



DERLEME / REVIEW

Viral Enfeksiyonlarda Vitaminler ve Mineraller: COVID-19 Odağında Bir Derleme

Vitamins and Minerals in Viral Infections: A Review Focusing on COVID-19

Yasemin KARAAĞAÇ, Arş. Gör. , Ezgi BELLİKCI KOYU, Dr. Öğr. Üyesi 

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir

Kabul tarihi/Accepted: 29.05.2020

İletişim/Correspondence:

Ezgi BELLİKCI KOYU, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Merkezi Ofisler-1 Kat:2 Çiğli/İzmir

E-posta: ezgi_bellikci@hotmail.com

Özet

Pandemi olarak kabul edilen koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) ülkelerin sağlık sistemleri ve ekonomileri için önemli bir tehdit haline gelmiştir. Güncel durumda, bu virüs salgını kesin olarak önleyebilen veya tedavi edebilen herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Bu nedenle, hastalıktan korunmak ve hastalığı yönetmek için sağlıklı bir bağışıklık sistemine sahip olmak önemlidir. Vitamin ve mineraller, sağlıklı bir bağışıklık yanıtının oluşturulmasında etkin rol oynayan ve vücudun enfeksiyonlara karşı olan direncini arttıran önemli besin öğeleridir. Vitamin ve minerallerin, makrofajlar, nötrofiller ve doğal öldürücü hücrelerin gelişiminin ve farklılaşmasının sağlanması, T ve B lenfosit yanıtının düzenlenmesi gibi bağışıklık sistemi üzerinde çeşitli etkileri mevcuttur. COVID-19 pandemisinde bu vitamin ve mineraller hem literatürde hem de medyada yaygın olarak tartışılmaya başlanmıştır. Bu nedenle, bu derlemede COVID-19 odağında viral enfeksiyonlarda vitamin ve minerallerin rolü incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, bağışıklık sistemi, vitaminler, mineraller, beslenme.

Abstract

The coronavirus disease 2019 (COVID-19), which is considered as a pandemic, has become an important threat to the health systems and economies of countries. Currently, there is no drug that can precisely treat this virus or prevent its outbreak. Thus, it is important to have a healthy immune system to prevent and manage the disease. Vitamins and minerals are important nutrients that play an active role in creating a healthy immune response and increasing the body's resistance to infections. Vitamins and minerals have various impacts in the immune system regulation, such as ensuring the development and differentiation of macrophages, neutrophils, and natural killer cells, and regulating the T and B lymphocyte response. In the COVID-19 pandemic these vitamins and minerals has begun to be widely discussed both in the literature and in the media. Therefore, in this review, the role of vitamins and minerals in viral infections was investigated with a focus on COVID-19.

Keywords: COVID-19, immune system, vitamins, minerals, nutrition.

Giriş

Viral solunum yolu enfeksiyonları hızlıca yayılabilen ve epidemilere sebep olabilen önemli mortalite nedenleri arasında yer almaktadır (Forum of International Respiratory Societies, 2017). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre mevsimsel influenza virüsü, her yıl 3-5 milyon kişide şiddetli hastalığa yol açmakta ve 290.000-650.000 bireyin solunum şikâyetleri nedeniyle ölümüne sebep olmaktadır (WHO, 2018). Influenza virüsleri dışında, 2002'de ortaya çıkan Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu (SARS) ve 2012'de yaşanan Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) salgınları koronavirüslerin de insanlarda ölümcül solunum yolu hastalıklarına neden olabilen patojenler olduğunu ortaya koymuştur (Schoeman & Fielding, 2019). 2019'un sonunda Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve tüm dünyaya yayılarak pandemiye dönüşmüş olan COVID-19 salgınının da SARS koronavirüsü ile uzaktan ilişkili yeni bir tür koronavirüsten kaynaklandığı

gösterilmiştir. Güncel durumda, COVID-19 salgını kesin olarak önleyebilen veya tedavi edebilen herhangi bir ilacın olmadığı bilinmektedir (Gasmi vd. 2020; Jayawardena, Sooriyaarachchi, Chourdakis, Jeewandara, & Ranasinghe, 2020; Zhang & Liu, 2020). Buna karşın, viral enfeksiyonlardan korunmada sağlıklı bir bağışıklık sistemi en önemli silahlardan birisidir. Bu noktada, yeterli ve dengeli beslenmenin rolü aşikârdır. Bağışıklık fonksiyonlarının geliştirilmesi ve sürdürülmesi için vücudun ihtiyaç duyduğu makro ve mikro besin öğelerinin yeterli miktarlarda karşılanması gerekmektedir. A, C, D ve E vitamini gibi vitaminler ile çinko, bakır, selenyum ve demir gibi minerallerin sağlıklı bir immün yanıtın sürdürülmesinde önemli rolleri olduğu bildirilmiştir (Maggini, Pierre, & Calder, 2018). Bu derleme makalenin amacı, COVID-19 odağında bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde vitamin ve minerallerin etkisini incelemektir.

A vitamini

Yağda çözünen vitaminlerden olan A vitamini, retinoidler ve provitamin A aktivitesi gösteren karotenoid yapıdaki bileşiklerden oluşmaktadır. A vitamini aktivitesi gösteren bileşikler görme, üreme ve beyin fonksiyonlarının sürdürülmesi, büyüme ve gelişmenin desteklenmesi, epitel ve mukus bütünlüğünün sağlanması ve hücre farklılaşması gibi çok çeşitli fizyolojik süreçlere dâhil olmaktadır (Álvarez, Vaz, Gronemeyer, & de Lera, 2014). Bunların yanı sıra, A vitamini sağlıklı bir immün sistemin sürdürülmesi için de oldukça önemlidir. A vitamini eksikliği olan bireylerde immün sistemin baskılandığı ve bireylerin enfeksiyonlara daha yatkın hale geldiği bildirilmiş, hatta A vitamini uzun yıllar “enfeksiyon karşıtı” (anti-enfektive) vitamin olarak tanımlanmıştır (Dowling, 2020). A vitamininin biyolojik olarak aktif bir metaboliti olan retinoik asit, hem doğal hem de edinsel immün yanıtın düzenlenmesinde görev almaktadır (Tablo 1).

