



Apigenin and Metabolic Effects

Sena Tıraş^{1,3,a,*}, Nazlı Ercan^{1,b}, Tevhide Sel^{2,c}

¹ Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Biochemistry, Sivas, Türkiye

² Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Biochemistry, Ankara, Türkiye

³ Ankara University, Graduate School of Health Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Biochemistry, PhD Student, Ankara, Türkiye

*Corresponding author

Review Article

History

Received: 29/11/2023

Accepted: 21/12/2023

ABSTRACT

Flavonoids, an important plant ingredient, have been known for more than a century and are among the compounds of interest in many clinical experimental studies. Flavonoids are classified into six subclasses. Apigenin belongs to the class of flavones among these subclasses. The most important feature of apigenin is that it has lower toxicity than similar flavonoids. Many fruits, vegetables and medicinal plants contain abundant amounts of apigenin. Apigenin, which has been used as a drug in traditional medicine since the past, is now used in the treatment of many diseases such as asthma, insomnia, shingles, neurological and Parkinson's. Apigenin has many more biological and therapeutic potentials such as anti-oxidant, anti-diabetic, anti-cancer, anti-inflammatory, anti-microbial, anti-genotoxic, anti-angiogenic and hepatoprotective. However, when compared with other flavonoids as a result of literature searches, it has been observed that there have not been many studies on apigenin. Based on this, this review aims to provide information about apigenin and its effect on some diseases.

Keywords: Flavonoids, apigenin, anti-diabetic, anti-cancer

Apigenin ve Metabolik Etkileri

Süreç

Geliş: 29/11/2023

Kabul: 21/12/2023

Öz

Önemli bir bitki içeriği olan flavonoidler, yüzyılı aşkındır bilinmekte ve birçok klinik deneysel çalışmada ilgi çeken bileşiklerin başında gelmektedir. Flavonoidler altı alt sınıfa ayrılmaktadır. Apigenin bu alt sınıflardan flavonlar sınıfına dahildir. Apigenin'i öne çıkaran en önemli özelliği benzer flavonoidlerden daha düşük toksisiteye sahip olmasıdır. Birçok meyve, sebze ve tıbbi bitkiler bol miktarda apigenin içermektedir. Geçmişten beri geleneksel tıpta da bir ilaç olarak kullanılan apigenin'in günümüzde astım, uykusuzluk, zona, nörolojik ve Parkinson gibi birçok hastalığın da tedavisinde de kullanılmaktadır. Apigenin, anti-oksidan, anti-diyabetik, anti-kanser, anti-inflamatuvar, anti-mikrobiyal, anti-genotoksik, anti-anjiyogenik ve hepatoprotektif gibi daha birçok biyolojik ve terapötik potansiyele sahiptir. Fakat, literatür taramaları sonucu diğer flavonoidler ile karşılaştırıldığı zaman apigenin ile ilgili çok fazla çalışma yapılmamış olduğu gözlenmiştir. Buradan yola çıkılarak, bu derlemede apigenin ve bazı hastalıklar üzerindeki etkisi ile ilgili bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Flavonoidler, apigenin, anti-diyabetik, anti-kanser

Copyright



This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0
International License

^a senatiras@cumhuriyet.edu.tr

^c tevhidesel@gmail.com

^{id} 0000-0001-5142-2922

^{id} 0000-0002-9753-779X

^b nazliercan@yahoo.com

^{id} 0000-0003-3542-3743

Giriş

Farmakolojik aktif bileşikler bakımından oldukça zengin olan bitkiler, hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde rol oynayabilmektedir (Vazhappilly ve ark., 2021). Birçok hastalığın tedavisinde, bitkilerden elde edilen doğal ürünler terapötik amaçla kullanılmaktadır. Yaşam kalitesini etkileyen kanser (Şirin ve ark., 2020) ve metabolik hastalıklar (Panda & Kar, 2007), başta olmak üzere çoğu hastalığın tedavisinde bitkilerin yararlı olabileceği, birçok bilimsel çalışma ile de ortaya çıkarılmıştır (Kilit & Aydemir, 2021). Yapılan çalışmalar sonucu ortaya konulan kanıtlar sayesinde, doğal bitki ekstraktlarının, hepatoprotektif (Yue ve ark., 2020), anti-inflamatuar (Wang ve ark., 2014), anti-oksidan (Singh ve ark., 2004) ve anti-kanser (Şirin ve ark., 2020) etkileri yönünden iyi bir biyoaktiviteye ve yüksek güvenliğe sahip oldukları kabul edilmektedir (Bi ve ark., 2023).

Yüzyılı aşkın bir süredir önemli bir bitki içeriği olarak bilinen flavonoidler (Ali ve ark., 2017), birçok klinik deneysel çalışmada kullanılan bileşiklerin başında gelmektedir. Bitkilerde çok sayıda türevi olan flavonoidler, doğal bir ürün olup (Kilit & Aydemir, 2021) fenil sübstitüe kromanlar (benzopiran türevleri) içeren sekonder metabolittir. Flavonoidler; flavonlar, flavonoller, izoflavonlar, antosiyaninler, flavan-3-oller ve flavanonlar olmak üzere 6 alt gruba (Çizelge 1.) sahiptir (Vazhappilly ve ark., 2021). Flavonoidlerin; immunmodülatör (Ghitu ve ark., 2019), anti-oksidan (Huang ve ark., 2011), anti-kanser (Banerjee & Mandal, 2015), anti-inflamatuar (Costa ve ark., 2021), antimikrobiyal, (Kilit & Aydemir, 2021), anti-genotoksik (Siddique & Afzal, 2009), anti-alerjik (Park ve ark., 2020), nöroprotektif (Zhao ve ark., 2013), kardiyoprotektif aktivite (Sharifiaghdam ve ark., 2023) gibi çeşitli biyokimyasal ve farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

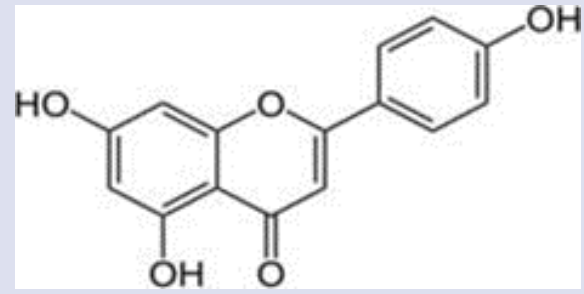
Çizelge 1. Flavonoid alt sınıfları (Haytowitz ve ark., 2006; Kolaç ve ark., 2017; Söylemezoğlu, 2003)

