



Derleme Makalesi /Review Article

***Scutellaria baicalensis* Georgi'nin SARS-Cov-2 Tedavisindeki Yeri: Derleme**

The Role of *Scutellaria baicalensis* Georgi in the Treatment of SARS-Cov-2: Review

Tuğba Günbatan

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, 06330 Ankara, Türkiye

Öz

Scutellaria baicalensis Georgi'nin (Lamiaceae) kökleri Çin'de pnömoni, hipertansiyon, sarılık, dizanteri, enterit, piyojenik enfeksiyon gibi hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. 2019 yılında çıkan SARS-CoV-2 salgınında da tedavide öne çıkan bitkilerden biri olmuştur. Bu makalede *S. baicalensis*'in SARS-CoV-2 virüsü üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar derlenerek özetlenmeye çalışılmıştır. Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar *S. baicalensis* ekstresinin ve ondan izole edilen flavonoidlerin (baicalin, baicalein) SARS-CoV-2 virüsünün replikasyonunu önlediğini, hastalığın seyrinde hafifleme sağladığını ortaya koymuştur. Benzer şekilde moleküler modelleme ve docking çalışmalarında da izole edilen flavonoidlerin (baicalin, baicalein, skutellarein, skutellarin, wogonozitin, oroksilin A ve neobaicalein) virüsün konak hücreye girişinde etkili olduğu bilinen 3-kimotripsin benzeri proteaz, ana proteaz, papain-benzeri proteaz, anjiyotensin dönüştürücü enzim-2, transmembran proteaz serin 2 gibi enzimlere karşı da kuvvetli afiniteye sahip olduğu belirlenmiştir. SARS-CoV-2 tedavisinde potansiyele sahip olduğu düşünülen bu bitki ve taşıdığı flavonoidler üzerinde yapı-aktivite, doz-cevap ilişkisi çalışmaları, toksikolojik ve klinik testler gibi daha kapsamlı araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.


Anahtar kelimeler: *Scutellaria baicalensis*, SARS-CoV-2, Covid-19, baicalin, baicalein

Abstract

The roots of *Scutellaria baicalensis* Georgi (Lamiaceae) are widely used in the treatment of diseases such as pneumonia, hypertension, jaundice, dysentery, enteritis, pyogenic infection in China. It has also been one of the prominent plants in the treatment of the SARS-CoV-2 pandemic in 2019. In this article, studies investigating the effects of *S. baicalensis* on SARS-CoV-2 virus have been compiled and summarized. *In vivo* and *in vitro* studies have revealed that *S. baicalensis* extract and flavonoids isolated from it (baicalin, baicalein) prevent the replication of SARS-CoV-2 virus and alleviate the course of the disease. Similarly, isolated flavonoids (baicalin, baicalein, scutellarein, scutellarin, wogonoside, oroxylin A and neobaicalein) have been determined to have strong affinity for enzymes such as 3-chymotrypsin like protease, main protease, papain-like protease, angiotensin converting enzyme-2, Transmembrane protease serine 2, which are known to be effective in the entry of the virus into the host cell with molecular modelling and docking studies. More comprehensive studies such as structure-activity, dose-response relationship studies, toxicological and clinical tests on this plant and its flavonoids, which are thought to have potential in the treatment of SARS-CoV-2, are needed.

Key words: *Scutellaria baicalensis*, SARS-CoV-2, Covid-19, baicalin, baicalein

İletişim adresi/Address for Correspondence:

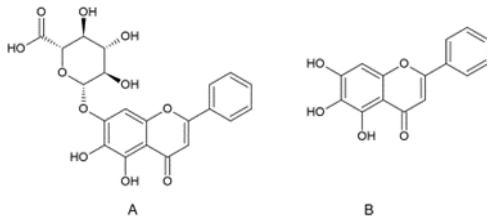
Tuğba Günbatan  <http://orcid.org/0000-0002-1138-3145>
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, 06330 Ankara
E-mail: tugbagunbatan@gazi.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 07 Nisan 2022 Kabul Tarihi/Accepted: 02 Haziran 2022 Çevrimiçi Yayın/Published Online: 30 Haziran 2022

