

Apiin'in Sitotoksik Etkisi

Cytotoxic Effects of Apiin



ANTALYA
İL MİLLÎ EĞİTİM MÜDÜRLÜĞÜ

Ayşegül Cansu KİLİT^{1*} Demir AYDEMİR²

¹Akdeniz Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

¹Akdeniz University, Faculty of Science, Department of Biology, Antalya, Turkey

²Antalya Bahçeşehir Koleji, Fen ve Teknoloji Lisesi, Antalya, Türkiye

²Antalya Bahcesehir College, Science and Technology High School, Antalya, Turkey

*acansukilit@gmail.com

aydemirdemir68@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3748-5120

ORCID: 0000-0002-4445-8035

MAKALE BİLGİSİ / ARTICLE INFORMATION

Geliş Tarihi / Date Received

14.06.2021

Kabul Tarihi / Date Accepted

30.12.2021

Yayın Tarihi / Date Published

Aralık / December 2021

Yayın Sezonu / Pub Date Season

Aralık - Haziran / December - June

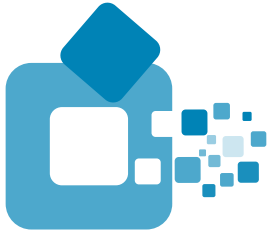
ATIF / CITE as

Kilit, A.C., Aydemir, A. (2021). "Apiin'in Sitotoksik Etkisi" / "Cytotoxic Effects of Apiin". bilar: Bilim Armonisi Dergisi, 4 (2): 64-70. doi: 10.37215/bilar.952454

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/bilar>

Copyright © Published by Antalya İl Millî Eğitim Müdürlüğü Since 2018, Antalya, 07100 Turkey. All rights reserved.





Apiin'in Sitotoksik Etkisi

Cytotoxic Effects of Apiin



ANTALYA
İL MİLLÎ EĞİTİM MÜDÜRLÜĞÜ

ÖZET

Kanser, çağımızın en çok ölümlü sonuçlanan hastalığıdır. Kanser tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlar, birikerek çoğalan mutasyonlardan dolayı kansere karşı tedavide yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle kanser tedavisinde yeni molekülleri keşfetmeye veya ilaç etkinliğini artırmaya yönelik yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yeni antikanser ilaçların tasarımı bakımından bitkisel türevli ajanların kanserle olan ilişkileri göze çarpmaktadır. Beslenmeyle günlük diyetimizde alınan flavonoidlerin, çeşitli vitaminler gibi diğer bileşenlerle birlikte, kanserin önlenmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Flavonoidler, doğada yaygın olarak bulunan, ısıya dayanıklı polifenolik bileşiklerdir. Apigenin, papatya, kereviz ve maydanoz ile temsil edilen çok sayıda meyve, sebze gibi insan diyetinin önemli bir bileşenidir ve birçok kanserde antimetastatik ve antitümöral etkilerinin olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Çalışmamızda Apigenin ailesine ait olan Apiin flavonoidi ilk kez MDAMB231, MCF-7, 293T, 22RV1, U87 gibi kanser hücre hatları üzerinde 200, 100, 50 ve 25 µg/mL dozlarda 24 saatlik inkübasyon süresinde denenmiş olup, sitotoksik etki gösterip göstermediği test edilmiştir. Apiin'in bahsi geçen kanser hücrelerinde seçici sitotoksikite gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu çalışmanın Apiin'in daha ayrıntılı ölüm mekanizmasının araştırılması ve kanser tedavilerine alternatif tedavi olabilmesi konusunda diğer çalışmalara ışık tutacağını umut etmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Kanser, fenolik bileşikler, apiin, sitotoksikite.

ABSTRACT

Cancer is the most deadly disease of our age. Existing drugs used for cancer treatment are insufficient in the treatment of cancer due to cumulative mutations. Therefore, there is a need for studies to discover new molecules or to increase drug efficacy in cancer treatment. In terms of the design of new anticancer drugs, the relationship of herbal-derived agents with cancer stands out. It is known that flavonoids taken in our daily diet, together with other components such as various vitamins, play an important role in the prevention of cancer. Flavonoids are thermostable polyphenolic compounds commonly found in nature. Apigenin is an important component of the human diet, such as many fruits and vegetables represented by chamomile, celery and parsley, and it has been shown in various studies to have antimetastatic and antitumoral effects in many cancers. In our study, Apiin flavonoid belonging to the Apigenin family was tested for the first time on cancer cell lines such as MDAMB231, MCF-7, 293T, 22RV1, U87 at doses of 200, 100, 50 and 25 µg/mL for 24 short-term periods and whether it showed cytotoxic effects. It was observed that Apiin showed selective cytotoxicity in the aforementioned cancer cells. We hope that this study will shed light on other studies on investigating the mechanism of death of Apiin in more detail and as an alternative treatment to cancer treatments.

