

**SARS COV-2 (COVID-19) YÖNETİMİNDE ÇİNKO, BAKIR, SELENYUM VE
MAGNEZYUMUN ETKİNLİĞİ VE ÖNEMİ****THE EFFECTIVENESS AND IMPORTANCE OF ZINC, COPPER, SELENIUM AND
MAGNESIUM IN THE MANAGEMENT OF SARS-COV-2 (COVID-19)**Mücahit Muslu¹¹ İstanbul Arel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik BölümüMücahit Muslu <https://orcid.org/0000-0002-8761-5061>**Özet**

Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 enfeksiyonu (SARS-CoV-2 / COVID-19) Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkmıştır. Pandemi halini alarak birçok ölüme neden olmuştur. Enfekte insandan, insana damlacık yolu ile ağız, burun ve göz mukozasında bulaşabilmektedir. Öksürük, ateş, halsizlik gibi kişiye göre değişen birçok belirti bulunmaktadır. Selenyum, çinko, bakır ve magnezyumun özellikle antioksidan ve antiviral etkilerinin COVID-19 sürecinde mücadelede etkili olabileceği bildirilmiştir. Bu minerallerin serum düzeylerinin düşük olması hastalığa yakalanma ve hastalık belirtilerinin şiddetlenmesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. COVID-19 tedavi sürecinde hastaneye yatan hastaların serum minerallerinin incelenmesi ve varsa eksikliklerin giderilmesi önerilmektedir. Bu derlemede selenyum, çinko, bakır ve magnezyumun COVID-19 ile ilgili etkileri güncel bilgilerle incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, selenyum, çinko, bakır, magnezyum

Abstract

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 infection (SARS-CoV-2 / COVID-19) surfaced in Wuhan, China in December 2019. Then, COVID-19 has been declared as a global pandemic, causing mortality. A clinical sign of COVID-19 can be seen from human to human with infected oral, nasal and eye mucosa by droplet particles. The clinical signs of COVID-19 such as fever, fatigue and cough can be varied according to human. It was indicated that selenium, zinc, copper and magnesium, as antioxidant and antiviral agents, can be effective in COVID-19 treatment. Moreover, it was stated that lower serum levels of these minerals were related to increments of disease symptoms. It has been suggested to examine serum minerals status of hospitalized patients and implement appropriate treatment if there is a deficiency during COVID-19 treatment. In this review, it was investigated the COVID-19 related effects of selenium, zinc, copper and magnesium.

Keywords: COVID-19, selenium, zinc, copper, magnesium

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Mücahit Uslu

İstanbul Arel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Merkez Efendi Mahallesi, Eski Londra Asfaltı Cd. No 1/3, 34010 Zeytinburnu/İstanbul, **Telefon/Phone** 0850 850 2735**E-mail:** dytmuslu@gmail.com**Geliş tarihi/Received:** 09.11.2020 / **Kabul tarihi/Accepted:** 05.07.2021

GİRİŞ

Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirüs 2 enfeksiyonu (SARS-CoV-2 / COVID-19) Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkıp dünyaya yayılmıştır. Koronavirüsler Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) gibi daha şiddetli formlara kadar hastalık oluşturabilen geniş bir virüs ailesidir. Enfekte insandan damlacık yolu ile ağız, burun ve göz mukozasında bulaşabilmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 25.06.2021 tarihinden itibaren dünya genelinde 179.513.309 vaka ve 3.895.661 ölüm bildirilmiştir. Bu durum başlangıçta %2 olan ölüm oranının arttığını göstermektedir (2). Meta-analiz çalışmasından elde edilen epidemiyolojik veriler, özellikle hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, sigara kullanımı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile kombine edildiğinde ölüm oranının hem yaş hem de alttta yatan hastalıkların ortaya çıkmasıyla arttığını göstermiştir (3). Özellikle yaşlılarda immünoşenesens denilen yaşlanmaya bağlı bağışıklık sisteminin zayıflaması sık görülen bir durum olup hastalıklara karşı yaşlıları daha korumasız bir duruma getirmektedir (4). Çin'de yapılan ilk araştırmalarda hastalığa yakalanan 50466 kişinin %80'inde ateş,

%70'inde kuru öksürük ve %40'ında yorgunluk olduğu bildirilmiştir (5). Aynı zamanda birçok vakada değişmekle birlikte balgam çıkarma, boğaz ağrısı, göğüs sıkıntısı, baş ağrısı, ishal, rinore, tıkalı burun, bulantı, kusma, kas veya eklem ağrısı, nefes darlığı gibi durumlar rapor edilmiştir (6). COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili şu an için aşı geliştirme çalışmaları devam etmekte birlikte bilinen kesin bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. Onaylanan bazı aşilar dünya genelinde 2.624.733.776 doz uygulanmıştır (2, 7). Hastalıktan korunmak için temel öneriler; ellerin en az 20 dakika boyunca yıkanması ve en az %60 alkol içeren dezenfektanlar ile silinmesi, hasta kişilerle temastan kaçınılması, herkes için sosyal mesafenin korunması, sık dokunulan yerlerin her gün dezenfekte edilmesi ve maske kullanılması şeklindedir (8). Bunun yanında COVID-19 sürecinde tedaviye yardımcı olarak hastalığın semptomlarını hafifletmek ve bağışıklık sistemini güçlendirmek için mikro besin öğelerine yönelim artmıştır. Özellikle A, C ve D vitamini ile çinko, selenyum, bakır ve demir gibi minerallerin hastalık sürecinde etkin olabileceği belirtilmiştir (9). Bu etkinliğin sağlanabilmesi için hastaların beslenme sürecinin iyi yönetilmesi, çeşitli nedenlerle gereksinimin artması ve diyetle karşılanamaması durumunda ise takviye alması önerilmiştir (10). Bu derleme COVID-19 hastalığından korunma ve

