



2022, 7(3), 157-173

## Covid-19 ve Mineraller

### Covid-19 and Minerals

İrem ÖZKORKUT<sup>\*1</sup>, Mendane SAKA<sup>2</sup>

<sup>1\*</sup> Beykent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

#### Özet

Beslenme, enfeksiyon ve bağışıklık arasında çift yönlü bir etkileşim vardır. Optimal bağışıklık yeterliliği beslenme durumuna bağlıdır. Bağışıklık tepkisinin geliştirilmesi ve sürdürülmesi için gerekli olan makro besinlerin ve mikro besinlerin yeterli bir şekilde, yeterli beslenme ile alınmasını sağlamak çok önemlidir. Mikro besinler, hayati rol üstlenir ve en çok ihtiyaç duyulanların A, C, D, E, B2, B6 ve B12 vitaminleri, folik asit, beta karoten, demir, selenyum ve çinko olduğu tespit edilmiştir. Bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu, gelişimi, farklılaşması ve çok sayıda işlevini yerine getirmesi için bu mikro besinler gereklidir. Bağışıklık destekleyici mikro besin kaynaklarının yeterli miktarda alınması, COVID-19 pandemisi ile mücadelede yardımcı olabilir. Bu göstergelere dayanarak, bu makale bağışıklık, COVID-19 ve selenyum, çinko, demir ve magnezyum mineralleri arasındaki ilişkiyi anlamayı amaçlamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Diyet, besin ve beslenme, bağışıklık, Covid-19, mineraller

#### Abstract:

There is a two-way interaction between nutrition, infection and immunity. Optimal immune adequacy depends on nutritional status. It is very important to ensure that the macronutrients and micronutrients necessary for the development and maintenance of the immune response are taken in an adequate manner with adequate nutrition. Micronutrients play a vital role and it has been determined that the most needed are vitamins A, C, D, E, B2, B6 and B12, folic acid, beta carotene, iron, selenium and zinc. Micronutrients are necessary for the activation, development, differentiation and multiple functions of

\*Yazışma Adresi: İrem Özkorkut, Beykent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

E-posta adresi: iremdurcek@beykent.edu.tr

Gönderim Tarihi: 1 Mart 2022. Kabul Tarihi: 7 Ekim 2022.

Yazar sırasına göre ORCID: 0000-0002-8155-8529; 0000-0002-5516-426X

immune cells. Adequate intake of immune-supporting micronutrients can help combat the COVID-19 pandemic. Based on these indicators, this article aims to understand the relationship between immunity, COVID-19 and the minerals selenium, zinc, iron, and magnesium.

**Key words:** Diet, food and nutrition, immunity, Covid-19, minerals

© 2022 Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. Tüm Hakları Saklıdır.

## 1. Giriş

Bağışıklık sisteminin temel işlevleri, konağı patolojik mikroorganizma enfeksiyonlarına karşı korumak, hasarlı dokuları temizlemek ve büyüyen kötü huylu hücrelerin gözetimini sağlamaktır (Wu, Lewis, Pae ve Meydani, 2019). Doğal ve kazanılmış bağışıklığın viral tepkileri, yaş, cinsiyet, beslenme, sigara içme ve mevcut tıbbi durumlar dahil olmak üzere konakçının metabolik belirleyicilerine göre değişir (Gasmi vd., 2020). Doğal bağışıklık, virüs replikasyonunu inhibe eden ve temizlenmesini artıran, doku onarımını teşvik eden, virüslere karşı kazanılmış bağışıklık tepkisini etkinleştiren, ilk savunma hattıdır (Gorji ve Ghadiri, 2021).

Mast hücreleri, patojenlere karşı koruyucu bir bariyer görevi görür ve ayrıca viral bir enfeksiyonla aktive edilebilir. Aktive edilmiş mast hücreleri, histaminleri ve proteazları serbest bırakır ve interlökin (IL)-1, IL-6 ve IL-33 dahil olmak üzere proinflatuar belirteçlerin salınmasını tetikler (Junaid vd., 2020). Potansiyel patojenleri tanıma ve onları zararsız ajanlardan ayırmada önemli bir rolü, makrofajlar ve nötrofiller gibi doğuştan gelen bağışıklık hücreleri üstlenir ve bu özelliği olgunlaşmamış dendritik hücrelerle paylaşırlar. Dendritik hücreler, T ve B lenfositlerini aktive ederler (Elmadfa ve Meyer, 2019). Bu olaylar, T hücrelerinin aktivasyonuna ve sitokinlerin salınmasına yol açarak bağışıklık tepkisinin güçlendirilmesine katkıda bulunur (Junaid vd., 2020).

İnterferon (IFN), T Helper (Th) (CD4+) 1 ve Th2 fenotiplerinin dengesini düzenleyen anti-viral doğal bağışıklık tepkisidir. IFN-λs (Tip III IFN), epitelyal bariyerlerdeki anahtar anti-viral sitokinlerdir ve enflamatuar yanıtı, apoptotik hücre ölümünü indükler. Tip I IFN'ler, toll-like reseptör (TLR)7'nin viral aktivasyonuna ve mitokondriyal anti-viral sinyalizasyona yanıtlarda artar (Gasmi vd., 2020). Konakçının doğal bağışıklık sistemi, TLRs gibi örüntü tanıma reseptörleri (PRRs) yoluyla viral bileşenleri tanır.

TLR'lere bağlanma, akciğer iltihabına ve fibrozise aracılık edebilecek enflamatuar faktörlerin ekspresyonunu indükler (Junaid vd., 2020).

Bağışıklık tepkisinin düzenlenmesinde önemli bir rolü, yüzeylerinde CD4+ glikoproteini taşıyan Th lenfositleri üstlenir (Elmadfa ve Meyer, 2019). CD4 +, B hücrelerini aktive ederek virüse özgü antikorların sentezini uyarır. Sitotoksik T (CD8 +) hücreleri, virüsle enfekte olmuş hücreleri öldürür (Junaid vd., 2020). Th1 hücreleri, otoimmün reaksiyonlarda rol oynayabilir. Th1 hücreleri ağırlıklı olarak IL-12 ve IFN- $\gamma$  tarafından indüklenir, fagositleri ve sitotoksik hücreleri aktive eder. IL-4 tarafından indüklenen Th2 hücreleri ise antikor üretmek için B lenfositlerinin aktivasyonunu teşvik eder. Ayrıca bellek B hücrelerinin gelişimini de indükler. Th2 hücreleri baskın olarak IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 salgılar (Elmadfa ve Meyer, 2019). Th9 hücreleri, yeterli bağışıklık homeostazı ve konakçı savunması için kritiktir, ancak aynı zamanda hastalıklara, özellikle otoimmün hastalıklara büyük katkıda bulunur (Maywald, Wang ve Rink, 2018). Ayrıca Th17 hücreleri özellikle enflamatuar olaylarda ve mukozal bağışıklığın ve bütünlüğün korunmasında rol oynar (Elmadfa ve Meyer, 2019).

