



Derleme

2022; 31(2): 263-267

KORONAVİRÜS HASTALIĞI 2019 (COVID-19)'DA GASTROİNTESTİNAL BELİRTİLERİN ÖNEMİ VE OLASI MEKANİZMALAR
IMPORTANCE AND POTENTIAL MECHANISMS OF GASTROINTESTINAL SYMPTOMS IN CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19)

Zinnet Şevval AKSOYALP¹, Nergiz Hacer TURGUT¹, Cüneyt Kemal BUHARLIOĞLU¹

¹İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) etkeninin neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) dünya çapında insan sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Virüs damlacık ve temas yolu ile bulaşmakta ve çoğunlukla ateş, öksürük ve nefes darlığı belirtileri ile ortaya çıkmaktadır. SARS-CoV-2 solunum sistemindeki etkilerinin yanı sıra diyare, bulantı-kusma gibi gastrointestinal sistem bozukluklarına da yol açmaktadır. COVID-19 hastalarının fekal örneklerinde SARS-CoV-2 saptanmıştır. Ayrıca diyarenin COVID-19 için erken bir belirti olabileceği öne sürülmektedir. Hastalarda gözlemlenen bulantı-kusma ve diyare semptomatik olarak tedavi edilmektedir. Gastrointestinal belirtilerle uyumlu olarak COVID-19 hastalarında bağırsak mikrobiyotası dengesinin bozulduğuna dair veriler elde edilmiştir ve fırsatçı patojenlerde artış ve yararlı kommensal bakterilerde azalma görülmüştür. Bağırsak mikrobiyotasının COVID-19 için yeni bir terapötik hedef olabileceği ve bu hastaların tedavisinde probiyotiklerin fayda sağlayabileceği öne sürülmüştür. Sonuç olarak COVID-19 hastalarında gastrointestinal belirtilerin dikkate alınması gerekmektedir. Bu sayede erken dönemde tanı konulan hastaların izolasyona alınması salgının kontrol altına alınabilmesine yarar sağlayabilir.

ABSTRACT

Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) agent, poses a serious threat to human health worldwide. The virus is transmitted by droplets and contact and often occurs with fever, cough, and shortness of breath. SARS-CoV-2 not only affects the respiratory system but also causes gastrointestinal system disorders such as diarrhea, nausea, and vomiting. SARS-CoV-2 has been detected in fecal samples of COVID-19 patients. Besides, diarrhea may be an early symptom for COVID-19 was suggested. Nausea, vomiting, and diarrhea are treated symptomatically in COVID-19. Consistent with these gastrointestinal symptoms, the gut microbiota balance was disturbed in COVID-19 patients, and opportunistic pathogens were increased while beneficial commensal bacteria were decreased. The gut microbiota may be a new therapeutic target for COVID-19, and these patients may benefit from probiotic treatment. Consequently, gastrointestinal symptoms should be taken into account in COVID-19 patients. In this way, the isolation of patients diagnosed at an early stage may help control the epidemic.

Anahtar kelimeler: COVID-19, diyare, mikrobiyota, probiyotikler, SARS-CoV-2.

Keywords: COVID-19, diarrhea, microbiota, probiotics, SARS-CoV-2.

Corresponding Author: Dr. Arş. Gör. Zinnet Şevval AKSOYALP, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, 35620, İzmir, zinnetseval.aksoyalp@ikcu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-7822-3154

Telefon: (0 232) 329 35 35/6162
 Doç.Dr.Nergiz Hacer TURGUT, nergiz.turgut@ikcu.edu.tr, ORCID: 0000-0003-1700-2451

Prof. Dr. Cüneyt Kemal BUHARLIOĞLU, ckemalbuharalioglu@ikcu.edu.tr, ORCID: 0000-0001-6077-1550

