



İnsan Bağırsak Mikrobiyomu Covid-19 İçin Tedavi Stratejileriyle İlişkilendiren Mekanizmalar^A

Nihat AKIN^{1*}, Damla ÖZİŞİK²

Öz: Son zamanlardaki COVID-19 salgını, dünya çapında biyoloji, sosyal etkileşim ve halk sağlığının çehresini değiştirmiştir. Dünyada milyonlarca insan üzerinde yıkıcı bir etkisi ve bunun sonucunda 2020-2021 periyodunda yaklaşık 18 milyonun üzerinde ölüm vakası olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde bu rakam 100000'in üzerinde olarak belirtilmiştir. Ortaya çıkan kanıtlar, enfeksiyon ile bağırsak mikrobiyom durumu arasında bir bağlantı olduğunu öne sürmektedir. Bu etki, enfeksiyonun şiddetine katkıda bulunabilecek birkaç faktörden biri olarak sayılabilmektedir. Bağırsakların bağırsıklık, iltihaplanma durumu ve patojenlerle mücadele etme yeteneği ile yoğun bir şekilde bağlantılı olduğu gerçeği göz önüne alındığında, viral sonuca potansiyel olarak reddetmenin bir yolu olarak bağırsak mikrobiyotasına diyet müdahalesini düşünmek faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Bağırsak mikrobiyomu, COVID-19, Prebiyotikler, Probiyotikler, Sinbiyotikler.

^A Hazırlanan bu çalışma etik kurul izni gerektirmemektedir. Makale yayın ve araştırma etiğine uygun olarak hazırlanmıştır. Yazarlar bu çalışmaya ortak katkı sağlamış olup, yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

* **Sorumlu yazar/Corresponding Author:** ¹ Nihat AKIN 1 Selçuk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü nakin@selcuk.edu.tr [OrcID 0000-0002-0966-1126](https://orcid.org/0000-0002-0966-1126)

² Yazar 2 Selçuk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü damlaozisik29@gmail.com [OrcID 0009-0006-9406-1518](https://orcid.org/0009-0006-9406-1518)

Mechanisms Linking The Human Gut Microbiome To Treatment Strategies For Covid-19

Abstract: The recent COVID-19 pandemic has changed the face of biology, social interaction and public health worldwide. It has had a devastating impact on millions of people around the world, with an estimated over 18 million deaths in the 2020-2021 period. In our country, this figure is over 100000. Emerging evidence has suggested a link between the infection and gut microbiome status. This is one of the many different factors that may contribute towards intensity of infection. Given the fact that the gut is heavily linked to immunity, inflammatory status and the ability to challenge pathogens, it is worthwhile to consider dietary intervention of the gut microbiota as means of potentially challenging the viral outcome. In this context, probiotics and prebiotics have been used to reduce similar respiratory infections. Here, we summarise links between the gut microbiome and COVID-19 infection, as well as propose mechanisms whereby probiotic and prebiotic interventions may act.

Keywords: COVID-19, Gut microbiome, Probiotics, Prebiotics, Synbiotics.

Giriş

2019'un sonunda, Çin'in Hubei Eyaletinde ortaya çıkan bir viral hastalık tespit edilmiştir. 7 Ocak 2020'de bir hastanın solunum örneğinden yeni bir koronavirüs SARS-CoV-2 izole edilmiş, DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü), 11 Şubat 2020'de bu yeni hastalığın adını 'COVID-19' olarak duyurmuştur.

COVID-19'un etkisi, dünya çapında arttı ve 12 Mart 2020'de kadar DSÖ bir COVID-19 pandemisi ilan etti. O zamandan beri, küresel sağlığı tehdit eden ve dünya ekonomisine saldıran bir virüsün epidemiyolojik bir açıklaması ortaya çıktı.

Bugüne kadar (5 Nisan 2022), dünya çapında 495 milyondan fazla insanın COVID-19'a yakalandığı ve yıkıcı bir şekilde 6.17 milyondan fazla kişinin hayatını kaybettiği bilinmektedir (Worldometers, 2020). Virüsün bulaşması hızlı olmuştur ve bazı kişiler hafif ila orta şiddette üst solunum yolu hastalığına yakalanırken, diğerleri çoklu organ yetmezliği ve ölüm dahil çok daha ciddi belirtilerle karşı karşıya kalmıştır. Virüsten en çok etkilenenlerin profiline bakılarak, dersler çıkarılabilir ve önerilen yükü azaltmak için potansiyel stratejiler önerilebilir. Bu derlemede, bağırsak mikrobiyotasının SARS-CoV-2'ye yakalanma riskini nasıl etkileyebileceği ve bunun hastalık gelişimini şiddet ve süre açısından nasıl değiştirebileceği değerlendirilmektedir. Bu etkileşim içindeki olası mekanizmalar, potansiyel bir profilaktik strateji olarak bağırsak mikrobiyotasının kullanımını destekleyen kanıtlarla birlikte değerlendirilmektedir.

Bağırsak mikrobiyomu, genetik bileşenler, mikrobiyal biyoçeşitlilik ve bunların sonucunda ortaya çıkan işlevsellik dahil olmak üzere karışık mikroorganizma topluluğunun toplamıdır. Metagenomik yaklaşımları

kullanan son çalışmalar, yerleşik bağırsak organizmaları ile memeli metabolizması arasındaki karmaşık ilişkiyi vurgulamış ve bağırsak mikrobiyotasının sadece beslenmemizden enerji elde etme şeklimizde değil, aynı zamanda bu enerjiyi depolama şeklimizde de önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Bu tür çalışmalar ayrıca bağırsak mikrobiyotasının etiyojisinde ve/veya bağırsak bozukluklarının sürdürülmesindeki rollerini de tanımlamıştır. MetaHit (Qin ve ark., 2010) ve Human Microbiome projesi (Turnbaugh ve ark., 2007) gibi büyük dizileme projeleri, farklı klinik durumlarda mikrobiyotanın bileşimini anlamının yanı sıra yeni çeşitliliği ortaya çıkarmaya yardımcı olmaktadır. COVID-19 ve mikrobiyota hakkında biriken kanıtlarla, bu derleme, bağırsak mikrobiyotası ve COVID-19 enfeksiyonuna karşı mücadelede nasıl yardımcı olabileceği hakkında bilgilerle karşılaştırıldığında, son çalışmalardan elde edilen kanıtları bir araya getirmektedir.

Bağırsak mikrobiyotasının viral iletimi ve hastalık ilerlemesini etkileyebileceği çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır. Zuo ve ark., (2020); ilk enfeksiyonla ilgili olarak on beş COVID-19 hastasının dışkı mikrobiyotasını sağlıklı kontrollerle karşılaştırdı. Bu sonuçlara göre, hastaneye kabul edilen yedi antibiyotik kullanmamış COVID-19 hastasının mikrobiyotasına odaklanıldığında, mikrobiyal dizileme yüksek *Coprobacillus* spp seviyeleri ortaya çıkardığını rapor etmiştir.

Clostridium ramosum ve *Clostridium hathewayi*, *Alistipes* spp ve *Faecalibacterium prausnitzii* ile ilişkili anti-inflamatuar düzeylerinde azalmanın yanı sıra, COVID-19 semptomlarının ciddiyeti ile ilişkilendirildi. COVID-19'un hücrelere anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörleri yoluyla giriş yaptığı gözlemlenmiştir (Hoffmann ve ark., 2020).

COVID-19'un anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörleri aracılığıyla hücrelere giriş kazandığı gözlemlenmiştir (Weber ve ark., 2020). ACE-2, ACE'ye karşı koyan bir transmembran proteindir ve reseptörleri, bağırsağın epitel hücrelerinde bulunmaktadır (Hamming ve ark., 2004). *Coprobacillus* spp'nin murin bağırsağında ACE-2'yi yukarı regüle ettiği gözlemlenmiştir (Geva-Zatorsky ve ark., 2017). Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, virüsün bağırsağa hücrel giriş kazanma yeteneğini değiştirebileceğini belirtmiştir. Gerçekten de, bağırsak ACE-2 viral konak hücrelerinde pozitif virüs boyanması gözlemlenmiştir (Xiao ve ark., 2020). Ayrıca COVID-19 RNA'sının dışkıda bulunmuş olması da dikkat çekici olduğu belirtilmiştir (Zheng ve ark., 2020). Bu nedenle bu, viral replikasyonun bağırsak içinde muhtemel olduğunu gösterir. Bununla birlikte, viral RNA bugüne kadar dışkıda bulunurken, bulaşıcı viral partiküllerin geri kazanıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır (Wölfel ve ark., 2020). Bu kısmen, virüsü emülsifiye eden ve onu etkisiz hale getiren enterik sekresyonların bir sonucu olabilir (Zang ve ark., 2020). Bu, virüsün kalın bağırsakta çoğalabilmesine rağmen fekal-oral bulaşma olasılığının düşük olduğu anlamına gelir. Dahili olarak bu, viral transferden kaçınmak için bağırsak duvarının bütünlüğünü önemli hale getirebilir. Gu ve ark. (2020) yapmış olduğu çalışmada, hastaneye yatırılan otuz COVID-19 hastasının bağırsak mikrobiyotasında sağlıklı kontrollere kıyasla daha fazla potansiyel patojenin varlığını bildirmiştir. Ayrıca Zuo ve ark. (2020), hastanede yatan on beş COVID-19 hastasında yüksek ve düşük SARS-CoV-2 enfektivitesine sahip olanları belirlemek için fekal viral ekstraksiyonlarda RNA shotgun metagenomik analiz tekniğini kullanmıştır. Enfektivitesi yüksek olan hastaların dışkılarında düşük seviyede olanlara göre daha fazla potansiyel patojen bakteri olduğu gözlemlendi. Bunun, ortaya çıkan hastalıkla ilişkisini göz önünde bulundurmak önemlidir. Gastrointestinal sistemin mukozal

