

İmmün Sistemi Destekleyen Bazı Mikronutrientler: COVID-19'a Yönelik Bir Derleme

Micronutrients Supporting Immune System: Review for COVID-19

Emel ÖKTEM GÜNGÖR, Nihan YALDIZ, Sevan ÇETİN ÖZBEK

Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

ÖZ

Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilen COVID-19 en önemli halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Hastalığı bazı bireylerin hafif asemptomatik, bazı bireylerin ise ağır semptomatik olarak geçirmesi güçlü bir immün sistemin önemini düşündürmektedir. Nutriyonel homeostazın sağlanması güçlü bir immün sistemin varlığı için oldukça önemlidir. Literatüre göre dışarıdan takviye ile COVID-19 enfeksiyonlarının risk ve şiddetinin azaltılması sınırlıdır, ancak mikrobeyin optimizasyonu konakçının immün sisteminin korunmasında esastır ve eksiklikler ciddi zararlı olabilir. A, C, D ve E vitaminleri ve çinko, selenyum gibi eser elementlerin insan bağışıklık sistemini desteklemede ve enfeksiyon riskini azaltmada kilit rolleri olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Ayrıca bazı vitamin ve mineraller viral enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu makale; COVID-19 riskinin azaltılması ve tedavisinde temel mikro besinlerin oynadığı rolü gözden geçirmektedir.

Anahtar Sözcükler: İmmün sistem, vitamin, mineral, COVID-19, beslenme

ABSTRACT

Declared as a pandemic by the World Health Organization, COVID-19 has become the most important public health problem. Some individuals have a slightly asymptomatic and some individuals have a severe symptomatic suggests the importance of a strong immune system. In the literature, reducing the risk and severity of COVID-19 infections with external supplementation is limited, but micronutrient optimization is essential in maintaining the immune system of the host and deficiencies can be seriously harmful. Optimal nutrition provides physiological optimization of the immune system. Studies have shown, vitamins A, C, D and E and trace elements such as zinc and selenium have a key role in supporting the human immune system and reducing the risk of infection. Also, some vitamins and minerals are used in the treatment of viral infections. This article reviews the role played by essential micronutrients in reducing and treating COVID-19 risk.

Keywords: Immune system, vitamin, mineral, COVID-19, nutrition

Cite this article as: Öktem Güngör E, Yaldız N, Çetin Özbek S. İmmün Sistemi Destekleyen Bazı Mikronutrientler: COVID-19'a Yönelik Bir Derleme. YIU Sağlık Bil Derg 2020;1:53-56.

GİRİŞ

Ciddi akut respiratuar sendromuna yol açan ve tüm dünyayı etkisi altına alan koronavirus hastalığı (COVID-19) bir pandemi olarak kabul edilmiştir.^{1,2,3} Hastalığın bulaşma riskini azaltmada hijyen kuralları ve sosyal mesafeye uyum kişisel önlemler arasında birincil sırada yerini almaktadır.⁴ COVID-19 hastalığı, doğuştan gelen ve adaptif immün sistem yanıtını aktive etmekte^{1,5}, doğal bağışıklık, fiziksel bir bariyer rolü üstlenerek patojen girişini engellerken, adaptif immün sistem, bariyer ihlali olduğunda bu patojenleri elimine etmekte ve immünolojik hafıza özelliği ile patojenlerle tekrar karşılaşılması durumunda hücrel mekanizmalarla hızlı bir yanıt oluşturmaktadır.^{5,6,7} COVID-19 hastalığında aşı gibi preventif veya küratif tedavilerin şu an için mümkün olmaması nedeniyle güçlü bir immün sistemin, hastalıkta önemli bir defansif noktayı oluşturduğu ileri sürülmektedir.^{2,6,7,8,9}

Mevcut literatür bu noktada beslenme ile bağışıklık sisteminin desteklenmesi hususuna atıf yapmaktadır.⁷ Bununla birlikte, bazı insanların hastalığı hafif asemptomatik evrede geçirirken bazılarının ciddi bir semptomatik evreye maruz kalması, hastalıkla ilgili bilimsel yanıt bekleyen diğer bir aşamadır.⁹

