



OTOİMMÜN HASTALIKLARDA LUTEOLİN BİLEŞİĞİNİN ROLÜ

ROLE OF LUTEOLIN IN AUTOIMMUNE DISEASES

Ali Eren IŞKIN¹ , Muhammed Ali KIZMAZ¹ , Ferah BUDAK^{1*} 

¹Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, 16059, Bursa, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bitkisel gıdalarda yaygın olarak bulunan ve kristalik bileşikler olarak da bilinen flavonoidler, optik aktivite özelliği gösteren bileşiklerdir. İskelet yapılarının farklılıklarına dayalı olarak alt tipleri bulunmaktadır. Luteolin (LUT), boyacı katırtırnağı (*Genista tinctoria*) ve muhabbet çiçeği (*Reseda luteola*) bitkilerinden elde edilen önemli bir flavondur. Yapılan çalışmalarda, anti-oksidan, anti-enflamatuvar, immünomodülatör, anti-kanser ve nöroprotektif gibi birçok özellik sergilediği bildirilmiştir. LUT gibi doğal ürünlerden elde edilen bileşiklerin, kanser, otoimmün, nörodejeneratif ve kronik hastalıkların gelişiminde önemli rolleri nedeniyle çok sayıda araştırmacının odak noktası haline gelmiştir. Bu derlemedeki amacımız, otoimmün hastalıklarda LUT bileşiğinin terapötik rolünü değerlendirmektir.

Sonuç ve Tartışma: Çeşitli sebzelerde, meyvelerde bulunan ve değişken bir fenolik madde yapısına sahip olan LUT bileşiğinin; sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, astım, multipl skleroz, otoimmün ensefalit, ülseratif kolit, otoimmün diyabet, psoriasis, otoimmün tiroidit ve üveit gibi bazı otoimmün hastalıklarda anti-enflamatuvar, anti-oksidan, immünomodülatör ve nöroprotektif aktiviteler sergilediği bildirilmiştir. Ancak, LUT bileşiğinin toksisitesi ile ilgili endişe verici bazı bulgular da raporlanmıştır. Gelecekte yapılacak olan farmakokinetik, toksisite, kombine tedavi ve moleküler biyoloji çalışmaları LUT bileşiğinin sağlık üzerindeki etkilerini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Anti-oksidan, flavonoid, luteolin, otoimmün hastalıklar, otoimmünite

ABSTRACT

Objective: Flavonoids, also known as crystalline compounds commonly found in plant foods, are compounds that exhibit optical activity. There are subtypes based on differences in their skeletal structure. Luteolin (LUT) is an important flavone obtained from dyer's catnip (*Genista tinctoria*) and lovebell (*Reseda luteola*) plants. In studies, it has been reported to exhibit many properties such as antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory, anticancer and neuroprotective. Compounds derived from natural products such as LUTs have become the focus of numerous studies due to their important roles in the development of cancer, autoimmune, neurodegenerative and chronic diseases. Our aim in this review is to evaluate the therapeutic role of LUT compound in autoimmune diseases.

Result and Discussion: The compound LUT, characterized by a variable phenolic structure and found in various vegetables and fruits, has been reported to exhibit anti-inflammatory, antioxidant, immunomodulatory, and neuroprotective activities in several autoimmune diseases, including systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, asthma, multiple sclerosis, autoimmune encephalitis, ulcerative colitis, autoimmune diabetes, psoriasis, autoimmune thyroiditis, and uveitis. However, there have also been some concerning findings regarding the toxicity of the LUT

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ferah Budak
e-posta / e-mail: fbudak@uludag.edu.tr, Tel. / Phone: +905326227485

Gönderilme / Submitted : 26.03.2024

Kabul / Accepted : 12.07.2024

Yayınlanma / Published : 10.09.2024

compound. Future pharmacokinetic, toxicity, combination therapy, and molecular biology studies could help us better understand the health effects of the LUT compound.

Keywords: Antioxidant, autoimmune diseases, autoimmunity, flavonoid, luteolin

GİRİŞ

Otoimmün hastalıklar, heterojen bir hastalık kümesidir. Genetik risk, çevresel faktörler gibi olası durumların otoimmün hastalıklarda rol aldığı ve immün sistemin kontrol mekanizmalarındaki bozulmalar ile otoimmünite gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir [1]. Doğal bileşikler, yeni ilaç moleküllerinin kaynağıdır. Doğal bileşiklerin, düşük toksisite ve daha az yan etki gibi önemli biyolojik etkileri bulunmaktadır. Bilim insanlarının hastalıkları incelemesi ve bu hastalıklara karşı terapötik ilaç arayışları doğal bileşiklere olan ilgiyi arttırmıştır [2]. Luteolin (LUT) bileşiği; anti-oksidan, anti-enflamatuvar ve nöroprotektif gibi önemli farmakolojik etkilere sahiptir. Bu bileşik, birçok bitki türünde bulunan bir etken madde olarak da işlev göstermektedir [3]. Bu derlemedeki amacımız, doğal bir flavon olan LUT bileşiğinin immünojenik özelliklerini ve otoimmün hastalıklardaki olası terapötik etkilerini değerlendirmektir.

Flavonoidler

Polifenolik fitokimyasal özellik gösteren flavonoid sınıfı bileşikler, özellikle sebze ve meyvelerde olmak üzere bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan bileşiklerdir. Bu bileşikler, bitkilerde polifenolik iskelete sahip bir grup sekonder metabolitlerle ilişkilidirler [4]. Şimdiye kadar 10.000'den fazla flavonoid bileşiği izole edilmiştir [5]. Flavonoidler; doymamışlık derecelerine, kimyasal yapılarına ve karbon halkasının oksidasyonuna göre sınıflandırılmaktadır. Flavonoidlerin her biri doğada doğal bulunur ve farklı alt gruplara ayrılırlar [6]. Bunlar; flavanonlar, flavanoller, flavanonoller, flavonoller, antosiyaninler, kalkonlar ve flavonlardır (Tablo 1) [7].

Tablo 1. Flavonoidlerin sınıflandırılması [7]

FLAVONOİDLER	Flavanonlar
	Flavanoller
	Flavanonoller
	Flavonoller
	Antosiyaninler
	Kalkonlar
	Flavonlar

Flavonoid bakımından zengin gıdalar, kanser, gastrointestinal, metabolizma ve nörodejeneratif hastalıkları engelleyebilir. Flavonoidlerin antikanser, anti-malaryal, anti-mikrobiyal, anti-viral, analjezik, anti-oksidan, anti-anjiyogenik, anti-proliferatif ve anti-enflamatuvar gibi birçok etkisi gösterilmiştir (Tablo 2) [8]. Flavonoidlerin en önemli alt gruplarından biri de flavonlardır. LUT, sinensetin, nobiletin, krisin, apigenin, izosinensetin ve tangeretin gibi önemli bileşikler flavonlar içerisinde yer almaktadır [9].

Luteolin ve Aktiviteleri

LUT; dört hidroksil grubunun 3, 4, 5 ve 7 pozisyonlarında yer alan, tetrahidroksiflavon olarak tanımlanan ve farklı bitki türlerinde bulunan doğal bir bileşiktir. $C_{15}H_{10}O_6$, bileşiğin moleküler formülüdür [10-12]. Polifenolik yapısı sayesinde bitki hücrelerini, mikroorganizma ve radyasyon gibi stresli uyaranlara karşı korur [10,11]. Lahana, enginar, kereviz, maydanoz, fesleğen, kekik, havuç, elma, nane ve brokoli gibi birçok meyve ve sebzenin LUT açısından zengin olduğu gösterilmiştir (Tablo 3) [12]. LUT bakımından zengin bitkiler, Çin tıbbında da kullanılmaktadır. Genellikle bu bitkilerin kanser, enflamasyon ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir [13].

Tablo 2. Flavonoidlerin aktiviteleri [8]

FLAVONOİDLER	Anti-kanser
	Anti-malaryal
	Anti-mikrobiyal
	Anti-viral
	Analjezik
	Anti-oksidan
	Anti-anjiyogenik
	Anti-proliferatif
	Anti-enflamatuvar

Tablo 3. LUT içeren doğal ürünler [12]

LUTEOLİN	Elma
	Nane
	Brokoli
	Havuç
	Kekik
	Fesleğen
	Maydanoz
	Kereviz
	Enginar
	Lahana

DeneySEL veriler LUT bileşiğinin anti-oksidan özelliklere sahip olduğunu ve bu etkileri çoklu mekanizmalarla sürdürdüğünü ortaya koymuştur. LUT, kendini okside ederek reaktif oksijen türleri (ROT) temizleyicisi olarak fonksiyon gösterebilir [14], ROT'u meydana getiren oksidazları inhibe edebilir [15], glutasyon redüktaz (Glutathione reductase; GR), glutasyon S-transferaz (Glutathione S-transferase; GST), katalaz (catalase; CAT) ve süperoksit dismutaz (Superoxide dismutases; SOD) gibi endojen anti-oksidanları koruyabilir ya da düzeylerini artırabilir [16-18]. Bununla birlikte, doğrudan hücre bileşenlerinin oksidasyonunu katalize eden enzimleri engelleyerek anti-oksidan etkinlik gösterebilir.

LUT bileşiğinin nöron koruyucu ve anti-oksidan etkileri nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2; Nrf2) yolağı ile ilişkilendirilmiştir [19]. Harris ve arkadaşları, LUT ve krisin bileşiklerinin anti-oksidan özelliklerini lipopolisakkarit (LPS) ile endüklenen bir makrofaj hücre hattında (RAW 264.7) değerlendirmişler ve bu iki bileşiğin prostaglandin E2 (PGE2) oluşumunu inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar, yapısal olarak birbirine benzer flavonların (LUT ve krisin) farklı mekanizmalar ile benzer anti-enflamatuvar özellikler sergileyebildiğini belirtmişlerdir [20]. Bir diğer çalışmada, Reudhabibadh ve arkadaşları, LUT bileşiğinin anti-oksidan özelliğini, 1-metil-4-fenilpiridinyum iyodür ile endüklenen nöroblastoma (SH-SY5Y) hücrelerinde değerlendirmişler ve bulgularında LUT bileşiğinin apoptozu ve mitokondriyal ROT'a bağlı oksidatif stresi engellediğini bildirmişlerdir [21]. Proenflamatuvar faktörlerin neden olduğu enflamatuvar süreçte, LUT bileşiğinin enflamatuvar süreçleri önleyebileceği pek çok *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla gösterilmiştir. Bu etkiler arasında enzimlerin ve enzim aktivitesinin bloke edilmesi, nükleer faktör kappA B (Nuclear factor kappA B; NF-κB) yolağının baskılanması ve sitokin üretiminin engellenmesi bulunmaktadır [22].

Hücrel Homeostaz ve İmmün Yanıtta Luteolinin Rolü

İmmün sistemin patojenler, toksik bileşikler, ultraviyole (UV) ve hasarlı hücreler gibi yararlı olmayan uyarılara verdiği cevaba enflamasyon adı verilir [23]. Makrofajlar enflamasyon sırasında çeşitli moleküller tarafından aktifleşir. Bu moleküller, patojenlerden gelen toksinler ve konakçıdan gelen sitokinlerdir. Aktifleşen makrofajlar, serbest radikaller (ROT ve reaktif nitrojen türleri), interlökin (IL)'ler ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi enflamatuvar molekülleri üretirler. Akut enflamasyon sırasında aktifleşen makrofajlar, lenfositler ve nötrofiller gibi enflamatuvar hücrelerin iltihaplı bölgeye toplanmasına patojenlerin ve zararlı etkenlerinin ortadan kaldırılmasına aracılık eder [24, 25]. Enflamasyonun bir türü de kronik enflamasyondur. Otoimmün hastalıklar, artrit, alerji, kanser ve ateroskleroz gibi hastalıklar kronik enflamasyonla ilişkilidir [26].