Table 1. Flavonoid subclasses (Haytowitz et al., 2006 ; Kolaç et al., 2017 ; Söylemezoğlu, 2003)

1. Flavonlar	Apigenin, Luteolin
2. Flavonoller	Kuersetin, Kemferol, Mirisetin, Izoramnetin
3. İzoflavonlar	Diadzein, Genistein, Glisitein
4. Antosiyaninler	Siyanidin, Delfinidin, Malvidin, Paeonidin, Pelargonidin, Petunidin
5. Flavan-3-oller	Kateşin, Epikateşin, Epikateşin-3-gallate, Epigallokateşin, Epigallokateşin-3-gallate, Gallokateşin, Teaflavin, Teaflavin-3-3'-digallate, Teaflavin-3'-gallate, Teaflavin-3-gallate, Tearubigin
6. Flavanonlar	Hesperetin, Naringenin, Eriodictyol

Apigenin' in Yapısı ve Kimyasal Özellikleri

Apigenin, doğada bimer, biapigenin olarak bulunmaktadır. Suda çözünürlüğü 1,35µg/ml ve erime noktası 345-350°C'dir. Apigenin, organik çözücülerde çözünmekte olup (Gupta ve ark., 2001; Susam & Çıkım, 2023) sıcak alkolde orta derecede çözünürken, seyreltik potasyum hidroksit (KOH) ve dimetil sülfoksit (DMSO)'de iyi çözünmektedir. Saf apigenin oldukça kararsız olup, tavsiye edilen saklama koşulu -20 °C'dir (Patel ve ark., 2007). Bitkilerde, yaygın olarak serbest ya da konjuge formda bulunmaktadır. Kapalı formülü C15H10O5 ve molekül ağırlığı 270.24 g/mol'dür. Kimyasal olarak 4',5,7,-trihidroksiflavan olarak bilinmektedir ve doğal olarak oluşan birçok glikozitin aglikonu olan flavon sınıfına ait, sarı renkli kristal halinde bulunan doğal bir üründür. Kimyasal adından da anlaşılacağı gibi üç hidroksilli sübstitüentli bir flavonoid türevidir (Şekil 1.) (Ali ve ark., 2017). Yapısal olarak benzer diğer flavonoidler ile karşılaştırıldığında, apigenin daha düşük toksisiteye sahiptir (Gupta ve ark., 2001; Susam & Çıkım, 2023) ve bu nedenle normal bir diyetle tüketilmesi önerilmektedir. Doğada genellikle 7-O-glikozit ve 6- ya da 8-C-glikozit gibi glikozit formlarında bulunmakta olup ayrıca yutulduktan sonra da metabolizmada serbest apigenin formuna metabolize edilebilmektedir (Moslehi ve ark., 2023).



Resim 1. Apigenin'in kimyasal yapısı (Ali ve ark., 2017)
Figure 1. Chemical structure of Apigenin (Ali et al., 2017)

Flavonoidlerin zayıf biyoyararlanımından temelde UDP-glukuronosiltransferaz (UGTs) metabolizması sorumludur. UGT'ler nedeniyle apigenin metabolizması bağırsakta karaciğere nazaran daha dinamikdir. Apigenin, zayıf çözünürlüğe ve biyoyararlanıma sahip bir biyoaktif moleküldür. Absorbe edildikten hemen sonra ya hızla metabolize edilir ya da absorbe edilmeden idrar veya dışkı ile atılımı sağlanır. Apigenin'in iyi bir aday ilaç haline getirilebilmesi için metabolizmasının ve özelliklerinin bilinmesi önemlidir çünkü ilaç tasarımı ve geliştirilmesinde bilinmesi gereken en önemli özelliklerden birisi de biyoyararlanımdır (Mushtaq ve ark., 2023).

Apigenin Nerelerde Bulunur?

Doğal olarak apigenin, apigenin-7-O-glukozit olarak glikozit konjugat formunda ve farklı açillenmiş türev formlarında bulunabilmektedir (Mushtaq ve ark., 2023). Apigenin, birçok bitkide sekonder metabolit olarak sentezlenmekte olup ayrıca doğada dimer olarak da

bulunmaktadır. Biapigenin, esas olarak nöroprotektif etkilere sahip *Hypericum perforatum* tomurcukları ve çiçeklerinden izole edilmektedir (Ali ve ark., 2017). Ayrıca, *Artemisia* bitki familyasına ait *Tanacetum*, *Achillea*, *Artemisia* ve *Matricaria* cinsleri de apigenin'in ana kaynağı olarak bildirilmektedir (Yoon ve ark., 2023). Birçok meyve, sebze ve tıbbi bitki bol miktarda apigenin içermektedir (Barky ve ark., 2020). Maydanoz, enginar, soğan, papatya, portakal (Imran ve ark., 2020; Kilit & Aydemir, 2021; Moslehi ve ark., 2023; Susam & Çıkım, 2023), greyfurt, mısır, pirinç, çay, buğday filizi, gibi çeşitli bitkiler bol miktarda apigenin ve türevlerini sentezlemektedir (Ali ve ark., 2017; Gupta ve ark., 2001) (Çizelge 2). Ayrıca apigenin, kereviz, üzüm, elma ve mine çiçeği gibi çeşitli meyve, sebze ve bitkilerden O-glikozitler ve C-glikozitler formunda elde edilmekte olup kereviz ve maydanoz apigenin yönünden oldukça zengin besin kaynaklarıdır (Bi ve ark., 2023). Kısaca, başlıca apigenin kaynakları olarak meyveler, sebzeler, şifalı bitkiler, kuruyemişler, bal ve çay gibi bitkisel içecekler sayılabilmektedir (Mushtaq ve ark., 2023).

Çizelge 2. Apigenin ve türevlerinin elde edildiği bazı bitkiler (Ali ve ark., 2017).

Table 2. Some plants from which apigenin and its derivatives are obtained (Ali et al., 2017).