Keywords: Cancer, phenolic compounds, apiin, cytotoxicity.

1. GİRİŞ

Kanser, çağımızın en çok ölümlü sonuçlanan hastalığı olup; hücre döngüsünün kontrolündeki işlevsel bozuklukların ve mutasyonların birikimi nedeniyle normalde ölüme gitmesi gereken hasarlı hücrelerin, hücre döngüsü boyunca ilerlemesi şeklinde tanımlanmaktadır (Saklani ve Kutty 2008). Kanser temelde hücrenin genetik materyali olan DNA'daki bilginin bozulmasıyla meydana gelen genetik bir hastalıktır ve kanserli hastalar incelendiğinde gen ekspresyonlarında anormal ifadelerin olduğu gözlenmektedir. Bunun yanında mutasyonlara bağlı olmayan, epigenetik değişimler de oldukça önemli birer etmen olarak karşımıza çıkmaktadır (Hanahan vd. 2017, Harrington 2016). Programlanmış hücre ölümleri olarak bilinen apoptoz, otofaji ve programlanmış nekroz hücre içi bir program dâhilinde hücredeki herhangi bir patolojik durumda, bir hücrenin ölüme yönlendirilmesi olarak kabul edilir. Bu üç programlanmış ölüm formu, hücrenin kaderine birlikte karar verirler (Ouyang vd. 2012).

Günümüzde kullanılan mevcut ilaçlar, birikerek çoğalan mutasyonlar nedeniyle kansere karşı tedavide yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle kanser tedavisinde yeni molekülleri keşfetmeye veya ilaç etkinliğini artırmaya yönelik yapılan daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Son yıllarda yapılan birçok araştırma sonucunda, kansere karşı yeni yaklaşımlar geliştirebilmek amacıyla birçok potansiyel kemoterapötik ajan piyasaya sürülmüş ve klinik uygulamalarda başarılı bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Ancak mevcut kemoterapik ajanların gerek yan etkileri gerekse çoklu ilaç dirençlerinin gelişmesi nedeniyle, bu ajanlara alternatif veya destek olarak kullanılabilecek yeni ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu alandaki tüm araştırmaların ortak hedefi, kanser hücresinde seçici sitotoksik ve/veya antiproliferatif etkiler sergileyebilen ve bu sayede normal hücrelerde toksik yanıtın oluşmasına neden olmayan terapötik ajanların varlığını ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle de hem etkili hem de güvenli olarak kabul edilebilecek yeni alternatif ajanların geliştirilmesi kanser tedavisi açısından oldukça önem taşımaktadır. Bu noktada da bitkisel kökenli ekstraktlar ya da bitkilerden izole edilmiş metabolitler karşımıza çıkmaktadır (Khazir vd. 2014).

Yeni antikanser ilaçların tasarımı açısından incelendiğinde bitkisel türevli ajanların kanserle olan ilişkileri göze çarpmakta ve bu ajanların her birinin kendi içinde birer potansiyel oluşturması araştırmaları bu yöne doğru çekmektedir. Bitkiler ve bitkilerden elde edilen doğal bileşikler birçok hastalığa karşı terapötik amaçla kullanılmaktadır. Yürütülen bir çok bilimsel çalışmada bitkilerin enfeksiyon, metabolik hastalıklar ve kanser gibi insan hayatını ve yaşam kalitesini etkileyen bir çok hastalığın tedavisinde yararlı olabildiği

ortaya konulmuştur. Bitkilerden elde edilen doğal bileşiklerin farmakolojik açıdan incelenmesi ile bahsi geçen etkiyi sağlayan mekanizmanın aydınlatılması ve bu etkilerden sorumlu bileşen veya bileşenlerinin tespit edilebilmesi bu alandaki çalışmalara yol gösterici nitelikte olacaktır. Flavanoidler birçok klinik denemelere girmeyi başarmış doğal bileşikler arasında yer alırlar. Literatür taramalarında flavanoidlerin antikanser etkilerini araştıran çalışmaların sayısına bakıldığında, flavanoidlerin potansiyel birer antikanser ajanlar olduğu ortaya çıkmaktadır (Khazir vd. 2014, Da Rocha vd. 2012, Mishra ve Tiwari 2011).