GİRİŞ

"Huangqin" veya "Skullcap" adlarıyla bilenen *Scutellaria baicalensis* Georgi'nin (Lamiaceae) kökleri Çin farmakopesine kayıtlı olup geleneksel Çin tıbbında çok uzun süredir kullanılmaktadır. Bitki Çin, Kuzey Kore, Japonya, Rusya'nın doğusu ve Moğolistan gibi ılıman bölgelerde (yaklaşık 1300-3000 m yükseklikte) yetişmektedir^{1,2}. Çin'de pnömoni, hipertansiyon, sarılık, dizanteri, enterit, piyojenik enfeksiyon gibi hastalıkların tedavisinde yaygın klinik kullanımı sahiptir².

Fitokimyasal içeriğine bakıldığında bitkinin başlıca flavonoid bakımından zengin olmakla birlikte diterpenler, polifenoller, amino asitler, uçucu yağlar, steroller, benzoik asitler gibi farklı sekonder metabolitleri de içerdiği anlaşılmaktadır¹. Tedavide kullanılan kısmı olan köklerinden 100'den fazla flavonoid izole edilmiştir. Baikalin, baikalein (Şekil 1), wogonozit, wogonin, skutellarein bitkinin taşıdığı majör flavonoidler olup pek çok biyoaktivite açısından kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır¹.



Şekil 1. *S. baicalensis* köklerinden izole edilen majör flavonoidler, A: Baikalin B: baikalein

Yapılan biyoaktivite çalışmalarıyla bitkiden hazırlanan ekstraktların veya izole edilen saf maddelerin anti-inflamatuar, anti-bakteriyel, anti-viral, antioksidant, anti-diyabetik, anti-kanser, anti-Alzheimer, nöroprotektif ve hepatoprotektif etkilere sahip olduğu belirlenmiştir¹.

2019 yılında çıkan ve tüm dünyayı etkisi altına alan SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19 pandemisiyle ilaç ve aşı geliştirme çalışmaları bu alana yoğunlaşmıştır. Geleneksel halk tıbbında kullanılan bitkiler ve onlardan izole edilen sekonder metabolitler de pek çok hastalıkta olduğu gibi COVID-19 hastalığının tedavisi için ilk yola çıkış noktalarından biri olmuştur. Çin tıbbında pnömönide kullanılıp anti-inflamatuar etkili olduğu belirlenen *S. baicalensis* de COVID-19 tedavisinde öne çıkan bitkilerden biri olmuştur. Bu makalede *S. baicalensis*'in SARS-CoV-2 virüsü üzerindeki

etkilerini araştıran çalışmalar derlenerek özet halinde sunulmaya çalışılmıştır.

