

COVID-19 Hastalığında Probiyotiklerin Rolü, Önemi ve Kullanımı

The Role, Importance and Use of Probiotics in COVID-19 Disease

Öner Özdemir¹, Aşegül Pala Aşir²

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları BD, Sakarya

² SBÜ Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Diyarbakır, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Öner Özdemir

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü, Adnan Menderes Cad., Sağlık Sok. No: 195 Adapazarı, Sakarya, Türkiye.

T: +90 264 444 54 00 E-mail: ozdemir_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 05.05.2021 Kabul Tarihi / Accepted : 08.03.2022

Orcid:

Öner Özdemir: <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

Aşegül Pala: <https://orcid.org/0000-0001-9056-144X>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):193-201) DOI: 10.31832/smj.933390

Öz

Aralık 2019 yılında Çin'in Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen bir pnömoni salgını tüm dünyaya yayıldı. Bu salgın yeni tip koronavirüs olan Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırıldı ve hastalığa COVID-19 adı verildi. COVID -19 hastalığında ateş, öksürük, nefes darlığı, koku alamama gibi semptomların gastrointestinal sistem (GIS) hastalıkların semptomları da bildirilmiştir. Sadece akciğer hücreleri değil bağırsak epitel hücrelerinin (özellikle enterositler) de ACE-2 reseptörlerini eksprese ettiği gözlenmiştir. Bu durum COVID-19 ve GIS arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Şu anda, COVID-19 için kullanılan ilaçlar ve birden fazla aşı mevcuttur ancak viral yükü azaltmak için alternatif tedaviler araştırılmaktadır. Probiyotikler, belirli dozlarda insan sağlığı üzerine faydalı etkileri olan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır. Bilimsel çalışmalar probiyotiklerin antiviral özelliğini ve genel bağışıklığı güçlendirici etkisini ortaya koymuştur. Bu derleme probiyotiklerin COVID-19 hastalığındaki rolünü, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve mikrobiyota arasındaki olası ilişkiyi tartışmayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler bağırsak-akciğer aksı; COVID-19; mikrobiyota; probiyotikler

Abstract

In December 2019, a pneumonia epidemic of unknown etiology spread to whole world in Wuhan, China. This epidemic was named Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), the new type of coronavirus, and the disease was called COVID-19. In COVID-19 disease, symptoms such as fever, cough, shortness of breath, and inability to smell have been reported, as well as symptoms gastrointestinal system (GIS) diseases. Not only lung cells but also intestinal epithelial cells (especially enterocytes) express ACE-2 receptors, showing possible relationship between COVID-19 and GIS. Currently, there are drugs and multiple vaccines used for COVID-19, but alternative treatments are being explored to reduce viral load. Probiotics are defined as living microorganisms that, in certain doses, have beneficial effects on human health. Studies confirmed antiviral properties and general immunity-enhancing effects of probiotics. This review aims to discuss role of probiotics in COVID-19 disease, possible relationship between SARS-CoV-2 infection and the microbiota.

Keywords COVID-19; gut-lung axis; microbiota; probiotics

GİRİŞ

Bu derlemede öncelikle koronavirüsler ve onların hastalık oluşturma mekanizmasından bahsedildikten sonra, akciğer ve intestinal mikrobiyota ile etkileşimine değinilip, probiyotikler ve probiyotiklerin COVID-19 hastalığının tedavisindeki önem ve rolünden bahsedilecektir.

Koronavirüsler

Koronavirüsler (CoV), Coronaviridae ailesinin Nidovirales takımına ait olup zarflı RNA (+) virüsleridir. İlk olarak 1960 yılında keşfedilen koronavirüsler yüzeyinde sivri çıkıntılara (spike, S proteini) sahip olduklarından taç benzeri bir görünüme sahiptir. İnsan ve hayvana bulaşan koronavirüslerin alfa, beta, gamma ve delta virüsleri olmak üzere 4 cinsi vardır. Alfa ve beta daha çok insanları enfekte ederken gamma ve delta daha çok kuşlardan bulaşmaktadır. Önceki yıllarda şiddetli akut solunum sendromu (SARS-CoV), Orta Doğu solunum sendromu (MERS-CoV) salgınlarına neden olan yeni bir beta koronavirüs 2019'un sonlarında Çin'in Hubei eyaleti Wuhan şehrinde COVID-19 (koronavirüs hastalığı 2019)'a neden oldu ve kısa sürede tüm dünyaya yayıldı.¹ Bu zamana kadar virüsten dolayı $\geq 150\ 000\ 000$ vaka ve $\geq 3\ 000\ 000$ insanın hayatını kaybettiği bildirilmiştir.²

SARS-COV-2, enfekte olan popülasyonlarda mutasyona uğramakta ve semptomatik ve asemptomatik formlarda kendini göstermektedir. COVID-19 hastalığı spesifik olmayan grip benzeri semptomlardan pnömoniye, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), çoklu organ yetmezliği ve hatta ölüme sebep olan multi-sistemik ve çoklu organı tutan bir bozukluk olarak ortaya çıkmıştır.^{3,4} COVID-19 hastalığını gösteren kişilerde ateş, yorgunluk, miyalji, nefes darlığı, kuru öksürük, burun tıkanıklığı, tat ve koku kaybı, boğaz ağrısı, vücut ağrıları, ayak parmaklarında pernio, ürtiker gibi cilt problemleri, ishal ve mide bulantısı gibi gastrointestinal sistem (GİS) semptomları görülmektedir.^{5,6} Asemptomatik kişiler taşıyıcı olarak virüsü semptomsuz insanlara bulaştırır. COVID -19 enfeksiyonunda hücresel düzeyde proinflatuar sitokinler (interlökin

