Effect of Probiotics on COVID-19 Infection: A Systematic Review

Siavash Hamzeh Pour[1], Shadieh Mohammadi[2], Ehsan Nassireslami [3, 4]

1. MSc of Food Microbiology, Department of Pathobiology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0002-1690-5133
2. Assistant Professor of Food Hygiene, Environmental Health Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-0711-4305
3. Assistant Professor, Toxin Research center, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0003-0330-5785
4. Assistant Professor, Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran. (Corresponding Author), Tel: +98-21-43822401, Email: nassireslami@gmail.com. ORCID ID: 0000-0003-0330-5785

ABSTRACT

Background and Aim: Scientific evidence has shown that SARS-CoV-2 can infect intestinal epithelial cells and probiotics are capable of inducing immune responses against respiratory viruses. Since there have been no specific guidelines or treatment for the patients with COVID-19, we performed this systematic review of studies to investigate the effect of probiotics on COVID-19 infection.

Materials and Methods: This study included relevant English original articles in the international databases of PubMed and Scopus using the keywords of "severe acute respiratory syndrome", "coronavirus 2", "sars-cov-2", "2019 novel coronavirus", "2019 nCoV", "new coronavirus, COVID-19", "probiotics" and the "combination of these keywords" between the beginning of 2018 and 20 July 2022.

Results: A total of 424 articles were found among which 6 articles met the inclusion criteria for this study. The findings of this study showed that fever, cough, shortness of breath and diarrhea were the main symptoms of the patients with COVID-19. Also, consumption of probiotics using bacterial formula (*Streptococcus thermophilus, Lactobacillus acidophilus*, and *Bifidobacterium* spp) can be an effective treatment option to reduce the incidence of secondary infections and modulate immunity in the patients with SARS-CoV-2 infection.

Conclusion: It seems that administration of probiotics in order to modulate the intestinal-lung immune axis as an adjunctive treatment can be useful for prevention and management of COVID-19 infection.

Keywords: Probiotics, Corona virus, COVID-19, SARS-CoV-2

Received: Mar 6, 2023 **Accepted:** June 26, 2023

How to cite the article: Siavash Hamzeh Pour, Shadieh Mohammadi, Ehsan Nassireslami Effect of Probiotics on COVID-19 Infection: A Systematic Review.ŚJKU 2024;28(6):146-160.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.61186/sjku.28.6.146]

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و هشت / بهمن اسفند ۱۴۰۲/۱۶۰-۱۴۶

بررسی تأثیر پروبیوتیک‌ها در بیماری COVID-19: یک مطالعه مروری سیستماتیک

سیاوش حمزه پور[۱]، شادیه محمدی[۲]، احسان نصیرالاسلامی[۳،۴]

۱. کارشناس ارشد میکروب شناسی مواد غذایی، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران . کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۱۶۹۰-۵۱۳۳

۲. استادیار بهداشت موادغذایی، مرکز تحقیقات بهداشت محیط، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.
کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۰۷۱۱-۴۳۰۵

۳. استادیار، مرکز تحقیقات سم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۰۳۳۰-۵۷۸۵

۴. استادیار، گروه فارماکولوژی توکسیکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران. پست الکترونیک: nassireslami@gmail.com. **تلفن:** ۰۲۱-۴۳۸۲۲۴۰۱ ، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۰۳۳۰-۵۷۸۵

چکیده

زمینه و هدف: شواهد علمی نشان داده است که SARS-CoV-2 می تواند سلول های اپیتلیال روده را آلوده کند و پروبیوتیک‌ها قادر به القای پاسخ های ایمنی علیه ویروس‌های تنفسی هستند. از آنجایی که در حال حاضر درمان یا دستورالعمل اختصاصی برای درمان بیماران COVID-19 وجود ندارد، این مطالعه به صورت مروری سیستماتیک به بررسی تأثیر پروبیوتیک ها در عفونت بیماری COVID-19 پرداخته است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه جستجو با استفاده از کلمات کلیدی severe acute respiratory syndrome ، COVID-19 ، new coronavirus ، 2019 nCoV ، 2019 novel coronavirus ، sars-cov-2 ، coronavirus 2 probiotics و ترکیب این کلید واژه ها باهم دیگر از ابتدای سال ۲۰۱۸ تا بیستم جولای سال ۲۰۲۲ به زبان انگلیسی و در پایگاه های اطلاعاتی بین المللی PubMed و Scopus به روش مروری سیستماتیک انجام شده است.

یافته‌ها: در مجموع ۴۲۴ مقاله یافت شد که از میان آنها ۶ مقاله دارای معیارهای ورود به این مطالعه بودند. یافته‌های این مطالعه نشان داد که تب، سرفه، تنگی نفس و اسهال از علائم اصلی بیماران مبتلا به COVID-19 می باشد. هم چنین بکارگیری پروبیوتیک ها با استفاده از فرمول باکتریایی (*Streptococcus thermophilus, Lactobacillus acidophilus,* and *Bifidobacterium* spp)، می تواند گزینه درمانی موثری برای کاهش بروز عفونت های ثانویه و تعدیل ایمنی در بیماران مبتلا به عفونت SARS-CoV-2 باشد.

نتیجه‌گیری: به نظر می رسد تجویز پروبیوتیک ها با هدف تعدیل ایمنی محور روده – ریه به عنوان یک درمان کمکی جهت تسهیل در مدیریت بیماری COVID-19 و جلوگیری از آن می تواند مفید واقع شود.

کلمات کلیدی: پروبیوتیک، کرونا ویروس، COVID-19 ، SARS-CoV-2

وصول مقاله:۱۴۰۱/۱۲/۱۵ اصلاحیه نهایی:۱۴۰۲/۲/۲۵ پذیرش:۱۴۰۲/۴/۵

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.61186/sjku.28.6.146]

