

# KORONAVİRÜS HASTALIĞINDA MİNERAL TAKVİYELERİ

## MINERAL SUPPLEMENTS IN THE CORONAVIRUS DISEASE

Nurgül VEYİSOĞLU<sup>1</sup> , Beyza MENDEŞ<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: N.V. 0000-0002-8103-1102; B.M. 0000-0002-4182-1273

**Atf/Citation:** Veyisoğlu N, Mendes B. Mineral supplements in the coronavirus disease. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2022;5(1):50-54. <https://doi.org/10.26650/JARHS2021-910667>

### ÖZ

Aralık 2019'da ortaya çıkan ve kısa sürede dünya çapında pandemi haline alan koronavirüs hastalığı (COVID-19) önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. COVID-19, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 adı verilen yeni bir virüsün neden olduğu bir enfeksiyon hastalığıdır. Beslenme ile bağışıklık sistemi ve enfeksiyon hastalıkları arasında karşılıklı ilişkiler mevcuttur. Yetersiz beslenme bağışıklık sisteminin savunmasını azaltabilir, enfeksiyon hastalıklarına yakalanma riskini artırabilir ve bu hastalıkların semptomlarının şiddetinde artışa neden olabilir. Mineraller immün sistemin sağlıklı çalışması için gerekli olup doğuştan ve kazanılmış bağışıklıkta etkilidirler. COVID-19'da beslenmedeki mikro besin öğelerine ihtiyacı artabileceği düşünülmüştür. Artan ihtiyacı karşılamak için COVID-19'da bazı mineral takviyelerinin kullanımı gerekli olabilir. Henüz hastalığın çok yeni olmasından dolayı COVID-19'un tedavisi için mineral takviyesi konusunda bir rehber bulunmamaktadır. Bu derlemede, bakır, çinko, demir ve selenyum minerallerinin eksikliği durumunda immün sistemde görülen sorunları ve takviyelerinin COVID-19 üzerinde etkili olup olmayacağı tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Koronavirüs hastalığı (COVID-19), bakır, çinko, demir, selenyum

### ABSTRACT

The coronavirus disease (COVID-19), which emerged in December 2019 and quickly became a worldwide pandemic, has become an important public health problem. COVID-19 is an infectious disease caused by a novel virus called severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. There is a mutual relationship between infectious diseases and the effect of nutrition on the immune system. Malnutrition can reduce the defenses of the immune system, increase the risk of contracting infectious diseases, and increase the severity of symptoms of these diseases. Minerals are necessary for the healthy functioning of the immune system. They are effective in both innate and acquired immunity. It is thought that the need for minerals in nutrition may increase in COVID-19. In the light of all these factors, it may be necessary to use some mineral supplements in COVID-19 cases to deal with the increasing demand. Currently, there are no guidelines on mineral supplements for the treatment of the disease due to its very new nature. This study highlights problems in the immune system caused by deficiency of copper, zinc, iron and selenium minerals and discusses whether the supplements of these minerals can be effective in the treatment of COVID-19.

**Keywords:** Coronavirus disease (COVID-19), copper, zinc, iron, selenium

### GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı (COVID-19), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) virüsünün sebep olduğu yeni bir enfeksiyon hastalığıdır. Bu yeni virüs, Aralık 2019'da Çin Halk Cumhuriyeti'nin Wuhan kentinde bir dizi 'viral pnömoni' vaka raporlarında öğrenilmiştir. COVID-19'un en yaygın belirtileri; ateş, kuru öksürük ve yorgunluktur. Daha az yaygın olan diğer belirtileri ise; tat ve koku kaybı, burun tıkanıklığı, konjunktivit, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas veya eklem ağrısı, cilt döküntüleri, mide bulantısı ya da kusma, ishal, titreme veya baş dönmesidir. Hastalığa sahip kişilerin yaklaşık %80'i hastanede tedavi-

ye ihtiyaç duymadan iyileşmektedir. Yaklaşık %15'i ise oksijen desteğine ve kalan %5'i ise yoğun bakıma ihtiyaç duymaktadır. Solunum yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis ve septik şok, tromboembolizm ve/veya kalp, karaciğer, böbrek hasarı dâhil olmak üzere çoklu organ yetmezliği; ölüme yol açabilecek komplikasyonlar arasında yer almaktadır (1).