yüzeyle bulunan mikrobiyal topluluk, konakçı bağışıklık sistemi üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı etkilere sahiptir (bağışıklık sisteminin %70'inin gastrointestinal sistem içinde yer aldığı tahmin edilmektedir) (Vighi ve ark., 2008) ve bu nedenle mikrobiyal enfeksiyona karşı savunmada kilit bir oyuncudur. Yaron ve ark. (2020) yapmış olduğu çalışmada, mikrobiyotayı modüle etmek için antibiyotikler ve peptitler kullanan araştırma sonucu, gammaherpes virüsü-68'e murin bağışıklık tepkisinde mikrobiyotanın önemini göstermiştir. Gerçekten de, bağırsak mikrobiyotasının vücudun bağışıklık fonksiyonu üzerindeki etkisi hem sağlıklı hem de patolojik koşullarda iyi bir şekilde kanıtlanmıştır (Lomax ve Calder, 2009). COVID-19 ilerlemesinin, TNF, IL-6 ve IL-1β dahil olmak üzere yüksek seviyelerde proinflatuar sitokinlerin gözlemlendiği hiper-inflamasyonu destekleyen bir sitokin fırtınası ile ilişkili gibi görüldüğünü belirtmekte fayda vardır (Jose ve Manuel, 2020). Bununla mücadeleyle yönelik yaklaşımlar, semptom şiddetinin azaltılmasına yardımcı olabilir.

Diyet Yoluyla Bağırsak Mikrobiyomunun Modülasyonu

Genel olarak, kalın bağırsak mikrobiyotasının çeşitli bileşenlerinin patojenik veya potansiyel sağlığı geliştirici etkiler gösterdiği düşünülebilir. Kolondaki bakteriler, büyük ölçüde diyetle sağlanan mevcut fermente edilebilir substrata tepki verir. Fermantasyon süreci boyunca, bağırsak bakterileri, kısa zincirli yağ asitleri ve gazlar gibi son ürünler oluşturmak için çeşitli substratları (esas olarak diyet bileşenleri) metabolize eder. Bu anaerobik metabolizmanın, ev sahibi günlük enerji gereksinimlerine olumlu katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bağırsak bakterileri tarafından fermantasyon, solunum zincirlerinde oksijen kullanmayan bir dizi enerji veren reaksiyondan oluşur. Elektron alıcıları organik (örneğin fermantasyonun bazı ürünleri) veya inorganik (örneğin sülfat, nitrat) olabilir. Karbonhidratlar fermantasyon için temel öncülleri oluşturduğundan, ATP genellikle sakarolitik mikroorganizmalar tarafından substrat düzeyinde fosforilasyon yoluyla oluşturulur. Nihai ürünler açısından, çeşitli farklı metabolitler ortaya çıkar. Bunların baskın olanları kısa zincirli yağ asitleri asetat, propiyonat ve bütiratır. Bağırsakta, esneklik fonksiyonel çekirdek mikrobiyotaya bağlıdır (Dethlefsen ve Relman, 2011).

Genellikle insan konakçı, karmaşık bağırsak mikrobiyotasıyla uyum içinde yaşar. Bununla birlikte, antimikrobiyal alım, stres, kötü beslenme ve yaşam koşulları gibi belirli koşullar altında ilişki tehlikeye girebilir. Bağırsak mikrobiyotası, normal topluluk yapısını daha da bozan geçici patojenlerden kaynaklanan kontaminasyona da duyarlıdır. Bu faktörlerin, hem akut hem de kronik yollarla ortaya çıkabilen bağırsak bozukluğunun başlamasıyla sonuçlanabilecek sonuçları olabilir (Hatton ve ark., 2018; John ve ark., 2018; Yoshida ve ark., 2018). Bağırsak mikrobiyotasının diyetsetel modülasyonu, bunu azaltmak için kullanılan fonksiyonel bir gıda konseptidir.

Probiyotikler

İnsanlar tarafından canlı bakteri tüketildiğine dair ilk kayıtlar 2000 yıldan daha eskidir (Fuller, 1992). Ancak geçen yüzyılın başında, probiyotikler ilk olarak Metchnikoff'un Paris'teki Pasteur Enstitüsü'ndeki çalışmalarıyla

bilimsel bir temele oturtuldu. Metchnikoff, (1907) normal bağırsak mikrobiyotasının konak üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğini ve "ekşi süt" tüketiminin yardımcı olabileceğini varsaymıştır. Bu, şimdi bildiğimiz şekilde probiyotik kavramının doğuşuydu. Resmi bir probiyotik tanımı Çizelge-1'de gösterilmektedir. Bu, sağlık sonuçlarının tanımlanması ve kanıtlanması gerektiği anlamına gelir ki bu kolay bir iş değildir. Çoğu araştırma, probiyotik olarak bakterilerin bağırsak izolatlarının kullanımına yöneliktir. Yıllar boyunca, birçok mikroorganizma türü kullanılmıştır. Bunlar sadece laktik asit bakterilerinden (laktobasil, streptokok, enterokok, laktokok ve bifidobakteri) değil aynı zamanda *Bacillus* spp., *E. coli* ve *Saccharomyces* spp. gibi mayalardan oluşur (Hill ve ark., 2014). Probiyotiklerin etkileri genellikle türe özgüdür ve genel olarak konuşursak, ana olumlu etkiler gastroenterite karşı koruma, gelişmiş laktoz toleransı, patojenik olmayan yollarla bağışıklık sisteminin uyarılması, atopik koşulları etkileme ve kan lipidlerinde azalma ile ilişkilidir (Gareau ve ark., 2010; Aureli ve ark., 2011; Quigley, 2012). Hayvanlarda probiyotik kullanımı tozlar, tabletler, spreyler ve kremimsi yapılar şeklinde olabilir. İnsanlarda en yaygın olarak kullanılan vektör, fermente süt ürünlerini ve kapsüllerde laktik asit bakterilerinin 'reçetesiz satılan' dondurularak kurutulmuş preparatlarını içerir. Son zamanlarda pazar, aromalı içecekler gibi diğer gıdaları ve tabletler gibi farmasötik preparatları içerecek şekilde genişlemiştir (Değirmenciöglü, 2020).

Prebiyotikler

Prebiyotikler, belirli bir ekosistemde belirli yerli mikroorganizmaların seçici gelişmesine izin verir (Çizelge 1). Bağırsakta etkili bir prebiyotik bileşen şunları yapmalıdır:

- i. Gastrointestinal sistemin üst kısmında ne hidrolize ne de emilebilir.
- ii. Öyle ki kalın bağırsak mikrobiyotasının bileşimini seçici bir fermentasyonun daha sağlıklı bir bileşime doğru değiştirilmesini sağlar.

Prebiyotik konsept, insan kolonunda halihazırda bulunan bifidobakteriler ve laktobasiller gibi birçok pozitif mikroorganizmayı spesifik olarak arttırmak için türetilmiştir (Walton ve ark., 2013). Bununla birlikte, bağırsak mikrobiyota çeşitliliği bilgisi genişledikçe Satokari, (2019) ve Chang ve ark. (2019), tarafından tartışıldığı gibi *Roseburia*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia*, *Christensenella* ve *Propionibacteria* gibi başka hedef mikroorganizma cinsleri olabilir. Bununla birlikte, bu grupların daha fizyolojik olarak anlaşılmasının gerekli olduğu ve prebiyotik yanıt verenler olarak savunulmadan önce kesin sağlık teşviklerinin daha iyi anlaşılması gerektiği belirtilmiştir (Rastall ve Gibson, 2015).

Frukto-oligosakkaritler ve galakto-oligosakkaritler en çok araştırılan prebiyotiklerdir (Kaplan ve Hutkins, 2000). Bazı prebiyotikler (inülin tipi fruktanlar) pırasa, kuşkonmaz, hindiba, Kudüs enginarı, sarımsak, enginar, soğan ve muz gibi çeşitli gıdalarda doğal olarak bulunur. Bununla birlikte, normal özellikle Batı tipi bir diyetle bu kaynaklardan yararlanma az olabilmektedir (Depeint ve ark., 2008).

Sağlığı geliştirici bir biyoyararlılık elde etmenin etkili bir yolu, daha sık yenen gıda maddelerinin prebiyotik bileşenlerle takviye edilmesidir. Prebiyotikler bu nedenle fonksiyonel gıda bileşenlerinin bir alt kategorisidir. Yoğurtlar, tahıllar, ekmekler, bisküviler, sütlü tatlılar, dondurmalar, ezmeler, içecekler, hayvan yemleri ve

takviyeleri dahil olmak üzere birçok gıdaya eklenebilirler. Galaktooligosakkaritler, Japonya'nın yanı sıra Avrupa'da da üretilen ve pazarlanan başka bir prebiyotik sınıfıdır. Bunlar laktozdan sentezlenen başarılı prebiyotiklerdir (Depeint ve ark., 2008). *İn vivo* denemeler, hedefin insan veya hayvanlar (hayvancılık, evcil hayvanlar) olup olmadığına bakılmaksızın prebiyotik etkinin kesin değerlendirmesidir. Yeni aday prebiyotikler için yapılan arayış, sıklıkla farklı kaynaklardan gelen, pektin ve selüloz dahil; nişasta ve bunların parçalanma ürünü maltoz; buğday kepeğinden ksilan; meyve ve sebzelerden elde edilen mannoz; ve sentetik olarak oluşturulmuş polidekstroz, palatinoz ve laktuloz gibi oligosakkaritleri araştırır (Gibson ve ark., 2017).