Makale Geliş Tarihi : 01.09.2021
 Makale Kabul Tarihi: 02.02.2022

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü olguların yayılma seviyesi ve ciddiyetini değerlendirerek 11 Mart 2020 tarihinde COVID-19'u pandemi olarak ilan etmiştir. Son verilere göre dünya genelinde beş milyondan fazla insanın COVID-19 nedeniyle vefat ettiği, 350 milyondan fazla insanın da COVID-19 tanısı aldığı rapor edilmiştir (1). COVID-19 için inkübasyon süresi genellikle maruziyet sonrasında ilk 14 gündür ve enfeksiyon damlacık ve temas yolu ile yayılmaktadır (2). COVID-19'a bağlı gelişen komplikasyonlar arasında akut solunum sıkıntısı sendromu, aritmi (3), pulmoner embolizm (4) ve sitokin fırtınası (5) yer almaktadır. COVID-19'un en sık görülen ciddi belirtisi ateş, öksürük, nefes darlığı ve akciğerlerde iki taraflı infiltrasyonla belirgin olan pnömonidir (3). Üst solunum yolu belirtileri, diyare, kas ağrısı ve tat-koku alma bozuklukları da yaygın görülmektedir. Ayrıca belirti göstermeyen COVID-19 hastaları da mevcuttur (6). SARS-CoV-2 sıklıkla solunum sistemi komplikasyonlarına (nefes darlığı, kuru öksürük, pnömoni gibi) yol açtığı için virüsün çoğunlukla pulmoner dolaşımında lokalize olduğu düşünülmektedir. Ancak hastalarda gastrointestinal belirtilerin de yaygın bir şekilde görülmesinden sonra virüsün bağırsaklarda da lokalize olduğu öne sürülmüştür (7). Bu derleme çalışmasında COVID-19 sırasında gözlemlenen gastrointestinal belirtilerin önemini ve mekanizmasının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla COVID-19 ve gastrointestinal belirtilerine dair çalışmalar veri tabanlarında (Pubmed, Cochrane ve Google Akademik) taranmıştır.

COVID-19 ve Gastrointestinal Belirtileri

COVID-19 hastalarında anoreksi, bulantı-kusma ve diyare gibi gastrointestinal belirtilere sıklıkla rastlanılmaktadır (8). Çalışmalarda bu belirtilere sahip hastaların yüzdesi değişkenlik göstermektedir. COVID-19 testi pozitif olan 116 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada hastaların %31,9'unda gastrointestinal belirtilerin olduğu rapor edilmiştir. Hastaların çoğu belirtileri hafif olarak tanımlamıştır. Bu hastaların %22'sinde iştahsızlık, %22'sinde bulantı-kusma ve %12'sinde diyare gözlemlenmiştir (9). COVID-19 ile ilişkili gastrointestinal belirtilerin derlendiği bir meta-analizde ise diyare ve bulantı-kusma şikayetleri artmış ciddi COVID-19 riski ile ilişkilendirilmiştir (10). İki yüz dört COVID-19 hastasının tarandığı bir çalışmada hastaların çoğu ateş veya solunum belirtileri ile hastaneye başvurmalarına rağmen, 103 hastada (%50,5) gastrointestinal belirtiler (iştahsızlık, diyare, kusma ve abdominal ağrı) görülmüştür (7). Aynı çalışmada solunum belirtileri görülmeyen ancak gastrointestinal belirtileri olan 6 olgu saptanmıştır. Kırk üç çalışmanın (18246 hasta) dahil edildiği bir çalışmada COVID-19 ile ilişkili gastrointestinal belirtilerin prevalansı erkekler ve kadınlar arasında benzer (sırasıyla %52,1 ve %49,5) bulunmuştur. Bu çalışmada COVID-19'da en sık görülen gastrointestinal belirtinin diyare (%11,5) olduğu saptanmıştır (11). Virüs enfeksiyonundan sonra bağırsak bariyerinin yabancı patojen maddelere geçirgenliğinin artması diyare gibi belirtilere neden olmakta ve bu teorik olarak sindirim sisteminin COVID-19 enfeksiyonuna

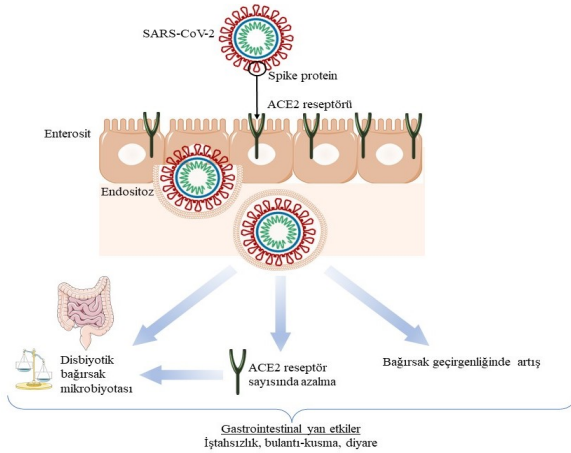
duyarlı olabileceğini göstermektedir. Tedavi uygulanmamış 651 COVID-19 hastasının dahil edildiği bir başka çalışmada da hastaların %11,4'ünde en az bir gastrointestinal belirti (bulantı, kusma veya diyare) görüldüğü ve en yaygın belirtinin diyare (%8,1) olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada da gastrointestinal belirtilerin ciddi COVID-19 hastalarında daha sık görüldüğü bulunmuştur. Ayrıca dikkat çekici bir şekilde bağırsak bozukluklarının solunum belirtilerinden daha önce meydana geldiği gözlemlenmiştir (12). Tüm bunlara dayanarak SARS-CoV-2'nin neden olduğu diyarenin COVID-19 hastalarında erken bir belirti olabileceği öne sürülmektedir (13).

