

## SARS-COV-2 ENFEKSİYONU VE BAĞIRSAK-AKCIĞER AKSI

### SARS-COV-2 INFECTION AND THE GUT-LUNG AXIS

Yonca SEVİM<sup>1</sup>, Özlem PERSİL ÖZKAN<sup>2</sup>

#### ÖZET

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19), 2019 yılının Aralık ayı sonunda Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. COVID-19'un solunum sıkıntısının yanı sıra ülseratif kolit ile birlikte gastrointestinal enfeksiyon ve diyare gibi diğer organları etkileyen bazı klasik olmayan semptomlarla ilişkili olduğu görülmüştür. Gastrointestinal enfeksiyon semptomları olan hastalar hastalığı çok daha şiddetli geçirmektedir ve bunun sebebinin Lactobacillus ve Bifidobacterium sayısındaki azalma ile birlikte ortaya çıkan mikrobiyal disbiyoz ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Virüsün konak organizmaya girişi, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) hücre reseptörü aracılığı ile gerçekleşmektedir ve ACE-2 reseptörleri gastrointestinal kanalda da eksprese edilmektedir. Virüs COVID-19 hastalarının özefagus, mide, duodenum, rektum ve dışkı örneklerinde tespit edilmiş, bağırsak epitel hücrelerinde viral replikasyonun yüksek olduğu gösterilmiştir. Gastarintestinal sistemin sadece SARS-CoV-2'nin vücuda giriş yolu olmadığı aynı zamanda viral aktivite ve replikasyon yeri olabileceği de düşünülmektedir. Bağırsak-akciğer aksı olarak bilinen, solunum mukozası ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki çift yönlü etkileşimlerin, SARS-CoV-2'ye karşı sağlıklı veya patolojik bağışıklık tepkilerinde yer aldığı varsayılmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının modülasyonuna ve eubiosis koşullarının yeniden oluşturulmasına dayalı ek tedavilerin, COVID-19'un zararlı sonuçlarını sınırlamak için önemli bir terapötik yaklaşım olabileceği varsayılmaktadır. Bu derleme çalışmasında bağırsak akciğer eksenini ve SARS-CoV-2 virüsü enfeksiyonunda bu eksenin değişen mikrobiyota ile ilgili çalışmaların sonuçları araştırılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, mikrobiyota, bağırsak-akciğer aksı, SARS-CoV-2, probiyotikler

ABSTRACT

Coronavirus disease-2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which emerged in Wuhan, China at the end of December 2019. Despite respiratory distress of COVID-19, this viral disease is associated with some non-classical symptoms affecting other organs such as gastrointestinal infection and diarrhea along with ulcerative colitis. Patients with gastrointestinal infection symptoms had more severe respiratory disorders, which might be associated with microbial dysbiosis, where a decline in beneficial microbes *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* was found. The entry of SARS-CoV-2 virus into the host organism occurs through the angiotensin converting enzyme 2 (ACE-2) cell receptor, and ACE-2 receptors are also expressed in the gastrointestinal tract. SARS-CoV-2 was detected in oesophagus, stomach, duodenum, rectum, and in fecal samples from COVID-19 patients, and there was a high load of replicating viruses in the gut epithelial cells. It is thought that the gastrointestinal tract is not only the entry route for SARS-CoV-2, but also a site of viral activity and replication. The bidirectional interactions between the respiratory mucosa and the gut microbiota, known as gut-lung axis, are supposed to be involved in the healthy or pathologic immune responses to SARS-CoV-2. Adjunctive therapies based on the modulation of the gut microbiota and re-establishment of eubiosis conditions could be an important therapeutic approach for constraining the harmful consequences of COVID-19. In this literature review, studies on the gut-lung axis and the microbiota changing in this axis in SARS-CoV-2 virus infection were investigated.

**Key Words:** COVID-19, microbiota, gut-lung axis, SARS-CoV-2, probiotics

<sup>1</sup> Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Dr. Öğr. Üyesi, Bahçeşehir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul

ORCID: 0000-0003-2793-1318

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Arel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul.

ORCID: 0000-0003-2871-0090

## 1.GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19), 2019 yılı Aralık ayının sonunda Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır (Panyod vd., 2020). Enfeksiyonun patogenezinde akciğer hasarına, organ yetmezliğine ve ardından ölüme yol açabilen inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırması yer almaktadır (Huang vd., 2020). Virüsün küresel olarak hızla yayılması nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 11 Mart 2020'de pandemi ilan edilmiştir (WHO, 2020).

Koronavirüs hastalığı-2019'un mevcut klinik yönetimi enfeksiyondan korunma, enfeksiyon kontrol ve destek tedavisinden oluşmaktadır ve tedavisinde anti-inflamatuvar, antiviral ve diğer ilaçların yer aldığı kombinasyon tedavileri uygulanmaktadır (Subedi vd., 2021; CDC, 2021). Hastalığın tedavi ve korunmasındaki yetersizlik ve bağışıklık sisteminin virüslere karşı koruyucu etkisi, sağlıklı bir bağışıklık sisteminin önemini ön plana çıkarmaktadır. Koronavirüs hastalığı-2019'un önemli bir semptomu olan solunum sıkıntısının yanı sıra ülseratif kolit ile birlikte gastrointestinal enfeksiyon ve diyare gibi diğer organları etkileyen bazı klasik olmayan semptomlarla ilişkili olduğu görülmüştür. Gastrointestinal enfeksiyon semptomları olan hastalar hastalığı çok daha şiddetli geçirmekte ve bunun sebebinin *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* sayısındaki azalma ile birlikte ortaya çıkan mikrobiyal disbiyoz ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Din vd., 2021). Mikrobiyota ile ilgili çalışmaların artması, virüslerin sebep olduğu solunum yolu enfeksiyonlarında ve COVID-19 hastalarında gözlenen mikrobiyota değişikliklerinin de saptanması ile birlikte bağışıklık sistemi ve mikrobiyota arasında önemli bir ilişki olduğu anlaşılmış ve bu konuya olan ilgi yoğunlaşmıştır. Bu derleme çalışmasında bağırsak

akciğer eksenini ve SARS-CoV-2 virüsü enfeksiyonunda bu ekseninde değişen mikrobiyota ile ilgili çalışmaların sonuçları araştırılmıştır.