BULGULAR

Yapılan çalışmalara bakıldığında bitkinin ekstrelerinden ziyade izole edilen flavonoidlerin SARS-CoV-2 üzerinde etkisinin araştırıldığı anlaşılmıştır. Ekstre bazında yapılan çalışmalardan ilkinde *Isatis indigotica* Fortune, *Corydalis bungeana* Turcz., *Taraxacum mongolicum* Hand.-Mazz. ve *S. baicalensis* içeren geleneksel Çin tıbbı müstahzarı Pudilan Xiaoyan Oral Liquid (PDL)'in SARS-CoV-2'ye karşı etkinliği *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla değerlendirilmiştir. Vero E6 hücrelerinde SARS-CoV-2 viral replikasyonu üzerindeki etkisine bakıldığında PDL'nin EC₅₀ değeri 1.078 mg/mL; CC₅₀ değeri 8.914 mg/mL; seçicilik indeksi ise 8.27 olarak tespit edilip viral replikasyonu etkili bir şekilde bastırabildiği görülmüştür. Çalışmanın devamında SARS-CoV-2 ile enfekte edilmiş hACE2 farelerine virüsün aşılmasından 1 saat sonra intragastrik yoldan PDL (4 mL/kg) verilmiş ve bu işleme 5 gün boyunca devam edilmiştir. Deney sonucunda kontrol grubuna kıyasla PDL ile tedavi edilen farelerde vücut ağırlığında kayda değer bir artış gözlenmiştir. Akciğer viral RNA kopyaları da kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azalmıştır. Histopatolojik incelemelerde kontrol grubunun akciğer dokularında interstisyel hiperplazi ile birlikte yaygın orta derecede pnömoni mevcut olup alveolar interstisyumun inflamatuvar hücrelerle kalınlaştığı ve kan damarlarının etrafında inflamatuvar hücre infiltrasyonu tespit edilmiştir. Buna karşılık, PDL uygulanan farelerden alınan akciğer dokularında alveolar interstisyum genişlemiş olsada, küçük miktarlarda inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile birlikte hafif interstisyel pnömoni gözlemlenmiştir³.

Ekstre bazında yapılan bir diğer araştırma ise SARS-CoV-2'nin 3-kimotripsin benzeri proteaz (3CL^{pro}) enzimi üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. 3CL^{pro} enzimi, viral replikasyon için polipeptinlerin proteolitik işlenmesini katalize eder ve SARS-CoV-2'nin yaşam döngüsü için gereklidir^{4,5}. Dolayısıyla geniş spektrumlu anti-koronavirüs ilaç keşfi için araştırılan hedeflerden bir tanesidir. *S. baicalensis*'in etanol ekstrelerinin ve izole edilen baikalein ve baikalin'in de SARS-CoV-2 3CL^{pro} aktivitesini *in vitro* olarak sırasıyla 8.52 µg/mL, 0.39 ve 83.4 µM IC₅₀ değerleri ile inhibe ettiği

belirlenmiştir. Etkisi araştırılan diğer flavonoidlerden wogonin ve wogonozit ise SARS-CoV-2 3CL^{pro} üzerine etkili bulunmamıştır. Ayrıca, etanol ekstresi ve baikalein Vero hücrelerinde SARS-CoV-2 replikasyonunu sırasıyla 0.74 µg/mL ve 2.9 µM'luk EC₅₀ ile inhibe ettiği de gözlenmiştir. Baikaleinin esas olarak viral giriş sonrası aşamada aktif olup; etanol ekstresinin viral girişi de engellediği tespit edilmiştir⁵.

Zhu ve ark.'ı(2022) tarafından yapılan ve 3CL^{pro} enzimini hedef alan bir diğer araştırmada ise kütle spektrometrisi tabanlı bir afinite seçimi yöntemi geliştirilerek baikalein, skutellarein ve ganhuangenin'in sırasıyla 0.94, 3.02 ve 0.84 µM IC₅₀ değerleri ile 3CL^{pro}'yu non-kovalent bağlanarak inhibe ettiği tespit edilmiştir⁴. Benzer şekilde Su et al., (2020) baikalein ve baikalin'in SARS-CoV-2 3CL^{pro}'nun non-kovalent non-peptidomimetik inhibitörleri olduğunu tespit etmiştir. Floresans rezonans enerji transferi (FRET) proteaz testinde baikalein ve baikalin içeren iki fraksiyon sırasıyla 0.94 ve 6.41 µM'luk IC₅₀ değerleri ile umut verici SARS-CoV-2 3CL^{pro} aktivitesi göstermiştir. X-ışını protein kristalografisi tekniği ile yapılan çalışmaların sonucunda da baikaleinin proteazların substrat bağlanma cebini etkili bir şekilde örttüğü tespit edilmiştir. Çalışmanın devamında baikalin ve baikaleinin antiviral etkinliğini Vero E6 hücrelerinde bir klinik SARS-CoV-2 izolatına karşı da değerlendirilmiştir. İki bileşiminde CC₅₀ değerinin 200 µM'nin üzerinde olup çok düşük sitotoksititeye sahip olduğunu göstermiştir. Hem baikalin hem de baikalein, SARS-CoV-2 replikasyonunu sırasıyla 10.27 ve 1.69 µM EC₅₀ değerleri ile doza bağlı bir şekilde inhibe ettiği anlaşılmıştır. Baikalin ve baikalein için sırasıyla >19 ve >118 olarak hesaplanan selektivite indeksi (CC₅₀/EC₅₀) bu iki bileşimin hücre bazlı antiviral aktivitelerinin klorokin, remdesivir gibi rapor edilen bileşiklerin çoğundan üstün olduğunu gözler önüne sermiştir^{6,7}.