Enflamasyon belirteçleri, çeşitli hastalıkların araştırılmasında önemli hale gelmektedir. Bu enflamasyon belirteçleri arasında sitokin olarak IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α ; enzim ve protein olarak siklooksijenaz-2 (cyclooxygenase-2; COX-2) ve matris metalloproteinazlar (MMP'ler) bulunmaktadır [26]. LUT bileşiği, pleiotropik etkiler gösterir. Enflamatuvar mediyatörleri *in vivo* ve *in vitro* araştırmalarda regüle ederek, anti-enflamatuvar etkiler gösterdiği bildirilmiştir [12]. Aktivatör protein 1 (Activator protein 1; AP-1), Janus kinaz (JAK) sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) [(Janus kinase (JAK)-signal transducer and activator of transcription (STAT); JAK STAT)], NF- κ B gibi çeşitli sinyal yollarının regülasyonunda ve nitrik oksit (NO), IL-6, IL-1 β , TNF- α gibi proenflamatuvar faktörlerin baskılanmasında da LUT bileşiğinin rol oynadığı gözlemlenmiştir [27]. LUT bileşiği, çeşitli enflamatuvar faktörleri ve enflamasyona neden olan biyokimyasal yolları inhibe ederek birçok kronik hastalıkları önleyebilir [3].

Flavonoidler, organizmaları ve hücreleri stres faktörlerinden koruyabilirler. Bu koruma işlemini yapabilmelerinin en aktif yolu, hücre döngüsünün regülasyonunda görev alan enzimlerle etkileşime girmeleridir [12]. LUT bileşiğinin minimum üç sinyal yolağı ile etkileşime girdiği bilinmektedir. Bu sinyal yolları arasında; NF- κ B, sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 3 aktivatörü (signal transducer and activator of transcription-3; STAT-3) yolağı ve AP-1 yolağı bulunmaktadır [12]. Proenflamatuvar genlerin ekspresyonunda NF- κ B transkripsiyon faktörü kilit bir rol üstlenir. LUT gibi bitkilerde bulunan doğal bileşikler, NF- κ B transkripsiyon faktörünü inhibe ederek anti-enflamatuvar özellik sergilerler [28].

LUT bileşiğinin fotoyaşlanma ile ilişkili fibroblastlar ve keratinositler üzerinde de önemli yararlı etkileri bulunmaktadır. Weng ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir araştırmada LUT bileşiğinin, NF- κ B sinyalini inhibe ederek insan epidermal keratinositleri ve HaCaT hücreleri üzerinde IL-6 ve IL-8 gibi proenflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığı gösterilmiştir [29]. Bir başka çalışmada ise, keratinositlerde solar radyasyon aracılı proenflamatuvar TNF- α , IL-6 ve IL-20 gibi sitokinlerin LUT tarafından module edilebildiği ve dermal fibroblastlarda fotoyaşlanmayı hafifletebileceğine dair kanıtlar sunulmuştur [30].

Nörogelişimsel ve nörodejeneratif bazı hastalıklarda LUT bileşiğine dair ilgi çekici bulgular sunulmuştur. Taliou ve arkadaşlarının yapmış olduğu Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanılı 50 çocuğun yer aldığı bir klinik çalışmada, 26 hafta boyunca hastaların diyet takviyesinde kersetin (70 mg/kapsül) ve LUT (100 mg/kapsül) kombinasyonu uygulanmış ve bu kombinasyonun, herhangi bir önemli yan etki olmadan OSB semptomlarını azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir [31]. LUT bileşiğinin Alzheimer hastalığının bir *in vitro* modelinde SH-SY5Y hücrelerinde doza bağlı bir şekilde, Ser262/356'daki çinko kaynaklı tau fosforilasyonunu azalttığını Zhou ve arkadaşları bildirmiştir [32]. Kou ve arkadaşları LUT bileşiği tedavisinin Alzheimer hastalığı modellenmiş üçlü transgenik fare modelinde IL-1 β , IL-6, COX-2, NO, endüklenebilir nitrik oksit sentaz (inducible nitric oxide synthase; iNOS) ve TNF- α gibi nöroenflamasyonla ilişkili olan belirteçlerin seviyelerini inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir [33].

LUT bileşiğinin anti-tümör rollerine dair sınırlı sayıda çalışmada önemli bulgular bildirilmiştir. LUT bileşiğinin A431 hücre hattında (invazif epidermoid karsinom hücre hattı), epitelyal-mezenkimal geçişi (EMT) engelleyerek metastazı önlediği gösterilmiştir. Aynı zamanda bu bileşiğin, vimentin ve N-kadherin gibi önemli mezenkimal belirteçlerin ekspresyonunu da baskıladığı gösterilmiştir [34]. Erdoğan ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada insan kolorektal kanser hücre hattı olan HT-

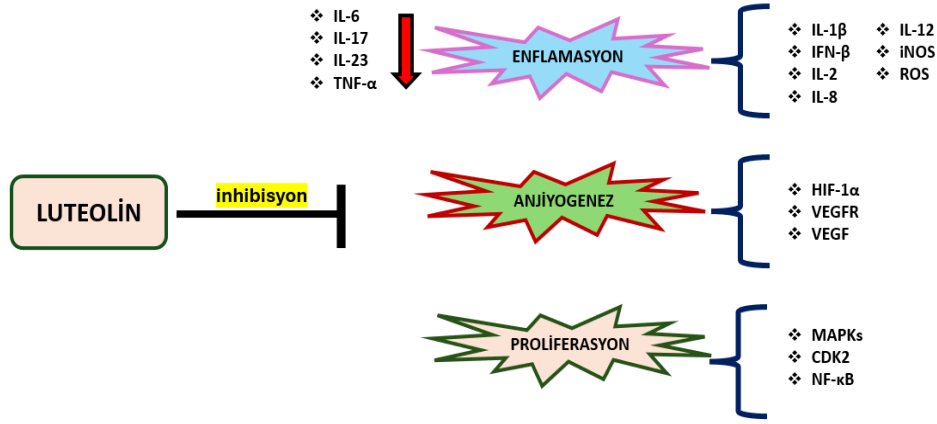
29'da, LUT ve kersetin bileşikleri ile 5-Florourasil (5-FU) ilaç kombinasyonunun anti-tümör özelliklerini incelemişlerdir. Bulgularında, bu iki bileşiğin HT-29 hücrelerinde 5-FU'nun anti-tümör ilaç özelliğini sinerjistik olarak arttırdığını belirtmişlerdir [35]. Zhao ve arkadaşları, *in vitro* deneylerde LUT tedavisinden sonra endometrial kanser hücrelerinde Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (Vascular endothelial growth factor; VEGF), MMP1 düzeylerinin ve göç yeteneğinin azaldığını; IL-17 seviyesinin de baskılandığını göstermişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar, LUT bileşiğinin endometrial karsinomlu hastaların prognozunu düzeltebileceğini belirtmişlerdir [36].

LUT bileşiğinin demir metabolizması ile ilişkili etkileri olduğunu öne süren bazı araştırmacılar ilginç bulgular elde edilmiştir. Ferroptoz, reaktif oksijen türlerine ve fenton reaksiyonu aracılığıyla Fe²⁺ demir artışının meydana gelmesine bağlı olarak ortaya çıkan bir hücre ölüm tipidir. Yoğunlaştırılmış mitokondriyal membran, azalan veya kaybolan mitokondri kristası gibi önemli karakteristik özelliklere sahip olan ferroptoz, enfeksiyon hastalıkları başta olmak üzere birçok kanser ve nörodejeneratif hastalıklarla da ilişkisi bulunmaktadır [37]. Han ve arkadaşları, LUT bileşiğinin ferroptozu etkilerken terapötik etkiler gösterdiğini bildirmiştir [38]. Bu çalışmada, LUT bileşiğinin, heme oksijenaz 1 (heme oxygenase 1; HO-1) ekspresyonunu regüle ettiğini ve aynı zamanda kararsız demir havuzunu (labile iron pool; LIP) aktifleştirerek berrak hücreli renal hücreli karsinom (clear cell renal cell carcinoma; ccRCC)'da ferroptozu tetiklediğini gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar LUT bileşiğinin, potansiyel bir ferroptoz endükleyicisi olduğunu ve ccRCC'de anti-tümör etkiler sergilediğinin kanısına varmışlardır [38].

LUT bileşiğinin enflamasyon, anjiyogenez ve proliferasyon gibi birçok immünolojik süreci inhibe ettiği gösterilmiştir. Xie ve arkadaşları, akciğer hasarı üzerinde LUT bileşiğinin terapötik etkisini incelemişler ve bulgularında LUT bileşiğinin, CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regülatör T hücrelerinin (Treg) farklılaşmasını endüklediğini ve IL-10 sitokininin ekspresyonunu artırarak akciğerdeki hasarı ve kontrolsüz enflamasyonu hafiflettiği görülmüştür [39]. Altı haftalık erkek C57BL/6 farelerde serulein ile endüklenen akut pankreatit modeli üzerine LUT bileşiğinin terapötik etkilerini Huang ve arkadaşları incelemiş; sonucunda LUT bileşiği tedavisinin, tübüler kompleks oluşumunu inhibe ettiğini; aynı zamanda fosforile epidermal büyüme faktör reseptörü (phosphorylated-epidermal growth factor receptor; p-EGFR), fosforile sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 3 aktivatörü (phosphorylated-signal transducer and activator of transcription-3; p-STAT-3) ve SRY-box transkripsiyon faktörü 9 (SRY-box transcription factor 9; SOX9) gibi önemli protein düzeylerini de azalttığını bildirmişlerdir [40]. Ly ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada, LPS ile endüklenen yenidoğan sıçan primer kardiyomiyositlerinde LUT bileşiğinin, TNF- α ekspresyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir [41]. LUT bileşiğinin, Sprague Dawley sıçanlarından elde edilen kemik iliği türevli makrofajlarda IL-6 ve TNF- α üretimini doza bağlı bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir [42]. Benzer şekilde, LUT bileşiğinin, IL-6, IL-17, IL-23, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; GM-CSF), TNF- α , IFN- β , IL-1 β , IL-2, IL-8 ve IL-12 gibi önemli proenflamatuvar sitokinlerin seviyelerini azalttığı ve IL-10 sitokin seviyesini de arttırdığına dair farklı çalışmalar kanıtlar sunmuştur. (Şekil 1) [43, 44, 45]. Bir başka çalışmada ise, LUT bileşiğinin AP-1 aktivasyonunu ve CD40L ekspresyonunu inhibe edebildiği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. İnsan kökenli mast hücrelerinde LUT bileşiğinin, GM-CSF, immunglobulin E (IgE) aracılı histamin, prostaglandin D2 ve lökotrienler gibi önemli faktörlerin salınımını inhibe edebileceği gösterilmiştir [46].

LUT bileşiğinin, hücrel homeostazda etkin roller oynayabileceğine dair birçok kanıt sunulmuştur. Forkhead box O (FOXO), p53, Notch gibi nörotrofin yollarını LUT bileşiği tarafından düzenlenebileceği gösterilmiştir [43,44]. LUT bileşiğinin lökotrien, prostaglandin gibi önemli eikosanoitler ve C-X-C Motif Kemokin Ligand 2 (C-X-C Motif Chemokine Ligand 2; CXCL2), CXCL8, CXCL9, C-C Motif Kemokin Ligand 2 (C-C Motif Chemokine Ligand 2; CCL2) gibi kemokinlerin düzeylerini de inhibe edebileceği belirtilmiştir [44]. Yang ve arkadaşlarının yapmış oldukları cıva klorür (HgCl₂) kaynaklı kunming fare hepatotoksisite modelinde LUT bileşiğinin, apoptoz ve enflamatuvar ilişkili proteinlerin Bcl-2 ile ilişkili X proteini (Bcl-2-associated X protein; Bax), B hücre lenfoma geni-2 (B-cell lymphoma gene-2; Bcl-2), Rapamisin'in memeli hedefi (Mammalian target of rapamycin; mTOR), sirtuin1 (Sirt1), p53, TNF- α , ve NF- κ B) düzeylerini tersine çevirdiği bildirilmiştir [47]. Zhang ve arkadaşları, farelerde çekal bağlama ve delme (cecal ligasyon ve puncture; CLP) yöntemi ile akciğer hasarı oluşturmuşlar ve fareleri LUT bileşiği ile tedavi etmişlerdir.

Bulgularında LUT bileşiğinin kontrol grubuna kıyasla; gasdermin D (GSDMD), kaspaz-1, kaspaz-11, IL-1 α ve IL-1 β protein seviyelerini önemli ölçüde azalttığını gözlemlemiştirler [48].