(IL) -1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-12, tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interferon-gama (IFN- γ) ve anti-enflamatuar sitokinlerin (IL-4, IL-10, IL-11 ve IL-13) ekspresyonu değişimler gösterir. Ayrıca, enfeksiyonun ortadan kaldırılması için doğal öldürücü (NK) hücreler, sitotoksik T lenfositler ve antikör üretimi önemli bir rol oynar.^{7,8}

COVID-19' un Patofizyolojisi

SARS-CoV-2 insandan insana solunum damlacıkları yoluyla bulaşır ve hücreye giriş esnasında insana ait epitel hücrelerindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörlerine spike (S) glikoproteinini kullanarak bağlanırlar.⁹ Akciğer dışında, insanda GİS, kalp ve böbrekte de tip 2 alveolar epitel hücreleri bulunur. Koronavirüs akciğeri enfekte ettiği zaman hiperinflamasyon ve COVID-19 semptomları görülür. Hastalık ilerledikçe redoks homeostazi bozulur ve serbest radikal üretimi artarak hücre hasarı meydana gelir.¹⁰ COVID-19 hastalarının serum analizinde yüksek miktarda proinflatuar sitokinler (TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-7 vb.) ve granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) tespit edilmiştir. Bu nedenle, proinflatuar "sitokin fırtınası"nın indüksiyonu, insan vücudunda meydana gelen kronik inflamasyonun sebebidir. Böylece sitokin fırtınası sonucu dolaşımdaki artan proinflatuar sitokin ve kemokin seviyeleri akut solunum sıkıntısı sendromuna neden olur. İmmün sistemin anormal inflamatuvar yanıtı artarak akciğer, kalp, böbrek ve karaciğer dahil birçok organda hasara ve sonunda ölüme yol açar.^{11,12} Son çalışmalarda SARS-CoV-2 ve bağırsak mikrobiyotası arasında ilişki olduğu kaydedilmiştir. SARS-CoV-2'nin bağırsak enterositlerinin fırçamsı kenarındaki ACE-2 reseptörüne affinitesi olduğu gösterilmiştir. Bağırsaktaki ACE2 amino asit homeostazını, antimikrobiyal peptitlerin ekspresyonunu ve bağırsak mikrobiyomunun ekolojisini düzenler. COVID-19 hastalarında mide bulantısı, kusma veya ishal gibi GİS semptomları bildirilmiştir. SARS-CoV-2 genetik materyali hastaların yemek borusu, mide, duodenum, rektum ve dışkı örneklerinde saptanmıştır.^{13,14} Mukozanın aşırı viral yüke maruz kalması bağırsak mikroflorasını değiştirerek bağırsak bariyer bütünlüğünün kaybına ve GİS

semptomlarına yol açtığı gözlenmiştir.^{6,15}

İntestinal ve Akciğer Mikrobiyotalarının Etkileşimi (Akciğer-Bağırsak Aksı)

Bağırsak mikrobiyotası (eski adıyla, flora), insan vücudunda bulunan tüm mikroorganizmalardan (bakteri, arkea, virüs ve mantar) meydana gelmiştir. Deri, göz, vajina, ağız, solunum ve bağırsak mukozası çok sayıda bakteri filumları bulundurmaktadır. Bağırsak bakterileri Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria ve Bacteroidetes olmak üzere dört filumdan oluşmaktadır.^{16,17} Bağırsak mikrobiyotası; koruyucu, trofik ve metabolik etkileri sayesinde insan sağlığının düzenlenmesinde önemli bir rol alır. Mikroorganizmalar bağırsakta lokalize olup konakçıdan sindirilen besin liflerinin fermentasyonu ile üreyerek aktif kalırken, karşılığında sindirime katılım, anti-inflamatuvar bütirik asit üretimi, bağırsak epitel bariyerini güçlendirme, patojenlerin önlenmesi ve bağışıklık sistemini desteklemek ve modüle etme gibi görevlerde rol oynar.¹⁸ Bu mikrobiyotadaki değişikliklere ise bağırsak disbiyozu adı verilir ve irritabl bağırsak sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalığı, tip 2 diyabet, depresyon, kardiyovasküler hastalıklarla bağlantılıdır.¹⁹⁻²¹ Bağırsak mikrobiyotasına benzer bir kolonizasyonun akciğerde de varlığı tespit edilmiştir.²¹ Bağırsakta Bacteroidetes ve Firmicutes filumları daha yaygın bulunurken akciğerde Bacteroidetes, Firmicutes ve Proteobacteria filumları yaygındır.²² Keely ve arkadaşları²³ akciğer-bağırsak aksı arasındaki etkileşimin akciğer sağlığında ve bağırsak mikrobiyotasının modülasyonunda rol oynadığını iddia etmişlerdir. Örneğin, akciğerin endotoksin ve mikroorganizma metabolitleri tarafından inflame olması bağırsak disbiyozuna neden olur.²⁴ Birçok deneysel ve klinik çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının sepsis ve ARDS patogeneğinde rol oynadığını, bağırsak ve pulmoner ACE-2 seviyesini değiştirdiğini kaydetmişlerdir.²⁵

Probiyotikler

COVID-19 salgını için aşı çalışmaları ve üretimi son hızla devam ederken tüm toplumun aşılınması uzun yıllar sürebilir. Bu yüzden profilaktik ve tedavi edici önlemler içinde

alternatif tedavi olarak, bağırsak-akciğer aksını etkilediği, bağışıklık sistemini modüle ettiği ve hasarlı doku ve organların onarımına destek oldukları için probiyotikler önerilmektedir.^{3,26}

