





DERLEME/REVIEW

## Apigenin'in Potansiyel Farmakolojik Etkileri Üzerine Bir Derleme

A Review on the Potential Pharmacological Effects of Apigenin

Solmaz Susam<sup>1</sup> , Gürkan Çıkım<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Adiyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adiyaman, Türkiye

### ABSTRACT

Apigenin is one of the flavonoids found in abundance in various natural sources, including fruits and vegetables, with important functions in the prevention and treatment of various health problems. It is known that apigenin, which has a very high pharmacological activity, has mainly antioxidant, anti-inflammatory and anti-neoplastic effects, and exhibits these effects by up- or down-regulating proteins in specific pathways. This study focused on the effects of apigenin on inflammation, oxidant-antioxidant balance, cancer, apoptosis and cell cycle, and these properties were supported by in vivo and in vitro studies. As a result of the researches, it was concluded that apigenin exhibits anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-carcinogenic properties. Moreover, it has been observed that apigenin leads damaged, worn or cancerous cells to apoptosis, inhibits the proliferation of such cells by stopping the cell cycle at various checkpoints, and thus exhibits an antiproliferative effect.

**Keywords:** Apigenin, inflammation, anti-oxidant, cancer prevention, apoptosis.

### ÖZET

Apigenin, meyve ve sebzeler de dahil olmak üzere çeşitli doğal kaynaklarda bolca bulunan, çeşitli sağlık sorunlarının önlenmesinde ve tedavisinde önemli fonksiyonları bulunan flavonoidlerden biridir. Farmakolojik aktivitesi çok yüksek olan apigeninin başlıca anti-oksidan, anti-inflamatuvar ve anti-neoplastik etki gösterdiği, bu etkilerini de spesifik yollardaki proteinleri up ya da down regüle ederek sergilediği bilinmektedir. Bu çalışmada apigeninin özellikle inflamasyon, oksidan-antioksidan denge, kanser, apoptozis ve hücre döngüsü üzerine etkilerine odaklanılmış ve bu özellikleri *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarla desteklenmiştir. Yapılan araştırmalar neticesinde apigeninin anti-inflamatuvar, anti-oksidan ve anti-kanserojen özellikler sergilediği neticesine varılmıştır. Bununla birlikte apigeninin hasar görmüş, yıpranmış ya da kanseröz hale dönüşmüş hücreleri apoptozise yönlendirdiği, hücre döngüsünü çeşitli kontrol noktalarında durdurarak bu tür hücrelerin çoğalmasını engellediği ve bu şekilde antiproliferatif etki sergilediği gözlenmiştir.

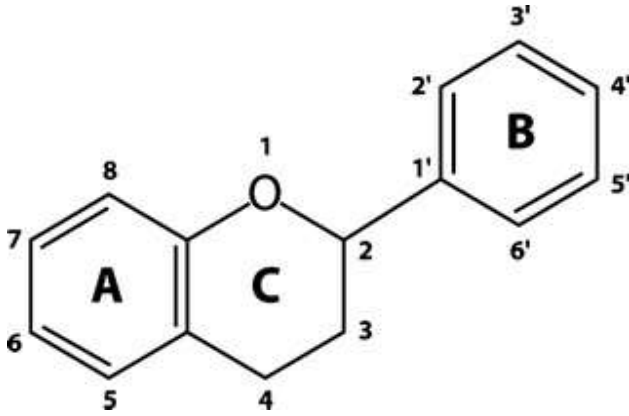
**Anahtar kelimeler:** Apigenin, inflamasyon, antioksidan, kanser önleme, apoptozis.