Çizelge 1. Probiyotikler, prebiyotikler ve sinbiyotiklerle ilgili tanımlar ve ana noktalar

Yaklaşım	Tanım	Ana noktalar	Kaynaklar
Probiyotik	Yeterli miktarda uygulandığında konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalardır	-Probiyotiklerin sağlığa fayda sağlaması için iyi kontrollü çalışmalarda gösterilmiş olması gerekir. -Yeterli kanıtla sahip insan örneklerinden alınan kommensaller prebiyotik olabilir -Fermente gıdalarla ilişkilendirilen ancak sağlığa yararlı olduğuna dair hiçbir kanıt bulunmayan canlı kültürler prebiyotik değildir. -Tanımlanmamış dışkı nakilleri prebiyotik değildir	(Hill ve ark., 2014)
Prebiyotik	Sağlık yararı sağlayan konakçı mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan bir substrattır	-Çoğu prebiyotik ağızdan verilir ve vajina yolu, ağız boşluğu ve deri gibi diğer bölgeler araştırılmakta olsa da bağırsak mikrobiyotasını hedef alır. -Sağlık yararları arasında kardiyometabolizma, ruh sağlığı ve kemik bulunur. - Halihazırda belirlenmiş prebiyotikler karbonhidrat bazlıdır, ancak polifenoller ve PUFA gibi diğer maddelerde geliştirilebilir. -Bir prebiyotikğin sağlık üzerindeki faydalı etkisi/etkileri, kullanım amacı için konakçıda doğrulanmalıdır.	(Gibson ve ark.,2017)
Sinbiyotik	Konakçıya sağlık yararı sağlayan, canlı mikroorganizmalar ve konakçı mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan substrat(lar)dan oluşan bir karışım	-Konakçı mikroorganizmalar, hem yerli hem de yabancı mikroorganizmaları (probiyotikler gibi) içerir. -Tamamlayıcı bir sinbiyotik, bir prebiyotik artı prebiyotik karışımıdır. -Sinerjik bir sinbiyotik, canlı bir mikroorganizma(lar) ve seçici olarak kullanılan bir substrat(lar)dan oluşur, ancak ikisinin de daha önce prebiyotikler ve prebiyotikler için şart koşulan minimum kriterleri karşılaması gerekmez.	(Swanson ve ark., 2020)

Sinbiyotikler

Bir sinbiyotik, probiyotik ve prebiyotik kavramlarının bir kombinasyonudur ve canlı bir mikrobiyal gıda katkı maddesi ile bir prebiyotik oligosakaritten oluşur (Çizelge 1). Avantajları, bilinen faydaları olan bir prebiyotikğin

kullanılabilmesi ve prebiyotiklerin organizmanın karmaşık kolonik ortamda yerleşmesine yardımcı olmasıdır. Bu sinerjik bir sinbiyotik olacaktır. Öte yandan, kullanılan kombinasyonlar tamamlayıcı bir sinbiyotik olarak birbirinden bağımsız hareket edebilir. Bu nedenle, belirli bir istenen sonuç için en iyi kombinasyonun belirlendiği canlı mikroorganizmalar ve substrat seçiminde esneklik vardır (Swanson ve ark., 2020)

Solunum Yolu Enfeksiyonu ve COVID-19 ile İlgili Bağırsak Mikrobiyota

Modülasyonunun Yönleri

Bağırsak mikrobiyotasının neden olduğu bağışıklık değişiklikleri solunum koşullarını etkileyebilir (Budden ve ark., 2016). Örneğin, grip dahil çok sayıda viral enfeksiyona karşı oldukça duyarlı olan mikropsuz farelerin kullanıldığı çalışmalardan elde edilen kanıtlar, yerleşik bağırsak mikrobiyotasının anti-viral savunmaları şekillendirdiğini ve belirli viral enfeksiyonların sonucunu modüle ettiğini göstermektedir (Pang ve Iwasaki, 2018). Gerçekten de, bağırsak mikrobiyal topluluğundaki farklılıklar, grip ve pnömoni gibi diğer viral enfeksiyonlarda gösterilmiştir (Hanada ve ark., 2018).

Mikrobiyal değişiklikleri değiştirmeye yönelik stratejilerin müteakip araştırmalarının, hastalık sonuçları üzerinde olumlu bir etkisi olduğu görülmüştür. Bu tür bazı araştırmalar aşağıda özetlenmiştir. Çok sayıda çalışma bağırsak mikrobiyotasının modülasyonuna ve bunun üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) üzerindeki etkisine odaklanmış ve bunun sonucunda probiyotiklerin hastalığın şiddetini ve süresini azaltabildiğini (Hao ve ark., 2011; King ve ark., 2014; Wang ve ark., 2016) bildiren üç meta-analiz ortaya çıkmıştır; sinbiyotikler için de benzer bulgular mevcuttur (Chan ve ark., 2020). Mekanik olarak, bağırsak mikrobiyotasının modülasyonunun, sitotoksik T hücrelerinin ve T baskılayıcı hücrelerin (de Vrese ve ark., 2005; Ahanchian ve Jafari 2016; Pu ve ark., 2017) aktivitelerini artırırken veya doğal öldürücü hücre aktivitesini destekleyerek (Shida ve ark., 2017) pozitif bakterileri arttırdığı gösterilmiştir. Bunu göstermek için de Vrese ve ark., (2005) 18-67 yaş arası sağlıklı yetişkinlerde probiyotik kullanımını araştırdılar. Dört yüz yetmiş iki gönüllü, *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5 artı vitamin ve mineraller veya sadece vitamin ve minerallerden oluşan bir plaseboda oluşan bir probiyotik karışımı tüketerek iki kış dönemi boyunca test edildi. Bu çalışmada, probiyotiği kullanan gönüllülerin solunum yolu enfeksiyonuna yakalanma olasılığının plaseboya eşit olduğunu belirtirken, probiyotik işlemi uygulanan grupta viral kaynaklı ÜSYE vakası %13.6 daha az olduğu belirlenmiştir (Winkler ve ark., 2005). Ayrıca, probiyotik kullanan ve ÜSYE gelişen kişilerde semptomların süresi ortalama %21,5 oranında kısaldığı (iyileşme ortalama 2 gün arttı), semptomlar daha az şiddetli olduğu ve gönüllülerde yüksek CD4+ ve CD8+ düzeyleriyle birlikte ateş gelişme olasılığı da daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Semptomlarda böyle bir azalma ve bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesi, viral yükün etkisini azaltabilir (Arslanoglu ve ark., 2008).

Prebiyotikler için, bebek formülasyonlarında fruktanlar ve glukanların kullanımı, prebiyotik içermeyen kontrollere (n=68) kıyasla daha az (P < 0.01) genel olarak doktor teşhisi ve üst solunum yolu enfeksiyonu (n=66) olayları ile sonuçlandırıldığı rapor edilmiştir (Arslanoglu ve ark., 2008).

Başka bir çalışmada, Shahramian ve ark. (2018) 1 yıl boyunca mamayla beslenen bebeklerde (n = 60) solunum yolu enfeksiyonlarını azaltmak için galaktanlar ve polidekstroz kullanmışlardır (çalışmada, prebiyotik içermeyen örnekler kontrollerle karşılaştırıldığında sonucun önemsiz olduğu rapor edilmiştir). Etkiler anne sütüyle beslenen bebeklerinkilerle karşılaştırılabilir düzeyde olduğu belirlenmiştir. SARS-CoV-2 en yaygın olarak üst solunum yolu enfeksiyonu olarak kendini gösterir, ancak daha ciddi vakalarda akciğerlerin derinliklerinde çoğalarak alt solunum yolu enfeksiyonuna dönüşebilir. Kanıtlar hala derlenirken, randomize kontrollü çalışmaların yakın tarihli meta-analizleri, probiyotiklerin solunumla ilişkili pnömoni insidansını ve şiddetini azaltabileceğini göstermiştir (Weng ve ark., 2017; Su ve ark., 2020). Örneğin Mahmoodpoor ve ark. (2019) yaptığı bir çalışmada, probiyotik takviyesi kritik hastalarda ventilatör kullanım süresini kısaltmıştır. Ayrıca Shimizu ve ark. (2018), sepsis hastalarında mekanik ventilasyonun kullanıldığı hastaneye kabulden sonraki 3 gün içinde sinbiyotikleri dışkı ile atmaya başlamışlardır. Bu müdahale, dışkıda *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türlerinin sayısı artış gösterirken, ventilatörle ilişkili pnömoninin azalmasıyla sonuçlanmıştır (Bu olayda vakaların %48.6 sinbiyotik veya %14.3'ünde sinbiyotik içermeyen hastalar olduğu belirtilmiştir).

Benzer bulgular, diğer probiyotik ventilatörle ilişkili pnömoni çalışmalarında gözlemlenmiştir (Zeng ve ark., 2016) ve bağırsak mikrobiyotasının modülasyonunun da alt solunum yolu enfeksiyonunda rol oynayabileceğini göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotasının etkisi, en güçlü COVID-19 risk faktörlerinden en azından kısmen sorumlu olabilir. İlerleyen yaş, COVID-19 için bir risk faktördür ve Dünya çapındaki veriler, COVID-19'a yakalanan 80 yaş üstü bireylerin %14,8'inde ölümleri rapor etmekte, 70-79 yaşındakiler için %8 ve 60-69 yaşındakiler için %3.6'ya karşılık gelir (Worldometers, 2020). Bağırsak bakteri popülasyonları yaşla birlikte değişir (Claesson ve ark., 2011), örneğin daha düşük bifidobakteri seviyeleri daha yaşlı popülasyonlarla ilişkili olduğu belirtilmiştir (Biagi ve ark., 2016).

Bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki bu değişiklikler, azalmış bağırsak epitel bariyer fonksiyonu, daha zayıf bağışıklık fonksiyonu ve artan inflamatuvar durum (gevşek bir şekilde "iltihaplanma" olarak adlandırılır) gibi yaşa bağlı diğer fizyolojik değişikliklere katkıda bulunan bir faktör olabilir (Toward ve ark., 2012). Bu durum, yaşlılarda gözlenen enfeksiyon riskinin artmasında etkili olabileceği gösterilmiştir.

Bağırsak mikrobiyotasının değiştirilmesi, yaşlılarda inflamatuvar durumu da azaltabilir. Örneğin, daha yaşlı popülasyonlarda prebiyotik galakto-oligosakkaritlerin, artan anti-inflamatuvar IL-10 ve IL-6, IL-1 β ve TNF- α dahil olmak üzere azalmış pro-inflamatuvar sitokinlerle eş zamanlı olarak yaşlı popülasyonlarda gelişmiş bifidobakteriyel seviyelere yol açabileceğini göstermiştir (Vulevic ve ark., 2013; Vulevic ve ark., 2015). Artmış bir inflamatuvar durum, gelişmiş COVID-19 vakasının ortaya çıkmasının merkezinde görüldüğünden, genel inflamasyonun profilaktik olarak azaltılması, genel bağışıklık fonksiyonunun desteklenmesine yardımcı olabilir (Muscogiuri ve ark., 2020).

Aşırı kilonun, COVID-19 için başka bir risk faktörü gibi görüldüğü üzerinde durulmuştur. Yoğun Bakım Ulusal Denetim ve Araştırma Merkezi'nin Birleşik Krallık'ta Yoğun Bakımda COVID-19 hakkındaki raporuna göre, 775 hastanın %72.1'i aşırı kilolu veya obez; ayrıca, ölen yoğun bakım hastalarının %60.9'u obez olduğu rapor edilmiştir. Bu verilere bakarak Muscogiuri ve ark. (2020), kardiyometabolik rahatsızlıkları olanların daha kötü COVID-19 prognozu riski altında olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu öne sürmektedir.

Obezite aynı zamanda yüksek proinflatuar sitokin seviyeleri ile karakterize edilen düşük dereceli kronik inflamasyonla da ilişkilidir (Cox ve ark., 2015). Bu değişiklikler, normalde epitel bariyeri nedeniyle kan sisteminden ayrı kalan Gram negatif bakteri hücre duvarlarının bir bileşeni olan artan dolaşımdaki endotoksin seviyeleriyle bağlantılıdır. Enflamatuar durum üzerindeki bu etkiye ek olarak, yaşlanmanın bir yönü olabilecek daha zayıf bir bağırsak bariyeri de bakteri ve virüslerin bağırsak lümeninden kana geçişini sağlayabilir ve bu da COVID-19 hastalarında ikincil enfeksiyonların artmasına neden olabilir (König ve ark., 2016). Bu bağlamda probiyotik kullanımının bağırsaktaki bariyer bütünlüğünü iyileştirmeye yardımcı olabileceği bildirilmiştir (Bron ve ark., 2017; Hiippala ve ark., 2018). Ayrıca, Luo ve ark. (2020), bağırsak mikrobiyotasının modülasyonunun bağırsaklara mikroorganizma transferini azaltarak ikincil enfeksiyonlardan kaçınmaya yardımcı olabileceğini düşünmüştür. Bu, COVID-19 ve ikincil enfeksiyonlar hakkındaki bulgular nedeniyle önemlidir. Wuhan'daki Zhou ve ark. (2020), COVID-19'lu bir gönüllü kohortunda, ölenlerin %50'sinin ikincil bakteriyel enfeksiyonlara sahip olduğunu belirtmektedir.

Metabolik sendromlu bireylerde, prebiyotik galakto-oligosakkaritler ile tedavi, bifidobakteriler de dahil olmak üzere mikrobiyal topluluğun faydalı üyelerini geliştirirken, metabolik hastalık belirteçlerini ve fekal kalprotektin seviyeleri tarafından belirlenen inflamasyon seviyelerini azalttığı belirlenmiştir (Vulevic ve ark., 2013). Ayrıca, murin çalışmaları, bu etkilere kısmen bağırsak bakterilerinin aracılık ettiği epitelyal duvar bütünlüğündeki gelişmeler aracılığıyla aracılık edildiğini ileri sürmektedir (Cani ve ark., 2007; Hayes ve ark., 2018). Bu nedenle, bağırsak mikrobiyota modülasyon çalışmalarında gözlemlenen değişiklikler, iltihaplanma durumunu azaltmak için hareket eder ve bağırsak epiteli boyunca taşınmayı azaltabilir. Bu tür değişiklikler hiperenflamasyona ve ikincil enfeksiyonlara karşı etkili olabilir.

COVID-19 Tedavisinde Bağırsak Mikrobiyomu ve Probiyotikler/Prebiyotiklerin

Rolü Var Mı?

Mevcut iklimde, hastalık şiddetinde ve süresinde bir azalma, yalnızca Ulusal Sağlık Hizmetleri için değil, aynı zamanda COVID-19'dan muzdarip olanlar için de bir değer olabilir. Belirtildiği gibi, üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilgili semptomların azaltılmasında probiyotiklerin, prebiyotiklerin ve sinbiyotiklerin profilaktik rolünü destekleyen çok sayıda kanıt vardır.

COVID-19 öncesi dönemde probiyotik tüketiminin solunum yolu enfeksiyonları üzerindeki etkisini modelleyen çalışmalar, genel popülasyonda probiyotik tüketiminin getirebileceği ekonomik tasarrufları vurgulamaktadır (Lenoir-Wijnkoop ve ark., 2015; Lenoir-Wijnkoop ve ark., 2016). COVID-19'un potansiyel olarak yaşamı tehdit eden doğası göz önüne alındığında, bu tür çalışmalar şimdi daha ilişkilidir. Probiyotiklerin çoğu durumda güvenli kabul edildiğini ve hassas bireylerle yapılan birçok denemede yan etki olmaksızın kullanıldığını belirtmekte fayda olduğu bildirilmiştir (Fuller, 1992; Qin ve ark., 2010; Weber ve ark., 2020). Bu pozitif bağırsak modüle edici etkileri açıklayabilecek mekanizmalar, bağırsak immün ve epitel hücreleri ile doğrudan etkileşim veya bağırsak mikrobiyomu tarafından dolaylı modülasyon yoluyla. Faydalı etkiler,

bağırsak epitel bariyerinin güçlendirilmesini, besinler için patojenlerle rekabeti ve bağırsak epiteline yapışmayı, antimikrobiyal maddelerin üretimini ve konakçı bağışıklık sisteminin modülasyonunu (hem doğal hem de adaptif) içerir (Bermudez-Brito ve ark., 2012).

Epitel bütünlüğünün korunmasının ve bağışıklık sisteminin modülasyonunun merkezinde kısa zincirli yağ asitleri bulunur. Bunlar, özellikle kolonda karbonhidratların parçalanmasıyla ilişkili mikrobiyal fermantasyonun son ürünleridir. Asetat, propiyonat ve bütirat dahil kısa zincirli yağ asitleri, vücutta etkiler gösterir (den Besten ve ark., 2013).

Kısa zincirli yağ asitlerinin bağışıklık fonksiyonu hücreler tarafından yüksek oranda ifade edilen serbest yağ asidi reseptörlerine bağlandığı gözlemlenmiştir. Daha sonra, kısa zincirli yağ asitlerinin naif CD4⁺ T hücrelerinin düzenleyici T hücrelerine dönüşmesini teşvik ettiği (Arpaia ve ark., 2013) ve sitotoksik T-hücresi, T-baskılayıcı hücre, CD8⁺ T-hücresi ve doğal öldürücü hücre aktivitelerini arttırdığı gözlemlenmiştir (Ahanchian ve Jafari, 2016; Shida ve ark., 2017; Trompette ve ark., 2018). Ayrıca kısa zincirli yağ asitleri, IL-18, hücre yaşama boyunca sistein açısından zengin küçük katyonik proteinler ve Toll benzeri (doğuştan gelen bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynayan bir protein sınıfı) reseptörler yoluyla patojenlere karşı bağışıklık tepkisinin artırılmasında rol oynar (Kalina ve ark., 2002; Schaubert ve ark., 2003). Bu nedenle enfeksiyonlara karşı savaşmak için bağışıklık sistemini güçlendirmek, COVID-19'a ve buna bağlı ikincil enfeksiyonlara karşı iyi bir silah olabilir.

