

**Atıf İçin:** Ekin, B., Günay, S. ve Erden, Y. (2024). Dereotu (*Anethum graveolens*) İnsan Over Kanseri Hücre Hattında DNA Hasarına Neden Olmadan Hücre Ölümünü İndükler. *İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 14(2), 894-900.

**To Cite:** Ekin, B., Günay, S. & Erden, Y. (2024). Dill (*Anethum graveolens*) Induces Cell Death in Human Ovarian Cancer Cell Line without Causing DNA Damage. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 14(2), 894-900.

## Dereotu (*Anethum graveolens*) İnsan Yumurtalık Kanseri Hücre Hattı A2780 Üzerinde DNA Hasarına Neden Olmadan Hücre Ölümünü İndükler

Büşra EKİN<sup>1</sup>, Sevilay GÜNAY<sup>2</sup>, Yavuz ERDEN<sup>1\*</sup>

### **Öne Çıkanlar:**

- Dereotu
- Hücre ölümü
- Kanser

### **Anahtar Kelimeler:**

- Dereotu
- *Anethum graveolens*
- Yumurtalık kanseri
- Sitotoksosite
- Genotoksosite

### **ÖZET:**

Entobotanik çalışmalar dereotunun (*Anethum graveolens*) antibakteriyal ve antioksidan etki sergilediğini ve bazı kanser türleri üzerine baskılayıcı özellik gösterdiği bildirilmektedir. Bu çalışmada dereotunun, insan yumurtalık kanseri hücre serisine karşı sitotoksik ve genotoksik etkilerini belirlemeyi amaçladık. Dereotu özütünün farklı konsantrasyonları insan yumurtalık kanseri hücre hattı (A2780) üzerine uygulandıktan sonra, özütün hücre canlılığı üzerine etkileri 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) testi ile belirlendi. Sonrasında, sitotoksik etki gösteren dozların hücre DNA'sı üzerine genotoksik etkileri tek hücre jel elektroforezi (Comet) yöntemi ile ortaya konuldu. Dereotunun 600 µg/mL ve üzeri dozları hücre canlılığını kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde azalttı (p<0.05). Sitotoksik etki artan dozlarda daha belirgindi. Comet analizleri sonucunda A2780 hücrelerinde uygulamalar sonrası DNA hasarında anlamlı bir değişikliğin meydana gelmediği belirlendi. Elde edilen bu sonuçlar dereotunun DNA hasarına neden olmadan hücre canlılığını farklı mekanizmalar üzerinden azalttığını düşündürmektedir.

## Dill (*Anethum graveolens*) Induces Cell Death in a Human Ovarian Cancer Cell Line, A2780, without Causing DNA Damage

### **Highlights:**

- Dill
- Cell death
- Cancer

### **Keywords:**

- Dill
- *Anethum graveolens*
- Ovarian cancer
- Cytotoxicity
- Genotoxicity

### **ABSTRACT:**

Ethnobotanical studies have reported that dill (*Anethum graveolens*) exhibits antibacterial and antioxidant effects and shows suppressive properties on some cancer types. In this study, we aimed to determine the cytotoxic and genotoxic effects of dill against human ovarian cancer cell lines. After different concentrations of dill extract were applied on human ovarian cancer cell line (A2780), the effects of the extract on cell viability were determined by (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay. Subsequently, the genotoxic effects of cytotoxic doses on wild-type DNA were determined by single-cell gel electrophoresis (Comet). Dill doses of 600 µg/mL and above significantly decreased cell viability compared to the control group (p<0.05). The cytotoxic effect was more pronounced at increasing doses. As a result of Comet analysis, it was determined that no significant change in DNA damage occurred in A2780 cells after the treatments. These results suggest that dill reduces cell viability through different mechanisms without causing DNA damage.

