

Covid-19 ve Sindirim Sistemi

Covid-19 and Gastrointestinal System

Gözde Derviş Hakim[®], Sevil Özer Sarı[®]

Derleme
Review

Öz

Çin'in Wuhan kentinde, Aralık 2019'da ilk defa görülen akut respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), corona hastalığı 2019 (Covid-19) olarak bilinen, tüm dünyada 100 den fazla ülkeyi ve 3,5 milyondan fazla insanı etkilemiştir. Önceleri yalnızca solunum yolu enfeksiyonu gibi görülse de, virüsün patogenezi anlaşıldıkça özellikle gastrointestinal sistem tutulumu ve fekal oral yayılımın da önemli olduğu görülmüştür. Bu makalede; Gastrointestinal sistem tutulumu mekanizması, gastrointestinal semptomlar, gastrointestinal sistem tutulumuna dair histopatolojik bulgular, karaciğer tutulumu, fekal-oral bulaş konuları tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: Covid-19, diyare, karaciğer fonksiyonları, fekal yayılım, gastrointestinal sistem

ABSTRACT

Acute respiratory syndrome caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Wuhan City of China, now known as coronavirus disease 2019(Covid-19), seen firstly in December 2019, has affected more than 100 countries and more than 3.5 million people worldwide. Although it was seen only as a respiratory infection in the begining, gastrointestinal system involvement and fecal- oral spread were considered as an important factor as the pathogenesis of the virus was understood. In this review article, the mechanism of the gastrointestinal system involvement, gastrointestinal symptoms, histopathological findings of gastrointestinal system involvement, liver functions, fecal-oral transmission will be discussed.

Keywords: Covid-19, diarrhea, liver functions, fecal transmission, gastrointestinal system

Aralık 2019'da, Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan yeni coronavirus hastalığı (Covid-19), (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)), bugüne kadar tüm dünyada yaklaşık 3.5 milyon kişiyi enfekte edip, yaklaşık 250 bin kişinin ölümüyle sonuçlanan ciddi bir pandeminin baş kahramanı olmuştur⁽¹⁾. Güncel dünya verilerine göre, ülkemiz 120 binin üzerinde enfekte kişi sayısı ile 8. sırada yer almaktadır⁽¹⁾.

Taksonomik olarak betacoronavirüs genus ailesinin bir elemanı olan SARS-CoV-2, zarflı, positive- sense, tek zincirli RNA virüsüdür. Hücrelere anjio-tensin converting enzim 2 (ACE 2

reseptör aracılığı ile girmektedir⁽²⁾. Başlıca, yüksek ateş ve kuru öksürük gibi solunumsal semptomlar görülse de, pek çok hastada bunlara diyare, bulantı-kusma ve karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar da eşlik edebilmektedir⁽³⁾. Güncellenen veriler ışığında, SARS-CoV-2 RNA'nın anal/rektal sürüntülerden ve gaytadan izole edilebileceği saptanmıştır^(4,5). Ayrıca ACE 2 reseptörünün gastrointestinal sistem epitelyal hücrelerinde yüksek oranda ekspres edildiği belirlenmiştir^(6,7). Dolayısıyla, gastrointestinal sistem SARS-CoV-2 için, aktif olarak enfekte edilebileceği ve replike olabileceği bir yer olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu makalede; hastalığın gastrointestinal

Alındığı tarih: 09.05.2020

Kabul tarihi: 23.05.2020

Online Yayın tarihi: 10.07.2020

Gözde Derviş Hakim

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Tepecik Eğitim ve

Araştırma Hastanesi,

Gastroenteroloji Bölümü,

İzmir, Türkiye

✉ gozdedervis@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9676-9532

S. Özer Sarı

ORCID: 0000-0001-8830-0371

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Tepecik Eğitim ve

Araştırma Hastanesi,

Gastroenteroloji Bölümü,

İzmir, Türkiye

Cite as: Derviş Hakim G, Özer Sarı S. Covid-19 ve sindirim sistemi. Tepecik Eđit. ve Arařt. Hast. Dergisi. 2020;30(Ek sayı):112-7.