hastalığın yönetim sürecinde çinko, bakır, selenyum ve magnezyumun etkinliğinin ve öneminin güncel bilgiler ile değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

COVID-19 Sürecinde Mineral Takviyeleri

Mikro besin ögesi eksiklikleri dünya genelinde yaygın görülen bir halk sağlığı sorunudur. Gerekli mikro besin ögeleri karşılanmadığında özellikle hastalar, çocuklar, yaşlılar, hamile ve gebelerde ciddi sağlık sorunları ortaya çıkmaktadır. Bağışıklık sisteminin etkili çalışabilmesi için A, C, D, E, B2, B6 ve B12 vitaminleri ile folik asit, demir, selenyum ve çinko gibi minerallerin gereksinimlerinin karşılanması gerekmektedir (11,12). COVID-19 sürecinde bağışıklık sisteminin desteklenmesi ve mikro besin ögesi eksikliklerinin önlenmesi gibi çeşitli nedenlerle C ve D vitaminleri, çinko, omega-3, sarımsak, zencefil veya zerdeçal gibi besin takviyelerinin kullanımı artmıştır. Bunun yanında bu tür takviyelerin COVID-19 üzerindeki etkilerini açıklayan güçlü çalışmalar bulunmamaktadır (13). Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN) tarafından, COVID-19 hastalarının klinik beslenme yönetimi için hazırlanan kılavuzda hastanede yatan hastalarda riskleri ve malnütrisyon varlığını göz önünde bulundurarak kişinin genel değerlendirilmesine göre besin ögesi

takviyesinin gerekli olabileceği vurgulanmaktadır (14). Çinko, bakır, selenyum ve magnezyum için önerilen günlük alım (RDA) ve tolere edilebilir en yüksek alım (UL) düzeyi Tablo 1’de verilmektedir (15).

Çinko (Zn) ve COVID-19

Çinko, yaklaşık 100 enzimin katalitik aktivitesi, bağışıklık sistemi, protein sentezi, yara iyileşmesi, DNA sentezi, hücre bölünmesi ve tat algısı gibi birçok hücresel metabolizma olayında etkili bir mineraldir (16). Antioksidan sistem enzimleri için kofaktör olup birçok proinflamatuvar enzimi inhibe eden aynı zamanda hidroksil radikallerinin azaltılmasında etkili metalloprotein sentezini indüklemektedir. Bu nedenle vücuda gerektiği kadar alınması elzem olup birçok konuda koruyucu etki göstermektedir (17). Çinko durumu yaşlanma, bağışıklık eksikliği, obezite, diyabet ve ateroskleroz dahil olmak üzere COVID-19 risk faktörleri ile sıkı bir şekilde ilişkilidir, çünkü bunlar çinko eksikliği için bilinen risk gruplarıdır (18). Avrupa ülkelerinin incelendiği bir çalışmada COVID-19 nedeniyle ölümler ile çinko eksikliği arasında ilişkinin olduğu bildirilmiştir (19).

Çinko beyaz kan hücreleri ve antikorların yapımında etkili olup bağışıklık sistemi içi

Tablo 1. Çinko, Bakır, Selenyum ve Magnezyum İçin Önerilen Günlük Alım (RDAs) ve Tolere Edilebilir En Yüksek Alım (ULs) Miktarı

Mineral	Yaş	Önerilen günlük alım (RDAs)				Tolere edilebilir en yüksek alım (ULs)			
		Erkek	Kadın	Gebe	Emzikli	Erkek	Kadın	Gebe	Emzikli
Çinko (mg)	0-6 ay	2	2	-	-	4	4	-	-
	7-12 ay	3	3	-	-	5	5	-	-
	1-3	3	3	-	-	7	7	-	-
	4-8	5	5	-	-	12	12	-	-
	9-13	8	8	-	-	23	23	-	-
	14-19	11	9	12	13	34	34	34	34
	19+	11	8	11	12	40	40	40	40
Bakır (mcg)	0-6 ay	200	200	-	-	*	*	-	-
	7-12 ay	200	200	-	-	*	*	-	-
	1-3	340	340	-	-	1000	1000	-	-
	4-8	440	440	-	-	3000	3000	-	-
	9-13	700	700	-	-	5000	5000	-	-
	14-19	890	890	1000	1000	8000	8000	8000	8000
	19+	900	900	1300	1300	10000	10000	10000	10000
Selenyum (mcg)	0-6 ay	15	15	-	-	45	45	-	-
	7-12 ay	20	20	-	-	60	60	-	-
	1-3	20	20	-	-	90	90	-	-
	4-8	30	30	-	-	150	150	-	-
	9-13	40	40	-	-	280	280	-	-
	14-19	55	55	60	70	400	400	400	400
	19+	55	55	60	70	400	400	400	400
Magnezyum (mg)	0-6 ay	30	30	-	-	-	-	-	-
	7-12 ay	75	75	-	-	-	-	-	-
	1-3	80	80	-	-	65	65	-	-
	4-8	130	130	-	-	110	110	-	-
	9-13	240	240	-	-	350	350	-	-
	14-19	410	360	400	360	350	350	350	350
	19+	410	315	355	315	350	350	350	350