Beslenme ile bağışıklık sistemi ve enfeksiyon hastalıkları arasında karşılıklı ilişkiler mevcuttur. Yetersiz beslenme ve dolayısıyla ortaya çıkabilecek olan mineral yetersizlikleri, bağışıklık sisteminin savunmasını azaltabilir, enfeksiyon hastalıklarına yakalanma riskini artırabilir ve bu hastalıkların semptomlarının

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Nurgül VEYİSOĞLU E-mail: [nurgulveyis@gmail.com](mailto:nurgulveyis@gmail.com)

**Başvuru/Submitted:** 14.04.2021 • **Kabul/Accepted:** 27.07.2021 • **Online Yayın/Published Online:** 25.11.2021



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

şiddetinde artışa neden olabilir (2, 3). Bakır, çinko ve selenyum mineralleri enzimatik antioksidan rollerinden kaynaklı olarak viral enfeksiyonlara karşı koruma sağlarlar ve immün sistem üzerinde farklı birçok etkileri bulunan mineraller olması nedeniyle yeterli alımları hastalıklara karşı savunmada oldukça önemlidir (4, 5). Demir, eksikliği durumunda solunum yolları enfeksiyonlarına yakalanma riski oluşturabilirken; aynı zamanda hem konakçı hem de patojen tarafından kullanılan mineral olduğu için viral hastalıklarda vücuttaki düzeyinin fazlalığı da sağlığı olumsuz yönde etkileyebilir (6). Dolayısıyla COVID-19 hastalığı durumunda bu minerallerin vücuttaki miktarının değerlendirilmesi ve gerekli müdahalelerin yapılması değerlidir. COVID-19 hastalığı yeni bir hastalık olduğundan henüz tedavisi için mikro besin takviyelerinin kullanımı konusunda bir rehber yayımlanmamıştır (1). Hastalıkla mücadelede katkı sağlanması için en kısa zamanda bu eksiklik giderilmelidir. Bu makalenin amacı bakır, çinko, demir ve selenyum minerallerinin eksikliklerinde immün sistemde görülen sorunları ve COVID-19 olan bireylerde takviyelerinin etkisini incelemektir.

## KLİNİK ARAŞTIRMA ve ETKİLER

### Bakır

Bakır, demir emilimi ve hem sentezi için gerekli katalizör bir eser elementtir (6). Enzimatik antioksidanlardan süperoksit dismutaz enziminin yapısına katılır (4).

İmmün sistemin gelişebilmesi ve sağlığının korunabilmesi için gerekli bir mikro besindir. Bakır, interlökin-2 (IL-2) üretilmesi ve kazanılmış bağışıklıkta görev alması, antikor üretimi, hücre içi antioksidan dengesinin sürdürülmesi ve bağışıklık hücrelerin kendilerini koruması gibi etkileri bulunmaktadır (7). Eksikliğinde immün fonksiyonda; nötrofil seviyelerinin anormal düzeyde azalması ve fagositoz yeteneğinde düşüş, IL-2 ve T hücre (Th) proliferasyonunda azalma, enfeksiyonlara karşı bağışıklık cevabında etkisizlik, patojenlerin virülansında artış gibi sorunlar görülebilmektedir (8, 9). Yapılan çalışmalarda, bakır mineralinin virüs inaktivasyonu yaptığı bilinmektedir. Bakır; bronşit virüsü, poliovirüs, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) tip 1 ve bazı başka deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) virüsleri gibi bulaşıcı özelliğe sahip virüsleri etkisiz hale getirebilir (10).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada bakırın, enflamatuar akciğer hastalıklarında arttığı bilinen proinflamatuar sitokin olan tümör nekroz faktörü alfa'nın (TNF- $\alpha$ ) üzerindeki etkisine bakılmış ve bakır eksikliğinin kronik TNF- $\alpha$ 'nın neden olduğu akciğer iltihabından kaynaklı olduğu sonucu bulunmuştur. Ayrıca bakır eksikliğinin iltihapla uyarılan akciğer hasarında önemli bir yer tuttuğu da görülmüştür. Bu sonuçlara göre, bakır durumunun iyileştirilmesinin, kronik akciğer enflamasyonu ve ilgili hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde önemlidir (11).

COVID-19 hastalarının serum bakır düzeyini inceleyen bir çalışmada, bakır ve selenoprotein P düzeylerine bakılmış. Bu düzeylerin hayatta kalan hastalarda ölen hastalara oranla daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu durum takviyelerinin, hastaların hayatta kalımını arttırabileceği, bağışıklık yanıtı ve antioksidan savunma sistemleri için önemli olduğu için hastalığın seyri olumlu yönde etkileyebileceği şeklinde yorumlanmıştır (12).