<sup>1</sup>Büşra EKİN ([Orcid ID: 0009-0001-8888-1441](https://orcid.org/0009-0001-8888-1441)), Yavuz ERDEN ([Orcid ID: 0000-0002-2807-6096](https://orcid.org/0000-0002-2807-6096)), Bartın Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Bartın, Türkiye

<sup>2</sup>Sevilay GÜNAY ([Orcid ID: 0000-0002-0130-5629](https://orcid.org/0000-0002-0130-5629)), Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

\*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Yavuz ERDEN, e-mail: yerden@bartin.edu.tr

## GİRİŞ

Kanser genetik ve kimyasal faktörlerin etkisiyle meydana gelen kontrolsüz hücre bölünmesi ile kendini gösteren bir hastalıktır. Kanserli hücrelerde kontrolsüz çoğalmayı sağlayabilmek adına birçok farklı mekanizma gelişir. Örneğin bu hücreler kendi büyüme faktörlerini kendileri oluşturabilmekte veya büyüme ve bölünme sinyallerini oluşturan hücre içi habercileri aşırı ifade etmektedir. Bunların yanı sıra apoptoza, oksidatif stres ve DNA hasarına karşı direnç gibi hücre altı özellikleri de barındırmaktadır (Luo ve ark. 2009).

Yumurtalık kanseri, kadınlarda görülen ikinci en yaygın ve en ölümcül jinekolojik malignitedir (Cortez ve ark. 2018). 2018’de dünya üzerinde yumurtalık kanseri tanısı alan hasta sayısının tahmini 296.000 olduğu ve bu sayının toplam kanser vakalarının yaklaşık %3.4’ünü oluşturduğu bildirilmektedir (Wild ve ark. 2020). Her kadının yaşam boyu yumurtalık kanserine yakalanma riski %2 civarındadır ve ortalama tanı yaşı ise 63’tür (Wild ve ark. 2020; NIH 2022).

Kanser tedavisinde kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemler en sık başvurulan yöntemlerdir. Reseptör profili ve gen mutasyonları gibi farklılıklar hastalığın alt tiplerinin oluşmasında etkilidir. Doğru ve etkili tedavinin yapılması için kanser alt tipinin doğru belirlenmesi önemlidir. Çoğu kanser türünde hormon terapisi sıklıkla kullanılan bir tedavi aracıdır (Deli ve ark. 2020). Bunlara ek olarak kişinin beslenmesi ve yaşam tarzına yönelik iyileştirmeler bu hastalık grubunun tedavisinde başarı oranını yükseltici faktörlerdendir (Wilson 2017; Cavalheri ve Granger 2020). Yapılan çalışmalar özellikle bazı bitki türlerinin veya izolatlarının kanser hücrelerine karşı önemli düzeyde sitotoksik etkilerinin olduğunu göstermektedir (Wang ve ark. 2015; Erden 2020; Erden 2021).

Apiaceae familyasına ait olan *Anethum graveolens* (dereotu), aromatik ve tek yıllık bir bitkidir. Bu bitkinin kökeni Akdeniz ve Güneybatı Asya’dır (Jana ve Shekhawat 2010). Gıda amaçlı kullanılan bu türün insan sağlığı üzerine ne gibi bir etkisinin olduğunu anlayabilmek adına çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Araştırmalar dereotunun antibakteriyel (Delaquis ve ark. 2002), antioksidan (Satyanarayana ve ark. 2004), kolestrol düşürücü (Yazdanparast ve Alavi 2001) etkilerinin olduğunu göstermiştir. Ayrıca dereotunun anti-kanser etkilerini konu alan bazı çalışmalar da mevcuttur (Mohammed ve ark. 2018; Al-Oqail ve Farshori 2021). Al-Sheddi ark., dereotu bitkisinin esansiyel yağ asitlerinin insan karaciğer hücre hattı olan HepG2 ile muamele sonucunda hücre canlılığını azalttığını ve konsantrasyona bağlı bir şekilde hücre büyümesini inhibe ettiğini göstermiştir (Al-Sheddi ve ark. 2019).

Kanser alt tiplerinin birbirlerinden farklı cevaplar oluşturması kanserin tedavisinde standart bir yaklaşımı imkânsız kılmaktadır. Bu durum tedavi süreçlerinin çeşitlendirilmesinin önemini açığa çıkartmaktadır. Bu çalışmada ilk defa dereotunun insan yumurtalık kanseri hücre serisi A2780 üzerine sitotoksik ve genotoksik etkilerini rapor ediyoruz. Sonuçlarımız bu kanser hücreleri için dereotunun önemli düzeyde sitotoksik etki ortaya koyduğunu göstermektedir.