### **COVID-19**

Coronaviridae ailesinden virüsler, hayvanlardan insanlara bulaşabilen zoonotik virüslerdir (Skalny vd., 2020). Coronaviridae'nin alfa, beta, gamma, delta koronavirüsleri olarak dört alt ailesi vardır (Junaid vd., 2020). COVID-19, solunum sistemini hedef alan ve soğuk algınlığından şiddetli sendromlara kadar çok çeşitli hastalıklara yol açabilen geniş bir RNA virüs grubudur (Gorji ve Ghadiri, 2021). COVID-19'un genetik analizi, Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-CoV)'na > % 50 ve Şiddetli Akut solunum Sendromu Koronavirüs (SARS-CoV) 2'ye % 80 sekansla benzerdir (Junaid vd., 2020; Gorji ve Ghadiri, 2021).

SARS-CoV-2, tek sarmallı RNA genomuna sahip bir koronavirüstür (Junaid vd., 2020; Bermano, Méplan, Mercer ve Hesketh 2021). SARS-CoV-2 enfeksiyonu, agresif enflamatuar yanıt ile karakterizedir. SARS-CoV-2, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlü hücreleri hedef alır; bunlar arasında solunum yolu epitel hücreleri, alveolar epitel hücreleri, vasküler endotel hücreler ve akciğerdeki makrofajlar ve ayrıca miyokardiyal ve renal hücreler bulunur (Bermano vd., 2021). İnsan vücuduna akciğerlerde, böbreklerde, kalpte, gastrointestinal sistemde ve diğer bölgelerde bulunan ACE2

reseptörleri yoluyla girer (Quiles vd., 2020). Alveolar epitel hücrelerinde ACE2'ye bağlanarak ağırlıklı olarak alt solunum yolunu enfekte eder (Zabetakis, Lordan, Norton ve Tsoupras, 2020).

SARS-CoV-2'nin hava yolu epitel hücrelerine girmesi üzerine, doğal bağışıklık hücreleri, viral replikasyona karşı koymak için hareket, göç, farklılaşma, çoğalma ve aktivasyon yoluyla yanıt oluşturur. Sitokinler ve oksidatif artış pro-inflamatuar ortamı indüklerken, virüs tip I IFNs tepkilerini geciktirir ve bastırır. Th1/Th17 fenotiplerinin aktivasyonu, hiperinflamatuar koşulları ve sitokin fırtınasını (proinflamatuar sitokinlerin kapsamlı ve kontrolsüz salınımına sitokin fırtınası denir (Zabetakis vd., 2020)) daha da şiddetlendirir (Gasmi vd., 2020). Şiddetli vakalarda gözlemlenen sitokin fırtınası, akciğer epitelinde ikincil bakteri enfeksiyonlarının gelişimini kolaylaştırabilen yaygın hasara neden olur. Sitokin fırtınası ve kontrolsüz iltihaplanma özellikle miyokardiyal ve böbrek sistemlerini etkiler; septik şoka, çoklu organ yetmezliğine ve ölüme yol açabilir (Bermano vd., 2021). Bununla birlikte, virüsü nötralize eden ve enfeksiyona karşı olan SARS-CoV-2'ye özgü antikorların üretimi de gerçekleşir (Gasmi vd., 2020).

Klinik belirtilere göre, COVID-19 hastaları presemptomatik, asemptomatik ve semptomatik olmak üzere üç gruba ayrılır (Junaid vd., 2020; Gasmi vd., 2020). Ciddi olmayan COVID-19'lu bir hastada, çeşitli bağışıklık hücreleri, antikor salgılayan hücreler, CD4 + ve CD8 + T hücreleri, immunoglobulin (Ig) M ve IgG ile birlikte COVID-19-bağlayıcı antikorlar bildirilmiştir (Gorji ve Ghadiri, 2021). Şiddetli COVID-19'un çeşitli özellikleri ise immünolojik işlev bozukluğu belirtileri gösterir (Guillin, Vindry, Ohlmann ve Chavatte, 2019). Şiddetli COVID-19'un başlangıç aşamasında, IL-2, IL6, granülosit koloni uyarıcı faktör, IFN- $\gamma$  ile indüklenmiş protein 10, monosit kemoatraktan protein-1, vasküler endotelial büyüme faktörü, makrofaj inflammatuar protein-1a ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin artan miktarları yanında bazı hastalarda lenfopeni de tespit edilmiştir (Guillin vd., 2019; Gorji ve Ghadiri, 2021). Doğal öldürücü (NK) hücrelerin ve sitotoksik T hücrelerinin işlevsel tükenmesi de şiddetli COVID-19'da bir faktör olarak tanımlanmıştır (Zhang, Saad, Taylor ve Rayman, 2020).

### **Covid-19 ve Mineraller**

Yetersiz beslenme ve besin öğelerinin eksikliği hastalık yükünü artırır (Im vd., 2020). Herhangi bir mikro besin eksikliği, patojenlere karşı bağışıklık tepkisini engelleyebilir (Junaid vd., 2020). Bağışıklığı korumak için dengeli bir diyet gereklidir (Junaid vd., 2020) ve bu, enfeksiyonları önleyen optimal bağışıklık tepkisi için önemlidir (Im vd., 2020).