SARS-CoV-2'ye karşı ilaç adayı bileşiklerin öngörülen etki mekanizmaları arasında renin-angiotensin sisteminin (RAS) dengelenmesi, SARS-CoV-2 ana proteazı (M^{pro}), SARS-CoV-2 proteazı, insan anjiyotensin II asetatı, SARS-CoV-2 papain-benzeri proteazı (PL^{pro}) ve AP2 ile ilişkili protein kinaz 1'e (AAK1) bağlanma da bulunmaktadır. Rakshit ve ark. (2021) da RAS blokerlerinin koronavirüs enfeksiyonunun yönetiminde faydalı olduğunu ve flavonoidlerin antiviral ajanlar olarak kullanılabilirliğini göz önünde bulundurarak, aralarında baikalinin de

bulduğu flavonoidlerin SARS-CoV-2 M^{pro} üzerindeki etkisini moleküler docking çalışmaları ile araştırmıştır. Çalışma sonucunda baikalinin bağlama cebi için yüksek bir afinite gösterdiği ve dahili liganda kıyasla (bağlanma enerjisi -7.26 kcal/mol; pK_i değeri 4.77 µM) yüksek negatif bağlanma enerjisine (-8.29 kcal/mol) ve düşük inhibisyon sabitesine (843.68 nM) sahip olduğu belirlenmiştir⁸. Bir başka moleküler docking çalışmasında baikalein hem spike hem de M^{pro} reseptörlerine karşı anti-SARS aktiviteleri açısından taranmıştır. SARS-CoV-2 spike protein ve M^{pro}'ya afinitesinin çok yüksek olmadığı, in vitro sitotoksitite çalışmaları ile de virüse karşı IC₅₀ değerinin ise 60.2 ng µl⁻¹ olduğu belirlenmiştir⁹.

Aralarında baikalein, baikalin, skutellarein, skutellarin, wogonozitin de bulunduğu 35 flavonoidin değerlendirildiği araştırmada baikalein, baikalin, skutellarein, skutellarin, wogonozitin M^{pro}'ı potansiyel olarak inhibe edebileceği tespit edilmiştir. FRET analiziyle de baikaleinin 5.158 µM IC₅₀ değerleriyle SARS-CoV-2 M^{pro}'ya karşı güçlü inhibitör aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Baikaleinin sitokin fırtınası üzerindeki etkisi fare sepsis modeli kullanarak değerlendirildiğinde ise TNF-α, IL-1α, IL-4 ve IL-10 gibi inflamatuvar faktör düzeylerini azalttığı anlaşılmıştır¹⁰.

Baikalinin SARS-CoV-2'nin altı farklı proteinine karşı etkisi moleküler docking ve moleküler dinamik simülasyonu (MDS) kullanılarak araştırılmıştır. M^{pro}'ya bağlanma enerjisi -8.85 kcal/mol, ayrışma sabiti ise 0.33 µM olarak bulunmuştur. PL^{pro}'ya 10 nM'lik bir ayrışma sabiti ve 10.82 kcal.mol⁻¹ bağlanma enerjisi ile güçlü bir bağlanma göstermiştir. Benzer şekilde RNA-bağımlı RNA polimeraza 0.12 µM'lik bir ayrışma sabiti ve -9.01 kcal.mol⁻¹'lik bağlanma enerjisini ile kuvvetli bağlanmaktadır. Helikaz (Nsp13) protein'e bağlanma enerjisi -8.9 kcal/mol, ayrışma sabiti 0.29 µM olarak bulunmuştur. E-channel protein'e bağlanma enerjisi -8.89 kcal/mol, ayrışma sabiti ise 0.39 µM olarak tespit edilmiştir¹¹.