© Telif hakkı T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eđit. ve Arařt. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Association of Publication of the T.C. Ministry of Health İzmir Tepecik Education and Research Hospital.

This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)



sistem üzerindeki etkileri, etki mekanizmaları, karaciğer hasarı, fekal-oral geçişin hastalığın yayılımı ve önlenmesindeki etkileri konuları tartışılacaktır.

Gastrointestinal Sistem Tutulumu Mekanizması:

Daha önceki SARS ve Middle East Respiratory Syndrome (MERS) çalışmalarına göre; coronavirüslerin gastrointestinal trakta yönelimi olduğu belirlenmişti. 2004 yılında Hung ve ark.'nın⁽⁸⁾ yaptığı çalışmada, SARS-CoV RNA dışı örneklerinde saptandığı gösterildi. Ayrıca, 2003 yılında Leunf WK ve ark.⁽⁹⁾ yaptığı çalışmada, SARS virüsünün otopsi ve biyopsi materyallerinin elektron mikroskopik incelemelerinde, ince ve kalın bağırsaklarda virüsün aktif replike olduğu gösterildi. Benzer şekilde, Zhou ve ark.⁽¹⁰⁾, 2017'de yayınladıkları çalışmada, MERS CoV virüsünün, enterik enfeksiyon oluşturduğunu ve intestinal epitele yüksek oranda afinite gösterdiğini göstermiştir.

Covid-19 hastalarında ishal ve gastrointestinal semptom varlığı, diğer corona ailesinde olduğu gibi virüsün gastrointestinal epitele afinitesi var mı? Burada replike olabiliyor mu? Oluyorsa bunu nasıl yapıyor sorularını beraberinde getirmiştir.

30 Ocak 2020 tarihinde, Amerika Birleşik Devletlerinde görülen ilk koronavirüs olgusunun dışı ve solunumsal materyallerinden real time reverse transcriptase polymerase chain reaction (rRT-PCR) ile virüsün saptanması sonucu SARS-CoV2 virüsünün gastrointestinal sistemde kolonize olabileceği gösterilmiştir⁽¹¹⁾. SARS-CoV-2 virüs, SARS-CoV ile %79.6 oranında genom sekanslarında benzerlik taşır. Her iki virüs de kodladıkları spike (S) glikoprotein sayesinde, konakçı hücre membranından salınan transmembrane serine protease (TMPRSS) ve ACE 2 reseptörlerine bağlanarak konakçı hücresine girerler⁽¹²⁻¹⁴⁾. SARS-CoV-2'nin ACE 2 reseptörüne oldukça yüksek afinite gösterdiği belirlenmiştir^(15,16).

ACE 2 reseptörü, özellikle, akciğerde Tip II alveolar hücrelerde yüksek oranda bulunurken, aynı zaman-

da, gastrointestinal sistemde de ince barsakta özellikle ileumda absorptive intestinal hücrelerde, kalın bağırsakta, üst özofagus ve stratifiye epitel hücrelerinde bulunmaktadır. Zhao ve ark.⁽¹⁷⁾, viral nükleokapsid proteinin, gastrik, duodenal ve rektal epitel sitoplazmasında boyandığını göstermişlerdir.

Ayrıca, Wang ve ark.,⁽¹⁸⁾ ince bağırsak ve kalın barsak ve hepatositlerin yanı sıra, ACE 2 reseptörlerinin kolanjiositlerde çok daha fazla bulunduğunu belirlemişlerdir.

Dolayısıyla gastrointestinal sistemin, respiratuvar sisteme alternatif bir enfeksiyon kaynağı olabileceği görüşü önem kazanmaya başlamıştır.

Gastrointestinal Semptomlar ve Covid 19:

Covid-19 hastalarında tipik olarak solunumsal sorunlar ve yüksek ateş saptanırken, azımsanmayacak sayıda hastada anoreksi, diyare, kusma, karın ağrısı, gastrointestinal kanama şeklinde, gastrointestinal semptomların görüldüğü bildirilmiştir.