Şekil 1. LUT'un bazı inhibisyon etkilerinin gösterimi [43-45]

Topluca ele alındığında, mevcut *in vitro* deneysel yaklaşımlar ve hayvan modeli çalışmaları ile LUT bileşiğinin anti-kanser, anti-oksidan, nöroprotektif ve anti-enflamatuvar özellikler sergileyebileceği birçok çalışmada bildirilmiştir. Apoptozu ve mitokondriyal ROT'a bağlı oksidatif stresi engelleyerek anti-oksidan aktivite gösterebileceği gibi AP-1, JAK STAT, NF- κ B gibi önemli çeşitli sinyal yollarını regüle ettiği, hatta proenflamatuvar özellik gösteren belirteçleri inhibe edebileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, LUT gibi doğal bileşiklerin, NF- κ B transkripsiyon faktörünü inhibe ederek anti-enflamatuvar aktivite sergileyebileceği gözlemlenmiştir. Destekler şekilde, LUT bileşiğinin, Treg hücre farklılaşmasını desteklediğini, alternatif makrofaj polarizasyonunu endükleyebildiği ve anti-enflamatuvar IL-10 sitokininin üretimini arttırdığına dair kanıtlar sunulmuştur. Aynı zamanda LUT bileşiğinin, nörogelişimsel ve nörodejeneratif bazı hastalıklarda protektif roller oynayabileceği bildirilmiştir. Benzer şekilde, LUT bileşiğinin anti-tümör etkinliği ile ilgili umut verici bulgular bildirilmiştir. Sonuç olarak LUT bileşiğinin, önemli farmakolojik aktiviteler sergileyerek çeşitli hastalıklarda protektif bir rol oynayabileceği bildirilmiş ve literatüre önemli bilgileri kazandırılmıştır.

Otoimmün Hastalıklarda Luteolinin Rolü

Organizmanın self-antijenlerine karşı oluşturduğu immün cevaba otoimmünite adı verilmektedir [49,50]. Immün sistem normal koşullarda, self-antijenlerine karşı sessiz kalır ve bir cevap oluşturmaz. Bu self-antijenlere karşı yanıtızlık haline immün tolerans; immün sistemin self olanı tanıma, tepki vermeme veya saldırmama yeteneğine ise self-tolerans adı verilmektedir [51,52]. Self-tolerans özelliği kaybedilirse, vücut kendine özgü dokularına ve hücrelerine karşı otoimmünite durumu geliştirir ve bu süreç otoimmün hastalıklara neden olur [52].

Konağın bileşenlerine karşı normal olmayan T hücresi ve B hücresi aktivasyonuna yol açan, immün sistemin bozukluğuyla karakterize olan, herhangi bir organ sistemine tutulum sağlayan ve her yaşta bireyi etkileyip klinik belirtilerinin çeşitlilik gösterdiği hastalık grubuna otoimmün hastalıklar adı verilmektedir [53]. Otoimmün hastalık tanısını alan bireylerin dokularında genellikle makrofajların ve monositlerin infiltrasyonu görülmektedir. Bu hücreler, proenflamatuvar kemokin ve sitokinlerin salınmasını sağlayarak diğer immün hücrelerini enflamasyonun bulunduğu bölgeye toplar. Otoimmün hastalıklarda kronik enflamasyona; edinsel T ve B hücreleri, monositler ve makrofajlar birlikte katkıda bulunur [54]. Çoğu otoimmün hastalıklarda, kadınlar erkeklerden daha fazla etkilenir. Kadınların erkeklere göre otoimmün hastalıklardan etkilenme oranları, Sjögren sendromu ve Sistemik Lupus Eritematosus hastalığında dokuz kat iken Multipl skleroz ve Romatoid artrit hastalıklarında da bu oran iki ila üç kat arasındadır [55]. Bazı otoimmün hastalıkların tedavi süreçleri immünosupresif ilaç kullanımına dayanmaktadır. Bu tedavi seçeneği, hastalığın türüne veya ciddiyetine bağlı olarak

değişiklik gösterebilir. Siklofosfamid, mikofenolat mofetil, siklosporin gibi ilaçlar immünosupresifler arasında yer almaktadır [56].

Bilim insanları doğal ürünlerin kullanımını çeşitli kronik ve otoimmün hastalıkların tedavisinde, geniş çapta araştırmakta ve literatüre yeni bilgiler kazandırmaktadır. Doğal bir bileşik olan LUT etken maddesi; çok sayıda otoimmün, kronik, nörodejeneratif, gastrointestinal ve kanser hastalıkları üzerinde çalışılmış ve biyolojik özelliği bakımından çok sayıda terapötik faydasının olduğu düşünülen bir flavondur. Bu derlemede LUT bileşiğinin, otoimmün hastalıklardaki (Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Romatoid Artrit (RA), Astım, Multipl Skleroz (MS), Otoimmün Ensefalit, Ülseratif Kolit, Otoimmün Diyabet, Psoriasis, Otoimmün Tiroidit ve Üveit) terapötik etkileri özetlenmiştir.

Sistemik Lupus Eritematozus

Halk arasında kelebek hastalığı olarak tanımlanan ve otoimmün hastalık sınıfında yer alan Sistemik Lupus Eritematozus (SLE); dermatolojik, kardiyovasküler, renal ve nöropsikiyatrik semptomlarla karakterize bir hastalıktır. SLE, immün sistemin normal olmayan aktivitesi sonucu meydana gelir [57]. Bu hastalıkta en fazla görülen komplikasyonlardan biri lupus nefriti (LN)'dir. LN, glomerülonefrit türü olarak bilinmektedir. SLE hastalarında, mortalite ve morbiditeye yol açabilir [58]. Hipoksi ile endüklenen faktör-1 alfa (Hypoxia-inducible factor-1 alpha; HIF-1 α) ve NF- κ B gibi transkripsiyon faktörleri, LN gelişimine neden olabilir. Ding ve arkadaşları, LUT bileşiğinin HIF-1 α 'nın aracılık ettiği makrofaj oksidatif stresi üzerindeki etkisini değerlendirmiş ve LUT bileşiğinin LN fare modeli üzerinde koruyucu etkisini incelemişlerdir. LUT bileşiği tedavisinin, farelerin makrofajlarında ve böbrek dokularında HIF-1 α ve NF- κ B seviyelerini inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir. Böylelikle, LN fare modelinde LUT bileşiğinin terapötik bir rol oynayabileceğini bildirmişlerdir [59]. Jieduquyuziyin karışımı (JQZP), Çin'in Zhejiang Eyaleti Geleneksel Çin Tıbbi Hastanesi'nde on yılı aşkın bir süredir SLE tedavisinde uygulanan ve bu hastalıkta meydana gelen enflamasyon durumunu azaltıcı bir etki gösteren karışımdır. Bu karışımın; LUT, apigenin ve salidroside gibi bileşikler içerdiği gösterilmiştir. Birçok moleküler biyolojik araştırmalar sonucunda bu karışımın; Nek7-NLRP3 sinyal yolunu regüle ederek enflamasyonu azalttığı, bağışıklığı düzenleyebildiği ve enfeksiyon oluşumunu azaltabildiği gösterilmiştir [60].

Liu ve arkadaşları *in vivo* ve *in vitro* metotlar oluşturarak JQZP'in SLE hastalığındaki terapötik rolüne odaklanmışlardır. JQZP'in *in vivo* ve *in vitro* deneyler sonucunda pro-enflamatuvar özellik taşıyan IL-1 β ve IL-18 sitokin seviyelerini down regüle ettiğini göstermişlerdir. Aynı zamanda, yüksek performanslı sıvı kromatografi (High liquid pressure chromatography; HPLC) ve network farmakolojisi analizleri kullanarak JQZP ilaıı serumda LUT, apigenin ve salidroside gibi etken maddelerin olduğunu; docking analizi ile bu üç etken maddenin bir CARD içeren apoptozla ilişkili benek benzeri protein (Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD; ASC), Nek7 ve NLR ailesi pyrin alanı içeren 3 protein (NLR family pyrin domain containing 3 protein; NLRP3) proteinlerine bağlanabildiğini belirtmişlerdir [60].

Romatoid Artrit

Romatoid Artrit (RA); hiperplazi, romatoid faktör (RF), sinovyal enflamasyon ve anti-sitruinlenmiş protein antikoru (ACPA) gibi otoantikorların üretimi ile karakterize olan otoimmün bir hastalıktır. Başta eklem ve bölgeleri olmak üzere göz, akciğer, böbrek, kalp, sinir ve sindirim sistemi gibi eklem dışı organları da etkileyebilir [61, 62]. Sekonder metabolitlerin terapötik etkileri, RA gibi birçok otoimmün hastalıkta bilimsel çalışmaya konu olmuştur. Shi ve arkadaşları, sıçanlar üzerinde bir artrit modeli oluşturmuş ve LUT bileşiğinin sıçan artrit modeli üzerindeki etkinliğini ve P2X4'ün RA'daki fonksiyonel mekanizmasını değerlendirmişlerdir. LUT bileşiğinin; IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve IL-17 sitokinlerini; P2X4, ASC, Caspase-1p10 ve NLR ailesi pyrin alanı içeren 1 protein (NLR family pyrin domain containing 1 protein; NLRP1) protein seviyelerini inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir. Araştırmacılar buldukları sonuçlara göre, artrit tedavisinde LUT bileşiğinin terapötik bir etken madde olabileceği kanısına varmışlardır [63]. Bazı bilim insanları, LUT+farklı bir doğal bileşik ile kombinasyon tedavileri üzerinde araştırmalar yapmışlardır. Bu çalışmalardan birini Lou ve arkadaşları, IL-1 β ile endüklenen RA sinovyal dokularında, fibroblast benzeri sinoviyositler (FLS) üzerinde yapmışlardır. LUT, klorojenik asit ve LUT+klorojenik asit kombinasyonu ile FLS hücrelerini tedavi

etmişlerdir. Bulgularında, LUT+klorojenik asit kombinasyonunun apoptozu endükleyerek FLS'lerin proliferasyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Aynı zamanda bu kombine tedavinin FLS hücrelerinde, p-STAT3 seviyesini de düşürdüğünü göstermişlerdir [64]. Yang ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada LUT bileşiğinin, Freund'un tam adjuvanı ile endüklenen fare artrit modelinde pençe ödemi ve ROT oluşumunu engellediğini gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda bu bileşiğin; elastaz salınımını, nötrofil hücre dışı tuzakları (Neutrophil extracellular trap; NET) oluşumunu, süperoksit anyon üretimini insan nötrofillerinde baskıladığını ve Raf1- mitojenle aktifleşen protein kinaz (mitogen-activated protein kinase kinase-1; MEK-1)-hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (extracellular signal-regulated kinase; Erk) sinyal yollarını da inhibe ederek insan nötrofil enflamatuvar cevaplarını azalttığı kanısına varmışlardır [65]. Bir diğer çalışmada Hou ve arkadaşları sıçanlarda kollajen ile uyarılan deneysel artrit modelinde LUT bileşiğinin artriti önleyici etkisini incelemişler ve sonucunda bu bileşiğin, sıçan sinoviyal fibroblastlarının proliferasyon kabiliyeti üzerinde inhibe edici bir rol üstlendiğini gözlemlemişlerdir [66]. Xiao ve arkadaşları; *Siegesbeckia orientalis* L. (SOL) bitkisinin olası anti-RA etkisini değerlendirmiş ve SOL bitkisinde aktif bir bileşik olan LUT'un *in vivo* ve *in vitro* deneylerde anti-RA etki gösterdiğini ve toll benzeri reseptör 4 (toll like receptor 4; TLR4) sinyalini de inhibe ettiğini bildirmişlerdir [67]. Son olarak Impellizzeri ve arkadaşları, kollajen ile endüklenmiş fare artrit modelinde N-palmitoiletanolamin (PEA)+LUT (PEA-LUT) kombine tedavisinin oksidatif hasar belirteçlerini, proenflamatuvar sitokin ve kemokinlerin seviyelerini azalttığını bildirmişlerdir [68].