SARS-CoV-2, hücresel giriş için konakçı anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörünü kullanmaktadır. Dolayısıyla ACE2'nin bloke edilmesi SARS-CoV-2 enfeksiyonunun önlenmesinde hedef mekanizmalardan biridir^{8,12,13}. Moleküler docking çalışmaları sonucunda baikalin ve skutellareinin sırasıyla -8.46 ve -14.9'lük ΔG (kcal/mol) ile ACE2 enzimine güçlü bir

bağlanma gösterdiği tespit edilmiştir¹⁴. Bitkinin köklerinden izole edilen flavonoit yapısındaki oroksilin A, wogonin, skutellarin, ve neobaikalein'in SARS-CoV-2-spiked psödoptipli virüs üzerine etkisi HEK293T hücreleri üzerinde araştırılmıştır. CCK-8 testinde oroksilin A, wogonin, skutellarin ve neobaikalein'in IC₅₀ değerleri sırasıyla 164.6, 137.6, 170.9 ve 183.8 uM olarak tespit edilmiştir. Virüsün penetrasyon oranının ise oroksilin A, wogonin, skutellarin, neobaikalein ve klorokin için 0.2426, 0.8704, 0.9023, 2.685 ve 0.3266 olduğunu belirlenmiştir. Moleküler docking araştırmaları, oroksilin A'nın hidrojen bağları için afinitesinin (4.7562), ACE2 ligandı MLN-4760'ın afinitesi (5.7596) ile bağlantılı olabileceğini ve dolayısıyla oroksilin A'nın ACE2'ye kayda değer bir bağlanma yeteneği gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Yüzey plazmon rezonansı (SPR) analizi de 9.72×10^{-6} M K_D değeriyle oroksilin A'nın ACE2'ye bağlanabileceğini doğrulamıştır¹⁵. *Polygonum cuspidatum* Siebold & Zucc., *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl, *Isatis tinctoria* L., *Bupleurum chinense* DC, *Patrinia scabiosaefolia* Fisch, *Verbena officinalis* L., *Phragmites communis* Trin. ve *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. ex DC'den oluşan bir Çin tıbbi ilacı olan Shufeng Jiedu Kapsülleri (SFJDC)'nin, koronavirüse karşı etkili bileşenlerini ve etki mekanizması ağ farmakolojisi ve moleküler docking yoluyla araştırılmıştır. *S. baicaliensis*'in ana bileşenlerinden biri olan wogonin ve baikalin bu çalışmada sırasıyla *F. suspensa* ve *B. chinense*'den izole edilmiştir. Yapılan docking çalışmalarında bu iki bileşiğin SARS-CoV-2 M^{pro} (-5.7 ve -5.9 kcal.mol⁻¹ bağlanma enerjisi) ve ACE2'ye (-4.3 kcal.mol⁻¹ bağlanma enerjisi) iyi bağlanma aktivitesine sahip olduğu belirlenmiştir¹³. Çin'de şiddetli COVID-19 hastalarını tedavi etmek için geliştirilen Huashi Baidu formülünün [meyan, kayısı çekirdeği, kırmızı şakayık kökü, ravent, *Agastache rugosa* (Fisch. & C.A.Mey.) Kuntze, *Magnolia officinalis* Rehder & Wilson, *Atractylodes* sp., *Amomum tsao-ko* Crevost & Lemarié, *Pinellia ternata* (Thunb.) Makino, *Poria cocos* F.A.Wolf, *Astragalus* sp., *Lepidium* sp. tohumu, ve *Ephedra* sp. içeren bir karışım] taşıdığı etken maddelerin SARS-CoV-2'ye karşı etki mekanizmaları araştırılmıştır. Bu karışımda bulunan maddelerden biri olan baikaleinin sırasıyla -7.8 ve -8.2 kcal/mol'lük docking skorları ile SARS-CoV-2 3CL^{pro} ve ACE2'ye