Mikro besinler ise bu konuda hayati rol üstlenir (Maggini, Pierre ve Calder, 2018). Mikro besinler, vücuttaki çeşitli proteinlerin, enzimlerin, fizyolojik süreçlerin ve sinyal yollarının düzgün işlemesi için kritik öneme sahip olan vitamin ve minerallerdir (Carr, 2020). İnsanların yaklaşık % 25-75'inde, önerilen diyet miktarı (Recommended Dietary Allowances (RDA)) altında bir alım vardır (Gombat, Pierre ve Maggini, 2020) ve bu durum çeşitli hastalıkların küresel yüküne katkıda bulunur. Mikro besin eksiklik epidemisi, yetersiz alımdan ve/veya yeterli alım olsa da enfeksiyon, enflamasyon veya kronik hastalıklar nedeniyle emilimin bozulmasından kaynaklanabilir. Örneğin çinko eksikliği, dünya nüfusunun yaklaşık % 30'unu etkiler ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının yaklaşık % 16'sında rol oynar. Mikro besin eksiklikleri, enfeksiyonlara direnme yeteneğini azaltır. Bu durum gelişmekte olan ülkelerdeki önemli halk sağlığı sorunlarından olan immün yetmezliğin yaygın nedenlerindedir. Aynı durum sanayileşmiş toplum nüfusunun da yaklaşık % 30'unu etkiler (Gorji ve Ghadiri, 2021).

Mikro besinlerin kaybı, aktif bir enfeksiyon sırasında şiddetlenir ve plazma seviyeleri ancak semptomlar düzeldiğinde normalleşir. Hastalıkta besin alımının azalması ve antibiyotik kullanımının da olmasıyla bazı mikro besinler tükenir, tablo kötüleşir. Bu yüzden, enfeksiyondan kurtulmaya yardımcı olmak için yeterli mikro besin alımı gereklidir (Gombat vd., 2020). Bağışıklığın azalması, solunum virüs enfeksiyonlarında da önemli bir risk faktörüdür (Im vd., 2020). Yüksek risk grubundakilere, asemptomatik taşıyıcılara ve orta veya şiddetli COVID-19 hastalığı olanlara beslenme desteği verilmesi önerilebilir (Guillin vd., 2019).

Viral-konak direnci, demir (Fe), çinko (Zn), bakır (Cu), selenyum (Se) ve magnezyum (Mg) gibi desteklere dayanır. Fe, virüse karşı birinci basamak savunmadır, solunum yolunun fiziksel ve biyokimyasal bariyerleridir ve normal epitel farklılaşması ve büyümesi için gerekir. Membran akışkanlığının, bütünlüğünün ve onarımının düzenlenmesi için Zn gereklidir. Zn, Fe, Cu ve Se, zara bağlı antimikrobiyal peptit aktivitelerini ve mukozal ilişkili mikrobiyotayı düzenler. IFN üretimlerinin düzenlenmesinde Zn, Fe, Cu ve Se mineralleri görev alır (Gasmi vd., 2020).

### **Bağışıklık ve Selenyum**

Besinler, memelilerin birincil selenyum kaynağıdır (Guillin vd., 2019; Liu vd., 2021). Besin alımında yalnızca beş molekül (selenosistein, selenometiyonin, selenon, selenit ve selenat), biyolojik olarak kullanılabilir selenyum sağlar (Guillin vd., 2019).

Selenyumun biyolojik aktivitesinin, selenoproteinlere bir amino asit olan selenosisteinin eklenmesi ile gerçekleştiği kabul edilmektedir (Guillin vd., 2019). Tüm selenoproteinlerin aktif merkezi selenosistein içerir (Guillin vd., 2019; Zhang vd., 2020). Selenoproteinlerde selenyum, 21. aminoasit selenosistein olarak bulunur (Manzanares, Moreira ve Hardy 2021). Selenosistein, selenyumun kükürdün yerini almasıyla daha iyi bir katalitik aktivite sağladığı yapısal ve fonksiyonel bir sistein analogudur. Selenosistein yerleştirilme süreci, birçok yönden benzersiz olan bir çeviri mekanizmasına dayanır (Guillin vd., 2019). Selenoprotein sentezinde selenosisteini proteine eklemek için selenosistein, tRNA'ya ihtiyaç duyar (Bae ve Kim, 2020). mRNA'nın 3'-çevrilmemiş bölgesinde ve selenosistein-tRNA'da bulunan selenosistein ekleme dizisinin varlığında, normalde bir durdurma kodonu olarak işlev gören UGA kodonu, selenosisteinin eklenmesini belirtmek için yeniden kodlanır (Guillin vd., 2019; Zhang vd., 2020).

Bugüne kadar tanımlanan yirmi beş selenoprotein gen arasında, birçoğu antioksidan savunmada, hücre sinyalizasyonunda ve redoks homeostazında önemli hücresel işlevlere sahiptir. İyi karakterize edilmiş selenoproteinler içinde şu alt aileler bulunur: Hidrojen ve lipid peroksidleri azaltan glutatyon peroksidaz (GPX1 – GPX4 ve GPX6), tiol sistemlerinin homeostazında gerekli olan tioredoksin redüktazlar (TXNRD1 - TXNRD3), metiyonin sülfoksit redüktaz (MSRB1) ve endoplazmik retikulumda bulunan selenoproteinler (DIO2, SELENOF, SELENOK, SELENOM, SELENON, SELENOS ve SELENOT) protein katlanmasında ve endoplazmik retikulum stres yanıtında önemli fonksiyonlar sergiler (Guillin vd., 2019; Zhang vd., 2020; Bermano vd., 2021). Bununla birlikte, bazı selenoproteinler enzimatik aktivite göstermez; örneğin selenoprotein K, bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ve çoğalmasında önemli bir rol oynar (Akhtar vd., 2021). GPX1, GPX3 ve SELENOP gibi antioksidan selenoenzimlerin sentezi, enfekte olmuş hücrelerde down-regule edilir. Bu nedenle, oksidatif / nitratif stres ve endojen antioksidan seviyelerinin azalması, viral replikasyonu ve viral RNA mutasyon oranını artırarak enfekte olmuş konakçıda ciddi doku hasarına neden olur (Manzanares vd., 2021).