Bakır vücuttan emilirken çinko ile rekabet halindedir. Bu durum çinko takviyesi alan COVID-19 hastalarında bakır durumunun değerlendirilmesinin yararlı olacağını düşündürmektedir (13). "Ultra iz element" olarak da bilinen bakır elementinin günlük ihtiyacı çok az olduğu için eksikliğine sık rastlanmamakta ve takviyesi sık uygulanmamaktadır (14). Aynı zamanda bakır elementi vücutun gereksinimden fazla bulunduğu toksik etkileri olabilir. Bu nedenle yetersizlik durumlarında takviye yapılırken toksisitesine de dikkat edilmelidir (15).

COVID-19'da bakırın takviyesiyle ilgili henüz yeterli bir kanıt bulunmamaktadır. Ancak virüslerin enflamatuar akciğer hastalıkları üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulduğunda, COVID-19 üzerindeki etkinliği de araştırılmaya değerdir.

### Çinko

Çinko; karbonhidratların, yağların, proteinlerin, nükleik asitlerin ve diğer mikro besinlerin metabolizmasında, sentezine ve yıkımına katılan çok sayıda enzimin önemli bir bileşenidir (8). Enzimatik antioksidanlardan süperoksit dismutaz enziminin yapısına katılır (4).

Eksikliği dünya genelinde dikkate alınması gereken bir halk sağlığı sorunudur (16). Çinko eksikliğinde immün fonksiyonda; enfeksiyonlarda (bakteriyal, viral ve fungal) artış, diyare ve solunum hastalıklarında artış, yara iyileşmelerinde bozulma, doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesi ve fagositozda bozulmalar, sitokin üretiminde değişiklikler, lenfosit proliferasyonu ve fonksiyonlarında düşüş, Th1/Th2 oranında dengesizlik, Th1 hücrelerinin sitokinlerinin üretiminde azalma ve bozulmuş antikor yanıtı gibi problemler görülebilmektedir (8, 17).

Yapılan bir çalışmada, çinkonun antiviral ve sistematik bağışıklığı iyileştirici etkisi incelenmiştir. Çinko eksikliğinin yaygın olarak görüldüğü bölgelerde genellikle HIV veya hepatit C virüsünün neden olduğu viral enfeksiyonlara yakalanma risklerinin yüksek olduğu bulunmuştur (18). Başka bir çalışmada ise, yaşlılarda yetersiz çinko depolarının pnömöni için bir risk faktörü olabileceği ele alınmıştır. Düşük serum çinko konsantrasyonu olan yaşlı popülasyonda, çinko takviyesinin pnömöni ataklarının sayısını ve süresini azaltabileceği, dolayısıyla pnömöni için kullanılan antibiyotik miktar ve süresini azaltacağı sonucuna varılmıştır (19). Randomize kontrollü bir çalışmada, Taylandlı çocuklara akut alt solunum yolu enfeksiyonunun tedavisinde çinko takviyesi uygulanmıştır. Akut alt solunumun yolu enfeksiyonu bulunan çocuklar plasebo ve çinko takviyesi alanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Sonucunda, takviye alan çocuklarda plasebo çocuklara oranla hasta kalınan günlerin sayısında ve hastanede yatış süresinde azalmalar görülmüştür (20). COVID-19 nedeniyle hastanede yatan bireyler ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki çinko düzeylerinin kıyaslandığı bir çalışmada, hasta olan bireylerin anlamlı derecede daha düşük çinko düzeylerine sahip olduğu görülmüştür. Aynı zamanda çinko eksikliğine sahip hastaların daha fazla komplikasyona sahip olduğu ve hastanede yatış sürelerinin daha uzun olduğu gözlemlenmiştir (21). Oral yoldan çinko tuzu pastilleri verilen COVID-19 hastası 4 bireyin incelendiği bir vaka serisinde ise, takviye alımı sonrasında hastalığın semptomlarında iyileşme görüldüğü rapor edilmiştir (22).