### Akciğer ve bağırsak mikrobiyotası ve Bağırsak-Akciğer aksı

İnsan bağırsak mikrobiyotasının, vücutta beslenme metabolizması, bağışıklığın geliştirilmesi ve modülasyonu ve ayrıca zararlı patojenlere karşı savunma dahil olmak üzere çok önemli fonksiyonları bulunmaktadır. Mikrobiyota, bağışıklık sistemini ve tüm fizyolojiyi düzenleyen karmaşık ve dinamik bir ekosistemde bir trilyondan fazla bakteri, arke, virüs ve mantarları içeren mikroorganizmalardan oluşmaktadır (Donaldson vd., 2016; Li vd., 2008). Sağlıklı bireylerde bağırsak bakterilerine dört filum hakimdir; *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* ve *Bacteroidetes*. Kolon ise *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, *Rikenellaceae*, *Lachnospiraceae* ve *Ruminococcaceae* familyalarından oluşan yüksek miktarda bakteri yoğunluğuna sahiptir (Dhar ve Mohanty, 2020). Bağırsak mikrobiyotasında olduğu gibi, akciğerde de farklı mikroorganizmaların varlığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır; bağırsakta *Bacteroidetes* ve *Firmicutes*, akciğerde ise *Bacteroidetes*, *Firmicutes* ve *Proteobacteria* baskındır (D. Zhang vd., 2020). Bağırsak mikrobiyotasının ve disbiyozun "bağırsak-akciğer eksenini" olarak adlandırılan lenfatik sistem aracılığı ile karşılıklı konuşma yoluyla akciğer bağışıklığını etkilediği gösterilmiştir (Keely vd., 2012; Trompette vd., 2014). Solunum yolunun da kendi mikrobiyotası vardır ve akciğer inflamasyonu da bağırsak disbiyozuna yol açabilir. Bu durum bağırsak akciğer aksı varlığını daha da güçlendirmektedir (Wang vd., 2018). Akciğer ve bağırsak mukoza bölgelerinin aynı embriyonik orijini paylaşması, yapısal ve işlevsel olarak benzer olması gerçeği de akciğer-bağırsak aksı gibi entegre bir mukozal immünolojik sistem fikrini desteklemektedir (Din vd., 2021).

Bağırsak endotoksinlerinin, mikrobiyota metabolitlerinin, sitokinlerin ve hormonların, çift yönlü bir taşınma ile bağırsak-akciğer ekseninde yol almaları (D. Zhang vd., 2020), bağırsak mikrobiyota metabolitlerinin akciğerlerdeki inflamasyon çözünürlüğünde etkilerinin olması (Trompette vd., 2014) ve konakçının bağışıklık durumunun bağırsak mikrobiyotasından etkilenmesi (Ichinohe vd., 2011), mikrobiyota ve metabolitlerinin SARS-CoV-2 enfeksiyonunda çok önemli bir rol alabileceğini göstermektedir. Çeşitli akut akciğer hastalıklarında bağırsak ve akciğer mikrobiyotasında disbiyoz gelişmektedir (Din vd., 2021; Groves vd., 2020). Bağırsak disbiyozu solunum yolu enfeksiyonlarında artmış mortalite ile ilişkilidir (Grayson vd., 2018). Koronavirüs hastalığı-2019 da yaygın olarak kullanılan kortikosteroidlerin de disbiyozu tetikleyebileceği bildirilmektedir (Fanos vd., 2020). Koronavirüs hastalığı-2019'un ciddi klinik belirtilerinden biri özellikle yaşlı veya bağışıklığı baskılanmış hastalarda zatürre ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'na yol açmasıdır (Lake, 2020). Bağırsak mikrobiyotasının sepsis ve ARDS patogeneğinde anahtar bir rol oynadığı, akciğer mikrobiyotasının da immünolojik homeostaza katkıda bulunduğu ve potansiyel olarak viral enfeksiyona duyarlılığı değiştirdiği bildirilmektedir (Dickson, 2016; Dickson vd., 2016).

#### **SARS-CoV-2 virüs limanı: gastrointestinal sistem**

Esas olarak solunum sistemini etkileyen SARS-CoV-2 virüsü gastrointestinal sistemi (GİS) de etkilemektedir. Virüsün konak organizmaya girişinin en önemli adımı anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) hücre reseptörü aracılığı ile gerçekleşmektedir (Wan vd., 2020) ve bu reseptörlerin böbrek ve gastrointestinal kanalda eksprese edildiği rapor edilmiştir. Bu alanlar organizmaya giriş için "SARS-CoV-2 virüsünün limanı" olarak anılmaktadır (Dhar ve Mohanty, 2020). Ayrıca SARS-CoV-2 virüsü entrositleri

