

BÖLÜM 7

ESER ELEMENTLER VE COVID-19

Meral DAĞ¹
Muhittin YÜREKLİ²

GİRİŞ

Metallerin ve metaloidlerin sayısız biyolojik, kimyasal ve moleküler süreçte önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir. Kobalt, demir, çinko, manganez veya bakır gibi mikro mineraller insanlar için elzem iken, diğer minerallerin (arsenik, kurşun, kadmiyum, civa) insan vücudunda bilinen herhangi bir işlevi yoktur ve belirli seviyelerde toksiktirler. Mesleki olarak maruz kalmayan bireyler için, metallere/metaloidlere toksik maruziyet, esas olarak diyet, solunum ve dermal minör maruz kalma yoluyla gerçekleşir. Esansiyel eser elementler hücresel homeostazı, humoral ve hücre immün yanıtları düzenler ve ayrıca bir dizi enzim ve antioksidan molekülün kofaktörleri olarak görev yaparlar. Buna karşılık, toksik metallere/metaloidlere yüksek dozlarda temel elementlere kronik/akut maruziyet; kanser (örn., arsenik, kadmiyum, krom, nikel), cilt lezyonları (örn., arsenik, berilyum, kalay), nörolojik bozukluklar (örn., civa, manganez, talyum), öğrenme güçlüğü (örn., kurşun), immünotoksikite (örn., kadmiyum, kurşun) veya solunum problemleri (örn., vanadyum, krom, kadmiyum) gibi olumsuz etkilere neden olabilir (1).

İnsan Covid-19'u, solunum sisteminin yaygın bir patojenidir. Zarflı bir yapısı olup, ona taç görünümü veren çubuk şeklinde glikoprotein sivri uçları vardır. Covid-19 suşlarının çoğu hafif üst solunum yolu enfeksiyonlarını indüklerken, SARS-CoV ve MERS-CoV, sırasıyla %10 ve %35 tahmini mortalite ile ciddi solunum yolu sendromlarına neden olabilir. Covid-19 koronavirüs olarak da bilinen SARS-CoV-2, ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde bildirilen ve katlanarak yayılan, dünya çapında yüz binlerce ölümlü sonuçlanan yeni tek sarmallı bir RNA virüsüdür (2). Covid-19 birden fazla organ ve sistemi etkileyebilir, ancak esas olarak solunum sistemini içerir ve katılımı soğuk algınlığından şiddetli solunum sıkıntısına kadar çok çeşitli semptomlara neden olabilir. Özellikle ileri yaş gruplarında ve önceden komorbiditesi olan kişilerde hastalık daha şiddetli ve ölümcüldür. Has-

1 Dr., İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, meraldag27@gmail.com

2 Prof. Dr., İnönü Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji AD., muhittin.yurekli@inonu.edu.tr

talığın immünopatogenezi net değildir. Bununla birlikte Covid-19'dan kaynaklı, diğer enfeksiyöz durumlarda da olduğu gibi, immün düzensizlik, ciddi hastalık ve ölüm riskini artırabilir (3).

1. ÇİNKO (ZN)

Çinko, bir diyet eser elementtir. Hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık sisteminin bağışıklık hücrelerinin bakımı ve gelişimi için önemlidir. Kofaktör, sinyal molekülü ve yapısal element olarak işlevi nedeniyle çeşitli biyolojik süreçlerde yer alan önemli bir mineraldir (4). Birçok enzimde kofaktör olarak önemli bir rol oynayan çinko, oksidoredüktazlar, transferazlar, hidrolazlar, liyazlar, izomerazlar ve ligazlar dahil olmak üzere farklı enzim sınıflarına ait 200'den fazla çinko metalloenzim tanımlanmıştır. Ayrıca, DNA ve RNA polimerazları, ters transkriptaz ve tRNA gibi birçok çinko metalloenzimleri nükleik asit metabolizmasında yer alır (5). DNA bağımlı RNA polimerazların (RNAP) çinko metalloenzimleridir ve enzim molekülü başına en az iki çinko atomu bulunur (6). Çinko karbonik anhidraz enziminin aktif bölgesinde yer alır ve pek çok fizyolojik işlevde rol oynar en önemli işlevleri arasında asit baz dengesinin düzenlenmesi, sindirim ve kalp damar sisteminde tonik aktivitenin düzenlenmesinde önemli rol oynar (7). Çinko eksikliği yapısında kofaktör olarak bulunduğu enzimlerin işlevleride dikkate alındığında hücresel işlevler ile fizyolojik işlevlerde hatalara neden olur ve örneğin hem humoral hem de hücre aracılı bağışıklığın işlev bozukluğuna bağlı olarak enfektif hastalıklara yatkınlığı artar (8). Karbonhidrat, lipid metabolizmasının düzenlenmesinde ve ayrıca üreme, kardiyovasküler, sinir sisteminin işleyişinde rol oynar. Lökositlerin ve lenfositlerin çoğalmasını, farklılaşmasını, olgunlaşmasını ve işleyişini düzenler. İnflamatuar yanıtların modülasyonunda görevlidir (4). Çinko durumundaki değişiklik, immün yanıtı önemli ölçüde etkiler ve edinilmiş immün yetmezlik sendromu, kızamık, sıtma, tüberküloz (verem) ve pnömoni (zatürre) gibi inflammatuar ve bulaşıcı hastalıklara karşı artan duyarlılıkla sonuçlanır. Daha önceki veriler, popülasyondaki çinko durumunun çocuklarda ve yetişkinlerde solunum yolu enfeksiyonlarının prevalansı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (9). Eksikliği hem humoral hem de hücre aracılı bağışıklığın işlev bozukluğuna neden olur ve bulaşıcı hastalıklara yatkınlığı artırır (4).

Çinkonun bağışıklıkta açıkça gösterilen rolü ve yaşlanmada bozulmuş çinko durumu, diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar dahil metabolik hastalıklar nedeniyle, çinko bileşiklerinin yardımcı olarak kullanılabileceği tahmin edilmektedir. Çinko, viral RNA'ya bağımlı RNA polimeraz üzerinde etki ederek SARS-CoV-2'nin replikasyonunu ve büyümesini inhibe etme yeteneğine sahip-

tir. Azalan çinko seviyeleri, viral spike proteinlerin hücresele reseptör insan anjiyotensin I dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ile etkileşimi için elverişliyi ken, artan çinko seviyeleri ACE2 ekspresyonunu inhibe eder. Çinko eksikliği, konak bağışıklığının azalmasına ve dolayısıyla SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlılığın artmasına neden olur (10). Çinko eksikliği ayrıca bağışıklık sistemini de bozabilir çünkü çinko, lökositler tarafından interferon- α ve interferon- γ üretimini indükleyerek antiviral aktivitesini artırır. Kaspaz 3, 6 ve 9'u inhibe ederek apoptoza karşı hücresele direnç indükler ve T hücre miktarlarının artmasına katkıda bulunabilecek Bcl-2/Bax oranını artırır. Böylece çinko, viral enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisini artırmaya katkıda bulunur (11). Çinko, antiviral yanıtı tetikleyen çinko parmak proteini ZCCHC3 tarafından viral tanımayaya katılır. Çinko alımı ile interferon- α üretimi artar ve viral aktivitesi artar (12). Çinko-parmak anti-viral proteini (ZAP) dahil olmak üzere çinkoya bağımlı bazı antiviral proteinler, influenzada viral protein ekspresyonunu azaltmada ve SARS-COV-2'yi kısıtlamada önemli bir rol oynar. SARS-COV'nin RNA sentezini zayıflatabilir ve bu virüsün kopyalanması üzerinde engelleyici bir etkiye sahip olabilir. Ayrıca, bir çalışma çinkonun SARS-COV'nin papain benzeri proteaz 2'yi (PLP2) inhibe edebileceğini gösterdi. Bu enzim virüs virülansında çok önemlidir. SARS-COV2 enfeksiyonunda antiviral çinko bağımlı proteinlerin önemi üzerine sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. ZAP akciğerlerdeki viral RNA'nın CpG dinükleotidlerine bağalanarak SARS-COV-2'yi kısıtlayabildiği gösterilmiştir (13). Çinkonun daha önce H1N1 influenza'nın (domuz gribi) bağışıklık desteği ve önlenmesi için potansiyel ajan olarak önerildiği de unutulmamalıdır (9). Çinko takviyesi, Covid-19 hastalarında SARS-CoV-2 virüs replikasyonunu inhibe edebilir, mukosilyer klirensi artırabilir ve bağışıklık sisteminin doğal antiviral yanıtını uyarabilir ve aktive edebilir (14). Küresel Covid-19 pandemisi göz önüne alındığında, çinkonun potansiyel koruyucu etkisi özellikle ilgi çekicidir. Çinko, bağışıklık düzenleyici etkisinin yanı sıra doğrudan antiviral etkisi nedeniyle Covid-19 enfeksiyonunun tedavisinde potansiyel destekleyici tedavi olarak kabul edilir (9).