Yapılan araştırmalarda A vitamininin İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV), sıtma, kızamık, tüberküloz, diyare ve akut solunum yolu virüsleri gibi çeşitli virüsler üzerine etkisi incelenmiştir (Olofin vd., 2014; Ortac Ersoy vd., 2016; Tenforde vd., 2017). Konuya ilişkin bir meta-analizde A vitamini desteğinin beş yaş altı çocuklarda kızamık ve diyare gibi enfeksiyon hastalıklarının insidansını azalttığı bildirilmiştir (Wilson, Imdad, Herzer, Yakooob, & Bhutta, 2011). A vitamini desteğinin bağışıklık yanıtı üzerindeki etkisinin bireylerin başlangıç A vitamini düzeylerine göre değişebileceği gösterilmiştir. İnfluenza aşısının etkinliğinin artırılması için A vitamini desteğinin verildiği bir çalışmada, başlangıçta A vitamini düzeyi düşük olan bireylerde yüksek olanlara göre humoral immün yanıtın daha fazla arttığı gözlemlenmiştir (Patel vd., 2019). Alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye başvuran 11 yaş altı çocuklarla yürütülen bir çalışmada ise A vitamini desteğinin ateş, solunum hızı gibi semptomların giderilmesi, hastanede kalış süresi ya da alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle tekrar hastaneye başvurma süresi üzerinde etkili olmadığı rapor edilmiştir. Bu durum çalışmanın yapıldığı grupta A vitamini yetersizliğinin yaygın olmayışı ile ilişkilendirilmiştir (Chang vd., 2006).

A vitamininin koronavirüs türleri üzerine olan etkisi de, deney hayvanları ile yürütülen bazı araştırmalarda incelenmiştir. A vitamini açısından yetersiz bir diyetle beslenen tavukların, bir tür koronavirüs olan enfeksiyöz bronşit virüsü (IBV) ile enfekte edilmesi sonucunda A vitamininden yeterli diyetle beslenen tavuklara kıyasla IBV enfeksiyonunu daha ciddi geçirdikleri bildirilmiştir (West, Sijtsma, Kouwenhoven, Rombout, & van der Zijpp, 1992). A vitamininin henüz insanlarda koronavirüslere karşı koruyucu veya tedavi edici potansiyeli bilinmemekte ve konuya ilişkin çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak, A vitamini eksikliğinin enfeksiyon hastalıklarıyla ilişkisi düşünüldüğünde yeterli ve dengeli beslenerek günlük gereksinimin sağlanmasının ve yetersizliği olan bireylerde optimal A vitamini seviyelerine ulaşmasının önemli olduğu vurgulanabilir. Türkiye Beslenme Rehberi'ne göre yeterli A vitamini alımı yetişkin ve yaşlı erkekler için 750 mcg, kadınlar için 650 mcg olarak belirlenmiştir (Türkiye Beslenme Rehberi [TÜBER], 2015).

D vitamini

Yağda çözünen vitaminlerden biri olan D vitamini, önceleri kemik sağlığı ve kalsiyum emilimi üzerine olan etkileri ile bilinirken son yıllarda iskelet sistemi dışında da oldukça aktif rol oynayan bir hormon olarak kabul edilmeye başlanmıştır (Sassi, Tamone, & D'Amelio, 2018). D vitamini COVID-19 sürecinde en çok tartışılan vitaminlerden birisi olmuştur. Güney Yarım Küre'de COVID-19'a bağlı mortalite oranının Kuzey Yarım Küre'ye göre daha düşük olması; benzer şekilde D vitamininin kış aylarında yeterince sentezlenemediği bölgeler olan Kuzey Yarım Küre'deki 35°nin üzerindeki enlemlerde mortalitenin yüksek olması durumun D vitamini eksikliği ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Kuzey Avrupa ülkelerindeki görece düşük mortalite oranı ise D vitamini desteği kullanımının yaygın olması ve eksikliğin sık görülmemesi ile ilişkilendirilmiştir (Panarese & Shahini, 2020; Rhodes, Subramanian, Laird, & Kenny, 2020). D vitamini ile COVID-19 arasındaki ilişkiyi incelemek üzere, İsviçre'deki bir kohort çalışması için alınan plazma 25-hidroksivitamin D (25[OH]D) düzeyleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile COVID-19 tanısı doğrulanmış hastalarda 25(OH)D düzeylerinin PCR negatif hastalara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (sırasıyla, medyan: 24.6 ng/mL ve 11.1 ng/mL) (D'Avolio vd., 2020). Birleşik Krallık Biyobank verilerinin kullanımı ile yapılan bir çalışmada ise serum vitamin D konsantrasyonu ile COVID-19 riski arasında ilişki olmadığı rapor edilmiştir (Hastie vd., 2020).

D vitamininin immün sistem üzerine etkisi hem doğal hem de edinsel immün yanıt aracılığı ile açıklanmaktadır (Tablo 1). D vitamininin COVID-19 ile ilişkili olarak gündeme gelmesi ise bu etkilerinin yanı sıra özellikle T hücre (Th) cevabı üzerine olan etkisi ile ilişkilidir. Viral ya da bakteriyel enfeksiyon durumunda immün sistem anti-inflamatuar ve pro-inflamatuar sitokinler salgılayarak yanıt verir. Bu sitokinlerin açığı salgılanmasıyla ortaya çıkan sitokin fırtınası ise COVID-19'un şiddeti ile ilişkilendirilmekte ve COVID-19 kaynaklı mortalitelerin önemli bir nedeni olarak gösterilmektedir (Coperchini, Chiovato, Croce, Magri, & Rotondi, 2020; Mehta vd., 2020). D vitamini yardımcı Th1 yanıtını azaltıp, Th2 ve düzenleyici Th cevabını arttırmaktadır. Böylece proinflatuar sitokinlerin salınımı azalırken; anti-inflamatuar sitokinlerin salınımı artmaktadır. D vitamininin immün sistem üzerindeki bu düzenleyici etkisi ile sitokin fırtınasını ve buna bağlı olarak akut solunum sıkıntısı sendromunu önleyebileceği bildirilmiştir (Dancer vd., 2015; Grant vd., 2020). Bir diğer mekanizma olarak da D vitamininin anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) ekspresyonunu artırıp pulmoner vazokonstriksiyonu azaltarak COVID-19 şiddetini azaltabileceği öne sürülmüştür (Mansur, 2020; Tian & Rong, 2020).

D vitamini desteğinin akut solunum yolu enfeksiyonu riskine karşı koruyuculuğunu araştıran birçok randomize kontrollü klinik çalışma yürütülmüştür. Toplam 25 randomize kontrollü klinik çalışmanın (n=11321) dâhil edildiği bir meta-analizde D vitamini desteğinin, akut solunum yolu enfeksiyonu riskini azalttığı belirlenmiştir (Odds Oranı: 0.88; %95 GA: 0.81-0.96). Koruyucu

etkinin günlük ya da haftalık olarak D vitamini desteği alanlarda belirgin olduğu, bolus doz olarak kullananlarda koruyuculuk açısından anlamlı bir etkinin olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca, başlangıç 25(OH)D düzeyi 25 nmol/L'nin altında olan bireylerde üstünde olanlara kıyasla koruyuculuğun daha fazla olduğu da bildirilmiştir (Martineau vd., 2017).