enfekte edebilmektedir (Harmer vd., 2002; Sencio vd., 2021). Enfeksiyon, emilimi bozarak bağırsak fonksiyonunda veya enterik sinir sisteminin aktivasyonunda dengenin bozulmasına neden olarak önemli klinik hastalık belirtilerine yol açmaktadır (Leung vd., 2003) ve SARS-CoV-2 virüsü COVID-19 hastalarının özefagus, mide, duodenum, rektum ve dışkı örneklerinde tespit edilmiştir. Bağırsak epitel hücrelerinde viral replikasyonun yüksek olduğu gösterilmiş ve bu durumun enfeksiyonunun yayılmasına katkıda bulunabileceği de bildirilmiştir (de Oliveira vd., 2021). Ayrıca, COVID-19 hastalarının dışkı örneklerinde bulaşıcı virüslerin tanımlanması, GİS'in SARS-CoV-2'nin sadece vücuda giriş yolu değil aynı zamanda viral aktivite ve replikasyon yeri olabileceğini de düşündürmektedir (Chen vd., 2020). Koronavirüs hastalığı-2019 sırasında yaygın olarak görülen ana gastrointestinal semptomlar iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısıdır (Pan vd., 2020). Uzun süreli GİS belirtileri ise, bağırsak mikrobiyotasının zenginliğinin ve çeşitliliğinin azalması, immün regülasyonun bozulması ve gecikmiş SARS-CoV-2 klirensi ile ilişkilendirilmiştir (de Oliveira vd., 2021; X. Jin vd., 2020). Virüsle enfekte olmuş hastaların hepsinde GİS semptomları görülmemiştir (Chen vd., 2020), üstelik iyileşen hastalarda beş hafta sonra virüs akciğer testi negatif çıksa bile fekal virüs tespit edilmiştir (Ong vd., 2020). Bu durum GİS ve dışkıda virüsün varlığını veya kalıcılığını, SARS-Cov-2'nin akciğerler ile sınırlı olmadığını ve potansiyel bir fekal-oral bulaşan olduğunu vurgulamaktadır (Chen vd., 2020).

#### **COVID-19'da değişen mikrobiyota & bağışıklık**

Farelerle ve insanlarla yapılan araştırmalarda bağırsak mikrobiyotasının sistemik bağışıklık ve solunum yolu enfeksiyonları üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Farelerle yapılan çalışmalarda kommensal mikrobiyotadan gelen sinyallerin akciğer mukozası üzerinde enfeksiyonun hem

başlangıcında (Abt vd., 2012; Ichinohe vd., 2011) hem de geç seyrinde (de Oliveira vd., 2021) etkin olduğu bildirilmiştir. Mikrobiyotanın epitel hücreler, alveolar makrofajlar ve dendritik hücreler üzerindeki etkisi ve ayrıca hücrel ve humoral adaptif bağışıklık tepkilerini modüle etmesi nedeniyle solunum yollarındaki antiviral doğuştan gelen bağışıklık üzerinde temel bir rolü bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası, solunum epitel hücrelerinde interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) ve interferon- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) sekresyonu yoluyla viral enfeksiyonlara anında yanıt veren ve viral replikasyonu kısıtlayan Tip 1 interferon reseptörlerinin ekspresyonunu arttırmaktadır (Bradley vd., 2019). Germ-free ya da antibiyotik ile tedavi edilen farelerin makrofaj ve dendritik hücrelerinde Tip 1 interferonlar ve sitokin cevabının oluşmadığı, ayrıca *Bacteroides fragilis*'in IFN- $\beta$  cevabının oluşmasında etkin olduğunun gösterilmesiyle bağırsak mikrobiyotasının viral enfeksiyonlara karşı direnci artırabileceği düşünülmektedir (de Oliveira vd., 2021). Ek olarak, antibiyotik tedavisi veya gram pozitif bağırsak bakterilerinin yokluğunda dendritik hücrelerin solunum yolundan dağılımının veya aktivasyonunun bozulduğu ve bu hücrelerin akciğerden lenf düğümlerine göçünde bir azalma olduğu da gösterilmiştir (Ichinohe vd., 2011). Koronavirüs hastalığı-2019'dan önceki dönemde yapılan çalışmalarda yoğun bakım ünitesi ölüm oranları ile artmış antibiyotik kullanımı ve yoğun bakım ünitesi ile ilişkili bağırsak mikrobiyal disbiyozu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde yatan COVID-19 hastalarında da bağırsak mikrobiyal disbiyozunun ölüm prevalansının artması ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (Din vd., 2021).

Koronavirüs hastalığı-2019'a bakıldığında, bağırsak epitel hücrelerinde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun disbiyoz, gastrointestinal inflamasyon ve semptomlara neden olabileceği

bilinmektedir (Xiao vd., 2020). Konağın bağışıklık cevabının bozulmasının ve "sitokin fırtınası" olarak bilinen yoğun inflamatuvar sitokin salınımının, COVID-19 hastalarında hastalık şiddeti ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Lucas vd., 2020). Ayrıca, inflamatuvar disbiyotik ortam ve epitel hasarı, ACE-2 ekspresyonunu indükleyerek SARS-CoV-2 virüsünün GİS'de replikasyonunu ve diğer bölgelere yayılmasını da arttırmaktadır (Viana vd., 2020). Şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromu koronavirüs 2 ile enfekte olmuş bağırsak epitel hücreleri ise daha çok Tip 3 IFN aracılığı ile güçlü bir bağışıklık cevabı yaratmaktadırlar (Hamming vd., 2004; H. Zhang vd., 2020).

Koronavirüs hastalığı-2019 hastalarıyla yapılan çalışmalar, bağırsak disbiyozuna ek olarak, hastaların faringeal ve pulmoner mikrobiyotalarının dengesinin bozulmuş olabileceğini göstermekte olup bu sonuç mukozal yüzeylerin bağlantılı olabileceğini ve GİS mukozasında meydana gelen her şeyin diğer mukozalarda sonuçlar yaratabileceği hipotezini güçlendirmektedir (de Oliveira vd., 2021). Hastalığı hafif derecede geçiren hastalarda sağlıklı bireylere benzer nazofaringeal mikrobiyota tespit edildiği bildirilmiştir. Hastalarda faringeal mikrobiyotada heterojenite tespit edilmiştir ve bu durumun yaşlı hastalarda daha yaygın görülmesinin nedeninin faringeal disbiyozun yaşa bağlı olmasından kaynaklandığı ve SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yakınlığı artırdığı gösterilmiştir (Lee vd., 2019). Faringeal mikrobiyotanın zenginlik ve çeşitliliğinin SARS-CoV-2 enfeksiyon yakınlığını, hastalığın ilerlemesini ve patojenik bakteriler tarafından ikincil enfeksiyon olasılığını etkileyebileceği bildirilmiştir (Edouard vd., 2018).

Şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromu koronavirüs 2 ile enfekte olan hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında *Bifidobacterium* cinsi gibi yararlı mikropların nispi bolluğunda bir azalma olmasının yanı sıra, *Actinomyces*, *Rothia*,

*Streptococcus* ve *Veillonella* gibi fırsatçı cinslerin baskın duruma gelmesi ile bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğinde azalma olduğu tespit edilmiştir (Gu vd., 2020). Benzer şekilde, COVID-19 hastalarının hastanede kaldıkları sürede bağırsak mikrobiyotasında yararlı bakteri sayısının azaldığı ve fırsatçı mikropların sayısının arttığı saptanmıştır. Virüs testi negatif sonuçlandıktan ve solunum semptomları düzeldikten sonra dahi disbiyozun devam ettiği tespit edilmiştir (Zuo vd., 2020).

Koronavirüs hastalığı-2019 şiddeti ve SARS-CoV-2 yükü ile intestinal *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum*, ve *Clostridium hathewayi*, *Collinsella aerofaciens*, *C. tanakaei*, *Morganella morganii* ve *Streptococcus infantis*'in yoğunluğunun arttığı bildirilmiştir. Anti-inflamatuar bir ortamı destekleyen *Faecalibacterium prausnitzii*'nin yoğunluğunun ve ACE-2 ekspresyonunu down regüle eden *Bacteroides dorei*, *B. massiliensis*, *B. ovatus* ve *B. thetaiotaomicron*'un yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir (Geva-Zatorsky vd., 2017; Zuo vd., 2021; Zuo vd., 2020). Yükü azalmış hastalarda ise *Alistipes onderdonkii*, *Bacteroides stercoris*, *Lachnospiraceae bakterium* ve *Parabacteroides merdae* yoğunluğu görüldüğü bildirilmiştir. Kommensal mikrobiyotanın bağırsakta SARS CoV-2 virüsü ile savaşta veya rekabette faydalı bir rolü olduğu rapor edilmiştir (Zuo vd., 2021). Ayrıca hastalarda, hastanede yatış sürecinin herhangi bir zaman diliminde *Candida albicans*, *C. auris*, *Aspergillus flavus* ve *A. niger* dahil olmak üzere artan fırsatçı mantarlar tespit edilmiştir. Şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromu koronavirüs 2 klirensi ve solunum problemlerinin çözülmesinden sonra bile respiratuar patojen olan *Aspergillus flavus* ve *A. Niger*'in dışkı örneklerinde tespit edilmesi, COVID-19 hastalarında bağırsak mikrobiyomunun stabil olmadığını ve kalıcı disbiyoz olduğunu düşündürmektedir (Zuo vd., 2020).

Sağlıklı insan akciğerleri, *Prevotella*, *Streptococcus* ve *Veillonella* türleri de dahil olmak üzere düşük mikrop yoğunluğuna sahiptir (Man vd., 2017). Hayatını kaybetmiş COVID-19 vakalarından alınan akciğer biyopsilerinde ise *Acinetobacter*, *Brevundimonas*, *Burkholderia*, *Chryseobacterium*, *Sphingobium* türleri ve *Enterobacteriaceae* üyelerinin yaygın olduğu gösterilmiştir. Daha da önemlisi hastaların akciğerinde, bağırsak mikrobiyotasında yaygın olarak bulunan *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* ve *Proteus* gibi bazı patojenik türleri içeren *Enterobacteriaceae* ailesi tespit edilmiştir. Ayrıca hastalarda akciğer mantar mikrobiyotasında önce *Cryptococcus*, ardından *Aspergillus*, *Alternaria*, *Dipodascus*, *Mortierella*, *Naganishia*, *Diutina*, *Candida*, *Cladosporium*, *Issatchenkia* ve *Wallemia* hakim olarak bulunmuştur (Fan vd., 2020).

#### COVID-19 da probiyotiklerin rolü

Bağırsak ekolojik dengesinin korunması için probiyotikler, prebiyotikler, sinbiyotikler ve postbiyotiklerin tek başına veya kombinasyon halinde kullanıldığı alternatif tedavi yöntemi bağırsak mikrobiyotasının modülasyonunu destekler, ikincil bakteriyel enfeksiyonları önleyebilir, ayrıca solunum sistemini koruyabilir ve SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklığı iyileştirebilir (He vd., 2020; Konturek vd., 2020). Probiyotiklerin COVID-19 üzerindeki etkilerine ait tahminler, önceki korona virüs ve diğer viral enfeksiyonlar ile ilgili çalışmaların dolaylı sonuçlarına dayanmaktadır (Kurian vd., 2021). Koronavirüs hastalığı-2019'a karşı çeşitli tedavi seçenekleri arasında probiyotiklerin kullanımı ise Çin Ulusal Sağlık Komisyonu ve Geleneksel Çin Tıbbı Ulusal İdaresi tarafından önerilmiştir (Y. H. Jin vd., 2020; National Health Commission, 2020).