Astım

Astım, akciğer ve solunum yolları başta olmak üzere hem çocukları hem de yetişkinleri etkileyen, patolojik mekanizmaları tam olarak bilinmeyen kronik ve enflamatuvar bir solunum yolu hastalığıdır [69]. Jang ve arkadaşları, LUT bileşik tedavisinin alerjik astım ve rinitli fareler üzerindeki terapötik etkisini incelemişlerdir. LUT bileşik tedavisinin; T helper 2 (Th2)'de görev alan IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokin seviyelerinin fare akciğer parankiminde azalttığını tespit etmişler; rinit fare ve alerjik astım modelinde anti-alerjik özelliğe sahip olabileceği kanısına varmışlardır [70]. Kim ve arkadaşları, ovalbümin antijeniyle duyarlı hale getirilen fareler üzerinde LUT bileşiğinin; farelerin akciğer dokusunda CD4⁺ T hücreleri, CD3⁺CCR3⁺ hücreleri, CD19⁺ B hücreleri, CD3e⁺Gr-1⁺ hücre seviyelerini ve bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında IL-13, IL-4, IL-5 ve IgE düzeylerini azalttığını bildirmişlerdir [71]. Wang ve arkadaşlarının fareler üzerinde alerjik astım modeli oluşturduğu bir çalışmada, LUT bileşik tedavisinin farelerin akciğer dokularında beclin1-fosfatidilinositol 3-kinaz (phosphatidylinositol 3-kinase; PI3KC3) protein kompleksi seviyesini azalttığını ve fosfatidilinositol 3-kinaz (Phosphatidylinositol 3-kinase; PI3K)/Akt/mTOR sinyal yolağını da aktive ederek otofajiyi inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir. Böylelikle araştırmacılar alerjik astımda, LUT'un otofaji üzerinde düzenleyici bir mekanizmaya sahip olduğu kanısına varmışlardır [72]. THP-1 (insan monositik lösemi hücre hattı), astım hastalığının potansiyel mekanizmasını değerlendirmek amacıyla kullanılan bir hücre hattıdır. Yapılan bir çalışmada, Gong ve arkadaşları LUT bileşiğinin THP-1 ile endüklenen makrofajlarda hsa_circ_0001326 ekspresyonunu arttırarak M1 makrofaj polarizasyonunu inhibe ettiğini ve M2 makrofaj polarizasyonunu desteklediğini gözlemlemişlerdir [73]. Qiao ve arkadaşları, fareleri ovalbümin/LPS (OVA/LPS) ile endükleyerek oluşturdukları nötrofilik astım modelinde LUT bileşiğinin IL-36 γ sekresyonu aracılı mitojenle aktifleşen protein kinaz (Mitogen-activated protein kinase; MAPK) yolağı üzerindeki rolünü incelemişlerdir. Araştırmacılar, LUT bileşiğinin farelerde oluşturulan nötrofilik astımı MAPK yolağını inhibe ederek hafiflettiğini bildirmişlerdir [74]. Shen ve arkadaşları OVA ile endüklenen fare astım modelinde, LUT bileşik tedavisinin GABA_A reseptörlerinin (Gamma aminobutyric acid type A receptors; GABA_AR) inhibisyonunu sağlayarak goblet hücre hiperplazisini ve aşırı mukus üretimini azaltıcı bir etkiye sahip olduğunu gözlemlemişlerdir [75].

Multipl Skleroz

Multipl Skleroz (MS), merkezi sinir sisteminde enflamasyon, aksonal dejenerasyon ve demiyalinizasyon ile karakterize bir hastalıktır. Ataklarla belirti verir ve otoimmün bir hastalık özelliği taşır [76]. Yapılan araştırmalar sonucunda sekonder metabolitlerin; MS, Parkinson, Alzheimer hastalığı, Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) gibi nörodejeneratif hastalıklarda nöron koruyucu özelliklerinin

olduğu belirtilmiştir. Bu metabolitlerden biri de LUT bileşiğidir. Yapılan çalışmalarda bu bileşiğin, nöroprotektif özelliğinin olduğu gösterilmiştir [77]. Kempuraj ve arkadaşları 10 ve 100 µm konsantrasyonlarındaki LUT bileşiğinin, temel MS antijeni miyelin temel proteini (myelin basic protein; MBP) baskıladığını göstermişlerdir. Araştırmacılar, LUT bileşik tedavisinin MS gibi nörodejeneratif otoimmün hastalıklara karşı terapötik bir etki gösterebileceğini düşünmüşlerdir [78]. MS hastalarından izole edilmiş periferik kan mononükleer hücresi (peripheral blood mononuclear cell; PBMC) üzerinde Sternberg ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada LUT bileşiğinin, proenflamatuvar belirteçlerin (IL-1β, TNF-α ve MMP-9) seviyelerini ve MMP-9/Metalloproteinaz Doku İnhibitörü-1 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1; TIMP-1) oranını düşürdüğünü bildirmişlerdir. Böylelikle araştırmacılar, MS hastalarından elde edilen PBMC'ler üzerinde LUT bileşiğinin immünomodülatör özellik gösterdiği kanısına varmışlardır [79]. El-Deeb ve arkadaşları deneysel otoimmün ensefalomyelit (DOE) sıçanlarında LUT bileşiğinin, MS tedavisinde anti-apoptotik, anti-enflamatuvar ve nörotrofik bir bileşik olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmışlardır. Araştırmacılar LUT bileşiği ile tedavi edilen DOE farelerinde, total anti-oksidan kapasite (total antioxidant capacity; TAC) ve siklik AMP (cyclic AMP; cAMP) seviyelerinde artışın olduğunu; NF-κB, makrofaj enflamatuvar protein 1 alfa (macrophage inflammatory protein 1 alpha; MIP-1α) ve bölünmüş kaspaz-3 seviyelerinde ise azalmanın meydana geldiğini gözlemlemişlerdir. Böylelikle araştırmacılar LUT bileşiğinin, MS tedavisinde yeni bir umut kaynağı olabileceğini düşünmüşlerdir [80].

Otoimmün Ensefalit

Otoimmün ensefalit, beyin iltihabına yol açan otoimmün bir hastalık olup mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu hastalıkta, otoimmün antikörlerin sinaptik proteinleri hedef alarak enflamasyona neden olduğu düşünülmektedir [81]. Contarini ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada kompozit PEALut [(palmitoylethanolamide, (PEA)+LUT] tedavisinin, MOG35-55/Freund'un tam adjuvan emülsiyonu uygulanarak bağışıklanan DOE farelerinde; IFN-γ, TNF-α, NLRP3, serum amiloid A1 gibi proenflamatuvar protein seviyelerini azalttığını bildirmişlerdir [82].

Ülseratif Kolit

Enflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), intestinal mukozanın kronik enflamasyonu sonucu ortaya çıkar. Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere iki ayrı patolojide değerlendirilir [83]. ÜK, ülserler ve açık yaralar ile seyreden ve kronik bir hastalıktır. Kolon mukozasının yaygın enflamasyonu ile karakterizedir [84]. Li ve arkadaşları, dekstran sülfat sodyum (DSS) ile endüklenen ÜK sıçanlarında LUT bileşiğinin terapötik etkilerini incelediklerinde, LUT bileşik tedavisinin enflamatuvar cevabın inhibisyonunu sağladığını aynı zamanda kolon hasarını da hafiflettiğini bildirmişlerdir [85]. Li ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir diğer çalışmada, DSS ile endüklenen ÜK sıçanlarında LUT bileşik tedavisinin metabolit fonksiyon, immün cevap ve oksidatif stres üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Araştırmacılar, LUT bileşik tedavisinin IL-33, C-reaktif protein (CRP), IL-13 ve TNF-α gibi belirteçlerin seviyelerini azalttığını gözlemişlerdir. Aynı zamanda bu tedavinin sıçanlarda, oksidatif stres belirteçlerini de azalttığını belirtmişlerdir. Böylelikle araştırmacılar LUT bileşik tedavisinin, ÜK sıçan modelinde oksidatif stresi ve immün cevabı iyileştirdiği; kolon hasarını da azalttığı kanısına varmışlardır [86]. GLM [2-(3,4-dihydroxydihydro)-5,7-dihydroxy-3-(hydroxymethyl) chroman-4-one], çeşitli sinyal moleküllerinin regülasyonu ile anti-melanojenik özellik gösteren bir LUT türevidir. Kim ve arkadaşları GLM bileşiğinin, DSS kaynaklı fare kolit modelinde; Th1, Th2 ve Th17 hücrelerinin seviyelerini düşürerek *in vivo* koruyucu bir etki gösterdiğini bildirmişlerdir [87]. Xie ve arkadaşları LUT bileşik tedavisinin, DSS ile endüklenmiş ÜK farelerinde bağırsak bariyer fonksiyonunun iyileşmesine katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar, LUT bileşik tedavisinin NCR⁻ILC3/NCR⁺ILC3 dengesini onararak bu sürece katkıda bulunduğunu ifade etmişlerdir [88]. Li ve arkadaşları LUT bileşik tedavisinin, Nrf2 sinyal yolunun aktivasyonu ile DSS ile endüklenen fareleri kolitten koruyabileceğini bildirmişlerdir [89]. Farelerde DSS ile uyarılan kolit modellemesi üzerinde yapılan bir diğer çalışmada Xue ve arkadaşları, kolitli farelere uygulanan LUT bileşiğinin anti-enflamatuvar etkisini IKKα/β-NF-κB sinyal yolağını inhibe ederek gösterdiğini belirtmişlerdir [90]. Vukelić ve arkadaşları LUT bileşik tedavisinin, DSS ile endüklenmiş kolitli farelerde meydana gelen kolon doku hasarını iyileştirdiğini aynı zamanda otofajiyi, apoptozu ve enflamasyonu da azalttığını

bildirmişlerdir [91]. Tan ve arkadaşları ROT'a duyarlı bir sistem olan LUT@ d- α -tokoferil polietilen glikol süksinat (d- α -tocopheryl polyethylene glycol succinate; TPGS)-poli(β -tियोester (poly(β -thioester); PBTE) nanopartikül (nanoparticle; NP) [LUT@TPGS-PBTE NPs]'lerin DSS ile endüklenen fareler üzerinde anti- \ddot{U} K etkinliğini araştırmışlardır. Araştırmacılar kolitli fareler üzerinde bu sistemin, Th17/Treg ve Th1/Th2 dengesini regüle ettiğini; IFN- γ , TNF- α ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinlerin de seviyelerini inhibe ettiğini gözlemlenmişlerdir. Böylelikle araştırmacılar bu sistemin, DSS kaynaklı kolite karşı koruyucu bir özellik sergilediğini bildirmişlerdir [92].

Otoimmün Diyabet

Halk arasında Tip 1 *Diabetes Mellitus* (T1DM) olarak isimlendirilen otoimmün diyabet hastalığı, insülin üreten pankreas beta hücrelerini etkileyen otoimmün bir hastalıktır. Bu hastalık, genetik olarak duyarlı kişilerde insülin yetmezliğine neden olur [93]. Zhang ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada LUT bileşiminin, diyabetik kardiyopati modeli sıçanlarda nitrik oksit sentaz (NOS) yolunu aktifleştirerek kardiyoprotektif bir etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Aynı zamanda araştırmacılar, LUT bileşik tedavisinin iskemi/reperfüzyon hasarını da düzelttiğini ifade etmişlerdir [94]. Wang ve arkadaşları LUT bileşik tedavisinin, Streptozotosin (STZ) ile endüklenmiş diyabetik sıçanlarda antioksidan özellikler sergilediğini ve diyabetin yol açtığı kalp fonksiyon bozukluğuna karşı da kardiyoprotektif bir etki gösterdiğini bildirmişlerdir [97]. Wang ve arkadaşları STZ ile endüklenmiş diyabetik sıçanlara uygulanan LUT bileşimi tedavisinin, protein kinaz B fosforilasyonunu ve HO-1 ekspresyon seviyelerini arttırarak sıçan böbrek dokularının yıkımını; kan üre nitrojen (Blood Urea Nitrogen; BUN) ve kreatinin seviyelerini azaltarak diyabetik nefropatiyi önleyebileceği kanısına varmışlardır [95]. Farklı bir çalışmada Lu ve arkadaşları, STZ ile endüklenen diyabetik sıçanlarda LUT bileşik tedavisinin VEGF, NF- κ B ve IL-1 β gibi proenflamatuvar belirteçlerin seviyelerini inhibe ettiğini, malondialdehit (Malondialdehyde; MDA), nitrotirozin gibi oksidatif stres belirteçlerinin de artışını önlediğini gözlemlenmişlerdir. Böylelikle araştırmacılar LUT bileşik tedavisinin, retinal nörodejenerasyona karşı koruyucu bir etkisi olabileceği kanısına varmışlardır [96]. Li ve arkadaşlarının STZ ile endüklenmiş diyabetik kardiyomiyopati fare modeli üzerinde yaptıkları bir çalışmada LUT bileşik tedavisinin, AMP ile etkinleşen protein kinaz (AMP-activated protein kinase; AMPK) ve AKT/GSK-3 sinyal yollarını aktive ederek diyabetik kardiyomiyopatinin tedavisinde yeni bir umut kaynağı olabileceğinin kanısına varmışlardır [98]. Li ve arkadaşları, farelerde oluşturulan diyabetik kardiyomiyosit modelinde LUT bileşik tedavisinin, *in vivo* ve *in vitro* şartlarda apoptoz, fibrozis ve hipertrofiyi hafiflettiğini gözlemlenmişlerdir. Aynı zamanda araştırmacılar, LUT bileşik tedavisinin diyabetik kardiyomiyosit modeli üzerinde oksidatif stres ve enflamasyonu inhibe edici bir özellik sergilediğini belirtmişlerdir [99].

