



Tartışma Makalesi / Discussion Article, 2(3): 78 - 89, 2021

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/batd/article/925584>  
DOI: 10.53445/batd.925584

## Luteolin Molekülü Covid-19 ile Mücadelede Bir Seçenek Olabilir mi?

Fatime Betül ÜZER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü,  
Fitoterapi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Fatime Betül ÜZER, e-posta: uzerbetul@gmail.com

### ÖZET

SARS-CoV-2 tüm dünyayı etkisi altına alan ve inhibisyonuna yönelik henüz kesin bir tedavi yöntemi geliştirilememiş bir virüstür. Mevcut tedavi protokolleri yeterli çözüm ortaya koyamamıştır. Virüs inhibisyonuna yönelik yapılan moleküler docking çalışmalarında doğal ürünler arasında Luteolin molekülü öne çıkmaktadır. Luteolin molekülü, *Origanum vulgare*, *Apium graveolens*, *Thymus vulgaris* başta olmak üzere birçok bitkide doğal olarak bulunan bir moleküldür. Luteolin, İran, Brezilya ve geleneksel Çin Tıbbında enflamasyon ile devam eden hastalıkların tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır. Antioksidan, antimikrobiyal, antienflamatuar, kemopreventif, kemoterapötik, kardioprotektif, antidiabetik, nöroprotektif ve antialerjik özelliklere sahip, termostabil bir moleküldür. Luteolin molekülü SARS-CoV-2'nin hücre içine girerken kullandığı furin bağlanma bölgesine bağlanarak, virüsün hücre içine girmesini engelleyebilir. Mevcut kullanım alanları, etki mekanizmaları, SARS-CoV-2 patofizyolojisi ve moleküler docking çalışmaları birlikte değerlendirildiğinde, Covid-19 ile mücadelede Luteolin molekülü umut verici bir terapötik ajan olarak öne çıkmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** SARS-CoV-2, Covid-19, Luteolin, Furin, Doğal ürün

## Could Luteolin Molecule be an Option in Combating Covid-19?

### ABSTRACT

SARS-CoV-2 is a virus that has affected the whole world and a definitive treatment method for its inhibition has not yet been developed. Current treatment protocols have not been able to provide a sufficient solution. As a result of molecular docking studies for virus inhibition, it is seen that the Luteolin molecule stands out among natural products. Luteolin molecule is a molecule found naturally in many plants, especially *Origanum vulgare*, *Apium graveolens*, *Thymus vulgaris*. Luteolin has long been used in Iran, Brazil, and traditional Chinese Medicine to treat illnesses with inflammation. It is a thermostable molecule with antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory, chemopreventive, chemotherapeutic, cardioprotective, antidiabetic, neuroprotective and antiallergic properties. The luteolin molecule can bind to the furin binding site that SARS-CoV-2 uses to enter the cell, thereby preventing the virus from entering the cell. When the current usage areas, mechanisms of action, SARS-CoV-2 pathophysiology and molecular docking studies are evaluated, Luteolin molecule stands out as a promising therapeutic agent in the fight against Covid-19.

**Key words:** SARS-CoV-2, Covid-19, Luteolin, Furin, Natural product



## GİRİŞ

SARS-CoV-2 olarak isimlendirilen bir çeşit koronavirus 2019 Aralık ayında, Çin'in Hubei eyaletine bağlı Wuhan şehrinde akut atipik solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaya başladı. Bu virüsün neden olduğu hastalık COVID-19 olarak adlandırıldı. Virüs primer olarak solunum sistemini ve daha sonra tüm organları tutabilmekte, hastalarda baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, ateş, mide bulantısı, ishal, koku kaybı, tat kaybına sebep olabilmekte, tablo ölümle seyredabilmektedir (Chen vd., 2020). İnsandan insana bulaşan ve tüm dünyada pandemiye neden olan koronavirus nedeniyle 25 Haziran 2021 tarihi itibarıyla dünya çapında 179.686.071 kişi hastalandı, 3.899.172 kişi hayatını kaybetti, 2.624.733.776 kişi aşılandı. Dünya Sağlık Örgütü tarafından Azithromycin, colchicine, corticosteroid, favipiravir, hydroxychloroquine, interferon beta, lopinavir-ritonavir, remdesivir, rhG-CSF, tocilizumab, umifenovir Covid-19 hastaları üzerinde kullanılan ilaçlar olarak bildirilmiştir ("World Health Organisation," n.d.). Ancak bu ilaçlar kesin bir tedavi yaklaşımı ortaya koyamamakta. Mevcut medikal yaklaşım, hastalığın ilerlemiş aşamalarında yetersiz kalmaktadır.

SARS-CoV-2'nin de dahil olduğu koronaviruslar zarflı, tek iplikli RNA virüsleridir (Channappanavar, Zhao, & Perlman, 2014). Genomik yapılarına göre 4 türe ayrılırlar;  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  koronaviruslar sadece memelileri enfekte eder (Rabi, Al Zoubi, Al-Nasser, Kasasbeh, & Salameh, 2020). SARS-CoV-2,  $\beta$  koronaviruslardandır. Virüsün yaşam döngüsü 5 evreden oluşur: Bağlanma, penetrasyon, biosentez, maturasyon ve ayrılma. Virüs konak hücre reseptörlerine bağlandıktan sonra, endositoz ve membran füzyonu yolu ile hücreye girer. Viral içeriğin konak hücreye salınımından sonra, viral RNA replikasyon için çekirdeğin içine girer. Viral mRNA, viral proteinleri yapmak için kullanılır. Sonrasında viral partiküller oluşturulup, salınır. Koronaviruslar 4 yapısal proteinden oluşur. Spike (S), Membrane (M), envelope (E), ve nükleokapsid (N) (Bosch, van der Zee, de Haan, & Rottier, 2003). Spike proteini, 2 fonksiyonel alt birimden oluşur; S<sub>1</sub> alt

birimi konak hücre reseptörüne ve S<sub>2</sub> alt birimi viral ve hücresel membranlara bağlanmakla sorumludur. Anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), SARS-CoV-2 için fonksiyonel bir reseptördür (Li vd., 2003). Yapısal ve fonksiyonel analizler SARS-CoV-2 Spike proteininin ACE2'ye bağlandığını göstermiştir. Akciğer, kalp, ileum, böbrek ve mesanede ACE2 ekspresyonu fazladır. ACE2 reseptörleri Akciğer epitel hücrelerinde yüksek miktarda bulunur (Chen, Guo, Pan, & Zhao, 2020). Virüs ACE2'ye bağlanmadan önce Furin Proteaz ve Transmembran Serin Proteaz enzimleri ile bağlanmaya hazır hale getirilmelidir. Bu nedenle virüsün hücre içine girerken kullandığı Anjiotensin Converting Enzim 2, Furin Proteaz ve Transmembran Serin Proteaz, SARS-CoV-2'nin hücre içine girişini engelleyen farmakolojik hedefler olabilir (Tian vd., 2021).