2. DEMİR (FE)

Demir, hücre büyümesi ve gelişimi için vazgeçilmez olan çok önemli bir eser elementtir (15). DNA sentezi, DNA onarımı, DNA transkripsiyonu, enerji üretimi, oksijen (O₂) taşınması, O₂ depolaması ve ilaç detoksifikasyonu dahil birçok işlevsel metabolik sürecin oluşturulmasında anahtar görevi gördüğünden tüm canlı hücreler için temel bir elementtir (16). Beyinde en bol bulunan geçiş elementidir ve nörotransmitterlerin sentezi, miyelinasyon ve mitokondriyal fonksiyon gibi te-

mel ve çeşitli beyin aktivitelerine katılır (17). O₂ taşınması, ATP üretimi, mitokondriyal fonksiyonu, DNA replikasyonundaki rolü için gerekli olduğu dikkate alındığında, demir hem konakçı hem de patojenler için gereklidir. Ancak demir eksikliği, konak bağışıklığını bozabilirken, aşırı demir yüklenmesinde oksidatif strese bağlı olarak zararlı viral mutasyonları yaymasına neden olabilir. Ayrıca, demir eksikliği, tekrarlayan akut solunum yolu enfeksiyonlarının gelişiminde bir risk faktörüdür (4).

Hiperferritinemi, Covid-19 enfeksiyonunda çok önemli tanısal ve prognostik laboratuvar biyobelirteçlerinden biridir. Serum ferritin seviyesinin artması, Covid-19 inflamatuvar reaksiyonlarında yaygın bir oluşumunun yanı sıra sitokin fırtınalarının gelişimine de katkıda bulunabilir. Hiperferritinemi ve inflamasyon, Covid-19 ile ilişkili demir homeostazının düzensizliğinin birincil araçlarıdır. Hiperferritinemi inflamasyon sırasında aktif bir salgı olmasının yanı sıra hepatik hücre ölümünü indükler ve apoptoz, hücre içinde depolanan serbest demirleri ve serum ferritini hücre dışına bırakır. Serbest bırakıldığında hepatositlerden depolanan serum ferritini, iç demir içeriğinin bir kısmını kaybederek aşırı yüksek seviyelerde serbest demir açığa çıkarır ve demir düzenleyici hormon hepsidin'in inflamasyona bağlı dengesizliği, Covid-19 hastalarında serbest demir seviyelerini yükseltebilir (15).

Demir Covid-19 hastalarında gözlenen sitokin fırtınası, akut solunum sıkıntısı sendromuna, çoklu organ yetmezliğine, demir homeostazında değişikliğe ve ölüme yol açabilen endotelial vasküler disfonksiyona katkıda bulunur. Bakteriyel veya viral enfeksiyonlar veya diğer inflamatuvar uyarılar saatler içinde plazma demir konsantrasyonları azalır. Covid-19'da, sistemik klinik bulguların arkasındaki potansiyel mekanizmalar arasında oksidatif stres ve inflamatuvar bir yanıtla sonuçlanan düzensiz demir homeostazisi yer alır. Demir homeostazının düzensizliği ve daha yüksek demir seviyeleri viral enfeksiyonların ilerlemesini destekleyebilir. Bu nedenle Covid-19 hastalarında serum ferritin düzeylerinin değerlendirilmesi sonuçların tahmin edilmesine yardımcı olabilir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında demir metabolizmasında bariz değişiklikler vardır. Artan demir seviyeleri ve/veya düzensiz demir homeostazi, pulmoner fibroz dahil olmak üzere çeşitli akciğer hastalıklarında meydana gelir. Deneysel ve klinik çalışmalarda, bleomisinin neden olduğu pulmoner fibrozda fibrozis ve akciğer fonksiyonundaki azalma pulmoner demir birikimi ile ilişkilidir. Ek olarak, idiyopatik pulmoner fibrozisli hastalardan alınan akciğer kesitlerinde demir birikiminin arttığı belirtilmiştir. Çeşitli çalışmalar, antioksidanların etkisini ve Covid-19 enfeksiyonu gibi viral enfeksiyonların REDOX homeostazını nasıl bozduğunu daha iyi anlamaya

odaklanmıştır. İlgilenilen mevcut antioksidan ajanlar enzimler (süperoksit dismutazlar: SOD'ler ve GPX'ler), GSH, C, D, E ve B6 vitaminleri, melatonin, mineraller, selenyum, N-asetilsistein, kersetin, kurkumin ve doğal olarak oluşan polifenoller. Bununla birlikte, bu ajanlardan herhangi birinin antiviral ajanlar olarak kabul edilebilmesi için daha fazla deney ve daha büyük klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (18).

Covid-19 hastalığında, artan ferritin düzeylerinin güçlü bir inflamatuvar reaksiyona işaret edebileceği belirtildi. Ferritin, demirnin potansiyel toksisitesinden proteinleri, lipidleri ve DNA'yı korurken, hayati hücreler için demiri biyolojik olarak uygun bir biçimde depolar. Bu nedenle, hiperferritineminin demir metabolizması üzerindeki etkisi göz önüne alındığında, hiperferritinemi insan vücuduna viral giriş ile ilişkili olabilir. Serum demir düzeyi enfeksiyondan hemen sonra düşer, ancak takip eden haftada normal aralıklara döner. Hiposideremi, immün hücrelerin azalmış aktivitesi ve azalmış sitokin üretimi ile ilişkilidir (19).

3. SELENYUM (SE)

Glutatyon peroksidaz-1 (GPX1) ilk tanımlanan memeli selenoproteinidir. GPX1, reaktif azot türleri (RAT) ile ilişkili olarak oksidatif strese dikkat çekici bir ikili rol oynar. GPX1 aktivitesinin hücre içi ve doku seviyeleri, apoptotik sinyal yolunu, protein kinaz fosforilasyonunu ve NFκB'nin oksidan aracılı aktivasyonunu etkiler. GPX1 ekspresyonundaki değişiklik veya anormallik kanser, kardiyovasküler hastalık, nörodejenerasyon, otoimmün hastalık ve diyabet ile ilgili veriler biriktirmektedir. GPX1 enziminin bu işlevleri dikkate alındığında selenyum, önemli bir eser elementtir (20). Konağın beslenme durumu, bulaşıcı hastalıklara karşı savunmada çok önemli bir role sahiptir. Beslenme eksikliği sadece bağışıklık tepkisini değil aynı zamanda viral patojenin kendisini de etkiler. Konakta oksidatif strese neden olan diyet selenyum eksikliği, bir viral genomu değiştirebilir ve böylece normalde iyi huylu veya hafif patojenik bir virüs, oksidatif stres altında eksik konakçıda oldukça virülan hale gelebilir. Eksikliği sadece konakçı bağışıklık sisteminin bozulmasına değil, aynı zamanda RNA virüslerinin iyi huylu varyantlarının virülansa hızlı mutasyona uğramasına da neden olur. Zhang et al. (4) selenyum eksikliğinin sadece bir grip virüs enfeksiyonunun patolojisini arttırmakla kalmayıp aynı zamanda coxsackievirus genomunda değişikliklere yol açarak avirülen bir virüsün genetik mutasyon nedeniyle virülans kazanmasına izin verdiği bildirildi. Bunun nedeni, selenyum, E vitamini ile uyum içinde, serbest radikallerin oluşumunu önlemek, hücre ve dokularda oksidatif hasarı engellemek için çalışan bir grup enzim yardımcı olabilmesidir (4).

Selenyum ve demir gibi eser elementler hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık sistemlerini desteklemede önemli bir rol oynar. Örneğin selenyum, serbest radikal bir temizleyicidir ve hücrel bağışıklığa yardımcı olur ve demir, RNA/DNA sentezi ve onarımı gibi bazı reaksiyonlar, hücrel işlevler için gereklidir. Selenyum, çeşitli bulaşıcı hastalıklarda, özellikle viral enfeksiyonlara karşı solunum sisteminin korunmasında çok önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Hiposelenyumun SARS-CoV oluşumunda önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür (19). Selenyum durumunun Covid-19 hastalarının hayatta kalma oranı ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Selenyumun uzun zamandan beri herpes simpleks virüsü tip 1, influenza virüsü, Cocksackie virüsü, hepatit C virüsü ve insan immün yetmezlik virüsü gibi farklı virüslerle savaşmaya yardımcı olduğu düşünülmüştür; nano-selenyumun potansiyel uygulaması gelecekte Covid-19 ile mücadelede önemli bir rol oynayabilir. Yeterli düzeyde çinko, selenyum ve D vitamini sağlayan beslenme müdahaleleri, yeni koronavirüs SARS-CoV-2 ile enfeksiyona karşı koruma sağlayabilir ve Covid-19'un seyrini geciktirebilir (14).