“Vitamin-mineraller sağlıklı bağışıklık yanıtı için elzem besin öğeleridir”

D vitamininin immün sistem üzerindeki önemli etkilerine karşın, D vitamini yetersizliği tüm Dünya’da yaygın olarak görülmektedir (van Schoor & Lips, 2017). TÜBER’de yeterli D vitamini alımı yetişkin erkek ve kadınlar için 15 mcg/gün, yaşlılar için 20 mcg/gün olarak belirlenmiştir (TÜBER, 2015). D vitamininin optimal düzeyleri ve destek tedavi olarak kullanımına ilişkin çeşitli öneriler sunulmuştur. Dolaşımdaki 25(OH)D konsantrasyonlarının 20-30 ng/mL aralığında olmasının akut solunum sıkıntısı sendromunu azaltacağı; ancak enfeksiyon riskinin önlenmesi için serum 25(OH)D konsantrasyonlarının optimal aralığının 40-60 ng/mL’ye yükseltilmesi önerilmiştir. Bireylerin serum konsantrasyonlarına göre bir destek tedavi planının çıkarılması öncelikli hedef olmakla birlikte, influenza ya da COVID-19 riski olan bireylerde serum düzeylerini hızlıca yükseltebilmeleri için vitamin D₃’ün birkaç hafta 10,000 IU/gün olarak alınması daha sonra 5000 IU/gün ile devam edilmesi önerilmiştir. COVID-19 tedavisinde ise daha yüksek dozların kullanılabilirliği bildirilmiştir (Grant vd., 2020). Farklı dozlardaki D vitamini desteğinin COVID-19 tedavisi ve COVID-19’a bağlı mortalite riski üzerine olan etkilerini incelemek üzere klinik araştırmalar da yürütülmeye başlanmıştır (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04344041; NCT04351490).

E vitamini

E vitamini her biri alfa (α), beta (β), gama (γ) ve delta (δ) olarak adlandırılan dört homoloğa sahip, yapısal olarak birbirleri ile ilişkili tokoferoller ve tokotrienollerini tanımlayan genel bir terimdir. E vitamininin, insan dokularında en fazla bulunan ve biyolojik olarak en aktif formu α-tokoferol’dur (Galli vd., 2017). E vitamininin keşfinden yaklaşık 10 yıl sonra (1931) antioksidan aktivitesi ortaya konmuş ve 1980’li yılların sonuna kadar bu özelliği ile ön planda olmuştur. Bu tarihten sonra E vitamininin antioksidan aktivitesi dışındaki etkileri araştırılmaya başlanmış; hücre sinyalizasyonunun ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol aldığı ortaya konulmuştur. Son yıllarda ise inflamasyon ve nörolojik hasarlara karşı olan etkilerine ve immünmodülatör özelliğine odaklanılmıştır (Khadangi & Azzi, 2019).

E vitamininin immün sistem üzerine olan etkilerinin birçok farklı mekanizma üzerinden gerçekleştiği bildirilmiş olmakla birlikte (Tablo 1), en temel ve en çok çalışılmış etkisi Th aracılı immün yanıtı arttırmasıdır (Lee & Han, 2018). Özellikle yaşla birlikte azalan Th aktivasyonunun E vitamini ile artırılabilirliği gösterilmiştir (De la Fuente, Hernanz, Guayerbas, Victor, & Arnalich, 2008; Marko vd., 2007).

Vitamin E yetersizliği olan çocuklarda ya da yetişkinlerde enfeksiyonlara yatkınlığın daha fazla olduğu bildirilmiştir (Aibana vd., 2018; Qi vd., 2016; Zhang, Sun, Yan, Yi, & Yue, 2019). Ancak E vitamininin destek olarak verildiği klinik çalışmaların sonuçları oldukça çelişkilidir. Bazı araştırmalar E vitamini desteğinin solunum yolu enfeksiyonu riskini azalttığını gösterirken (Hemilä, 2016; Meydani vd., 2004), etkisinin olmadığını ya da tam ters olarak riski arttırdığını bildiren raporlar da mevcuttur (Graat, Schouten, & Kok, 2002; Hemilä & Kaprio, 2008a, 2008b; Hemilä, Virtamo, Albanes, & Kaprio, 2006).

E vitamininin koronavirüsler üzerine olan etkisi ise henüz bilinmemektedir. Ancak, immün yanıt üzerindeki genel etkileri düşünüldüğünde, özellikle immün sistemin zayıfladığı ve solunum yolu enfeksiyonlarının sık görüldüğü yaşlı popülasyonda yeterli alıma dikkat edilmesinin önemli olduğu söylenebilir (Meydani, Lewis, & Wu, 2018). Yeterli E vitamini alımı yetişkin ve yaşlı erkekler için günlük 13 mg, kadınlar için ise 11 mg olarak belirlenmiştir (TÜBER, 2015).

C vitamini

C vitamini antioksidan özelliği ve çeşitli fizyolojik reaksiyonlarda görevli enzimlerin kofaktörü olması ile bilinen suda çözünen vitaminlerden birisidir. Karnitin, kollajen ve çeşitli hormonların (katekolaminler ve peptid hormonları gibi) sentezi için C vitaminine ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda C vitamininin gen transkripsiyonu ve hücre sinyalizasyonunda da rol aldığı ortaya konulmuş; deoksiribonükleik asit (DNA) ve histon metilasyonunun düzenlenmesinde görevli çeşitli enzimler için de koenzim olduğu belirlenmiştir (Carr & Maggini, 2017).

C vitamininin solunum yolu enfeksiyonlarına olan etkisi medyada da sıkça gündeme gelen ve uzun yıllardır araştırılan bir konudur. Konuya ilişkin olarak C vitamininin üst solunum yolu enfeksiyonları üzerine etkisinin araştırıldığı 29 çalışma ve 11306 bireyin dâhil edildiği bir Cochrane derlemesinde, ortalama 1 g/gün C vitamini alımının üst solunum yolu enfeksiyonunu önlemediği belirlenmiştir. Ancak üst solunum yolu enfeksiyonu süresini yetişkinlerde ortalama %8, çocuklarda %14 kısalttığı bildirilmiştir (Hemilä & Chalker, 2013).

“Yeterli ve dengeli beslenerek günlük önerilen miktarlarda vitamin-mineral alımı sağlanmalıdır”

C vitamininin güçlü antioksidan etkisinin, sitokin fırtınası ile ortaya çıkan oksidatif stresin azaltılmasında kullanılabilirliği; COVID-19’un ağır olarak seyrettiği bireylerde intravenöz olarak yüksek dozlarda (10-20 g/gün) C vitamini desteğinin olumlu etkileri olabileceği ileri sürülmüştür (Cheng, 2020). Konuya ilişkin klinik araştırmalar da başlatılmıştır (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04323514; NCT04357782).