## SARS-CoV-2 Patofizyolojisinden Yola Çıkarak Covid-19 Tedavisine Yaklaşım

Virüs konak hücreye bağlandıktan sonra proteaz enzimi virüsün S1 ve S2 alt birimlerini bağlayan kovalent bağı çözer, S1 alt birimi S2'nin hücreye bağlanmasına yardımcı olur. Tüm virüsler içinde korona virüs spike proteini farklı bir öneme sahiptir. Bu protein birçok farklı proteaz enzimi ile etkileşime girer ve aktive olur. SARS-CoV-2 diğer koronaviruslardan farklı olarak S1 ve S2 alt birimleri arasında furin kırılma bölgesine sahiptir (RPPA). Bu kırılma bölgesinin iyi eksprese olması virüsü diğer koronaviruslardan daha patojen hale getirir (Walls vd., 2020).

ACE2, Akciğerin apikal bölgesindeki alveol epitel hücrelerinde yoğun miktarda eksprese edilir. Bu yüzden birçok hastada distal solunum yolu hasarı görülmüştür. Epitel hücreleri, alveolar makrofajlar ve dendritik hücreler solunum yollarının 3 ana bileşenidir (Yoshikawa, Hill, Li, Peters, & Tseng, 2009). Dendritik hücreler (DC) epitelin altında, Makrofajlar epitelin apikalinde bulunur (Hamming vd., 2004). Dendritik hücre ve makrofajlar bağışıklık sistemi uyarlanana kadar virüslere karşı doğal bağışıklık hücreleri olarak hizmet eder. T hücresi yanıtı DC'ler ve makrofajlar yoluyla antijen



sunumu ile başlatılır. DC ve makrofajlar virüs bulaşmış apoptotik hücreleri fagosite edebilir ve bu da T hücrelerine antijen sunumuna yol açar. Antijen sunan hücreler T hücrelerine antijen sunmak için lenf bezlerine göç eder. Burada CD4 ve CD8 T hücreleri kritik öneme sahiptir. CD4 T hücreleri virüslere özgü antikor üretimini indüklemek için B hücrelerini aktive eder, CD8 T hücreleri ise virüsle enfekte olmuş hücreleri öldürür. Şiddetli hastalık tablosunda monosit kemo-çekici protein 1 (MCP1), makrofaj enflamatuvar protein (MIP) ve tümör nekroz faktörü (TNF $\alpha$ ) artar (Zhou vd., 2020). Enfeksiyonu şiddetli geçiren hastalarda IL6 düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür. Bu hastalarda CD4 ve CD8 T hücreleri aktivasyonu ve yüksek oranda CD69, CD38 ve CD44 ekspresyonu tespit edilmiştir. Hastalığın ağır seyrettiği hastalarda T hücrelerinin tükendiği ortaya konmuştur. T hücrelerinin tükenmesi hastalığın ilerlemesine yol açabilirdi. Bir diğer ilginç bulgu hastalığı ağır geçiren vakalarda CD4 T hücreleri, IFN- $\gamma$  ve GM-CSF'nin birlikte görülmesiydi (Zhou vd., 2020).

SARS-CoV-2 enfeksiyon patofizyolojisi incelendiğinde, virüsle başa çıkabilmenin en önemli yollarından birinin furin proteaz inhibisyonu ile virüsün ACE2 reseptörlerine bağlanıp, hücre içine girmesini engellemek olduğu görülür. Tenesse Üniversitesi ve Oak Ridge Ulusal Laboratuvarları tarafından yapılan bir araştırmada SARS-CoV-2'nin hücrelere bağlanması sırasında bazı bileşiklerin etkinliğini modellemek için IBM süper bilgisayar programları kullanılarak bir çalışma yapıldı. Moleküler Docking yöntemiyle etkinlik sırasına göre bileşikler listelendi. Bu listede iyi derecede etkinlikte 4 tane doğal ürün de bulunmaktaydı. Etkinlik derecesine göre bu doğal ürünler luteolin-monoarabinosid, Kuersetin, eriodictiol, demetil-koklaurin olarak sıralanmıştı (Micholas & Jeremy C., 2020).

Yu ve arkadaşları AutoDock Vina kullanarak yaptıkları bir başka moleküler docking çalışmada SARS-CoV-2 ile Ribavirin, Remdesivir, Chloro-quine ve Luteolin moleküllerini değerlendirdi. Çalışma sonucunda

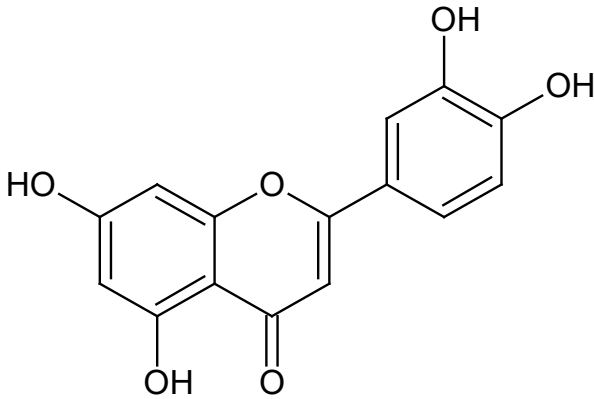
Chloro-quinin klinik olarak efektif olduğu ve Luteolinin dikkate değer potansiyel bir antiviral molekül olduğu sonucuna vardılar (Yu, Chen, Lan, Shen, & Li, 2020). Moleküler docking yöntemleriyle yapılan bu çalışmalarda, doğal ürünler arasında en iyi etkinliğe sahip olduğu tespit edilen luteolinin, furin proteaz inhibisyonuna sebep olduğu Zhu ve arkadaşlarının 2013'te yaptıkları çalışma ile de ortaya konmuştu (Zhu vd., 2013). SARS-CoV-2'nin diğer koronavirüslerden farklı olarak S1 ve S2 alt birimleri arasında Furin kırılma bölgesi bulunmaktadır (Yuki, Fujiogi, & Koutsogiannaki, 2020). Bu durum luteolini virüs inhibisyonunda değerli hale getirmektedir.