Psoriasis

Psoriasis, halk arasında sedef hastalığı olarak isimlendirilen otoimmün bir deri hastalığıdır. Bu hastalığın tanısını alan bireylerde, eritematöz pullu lezyonlar ortaya çıkmaktadır. *Psoriasis vulgaris*, psoriasis hastalığının en yaygın türlerinden biridir. Derinin enflamasyonu sonucu ortaya çıkar ve etiyolojisi tam olarak netlik kazanmamış kronik bir hastalıktır [100]. Vijayalakshmi ve arkadaşları sıçanlarda oluşturulan psoriasis modelinde, *Givotia rottleriiformis* kabuğunun anti-psoriasis aktivitesini incelemişlerdir. Yaptıkları sıçan modellemesi ve HPLC analizine göre rutin, LUT, kemferol ve kersetin gibi bileşiklerin sıçanlarda, nötrofillerin hareketini inhibe ederek keratinosit ve epidermal tabakalarının proliferasyonunu azalttığı sonucuna ulaşmışlardır [101]. Ly ve arkadaşları imikimod ile uyarılmış fare psoriasis modelinde LUT bileşik tedavisinin, eksozom sekrete edilmesini ve ısı şok protein 90'ın (HSP90) ekspresyon düzeyini baskılayarak psoriasis hastalığındaki semptomları hafiflettiğini gözlemlenmişlerdir [102]. Wang ve arkadaşları LPS ile endüklenen keratinositlerde LUT bileşiminin; IL-6, p65 ve NF- κ B gibi proenflamatuvar belirteçlerin seviyelerini azalttığı gözlemlenmişlerdir. Araştırmacılar aynı zamanda bu bileşimin, keratinositlerin proliferasyonunu da inhibe ettiğini bildirmişlerdir [103]. Xu ve arkadaşları, imikimod ilacıyla fare psoriasis modeli oluşturmuşlar ve LUT-nanoyapılı bir lipit taşıyıcı (nanostructured lipid carrier; NLC) jel sisteminin anti-psoriatik etkisini incelemişlerdir. Araştırmacılar bu sistemin, psoriasisli farelerin kan örneklerinde ve deri lezyonlarında IL-23, IL-17, IL-6 ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin seviyelerini azalttığı gözlemlenmişlerdir

[104]. Başka bir çalışmada ise imikimod ile oluşturulan fare psöriasis modelinde LUT bileşiği tedavisinin, farelerde meydana gelen cilt lezyonlarını iyileştirdiği; aynı zamanda IL-1 β , IL-23, IL-17, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin seviyelerini de inhibe ettiği gösterilmiştir [105].

Otoimmün Tiroidit

Otoimmün tiroidit (autoimmune thyroiditis; AIT); tiroid dokusunun diffüz guatr, parankim dokuda fibrozis ve atrofi ile ilerlediği otoimmün bir hastalıktır. AIT hastalığı, geniş bir hastalık yelpazesine sahiptir. T hücresi aracılı organa özgü kronik enflamasyonun bir türü olan Hashimoto tiroiditi (HT), AIT'nin klasik formudur [106,107]. Xia ve arkadaşlarının deneysel AIT fare modeli üzerinde yaptıkları bir çalışmada LUT bileşik tedavisinin, farelerde tiroid folikül dejenerasyonunu hafiflettiği ve STAT3 fosforilasyonunu azalttığını bildirmişlerdir [108]. Gan ve arkadaşları, Çin tıbbında enflamasyonu inhibe edici ve baş ağrısı tedavisinde kullanılan *Prunella vulgaris* (PV) bitkisi ile yaptıkları bir çalışmada network farmakolojisi ve moleküler docking analizleri ile kemferol ve LUT bileşiklerinin PV'de ana aktif bileşenler olabileceğini ve HT tedavisinde yeni bir umut kaynağı olabileceğini bildirmişlerdir [109].

Üveit

Üveit; glokom, katarakt ve makula ödemi gibi önemli göz hastalıklarına neden olan; uvea tabakasının enflamasyonu sonucu ortaya çıkan göz hastalığıdır [110,111]. Retinal otoimmün reaksiyonların, çeşitli uvea-retinal ve retinal bozuklukların patogeneğinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Üveit hastalığına sahip çeşitli hasta gruplarında, çoklu anti-retinal antikor (ARA)'ların gözlemlendiği bildirilmiştir. Ten Berge ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmanın sonucuna göre, üveitli hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla serum ARA'ların daha yaygın olduğu bildirilmiştir [112]. Zhang ve arkadaşları üveit tedavisinde Si-Ni-San (SNS) ilacının potansiyel rolünü, moleküler docking ve network farmakolojisi analizleri kullanarak değerlendirdiklerinde; naringin, kemferol, LUT ve kersetin biyoaktif bileşenlerinin MAPK, JUN ve RELA genlerine karşı iyi bir bağlanma yeteneği sergilediğini gözlemlemişlerdir. Böylelikle araştırmacılar, SNS ilacının üveit tedavisinde çok yönlü sinerjistik bir etki gösterebileceğini ve mekanizmasının immün regülasyonla korele olabileceği kanısına varmışlardır [113]. Kanai ve arkadaşları sıçanlarda endotoksin kaynaklı üveit (EKÜ) modelinde LUT bileşiğinin terapötik etkisini değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar LUT bileşiği tedavisinin EKÜ sıçanlarının aköz hümeör örneklerinde; enflamatuvar hücre sayısını, PGE2, TNF- α ve NO düzeylerini baskıladığını bildirmişlerdir. Aynı zamanda bu araştırmacılar histolojik olarak LUT bileşiği tedavisinin, EKÜ sıçanlarının göz dokularında doza bağlı bir şekilde iyileşme sağladığını da gözlemlemişlerdir [114]. Kanai ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir diğer çalışmada, sıçanlarda EKÜ modelinde LUT bileşiğinin anti-enflamatuvar etkisini Prednizolon (Pred) ilacı ile karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar 10 mg/kg LUT bileşiğinin anti-enflamatuvar etkisinin, 1 mg/kg Pred ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu kanısına varmışlardır [115].

Luteolinin Güvenilirliği Ve Toksikitesi

Genellikle bitkilerde bulunan ve bir flavon türü olan LUT bileşiğinin toksisitesi ve koruyuculuğu net değildir. LUT bileşiği üzerinde yapılan bazı araştırmalarda, endokrin sistem üzerine olan etkilerinden dolayı LUT bileşiğinin toksik olabileceği bildirilmiştir. Nordeen ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada, LUT bileşiğinin güçlü ve çok işlevli hormon bozucu aktiviteye sahip olduğunu gözlemlemişlerdir. LUT, östrojene bağımlı dokularda hücre büyümesini yönlendirebilen östrojen agonisti aktivitesi gösterdiği; aynı zamanda glukokortikoid ve progesteron sinyalini antagonize edebileceği bildirilmiştir [116]. Yapılan bazı araştırmalarda ise LUT bileşik tedavisinin hayvanlar üzerinde güvenli olduğu belirtilmiştir. Xiong ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada 100 mg/kg dozajındaki LUT bileşiğinin farelerin böbrek ve karaciğer dokularında herhangi bir toksisiteye neden olmadığını gözlemlemişlerdir [117]. Zebra balığı larvalarında yapılan bir çalışmada da LUT bileşiğinin güvenilir olduğu, De Leo ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir [118]. Son olarak LUT bileşiğinin, hayvanlarda oluşturulan sisplatin kaynaklı nefrotoksosite veya doksorubisin kaynaklı kardiyotoksitede de korucuyu etkiler gösterdiği bildirilmiştir [119].

SONUÇ VE TARTIŞMA

Doğal ürünler; çeşitli kronik, enflamatuvar ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan ve bilimsel çalışmalara konu olan umut verici bir kaynaktır. Flavonoidlerin; anti-oksidan, anti-enflamatuvar, anti-kanser ve anti-alerji gibi birçok fonksiyonel özelliklere veya etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Bu bileşikler başlıca tıpta, ilaç ve kozmetik sanayisinde kullanılmaktadır. LUT, en yaygın flavonlardan biridir. Elma, nane, lahana, havuç, fesleğen gibi meyve ve sebzelerde tanımlanmış bir bileşiktir. Yapılan çalışmalarda LUT bileşiğinin; IL-6 ve TNF- α gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin seviyelerini azalttığını; IL-10 gibi anti-enflamatuvar özellik gösteren sitokinin ise üretimini artırarak enflamasyonu regüle edebileceği tespit edilmiştir. Ayrıca bu bileşiğin, lenfositlerin ve makrofajların fonksiyonlarını etkileyerek immün yanıtlarını da optimize edebileceği bildirilmiştir. LUT bileşiği, pro-enflamatuvar özelliği ile bilinen NF- κ B aktivasyonunu endükleyerek anti-oksidan özellik gösterebilir. Böylece, hücrelerin oksidatif strese korunmasına yardımcı olabilir. Ayrıca LUT bileşiğinin; anti-kanser, anti-diyabetik, anti-psoriasis ve nöroprotektif gibi birçok özelliklere sahip olduğu yapılan çalışmalar sonucunda bildirilmiş, birden fazla molekül ve hedefle etkileşime girme kapasitesine de sahip olduğu gösterilmiştir.

Otoimmün hastalıklarda, LUT bileşiği tedavisi üzerinde birçok *in vivo* ve *in vitro* çalışma yapılmış ve literatüre bu çalışmalar sunulmuştur. Özellikle SLE ve RA otoimmün hastalıklarında LUT tedavisinin proenflamatuvar özellik gösteren önemli mediyatörlerin seviyelerini inhibe ederek anti-enflamatuvar aktivite sergilediği gözlemlenmiştir. Bu durum, SLE ve RA'nın yönetiminde LUT'un önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Ayrıca, alerjik astım hastalığında LUT bileşiğinin anti-alerjik aktivite ve immünomodülatör etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Alerjik astım hastalığında LUT'un bu etkileri, hastalığa bağlı enflamatuvar süreçleri baskılayarak alerjik semptomların şiddetini azaltmasına katkı sağlayabilir. Bunun yanı sıra LUT'un, MS ve otoimmün ensefalit gibi nörodejeneratif hastalıklarda nöroprotektif etkiler gösterdiği ve bu hastalığa bağlı enflamatuvar süreçleri baskıladığı tespit edilmiştir. MS ve otoimmün ensefalit hastalıklarında LUT'un etkileri, beyin fonksiyonlarının korunmasına ve nörodejeneratif süreçlerin yavaşlatılmasına katkı sağlayabilir. Ek olarak LUT'un, ÜK hastalığına neden olan proenflamatuvar mediyatörlerin ve oksidatif stres belirteçlerinin seviyelerini azaltarak kolon hasarını ve bağırsak bariyer bütünlüğünü geri kazandırdığı gösterilmiştir. ÜK hastalığında LUT'un bu etkileri, bağırsak dokusunun korunmasına yardımcı olabileceğini ve hastalığın semptomları ile şiddetini hafifletme potansiyelini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, LUT'un diyabet üzerine etkisi olmadığı raporlanmasına rağmen, diyabet kaynaklı oluşan kardiyopati, nefropati ve retinal nörodejenerasyona karşı protektif özellikler gösterebildiği bildirilmiştir. LUT'un metabolik düzenleyici, antioksidan ve anti-enflamatuvar etkileri, birçok hastalığa ve bu hastalıklardan kaynaklanan patolojilere karşı koruyucu bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanı sıra LUT'un, AIT hastalığında tiroid epitelinin tahribatını ve tiroid bezlerinde lenfositik infiltrasyonu hafiflettiği; aynı zamanda psöriasis ve üveit hastalıklarında enflamatuvar özellik gösteren mediyatörlerin seviyelerini azaltarak hastalıkların semptomlarını azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgular, AIT, psöriasis ve üveit gibi hastalıklara karşı LUT ve benzeri doğal bileşiklerin terapötik yaklaşımlarda değerlendirilme olasılığını gündeme getirmektedir.