Flavonlar, bitkilerde çok sayıda türevi olan doğal ürünler sınıfındadır ve insan beslenmesinde yer alan ortak bileşenlerden biridir. Antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser, antimikrobial ve immünomodülatör aktivite dâhil olmak üzere çok çeşitli biyokimyasal ve farmakolojik etkilere sahip oldukları bildirilmektedir (Gryglewski vd. 1987, Middleton ve Kandaswami 1992, Cooks ve Samman 1996). Apiin maydanoz ve kereviz gibi kışa dayanıklı bitkilerde bulunan Apigenin'in bir diglikozidi olan flavon grubuna ait bir flavanoittir. Apiin ayrıca frenk maydanozu, portakal biberleri, sarı dolmalık biberler ve kimyon gibi birkaç farklı gıdada da tespit edilmiş ancak miktarı belirlenmemiştir. Apiin'in bulunduğu bitkilerde soğuk ortamlara dayanıklılık sağladığı düşünülmektedir (Shmuel 2004; Ghitu vd. 2019). Çalışmamızda Apiin'in çeşitli kanser hücre hatlarında zaman ve doz bağımlı sitotoksik etki gösterip göstermediği araştırılmıştır.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Hücreler ve Kültür Koşulları

MDAMB-231(ATCC® HTB-26TM, östrojen reseptör negatif insan meme kanseri hücre hattı), MCF-7 (ATCC® HTB-22TM, östrojen reseptör pozitif insan meme kanseri hücre hattı), PANC-1 (ATCC® CRL-1469™ insan pankreas kanseri epitel hücre hattı), 22RV-1 (ATCC® CRL-2505™ insan prostat kanseri epitel hücre hattı), U87 (ATCC® HTB-14™ , insan beyin kanser epitel hücre hattı), 293T (ATCC® CRL-1573™ İnsan böbrek epitel hücre hattı) hücre hatları Akdeniz Üniversitesi Biyoloji ABD, Kanser Moleküler Biyolojisi laboratuvarından temin edilmiş olup hücre kültüründe uygun koşullarda açılıp RPMI 1640 besi yerinde büyütülerek; deney için yeterli sayıya ulaşacak kadar pasajlarının alınması sağlanmıştır. Bütün hücreler %5 CO₂'li atmosferde 37°C'de inkübe edilmiştir. ATCC'nin tavsiye ettiği şekilde hücreler %0.25 tripsin, %0.03 EDTA karışımı ile kaldırılıp 1:2 ya da 1:3 oranında olacak şekilde pasajlanarak, kullanılmayan hücreler %95 besi yeri ve %5 DMSO içeren solüsyon içerisinde -80°C'lik dolaplarda stoklanmıştır (Kilit vd. 2020).

2.2. Hücrelere Apiin Flavanoidinin Uygulanması

TransMIT firmasından saf halde temin edilmiş olan Apiin flavonoidi (PlantMetaChem-C6201-A017) serumuz besi yeri içerisinde çözdürülerek 2 mg/mL'lik ana stoklar halinde RPMI besiyerinde stoklanmıştır. Hücreler stoktan açılarak küçük petri kaplarına ekilmiş ve petri kapları %80-90 oranında dolunca tripsinizasyon ile kaldırılıp 1×10^4 hücre/kuyucuk olacak şekilde 96 kuyucuklu steril plaklara ekilmiştir. 24 saatlik süre ardından besiyerleri uzaklaştırılıp, ilaçlar en yüksek doz 200 $\mu\text{g/mL}$ olacak şekilde seri dilüsyon ile yarı yarıya dozlar azaltılarak (200- 25 $\mu\text{g/mL}$) %1 serum içeren besiyerlerine eklenerek hazırlanmıştır. İnkübasyon süresi 24 saat olarak belirlenmiştir. Bu şekilde Apiin'in hücre hatları üzerinde zaman ve doz bağımlı sitotoksik etkisi saptanmaya çalışılmıştır. Hücrelerin canlılığı WST-1 hücre proliferasyon kiti kullanılarak belirlenmiştir.

2.3. WST-1 hücre proliferasyon testi

(CAYMAN Kat No:1000883) WST-1 hücre proliferasyon kiti kullanılarak Apiinin sitotoksik etkisi araştırılmıştır. WST-1 testi; canlı hücrelerdeki metabolik aktiviteyi, hücrelerin mitokondrial dehidrogenaz enzimi aracılığı ile WST-1'i parçalayarak çözülebilir formazan tuzları oluşturmasını prensibine dayanarak yapılmaktadır.