### Giriş

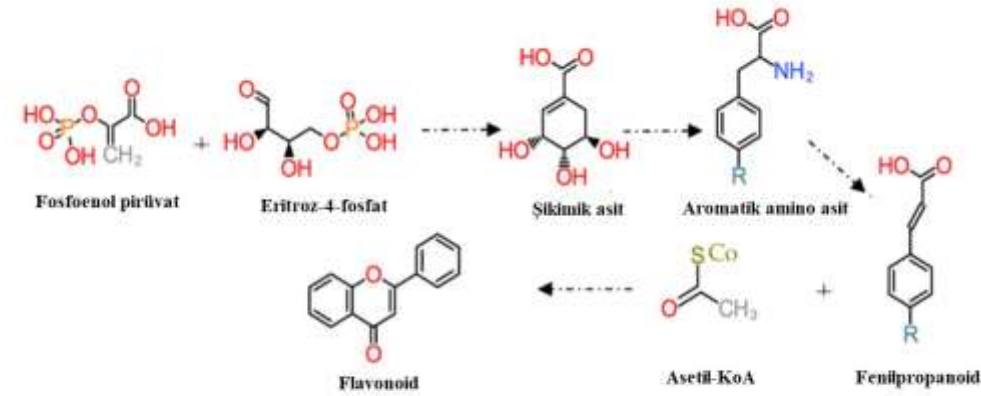
Bitkiler, hastalıkları önlemeye ve tedavi etmeye yardımcı farmakolojik olarak aktif zengin bileşenler içerirler<sup>1</sup>. Birçok bitki türünde bulunan polifenoller, fitokimyasal bileşiklerdir ve günlük hayatta tükettiğimiz bitki besin kaynakları olan meyve, sebze, tahıl, baklagil, çay, kahve, şarap ve kakao gibi birçok gıdada bulunurlar. Polifenoller aromatik halkalarındaki hidroksi gruplarına göre birçok ana gruba ayrılmakla birlikte en öne çıkanları fenolik asitler, fenolik alkoller, stilbenler, lignanlar ve flavonoidlerdir<sup>2</sup>. Flavonoidler, bitkilerde renk, tat ve farmakolojik aktivitelerinden sorumlu biyoaktif ikincil metabolitler olarak sentezlenen polifenolik bileşiklerdir<sup>1</sup>. Flavonoidler, bir flavan çekirdeği ve her biri heterosiklik bir piren halkası (C-halkası) ile bağlanan iki benzen halkasından (A- ve B-halkaları) oluşur ve 15 karbon iskeleti içerirler<sup>3</sup> (Şekil 1).

Flavonoidlerin aromatik halkası asetat/malonat yolundan sentezlenirken, şikimat yolu ile fenilalaninden B halkası sentezlenir<sup>5</sup> (Şekil 2). Kalkon sentaz enzimi, tüm flavonoidlerin üretildiği kalkon iskeletlerini üretir ve bitki türüne bağlı olarak izomeraz, redüktaz, hidroksilaz gibi bir grup enzim ve birkaç Fe<sup>+2/-2</sup> oksanotarat bağımlı dioksijenaz enzimleri temel flavonoid iskeletini değiştirirler. Transferazlar şeker, metil grupları ve/veya açıl kısımları ile flavonoid omurgasını değiştirir. Bu modifikasyonlar C halkasını değiştirerek farklı flavonoid türlerinin oluşmasını sağlar<sup>6, 7</sup>.





Şekil 1. Basit flavonoid yapısı<sup>4</sup>.



Şekil 2. Flavonoidlerin Biyosentez Yolu<sup>5</sup>.

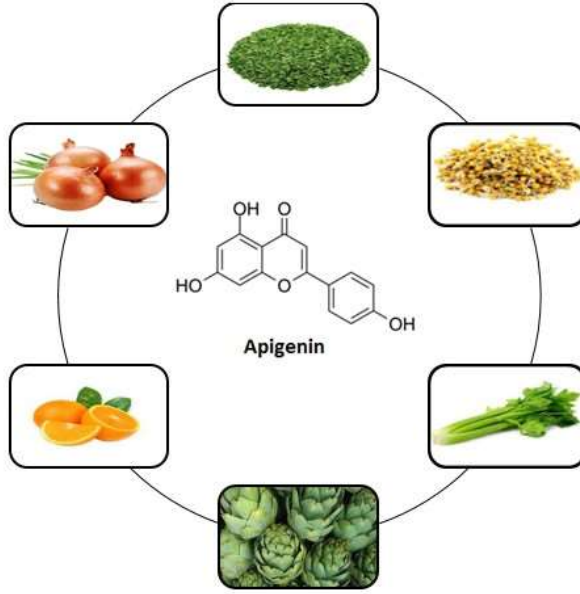
## Apigenin'in kimyası, yapısı ve farmakokinetiği