LUT bileşiği genel olarak birçok hastalık ve patolojide koruyucu rolleri gösterebilse de bazı araştırmacılar toksisite açısından endişe verici bulgular rapor etmiştir. LUT'un etkin şekilde kullanım potansiyeli, dozaj, süre ve uygulama yöntemine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Bu nedenle, LUT'un tedavi amaçlı kullanımı dikkatli bir şekilde ele alınmalıdır. Bazı hastaların özellikle kronik hastalıklar veya metabolik bozukluklar nedeniyle farklı tepkiler gösterebileceği bilinmektedir. Bu durum, LUT'un potansiyel faydaları ile birlikte her hasta için bireysel olarak değerlendirilmesi gereken riskler ve olası yan etkilerin göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgular.

Gelecekte yapılacak bilimsel çalışmalar ile LUT'un klinik kullanılabilirliği hakkında daha fazla bilgi edinmemize katkı sağlayacak ve yeni ilaçların geliştirilmesine sağlam bir temel oluşturacaktır. Bu çalışmalar ile LUT'un farklı otoimmün hastalıklar üzerindeki etkilerini daha kapsamlı bir şekilde inceleyerek, bu bileşiğin potansiyel tedavi edici özelliklerini daha iyi anlamamızı sağlayacaktır. LUT bileşiğinin güvenilirliği tam olarak netlik kazanamamıştır. Bazı yapılan çalışmalarda güvenilir olduğu; bazı çalışmalarda da güvenilir olmadığı tespit edilmiştir. Bu nedenle LUT bileşiğinin güvenilirliğini

daha iyi ispatlamak için tavşan, köpek veya farklı model organizmalar üzerinde deneysel toksikolojik, biyoyararlanım ve stabilite çalışmalarının yapılması gerekmektedir. Bu derlemede, LUT bileşiğinin otoimmün hastalıklardaki olası terapötik etkileri değerlendirilmiş ve elde edilen bilimsel veriler derlenmiştir. Bu veriler otoimmün hastalıklar başta olmak üzere immünsüpresif etkileri hedefleyen hastalıklara karşı yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde gözleri LUT bileşiğine çekmektedir.

YAZAR KATKILARI

Kavram: F.B.; Tasarım: A.E.I., M.A.K.; Denetim: F.B.; Kaynaklar: - ; Malzemeler: - ; Veri Toplama ve/veya İşleme: - ; Analiz ve/veya Yorumlama: - ; Literatür Taraması: A.E.I., M.A.K.; Makalenin Yazılması: A.E.I., M.A.K.; Kritik İnceleme: F.B.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Shen, P., Lin, W., Deng, X., Ba, X., Han, L., Chen, Z., Qin, K., Huang, Y., Tu, S. (2021). Potential implications of quercetin in autoimmune diseases. *Frontiers In Immunology*, 12, 689044. [CrossRef]
2. Liu, X., Wang, Z., Qian, H., Tao, W., Zhang, Y., Hu, C., Mao, W., Guo, Q. (2022). Natural medicines of targeted rheumatoid arthritis and its action mechanism. *Frontiers In Immunology*, 13, 945129. [CrossRef]
3. Ntalouka, F., Tsirivakou, A. (2023). Luteolin: A promising natural agent in management of pain in chronic conditions. *Frontiers In Pain Research (Lausanne, Switzerland)*, 4, 1114428. [CrossRef]
4. Badshah, S.L., Faisal, S., Muhammad, A., Poulson, B.G., Emwas, A.H., Jaremko, M. (2021). Antiviral activities of flavonoids. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 140, 111596. [CrossRef]
5. Kozłowska, A., Szostak-Węgierek, D. (2014). Flavonoids-food sources and health benefits. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 65(2), 79-85.
6. Guven, H., Arici, A., Simsek, O. (2019). Flavonoids in our foods: a short review. *Journal of Basic and Clinical Health Sciences*, 3(2), 96-106. [CrossRef]
7. Panche, A.N., Diwan, A.D., Chandra, S.R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, 5, e47. [CrossRef]
8. Al-Khayri, J.M., Sahana, G.R., Nagella, P., Joseph, B.V., Alessa, F.M., Al-Mssallem, M.Q. (2022). Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: A review. *Molecules*, 27(9), 2901. [CrossRef]
9. Kozłowska A., Szostak-Węgierek D. Flavonoids-Food sources, health benefits, and mechanisms involved. In: Mérillon J.M., Ramawat K., editors. *Bioactive Molecules in Food*. Springer; Cham, Switzerland: 2017. (Reference Series in Phytochemistry), pp:53-78. [CrossRef]
10. Harborne, J.B., Williams, C.A. (2000). Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry*, 55(6), 481-504. [CrossRef]
11. Agati, G., Azzarello, E., Pollastri, S., Tattini, M. (2012). Flavonoids as antioxidants in plants: location and functional significance. *Plant Science*, 196, 67-76. [CrossRef]
12. Aziz, N., Kim, M.Y., Cho, J.Y. (2018). Anti-inflammatory effects of luteolin: A review of *in vitro*, *in vivo*, and *in silico* studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 225, 342-358. [CrossRef]
13. Lin, Y., Shi, R., Wang, X., Shen, H. (2008). Luteolin, a flavonoid with potentials for cancer prevention and therapy. *Current Cancer Drug Targets*, 8, 634-646. [CrossRef]
14. Lien E.J., Ren, S., Bui, H.H., Wang R. (1999). Quantitative structure-activity relationship analysis of phenolic antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(3-4), 285-294. [CrossRef]
15. Shimoi, K., Masuda, S., Furugori, M., Esaki, S., Kinase, N. (1994). Radioprotective effect of antioxidative flavonoids in gamma-ray irradiated mice. *Carcinogenesis*, 15(11), 2669-2672. [CrossRef]
16. Ross, J.A., Kasum, C.M. (2002). Dietary flavonoids: Bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annual Review of Nutrition*, 22, 19-34. [CrossRef]
17. Manju, V., Nalini, N. (2005). Chemopreventive potential of luteolin during colon carcinogenesis induced by 1,2-dimethylhydrazine. *The Italian Journal of Biochemistry*, 54(3-4), 268-275.
18. Leung, H.W., Kuo, C.L., Yang, W.H., Lin, C.H., Lee, H.Z. (2006). Antioxidant enzymes activity involvement in luteolin-induced human lung squamous carcinoma CH27 cell apoptosis. *European Journal of Pharmacology*, 534(1-3), 12-18. [CrossRef]
19. Wruck, C.J., Claussen, M., Fuhrmann, G., Römer, L., Schulz, A., Pufe, T., Waetzig, V., Peipp, M.,

- Herdegen, T., Götz, M.E. (2007). Luteolin protects rat PC 12 and C6 cells against MPP⁺ induced toxicity via an ERK dependent Keap1-Nrf2-ARE pathway. *Neuropsychiatr Disord Integrative Approach*, 72, 57-67 [\[CrossRef\]](#)
20. Harris, G.K., Qian, Y., Leonard, S.S., Sbarra, D.C., Shi, X. (2006). Luteolin and chrysin differentially inhibit cyclooxygenase-2 expression and scavenge reactive oxygen species but similarly inhibit prostaglandin-E2 formation in RAW 264.7 cells. *The Journal of Nutrition*, 136, 1517-21 [\[CrossRef\]](#)
21. Reudhabibadh, R., Binlateh, T., Chonpathompikunlert, P., Nonpanya, N., Prommeenate, P., Chanvorachote, P., Hutamekalin, P. (2021). Suppressing Cdk5 Activity by Luteolin Inhibits MPP⁺ -Induced Apoptotic of Neuroblastoma through Erk/Drp1 and Fak/Akt/GSK3 β Pathways. *Molecules*, 26, 1307. [\[CrossRef\]](#)
22. Seelinger, G., Merfort, I., Schempp, C.M. (2008). Anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-allergic activities of luteolin. *Planta Medica*, 74(14), 1667-1677. [\[CrossRef\]](#)
23. Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., Zhao, L. (2017). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204-7218. [\[CrossRef\]](#)
24. Brody, J.S., Spira, A. (2006). State of the art. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, and lung cancer. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 3, 535-537. [\[CrossRef\]](#)
25. Karin, M., Lawrence, T., Nizet, V. (2006). Innate immunity gone awry: Linking microbial infections to chronic inflammation and cancer. *Cell*, 124, 823-835. [\[CrossRef\]](#)
26. Huang, L., Kim, M.Y., Cho, J.Y. (2023). Immunopharmacological activities of luteolin in chronic diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2136. [\[CrossRef\]](#)
27. Gendrisch, F., Esser, P.R., Schempp, C.M., Wölflle, U. (2021). Luteolin as a modulator of skin aging and inflammation. *Biofactors*, 47(2), 170-180. [\[CrossRef\]](#)
28. Singh Tuli, H., Rath, P., Chauhan, A., Sak, K., Aggarwal, D., Choudhary, R., Sharma, U., Vashishth, K., Sharma, S., Kumar, M., Yadav, V., Singh, T., Yerer, M.B., Haque, S. (2022). Luteolin, a potent anticancer compound: From chemistry to cellular interactions and synergetic perspectives. *Cancers*, 14(21), 5373. [\[CrossRef\]](#)
29. Weng, Z., Patel, A.B., Vasiadi, M., Therianou, A., Theoharides, T.C. (2014). Luteolin inhibits human keratinocyte activation and decreases NF- κ B induction that is increased in psoriatic skin. *PLoS One*, 9, e90739. [\[CrossRef\]](#)
30. Wölflle, U., Haarhaus, B., Schempp, C.M., Wölflle, U., Heinemann, A., Esser, P.R., Haarhaus, B., Martin, S.F., Schempp, C.M. (2012). Luteolin prevents solar radiation-induced matrix metalloproteinase-1 activation in human fibroblasts: a role for p38 mitogen-activated protein kinase and interleukin-20 released from keratinocytes. *Rejuvenation Research*, 15(5), 466-475. [\[CrossRef\]](#)
31. 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. *Clin. Therapeutics*, 35, 592-602. [\[CrossRef\]](#)
32. Zhou, F., Chen, S., Xiong, J., Li, Y., Qu, L. (2012). Luteolin reduces zinc-induced tau phosphorylation at Ser262/356 in an ROS-dependent manner in SH-SY5Y cells. *Biological Trace Element Research*, 149(2), 273-279 [\[CrossRef\]](#)
33. Kou, J., Shi, J., He, Y., Hao, J., Zhang, H., Luo, D., Song, J., Yan, Y., Xie, X., Du, G. (2022). Luteolin alleviates cognitive impairment in Alzheimer's disease mouse model via inhibiting endoplasmic reticulum stress-dependent neuroinflammation. *Acta Pharmacologica Sinica*, 43, 840-849. [\[CrossRef\]](#)
34. Gendrisch, F., Esser, P.R., Schempp, C.M., Wölflle, U. (2021). Luteolin as a modulator of skin aging and inflammation. *Biofactors*, 47(2), 170-180. [\[CrossRef\]](#)
35. Erdoğan, M.K., Ağca, C.A., Aşkın, H. (2022). Quercetin and luteolin improve the anticancer effects of 5-fluorouracil in human colorectal adenocarcinoma *in vitro* model: A mechanistic insight. *Nutrition and Cancer*, 74(2), 660-676. [\[CrossRef\]](#)
36. Zhao, J., Jiao, W., Sui, X., Zou, J., Wang, J., Lin, Z. (2023). Construction of a prognostic model of luteolin for endometrial carcinoma. *American Journal of Translational Research*, 15(3), 2122-2139.
37. İşkin, A. E., Budak, F. (2023). Enfeksiyon hastalıklarında ferroptozun rolü. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 49(3), 425-438. [\[CrossRef\]](#)
38. Han, S., Lin, F., Qi, Y., Liu, C., Zhou, L., Xia, Y., Chen, K., Xing, J., Liu, Z., Yu, W., Zhang, Y., Zhou, X., Rao, T., Cheng, F. (2022). HO-1 contributes to luteolin-triggered ferroptosis in clear cell renal cell carcinoma via increasing the labile iron pool and promoting lipid peroxidation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022(1), 3846217. [\[CrossRef\]](#)
39. Xie, K., Chai, Y.S., Lin, S.H., Xu, F., Wang, C.J. (2021). Luteolin regulates the differentiation of regulatory T cells and activates IL-10-dependent macrophage polarization against acute lung injury. *Journal of Immunology Research*, 8883962. [\[CrossRef\]](#)