elzem bir mineraldir. Çinko eksikliğinde proinflatuar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF alfa) konsantrasyonları artırmaktadır. Çinko takviyesi ile de polimorfonükleer hücrelerin enfeksiyonla mücadele yeteneği artmaktadır (20). Bozulmuş çinko homeostazı, bağışıklık fonksiyonlarının bozulmasına yol açtığından, COVID-19'a olan duyarlılığı arttırdığı varsayılmaktadır. Bu nedenle, risk gruplarında düşük çinko durumunun düzeltilmesi, COVID-19 hastalığının önlenmesinde ve kontrolünde önemli bir rol oynayacağı savunulmaktadır

(21). Özellikle yaşlılar COVID-19 için en büyük risk grubundadır. COVID-19'da yüksek inflamatuvar durumun yanı sıra SARS ve MERS'e benzer olarak gözlemlenen doğal bağışıklık tepkisinin düşüşü görülmektedir. Bu durum oldukça etkili doğal bağışıklık tepkisinden yararlanan küçük çocukların aksine yaşlıların daha fazla COVID-19 riski altında olduğunu açıklayabilmektedir (22).

COVID-19 virüsü hedef hücrelere girmek için anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) ihtiyaç duymaktadır. Çinko

glukonat kullanımının S proteininin ACE2 üzerindeki etkisini nötralize ettiği ve koruyucu olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle COVID-19 reseptörü olduğu bilinen ACE2'nin aktivitesini azaltarak koruma sağlayabilmektedir (23). Aynı zamanda, bağışıklık fonksiyonlarındaki rolünün yanı sıra, bazı RNA virüsleri için doğrudan antiviral aktivite göstermektedir. Özellikle Zn iyonofor piriton ile kombinasyon halinde Zn^{2+} katyonlarının, SARS-koronavirüs RNA polimeraz enzimini inhibe ettiği bu nedenle hücre içi çinko yoğunluğunun koronavirüslerle mücadelede önemli olduğu belirtilmiştir (24). Dolaylı kanıtlar Zn^{2+} 'nin interferon üretiminin yukarı regülasyonu ile antiviral aktivite sağlayabileceği, solunum epitelinin mukosilyer klirensi ve bariyer fonksiyonunu artırabileceği ayrıca NK-kb sinyalizasyonu inhibe ederek ve sitokin fırtınasını sınırlandırabilen düzenleyici T hücre modülasyonunu sağlayarak korucu etki gösterebileceği bildirilmiştir (18).

Hafif COVID-19 vakalarında hastaların yaklaşık %80'i onuncu günden sonra iyileşmeye başlamaktadır. Hastaların %20'si ise ikinci hafta kötüleşmektedir. Çinko takviyesi (çinko glukonat, çinko asetat) ile tedavi edilen hastaların ortalama 1,6 gün sonra iyileşmeye başladığı belirtilmektedir. Özellikle öksürük, bulantı/kusma, ishal, boğaz ağrısı, baş

ağrısı, kas/vücut ağrıları, yorgunluk ve koku/tat kaybı gibi durumlarda iyileşmeler bildirilmiştir (25). İspanya'da 240 COVID-19 hastası üzerinde yapılan bir çalışmada ölen COVID-19 hastalarında (43 $\mu\text{g}/\text{dl}$) hayatta kalan hastalardan (63,1 $\mu\text{g}/\text{dl}$) önemli ölçüde daha düşük plazma çinko seviyesi bulunmuştur. Hastaneye kabul sırasında plazma çinkonun her birim artışının hastane içi ölüm riskini %7 oranında azalttığı ayrıca hastaneye yatışta plazma çinko seviyesinin 50 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'den az olması, plazma çinko düzeyi 50 $\mu\text{g}/\text{dl}$ veya daha yüksek olan hastalara kıyasla hastane içi ölüm riskinin 2,3 kat artmakla ilişkilendirilmiştir. 50 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'den düşük serum çinko seviyeleri, daha kötü klinik prezentasyon, stabiliteye ulaşmak için daha uzun süre ve daha yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (26). COVID-19 tedavisi altında olan hastaların yönetiminde tek başına hidrosiklorokin ve azitromisine tedavisine ek olarak çinko sülfat eklenmesinin etkisi retrospektif olarak incelenmiş, çinko sülfat ilavesinin eklenmeyen gruba göre hastanede yatış süresini, ventilasyon süresini veya yoğun bakım ünitesi süresini etkilemediği bulunmuştur. Yoğun bakımda tedavi görmeyen hastalarda ise yoğun bakıma kabul, hastaneye nakil ve ölüm oranını azalttığı bildirilmiştir (27). Bunun yanında tüm çalışmalarda COVID-19 hastalarında

çinko tüketimi ile hastalık şiddeti arasında bir ilişki bulmamaktadır (28).