Peng ve arkadaşlarının Deng Humması çalışmasında insan furin enziminin (1 ünite) katalitik aktivitesi, 5 ila 200  $\mu$ M'lik konsantrasyon aralığında luteolin kullanılarak, 100  $\mu$ M sabit konsantrasyondaki substrat üzerinde test edildi. Enzim aktivitesinin (>%95) maksimum inhibisyonu 200  $\mu$ M konsantrasyonda gerçekleşti. Peng ve arkadaşları yaptıkları çalışmada luteolinin viremiyi azalttığını, IL6 düzeylerinde azalmaya neden olduğunu da tespit etti (Peng vd., 2017).

Xagorari ve arkadaşları ise luteolinin IL6 üretimini ve endotoksin tarafından aktive edilmiş makrofajlar vasıtasıyla TNF $\alpha$  salınımını inhibe ettiğini tespit etti (Xagorari vd., 2001). SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş birçok hastada gelişen sitokin fırtınası neticesinde şok, çoklu organ yetmezliği, fulminan miyokardit ve ölüm rapor edilmiştir (Rabi vd., 2020; Ruan, Yang, Wang, Jiang, & Song, 2020; F. Zhou vd., 2020; Zhou vd., 2020). SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve sonrasında birçok hastada gelişen sitokin fırtınasının neticeleri değerlendirildiğinde Covid-19 ile mücadelede luteolin destek tedavisi öne çıkmaktadır. Zira Luteolin SARS-CoV-2'yi diğer koronavirüslerden daha enfekte hale getiren furin kırılma bölgesinin enzimi furin proteazı inhibe ederek; IL6, TNF $\alpha$  düzeylerini azaltarak Covid-19 üzerinde etkili olabilir (Lin, Shi, Wang, & Shen, 2008; Peng vd., 2017; Xagorari vd., 2001).

## Luteolin ve Kullanım Alanları

Luteolin (3',4',5,7-tetrahydroxy flavone), birçok bitki türünde bulunan önemli bir flavondur (Choi vd., 2014). Kimyasal olarak 2 benzen halkası ve bir oksijen içeren, bir adet C2-C3 çift karbon bağına sahip C6-C3-C6 yapısında bir moleküldür (Bravo, 2009). Yapı aktivite çalışmaları luteolin molekülünün 5, 7, 3' ve 4' pozisyonlarında bulunan hidroksil grupları ve 2-3 çift bağ varlığının çoklu farmakolojik etkilerinden sorumlu olduğunu göstermiştir (Lin vd., 2008).



Şekil 1: Luteolin molekülünün kimyasal yapısı

Doğal halde glikozillenmiş formda bulunan Luteolin brokoli, biber, dağ kekiği, kereviz gibi sebze ve meyvelerde mevcuttur (Lopez-Lazaro, 2008). İran, Brezilya ve geleneksel Çin Tıbbında enflamasyon ile birlikte devam eden hastalıkların tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır (Farzaei, Abbasabadi, Ardekani, Rahimi, & Farzaei, 2013; Ferrari vd., 2013; Ramezani, Nasri, & Yassa, 2009).

Luteolin, antioksidan, antimikrobial, anti-inflamatuar, kemopreventif, kemoterapötik, kardioprotektif, antidiabetik, nöroprotektif ve antialerjik özelliklere sahip, termostabil bir moleküldür (Ahmed vd., 2019; Andarwulan, Batari, Sandrasari, Bolling, & Wijaya, 2010; Franke, Custer, Arakaki, & Murphy, 2004; Hertog, Hollman, & Venema, 1992; Hoffmann-Ribani, Huber, & Rodriguez-Amaya, 2009; Pellegrini vd., 2010; Tuorkey, 2016).

Yapı-biyolojik ilişkisinin incelendiği bir çalışmada Zhu ve arkadaşları Luteolin, kuersetin ve kateşin moleküllerini kıyasladıklarında luteolinin daha düşük O-H bağ ayrışma enerjisine sahip olduğunu, dolayısıyla daha güçlü bir antioksidan olduğunu tespit etti (L. Zhu, Chen, Tan, Liu, & Wang, 2017).

*In vitro* ve *in vivo* çalışmalar, luteolin'in NF-κB, AP-1 ve JAK-STAT yolağını düzenleyebildiğini göstermiştir. Luteolin'in hem *in vitro* hem de *in vivo* enflamatuar hastalık modellerinde fayda sağladığı yaygın olarak gösterilmiştir (Lou vd., 2015; Nunes, Almeida, Barbosa, & Laranjinha, 2017).

Luteolinin terapötik kullanım alanları oldukça geniştir. Nöroprotektif, antidiabetik, antialerjik, anti-akciğerfibrozis, antidiyabetik, kardioprotektif özellikleri bildirilmiştir (Ahmed vd., 2019).

Luteolinin oral skuamöz hücreli kanser, akciğer kanseri, kolon kanseri, özafagial kanser, hepatosellüler kanser ve prostat kanserine karşı koruyucu etkileri yapılan farklı çalışmalarda tespit edilmiştir (Cao vd., 2018; P. Chen vd., 2017; Han vd., 2016; Jiang vd., 2018; Kang vd., 2017; S. F. Yang, Yang, Chang, Chu, & Hsieh, 2008). Meme kanserinde koruyucu ve tedavi edici etkileri bildirilmiştir (Ahmed vd., 2019).

Luteolin, kan beyin bariyerini geçebildiği için beyin tümörü gibi santral sinir sistemi hastalıklarında kullanılabilir (Kashyap vd., 2017). Alzheimer enflamasyonla seyreden nörodejeneratif bir hastalık olduğu için luteolin koruyucu ve tedavi edici olarak kullanılabilir (Kwon, 2017).