Covid-19 pandemisi nedeniyle yayınlanan olgu serileri ve retrospektif çalışmaların analizinden elde edilen verilere göre, covid-19 hastalarında %3-%79 arasında gastrointestinal semptomlar görülmektedir⁽¹⁹⁾.

Erişkinlerde en sık rastlanan gastrointestinal semptom anoreksi (%39.9-50.2) iken, ishal hem erişkin hem de çocuklarda en sık görülen (%2-49,5) gastrointestinal semptom olarak karşımıza çıkmaktadır. İshal Covid-19 enfeksiyonu tanısı öncesi ilk bulgu olabilir ve ortalama 1.4±2,5 gün sürdüğü belirlenmiştir⁽¹⁹⁾.

Hastalarda görülen diyarenin çeşitli nedenlere bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenler arasında, viral nükleokapsidin, gastrointestinal sistem epitelinde bulunması nedeniyle virüsün gastrointestinal sisteme direkt saldırısı ön planda yer alırken, tedavide

kullanılan ajanların ishal ve bulantı yapıcı etkisi, anti-biotikler ile indüklenen dysbiosis varlığı da diğer nedenler arasında yer almaktadır.

Çin'deki, 552 hastanenin katılımı ile toplam 1099 hastadan oluşan geniş veri tabanına sahip bir çalışmada, hastaların %5.0'ında (55 hasta) bulantı yada %5.0'ında (55 hasta) kusma, %3.8 (42 hasta) ishal saptanmıştır ⁽²⁰⁾.

Yine Çin'den (Wuhan'dan) bildirilen, pekçok çalışmada, erişkinlerde ishal oranları %2.0-35.6 arasında, bulantı ve/veya kusma oranları %1.0 ile %17.3 arasında bulunmuştur (Tablo 1) ^(6,20-36).

Ayrıca bu hasta gruplarının içinde, üç merkezden yapılan yayınlarda, %2.2 ile %6.0 arasında abdominal ağrı saptandığı da belirtilmiştir ^(26,29,31).

Yang ve arkadaşları ve Xiao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, özellikle, hastalığın ciddi seyrettiği olgularda, gastrointestinal sistem kanamalarına %4-%13.7 oranında rastlanabileceğini bildirmişlerdir ^(28,6).

Hastaların bir kısmında hiçbir solunumsal bulgu

olmadan yalnızca gastrointestinal semptom görülebilir. Ciddi olgularda gastrointestinal semptom görülme olasılığı artar.

Az sayıda hasta içeren, az sayıda çalışmada, ateş ve öksürük olmadan yalnızca ishal ve kusma semptomu olabileceği bildirilmiştir. Ping ve ark. ⁽³²⁾ çalışmasında, 9 hastada, diğer semptomlar olmadan, başlangıçta yalnızca gastrointestinal semptomların varlığı bildirilmiş. Bu 9 hastanın 4'ünde, hastanede yatış süresince hiçbir şekilde, ateş ve solunumsal semptomun görülmediği söylenmiştir. Diğer 5 hastada başlangıçtan 2-4 gün sonra ateş görüldüğü bildirilmiştir.

Gastrointestinal Sistem Tutulumuna Dair Histopatolojik Bulgular:

Liu ve ark., ⁽³⁷⁾ 85 yaşında Covid-19 tanılı hastaya yapılan otopsi incelemesi sonrasında, hastanın ince bağırsaklarında, segmental dilatasyon ve stenotik alanlar olduğunu belirtmişler. Çin Sağlık Bakanlığına ait yayınlanan guideline da ciddi Covid-19 nedenli ölen bir olguda, gastrointestinal mukozada değişen derecelerde, dejenerasyon, nekroz ve mukozal dökülme belirtileri olduğu bildirilmiştir ⁽³⁸⁾. Patoloji materyallerinin, gastrik ve intestinal epitelyal hücrelerin ve

Tablo 1. Covid-19 hastalarında görülen gastrointestinal semptomlar ve sıklığı.