Apigenin,  $C_{15}H_{10}O_5$  kapalı formülüne sahip sarı renkli bir flavondur ve moleküler ağırlığı 270.24 g/mol'dür<sup>8</sup>. Normal koşullar altında sarı renkli kristaller halinde bulunur ve suda çözünürlüğü oldukça düşüktür (1,35 µg/ml). Erime noktası 345-350°C'dir ve -20°C'de saklanması tavsiye edilir. Doğada bimer, biapigenin olarak bulunur<sup>9-11</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, dünya nüfusunun yaklaşık %80'i şifalı bitkilerin bir dereceye kadar sağlığa faydalı olduğunu düşünmektedir<sup>12</sup>. Bu bitkilerin sağlık üzerindeki etkisi ise kısmen bitki metabolitlerinden, özellikle de flavonoidlerden kaynaklanmaktadır. Yapılan araştırmalarda, flavonoidlerin anti-diyabetik<sup>13</sup>, anti-kanser<sup>14</sup>, anti-inflamatuvar<sup>15</sup>, nöroprotektif<sup>16</sup> aktiviteleri, ayrıca kardiyovasküler hastalığa karşı koruma<sup>17,18</sup> gibi geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahip olduğu gösterilmiştir ve bu flavonoidlerin sağlık üzerindeki yararlı etkilerinin antioksidan etki gösterme potansiyellerinden kaynaklandığı bildirilmiştir<sup>19,20</sup>.

## Apigenin Kaynakları

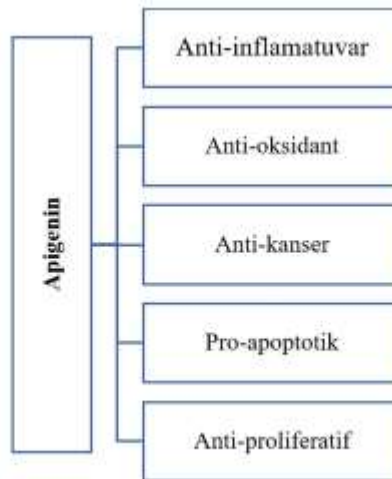
Apigenin, serbest veya konjuge formda bitkilerde yaygın olarak bulunur. Bununla birlikte mutfakta sıklıkla kullanılan ve yaygın olarak tüketilen maydanoz, papatya, kereviz, enginar, portakal, soğan gibi birçok meyve ve sebzede bolca bulunmaktadır<sup>21,22</sup>. Kuru maydanoz 45.035 µg/g apigenin içerir ve en zengin apigenin kaynağıdır. Apigenin içeriği yüksek olan diğer bitkiler ise sırasıyla; papatya (kurutulmuş çiçek), kereviz tohumu, hint ispanağı ve çin kerevizidir<sup>23</sup>(Şekil 3).



Şekil 3. Apigenin'in kimyasal yapısı ve doğal kaynakları<sup>23</sup>.

### Apigenin Farmakolojik Aktiviteleri

Apigenin, yapısal olarak ilişkili diğer flavonoidlerle kıyaslandığında düşük toksisiteye sahip olması, normal ve kanser hücreleri üzerindeki çarpıcı etkileri nedeniyle son yıllarda faydalı ve sağlığı geliştirici bir ajan olarak önem kazanmıştır<sup>21</sup>. Apigenin'in bir dizi hastalığa karşı güçlü terapötik ve farmakolojik potansiyelini gösteren çok sayıda araştırma mevcuttur. Bu derlemede apigenin anti-inflamatuvar, anti-oksidan, anti-kanser, pro-apoptotik ve anti-proliferatif etkileri üzerinde durulacaktır (Şekil 4).



Şekil 4. Apigenin'in biyolojik ve terapötik potansiyeli

### Apigenin'in anti-inflamatuvar etkisi

İnflamasyon, vücudun yabancı bir maddeye verdiği tepkidir. Vücudun bağışıklık hücreleri, birçok hücre reseptörünü kullanarak virüs, bakteri, parazit, antijenik madde veya kimyasal gibi farklı yabancı cisimler ile karşılaştığında birçok proinflamatuvar yolak aktive olur, bu durum ise sitokinlerin üretimine ve yabancı

cisimleri ortadan kaldıran makrofaj ve lenfositler dahil olmak üzere çeşitli bağışıklık hücrelerinin aktivasyonuna yol açar. Vücut bu yabancı cisimleri erken aşamada ortadan kaldırmazsa, sitokinlerin, kemokinlerin ve inflamatuvar enzimlerin aşırı üretimini aracılık ettiği kronik faz olarak da adlandırılan inflamasyon durumu artar. İnflamasyon, toll benzeri reseptörler, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolu ve inflamasyonla ilgili 50'den fazla geni düzenlediği bilinen Nuclear Factor kappa B (NF- $\kappa$ B) dahil olmak üzere birçok reseptör aracılı yol tarafından düzenlenir<sup>21</sup>.