Çinin farklı eyaletlerinde coğrafi selenyum seviyeleri ile Covid-19 tedavi oranları arasında bir korelasyon olduğu kaydedildi. Antioksidan E vitamini ve mikro mineral selenyum, antioksidan savunmanın ana bileşenleridir. Selenyum ve E vitamini, T hücrelerinin sayısını artırmak, mitojenik lenfosit yanıtlarını geliştirmek, IL-2 sitokin salgılanmasını artırmak, doğal katil (NK) hücre aktivitesini artırmak ve enfeksiyon riskini azaltmak için antioksidan yollar aracılığıyla hareket eder. Selenyum ve E vitamini takviyesinin solunum yolu enfeksiyonlarına karşı direnci arttırdığının belirtilmesinin yanısıra takviyesinin etkileri hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Covid-19 enfeksiyonu olan insanlarda, hastaların bu antioksidan besin maddelerini yeterli miktarda alması teşvik edilebilir (21).

SARS-CoV-2'nin, mRNA transkriptlerinin translasyon doğruluğunu sağlayan bir hücre kalite kontrol mekanizması olarak işlev gören ve selenoproteininin düzenlenmesinde yer aldığı inanılan bir mekanizma olan duyuşal olmayan aracılı RNA bozunması üzerindeki etkisi mRNA seviyeleri tarif edilmiştir. Selenyum takviyesinin, hem bakteriyel hem de viral enfeksiyonlara karşı çok önemli olan hem hücrel hem de humoral bağışıklık tepkilerini arttırdığı gösterilmiştir. Özellikle yüksek selenyum alımı, farklılaşma kümesinin (CD)4+ T hücrelerinin çoğalmasını ve T-yardımcı-1'e (Th1) farklılaşmasını aktive ederek adaptif bağışıklıkta rol oynar ve IFN- γ ve CD40 ligandının ekspresyonunun artmasına neden olur. Selenyum seviyeleri ayrıca, makrofajların aktivasyonu yoluyla, klasik (M1) fenotipinden inflamasyonun çözülmesinde rol oynayan alternatif (M2) yola geçişlerini teşvik ederek doğuştan gelen bağışıklık tepkisini etkiler. Ek olarak se-

lenoproteinler, özellikle oksidatif strese duyarlı olan T hücrelerinin normal işlevi için gereklidir (22). Selenyum ve selenoproteinler NF- κ B'yi inhibe eder ve viral replikasyonu azaltır. Mikro pıhtı oluşumuna yol açan kan pıhtılaşma bozuklukları, Covid-19 hastalarında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Selenyum, kan damarlarında oluşan kan pıhtılarını azaltır (23).

4. MANGANEZ (MN)

Biyolojik fonksiyonun temel bir eser elementi olan besinsel manganez biyolojik sistem üzerinde çeşitli etkilere sahiptir. Manganez, antioksidan aktivitesinden ve amino asit yıkımından sorumlu enerji üretiminde yer alır. Covid-19'daki rolü, Covid-19 tedavisine yönelik gelişmekte olan bir yaklaşımda, çeşitli kanıtlar manganezin immünomodülatör ve antiviral etkisini ortaya koymaktadır. Deneysel veriler, hepatit-B virüsünün protein oluşturmasının manganez iyonunun konsantrasyonuna bağlı olduğunu gösterir; bu nedenle, güçlü bir antiviral ajan olarak görev yapar. Mevcut kanıtlar, manganez eksikliğine yanıt olarak antikor üretiminin bozulduğunu ve bunun bağışıklığın desteklenmesinde önemli rol üstlendiğini, Covid-19 tedavisinde beslenme manganezin destekleyici rolü olduğunu gösterir (24).

Magnezyum, D vitamini aktivasyonu için de önemlidir ve oksidatif strese karşı koruyucu rol oynar. Magnezyum eksikliği endotel hücrelerinin oksidatif strese duyarlılığını artırır, endotelyal disfonksiyona neden olur, fibrinolizi azaltır ve pıhtılaşmayı artırır. Hayvanlarda ve insanlarda magnezyum eksikliği, baskılanmış bağışıklık tepkilerine yol açabilir. Bununla birlikte, magnezyum ile takviye üzerine, kısmi veya neredeyse tamamen immün yetmezlik tersine döner. Magnezyum ve D vitamini, bağışıklık fonksiyonu ve hücrel direnç için önemli olduğundan, iki mikro besin ögesinden herhangi birinin eksikliği, Covid-19 enfeksiyonunda sitokin fırtınalarına katkıda bulunabilir. Ayrıca, düşük bir magnezyum durumu, Covid-19'un hafif klinik belirtilerinden kritik klinik belirtilerine geçişi indükleyebilir. Ek olarak, yakın tarihli bir inceleme, magnezyum takviyesinin çeşitli bozukluk ve hastalık türleri üzerindeki etkisini özetlemiş ve Covid-19 hastalarının destekleyici tedavisi için magnezyum takviyesi olasılığını destekleyen bir referans sağlamıştır. Magnezyum eksikliğinin Covid-19'daki potansiyel rolü hakkında ek epidemiyolojik, temel ve klinik araştırmalara ihtiyaç vardır (14).

5. OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİ

Omega-3 yağ asitleri çoklu doymamış yağ asitleridir ve eikosapentaenoik, alfa-linolenik asit, dokosaheksaenoik yağ asitlerini içerir. Omega-3 yağ asitlerinin

bağışıklık ve iltihaplanma üzerinde olumlu etkileri olduğu iyi bilinir. İlgi çekici olan, omega-3 yağ asitleri, İnfluenza virüsü replikasyonunu inhibe ederek antiviral etkiler gösterir. Avrupa Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği açıklamasına göre, kesin kanıtlar hala eksik olsa da omega-3 yağ asitlerinin kullanımı Covid-19 hastalarında oksijenasyonu iyileştirebilir. Ancak hücrel membranların hasara karşı artan duyarlılığı nedeniyle oksidatif stres ve inflamasyonda bir artış olduğunu gösteren kanıtlara atıfta bulunarak, Covid-19 hastalarında omega-3'lerin kullanımında dikkatli olunmasının gerekliliği belirtilmektedir. Doğrulanmış çalışma verileri elde edilene kadar, özellikle yüksek dozlarda takviye, bu popülasyonda dikkatle yapılmalıdır (21).

6. BAKIR (CU)

Bakır, bağışıklık fonksiyonunda ve serbest radikal savunmasında kilit rol oynayan bir diğer önemli eser elementtir. Bu element, viral enfeksiyonlarda hem patojenler hem de konakçılar için gereklidir. Bu nedenle bakır, bakteriyel ve viral kontaminasyon risklerini azaltmak için klinik olarak kullanılır. Bakır, diğer geçiş metalleri gibi biyolojik ligandlar ve redoks özellikleri için dikkate değer bir afiniteye sahiptir. Bu, redoks ve oksijen kimyasını içeren biyokimyasal reaksiyonları yönlendirmek için idealdir. Bununla birlikte, bakırı mükemmel bir enzimatik kofaktör yapan aynı kimyasal özellikler, minerali potansiyel olarak toksik hale getirir, özellikle tek hücreli mikroplar için toksiktir. Bu nedenle, bakırın antimikrobiyal özellikleri, onu Covid-19'dan ökaryotik patojenlere kadar patojenler için etkili biyositler olarak faydalı kılar (1).

Yüksek konsantrasyonlarda bakıra maruz kalma, pulmoner inflamasyon ve kronik solunum yolu hastalığı (CRD) ile ilişkilidir. Kodlamayan RNA'ların epigenetik modülasyonu, birkaç CRD'nin gelişimine katkıda bulunur. Bakır aracılı pulmoner inflamasyon ve CRD'de epigenetik modülasyonun yer alıp almadığı bilinmemektedir. Bakır, akciğer bağışıklık hücrelerinin olgunlaşmasında ve işlevinde, hava yolu mikrobiyomunun gelişiminde ve hastalıkta önemli bir rol oynayan, yaşam için gerekli olan, doğal olarak oluşan bir ağır metaldir (25).