Çalışma Tarihi	Çalışmanın Yeri	Çalışmaya Alınan Hasta Sayısı	Gastrointestinal Semptomlar	Diyare	Karın Ağrısı	Kusma	Bulantı	GIS Kanama	Anoreksi	
Chen N ve ark.	2019	Wuhan	99	diyare, bulantı, kusma	2 (%2)	yok	1 (%1)	1 (%1)	yok	yok
Guan W ve ark.	2019	30 merkez	1099	diyare, bulantı, kusma	42 (%3,8)	yok	55 (%5)	55 (%5)	yok	yok
Huang C ve ark.	2020	Wuhan	38	diyare	1 (%2,6)	yok	yok	yok	yok	yok
Liu K ve ark.	2019	Wuhan	137	diyare	11 (%8)	yok	yok	yok	yok	yok
Lu X ve ark.	2019	Wuhan	171	diyare, kusma	15 (%8,8)	yok	11 (%6,4)	yok	yok	yok
Shi H ve ark.	2020	Wuhan	81	diyare, kusma	3 (%3,7)	yok	4 (%4,9)	yok	yok	yok
Wang D ve ark.	2020	Wuhan	138	diyare, bulantı, kusma, karın ağrısı, anoreksia	14 (%10,1)	3 (%2,2)	5 (%3,6)	14 (%10,1)	yok	55 (%39,9)
Xiao F ve ark.	2020	Wuhan	73	diyare	26 (%35,6)	yok	yok	yok	yok	yok
Xu XW ve ark.	2019	Wuhan	62	diyare	3 (%4,8)	yok	yok	yok	yok	yok
Yang X ve ark.	2019	Wuhan	52	kusma	yok	yok	2 (%3,8)	yok	2 (%4)	yok
Zhang J ve ark.	2020	Wuhan	139	diyare, bulantı, kusma, karın ağrısı	18 (%12,9)	8 (%5,8)	7 (%5,0)	24 (%17,3)	yok	yok
Zhou F ve ark.	2020	Wuhan	141	diyare, bulantı, kusma	9 (%4,7)	1 (%)	7 (%3,7)	7 (%3,7)	yok	yok
Ping ve ark.	2020	Wuhan	9	diyare, bulantı, kusma, anoreksia	1	yok	1	1	yok	6
Fang ve ark.	2020	Wuhan	305	diyare, bulantı, kusma, anoreksia	146/295 (%49,5)	12/201 (%6,0)	32/201 (%15,9)	59/201 (%29,4)	yok	101/201 (%50,2)
Chang ve ark.	2020	Beijing	13	diyare	1 (%7,7)	yok	yok	yok	yok	yok
Song ve ark.	2020	Shanghai	51	diyare, bulantı, kusma	5 (%10)	yok	3(%6)	yok	yok	yok
Hu ve ark.	2020	Nanjing	24	diyare	2 (%8,3)	yok	yok	yok	yok	yok

glanduler epitelyal hücrelerin silyalarının, ender olarak da özofagial squamöz epitelyal hücrelerin, özellikle harap olmuş alanlarının ACE 2 ile boyandığını göstermiştir. Viral nükleokapsid proteinin, gastrik, duodenal, rektal glanduler hücre sitoplazmalarında gösterilmesi de virüsün immün yanıt aracılı hasardan çok, direk hücreye saldırıp harap ederek gastrointestinal hasar oluşturduğunun bir kanıtı olabilir ⁽¹⁹⁾.

Karaciğer ve Covid-19:

İshal, karın ağrısı, anoreksi, bulantı-kusma gibi gastrointestinal semptomların yanı sıra Covid-19 hastalarında karaciğer hasarını gösteren kan değerlerinde de artış görülebilir. Çeşitli çalışmaların verileri ışığında, hastalık seyri boyunca, %14.8-%53.1 oranında alanine aminotransferaz (ALT), aspartate amino transferaz (AST) değerlerinde artış olabileceği, buna hafif düzeyli bilirubin artışının da eklenebileceği bildirilmiştir ^(20-22,25-28).