Virolojik değerlendirme yapılan çalışmalarda COVID-19'lu bireylerin yaklaşık %50'sinin anal sürüntü ve fekal örneklerinde SARS-CoV-2 virüsü tespit edilmiştir, bu da sindirim sisteminin virüs replikasyonu ve aktivitesi için ekstrapulmoner bir bölge olabileceğini düşündürmektedir (14-16). SARS-CoV-2 ile enfekte 73 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %53'ünün fekal örneklerinde viral nükleik asit saptanmıştır (17). Böylece SARS-CoV-2'nin gastrointestinal enfeksiyona ve olası fekal-oral bulaşma yoluna dair kanıt elde edilmiştir. Bu nedenle gastrointestinal endoskopi sırasında SARS-CoV-2'nin fekal-oral yoldan bulaşmasını önlemek için ek kişisel koruyucu ekipmanlar kullanılmalı ve acil olmayan olguların endoskopi işlemi ertelenmelidir. Toplum sağlığı açısından ise el yıkamanın önemi bir kat daha artmaktadır.

COVID-19, ACE2 ve Bağırsak Mikrobiyotası İlişkisi

SARS-CoV-2'nin hücreye giriş sürecinin anahtar proteinleri anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) ve transmembran serin proteaz 2'dir (TMPRSS2) (18). ACE2 esas olarak renin-anjiotensin sisteminde koruyucu role sahiptir. Özetle renin-anjiotensin sisteminde anjiotensinojen renin aracılığı ile anjiotensin I'e ardından ACE ile anjiotensin II'ye dönüşür. Anjiotensin II'nin AT1 reseptörüne bağlanması damarlarda kasılma yanıtına, inflamasyon artışına ve fibrözise neden olurken, AT2 reseptörüne bağlanması damarlarda gevşeme yanıtına ve inflamasyon ve fibröziste azalmaya neden olmaktadır (19). ACE2 ise anjiotensin I'in anjiotensin 1-9'a, anjiotensin II'nin ise anjiotensin 1-7'ye dönüşümünde rol oynamakta ve anjiotensinin advers etkilerini azaltmaktadır. Anjiotensin 1-7; AT2 ve Mas reseptörüne bağlanmakta ve renin-anjiotensin sisteminin negatif olarak düzenlenmektedir (19). İnsanlarda ACE2'nin akciğer epitel, ince bağırsak, damar endotel ve düz kas hücrelerinde eksprese edildiği saptanmıştır (20). SARS-CoV-2'nin ACE2 reseptörü ve TMPRSS2 yoluyla bağırsak epitel hücrelerini enfekte ettiği ileri sürülmektedir (21). SARS-CoV-2 enfeksiyonu bağırsak bariyerinde bozulmaya neden olması bağırsakta kolonize olan mikroorganizmaların ve metabolitlerinin sistemik dolaşıma geçişini arttırabilir ve COVID-19 şiddetini etkileyebilir (22,23). SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında ACE2 ekspresyonunun önemli ölçüde azaldığı öne sürülmektedir (22). ACE2'nin azalması sonucu anjiotensin 1-7 üretimi azalmakta ve inflamasyon yanıtında artış meydana gelmektedir (19). Ayrıca SARS-CoV-2 ve ACE2 arasındaki karşılıklı etkileşim ACE2'nin işlevini bozup, diyareye yol açabilir. ACE inhibitörleri veya anjiotensin II reseptör blokerleri (ARB) gibi ACE2 ekspresyonuna etki eden

ilaçların SARS-CoV-2 enfeksiyonunda gastrointestinal bozuklukları düzenleyebilir (24) (Şekil I).