Bakır, viral enfeksiyon sırasında hem patojenler hem de konakçılar için önemli bir eser elementtir. SARS-CoV-2 dahil olmak üzere birçok virüsü temasla öldürme özelliğine sahiptir. Plazma bakır seviyelerinin zenginleştirilmesinin hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklığı arttırdığı varsayılmıştır. Bakır, Covid-19'a karşı önleyici ve tedavi edici etkilere sahip olabilir. Bakır sinyali, güvenlik, değerlendirme ve yorumlama yöntemleri, uygulama yolu ve dozajının daha iyi anlaşıl-

ması, Covid-19'lu kritik hastalara terapötik bakır uygulamasına ilişkin yeni bakış açıları açabilir. Doktorlar, Covid-19'lu kritik hastalarda bakır yetersizliğini göz önünde bulundurmalı, bakır toksisitesine dikkat etmeli ve olumsuz tepkileri bakır dozuna, bakır sınırlamasının ciddiyetine, bakır dengesizliğinin süresine göre tahmin etmelidir (14).

7. İYOT (I)

İyot, biyolojik fonksiyon olarak özellikle terapötik amaçlar için yaygın kullanılan bir eser elementtir. Biyolojik olarak iyot, tiroid hormonlarının üretiminden sorumludur ve vücutta önemli metabolik olaylarda görev alır. İyot, hamilelik sırasındaki nörogelişimde önemlidir. Covid-19'daki rolü önceki raporlara göre, povidon-iyot gibi iyot bazlı ürünler, SARS-CoV-2'ye karşı güçlü kimyasal ajanlar olarak vurgulanmaktadır. Kanıtlar, bu tür iyot bazlı bileşiklerin %70 etanole eşit derecede verimli olduğunu ortaya koyar. Bu nedenle, el yıkama, tıbbi aletleri dezenfekte etme, gargara yapma, boğaza püskürtme ve diğer harici kullanımlar için SARS-CoV-2'ye karşı dezenfektan olarak kullanılabilir. İn vivo sistemlerde iyot ayrıca solunum mukozasında, tükürükte ve hava yollarında antiviral olarak önemli rol oynar. Kanıtlar, hava yolu mukozasına iyot verilmesi üzerine doğuştan gelen antiviral bağışıklığın arttığını ortaya koymaktadır. Ayrıca, yüksek dozda iyodür takviyesi, solunum sinsityal virüsünde şiddet riskini azaltır ve mukozal oksidatif savunmayı iyileştirir. İyot'un harici ve dahili uygulamaları, onu SARS-CoV-2 enfeksiyonunda destekleyici tedavi olarak kullanılmaya uygun bir aday yapmaktadır (24).

8. KOBALT (CO)

Kobalt, B12 (Kobalamin) vitamininin önemli bir bileşenidir. Tüm metallerde olduğu gibi, yeterince yüksek dozlarda kobalt, farklı organ sistemleri üzerinde zararlı etkiler gösterebilir (26). Biyolojik işlev olarak, sinir sisteminin korunmasından ve eritrosit üretilmesinden sorumlu bir kobaloksimdir. Besinsel açıdan kobalt, kan oluşumundan sorumlu önemli bir eser elementtir. Covid-19 çalışmasındaki rolü, kobaltın (III), bir tetra azamakrosil şelatörü ile kompleks oluşturması üzerine, viral DNA ve RNA'daki fosfodiester bağlarını hidrolize ettiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, RNA şablonuna karşı yüksek afinitesi, RNA translasyonunu inhibe eder ve hepatit virüsü, sindbis virüsü, herpes simpleks virüsü ve epstein-barr virüsü gibi çeşitli viral enfeksiyonlara karşı terapötik etkilerden sorumludur. Çok çeşitli viral enfeksiyonlara karşı terapötik aktiviteleri, Covid-19 tedavisinde destekleyici tedavi olarak gösterilebilir (24).

9. KÜKÜRT (S)

Kükürt biyolojik işlev olarak; biyokatalitik süreçlerde, hücre zarları boyunca taşınma, bağışıklık işlevleri ve kan pıhtılaşması gibi diğer olaylarda önemli bir rol oynayan sistein ve metionin gibi esansiyel amino asitlerin üretilmesinden sorumludur. Covid-19 kanıtlarındaki rolü, sodyum tiyosülfat gibi sülfat bazlı bileşiğin akciğerler ve solunum yolu enfeksiyonu için terapötik etkinliğe sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, klinik veriler sodyum tiyosülfatın yetişkinlerde ve çocuklarda pnömoniyi ve akciğer hasarını başarılı bir şekilde iyileştirdiğini göstermektedir. Çoklu terapötik rollere ve solunum sisteminin katılımına bağlı olarak kükürt, Covid-19'a karşı koruyucu bir etki gösterebilir (24).

Maio et al. (27) Covid-19'un nedensel ajanı SARS-CoV-2, genomunun replikasyonu ve genlerinin transkripsiyonu için RNA'ya bağımlı bir RNA polimeraz (RdRp) kullandılar. RdRp'nin katalitik alt biriminin, nsp12'nin, RdRp kompleksinin mevcut kriyoelektron mikroskopi yapılarında çinko merkezleri olarak modellenen bölgelerde iki demir-kükürt metal kofaktörünü bağladığını buldular. Bu metal bağlama bölgeleri, replikasyon ve viral helikaz ile etkileşim için gerekli olduğunu söylediler. Kümelerin stabil nitroksit TEMPOL tarafından oksidasyonu, bunların sökülmesine neden olduğunu, RdRp'yi güçlü bir şekilde inhibe ettiğini ve hücre kültüründe SARS-CoV-2 replikasyonunu bloke ettiğini vurguladılar. Bu demir-kükürt kümelerinin dolayısıyla SARS-CoV-2 RdRp için kofaktörler olarak hizmet ettiğini ve Covid-19 tedavisinin hedeflerinden birisi olduğunu bildirdiler (27).

10. MOLİBDEN (MO)

Mikroorganizmalar, bitkiler ve hayvanlar için gerekli bir eser element olan molibden, 1778'de İsveçli bir kimyager olan Karl Scheele tarafından keşfedildi. 1950'lerde, ilk molibden içeren enzimlerin keşfi ile molibdenin esası belirlendi. İnsanlarda bugüne kadar molibden gerektiren sadece 4 enzim tanımlanmıştır: sülfat oksidaz, ksantin oksidaz, aldehit oksidaz ve mitokondriyal amidoksim azaltıcı bileşen (mARC) (28).

Molibden kofaktör eksikliği (MCD), erken bebeklik döneminde şiddetli ve ilerleyici nörolojik bozulma ile karakterize, oldukça nadir görülen ve ölümcül bir metabolik bozukluktur. Literatürde 150'den az vaka bildirilmiştir. MCD, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır ve doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde bulguları ortaya çıkarır. Başlıca klinik bulgular şiddetli neonatal nöbetler, beslenme güçlükleri ve ilerleyici nörolojik defisitlerdir. MCD ağırlıklı olarak merkezi sinir sistemini etkiler. Molibden, insanlar için sülfat oksidaz, ksantin dehidrojenaz ve aldehit ok-

sidaz enzimlerinin işlevleri için gerekli bir kofaktördür. Molibden eksikliğinde bu 3 enzimin aktiviteleri azalır. Molibden kofaktörünün üretim yolu için dört gen (MOCS1, MOCS2, MOCS3 ve GEPH) gereklidir. Bu genlerin herhangi birindeki mutasyon, molibden oluşumunda bozulmaya neden olur. Gözlenen en yaygın mutasyon MOCS1 genindedir, bunu MOCS2 geni takip eder. Nöronal hasar, beyinde toksik sülfid konsantrasyonlarının birikmesinin bir sonucu olarak hızla ilerleyici ve şiddetlidir (29, 30).

SARS-CoV-2'nin neden olduğu mevcut pandemi de kişisel koruyucu ekipmanların, özellikle de yüz maskelerinin yaygın bir şekilde kullanıldığı görüldü. Covid-19 gibi hava yoluyla bulaşan patojenlerin bulaşmasını önlemek için yerleşik antimikrobiyal, kendi kendini temizleme ve aerosol filtreleme özelliklerine sahip daha iyi ve yeniden kullanılabilir koruyucu maskeler geliştirme ihtiyacını yarattı. Bundan dolayı molibden disülfür (MoS₂) nano tabakalar, mükemmel antibakteriyel aktiviteye ve fototermal özelliklere sahip modifiye polikoton kumaşlar hazırlamak için kullanılır (31).