Yeterli C vitamini alımı yetişkin ve yaşlı erkekler için 110 mg/gün, kadınlar için 95 mg/gün olarak belirlenmiştir (TÜBER, 2015).

Tablo 1. Vitamin ve Minerallerin İmmün Sistem Üzerindeki Bazı Önemli Etkileri

Besin Öğeleri	Bağışıklık Yanıtındaki Bazı Görevleri
A vitamini	Epitel hücrelerin farklılaşmasına, olgunlaşmasına destek olur. Epitel doku ve mukus tabakasının bütünlüğünün korunmasını sağlar. Doğal ve edinsel bağışıklık yanıtının elemanları olan fagositik hücreler (makrofajlar ve nötrofiller), NK hücreler, T ve B lenfositlerin gelişimi ve fonksiyonlarında görev alır. (Huang, Liu, Qi, Brand, & Zheng, 2018; Roy & Awasthi, 2019).
D vitamini	Mikroorganizmalar için giriş kapısı olan fiziksel bariyeri güçlendirir; sıkı bağlantı (tight junctions) ve ara bağlantı (gap junctions) proteinlerinin kodlanmasında rol alan genleri düzenler. Monositlerin makrofajlara farklılaşmasını sağlar. Katelisin ve defensin gibi antimikrobiyal peptitlerin üretimini artırır. Yardımcı Th1 yanıtını azaltıp, Th2 ve düzenleyici Th cevabını artırır. (Rondanelli vd., 2018; Beard, Bearden, & Striker, 2011; Dancer vd., 2015; Grant vd., 2020; Maggini, Pierre, & Calder, 2018).
E vitamini	Serbest radikallerin verdiği hasara karşı hücre membran bütünlüğünü korur. Th aracılı immün yanıtı artırır. NK aktivitesini artırır, dendritik hücrelerin matürasyonu ve fonksiyonunu düzenler. B hücre yanıtı antikor oluşumunu artırır. (Lee & Han, 2018; Maggini vd., 2018).
C vitamini	Hücreleri serbest radikallerin verdiği hasara karşı korur. Kollajen sentezinde rol alarak, keratinosit farklılaşmasını ve fibroblast proliferasyonunu artırarak epitel bariyeri güçlendirir. Sitokin yanıtını modüle eder. Nötrofil ve monositlerin proliferasyonunu ve fonksiyonunu düzenler. Enfeksiyon bölgesine nötrofil göçünü sağlar. NK hücre aktivitesi ve kemotaksisi sürdürür. B ve T lenfositlerin farklılaşmasına ve çoğalmasına destek olarak humoral ve hücresele immün yanıtı düzenler. (Carr & Maggini, 2017; Maggini vd., 2018).
Selenyum	Antioksidan savunma sistemi, redoks sinyalizasyonu ve homeostazında görevlidir. Selenoprotein yapısındaki glutatyon peroksidaz enzim ailesi, enfeksiyonlar sırasında artan oksidatif stresi ve ROS oluşumunu azaltır. Selenoproteinler, aktive edilmiş Th fonksiyonları için gereklidir. Selenoprotein eksikliği olan Th'ler, ROS üretimini baskılayamadıkları için Th-reseptör stimülasyonuna yanıt olarak çoğalamazlar. NK hücrelerinin sitotoksitesini artırır. (Rayman, 2012; Guillin, Vindry, Ohlmann, & Chavatte, 2019).
Çinko	Doğrudan antiviral aktivite gösterebilir. Deri ve mukozal membran bütünlüğünü sağlar. NK hücreler, makrofajlar ve nötrofiller dâhil doğal bağışıklığı düzenleyen hücrelerin gelişimi ve normal işlevleri için gereklidir. Th aktivitesi için gereklidir. Çinko eksikliğinde Th1 ve Th2 arasındaki denge bozulur. (Maares & Haase, 2016; Read vd., 2019; Prasad, 2020; Maggini vd., 2018).
Bakır	Th, B lenfositler, NK, makrofajlar ve nötrofiller gibi immün sistem hücrelerinin gelişimi ve farklılaşması için gereklidir. Antikor üretimi için gereklidir. Makrofajlar gibi bağışıklık hücreleri tarafından anti-mikrobiyal bir ajan olarak kullanılır. (Li vd., 2019; Maggini vd., 2018).
Demir	Lenfositlerin çoğalması için gerekli nükleik asit sentezinde görev alan ribonükleotid redüktaz enzimi için kofaktördür. Sitokin üretimi ve fonksiyonunda görev alır. (Weiss & Carver, 2018; Wessling-Resnick, 2018; Maggini vd., 2018).

NK: Doğal öldürücü hücre, ROS: Reaktif oksijen türleri, Th: T-hücre

Selenyum

Selenyum antioksidan ve anti-inflamatuar etki gösteren, çok çeşitli pleiotropik etkileri olan bir eser elementtir. Selenyum vücuttaki fizyolojik işlevlerini merkezinde selenosistein bulunan selenoproteinler aracılığıyla gerçekleştirir. Önemli bir antioksidan olan "glutatyon peroksidaz", endoplazmik retikulum stres yanıtında önemli fonksiyonları olan "selenoprotein S" ve tiroid metabolizmasında rol alan "iyodotironin deiyodinaz" selenoprotein enzim ailelerinden bazılarıdır (Rayman, 2012).

Selenyum eksikliğinde enfeksiyon hastalıklarına olan yatkınlığın arttığı ve enfeksiyonların daha şiddetli geçtiği rapor edilmiştir (Guillin vd., 2019). In-vivo olarak yapılan bir çalışmada, selenyum eksikliği olan ve olmayan fareler hafif bir influenza A suşu ile enfekte edilmiştir. Selenyum eksikliği olan farelerde, selenyum yeterli farelere göre daha şiddetli interstisyel pnömoni geliştiği görülmüştür (Beck vd., 2001). Çalışmalar, selenyum eksikliğinin sadece bağışıklık tepkisini değil, aynı zamanda viral patojenin kendisini de etkilediğine işaret etmektedir (Beck vd., 1994; Beck, 1995). Konakta oksidatif strese neden olan selenyum eksikliğinin viral bir genomu değiştirerek iyi huylu veya hafif patojenik bir virüsün yüksek derecede virülana dönüşebilmesine neden olabileceği bildirilmiştir. Konuya ilişkin bir laboratuvar çalışmasında selenyum eksikliği olan farelerde patojen olmayan Coxsackie virüs suşunun altı nükleotidinde genomik mutasyon görülmesi ile birlikte virülant özellik kazandığı belirlenmiştir (Beck, 1995).