Coleta ve arkadaşları fareler üzerinde yaptıkları çalışmada luteolinin oral ve intraperitoneal uygulaması sonucunda molekülün anksiyolitik etkisini tespit etti (Coleta, Campos, Cotrim, Lima, & Cunha, 2008). 4-10 yaşları arasında otizmlili 50 çocukla yapılan bir çalışmada 26 hafta boyunca günlük 100 mg luteolin ve 70 mg kuersetin takviyesi sonucunda uyumsal işlevlerde anlamlı bir iyileşme kaydedildi (Taliou, Zintzaras, Lykouras, & Francis, 2013).



Yapılan çalışmalar luteolinin oksidatif stres, nöroenflamasyon, glial aktivasyonu azaltarak ve nörotrofik potansiyeli indükleyerek dopaminerjik nöronları koruyabildiğini göstermektedir. Bu özellikleri nedeniyle parkinsonda da koruyucu ve tedavi edici olarak kullanılabilir (Hu, Yen, Shen, Wu, & Wu, 2014; Patil vd., 2014). Luteolinin

muhtemel toksikolojik etkileri üzerine sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Mukinda ve arkadaşları Luteolin bakımından zengin *Artemisia afra*'nın kemirgenler üzerinde akut ve kronik kullanımı sonucunda herhangi bir toksisite bulgusuna rastlamadı (Mukinda, 2005). Ancak bu konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Tablo 1.** Bazı Bitkilerde Tespit Edilen Luteolin Miktarları (**Kuru Bitki**)

Bitki	Luteolin miktarı	Referans
<i>Lippia graveolens</i>	10287,5	(Lin, Mukhopadhyay, Robbins, & Harnly, 2007)
<i>Appium graveolens</i> (tohum)	7624	(Lin, Lu, & Harnly, 2007)
<i>Arachis hypogea</i>	4260,67	(Hindarto vd., 2017)
<i>Capsicum frutescens</i>	1035	(Miean & Mohamed, 2001)
<i>Angelica keiskei</i>	950	(Yang vd., 2008)
<i>Capsicum annuum</i>	530	(Yang vd., 2008)
<i>Averrhoa belimbi</i> (yapraklar)	464,5	(Miean & Mohamed, 2001)
<i>Allium fistulosum</i>	391	(Miean & Mohamed, 2001)
<i>Phyla nodiflora</i>	390	(Yang vd., 2008)
<i>Asystasia gangetica</i>	277	(Yang vd., 2008)
<i>Vernonia hymenolepis</i>	240	(Yang vd., 2008)
<i>Averrhoa belimbi</i> (meyve)	202	(Miean & Mohamed, 2001)
<i>Petroselinum crispum</i>	197,5	(Lugasi & Hóvári, 2002)
<i>Rosmarinus officinalis</i>	184	(Yang vd., 2008)
<i>Wedelia chinensis</i>	128	(Yang vd., 2008)
<i>Garcinia atroviridis</i>	107,5	(Miean & Mohamed, 2001)
<i>Lonicera japonica</i>	90	(Yang vd., 2008)
<i>Brassica oleracea</i>	74,5	(Miean & Mohamed, 2001)
<i>Scaevola sericea</i>	73	(Yang vd., 2008)
<i>Sonchus oleraceus</i> L.	65	(Trichopoulou vd., 2000)
<i>Taraxacum officinale</i>	62	(Yang vd., 2008)
<i>Sorghum bicolor</i> (L.) Moench (kırmızı)	39,3	(Dykes, Seitz, Rooney, & Rooney, 2009)
<i>Capsicum annum</i>	33	(Miean & Mohamed, 2001)
<i>Citrus hystrix</i>	30,5	(Miean & Mohamed, 2001)
<i>Adansonia digitata</i>	16	(Yang vd., 2008)
<i>Raphanus sativus</i>	9	(Miean & Mohamed, 2001)
<i>Tordylium apulum</i> (yaprak)	6	(Trichopoulou vd., 2000)
<i>Passiflora foetida</i>	5	(Yang vd., 2008)
<i>Sorghum bicolor</i> (L.) Moench (beyaz)	4,5	(Dykes vd., 2009)



## Luteolin İçeren Bitkiler

Miean ve arkadaşları 62 çeşit bitki üzerinde yaptıkları çalışmada bazı bitkilerdeki flavonoid miktarlarını bitkilerin kuru ağırlıkları üzerinden tespit ettiler. Yaptıkları çalışmada bitkilerdeki luteolin miktarları şöyleydi:

*Brassica oleracea*: 74.5 mg/kg (kuru ağırlık), *Capsicum annum*: 33.0 mg/kg, *Capsicum frutescens*: 1035.0 mg/kg, *Allium fistulosum*: 391.0 mg/kg, *Averrhoa belimbi* (meyve): 202.0 mg/kg, *Averrhoa belimbi* (yapraklar): 464,5 mg/kg, *Phaseolus vulgaris*: 11.0 mg/kg, *Daucus carota*: 37.5 mg/kg, *Raphanus sativus*: 9.0 mg/kg, *Apium graveolens*: 80.5 mg/kg, *Citrus hystrix* (yapraklar): 30.5 mg/kg, *Garcinia atroviridis*: 107.5 mg/kg (Miean & Mohamed, 2001).

Yang ve arkadaşları ise 91 çeşit bitki üzerinde yaptıkları çalışmada bazı bitkilerdeki

luteolin miktarlarını şöyle tespit ettiler: *Angelika keiskei* filizleri: 950 mg/kg, *Scaevola sericea* filizleri: 73 mg/kg, *Apium graveolens* kökü: 10 mg/kg, *Capsicum annum* kökü: 530 mg/kg, *Asystasia gangetica* kökü: 127 mg/kg, *Wedelia chinensis* kökü: 128 mg/kg, *Taraxacum officinale* kökü: 62 mg/kg, *Phyla nodiflora* kökü: 184 mg/kg, *Vernonia hymenolepis* kökü: 240 mg/kg, *Passiflora foetida* kökü: 5 mg/kg (Yang vd., 2008).

Hindarto ve arkadaşları yer fıstığı kabuklarından (*Arachis hypogea*) 4260,67 mg/kg luteolin elde ettiler (Hindarto vd., 2017). Elde ettikleri luteolin miktarı Radhakrishnan ve arkadaşlarının Kore yer fıstığından elde ettiği 546.8-4485.0 mg/kg luteolin miktarına benzerdi (Ramalingam, Suk Bok, Byoung Kyu, & In Youl, 2013).