11. FLOR (F)

Flor'un kimyasal bir yapıya dahil edilmesinin önemli bir nedeni, flor atomunun boyutu ve özellikleri ile ilgilidir. Periyodik tablodaki halojen atomlarından flor, gruptaki en küçüğüdür ve halojenlerin en elektronegatifidir. Bu bileşiklerde flor, elektron çekme etkileri, molekül stabilitesi ve gelişmiş kimyasal etkileşimler gösterir. İncelenmekte olan florlamanın en alakalı biyolojik etkileri ilaç metabolizması, atılımı ve ligand bağlama etkileşimleridir. Flor aynı zamanda ilaç metabolizmasını geciktirme yeteneğinden dolayı ilaç tasarımında dikkate alınması gereken faydalı bir atom olarak kabul edilir; özellikle lipofilik aromatik yapılarda bulunur, bu da ilacın oksidasyonunu geciktirerek ilaçların daha iyi atılımına izin vererek toksisiteyi azaltır (32). Aynı zamanda Flor atomlarının organik moleküllere dahil edilmesi, genellikle organoflorinlerin biyoorganik kimya, tıbbi kimya ve biyomateriyal biliminde yaygın uygulamalar bulmasından dolayı büyük ilgi görmüştür (33). Organoflor bileşikleri olarak da bilinen flor içeren hidrokarbonlar günlük hayatımızda yaygın olarak kullanılmaktadır. Florun benzersiz kimyasal özellikleri, organoflor bileşiklerinin malzeme bilimi, ilaç endüstrileri, kataliz, enerji ve tarım dahil olmak üzere çeşitli alanlarda uygulamalarına yol açmıştır. İnsan uygarlığı, florlu bileşiklerin geliştirilmesinden ve üretiminden büyük ölçüde yararlanmıştır (34).

Flor içeren bileşikler, flor atomları içeren en son popüler ilaçlardan bazıları ile tıbbi kimyada popülerlik kazanmıştır: Fluoksetin, Atorvastatin ve Lansopra-

zol. Farmasötik endüstrisinde ticarileştirilmiş ilaçların yaklaşık %20'sinin bir flor atomuna sahip olduğu bilinmektedir. Moleküllerin florlanması, piyasaya sürülen mevcut florlu ilaçların oranına bağlı olarak tıbbi kimyanın geleceğinde önemli bir rol oynamaya devam etmesi de beklenmektedir (32).

Florin ve diğer halojenlerin halojen etkisi, boyaların tasarımında önemlidir çünkü halojen sübstituentlerinin biyolojik olarak diğer sübstituentlerden farklı görüntüleme ve hedefleme etkilerine sahip olduğu gözlemlenmiştir; pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme için boyalarda flor değişiminin kullanılması başlıca örnektir (32).

Florokimyasallar, yaygın olarak dağıtılmış bir bileşik sınıfıdır ve onlarca yıldır çok çeşitli endüstrilerde kullanılmaktadır. Bazı florokimyasalların çevresel toksisitesi ve olumsuz sağlık tehditleri göz önüne alındığında, bunların ayrıştırılması için yeni yöntemlerin geliştirilmesi halk sağlığı için önemlidir. Bununla birlikte, karbon flor (CF) bağı kimyasal olarak en sağlam bağlar arasındadır; sonuç olarak, florlu hidrokarbonların bozunması son derece zordur. Burada, bu kimyasal olarak zorlayıcı bağın bölünmesini katalize eden metalloenzimler gözden geçirilmektedir. Bu enzimler arasında histidine bağlı heme bağımlı dehaloperoksidaz ve tirozin hidroksilaz, tiolata bağlı heme bağımlı sitokrom P450 ve dört hemi olmayan oksijenaz, yani tetrahidrobiopterine bağımlı aromatik amino asit hidroksilaz, 2-oksoglutarat bağımlı hidroksilaz, Rieske dioksijenaz ve tiyol dioksijenaz. Yukarıda bahsedilen enzimlerle ilgili literatürün çoğu, bunların karbon hidrojen (CH) bağ aktivasyonunu ve işlevselleşmesini katalize etme yeteneklerini vurgularken, birçok durumda, CF bağ bölünmesinin florlu substratlar üzerinde meydana geldiği gösterilmiştir. Doğal olmayan bir radikal deflorinasyon yaklaşımını temsil eden bakıra bağımlı lakkaz aracılı bir sistem de tarif edilmektedir. Yapı fonksiyon ilişkileri ve katalitik mekanizmalar hakkında ayrıntılı tartışmalar, ilaç tasarımı konularına ve halojenli kirleticilerin çevresel iyileştirilmesine ilham verebilecek biyokatalitik deflorinasyon hakkında bilgi sağlar. CF bağ bölünmesinin florlu substratlar üzerinde meydana geldiği gösterilmiştir (34).

Florlu bileşikler, tıbbi kimyanın uzun tarihinde çok başarılıdır. Florin hem hidrofobik hem de lipofobik karakterlere sahiptir ve bir ilaca makul bir şekilde florin eklenmesi, membran geçirgenliğini ve hücre alımını verimli bir şekilde iyileştirebilir, farmakokinetik özelliklerini etkileyebilir ve ardından SARS-CoV-2'nin terapötik etkinliğini artırabilir. Florlu oral ilaçlar, florlu olmayan analoglara kıyasla üstün antiviral performans nedeniyle Covid-19 tedavisi için önemli yeni bir silah gibi görünmektedir. Piyasadaki anti Covid-19 florlu ilaç sayısının artmaya devam edeceği tahmin edilebilir. Covid-19 için birçok yeni oral ilacın hızla

keşfedildiğini ve araştırıldığını görmek heyecan verici olsa da, önleme ve aşılama hala en iyi stratejidir. Covid-19 antiviralleri aşuların önemli bir tamamlayıcısıdır ve önemli bir işleve sahiptir. Sadece yeni haplara güvenmemenin temel nedeni, virüsün vücutta çoğalmasını engelleyen antiviral ilaçların Covid-19'un erken evrelerinde dar bir pencerede alınması gerektiğidir. Nefes darlığı veya diğer ciddi semptomlar geliştiğinde antiviral ilaçlar fazla fayda sağlamayacaktır (35).

12. KROM (CR)

Krom bir geçiş elementidir ve periyodik tablonun VIB grubuna aittir. Oldukça reaktif olup, yeryüzünde en bol bulunan yedinci elementtir ve doğal olarak altı değerlikli (Cr^{6+}) ve üç değerlikli (Cr^{3+}) olarak iki farklı durumda bulunur (36, 37).

Krom'un, oksidasyon durumlarından yalnızca Cr^{3+} ve Cr^{6+} formları, doğadaki kararlılığı nedeniyle baskındır. Ancak kimyasal özellikleri farklıdır ve bu nedenle canlı hücreleri farklı şekillerde etkiler. Cr^{3+} ve Cr^{6+} değerli iyonik formları, fiziko-kimyasal özelliklerinde ve biyolojik reaktivitelerinde farklılık gösterir. Cr^{3+} daha az toksiktir ve ayrıca bir mikro besin görevi görür ve bazı organizmalarda büyüme ve metabolik aktiviteler için gereklidir. Ancak Cr^{6+} biyolojik sistemlerde yüksek çözünürlüğü ve hareketliliği nedeniyle muadili Cr^{3+} 'ya göre daha toksiktir. Cr^{6+} biyolojik zardan hızla geçer ve hücre sitoplazmasındaki biyomoleküllerle kolayca etkileşime girebilir (36).

ABD Çevre Koruma Ajansı (USEPA), Cr^{6+} 'yı öncelikli kirleticilerden biri olarak belirlemiştir. Mutajenik, genotoksik ve kanserojen özelliklere sahiptir ve bu nedenle Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı ve ABD Çevre Koruma Ajansı tarafından Grup A insan kanserojeni olarak ilan edilmiştir. Dermal yolda daha az temas süresi nedeniyle, Cr^{6+} 'ya oral maruziyet ile kanser riski artar. Cr^{6+} emilimi üzerine, DNA, protein, lipid vb. hücre biyomolekülleri ile etkileşime girerek genlerin ekspresyonunu değiştirebilir. Cr^{6+} indirgemesi, beş değerlikli krom (Cr^{5+}), dört değerlikli krom (Cr^{4+}) veya Cr^{3+} son ürün gibi çeşitli ara ürünler üretir. Bu ara ürünler, DNA veya DNA protein çapraz bağlarına zarar verebilir. Yine de, Cr^{3+} hücre zarını kolayca geçemezler, ancak hücre çevresinde birikir ve hücre zarı lipidine zarar vererek hücre yüzeyi morfolojisini değiştirir, bu da hücre bütünlüğünün ve fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Cr^{6+} doğrudan DNA'ya zarar verirken, Cr^{3+} bunu dolaylı olarak yapar, dolayısıyla Cr^{3+} , Cr^{6+} 'dan daha az toksiktir. Cr^{6+} ayrıca canlı hücrelerde ve dokularda daha fazla geçirgenlik sergiler. Havadaki Cr^{6+} konsantrasyonu, solunum sistemi, bukkal boşluk ve farinks, prostat ve midedeki kanser vakaları ve ayrıca akciğer, gırtlak, mesane, böbrek, testis, kemik ve tiroid kanserine bağlı ölüm riski ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Krom besin

zincirine girdikten sonra biyomagnifikasyon özelliğini paylaşır ve ayrıca insanlarda kulak zarı perforasyonu, ülserasyon ve bozulmuş fetal gelişim gibi birçok rahatsızlığa neden olduğu bildirilmektedir (36). Ayrıca yeterli kan glikoz seviyelerini korumak ve kilo kaybını desteklemekle ilişkili faydalı özellikleri nedeniyle, diyet takviyeleri şeklinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen krom bileşiklerinin güvenliği tartışmalıdır. Genotoksik etkilerin mekanizması hakkındaki veriler hala eksiktir. Genotoksik etkinin hala açıklanamayan mekanizması ve kromun vücuttaki dönüşümü hakkında eksik bilgi nedeniyle, özellikle Cr^{3+} bileşiklerinin artan popülaritesi ve diyet takviyeleri şeklinde tüketilmeleri nedeniyle daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (38).