Çalışmalara bakıldığında çinkonun, antioksidan etki ile inflamasyonu önlemesi, mukosilyer klerensi iyileştirerek ventilatör kaynaklı akciğer hasarının önlenmesi, antiviral ve antibakteriyel bağışıklığın modülasyonu sağlaması, virüs enzimlerinin inhibisyonunu sağlaması gibi nedenlerle COVID-19'un önleyici ve adjuvan tedavisi olarak koruyucu etkiye sahip olabileceği vurgulanmaktadır. Ancak tüm bu öneriler kaliteli klinik çalışmalara dayanmamakta olup çinkonun COVID-19 konusunda etkinliğinin ortaya çıkarılabilmesi için kaliteli klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir (20,21,29, 30).

Bakır (Cu) ve COVID-19

Bakır, özellikle demir metabolizması, nöroendokrin işlevi, akciğerlerin esnekliği, kardiyovasküler bütünlük ve neovaskülarizasyon için gerekli mikro besin öğelerinden biridir (31). Nötrofil, monosit, makrofaj fonksiyonunu ve doğal öldürücü hücre aktivitesini desteklemektedir. Lenfosit proliferasyonu ve IL-2 üretimi gibi T lenfosit yanıtlarını arttırmaktadır (32). Bakır antimikrobiyal etki göstermektedir. Hücre bazlı bir çalışmada, Cu^{+2} 'nin SARS-CoV-1'in replikasyon için gerektirdiği bir protein olan papain benzeri proteaz-2'yi bloke ettiği gösterilmiştir (33). Genel olarak

bakır eksikliği diyete bağlı olmadan hastalıklar veya genetik bozukluklar nedeniyle ortaya çıkabilmektedir. Ciddi bakır eksiklikleri immün sistemi olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle COVID-19 sürecinde de risk oluşturabilmektedir (34). Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği bakırın solunum, bağışıklık fonksiyonu ve serbest radikal savunmasında önemli bir rol oynadığını bu nedenle doktorların kritik durumdaki COVID-19 hastalarında bakır eksikliğini göz önünde bulundurmaları gerektiğini belirtmiştir (35). Bir literatür taramasında COVID-19 tanılı hastalarda antiviral ajanlar olarak bakır, N-asetilsistein, kolşisin, nitrik oksit ve remdesivir kombinasyonunun etkin olabileceği bildirilmiştir (36). Farklı bir çalışmada COVID-19 tanılı hastalarda 5,6 mg resveratrol ve bakır kombinasyonu taburcu olana kadar 6 saatte bir ağızdan verilmiştir. Ölüm oranının kombinasyon almayan hastaların yaklaşık yarısı kadar olduğu görülmüştür (37). Hindistan'da yapılan bir çalışmada sosyoekonomik açıdan geri kalmış bölgelerden biri olan Yadgir'de COVID-19 nedenli ölüm oranının daha gelişmiş bölgelere göre düşük olması, kirlenmiş yeraltı suyu tüketimi yoluyla toksik olmayan düzeyde alınan bakır aracılı bağışıklıkla ilişkili olduğu savunulmuştur (38). Bakırın COVID-19 üzerinde etkileri bilinmemekle beraber

antimikrobiyel özellikleri göz önüne alındığında koruyucu etkileri olabileceği belirtilmektedir (34,39).

Besinlerle alımın yanında bakır özellikle mutfak eşyalarında çok uzun zamandır kullanılmaktadır. Bakır kapların birçok patojene karşı antimikrobiyal etki gösterdiği bu nedenle tercih edildiği bilinmektedir. COVID-19 sürecinde virüsün bakıra karşı çok duyarlı olduğu ve bakır yüzeylerin kontaminasyon riskinin düşük olduğu için bakır eşyaların kullanılabilmesi belirtilmiştir (40,41). Yapılan bir çalışmada insan koronavirüs türü olan HCoV-229E'nin Cu^{+1} ve Cu^{+2} ye maruz kaldığında viral genomlarının, zarf yapılarının ve yüzey proteinlerini tahrip olduğu bulunmuştur. Bu etki pirinç alaşımı üzerinde 50 dakikadan az, %70'ten fazla bakır içeren bakır-nikel alaşımlarında 120 dakikadan az bir sürede meydana gelmiştir (42). Metalik bakır yüzeyleri virüsler, bakteriler ve mantarlar için öldürücü olmaktadır (43). Bakır oksit veya nano bileşikler, virüs ve bakteri inkübasyonunu azaltmak için filtreler, yüz maskeleri, giysiler ve hastane ortak yüzeylerinde kullanımı önerilmektedir (44,45). Çalışmalarda görüldüğü gibi bakır hem kan serum düzeyi hem de kullanılan araç gereçlerde bulunması ile COVID-19 sürecinde etkin olmaktadır. Etkinliğin iyi

anlaşılabilmesi için ileri çalışmalar gerekmektedir (35, 45)