**Tablo 2:** Bazı Bitkilerde Tespit Edilen Luteolin Miktarları (mg/kg Taze Bitki)

Bitki ismi	Luteolin miktarı	Referans
<i>Juniperus communis</i> (olgunlaşmış)	690,5	(Innocenti vd., 2007)
<i>Juniperus communis</i> (olgunlaşmamış)	514	(Innocenti vd., 2007)
<i>Thymus vulgaris</i>	452	(Justesen & Knuthsen, 2001), (Wojdyło, Oszmiański, & Czemyers, 2007)
<i>Daucus carota</i>	341	(Trichopoulou vd., 2000)
<i>Lippia graveolens</i>	250,1	(Wojdyło vd., 2007)
<i>Salvia officinalis</i>	167	(Justesen & Knuthsen, 2001), (Wojdyło vd., 2007)
<i>Mentha x piperita</i> L.	126,6	(Areias vd., 2001), (Justesen & Knuthsen, 2001)
<i>Capsicum frutescens</i>	38,7	(Bahorun, Luximon-Ramma, Crozier, & Aruoma, 2004)
<i>Cichorium intybus</i>	37,98	(Innocenti vd., 2005)
<i>Cynara scolymus</i>	23	(Lattanzio & van Sumere, 1987), (Schütz vd., 2004), (Wang vd., 2003)
<i>Cichorium intybus</i>	20,8	(Arabi, Genovese, & Lajolo, 2004), (Michael vd., 1992), (Innocenti vd., 2005)
<i>Rosmarinus officinalis</i>	20	(Justesen & Knuthsen, 2001), (Wojdyło vd., 2007)
<i>Citrus limon</i>	19	(Lugasi & Hóvári, 2002), (Mattila, Astola, & Kumpulainen, 2000)
<i>Cucurbita</i> spp	16,3	(Lugasi & Hóvári, 2002)



Bitki ismi	Luteolin miktarı	Referans
<i>Capsicum anuum</i>	13,4	(Materska & Perucka, 2005)
<i>(Brassica oleracea (Gongylodes Group))</i>	13	(Lugasi & Hóvári, 2000)
<i>Petroselinum crispum</i>	10,9	(Arai vd., 2000), (Justesen & Knuthsen, 2001), (Justesen, Knuthsen, & Leth, 1998)
<i>Origanum vulgare</i>	10	(Justesen & Knuthsen, 2001)
<i>Artemisia dranunculus</i>	10	(Justesen & Knuthsen, 2001)
<i>Lactuca sativa var. Crispa</i>	9,5	(Arabi vd., 2004), (Harnly vd., 2006), (Young vd., 2005)
<i>Armoracia rusticana</i>	9	(Lugasi & Hóvári, 2000)
<i>Brassica oleracea var. italica</i>	8	(Arai vd., 2000), (Baharun vd., 2004), (Franke vd., 2004), (Harnly vd., 2006)
<i>Cucumis melo</i>	6,4	(Harnly vd., 2006), (Lugasi & Hóvári, 2002), (Sampson vd., 2002)
<i>Citrus paradisi</i>	6	(Harnly vd., 2006), (Franke vd., 2004)
<i>Tordylium apulum</i>	6	(Trichopoulou vd., 2000)
<i>Citrullus lanatus</i>	4,6	(Arai vd., 2000), (Harnly vd., 2006), (Lugasi & Hóvári, 2002), (Sampson vd., 2002)
<i>Beta vulgaris</i>	3,7	(Hertog vd., 1992), (Lugasi & Hóvári, 2000)
<i>Nelumbo nucifera</i>	3,6	(Arai vd., 2000)
<i>Brassica oleracea</i>	3,3	Hertog vd., 1992), (Pellegrini vd., 2010), (Lugasi & Hóvári, 2000)
<i>Citrus sinensis</i>	1,9	(Arai vd., 2000), (Franke vd., 2004), (Lugasi & Hóvári, 2002)
<i>Allium schoenoprasum</i>	1,5	(Justesen & Knuthsen, 2001), (Trichopoulou vd., 2000)
<i>Phaseolus vulgaris</i>	1,3	(Arai vd., 2000), (Franke vd., 2004), (Hertog vd., 1992)
<i>Daucus carota</i>	1,1	(Arai vd., 2000), (Baharun vd., 2004), (Hertog vd., 1992), (Lugasi & Hóvári, 2000)
<i>Ipomoea batatas</i>	1,1	(Andarwulan vd., 2010), (Franke vd., 2004)
<i>Brassicaoleracea var. viridis</i>	0,8	(Young vd., 2005)

## SONUÇ

Luteolin, yapılan pek çok çalışmada antienflamatuvar, antimikrobiyal, antikanser, nöroprotektif özellikleri kanıtlanmış olan bir moleküldür. SARS-CoV-2'ye yönelik moleküler docking çalışmalarında, doğal moleküller arasında, luteolin molekülü öne çıkmaktadır.

Covid-19 ile mücadelede, luteolin SARS-CoV-2'yi diğer koronavirüslerden daha enfekte hale getiren furin kırılma bölgesinin enzimi furin proteazı inhibe ederek; IL6, TNF $\alpha$  düzeylerini azaltarak etkili olabilir.



Luteolin ile ilgili bu makalemizin, SARS-CoV-2'nin luteolin ile inhibisyonuna yönelik *in vitro*, *in vivo*, klinik çalışmalar ve luteolinin muhtemel toksik etkileri ile ilgili araştırmaların önünü açmasını temenni ediyoruz.