Krom, T ve B lenfositler, makrofajlar, sitokin üretimi ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarını indükleyebilen bağışıklık tepkisi üzerindeki etkileriyle gösterildiği gibi, immün sistemi uyarıcı veya immünosupresif süreçlerle immün yanıtın değiştirilmesinde önemli bir öneme sahiptir. Şiddetli Covid-19 hastalarında lenfosit anormallikleri ve sitokin işlev bozuklukları yaygın olarak bildirildiğinden, Zeng et al. (28) yaptıkları çalışmada gözlemledikleri şiddetli ve ölen Covid-19 hastalarında daha yüksek krom seviyelerinin, Covid-19'daki bağışıklık disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğini ve mekanizmaların gelecekte daha fazla açıklığa kavuşturulmasının gerekliliğini belirtmişlerdir (39).

13. KURŞUN (PB)

Kurşun, antropojenik faaliyetlerden elde edilen esansiyel olmayan ağır bir elementtir. Yaygın kullanım nedeniyle, kronik kurşun toksisitesi genellikle yutma ve soluma yoluyla veya bazen doğrudan cilt teması yoluyla ortaya çıkar. Kurşun maruziyeti, kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için hayati bir risk faktörüdür ve ayrıca ateroskleroz gelişimi, ağrı sendromları ve endotelial onarımı inhibe ederek hipertansiyon, bozulmuş anjiyogenez, oksidatif stres ve inflamasyonun teşvik edilmesi ve inaktive edilmesi gibi insanlarda diğer birçok hastalık için hayati bir risk faktörüdür (40-41).

Şiddetli Covid-19 hastalarında yüksek idrar kadmiyum, civa ve kurşun düzeylerinin muhtemelen böbrek tübül hasarından kaynaklandığından ve bunun proteinüriye yol açtığından şüphelendiklerini belirtmişlerdir (39).

14. VANADYUM (V)

Vanadyum, periyodik element tablosunun 4. periyodu olan Grup 5'in (VB) bir parçasıdır. Çeşitli bileşikler oluşturabilen ve bir anyon veya katyon olarak işlev

görebilen bir geçiş elementidir (42). Vanadyum, potansiyel olarak benzersiz bir biyolojik işleve sahip, her yerde bulunan bir eser elementtir. Doğada yaygın olarak bulunur, belirli alglerde, deniz squirts'lerinde, mantarlarda ve memeli dokularında bulunabilir ve hayvan gelişimi için gerekli olduğu kabul edilmiştir. Vanadata bağlı haloperoksidadlar ve vanadyum nitrojenazlar gibi vanadyuma bağlı enzimler, bakteriler dahil olmak üzere farklı mikroorganizmalarda tanımlanmıştır. İnsanlarda esas olarak karaciğer, böbrek ve kemiklerde bulunurken, kandaki konsantrasyonunun 200 nM civarında olduğu bildirilmektedir. Vanadyum, bitkisel yağlar, yağsız süt, tahıllar, fasulye, bezelye ve kabak gibi sebzeler dahil olmak üzere çeşitli gıdalarda bulunur. Diyetinde bulunan vanadyumun sadece yaklaşık %1'inin emildiği ve emilen vanadyumun bu yüzdesinin yanı sıra dağılımı, terapötik ve toksik etkilerinin, oral yolla alındıktan sonra farklı vanadyum türlerine biyotransformasyonundan etkilendiği bildirilmiştir. Vanadyum türevleri vücut geliştiriciler tarafından performansın artırılması, kilo yönetimi ve obezitenin önlenmesi için bir besin takviyesi olarak da kullanılmaktadır (43).

Vanadyum bileşikleri, T hücrelerini uyararak ve aktive ederek vücudun bağışıklık sistemini etkiler. Vanadyum polioksit kümeleri iyi bir antiviral etkiye sahiptir. Ayrıca nükleer özelliklerinden dolayı radyolojik görüntülerin görüntülenmesinde ve daha iyi saptanmasında kullanılabilecek uygun bir kontrast madde olabilirler. Vanadyum bazlı ilaçlar, hem daha az toksik oldukları hem de antidiyabetik ve antikanser özellikleri gibi biyolojik aktivitelere sahip olabildikleri için günümüzde kabul edilmektedir. Vanadyum bileşikleri T hücrelerini uyarması ve aktive etmesi nedeniyle bağışıklık sistemini koronavirüse karşı iyileştirebilir (44). Artan kanıtlar, vanadyum bileşiklerinin diyabet, ateroskleroz ve kanser tedavisinde yeni potansiyel ilaçlar olduğunu göstermektedir. Vanadyum ayrıca RNA virüslerine karşı aktiviter göstermiştir ve akut solunum yolu hastalıklarının tedavisi için umut verici bir adaydır. Vanadyumun antidiyabetik, antihipertansif, lipid düşürücü, kardiyoprotektif, antineoplastik, antiviral ve diğer potansiyel etkileri burada özetlenmiştir. Yararlı antihiperglisemik ve antiinflamatuvar etkilerin yanı sıra Covid-19 ve diyabet arasındaki potansiyel mekanik bağlantı göz önüne alındığında, vanadyum bileşikleri Covid-19'un öngörülen tedavisinin bir tamamlayıcısı olarak düşünülebilir. Bu nedenle, henüz araştırılmamış gibi görünen Covid-19 hastalarında vanadyum tedavisinin bu olumlu etkilerini doğrulamak için daha fazla klinik deney yapılması gerekliliği belirtilmektedir (43).

Tip I interferonlar (IFN-I), etkili bir antiviral yanıtta anahtar oyuncular olarak belirtilmiştir. Son bulgular, IFN-I sinyalinin, ciddi Covid-19 vakalarında genom çapında anlamlı ilişki ile rapor edilen tirozin kinaz 2'nin (TYK2) genetik varyas-

yonlarından etkilendiğini göstermiştir. Bu kinaz, aktivasyonu sinyal transdüserlerinin ve transkripsiyon aktivatörlerinin (STAT'ler) fosforilasyonuna ve sitokin fırtınasını ve inflamasyonu tetikleyen inflamatuvar mediatörlerin üretiminin artmasına yol açan sitokin reseptörlerinin aşağı akış sinyallerinde yer alan bir Janus kinazlar (JAK'ler) ailesi üyesidir. Covid-19 hastalarında, aşırı inflamasyonu hafifletme çabasıyla, birinci nesil ruksolitinib, tofasitinib ve barisitinib dahil JAK/STAT inhibitörlerinin, sitokin sinyalleme ve protein tirozin fosfataz aktivitesinin baskılanması yoluyla etki gösterdiği bildirilmiştir. Vanadyumun JAK/STAT yolunun ekspresyonu ve aktiviteleri üzerindeki etkileri, vanadyum tarafından azaltılmış STAT fosforilasyonu eğilimini gösterdiği görülmüştür. Son zamanlarda, vanadyumun IFN γ 'nin kemokin salgılanması üzerindeki etkisini modüle ettiği bildirildi. Ayrıca vanadyum bileşiklerinin T-helper 1 (Th1) kemokinlerinin salgılanmasını uyarabildiği ve IFN γ ve TNF α dahil olmak üzere temel Th1 sitokinlerinin etkisini sinerjistik olarak artırabildiği gösterilmiştir. Önceki çalışmalar ayrıca, vanadyumun, IFN γ ve interlökin 4'ün (IL-4) daha düşük DNA metilasyonu ile ilişkili olan makrofaj IFN γ -bağlanma ve indüklenebilir tepkilerini etkilediğini göstermiştir. İnterlökin 1 α (IL-1 α) ve IL-1 β inflamatuvar sitokinlerin düzensiz sinyallemesinin şiddetli inflamasyonla bağlantılı yıkıcı hastalıklara neden olduğu bildirilmiştir. Yakın zamanda yapılan sistematik inceleme/meta-analiz, IL-1 α 'yı Covid-19 tedavisi için yeni terapötik hedeflerden biri olarak tanımlamıştır. İlginç bir şekilde, Vanadyum bileşikleri ayrıca siklooksijenaz COX-2'nin indüklenebilir formunun ekspresyonunu etkileyebilir ve aktivitesini düzenleyebilir. Reaktif oksijen türlerinin aşırı hücrel üretimine ve doku hasarına katkıda bulunan akut ve kronik inflamasyon sırasında arttığı görülmektedir (43).