Selenyum (Se) ve COVID-19

Selenyum antiviral ve antioksidan etkiler gösteren elzem bir mineraldir. Selenyum durumunun viral enfeksiyonlara karşı konak yanıtının kilit bir belirleyicisi olduğunu bildirilmiştir. Dünya genelinde selenyum seviyesinin yaygın olarak alt optimal düzeyde olduğu belirtilmektedir (46). Selenyum, T-lenfosit proliferasyonu ve humoral sistemde özellikle immünoglobulin üretiminde yer almaktadır (47,48). Düşük selenyum durumu artmış mortalite riski, zayıf bağışıklık fonksiyonu ve bilişsel düşüş ile ilişkilendirilirken, yüksek selenyum konsantrasyonu veya selenyum takviyesi antiviral etkiler göstermiştir (49). Selenyumun özellikle antiviral etkilerinden dolayı zoonotik viral enfeksiyonlarda anti-patojenik bir faktör olarak SARS, COVID-19, HIV / AIDS, Ebola, Zika, influenza ve RNA genomlu diğer virüsler üzerinde etkinliği araştırılmaktadır (50). Hindistan'da yapılan bir çalışmada sağlıklı kişilerde selenyum düzeyi $79,1 \pm 10,9$ ng/mL bulunurken COVID-19 tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak $69,2 \pm 8,7$ ng/mL bulunmuştur (51). COVID-19 insidansı selenyum açısından zengin şehirlerde, selenyum eksikliği olan şehirlere

kıyasla 10 kat daha düşük bulunmuştur. Selenyum eksikliğinin, COVID-19'da RNA-virüs replikasyonunu ve virüsent mutasyonları artırarak daha ciddi doku hasarına ve semptomlara yol açabileceği bu nedenle COVID-19'la mücadelede önemli bir etken olduğu belirtilmiştir (52).

Yoğun bakım gerektiren ve solunum yolu hastalığı olan 83 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada; serum selenyum seviyeleri yoğun bakım ünitesinde yatan hasta grubunda genel yatan hasta grubuna göre %28 daha az bulunmuştur. Düşük serum selenyum, protein durumunun bir göstergesi olan azalmış lenfosit ve albümin konsantrasyonu ve artmış CRP ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (53). Bu nedenle akut solunum yolu sıkıntısı olan yoğun bakım ünitesi hastalarında intravenöz selenyum tedavisinin COVID-19'a karşı terapötik mücadelenin bir parçası olabileceği ve sonuçların yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığından etkilenebileceği bildirilmektedir (54). COVID-19 hastalarında önemli bir problem olan kan pıhtısı oluşma riskine karşı antikoagülasyon olan sodyum selenit kullanımı önerilmiştir (53). Selenyumun kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, genetik hastalıklar, viral hastalıklar gibi birçok hastalıkta olumlu etkileri kanıtlanmış olsa da COVID-19 enfeksiyonunda net etkinliği bilinmemektedir. Bu nedenle genel olumlu

etkilerinden dolayı hastalarda selenyum durumunun değerlendirilmesi önerilmektedir. COVID-19 ve selenyum ilişkisinin anlaşılması için güçlü bilimsel kanıtlar gerekmektedir (54-56).

Magnezyum (Mg) ve COVID-19

Magnezyum (Mg^{+2}), sağlık ve yaşamı destekleme ve sürdürmede etkili bir rol oynayan insan vücudu için gerekli bir iyonudur. Potasyumdan sonra ikinci en bol hücre içi katyon olarak, enerji metabolizması ve protein sentezi dahil olmak üzere 600'den fazla enzimatik reaksiyonda görevlidir. Serum magnezyum seviyelerinin çeşitli klinik durumlarda değişmekte olup hastalıklara göre seviyeleri belirlenmemiştir (57). Magnezyum eksikliğinin lökosit ve makrofaj aktivasyonu, enflamatuvar sitokinlerin ve akut faz proteinlerinin salınması ve serbest reaktif radikallerin üretilmesine neden olan inflamatuvar yanıtı indüklediğini gösterilmiştir. Bu etkiyi hücrelerin inflamatuvar yanıtı vermek için hazırlanmasına yol açan sinyal olan hücrel Ca^{+2} 'yi arttırarak sağladığı bildirilmiştir. Tümör nekroz faktörü-a ve interlökin (IL) -1 gibi birincil pro-inflamatuvar sitokinler, haberci sitokin IL-6, E-selektin, akut faz reaktanları C-reaktif protein ve fibrinojenin, magnezyum eksikliğini kronik düşük dereceli