karşı güçlü bir afiniteye sahip olduğunu gösterilmiştir¹⁶.

SARS-CoV-2'nin konak hücresine giriş mekanizmasında SARS-CoV-2 spike proteinini parçalayan transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) de etkilidir. TMPRSS2, influenza-A, SARS-CoV ve MERS-COV virüslerinin yayılmasında kritik role sahip olan, androjenle regüle edilen insan hava yolu ve alveolar epiteli serin proteazıdır. Hücre-hücre füzyonu ve konak hücreye giriş için viral spike proteininin hazırlanmasında ve aktivasyonunda çok önemli bir rol oynamaktadır. Moleküler modelleme ve docking çalışmalarıyla da baikalinin transmembran protease serin 2 enziminin aktif bölgesine karşı 7.7 kcal/mol'lük bağlanma enerjisi ile iyi bir afinite gösterdiği belirlenmiştir¹⁷.

Baikaleinin de aralarında bulunduğu 18 bileşiğin viral genom replikasyonu ve transkripsiyonunda görev alıp Coronavirüs ailesindeki önemli proteinlerinden biri olarak kabul edilen yapısal olmayan protein 14 (NSP14)'ün aktif bölgesine afinitesi docking çalışmalarıyla değerlendirilmiştir. Baikaleinin bağlanma serbest enerjisi N-terminaline -23.8953 kcal/mol; C- terminaline ise 46.3099 kcal/mol olarak hesaplanmış ve SARS-CoV-2 için ilaç aday aday olabileceği görüşüne varılmıştır¹⁸.

Song ve diğerleri 2021 yılında yayınlanan çalışmalarında baikaleinin 0.1 µM ve üzeri konsantrasyonlarda Vero E6 hücrelerinde SARS-CoV-2 tarafından indüklenen hücre hasarını inhibe ettiği ve virüs üzerinde doğrudan öldürücü etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca baikalein, SARS-CoV-2 ile enfekte hACE2 transgenik farelerde vücut ağırlığı kaybını, virüsün replikasyonunu da önemli ölçüde inhibe etmiş ve akciğer dokusu lezyonlarını hafifletmiştir¹⁹.

Bitkiden izole edilen flavonoitlerin SARS-CoV-2 üzerinde olmasa da diğer koronavirüs türleri üzerinde etkilerinin araştırıldığı daha eski çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalardan ilkinde baikalinin 10 SARS-CoV izolatına üzerindeki etkisi fRhK-4 ve Vero-E6 hücrelerinde nötralizasyon ve plak redüksiyon testi ile araştırılmıştır. Nötralizasyon testinde fRhK-4 hücrelerinde 48. saate 12.5 ile 25 µg/mL aralığında EC₅₀ değeri ile ribavirinden daha yüksek antiviral etki göstermiştir²⁰. Diğer bir araştırmada ise baikalein ve skutellarin'in SARS helikaz ve nsP13 (yapısal olmayan proteinler-13) üzerine etkisi FRET temelli çift iplikli DNA

açılma testi ve kolorimetri temelli ATP hidroliz testi kullanılarak araştırılmıştır. Skutellareinin ATPaz aktivitesini etkileyerek *in vitro* SARS-CoV helikaz proteinini güçlü bir şekilde inhibe ettiği ve nsP13'ün açılması üzerinde etkili olmadığı görülmüştür²¹.