Zhang ve ark., ⁽³⁹⁾ 56 Covid-19 olgusunun analizinde %54 oranında gama-glutamil transferaz (GGT) değerinde artış saptamışlardır.

Karaciğer hasarının daha çok şiddetli Covid-19 olgularında rastlandığı belirtilmiştir ⁽²⁰⁻²²⁾.

Chen ve ark.'nın ⁽²¹⁾ 99 Covid-19 hastasını içeren çalışmalarında, 43 hastanın ALT-AST değerlerinin yüksek olduğu ve 1 kritik Covid-19 hastasında da ciddi hepatit görüldüğü ve bu hastada alt 7590 U/L'ye kadar yükseldiği belirtilmiştir.

Yine Çin'den, Fan Z ve ark.'nın ⁽⁴⁰⁾ yaptığı retrospektif çalışmada, 148 Covid-19 hastası değerlendirilmiş; 55 hastada (%37.2), karaciğer enzimleri yüksek bulunmuş. Karaciğer enzim yüksekliği olan hastaların %14,5'inde ateş varken, normal karaciğer enzimleri olanlarda bu oran %4.3 olarak saptanmış (p=0.027). Karaciğer enzim yükseliği olanlarda prokalsitonin ve CRP düzeyleri daha yüksek bulunmuş. Basvuru sırasında karaciğer enzimleri normal olan 93 hastanın

45'inde hastaneye yatış süresince enzim yüksekliği saptanmış. Karaciğer enzim yüksekliği olan hastalarda, lopinovir/ritonavir kullanımı daha fazla saptanmış aynı zamanda yatış süreleri daha uzun bulunmuş.

Karaciğer hasarı mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, hepatositlerin direk viral enfeksiyonu, immün aracılı hasar ya da ilaç toksisitesinin yol açabileceği düşünülmektedir ⁽⁴¹⁾. Covid-19 virusunun özellikle kolanjiyositlere yoğun affinitesinin olması ve buradaki ACE2 reseptörüne bağlanma oranının yüksek olması da bozulmuş karaciğer fonksiyonunu açıklayabileceği düşünülmektedir ⁽³⁹⁾.

Ancak bugüne kadar Covid-19 ilişkili şiddetli karaciğer yetmezliği olgusu rapor edilmemiştir.

Fekal-Oral Bulaş ve Covid-19

Pek çok çalışmada dışkıda yada anal/rektal sürüntülerde: viral RNA varlığı gösterilmiştir (Tablo 2)^(4,5,11,42,43). Dışkı PCR testinde, Fekal nükleik asit, solunumsal örneklerin pozitifleşmesinden 2-5 gün sonra pozitifleşir. %23-%82 hastada respiratuvar örneklerin negatifleşmesinden sonra da fekal testlerin pozitifliğinin 1-11 gün daha devam ettiği gösterilmiştir ^(44,45). Ayrıca tedavilerinde kortikosteroid olanlarda, dışkıda daha uzun süreli PCR pozitifliği varlığı gösterilmiştir ⁽⁴⁵⁾. Dışkıda uzun süre viral RNA'nın pozitif bulunması, gastrointestinal trakta hücrelerde virüs barındıran hücrelerin çok sayıda dökülmesi ve bu dökülmenin klinik semptomlar bittikten sonra da devam etmesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Tablo 2. Fekal PCR çalışmaları.

Çalışmayı Yapanlar	Çalışma Tarihi	Alınan Hasta Sayısı	Pozitif Fekal PCR Testi	Fekal PCR Pozitif-Solunumsal PCR Negatif Olanlar
Ling ve ark. ⁴⁵	2020	66		54 (%81,8)
Zhang ve ark. ⁴⁸	2020	14	5 (%35,7)	
Xiao ve ark. ⁶	2020	73	39 (%53,4)	17 (%23,3)
Yang ve ark. ⁴⁴	2020	7		3 (%42,9)

Ong ve ark. ⁽⁴⁶⁾ ishalleri olmayan Covid 19 pozitif hastaların banyolarından aldıkları örneklerde, RT-PCR ile fekal pozitifliği saptamışlardır. Temizlik öncesi tuvalet taşından, lavobo içinden ve kapı kollarından alınan örneklerde pozitif sonuçlar elde edilirken, temizlik sonrası negatifleştiği görülmüş.