15. ARSENİK (AS)

Önemli bir çevresel kirletici olan arsenik, tüm dünyada inorganik arsenik bileşikleri şeklinde bulunur. En yaygın biçimleri arsenit ve arsenattır. Arsenik, insanları; su, hava ve yiyecek yoluyla etkiler. Arsenik maruziyetinin ana kaynağı sudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sudaki arsenik konsantrasyonuna (<10 $\mu\text{g/L}$) ilişkin hükümlerine rağmen, anketlere göre, dünya çapında hala aşırı arsenikle kirlenmiş yeraltı suyuna maruz kalan 200 milyondan fazla insan bulunmaktadır (45). Arsenikler, çeşitli insan rahatsızlıkları için en eski tedavilerden biridir. Toksisitesi ile ünlü olmasına rağmen, arsenik paradoksal olarak, çok sayıda hastalığın tedavisi için antik çağlardan beri kullanılan bir terapötik ajandır. Çoğu arsenik bazlı ilacın kullanımı, 1940'larda antibiyotiklerin keşfiyle terk edildi, ancak tripanozomiyaz tedavisi için olanlar gibi birkaçı kullanımda kaldı. 1970'lerde,

geleneksel Çin tıbbındaki aktif bileşen olan arsenik trioksitin, all-trans retinoik asit'in etkisine benzer şekilde akut promiyelositik lösemnin dramatik bir şekilde azalmasını sağladığı gösterildi. O zamandan beri, arseniklerin klinik kullanımına ilgi yenilendi (46).

Arsenik metalik olmayan bir elementtir ve Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı, arsenik ve bileşiklerini kanserojen olarak tanımlamıştır. Arsenik ve bileşikleri solunum yolu, deri ve sindirim sistemi yoluyla emilebilir, karaciğer, böbrek, akciğer ve deride dağılır ve hasara neden olur. Kodlamayan RNA'lar, arsenik kaynaklı sinir sistemi bozuklukları, hücre nekrozu, üreme toksisitesi ve karsinogenez ile yakından ilişkilidir. Son yıllarda, arsenik tarafından indüklenen çeşitli hastalıklarda kodlamayan RNA'lar arasında mikroRNA'ların (miRNA'lar), uzun kodlamayan RNA'ların (lncRNA'lar) ve dairesel RNA'ların (circRNA'lar) ağ düzenlemesi yeni bir araştırma alanı haline gelmiştir (47).

Arsenik hem yerkabuğunda hem de yüzeyde bol miktarda bulunur. Geçmişteki tıbbi araştırmalar ve veriler, inorganik arsenik maruziyetinin akciğer kanseri gibi birçok farklı kanser türüne neden olabileceğini ve bunun birinci grup insan kanserojeni olarak sınıflandırılmasına yol açabileceğini göstermektedir. Yayınlanmış literatür ayrıca arseniğin insan sinirsel gelişimi için toksik olduğunu göstermektedir: arsenik tüketmek, biriken oksijene reaktif türleri detoksifiye etme biyolojik kabiliyetine müdahale eden ve potansiyel olarak yaşlanmaya, nörojeneratif hastalıklara ve kansere katkıda bulunan oksidatif stres ile bağlantılıdır. İnorganik arsenik, bozulmuş fetal büyüme gibi gebelik sonuçları risklerini kolaylıkla artırabilir. Arsenik zehirlenmesinin tarımı, su yönetimini ve halk sağlığını etkilediği için birçok ekonomik etkisi de vardır. Doğal biyojeokimyasal döngülerin bir parçası olarak çevredeki hareketliliği ile birleştiğinde arsenik, insan sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Arsenik kontaminasyonu tespitine yönelik geleneksel yaklaşımlar iki yöntemi içerir: laboratuvar tabanlı teknikler ve kolorimetrik saha testleridir (48). Güçlü bir kanserojen ve nörotoksin olan arsenik, dünya çapında 200 milyondan fazla insanı etkiliyor. Mevcut tespit yöntemleri zahmetli, pahalı ve ölçülenemez, gelişmekte olan bölgelerde ve Covid-19 gibi krizler sırasında uygulanması zordur (48).

16. LİTYUM (Li)

Oldukça reaktif alkali element lityum, en düşük yoğunluğa sahip olup, aynı zamanda tüm katı elementlerin en hafif olanıdır. 20 ppm'lik bir bollukla, yerkabuğunda bor mineraline kıyasla iki kat daha fazla lityum bulunur (49).

Lityum, elektronik cihaz üretimi, cam ve seramik gibi birçok alanda, ayrıca tıbbi ve kozmetik ürünlerinde kullanılan modern toplum için en "kritik" eser elementlerden biridir. Sularda, toprakta, kayalarda ve minerallerde (lityum mikalar, ambligonit, petalit, lepidolit, spodumen, ökriptit gibi) doğal olarak bulunan, kurşun ve bakıra benzer bolluğa sahip üst kıta kabuğunda en bol bulunan 30. minereldir. Şeyl ve granitik kayalardaki ortalama konsantrasyonları, karbonat bazlı kayalardakinden 5 ila 10 kat daha yüksektir. Lityumun çevredeki ana kaynağı, minerallerin ayrışması, bolluğu litoloji, topografya ve hidrolojiye bağlıdır. Lityumun canlı organizmaların yaşam döngüsündeki biyokimyasal rolü belirsizdir, ancak bir mikro besin maddesi olarak potansiyel bir rolü olduğu düşünülmektedir. Bağırsaklarda sodyum kanalları tarafından emilir, serum, tükürük ve idrarda saptanabilir. İçme suyu yoluyla alınan mikro doz lityumların intihar önleyici, ruh halini dengeleyici, antidepresif ve antimanik etkileri olabilir. Ayrıca, diyetteki lityumun demans ve alzheimer hastalıklarının önlenmesinde faydalı bir rolü olduğu da bilinmektedir. Bununla birlikte, biyokimyasal mekanizmalar hala aydınlatılamamıştır. Bazı çalışmalar, lityum alımının uzun vadeli etkileri hakkında veri eksikliği olduğunu da bildirmektedir. Genel olarak, lityumun insan sağlığı üzerinde potansiyel olarak koruyucu ve faydalı bir etkiye sahip olduğu hipotezini doğrulamak ve farklı bölgelerde doğal olarak oluşan lityumun rolünü belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Ek olarak, potansiyel diyet lityum kaynaklarının belirlenmesi gelecekteki araştırma alanları için önemlidir. İçme suyu, tahıllar veya sebzeler insanlar için önemli bir lityum kaynağı olabilir. Yakın zamanda yapılan bir araştırma, gıda numunelerindeki lityum içeriğinin $<0,001$ ile $4,238$ mg/kg arasında değiştiğini ve en yüksek konsantrasyonu içeren sebzelerin ardından süt, peynir, et ve yağ ürünlerinin geldiğini bildirdi. Doğal olarak, lityum konsantrasyonu toprakta 7 ile 200 mg/kg arasında, yüzey suyunda 1 ile 10 $\mu\text{g/L}$ arasında ve deniz suyunda yaklaşık 20 $\mu\text{g/L}$ arasında değişmektedir. Avrupa araştırma çalışmaları, şişelenmiş ve musluk suyunda $2,65$ ile $14,9$ $\mu\text{g/L}$ arasında değişen lityum konsantrasyonları bildirmiştir. Bu nedenle, günlük lityum alımının tahmini, ortamdaki ve gıda ürünlerindeki mevcudiyetine bağlı olarak farklı olabilir (50).