مقدمه

کرونا ویروس‌ها، ویروس‌هایی پوشش دار، با RNA تک رشته ای مثبت Positive-sense، با اندازه حدود ۲۶ تا ۳۲ کیلوبایت و قطر تقریبا ۸۰ تا ۲۰۰ نانومتر هستند که به خانواده کروناویریده تعلق دارند(۲و۱). کروناویروس‌ها، اصلی‌ترین پاتوژن‌های شناخته شده در بیماری های تنفسی طی سالیان گذشته بوده اند که می توانند باعث ایجاد بیماری های مشترک بین انسان و حیوان Zoonosis، نظیر: سندرم حاد تنفسی سارس Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) و سندرم تنفسی خاورمیانه Middle East respiratory syndrome-related coronavirus (MERS-CoV) شوند. موارد ذکر شده به ترتیب در سال های ۲۰۰۲ و ۲۰۱۲ در چین و عربستان شیوع پیدا کردند و باعث مرگ و میر حدود ۷۷۴ و ۸۵۸ نفر گردیدند (۴و ۳). یکی از اعضای این خانواده با نام کرونا ویروس سندرم حاد تنفسی ۲ -SARS) CoV-2)، عامل بیماری کووید-۱۹ (COVID-19) می-باشد که برای اولین بار در اواخر دسامبر سال ۲۰۱۹ ، از یک بازار عمده فروشی مرتبط با غذاهای دریایی در شهر ووهان استان هوبی چین گزارش شد و در ۱۱ مارس ۲۰۲۰ توسط سازمان بهداشت جهانی به عنوان یک بیماری همه گیر شناخته شد (۶و۵). این بیماری، عمدتا از طریق قطرات تنفسی در انتقال فرد به فرد منتقل می شود و علائم آن شامل: تب، سرفه خشک، درد عضلانی یا خستگی، تولید خلط، تنگی نفس، التهاب گلو، سرگیجه، سردرد، خلط خونی، اسهال، حالت تهوع و استفراغ، آبریزش بینی و درد شکم می باشد (۸ و۷). انتقال ویروس SARS-CoV-2 جهت ورود به سلول های میزبان از طریق گیرنده آنزیمی تبدیل کننده آنژیوتانسین۲ Angiotensin Converting Enzyme2 (ACE_2) بیان شده در سطح سلول های Alveolar type 2 (AT_2) که به عنوان Receptor-Binding Domain (RBD) برای پروتئین Spike (S) خود، استفاده می کند، رخ می دهد و باعث ایجاد اختلالات تنفسی، لنفوپنی و طوفان سایتوکاینی می شود که متعاقب آن به دلیل عدم تنظیم پاسخ های التهابی سیستم ایمنی و افزایش ناگهانی تولید سایتوکاین های (IL-1β، IL-2، IL-4، IL-6، IL-7، IL-10، TNF-α، IFN-γ ، IP-10 ، MCP-1 و MIP-1α)، موارد پنومونی، از دست رفتن عملکرد ریه، سندرم زجر تنفسی حاد Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)، شوک و حتی مرگ اتفاق می افتد (۹-۱۱). بنابراین به نظر می رسد که استفاده از مهارکننده های سایتوکاینی که مانع از ایجاد طوفان سایتوکاینی شود ممکن است کلید درمان بیماران آلوده به SARS-CoV-2 باشد. علی رغم اینکه داروهای مختلفی مانند دگزامتازون، فاویپیراویر و رمدسیویر درمان های دارویی امیدوارکننده ای هستند اما عوارض جانبی آن ها مانع از این می شود که به عنوان داروی های قابل اطمینان برای درمان بیماری COVID-19 روی آنها حساب شود. در حال حاضر مطالعات درباره این ویروس، فیزیوپاتولوژی بیماری به ویژه در فاز نهایی، علائم بالینی، سیر بیماری، یافته های آزمایشگاهی، روش های تشخیص، پیشگیری و درمان همچنان ادامه دارد ولی با این حال تا کنون هیچ روش درمانی مشخصی برای درمان این بیماری یافت نشده است. و اصلی ترین درمان بر اساس نسخه ۷ دستورالعمل چینی مدیریت درمان بیماران COVID-19 حاد همچنان معطوف به درمان های حمایتی قبلا تایید شده نظیر: تقویت کننده های سیستم ایمنی و پروبیوتیک ها است (۱۳و ۱۲).

پروبیوتیک ها میکروارگانیسم های زنده یا اجزای باکتری های مرده هستند، که معمولاً برای درمان اسهال استفاده می شوند و به عنوان یک درمان ایمن و در دسترس با توانایی تعدیل پاسخ های سلول های ایمنی و دستکاری در تولید سایتوکاین ها در نظر گرفته شده اند. تحقیقات اخیر نشان

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.61186/sjku.28.6.146]

داده است که پروبیوتیک ها می توانند به عنوان مواد کمکی در درمان اختلالات متابولیک مانند: دیابت نوع۲ ، چاقی و سندرم متابولیک که به عنوان ریسک فاکتورهای بیماری COVID-19 محسوب می شوند، استفاده گردد (۱۴و ۱۱). برخی از مطالعات نشان داده اند که گونه های مختلف *Lactobacillus* spp و *Bifidobacterium* spp علی رغم اینکه نقش حیاتی در درمان اختلالات گوارشی ایفا می کنند می توانند در برابر عفونت های ویروس های تنفسی رایج مانند: رینوویروس، آنفولانزا و ویروس سنسیشیال تنفسی نقش درمانی بسزایی داشته باشند (۱۵و ۱۳). هم چنین تأثیر پروبیوتیک ها بر روی چندین گونه کروناویروس ها در مطالعات مختلف گزارش شده است (۱۶). اگرچه هم اکنون بسیاری از آزمایشات بالینی بر روی COVID-19 در حال انجام است اما مطالعات کمی در مورد تأثیر پروبیوتیک ها و مکانیسم آنها بر روی SARS-CoV-2 و بیماری COVID-19 انجام شده است. از این رو مطالعه حاضر با هدف ارزیابی اثر پروبیوتیک ها در درمان عفونت بیماری COVID-19 به روش مروری سیستماتیک انجام شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه با بررسی و مرور مقالات در پایگاه های اطلاعاتی بین المللی از قبیل : PubMed و Scopus ، از ابتدای سال ۲۰۱۸ (January 2018) تا بیستم جولای سال ۲۰۲۲ (July 2022)، با استفاده از کلمات کلیدی : Sars-cov-2 ، Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 ، 2019 novel coronavirus ، 2019 ، nCoV ، new coronavirus ، COVID-19 ، Probiotics و ترکیب این کلید واژه ها باهم دیگر به روش مرور سیستماتیک به بررسی تأثیر پروبیوتیک ها در عفونت بیماری COVID-19 ناشی از SARS-CoV-2 می پردازد.

معیارهای ورود و خروج

معیارهای ورود به این مطالعه شامل تمام مطالعاتی بودند که: ۱) متن کامل آنها در دسترس بود. ۲) به بررسی تأثیر پروبیوتیک ها در عفونت بیماری COVID-19 ناشی از SARS-CoV-2 در مدل های انسانی و افراد با سن بالای ۱۸ سال پرداخته بود. معیارهای خروج نیز شامل تمامی مطالعاتی بودند که: ۱) به بررسی تأثیر پروبیوتیک ها در عفونت سایر سارس کرونا ویروس های دیگر می پرداخت. ۲) به بررسی تأثیر پروبیوتیک ها در سایر عفونت های ویروسی تنفسی فوقانی می پرداخت ۳) به بررسی تأثیر پروبیوتیک ها در عفونت بیماری COVID-19 ناشی از SARS-CoV-2 در مدل های حیوانی و بیوانفورماتیکی (داکینگ مولکولی) می پرداخت. ۴) مطالعاتی که به صورت مروری انجام شده بودند، متن کامل آنها در دسترس نبود و هم چنین مطالعاتی که به صورت چکیده در کنفرانس ها و سمینارهای علمی ارائه شده بودند، از مطالعه اصلی خارج شدند.