Liflerin immünomodülatör özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Meijerink ve ark., 2018). Bebek bağırsak mikrobiyotası durumunda, prebiyotik inülinin *in vitro* proinflamatuvar yanıtları zayıflattığı gözlemlenirken (Logtenberg ve ark., 2020), Vogt ve ark., (2017) hepatit B aşılması ile birlikte inülin takviyesinin, kontrol müdahalesi ile karşılaştırıldığında daha yüksek *in vitro* antikor titrelerine yol açtığını belirlemişlerdir. Trompette ve ark., (2014) tarafından yapılan araştırma, farelerin diyetindeki yüksek lif seviyelerinin bağırsak mikrobiyotasını ve kısa zincirli yağ asitleri seviyelerini etkilediğini göstermiştir. Düşük lifle beslenen hayvanlarda alerjik hava yolu ile oluşan hastalık semptomlarının daha fazla olduğu, ancak kısa zincirli yağ asitleri'ni diyetle dahil edilmesinin bu farkı ortadan kaldırdığı görülmüştür. Hava yolu ile oluşan alerjik hastalığın iltihaplanma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, bağırsak mikrobiyotası yoluyla kısa zincirli yağ asitleri üretimi, serbest yağ asidi reseptörleri yoluyla inflamasyonun azalmasına yol açtığı, dolayısıyla bağırsak-akciğer ekseninin nasıl çalışabileceğini göstermiştir. Alt solunum yolu enfeksiyonunun önemli bir nedeni olan bebeklerin solunum sinsityal virüsüne ilişkin yapılan araştırmayla, değişen mikrobiyal topluluğun ciddi hastalık semptomlarıyla ilişkili olduğunu gösterilmiştir (Harding ve ark., 2020).

Enaud ve ark. (2020), yakın tarihli bir incelemesi, bağırsak-akciğer eksenini hakkında mevcut bilgileri belgelemiştir. He ve ark. (2020), enfeksiyon sırasında SARS hastalarında ACE-2 ekspresyonunun nasıl aşağıya regüle edildiğini tartışmışlardır. ACE-2, triptofanın bağırsak alımını kontrol eden amino asit taşıyıcılarının ekspresyonunu düzenlediğinden, bu bağırsak mikrobiyotası açısından ilgi çekicidir. Triptofan, bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere neden olabilecek antimikrobiyal peptitleri düzenler. Bağırsakların bağışıklık durumunun vücudun diğer bölgelerini etkilediğinin kanıtlandığı ortak bir mukozal bağışıklığı destekleyen kanıtlar vardır (Marsland ve ark., 2015).

Bu nedenle, COVID-19 sırasında gözlemlenen bağırsak mikrobiyotasındaki farklılıklar, bağırsak-akciğer karışmasında da rol oynayabilir (Ma ve ark., 2020). Enaud ve ark. (2020), probiyotiklerin solunum bağırsıklığını nasıl etkileyebileceğini detaylandırmıştır. Probiyotiklerin tip I interferon seviyelerini iyileştirdiği, antijen sunan hücrelerin, NK hücrelerinin ve T hücrelerinin sayısını ve aktivitesini ve ayrıca akciğerlerdeki sistemik ve mukozal spesifik antikorları arttırdığı gösterilmiştir.

Probiyotikler ayrıca akciğerlerde immün yanıtın aracılık ettiği hasarı en aza indirirken viral temizliğe izin veren proinflatuar ve immün düzenleyici sitokinler arasındaki dengeyi de etkileyebilir. Bağırsak-akciğer eksen kavramı, kolonize muadillerine kıyasla antibiyotik mikrobiyal-bozulmuş farelerde semptomların daha kötü olduğu akciğer viral enfeksiyonları sırasında da gösterilmiştir. Bu farklılıklar antibiyotikle tedavi edilen hayvanlarda probiyotik tedavisi ile hafifletilmiştir (Wu ve ark., 2013). Gözlenen etkiler, bağırsak tepkisini destekleyen, Toll benzeri reseptör 7 influenza ile enfekte makrofajların ifadesi yukarı doğru düzenleyen bağırsak mikrobiyotasının bir sonucuydu. Haak ve ark. (2018), araştırmasında, bağırsak-akciğer ekseninin hareket halinde olduğuna dair daha fazla kanıt gösterilmiştir.

360 allojenik hematopoietik kök hücre nakli hastasından (bu hastalarda sıklıkla solunum yolu enfeksiyonları gelişir) dışkı örnekleri alınmıştır. Nakil sonrası hastaların %41'inde viral solunum yolu enfeksiyonları ve %31.5'inde alt solunum yolu enfeksiyonu geliştiği belirtilmiştir. Mikrobiyota ile ilişkilendirildiğinde, daha yüksek seviyelerde bütirat üreten bakterilere sahip olanların alt solunum yolu enfeksiyonu geliştirme olasılığının beş kat daha az olduğu gözlemlendi. Bir uyarı olarak, yoğun bakımdakilerde probiyotik alımı, mevcut probiyotikler ve yoğun bakım gerektiren farklı patolojik koşullar arasında güvenlik protokolleri oluşturmak için daha fazla araştırma gerektirir. Şu anda probiyotiklerin COVID-19 üzerindeki etkisini araştıran dokuz araştırmayı ortaya koyuyor; bunlar arasında COVID-19 hastalarının hane halkı temaslarında *Lactobacillus rhamnosus* GG'ye profilaktik bir odaklanma ve sağlık personeli/profesyonelleri üzerine iki çalışma (İspanya ve Brüksel) bulunmaktadır. Diğer çalışmalar, semptomlardaki değişiklikleri değerlendirmek için halihazırda semptomatik COVID-19'lu (YBÜ dışı) olanlara odaklanmaktadır (Anonim, 2020).

Heyecan verici bir gelişmede, d'Etterre ve ark. (2020), tarafından yayınlanan yeni tamamlanmış bir çalışmada, antibiyotikler ve tocilizumab ile birlikte hidrosiklorokin tedavisi sağlanan, non-invaziv oksijen tedavisi gerektiren COVID-19 pozitif yetmiş hasta incelenmiş ve bunların yirmi sekizinde oral probiyotik karışım da uygulanmıştır.

Bağırsak semptomlarının iyileşmesiyle birlikte, probiyotik grubun solunum yetmezliği geliştirme riskinde sekiz kat azalma oldu. Bu, solunum güçlükleriyle mücadele etmek için probiyotiklerin kullanımı çok fazla umut ve veri kanıtı göstermektedir. Klinik kanıtlar toplandıkça, COVID-19 enfeksiyonuna karşı basit ve güvenli bir prebiyotik veya probiyotik müdahalenin rolü daha önemli hale gelebilir. Ayrıca, Cao ve ark. (2020), akciğer temizleme karışımı içindeki polisakkaritlerin hafif COVID-19 semptomlarını yönetmek için etkili bir yaklaşım olabileceğini öne sürdüler ve bunun, bu bileşenlerin bağırsak mikrobiyota modülasyonu ve bağırsaklık fonksiyonunu destekleyen rollerinden kaynaklandığı düşünülmekte olduğu belirtilmektedir (Cao ve ark., 2020). Bu, prebiyotiklerin bağırsak mikrobiyota bileşimini desteklemek ve bu hastalarda ikincil bakteriyel enfeksiyona karşı yardımcı olmak için kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bağırsak mikrobiyomlarındaki farklılıkların,

bağırsak yolunun kronik iltihaplanmasının bir sonucu olarak aşı antijenlerinin etkinliğini tehlikeye atabileceğini de belirtmekte fayda var (Vitetta ve ark., 2017). Gerçekten de, ön ve probiyotik çalışmaların meta-analizi, grip aşısının yanı sıra müdahalenin, aşılanmış kişilerin serokonversiyonunu artırarak yüksek immünojenisiteye yol açabileceği sonucuna varmıştır (Lei ve ark., 2017; Yeh ve ark., 2018; Zimmermann ve Curtis 2018). Bu nedenle diyet müdahalesi, özellikle metabolik bozukluğu olan kişiler ve yaşlılar gibi değişmiş bağırsak mikrobiyotası riski taşıyanlarda COVID-19'a karşı aşılama öncesi önemli bir ön koşul olabilir. Çin'de, şiddetli COVID-19 semptomları olan hastalarda sonuçları iyileştirmek için bağırsak mikrobiyotasını değiştirmeye ilişkin öneriler yapılmıştır (Anonim, 2020). Bu öneriler, virüsün çoğalabileceğini ve sindirim sisteminde var olabileceğini öne süren sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında COVID-19'lularda dışkı mikrobiyotasında gözlemlenen farklılıklara dayanmaktadır (Xu ve ark., 2020). Ek olarak, Pan ve ark. (2020), hastanede yatan Çinli hastalardan oluşan bir grup COVID-19 hastalarının yarısında, bağırsak semptomlarının şiddeti ile ilişkili hastalık şiddeti olan gastrointestinal semptomların varlığını bildirmiştir. Bu, en azından Çin'de bağırsak mikrobiyotasının COVID-19 sonucu üzerinde önemli bir etken olarak kabul edildiğinin açık bir göstergesidir.

Sonuç

Sonuç olarak, Bağırsak mikrobiyotası, COVID-19 sürecinde dinamik değişiklikler sergiliyor. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun bağırsak mikrobiyota kompozisyonu üzerindeki kesin etkisi belirlenmelidir. Terapötik ilaçlar bağırsak mikrobiyota bileşiminde değişikliklere neden olabileceğinden, daha önce tedavi görmemiş hastalarda bağırsak mikrobiyota konfigürasyonunun araştırılması önemlidir. Bağırsak mikrobiyota disbiyozunun altında yatan mekanizma büyük ölçüde bilinmemektedir. Belirli bağırsak mikroorganizmalarının zenginleşmesinin hassas bir şekilde koordine edilip edilmediğini veya diğer bakteriyel komensallerin azalması nedeniyle ara sıra meydana gelip gelmediğini tespit etmek için sürekli araştırma çabalarına ihtiyaç vardır.

Değişen bağırsak mikrobiyotasının süresi ileriki çalışmalarda belirlenmeyi beklemektedir. İyileşen hastalarda bağırsak mikrobiyomu üzerine derinlemesine bir araştırma, iyileşme aşamasında COVID-19 hastaları için uygun beslenme müdahalelerinin ortaya çıkarılmasına yardımcı olacaktır. Ayrıca, bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozun, iyileşmiş kişileri gelecekteki sağlık sorunlarına yatkın hale getirip getirmediğinin ele alınması kritik öneme sahiptir.