Selenyumdan en çok etkilenen proteinler arasında, anti-viral özelliklere sahip sitosolik selenoenzim olan glutatyon peroksidaz 1 (GPX1) bulunur (Seale, Torres, Berry, M ve Pitts, 2020). Antioksidan fonksiyonları sayesinde, GPX gibi selenoenzimler lipid ve fosfolipid hidroperoksidleri azaltarak epitel bariyerlerini reaktif oksijen türlerinden (ROT) korur (Bermano vd., 2021). GPX1, hidrojen peroksidin suya detoksifikasyonunu katalize ederek ROT'a karşı önemli bir savunma yapar (Seale vd., 2020) ve bu

nedenle yeterli selenyum, solunum yolu epitel bariyerlerinin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunabilir. Benzer şekilde, antioksidan selenoproteinler, nötrofilleri endojen oksidatif stresten korur (Bermano vd., 2021).

### **Selenyum, Selenoproteinler ve Viral Replikasyon**

Viral enfeksiyon, konağın hücrelerinde ROT üretimini artırır (Seale vd., 2020). Epitel bariyerler, ROT'ların serbest bırakılması / üretilmesinin bir sonucu olarak önemli hasara uğrar (Bermano vd., 2021). Bu, antioksidan savunma mekanizmalarıyla dengelenmezse oksidatif strese yol açar. Aşırı oksidatif stres, viral genomun mutasyonunu artırır ve bu da daha virülan suşların ortaya çıkmasına neden olabilir (Seale vd., 2020).

İnsan, hayvan ve hücre kültürü çalışmalarından elde edilen kanıtlar, selenyum düzeyinin viral enfeksiyonlara yanıtta önemli bir faktör olduğunu gösterir (RNA viral enfeksiyonları ve solunum virüsü enfeksiyonları dahil) (Bermano vd., 2021). Konağın beslenme durumunun, bulaşıcı hastalıklara karşı savunmada öncü bir rol oynadığı kabul edilir. Uzun zamandır, bunun yalnızca belirli bir besin ögesi eksikliği nedeniyle konakçının bozulmuş bağışıklık tepkisinin sonucu olduğuna inanılır. Ancak, mekanizma daha karmaşıktır. Karmaşıklığın nedeni ise beslenme yetersizliğinin sadece konağın bağışıklık tepkisini değil, viral patojenin kendisini de etkilemesidir (Guillin vd., 2019). Bu nedenle, konakçıda oksidatif strese neden olan diyetteki selenyum eksikliği, viral genomu değiştirebilir. Böylece normalde iyi huylu veya hafif patojenik olan bir virüs, oksidatif stres altında oldukça virülan hale gelebilir (BourBour vd., 2020; Akhtar vd., 2021).

Viral mutasyonlar meydana geldiğinde, normal diyete sahip konakçılar bile yeni patojenik suşa duyarlı olabilir. Bu noktalar, influenza virüsü için hayvan modellerinde de bildirilir, ancak moleküler mekanizma belirsizdir (Guillin vd., 2019).

### **Covid-19 ve Selenyum İlişkisi**

Endoplazmik retikulum (ER) stresi, oksidatif stres ve inflamasyon birbiriyle yakından ilişkilidir. ER stresi inflamasyona yol açabilirken inflamasyon da katlanmamış protein yanıtı (UPR) ve ER stresini tetikleyebilir. Mevcut veriler de birkaç solunum virüsünün, selenyum veya selenoproteinler tarafından modüle edilebilen redoks, ER stres ve iltihaplanma yollarında değişikliklere neden olduğunu gösterir. UPR indüksiyonunun, konağın SARS-CoV-2'ye yanıtında önemli bir rol oynaması muhtemeldir. Enfeksiyon

bölgesinde bağışıklık hücreleri, özellikle makrofajlar tarafından yüksek miktarda serbest radikal üretimi oksidatif stresi tetikler. Aşırı hücre dışı ROT / reaktif nitrojen türleri, IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar aracılar oluşturarak ve nükleer faktör  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) sinyal yollarını aktive ederek enflamatuvar yanıtın başlamasına yol açan sinyal zincirlerini başlatır (Bermano vd., 2021). IL-6 dahil enflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu, transkripsiyon faktörü NF- $\kappa$ B tarafından koordine edilir. IL-6, bir dizi selenoproteininin hepatik biyosentezini down-regule eder. Kontrolsüz ROT üretimi, trombotik mikroanjiyopati eğilimini artırarak, NF- $\kappa$ B'yi aktive edebilir ve bu da aşırı sitokin salınımına neden olabilir. Ayrıca bu sitokin salınımı COVID-19 ile ilişkili akut solunum sıkıntısı sendromunun patogenezinde katkıda bulunabilir. NF- $\kappa$ B, şiddetli COVID-19 ile ilişkili inflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonu için çok önemli olduğundan, selenyum takviyesinin in vivo NF- $\kappa$ B ekspresyonunu down-regule edip edemeyeceğini ve bunun hayatta kalmaya yararı olup olmayacağını açıklığa kavuşturmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Zhang vd., 2020). Ayrıca SARS-CoV-2'nin bu yollarda değişikliklere neden olabileceği görülür. Ancak bugüne kadar düşük selenyumun, virüsün bu tür yollar üzerindeki etkisini değiştirip değiştirmediği ve bu nedenle ciddi COVID-19 vakalarında gözlenen sitokin fırtınasını artırıp artırmadığı bilinmemektedir. Gelecekteki çalışmalar, hem ilgili hayvan hem de hücre modellerini kullanarak ve ciddi ve hafif formları olan hastaların selenyum durumunu, plazma inflamatuvar belirteçlerini değerlendirerek bu durumun olup olmadığını ele almalıdır (Bermano vd., 2021).

SARS-CoV-2'nin GPX1 aktivitesi tarafından modüle edilip edilmediği bir soru işaretiyken son bulgular oldukça düşündürücüdür. Mpro (main protease), viral replikasyon kompleksinin oluşumunu teşvik eder ve bu nedenle terapötik müdahale için büyük ilgi gören bir hedeftir (Seale vd., 2020).

Enfeksiyon şiddeti ve selenyum düzeyi arasında bir ilişki kurmak için daha fazla bireysel düzeyde veriye ihtiyaç vardır (Akhtar vd., 2021). Ayrıca selenyumun viral enfeksiyona karşı koruduğuna ve yeterli bir bağışıklık tepkisini desteklediğine dair güçlü kanıtlar göz önüne alındığında, düşük selenyum düzeyine sahip bireylerde COVID-19'un şiddetli form gelişimini önlemek için selenyumdan faydalanabileceği düşünülmektedir (Bermano vd., 2021).