## MATERYAL VE METOT

### Bitki Ekstraktının Hazırlanması

Bitki örnekleri yıkanıp kurutulduktan sonra 1:10 (g/mL) oranında %80’lik etanol/PBS karışımında özütlendi. Özütün çözücüsü döner buharlaştırıcıda (Buchi R100, İsviçre) uçuruldu. Geriye kalan özüt tekrardan PBS ile toplandı (Final hacim 10 mL) ve sonrasında 0.22 µm filtre ile süzülerek steril edildi. Analizler süresince örnekler +4°C’de muhafaza edildi.

### Hücre Kültürü Çalışmaları

Çalışmada insan yumurtalık kanseri hücre serisi (A2780) kullanıldı. Hücreler (%10 FBS, 100 U/mL penisilin ve 0.1 mg/mL streptomisin ilave edilerek hazırlanan) RPMI-1640 medyum ile kültüre

edildi. Hücre flaskları deneysel süreç boyunca %5 CO<sub>2</sub> içeren ortamda 37°C sıcaklıkta (Thermo Forma II CO<sub>2</sub> İnkübatör, ABD) inkübe edildi. Flask tabanında yoğunlaşan hücreler, tripsin-EDTA solüsyonu kullanılarak toplandı ve tripan mavisi ile boyandıktan sonra sayıldı. Sitotoksikite testleri için 96 kuyucuklu plakalar kullanıldı ve her bir kuyucuğa yaklaşık 15.000 hücre ekimi gerçekleştirildi. 24 saatlik inkübasyondan sonra dereotunun ve standart kemoterapi ilacı 5-fluorourasilin (5-FU) farklı konsantrasyonları ile hücreler 24 saat süreyle muamele edildi. Sonrasında gruplardaki hücre canlılık düzeyi 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-difeniltetrazolium bromid (MTT) yöntemi ile belirlendi (Mosmann, 1983). Sonuçlar kontrol grubuna kıyasla hesaplanarak % canlılık değişimi olarak verildi. Deneysel 5 tekrar olarak gerçekleştirildi (n=5).

### Genotoksikite Analizi (Comet Assay)

Comet analizleri için hücreler 6 kuyucuklu plakalarda kültüre edildi. MTT analizleri sonrası dereotunun A2780 hücreleri için belirlenen IC<sub>50</sub> dozu ile 24 saat muamele edilen hücreler toplandı ve iki defa PBS ile yıkandı. Agaroz kaplı lamalar üzerine yaklaşık 10.000 hücre düşük erime ısıya sahip agaroz ile karıştırılarak preparatlar oluşturuldu. Preparatta agarın katılaşması için lamalar 10-15 dakika süreyle +4 °C'de ve karanlıkta bırakıldı. Sonrasında 1 saat lizis solüsyonunda bekletilen lamalar yatay jel elektroforez tankına alındı. Örnekler 25 Volt (maksimum 300 mA) güçte 25 dakika boyunca yürütüldü. Nötralizasyondan sonra lamalar üzerine etidyum bromür solüsyonu eklendi (Singh ve ark. 1988). Slaytların görüntüleri Zeiss Axio Scope.A1 floresans mikroskop altında alındı ve analizler Tritek Comet Score yazılımı kullanılarak yapıldı. Her lam 2 ekim bölgesi olacak şekilde hazırlandı ve toplamda 4 bölgeden rastgele en az 100 hücre sayılarak, grupların kuyruk yoğunluğu (tail intensity; TI), kuyruk uzunluğu (tail length; TL), kuyruk momenti (tail moment; TM) ve %DNA kuyruk oranı (%DNA tail) parametreleri belirlendi (Erden, 2020).