انتخاب مطالعات و ارزیابی کیفیت

در فرآیند بررسی ابتدا عناوین و چکیده مقالات استخراج شده از بانک های اطلاعاتی مرور گردید و موارد غیر مرتبط با موضوع حذف شد. سپس توسط پژوهشگران، متن کامل مقالات استخراج شده مورد بررسی قرار گرفت. برای جلوگیری از سوگرایی، جستجو توسط دو نفر از پژوهشگران به صورت مستقل از هم انجام گرفت و مقالات تکراری نیز حذف شدند.و در نهایت کیفیت مقالات استخراج شده با چک لیست Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology(STROBE) که یک چک لیست استاندارد بین المللی برای ارزیابی کیفیت مقالات است، مرور گردید و موارد بی کیفیت و غیرمرتبط با موضوع حذف شد (۱۷). برای استخراج اطلاعات بر اساس هدف پژوهش طراحی شده، از فرمی استفاده شد که شامل

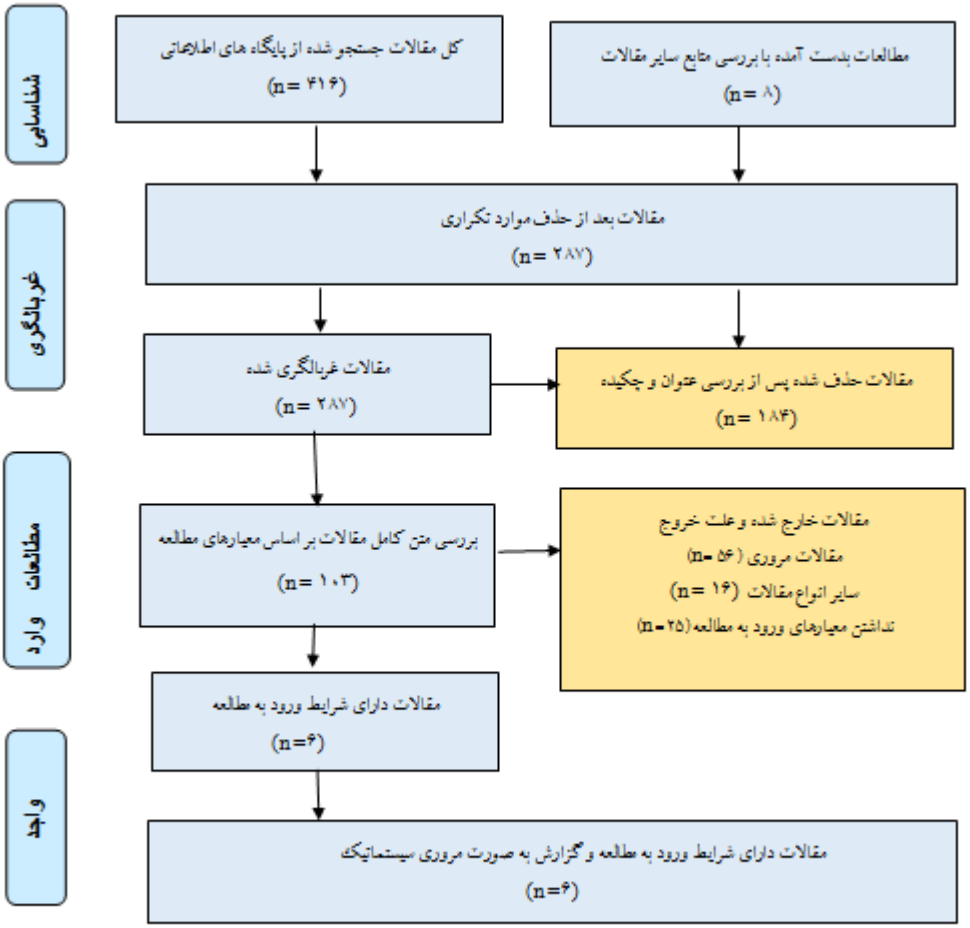
[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.61186/sjku.28.6.146]

متغیرهای نویسنده اول مقاله، سال انتشار مقاله، سال انجام مطالعه، کشور انجام مطالعه، نوع مطالعه، انواع گروه های مورد مطالعه، حجم نمونه، سن و جنس افراد مورد مطالعه، علائم بیماری، تعداد موارد بهبود یافته از بیماری، انواع پروبیوتیک ها، رژیم های درمانی و پیامدهای مرتبط با بیماری بود.

یافته‌ها

در این پژوهش، کلیه مطالعاتی که به بررسی تأثیر پروبیوتیک ها در عفونت بیماری COVID-19 ناشی از SARS-CoV-2 پرداخته بودند، مورد بررسی قرار گرفت. پس از جستجو، تعداد ۴۱۶ مقاله در جستجوی اولیه پیدا شد. با بررسی رفرنس تمامی مطالعات بازیابی شده، ۸ مقاله اضافی به مطالعه حاضر اضافه شد. پس از حذف مقالات بی ربط و تکراری به واسطه بررسی عناوین و چکیده مقالات، در نهایت ۱۰۳ مقاله برای بررسی متن کامل و ارزیابی کیفیت انتخاب شدند. در این مرحله ۹۷ مقاله از نظر تطابق داشتن با معیارهای ورود و خروج حذف شدند. و سرانجام ۶ مقاله واجد شرایط برای شرکت در این مطالعه مروری سیستماتیک انتخاب و بازیابی شدند (نمودار ۱). مشخصات کلی مطالعات منتخب برای تحلیل نهایی در (جدول ۱) گزارش شده است.



نمودار۱: فرآیند انتخاب مقالات وارد شده به مطالعه مروری سیستماتیک حاضر بر اساس دستور العمل PRISMA

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.61186/sjku.28.6.146]