Apigenin ve Türevlerinin Elde Edildiği Bazı Bitkiler	Kaynaklar
Daphne genkwa	Kim ve ark., 2014
Apium graveolens (Kereviz)	Hu ve ark., 2015
Mentha longifolia (Tüylü nane)	Gulluce ve ark., 2015
Euterpe oleracea Mart. (Acai üzümü)	Ribeiro ve ark., 2010
Scutellaria barbata (Ban Zhi Lian)	Kim ve ark., 2005
Wedelia chinensis	Tsai ve ark., 2009
Perilla frutescens (Biftek out)	Zhao ve ark., 2010
Thevetia peruviana (Peru zakkumu)	Singh ve ark., 2013

Apigenin'in Biyolojik ve Terapötik Potansiyeli

Apigenin, geleneksel tıpta geçmişten beri bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Örneğin, çarkıfelek çiçeği yüksek oranda apigenin içermektedir ve astım, uykusuzluk, zona, nörolojik ve Parkinson gibi hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Ayrıca kemopreventif bir ajan olarak da apigenin'e giderek artan bir ilgi söz konusudur. Papatyanın önemli bileşenlerinden olan apigenin antienflamatuvar, antispazmodik ve antibakteriyel etkilere sahip olup yüzyıllardır, halk tıbbında, günde 3-4 fincan papatya çayı hazımsızlığı gidermek ve gastriti yatıştırmak için kullanılmaktadır (Patel ve ark., 2007).

Bir flavonoid olan apigenin, sağlıklı hücreler üzerinde düşük sitotoksositeye ve kanser karşıtı özelliklere sahiptir (Şirin ve ark., 2020). Apigenin, önemli ölçüde güvenli olması ve normal hücre ile kötü huylu hücreler üzerinde sahip

olduğu ayırt edici etkileri gibi özelliklerinden dolayı yoğun ilgi çekmektedir (Moslehi ve ark., 2023).

Apigenin, güçlü anti-oksidan ve anti-inflamatuvar etkiye sahiptir. Ayrıca metal şelasyonunu teşvik ettiği, serbest radikalleri temizlediği, hücre kültürü ve in vitro tümör modellerinde faz II detoksifikasyon enzimlerini uyardığı bildirilmektedir (Ali ve ark., 2017). Anti-kanser (Shukla ve ark., 2012), anti-proliferatif (Chiang ve ark., 2006), anti-bakteriyel (Kim ve ark., 2020) ve anti-fibrotik (Hicks ve ark., 2017) etkiler gibi güçlü biyolojik aktivitelere sahip olduğu, yapılan birçok çalışmada açığa çıkarılmıştır (Bi ve ark., 2023; Malik ve ark., 2017) (Çizelge 3).

Romatoid artrit (Shin ve ark., 2009), otoimmün hastalıklar (Zhang ve ark., 2009), çeşitli kanserler (Shukla ve ark., 2012), Parkinson ve Alzheimer hastalığı (Zhao ve ark., 2013) için apigenin'in olası bir tedavi yöntemi olabileceği yapılan prelinik ve klinik çalışmalarda bildirilmektedir (Bi ve ark., 2023). Ayrıca, diyabet komplikasyonlarını en aza indirdiği, insülin salgılanması ve glikojen depolanmasını teşvik ettiği düşünülmektedir (Barky ve ark., 2020).

Çizelge 3. Apigenin bazı biyolojik ve farmakolojik potansiyeli (Ali ve ark., 2017; Mushtaq ve ark., 2023; Susam & Çıkım, 2023).

Table 3. Some biological and pharmacological potential of apigenin (Ali et al., 2017; Mushtaq et al., 2023; Susam & Çıkım, 2023).

Apigenin bazı biyolojik ve farmakolojik potansiyeli	Kaynaklar
Akciğer fibrozu	Hicks ve ark., 2017
Alzheimer hastalığı	Zhao ve ark., 2013
	Panda ve Kar, 2007
	Cazarolli ve ark., 2009
Anti-diyabetik	Ren ve ark., 2016
	Malik ve ark., 2017
	Liu ve ark., 2017
Anti-inflamatuvar	Costa ve ark., 2021
Anti-kanser	Shukla ve ark., 2012
	Şirin ve ark., 2020
Anti-mikrobiyal	Kim ve ark., 2020
Anti-oksidan	Huang ve ark., 2011
Anti-proliferatif	Chiang ve ark., 2006
Artrit	Shin ve ark., 2009
Hepatoprotektif	Panda ve Kar, 2007
	Hu ve ark., 2015
Kardiyoprotektif	Zhang ve ark., 2017
	Liu ve ark., 2017
	He ve ark., 2020
Otoimmün hastalıklar	Zhang ve ark., 2009

Anti-diyabetik Etkisi

Diabetes Mellitus, endokrin sistemde, insülin sekresyonu ya da kullanımındaki sorunlar ile ortaya çıkan bir metabolizma hastalığıdır (Cazarolli ve ark., 2009). Genel olarak, insülin bağımlı diyabet (Tip 1 diyabet) ve insüline bağımlı olmayan diyabet (Tip 2 diyabet) olmak üzere iki tipi vardır (Panda & Kar, 2007). Yaşadığımız yüzyılın en önemli sağlık sorunlarından birisi olan diyabet, Tip 1, Tip 2, gestasyonel ve diğer spesifik tip

diyabet olmak üzere 4 grupta sınıflandırılmaktadır (Coşansu, 2015). Bitkilerde yaygın ve doğal olarak bulunan flavonoidler, periferik dokularda glukoz taşınması ve metabolizması üzerinde etki göstererek diyabetik durumun iyileştirilmesinde rol oynayabilmektedir (Cazarolli ve ark., 2009).