Flavonoidler siklooksijenaz (COX), lipoksijenaz (LOX), fosfolipaz (PLA) ve indüklenbilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) gibi enzimlerin seçici veya seçici olmayan inhibitörleridirler. Bazı flavonoidler sadece bir inflamatuvar enzimin aktivitesini inhibe ederken, bazıları bir dizi enzimin aktivitesini inhibe eder. Flavonların A ve B halkalarındaki hidroksil grupları iNOS ve COX-2 enzimlerinin baskılanmasından sorumludur. Apigenin ise özellikle iNOs ve COX-2 ekspresyonlarını inhibe ederek anti-inflamatuvar etkisini gösterir<sup>24</sup>. Yapılan çalışmalardan örnek verilecek olunursa; Zhang ve ark. apigenin'in bir inflamatuvar biyobelirteç olan CD38'i inhibe ettiğini, proinflamatuvar sitokinleri azalttığını ve metabolik sendrom modelinde adipoz doku kütlesinde azalmaya yol açtığını bildirmişlerdir<sup>25</sup>. Gentamisin ile indüklenmiş böbrek yetmezliği modelinde, gentamisin kontrol grubuna kıyasla böbreklerde NF $\kappa$ B-p65, interlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) protein seviyelerinde önemli bir artışa neden olduğu, apigenin tedavisinin ise bu protein düzeylerinde önemli bir azalma sağlayarak renal inflamasyonu azalttığı bildirilmiştir<sup>26</sup>.

Özetle apigeninin diğer flavonoidler gibi inflamasyonu azaltmak için NF- $\kappa$ B, MAPK ve Akt yollarını hedeflediği ve bu yollarda yer alan TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-17 gibi inflamatuvar sitokin düzeylerini azaltarak etki gösterdiği düşünülmektedir<sup>27</sup>.

### Apigenin'in anti-oksidan etkisi

Oksidatif stres, antioksidanlar ile reaktif oksijen türleri (ROS) arasındaki dengenin ROS lehine doğru bozulmasından ileri gelen bir durumdur<sup>28</sup>. Aşırı oksidatif koşullar altında veya hücrelerin antioksidan koruyucu mekanizmaları tehlikeye girerse, lipid peroksidasyonu, protein ve nükleik asit oksidasyonu gerçekleşebilir ve hatta hücre ölümüne neden olan ROS ve reaktif nitrojen türleri (RNS) üretilebilir<sup>29,30</sup>. ROS'ların yıkıcı etkilerinin bertaraf edilmesi için terapötik ajanlar olarak yeni antioksidan bileşiklerin keşfedilmesi, araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Fenolik bileşikler (flavonoidler ve fenolik asitler) gibi doğal antioksidanlar, ROS'u tutabildikleri için enzimatik olmayan antioksidanlar gibi birincil terapötik ajanlar olarak görev görürler<sup>31</sup>. Başka bir deyişle, flavonoidler, radikal reaktif bileşiği ile reaksiyona girerek reaktif oksijen türlerini stabilize ederler<sup>32</sup>.

Apigenin'in anti-oksidatif etkinliğinin incelendiği bir çalışmada apigeninin eritrositlerde hidrojen peroksidin neden olduğu oksidatif hasara karşı koruyucu etkisinin olduğu ve eritrositlerin antioksidan aktivitesini artırdığı bildirilmiştir<sup>29</sup>. Dehidroepiandrosteron ile indüklenmiş polikistik over sendrom sıçan modelinde apigeninin lipit profilini ve antioksidan durumunu iyileştirerek koruyucu etki gösterdiği ve over fonksiyonunu restore ettiği rapor edilmiştir<sup>33</sup>. Yapılan başka bir çalışmadan elde edilen sonuçlarda ise apigeninin güçlü anti-oksidan, anti-inflamatuvar ve anti-apoptotik etkileri nedeniyle kurşun maruziyetiyle ilişkili moleküler, biyokimyasal ve histolojik değişiklikleri azaltmak için kullanılabileceği gösterilmiştir<sup>34</sup>. Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise apigeninin anti-oksidan etki göstererek miyelin ve periferik aksonların bozulmasını önlediği ve periferik sinir dejenerasyonunu etkili bir şekilde geciktirdiği bildirilmiştir<sup>35</sup>.

Özetle; apigenin diğer flavonoidler gibi serbest radikalleri biyolojik hücredeki hedeflere saldırmadan önce stabilize edip, etkisiz hale getirerek anti-oksidan özellik sergilediği düşünülmektedir.