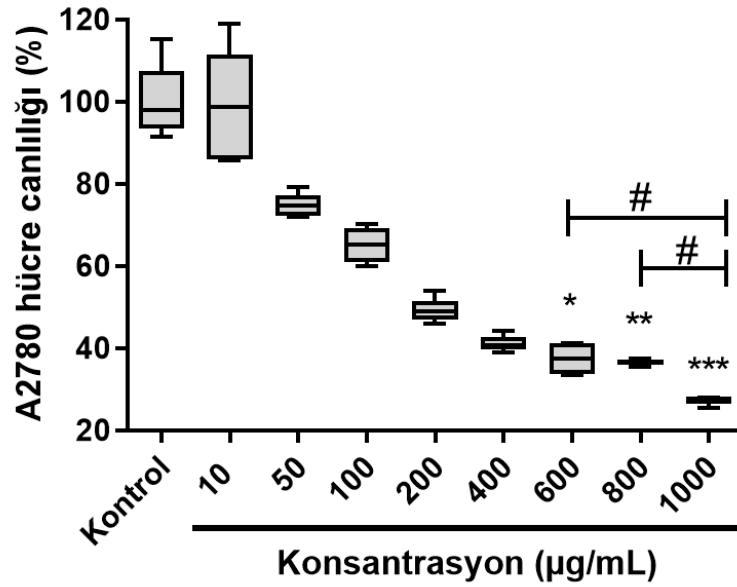
### İstatistiksel Analiz

Analizlerde Sigma Plot 12 paket programı kullanıldı. Nicel veriler ortalama±standart sapma, nitel veriler ise sayı (yüzde) ile özetlendi. İncelenen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmaları yapılmadan önce normal dağılıma uygunluk ve varyansların homojenlik kontrolü yapıldı. Verilerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle grup ortalaması arasındaki farklılıkta Kruskal Wallis H testi ve çoklu karşılaştırmalarda ise Dunn testi kullanıldı. İki değişken arasındaki farkın incelenmesinde ise bağımsız örneklerde Student's t testi kullanıldı. Uygulamalar sonrası özüt ve bileşiğin LogIC<sub>50</sub> değeri GraphPad Prism 8 programı ile hesaplandı. p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR VE TARTIŞMA

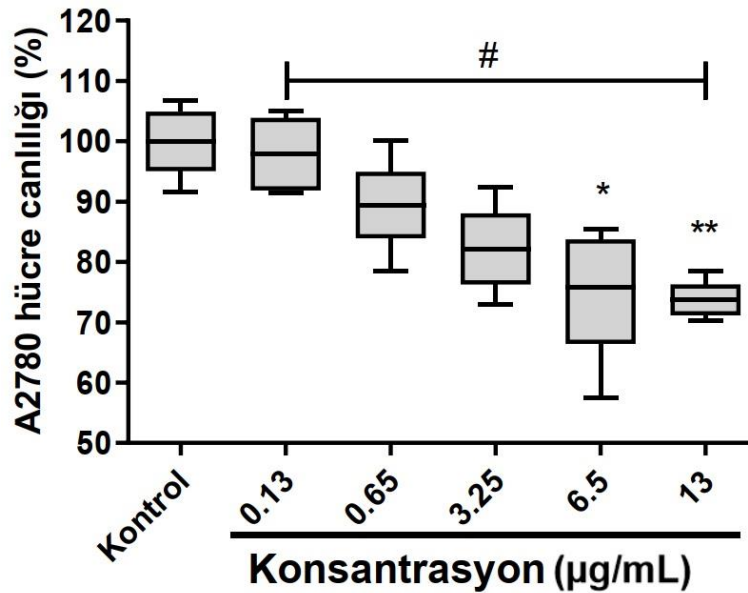
### Dereotu A2780 Hücre Canlılık Seviyesini Azalttı