Test uygulamasında; hücreler stoktan açılarak küçük petri kaplarına ekilmiş ve petri kapları %80-90 oranında dolunca tripsinizasyon ile kaldırılıp 1×10^4 hücre/kuyucuk olacak şekilde 96 kuyucuklu steril plaklara ekilmiştir. 24 saatlik süre ardından besiyerleri uzaklaştırılmış ve en yüksek doz olan 200 $\mu\text{g/mL}$ olacak şekilde (200- 25 $\mu\text{g/mL}$) tüm dozlar %1'lik FBS (Fetal Bovin Serum) içeren besi yerinde hazırlanarak kuyucuklara eklenmiştir. 24 saatlik inkübasyon süresinin ardından besi yerleri çekilip 10 μL serumuz besi yeri üzerine 90 μL WST-1 solüsyonu eklenerek ortalama 4 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda plakların absorbans değerleri spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda ölçülerek kaydedilmiştir.

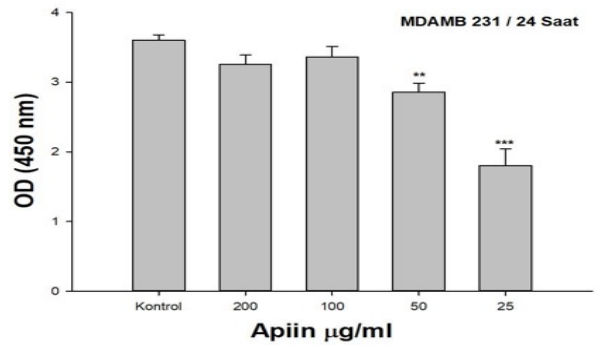
2.4. İstatistiksel Analiz

Sitotoksikite testlerinden elde edilen deney sonuçlarındaki kontrol ve diğer gruplar arasındaki farklılık Graph-Pad InStat istatistik programında, Tek Yönlü Anova Testi ve ardından Dunnet Çoklu Karşılaştırma Testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Tüm veriler ortalama \pm SEM değerleri halinde, Sigma Plot 10.0 programı kullanılarak grafik haline getirilmiştir.

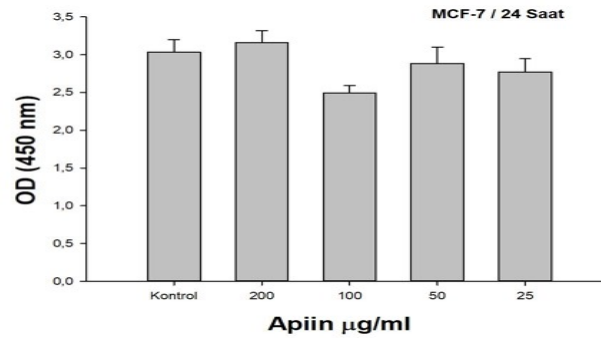
3. BULGULAR

3.1. Apiin'in MDAMB 231, MCF-7, PANC-1, 22RV1, U87 ve 293T Hücre Hatları Üzerine Sitotoksik Etkisinin WST-1 Testi ile Gösterilmesi

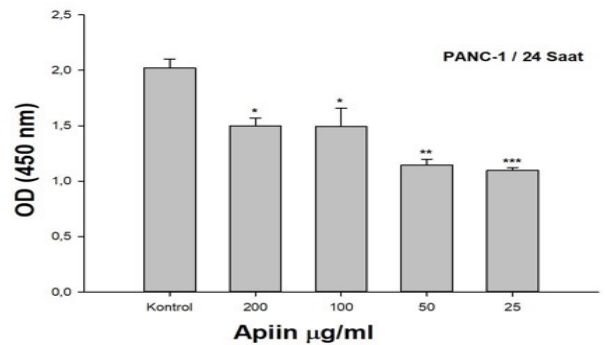
Apiin flavonoidi MDAMB 231, MCF-7, PANC-1, 22RV1, U87 ve 293T hücre hatları üzerinde sitotoksik etkisinin olup olmadığı 24 saatlik inkübasyon sürelerinde; 200, 100, 50, 25 $\mu\text{g/mL}$ dozlarda denenmiştir. Her deney kendi içinde dört kez tekrarlanmıştır. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda MDAMB 231 (Şekil 1), MCF-7 (Şekil 2), PANC-1 (Şekil 3), 22RV1 (Şekil 4), U87 (Şekil 5) ve 293 T (Şekil 6) hücre hatlarına 200-25 $\mu\text{g/mL}$ aralığındaki Apiin uygulamasının hücre canlılığı üzerine etkisi grafikler halinde sunulmuştur.