## KAYNAKLAR

- Ahmed, S., Khan, H., Fratantonio, D., Hasan, M. M., Sharifi, S., Fathi, N., ... Rastrelli, L. (2019). Apoptosis induced by luteolin in breast cancer: Mechanistic and therapeutic perspectives. *Phytomedicine*.  
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152883>
- Andarwulan, N., Batari, R., Sandrasari, D. A., Bolling, B., & Wijaya, H. (2010). Flavonoid content and antioxidant activity of vegetables from Indonesia. *Food Chemistry*.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.01.033>
- Arabbi, P. R., Genovese, M. I., & Lajolo, F. M. (2004). Flavonoids in Vegetable Foods Commonly Consumed in Brazil and Estimated Ingestion by the Brazilian Population. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*.  
<https://doi.org/10.1021/jf0499525>
- Arai, Y., Watanabe, S., Kimira, M., Shimoi, K., Mochizuki, R., & Kinai, N. (2000). Dietary Intakes of Flavonols, Flavones and Isoflavones by Japanese Women and the Inverse Correlation between Quercetin Intake and Plasma LDL Cholesterol Concentration. *The Journal of Nutrition*.  
<https://doi.org/10.1093/jn/130.9.2243>
- Areias, F. M., Valentão, P., Andrade, P. B., Ferreres, F., & Seabra, R. M. (2001). Phenolic fingerprint of peppermint leaves. *Food Chemistry*, 73(3), 307–311.  
[https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(00\)00302-2](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(00)00302-2)
- Bahorun, T., Luximon-Ramma, A., Crozier, A., & Aruoma, O. I. (2004). Total phenol, flavonoid, proanthocyanidin and vitamin C levels and antioxidant activities of Mauritian vegetables. *Journal of the Science of Food and Agriculture*.  
<https://doi.org/10.1002/jsfa.1820>
- Bosch, B. J., van der Zee, R., de Haan, C. A. M., & Rottier, P. J. M. (2003). The Coronavirus Spike Protein Is a Class I Virus Fusion Protein: Structural and Functional Characterization of the Fusion Core Complex. *Journal of Virology*.  
<https://doi.org/10.1128/jvi.77.16.8801-8811.2003>
- Bravo, L. (2009). Polyphenols: Chemistry, Dietary Sources, Metabolism, and Nutritional Significance. *Nutrition Reviews*.  
<https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1998.tb01670.x>
- Cao, Z., Zhang, H., Cai, X., Fang, W., Chai, D., Wen, Y., ... Zhang, Y. (2018). Luteolin Promotes Cell Apoptosis by Inducing Autophagy in Hepatocellular Carcinoma. *Cellular Physiology and Biochemistry*.  
<https://doi.org/10.1159/000484066>
- Channappanavar, R., Zhao, J., & Perlman, S. (2014). T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. *Immunologic Research*.  
<https://doi.org/10.1007/s12026-014-8534-z>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Chen, P., Zhang, J. Y., Sha, B. B., Ma, Y. E., Hu, T., Ma, Y. C., ... Li, P. (2017). Luteolin inhibits cell proliferation and induces cell apoptosis via down-regulation of mitochondrial membrane potential in esophageal carcinoma cells EC1 and KYSE450. *Oncotarget*.  
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.15832>
- Chen, Y., Guo, Y., Pan, Y., & Zhao, Z. J. (2020). Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochemical and Biophysical Research Communications*.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071>
- Choi, S.-M., Kim, B. C., Cho, Y.-H., Choi, K.-H., Chang, J., Park, M.-S., ... Kim, J.-K. (2014). Effects of Flavonoid Compounds on  $\beta$ -amyloid-peptide-induced Neuronal Death in Cultured Mouse Cortical Neurons. *Chonnam Medical Journal*.  
<https://doi.org/10.4068/cmj.2014.50.2.45>
- Coleta, M., Campos, M. G., Cotrim, M. D., Lima, T. C. M. d., & Cunha, A. P. da. (2008). Assessment of luteolin (3',4',5,7-tetrahydroxyflavone) neuropharmacological activity. *Behavioural Brain Research*.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.12.010>
- Dykes, L., Seitz, L. M., Rooney, W. L., & Rooney, L. W. (2009). Flavonoid composition of red sorghum





- genotypes. *Food Chemistry*.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.02.052>
- Farzaei, M. H., Abbasabadi, Z., Ardekani, M. R. S., Rahimi, R., & Farzaei, F. (2013). Parsley: a review of ethnopharmacology, phytochemistry and biological activities. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. [https://doi.org/10.1016/s0254-6272\(14\)60018-2](https://doi.org/10.1016/s0254-6272(14)60018-2)
- Ferrari, F. C., Ferreira, L. C., Souza, M. R., Grabe-Guimarães, A., Paula, C. A., Rezende, S. A., & Saúde-Guimarães, D. A. (2013). Anti-inflammatory sesquiterpene lactones from *lychnophora trichocarpa spreng.* (Brazilian *Arnica*). *Phytotherapy Research*.  
<https://doi.org/10.1002/ptr.4736>
- Franke, A. A., Custer, L. J., Arakaki, C., & Murphy, S. P. (2004). Vitamin C and flavonoid levels of fruits and vegetables consumed in Hawaii. *Journal of Food Composition and Analysis*.  
[https://doi.org/10.1016/S0889-1575\(03\)00066-8](https://doi.org/10.1016/S0889-1575(03)00066-8)
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L. C., Lely, A. T., Navis, G. J., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology*. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
- Han, K., Meng, W., Zhang, J. J., Zhou, Y., Wang, Y. L., Su, Y., Min, D. L. (2016). Luteolin inhibited proliferation and induced apoptosis of prostate cancer cells through miR-301. *OncoTargets and Therapy*. <https://doi.org/10.2147/OTT.S102862>
- Harnly, J. M., Doherty, R. F., Beecher, G. R., Holden, J. M., Haytowitz, D. B., Bhagwat, S., & Gebhardt, S. (2006). Flavonoid content of U.S. fruits, vegetables, and nuts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*.  
<https://doi.org/10.1021/jf061478a>
- Hertog, Michael G.L., Hollman, P. C. H., Hertog, M. G. L., & Katan, M. B. (1992). Content of Potentially Anticarcinogenic Flavonoids of 28 Vegetables and 9 Fruits Commonly Consumed in the Netherlands. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. <https://doi.org/10.1021/jf00024a011>
- Hertog, Michaël G.L., Hollman, P. C. H., & Venema, D. P. (1992). Optimization of a Quantitative HPLC Determination of Potentially Anticarcinogenic Flavonoids in Vegetables and Fruits. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*.  
<https://doi.org/10.1021/jf00021a023>
- Hindarto, C. K., Lestari, E. S., Irawan, C., & Rochaeni, H. (2017). Antioxidant activity of luteolin extracted from nutshell waste *Arachis Hypogaea*. *Int J Res Pharm Pharm Sci*, 2(6), 28–30.
- Hoffmann-Ribani, R., Huber, L. S., & Rodriguez-Amaya, D. B. (2009). Flavonols in fresh and processed Brazilian fruits. *Journal of Food Composition and Analysis*.  
<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2008.12.004>
- Hu, L. W., Yen, J. H., Shen, Y. T., Wu, K. Y., & Wu, M. J. (2014). Luteolin modulates 6-hydroxydopamine-induced transcriptional changes of stress response pathways in PC12 cells. *PLoS ONE*.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097880>
- Innocenti, M., Gallori, S., Giaccherini, C., Ieri, F., Vincieri, F. F., & Mulinacci, N. (2005). Evaluation of the phenolic content in the aerial parts of different varieties of *Cichorium intybus* L. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*.  
<https://doi.org/10.1021/jf050541d>
- Innocenti, M., Michelozzi, M., Giaccherini, C., Ieri, F., Vincieri, F. F., & Mulinacci, N. (2007). Flavonoids and biflavonoids in tuscan berries of *Juniperus communis* L.: Detection and quantitation by HPLC/DAD/ESI/MS. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*.  
<https://doi.org/10.1021/jf070257h>
- Jiang, Z. Q., Li, M. H., Qin, Y. M., Jiang, H. Y., Zhang, X., & Wu, M. H. (2018). Luteolin inhibits tumorigenesis and induces apoptosis of non-small cell lung cancer cells via regulation of microRNA-34a-5p. *International Journal of Molecular Sciences*. <https://doi.org/10.3390/ijms19020447>
- Justesen, U., & Knuthsen, P. (2001). Composition of flavonoids in fresh herbs and calculation of flavonoid intake by use of herbs in traditional Danish dishes. *Food Chemistry*.  
[https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(01\)00114-5](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(01)00114-5)
- Justesen, U., Knuthsen, P., & Leth, T. (1998). Quantitative analysis of flavonols, flavones, and flavanones in fruits, vegetables and beverages by high-performance liquid chromatography with photodiode array and mass spectrometric detection. *Journal of Chromatography A*.  
[https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(97\)01061-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(97)01061-3)