40. Huang, X., Bhugul, P.A., Fan, G., Ye, T., Huang, S., Dai, S., Chen, B., Zhou, M. (2018). Luteolin inhibits pancreatitis-induced acinar-ductal metaplasia, proliferation and epithelial-mesenchymal transition of acinar cells. *Molecular Medicine Reports*, 17, 3681-3689. [\[CrossRef\]](#)
41. Lv, L., Lv, L., Zhang, Y., Kong, Q. (2011). Luteolin prevents LPS-induced TNF- α expression in cardiac myocytes through inhibiting NF- κ B signaling pathway. *Inflammation* 34, 620-629. [\[CrossRef\]](#)
42. Wu, W., Li, D., Zong, Y., Zhu, H., Pan, D., Xu, T., Wang, T., Wang, T. (2013). Luteolin inhibits inflammatory responses via p38/MK2/TTP-mediated mRNA stability. *Molecules*, 18, 8083-8094. [\[CrossRef\]](#)
43. Xie, M., Wang, H., Gao, T., Peng, J., Meng, P., Zhang, X., Guo, D., Liu, G., Shi, J., Peng, Q. (2023). The protective effect of luteolin on the depression-related dry eye disorder through Sirt1/NF- κ B/NLRP3 pathway. *Aging (Albany NY)*, 15(1), 261. [\[CrossRef\]](#)
44. Griffith, J.W., Sokol, C.L., Luster, A.D. (2014). Chemokines and chemokine receptors: Positioning cells for host defense and immunity. *Annual Review of Immunology*, 32, 659-702. [\[CrossRef\]](#)
45. Rakoczy, K., Kaczor, J., Sołtyk, A., Szymańska, N., Stecko, J., Slezia, J., Kulbacka, Baczyńska, D. (2023). Application of luteolin in neoplasms and nonneoplastic diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(21), 15995. [\[CrossRef\]](#)
46. Theoharides, T. C., Kempuraj, D., Iliopoulou, B. P. (2007). Mast cells, T cells, and inhibition by luteolin: Implications for the pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Immune-Mediated Diseases: From Theory to Therapy*, 423-430. [\[CrossRef\]](#)
47. Yang, D., Tan, X., Lv, Z., Liu, B., Baiyun, R., Lu, J., Zhang, Z. (2016). Regulation of Sirt1/Nrf2/TNF- α signaling pathway by luteolin is critical to attenuate acute mercuric chloride exposure induced hepatotoxicity. *Scientific Reports*, 6, 37157. [\[CrossRef\]](#)
48. Zhang, Z.T., Zhang, D.Y., Xie, K., Wang, C.J., Xu, F. (2021). Luteolin activates tregs to promote IL-10 expression and alleviating caspase-11-dependent pyroptosis in sepsis-induced lung injury. *International Immunopharmacology*, 99, 107914. [\[CrossRef\]](#)
49. Pollard, K.M., Hultman, P., Kono, D.H. (2010). Toxicology of autoimmune diseases. *Chemical Research in Toxicology*, 23(3), 455-466. [\[CrossRef\]](#)
50. Akoğlu, T., Ar, M.C., Patroğlu, T., Al, E. (2016). Hematologlar için İmmunoloji. Akoğlu T, Ar MC, Patroğlu T, editors. Vol. 97.
51. Erol, Ç., Turgay, M. (2011). İç Hastalıkları İmmunoloji ve Romatoloji. 1st ed. Erol Ç, Turgay M, editors. Ankara: MN Meidkal & Nobel Basım Yayın.
52. Hou, W., Xu, G., Wang, H. (2011). Chapter 1-Basic immunology and immune system disorders, Editor(s): Wanzhu Hou, Guangpi Xu, Hanjie Wang, *Treating Autoimmune Disease with Chinese Medicine*, Churchill Livingstone, Pages 1-12, ISBN 9780443069741, [\[CrossRef\]](#)
53. Pisetsky D.S. (2023). Pathogenesis of autoimmune disease. *Nature reviews. Nephrology*, 19(8), 509-524. [\[CrossRef\]](#)
54. Nagafuchi, Y., Yanaoka, H., Fujio, K. (2022). Lessons from transcriptome analysis of autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, 13, 857269. [\[CrossRef\]](#)
55. Ray, D., Yung, R. (2018). Immune senescence, epigenetics and autoimmunity. *Clinical Immunology*, 196, 59-63. [\[CrossRef\]](#)
56. Saurin, S., Meineck, M., Erkel, G., Opatz, T., Weinmann-Menke, J., Pautz, A. (2022). Drug candidates for autoimmune diseases. *Pharmaceuticals*, 15(5), 503. [\[CrossRef\]](#)
57. Yu, H., Nagafuchi, Y., Fujio, K. (2021). Clinical and immunological biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Biomolecules*, 11(7), 928. [\[CrossRef\]](#)
58. Almaani, S., Meara, A., Rovin, B. H. (2017). Update on lupus nephritis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 12(5), 825. [\[CrossRef\]](#)
59. Ding, T., Yi, T., Li, Y., Zhang, W., Wang, X., Liu, J., Fan, Y., Ji, J., Xu, L. (2023). Luteolin attenuates lupus nephritis by regulating macrophage oxidative stress via HIF-1 α pathway. *European Journal of Pharmacology*, 175823. [\[CrossRef\]](#)
60. Liu, W., Li, S., Tao, F., Wu, L., Luo, F., Sun, T., Zhao, J., Li, J., Li, C. (2022). The mechanism of jieduquyuziyin prescription in the treatment of systemic lupus erythematosus via Nek7-NLRP3 signaling pathway. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 18(7), 1782-1792. [\[CrossRef\]](#)
61. Radu, A.F., Bungau, S.G. (2021). Management of rheumatoid arthritis: An overview. *Cells*, 10(11), 2857. [\[CrossRef\]](#)
62. Jang, S., Kwon, E.J., Lee, J.J. (2022). Rheumatoid arthritis: Pathogenic roles of diverse immune cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 905. [\[CrossRef\]](#)
63. Shi, F., Zhou, D., Ji, Z., Xu, Z., Yang, H. (2015). Anti-arthritis activity of luteolin in Freund's complete adjuvant-induced arthritis in rats by suppressing P2X4 pathway. *Chemico-biological Interactions*, 226, 82-

87. [\[CrossRef\]](#)
64. 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 β -induced fibroblast-like synoviocytes through regulating the activation of NF- κ B and JAK/STAT-signaling pathways. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 37(6), 499-507. [\[CrossRef\]](#)
65. Yang, S.C., Chen, P.J., Chang, S.H., Weng, Y.T., Chang, F.R., Chang, K.Y., Chen, C.Y., Kao T., Hwang, T.L. (2018). Luteolin attenuates neutrophilic oxidative stress and inflammatory arthritis by inhibiting Raf1 activity. *Biochemical Pharmacology*, 154, 384-396. [\[CrossRef\]](#)
66. Hou, Y., Wu, J., Huang, Q., Guo, L. (2009). Luteolin inhibits proliferation and affects the function of stimulated rat synovial fibroblasts. *Cell Biology International*, 33(2), 135-147. [\[CrossRef\]](#)
67. Xiao, B., Li, J., Qiao, Z., Yang, S., Kwan, H. Y., Jiang, T., Zhang, M., Xia, Q., Liu, Z., Su, T. (2023). Therapeutic effects of *Siegesbeckia orientalis* L. and its active compound luteolin in rheumatoid arthritis: Network pharmacology, molecular docking and experimental validation. *Journal of Ethnopharmacology*, 317, 116852. [\[CrossRef\]](#)
68. Impellizzeri, D., Esposito, E., Di Paola, R., Ahmad, A., Campolo, M., Peli, A., Morittu, V.M., Britti, D., Cuzzocrea, S. (2013). Palmitoylethanolamide and luteolin ameliorate development of arthritis caused by injection of collagen type II in mice. *Arthritis Research & Therapy*, 15(6), 1-14. [\[CrossRef\]](#)
69. Alizadeh, Z., Mortaz, E., Adcock, I., Moin, M. (2017). Role of epigenetics in the pathogenesis of Asthma. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 82-91.
70. Jang, T.Y., Jung, A.Y., Kyung, T.S., Kim, D.Y., Hwang, J.H., Kim, Y.H. (2017). Anti-allergic effect of luteolin in mice with allergic asthma and rhinitis. *Central European Journal of Immunology*, 42(1), 24-29. [\[CrossRef\]](#)
71. Kim, S.H., Saba, E., Kim, B.K., Yang, W.K., Park, Y.C., Shin, H.J., Han, C.K., Lee, Y.C., Rhee, M.H. (2018). Luteolin attenuates airway inflammation by inducing the transition of CD4⁺ CD25⁻ to CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells. *European Journal of Pharmacology*, 820, 53-64. [\[CrossRef\]](#)
72. Wang, S., Wuniqiemu, T., Tang, W., Teng, F., Bian, Q., Yi, L., Qin, J., Zhu, X., Wei, Y., Dong, J. (2021). Luteolin inhibits autophagy in allergic asthma by activating PI3K/Akt/mTOR signaling and inhibiting Beclin-1-PI3KC3 complex. *International Immunopharmacology*, 94, 107460. [\[CrossRef\]](#)
73. Gong, B., Zheng, Y., Li, J., Lei, H., Liu, K., Tang, J., Peng, Y. (2022). Luteolin activates M2 macrophages and suppresses M1 macrophages by upregulation of hsa_circ_0001326 in THP-1 derived macrophages. *Bioengineered*, 13(3), 5079-5090. [\[CrossRef\]](#)
74. Qiao, X.R., Feng, T., Zhang, D., Zhi, L.L., Zhang, J.T., Liu, X. F., Pan, Y., Xu, J.W., Cui, W.J., Dong, L. (2023). Luteolin alleviated neutrophilic asthma by inhibiting IL-36 γ secretion-mediated MAPK pathways. *Pharmaceutical biology*, 61(1), 165-176. [\[CrossRef\]](#)
75. Shen, M.L., Wang, C.H., Lin, C.H., Zhou, N., Kao, S.T., Wu, D.C. (2016). Luteolin attenuates airway mucus overproduction via inhibition of the GABAergic system. *Scientific Reports*, 6, 32756. [\[CrossRef\]](#)
76. Tafti, D., Ehsan, M., Xixis, K.L. (2022). Multiple Sclerosis, in *StatPearls*. StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
77. Kempuraj, D., Thangavel, R., Kempuraj, D.D., Ahmed, M.E., Selvakumar, G.P., Raikwar, S.P., Zaheer, S.A., Iyer, S.S., Govindarajan, R., Chandrasekaran, P.N., Zaheer, A. (2021). Neuroprotective effects of flavone luteolin in neuroinflammation and neurotrauma. *Biofactors*, 47(2), 190-197. [\[CrossRef\]](#)
78. Kempuraj, D., Tagen, M., Iliopoulou, B.P., Clemons, A., Vasiadi, M., Boucher, W., House, M., Wolfberg, A., Theoharides, T.C. (2008). Luteolin inhibits myelin basic protein-induced human mast cell activation and mast cell-dependent stimulation of Jurkat T cells. *British Journal of Pharmacology*, 155(7), 1076-1084. [\[CrossRef\]](#)
79. Sternberg, Z., Chadha, K., Lieberman, A., Drake, A., Hojnacki, D., Weinstock-Guttman, B., Munschauer, F. (2009). Immunomodulatory responses of peripheral blood mononuclear cells from multiple sclerosis patients upon *in vitro* incubation with the flavonoid luteolin: Additive effects of IFN- β . *Journal of Neuroinflammation*, 6, 1-8. [\[CrossRef\]](#)
80. El-Deeb, O.S., Ghanem, H.B., El-Esawy, R.O., Sadek, M.T. (2019). The modulatory effects of luteolin on cyclic AMP/Ciliary neurotrophic factor signaling pathway in experimentally induced autoimmune encephalomyelitis. *IUBMB Life*, 71(9), 1401-1408. [\[CrossRef\]](#)
81. Hébert, J., Muccilli, A., Wennberg, R.A., Tang-Wai, D.F. (2022). Autoimmune encephalitis and autoantibodies: A review of clinical implications. *Journal of Applied Laboratory Medicine*, 7(1), 81-98. [\[CrossRef\]](#)
82. Contarini, G., Franceschini, D., Facci, L., Barbierato, M., Giusti, P., Zusso, M. (2019). A co-ultramicrosized palmitoylethanolamide/luteolin composite mitigates clinical score and disease-relevant molecular markers in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of*