Von doremalen ve ark.'nın ⁽⁴⁷⁾ yaptığı çalışmada, virüsün aerosol olarak en az 3 saat var olabildiğini ve bu tuvaletlerin ortak paylaşımı sırasında virüsün fekal-aerosol bulaşı ile sağlıklı insanları enfekte edebileceği görüşü ortaya atılmıştır.

SONUÇ

Tüm dünyayı ekonomik, sosyal, psikolojik açıdan derinden etkileyen, 3,5 milyon üzerinde kişiyi enfekte eden Covid-19 virüsünün bu denli hızlı ve fazla yayılması konusunda fekal oral bulaşın da etkili olduğu dikkati çekmektedir. Bu hastalarda azımsanmayacak ölçüde gastrointestinal semptomların var olduğu, sanitizasyon kurallarının ve el yıkamanın bir kez daha ne kadar önemli olduğu karşımıza çıkmaktadır.

Fekal oral bulaşın varlığı ve hastaların iyileşme süreçlerinde de bu riskin devam etmesi konusundaki tartışmalar ortak tuvalet kullanılmaması gerekliliğini, endoskopi ünitesinde çalışan ekibin yüksek riskli olduğunu ve gerekli üst düzey önlemler alınması gerektiğini göstermiştir.

Ayrıca önümüzdeki yaz aylarında hijyen önlemlerine dikkat edilmeyen, ortak yüzme havuzlarının kullanımının da yine bulaş açısından risk yaratabileceği düşünülmektedir.

Bilinmeyen pekçok soruyu hâlâ bünyesinde barındıran Covid-19 virüsünü yok etmek ve yayılmasını önlemek, en azından yanıtları bilinen sorular sayesinde olacaktır.

Bu nedenle sanitizasyon önlemlerine çok dikkat edilmesi gerekmektedir.

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

KAYNAKLAR

1. World health organization situation reports.
2. Wu F, Zhao S, Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020. Published online Feb 3. [CrossRef]
3. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. Gastroenterology 2020. [CrossRef]
4. Zhang W, Du RH, Li B et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. Emerg. Microbes. Infect. 2020; 9: 386-389. [CrossRef]
5. Xu Y, Li X, Zhu B et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. Nat. Med. 2020. [CrossRef]
6. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology 2020. [CrossRef]
7. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. FEBS Lett. 2002; 532: 107-110. [CrossRef]
8. Hung IF, Cheng VC, Wu AK et al. Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. Emerg. Infect. Dis. 2004; 10: 1550- 1557. [CrossRef]
9. Leung WK, To KF, Chan PK et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. Gastroenterology 2003; 125: 1011- 1017. [CrossRef]
10. Zhou J, Li C, Zhao G et al. Human intestinal tract serves as an alternative infection route for Middle East respiratory syndrome coronavirus. Sci. Adv. 2017; 3: eaao4966. [CrossRef]
11. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. N Engl J Med. 2020;382(10):929-936. [CrossRef]
12. Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020; 579: 270- 273. [CrossRef]
13. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell 2020. [CrossRef]
14. Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020; 395: 565- 574. [CrossRef]
15. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. Cell 2020. [CrossRef]
16. Wrapp D, Wang N, Corbett KS et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science 2020; 367: 1260- 1263. [CrossRef]
17. Zhao D, Yao F, Wang L et al. A comparative study on the clini-