İmmün sistemde hücrel düzeydeki metabolik olayların değişime yol açtığı ve homeostazı etkilediği belirtilmektedir. Örneğin malnütrisyonla immüitenin bozulmasıyla enfeksiyon riskinin artması veya aşırı beslenmenin yarattığı inflamatuvar yanıt aktivasyonu, oksidatif stresin artması ve adaptif immün sistemin baskılanmasıdır.^{3,8,10} Dolayısıyla nutrisyonel dengenin korunması, sistemik homeostazın da korunmasına yardım etmektedir.¹¹

Correspondence Address/Yazışma Adresi: Emel Öktem Güngör, Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye
EÖG ORCID: 0000-0001-7639-709X, **NY ORCID:** 0000-0002-4313-4477, **ŞÇÖ ORCID:** 0000-0002-3451-9834, **E-mail:** emeloktem@yiu.edu.tr

Received/Geliş Tarihi: 08.06.2020, **Accepted/Kabul Tarihi:** 08.06.2020

©Copyright 2020 by Journal of Health Science Yüksek İhtisas University
©Telif Hakkı 2020 Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi

Makro ve mikro nutrientlerin yeterli miktarda tüketimi, immün sistem fizyolojisinin devamlılığında önemlidir.^{2,6} Diğer bir deyişle, optimal beslenme, immün sistemin de fizyolojik olarak optimizasyonunu sağlamaktadır.⁷ A, C, D ve E vitamini ve çinko, selenyum gibi eser elementler immünette rol oynayan bazı vitamin ve minerallerdir.^{2,5,6,8}

A Vitamini

A vitamini yağda eriyen vitaminler arasında yer almaktadır ve birincil fonksiyonları görme, büyüme ve epitelyel-mukozal dokuların bütünlüğü üzerinedir.¹² A vitaminin immün fonksiyon üzerindeki etkileri net olarak açıklanamasa da “anti-inflamasyon vitamini” olarak bilinmekte ve bazı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde de kullanılmaktadır. İmmün fonksiyonun A vitamini tarafından modülasyonunun kompleks olduğu ve A vitaminin pek çok farklı yoldan immün sistemi desteklediği bildirilmektedir.¹³ Bağışıklık fonksiyonunun artırılmasında hem hücrel hem de humoral bağışıklık yanıtlarında düzenleyici fonksiyon göstermektedir.² Müsin ve kreatinlerin teşviki, lenfopoez, apoptoz, sitokin ekspresyonu, antikor üretimi ve nötrofiller, doğal öldürücü hücreler, monositler, makrofajlar, T ve B hücrelerinin gelişmiş fonksiyonu üzerine etkileri ile bağışıklık yanıtını destekler.^{4,14} A vitaminin COVID-19 enfeksiyonu üzerine etkisi net olarak açıklanamamış olsa da A vitamininin viral solunum yolu hastalıkları üzerinde yine immün cevap üzerinden etkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca A vitamini eksikliğinin solunum yolu epitelyumunda siliyer, mukus ve goblet hücrelerinin kaybı, keratinizasyonda dahil olmak üzere patolojik değişikliklere neden olduğu ve klinik A vitamini eksikliğinin düşük solunum sistemi fonksiyonu ve artmış solunum sistemi enfeksiyonları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.¹⁵ Viral hastalıklar için beslenme temelli müdahalelerin incelendiği bir çalışmada, A vitamini desteğinin özellikle hasta popülasyonda potansiyel faydalarının olduğu bildirilmiştir.² Başlangıçta A ve D vitamini yetersizliği olan çocuklarda bu vitaminlerin takviyeleri sonrasında yapılan influenza aşısının bağışıklık tepkilerini geliştirdiği belirlenmiştir.¹⁶