SONUÇ

Yukarıda özetlenen araştırmalardan anlaşılacağı üzere *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar *S. baicalensis* ekstresinin SARS-CoV-2 virüsünün replikasyonunu önlediğini, hastalığın seyrinde hafifleme sağladığını ve virüsün çoğalması için gerekli olan 3CL^{pro} enzimi önemli derecede inhibe ettiğini gözler önüne sermiştir. Bitkiden izole edilen major flavonoidler olan baikalein ve baikalinle de *in vitro* çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca moleküler modelleme ve docking çalışmalarında baikalein ve baikalin başta olmak üzere izole edilen flavonoid yapısındaki skutellarein, skutellarin, wogonozitin, oroksilin A ve neobaikaleinin virüsün konak hücreye girişinde etkili olduğu bilinen 3CL^{pro}, M^{pro}, PL^{pro}, ACE2, TMPRSS2 gibi enzimlere karşı da kuvvetli afiniteye sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bitki anti-inflamatuvar, anti-oksidan aktivitesiyle de SARS-CoV-2 tedavisini destekleyici olabilmektedir. Bu araştırmalarda elde edilen sonuçlar SARS-CoV-2 ve farklı koronavirüs enfeksiyonlarının tedavisi için umut vaat edici olsa da yapı-aktivite, doz-cevap ilişkisi çalışmaları, toksikolojik ve klinik testler gibi daha ileri ve kapsamlı araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Etik Onay: Gerekmemektedir

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması beyan etmemektedir.

Finansal Destek: Yok

Ethical Approval: None

Conflict of Interest: Author declared no conflict of interest.

Financial Support: None

KAYNAKLAR

1. Song JW, Long JY, Xie L, Zhang LL, Xie QX, Chen HJ, et al. Applications, phytochemistry, pharmacological effects, pharmacokinetics, toxicity of *Scutellaria baicalensis* Georgi. and its probably potential therapeutic effects on COVID-19: a review, *Chinese Medical Journal*, 2020; 15, 102, 10.1186/s13020-020-00384-0
2. Shang X, He X, He X, Li M, Zhang R, Fan P, et al. The genus *Scutellaria* an ethnopharmacological and phytochemical

- review, *Journal of Ethnopharmacology*, 2010; 128(2), 279-313, 10.1016/j.jep.2010.01.006
3. Deng W, Xu Y, Kong Q, Xue J, Yu P, Liu J, et al. Therapeutic efficacy of Pudilan Xiaoyan Oral Liquid (PDL) for COVID-19 *in vitro* and *in vivo*, *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2020; 5(1), 66, 10.1038/s41392-020-0176-0
4. Zhu D, Su H, Ke C, Tang C, Witt M, Quinn RJ, et al. Efficient discovery of potential inhibitors for SARS-CoV-2 3C-like protease from herbal extracts using a native MS-based affinity-selection method, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2022; 209, 114538, 10.1016/j.jpba.2021.114538
5. Liu H, Ye F, Sun Q, Liang H, Li C, Li S, et al. *Scutellaria baicalensis* extract and baicalein inhibit replication of SARS-CoV-2 and its 3C-like protease *in vitro*, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2021; 36(1), 497-503, 10.1080/14756366.2021.1873977
6. Su HX, Yao S, Zhao WF, Li MJ, Liu J, Shang WJ, et al. Anti-SARS-CoV-2 activities *in vitro* of Shuanghuanglian preparations and bioactive ingredients, *Acta Pharmacologica Sinica*, 2020; 41(9), 1167-1177, 10.1038/s41401-020-0483-6
7. Su H, Yao S, Zhao W, Li M, Liu J, Shang W, et al. Discovery of baicalin and baicalein as novel, natural product inhibitors of SARS-CoV-2 3CL protease *in vitro*, *Biorxiv*, 2020, 10.1101/2020.04.13.038687
8. Rakshit G, Dagur P, Satpathy S, Patra A, Jain A, Ghosh M. Flavonoids as potential therapeutics against novel coronavirus disease-2019 (nCOVID-19), *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2021, 1-13, 10.1080/07391102.2021.1892529
9. Elebeedy D, Elkhatab WF, Kandeil A, Ghanem A, Kutkat O, Alnajjar R, et al. Anti-SARS-CoV-2 activities of tanshinone IIA, carnosic acid, rosmarinic acid, salvianolic acid, baicalein, and glycyrrhetic acid between computational and *in vitro* insights, *RSC Advances*, 2021; 11(47), 29267-29286, 10.1039/d1ra05268c
10. Xiao T, Cui M, Zheng C, Zhang P, Ren S, Bao J, et al. Both Baicalein and Gallic acid Effectively Inhibit SARS-CoV-2 Replication by Targeting M(pro) and Sepsis in Mice, *Inflammation*, 2021, 10.1007/s10753-021-01602-z
11. Rehman MFU, Akhter S, Batool AI, Selamoglu Z, Sevindik M, Eman R, et al. Effectiveness of Natural Antioxidants against SARS-CoV-2? Insights from the In-Silico World, *Antibiotics (Basel)*, 2021; 10(8), 10.3390/antibiotics10081011
12. Yang Y, Islam MS, Wang J, Li Y, Chen X. Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A Review and Perspective, *International Journal of Biological Sciences*, 2020; 16(10), 1708-1717, 10.7150/ijbs.45538
13. Simayi J, Nuermaiti M, Wumaier A, Khan N, Yusufu M, Nuer M, et al. Analysis of the active components and mechanism of Shufeng Jiedu capsule against COVID-19 based on network pharmacology and molecular docking, *Medicine*