Bağırsak mikrobiyomu işaretleri, COVID-19 hastalarında risk değerlendirmesi ve prognostik tahmin için ileriye dönük biyobelirteçler olarak hizmet eder. Ancak farklı tedaviler bağırsak mikrobiyotasının konfigürasyonunu etkileyebilir. Bağırsak komensallerinin klinik değerini doğrulamak için, klinik yönetimler arasında minimum varyasyona sahip, farklı ciddiyet gruplarındaki COVID-19 hastalarını içeren uygun şekilde kontrol edilen çalışmalara ihtiyaç vardır. Bağırsak mikrobiyotasındaki bozukluklar COVID-19'un ilerlemesine katkıda bulunabilir. Bununla birlikte, bağırsak disbiyozu ile COVID-19'daki hastalık şiddeti arasındaki nedensel bağlantı, ek çalışmalar gerektirmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının COVID-19 ilerlemesindeki kafa karıştırıcı rolü henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Sitokin profilinin COVID-19'da hiperinflamasyon ile ilişkisi göz önüne

alındığında, bağırsak mikrobiyotası ile konakçı sitokin yanıtları arasındaki etkileşimi karakterize etmek için çaba gösterilmelidir. Hangi bakteri türlerinin COVID-19 ile ilişkili patolojilere dahil olduğu hala merak konusudur. Bazı mikroorganizmalar SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı koruyucu bağışıklık tepkisini tetiklerken, patojenik bakteriler konakçının savunma mekanizmalarını antagoneze edecek şekilde hareket eder. Bağırsak mikrobiyotasının konak antiviral bağışıklığı üzerindeki genel etkisi, derinlemesine araştırmaya değerdir. Bağırsak bariyerinin bozulması nedeniyle kommensal mikroplar ve bunların metabolitleri dolaşıma girebilir ve inflamasyonun neden olduğu hasarları artırabilir. COVID-19 patogenezi sırasında bağırsak mikrobiyotası ile konakçı bağışıklık sistemi arasındaki karmaşık ilişkiye dikkat edilmelidir. Bağırsak mikrobiyotası ile COVID-19 fizyopatolojisi arasındaki yakın ilişki göz önüne alındığında, bağırsak mikrobiyotasının manipülasyonu, COVID-19 tedavisi için alternatif bir stratejiyi temsil edebilir. Ön klinik çalışmalar, fekal mikrobiyota transplantasyonu'nun, canlı biyoterapötik ürünlerin ve probiyotiklerin COVID-19 tedavisinde terapötik etkinliğini kanıtlamıştır. Bu çalışmaların çoğunluğu retrospektif olduğundan, nihai sonuca varırken dikkatli olunmalıdır. Mikrobiyotayı destekleyen bu müdahalelerin terapötik potansiyelinin altında yatan mekanik bağlantıları ortaya çıkarmak için acilen daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bağırsak mikrobiyomu, metabolomik ve viral immünolojiye ilişkin genişleyen bilgimiz, mikrobiyota ile ilgili keşiflerin klinik uygulamalara doğru yönlendirilmesi için önemli bir fırsat sağlayacaktır.

Bilgi Notu

Hazırlanan bu çalışma etik kurul izni gerektirmemektedir. Makale yayın ve araştırma etiğine uygun olarak hazırlanmıştır. Yazarlar bu çalışmaya ortak katkı sağlamış olup, yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynakça

- Ahanchian, H., ve Jafari, S.A. 2016. Probiotics and prebiotics for prevention of viral respiratory tract infections. *Probiotics, Prebiotics and Synbiotics Bioactive Foods in Health Promotion*, Academic press. 575–583 s.
- Anonim 2020. Protocol on Prevention and Control of Novel Coronavirus Pneumonia (Edition <https://www.chinadaily.com.cn/pdf/2020/2.COVID-19.Prevention.ve.Control.Protocol.V6.pdf>).
- Arpaia, N., Campbell, C., Fan, X., Dikiy, S., van der Veeken, J., deRoss, P., Liu, H., Cross, J.R., Pfeffer, K., Coffey, P.J., Rudensky A.Y. 2013. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*, 504(7480):451–5.
- Arslanoglu, S., Moro, G.E., Schmitt, J., Tandoi, L., Rizzardi, S., Boehm, G. 2008. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J. Nutr.*, 138(6):1091–5.

- Aureli, P., Capurso, L., Castellazzi, A.M., Clerici, M., Giovannini, M., Morelli, L., Poli, A., Pregliasco F., Salvini, F., Zuccotti, G.V. 2011. Probiotics and health: an evidence-based review. *Pharmacol Res.*, 63(5):366-76.
- Baud, D., Dimopoulou, A., Gibson, G.R., Reid, G., Giannoni, E. 2020. Using probiotics to flatten the curve of Coronavirus disease COVID-2019 pveemic. *Front Public Health*, 8:186.
- Bermudez-Brito, M., Plaza-Díaz, J., Munoz-Quezada, S., Gómez-Llorrente, C., Gil, A. 2012. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.*, 61(2):160–74.
- Biagi, E., Franceschi, C., Rampelli, S., Severgnini, M., Ostan, R., Turrioni, S., Consolandi, C., Quercia, S., Scurti, M., Monti, D., Capri, M., Brigidi, P., Candela, M. 2016. Gut microbiota and extreme longevity. *Curr. Biol.*, 26(11):1480–5.
- Bron, P.A., Kleerebezem, M., Brummer, R.J., Cani, P.D., Mercenier, A., MacDonald T.T., Garcia Rodenas C.L., Wells J.M. 2017. Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? *Br. J. Nutr.*, 117(1):93–107.
- Budden, K.F., Gellatly, S.L., Wood, D.L., Cooper, M.A., Morrison, M., Hugenholtz, P., Hansbro, P.M. 2016. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut–lung axis. *Nat. Rev. Microbiol.*, 15(1):55–63.
- Cani, P.D., Amar, J., Iglesias, M.A. Cani, P.D., Amar, J., Iglesias, M.A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A.M., Fava, F., Tuohy, K.M., Chabo, C., Waget, A., Delmée, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrières, J., Tanti, J.F., Gibson, G.R., Casteilla, L., Delzenne, N.M. Alessi, M.C., Burcelin, R. 2007. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56(7):1761–72.
- Cao, P., Wu, S., Wu, T., Deng, Y., Zhang, Q., Wang, K., Zhang, Y. 2020. The important role of polysaccharides from a traditional Chinese medicine- Lung Cleansing ve Detoxifying Decoction against the COVID-19 pveemic. *Carbohydr. Polym.*, 240:116346.
- Chai, W., Burwinkel, M., Wang, Z., Palissa, C., Esch, B., Twardziok, S., Rieger, J., Wrede, P., Schmidt, M.F.G. 2013. Antiviral effects of a probiotic *Enterococcus faecium* strain against transmissible gastroenteritis coronavirus. *Arch. Virol.*, 158(4):799–807.
- Chan, C.K.Y., Tao, J., Chan, O.S., Lí, H.B., Pang, H. 2020. Preventing respiratory tract infections by synbiotic interventions: a systematic review and meta-analysis of rveomized controlled trials. *Adv. Nutr.*, 11(4):979–988.
- Claesson, M.J., Cusack, S., O’Sullivan, O., Greene-Diniz, R., de Weerd, H., Flannery, E., Marchesi, J.R. Falush, D., Dinan, T., Fitzgerald, G., Stanton, C., van Sinderen, D., O’Connor, M., Harnedy, N., O’Connor, K., Henry, C., O’Mahony, D., Fitzgerald, A.P., Shanahan F., Twomey, C., Hill, C., Ross, R.P., O’Toole P.W. 2011. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 108 Suppl 1(Suppl 1):4586–91.
- Cox, A.J., West, N.P. ve Cripps A.W. 2015. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 3(3):207–15.

- Değirmencioğlu, N. 2020. SU KEFİRİ: Kimyasal Bileşimi ve Sağlık Üzerindeki Etkileri. *Bursa Uludag Üniv. Ziraat Fak. Derg.*, 34(2):443-459.
- 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-CoV-2 infection: the role of oral bacteriotherapy as complementary therapeutic strategy to avoid the progression of COVID-19. *Front. Med.*, 7:389.
- de Vrese, M., Winkler, P., Rautenberg, P., Harder, T., Noah, C., Laue, C., Ott, S., Hampe, J., Schreiber, S., Heller, K., Schrezenmeir, J. 2005. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, rveomized, controlled trial. *Clin. Nutr.*, 24(4):481-91.
- den Besten, G., van Eunen, K., Groen, A.K. Venema, K., Reijngoud, D.J., Bakker, B.M. 2013. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Lipid. Res.*, 54(9): 2325–40.
- Depeint, F., Tzortzis, G., Vulevic, J., I'anson, K., Gibson, G.R. 2008. Prebiotic evaluation of a novel galactooligosaccharide mixture produced by the enzymatic activity of *Bifidobacterium bifidum* NCIMB 41171, in healthy humans: a rveomized, double-blind, crossover, placebo-controlled intervention study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 87(3):785–91.
- Dethlefsen, L. ve Relman, D.A. 2011. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 108 Suppl 1(Suppl 1):4554-61.
- Dhar, D. ve Mohanty, A. 2020. A gut microbiota and Covid-19 – possible link and implications. *Virus Res.*, 285:198018.
- Enaud, R., Prevel, R., Ciarlo, E. Beauflis, F., Wieërs, G., Guery, B., Delhaes, L. 2020. The gut–lung axis in health and respiratory diseases: a place for interorgan and inter-kingdom crosstalks. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 10:9.
- Fuller, R. (editor) 1992. *Probiotics: The Scientific Basis*. London: Chapman and Hall.
- Gao, Q.Y., Chen, Y.X. ve Fang, F.Y. 2020. Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J. Dig. Dis.*, 21(3):125–126.
- Gareau, M.G., Sherman, P.M. ve Walker, W.A. 2010. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health ve disease. *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol.*, 7(9):503–14.
- 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.
- Gibson, G.R., Hutkins, R., Sanders, M.E., Prescott, S.L. 2017. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol.*, 14(8):491–502.