C Vitamini

C vitamini (yani askorbik asit), hem viral enfeksiyonları önlemede hem de kolajen biyosentezini sağlamada ve epitelyal bütünlüğün korunmasında birçok fizyolojik reaksiyon için gerekli bir antioksidan ve enzimatik kofaktör olarak bilinmektedir.^{2,17} İyi bir antioksidan özelliğe sahip olan C vitamini, zararlı reaktif oksijen türlerini temizlerken aynı zamanda da vücut hücre ve dokularını oksidatif hasara ve işlev bozukluklarına karşı korumaktadır.¹⁸ Ayrıca enfeksiyon bölgelerine yönelen lökosit, fagositoz ve bakteri öldürme, NK hücre aktivitesi, T lenfosit fonksiyonu (özellikle CD8 + sitotoksik T lenfositleri) ve antikor üretimi de dahil olmak üzere bağışıklık sistemi üzerinde çeşitli rolleri debulunmaktadır.⁷ Enfeksiyon sırasında C vitamini seviyeleri tükenebilir veya gereksinimi enfeksiyonun ciddiyetine bağlı olarak artış gösterebilir. Ağır vakalarda, vücutta düşen vitamin miktarını telafi etmek ve yeterli yüksek seviyelere ulaşmak için

gram dozlarda intravenöz (IV) uygulama gerekebilmektedir.¹⁸ C vitamininin solunum yolu enfeksiyonundaki bağışıklık düzenleyici etkileri bilinmesine karşın akut solunum yolu hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde C vitamini takviyesinin destekleyici kanıtı kesin değildir.⁴ İntravenöz yüksek doz C vitamininin sepsis ve septik şok tedavisinde önemli faydaları bulunduğu dair pek çok kanıt mevcutken hastalığın erken döneminde solunum sıkıntısı ile hastaneye yatırılan erken tanı COVID-19 hastalarında oluşabilecek enflamatuar komplikasyonları hafifletmek için yüksek doz C vitamini ile birlikte IV glukokortikoid tedavisi ile desteklenmesi gerektiğine dair görüşler bulunmaktadır.^{19,20}

D Vitamini

D vitamini, yağda çözünen ve immün sistem üzerine etkileri olan bir vitamindir.^{7,8} Yetersizliği, akut viral enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiş; antiviral etkinliğinde kişilerin D vitamini düzeyinin önemli olabileceği vurgulanmıştır.^{2,6} Aktif formu 1,25 dihidroksivitamin D₃'tür.^{6,7} D vitaminin immün modülatör rolü, birçok bağışıklık hücresinde reseptörlerinin olmasına ve bu hücrelerden aktif metabolitinin sentezlenebilmesine dayandırılmaktadır.⁷ Viral enfeksiyonlardaki koruyucu mekanizması ise bariyer görevi görmesi, tight gap ve adherens junctions gibi bağlantı noktaları ve birleşme yerlerinde epitelyal hücre bütünlüğünü sağlaması, antimikrobiyal peptitlerin (katelisin) indüklenmesi ile adaptif immüneyi desteklemesine dayandırılmaktadır.^{7,21} Vitamin D, COVID-19 hastalığında da gözlemlenen sitokin fırtınasını azaltarak hücrel bağışıklığı desteklemektedir.²¹ Özellikle Avrupa ülkelerinde D vitamini düzeyi ve COVID-19'lu vaka sayısı arasında ters bir korelasyon bulunmuş, 30nmol/L'den düşük serum 25 (OH) vitamin D'yi Avrupa Kalsifiye Doku Çalışma Grubu yetersizlik olarak tanımlamıştır.²² Buna göre ölüm oranlarının yüksek olduğu İtalya ve İspanya'da, risk grubu olan yaşlı popülasyonda D vitamini düzeyi düşük bulunmuştur. İlaveten İsviçre'de de aynı popülasyonda Vitamin D düzeyi düşük olmakla birlikte ölüm oranları İspanya, İtalya ve Fransa'ya göre daha düşüktür. Kuzey Avrupa ülkelerinin besin tüketimlerinde sıklıkla balığı tercih etmeleri ve besin zenginleştirmede D vitamini kullanmaları, bu ülkeleri vaka ve mortalite oranlarında avantajlı bir duruma getirdiği belirtilmektedir.²² Ancak COVID-19 ve D vitamini arasındaki ilişkinin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.²²