Apigenin'in (4',5,7-trihidroksiflavon), hiperglisemi, tiroid disfonksiyonu ve lipid peroksidasyonunu (LPO) düzenleme potansiyeli olduğu yapılan bir çalışmada bildirilmektedir (Panda & Kar, 2007). Apigenin'in anti-diyabetik etkisi; α -glukosidaz aktivitesini baskılaması, insülin sekresyonunu uyarması ve diyabetten kaynaklı reaktif oksijen türlerini (ROS) engellemesi gibi özelliklerinden ileri gelmektedir. Kanda glikoz seviyesi artışından kaynaklı oluşan endotel hücre hasarının önlenmesinde ya da azaltılmasında, apigenin endotel hücrelere nitrik oksit sağlayarak rol oynamaktadır. Apigenin, glikozun metabolizmasını ve periferik dokularda taşınmasını uyarmasının yanı sıra pankreastan insülin salgısını da arttırmakta olup pankreas hücrelerini onarma kabiliyetine de sahiptir. Glikoz metabolizmasını, glukoneojenik enzimlerin aktivitelerini baskılayarak arttırabilmektedir. Apigenin, diyabetten kaynaklı reaktif oksijen türlerinin (ROS) engellenmesinde ve L-MDA seviyelerinin azaltılmasında rol oynayabilmektedir. Bu etkileri, yapısında antioksidan aktivitelerini arttırabilen OH grubunun varlığından kaynaklanmaktadır. Serbest radikallerle savaşması ve antioksidan enzimlerin aktivasyonunu sağlaması, apigenin'in yapısından kaynaklanmaktadır. Apigenin fukopiranosid, pankreastan insülin sekresyonu ve glikojen oluşumunun uyarılmasında rol oynayabilmektedir (Barky ve ark., 2020).

Panda ve Kar (2007), apigenin'in (4',5,7-trihidroksiflavon), 10 gün üst üste 0,78 mg/kg dozda uygulanmasının, serum glukoz ve hepatik glukoz-6-fosfataz (G-6-Paz) aktivitesinde paralel bir düşüşle birlikte insülin, tiroksin (T4) ve triyodotironin (T3) konsantrasyonlarında artışa neden olduğunu bildirmişler ve apigenin'in hepatoprotektif potansiyeli olabileceğini de ortaya koymuşlardır. Ayrıca normaglisemik hayvanlardaki parametrelerin çoğunda da apigenin'in benzer etkisini gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak apigenin'in diyabet hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu ve lipid peroksidasyonunu düzenleme potansiyeline sahip olabileceğini bildirmişlerdir.

Cazarolli ve ark. (2009), Averrhoa carambola L. (Oxalidaceae) bitkisinden izole edilen apigenin-6-C- β -L-fukopiranosid'in hiperglisemik sıçanlarda serum glukoz ve insülin düzeyleri üzerine etkileri ile normal sıçan soleus kasında glikojen sentezi üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Hiperglisemik sıçanlarda kan glukozunun düşürülmesinde akut bir etki gösterdiği ve glukozun indüklediği insülin sekresyonunu uyardığını, kasta apigenin-6-C- β -L-fukopiranosid ile indüklenen glikojen sentezi artışında MAPK-PP1 ve PI3K-GSK3 yollarının rol oynadığı bildirmişlerdir. Sonuç olarak apigenin-6-C- β -L-fukopiranosid'in anti-hiperglisemik ve insülinomimetrik bir ajan olabileceğini vurgulamışlardır.

Ren ve ark. (2016), apigenin ve naringenin'in Tip 2 diyabetik sıçanlarda glikoz ve lipid metabolizması üzerine etkisi ile vasküler endotel disfonksiyon üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışmada yüksek yağlı diyet ve streptozotisinle indüklenen Tip 2 diyabetik sıçanlara, 6 hafta boyunca günde bir kez 50 veya 100 mg/kg dozda apigenin veya naringenin intragastrik yolla uygulanmış, kan glukozu, insülin, glikozillenmiş serum proteini, serum lipidi, süperoksit dismutaz (SOD), malondialdehit ve hücreler arası adezyon molekülü-1 gibi biyokimyasal parametrelere bakılmıştır. Sonuç olarak, apigenin ve naringenin'in kan glukozu, serum lipidi, malondialdehit, hücreler arası adezyon molekülü-1 ve insülin direnci indeksi düzeylerini önemli ölçüde azalttığı, süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesini arttırdığı, bozulmuş glukoz toleransını iyileştirdiğini, endotelial fonksiyon bozukluğunu kısmen iyileştirebildiğini ve apigeninin, naringenin eşdeğerinden daha fazla etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Malik ve ark. (2017), streptozotisin (STZ) ile diyabet modeli oluşturdukları ratlarda, apigenin'in diyabetik nefropati (DN) gelişimini ve ilerlemesini durdurup durdurmadığı araştırmışlardır. Araştırmada kullandıkları erkek albino Wistar sıçanlarını rastgele bölerek Grup 1-kontrol; Grup 2-diyabetik kontrol; Grup 3,4,5-diyabet; Grup 6-apigenin tek başına; Grup 7-apigenin+ramipril olacak şekilde 7 gruba ayırmışlar ve tüm gruplarda planlanan protokole 8 ay boyunca devam ettirmişlerdir. Diyabetik sıçanlarda apigenin (20 mg/kg) tedavisinin, böbrek fonksiyon bozukluğunu, oksidatif stresi ve fibrozisi hafiflettiği, inflamasyon ve apoptozu inhibe eden MAPK aktivasyonunu önemli derecede önlediği bildirilmiştir. Ayrıca yapılan histopatolojik incelemelerle de böbrek dokusunda inflamasyonun, kollajen birikiminin ve glomerülosklerozun azaldığını gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak, apigenin'in diyabetik nefropati gelişimine bağlı oluşan böbrek hasarını, oksidatif stresi ve fibrozisi baskılayarak, MAPK yolunu inhibe ederek iyileştirebileceği bildirilmiştir.

Liu ve ark. (2017), erkek C57BL/6 J farelerinde streptozotisin ile oluşturdukları diyabetik modelinde diyabetik kardiyomiyopati üzerine apigenin'in etkisini araştırmışlardır. Oluşan bu patolojik değişikliklerin apigenin'in in vivo tedavisi sonucu etkili bir şekilde azalabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca, apigenin'in bu etkilerinin in vitro olarak daha ileri araştırılması amacıyla yüksek glukoz veya apigenin ile işlenmiş H9c2 kullanmışlardır. Sonuç olarak, diyabetik kardiyomiyopatiye sahip diyabetli hastalarda apigenin'in potansiyel bir ilaç olabileceğini bildirmişlerdir.