### Apigenin'in anti-kanser etkisi

Kanser, hücrelerin anormal çoğalması ve farklılaşmasından kaynaklanan, bozulmuş hücre döngüsü ile karakterize bir hastalıktır<sup>36</sup>. Kanser hücreleri vücudun diğer bölgelerine invazyon ve/veya metastaz yapabilirler. Oksidatif stres, hipoksi, genetik mutasyonlar ve apoptotik fonksiyon eksikliği kanserin ana iç nedenleri iken, dış nedenler; artan stres, kirlilik, sigara, radyasyon ve ultraviyole ışınlarına maruz kalma

ile ilgilidir<sup>14</sup>. Kemoterapi kanser tedavisi için hala en iyi terapötik yöntemlerden biridir ancak yan etkileri ve kazanılmış ilaç direnci bu tedavinin dezavantajlarını oluşturmaktadır. Bu nedenle, düşük toksisiteye ve mutajenik olmayan özelliklere sahip olduğu düşünülen flavonlar gibi doğal ve yenilebilir küçük moleküller, anti-kanser ajan geliştirme konusunda giderek ilgi çekmiştir<sup>37</sup>.

İlk kez 1986 yılında Birt ve ark. apigeninin anti-kanser aktivite sergilediğini bildirdikten sonra, apigenin'in çeşitli kanser türlerine karşı antitümör etkinlik gösterdiğini gösteren *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar ivme kazanmıştır<sup>38</sup>. Apigeninin ksenograft farelerde servikal kanser hücrelerinin ve servikal tümörlerin büyümesini etkili bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir<sup>39</sup>. Sağlıklı ve over kanserli kadınlar arasında eş zamanlı olarak yürütülen bir tıbbi araştırmada ise, düzenli apigenin alımına bağlı olarak over kanseri risk ve potansiyelinde önemli bir azalma olduğu bildirilmiştir<sup>40</sup>. Başka bir çalışmada apigeninin, insan küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücre hatlarında NF-kB ekspresyonunu etkilemediğini, ancak NF-kB'nin sitoplazmadan çekirdeğe translokasyonunu önleyerek ve apoptozu bloke eden hedef genlerin inhibisyonunu sağlayarak kemopreventif etki gösterdiği bildirilmiştir<sup>41</sup>.

Özetle; apigeninin hücre apoptozunu tetikleyerek, otofajiyi indükleyerek ve hücre döngüsünü modüle ederek kanser hücresi proliferasyonunu inhibe ettiği, bununla birlikte, kanser hücre motilitesini azaltarak, kanser hücre invazyon ve migrasyonunu engelleyerek kemopreventif etki sergilediği düşünülmektedir<sup>37</sup>.

### Apigenin'in apoptozis üzerine etkisi

Apoptozis; gelişmiş organizmalarda yaşanan, yıpranan, bozulan veya artık gerek duyulmayan hücrelerin programlı ölümüdür ve çok hücreli organizmaların gelişimi ve homeostazında önemli bir hücresel süreçtir<sup>23</sup>. Kanser önlenmesi apoptozun ana işlevlerinden biridir. Apoptotik kontrolün kaybı kanser hücrelerinin daha uzun süre hayatta kalmasına yol açar, ki bu durum invazyon ve anjiyogenezi uyarabilir, hücre proliferasyonu artırabilir<sup>42</sup>. Apoptozis proteinleri Bcl-2 protein ailesi pro- (Bax ve Bak) ve anti-apoptotik proteinlerinden (Bcl-xL ve Mcl-1) oluşur ve bu proteinler apoptozisi düzenlerler. Apoptozis, anti-apoptotik proteinlerin down regülasyonu ve/veya pro-apoptotik proteinlerin up regülasyonu ile uyarılır. Bu proteinlerin dengesindeki değişiklikler, mitokondri dış zarının geçirgenliğini teşvik ederek sitokrom c'nin salınmasına ve kaspaz kaskadı yoluyla apoptozisin indüklenmesine neden olur. Bu nedenle, Bcl-2 ailesi proteinlerini, özellikle anti-apoptotik proteinleri hedeflemek kanser tedavisinde etkili olabilir<sup>43</sup>. Apigenin de apoptozisin indüklenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada apigenin'in Akt ve MAPK sinyal yollarını düzenleyerek apoptozu indüklediği, böylece A375SM melanom hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını engellediği öne sürülmüştür. Bu nedenle apigenin, A375SM melanom hücrelerinde Akt ve MAPK yollarını modüle etmek için alternatif bir terapötik hedef olarak düşünülebileceği öne sürülmüştür<sup>44</sup>. Yapılan başka bir çalışmada ise apigeninin sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 3 aktivatörü (STAT3)'ün fosforilasyonunu inhibe ederek kolon kanseri hücrelerinin apoptozunu indüklediğini, sonuç olarak anti-apoptotik proteinler olan Bcl-xL ve Mcl-1'i down regüle ettiğini bildirmişlerdir<sup>43</sup>.