جدول ۱: مشخصات مطالعات وارد شده به فرآیند مرور سیستماتیک

نویسنده اول	Li و همکاران (۱۳)
کشور مورد مطالعه	چین
سال انجام مطالعه	۲۰۲۰فوریه-۲۰۲۰
سال چاپ مطالعه	۲۰۲۱
نوع مطالعه	گذشته نگر
نوع گروه های مورد مطالعه	گروه درمان گروه کنترل
حجم نمونه	درمان: ۱۲۳ کنترل: ۱۸۸
تعداد موارد بهبود یافته	درمان: (۷۵/۶) ۹۳ کنترل: (۷۸/۱) ۱۴۷
میانگین سنی	درمان: ۱۰/۸ ± ۶۲/۰۱ کنترل: ۱۲/۶ ± ۶۰/۲۰
جنسیت تعداد (درصد)	درمان (مردان): (۵۴/۴) ۶۷ کنترل (مردان): (۴۴/۱) ۸۳
علائم	تب، سرفه، سرفه خلط دار، تنگی نفس و اسهال
نوع پروبیوتیک ها	فرمول تجویز شده شامل: *Bifidobacterium infantis* *Lactobacillus acidophilus* *Dung enterococcus* *Bacillus cereus* (1.5 g tid) *Bifidobacterium longum* *Lactobacillus bulgaricus* *Streptococcus thermophilus* (2 g tid) *Enterococcus faecium* *Bacillus subtilis* (0.5 g tid)
رژیم های درمانی	کلروکین فسفات (500 mg bid) آربیدول (200 mg bid) لوپیناویر/ریتوناویر (200 mg/50 mg/grain), 2 grain a time, bid ریباویرین (500 mg bid) استنشاق اینترفرون آلفا (5 million U bid) کپسول لیانهوا کینگ ون (4 grain a time, tid) تیموپتین برای تزریق (1 mg, qd) تیمالفاسین برای تزریق (1.6 mg, biw) قرص استازولام (1 mg, qn) جوشانده طب سنتی چینی؛ و آنتی بیوتیک ها شامل کینولون، سفالوسپورین و کاربانم ها بود.
پیامدهای مرتبط با بیماری و سایر یافته های مهم	اینترلوکین -۶ (IL-6) و ESR در بیماران تحت درمان با پروبیوتیک (گروه درمان) به طور قابل توجهی بالاتر از بیماران بدون دریافت پروبیوتیک (گروه کنترل) بود، که این ممکن است علت طولانی تر بودن تعداد روزهای بستری بیماران تحت درمان با پروبیوتیک در مقایسه با بیماران بدون دریافت پروبیوتیک باشد (گروه درمان؛ ۳۲ در مقابل گروه کنترل ۲۰) روز. سطح CRP در بیماران تحت درمان با پروبیوتیک تقریباً مشابه بیماران بدون دریافت پروبیوتیک بود که نشان داد عفونت ثانویه در بیماران تحت درمان با پروبیوتیک بیشتر از بیماران بدون دریافت پروبیوتیک نیست. نتایج نشان داد که پروبیوتیک ها می توانند فاکتور التهابی CRP را کاهش دهند و سپس از پیشرفت COVID-19 جلوگیری کنند. بیمارانی که با پروبیوتیک ها درمان می شدند، در مقایسه با بیمارانی که بدون دریافت پروبیوتیک درمان می شدند، سطوح بالاتری از سلول های Total T، سلول های CD8+ T را داشتند، که نشان می دهد پروبیوتیک ها می توانند باعث تعدیل ایمنی در بیماران مبتلا به COVID-19 حاد شوند.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.61186/sjku.28.6.146]

d'Ettorre و همکاران (۱۵)	ایتالیا	۹ مارس تا ۴ آوریل ۲۰۲۰	۲۰۲۰	گذشته نگر	گروه درمان گروه کنترل	درمان: ۲۸ کنترل: ۴۲	—	درمان: ۱۴/۴ ± ۵۹ کنترل: ۱۴/۲ ± ۶۰/۵	درمان (مردان): ۱۷ (۶۰/۷) کنترل (مردان): ۲۴ (۵۷/۱)	تب، سرفه، تنگی نفس، کسالت، سردرد، درد عضلات و اسهال	فرمول تجویز شده Sivomixx® می باشد که یک محصول تجاری شامل : *Streptococcus thermophilus* DSM 32345 *Bifidobacterium lactis* DSM 32246, 32247 *Lactobacillus acidophilus* DSM 32241 *Lactobacillus helveticus* DSM 32242 *Lactobacillus paracasei* DSM 32243 *Lactobacillus plantarum* DSM 32244 *Lactobacillus brevis* DSM 27961 این فرمول در سه دوز مساوی در روز برای مجموع ۲۴۰۰ میلیارد باکتری در روز تجویز شد.	هیدروکسی کلروکین (200 mg bid) آزیترومایسین (500 mg) توسیلیزوماب (dosage is 8 mg/kg) تا حداکثر ۸۰۰ میلی گرم در هر دوز با فاصله زمانی ۱۲ ساعت برای دو بار اکسیژن تراپی	تقریبا در نیمی از بیماران تحت درمان با پروبیوتیک (گروه درمان) (۴۲/۹٪ ، ۶/۱۴) اسهال در عرض ۲۴ ساعت و تقریبا کل بیماران (۹۲/۹٪ ،۱۳/۱۴) ظرف ۳ روز برطرف شد. کمتر از نیمی از بیمارانی که تحت درمان با پروبیوتیک قرار نگرفته بودند، اسهال یا علائم دیگر ظرف ۷ روز برطرف شد. پس از ۷ روز درمان، بیمارانی که تحت درمان با پروبیوتیک ها قرار داشتند در مقایسه با بیمارانی که پروبیوتیک دریافت نکرده بودند، ۸ برابر خطر کاهش نارسایی تنفسی که نیاز به احیاء تنفسی دارند را نشان دادند. اگرچه از نظر آماری معنی دار نبود، اما در گروه کنترل بیمارانی که برای تهویه مکانیکی به بخش مراقبت های ویژه (ICU) منتقل شده بودند در مقایسه با گروه درمان شیوع بالاتری را داشتند (کنترل؛ ۴/۸٪ ، ۲/۴۲ در مقایسه با مداخله؛ ۰٪ ، ۰/۲۸) و هم چنین شیوع مرگ و میر در بیماران گروه کنترل در مقایسه با گروه درمان بالاتر بود (کنترل؛ ۹/۵٪ ، ۴/۴۲ در مقایسه با مداخله؛ ۰٪ ، ۰/۲۸). تمام بیمارانی که تحت درمان با پروبیوتیک قرار گرفته بودند بدون نیاز به تهویه مکانیکی و بستری شدن در ICU و بدون هیچ گونه مرگ و میری سلامتی خود را از بیماری COVID-19 باز یافتند.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.61186/sjku.28.6.146]

Bozkurt و Bilen (۱۸)	ترکیه	۱ نوامبر تا ۱۵ دسامبر ۲۰۲۰	۲۰۲۱	گذشته نگر	گروه درمان گروه کنترل	درمان : ۲۰ کنترل: ۲۳	درمان : ۱۹ (۹۵) کنترل: ۱۸ (۷۸/۳)
Ceccarelli و همکاران (۱۹)	ایتالیا	۶ مارس تا ۲۶ آوریل ۲۰۲۰	۲۰۲۱	گذشته نگر	گروه درمان گروه کنترل	درمان : ۸۸ کنترل: ۱۱۲	—