Bu çalışmada dereotu özütünün insan yumurtalık kanseri hücre hattı üzerine sitotoksik etkilerini belirledik. Özütün farklı konsantrasyonları ile muamele edilen A2780 hücre serisinde canlılık değişimi Şekil 1'de gösterildi. Uygulamadan 24 saat sonra, dereotunun 600 µg/mL ve üzeri dozları hücre canlılığını kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde azalttı (p<0.05, p<0.01, p<0.001). Canlılığı anlamlı düzeyde azaltan bu dozlar arası ikili karşılaştırmalarda ise 1000 µg/mL'nin diğer iki doza kıyasla (600 ve 800 µg/mL) hücre canlılığında daha kuvvetli bir inhibisyona neden olduğu belirlendi (p<0.05). Buna ek olarak dereotunun A2780 hücreleri üzerine LogIC<sub>50</sub> değeri 2.41±0.04 µg/mL (yaklaşık 257 µg/mL) olarak hesaplandı. Çalışmada ayrıca bir kemoterapotik olan 5-FU'nun sitotoksik etkisi de belirlendi. 6.5 ve 13 µg/mL 5-FU uygulamasından 24 saat sonra hücre canlılığı kontrole kıyasla önemli düzeyde azaldı (p<0.05, p<0.01).



**Şekil 1.** Dereotu uygulamasından 24 saat sonra A2780 hücre serisinde canlılık değişimi (%). Değerler ortanca (en küçük – en büyük) olarak ifade edildi. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$  kontrole kıyasla; # $p < 0.05$  iki grup arası farklılığı ifade etmektedir.

13 µg/mL konsantrasyon görülen sitotoksik etki daha belirgindi (Şekil 2). A2780 hücreleri için 5-FU'nun LogIC<sub>50</sub> değeri 2.03±0.23 µg/mL (yaklaşık 107 µg/mL 5-FU) olarak belirlendi.



**Şekil 2.** 5-FU uygulamasından 24 saat sonra A2780 hücre serisinde canlılık değişimi (%). Değerler ortanca (en küçük – en büyük) olarak ifade edildi. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$  kontrole kıyasla; # $p < 0.05$  iki grup arası farklılığı ifade etmektedir.

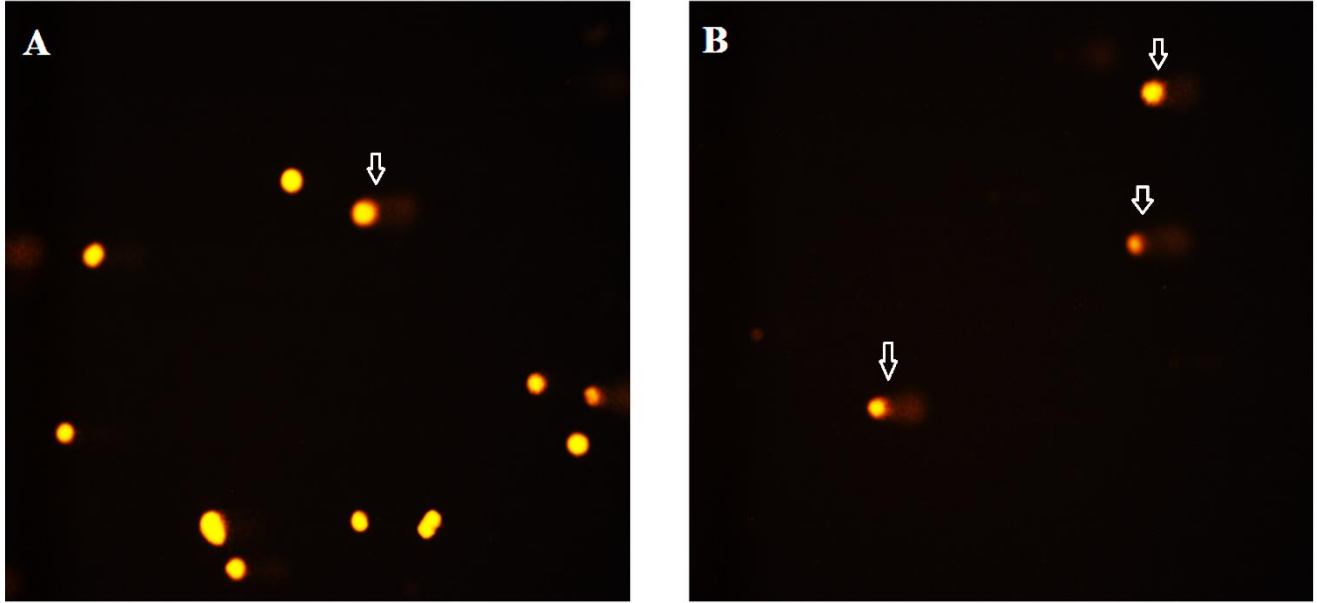
### Dereotu Tedavisi A2780 Hücrelerinde DNA Hasarına Neden Olmadı