Özetle; apigenin hücre morfolojisinde değişikliklere neden olarak, apoptotik proteinleri modüle ederek, hasarlı ve yıpranmış hücrelerin canlılıklarını düşürerek bu hücrelerin apoptozise uğramalarını teşvik etme potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir<sup>45</sup>.

### Apigenin'in hücre döngüsü ve proliferasyonu üzerindeki etkisi

Hücre döngüsü, hücre bölünmeye hazırlanırken bir hücrede meydana gelen sıralı olaylar dizisidir. Hücre boyutunun büyüdüğü (Gap 1), DNA'sının kopyalandığı (sentez), bölünmeye hazırlandığı (Gap 2) ve bölünmesini (mitoz) içeren dört aşamalı bir süreçtir. Hücre proliferasyonunun normal düzenlenmesi, hücre döngüsü aşamalarını, hücre ölümünün programlanmasını ve aşırı büyüme sinyallerine karşı hücre yanıtlarını kontrol eden çok sayıda genin ve ürünün varlığını gerektirir. Kanser hücrelerinde bu fonksiyonları kontrol eden genlerin birçoğu mutasyona uğramıştır veya normalden az ya da çok eksprese edilmiştir<sup>46</sup>. Bu nedenle kontrolsüz ve hızlı hücre bölünmesi kanserin diğer bir ayırt edici özelliğidir. Apigenin, hücre döngüsünü modüle ederek ve hücre fazını G2/M veya G0/G1 kontrol noktasında bloke ederek kanser hücre proliferasyonunu inhibe eder<sup>37</sup>. Yapılan bir araştırmada da apigeninin, G2/M fazında hücre döngüsünü

durdurarak pankreas kanseri hücresi çoğalmasını inhibe ettiği bildirilmiştir<sup>47</sup>. Maggioni ve arkadaşları ise, apigenin'in oral skuamöz hücreli karsinom hücre hattında anti-kanser etki gösterdiğini ve bu etkiyi hücre döngüsünü farklı noktalarda modüle ederek sergilediğini bildirmişlerdir<sup>48</sup>.

Özetle apigenin, hücre döngüsünü farklı kontrol noktalarında inhibe ederek, yaşlanmış, yıpranmış, hasar görmüş ve/veya kanseröz hale gelmiş hücrelerin proliferasyonu inhibe ederek anti-proliferatif etki sergileyebileceği düşünülmektedir<sup>37</sup>.

## Sonuç

Sonuç apigenin, günlük hayatta tükettiğimiz bitki kökenli besinlerde bulunan ve çeşitli farmakolojik etkileri bulunan bir flavanoiddir. Bu flavanoidin, inflamasyon, oksidan-antioksidan denge, apoptozis, hücre döngüsü ve diğer çeşitli genetik yollar dahil olmak üzere farklı hücre sinyal yollarının modülasyonunu sağlayarak farmakolojik etki sergileme potansiyeline sahip olduğu görülmektedir. Ancak apigeninin farklı hastalık türlerindeki rolünü araştırmak ve bu alandaki olası potansiyel etki mekanizmalarını açıklamak için deneysel ve kliniğe dayalı daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## Kaynaklar