Şekil I: SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile meydana gelen gastrointestinal yan etkilerin olası mekanizmaları. SARS-CoV-2 enterositlerde bulunan ACE2 reseptörüne bağlanarak endositoz yoluyla hücre içine geçer. Virüsün bağlanması direkt olarak ve/veya ACE2 reseptör sayısında azalma aracılığı ile bağırsak mikrobiyotasının denge halinin bozulmasına (disbiyozis) ve bağırsak geçirgenliğinde artışa neden olur. Sonuç olarak tüm bu mekanizmalar COVID-19'da gözlemlenen gastrointestinal yan etkilerden sorumlu olabilir. SARS-CoV-2, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü-2; ACE2, anjiyotensin dönüştürücü enzim-2. Şekil hazırlanırken Servier Medical Art (<https://smart.servier.com/>) sitesinden faydalanılmıştır.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin bağırsak amino asit homeostazını, antimikrobiyal peptitlerin ekspresyonunu ve bağırsak mikrobiyotasının ekolojisini düzenlediği öne sürülmektedir (25). ACE2 ekspresyonu veya işlevinde meydana gelen bozulmanın disbiyotik bağırsak mikrobiyotasına yani bağırsak mikrobiyotası bileşimindeki denge halinin bozulmasına yol açtığı gösterilmiştir (26). Sağlıklı bireylere kıyasla COVID-19 hastalarının bağırsak mikrobiyota çeşitliliği ve miktarında önemli bir azalma olduğu saptanmıştır (Şekil I) (27,28). COVID-19'lu bireylerde kommensal bakteriler olan *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* ve *Bifidobacterium sp.* miktarında azalma gözlemlenmiştir (28). Bağırsak mikrobiyota bileşiminde bozulma inflamatuvar sitokin ve belirteçlerin düzeyinde artış ile ilişkilendirilmiştir ve bağırsak mikrobiyotasının bağışıklık yanıtlarını düzenleyerek COVID-19 şiddetinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (28). Hastanede kalan COVID-19 hastalarının fekal mikrobiyotasının araştırıldığı bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla COVID-19 hastalarında fırsatçı patojenlerde artış ve yararlı kommensal bakterilerde azalma görülmüştür. SARS-CoV-2'nin boğaz sürüntülerinde ortadan kalkmasından ve solunum belirtilerinin geçmesinden sonra bile bağırsak mikrobiyotasının disbiyotik halde olduğu bulunmuştur (29). Bu durum COVID-19 hastalarında bildirilen mide bulantısı ve diyare gibi gastrointestinal belirtilerle uyumludur ve SARS-CoV-2'nin gastrointestinal sistem üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceği öne sürülmektedir (30). Böylece COVID-19 için bağırsak mikrobiyotasının yeni bir terapötik hedef olabileceği ve bu hastaların tedavisinde probiyotiklerin fayda sağlayabileceği öne sürülmüştür (31). Probiyotiklerin COVID-19 üzerindeki etkilerini araştıran klinik çalışmalar devam etmektedir (NCT04621071, NCT04390477, NCT04366180, NCT04399252). Probiyotiklerin antibiyotikle ilişkili ishal, gastroenterit ve solunum yolu enfeksiyonlarını önleyebileceğine dair kanıtlar literatürde mevcuttur (32-34). Ancak probiyotiklerin optimal suşları, doz rejimlerini ve tedavi süresini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca COVID-19'lu bireylere fekal mikrobiyota transplantasyonu uygulamasının bağırsak mikrobiyotasında *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Bifidobacterium* ve *Faecalibacterium* miktarını arttırdığı ve gastrointestinal belirtileri hafiflettiği saptanmıştır (35). Fekal mikrobiyota transplantasyonunun COVID-19 için potansiyel bir terapötik girişim olabileceği öne sürülmüştür.