Uygulamalar sonrası Comet analizi sonuçları Çizelge 1.'de özetlendi. Dereotu özütünün MTT analizleri sonrası belirlenen IC<sub>50</sub> değeri ile 24 saat muamele edilen A2780 hücrelerinde anlamlı düzeyde DNA hasarı görülmedi. Belirlenen TI, TM, TL ve %DNA tail parametreleri kontrol grubuyla benzer seviyedeydi. DNA hasarı mikroskop görüntüleri Şekil 3'de gösterildi.

Çizelge 1. Comet analiz sonuçları

	Kontrol	Dereotu
Tail Intensity (TI)	17565.00 (11248.50 ± 23711.00)	15269.00 (10995.00 ± 20979.00)
Tail moment (TM)	0.68 (0.24 ± 1.71)	0.51 (0.19 ± 1.32)
Tail length (TL)	6.00 (3.00 ± 10.00)	4.00 (2.00 ± 9.00)
%DNA Tail	12.73 (6.98 ± 18.59)	10.31 (8.16 ± 16.18)

Gruplar arası karşılaştırma Student's t testiyle yapıldı. Değerler ortanca (%25 -%75) olarak ifade edildi.



Şekil 3. A2780 hücre hattına dereotu uygulaması sonrası DNA hasarı görüntüsü. (A) kontrol grubu ve (B) uygulama grubu. (200X). Şekilde beyaz okla (↓) ile işaretli görseller DNA hasarlı hücreleri göstermektedir

Yapılan bazı çalışmalar da dereotunun farklı kanser hücre tipleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Al-Oqail ark., dereotu bitkisinden elde edilen özütün antikanser etkinliğini insan meme (MCF-7), akciğer (A-549) ve servikal (HeLa) karsinom hücre hatları üzerinde incelenmiştir. Araştırmacılar 10-1000 µg/mL derişimlerde bitki özütü uygulamalarının MCF-7, A-549 ve HeLa hücre hatlarına karşı doza bağlı bir antikanser/sitotoksik potansiyel gösterdiğini bildirmektedir. Araştırmacılar uygulanan 1000 µg/mL özütün MCF-7, A-549 ve HeLa hücrelerinde canlılık düzeylerin sırasıyla %10, %21 ve %29 olduğunu vurgulamaktadır. Çalışma sonuçları bu etkinin bitki özütü uygulaması sonrası artan apoptotik hücre ölümü nedeniyle açığa çıktığını göstermiştir (Al-Oqail ve Farshori 2021). Mohammed ark., dereotu tohumlarının etil asetat fraksiyonunun HepG2 hücre hattı üzerindeki antiproliferatif etkisini incelemişlerdir. Çalışma sonuçları, bu bileşiğin uygulanan 0.1-0.8 mg/mL dozlarının HepG2 hücre proliferasyonunu doza ve zamana bağlı olarak belirgin bir şekilde baskıladığını göstermiştir. Ayrıca uygulamaların DNA hasarına yol açan olayları tetiklediği ve programlanmış hücre ölümüne yol açan süreci başlattığı gösterilmiştir (Mohammed ve ark. 2018). Diğer bir çalışmada, dereotundan elde edilen uçucu yağ nanoemülsiyonlarının insan akciğer adenokarsinom hücreleri (A549) üzerine sitotoksikite ve apoptotik etkileri rapor edilmiştir. Çalışma sonucunda 12.5-100 µg/mL uçucu yağ nanoemülsiyonları uygulanan gruplarda güçlü sitotoksik etki açığa çıktığı ve bu etkinin artan kaspaz-3 ve kaspaz-8 aracılı apoptotik hücre ölümü nedeniyle gerçekleştiği bildirilmektedir (Tavakkol Afshari ve ark. 2022).