Broome ve arkadaşlarının yaptığı randomize çift kör bir çalışmada kısmen düşük plazma selenyum konsantrasyonları olan bireylerde (<1,2 µmol/L) selenyum desteğinin poliomiyelit aşısına yanıt olarak interferon (IFN)- γ üretimini ve Th sayısını arttırdığı; Th proliferasyonunun tepe noktasına daha erken ulaşılmasını sağlayarak hücrel bağışıklık yanıtını olumlu etkilediği belirlenmiştir. Ayrıca, selenyum takviyesi alan grubun poliovirüs klirensinin daha hızlı olduğu ve bu bireylerin dışkılarından elde edilen poliovirüs transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyon ürünlerinde daha az sayıda mutasyon olduğu belirlenmiştir. Selenyum takviyesinin humoral bağışıklık yanıtı üzerine ise etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Broome vd., 2004). İleri yaş yetişkinlerin katıldığı bir çalışmada selenyum takviyesinin (0-200 µg/gün) insanların hücrel bağışıklığı üzerinde hem yararlı hem de zararlı etkileri olabileceği ve bu etkilerin büyük ölçüde takviye edilen selenyum dozuna bağlı olduğu bildirilmiştir. Selenyum desteğinin hücrel immün yanıt üzerine olumlu etkileri olmasına karşın, yüksek dozlarda (200 µg/gün) selenyum takviyesinin CD8 hücrelerinin granzim B içeriğinde anlamlı bir azalmaya yol açarak bağışıklık yanıtı üzerine olumsuz etki gösterebileceği saptanmıştır (Ivory vd., 2017).

Çin'de yapılan bir değerlendirmede, saç örneklerinden belirlenen selenyum düzeyleri ile COVID-19 iyileşme oranları arasında ilişki olduğu ve selenyumun COVID-19'daki etkinliğinin araştırılmaya değer olduğu vurgulanmıştır (Zhang, Taylor, Bennett, Saad, & Rayman, 2020).

TÜBER'de yeterli selenyum alımının 70 mcg/gün olduğu bildirilmiştir (TÜBER, 2015). Selenyum takviyesi ile ilgili vurgulanması gereken en önemli faktörün, bireyin selenyum durumu olduğunun altı çizilmiştir. Selenyum takviyesinin selenyum düzeyleri düşük kişilere faydalı olabileceği, yeterli ya da yüksek selenyum düzeylerine sahip bireyleri olumsuz etkileyebileceği, bu nedenle selenyum alımını arttırmak için öneri verilmeden önce dikkatli olunması gerektiği vurgulanmaktadır (Rayman, 2012).

Çinko

Çinko, büyüme, gelişme ve bağışıklık fonksiyonlarının korunmasında önemli rolleri olan bir eser elementtir. İnsan vücudundaki çoğu enzimatik reaksiyona ve transkripsiyon düzenlemelerine aracılık ettiği bilinmektedir. Çinko, yaklaşık 750 çinko-parmak transkripsiyon faktörünün yapısal bileşenidir (Read, Obeid, Ahlenstiel, & Ahlenstiel, 2019).

Çinkonun Herpes Simpleks, Hepatit C ve HIV gibi birçok virüse karşı gösterdiği antiviral etki, Read ve arkadaşlarının çalışmasında derlenmiştir (Read vd., 2019). Bir meta-analiz çalışmasında oral çinko takviyesi alımının yetişkinlerde grip enfeksiyonu semptomlarının süresini anlamlı olarak kısalttığı bildirilmiştir (Science, Johnstone, Roth, Guyatt, & Loeb, 2012).

Hücre içi çinko konsantrasyonlarının piriton gibi çinko iyonoforları ile artırılması sonucu çeşitli ribonükleik asit (RNA) virüslerinin replikasyonlarının bozulduğu görülmüştür. Hücre kültürlerinde düşük konsantrasyonlarda uygulanan çinko ve piriton kombinasyonunun SARS koronavirüsünün replikasyonunu inhibe ettiği görülmüştür (te Velthuis vd., 2010). COVID-19'un tedavisi için güncel olarak kullanılan ajanlardan biri olan klorokin de, hücre içi çinko konsantrasyonunu artıran bir iyonofor olduğu bildirilmiştir. Klorokin COVID-19'a karşı gösterdiği antiviral etki hücre içi çinko konsantrasyonuna olan etkisinin de aracılık edebileceği öneri sürülmüştür (Skalny vd., 2020). Bu nedenle, klorokin ve çinkonun birlikte kullanılmasının sinerjik etki gösterebileceği bildirilmiştir (Shittu & Afolami, 2020). Konuya ilişkin birçok klinik çalışma da başlatılmıştır (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04377646; NCT04342728; NCT04351490).

TÜBER'de yeterli çinko alımı, erkekler için 9.4-16.3 mg/gün, kadınlar için 7.5-12.7 mg/gün olarak belirlenmiştir (TÜBER, 2015).

Bakır

Bakır, melanin üretimi, hücrel solunum, demir metabolizması ve oksidatif stresin azaltılması gibi çeşitli biyolojik süreçler için önemlidir (Li, Li, & Ding, 2019; Rupp vd., 2017). Bakırın bronşit, poliovirüs, HIV-1 gibi zarfı ya da zarfsız çok çeşitli virüslere karşı antiviral etki gösterdiği bildirilmiştir (Raha, Mallick, Basak, & Duttaroy, 2020). Bakteri ve virüslerin bakır yüzeylerde yaşam şansının az olduğu da bilinmektedir. İnsan koronavirüsü (229E) ile yapılan bir çalışmada bakır ve bakır alaşımly yüzeylere maruz kalan koronavirüsün hızlı bir şekilde inaktive olduğu, viral RNA'sının bozulduğu ve büyük yapısal hasarlar gördüğü belirlenmiştir (Warnes, Little, & Keevil, 2015).

Turnlund ve arkadaşları uzun süreli yüksek bakır alımının oksidasyon ve bağışıklık fonksiyonu üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla bir çalışma yürütmüşlerdir. Çalışmada 9 yetişkin birey önce 18 gün boyunca düşük bakır içeren (1,6 mg/gün) bir diyet; daha sonra 147 gün boyunca bakır takviyesi içeren bir diyet (toplam: 7,8 mg/gün) tüketmiştir. Çalışma sonunda influenza aşısı yapılan bireylerin bağışıklık yanıtları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bakır alımının düşük olduğu döneme kıyasla yüksek olduğu dönemde antioksidan belirteçler anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, uzun süre yüksek bakır alımı sonrası dolaşımdaki polimorfonükleer hücre sayısı, lökosit yüzdesi, lenfosit sayısı, serum IL-2 seviyesinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Ayrıca, yüksek bakır alımı olan grubun aşıya karşı oluşturdukları antikor titreleri de kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu verilerden yola çıkarak uzun süreli yüksek bakır alımının bağışıklık fonksiyonlarını zayıflattığı belirlenmiştir. (Turnlund vd., 2004).