E Vitamini

Aktif formu α -tokaferol olan E vitamini yağda çözünen, antioksidan bir özelliği ile immün sistemine olumlu katkısı olan bir vitamindir.^{5,7,23} Yetersizliği, hücrel ve humoral immünette, T ve B lenfosit fonksiyonlarında bozulmayla ilişkilendirilmektedir.^{2,5} E vitaminin immün modülatör rolünü, bağışıklık hücre zarlarında, lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu etkisiyle, diğer hücrelerde ise reaktif oksijen türlerini uzaklaştırılması ve oksidatif stresin azaltılması yoluyla gerçekleştirdiği ve hücrel bütünlüğü koruduğu

belirtilmektedir.²³ E vitamini takviyesinin huzur evinde yaşayan bireylerde (617 kişi) randomize, çift kör, plasebo kontrollü olarak yapıldığı bir çalışmada, 200 IU/gün E vitamini takviyesinin üst solunum enfeksiyon riskini azaltırken, alt solunum yolu enfeksiyonlarında aynı etkiyi göstermediği belirtilmiştir.²⁴ Yine aynı popülasyonda yapılan diğer bir randomize kontrollü çalışmada ise, 200 mg/gün vitamin E suplementasyonunun, solunum enfeksiyonlarının şiddeti, süresi ve indisidansına bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.²⁵ İlaveten COVID-19'da suplement takviyesinin önleyici ve tedavi edici etkisinde kanıtların yetersiz olduğu belirtilirken, ilaç kullanan bireylerde etkileşimlerin olabileceği unutulmaması gereken noktalar arasında gösterilmektedir.¹⁷

Çinko

Çinko, büyüme-gelişimde ve bağışıklık fonksiyonunun korunmasında önemli rol oynayan, aynı zamanda enzimatik fonksiyonların çoğuna ve insan vücudundaki transkripsiyon düzenlemelerine önemli katkıları olan önemli bir mikrobesin ögesidir.²⁴ Metabolizmada 300'den fazla enzim ve 1000'den fazla transkripsiyon faktörü, fonksiyon gösterebilmek için çinkoya gereksinim duymaktadır.²⁶ Çinko, NK (Natural Killer) hücreleri ve nötrofiller dahil olmak üzere spesifik olmayan bağışıklığı düzenleyen hücrelerin normal işlevi ve gelişimi için gereklidir.⁴ Çinko eksikliği günümüz yaşam koşullarında çok yaygın olarak görülmektedir.⁴ Çinko eksikliğinde T helper hücreleri (Th1-Th2) arasındaki denge bozulur ve Th1 sitokinleri ciddi oranda azalırken, Th2 sitokinleri daha az oranda etkilenir.^{7,26} İn vitro çalışmalar, çinkonun rinovirüs, solunum sinsityal virüsü ve şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü'nün (SARS CoV) dahil olmak üzere çeşitli solunum patojenlerinin etkilerini değiştirdiğini göstermektedir. Geniş kapsamlı çalışmaların yer alan bir sistematik derlemede ise, çinko takviyesinin soğuk algınlığı süresini 1.65 gün azalttığına dair orta kalitede kanıt bulunmuştur.^{17,27} Çinko, koronavirüsler gibi RNA virüsleri tarafından ihtiyaç duyulan RNA polimerazının çoğalmasını inhibe eder, bu da çinkonun RNA virüslerine karşı konak savunmasında önemli bir rol oynayabileceğini gösterir. İnfluenza virüsünün in vitro replikasyonu çinko iyonofor pirolidin tarafından inhibe edildiği ve çinkonun in vitro SARS-CoV replikasyonunu inhibe edebileceğine dair göstergeler bulunmaktadır. Buna ek olarak, çinko bağlayıcı metalloproteinler de antiviral savunmada önemli bir rol oynamaktadır.^{7,28} Yapılan çalışmalarda ise COVID-19 teşhisi koyulan hastalarda intraselüler pH artış göstermektedir. Tedavi amaçlı verilen klorokin (CQ) ve hidroksiklorokin (HCQ) intraselüler pH artışında hastalığı önemli derecede inhibe edici etkisi vardır. Klorokin (CQ) ve hidroksiklorokin (HCQ)'e ek olarak verilen çinko, hastalığın seyrinde hızlı bir iyileşmeye etki ettiği görülmektedir.^{29,30}