inflamasyonla ilişkilendirdiği belirlenmiştir (58). Serum magnezyum düzeyi hücre içi magnezyumu yansıtmamakta olup total magnezyumun %99'dan fazlasını oluşturmaktadır. Kronik hastalıklar, ilaçlar, besin magnezyum içeriğindeki azalma, rafine ve işlenmiş gıdaların kullanımının artması nedeniyle modern toplumdaki insanların büyük çoğunluğu magnezyum eksikliği riski altındadır (59). Hastalıkların önlenmesi açısından günlük magnezyum alımının normal aralıklarda olması ve hipomagnezemi durumundan kaçınılması gerekmektedir. Hipomagnezemi durumlarında diyet değişiklikleri veya takviyeler ile magnezyum değerleri normal aralığa getirilmelidir (60). Günümüzde klinik semptomlarla birlikte şiddetli magnezyum eksikliği nadir görülmektedir. Aynı zamanda magnesemi klinik uygulamalarda rutin olarak değerlendirilmemektedir. Bu nedenle COVID-19 süreci ve magnezyum ile ilgili bir veriler sınırlıdır (61). Magnezyum eksikliğine bağlı olarak gelişebilen bazı semptomlar COVID-19 sürecinde de gözlemlenmektedir. Özellikle COVID-19 sürecinde gelişen akciğer fibrozu ve tromboz konusunda magnezyum verilmesinin olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmiştir (57,61). Bunun yanında COVID-19'un fosfat ve magnezyum gerektiren ve ATP'yi boşaltan sitokin

fırtınasına neden olabileceği bu nedenle hastaların magnezyum açısından desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir (62). Farklı bir çalışmada da magnezyumun D vitamini aktivitesi için gerekliliği vurgulanarak bağışıklık fonksiyonu ve hücrel direncin geliştirilmesi için eksikliğin engellenmesi önerilmektedir (63).

SONUÇ

COVID-19 dünya genelinde yaygınlaşmakta ve mortalite oranı gün geçtikçe artmaktadır. COVID-19 ile mücadelede birçok yöntem araştırılmakla birlikte özellikle virüsü hedef alan stratejiler ön plandadır. SARS ve MERS virüsleri ile yapılan çalışmalar COVID-19 için yol gösterici gibi gözükse de bilinen bir tedavi bulunamamıştır. Selenyum, çinko, bakır ve magnezyum eksiklikleri COVID-19 hastalığına yakalanma veya yakalanan kişilerde hastalık belirtilerinin şiddetlenmesinde etkilidir. Bu nedenle hastalar hastaneye yatar yatmaz serum mineralleri açısından değerlendirilmeli eksiklikleri varsa giderilmelidir. Bu minerallerin profilaktik olarak kullanımına dair güçlü kanıtlar bulunmamaktadır. Bu nedenle COVID-19 sürecinde etkinliklerinin anlaşılması için geniş kapsamlı kaliteli bilimsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çinko durumu yaşlanma, bağışıklık eksikliği, obezite, diyabet ve ateroskleroz dahil olmak üzere COVID-19 risk faktörleri ile sıkı bir şekilde ilişkilidir, çünkü bunlar çinko eksikliği için bilinen risk gruplarıdır (18). Avrupa ülkelerinin incelendiği bir çalışmada COVID-19 nedenle ölümler ile çinko eksikliği arasında ilişkinin olduğu bildirilmiştir (19).

Çinko beyaz kan hücreleri ve antikorların yapımında etkili olup bağışıklık sistemi için elzem bir mineraldir. Çinko eksikliğinde proinflatuar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF alfa) konsantrasyonları artırmaktadır. Çinko takviyesi ile de polimorfonükleer hücrelerin enfeksiyonla mücadele yeteneği artmaktadır (20). Bozulmuş çinko homeostazi, bağışıklık fonksiyonlarının bozulmasına yol açtığından, COVID-19'a olan duyarlılığı arttırdığı varsayılmaktadır. Bu nedenle, risk gruplarında düşük çinko durumunun düzeltilmesi, COVID-19 hastalığının önlenmesinde ve kontrolünde önemli bir rol oynayacağı savunulmaktadır (21). Özellikle yaşlılar COVID-19 için en büyük risk grubundadır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Q & A on coronaviruses (COVID-19). <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses>.(Erişim Tarihi: 25 Haziran 2021).
2. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>. (Erişim tarihi: 25 Haziran 2021).
3. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized Patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Academic Emergency Medicine*. 2020;8(1):e35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7096724/>. Erişim Tarihi 12 Ekim 2020.
4. Thomas R, Wang W, Su D. Contributions of age-related thymic involution to immunosenescence and inflammaging. *Immunity and Ageing*. 2020;17(2):1–17. doi: 10.1186/s12979-020-0173-8. BMC (Epub 2020 Jan 20).
5. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of 50466 hospitalized patients with 2019-nCoV infection. *Journal of Medical Virology*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.18.20024539.
6. Li J, Chen Z, Nie Y, Ma Y, Guo Q, Dai, X. Prognostic symptoms on COVID-19 severity. *Journal of Medicine Internet Research*. 2020;22(6):e19636 doi: 10.2196/19636. Pubmed PMID: 32544071.