Esansiyel bir iz element olan bakır gereksinimden fazla alındığında toksik etkiler göstermektedir. Bu nedenle temel biyolojik fonksiyonları sürdürecektir ancak bakır toksisitesine yol açmayacak miktarda bakır alımını sağlamak önemlidir (Li vd., 2019). Yetişkin ve yaşlı erkekler için yeterli bakır alımı 1.6 mg/gün, kadınlar için 1.3 mg/gün olarak belirlenmiştir (TÜBER, 2015). Beslenmedeki önemi dışında, bakır alaşımly yüzeyler etkili temizleme rejimleri ve iyi klinik uygulamalar ile birleştirilerek COVID-19 yayılımını kontrol etmeye yardımcı olabilir (Warnes vd., 2015).

Demir

Demir; ATP üretimi, oksijen taşınması, mitokondriyal fonksiyon, DNA replikasyonu gibi birçok metabolik süreç için önemli bir mineraldir. Demir insan organizması için olduğu kadar mikroorganizmaların yaşamsal işlevleri için de gereklidir. Virüsler kendi genomlarını çoğaltabilmek ve mesajcı RNA (mRNA)'larını üretebilmek için demire gereksinim duyarlar (Drakesmith & Mulberg, 2008). İnsan bağışıklık sistemi, virüslerin vücuttaki demiri kullanmalarını önleyecek bir takım savunma mekanizmalarına sahiptir (Ganz, 2018; Wessling-Resnick, 2018). Bununla birlikte hücre sel demir depolarının artmasının viral replikasyonu ve yayılımı arttırabileceği bilinmektedir (Drakesmith & Mulberg, 2008; Quiros-Roldan, Biasotto, Magro, & Zanella, 2020). Demir desteğinin enfeksiyon seyrini kötüleştirdiği, HIV'li hastalarda mortalite riskini arttırdığı bildirilmiştir (Liu, Zhang, Nekhai, & Liu, 2020). Demire ihtiyaç duyan bir virüs olan COVID-19 tedavisinde de demir şelatlarının destek tedavi olarak kullanılabileceğini öne süren çeşitli çalışmalar mevcuttur (Dalamaga, Karampela, & Mantzoros; Liu vd., 2020).

TÜBER'de yeterli demir alımı erkekler için 11 mg/gün, kadınlar için ise premenopoz döneminde 16 mg/gün, postmenopoz döneminde 11 mg/gün olarak belirlenmiştir (TÜBER, 2015).

Sonuç

Vitamin ve mineraller sağlıklı bağışıklık yanıtı için elzem besin öğeleridir. Yeterli ve dengeli beslenme ile birlikte günlük önerilen miktarlarda vitamin ve mineral alımını sağlamak oldukça önemlidir. Yeterli beslenmenin sağlanmadığı durumlarda bazı vitamin ve minerallerin gereksinimlerinin karşılanması için besin desteği kullanımının viral enfeksiyonlara karşı korunmada olumlu etkileri olabileceği gösterilmiştir. COVID-19 mücadelesinde C vitamini ve çinko gibi bazı vitamin ve minerallerin farmakolojik dozlarda kullanımı da gündeme

gelmiştir. Ancak konu ile ilgili çalışmalar yeni yürütülmeye başlanmış olup COVID-19 üzerindeki etkinlikleri ve yüksek dozda kullanımlarına bağlı potansiyel advers etkileri henüz bilinmemektedir. Bunun dışında, selenyum, demir ve bakır gibi minerallerin aşırı alımlarının da bağışıklık yanıtını olumsuz etkileyebileceği bilinmektedir. Bu nedenle, vitamin ve minerallerin, yetersizliklerinin önlenmesi ancak toksisiteye neden olmayacak dozlarda alımının önemli olduğu vurgulanabilir.

Alana Katkı

Bu makalede sağlıklı bir immün sistemin sağlanmasında ve COVID-19'un yönetiminde vitamin ve minerallerin potansiyel etkileri değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/ayni yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

- Aibana, O., Franke, M., Huang, C. C., Galea, J., Calderón, R., Zhang, Z., et al. (2018). Vitamin E status is inversely associated with risk of incident tuberculosis disease among household contacts. *The Journal of Nutrition*, 148, 56-62.
- Álvarez, R., Vaz, B., Gronemeyer, H., & de Lera Á. R. (2014). Functions, therapeutic applications, and synthesis of retinoids and carotenoids. *Chemical Reviews*, 114(1), 1-125.
- Beard, J. A., Bearden, A., & Striker, R. (2011). Vitamin D and the anti-viral state. *Journal of Clinical Virology*, 50(3), 194-200.
- Beck, M. A., Shi, Q., Morris, V. C., & Levander, O. A. (1995). Rapid genomic evolution of a non-virulent coxsackievirus B3 in selenium-deficient mice results in selection of identical virulent isolates. *Nature Medicine*, 1(5), 433-6.
- Beck, M. A., Kolbeck, P. C., Rohr, L. H., Shi, Q., Morris, V. C., & Levander, O. A. (1994). Benign human enterovirus becomes virulent in selenium-deficient mice. *Journal of Medical Virology*, 43(2), 166-70.
- Beck, M. A., Nelson, H. K., Shi, Q., Van Dael, P., Schiffrin, E. J., Blum, S., et al. (2001). Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *The FASEB Journal*, 15(8), 1481-3.
- Broome, C. S., McArdle, F., Kyle, J. A., Andrews, F., Lowe, N. M., Hart, C. A., et al. (2004). An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(1), 154-62.
- Carr, A. C., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and immune function. *Nutrients*, 9(11), 1211.
- Chang, A. B., Torzillo, P. J., Boyce, N. C., White, A. V., Stewart, P. M., Wheaton, G. R., et al. (2006). Zinc and vitamin A supplementation in Indigenous Australian children hospitalised with lower respiratory tract infection: A randomised controlled trial. *The Medical Journal of Australia*, 184(3), 107-12.
- Cheng, R. Z. (2020). Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Medicine in Drug Discovery*, 5, 100028.
- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04323514. (2020). Use of ascorbic acid in patients with COVID 19. Retrieved May 22, 2020, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323514>
- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04342728. (2020). Coronavirus 2019 (COVID-19)- Using ascorbic acid and zinc supplementation (COVIDAtoZ). Retrieved May 22, 2020, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04342728>

- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04344041. (2020). COVID-19 and vitamin D supplementation: a multicenter randomized controlled trial of high dose versus standard dose vitamin D3 in high-risk COVID-19 patients (CoVitTrial). Retrieved May 22, 2020, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344041>
- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04351490. (2020). Impact of zinc and vitamin D3 supplementation on the survival of aged patients infected with COVID-19 (ZnD3-CoVici). Retrieved May 22, 2020, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04351490>
- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04357782. (2020). Administration of intravenous vitamin C in novel coronavirus infection and decreased oxygenation (AVoCaDO). Retrieved May 23, 2020, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04357782>
- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04377646. (2020). A study of hydroxychloroquine and zinc in the prevention of COVID-19 infection in military healthcare workers (COVID-Milit). Retrieved May 24, 2020, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04377646>
- Coperchini, F., Chiovato, L., Croce, L., Magri, F., & Rotondi, M. (2020). The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, *53*, 25–32.
- Dalamaga, M., Karampela, I., & Mantzoros, C. S. (2020). Commentary: Could iron chelators prove to be useful as an adjunct to COVID-19 treatment regimens? *Metabolism Clinical and Experimental*, *108*, 154260.
- Dancer, R. C. A., Parekh, D., Lax, S., D'Souza, V., Zheng, S., Bassford, C. R., et al. (2015). Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax*, *70*(7), 617-24.
- D'Avolio, A., Avataneo, V., Manca, A., Cusato, J., De Nicolo, A., Lucchini, R., et al. (2020). 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*, *12*(5), 1359.
- De la Fuente, M., Hernandez, A., Guayerbas, N., Victor, V. M., & Arnalich, F. (2008). Vitamin E ingestion improves several immune functions in elderly men and women. *Free Radical Research*, *42*(3), 272-80.
- Dowling, J. E. (2020). Vitamin A: Its many roles-from vision and synaptic plasticity to infant mortality. *Journal of Comparative Physiology. A, Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*, *206*(3), 389-99.
- Drakesmith, H., & Mulberg, A. (2008). Viral infection and iron metabolism. *Nature Reviews Microbiology*, *6*, 541-52.
- Forum of International Respiratory Societies. (2017). The global impact of respiratory disease. *Second Edition. Sheffield, European Respiratory Society*.
- Galli, F., Azzi, A., Birringer, M., Cook-Mills, J. M., Eggensdorfer, M., Frank, J., et al. (2017). Vitamin E: Emerging aspects and new directions. *Free Radical Biology & Medicine*, *102*, 16-36.
- Ganz, T. (2018). Iron and infection. *International Journal of Hematology*, *107*(1), 7-15.
- Gasmi, A., Noor, S., Tippairote, T., Dadar, M., Menzel, A., & Bjorklund, G. (2020). Individual risk management strategy and potential therapeutic options for the COVID-19 pandemic. *Clinical Immunology*, *215*: 108409.
- Graat, J. M., Schouten, E. G., & Kok, F. J. (2002). Effect of daily vitamin E and multivitamin-mineral supplementation on acute respiratory tract infections in elderly persons: A randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*, *288*(6), 715-21.
- Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., et al. (2020). Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, *12*(4), 988.
- Guillin, O. M., Vindry, C., Ohlmann, T., & Chavatte, L. (2019). Selenium, selenoproteins and viral infection. *Nutrients*, *11*(9), 2101.
- Hastie, C. E., Mackay, D. F., Ho, F., Celis-Morales, C. A., Katikireddi, S. V., Niedzwiedz, C. L., et al. (2020). Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *14*(4), 561-5.
- Hemilä, H. (2016). Vitamin E administration may decrease the incidence of pneumonia in elderly males. *Clinical Interventions in Aging*, *11*, 1379-85.
- Hemilä, H., & Chalker, E. (2013). Vitamin C for preventing and treating the common cold. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD000980.
- Hemilä, H., & Kaprio, J. (2008a). Vitamin E supplementation and pneumonia risk in males who initiated smoking at an early age: effect modification by body weight and dietary vitamin C. *Nutrition Journal*, *7*, 33.
- Hemilä, H., & Kaprio, J. (2008b). Vitamin E supplementation may transiently increase tuberculosis risk in males who smoke heavily and have high dietary vitamin C intake. *The British Journal of Nutrition*, *100*(4), 896-902.
- Hemilä, H., Virtamo, J., Albanes, D., & Kaprio, J. (2006). The effect of vitamin E on common cold incidence is modified by age, smoking and residential neighborhood. *Journal of the American College of Nutrition*, *25*, 332-9.
- Huang, Z., Liu, Y., Qi, G., Brand, D., & Zheng, S. G. (2018). Role of vitamin A in the immune system. *Journal of Clinical Medicine*, *7*(9), 258.
- Ivory, K., Prieto, E., Spinks, C., Armah, C. N., Goldson, A. J., Dainty, J. R., et al. (2017). Selenium supplementation has beneficial and detrimental effects on immunity to influenza vaccine in older adults. *Clinical Nutrition*, *36*(2), 407-15.
- Jayawardena, R., Sooriyaarachchi, P., Chourdakis, M., Jeewandara, C., & Ranasinghe, P. (2020). Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes and Metabolic Syndrome*, *14*(4), 367-82.
- Khadangi, F., & Azzi, A. (2019). Vitamin E- The next 100 years. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life*, *71*(4), 411-5.
- Lee, G. Y., & Han, S. N. (2018). The role of vitamin E in immunity. *Nutrients*, *10*(11), 1614.
- Li, C., Li, Y., & Ding, C. (2019). The role of copper homeostasis at the host-pathogen axis: From bacteria to fungi. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(1), 175.
- Liu, W., Zhang, S., Nekhai, S., & Liu, S. (2020). Depriving iron supply to the virus represents a promising adjuvant therapeutic against viral survival. *Current Clinical Microbiology Reports*, *7*, 13-9.
- Maares, M., & Haase, H. (2016). Zinc and immunity: An essential interrelation. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *611*, 58-65.
- Maggini, S., Pierre, A., & Calder, P. C. (2018). Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients*, *10*(10), 1531.
- Mansur, J. (2020). Low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North supports vitamin D as a factor determining severity [Letter to the editors]. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*.