Probiyotikler, belirli dozlarda uygulandıklarında antibiyotiklere, ksenobiyotiklere ve patojenite veya toksisite faktörlerine karşı direnç oluşturarak yarar sağlayan, bağırsak yoluyla immün sistemi kuvvetlendiren güvenli, canlı mikroorganizmalar veya ölü bakterilerin bileşenleridir. En iyi bilinen probiyotikler laktik asit bakterileri olan Bifidobacterium ve Laktobasillerdir. Bifidobacterium, Enterococcus, Lactobacillus, Saccharomyces boulardii, Escherichia coli Nissle 1917, Lactococcus, Leuconostoc, Pediococcus ve Streptococcus gibi çeşitli mikropların suşları; akut, nozokomiyal ve antibiyotikle ilişkili ishal, Clostridium difficile ile ilişkili ishal, yetişkinlerde inflamatuvar bağırsak bozuklukları ve bebeklerde atopik dermatit ve alerjik rinit gibi alerjik bozukluklarda probiyotik olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır.²⁷⁻²⁹

Yine insan ve çoğu hayvanın bağırsaklarında laktik asit bakterileri mevcuttur. Bu bakteriler mide asidi ve safra tuzuna dirençli olduklarından insan GİS koşullarına dayanıklıdır ve kolon epitel hücrelerine iyi yapışabilir. Laktik asit üreten bakteriler patojenlerin yapışmasını, büyümesini engelleyerek ve sitokinleri aktive ederek çeşitli GİS ve inflamatuvar hastalıklarda fayda sağladıkları gösterilmiştir. Laktik asit bakterileri arasında Lactobacillus plantarum; gıda fermentasyonu, aşılarda ve tıpta yaygın kullanılabilen bir probiyotik olarak tanınmaktadır.³⁰⁻³³

Son yıllarda, probiyotiklerin hayvan deneylerinde ve klinik çalışmalarda viral enfeksiyonlardaki rolü araştırılmıştır. Çalışmalar, lif ve probiyotik içeren gıda takviyesinin konakçı bağışıklığını güçlendirdiği ve viral enfeksiyonları engellediği ileri sürmektedir.³⁴ Çeşitli çalışmalar, Lactobacillus plantarum, Bacillus subtilis, Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum ve Bifidobacterium bifidum gibi probiyotik bakterilerin, deneysel hayvan modellerinde so-

lunum yolu viral enfeksiyonuna karşı yararlı rolünü bildirmiştir.^{35,36} Probiyotiklerin hayvan sağlığını iyileştirdiğini, klinik semptomları hafiflettiği, akciğerlerdeki viral yükü düşürdüğü ve hayatta kalma oranını arttırdığı gözlenmiştir.³⁷

Probiyotiklerin SARS-CoV-2 Enfeksiyonunda Rolü ve Mekanizması

Probiyotikler bağırsak epitel bariyerini güçlendirerek, besinler için patojenlerle rekabete girerek, bağırsak mukozasına yapışarak, anti-mikrobiyal maddeleri üreterek ve konakçı bağışıklık sistemini regüle ederek etkilerini gösterirler.³⁸ Bazı laktobasiller ve bifidobakteriler, 30-60 katyonik amino asitten oluşan antimikrobiyal bakteriyosinleri üreterek çeşitli bağırsak bakteriyel patojenlerine ve virüslerine (rotavirüs gibi) karşı etki gösterirler.²⁸ Bu yüzden bakteriyosinler SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı tedavide yardımcı olabilir. *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* tarafından üretilen toksinler diğer viral enfeksiyonlarda da fayda sağlar. Son çalışmalarda, COVID-19 hastalığında, mantarların neden olduğu disbiyozun antifungal toksinler üreten probiyotikleri azalttığı kaydedilmiştir.^{39,40}

Bağırsakta mukus (müsin-glikoprotein salgısı) üretimi viral enfeksiyonları önlemede rol oynayabilir. Fare bağırsağı üzerinde yapılan bir çalışmada bağırsak müsinlerinin bazı rotavirüs suşlarını engellediği gösterilmiştir.^{28,41} Probiyotikler müsinleri etkileyerek patojenlerin kolonizasyonunu engeller. Bu nedenle, mukus üreten goblet hücrelerinin ve müsin üretiminin artırılması ek probiyotik tedavisi yoluyla SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisine yardımcı olabilir.⁴²

Probiyotiklerin Diğer Viral Enfeksiyonlarındaki Rolü

Çeşitli deneysel çalışmalarda probiyotik takviyesinin viral enfeksiyonlara karşı iyileştirici etkileri gösterilmiştir. Çalışmalarda ayrıca probiyotik bakteri suşlarının konakta antiviral bağışıklığı arttırmak için çeşitli sinyal yollarını aktive ettiği belirtilmiştir. Probiyotik bakteriler, virüse tutunarak ve mukozaya yapışmasını engelleyerek viral ad-

sorpsiyonu bloke edebilir. Probiyotik suşların influenza, rinovirüs ve respiratuar sinsiyal virüs gibi yaygın solunum virüslerine karşı antiviral özelliği klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır.^{43,44} Ayrıca probiyotikler antibiyotik-ilişkili ishal GİS enfeksiyonları ve sepsis enfeksiyonlarını da önleyebilir. Probiyotiklerin innat, akkiz ve mukoza ilişkili bağışıklık sistemlerini modüle ettiği, bağırsak homeostazisini koruduğunu ve viral enfeksiyonlara direnç sağladığı, bağırsak geçirgenliğini artırdığını ve virüse özgü antikorların üretimini sağladığı bildirilmiştir.^{45,46} Virüsler bağırsak epitel hücrelerini enfekte ederler ve patojen-patern tanımlayıcı reseptörlerinin aracılığıyla immün yanıt oluştururlar. Böylece, vücutta proinflamatuvar mediyatörler artar ve enfeksiyon bölgesinde doku hasarı meydana gelir. Probiyotikler ise regülatör T hücrelerini aktive ederek ve IgG üretimini arttırarak, T hücrelerinin arasındaki dengenin bozulmasını sağlar ve immün yanıtı değiştirirler.^{47,48}