- Kang, K. A., Piao, M. J., Ryu, Y. S., Hyun, Y. J., Park, J. E., Shilnikova, K., ... Hyun, J. W. (2017). Luteolin induces apoptotic cell death via antioxidant activity in human colon cancer cells. *International Journal of Oncology*. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4091>
- Kashyap, D., Sharma, A., Tuli, H. S., Sak, K., Punia, S., & Mukherjee, T. K. (2017). Kaempferol – A dietary anticancer molecule with multiple mechanisms of action: Recent trends and advancements. *Journal of Functional Foods*. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.01.022>
- Kwon, Y. (2017). Luteolin as a potential preventive and therapeutic candidate for Alzheimer's disease. *Experimental Gerontology*. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.05.014>
- Lattanzio, V., & van Sumere, C. F. (1987). Changes in phenolic compounds during the development and cold storage of artichoke (*Cynara scolymus* L.) heads. *Food Chemistry*. [https://doi.org/10.1016/0308-8146\(87\)90082-3](https://doi.org/10.1016/0308-8146(87)90082-3)
- Li, W., Moore, M. J., Vasllieva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., ... Farzan, M. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
- Lin, L. Z., Lu, S., & Harnly, J. M. (2007). Detection and quantification of glycosylated flavonoid malonates in celery, chinese celery, and celery seed by LC-DAD-ESI/MS. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. <https://doi.org/10.1021/jf0624796>
- Lin, L. Z., Mukhopadhyay, S., Robbins, R. J., & Harnly, J. M. (2007). Identification and quantification of flavonoids of Mexican oregano (*Lippia graveolens*) by LC-DAD-ESI/MS analysis. *Journal of Food Composition and Analysis*. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2006.09.005>
- Lin, Y., Shi, R., Wang, X., & Shen, H.-M. (2008). Luteolin, a Flavonoid with Potential for Cancer Prevention and Therapy. *Current Cancer Drug Targets*. <https://doi.org/10.2174/156800908786241050>
- Lopez-Lazaro, M. (2008). Distribution and Biological Activities of the Flavonoid Luteolin. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. <https://doi.org/10.2174/138955709787001712>
- Lou, L., Liu, Y., Zhou, J., Wei, Y., Deng, J., Dong, B., & Chai, L. (2015). Chlorogenic acid and luteolin synergistically inhibit the proliferation of interleukin-1  $\beta$  -induced fibroblast-like synoviocytes through regulating the activation of NF- B and JAK/STAT-signaling pathways. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. <https://doi.org/10.3109/08923973.2015.1095763>
- Lugasi, A., & Hóvári, J. (2000). Flavonoid aglycons in foods of plant origin I. vegetables. *Acta Alimentaria*. <https://doi.org/10.1556/AAlim.29.2000.4.4>
- Lugasi, A., & Hóvári, J. (2002). Flavonoid aglycons in foods of plant origin II. Fresh and dried fruits. *Acta Alimentaria*. <https://doi.org/10.1556/AAlim.31.2002.1.7>
- Materska, M., & Perucka, I. (2005). Antioxidant activity of the main phenolic compounds isolated from hot pepper fruit (*Capsicum annum* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(5), 1750–1756. <https://doi.org/10.1021/jf035331k>
- Mattila, P., Astola, J., & Kumpulainen, J. (2000). Determination of flavonoids in plant material by HPLC with diode-array and electro-array detections. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. <https://doi.org/10.1021/jf000661f>
- Micholas, S., & Jeremy C., S. (2020). Repurposing Therapeutics for COVID-19: Supercomputer-Based Docking to the SARS-CoV-2 Viral Spike Protein and Viral Spike Protein-Human ACE2 Interface. *ChemRxiv*. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11871402.v4>
- Miean, K. H., & Mohamed, S. (2001). Flavonoid (myricetin, quercetin, kaempferol, luteolin, and apigenin) content of edible tropical plants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. <https://doi.org/10.1021/jf000892m>
- Mukinda, J. T. (2005). Acute and chronic toxicity of the flavonoid- containing plant , *Artemisia afra* in rodents Keywords. *University of Western Cape (MSc Dissertation)*.
- Nunes, C., Almeida, L., Barbosa, R. M., & Laranjinha, J. (2017). Luteolin suppresses the JAK/STAT pathway in a cellular model of intestinal inflammation. *Food and Function*. <https://doi.org/10.1039/c6fo01529h>