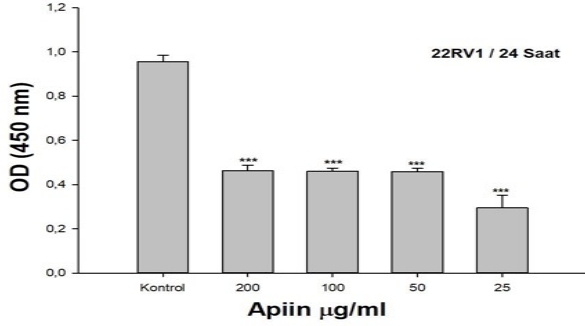
Şekil 1. Apiin'in 200-25 $\mu\text{g/mL}$ arasında denenilen dozlarının 24 saatlik inkübasyon süresinde MDAMB 231 hücre hattında hücre canlılığına etkisi (***, $p < 0.001$; **, $p < 0.01$) (OD, Optical Density)



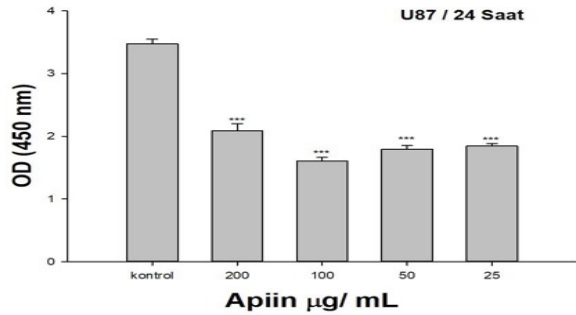
Şekil 2. Apiin'in 200-25 $\mu\text{g/mL}$ arasında denenilen dozlarının 24 saatlik inkübasyon süresinde MCF-7 hücre hattında hücre canlılığına etkisi (OD, Optical Density)



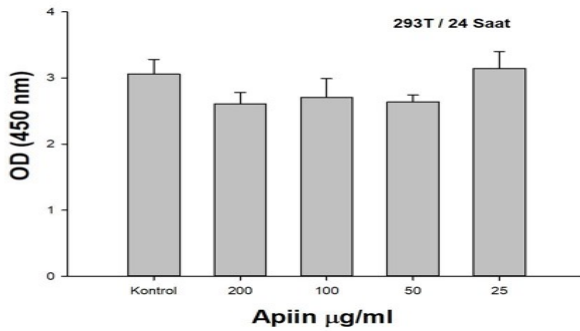
Şekil 3. Apiin'in 200-25 $\mu\text{g/mL}$ arasında denenilen dozlarının 24 saatlik inkübasyon süresinde PANC-1 hücre hattında hücre canlılığına etkisi (***, $p < 0.001$; **, $p < 0.01$; *, $p < 0.05$) (OD, Optical Density)



Şekil 4. Apiin'in 200-25 µg/mL arasında denenen dozlarının 24 saatlik inkübasyon süresinde 22RV1 hücre hattında hücre canlılığına etkisi (***, p<0.001), (OD, Optical Density)



Şekil 5. Apiin'in 200-25 µg/mL arasında denenen dozlarının 24 saatlik inkübasyon süresinde U87 hücre hattında hücre canlılığına etkisi (***, p<0.001), (OD, Optical Density)



Şekil 6. Apiin'in 200-25 µg/mL arasında denenen dozlarının 24 saatlik inkübasyon süresinde 293T hücre hattında hücre canlılığına etkisi (OD, Optical Density)

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

Son yarım yüzyıldan beri büyük çabalarla kansere karşı yeni terapötik yaklaşımlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu anlamda birçok potansiyel kemoterapötik ajan piyasaya sürülmüş ve klinik uygulamalarda başarılı bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Ancak tüm bu çabalara rağmen kanser, hala neredeyse tüm dünyada görülen ölümlerin en önemli sebeplerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde farmasötik şirketler ve bağımsız araştırma organizasyonlarının öncelikli araştırma alanlarının, kanseri tedavi etmek için yeni terapötik ajanlar geliştirmek olduğu gözlenmektedir. Bu alanda yapılan tüm araştırmaların ortak hedefi kanser hücresinde -

seçici sitotoksik ve/veya antiproliferatif etkiler sergileyebilen ve bu yolla normal hücrelerde toksik yanıtın oluşmasına neden olmayan yeni terapötik ajanlar geliştirmektir. Bu yüzden, hem etkili hem de güvenli yeni ajanların geliştirilmesi kanser tedavisi açısından son derece önemlidir. Bu noktada da bitkisel kökenli ekstraktlar ya da bitkilerden izole edilmiş metabolitler karşımıza çıkmaktadır (Khazir vd. 2014). Bu metabolitleri değerlendirdiğimizde de beslenmeyle yaşantımızda sürekli bizlerle olan flavonoidler ilk akla gelmektedir.