Karma hastalardan oluşan klinik bir araştırmada, *Lactobacillus rhamnosus GG*, canlı *Bacillus subtilis* ve *Enterococcus faecalis* içeren probiyotik

suplementasyonu alanlarda, probiyotik suplementasyonu almayan hastalara kıyasla ventilatör ilişkili pnömoninin (VİP) önemli ölçüde daha az olduğu bildirilmiştir (Zeng vd., 2016). Randomize kontrollü klinik çalışmaların bir meta-analizinde ise probiyotiklerin VİP'i ve VİP için antibiyotik kullanım süresini azalttığı gösterilmektedir (Su vd., 2020). Çin'den gelen bir raporda, COVID-19 hastalarında *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* yokluğu ile karakterize mikrobiyal disbiyoz gerçekleştiği ve hastaların %60'ından fazlasının ishal, mide bulantısı ve kusma gibi gastrointestinal semptomları olduğu ifade edilmiştir ve hastalarının yaklaşık %58-71'ine antibiyotik uygulanmış ve %2-36'sında ishal bildirilmiştir. Dolayısıyla probiyotikler kullanılarak kolon mikroflorasının güçlendirilmesi ile antibiyotik alan hastalarda ikincil enfeksiyon ve ishal riski azaltılabilir (Xu vd., 2020).

Ateş, akciğer tutulumu ve invaziv olmayan oksijen tedavisi alan 28 COVID-19 hastasına uygulanan *Lactobacillus acidophilus*, *L. helveticus*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *Bifidobacterium lactis* ve *Streptococcus thermophilus*'u içeren probiyotik suplementasyonu ile hastalarda üçüncü günün sonunda diyare ve diğer semptomlarda azalma, yedinci günün sonunda ise solunum yetmezliği riski, yoğun bakım yatış süresi ve mortalite riskinde anlamlı derecede azalma olmuştur (d'Ettorre vd., 2020). Şuan, ClinicalTrials.gov'a kayıtlı, COVID-19'da probiyotik suplementasyonunu araştıran 28 adet çalışma bulunmaktadır. Bazı çalışmalar sonlanmış fakat sonuçlar henüz yayınlanmamıştır (NIH, 2021).

Probiyotiklerin bir takım yan etkileri olabileceği de unutulmamalıdır. Çeşitli türlerin probiyotik suşları arasında fizyoloji ve metabolizma

farklılıkları bulunmakta ve sonuç olarak insan vücudu üzerindeki etkileri de farklı olmaktadır. Aynı türün farklı suşları bile farklı sağlık etkilerine sahip olabilir. Kullanılan doz da çok önemlidir (Kurian vd., 2021). Probiyotik olarak hem istilacı bakteri *Salmonella enterica* hem de muadili *Segmentli Filamentli Bakteri* varlığında fare ince bağırsağında ve insan enterositlerinde ACE-2, SARS-Cov-2 reseptörünün yükselebileceği gösterilmiştir (Feng, 2020; Liang vd., 2020). Başka bir çalışmada, murin bağırsağında *Salmonella* enfeksiyonundan sonra kontrole kıyasla koronavirüs reseptörlerinin ekspresyonunu azaltmada hem *Lactobacillus acidophilus* hem de *Bacillus clausii* başarısız olmuştur.

Probiyotiklerin etkinliği ve güvenliği halen tartışmalı bir konudur ve COVID-19 da probiyotik kullanımının mantığı ise dolaylı kanıtlara dayanmaktadır (Mak vd., 2020). Hastalığın patogenezi ve bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri hakkındaki bilgilerin artmasına ve çeşitli probiyotiklerin COVID-19 ile mücadeledeki rollerinin geçerli kanıtlarla araştırılmasına ihtiyaç vardır.