Selenyum

Selenyum tiroid hormonu metabolizması, antioksidan savunma ve immün sistemin düzenlenmesi başta olmak üzere vücutta

birçok mekanizmada rol alan ve birçok enzime kofaktör olarak katılan esansiyel bir elementtir.³¹ Ayrıca selenyum, selenoproteinler üzerinden kontrol ettiği hücrel redoks sinyalizasyonları, hidrojen peroksit detoksifikasyonu ve lipid oksidasyonundaki görevleri sebebi ile antioksidan olarak kabul edilmektedir.³² Selenyumun bir antioksidan olması ve immün sistemi desteklemedeki potansiyel rolü dışında selenyum eksikliğinin, RNA virüslerinin mutasyonlarını, çoğalmasını ve virülansını teşvik edeceği, selenyum'un RNA viral enfeksiyonlarında klinik yararlarının olduğu bildirilmektedir.³³ Çin'in 17 şehrinde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada saçtan alınan örnekler ile tespit edilen selenyum miktarı ile COVID-19 iyileşme oranları arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir.³⁴ COVID-19 vakalarının özellikleri incelendiğinde, özellikle yaşlı popülasyonun selenyum yetersizliği riski altında olduğu ve bu nedenle COVID-19'a karşı savunmasız olabilecekleri de düşünülmektedir.³⁴ Farklı bir çalışmada, selenyum takviyesinin selenoprotein W mRNA'yı önemli ölçüde geliştirdiği ve influenza aşılmasından sonra doz bağımlı bir selenoprotein S gen ekspresyonu meydana geldiği gözlemlenmiştir.³⁶

Sonuç

İmmün sistem, vücudun doğal savunma mekanizmasıdır. Doğru çalıştığında pek çok hastalığı önler, hastalıkların semptomlarını iyileştirir, süresini kısaltır. Beslenme ise yaşamın her evresinde bağışıklık homeostazını koruyan ve geliştiren temel unsurdur.

DeneySEL araştırmalar, makro ve mikro besin ögesi eksiklikleri olan insanlarla yapılan çalışmalar sayesinde bir dizi vitamin (A, C, D ve E) ve eser elementlerin (çinko, selenyum) insan bağışıklık sistemini desteklemede ve enfeksiyon riskini azaltmada kilit rolleri olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda diğer vitaminler ve eser elementler, amino asitler ve yağ asitleri dahil olmak üzere diğer temel besinler de bu konuda önemlidir.

Sağlıklı ve dengeli beslenme, her besin grubundan önerilen kadar tüketmek insan vücudu için gerekli makro ve mikro besin öğelerinin alınmasını gerektirir.

Salgın sırasında birçok yerde çelişkili ve yanlış bilgiler gündeme gelebilmektedir. İnsanları sağlıklı beslenme konusunda doğru bilgilendirmede Diyetisyenin rolü oldukça önemlidir.

COVID-19'un tedavisi için mevcut kılavuzlar, diyet takviyeleri hakkında yorum yapmamaktadır ve şu anda, klinik çalışmalar yoluyla kullanım dışında herhangi bir farmakolojik müdahaleyi yaygın olarak önermemektedir.

Kaynaklar

1. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy Nature Reviews Immunology 2020;20:269-270.
2. Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, Jeewandara C, Ranasinghe P. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 2020;14:362-382.