### **Bağışıklık ve Çinko**

Çinko, güçlü immün düzenleyici ve antiviral özelliklere sahip bir eser elementtir. "Vücut proteinlerinin yaklaşık % 10'u çinko kullanır ve en az 200 immünomodülatör ve antioksidan reaksiyonda kofaktördür



(Jothimani vd., 2020). Metaloenzimlerdeki kofaktör işlevi sayesinde bağışıklık bariyerlerinin bütünlüğünü korur. IgG antikorunun üretimi için antikor üretiminde rol oynar (Gasmi vd., 2020). Endoplazmik retikulum ile golgi arasındaki iletişim ve işleyen bir salgı yolu için önemlidir. Çinko homeostazı, çinko taşıyıcıları tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. Genel olarak Zip1 - Zip14 (Zrt benzeri, Irt benzeri proteinler veya çözünen taşıyıcı aile 39 (SLC39) A1-14), sitoplazmik çinko konsantrasyonunu artırırken, ZnT1 - ZnT10 (çinko taşıyıcılar veya SLC30 A1-A10) sitozolik çinko seviyelerini düşürür. Zip6, T hücresi aktivasyonu sırasında önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir (Wessels, Fischer ve Rink, 2020a). Çinko sinyalleri, NF-κB'nin aktivasyonunu inhibe eden ve proinflamatuvar faktörleri de azaltan hücre içi çinko parmak proteini A20 düzeylerini artırabilir (Mossink, 2020).

Önceki veriler, sağlıklı bir bağışıklık sisteminin Th1, Th2, Th17 ve düzenleyici T hücreleri gibi efektör T hücreleri dengesi gerektirdiğini göstermiştir (Kulik, Maywald, Kloubert, Wessels ve Rink, 2018). Çinko da sitotoksik T hücrelerinin çoğalmasında, farklılaşmasında, gelişmesinde ve aktivasyonunu, Th1 hücrelerinin sitokin üretimi modülasyonunu ve düzenleyici T hücrelerinin (Treg) gelişimini destekler (Kulik vd., 2018; Junaid vd., 2020; Gasmi vd., 2020). Çinkonun proinflamatuvar Th17 ve Th9 hücre farklılaşmasını azalttığı da gösterilmiştir (Wu vd., 2019).

Vücuttaki yeterli çinko seviyeleri, ROT'ların neden olduğu oksidatif strese karşı vücudu korur (Junaid vd., 2020). Çinko düzeyi, bağışıklık hücrelerinde ikinci bir haberci olarak hareket eden protein tirozin fosfatazlar gibi birkaç defosforile edici enzimi inhibe ederek bağışıklık hücresi aktivitesini doğrudan kontrol eder (Haase ve Schomburg, 2019). Eksikliği, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini teşvik eder ve akciğerde fibroza yatkınlığın inflamatuvar değişikliğiyle bağlantılıdır (Junaid vd., 2020). Eksikliği, INFγ'nın down-regüle edilmesi ile ilişkilidir ve hücre aracılı bağışıklığın ciddi şekilde bozulmasına neden olur. Ayrıca, NF-κB'nin aktivasyonu yoluyla interlökinlerin, özellikle IL-2'nin üretimini artırır (Jothimani vd., 2020).

### **Covid-19 ve Çinko**

Çinkonun anti-viral özelliği için önerilen mekanizmalar, RNA sentezi, topoizomeraaz ve viral replikasyonun inhibisyonunu içerir. İn vitro kanıtlar, çinkonun COVID-19'da çok önemli bir role sahip olabileceğini gösterir (Jothimani vd., 2020; Skalny vd., 2020). Çinko, bağışıklık fonksiyonlarındaki rolünün yanı sıra, bir dizi RNA virüsü için doğrudan antiviral aktivite de gösterir (Mossink, 2020). SARS-CoV'ye

karşı tepki de dahil olmak üzere bağışıklık tepkisini iyileştiren solunum enfeksiyonlarına karşı faydalı immünomodülatör etkilere de sahiptir (Quiles vd., 2020).

Çinkonun hücre kültüründe SARS-CoV replikasyonunu etkili bir şekilde inhibe ettiği ve virüs replikasyonunu inhibe etmede hücre içi çinkonun önemli rolü olduğu kanıtlanmıştır (Mossink, 2020). Çinko parmak alanı, SARS-CoV gibi farklı CoV'lerin genomu tarafından kodlanan çeşitli proteinlerde bulunur ve viral replikasyon ve transkripsiyonda önemli bir rol oynar. CoV'nin çinko parmak alanı içindeki spesifik bir mutasyon, antiviral tepkinin azalmasına neden olur. Hücre içi çinko seviyesinin artırılması, CoV replikasyonunu etkili bir şekilde bozabilir (Gorji ve Ghadiri, 2021).

### **Bağışıklık ve Demir**

Demir, bağışıklık tepkisinde merkezi bir rol oynar (Elmadfa ve Meyer, 2019). Oksijen transferinde rol oynayan ve birçok biyolojik fonksiyonda elektron vericisi veya alıcısı olarak görev yapan temel bir eser elementtir (Edeas, Saleh ve Peyssonau, 2020). Hem sentezi için vazgeçilmez olmanın ötesinde, makrofajlardaki demir içeriği sitokin üretimini düzenlediğinden, konakçı savunmasını da modüle eder (Swenson, Porcher ve Piagnerelli, 2018). Vücuttaki demir dağılımı, potansiyel zararlı mikroorganizmaların demire erişimini sınırlamak için sıkı bir şekilde kontrol edilmeli ve düzenlenmelidir (Elmadfa ve Meyer, 2019). Patojenik mikroplar, enfeksiyon sırasında konakçıdan demir elde etmek için özel mekanizmalar geliştirmiştir ancak konakçının, demirin bu mikroplar için kullanılabilirliğini sınırlayan, "demir hedefli beslenme bağışıklığı" gibi birçok doğal bağışıklık mekanizması vardır (Ganz, 2018). Hem'in pro-enflamatuar etkisine öncelikle, miyeloid farklılaşma birincil yanıt geni (MyD88) ve CD14'e bağlı olarak, makrofajlardaki TLR4 aktivasyonu aracılığıyla aracılık edildiği gösterilmiştir (Martins ve Knapp, 2018).