فرمول تجویز شده شامل: *Bifidobacterium* BB-12 strain باکتری درمانی خوراکی شامل استفاده از یک تریلیون سویه بیفیدو باکتریوم BB-12 بود که در ۲۵۰ میلی لیتر آب حل شد. دوز کل به سه قسمت تقسیم و به مدت ۳ روز به بیماران داده شد.	لووفلوکساسین ، سفتریاکسون – مروپنم، توسیلیزوماب ، آنتی اینترلوکین-۶، آنتی اینترلوکین-۱ و پلاسمای ایمنی	بیمارانی که تحت درمان با پروبیوتیک قرار گرفته بودند با میانگین بستری ۷/۶ روز از بیمارستان ترخیص شدند. این در حالی است که بیماران گروه کنترل با میانگین ۱۳/۶ روز بستری از بیمارستان ترخیص شدند. میزان مرگ و میر در بیماران تحت درمان با پروبیوتیک ۵٪ بود. در حالی که این مقدار در گروه کنترل ٪۲۱/۷ بود. به عبارت دیگر میزان مرگ و میر در بیماران گروه درمان یک چهارم گروه کنترل بود. از نظر آماری تفاوت معنی داری در تعداد روزهای بستری در بیمارستان، بهبود علائم رادیولوژیک قفسه سینه و کاهش سطح IL-6 در بیمارانی که درمان پروبیوتیک خوراکی دریافت می کردند در مقایسه با گروه کنترل وجود داشت.	تب، سرفه، تنگی نفس	کنترل (مردان): ۱۱ (۵۵) درمان (مردان): -
فرمول تجویز شده Sivomixx® می باشد که یک محصول تجاری شامل : *Streptococcus thermophilus* DSM 32345 *Bifidobacterium lactis* DSM 32246, 32247 *Lactobacillus acidophilus* DSM 32241 *Lactobacillus helveticus* DSM 32242 *Lactobacillus paracasei* DSM 32243 *Lactobacillus plantarum* DSM 32244 *Lactobacillus brevis* DSM 27961 این فرمول در سه دوز مساوی در روز برای مجموع ۲۴۰۰ میلیارد باکتری در روز تجویز شد.	هیدروکسی کلروکین (200 mg twice a day for 7 days) آزیترومایسین (500 mg once a day for 7 days) لوپیناویر-ریتوناویر (400/100 mg twice a day) for 14 days یا داروناویر-کوبیسیستات (800/150 mg once a day) for 14 days توسیلیزوماب (8 mg/kg up to a maximum of 800 mg per dose with an interval of 12 h for two times) و هپارین با وزن مولکولی کم برای پیشگیری از ترومبوز ورید عمقی	میزان مرگ و میر در بیماران که تحت درمان با پروبیوتیک قرار گرفته بودند (گروه درمان) در مقایسه با بیماران گروه کنترل به ترتیب (۱۱٪) ۱۰ و (۳۰٪) ۳۴ نفر بودند. باکتری درمانی خوراکی یک متغیر مستقل مرتبط با کاهش خطر مرگ بود. بیمارانی که به ICU منتقل می شدند تعداد پلاکت و لنفوسیت کمتر و مقدار CRP بالاتری نسبت به بیماران بستری در بخش داشتند. نیاز به مراقبت های ICU در گروه کنترل (۲۱/۴٪) ۲۴/۱۱۲ و در گروه درمان با پروبیوتیک (۱۸/۱٪) ۱۶/۸۸ نفر بودند. بیمارانی که تحت درمان با پروبیوتیک بودند در مقایسه با بیماران گروه کنترل خطر مشابهی برای انتقال به بخش ICU داشتند. میانگین مدت زمان بستری در بیمارستان در بیماران گروه کنترل ۱۴ روز بود این در حالی است که این مقدار در بیمارانی که تحت درمان با پروبیوتیک بودند ۲۰ روز گزارش شده است.	—	درمان (مردان): ۴۹ (۵۶) کنترل (مردان): ۶۴ (۵۷)

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.61186/sjku.28.6.146]

Castrellón و همکاران (۲۰)	فرمول تجویز شده شامل: *Lactiplantibacillus plantarum* KABP022, KABP023, and KAPB033 *Pediococcus acidilactici* KABP021 هر کپسول نباید کمتر از 2×10^9 CFU باشد.	—	تب، سرفه، سر درد، درد عضلانی، تنگی نفس، تهوع، اسهال و درد شکم	درمان (مردان): ۶۸ (۴۵/۳٪) کنترل (مردان): ۷۱ (۴۷/۳٪)	درمان : ۳۴ کنترل : ۳۹	—	گروه درمان گروه کنترل درمان : ۱۵۰ کنترل : ۱۵۰	کار آزمایی بالینی Randomized controlled trial (RCT)	۲۰۲۲	۲۶ آگوست تا ۱۰ دسامبر ۲۰۲۰	مکزیک

نتیجه اولیه بهبودی کامل (یعنی پاکسازی کامل علامتی و ویروسی) در روز ۳۰ توسط ۷۸/۱۴۷ (۵۳/۱٪) بیمار در گروه درمان در مقایسه با ۴۱/۱۴۶ (۲۸/۱٪) بیمار در گروه کنترل به دست آمد، که این تفاوت در گروه پروبیوتیک معنی دار است.

بیماران در گروه درمان در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی روزهای کمتری از تب، سرفه، سردرد، بدن درد (میالژی)، تنگی نفس ، تهوع، اسهال و درد شکم را گزارش کردند.

درمان با پروبیوتیک باعث کاهش بار ویروسی نازوفارنکس در روزهای ۱۵ و ۳۰ در مقایسه با دارونما بود.

در گروه درمان به طور قابل توجهی IgM و IgG اختصاصی در برابر SARS-CoV2 نسبت به گروه کنترل افزایش داشت.

زمان متوسط تا رفع کلی علائم (کلیرانس علامتی) در گروه درمان ۵ روز کوتاهتر از گروه کنترل بود.

عوارض جانبی جدی (SAEs) برای هیچ یک از ۳۰۰ فرد مورد مطالعه گزارش نشد، در حالی که عوارض جانبی فوری درمان ($TEAE_S$) به ترتیب در ۴۱ (۲۷/۳٪) و ۶۳ (۴۲٪) از بیماران گروه درمان و کنترل گزارش شد.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.61186/sjku.28.6.146]

Ivashkin و همکاران(۲۱)	روسیه	دسامبر ۲۰۲۰ تا مارس ۲۰۲۱	۲۰۲۱	کار آزمایی بالینی Randomized controlled trial (RCT)	گروه درمان گروه کنترل	درمان : ۹۹ کنترل : ۱۰۱	—	درمان : ۶۵ کنترل : ۶۴	درمان (مردان): (۴۴/۵) ۴۴ کنترل (مردان): (۴۷/۵) ۴۸	فرمول تجویز شده شامل : *Lacticaseibacillus rhamnosus* PDV 1705 (10^9 CFU) *Bifdobacterium bifdum* PDV 0903 (10^9 CFU) *Bifdobacterium longum subsp. infantis* PDV 1911 (10^9 CFU) *Bifdobacterium longum subsp. longum* PDV 2301 (10^9 CFU) این فرمول سه بار در روز به مدت حداکثر ۱۴ روز تجویز شد.	بیماران در هر دو گروه دگزامتازون و داروهای ضد ویروسی (فاویپیراویر و/یا ریامیلوویر)، ضد باکتری، ضد انعقاد (در اکثر موارد انوکساپارین؛ ریواروکسابان و دابیگاتران کمتر استفاده می‌شد) و آنتی سیتوکین (توسیلیزوماب یا/و اولوکیزوماب) که بر اساس علائم و نشانه ها دریافت می کردند.	هیچ تفاوت قابل توجهی در مرگ و میر، کل طول مدت بیماری، بستری در بیمارستان، بروز بستری شدن در بخش مراقبت‌های ویژه، نیاز به تهویه مکانیکی یا پشتیبانی اکسیژن، تغییرات در حجم ریه های آسیب دیده، ایجاد آسیب کبدی، و تغییرات در سطوح بیومارکرهای التهابی (CRP, ESR) بین بیماران در گروه‌های درمان و کنترل مشاهده نشد. مشاهده شد که اسهال در بیمارانی که تحت درمان با پروبیوتیک قرار داشتند زودتر از بیماران گروه کنترل متوقف شد. اسهال اکتسابی بیمارستانی در گروه درمان در مقایسه با گروه کنترل در بیمارانی که فقط یک آنتی بیوتیک دریافت کرده بودند کمتر بود. مشخص شد که تجویز پروبیوتیک ها به جز تمایل به کاهش میزان مرگ و میر در بیماران قلبی عروقی، تأثیر معنی داری بر سیر COVID-19 در بیماران فوق نداشت. مشخص شد که تجویز پروبیوتیک ها در زیرگروه‌های بیمارانی که کمتر از ۲۵٪، ۵۰٪ تا ۲۵ و بیشتر از ۵۰٪ درگیری ریه داشتند، به جز کاهش دفعات بستری در بخش ICU ، اثرات قابل توجهی بر سیر COVID-19 نداشت.