Çinonun SARS-CoV-2'ye karşı potansiyel antiviral etkisinin bazı dolaylı göstergeleri bulunmaktadır. Ancak bunların arkasında yatan biyomedikal neden henüz bilinmemektedir. Hastalıkla ilgili yapılan klinik çalışmalara bakıldığında, yeterli çinko alımının akciğer inflamasyonunu azalttığını, mukosilyer klirensi iyileştirdiğini, ventilatör kaynaklı akciğer hasarını önlediğini, antibakteriyel modülasyonla özellikle yaşlılarda antiviral bağışıklık etkisiyle COVID-19'un adjuvan tedavisi olarak koruyucu etkiye sahip olabileceği görülmektedir (23).

Çinko eksikliğinde ortaya çıkabilecek olumsuz koşullara odaklanılırken, fazla alınması durumunda toksik etkileri olduğu göz ardı edilmemelidir. Toksikitesi durumunda komplikasyonlar (epigastrik karın ağrısı, mide bulantısı, kusma ve letarji) görülebilmektedir (24). Çinko eksikliğinin COVID-19 üzerindeki potansiyel rolünü, takviyesinin hastalığın semptomlarını azaltabileceği ve iyileşmeye yardımcı olabileceği konusunu aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulsa da eksikliği görülen hastalarda takibi izlenerek takviyesinin uygulanması yararlı olabilir.

### Demir

Demir, hücresel olaylarda görev alan hemoglobinin temel bileşeni olan bir mikro besin ögesidir (25). Eksikliğinde; anemi, nörolojik gelişim bozuklukları, bazı enfeksiyonlara karşı artan yatkınlık, deri ve mukoza zarında bozukluklar, fiziksel performansın düşmesi, asteni ve termoregülasyon bozuklukları gibi pek çok sorun ortaya çıkabilmektedir (26). Demir eksikliğinin immün fonksiyonda olumsuz etkileri olmasının yanı sıra, demir fazlasının da vücut için toksik etkileri bulunmaktadır (27).

Demir, yalnızca konakçı tarafından bağışıklık sisteminin düzgün işleyişi için kullanılan bir mineral değildir. Aynı zamanda patojenler tarafından da oksidatif stresin artması sonucunda virüs mutasyonlarının yayılması için de ihtiyaç duyulur (28). COVID-19 hastalarında görülen hiperferritineminin yalnızca hastalığın belirteci olmakla kalmayıp, patogenezinde de rol aldığı fikri düşünülmektedir (29). Demirin takviyeden ziyade şelasyonunun COVID-19 üzerinde kullanılabileceği düşünülmektedir. COVID-19'un ileri fazında serbest radikaller fazla miktarda bulunur ve proinflamatuvar sitokinlerin etkinliği artar. Demir şelasyonu bu olumsuz durumlara etki ederek akut akciğer hasarının oluşmasını ve ARDS'ye yol açılmasına engel olabilir (30).

COVID-19'da demir güvenliği ve etkinliği bilinmediğinden takviyesine karar verilirken dikkatli olunması gerekmektedir. Demir takviyesi yapılmadan önce demir eksikliği taraması yapmak bazı durumlarda yeterli olmaz. Çünkü ferritin gibi belirteçler, düşük vücut demir depoları olmasına karşın viral enfeksiyonlarda artış gösterebilir. Demir emilimini tahmin etmek için hepsidin ve/veya iltihabi tanımlamak için C-reaktif protein taraması gibi yöntemler uygulandıktan sonra demir takviyesini düşürmek daha doğru olabilir (31). Demirin COVID-19 üzerindeki metabolizmasını ve tedavideki yerinin nasıl olması gerektiğini aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### Selenyum

Selenyum, tiroid hormon metabolizmasında, kardiyovasküler sistemde, nörodejenerasyon ve kanserin önlenmesinde ve optimal bağışıklık yanıtlarında görev alan insan sağlığı için önemli

bir mineraldir (32). Enzimatik antioksidanlardan glutatyon peroksidaz enzimin aktivitesini artırıp reaktif oksijen türleri oluşumunu baskılayarak antioksidan olarak görev alır (4). Selenyum eksikliğinde immün fonksiyonda; NK hücre sitotoksitesinde, immunoglobulin miktarında azalma, hücre aracılı bağışıklıkta bozulma ve aşılama etkinliğinin azalması gibi sorunlar görülebilmektedir (7). Selenyum eksikliği, konakçı üzerinde selenoprotein ekspresyonunu azaltarak bulaşıcı hastalıklara karşı savunmanın zayıflamasına sebep olur. Sadece konakçının üzerinde etkisi olmakla kalmayıp patojen üzerinde de etkileri görülür, virüsün hızlı bir şekilde mutasyona uğrayıp virülans özellik kazanmasına sebep olabilir (33, 34).