Kanser ile beslenme arasındaki ilişki, günümüzde ulusal ve uluslararası düzeyde yapılan epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmektedir. Meyve ve sebzelerden zengin bir diyetin yaygın kanser türlerinin riskinde bir azalmaya yol açabileceği ve kanserin önlenmesinde faydalı olabileceğine dair; özellikle belirli fitokimyasal sınıfların hem temel hem de klinik çalışmalarla faydalarının olduğunu gösteren örnekler bulunmaktadır (González-Gallego vd 2010). Yapılan birçok çalışmada bitkilerin, bulaşıcı (bakteriyel, fungal, parazitik, viral), immünolojik, kardiyovasküler, nörolojik, inflamatuvar hastalıklar ile kansere karşı tedavi amaçlı kullanıldığı gösterilmiştir (Mishra ve Tiwari 2011).

Flavonoidler, doğada yaygın olarak bulunan, ısıya dayanıklı polifenolik bileşiklerdir. Genellikle altı üyeli heterosiklik bir piran halkasına üç karbonlu bir "köprü" yoluyla bağlanan ve her biri en az bir hidroksil grubu taşıyan iki aromatik halkadan oluşur (Petti ve Scully 2009). Flavonoidler oldukça değerli biyolojik bileşenlerdir ve günlük diyetlerde önemli miktarlarda tüketilirler. İnsanların bir günde yaklaşık 100 mg flavonoidi besin yoluyla aldıkları tahmin edilmektedir (Karakaya ve El 2009, Hollman ve Katan 1999). Flavonoidlerin antiallerjik, antiinflamatuvar, antioksidan, antimitojenik ve antikarsinojenik gibi çok çeşitli biyolojik etkilerinin olduğu birçok çalışmayla desteklenmektedir (Galati vd. 2000, Middleton vd. 2000, Yang vd. 2001). Flavonoidler; hücre döngüsünü baskılamaları, apoptozisi indüklemeleri, mitotik iğ oluşumunu engellemeleri ve anjiyogenezi inhibe etmeleri nedeni ile son yıllarda yapılan anti-kanser araştırmalarda dikkat çeken doğal ajanlar olmayı başarmıştır. Farklı yapısal özellikleri her birinin potansiyel anti-kanser ajan olabileceğini işaret etmektedir (Beutler vd. 1998, Kuntz vd. 1999, Mojzisa vd. 2008, Ravishankar vd. 2013).

Beslenmeyle alınan flavonoidlerin, çeşitli vitaminler gibi diğer bileşenlerle birlikte, kanserin önlenmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Flavonoidlerin reaktif oksijen türüleri, hücre proliferasyonu, apoptoz ve anjiyogenezi ile ilişkili hücre sinyal yolları üzerinde etkileri onları moleküler düzeydeki çalışmalarda oldukça ilgi çekici kılmaktadır.

Flavonoidlerin kanser hücrelerinde sergilediği etkilerin mekanizmaları araştırılmaya devam edilmektedir. Diyet ile alınan flavonoidlerin kanser önleyici yaklaşım olduğunu işaret eden çalışmalar umut vaat etmektedir (Khazir vd. 2014, Hollman ve Katan 1999, Yang vd. 2001, Kazuo ve Yukio 2020, Yao vd. 2004).

Apigenin, papatya, kereviz ve maydanoz ile temsil edilen çok sayıda meyve, sebze gibi insan diyetinin önemli bir bileşenidir. Apigeninin meme, prostat, deri, akciğer ve yumurtalık kanserleri dahil birçok kanserde antimetastatik ve antitümöral etkilerinin olduğu çeşitli çalışmalarla rapor edilmiştir. (Lindenmeyer vd. 200, Mirzoeva vd. 2008, Hwang vd. 2011, Li vd. 2019). Ghitu vd (2019)'nin yapmış olduğu çalışmada, Apigeninin antiproliferatif, proapoptotik, antianjiyogenik ve immünomodülatör fito-bileşik olarak kapsamlı bir değerlendirmesi yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda belirlenen deneysel koşullarda, Apigenin A375 insan melanom hücre hattına karşı antiproliferatif aktivite, hücre döngüsünde bir G2/M tutuklaması ve laktat dehidrojenaz salınımının ortaya çıkardığı sitotoksik olarak gösterilmiştir (Ghitu vd. 2019). Li vd. (2020)'nindüzenlediği bir diğer çalışmada; Apigeninin sitotoksik etkisi, akciğer kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve genellikle tedavi esnasında hücrelerin direnç ile karşılaşılan Cisplatin ile muamele edilmiş, yüksek derecede tümörjenik olan A549, H1299 ve A549R hücrelerinde ölçülmüştür.