İshal ve bronşit şikâyeti olan çocuklardaki randomize kontrollü çalışmalarda, *L. rhamnosus* CRL1505 takviyesinin mukozal bağışıklık sistemini güçlendirdiği ve çocuklarda solunum enfeksiyonu ve bağırsak rahatsızlıklarını azalttığı kaydedilmiştir.⁴⁹ 8.000'den fazla erken doğan bebeklerdeki çalışmalarda, enterik yoldan probiyotik takviyesi alan hastalarda nekrotizan enterokolit, nozokomiyal sepsis ve diğer nedenlere bağlı mortalite oranında düşüş gözlemlendi.⁵⁰ Probiyotik takviyesi alan 3.720 yetişkin ve çocukta yapılan bir analizde katılımcıların üst solunum yolu enfeksiyonlarına yakalanma riskinin normal bireylere göre 2 kat azaldığı ve semptomların hafiflediği kaydedilmiştir. 479 yetişkinin katıldığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium longum* ve *Bifidobacterium bifidum* 'un vitamin ve minerallerle birlikte sadece soğuk algınlığının süresi kadar ateşli gün süresini de azalttığı gösterilmiştir.⁵¹ 94 prematüre bebekte, galaktooligosakkarit ve polidekstroz prebiyotik karışımının veya 3-60 gün arasında verilen probiyotik *Lactobacillus rhamnosus* GG'nin, üst solunum yolları viral enfeksiyonları plasebo grubuna göre 2-3 kat azalttığı kaydedilmiştir. *Lactobacillus brevis* tüketen 1,783 okul

çağı çocuğunda üst solunum yolları influenza enfeksiyonu azalmıştır.^{43,52} Yaklaşık 2.000 hastayı içeren bir randomize klinik çalışmada, probiyotik suşların ventilatöre bağlı pnömoni vakalarını azalttığı kaydedilmiştir.⁵³

Probiyotiklerin İmmün Yanıttaki Rolü

Probiyotikler, virüslerin enfeksiyonu sırasında doğal öldürücü hücrelerin aktivasyonu, T helper hücrelerinin modülasyonu, inflammatuar sitokinlerin üretimi ve spesifik anti-kor üretimi gibi konakçı immünolojik yanıtlarla antiviral immünitede çok önemli bir role sahiptir.⁵⁴ Probiyotikler enfeksiyon sıklığının azalması ve antiviral antikörlerin üretiminin artması gibi çeşitli immünolojik rollere sahiptir. Probiyotik bakteriler çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde güvenli ve doğal bir tedavi yöntemi olabilir. Bağırsak mikrobiyotası, innat ve akkiz immün sistemi uyarmak ve çeşitli immün mediatörleri aktive etmek için dendritik hücreler, monositler/makrofajlar ve lenfositler gibi immün hücreler ile etkileşime girer.⁵⁵ Probiyotik suşlar da tip I interferon salınımını indükleyerek dendritik hücreleri, doğal öldürücü (NK) hücreleri, T hücreleri ve diğer organlardaki (akciğer, GİS) sistemik ve mukozaya özgü antikörlerin seviyelerini artırır.^{51,56} Yapılan çalışmalarda, probiyotik suşların, akciğerlerdeki immün sistem yanıtı sonrası oluşan hasarı proinflammatuar ve sitokinler arasındaki dinamik dengeyi koruyarak düzenlediği gösterilmiştir. Probiyotik suşların bu özelliği, COVID-19 hastalığında görülen ARDS'yi önlemek için yararlı olabilir. Orta ve genç yaşlı yetişkinlerde yapılan bir randomize klinik çalışma analizinde, *Lactobacillus plantarum* DR7'nin proinflammatuar IFN- γ ve TNF- α plazma seviyesini azalttığı, ancak antiinflammatuar IL-4 ve IL-10 seviyesini arttırdığı gösterilmiştir.⁵⁷ SARS-CoV-2 enfeksiyonunda görülen sitokin fırtınasında bu tür modülasyonun çok önemli rolü olabilir.

Probiyotiklerin COVID-19 Tedavi ve Yönetimindeki Rolü COVID-19 hastalarında T hücreleri, B hücreleri ve doğal öldürücü hücrelerin sayısı azalırken, ARDS, aritmi ve şoktan sorumlu olan IL-6, TNF- α , C-reaktif protein,

IL-1 β , IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A ve LDH gibi inflammatuar mediyatörlerin üretiminde artış tespit edilmiştir. Probiyotikler, COVID-19'da bu moleküllerin üretimini azaltarak inflamasyonu engellemeye çalışır. Probiyotikler, sitokinleri ve doğal ve akkiz immün sistemi aktive eden diğer faktörleri uyarır.⁵⁸ SARS-CoV-2 enfeksiyonunda sitokin fırtınası ağır inflamasyonla ilişkili akut solunum sıkıntısı sendromuna yol açar. Probiyotikler anti-inflamatuar ve antibakteriyel sekresyonları sayesinde bu inflammatuar yanıtı modüle edebilir.⁶ Son çalışmalar COVID-19 tedavisinde etkili beslenmeyle beraber probiyotik alımının önemini vurgulamıştır. Probiyotikler, mikroRNA (miRNA) ekspresyonlarını düzenleyerek, NF- κ B ve STAT1 gibi sinyal yollarını modüle ederek COVID-19 kaynaklı ko-morbiditeleri azaltabilir.⁵⁹ Probiyotikler, bakteriyosinler, yüzey biyoaktif maddeler, laktik asit, hidrojen peroksit, nitrik oksit ve organik asit gibi virüsün çoğalmasını engelleyen çeşitli maddeler salmaktadır. Bu yüzden, probiyotikler, mukozal epitele bağlanarak koronavirüsle mücadelede girer ve virüslerin ACE-2 benzeri konak hücre reseptörüne bağlanmasını bloke ederek COVID-19 enfeksiyonunu engelleyebilir.⁶⁰