Kardiyoprotektif Etkisi

Kardiyovasküler hastalıklar, kalp dokusunun yapısı, işlevselliği ve damar bütünlüğündeki bozuklukları içeren bir dizi hastalıklar kümesidir (Tomou ve ark., 2023). Apigenin'in birçok biyolojik ve terapötik etkisinden yola çıkılarak arteroskleroz (Zhang ve ark., 2017), hipertansiyon (He ve ark., 2020), iskemi/reperfüzyona bağlı miyokard hasarı (Hu ve ark., 2015) ve diyabetik kardiyomiyopati (Liu ve ark., 2017) gibi hastalıkların tedavisinde faydalı olabileceği ve ilaca bağlı

kardiyotoksositeye karşı koruma sağlayabileceği (Zare ve ark., 2019) yapılan çalışmalar tarafından bildirilmektedir.

Anti-inflamatuvar ve Anti-oksidan Etkisi

İnflamasyon, karmaşık fakat doğal bir yanıttır. Organ hasarının patolojik ilerlemesine yol açan fiziksel travma, enfeksiyonlar ve toksinler gibi çeşitli zararlı faktörler tarafından tetiklenmektedir. Bir inflamatuvar yanıtın aktivasyonunda hem mitojenle etkileşen Protein Kinaz (MAPK) hem de Nükleer Faktör kappa B (NF-KB) sinyal yollunun rol aldığı birçok çalışmada bildirilmektedir. İnflamasyonda NF-KB, MAPK ve Janus Kinaz-Sinyal Transduseri Transkripsiyon Aktivatörü (JAK-STAT) olmak üzere üç ana sinyal yolu önemli rol oynamaktadır (Mushtağ ve ark., 2023). Günümüzde, çoğu flavonoidin siklooksijenaz (COX), lipooksijenaz (LOX), polilaktik asit (PLA) ve nitrik asit sentaz (NOS)'in seçici ve aynı zamanda seçici olmayan inhibitörleri olduğu bilinmektedir. Bazı flavonoidler sadece tek bir inflamatuvar enzimi inhibe ederken, bazıları birden fazla enzimi inhibe edebilmektedir. Lutein, apigenin gibi flavonlar iNOS ve COX-2 ekspresyonunu inhibe ederken, kersetin ve mirisetin gibi flavanoller LOX ve PLA-2 inhibitörleri olup, ayrıca kuersetin NOS'u da inhibe etmektedir. Apigenin'in çeşitli sitokin genlerin ekspresyonunu inhibe etmedeki olası rolünün sinyal iletiminde görevli bir takım protein kinaz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ali ve ark., 2017). Apigenin, anti-inflamatuvar etkisini esas olarak iNOs ve COX-2 ekspresyonlarını inhibe ederek göstermektedir (Susam & Çıkım, 2023). Apigenin, merkezi sinir sisteminin (MSS) inflamatuvar bozuklukları (multiple skleroz gibi) için de potansiyel bir tedavi olarak kabul edilmektedir (Salehi ve ark., 2019).

Fenolik bileşikler olan flavonoidler ve fenolik asitler, doğal antioksidanlardır (Susam & Çıkım, 2023). Yapılan çalışmalarda, flavonoidlerin süperoksit anyon hidroksil radikali ya da peroksi radikalleri gibi çeşitli oksitleyici türlerin temizlenmesinde ve ayrıca singlet oksijenin söndürücüleri olarak da rol oynayabileceği bildirilmektedir. Flavonoidler spesifik olarak tek bir türle reaksiyona giremediklerinden dolayı çeşitli çalışmaların karşılaştırılmasını zorlaştıran birçok farklı değerlendirme yöntemi geliştirilmiş olup, çoğunlukla genel bir antioksidan etki ölçülmektedir (Harborne & Williams, 2000).

Anti-kanser Etkisi

Günümüzde en çok ölümlü sonuçlanan hastalıkların başında kanser gelmektedir. Özellikle birikerek çoğalan mutasyonlardan dolayı tedavide kullanılan mevcut ilaçlar çoğu kez yetersiz kalmaktadır (Kilit & Aydemir, 2021). Kanser tedavisi için en iyi terapötik yöntemlerden birisi de kemoterapidir (Susam & Çıkım, 2023). Fakat kemoterapötik ajanlar hem çoklu ilaç direncinin gelişmesine hem de yan etkilere neden olabilmektedir. Bundan dolayı, tedavide alternatif ya da destek olarak kullanılacak yeni ajanların geliştirilmesine gereksinim duyulmaktadır. Bu yüzden, flavonoidler gibi doğal ve özellikle de yenilebilir moleküller, düşük toksisite ve mutajenik olmamaları gibi özellikler taşımalarından dolayı anti-kanser ajanların geliştirilmesinde yoğun ilgi görmektedir (Kilit & Aydemir, 2021; Susam & Çıkım, 2023). Apigenin, hücreler ve dokular için belirgin

etkinliği, tehdit edici olmayan toksisitesi gibi özelliklerinden dolayı kanser tedavisinde kullanılan klasik antioksidanlar ve diğer doğal ajanlar ile kıyaslandığı zaman daha üstündür. Düşük toksisiteye sahip olması gibi özelliklerinden dolayı apigenin, kanser hastaları tarafından alınan anti-kanser ilaçların, iyonlaştırıcı radyasyonun yan etkilerinin ciddiyeti ve görülme sıklığının azaltılmasında kullanılacak yüksek potansiyelli bir aday olarak görülmektedir (Moslehi ve ark., 2023).

Akciğer, meme, deri, karaciğer, kolon, kan, pankreas, prostat, oral, servikal ve mide tümörlerinde hücre büyümesinin durdurulması ve apoptozun çeşitli sinyal yollarını modüle etmesi apigenin'in anti-kanser özelliklerinin bir sonucudur (Mushtağ ve ark., 2023). Apigenin, farklı insan kanser hücrelerinde (lösemi, tiroid, deri, prostat, kolon ve meme kanseri vb.) hücre büyümesinin baskılanmasındaki etkinliğinden dolayı kanserin önlenmesi ve tedavisinde kullanılma potansiyeline sahiptir. NF-KB inaktivasyonu, çeşitli kinaz aktivitelerinin modülasyonu ve Her2/neu proteinlerinin proteosomal degradasyonunun aktivasyonu, apigeninin anti-kanser etkilerine aracılık eden bazı olası mekanizmalar arasında sayılabilmektedir. Ayrıca, apigenin hücre döngüsünün durmasını tetikler ve kanserli hücrelerde apoptoz sürecinin aktive edilmesinde rol oynamaktadır. Dahası, p65 fosforilasyonu ve Akt sinyalini baskılayarak NF-KB aktivasyonunu down regüle ettiği bildirilmiştir (Çizelge 4.) (Imran ve ark., 2020).