**KAYNAKÇA**

- Abt, M. C., Osborne, L. C., Monticelli, L. A., Doering, T. A., Alenghat, T., Sonnenberg, G. F., Paley, M. A., Antenus, M., Williams, K. L., Erikson, J., Wherry, E. J., Artis, D. (2012). *Commensal Bacteria Calibrate The Activation Threshold Of Innate Antiviral Immunity. Immunity*, 37(1), 158-170.  
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.04.011>
- Bradley, K. C., Finsterbusch, K., Schnepf, D., Crotta, S., Llorian, M., Davidson, S., Fuchs, S. Y., Staeheli, P., Wack, A. (2019). *Microbiota-Driven Tonic Interferon Signals In Lung Stromal Cells Protect From Influenza Virus Infection. Cell Rep*, 28(1), <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.05.105>
- Chen, Y., Chen, L., Deng, Q., Zhang, G., Wu, K., Ni, L., Yang, Y., Liu, B., Wang, W., Wei, C., Yang, J., Ye, G., Cheng, Z. (2020). *The Presence Of Sars-Cov-2 Rna In The Feces Of Covid-19 Patients. J Med Virol*, 92(7), 833-840.  
<https://doi.org/10.1002/jmv.25825>
- D'ettorre, G., Ceccarelli, G., Marazzato, M., Campagna, G., Pinacchio, C., Alessandri, F., Ruberto, F., Rossi, G., Celani, L., Scagnolari, C., Mastropietro, C., Trinchieri, V., Recchia, G. E., Mauro, V., Antonelli, G., Pugliese, F., Mastroianni, C. M. (2020). *Challenges in the Management of Sars-Cov2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy As Complementary Therapeutic Strategy To Avoid The Progression Of Covid-19. Front Med (Lausanne)*, 7, 389.  
<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00389>
- De Oliveira, G. L. V., Oliveira, C. N. S., Pinzan, C. F., De Salis, L. V. V., Cardoso, C. R. B. (2021). *Microbiota Modulation of The Gut-Lung Axis In Covid-19. Front Immunol*, 12, 635471.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.635471>
- Dhar, D., Mohanty, A. (2020). Gut Microbiota And Covid-19- Possible Link And Implications. *Virus Res*, 285, 198018.  
<https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198018>
- Dickson, R. P. (2016). The Microbiome and Critical Illness. *Lancet Respir Med*, 4(1), 59-72.  
[https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(15\)00427-0](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(15)00427-0)
- Dickson, R. P., Singer, B. H., Newstead, M. W., Falkowski, N. R., Erb-Downward, J. R., Standiford, T. J., Huffnagle, G. B. (2016). Enrichment of the Lung Microbiome with Gut Bacteria in Sepsis and The Acute Respiratory Distress Syndrome. *Nat Microbiol*, 1(10), 16113.  
<https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.113>
- Din, A. U., Mazhar, M., Waseem, M., Ahmad, W., Bibi, A., Hassan, A., Ali, N., Gang, W., Qian, G., Ullah, R., Shah, T., Ullah, M., Khan, I., Nisar, M. F., Wu, J. (2021). Sars-Cov-2 Microbiome Dysbiosis Linked Disorders and Possible Probiotics Role. *Biomed Pharmacother*, 133, 110947.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110947>
- Donaldson, G. P., Lee, S. M., Mazmanian, S. K. (2016). Gut Biogeography of the Bacterial Microbiota. *Nat Rev Microbiol*, 14(1), 20-32.  
<https://doi.org/10.1038/nrmicro3552>
- Edouard, S., Million, M., Bachar, D., Dubourg, G., Michelle, C., Ninove, L., Charrel, R., Raoult, D. (2018). The Nasopharyngeal Microbiota In Patients With Viral Respiratory Tract Infections Is Enriched In Bacterial Pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 37(9), 1725-1733.  
<https://doi.org/10.1007/s10096-018-3305-8>
- Fan, J., Li, X., Gao, Y., Zhou, J., Wang, S., Huang, B., Wu, J., Cao, Q., Chen, Y., Wang, Z., Luo, D., Zhou, T., Li, R., Shang, Y., Nie, X. (2020). *The Lung Tissue Microbiota Features of 20 Deceased Patients with Covid-19. J Infect*, 81(3), E64-E67.  
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.047>
- Fanos, V., Pintus, M. C., Pintus, R., Marcialis, M. A. (2020). Lung Microbiota in The Acute Respiratory Disease: From Coronavirus To Metabolomics. *Journal of Pediatric And Neonatal Individualized Medicine (Jpnim)*, 9(1).  
<https://doi.org/10.7363/090139>
- Feng, Z. W., Y., Qi, W. (2020). The Small Intestine, an Underestimated Site of Sars-
- Geva-Zatorsky, N., Sefik, E., Kua, L., Pasman, L., Tan, T. G., Ortiz-Lopez, A., Yanortsang, T. B., Yang, L., Jupp, R., Mathis, D., Benoist, C., Kasper, D. L. (2017). Mining the Human Gut Microbiota for Immunomodulatory Organisms. *Cell*, 168(5), 928-943. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.022>
- Grayson, M. H., Camarda, L. E., Hussain, S. A., Zemple, S. J., Hayward, M., Lam, V., Hunter, D. A., Santoro, J. L., Rohlfing, M., Cheung, D. S., Salzman, N. H. (2018). Intestinal Microbiota Disruption Reduces Regulatory T Cells And Increases Respiratory Viral Infection Mortality Through Increased Ifny Production. *Front Immunol*, 9, 1587. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01587>
- Groves, H. T., Higham, S. L., Moffatt, M. F., Cox, M. J., Tregoning, J. S. (2020). Respiratory Viral Infection Alters The Gut Microbiota By Inducing Inappetence. *Mbio*, 11(1).  
<https://doi.org/10.1128/mbio.03236-19>