1. Vazhappilly CG, Amararathna M, Cyril AC, Linger R, Matar R, Merheb M et al. Current methodologies to refine bioavailability, delivery, and therapeutic efficacy of plant flavonoids in cancer treatment. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2021;94:108623.
2. Harborne JB, Williams CA. *Advances in flavonoid research since 1992*. *Phytochemistry*. 2000;55:481-504.
3. An P, AD D, SR C. Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*. 2016;5:e47.
4. Dwivedi S, Malik C, Chhokar V. Molecular structure, biological functions, and metabolic regulation of flavonoids. *Plant Biotechnology: Recent Advancements and Developments*. 2017:171-88.
5. Rodríguez-García C, Sánchez-Quesada C, Gaforio JJ. Dietary flavonoids as cancer chemopreventive agents: An updated review of human studies. *Antioxidants*. 2019;8:137.
6. Balasundram N, Sundram K, Samman S. Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food chemistry*. 2006;99:191-203.
7. Falcone Ferreyra ML, Rius SP, Casati P. Flavonoids: biosynthesis, biological functions, and biotechnological applications. *Frontiers in plant science*. 2012;3:222.
8. Nabavi SF, Khan H, D'onofrio G, Samec D, Shirooie S, Dehpour AR et al. Apigenin as neuroprotective agent: Of mice and men. *Pharmacological Research*. 2018;128:359-65.
9. Nurgali K, Jagoe RT, Abalo R. Adverse effects of cancer chemotherapy: Anything new to improve tolerance and reduce sequelae? *Frontiers Media SA*; 2018;245.
10. Zhang J, Liu D, Huang Y, Gao Y, Qian S. Biopharmaceutics classification and intestinal absorption study of apigenin. *International journal of pharmaceutics*. 2012;436:311-7.
11. Shukla S, Gupta S. Apigenin: a promising molecule for cancer prevention. *Pharmaceutical research*. 2010;27:962-78.
12. Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Frontiers in pharmacology*. 2014;4:177.
13. Ghorbani A. Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;96:305-12.
14. Kopustinskiene DM, Jakstas V, Savickas A, Bernatoniene J. Flavonoids as anticancer agents. *Nutrients*. 2020;12:457.
15. Maleki SJ, Crespo JF, Cabanillas B. Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food chemistry*. 2019;299:125124.
16. Gutierrez-Merino C, Lopez-Sanchez C, Lagoa R, K Samhan-Arias A, Bueno C, Garcia-Martinez V. Neuroprotective actions of flavonoids. *Current medicinal chemistry*. 2011;18:1195-212.
17. Mahmoud AM, Hernandez Bautista RJ, Sandhu MA, Hussein OE. Beneficial effects of citrus flavonoids on cardiovascular and metabolic health. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019;2019.
18. Vazhappilly CG, Ansari SA, Al-Jaleeli R, Al-Azawi AM, Ramadan WS, Menon V et al. Role of flavonoids in thrombotic, cardiovascular, and inflammatory diseases. *Inflammopharmacology*. 2019;27:863-9.
19. Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2002;13:572-84.
20. Sarian MN, Ahmed QU, Mat So'ad SZ, Alhassan AM, Murugesu S, Perumal V et al. Antioxidant and antidiabetic effects of flavonoids: A structure-activity relationship based study. *BioMed research international*. 2017;2017.
21. Ali F, Rahul, Naz F, Jyoti S, Siddique YH. Health functionality of apigenin: A review. *International Journal of Food Properties*. 2017;20:1197-238.
22. Wen W, Li D, Li X, Gao Y, Li W, Li H et al. Metabolome-based genome-wide association study of maize kernel leads to novel biochemical insights. *Nature communications*. 2014;5:3438.
23. Sung B, Chung HY, Kim ND. Role of apigenin in cancer prevention via the induction of apoptosis and autophagy. *Journal of cancer prevention*. 2016;21:216.
24. Kim HP, Son KH, Chang HW, Kang SS. Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. *Journal of pharmacological sciences*. 2004;96:229-45.

