlu Su Sisi, Sıcak-Soğuk Şoku, Yanma Ve Çürüklük Mantarlarına Karşı Dirençlerinin Araştırılması.

YÖK: Bitki Genetiği ve Tarımsal Biyoteknoloji Tematik Alan YÖK 100/2000 Doktora Burs Programı

TÜBİTAK BİDEB: Etkinlik Destekleri ve Eğitim Bursları Müdürlüğü, 2211-A Genel Yurt İçi Doktora Burs Programı

YETKİNLİKLER

Bilgisayar: Microsoft Office (Word, Excel, Power Point), AutoCad, SPSS.

Cihaz: UV-VIS Spektrofotometre, Faz Kontrast Mikroskobu, LightCycler Roche 96 (QPCR Cihazı), Jel Elektroforez.