Ferritin, hücredeki temel demir depolanma bölgesidir, esas olarak ferrik haldedir. Ferritin, çekirdeğinde 4500 demir molekülü taşıyabilir. Genel olarak sistemik iltihaplanmalar, artan serum ferritin seviyeleri ile ilişkilidir. Yüksek enflamatuar durum sırasında sitokinler, özellikle IL-6, ferritin ve hepsidin sentezini uyandır (Edeas vd., 2020).

Ferroportin (FPN), demiri hücrelerden hücre dışı boşluğa ve kan dolaşımına aktaran ve endositozunu indükleyen bir transmembran proteindir. Ayrıca duodenal enterositlerden demiri dolaşıma salarak demir emiliminde rol oynar (Elmadfa ve Meyer, 2019). Demir dokularda, hücresel demir taşıyıcısı olan bu

ferroportin tarafından hücre dışı sıvıya aktarılır. Ferroportinin hücrel konsantrasyonları, demir taşınmasını bloke eden demir düzenleyici hormon hepsidin tarafından düzenlenir (Ganz, 2018).

Hepsidin, hücre içi demir tutulumunu teşvik eden ve böylece dolaşımdaki patojenlerin mevcudiyetini kısıtlayan önemli bir bekçidir (Cronin, Woolf, Weiss ve Penninger 2019). Hepsidin enfeksiyonlar sırasında yükseldiğinde, ferroportinin endositozunu ve proteolizini indükleyerek, demirin sitoplazmik ferritin içinde tutulmasına neden olur (Ganz, 2018). Kronik hastalıkların, abdominal obezitenin bir sonucu olarak ve tek başına gelişen enflamasyonun, çoğunlukla pro-inflamatuar sitokinler, özellikle IL-6, tarafından uyarılan hepatositlerden hepsidin salgılanmasının artışıyla inflamasyon anemisi görülebilir (Elmadfa ve Meyer, 2019).

### **Nötrofiller ve Demir**

Nötrofiller, beyaz kan hücreleridir ve genellikle istilacı patojenlerin veya doku hasarının olduğu bölgede ilk yanıtı verirler. Nötrofiller, konakçının kan dolaşımından demiri alan bakterilere müdahale etmek için lipokalin-2 salgılar (Cronin vd., 2019).

### **Makrofajlar ve Demir**

Makrofajlar, doğuştan gelen bağışıklık sistemi hücreleridir. Ölü hücreleri, patojenleri yok eden fagositik hücrelerdir. Savunmanın diğer kolunu harekete geçirmek için kazanılmış bağışıklık sistemine yabancı antijenler de sunarlar. Ayrıca kırmızı kan hücrelerinin (RBC) olgunlaşmasını teşvik etmede ve ölmekte olan RBC'lerden toksik serbest hemi ve hemoglobini temizlemede önemli bir role sahiptir. Makrofajlar ve kupffer hücreleri, kemik iliği, karaciğer ve dalaktaki hasarlı veya yaşlanmış eritrositlerden hemi temizler ve hem-oksijen (HO)-1 kullanarak  $Fe^{2+}$  (ferröz) demiri çıkarır ve sonra FPN yoluyla tekrar dolaşıma aktarır veya ferritin içinde depolar. Hücre içi patojenlerle enfeksiyonda böyle bir strateji ters etki yaratır. Bu nedenle, hücre içi bakterilerle enfekte olmuş makrofajlar, bu patojenlerin hücre içi demirini sınırlamak için demir metabolizmasının yeniden programlanmasını indükler (Cronin vd., 2019).

### **T Hücreler ve Demir**

Antikor üreten B hücreleriyle birlikte T hücreleri, kazanılmış bağışıklığın ana bileşenleridir. T hücreleri, hem yardımcı bağışıklık hücreleri hem de sitotoksik olabilir.  $CD8^+$  T hücreleri, sitotoksik araçları serbest bırakarak enfekte hücreleri doğrudan öldürebilir.  $CD4^+$  T hücreleri, çeşitli sitokinlerin ve kemokinlerin

salımı yoluyla B hücrelerini ve doğuştan gelen bağışıklık hücrelerini düzenler ve koordine eder. Th1 immün tepkileri, hücre içi demir tükenmesine Th2'den daha duyarlıdır (Cronin vd., 2019).

### **Covid-19 ve Demir**

COVID-19 hastalarında gözlenen pulmoner yetersizlik, tek başına akciğerlerdeki hücre hasarından kaynaklanmayabilir. Virüs, hemoglobine saldırabilir ve onu yok edebilir. Bu da porfirinlerden demirin salınmasına, sonuçta aşırı demir yüklenmesine ve dolaşıma geçmesine neden olabilir. Dolaşımdaki yüksek demir seviyesini ayarlayabilmek için ferritin üretimi artırılır. Artan serum ferritin seviyeleri, ferritinden demir salınımını tetikleyerek hepatik hücrelerin ölümüne neden olabilir. Bu da daha yüksek sistemik serbest demir seviyelerine neden olur. Serbest demirin fazlalığı, ROT ile indüklenen oksidatif hasar ve ferroptoz yoluyla enflamatuar koşulları şiddetlendirebilir. Ferroptoz, tedavi edilmeden bırakılırsa iltihaplanmayı daha da artıran ve çoklu organ yetmezliği, akciğer hasarı ve düşük akciğer kapasitesi ile sonuçlanan bir dizi reaksiyonu teşvik eder (Habib, Ibrahim, Zaim ve Ibrahim, 2021).

Demir eksikliği olanlarda demir takviyesi, bağışıklığı artırmaya yardımcı olsa da, enfeksiyonu ve iltihabı şiddetlendirebilir. SARS-CoV ve MERS-CoV bağlamındaki kanıtlar, demirin viral replikasyon için önemli olduğunu gösterir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu, bağırsaktaki demir alımını engelleyen (takviye demirin etkisini sınırlayan) hepsidin üretimini teşvik edebilir ve makrofajlarda, enterositlerde ve hepatositlerde demir sekestrasyonuna yol açabilir. ACE2 reseptörlerinin mevcudiyetine bağlı olarak SARS-CoV-2 bu hücreleri kolonize edebilir ve sekestre edilmiş demir, viral replikasyon için kullanılabilir (Augustine, Mullapudi, Subramanyan ve Kulkarni, 2020).