Çizelge 4. Apigenin'in anti-kanser ajan olarak sinyal yollarının düzenlenmesine etkileri (Imran ve ark., 2020).

Table 4. Effects of apigenin on the regulation of signaling pathways as an anti-cancer agent (Imran et al., 2020).

1. Apoptozun indüksiyonu
2. Kaspaz-3, -8 ve TNF- α 'nın mRNA ifadelerinin düzenlenmesi
3. MMP-2, -9, Snail (SNAI1) ve Slug (SNAI2) down regülasyonu
4. NF- κ B p105/p50, PI3K, Akt ifadesinin düşürülmesi ve pAKT'nin fosforilasyonu
5. Kinaz aktivitesinin düzenlenmesi
6. Proteazomal parçalanma aktivasyonu

Şirin ve ark. (2020), apigenin ve sorafenib'in, HepG2 hücre hattında apoptoz ile hücre döngüsü üzerinde kombine terapötik etkilerini araştırdıkları çalışmada, kombine tedavinin, hücre canlılığı üzerinde tekli tedavi gruplarına kıyasla daha fazla azaltıcı etki gösterdiğini, apoptotik hücrelerin sayısında da anlamlı artışa neden olduğunu, hücrelerin migrasyon ve invazyon yeteneğinin azaldığını gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak, apigenin'in sorafenib ile kombinasyonunun HepG2 hücreleri üzerinde sorafenib'in sitotoksik etkisini güçlendirdiğini, migrasyon, invazyon, apoptozis ve gen ekspresyonları üzerinde sinerjistik etki gösterebilecekleri bildirilmiştir.

Sonuç

Son yıllarda, doğal ürünlerden ve özellikle de bitkilerden elde edilen ajanlara olan ilgide büyük bir artış söz konusudur. Çünkü yaşam kalitesini etkileyen birçok hastalığın tedavisinde doğal ürünler terapötik amaçla

kullanıldığı bilinmektedir. Doğal ürünler ile ilgili literatüre kazandırılmış çoğu çalışmada doğal bitki ekstraktlarının birçok biyolojik ve terapötik etkisi olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bazı fitokimyasalların (epikateşin, kuersetin, mirisetin, pueranin, kaempferol, naringin, hesperidin, proantosyanidinler, genistin vb.) hiperglisemiyi düzenlediği bilinmektedir. Flavonoidler ile ilgili yapılan çalışmalarda, flavonoidlerin çeşitli biyokimyasal ve farmakolojik etkileri bulunduğu açığa çıkarılmıştır. Fakat bir flavonoid olan apigenin ile ilgili olarak çok fazla çalışma yapılmamıştır. Buradan yola çıkarak, bu derlemede apigenin ve bazı hastalıklar üzerindeki rolü hakkında bilgi verilmiştir. Sonuç olarak sağlık üzerine yararlı etkileri açısından araştırılmakta olan apigenin'in gelecek vaat eden bir biyoaktif bitki bileşeni olduğu, ortaya çıkan küresel sağlık sorunlarının önlenmesi ve tedavisinde önemli rol üstlenebileceği yapılacak araştırmalarla desteklenebilmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Kaynaklar

- Ali, F., Rahul, Naz, F., Jyoti, S., & Siddique, Y. H. (2017). Health functionality of apigenin: A review. *International Journal of Food Properties*, 20(6), 1197-1238. <https://doi.org/10.1080/10942912.2016.1207188>.
- Banerjee, K., & Mandal, M. (2015). Oxidative stress triggered by naturally occurring flavone apigenin results in senescence and chemotherapeutic effect in human colorectal cancer cells. *Redox Biology*, 5, 153-162.
- Barky, A., Ezz, A., & Mohammed, T. (2020). The Potential role of apigenin in diabetes mellitus. *Int. J. Clin. Case Rep. Rev*, 3(1), 32.
- Bi, C. C., Han, W. W., Yu, J. R., Zhang, H. F., Xing, G. Y., & Liu, Z. (2023). Insights into the pharmacological and therapeutic effects of apigenin in liver injuries and diseases. *Heliyon*, 9(5). <https://doi.org/ARTNe1560910.1016/j.heliyon.2023.e15609>.
- Cazarolli, L. H., Folador, P., Moresco, H. H., Brighente, I. M., Pizzolatti, M. G., & Silva, F. R. (2009). Stimulatory effect of apigenin-6-C-beta-L-fucopyranoside on insulin secretion and glycogen synthesis. *Eur J Med Chem*, 44(11), 4668-4673. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.07.001>.
- Chiang, L. C., Ng, L. T., Lin, I. C., Kuo, P. L., & Lin, C. C. (2006). Anti-proliferative effect of apigenin and its apoptotic induction in human Hep G2 cells. *Cancer letters*, 237(2), 207-214.
- Costa, A. C. D. F., de Sousa, L. M., dos Santos Alves, J. M., Goes, P., Pereira, K. M. A., Alves, A. P. N. N., ... & Gondim, D. V. (2021). Anti-inflammatory and hepatoprotective effects of quercetin in an experimental model of rheumatoid arthritis. *Inflammation*, 44(5), 2033-2043.
- Coşansu, G. (2015). Diyabet: Küresel bir salgın hastalık. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 31, 1-6.
- Ghişu, A., Schwiebs, A., Radeke, H. H., Avram, S., Zupko, I., Bor, A., ... & Danciu, C. (2019). A comprehensive assessment of apigenin as an antiproliferative, proapoptotic, antiangiogenic and immunomodulatory phytocompound. *Nutrients*, 11(4), 858.
- Gulluce, M., Orhan, F., Yanmis, D., Arasoglu, T., Guvenalp, Z., & Demirezer, L. O. (2015). Isolation of a flavonoid, apigenin 7-O-glucoside, from *Mentha longifolia* (L.) Hudson subspecies *longifolia* and its genotoxic potency. *Toxicology and industrial health*, 31(9), 831-840.
- Gupta, S., Afaq, F., & Mukhtar, H. (2001). Selective growth-inhibitory, cell-cycle deregulatory and apoptotic response of apigenin in normal versus human prostate carcinoma cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 287(4), 914-920.
- Harborne, J. B., & Williams, C. A. (2000). Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry*, 55(6), 481-504.
- Haytowitz, D., Bhagwat, S., Harnly, J., Holden, J., & Gebhardt, S. (2006). Sources of flavonoids in the US diet using USDA's updated database on the flavonoid content of selected foods. US Department of Agriculture (USDA). Agricultural Research Service, Beltsville Human Nutrition Research Center, Nutrient Data Laboratory and Food Composition Laboratory: Beltsville, MD.
- He, Y., Fang, X., Shi, J., Li, X., Xie, M., & Liu, X. (2020). Apigenin attenuates pulmonary hypertension by inducing mitochondria-dependent apoptosis of PSMCs via inhibiting the hypoxia inducible factor 1 α -KV1. 5 channel pathway. *Chemico-biological interactions*, 317, 108942.
- Hicks, D. F., Goossens, N., Blas-García, A., Tsuchida, T., Wooden, B., Wallace, M. C., ... & Friedman, S. L. (2017). Transcriptome-based repurposing of apigenin as a potential anti-fibrotic agent targeting hepatic stellate cells. *Scientific reports*, 7(1), 42563.
- Hu, J., Li, Z., Xu, L.-t., Sun, A.-j., Fu, X.-y., Zhang, L., Jing, L.-l., Lu, A.-d., Dong, Y.-f., & Jia, Z.-p. (2015). Protective effect of apigenin on ischemia/reperfusion injury of the isolated rat heart. *Cardiovascular toxicology*, 15(3), 241-249.
- Huang, J., Wang, S., Zhu, M., Chen, J., & Zhu, X. (2011). Effects of genistein, apigenin, quercetin, rutin and astilbin on serum uric acid levels and xanthine oxidase activities in normal and hyperuricemic mice. *Food and Chemical Toxicology*, 49(9), 1943-1947.
- Imran, M., Gondal, T. A., Atif, M., Shahbaz, M., Qaisarani, T. B., Mughal, M. H., Salehi, B., Martorell, M., & Sharifi-Rad, J. (2020). Apigenin as an anticancer agent. *Phytotherapy Research*, 34(8), 1812-1828. <https://doi.org/10.1002/ptr.6647>.