Deneysel bir SARS-CoV-2 enfekte fare çalışmasında, *L. gasseri* SBT2055, *L. casei* DK128 ve *B. subtilis* suşlarının büyük çoğunluğu hayatta kalırken, *L. rhamnosus* CRL1505, *L. gasseri* SBT2055 ve *B. bifidum* suşları ise kuvvetli bir antiinflammatuar yanıt oluşturduğu gözlenmiştir.^{36,61}

Klinik ve insan çalışmalarında, *L. rhamnosus* GG, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. casei* suşu Shirota, *B. lactis* Bb-12 ve *B. longum* probiyotik suşları üst solunum yolu enfeksiyonları, soğuk algınlığı, grip benzeri semptomlar ve antibiyotikle ilişkili diyare prevalansını büyük oranda düşürmüştür.^{62,63} *L. reuteri* ATCC 55730, *L. paracasei*, *L. casei* 431, *L. fermentum* PCC ve *B. infantis* 35624 gibi probiyotik suşları, çeşitli enfeksiyonlar sırasında immünomodülatör yanıtların üretilmesinde önemli rol oynadığı gözlenmiştir.^{64,65} COVID-19 sadece solunum yolu enfeksiyonlarıyla değil

ishal ve ülseratif kolit gibi bazı GİS semptomlarıyla da ilişkilidir. Bağırsak mikrobiyotasında koronavirüs kaynaklı disbiyoz, uygun probiyotik takviyesi ile tedavi edilmezse komplikasyonlar artabilir. Solunum yolu enfeksiyonu ile SARS-CoV-2'nin bağırsak mukoza yüzeyine yerleşerek bağırsak disbiyozuna neden olduğu gösterilmiştir.¹⁴ Probiyotikler, SARS-2-CoV-2 enfeksiyonunda üretilen monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) mediatörünü kontrol ederek patojeniteyi engeller ve inflamasyonu azaltır.⁶⁶ Probiyotikler, viral enfeksiyonların neden olduğu disbiyozu modüle ederek COVID-19 kaynaklı GİS semptomlarının iyileştirilmesinde yardımcı olabilir. Ayrıca, probiyotikler bağırsak-akciğer aksındaki iletişimi sağlayarak bağırsak mikrobiyomunu ve bağışıklık sistemi ile doğrudan bağlantılı olan A vitamini metabolizması düzenleyerek hastalık şiddetini azaltabilir.⁴⁹ Bir çalışmada, bağırsak disbiyozunu immünolojik yanıtların düzensizliği ve solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilendirmiştir. COVID-19'lu GİS semptomları olan hastalarda, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* miktarında azalma olduğu tespit edilmiştir.²⁶ *L. rhamnosus* GG probiyotiği, bağırsak epitelinde iltihaplanmayı önlemek için TNE, IL-6, IFN ve p40 proteinini salgıladığı gösterilmiştir. *L. acidophilus*, *L. reuteri*, *L. casei* ve diğer probiyotik şuşları dendritik hücre fonksiyonlarını uyarak immün yanıtı modüle etmiş ve bağırsak-akciğer aks etkileşimi yoluyla bağırsak ve akciğerlerde enflamatuvar yanıtı oluşturan molekülleri baskılamıştır.⁶⁷

Probiyotikler bağırsak mikrobiyotası ile güçlü ilişkisinden dolayı COVID-19 enfeksiyonunda yarar sağlayabilir. Birçok klinik ve deneysel çalışmalarda probiyotiklerin antiinflamatuvar ve antiviral özellikleri doğrulandığından COVID-19 bireylerde hastaların günlük diyetlerinde probiyotik takviyesi yararlı olabilir. Ayrıca COVID-19 hastalarındaki bağırsak mikrobiyom disbiyozuna yönelik yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi, bağırsak bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi, ilgili semptomları azaltmak ve viral enfeksiyonu engellemek için alternatif tedaviler önerilebilir. Uygun probiyotik tedavisinde probiyotik şuşlarının bağırsağa yapışması, kolonize olması ve vücudun diğer

uzak organlarına veya sindirim dışı bölgelere yayılabilmesi ve viral enfeksiyonlara karşı bağışıklığı artırması umut verici olabilir.^{68,69}

Probiyotiklerin COVID-19 Kaynaklı İshaldeki Rolü

COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda görülen yaygın GİS semptomlarından biri de COVID-19 kaynaklı ishaldir.^{70,71} 55 bebek hastayı içeren rastgele kontrollü bir çalışmada, *Bifidobacterium bifidum* ve *Streptococcus thermophilus* kombinasyonu ile takviyenin, ishali azalttığı ve rotavirüslerin atılımını hızlandırdığı kaydedilmiştir.⁷² Probiyotiklerin hücrelere viral girişi ve virüsün hücrelerle etkileşimini, bağırsakta viral replikasyonu engellediği gösterilmiştir. Önceki koronavirüs pandemileri olan Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) ve SARS-CoV-1 hastalarının sırasıyla %30' ve %10.6'sının ishal şikayetleri tespit edilmiştir.⁷³ Zhang ve arkadaşları⁷⁴ yaptıkları bir çalışmada, COVID-19 enfeksiyonlu hastalarında %43.8'inde ishal benzeri semptomlar göstermiştir.