Yapılan çalışmalarda dereotundan elde edilen özütlerin farklı kanser hücre serilerinde sitotoksik etki gösterdiği ve kanser hücrelerinde apoptozu indüklediği belirtilmektedir.

Bu çalışmada dereotunun insan yumurtalık kanseri hücreleri A2780 üzerine sitotoksik ve genotoksik etkisini ilk defa rapor ediyoruz. Dereotu uygulaması A2780 hücrelerinde artan doza bağlı olarak güçlü sitotoksik etki sergiledi. Uygulama gruplarında canlılık değişimi 50 µg/mL dozdan itibaren başladı ve doza bağlı olarak daha belirgin hücre ölüm düzeyi belirlendi. Uygulanan 600 µg/mL ve üstü dozlarda bu değişim anlamlı gerçekleşti. 600 µg/mL özüt uygulaması yaklaşık %40 hücre sağkalımı ile sonuçlanırken, en yüksek doz uygulaması (1000 µg/mL) yaklaşık %30 hücre sağ kalımına neden oldu. Mevcut literatürler dikkate alındığında (Al-Oqail ve Farshori 2021; (Mohammed ve ark. 2018) benzer dozların çalışma sonuçlarımızda olduğu gibi önemli düzeyde hücre canlılığını engellediği belirlenmiştir. Çalışmamızda gözlemlenen bu sitotoksik etkinin DNA hasarına bağlı olup-olmadığını belirlemek için Comet analizleri yapıldı. Comet sonuçları özüt uygulamasının hücre DNA'sında kontrole kıyasla anlamlı bir hasara neden olmadığını gösterdi. Bu sonuçlar dereotunun A2780 hücreleri üzerine sitotoksik etkisinin DNA hasarı kaynaklı gerçekleşmediğini ortaya koymaktadır.

## SONUÇ

Medikal bitkilerin kullanım alanlarının belirlenmesi ve bu türlerden yeni gıda takviyeleri veya farmakolojik potansiyele sahip bileşiklerin tanımlanması önemli bir çalışma sahasıdır. Bu çalışmada dereotunun insan yumurtalık kanseri hücrelerinde DNA hasarına neden olmadan sitotoksik etki sergilediğini gösterdik. Sonraki çalışmalarda muhtemel sitotoksik etkinin moleküler temelini aydınlatmak için kaspaz bağımlı veya bağımsız ölüm süreçleri araştırılabilir. Böylelikle anlamlı değişim sergilemeyen DNA hasarının moleküler temeli aydınlatılabilir. Mevcut literatür ve sonuçlarımız dereotunun birçok farklı kanser tipinde antiproliferatif ve sitotoksik etkisini rapor etmektedir. Tedavi süreçlerinde dereotu kaynaklı gıda takviyesi kullanımı kemoterapiye katkı sunabilir. Bu durumun aydınlatılması için *in vivo* çalışmalara ihtiyaç vardır.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışma TÜBİTAK 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı kapsamında desteklenmiştir (Proje No: 1919B012004321).

## Çıkar Çatışması

Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

## Yazar Katkısı

Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan eder.

## KAYNAKLAR

- Al-Oqail, M. M. ve Farshori, N. N. (2021). Antioxidant and Anticancer Efficacies of *Anethum graveolens* against Human Breast Carcinoma Cells through Oxidative Stress and Caspase Dependency. *Biomed Res Int*, 2021: 5535570.
- Al-Sheddi, E. S., Al-Zaid, N. A., Al-Oqail, M. M., Al-Massarani, S. M., El-Gamal, A. A. ve Farshori, N. N. (2019). Evaluation of cytotoxicity, cell cycle arrest and apoptosis induced by *Anethum graveolens* L. essential oil in human hepatocellular carcinoma cell line. *Saudi Pharm J*, 27(7): 1053-1060.
- Cavalheri, V. ve Granger, C. L. (2020). Exercise training as part of lung cancer therapy. *Respirology*, 25 Suppl 2: 80-87.