7. Le TT, Andreadakis Z, Kumar A, Román RG, Tollefsen S, Saville M, Mayhew S. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2020;19:305-306. doi: 10.1038/d41573-020-00073-5.
8. Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Coronavirus (Covid-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/>. (Erişim Tarihi: 12 Ekim 2020).
9. Karaağaç Y, Koyu EB. Viral Enfeksiyonlarda Vitamin ve Mineraller: COVID-19 Odağında Bir Derleme. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2020;5(2):165-173.
10. Muslu M, Ersü DÖ. Yeni Koronavirüs (SARS-CoV-2/COVID-19) Pandemisi Sırasında Beslenme Tedavisi ve Önemi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2020;48(1):73-82. doi: 10.33076/2020.BDD.1341.
11. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune system – working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrition*. 2020;12(1):236. doi: 10.3390/nu12010236.
12. Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrition*. 2018;10(10):1531. doi: 10.3390/nu10101531.
13. Hamulka J, Jeruszka-Bielak M, Górnicka M, Drywień ME, Zielinska-Pukos MA. Dietary Supplements during COVID-19 Outbreak. Results of Google Trends Analysis Supported by PLifeCOVID-19 Online Studies. *Nutrients*. 2021;13(1):54.
14. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Nutrition*. 2020;39(6):1631–1638. doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.022.
15. National Institute of Health (NIH), Food and Nutrition Board. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/list-all/>. (Erişim Tarihi: 12 Ekim 2020).
16. National Institute of Health (NIH), Food and Nutrition Board. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/>. (Erişim Tarihi: 12 Ekim 2020).
17. Janciauskiene S. The beneficial effects of antioxidants in health and diseases. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*. 2020;7(3):182-202. doi: 10.15326/jcopdf.7.3.2019.0152.
18. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko

- S, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19. *International Journal of Molecular Medicine*. 2020;46:17-26. doi: 10.3892/ijmm.2020.4575.
19. Singh S, Singh RK. Assessing the role of zinc in COVID-19 infections and mortality in European countries: Is zinc deficiency a risk factor for COVID-19? *Journal of Scientific Research*. 2020;64(2):153-157. doi: 10.37398/JSR.2020.640222.
20. Bauer SR, Kapoor A, Rath M, Thomas SA. What is the role of supplementation with ascorbic acid, zinc, vitamin D or N-acetylcysteine for prevention or treatment of COVID-19? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2020. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc046. PMID: 32513807.
21. Mossink JP. Zinc as nutritional intervention and prevention measure for COVID-19 disease. *BMJ Nutrition, Prevention and Health*. 2020;3. doi: 10.1136/bmjnph-2020-000095.
22. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2020;38:1-9. doi: 10.12932/AP-200220-0772.
23. Abdel-Mottaleb MS, Abdel-Mottaleb Y. In search for effective and safe drugs against SARS-CoV-2: Part II] The role of selected salts and organometallics of copper, zinc, selenium, and iodine food supplements. *ChemRxiv*. doi: 10.26434/chemrxiv.12234743.v1.
24. Velthuis AJW, Worm SHE, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, Hemert MJ, et al. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLOS Pathogens*. 2010;6:e1001176. doi: 10.1371/journal.ppat.1001176.
25. Finzi E, Harrington A. Zinc treatment of outpatient COVID-19: A retrospective review of 28 consecutive patients. *Journal of Medical Virology*. 2021. doi: 10.1002/jmv.26812
26. Vogel-González M, Talló-Parra M, Herrera-Fernández V, Pérez-Vilaró G, Chillón M, Nogués X, et al. Low zinc levels at clinical admission associates with poor outcomes in COVID-19. *Nutrients*. 2021;13(2):562. doi: 10.3390/nu13020562
27. Carlucci P, Ahuja T, Petrilli CM, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and

- azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. medRxiv. doi: 10.1101/2020.05.02.20080036.
28. Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A, et al. Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection: the COVID A to Z randomized clinical trial. JAMA network open. 2021;4(2):e210369-e210369.
29. Joachimiak MP. Zinc against COVID-19? Symptom surveillance and deficiency risk groups. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15(1):e0008895. doi: 10.1371/journal.pntd.0008895
30. Almeida Brasiel PG. The key role of zinc in elderly immunity: A possible approach in the COVID-19 crisis. Clinical Nutrition ESPEN. 2020;38:65-66. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.06.003.
31. Sharma L. Dietary management to build adaptive immunity against COVID-19. Journal of PeerScientist. 2020;2(2):e1000016.
32. Hopkins RG, Failla ML. Copper deficiency reduces interleukin-2 (IL-2) production and IL-2 mRNA in human T-lymphocytes. *Journal of Nutrition*. 1997;127(2):257-262. doi: 10.1093/jn/127.2.257.
33. Baez-Santos YM, St John SE, Mesecar AD. The SARS-coronavirus papain-like protease: structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. Antiviral Research. 2015;115:21-38. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.12.015.
34. Raha S, Mallick R, Basak S, Duttaroy AK. Is copper beneficial for COVID-19 patients? Medical Hypotheses. 2020;142:109814. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109814.
35. Fooladi S, Matin S, Mahmoodpoor A. Copper as a potential adjunct therapy for critically ill COVID-19 patients. Clinical nutrition ESPEN, 2020;40:90-91.
36. Andreou A, Trantza S, Filippou D, Sipsas N, Tsiodras S. COVID-19: The potential role of copper and N-acetylcysteine (NAC) in a combination of candidate antiviral treatments against SARS-CoV-2. *in vivo*. 2020;34(3 suppl):1567-1588. doi: 10.21873/invivo.11946
37. Mitra I, de Souza R, Bhadade R, Madke T, Shankpal PD, Joshi M, et al. Resveratrol and Copper for treatment of severe COVID-19: an observational study (RESCU 002). medRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.07.21.20151423