25. Zhang X-J, Shu L, Jun-Peng X, Zhi-Qiang L, Feng-Rui S. Effect of type 2 diabetes mellitus on flavonoid pharmacokinetics and tissue distribution after oral administration of Radix Scutellaria extract in rats. *Chinese journal of natural medicines*. 2018;16:418-27.
26. Hussein MM, Althagafi HA, Alharthi F, Albrakati A, Alsharif KF, Theyab A, et al. Apigenin attenuates molecular, biochemical, and histopathological changes associated with renal impairments induced by gentamicin exposure in rats. *Environmental Science and Pollution Research*. 2022;29:65276-88.
27. Al-Khayri JM, Sahana GR, Nagella P, Joseph BV, Alessa FM, Al-Mssallem MQ. Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: A review. *Molecules*. 2022;27:2901.
28. Cambay Z, Ilhan N, Susam S, Muz MH. BMI and adipocytokine changes in COPD exacerbation and stable COPD. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics (IJBB)*. 2021;58:472-7.
29. Poljsak B, Šuput D, Milisav I. Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2013;2013.
30. Chagas MdSS, Behrens MD, Moragas-Tellis CJ, Penedo GX, Silva AR, Gonçalves-de-Albuquerque CF. Flavonols and Flavones as Potential anti-Inflammatory, Antioxidant, and Antibacterial Compounds. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022;2022.
31. Hodaei M, Rahimmalek M, Arzani A, Talebi M. The effect of water stress on phytochemical accumulation, bioactive compounds and expression of key genes involved in flavonoid biosynthesis in *Chrysanthemum morifolium* L. *Industrial Crops and Products*. 2018;120:295-304.
32. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*. 2016;5:e47.
33. Peng F, Hu Y, Peng S, Zeng N, Shi L. Apigenin exerts protective effect and restores ovarian function in dehydroepiandrosterone induced polycystic ovary syndrome rats: A biochemical and histological analysis. *Annals of Medicine*. 2022;54:578-87.
34. Fehaid A, Al-Ghamdi MS, Alzahrani KJ, Theyab A, Al-Amer OM, Al-Shehri SS, et al. Apigenin protects from hepatorenal damage caused by lead acetate in rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2022:e23275.
35. Kim M, Jung J, Jeong NY, Chung H-J. The natural plant flavonoid apigenin is a strong antioxidant that effectively delays peripheral neurodegenerative processes. *Anatomical Science International*. 2019;94:285-94.
36. Tatar O, Ilhan N, Ilhan N, Susam S, Ozercan IH. Is there any potential anticancer effect of raloxifene and fluoxetine on DMBA-induced rat breast cancer? *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2019;33:e22371.
37. Yan X, Qi M, Li P, Zhan Y, Shao H. Apigenin in cancer therapy: Anti-cancer effects and mechanisms of action. *Cell & bioscience*. 2017;7:1-16.
38. Birt DF, Walker B, Tibbels MG, Bresnick E. Anti-mutagenesis and anti-promotion by apigenin, robinetin and indole-3-carbinol. *Carcinogenesis*. 1986;7:959-63.
39. Chen Y-H, Wu J-X, Yang S-F, Yang C-K, Chen T-H, Hsiao Y-H. Anticancer Effects and Molecular Mechanisms of Apigenin in Cervical Cancer Cells. *Cancers*. 2022;14:1824.
40. Wang M, Firman J, Liu L, Yam K. A review on flavonoid apigenin: Dietary intake, ADME, antimicrobial effects, and interactions with human gut microbiota. *BioMed research international*. 2019;2019.
41. Domingo-Domenech J, Mellado B, Ferrer B, Truan D, Codony-Servat J, Sauleda S et al. Activation of nuclear factor- $\kappa$ B in human prostate carcinogenesis and association to biochemical relapse. *British journal of cancer*. 2005;93:1285-94.
42. Pfeffer CM, Singh AT. Apoptosis: a target for anticancer therapy. *International journal of molecular sciences*. 2018;19:448.
43. Maeda Y, Takahashi H, Nakai N, Yanagita T, Ando N, Okubo T, et al. Apigenin induces apoptosis by suppressing Bcl-xl and Mcl-1 simultaneously via signal transducer and activator of transcription 3 signaling in colon cancer. *International journal of oncology*. 2018;52:1661-73.
44. Woo JS, Choo GS, Yoo ES, Kim SH, Lee JH, Han SH et al. Apigenin induces apoptosis by regulating Akt and MAPK pathways in human melanoma cell A375SM. *Molecular Medicine Reports*. 2020;22:4877-89.
45. Vrhovac Madunić I, Madunić J, Antunović M, Paradžik M, Garaj-Vrhovac V, Breljak D et al. Apigenin, a dietary flavonoid, induces apoptosis, DNA damage, and oxidative stress in human breast cancer MCF-7 and MDA MB-231 cells. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2018;391:537-50.
46. Ali S, Dar MI, Rather RA, Afroze D. Cell Cycle and Factors Involved in Inhibition or Progression of Breast Cancer. *Breast Cancer Biology: IntechOpen*; 2020.
47. Ujiki MB, Ding X-Z, Salabat MR, Bentrem DJ, Golkar L, Milam B et al. Apigenin inhibits pancreatic cancer cell proliferation through G2/M cell cycle arrest. *Molecular cancer*. 2006;5:1-8.
48. Maggioni D, Garavello W, Rigolio R, Pignataro L, Gaini R, Nicolini G. Apigenin impairs oral squamous cell carcinoma growth in vitro inducing cell cycle arrest and apoptosis. *International Journal of Oncology*. 2013;43:1675-82.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Solmaz Susam  
 Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
 Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,  
 Adıyaman, Türkiye  
 e-mail: solmaz\_susam@hotmail.com

**Geliş tarihi/ Received:** 20.03.2023

**Kabul tarihi/ Accepted:** 06.06.2023