- Gu, S., Chen, Y., Wu, Z., Chen, Y., Gao, H., Lv, L., Guo, F., Zhang, X., Luo, R., Huang, C., Lu, H., Zheng, B., Zhang, J., Yan, R., Zhang, H., Jiang, H., Xu, Q., Guo, J., Gong, Y., Li, L. (2020). Alterations of the Gut Microbiota in Patients with Coronavirus Disease 2019 or H1n1 Influenza. *Clin Infect Dis*, 71(10), 2669-2678. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa709>
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L., Lely, A. T., Navis, G., Van Goor, H. (2004). Tissue Distribution of Ace2 Protein, The Functional Receptor For Sars Coronavirus. A First Step in Understanding Sars Pathogenesis. *J Pathol*, 203(2), 631-637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
- Harmer, D., Gilbert, M., Borman, R., Clark, K. L. (2002), Quantitative Mrna Expression Profiling Of Ace 2, A Novel Homologue Of Angiotensin Converting Enzyme. *Febs Lett*, 532(1-2), 107-110. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(02\)03640-2](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(02)03640-2)
- He, L. H., Ren, L. F., Li, J. F., Wu, Y. N., Li, X., Zhang, L. (2020), Intestinal Flora As A Potential Strategy To Fight Sars-Cov-2 Infection. *Front Microbiol*, 11, 1388. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01388>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Cao, B. (2020), Clinical Features Of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus In Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Ichinohe, T., Pang, I. K., Kumamoto, Y., Peaper, D. R., Ho, J. H., Murray, T. S., Iwasaki, A. (2011), Microbiota Regulates Immune Defense Against Respiratory Tract Influenza A Virus Infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(13), 5354-5359. <https://doi.org/10.1073/Pnas.1019378108>
- Information For Clinicians On Investigational Therapeutics For Patients With Covid-19, Centers For Disease Control And Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html> Erişim Tarihi: 15.05.2021
- Jin, X., Lian, J. S., Hu, J. H., Gao, J., Zheng, L., Zhang, Y. M., Hao, S. R., Jia, H. Y., Cai, H., Zhang, X. L., Yu, G. D., Xu, K. J., Wang, X. Y., Gu, J. Q., Zhang, S. Y., Ye, C. Y., Jin, C. L., Lu, Y. F., Yu, X., Yang, Y. (2020), Epidemiological, Clinical And Virological Characteristics Of 74 Cases Of Coronavirus-Infected Disease 2019 (Covid-19) With Gastrointestinal Symptoms. *Gut*, 69(6), 1002-1009. <https://doi.org/10.1136/Gutjnl-2020-320926>
- Jin, Y. H., Cai, L., Cheng, Z. S., Cheng, H., Deng, T., Fan, Y. P., Fang, C., Huang, D., Huang, L. Q., Huang, Q., Han, Y., Hu, B., Hu, F., Li, B. H., Li, Y. R., Liang, K., Lin, L. K., Luo, L. S., Ma, J., Wang, X. H. (2020), A Rapid Advice Guideline For The Diagnosis And Treatment Of 2019 Novel Coronavirus (2019-Ncov) Infected Pneumonia (Standard Version). *Mil Med Res*, 7(1), 4. <https://doi.org/10.1186/S40779-020-0233-6>
- Keely, S., Talley, N. J., Hansbro, P. M. (2012), Pulmonary-Intestinal Cross-Talk In Mucosal Inflammatory Disease. *Mucosal Immunol*, 5(1), 7-18. <https://doi.org/10.1038/Mi.2011.55>
- Konturek, P. C., Harsch, I. A., Neurath, M. F., Zopf, Y. (2020), Covid-19 - More Than Respiratory Disease: A Gastroenterologist's Perspective. *J Physiol Pharmacol*, 71(2). <https://doi.org/10.26402/Jpp.2020.2.02>
- Kurian, S. J., Unnikrishnan, M. K., Miraj, S. S., Bagchi, D., Banerjee, M., Reddy, B. S., Rodrigues, G. S., Manu, M. K., Saravu, K., Mukhopadhyay, C., Rao, M. (2021), Probiotics In Prevention And Treatment Of Covid-19: Current Perspective And Future Prospects. *Arch Med Res*, 52(6), 582-594. <https://doi.org/10.1016/J.Arcmed.2021.03.002>
- Lake, M. A. (2020), What We Know So Far: Covid-19 Current Clinical Knowledge And Research. *Clin Med (Lond)*, 20(2), 124-127. <https://doi.org/10.7861/Clinmed.2019-Coron>
- Lee, K. H., Gordon, A., Shedden, K., Kuan, G., Ng, S., Balmaseda, A., Foxman, B. (2019), The Respiratory Microbiome And Susceptibility To Influenza Virus Infection. *Plos One*, 14(1), E0207898. <https://doi.org/10.1371/Journal.Pone.0207898>
- Leung, W. K., To, K. F., Chan, P. K., Chan, H. L., Wu, A. K., Lee, N., Yuen, K. Y., Sung, J. J. (2003), Enteric Involvement Of Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus Infection. *Gastroenterology*, 125(4), 1011-1017. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)01215-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(03)01215-0)
- Li, M., Wang, B., Zhang, M., Rantalainen, M., Wang, S., Zhou, H., Zhang, Y., Shen, J., Pang, X., Zhang, M., Wei, H., Chen, Y., Lu, H., Zuo, J., Su, M., Qiu, Y., Jia, W., Xiao, C., Smith, L. M., Zhao, L. (2008), Symbiotic Gut Microbes Modulate Human Metabolic Phenotypes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(6), 2117-2122. <https://doi.org/10.1073/Pnas.0712038105>