COVID-19 hastalığının tedavisinde COVID-19 aşısına sahip olamayan ülkeler Lopinavir / Ritonavir, Remdesivir, Nelfinavir, Tocilizumab, Baricitinib, Nitazoxanide, Arbidol, Favipiravir gibi yan etkilere sahip ilaçlar kullanmaktadır ancak bunların çoğunun etkinliği belirsiz veya doğrulanmamıştır.⁷⁵ İshal kaynaklı GİS semptomlarının bağırsak mikrobiyotasının değişmesinden kaynaklandığı için ve bu durum probiyotik kullanımıyla hafiflediğinden, COVID-19 enfeksiyonuna bağlı gelişen ishali tedavisinde de probiyotiklerin kullanımıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir.^{76,77} Bu nedenle, güvenli probiyotiklerle bağırsak mikrobiyal çeşitliliğini iyileştirmek COVID-19 kaynaklı ishali iyileşmesine yardımcı olabilir.⁷⁸

SONUÇ

SARS-CoV-2 salgını dünya çapında pandemi ilan edildi ve milyonlarca insanın ölümüne sebep oldu. Günümüzde hala aşı çalışmaları devam etmektedir ancak tüm insanlığın aşılması için uzun bir süre gerekebilir. Bu tür viral hastalıkların şiddetini azaltmak için en iyi profilaktik

yaklaşım insan konakçı bağışıklığını güçlendirmektir. Probiyotiklerin insan bağırsağı mikrobiyotasını iyileştirmek, bağırsak bariyer işlevini güçlendirmek ve koruyucu bağışıklık tepkilerini oluşturmak gibi çok sayıda faydası vardır. Birçok viral enfeksiyon, bağırsak mikrobiyotasının disbiyozisi ile ilişkilidir ve ciddi GİS enfeksiyonlarına yol açar. Bu nedenle, probiyotik tedavisinin viral enfeksiyonların engellenmesinde rolü önemli olabilir. COVID-19 kaynaklı özellikle solunum ve intestinal semptomları olan hastalar için sitokin fırtınasını önlemede probiyotik takviyesi önerilebilir. Probiyotikler, konakçı immün tepkilerini modüle edebilir ve COVID-19 enfeksiyonu sırasında üretilen “sitokin fırtınasına” karşı koyabilir. COVID-19 enfeksiyonunda belirli bir probiyotik süşunun rutin kullanımını kesin olarak destekleyecek herhangi klinik çalışma yoktur. Sonuç olarak, COVID-19’un önlenmesinde ve tedavisinde probiyotiklerin rolünü gösteren daha fazla bilimsel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