- 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, Ren., Zhang, H., Jiang, H., Xu, Q., Guo, J., Gong, Y., Tang, L., Li, L. 2020. Alterations of the gut microbiota in patients with COVID-19 or H1N1 influenza. *Clin. Infect. Dis.*, 71(10):2669-2678.
- Haak, B.W., Littmann, E.R., Chaubard, J.L., Pickard, A.J., Fontana, E., Adhi, F., Gyaltshen, Y., Ling, L., Morjaria, S.M., Peled, J.U., van den Brink, M.R., Geyer, A.I., Cross, J.R., Pamer, E.G., Taur, Y. 2018. Impact of gut colonization with butyrate-producing microbiota on respiratory viral infection following allo-HCT. *Blood*, 131(26):2978–2986.
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M.L., Lely, A.T., Navis, G.J., 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):631–7.
- Hanada, S., Pirzadeh, M., Carver, K.Y., Deng, J.C. 2018. Respiratory viral infection-induced microbiome alterations and secondary bacterial pneumonia. *Front Immunol.*, 9:2640.
- Hao, Q., Lu, Z., Dong, B.R., Huang, C.Q., Wu, T. 2011. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*, issue, (9):CD006895.
- Harding, J.N., Siefker, D., Vu, L., You, D., DeVincenzo, J., Pierre, J.F., Cormier, S.A. 2020. Altered gut microbiota in infants is associated with respiratory syncytial virus disease severity. *B.M.C. Microbiol.*, 20(1):140.
- Hatton, G.B., Madla, C.M., Rabbie, S.C., Basit, A.W. 2018. All disease begins in the gut: influence of gastrointestinal disorders and surgery on oral drug performance. *Int. J. Pharm.*, 548(1):408–422.
- Hayes, C.L., Dong, J., Galipeau, H.J., Jury, J., McCarville, J., Huang, X., Wang, X.Y., Naidoo, A., Anbazhagan, A.N., Libertucci, J., Sheridan, C., Dudeja, P.K., Bowdish, D.M.E., Surette, M., Verdu, E.F. 2018. Commensal microbiota induces colonic barrier structure and functions that contribute to homeostasis. *Sci. Rep.*, 8(1):14184.
- He, Y., Wang, J., Li, F., Shi, Y. 2020. Main clinical features of COVID-19 ve potential prognostic and therapeutic value of the microbiota in SARS-CoV-2 infections. *Front. Microbiol.*, 11:1302.
- Hiippala, K., Jouhten, H., Ronkainen, A., Hartikainen, A., Kainulainen, V., Jalanka J., Satokari, R. 2018. The potential of gut commensals in reinforcing intestinal barrier function and alleviating inflammation. *Nutrients*, 10(8):988.
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G.R., Merenstein, D.J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R.B., Flint, H.J., Salminen, S., Calder, P.C., Sanders, M.E. 2014. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics ve Prebiotics consensus statement on the scope ve appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol.*, 11(8):506–14.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T.S., Herrler, G., Wu, N.H., Nitsche, A., Müller, M.A., Drosten, C. ve Pöhlmann, S. 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181, 271–280.

- John, G.K., Wang, L., Nanavati, J., Twose, C., Singh, R., Mullin, G. 2018. Dietary alteration of the gut microbiome and its impact on weight and fat mass: a systematic review and meta-analysis. *Genes.*, 9(3):167.
- Jose, R.J. ve Manuel, A., 2020 COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *The Lancet Respiratory Med.*, 8(6): E46–E47.
- Kalina, U., Koyama, N., Hosoda, T., Nuernberger, H., Sato, K., Hoelzer, D., Herweck, F., Manigold, T., Singer, M.V., Rossol, S., Böcker, U. 2002. Enhanced production of IL-18 in butyrate-treated intestinal epithelium by stimulation of the proximal promoter region. *Eur. J. Immunol.*, 32(9):2635–43.
- Kaplan, H. ve Hutkins, R.W. 2000. Fermentation of fructooligosaccharides by lactic acid bacteria and bifidobacteria. *Appl. Environ. Microbiol.*, 66(6):2682-4.
- King, S., Glanville, J., Sanders, M.E., Fitzgerald, A., Varley, D. 2014. The effectiveness of probiotics on length of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Nutr.*, 112(1):41–54.
- König, J., Wells, J., Cani, P.D., Garcia-Rodenas, C.L., MacDonald, T., Mercenier, A., Whyte, J., Troost, F., Brummer, R.J. 2016. Human intestinal barrier function in health and disease. *Gastroenterology*, 7(10):196.
- Lei, W.T., Shih, P.C., Liu, S.J. ve ark., 2017. Effect of probiotics and prebiotics on Immune response to influenza vaccination in adults: a systematic review and meta-analysis of rveomized controlled trials. *Nutrients*, 9(11):1175.
- Lenoir-Wijnkoop, I., Gerlier, L., Bresson, J.L., Le Pen, C., Berdeaux, G. 2015. Public health and budget impact of probiotics on common respiratory tract infections: a modelling study. *PLOS ONE*, 10(4): 0122765.
- Lenoir-Wijnkoop, I., Gerlier, L., Roy, D., Reid, G. 2016. The clinical and economic impact of probiotics consumption on respiratory tract infections: projections for Canada. *PLOS ONE*, 11(11): 0166232.
- Logtenberg, M.J., Akkerman, R., An, R., Hermes, G.D.A., de Haan, B.J., Fass, M.M., Zoetendal, E.G., Schols, H.A., de Vos, P. 2020. Fermentation of chicory fructo-oligosaccharides and native inulin by infant fecal microbiota attenuates pro-inflammatory responses in immature dendritic cells in an infant-age-dependent and fructan-specific way. *Mol. Nutr. Food Res.*, 64(13): 2000068.
- Lomax, A.R. ve Calder, P.C. 2009. Probiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence from studies conducted in humans. *Curr. Pharm. Des.*, 15(13):1428–518.
- Luo, E., Zhang, D., Luo, H., Liu B., Zhao, K., Zhao, Y., Bian, Y., Wang, Y. 2020. Treatment efficacy analysis of traditional Chinese medicine for novel coronavirus pneumonia (COVID-19): an empirical study from Wuhan, Hubei Province, China. *Chin. Med.*, 15:34.
- Mahmoodpoor, A., Hamishehkar, H., Asghari, R., Abri, R., Shadvar, K., Sanaie, S. 2019. Effect of a probiotic preparation on ventilator-associated pneumonia in critically ill patients admitted to the intensive care unit: a prospective double-blind rveomized controlled trial. *Nutr. Clin. Pract.*, 34(1):156–162.
- Marsland, B.J., Trompette, A. ve Gollwitzer, E.S. 2015. The Gut–Lung Axis in Respiratory Disease. *Annals of the American Thoracic Society* 12, S150 – S156.
- Ma C, Cong Y ve Zhang H 2020. COVID-19 and the digestive system. *Am. J. Gastroenterol*, 115(7):1003–1006.

- Muthukrishnan, P.T., ve Faillace, R., 2020. Compassionate use of others' immunity — understanding gut microbiome in Covid-19. *Critical Care*, 24(1):358.
- Meijerink, M., Rösch, C., Taverne, N., Venema, K., Gruppen, H., Schols, H.A., Wells, J.M. 2018. Structure dependent-immunomodulation by sugar beet arabinans via a SYK tyrosine kinase-dependent signalling pathway. *Front Immunol.*, 9:1972.
- Metchnikoff, E. 1907. The prolongation of life. *Nature*, 77:289–290.
- 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.
- Muscogiuri, G. Pugliese, G. Barrea, L., Savastano, S., Colao, A. 2020 Obesity: the “Achilles heel” for COVID-19? *Metab.*, 108:154251.
- Pang, I.K. ve Iwasaki, A. 2018. Control of antiviral immunity by pattern recognition and the microbiome. *Immunol. Rev.*, 245(1):209–226.
- Pu, F., Guo, Y., Li, M., Zhu, H., Wang, S., Shen, X., He, M., Huang, C., He, F. 2017. Yogurt supplemented with probiotics can protect the healthy elderly from respiratory infections: a randomized controlled open-label trial. *Clin. Interv Aging*, 12:1223–1231.
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K.S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D.R., Li, J., Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., Xie, Y., Tap, J., Lepage, P., Bertalan, M., Batto, J.M., Hansen, T., Le Paslier, D., Linneberg, A., Nielsen, H.B., Pelletier, E., Renault, P., Sicheritz-Ponten, T., Turner, K., Zhu, H., Yu, C., Li, S., Jian, M., Zhou, Y., Li, Y., Zhang, X., Li, S., Qin, N., Yang, H., Wang, J., Brunak, S., Doré, J., Guarner, F., Kristiansen, K., Pedersen, O., Parkhill, J., Weissenbach, J., Consortium M., Bork, P., Ehrlich, S.D., Wang J. 2010. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464(7285):59–65.
- Quigley, E.M. 2012. Prebiotics and probiotics: their role in the management of gastrointestinal disorders in adults. *Nutr. Clin. Pract.*, 27(2):195–200.
- Rastall, R.A. ve Gibson, G.R. 2015. Recent developments in prebiotics to selectively impact beneficial microbes and promote intestinal health. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 32:42–46.
- Rowland, I.R., Gibson, G.R., Heinken, A., Scott, K., Swann, j., Thiele, I., Tuohy, K. 2018. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur. J. Nutr.*, 57(1):1–24.
- Satokari, R. 2019 Modulation of gut microbiota for health by current ve next-generation probiotics. *Nutrients* 11(8), 1921, (2-4).
- Chang CJ, Lin TL, Tsai YL, ve ark., 2019. Next generation probiotics in disease amelioration. *J. Food Drug Anal.*, 27(3):615–622.
- Schauber, J., Svanholm, C., Termén, S. Iffland, K., Menzel, T., Scheppach, W., Melcher, R., Agerberth, B., Lührs, H., Gudmundsson, G.H. 2003. Expression of the cathelicidin LL-37 is modulated by short chain fatty acids in colonocytes: relevance of signalling pathways. *Gut*, 52(5):735–41.