Çin'de yapılan retrospektif çalışmada, SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş bireylerin iyileşme oranının, geçmişte yapılmış bir çalışmadan elde edilen selenyum durumuyla ilişkisine bakılmıştır. Çalışmanın sonucunda, iyileşme oranları ile selenyum durumları arasında pozitif bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir (35). COVID-19 sebebiyle hastanede yatan hastaların beslenme durumunu inceleyen bir çalışmada ise, bazı vitamin ve minerallerin düzeylerine bakılmıştır. Çalışmanın sonucunda, hastalarda D vitamini ve selenyum minerali eksikliği belirgin bir şekilde (sırasıyla %76 ve %42 oranlarında) gözlemlenmiştir (36). Başka benzer bir çalışmada COVID-19 hastalarında selenyum ve selenoprotein P düzeylerine bakılmış ve hayatta kalan hastalarda ölen hastalara kıyasla daha yüksek düzeylerde oldukları görülmüştür. Zayıf selenyum düzeyi inflamatuvar hastalıklara yakalanma riskini artırır. Hastalığa yakalandığında ise çeşitli yollarla selenyum ekspresyonu baskılanır ve selenyum biyosentezi azalır. Bu şekilde inflamatuvar hastalıklarda selenyum eksikliği bir kısır döngüde devam eder. Bu kısır döngünün bozulması için COVID-19 hastalığında takviye selenyum verilmesinin yararlı olabileceği düşünülmüştür (37).

Selenyumun COVID-19 üzerine etkilerini ele alan klinik çalışmalar incelendiğinde, selenyum alımı düşük olduğu bilinen toplumlarda ve selenyum eksikliği görülen COVID-19 hastalarında takviyesi yararlı ve uygun maliyetli bir strateji olabilir.

### SONUÇ

COVID-19 pandemisi bir yılı aşkın süredir halen dünya gündeminde yer almakta ve insan hayatı için tehdit niteliğini taşımaya devam etmektedir. Hastalığın tedavisinde yer alabilecek veya komplikasyonlarını önleyebilecek tüm stratejiler önem taşımaktadır. Yetersiz beslenen kişilerde genellikle mikro besin ögesi eksiklikleri görüldüğünden immün sistemin fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Bu durumda COVID-19 semptomları ve komplikasyonlarının daha ağır seyretmesine sebep olabilir. COVID-19'da gerekli mikro besin ögesinin/öğelerinin yeterli alımlarının sağlanması ve eksiklikleri bulunanların yerine konulması yararlı ve uygun maliyetli bir strateji olabilir. Virüs inaktivasyonu yapan bakır ve çinko, hastalarda hiperferritinemi görülmesiyle karakterize demir ve son olarak da hastalarda eksikliğiyle dikkat çeken antioksidan mineral olan selenyum; COVID-19'un tedavisinde dikkate alınmaya değer mikro besin öğeleridir. COVID-19 hastalığının tedavisinde; hiperferritinemi durumunda demir şelasyonunun yapılması, çinko ve selenyumun eksikliği durumlarında ise takviyelerinin verilmesi yararlı olabilir. Ancak COVID-19