- Neuroinflammation, 16, 1-13. [\[CrossRef\]](#)
83. Actis, G.C., Pellicano, R., Fagoonee, S., Ribaldone, D.G. (2019). History of inflammatory bowel diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 8(11), 1970. [\[CrossRef\]](#)
 84. Kornbluth, A., Sachar, D.B., The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. (2010). Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *American Journal of Gastroenterology*, 105, 501-523. [\[CrossRef\]](#)
 85. Li, B., Du, P., Du, Y., Zhao, D., Cai, Y., Yang, Q., Guo, Z. (2021). Luteolin alleviates inflammation and modulates gut microbiota in ulcerative colitis rats. *Life Sciences*, 269, 119008. [\[CrossRef\]](#)
 86. Li, B., Guo, Y., Jia, X., Cai, Y., Zhang, Y., Yang, Q. (2023). Luteolin alleviates ulcerative colitis in rats via regulating immune response, oxidative stress, and metabolic profiling. *Open Medicine*, 18(1), 20230785. [\[CrossRef\]](#)
 87. Kim, W.S., Song, H.Y., Han, J.M., Byun, E.B. (2019). GLM, a novel luteolin derivative, attenuates inflammatory responses in dendritic cells: Therapeutic potential against ulcerative colitis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 518(1), 87-93. [\[CrossRef\]](#)
 88. Xie, X., Zhao, M., Huang, S., Li, P., Chen, P., Luo, X., Wang, Q., Pan, Z., Li, X., Chen, J., Chen, B., Zhou, L. (2022). Luteolin alleviates ulcerative colitis by restoring the balance of NCR-ILC3/NCR⁺ ILC3 to repairing impaired intestinal barrier. *International Immunopharmacology*, 112, 109251. [\[CrossRef\]](#)
 89. Li, Y., Shen, L., Luo, H. (2016). Luteolin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice possibly through activation of the Nrf2 signaling pathway. *International Immunopharmacology*, 40, 24-31. [\[CrossRef\]](#)
 90. Xue, L., Jin, X., Ji, T., Li, R., Zhuge, X., Xu, F., Quan, Z., Tong, H., Yu, W. (2023). Luteolin ameliorates DSS-induced colitis in mice via suppressing macrophage activation and chemotaxis. *International Immunopharmacology*, 124, 110996. [\[CrossRef\]](#)
 91. Vukelić, I., Detel, D., Batičić, L., Potočnjak, I., Domitrović, R. (2020). Luteolin ameliorates experimental colitis in mice through ERK-mediated suppression of inflammation, apoptosis and autophagy. *Food and Chemical Toxicology*, 145, 111680. [\[CrossRef\]](#)
 92. Tan, C., Fan, H., Ding, J., Han, C., Guan, Y., Zhu, F., Wu, H., Liu, Y., Zhang, W., Hou, X., Tan, S., Tang, Q. (2022). ROS-responsive nanoparticles for oral delivery of luteolin and targeted therapy of ulcerative colitis by regulating pathological microenvironment. *Materials Today Bio*, 14, 100246. [\[CrossRef\]](#)
 93. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (1997). Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 20, 1183-1197. [\[CrossRef\]](#)
 94. Zhang Y., Xiao-Qin Tian., Xiang-Xin Song., Jia-Pu Ge., Yan-Cheng Xu. (2017). Luteolin protect against diabetic cardiomyopathy in rat model via regulating the AKT/GSK-3 β signalling pathway. *Biomedical Research*, 28(3), 1359-1363.
 95. Wang, G.G., Lu, X.H., Li, W., Zhao, X., Zhang, C. (2011). Protective effects of luteolin on diabetic nephropathy in STZ-induced diabetic rats. *Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine*, 2011(1), 323171. [\[CrossRef\]](#)
 96. Lu, H.E., Chen, Y., Sun, X.B., Tong, B., Fan, X.H. (2015). Effects of luteolin on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes. *Rsc Advances*, 5(7), 4898-4904. [\[CrossRef\]](#)
 97. Wang, G., Li, W., Lu, X., Bao, P., Zhao, X. (2012). Luteolin ameliorates cardiac failure in type I diabetic cardiomyopathy. *Journal of Diabetes and its Complications*, 26(4), 259-265. [\[CrossRef\]](#)
 98. Li, X.B., Rekep, M., Tian, J.H., Wu, Q., Chen, M., Yang, S., Zhang, L., Zhang, G., Qin, Y., Yu, X., Xue, G., Liu, Y. H. (2023). Luteolin Attenuates Diabetic Myocardial Hypertrophy by Inhibiting Proteasome Activity. *Pharmacology*, 108(1), 47-60. [\[CrossRef\]](#)
 99. Li, L., Wu, L., Yuanyuan, Q., Weiwei, Z., Jianchang, Q., Jieli, L., Yiyi, J., Xuzhong, X., Guang, L. (2019). Luteolin protects against diabetic cardiomyopathy by inhibiting NF- κ B-mediated inflammation and activating the Nrf2-mediated antioxidant responses. *Phytomedicine*, 59, 152774. [\[CrossRef\]](#)
 100. Birtle, S.A., Serota, M., Norris, D. A. (2020). Nonbullous skin diseases: Alopecia areata, vitiligo, psoriasis, and urticaria. In the autoimmune diseases (pp. 1211-1234). Academic Press. [\[CrossRef\]](#)
 101. Vijayalakshmi, A., Geetha, M. (2014). Anti-psoriatic activity of *Givotia rotte riformis* in rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 46, 386-390. [\[CrossRef\]](#)
 102. Lv, J., Zhou, D., Wang, Y., Sun, W., Zhang, C., Xu, J., Yang, H., Zhou, T., Li, P. (2020). Effects of luteolin on treatment of psoriasis by repressing HSP90. *International Immunopharmacology*, 79, 106070. [\[CrossRef\]](#)
 103. Wang, X., Yao, Y., Li, Y., Guo, S., Li, Y., Zhang, G. (2023). Experimental study on the effect of luteolin on the proliferation, apoptosis and expression of inflammation-related mediators in lipopolysaccharide-

- induced keratinocytes. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 37, 03946320231169175. [\[CrossRef\]](#)
104. Xu, H., Hu, H., Zhao, M., Shi, C., Zhang, X. (2023). Preparation of luteolin loaded nanostructured lipid carrier based gel and effect on psoriasis of mice. *Drug Delivery and Translational Research*, 14, 637-654. [\[CrossRef\]](#)
105. Zhou, W., Hu, M., Zang, X., Liu, Q., Du, J., Hu, J., Zhang, L., Du, Z., Xiang, Z. (2020). Luteolin attenuates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions in BALB/c mice via suppression of inflammation response. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 131, 110696. [\[CrossRef\]](#)
106. Hiromatsu, Y., Satoh, H., Amino, N. (2013). Hashimoto's thyroiditis: History and future outlook. *Hormones (Athens, Greece)*, 12(1), 12-8. [\[CrossRef\]](#)
107. Li, Q., Yang, W., Li, J., Shan, Z. (2022). Emerging trends and hot spots in autoimmune thyroiditis research from 2000 to 2022: A bibliometric analysis. *Frontiers in Immunology*, 13, 953465. [\[CrossRef\]](#)
108. Xia, N., Chen, G., Liu, M., Ye, X., Pan, Y., Ge, J., Mao, Y., Wang, H., Xie, S. (2016). Anti-inflammatory effects of luteolin on experimental autoimmune thyroiditis in mice. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 12(6), 4049-4054. [\[CrossRef\]](#)
109. Gan, X.X., Zhong, L.K., Shen, F., Feng, J.H., Li, Y.Y., Li, S.J., Cai, W.S., Xu, B. (2021). Network pharmacology to explore the molecular mechanisms of *Prunella vulgaris* for treating Hashimoto's thyroiditis. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 700896. [\[CrossRef\]](#)
110. Hoy, S.M. (2017). Adalimumab: A review in non-infectious non-anterior uveitis. *BioDrugs*, 31, 135-142. [\[CrossRef\]](#)
111. Hasanreisoglu, M., Cubuk, M.O., Ozdek, S., Gurelik, M.D., Aktas, Z., Hasanreisoglu, B. (2017). Interferon alpha-2a therapy in patients with refractory Behçet Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*, 25, 71-5. [\[CrossRef\]](#)
112. Ten Berge, J.C., Schreurs, M.W., Vermeer, J., Meester-Smoor, M.A., Rothova, A. (2016). Prevalence and clinical impact of antiretinal antibodies in uveitis. *Acta Ophthalmologica*, 94(3), 282-288. [\[CrossRef\]](#)
113. Zhang, D., Hong, L., Zhang, R.S., Zhang, Q., Yao, J., Wang, J., Zhang, N. (2023). Identification of the key mechanisms of action of Si-Ni-San in uveitis using bioinformatics and network pharmacology. *Medicine*, 102(34), e34615. [\[CrossRef\]](#)
114. Kanai, K., Hatta, T., Nagata, S., Sugiura, Y., Sato, K., Yamashita, Y., Kimura, Y., Itoh, N. (2016). Luteolin attenuates endotoxin-induced uveitis in Lewis rats. *Journal of Veterinary Medical Science*, 78(8), 1229-1235. [\[CrossRef\]](#)
115. Kanai, K., Nagata, S., Hatta, T., Sugiura, Y., Sato, K., Yamashita, Y., Kimura, Y., Itoh, N. (2016). Therapeutic anti-inflammatory effects of luteolin on endotoxin-induced uveitis in Lewis rats. *Journal of Veterinary Medical Science*, 78(8), 1381-1384. [\[CrossRef\]](#)
116. Nordeen, S.K., Bona, B.J., Jones, D.N., Lambert, J.R., Jackson, T.A. (2013). Endocrine disrupting activities of the flavonoid nutraceuticals luteolin and quercetin. *Horm Cancer*, 4(5), 293-300 [\[CrossRef\]](#)
117. Xiong, J., Wang, K., Yuan, C., Xing, R., Ni, J., Hu, G., Chen, F., Wang, X. (2017). Inflammaluteolin protects mice from severe acute pancreatitis by exerting HO-1-mediated anti-inflammatory and antioxidant effects. *International Journal of Molecular Medicine*, 39, 113-125. [\[CrossRef\]](#)
118. De Leo, E., Elmonem, M.A., Berlingerio, S.P., Berquez, M., Festa, B.P., Raso, R., Bellomo, F., Starborg, T., Janssen, M.J., Abbaszadeh, Z., Cairoli, S., Goffredo, B.M., Masereeuw, R., Devuyt, O., Lowe, M., Levtchenko, E., Luciani, A., Emma, F., Rega, L.R. (2020). Cell-Based Phenotypic Drug Screening Identifies Luteolin as Candidate Therapeutic for Nephropathic Cystinosis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 31, 1522-1537. [\[CrossRef\]](#)
119. Singh Tuli, H., Rath, P., Chauhan, A., Sak, K., Aggarwal, D., Choudhary, R., Sharma, U., Vashishth, K., Sharma, S., Kumar, M., Yadav, V., Singh, T., Yerer, M.B., Haque, S. (2022). Luteolin, a potent anticancer compound: From chemistry to cellular interactions and synergetic perspectives. *Cancers*, 14(21), 5373. [\[CrossRef\]](#)