### **Bağışıklık ve Magnezyum**

Magnezyum, bağışıklık tepkisinde, antioksidan korumada ve vazodilasyonda rol oynar (Quilliot, Bonsack, Jaussaud ve Mazur, 2020). Magnezyumun farmakolojik ve biyokimyasal etkilerinin kalsiyum ile etkileşiminin bir sonucu olduğuna inanılır. Bunu da kalsiyum kanalları seviyesinde ve hücre membranlarından içeri girmesi veya kalsiyuma bağlı enzimatik aktiviteler seviyesinde yaptığı düşünülmektedir (Errasfa, 2021). Magnezyumun "kalsiyum kanalı bloke etme" etkisi vardır - mineral, immünokompetan hücrelerdeki kalsiyum akışını inhibe edebilir, bu da NF-kB aktivasyonunu, sitokin üretimini ve bunun sonucunda sistemik inflamasyonu sınırlar (Wallace, 2020).

Hipomagnezemi, genellikle yoğun bakım hastalarında görülür ve daha yüksek mortalite riski, sepsis, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde artan kalış süresi ile ilişkili görünmektedir (Quilliot vd., 2020).

### **Covid-19 ve Magnezyum**

COVID-19'da, hipomagnezeminin ciddi sonuçları olabilir ve hafif şiddetten şiddetli duruma doğru ilerlemeye yol açabilir. Magnezyum eksikliği, T hücre azalmalarını indükleyebilir, inflamatuvar sitokinlerin plazma konsantrasyonunu ve endotel disfonksiyonu artırabilir. Kesitsel çalışmalar ayrıca magnezyum alımı, düzeyi ve serum IL-6 konsantrasyonu arasındaki ters ilişkilere de işaret eder. Randomize kontrollü çalışmaların son sistematik incelemeleri, magnezyum takviyesinin dolaşımdaki C-reaktif protein (CRP) seviyeleri ile ters bir ilişkisini ve yüksek inflamatuvar durumu olan bireyler arasında daha büyük etki büyüklükleri olduğunu gösterir. Bu çalışmalarda, iltihaplanma seviyesi COVID-19'da görülen iltihaplanma seviyeleri ile orantılı değildir. Sepsisli YBÜ hastalarında sıklıkla gözlenen hipomagnezemi, mekanik ventilasyon ihtiyacının artması, YBÜ'de uzun süre kalış süresi ve artan mortalite ile önemli ölçüde ilişkilidir (Quilliot vd., 2020).

Magnezyumun özellikleri ve birçok klinik konuda terapötik kullanımı, kan hemostaz disfonksiyonu, inflamasyon, oksidatif stres ve bronkokonstriksiyon gibi COVID-19'un bazı patolojik olaylarını yönetmek için kullanımını haklı gösterebilir (Errasfa, 2021).

### **Mineral Takviyeleri**

Besin alımını, mikro besinlerle takviye etmenin bir mantığı vardır. Veriler, besine ulaşım olsa bile, birçok insanın günlük mikro besin alımının yetersiz olduğunu gösterir. Diyetin eksik mikro besinlerle takviye edilmesinin çeşitli spesifik bağışıklık fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir; çoklu mikro besinlerle takviyenin de bağışıklık hücreleri ve yanıtları üzerinde önemli faydaları olabilir. Ancak özellikle mineraller için mikro besin takviyesinin kaynağının dikkate alınması gerektiği unutulmamalıdır. Ayrıca analizlerde "düşük", "orta" ve "yüksek" kaliteli çalışmalar için farklı tanımların kullanıldığı unutulmamalıdır (Gombart vd., 2020).

## **2. Sonuç ve Öneriler**

Yeni patojenik özelliklere sahip, yeni RNA virüs türlerinin ortaya çıkması, mikro besinleri yetersiz alanlarda mutasyon oranlarının artması kolaylaştırılabilir. Mikro besin eksikliği olan konakçının

hücrelerinde viral replikasyon gerçekleşebilir. Ayrıca oksidatif hasarların artan şekilde RNA genomuna etki etmesiyle de viral mutasyonlar olabilir (Gorji ve Ghadiri, 2021).

Mikro besin eksiklikleri, T hücresi ve antikor aracılı bağışıklığın tepkisini değiştirerek ve konakçı bağışıklık sistemini düzensizleştirerek bağışıklık sistemini baskılar. Dengeli bir diyet, sebze, meyve, kuru yemiş, baklagiller, tam tahılları ve orta düzeyde süt ürünleri, balık ve kümes hayvanlarını içerir. Şeker, rafine karbonhidrat, işlenmiş besin ve kırmızı et alımının sınırlandırılması önerilir. Tüketilen yağlar zeytinyağı ağırlıklı olmalıdır. Böyle bir diyetin ardındaki mantık, makro besinlerin yeterli miktarda sağlanması, temel vitamin ve minerallerin yeterli alınması, metabolik durumun iyileşmesi ve sağlıklı vücut ağırlığını korumasıdır. Bağışıklık hücrelerinin ve antikorların yeterli düzeyde üretilmesi sağlıklı beslenme ile sağlanan vitamin ve mineraller ile elde edilir. Bu da daha iyi bağışıklık sağlayarak vücudu enfeksiyonlarla savaşması için hazırlar (Junaid vd., 2020).

## Kaynaklar

- Akhtar, S., Das, J. K., Ismail, T., Wahid, M., Saeed, W. ve Bhutta, Z. A. (2021). Nutritional perspectives for the prevention and mitigation of COVID-19. *Nutrition Reviews*, 79(3), 289-300.
- Augustine, L. F., Mullapudi, V., Subramanyan, S. ve Kulkarni, B. (2020). Infection-iron interaction during COVID-19 pandemic: Time to re-design iron supplementation programs. *Medical Hypotheses*, 14, 110173.
- Bae, M. ve Kim, H. (2020). Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(22), 5346.
- Bermano, G., Méplan, C., Mercer, D. K. ve Hesketh, J. E. (2021). Selenium and viral infection: are there lessons for COVID-19? *The British Journal of Nutrition*, 125(6), 618-627.
- BourBour, F., Mirzaei Dahka, S., Gholamalizadeh, M., Akbari, M. E., Shadnoush, M., Haghighi, M., ... Doaei, S. (2020). Nutrients in prevention, treatment, and management of viral infections; special focus on Coronavirus. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 1-10.
- Carr, A. C. (2020). Micronutrient status of COVID-19 patients: a critical consideration. *Critical Care (London, England)*, 24(1), 349.