- Kilit, A. C., & Aydemir, D. (2021). Apiin'in Sitotoksik Etkisi. *Bilim Armonisi*, 4(2), 64-70.
- Kim, D.-I., Lee, T.-K., Lim, I.-S., Kim, H., Lee, Y.-C., & Kim, C.-H. (2005). Regulation of IGF-I production and proliferation of human leiomyoma smooth muscle cells by *Scutellaria barbata* D. Don in vitro: isolation of flavonoids of apigenin and luteolin as acting compounds. *Toxicology and applied pharmacology*, 205(3), 213-224.
- Kim, M.-A., Kang, K., Lee, H.-J., Kim, M., Kim, C. Y., & Nho, C. W. (2014). Apigenin isolated from *Daphne genkwa* Siebold et Zucc. inhibits 3T3-L1 preadipocyte differentiation through a modulation of mitotic clonal expansion. *Life sciences*, 101(1-2), 64-72.
- Kim, S., Woo, E. R., & Lee, D. G. (2020). Apigenin promotes antibacterial activity via regulation of nitric oxide and superoxide anion production. *Journal of basic microbiology*, 60(10), 862-872.
- Kolaç, T., Gürbüz, P., & Yetiş, G. (2017). Doğal ürünlerin fenolik içeriği ve antioksidan özellikleri. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi, 5(1), 26-42.
- Liu, H. J., Fan, Y. L., Liao, H. H., Liu, Y., Chen, S., Ma, Z. G., ... & Tang, Q. Z. (2017). Apigenin alleviates STZ-induced diabetic cardiomyopathy. *Molecular and cellular biochemistry*, 428, 9-21.
- Malik, S., Suchal, K., Khan, S. I., Bhatia, J., Kishore, K., Dinda, A. K., & Arya, D. S. (2017). Apigenin ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats via MAPK-NF- κ B-TNF- α and TGF- β 1-MAPK-fibronectin pathways. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 313(2), F414-F422.
- Moslehi, M., Rezaei, S., Talebzadeh, P., Ansari, M. J., Jawad, M. A., Jalil, A. T., Rastegar-Pouyani, N., Jafarzadeh, E., Taeb, S., & Najafi, M. (2023). Apigenin in cancer therapy: Prevention of genomic instability and anticancer mechanisms. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 50(1), 3-18. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13725>.
- Mushtaq, Z., Sadeer, N. B., Hussain, M., Mahwish, Alsagaby, S. A., Imran, M., Mumtaz, T., Umar, M., Tauseef, A., Al Abdulmonem, W., Tufail, T., Al Jbawi, E., & Mahomoodally, M. F. (2023). Therapeutical properties of apigenin: a review on the experimental evidence and basic mechanisms. *International Journal of Food Properties*, 26(1), 1914-1939. <https://doi.org/10.1080/10942912.2023.2236329>.
- Panda, S., & Kar, A. (2007). Apigenin (4',5,7-trihydroxyflavone) regulates hyperglycaemia, thyroid dysfunction and lipid peroxidation in alloxan-induced diabetic mice. *J Pharm Pharmacol*, 59(11), 1543-1548. <https://doi.org/10.1211/jpp.59.11.0012>.
- Park, C. H., Min, S. Y., Yu, H. W., Kim, K., Kim, S., Lee, H. J., ... & Park, Y. J. (2020). Effects of apigenin on RBL-2H3, RAW264. 7, and HaCaT cells: anti-allergic, anti-inflammatory, and skin-protective activities. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(13), 4620.
- Patel, D., Shukla, S., & Gupta, S. (2007). Apigenin and cancer chemoprevention: progress, potential and promise. *International journal of oncology*, 30(1), 233-245.
- Ren, B., Qin, W., Wu, F., Wang, S., Pan, C., Wang, L., ... & Liang, J. (2016). Apigenin and naringenin regulate glucose and lipid metabolism, and ameliorate vascular dysfunction in type 2 diabetic rats. *European journal of pharmacology*, 773, 13-23.
- Ribeiro, J. C., Antunes, L. M. G., Aissa, A. F., Darin, J. D. a. C., De Rosso, V. V., Mercadante, A. Z., & Bianchi, M. d. L. P. (2010). Evaluation of the genotoxic and antigenotoxic effects after acute and subacute treatments with açai pulp (*Euterpe oleracea* Mart.) on mice using the erythrocytes micronucleus test and the comet assay. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 695(1-2), 22-28.
- Salehi, B., Venditti, A., Sharifi-Rad, M., Kręgiel, D., Sharifi-Rad, J., Durazzo, A., ... & Martins, N. (2019). The therapeutic potential of apigenin. *International journal of molecular sciences*, 20(6), 1305.
- Sharifiaghdam, Z., Amini, S. M., Dalouchi, F., Behrooz, A. B., & Azizi, Y. (2023). Apigenin-coated gold nanoparticles as a cardioprotective strategy against doxorubicin-induced cardiotoxicity in male rats via reducing apoptosis. *Heliyon*, 9(3).
- Shin, G. C., Kim, C., Lee, J. M., Cho, W. S., Lee, S. G., Jeong, M., ... & Lee, K. (2009). Apigenin-induced apoptosis is mediated by reactive oxygen species and activation of ERK1/2 in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *Chemico-Biological Interactions*, 182(1), 29-36.
- Shukla, S., MacLennan, G. T., Fu, P., & Gupta, S. (2012). Apigenin attenuates insulin-like growth factor-I signaling in an autochthonous mouse prostate cancer model. *Pharmaceutical research*, 29, 1506-1517.
- Siddique, Y. H., & Afzal, M. (2009). Antigenotoxic effect of apigenin against mitomycin C induced genotoxic damage in mice bone marrow cells. *Food and chemical toxicology*, 47(3), 536-539.
- Singh, J. P. V., Selvendiran, K., Banu, S. M., Padmavathi, R., & Sakthisekaran, D. (2004). Protective role of Apigenin on the status of lipid peroxidation and antioxidant defense against hepatocarcinogenesis in Wistar albino rats. *Phytomedicine*, 11(4), 309-314.
- Singh, S. K., Singh, S. K., & Singh, A. (2013). Toxicological and biochemical alterations of apigenin extracted from seed of *Thevetia peruviana*, a medicinal plant. *J Biol Earth Sci*, 3(1), 110-119.
- Söylemezoğlu, G. (2003). Üzümde fenolik bileşikler. *Gıda*, 28(3).
- Susam, S., & Çıkım, G. (2023). Apigenin'in potansiyel farmakolojik etkileri üzerine bir derleme. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 32(2).
- Şirin, N., Elmas, L., Seçme, M., & Dodurga, Y. (2020). Investigation of possible effects of apigenin, sorafenib and combined applications on apoptosis and cell cycle in hepatocellular cancer cells. *Gene*, 737, 144428. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144428>.