اختصارات :

ICU, Intensive care unit; IL-6, Interleukin 6; ESR, Erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; SAEs, Serious adverse events; $TEAE_S$, Treatment emergent adverse events.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.61186/sjku.28.6.146]

یافته های این مطالعه نشان داد که تب، سرفه، تنگی نفس و اسهال از علائم اصلی بیماران مبتلا به COVID-19 می باشد. تقریبا در تمامی بیماران تحت درمان با پروبیوتیک ها علائم گوارشی (اسهال) مرتبط با بیماری در مقایسه با بیماران گروه کنترل که فقط رژیم دارویی روتین را دریافت می کردند، زودتر رفع گردید. به طور قابل توجهی رفع کلی علائم اصلی بیماری (کلیرانس علامتی) در بیمارانی که باکتری درمانی خوراکی دریافت کرده بودند نسبت به بیمارانی که فقط رژیم دارویی دریافت کرده بودند کوتاه تر بود. بروز بستری شدن در بخش مراقبت های ویژه (ICU) Intensive care unit و نیاز به تهویه مکانیکی در بیمارانی که پروبیوتیک دریافت کرده بودند کمتر از سایر بیماران بود. هم چنین مشخص شد که استفاده از پروبیوتیک ها با کاهش مرگ و میر در بیماران مبتلا به COVID-19 همراه است. به طوریکه میزان مرگ و میر در بیمارانی که تحت درمان با پروبیوتیک قرار داشتند، تقریبا یک چهارم سایر بیمارانی که رژیم دارویی روتین دریافت می کردند بود.

در طول درمان بیماران مبتلا به COVID-19 در بیمارستان، از آنتی بیوتیک ها و آنتی ویروس ها، تقویت کننده های سیستم ایمنی و آرام بخش ها استفاده شده است. بکارگیری پروبیوتیک ها با استفاده از فرمول باکتریایی (*Streptococcus thermophilus, Lactobacillus acidophilus* و *Bifidobacterium* spp)، می تواند گزینه درمانی موثری برای کاهش بروز عفونت های ثانویه و تعدیل ایمنی در بیماران مبتلا به عفونت SARS-CoV-2 باشد.

بحث

در حال حاضر، هیچ عامل ضد ویروسی تأیید شده ای که بتواند SARS-CoV-2 را مورد هدف قرار بدهد وجود ندارد و درمان های اصلی به صورت حمایتی و نگه دارنده هستند. بسیاری از محققان بر این باورند که پروبیوتیک ها ممکن است یک درمان بالقوه برای درمان بیماران مبتلا به COVID-19 باشد. با بررسی اسناد منتشر شده در این زمینه، شواهد تحقیقاتی دال بر تأثیر پروبیوتیک ها بر روی درمان COVID-19 وجود ندارد. با این حال، کمیسیون بهداشت ملی چین و اداره ملی طب سنتی چینی در نسخه ۵ راهنمای تشخیصی و درمانی برای بیماری کرونا ویروس جدید ۲۰۱۹، استفاده از پروبیوتیک ها را به عنوان درمان مکمل برای علائم گوارشی مانند اسهال و کاهش خطر عفونت های ثانویه عوامل میکروبی در موارد شدید COVID-19 را پیشنهاد نموده است (۲۳و ۲۲و ۱۳).

پروبیوتیک ها شامل ارگانیسم های زنده ای هستند که وقتی در مقادیر کافی تجویز می‌شوند، مزایای مثبتی را برای بیماران به همراه می آورند و استفاده بالقوه بالینی آنها در شرایط پاتولوژیک متعدد پیشنهاد شده است. اگرچه هنوز شواهد محکمی وجود ندارد، اما بسیاری از مطالعات از نقش احتمالی میکروارگانیسم های پروبیوتیک در محافظت از میزبان در برابر عفونت های ویروسی مختلف مانند: عوامل سرماخوردگی و آنفولانزا حمایت می کنند (۲۴). اتصال ویروس به سلول میزبان یک مرحله ضروری در عفونت ویروسی است، مشاهدات تجربی نشان داده است که ورود SARS-CoV-2 به سلول های هدف میزبان از طریق برهم کنش با ACE2 و سرین پروتئاز Transmembrane protease serine2 (TMPRSS2) می باشد (۲۵و ۹). TMPRSS2 باعث مستعد شدن پروتئین S ویروس برای ورود به سلول های میزبان می باشد. ACE_2 و TMPRSS2 نه تنها در سلول های AT_2 ریه بلکه در سلول های اپیتلیال مری و انتروسیت ها در ایلئوم و روده بزرگ به شدت بیان می شود (۲۶ و۲۵). در نتیجه افزایش بیان ACE2 می تواند عفونت با SARS-CoV-2 را افزایش دهد. تغییر در سطح بیان ACE2 می تواند بر شدت عفونت SARS-CoV-2

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.61186/sjku.28.6.146]

تأثیر گذار باشد. کاهش عملکرد ACE2 پس از عفونت ویروسی می تواند به اختلال در عملکرد سامانه Renin angiotensin aldosterone system (RAAS) منجر شده و در نتیجه باعث تأثیر گذاری بر فشار خون و برهم خوردن تعادل مایعات و الکترولیت ها در بدن شود، فرآیندی که پیامد آن افزایش التهاب و نفوذپذیری عروق در مجاری هوایی است (۲۸و ۲۷). بررسی مطالعات نشان می دهند که SARS-CoV-2 بیشتر از طریق راه تنفسی منتقل می شود، اما در عین حال بسیاری از یافته ها نشان می‌دهند که روده نیز می تواند هم در تکامل پاتوفیزیولوژی بیماری و هم به عنوان یک مسیر احتمالی عفونت نقش مرتبطی داشته باشد. به طوری که مطالعات اخیر نشان می دهد که SARS-CoV-2 از طریق ACE2 و TMPRSS2 با نفوذ مخاطی ماکروفاژها، نوتروفیل ها و سلول های T یک پاسخ التهابی حاد روده ای را القا می‌کند. با توجه به بیان شدن ACE2 در روده، می‌توان پیش بینی کرد که تکثیر ویروس در روده باعث افزایش تصاعدی در بار ویروسی در مخاط گوارشی می شود. این مکانیسم می‌تواند منجر به از بین رفتن یکپارچگی سد روده با عدم تعادل فلور میکروبی و متابولیت های آن شود که در نتیجه آن می‌تواند منجر به دیس بیوزیس میکروبیوم روده شود، که یک محرک اصلی برای بیماری های عفونی و غیر عفونی می باشد (۲۵).