- Liang, W., Feng, Z., Rao, S., Xiao, C., Xue, X., Lin, Z., Zhang, Q., Qi, W. (2020), Diarrhoea May Be Underestimated: A Missing Link In 2019 Novel Coronavirus. *Gut*, 69(6), 1141-1143. <https://doi.org/10.1136/Gutjnl-2020-320832>
- Lucas, C., Wong, P., Klein, J., Castro, T. B. R., Silva, J., Sundaram, M., Ellingson, M. K., Mao, T., Oh, J. E., Israelow, B., Takahashi, T., Tokuyama, M., Lu, P., Venkataraman, A., Park, A., Mohanty, S., Wang, H., Wyllie, A. L., Vogels, C. B. F., Iwasaki, A. (2020), Longitudinal Analyses Reveal Immunological Misfiring In Severe Covid-19. *Nature*, 584(7821), 463-469. <https://doi.org/10.1038/S41586-020-2588-Y>
- Mak, J. W. Y., Chan, F. K. L., Ng, S. C. (2020), Probiotics And Covid-19: One Size Does Not Fit All. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 5(7), 644-645. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30122-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30122-9)
- Man, W. H., De Steenhuijsen Piters, W. A., Bogaert, D. (2017), The Microbiota Of The Respiratory Tract: Gatekeeper To Respiratory Health. *Nat Rev Microbiol*, 15(5), 259-270. <https://doi.org/10.1038/Nrmicro.2017.14>
- National Health Commission, N. A. O. T. C. M. (2020), Translation: Diagnosis And Treatment Protocol For Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). *Infectious Microbes Diseases*, 2(2), 48-54. <https://doi.org/10.1097/Im9.0000000000000022>
- Nih U.S. National Library Of Medicine, Clinicaltrials, Gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Corona+Virus+Infection&term=Probiotics&cntry=&state=&city=&dist=> Erişim Tarihi: 01.11.2021.
- Ong, J., Young, B. E., Ong, S. (2020), Covid-19 In Gastroenterology: A Clinical Perspective. *Gut*, 69(6), 1144-1145. <https://doi.org/10.1136/Gutjnl-2020-321051>
- Pan, L., Mu, M., Yang, P., Sun, Y., Wang, R., Yan, J., Li, P., Hu, B., Wang, J., Hu, C., Jin, Y., Niu, X., Ping, R., Du, Y., Li, T., Xu, G., Hu, Q., Tu, L. (2020), Clinical Characteristics Of Covid-19 Patients With Digestive Symptoms In Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*, 115(5), 766-773. <https://doi.org/10.14309/Ajg.0000000000000620>
- Panyod, S., Ho, C. T., Sheen, L. Y. (2020), Dietary Therapy And Herbal Medicine For Covid-19 Prevention: A Review And Perspective. *J Tradit Complement Med*, 10(4), 420-427. <https://doi.org/10.1016/J.Jtcme.2020.05.004>
- Sencio, V., Machado, M. G., Trottein, F. (2021), The Lung-Gut Axis During Viral Respiratory Infections: The Impact Of Gut Dysbiosis On Secondary Disease Outcomes. *Mucosal Immunol*, 14(2), 296-304. <https://doi.org/10.1038/S41385-020-00361-8>
- Su, M., Jia, Y., Li, Y., Zhou, D., Jia, J. (2020), Probiotics For The Prevention Of Ventilator-Associated Pneumonia: A Meta-Analysis Of Randomized Controlled Trials. *Respir Care*, 65(5), 673-685. <https://doi.org/10.4187/Respcare.07097>
- Subedi, L., Tchen, S., Gaire, B. P., Hu, B., Hu, K. (2021), Adjunctive Nutraceutical Therapies For Covid-19. *Int J Mol Sci*, 22(4). <https://doi.org/10.3390/Ijms22041963>
- Trompette, A., Gollwitzer, E. S., Yadava, K., Sichelstiel, A. K., Sprenger, N., Ngom-Bru, C., Blanchard, C., Junt, T., Nicod, L. P., Harris, N. L., Marsland, B. J. (2014), Gut Microbiota Metabolism Of Dietary Fiber Influences Allergic Airway Disease And Hematopoiesis. *Nat Med*, 20(2), 159-166. <https://doi.org/10.1038/Nm.3444>
- Viana, S. D., Nunes, S., Reis, F. (2020), Ace2 Imbalance As A Key Player For The Poor Outcomes In Covid-19 Patients With Age-Related Comorbidities - Role Of Gut Microbiota Dysbiosis. *Ageing Res Rev*, 62, 101123. <https://doi.org/10.1016/J.Arr.2020.101123>
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S., Li, F. (2020), Receptor Recognition By The Novel Coronavirus From Wuhan: An Analysis Based On Decade-Long Structural Studies Of Sars Coronavirus. *J Virol*, 94(7). <https://doi.org/10.1128/Jvi.00127-20>
- Wang, H., Dai, W., Feng, X., Zhou, Q., Wang, H., Yang, Y., Li, S., Zheng, Y. (2018), Microbiota Composition In Upper Respiratory Tracts Of Healthy Children In Shenzhen, China, Differed With Respiratory Sites And Ages. *Biomed Res Int*, 2018, 6515670. <https://doi.org/10.1155/2018/6515670>
- Who, World Health Organization Coronavirus Disease (Covid-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/> Erişim Tarihi: 01.08.2021.
- Xiao, F., Tang, M., Zheng, X., Liu, Y., Li, X., Shan, H. (2020), Evidence For Gastrointestinal Infection Of Sars-Cov-2. *Gastroenterology*, 158(6), 1831-1833.E1833. <https://doi.org/10.1053/J.Gastro.2020.02.055>
- Xu, K., Cai, H., Shen, Y., Ni, Q., Chen, Y., Hu, S., Li, J., Wang, H., Yu, L., Huang, H., Qiu, Y., Wei,

- G., Fang, Q., Zhou, J., Sheng, J., Liang, T., Li, L. (2020), [Management Of Corona Virus Disease-19 (Covid-19): The Zhejiang Experience]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 49(1), 147-157.  
<https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02>
- Zeng, J., Wang, C. T., Zhang, F. S., Qi, F., Wang, S. F., Ma, S., Wu, T. J., Tian, H., Tian, Z. T., Zhang, S. L., Qu, Y., Liu, L. Y., Li, Y. Z., Cui, S., Zhao, H. L., Du, Q. S., Ma, Z., Li, C. H., Li, Y., Wang, Y. P. (2016), Effect Of Probiotics On The Incidence Of Ventilator-Associated Pneumonia In Critically Ill Patients: A Randomized Controlled Multicenter Trial. *Intensive Care Med*, 42(6), 1018-1028.  
<https://doi.org/10.1007/s00134-016-4303-x>
- Zhang, D., Li, S., Wang, N., Tan, H. Y., Zhang, Z., Feng, Y. (2020), The Cross-Talk Between Gut Microbiota And Lungs In Common Lung Diseases. *Front Microbiol*, 11, 301.  
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00301>
- Zhang, H., Kang, Z., Gong, H., Xu, D., Wang, J., Li, Z., Li, Z., Cui, X., Xiao, J., Zhan, J., Meng, T., Zhou, W., Liu, J., Xu, H. (2020), Digestive System Is A Potential Route Of Covid-19: An Analysis Of Single-Cell Coexpression Pattern Of Key Proteins In Viral Entry Process. *Gut*, 69(6), 1010-1018.  
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320953>
- Zuo, T., Liu, Q., Zhang, F., Lui, G. C., Tso, E. Y., Yeoh, Y. K., Chen, Z., Boon, S. S., Chan, F. K., Chan, P. K., Ng, S. C. (2021), Depicting Sars-Cov-2 Faecal Viral Activity In Association With Gut Microbiota Composition In Patients With Covid-19. *Gut*, 70(2), 276-284.  
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322294>
- Zuo, T., Zhang, F., Lui, G. C. Y., Yeoh, Y. K., Li, A. Y. L., Zhan, H., Wan, Y., Chung, A. C. K., Cheung, C. P., Chen, N., Lai, C. K. C., Chen, Z., Tso, E. Y. K., Fung, K. S. C., Chan, V., Ling, L., Joynt, G., Hui, D. S. C., Chan, F. K. L., Ng, S. C. (2020), Alterations In Gut Microbiota Of Patients With COVID-19 During Time Of Hospitalization. *Gastroenterology*, 159(3), 944-955.E948.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>