- Cronin, S. J., Woolf, C. J., Weiss, G. ve Penninger, J. M. (2019). The role of iron regulation in immunometabolism and immune-related disease. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 6, 116.
- Edeas, M., Saleh, J. ve Peyssonnaud, C. (2020). Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 97, 303-305.
- Elmadfa, I. ve Meyer, A. L. (2019). The role of the status of selected micronutrients in shaping the immune function. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*, 19(8), 1100-1115.
- Errasfa, M. (2021). Magnesium therapeutic potential against Covid-19: Could it be an "All-in-one" therapy. *Magnesium Research*, 34(1), 32-4.
- Ganz, T. (2018). Iron and infection. *International Journal of Hematology*, 107(1), 7-15.
- Gasmi, A., Tippairote, T., Mujawdiya, P. K., Peana, M., Menzel, A., Dadar, M., ... Bjørklund, G. (2020). Micronutrients as immunomodulatory tools for COVID-19 management. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 220, 108545.
- Gombart, A. F., Pierre, A. ve Maggini, S. (2020). A review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*, 12(1), 236.
- Gorji, A. ve Ghadiri, M. K. (2021). The potential roles of micronutrient deficiency and immune system dysfunction in COVID-19 pandemic. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 82, 111047.
- Guillin, O. M., Vindry, C., Ohlmann, T. ve Chavatte, L. (2019). Selenium, selenoproteins and viral infection. *Nutrients*, 11(9), 2101.
- Haase H. ve Schomburg L. (2019). You'd Better Zinc-Trace Element Homeostasis in Infection and Inflammation. *Nutrients*, 11(9), 2078.
- Habib, H. M., Ibrahim, S., Zaim, A. ve Ibrahim, W. H. (2021). The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 136, 111228.
- Im, J. H., Je, Y. S., Baek, J., Chung, M. H., Kwon, H. Y. ve Lee, J. S. (2020). Nutritional status of patients with COVID-19. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 100, 390-393.

- Junaid, K., Ejaz, H., Abdalla, A. E., Abosalif, K. O., Ullah, M. I., Yasmeen, H., ... Rehman, A. (2020). Effective immune functions of micronutrients against Sars-Cov-2. *Nutrients*, 12(10), 2992.
- Jothimani, D., Kailasam, E., Danielraj, S., Nallathambi, B., Ramachandran, H., Sekar, P., ... Rela, M. (2020). COVID-19: Poor outcomes in patients with Zinc deficiency. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 100, 343-349.
- Kulik, L., Maywald, M., Kloubert, V., Wessels, I. ve Rink, L. (2019). Zinc deficiency drives Th17 polarization and promotes loss of Treg cell function. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 63, 11-18.
- Liu, Q., Zhao, X., Ma, J., Mu, Y., Wang, Y., Yang, S., ... & Zhou, Y. (2021). Selenium (Se) plays a key role in the biological effects of some viruses: Implications for COVID-19. *Environmental Research*, 196, 110984.
- Maggini, S., Pierre, A. ve Calder, P. C. (2018). Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients*, 10(10), 1531.
- Manzanares, W., Moreira, E. ve Hardy, G. (2021). Pharmaconutrition revisited for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Does selenium have a place? *Nutrition*, 81, 110989.
- Martins, R. ve Knapp, S. (2018). Heme and hemolysis in innate immunity: adding insult to injury. *Current Opinion in Immunology*, 50, 14-20.
- Maywald, M., Wang, F. ve Rink, L. (2018). Zinc supplementation plays a crucial role in T helper 9 differentiation in allogeneic immune reactions and non-activated T cells. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 50, 482-488.
- Mossink, J. P. (2020). Zinc as nutritional intervention and prevention measure for COVID-19 disease. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, 3(1), 111.
- Quiles, J. L., Rivas-García, L., Varela-López, A., Llopis, J., Battino, M. ve Sánchez-González, C. (2020). Do nutrients and other bioactive molecules from foods have anything to say in the treatment against COVID-19? *Environmental Research*, 191, 110053.
- Quilliot, D., Bonsack, O., Jaussaud, R. ve Mazur, A. (2020). Dymagnesiumemia in Covid-19 cohort patients: prevalence and associated factors. *Magnesium Research*, 33(4), 114-122.



- Seale, L. A., Torres, D. J., Berry, M. J. ve Pitts, M. W. (2020). A role for selenium-dependent GPX1 in SARS-CoV-2 virulence. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 112(2), 447-448.
- Skalny, A. V., Rink, L., Ajsuvakova, O. P., Aschner, M., Gritsenko, V. A., Alekseenko, S. I., ... Tinkov, A. A. (2020). Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID 19. *International Journal of Molecular Medicine*, 46(1), 17-26.
- Swenson, E. R., Porcher, R. ve Piagnerelli, M. (2018, Kasım). Iron deficiency and infection: another pathway to explore in critically ill patients? [Editöre mektup]. *Intensive Care Medicine*, 44, 2260–2262.
- Wallace, T. C. (2020). Combating COVID-19 and building immune resilience: a potential role for magnesium nutrition? *Journal of the American College of Nutrition*, 39(8), 685-693.
- Wessels, I., Fischer, H. J. ve Rink, L. (2021). Update on the multi-layered levels of zinc-mediated immune regulation. *In Seminars in Cell & Developmental Biology*, 115, 62-69.
- Wu, D., Lewis, E. D., Pae, M. ve Meydani, S. N. (2019). Nutritional modulation of immune function: analysis of evidence, mechanisms, and clinical relevance. *Frontiers in Immunology*, 9, 3160.
- Zabetakis, I., Lordan, R., Norton, C. ve Tsoupras, A. (2020). COVID-19: the inflammation link and the role of nutrition in potential mitigation. *Nutrients*, 12(5), 1466.
- Zhang, J., Saad, R., Taylor, E. W. ve Rayman, M. P. (2020). Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19. *Redox biology*, 37, 101715.