- cal features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias. Clin. Infect. Dis. 2020. [\[CrossRef\]](#)
18. Wang J, Zhao S, Liu M, et al. ACE2 expression by colonic epithelial cells is associated with viral infection, immunity and energy metabolism. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.05.20020545v1.full.pdf>.
 19. Tian Y. et. al. Gastrointestinal Features in COVID-19 And The Possibility Of Faecal Transmission. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2020; 51: Issue 9. [\[CrossRef\]](#)
 20. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N. Engl. J. Med. 2020.
 21. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395: 507- 513. [\[CrossRef\]](#)
 22. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497- 506. [\[CrossRef\]](#)
 23. Liu K, Fang YY, Deng Y et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. Chin Med J (Engl) 2020. [\[CrossRef\]](#)
 24. Lu X, Zhang L, Du H et al. SARS-CoV-2 infection in children. N. Engl. J. Med. 2020. [\[CrossRef\]](#)
 25. Shi H, Han X, Jiang N et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect. Dis. 2020. [\[CrossRef\]](#)
 26. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020. [\[CrossRef\]](#)
 27. Xu XW, Wu XX, Jiang XG et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. BMJ 2020; 368: m606. [\[CrossRef\]](#)
 28. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir. Med. 2020. [\[CrossRef\]](#)
 29. Zhang JJ, Dong X, Cao YY et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy 2020. [\[CrossRef\]](#)
 30. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020. [\[CrossRef\]](#)
 31. Fang D, Ma J, Guan J. et al. Manifestations of digestive system in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a single-center, descriptive study. Chin J Dig. 2020;40: Epub ahead of print (in Chinese). [\[CrossRef\]](#)
 32. Ping A, Hongbin C, Xiaoda J, Honggang Y. Clinical features of 2019 novel coronavirus pneumonia presented gastrointestinal symptoms but without fever onset. Preprints with the Lancet. 2020.
 33. Chang Lin M, Wei L. et al. Epidemiologic and clinical characteristics of novel coronavirus infections involving 13 patients outside Wuhan, China. JAMA. 2020; 323: 1092. Published online Feb 7. [\[CrossRef\]](#)
 34. Song F, Shi N, Shan F. et al. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. Radiology. 2020; 295: 210- 217. Published online Feb 6. [\[CrossRef\]](#)
 35. Hu Z, Song C, Xu C. et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. Sci China Life Sci. 2020: 1- 6. [\[CrossRef\]](#)
 36. Wang D, Ju X, Xie F. et al. Clinical analysis of 31 cases of 2019 novel coronavirus infection in children from six provinces (autonomous region) of northern China. Zhonghua Er Ke Za Zhi 2020; 58: E011 (in Chinese).
 37. Liu Q, Wang R., Qu G et al. Macroscopic autopsy findings in a patient with COVID-19. J Forensic Med. 2020; 36: 1- 3.
 38. National Health Commission of the People's Republic of China. Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19), China (Vision 7).
 39. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020. [\[CrossRef\]](#)
 40. Fan Z. Et al. Clinical Features of Covid-19 Related Liver Damage. Journal of Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2020 [\[CrossRef\]](#)
 41. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. Liver Int. 2020. [\[CrossRef\]](#)
 42. Tang A, Tong ZD, Wang HL et al. Detection of novel coronavirus by RT-PCR in stool specimen from asymptomatic child, China. Emerg. Infect. Dis. 2020; 26. [\[CrossRef\]](#)
 43. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA 2020. [\[CrossRef\]](#)
 44. Yang Z, Li G, Dai X, Liu G, Li G, Jie Y. Three cases of novel coronavirus pneumonia with viral nucleic acids still positive in stool after throat swab detection turned negative. Chin J Dig. 2020; 40: E002- E002 (in Chinese). [\[CrossRef\]](#)
 45. Ling Y, Xu SB, Lin YX. et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. Chin Med J (Engl). 2020. Published online Feb 28. [\[CrossRef\]](#)
 46. Ong SWX, Tan YK, Chia PY. et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. JAMA. 2020. Published online Mar 4. [\[CrossRef\]](#)
 47. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris D. et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. medRxiv. 2020. Post online Mar 13. [\[CrossRef\]](#)
 48. Zhang J. Et. al. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus-infected pneumonia. J. Med. Virol. 2020. published online Mar3. [\[CrossRef\]](#)