Gastrointestinal belirtileri olan COVID-19 hastaları için hastalığın nedeninin belirlenmesi önemlidir. Hastalarda gözlemlenen mide bulantısı, kusma ve diyare semptomatik olarak tedavi edilebilmektedir. COVID-19'da gözlemlenen diyarenin semptomatik tedavisi için loperamid gibi antidiyareik ilaçlar kullanılabilir. Diyare şikayeti olan hastalarda rehidrasyon uygulaması ve potasyum takibi yapılmalıdır. Böylece hastada elektrolit dengesi yeniden sağlanabilir. Hastada diyareye karın ağrısı eşlik ediyorsa antispazmotik ilaçlar kullanılabilir. Bulantı-kusma gibi gastroenterit belirtileri gözlemlenen hastalarda belirtileri hafifletmek için antiemetik ilaçlar kullanılabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER
Solunum sisteminin yanı sıra gastrointestinal sistem de SARS-CoV-2 için giriş ve replikasyon bölgesidir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun bağırsak mikrobiyotasında değişiklik ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki ve işlevsel aktivitesindeki değişiklikler hastalığın şiddeti için biyolojik bir belirteç olabilir. Yapılan çalışmalarla COVID-19 hastalarında gastrointestinal belirtilerin değerlendirilmesi önem kazanmıştır. Salgını kontrol altına alabilmek için COVID-19 enfeksiyonunun ilk gastrointestinal belirtilerine dikkat edilmesi gerektiği önerilmiştir (30). Böylece pulmoner belirtileri olmaksızın COVID-19 tanısı alan hastaların izolasyonu sağlanabilecektir. Erken dönemde COVID-19 tanısı için hastalığı hafif geçiren kişilerin klinik özelliklerini tanımlamak önemlidir. COVID-19 testi büyük ölçüde solunum belirtileri olan hastalarda yapıldığı için gastrointestinal belirtileri olan çok sayıda tanı konmamış COVID-19 hastası olabilir. Bu hastalarda COVID-19 tanısı gecikmektedir ve bu durum da hastalığın alevlenmesine yol açabilmektedir (7). Ayrıca bu kişiler hastalığı ayakta geçirdiği için farkında olmadan hastalığın yayılmasına neden olabilirler. Belirtileri hafif olan bu hastalarda izolasyonu bir an önce başlatılmak için erken teşhis önemlidir. COVID-19'lu bireylerde gastrointestinal belirtilerin patogenezinin araştırılması hastalığın önlenmesi ve tedavisi için potansiyel yeni hedefler sağlayabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

KAYNAKLAR

1. John Hopkins Coronavirus Resource Center, 2022. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>; Erişim tarihi: 01.02.2022
2. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission

- Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382:1199-1207.
3. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061-1069.
 4. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* 2020; 41:1858.
 5. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033-1034.
 6. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020; 25:2000180.
 7. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2020; 115:766-773.
 8. Lee IC, Huo TI, Huang YH. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc* 2020; 83:521-523.
 9. Cholanteril G, Podboy A, Aivaliotis VI, et al. High Prevalence of Concurrent Gastrointestinal Manifestations in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Early Experience From California. *Gastroenterology* 2020; 159:775-777.
 10. Arjmand B, Ghorbani F, Koushki M, et al. Gastrointestinal symptoms in patients with mild and severe COVID-19: a scoping review and meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2020; 13:321-330.
 11. Silva FAFd, Brito BBd, Santos MLC, et al. COVID-19 gastrointestinal manifestations: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop* 2020; 53:e20200714.
 12. Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* 2020; 69:1002-1009.
 13. Song Y, Liu P, Shi XL, et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut* 2020; 69:1143-1144.
 14. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology* 2020; 158:1518-1519.
 15. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581:465-469.
 16. Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med* 2020; 26:502-505.
 17. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020; 158:1831-1833.
 18. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181:271-280.
 19. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med* 2020; 76:14-20.
 20. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203:631-7.
 21. Zhang H, Kang Z, Gong H, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut* 2020; 69:1010-1018.
 22. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res* 2020; 126:1456-1474.
 23. Hoel H, Heggelund L, Reikvam DH, et al. Elevated markers of gut leakage and inflammasome activation in COVID-19 patients with cardiac involvement. *J Intern Med* 2021; 289:523-531.
 24. Trottein F, Sokol HJCr. Potential causes and consequences of gastrointestinal disorders during a SARS-CoV-2 infection. *Cell Rep* 2020; 32:107915.
 25. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* 2012; 487:477-81.
 26. Perlot T, Penninger JM. ACE2- from the renin-angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. *Microbes Infect* 2013; 15:866-73.
 27. Gu S, Chen Y, Wu Z, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients with COVID-19 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2669-2678.
 28. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut* 2021; 70:698-706.
 29. Zuo T, Zhang F, Lui GC, et al. Alterations in Gut Microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology* 2020; 159:944-955.
 30. Kotfis K, Skonieczna-Zydecka K. COVID-19: gastrointestinal symptoms and potential sources of SARS-CoV-2 transmission. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2020; 52:171-172.
 31. Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis* 2020; 21:125-126.
 32. Guillemard E, Tanguy J, Flavigny A, et al. Effects of consumption of a fermented dairy product containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 on common respiratory and gastrointestinal infections in shift workers in a randomized controlled trial. *J Am Coll Nutr* 2010; 29:455-68.
 33. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4:CD004827.

34. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2017; 12:CD006095.
35. Liu F, Ye S, Zhu X, et al. Gastrointestinal disturbance and effect of fecal microbiota transplantation in discharged COVID-19 patients. J Med Case Rep 2021; 15:60.