- Ozdemir O, Pala A. Çocuklarda COVID-19 Enfeksiyonunun Tanısı, Tedavisi ve Korunma Yolları. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research* 2020;1(Özel sayı):14-21.
- The Johns Hopkins University School of Medicine CRC. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). 2021 [cited 2021 April 25].
- Baud D, Dimopoulou Agri V, Gibson GR, Reid G, Giannoni E. Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. *Front Public Health* 2020;8:186.
- Chen ZL, Zhang C, Yin J, Xin X, Li HM, Wang YP, et al. Challenges and opportunities for ovarian cancer management in the epidemic of Covid-19: lessons learned from Wuhan, China. *Journal of Ovarian Research* 2021;14(1):35.
- Sadiq FA. Is it time for microbiome-based therapies in viral infections? *Virus Research* 2021;291:198203.
- Antunes AEC, Vinderola G, Xavier-Santos D, Sivieri K. Potential contribution of beneficial microbes to face the COVID-19 pandemic. *Food Res Int* 2020;136:109577.
- Muñoz-Carrillo JL, Contreras-Cordero J, Gutierrez O, Villalobos-Gutiérrez P, Ramos-Gracia L, Hernández-Reyes V. Cytokine Profiling Plays a Crucial Role in Activating Immune System to Clear Infectious Pathogens. In Tyagi RK and Bisen PS (eds), *Immune Response Activation and Immunomodulation*. IntechOpen, 2018 (epub).
- Cytokines in the balance. *Nature Immunology* 2019;20(12):1557-1557.
- Hassan SA, Sheikh FN, Jamal S, Ezeih JK, Akhtar A. Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Cureus* 2020;12(3):e7355.
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *Journal of Virology* 2020;94(7):e00127-20.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respiratory Medicine* 2020;8(4):420-422.
- Coperchini F, Chiavato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2020;53:25-32.
- Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology* 2020;159(3):944-955.
- Jin X, Lian J-S, Hu J-H, Gao J, Zheng L, Zhang Y-M, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* 2020;69(6):1002-1009.
- Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Res* 2020;285:198018.
- Gill SR, Pop M, DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006;312(5778):1355-1359.
- Villanueva-Millan MJ, Perez-Matute P, Oteo JA. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. *Journal of Physiology and Biochemistry* 2015;71(3):509-525.
- Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nature Reviews Immunology* 2016;16(6):341-352.
- Khan I, Ullah N, Zha L, Bai Y, Khan A, Zhao T, et al. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. *Pathogens* 2019;8(3):126.
- Garung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *Ebiomedicine* 2020;51:102590.
- Bingula R, Filaire M, Radosevic-Robin N, Bey M, Berthon J-Y, Bernalier-Donadille A, et al. Desired Turbulence? Gut-Lung Axis, Immunity, and Lung Cancer. *Journal of Oncology* 2017;2017:5035371.
- Zhang Q, Li X, Liu X, Dong M, Xiao J, Wang J, et al. Association between maternal antimicrobial exposure and risk of gestational diabetes mellitus: a birth cohort study. *Chemosphere* 2020;246:125732.
- Keely S, Talley NJ, Hansbro PM. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. *Mucosal Immunology* 2012;5(1):7-18.
- Dumas A, Bernard L, Poquet Y, Lugo-Villarino G, Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cellular Microbiology* 2018;20(12):e12966.
- Fanos V, Pintus MC, Pintus R, Marcialis MA. Lung microbiota in the acute respiratory disease: from coronavirus to metabonomics. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* 2020; 9(1):e090139.
- Sundaraman A, Ray M, Ravindra PV, Halami PM. Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19. *Applied Microbiology and Biotechnology* 2020;104(19):8089-8104.
- Fontana L, Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Muñoz-Quezada S, Gil A. Sources, isolation, characterisation and evaluation of probiotics. *British Journal of Nutrition* 2013;109(Suppl 2):S35-S50.
- Plaza-Diaz J, Javier Ruiz-Ojeda F, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in Nutrition* 2019;10(suppl_1):S49-S66.
- Ouweland AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie Van Leeuwenhoek International Journal of General and Molecular Microbiology* 2002;82(1-4):279-289.
- Park DM, Bae J-H, Kim MS, Kim H, Kang SD, Shim S, et al. Suitability of *Lactobacillus plantarum* SPC-SNU 72-2 as a Probiotic Starter for Sourdough Fermentation. *Journal of Microbiology and Biotechnology* 2019;29(11):1729-1738.
- Ren D, Li C, Qin Y, Yin R, Du S, Liu H, et al. Evaluation of immunomodulatory activity of two potential probiotic *Lactobacillus* strains in vivo tests. *Anaerobe* 2015;35(Pt B):22-27.
- Seddik HA, Bendali F, Gancel F, Fliss I, Spano G, Drider D. *Lactobacillus plantarum* and Its Probiotic and Food Potentialities. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* 2017;9(2):111-122.
- Ren D-Y, Li C, Qin Y-Q, Yin R-L, Du S-W, Ye F, et al. *Lactobacilli* Reduce Chemokine IL-8 Production in Response to TNF-alpha and Salmonella Challenge of Caco-2 Cells. *Biomed Research International* 2013;2013:925219.
- Hardy H, Harris J, Lyon E, Beal J, Foye AD. Probiotics, Prebiotics and Immunomodulation of Gut Mucosal Defences: Homeostasis and Immunopathology. *Nutrients* 2013;5(6):1869-1912.
- Starosila D, Rybalko S, Varbanetz L, Ivanskaya N, Sorokulova I. Anti-influenza Activity of a *Bacillus subtilis* Probiotic Strain. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2017;61(7):e00539-17.
- Mahooti M, Abdolalipour E, Salehzadeh A, Mohebbi SR, Gorji A, Ghaemi A. Immunomodulatory and prophylactic effects of *Bifidobacterium bifidum* probiotic strain on influenza infection in mice. *World Journal of Microbiology & Biotechnology* 2019;35(6):91.
- Lehtoranta L, Pitkaranta A, Korpela R. Probiotics in respiratory virus infections. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2014;33(8):1289-1302.
- Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Muñoz-Quezada S, Gomez-Llorente C, Gil A. Probiotic Mechanisms of Action. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2012;61(2):160-174.
- Mastromarino P, Cacciotti F, Masci A, Mosca L. Antiviral activity of *Lactobacillus brevis* towards herpes simplex virus type 2: Role of cell wall associated components. *Anaerobe* 2011;17(6):334-336.
- An HM, Lee DK, Kim JR, Lee SW, Cha MK, Lee KO, et al. Antiviral activity of *Bifidobacterium adolescentis* SPM 0214 against herpes simplex virus type 1. *Archives of Pharmacological Research* 2012;35(9):1665-1671.
- Chen CC, Baylor M, Bass DM. MURINE INTESTINAL MUCINS INHIBIT ROTAVIRUS INFECTION. *Gastroenterology* 1993;105(1):84-92.
- Kim JJ, Khan WL. Goblet cells and mucins: role in innate defense in enteric infections. *Pathogens* 2013;2(1):55-70.
- Luoto R, Ruuskanen O, Waris M, Kalliomaki M, Salminen S, Isolauri E. Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: A randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014;133(2):405-413.
- Turner RB, Woodfolk JA, Borish L, Steinke JW, Patrie JT, Muehling LM, et al. Effect of probiotic on innate inflammatory response and viral shedding in experimental rhinovirus infection - a randomised controlled trial. *Beneficial Microbes* 2017;8(2):207-215.
- Dongarra ML, Rizzello V, Muccio L, Fries W, Cascio A, Bonaccorsi I, et al. Mucosal Immunology and Probiotics. *Current Allergy and Asthma Reports* 2013;3(1):19-26.
- Jiang T, Zhang H, Xu X, Li H, Yang J. Mixed probiotics decrease the incidence of stage II-III necrotizing enterocolitis and death: A systematic review and meta-analysis. *Microbial Pathogenesis* 2020;138:103794.
- Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *New England Journal of Medicine* 2020;382(21):1969-1973.
- Villena J, Guadalupe Vizoso-Pinto M, Kitazawa H. Intestinal Innate Antiviral Immunity and Immunobiotics: Beneficial Effects against Rotavirus Infection. *Frontiers in Immunology* 2016;7: 563.
- Gritzotte-Lake M, Zhong G, Duncan K, Kirkwood J, Iyer N, Smolenski I, et al. Commensals Suppress Intestinal Epithelial Cell Retinoic Acid Synthesis to Regulate Interleukin-22 Activity and Prevent Microbial Dysbiosis. *Immunity* 2018;49(6):1103-1115.e6.
- Dermysli E, Wang Y, Yan C, Hong W, Qiu G, Gong X, et al. The "Golden Age" of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies in Preterm Infants. *Neonatology* 2017;112(1):9-23.
- de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Lau C, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, B-bifidum MF 20/5 on common cold episodes: A double blind, randomized, controlled trial. *Clinical Nutrition* 2005;24(4):481-491.
- Waki N, Matsumoto M, Fukui Y, Suganuma H. Effects of probiotic *Lactobacillus brevis* KB290 on incidence of influenza infection among schoolchildren: an open-label pilot study. *Letters in Applied Microbiology* 2014;59(6):565-571.
- Su M, Jia Y, Li Y, Zhou D, Jia J. Probiotics for the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Respiratory Care* 2020;65(5):673-685.
- Veckman V, Miettinen M, Pirhonen J, Siren J, Matikainen S, Julkunen I. *Streptococcus pyogenes* and *Lactobacillus rhamnosus* differentially induce maturation and production of Th1-type cytokines and chemokines in human monocyte-derived dendritic cells. *Journal of Leukocyte Biology* 2004;75(5):764-771.
- Abt MC, Osborne LC, Monticelli LA, Doering TA, Alenghat T, Sonnenberg GF, et al. Commensal Bacteria Calibrate the Activation Threshold of Innate Antiviral Immunity. *Immunity* 2012;37(1):158-170.
- Namba K, Hatano M, Yaeshima T, Takase M, Suzuki K. Effects of *Bifidobacterium longum* BBS56 Administration on Influenza Infection, Influenza Vaccine Antibody Titer, and Cell-Mediated Immunity in the Elderly. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry* 2010;74(5):939-945.
- Chong H-X, Yuseff NAA, Hor Y-Y, Lew L-C, Jaafar MH, Choi S-B, et al. *Lactobacillus plantarum* DR7 improved upper respiratory tract infections via enhancing immune and inflammatory parameters: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Dairy Science* 2019;102(6):4783-4797.
- Anwar F, Altayb HN, Al-Abbasi FA, Al-Malki AL, Kamal MA, Kumar V. Antiviral effects of probiotic metabolites on COVID-19. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics* 2020;1-10 (Epub ahead of print).