Bu çalışma ile Apigeninin kanser kök hücrelerini ortadan kaldıracabileceği ve p53 yoluyla Cisplatin'in NSCLC' (küçük hücreli dışı akciğer kanseri) deki antitümör etkilerini artırabileceği gösterilmiştir (Li vd. 2020).

Yapmış olduğumuz bu çalışmada Apigenin ailesine ait olan Apiin flavonoidi ilk kez 200, 100, 50 ve 25 µg/mL dozlarında, 24 saatlik inkübasyon süresinde, beş farklı kanser hücre hattı üzerinde denenmiş olup, sitotoksik etki gösterip göstermediği test edilmiştir. Meme kanseri hücre hatları olan MCF-7 (östrojen reseptör pozitif insan meme kanseri hücre hattı) üzerinde istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir sitotoksik etki gözlenmezken; MDAMB-231(östrojen reseptör negatif insan meme kanseri hücre hattı) üzerinde sitotoksik olarak etkili olduğu gözlenmiştir. PANC-1 (insan pankreas kanseri epitel hücre hattı), 22RV-1 (insan prostat kanseri epitel hücre hattı), U87 (insan beyin kanser epitel hücre hattı) gibi kanser hücre hatlarında özellikle düşük dozlarda sitotoksik olarak etkiliyken, kontrol grubu amacıyla kullanılan 293T (İnsan böbrek epitel hücre hattı) üzerinde sitotoksik olarak etki göstermemiştir. Bu da Apiin'in seçici sitotoksikite göstermesi açısından oldukça önemli ve umut vaat edicidir. Bu çalışmadan yola çıkılarak Apiin'in bahsi geçen hücrelerde daha ayrıntılı ölüm mekanizmasının araştırılması ve kanser tedavilerine alternatif tedavi olabilmesi konusunda ışık tutacağını umut etmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Beutler, J.A., Hamel, E., Vlietinck, A.J., Haemers, A., Rajan, P., Roitman, J. (1998). "Structure-activity requirements for flavone cytotoxicity and binding to tubulin". *J Med Chem*, 41: 2333-8.
- Cook, N.C., Samman, S. (1996). "Flavonoids-Chemistry, metabolism, cardioprotective effects and dietary sources". *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 7(2): 66-76.
- Da Rocha, A.B., Lopez, R.M., Schwartzmann, G. (2001). "Natural products in anticancer therapy". *Curr Opin in Pharmacol*, 1:364-69.
- Galati, G., Teng, S., Moridani, M.Y., Chan, T.S., O'Brien, P.J. (2000). "Cancer chemoprevention and apoptosis mechanisms induced by dietary polyphenolics". *Drug Metabol Drug Interact* 17: 311-49.
- Ghitu, A., Schwiebs, A., Radeke, H.H., Avram, S., I, Zupko I., Bor, A., Pavel I.Z., Dehelean, C.A., Oprean, C., Bojin, F., Farcas, C., Soica, C., Duicu, O. and Danciu, C. (2019). "A Comprehensive Assessment of Apigenin as an Antiproliferative, Proapoptotic, Antiangiogenic and Immunomodulatory Phytochemical". *Nutrients*, 11: 858.
- González-Gallego, J., García-Mediavilla, V.M., Sánchez-Campos, S., Tuñón, J.M. (2010). "Fruit polyphenols, immunity and inflammation". *Brit J Nut*, 104:15-27.
- Gryglewski, R.J., Korbut R., Robak J., Swies J. (1987). "On the mechanism of antithrombotic action of flavonoids". *Biochemical Pharmacology*, 36(3): 317-322
- Hanahan, D., Weinberg, R.A., Hanahan, P.D. (2017) "Biological hallmarks of cancer". *Holland Frei Cancer Med*, 646-74.
- Harrington, K.J. (2016). "The biology of cancer". *Cancer Biol Imag*, 44(1): 1-5.
- Hollman, P.C., Katan, M.B. (1999). "Dietary flavonoids: Intake, health effects and bioavailability". *Food Chem Toxicol*, 37: 937-942.
- Hwang, Y.P., Oh, K.N., Yun, H.J., Jeong, H.G. (2011). "The flavonoids apigenin and luteolin suppress ultraviolet A-induced matrix metalloproteinase-1 expression via MAPKs and AP-1-dependent signaling in HaCaT cells". *J Dermatol Sci.*, 61(1): 23-31.
- Karakaya, S., El, S.N. (1997). "Flavonoidler Ve Sağlık Beslenme ve Diyet". *J Nutr and Diet*, 26(2): 54-60.
- Kazuo, Y., Yukio, Y. (2020). "Inhibition of Endothelial Dysfunction by Dietary Flavonoids and Preventive Effects Against Cardiovascular Disease". *J Cardiovasc Pharm*, 75: 1-9.