3. Butler J M, Barrientos M R. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain, Behavior, and Immunity* 2020;1591:30537-7.
4. Gasmi A, Noor S, Tippairote T, Dadar M, Menzel A. Individual risk management strategy and potential therapeutic options for the COVID-19 pandemic. *Clinical Immunology* 2020; 215:108409.
5. Stipp M M. SARS-CoV-2: Micronutrient optimization in supporting host immunocompetence. *International Journal of Clinical Case Reports and Reviews* 2020; 2(2):1-11.
6. Clader C P, Carr C A, Gombart F A, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients* 2020;12:1181.
7. Calder C P. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health* 2020;0.
8. Khaled B M, Benajiba N. The role of nutrition in strengthening immune system against newly emerging viral diseases: case of SARS-CoV-2 The North African Journal of Food and Nutrition Research 2020; 04:240-244.
9. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death & Differentiation* 2020; 27:1451-1454.
10. Sanders J, Smith T. Malnutrition: causes and consequences. *Clinical Medicine* 2010;10:624-627.
11. Alwarah Y, Kirenan K, Maclver J. Changes in Nutritional Status Impact Immune Cell Metabolism and Function. *Front. Immunol* 2018; 9:1055.
12. Ross SA, McCaffery PJ, Drager UC, Luca LM. Retinoids in Embryonal Development. *Physiological Reviews* 2000;80:1022-46.
13. Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng SG. Role of Vitamin A in the Immune System. *J of Clin Medicine*. 2018;7:1-16.
14. Jee J, Hoet AE, Azevedo MP, Vlasova AN, Loerch SC, Pickworth CL, et al. Effects of dietary vitamin A content on antibody responses of feedlot calves inoculated intramuscularly with an inactivated bovine coronavirus vaccine. *Am. J. Vet. Res.* 2013;74:1353-62.
15. Semba RD. Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1999;58:719-27.
16. Patel N, Penkert RR, Jones BG, Sealy R, Surman SL, Sun Y et al. Baseline Serum Vitamin A and D Levels Determine Benefit of Oral Vitamin A&D Supplements to Humoral Immune Responses Following Pediatric Influenza Vaccination. *Viruses*. 2019;11:907
17. Adams K K, Baker L W, Sobieraj M D. Myth busters: Dietary supplements and COVID-19. *Annals of Pharmacotherapy* 2020;1-7.
18. Carr A.C, A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19 *Carr Critical Care* (2020) 24:133.
19. Erol A, High-dose intravenous vitamin C treatment for COVID-19, 2020.
20. Cheng R Z, Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)?, *Medicine in Drug Discovery* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100028> Erişim tarihi: 06/06/2020.
21. Grant B W, Lahore H, McDonnell L S, Baggerly A C, French B C. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Death. *Nutrients* 2020;12:988
22. Ilie C P, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clinical and Experimental Research* 2020; 1-4.
23. Lewis D E, Meydani N S, Wu D. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life* 2019;71:487-494.
24. Meydani N S, Leka S L, Fine C B, Dallal E G, Keusch T G. Vitamin e and respiratory infections among elderly nursing home residents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:828-836.
25. Graat M J, Schouten G E, Kok J F. Effect of Daily vitamin E and multivitamin-mineral supplementation on acute respiratory tract infections. *JAMA* 2002;288: 715-721.
26. Şahin H. Çinko, İmmün Sistem ve Enfeksiyon Etkileşimleri. *Türkiye Klinikleri J Nutr Diyet Özel Konular*. 2016, 2:77-81.
27. Science M, Johnstone J, Roth DE, Guyatt G, Loeb M. Zinc for the treatment of the common cold: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2012;184:551-561.
28. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C. The role of zinc in antiviral immunity. *Adv Nutr* 2019;10: 696-710.
29. Derwand R, Scholz M. Does zinc supplementation enhance the clinical efficacy of chloroquine/ hydroxychloroquine to win today's battle against COVID-19? *Medical Hypotheses* 142 (2020) 109815.
30. Carlucci P M, Ahuja T, Petrilli C. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080036> Erişim tarihi: 06/06/ 2020
31. Kangalgil M, Yardımcı H. Selenyumun insan sağlığı üzerine etkileri ve diyabetes mellitus ile ilişkisi. *Bozok Tıp Derg.* 2017; 7:66-71.
32. Fisunoğlu M. Selenyum, İmmün Sistem ve Enfeksiyon Etkileşimleri. *J Nutr Diet-Special Topics*. 2016;2: 82-6.
33. Hiffler L. Selenium and RNA viruses interactions: Potential implications for SARS-Cov-2 infection (COVID-19). SSRN- preprint
34. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman M. Association Between Regional Selenium Status and Reported Outcome of COVID-19 Cases in China. *Am J Clin Nutr*. 2020; 111: 1297- 99.
35. Verity R, Okell L, Winskill P, Whittaker P, Dannenburg G, Thompson H. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet*. 2020;20: 669-77.
36. Goldson AJ, Fairweather-Tait SJ, Armah CN, Bao Y, Broadley MR, Dainty JRFurniss C. et al. *Plos ONE*. 2011;6: e14771.