امروزه مطالعات بالینی متعددی در اقصی نقاط جهان نشان داده اند که طیف گسترده ای از بیماری‌های موضعی و سیستمیک شامل بیماری های التهابی روده، چاقی، اختلالات آلرژیک، درماتیت آتوپیک، اوتیسم، دیابت، افسردگی، سرطان کولورکتال و بیماری هایی که هم دستگاه تنفسی فوقانی و هم تحتانی را درگیر می کنند، با دیس بیوز میکروبی مرتبط بوده اند (۳۲-۲۹). در سالیان اخیر، تعامل و ارتباط دو طرفه مداوم بین روده و سیستم تنفسی، هم برای حفظ هموستاز و هم در پاتوژنز مسیرهای بیماریزایی، اثبات شده است و اصطلاح محور روده – ریه برای اشاره به این تعامل متقابل و ارتباطات دو طرفه ابداع شده است (۲۵و ۳۳). گزارشات حاکی از آن است که تعادل مجدد میکروبیوتای روده می تواند التهاب روده، پنومونی مرتبط با ونتیلاتور Ventilator-associated pneumonia (VAP) و عفونت های دستگاه تنفسی Respiratory tract infections (RTIs) را کاهش دهد (۳۴). بنابراین، می توان فرضیه استفاده درمانی از پروبیوتیک ها و متابولیت های آنها را برای بازگرداندن ایمنی ذاتی و تطبیقی مطرح کرد. پروبیوتیک ها یا متابولیت های آنها می توانند از سد روده عبور کرده و از طریق سیستم لنفاوی مزانتریک که مسیری بین روده و ریه ها است به گردش خون سیستمیک برسند و بر پاسخ های ایمنی ریوی تأثیر بگذارند. بنابراین متابولیت های روده به طور قابل توجهی نه تنها بر ایمنی موضعی خود روده بلکه بر سایر اندام ها از طریق سیستم لنفاوی و گردش خون تأثیر می گذارند (۱۵). به عنوان مثال، اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه Short chain fatty acids (SCFA) که عمدتاً توسط باکتری های تخمیر کننده فیبر غذایی تولید می‌شوند، در ریه‌ها به عنوان سیگنالی برای کاهش پاسخ‌های التهابی و آلرژیک عمل می کنند (۳۵و ۱۵). هم چنین میکروبیوم روده با ایجاد تعادل بین سلول های Tregs (IL-10) و Th17 (IL-17) تأثیر مهمی در القای پاسخ های ایمنی در مکان های مخاطی دورتر از جمله ریه ها دارد (۳۶). یک کارآزمایی بالینی نشان داد که بیماران تحت درمان با پروبیوتیک های حاوی live *Bacillus subtilis* ،*Lactobacillus rhamnosus* GG و *Enterococcus faecalis* در مقایسه با بیمارانی که پروبیوتیک دریافت نکرده بودند به میزان قابل توجهی VAP کمتری نشان دادند (۳۷). همچنین سایر مطالعات دیگر نشان داده است که تجویز *Bifidobacteria* یا *Lactobacillus* تأثیر مفیدی بر RTI ها دارد (۳۸ و۲۴). در یک بررسی محققان چینی تغییرات میکروبیوتای روده را در بیمارانی که از عفونت ناشی از SARS-CoV-2 فوت

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.61186/sjku.28.6.146]

شده بودند، مورد تجزیه و تحلیل قرار دادند. آنها دریافتند که توالی میکروبیوتای روده بیماران فوت شده کاهش قابل توجهی در *Bifidobacteria* و *Lactobacillus* (خانواده اصلی باکتری های همزیست روده)و همچنین افزایش باکتری های فرصت طلب مانند *Corynebacterium* یا *Ruthenibacterium* را دارا می باشند (۳۹). اگرچه علیرغم این واقعیت که شواهد مستقیمی از تأثیر احتمالی پروبیوتیک ها بر عفونت SARS-CoV-2 در دسترس نیست، اما در یک مطالعه Retrospective مبتنی بر جمعیت بر روی ۳۷۲۷۲۰ نفر شهروند بریتانیا نشان داده شد افرادی که به طور منظم و مداوم مکمل های پروبیوتیک مصرف می کردند (۱۷۵۶۵۲ نفر)، ۱۴٪ کمتر خطر ابتلا به عفونت SARS-CoV-2 را نشان دادند (۴۰). یافته های این مطالعه نشان داد که در طول درمان بیماران مبتلا به COVID-19 در بیمارستان، از آنتی بیوتیک ها برای درمان و پیشگیری از عفونت در روزهای اولیه شیوع استفاده شده است که ممکن است منجر به دیس بیوزیس روده شده باشد. لذا استفاده از پروبیوتیک های مانند *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, and *Bifidobacterium* spp که اثرات ضد التهابی دارند می تواند نقش مفیدی در بیماران مبتلا به علائم گوارشی مرتبط با COVID-19 بعلاوه بیمارانی که دارای علائم سیستمیک خفیف تا متوسط و بدون اختلال تنفسی هستند داشته باشد و به جلوگیری از پیشرفت بیماری کمک کند.

نتیجه گیری

به نظر می رسد تجویز پروبیوتیک ها با هدف تعدیل ایمنی محور روده – ریه به عنوان یک درمان کمکی جهت تسهیل در مدیریت بیماری COVID-19 و جلوگیری از آن مفید واقع شود. ولی برای تعیین بهترین نوع پروبیوتیک با کمترین عوارض، قبل از ارائه هر گونه توصیه درمانی نیاز به کارآزمایی های بالینی گسترده تر با مدت زمان پیگیری طولانی تر می باشد.

تشکر و قدردانی

هیچکدام از نویسندگان این مطالعه و یا دستگاه ها تعارض منافعی برای انتشار این مقاله ندارند.

منابع

1. Agharezaee N, Forouzesh F. SARS-COV-2: history, genetics, and treatment. J Arak Uni Med Sci. 2020;23(5):666-85.

2. Mardi P, Shojaeian S, Taherzadeh-Ghahfarokhi N, Molaverdi G, Roudy MA, Salahshour A, et al. SARS-CoV-2 and COVID-19, evidence from a literature review. Tehran Univ Med J. 2021;78(11):712-25.

3. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. Viruses. 2020;12(2):135.

4. Danesh F, Ghavidel S. Coronavirus: Scientometrics of 50 Years of Global Scientific Productions. Iran J Med Microbiol. 2020;14(1):1-16.

5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The lancet. 2020;395(10223):497-506.

6. Ahmadikia K, Mahmoudi S, Hassanali F, Keshavarz M, Mirhendi H, Malekzadeh E. A review on the diagnostic approaches of COVID-19 infection; features and limitations. J Isfahan Med School. 2021;39(611): 55-65.

7. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The lancet. 2020;395(10223): 507-13.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.61186/sjku.28.6.146]

8. Ghasemi D, Zarei A, Ardabili MHA, Ashjaei E, Behzadnia MJ. Clinical and epidemiological findings and imaging characteristics of COVID-19 related deaths in Baqiyatallah Hospital in Tehran. J Military Med. 2021;23(3):201-8.

9. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020;181(2):271-280. e8

10. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Front Med. 2020;14(2):185-192.

11. Mahooti M, Miri SM, Abdolalipour E, Ghaemi A. The immunomodulatory effects of probiotics on respiratory viral infections: A hint for COVID-19 treatment? Microb Pathog. 2020;148:104452.

12. Krishnan A, Hamilton JP, Alqahtani SA, Woreta TA. COVID-19: An overview and a clinical update. World J Clin Cases. 2021;9(1):8.

13. Li Q, Cheng F, Xu Q, Su Y, Cai X, Zeng F, et al. The role of probiotics in coronavirus disease-19 infection in Wuhan: A retrospective study of 311 severe patients. Int Immunopharmacol. 2021;95:107531.

14. Din AU, Mazhar M, Waseem M, Ahmad W, Bibi A, Hassan A, et al. SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotics role. Biomed Pharmacother. 2021;133:110947.

15. d'Ettorre G, Ceccarelli G, Marazzato M, Campagna G, Pinacchio C, Alessandri F, et al. 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. 2020;7:389.

16. Anwar F, Altayb HN, Al-Abbasi FA, Al-Malki AL, Kamal MA, Kumar V. Antiviral effects of probiotic metabolites on COVID-19. J Biomol Struct Dyn. 2021;39(11):4175-84.

17. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. The Lancet. 2007;370(9596):1453-7.

18. Bozkurt HS, Bilen Ö. Oral booster probiotic bifidobacteria in SARS-COV-2 patients. Int J Immunopathol Pharmacol. 2021;35:1-8.

19. Ceccarelli G, Borrazzo C, Pinacchio C, Santinelli L, Innocenti GP, Cavallari EN, et al. Oral bacteriotherapy in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. Front Nutr. 2021;7:613928.

20. Gutiérrez-Castrellón P, Gandara-Martí T, Abreu Y Abreu AT, Nieto-Rufino CD, López-Orduña E, Jiménez-Escobar I, et al. Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. Gut Microbes. 2022;14(1):2018899.

21. Ivashkin V, Fomin V, Moiseev S, Brovko M, Maslennikov R, Ulyanin A, et al. Efficacy of a Probiotic Consisting of Lacticaseibacillus rhamnosus PDV 1705, Bifidobacterium bifidum PDV 0903, Bifidobacterium longum subsp. infantis PDV 1911, and Bifidobacterium longum subsp. longum PDV 2301 in the Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19: a Randomized Controlled Trial. Probiotics Antimicrob Proteins. 2023;15(3):460-468.

22. Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. J Dig Dis. 2020;21(3):125.

23. Lee N-K, Paik H-D. Prophylactic effects of probiotics on respiratory viruses including COVID-19: A review. Food Sci Biotechnol. 2021;30(6):773-81.

24. Darbandi A, Asadi A, Ghanavati R, Afifirad R, Emamie AD, Talebi M. The effect of probiotics on respiratory tract infection with special emphasis on COVID-19: Systemic review 2010-20. Int J Infect Dis. 2021;105:91-104.

25. Infusino F, Marazzato M, Mancone M, Fedele F, Mastroianni CM, Severino P, et al. Diet supplementation, probiotics, and nutraceuticals in SARS-CoV-2 infection: a scoping review. Nutrients. 2020;12(6):1718.

26. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. Gut. 2020;69:1010-1018.

27. Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection and renin angiotensin system blockers. JAMA Cardiol. 2020;5(7):745-7.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.61186/sjku.28.6.146]

28. Battistoni A, Volpe M. Might renin–angiotensin system blockers play a role in the COVID-19 pandemic? Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2020;6(4):248-51.

29. Kumpitsch C, Koskinen K, Schöpf V, Moissl-Eichinger C. The microbiome of the upper respiratory tract in health and disease. BMC Biol. 2019;17(1):87.

30. Li K-j, Chen Z-l, Huang Y, Zhang R, Luan X-q, Lei T-t, et al. Dysbiosis of lower respiratory tract microbiome are associated with inflammation and microbial function variety. Respiratory research. 2019;20(1):1-16.

31. Farzaneh S, Tafvizi F. The effect of probiotics on signaling pathways of genes involved in depression. Tehran Univ Med J. 2018;76(3):155-61.

32. Ziaeifar E, Goodarzi A, Saki N. The role of microbiota, probiotics and prebiotics in dermatology. Journal of Dermatology and Cosmetic. 2019;10(1):44-51.

33. Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut–lung axis. Mucosal Immunol. 2019;12(4):843-50.

34. Bradley KC, Finsterbusch K, Schnepf D, Crotta S, Llorian M, Davidson S, et al. Microbiota-driven tonic interferon signals in lung stromal cells protect from influenza virus infection. Cell Rep. 2019;28(1):245-56. e4.

35. Cait A, Hughes M, Antignano F, Cait J, Dimitriu P, Maas K, et al. Microbiome-driven allergic lung inflammation is ameliorated by short-chain fatty acids. Mucosal Immunol. 2018;11(3):785-95.

36. Di Renzo L, Merra G, Esposito E, De Lorenzo A. Are probiotics effective adjuvant therapeutic choice in patients with COVID-19? Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020;24(8):4062-4063.

37. Zeng J, Wang C-T, Zhang F-S, Qi F, Wang S-F, Ma S, et al. Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicenter trial. Intensive Care Med. 2016;42(6):1018-28.

38. Zolnikova O, Komkova I, Potskherashvili N, Trukhmanov A, Ivashkin V. Application of probiotics for acute respiratory tract infections. Italian Journal of Medicine. 2018;12(1):32-8.

39. Feng Z, Wang Y, Qi W. The small intestine, an underestimated site of SARS-CoV-2 infection: from red queen effect to probiotics. Preprints 2020, 2020030161.

40. Louca P, Murray B, Klaser K, Graham MS, Mazidi M, Leeming ER, et al. Modest effects of dietary supplements during the COVID-19 pandemic: insights from 445 850 users of the COVID-19 Symptom Study app. BMJ Nutr Prev Health. 2021;4(1):149-57.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.61186/sjku.28.6.146]