- Khazir, J., Mir, B.A., Pilcher, L., Riley, D.L. (2014). "Role of plants in anticancer drug discovery". *Phytochem Lett*, 7: 173-81.
- Kilit, A.C., Aydemir, E., Fiskin, K. (2020). "Combination of endostatin and vinorelbine enhances control of breast cancer cells while endostatin ameliorates the toxicity of vinorelbine in normal cells". *Genetic Molecular Reserch*, 19(1): 18497
- Kuntz, S., Wenzel, U., Daniel, H. (1999). "Comparative analysis of the effects of flavonoids on proliferation, cytotoxicity, and apoptosis in human colon cancer cell lines". *Eur J Nutr*, 38: 133-42.
- Li Y, Yang B, Bai J-Y, Xia S, Mao M, Li X, Li N, Chen L. (2019). "The roles of synovial hyperplasia, angiogenesis and osteoclastogenesis in the protective effect of apigenin on collagen-induced arthritis". *Int Immunopharmacol*, 73:362-9.
- Li, Y., Chen, X., He, W., Xia, S., Jiang, X., Li, X., Bai, J., Li, N., Chen, L. Yang, B. (2020). "Apigenin Enhanced Antitumor Effect of Cisplatin in Lung Cancer via Inhibition of Cancer Stem Cells". *Nutrition and Cancer*, <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1802494>
- Lindenmeyer, F., Li, H., Menashi, S., Soria, C., Lu, H. (2001). "Apigenin acts on the tumor cell invasion process and regulates protease production." *Nutr Cancer*. 39(1): 139-47.
- Middleton, E., Kandaswami, C., Theoharides, T.C. (2000). "The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer". *Pharmacol Rev*, 52,673-751.
- Mirzoeva, S., Kim, N.D., Chiu, K., Franzen, C.A., Bergan, R.C., Pelling J.C. (2008) "Inhibition of HIF-1 alpha and VEGF expression by the chemopreventive bioflavonoid apigenin is accompanied by Akt inhibition in human prostate carcinoma PC3-M cells". *Mol Carcinog*. 47(9): 686-700.
- Mishra, B.B., Tiwari, V.K. (2011). "Natural products: An evolving role in future drug discovery". *Eur J Med Chem*, 46: 4769-4807.
- Mojzisa, J., Varinskaa, L., Mojziso, G., Kostovac, I., Mirossaya, L. (2008) "Anti-angiogenic effects of flavonoids and chalcones". *Pharmacol Res*, 57: 259-65.
- Ouyang, L., Shi, Z., Zhao, S., Wang, F.T., Zhou, T.T., Liu, B., Bao, J.K. (2012). "Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis". *Cell Prolif*, 45(6): 487-498.
- Petti, S., Scully, C. (2009). "Polyphenols, oral health and disease: A review". *J Dent*, 37(6): 413-423.
- Ravishankar, D., Rajora, A.K., Greco, F., Osborn, H.M.I. (2013). "Flavonoids as prospective compounds for anti-cancer therapy". *J Biochem & Cell Bio*, 45: 2821-31.
- Saklani, A., Kutty, S.K. (2008). "Plant-derived compounds in clinical trials". *Drug Discov Today Biosilico*, 13 (3/4): 161-71.
- Shmuel, Y. (2004). "Dictionary of food compounds with CD-ROM: Additives, flavors, and ingredients". Boca Raton: Chapman & Hall/CRC.
- Yang, C.S., Landau, J.M., Huang, M.T. (2001). "Newmark HL. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds". *Annu Rev Nutr*, 21: 381-406.
- Yao, L.H, Jiang, Y.M., Shi, J., Tomás-Barberán, F.A., Datta, H., Singanusong, R. (2004). "Flavonoids in food and their health benefits". *Plant Food Hum Nutr*, 59: 113-22.