38. Patil S, Us VR, Arakeri G, Patil S, Brennan PA. Does Yadgir population have copper-mediated intrinsic immunity to resist COVID-19 challenge?. *Medical hypotheses*. 2021;146:110362. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110362.
39. Calder PC. Nutrition, immunity and Covid-19. *BMJ Nutrition, Prevention and Health*. 2020. doi: 10.1136/bmjnph-2020-000085.
40. Scully JR. The COVID-19 Pandemic, part 1: can antimicrobial copper-based alloys help suppress infectious transmission of viruses originating from human contact with high-touch surfaces? *Corrosion*. 2020;76:6:523-527. doi: 10.5006/3568.
41. Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382:1564-1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
42. Warnes SL, Little ZR, Keevil CW. Human coronavirus 229E remains infectious on common touch surface materials. *MBio*. 2015;6(6):e01697-15. doi: 10.1128/mBio.01697-15.
43. Warnes SL, Keevil CW. Mechanism of copper surface toxicity in vancomycin resistant enterococci following wet or dry surface contact. *Applied and Environmental Microbiology*. 2011;77(17):6049-6059. doi: 10.1128/AEM.00597-11.
44. Coutureau C, Pascard M, Kanagaratnam L, Jolly D, de Champs C. Does Copper Prevent Nosocomial Transmission of COVID-19?. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2021;22(1):219–220. doi: 10.1016/j.jamda.2020.10.029
45. Cortes AA, Zuñiga JM. The use of copper to help prevent transmission of SARS-coronavirus and influenza viruses. A general review. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2020;98(4):115176. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115176
46. Bermano G, Méplan C, Mercer D, Hesketh J. Selenium and viral infection: Are there lessons for COVID-19? *British Journal of Nutrition*. 2021;125(6):618-627. doi:10.1017/S0007114520003128
47. Alpert PT. The role of vitamins and minerals on the immune system. *Home Health Care Management and Practice*. 2017;29:199–202. doi: 10.1177/1084822317713300.
48. Saeed F, Nadeem M, Ahmed RS, Tahir Nadeem M, Arshad MS, Ullah A. Studying the impact of nutritional

- immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds—A review. *Food and Agricultural Immunology*. 2016;27:205–229. doi: 10.1080/09540105.2015.1079600.
49. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet*. 2012;379(9822):1256-1268. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9.
50. Taylor E, Johal A, Smith P, Wong P, Feng K, Pinillos F. Dr. Ethan Taylor: COVID-19 and selenium—below the radar conversations. <http://summit.sfu.ca/item/20378>. (Erişim Tarihi: 09 Kasım 2020).
51. Majeed M, Nagabhushanam K, Gowda S, Mundkur L. An exploratory study of selenium status in healthy individuals and in patients with COVID-19 in a south Indian population: The case for adequate selenium status. *Nutrition*. 2021;82:111053.
52. Liu Q, Zhao X, Ma J, Mu Y, Wang Y, Yang S, et al. Selenium (Se) plays a key role in the biological effects of some viruses: Implications for COVID-19. *Environmental research*. 2021;196:110984.
53. Lee YH, Lee SJ, Lee MK, Lee WY, Yong SJ, Kim SH. Serum selenium levels in patients with respiratory diseases: A prospective observational study. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(8):2068–2078. doi: 10.21037/jtd.2016.07.60.
54. Manzanares W, Moreira E, Hardy G. Pharmaconutrition revisited for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Does selenium have a place?. *Nutrition*. 2021;81:110989.
55. Kieliszek M, Lipinski B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). *Medical Hypotheses*. 2020;143:109878. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109878.
56. Fakhrolmobasheri M, Nasr-Esfahany Z, Khanahmad H, Zeinalian M. Selenium supplementation can relieve the clinical complications of COVID-19 and other similar viral infections. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2020;1(1):1-3. doi: 10.1024/0300-9831/a000663.
57. De Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiological Reviews*. 2015;95(1):1-46. doi: 10.1152/physrev.00012.2014.
58. Nielsen FH. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. *Journal of Inflammation Research*. 2018;11:25-34. doi: 10.2147/JIR.S136742.

59. DiNicolantonio JJ, O’Keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018;5:e000668. doi: 10.1136/openhrt-2017-000668.
60. Tarleton EK. Factors influencing magnesium consumption among adults in the United States. *Nutrition Reviews*. 2018;76(7):526-538. doi: 10.1093/nutrit/nuy002.
61. Iotti S, Wolf F, Mazur A, Maier JA. The COVID-19 pandemic: is there a role for magnesium? Hypotheses and perspectives. *Magnesium Research*. 2020. doi: 10.1684/mrh.2020.0465.
62. Van Kempen TA, Deixler E. SARS-CoV-2: influence of phosphate and magnesium, moderated by vitamin D, on energy (ATP) metabolism and on severity of COVID-19. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2021;320(1):E2-E6.
63. DiNicolantonio JJ, O’Keefe JH. Magnesium and vitamin D deficiency as a potential cause of immune dysfunction, cytokine storm and disseminated intravascular coagulation in COVID-19 patients. *Missouri Medicine*. 2021;118(1):68-73.