- Patil, S. P., Jain, P. D., Sancheti, J. S., Ghumatkar, P. J., Tambe, R., & Sathaye, S. (2014). Neuroprotective and neurotrophic effects of Apigenin and Luteolin in MPTP induced parkinsonism in mice. *Neuropharmacology*.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.07.012>
- Pellegrini, N., Chiavaro, E., Gardana, C., Mazzeo, T., Contino, D., Gallo, M., Porrini, M. (2010). Effect of different cooking methods on color, phytochemical concentration, and antioxidant capacity of raw and frozen brassica vegetables. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*.  
<https://doi.org/10.1021/jf904306r>
- Peng, M., Watanabe, S., Chan, K. W. K., He, Q., Zhao, Y., Zhang, Z., ... Li, G. (2017). Luteolin restricts dengue virus replication through inhibition of the proprotein convertase furin. *Antiviral Research*.  
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.03.026>
- Rabi, F. A., Al Zoubi, M. S., Al-Nasser, A. D., Kasasbeh, G. A., & Salameh, D. M. (2020). Sars-cov-2 and coronavirus disease 2019: What we know so far. *Pathogens*.  
<https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>
- Ramalingam, R., Suk Bok, P., Byoung Kyu, L., & In Youl, B. (2013). Evaluation of luteolin from shells of Korean peanut cultivars for industrial utilization. *African Journal of Biotechnology*.  
<https://doi.org/10.5897/ajb2013.12911>
- Ramezani, M., Nasri, S., & Yassa, N. (2009). Antinociceptive and anti-inflammatory effects of isolated fractions from *Apium graveolens* seeds in mice. *Pharmaceutical Biology*.  
<https://doi.org/10.1080/13880200902939283>
- Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*.  
<https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
- Sakakibara, H., Honda, Y., Nakagawa, S., Ashida, H., & Kanazawa, K. (2003). Simultaneous determination of all polyphenols in vegetables, fruits, and teas. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*.  
<https://doi.org/10.1021/jf020926l>
- Sampson, L., Rimm, E., Hollman, P. C. H., De Vries, J. H. M., & Katan, M. B. (2002). Flavonol and flavone intakes in US health professionals. *Journal of the American Dietetic Association*.  
[https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(02\)90314-7](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(02)90314-7)
- Schütz, K., Kammerer, D., Carle, R., & Schieber, A. (2004). Identification and quantification of caffeoylquinic acids and flavonoids from artichoke (*Cynara scolymus* L.) heads, juice, and pomace by HPLC-DAD-ESI/MSn. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*.  
<https://doi.org/10.1021/jf049625x>
- Taliou, A., Zintzaras, E., Lykouras, L., & Francis, K. (2013). An open-label pilot study of a formulation containing the anti-inflammatory flavonoid luteolin and its effects on behavior in children with autism spectrum disorders. *Clinical Therapeutics*.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.04.006>
- Tian, D., Liu, Y., Liang, C., Xin, L., Xie, X., Zhang, D., ... Cao, W. (2021). An update review of emerging small-molecule therapeutic options for COVID-19. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 137, 111313.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111313>
- Trichopoulou, A., Vasilopoulou, E., Hollman, P., Chamalides, C., Foufa, E., Kaloudis, T., ... Theophilou, D. (2000). Nutritional composition and flavonoid content of edible wild greens and green pies: A potential rich source of antioxidant nutrients in the Mediterranean diet. *Food Chemistry*.  
[https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(00\)00091-1](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(00)00091-1)
- Tuorkey, M. J. (2016). Molecular targets of luteolin in cancer. *European Journal of Cancer Prevention*.  
<https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000128>
- Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Veelsler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- Wang, M., Simon, J. E., Aviles, I. F., He, K., Zheng, Q. Y., & Tadmor, Y. (2003). Analysis of antioxidative phenolic compounds in artichoke (*Cynara scolymus* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*.  
<https://doi.org/10.1021/jf020792b>
- Wojdyło, A., Oszmiański, J., & Czemerys, R. (2007). Antioxidant activity and phenolic compounds in 32 selected herbs. *Food Chemistry*.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.04.038>



- World Health Organisation. (n.d.). Retrieved February 6, 2021, from <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- Xagorari, A., Papapetropoulos, A., Mauromatis, A., Economou, M., Fotsis, T., & Roussos, C. (2001). Luteolin inhibits an endotoxin-stimulated phosphorylation cascade and proinflammatory cytokine production in macrophages. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*.
- Yang, R. Y., Lin, S., & Kuo, G. (2008). Content and distribution of flavonoids among 91 edible plant species. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.6133/apjcn.2008.17.s1.66>
- Yang, S. F., Yang, W. E., Chang, H. R., Chu, S. C., & Hsieh, Y. S. (2008). Luteolin induces apoptosis in oral squamous cancer cells. *Journal of Dental Research*. <https://doi.org/10.1177/154405910808700413>
- Yoshikawa, T., Hill, T., Li, K., Peters, C. J., & Tseng, C.-T. K. (2009). Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus-Induced Lung Epithelial Cytokines Exacerbate SARS Pathogenesis by Modulating Intrinsic Functions of Monocyte-Derived Macrophages and Dendritic Cells. *Journal of Virology*. <https://doi.org/10.1128/jvi.01792-08>
- Young, J. E., Zhao, X., Carey, E. E., Welti, R., Yang, S. S., & Wang, W. (2005). Phytochemical phenolics in organically grown vegetables. *Molecular Nutrition and Food Research*. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200500080>
- Yu, R., Chen, L., Lan, R., Shen, R., & Li, P. (2020). Computational screening of antagonist against the SARS-CoV-2 (COVID-19) coronavirus by molecular docking. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2(xxxx), 106012. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106012>
- Yuki, K., Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology*, 108427. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zhou, Y., Fu, B., Zheng, X., Wang, D., Zhao, C., Qi, Y., ... Wei, H. (2020). Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *National Science Review*. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>
- Zhu, J., Van de Ven, W. J. M., Verbiest, T., Koeckelberghs, G., Chen, C., Cui, Y., & Vermorken, A. J. M. (2013). Polyphenols Can Inhibit Furin In Vitro As A Result of the Reactivity of their Auto-oxidation Products to Proteins. *Current Medicinal Chemistry*. <https://doi.org/10.2174/0929867311320060009>
- Zhu, L., Chen, J., Tan, J., Liu, X., & Wang, B. (2017). Flavonoids from *Agrimonia pilosa* Ledeb: Free radical scavenging and DNA oxidative damage protection activities and analysis of bioactivity-structure relationship based on molecular and electronic structures. *Molecules*. <https://doi.org/10.3390/molecules220301>