- Cortez, A. J., Tudrej, P., Kujawa, K. A. ve Lisowska, K. M. (2018). Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*, 81(1): 17-38.
- Delaquis, P. J., Stanich, K., Girard, B. ve Mazza, G. (2002). Antimicrobial activity of individual and mixed fractions of dill, cilantro, coriander and eucalyptus essential oils. *Int J Food Microbiol*, 74(1-2): 101-109.
- Deli, T., Orosz, M. ve Jakab, A. (2020). Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature. *Pathol Oncol Res*, 26(1): 63-78.
- Erden, Y. (2020). Capsanthin Stimulates the Mitochondrial Apoptosis-Mediated Cell Death, following DNA Damage in MCF-7 Cells. *Nutrition and Cancer*: 1-9.
- Erden, Y. (2021). Sour black mulberry (*Morus nigra* L.) causes cell death by decreasing mutant p53 expression in HT-29 human colon cancer cells. *Food Bioscience*, 42: 101113.
- Goodarzi, M. T., Khodadadi, I., Tavilani, H. ve Abbasi Oshaghi, E. (2016). The Role of *Anethum graveolens* L. (Dill) in the Management of Diabetes. *J Trop Med*, 2016: 1098916.
- Jana, S. ve Shekhawat, G. S. (2010). *Anethum graveolens*: An Indian traditional medicinal herb and spice. *Pharmacogn Rev*, 4(8): 179-184.
- Luo, J., Solimini, N. L. ve Elledge, S. J. (2009). Principles of cancer therapy: oncogene and non-oncogene addiction. *Cell*, 136(5): 823-837.
- Mohammed, F. A., Elkady, A. I., Syed, F. Q., Mirza, M. B., Hakeem, K. R. ve Alkarim, S. (2018). *Anethum graveolens* (dill) - A medicinal herb induces apoptosis and cell cycle arrest in HepG2 cell line. *J Ethnopharmacol*, 219: 15-22.
- 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.
- NIH. "Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer". from <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>. Son erişim tarihi:28/12/2022)
- Patra, S., Pradhan, B., Nayak, R., Behera, C., Das, S., Patra, S. K., Efferth, T., Jena, M. ve Bhutia, S. K. (2021). Dietary polyphenols in chemoprevention and synergistic effect in cancer: Clinical evidences and molecular mechanisms of action. *Phytomedicine*, 90: 153554.
- Satyanarayana, S., Sushruta, K., Sarma, G. S., Srinivas, N. ve Subba Raju, G. V. (2004). Antioxidant activity of the aqueous extracts of spicy food additives--evaluation and comparison with ascorbic acid in in-vitro systems. *J Herb Pharmacother*, 4(2): 1-10.
- Singh, N. P., McCoy, M. T., Tice, R. R. ve Schneider, E. L. (1988). A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp Cell Res*, 175(1): 184-191.
- Tavakkol Afshari, H. S., Homayouni Tabrizi, M., Ardalan, T., Jalili Anoushirvani, N. ve Mahdizadeh, R. (2022). *Anethum Graveolens* Essential Oil Nanoemulsions (AGEO-NE) as an Exclusive Apoptotic Inducer in Human Lung Adenocarcinoma (A549) Cells. *Nutr Cancer*, 74(4): 1411-1419.
- Wang, Y., Yu, H., Zhang, J., Gao, J., Ge, X. ve Lou, G. (2015). Hesperidin inhibits HeLa cell proliferation through apoptosis mediated by endoplasmic reticulum stress pathways and cell cycle arrest. *BMC Cancer*, 15(1): 682.
- Wild, C., Weiderpass, E. ve Stewart, B. (2020). World cancer report: cancer research for cancer prevention. *Lyon: International Agency for Research on Cancer*.
- Wilson, D. J. (2017). Exercise for the Patient after Breast Cancer Surgery. *Semin Oncol Nurs*, 33(1): 98-105.
- Yazdanparast, R. ve Alavi, M. (2001). Antihyperlipidaemic and antihypercholesterolaemic effects of *Anethum graveolens* leaves after the removal of furocoumarins. *Cytobios*, 105(410): 185-191.
- Zhou, Y., Zheng, J., Li, Y., Xu, D. P., Li, S., Chen, Y. M. ve Li, H. B. (2016). Natural Polyphenols for Prevention and Treatment of Cancer. *Nutrients*, 8(8).