59. Din AU, Hassan A, Zhu Y, Yin T, Gregersen H, Wang G. Amelioration of TMAO through probiotics and its potential role in atherosclerosis. *Applied Microbiology and Biotechnology* 2019;103(23-24):9217-9228.
60. Manichanh C, Borrueal N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2012;9(10):599-608.
61. Eguchi K, Fujitani N, Nakagawa H, Miyazaki T. Prevention of respiratory syncytial virus infection with probiotic lactic acid bacterium *Lactobacillus gasseri* SBT2055. *Scientific Reports* 2019;9:4812.
62. Rautava S, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy - a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Nutrition* 2009;101(11):1722-1726.
63. Smith TJ, Rigassio-Radler D, Denmark R, Haley T, Touger-Decker R. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* LGG (R) and *Bifidobacterium animalis ssp lactis* BB-12 (R) on health-related quality of life in college students affected by upper respiratory infections. *British Journal of Nutrition* 2013;109(11):1999-2007.
64. Zhang H, Yeh C, Jin Z, Ding L, Liu BY, Zhang L, et al. Prospective study of probiotic supplementation results in immune stimulation and improvement of upper respiratory infection rate. *Synthetic and Systems Biotechnology* 2018;3(2):113-120.
65. Oliva S, Di Nardo G, Ferrari F, Mallardo S, Rossi P, Patrizi G, et al. Randomised clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2012;35(3):327-334.
66. Chen MF, Weng KF, Huang SY, Liu YC, Tseng SN, Ojcius DM, et al. Pretreatment with a heat-killed probiotic modulates monocyte chemoattractant protein-1 and reduces the pathogenicity of influenza and enterovirus 71 infections. *Mucosal Immunology* 2017;10(1):215-227.
67. Yan F, Cao H, Cover TL, Washington MK, Shi Y, Liu L, et al. Colon-specific delivery of a probiotic-derived soluble protein ameliorates intestinal inflammation in mice through an EGFR-dependent mechanism. *Journal of Clinical Investigation* 2011;121(6):2242-2253.
68. Wypych TP, Wickramasinghe LC, Marsland BJ. The influence of the microbiome on respiratory health. *Nature Immunology* 2019;20(10):1279-1290.
69. Forsythe P. Probiotics and Lung Diseases. *Chest* 2011;139(4):901-908.
70. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2020;323(11):1061-1069.
71. Song Y, Liu P, Shi XL, Chu YL, Zhang J, Xia J, et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut* 2020;69(6):1143-1144.
72. Saavedra JM, Bauman NA, Oung J, Perman JA, Yolken RH. FEEDING OF BIFIDOBACTERIUM-BIFIDUM AND STREPTOCOCCUS-THERMOPHILUS TO INFANTS IN-HOSPITAL FOR PREVENTION OF DIARRHEA AND SHEDDING OF ROTAVIRUS. *Lancet* 1994;344(8929):1046-1049.
73. Habib AMG, Ali MAE, Zouaoui BR, Taha MAH, Mohammed BS, Saquib N. Clinical outcomes among hospital patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection. *Bmc Infectious Diseases* 2019;19(1):870.
74. Zhang Y, Lu Z, Wang B, Cang J, Ma Y. Gastrointestinal tract symptoms in coronavirus disease 2019: Analysis of clinical symptoms in adult patients. *medRxiv* 2020 (preprint).
75. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ, Claassen CW, et al. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy* 2020;40(5):416-437.
76. Kalantar-Zadeh K, Ward SA, Kalantar-Zadeh K, El-Omar EM. Considering the Effects of Microbiome and Diet on SARS-CoV-2 Infection: Nanotechnology Roles. *Acs Nano* 2020;14(5):5179-5182.
77. Gareau MG, Sherman PM, Walker WA. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2010;7(9):503-514.
78. Lourens-Hattingh A, Viljoen BC. Yogurt as probiotic carrier food. *International Dairy Journal* 2001;11(1-2):1-17.