- Shahramian, I., Kalvvei, G., Javaherizadeh, H., Khalili, M., Noori, N.M., Delaramnasab, M., Bazi, A. 2018. The effects of prebiotic supplementation on weight gain, diarrhoea, constipation, fever and respiratory tract infections in the first year of life. *J. Paediatr. Child Health*, 54(8):875–880.
- Shida, K., Sato, T., Iizuka, R., Hoshi, R., Watanabe, O., Igarashi, T., Miyazaki, K., Nanno, M., Ishikawa, F. 2017. Daily intake of fermented milk with *Lactobacillus casei* strain Shirota reduces the incidence and duration of upper respiratory tract infections in healthy middle-aged office workers. *Eur. J. Nutr.*, 56(1):45–53.
- Shimizu, K., Yamada, T., Ogura, H., Mohri, T., Kiguchi, T., Fujimi, S., Asahara, T., Yamada, T., Ojima, M., Ikeda, M., Shimazu, T. 2018. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Crit. Care*, 22(1):239.
- 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.
- Swanson K.S., Gibson G.R., Hutkins R., Reimer, R.A., Reid, G., Verbeke, K., Scott, K.P., Holscher, H.D., Azad, M.B., Delzenne, N.M., ve Sanders, M.E. 2020. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology ve Hepatology*, 17, 687–701.
- Toward, R., Montandon, S., Walton, G., Gibson, G.R. 2012. Effect of prebiotics on the human gut microbiota of elderly persons. *Gut Microbes.*, 3(1):57–60.
- Trompette, A., Gollwitzer, E.S., Pattaroni, C., Lopez-Mejia, I.C., Riva, E., Pernot, J., Ubags, N., Fajas, L., Nicod, L.P., Marsland, B.J. 2018. Dietary fiber confers protection against flu by shaping Ly6c⁺ patrolling monocyte hematopoiesis and CD8⁺T cell metabolism. *Immunity*, 48(5):992–1005.
- Trompette, A., Gollwitzer, E.S., Yadava, K., Sichelstiel, A.K., Sprenger, N., Ngom-Bru, C., Blanchard, C., Jung, T., Nicod, L.P., Harris, N.L., Marsland, B.J. 2014. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *J. Nat. Med.*, 20(2):159–66.
- Turnbaugh, P.J., Ley, R.E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C.M., Knight, R., Gordon, J.I. 2007. The human microbiome project. *Nature*, 449(7164):804–10.
- Vighi, G., Marcucci, F., Sensi, L., Di Cara, G., Frati, F. 2008. Allergy and the gastrointestinal system. *Clin. Exp. Immunol.* 153, Suppl., 1:3–6.
- Vitetta, L., Saltzman, E.T., Thomsen, M., Nikov, T., Hall, S. 2017. Adjuvant probiotics and the intestinal microbiome: enhancing vaccines and immunotherapy outcomes. *Vaccines*, 5(4):50.
- Vogt, L.M., Elderman, M.E., Borghuis, T., de Haan, B.J., Faas, M.M., de Vos, P. 2017. Chain-length dependent effects of inulin-type fructan dietary fiber on human systemic immune responses against hepatitis -B. *Mol. Nutr. Food, Res* 61(10).
- Vulevic, J., Juric, A., Tzortzis, G., Gibson, G.R. 2013. A mixture of transgalactooligosaccharides reduces markers of metabolic syndrome and modulates the fecal microbiota and immune function of overweight adults. *J. Nutr.*, 143(3):324–331.

- Vulevic, J., Juric, A., Walton, G.E., Claus, S.P., Tzortzis, G., Toward, R.E., Gibson, G.R. 2015. Influence of galactooligosaccharide mixture (B-GOS) on gut microbiota, immune parameters and metabonomics in elderly persons. *Br. J. Nutr.*, 114(4):586–595.
- Walton, G.E., Swann, J.R. ve Gibson, G.R. 2013. Prebiotics. In “*The Prokaryotes – Human Microbiology*, pp. 25–43 [E Rosenberg, EF DeLon, S Lory, E Stackebrvet ve F Thompson, editors].” Berlin Heidelberg: Springer.
- Wang, Y., Li, X., Ge, T. ve ark., 2016. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of rveomized controlled trials. *Medicine*, 95:4509.
- Weber, H.K., Schroeder, S.S. ve Krüger, N. 2020. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181(2):271–280.
- Weng, H., Li, J.G., Mao, Z., Feng, Y., Wang, C.Y., Ren, X.Q., Zeng, X.T. 2017. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated patients: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Front Pharmacol.*, 8:717.
- Winkler, P., de Vrese, M., Laue, Ch., Schrezenmeir, J. 2005. Effect of a dietary supplement containing probiotic bacteria plus vitamins and minerals on common cold infections and cellular immune parameters. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 43(7):318–26.
- Wölfel, R., Corman, V.M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M.A., Niemeyer, D., Jones, T.C., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirgmaier, K., Drosten, C., Wendtner, C. 2020. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581(7809):465–469.
- Worldometers 2020. Coronavirus cases. <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirusases/?fbclid=IwAR1rXCB1NYf48HuNqhHZDPNSUySwz8PpWwqaGR E3Pijh Qfc03axd2FPcI>
- Wu, S., Jiang, Z.Y., Sun, Y.F. Yu, B., Chen, J., Dai, C.Q., Wu, X.L., Tang, X.L., Chen, X.Y. 2013. Microbiota regulates the TLR7 signalling pathway against respiratory tract influenza A virus infection. *Curr. Microbiol.*, 67(4):414–22.
- Xiao, F., Tang, M., Zheng, X., Liu, Y., Li, X., Shan, H. 2020. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterol*, 158(6):1831–1833.
- 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. Translation: management of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): experience in Zhejiang Province, China. *Infect. Mic. Dis.*, 49(2):147-157.
- Yaron, J.R., Ambadapadi, S., Zhang, L., Chavan, R.N., Tibbetts, S.A., Keinan, S., Varsani, A., Maldonado, J., Kraberger, S., Tafoya, A.M., Bullard, W.L., Kilbourne, J., Stern-Harbutte, A., Krajmalnik-Brown, R., Munk, B.H., Koppang, E.O., Lim, E.S., Lucas, A.R. 2020. Immune protection is dependent on the gut microbiome in a lethal mouse gammaherpesviral infection. *Sci. Rep.*, 10(1):2371.
- Yeh, T.L., Shih, P.C., Liu, S.J., Lin, C.H., Liu, J.M., Lei, W.T., Lin, C.Y. 2018. The influence of prebiotic or probiotic supplementation on antibody titers after influenza vaccination: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des. Devel. Ther.*, 12:217–230.

- Yoshida, N., Yamashita, T. ve Hirata, K.I. 2018. Gut microbiome and cardiovascular diseases. *Diseases*, 6(3):56.
- Zang, R., Gomez Castro, M.F., McCune, B.T., Zeng, Q., Rothlauf, P.W., Sonnek, N.M., Liu, Z., Brulois, K.F., Wang, X., Greenberg, H.B., Diamond, M.S., Ciorba, M.A., Whelan, S.P., Ding, S. 2020. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci. Immunol.*, 13:5(47): eabc3582.
- 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., Si, M., Chu, Y.F., Meng, M., Ren, H.S., Zhang, J.C., Jiang, J.J., Ding, M., Wang, Y.P. 2016. Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicenter trial. *Intens. Care Med*, 42(6):1018–1028.
- Zheng, S., Fan, J., Yu, F., Feng, B., Lou, B., Zou, Q., Xie, G., Lin, S., Wang, R., Yang, X., Chen, W., Wang, Q., Zhang, D., Liu, Y., Gong, R., Ma, Z., Lu, S., Xiao, Y., Gu, Y., Zhang, J., Yao, H., Xu, K., Lu, X., Zhou, J., Fang, Q., Cai, H., Qui, Y., Sheng, J., Chen, Yu., ve Liang, T. 2020. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 369:m1443.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., Cao, B. 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395(10229): 1054–1062.
- Zimmermann, P. ve Curtis, N. 2018. The influence of probiotics on vaccine responses – a systematic review. *Vaccine*, 36(2):207–213.
- Zuo, T., Liu, Q., Zhang, F., Lui, G.C.Y., Tso, E.Y.K., Yeoh, Y.K., Chen, Z., Boon, S.S., Chan, F.K.L., Chan, P.K.S., Ng, S.C. 2021. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*. 70:276–284.
- 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., Chan, P.K.S., Ng, S.C. 2020. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterol*, 159(3):944–955.