- (Baltimore), 2022; 101(1), e28286, 10.1097/MD.00000000000028286
14. Chen H, Du Q. Potential natural compounds for preventing SARS-CoV-2 (2019-nCoV) infection, *Preprints*, 2020, 10.20944/preprints202001.0358.v3
 15. Gao J, Ding Y, Wang Y, Liang P, Zhang L, Liu R. Oroxylin A is a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-spiked pseudotyped virus blocker obtained from Radix Scutellariae using angiotensin-converting enzyme II/cell membrane chromatography, *Phytotherapy Research*, 2021; 35(6), 3194-3204, 10.1002/ptr.7030
 16. Tao Q, Du J, Li X, Zeng J, Tan B, Xu J, et al. Network pharmacology and molecular docking analysis on molecular targets and mechanisms of Huashi Baidu formula in the treatment of COVID-19, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2020; 46(8), 1345-1353, 10.1080/03639045.2020.1788070
 17. Pooja M, Reddy GJ, Hema K, Dodoala S, Koganti B. Unravelling high-affinity binding compounds towards transmembrane protease serine 2 enzyme in treating SARS-CoV-2 infection using molecular modelling and docking studies, *European Journal of Pharmacology*, 2021; 890, 173688, 10.1016/j.ejphar.2020.173688
 18. Liu C, Zhu X, Lu Y, Zhang X, Jia X, Yang T. Potential treatment with Chinese and Western medicine targeting NSP14 of SARS-CoV-2, *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2021; 11(3), 272-277, 10.1016/j.jpha.2020.08.002
 19. Song J, Zhang L, Xu Y, Yang D, Zhang L, Yang S, et al. The comprehensive study on the therapeutic effects of baicalein for the treatment of COVID-19 in vivo and in vitro, *Biochemical Pharmacology*, 2021; 183, 114302, 10.1016/j.bcp.2020.114302
 20. Chen F, Chan KH, Jiang Y, Kao RY, Lu HT, Fan KW, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds, *Journal of Clinical Virology*, 2004; 31(1), 69-75, 10.1016/j.jcv.2004.03.003
 21. Yu MS, Lee J, Lee JM, Kim Y, Chin YW, Jee JG, et al. Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2012; 22(12), 4049-54, 10.1016/j.bmcl.2012.04.081