- Marko, M. G., Ahmed, T., Bunnell, S. C., Wu, D., Chung, H., Huber, B. T., et al. (2007). Age-associated decline in effective immune synapse formation of CD4(+) T cells is reversed by vitamin E supplementation. *The Journal of Immunology*, 178(3), 1443-9.
- Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Hooper, R. L., Greenberg, L., Aloia, J. F., Bergman, P., et al. (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *British Medical Journal*, 356, i6583.
- Mehta, P., McAuley, D., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R., & Manson, J. (2020). COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 395,1033-4.
- Meydani, S. N., Leka, L. S., Fine, B. C., Dallal, G. E., Keusch, G. T., Singh, M. F., et al. (2004). Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 292(7), 828-36.
- Meydani, S. N., Lewis, E. D., & Wu, D. (2018). Perspective: Should vitamin E recommendations for older adults be increased? *Advances in Nutrition*, 9(5), 533-43.
- Olofin, I. O., Spiegelman, D., Aboud, S., Duggan, C., Danaei, G., & Fawzi, W. W. (2014). Supplementation with multivitamins and vitamin A and incidence of malaria among HIV-infected Tanzanian women. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 67(4), 173-8.
- Ortaç Ersoy, E. O., Tanriover, M. D., Ocal, S., Ozisik, L., Inkaya, C., & Topeli, A. (2016). Severe measles pneumonia in adults with respiratory failure: Role of ribavirin and high-dose vitamin A. *The Clinical Respiratory Journal*, 10(5), 673-5.
- Panarese, A., & Shahini, E. (2020). Letter: Covid-19, and vitamin D [Letter to the editors]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 9, 1-3.
- Patel, N., Penkert, R. R., Jones, B. G., Sealy, R. E., Surman, S. L., Sun, Y., et al. (2019). Baseline serum vitamin A and D levels determine benefit of oral vitamin A&D supplements to humoral immune responses following pediatric influenza vaccination. *Viruses*, 11(10), 907.
- Prasad, A. S. (2020). Lessons learned from experimental human model of zinc deficiency. *Journal of Immunology Research*, 2020, 9207279.
- Qi, Y. J., Niu, Q. L., Zhu, X. L., Zhao, X. Z., Yang, W. W., & Wang, X. J. (2016). Relationship between deficiencies in vitamin A and E and occurrence of infectious diseases among children. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20(23), 5009-12.
- Quiros Roldan, E., Biasiotto, G., Magro, P., & Zanella, I. (2020). The possible mechanisms of action of 4-aminoquinolines (chloroquine/hydroxychloroquine) against Sars-Cov-2 infection (COVID-19): A role for iron homeostasis? *Pharmacological Research*, 158, 104904.
- Raha, S., Mallick, R., Basak, S., & Duttaroy, A. K. (2020). Is copper beneficial for COVID-19 patients? *Medical Hypotheses*, 142, 109814.
- Rayman, M. P. (2012). Selenium and human health. *The Lancet*, 379 (9822), 1256-68.
- Read, S. A., Obeid, S., Ahlenstiel, C., & Ahlenstiel, G. (2019). The role of zinc in antiviral immunity. *Advances in Nutrition*, 10(4), 696-710.
- Rhodes, J. M., Subramanian, S., Laird, E., & Kenny, R. A. (2020). Editorial: Low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North supports vitamin D as a factor determining severity. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 51(12), 1434-7.
- Rondanelli, M., Miccono, A., Lamburghini, S., Avanzato, I., Riva, A., Allegrini, P., et al. (2018). Self-care for common colds: the pivotal role of vitamin D, vitamin C, zinc, and echinacea in three main immune interactive clusters (physical barriers, innate and adaptive immunity) involved during an episode of common colds-practical advice on dosages and on the time to take these nutrients/botanicals in order to prevent or treat common colds. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 5813095.
- Roy, S., & Awasthi, A. (2019). Vitamin A and the immune system. In Mahmoudi, M. & Rezaei, N. (Eds.), *Cognition: Nutrition and immunity* (pp. 53-73). Springer Nature Switzerland AG 2019.
- Rupp, J. C., Locatelli, M., Grieser, A., Ramos, A., Campbell, P. J., Yi, H., et al. (2017). Host cell copper transporters CTR1 and ATP7A are important for influenza A virus replication. *Virology Journal*, 14(1), 11.
- Sassi, F., Tamone, C., & D'Amelio, P. (2018). Vitamin D: Nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*, 10(11), 1656.
- Schoeman, D., & Fielding, B. C. (2019). Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal* 16(1), 69.
- Science, M., Johnstone, J., Roth, D. E., Guyatt, G., & Loeb, M. (2012). Zinc for the treatment of the common cold: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Medical Association Journal*, 184(10), 551-61.
- Shittu, M. O., & Afolami, O. I. (2020). Improving the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 may require zinc additives - A better synergy for future COVID-19 clinical trials. *Le Infezioni in Medicina*, 2, 192-7.
- Skalny, A. V., Rink, L., Ajsuvakova, O. P., Aschner, M., Gritsenko, V. A., Alekseenko, S. I., et al. (2020). Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 46, 17-26.
- te Velthuis, A. J. W., van den Worm, S. H. E., Sims, A. C., Baric, R. S., Snijder, E. J., & van Hemert, M. J. (2010). Zn²⁺ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLOS Pathogens*, 6(11), e1001176.
- Tenforde, M. W., Yadav, A., Dowdy, D. W., Gupte, N., Shivakoti, R., Yang, W. T., et al. (2017). Vitamin A and D deficiencies associated with incident Tuberculosis in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in multinational case-cohort study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 75(3), 71-9.
- Tian, Y., & Rong, L. (2020). Does vitamin D have a potential role against COVID-19? Authors' reply [Letter to the editors]. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*.
- Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER). (2015). T.C Sağlık Bakanlığı Yayın No:1031, Ankara 2016.
- Turnlund, J. R., Jacob, R. A., Keen, C. L., Strain, J., Kelley, D. S., Domek, J. M., et al. (2004). Long-term high copper intake: Effects on indexes of copper status, antioxidant status, and immune function in young men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(6), 1037-44.
- van Schoor, N., & Lips, P. (2017). Global overview of vitamin D status. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 46(4), 845-70.
- Warnes, S. L., Little, Z. R., & Keevil, C. W. (2015). Human coronavirus 229E remains infectious on common touch surface materials. *mBio*, 6(6), e01697-01615.
- Weiss, G., & Carver, P. L. (2018). Role of divalent metals in infectious disease susceptibility and outcome. *Clinical Microbiology and Infection*, 24(1), 16-23.

- Wessling-Resnick, M. (2018). Crossing the iron gate: Why and how transferrin receptors mediate viral entry. *Annual Review of Nutrition*, 38, 431-58.
- West, C. E., Sijtsma, S. R., Kouwenhoven, B., Rombout, J. H., & van der Zijpp, A. J. (1992). Epithelia-damaging virus infections affect vitamin A status in chickens. *The Journal of Nutrition*, 122(2), 333-9.
- Wilson, M. E., Imdad, A., Herzer, K., Yakoob, M. Y., & Bhutta, Z. A. (2011). Vitamin A supplements for preventing mortality, illness, and blindness in children aged under 5: Systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, 343, d5094.
- World Health Organization (WHO). (2018). Influenza (Seasonal). Retrieved May 20, 2020, from [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
- Zhang, J., Sun, R. R., Yan, Z. X., Yi, W. X., & Yue, B. (2019). Correlation of serum vitamin A, D, and E with recurrent respiratory infection in children. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 23(18), 8133-8.
- Zhang, J., Taylor, E. W., Bennett, K., Saad, R., & Rayman, M. P. (2020). Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China [Letter to the editors]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 111(6), 1297-9.
- Zhang, L., & Liu, Y. (2020). Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *Journal of Medical Virology*, 92(5), 479-90.