- Thomas, S. D., Jha, N. K., Jha, S. K., Sadek, B., & Ojha, S. (2023). Pharmacological and Molecular Insight on the Cardioprotective Role of Apigenin. *Nutrients*, 15(2), 385.
- Tomou, E. M., Papakyriakopoulou, P., Skaltsa, H., Valsami, G., & Kadoglou, N. P. (2023). Bio-actives from natural products with potential cardioprotective properties: isolation, identification, and pharmacological actions of apigenin, quercetin, and silibinin. *Molecules*, 28(5), 2387.
- Tsai, C.-H., Lin, F.-M., Yang, Y.-C., Lee, M.-T., Cha, T.-L., Wu, G.-J., Hsieh, S.-C., & Hsiao, P.-W. (2009). Herbal extract of *Wedelia chinensis* attenuates androgen receptor activity and orthotopic growth of prostate cancer in nude mice. *Clinical Cancer Research*, 15(17), 5435-5444.
- Vazhappilly, C. G., Amararathna, M., Cyril, A. C., Linger, R., Matar, R., Merheb, M., Ramadan, W. S., Radhakrishnan, R., & Rupasinghe, H. V. (2021). Current methodologies to refine bioavailability, delivery, and therapeutic efficacy of plant flavonoids in cancer treatment. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 94, 108623.
- Wang, J., Liu, Y. T., Xiao, L., Zhu, L., Wang, Q., & Yan, T. (2014). Anti-inflammatory effects of apigenin in lipopolysaccharide-induced inflammatory in acute lung injury by suppressing COX-2 and NF- κ B pathway. *Inflammation*, 37, 2085-2090.
- Yoon, J. H., Kim, M. Y., & Cho, J. Y. (2023). Apigenin: A Therapeutic Agent for Treatment of Skin Inflammatory Diseases and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 1498.
- Yue, S., Xue, N., Li, H., Huang, B., Chen, Z., & Wang, X. (2020). Hepatoprotective effect of apigenin against liver injury via the non-canonical NF- κ B pathway in vivo and in vitro. *Inflammation*, 43, 1634-1648.
- Zare, M. F. R., Rakhshan, K., Aboutaleb, N., Nikbakht, F., Naderi, N., Bakhshesh, M., & Azizi, Y. (2019). Apigenin attenuates doxorubicin induced cardiotoxicity via reducing oxidative stress and apoptosis in male rats. *Life sciences*, 232, 116623.
- Zhang, K., Song, W., Li, D., & Jin, X. (2017). Apigenin in the regulation of cholesterol metabolism and protection of blood vessels. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 13(5), 1719-1724.
- Zhang, S., Liu, X., Sun, C., Yang, J., Wang, L., Liu, J., ... & Jing, Y. (2016). Apigenin attenuates experimental autoimmune myocarditis by modulating Th1/Th2 cytokine balance in mice. *Inflammation*, 39(2), 678-686.
- Zhao, G., Qin, G.-W., Wang, J., Chu, W.-J., & Guo, L.-H. (2010). Functional activation of monoamine transporters by luteolin and apigenin isolated from the fruit of *Perilla frutescens* (L.) Britt. *Neurochemistry international*, 56(1), 168-176.
- Zhao, L., Wang, J. L., Liu, R., Li, X. X., Li, J. F., & Zhang, L. (2013). Neuroprotective, anti-amyloidogenic and neurotrophic effects of apigenin in an Alzheimer's disease mouse model. *Molecules*, 18(8), 9949-9965.