hastalığı üzerinde bu takviyelerin güvenilirliğinin aydınlatılması için daha fazla çalışma yapılması ve hali hazırda devam eden çalışmaların sonuçlandırılması yararlı olacaktır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- N.V., B.M.; Veri Toplama- N.V., B.M.; Veri Analizi/Yorumlama- N.V., B.M.; Yazı Taslağı- N.V., B.M.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- N.V., B.M.; Son Onay ve Sorumluluk- N.V., B.M.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- N.V., B.M.; Data Acquisition- N.V., B.M.; Data Analysis/Interpretation- N.V., B.M.; Drafting Manuscript- N.V., B.M.; Critical Revision of Manuscript- N.V., B.M.; Final Approval and Accountability- N.V., B.M.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. WHO. Q&As on COVID-19 and related health topic.(cited 2020 September 10) Available from: URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/>
2. Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients* 2018;10(10):1531.
3. Calder PC. Feeding the immune system. *Proc Nutr Soc* 2013;72(3):299-309.
4. Karabulut H, Gülay M. Antioksidanlar. *Maeu Vet Fak Derg* 2016;1(1):65-76.
5. Junaid K, Ejaz H, Abdalla AE, Abosalif KOA, Ullah MI, Yasmeen H et al. Effective Immune Functions of Micronutrients against SARS-CoV-2. *Nutrients* 2020;12(10):2992.
6. Barceloux DG, Barceloux D. Copper. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 1999 37:2;217-30.
7. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients* 2020;12(1):236.
8. WHO, FAO. Vitamin and mineral requirements in human nutrition, Second edition.(cited 2020 September 10) Available from: URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42716/9241546123.pdf?ua=1>
9. Saeed F, Nadeem M, Ahmed RS, Nadeem MT, 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(2):205-29.
10. Sagripanti JL, Routson LB, Lytle CD. Virus inactivation by copper or iron ions alone and in the presence of peroxide. *Appl Environ Microbiol* 1993;59(12):4374-6.
11. Liu L, Geng X, McDermott J, Shen J, Corbin C, Xuan S, et al. Copper Deficiency in the Lungs of TNF- $\alpha$  Transgenic Mice. *Front Physiol* 2016;14:7:234.
12. Hackler J, Heller RA, Sun Q, Schwarzer M, Diegmann J, Bachmann M, et al. Relation of Serum Copper Status to Survival in COVID-19. *Nutrients* 2021;13(6):1898.
13. Fooladi S, Matin S, Mahmoodpoor A. Copper as a potential adjunct therapy for critically ill COVID-19 patients. *Clin Nutr ESPEN* 2020;40:90-1.
14. Iddir M, Brito A, Dingo G, Fernandez Del Campo SS, Samouda H, La Frano MR, et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients* 2020;12(6):1562.
15. Li C, Li Y, Ding C. The Role of Copper Homeostasis at the Host-Pathogen Axis: From Bacteria to Fungi. *Int J Mol Sci* 2019;20(1):175.
16. Wessells KR, Brown KH. Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting. *PLoS One* 2012;7(11):e50568.
17. Bonaventura P, Benedetti G, Albarède F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev* 2015;14(4):277-85.
18. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr* 2019;10(4):696-710.
19. Barnett JB, Hamer DH, Meydani SN. Low zinc status: a new risk factor for pneumonia in the elderly? *Nutr Rev* 2010;68(1):30-7.
20. Rerksupphaphol S, Rerksupphaphol L. A randomized controlled trial of zinc supplementation in the treatment of acute respiratory tract infection in Thai children. *Pediatr Rep* 2019;11(2):7954.
21. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S, Nallathambi B, Ramachandran H, Sekar P, et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis* 2020;100:343-9.
22. Finzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: A report on four patients. *Int J Infect Dis* 2020;99:307-9.
23. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko SI, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med* 2020;46(1):17-26.
24. Fosmire GJ. Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990;51(2):225-7.
25. Duck KA, Connor JR. Iron uptake and transport across physiological barriers. *Biometals* 2016;29(4):573-91.
26. Tounian P, Chouraqui JP. Fer et nutrition [Iron in nutrition]. *Arch Pediatr* 2017;24(5S):5S23-5S31.
27. Özbolat G, Tuli A. Demir Fazlalığı İçin Şelasyon Tedavisi ve Şelasyon Ligandları. *Arsiv Kaynak Tarama Dergisi* 2019;28(1):66-81.
28. Wessling-Resnick M. Crossing the Iron Gate: Why and How Transferrin Receptors Mediate Viral Entry. *Annu Rev Nutr* 2018;21;38:431-58.
29. Edeas M, Saleh J, Peyssonnaud C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int J Infect Dis* 2020;97:303-5.
30. Perricone C, Bartoloni E, Bursi R, Cafaro G, Guidelli GM, Shoenfeld Y, et al. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunol Res* 2020;68(4):213-4.
31. Augustine LF, Mullapudi V, Subramanian S, Kulkarni B. Infection-iron interaction during COVID-19 pandemic: Time to re-design iron supplementation programs. *Med Hypotheses* 2020;143:110173.

32. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2012;16(7):705-43.
33. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium, Selenoproteins and Viral Infection. *Nutrients* 2019;11(9):2101.
34. Beck MA, Matthews CC. Micronutrients and host resistance to viral infection. *Proc Nutr Soc* 2000;59(4):581-5.
35. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman MP. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr* 2020;111(6):1297-9.
36. Im JH, Je YS, Baek J, Chung MH, Kwon HY, Lee JS. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020;100:390-3.
37. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, Seelig J, Cherkezov A, Seibert L, Hackler J, et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients* 2020;12(7):2098.