Lityum ilk olarak klinik pratikte idrar taşlarını eritmek için kullanıldı (51). Lityum çalışmalarında artan kanıtlar, farklı nöronal popülasyonlarda meydana gelen örtüşen mekanizmalara işaret ederek, nöropsikiyatride lityum etkinliğini göstermektedir. Aslında, hangi devrenin çalıştığına bağlı, aynı yol psikiyatrik ve/veya nörolojik alanlar yönünde baskın olur. Lityum, psikiyatrik ve nörolojik bozuklukların, farklı beyin devrelerini içerebilen ortak işlevsiz moleküler ve morfolojik mekanizmaları paylaştığını ortaya çıkaran hem sinir iletimini hem de beyin yapısını eski haline geri getirir. Burada, lityumun farklı nöropsikiyatrik bozukluk-

lardaki terapötik/nöroprotektif etkilerine ilişkin bir genel bakış sunulmaktadır ve lityum duygudurum düzenleyici etkilerini üretir ve bunların farklı beyin devrelerinde plastisite ile ne ölçüde örtüştüğünü belirler. Lityum duygudurum dengeleyici etkiler, döngüsel bir mani veya hipomani seyri ve ardından depresif epizodlar ile karakterize edilen tipik bipolar bozuklukta (BB) belirgindir, ancak etkinliği zıt modelde daha zayıftır (52).

Bir hasta, akut böbrek hasarının açık belirtilerini gösterdiğinde, yatan hasta ortamında lityum seviyeleri sıklıkla kontrol edilir. Lityum seviyeleri, kreatinin normalleştikten sonra bile Covid-19 enfeksiyonunda supratrapötik hale gelebilir. Supratrapötik seviyelerden kaçınmak için Covid-19 enfeksiyonu olan hastalarda lityum seviyeleri rutin olarak kontrol edilmelidir (53). Ayrıca, lityumun Covid-19 enfeksiyonları üzerindeki etkisini bildiren *in vitro* çalışmaların son sistematik incelemesi, lityumun insanlar için toksik olan konsantrasyonlarda uygulandığında Covid-19 enfeksiyonunu etkili bir şekilde engellediği sonucuna varmıştır (54).

17. SİLİSYUM (Si)

Silisyum (silikon), oksijenden sonra yer kabuğunda en bol bulunan ikinci elementtir ve nanoformları da insanlar ve doğa üzerinde toksik bir etkiye sahip değildir. Bu nedenle, virüslerin inaktivasyonu için silikon nanopartiküllerin kullanımını çekici bir fikirdir (55, 56).

Tıbbi uygulamalar için silikon kullanımı önerisi neredeyse kırk yıldır var olmuştur. O zamandan beri silikon, bir dizi *in vitro* ve *in vivo* uygulamalar için farklı biçimlerde kullanılmıştır. Farklı silikon formları, mikrofabrikasyon teknolojileri aracılığıyla mekanik ve elektriksel olarak geliştirilmiştir. Son otuz yıldır silikon bazlı sensörler endüstride ve tıpta önemli uygulamalar bulmuştur (57). Yüksek saflıkta element silikonu ve organik polisilikon üretimi, modern elektronik endüstrisinin ve günlük yaşamımızın temelini destekleyen iki büyük silikon endüstrisidir. Günümüzde, element silisyum ve silisyum bileşiklerinin kullanımı elektronik, otomobil, tekstil, sağlık, inşaat ve ev ürünleri dahil olmak üzere birçok alanda hızla yayılmaktadır (58).

Kemik matrisi ağırlıklı olarak kolajenden oluşur ve *in vitro* ve hayvan modellerinde yapılan araştırmalar, silikonun glikozaminoglikanlara bağlı olduğunu ve kolajen ile proteoglikanlar arasında çapraz bağların oluşumunda önemli bir rol oynadığını, kemiğin mukavemeti, bileşimi ve mekanik özellikleri üzerindeki faydalı etkilerini belirlediğini göstermiştir. Bununla birlikte, silikonun insanlarda kemik sağlığı üzerindeki olası rolüne dair hala kesin bir gösterge yoktur. Bu arka

plan göz önüne alındığında, bu anlatı incelemesinin amacı, insanlarda kemik mineral yoğunluğu üzerinde günlük bir silisyum takviyesi dozu önermek için silikon diyet alımının ve silikon diyet takviyesinin (tek başına veya diğer mikro besinlerle) etkinliğini değerlendirmektir (59).

Nanoteknolojideki son gelişmeler, teşhis için gelişmiş hassasiyet ve doğruluk ile yeni nesil nanodiagnostiklerin gelişimini hızlandırabilir. Nanopartiküller (NP), özellikle onkoloji ile ilgili nanotıp araştırmalarından elde edilen bilgiler sayesinde, bulaşıcı hastalıkların tanı ve tedavisi için çekici hale gelmiştir. Geniş NP dizisi arasında, mezogözenekli silika nanoparçacıklar (MSN), esnek tasarım seçenekleri ve işlevleri nedeniyle ideal olarak görülmektedir. İlk olarak, bileşeni olan amorf silikon dioksit (SiO_2), Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından GRAS (genellikle güvenli olarak kabul edilir) olarak sınıflandırılan bir malzemedir. İkincisi, mezogözenekli malzeme ailesinin karakteristik özellikleri en çok ilaç dağıtımındaki potansiyelleriyle tanınırken, aynı özellikler nano ölçekli görüntüleme problemlerinin tasarımında kullanılabilir (60).

Son zamanlarda artan bilimsel veri, kuantum noktalarının, demir oksit, silikon oksit, polimerik ve metalik nanoparçacıkların Covid-19 teşhis deneylerinde, aşılarda ve kişisel koruyucu ekipmanlarda kullanıldığını göstermektedir (61). Güçlü, uzun süreli bağışıklığı indüklemek ve ortaya çıkan varyantlara karşı çapraz reaktif koruma sağlamak için optimal SARS-CoV-2 aşılarının geliştirilmesi yüksek dercede öncelikli olmaya devam etmektedir. Burada, değiştirilmiş bir gözenekli silikon mikropartikül (mPSM) ile adjuvanlanmış SARS-CoV-2 reseptör bağlama alanı (RBD) aşısının dendritik hücreleri aktive ettiğini ve daha güçlü ve dayanıklı SARS-CoV-2'ye özgü sistemik hümmoral ve tip1 yardımcı T (Th) hücre aracılı bağışıklık tepkileri ürettiği bildirilmektedir (62).

Mikron boyutlu oksitsiz seramik silisyum nitrür (Si_3N_4) partiküllerinin kullanımı dezenfektan sprey ve kaplamalarda kolay ve güvenli bir şekilde uygulanabilmektedir. Yüz maskeleri, cerrahi örtüler ve diğer giysiler dahil olmak üzere kişisel koruyucu ekipman kumaşlarına doğrudan yerleştirme, hastanelerde ve bakım evlerinde viral bulaşmayı sınırlamaya yardımcı olabilir. Si_3N_4 'ün ne anyon ne de katyon tarafı yüzey kimyası, uzun vadede bile insan sağlığını ve çevreyi etkilemeyeceğinden, bu eşsiz biyoseramik SARS-CoV-2 ve gelecekteki pandemilerle mücadelede paha biçilmez bir araç haline gelebilir (63).

18. KALAY (SN)

Kalay; yumuşak, beyaz, parlak, kristal yapıda bronz çağından beri ekonomik önemi olan metalik bir elementtir. Kalay ve bakır alaşımı son yıllara kadar silah ve

mutfak malzemeleri yapımında en çok kullanılan metal alaşımdı. Kalay yaygın bir element değildir. Biyolojik yarı ömrü 20-40 gündür. Kalay, yem maddeleri ve dokularda eser miktarda yer alır. Fakat yüksek ısı şartlarında üretilen gıda maddelerinde kalay bulunması ihtimali çok zayıftır çünkü yüksek ısıda özellikle organik yapıdaki kalay uçucudur (64).

Kalay taşı (SnO₂) olarak dünyanın çeşitli bölgelerinde maden ocakları vardır. Kalayın önemli bir kısmı bakır ve çelik malzemelerin kalaylanması (kaplama), lehim işlerinde ve mil yatakları için yapılan alaşımlarda kullanılır. Plastiklerin oluşmasında ve kararlılıklarının artırılmasında, tahta koruyucularda mantar öldürücü dezenfektan ve kene öldürücülerde, dökme demir (pik) imalinde ve boyalarda, nükleer tıpta kullanılan radyobileşiklerde (radiopharmaceuticals) kullanılmaktadır (64).

Kalayın biyokimyası çok az bilinmektedir. Sindirim yolu ile alınan kalayın çok az absorblandığı ve büyük oranda gaita ile atıldığı bildirilmektedir. Kalayın yaşla, insan dokularında çok düşük hatta hiç birikim yapmadığı, sadece akciğerlerde bir miktar toplandığı, bununda solunum yolu ile alınan maden işçilerinde olacağı söylenmektedir. Kalay üçüncül yapıdaki proteinlerde ve diğer biyolojik önemi olan makromoleküllerde, örneğin çekirdek asitlerinin (DNA, RNA) yapısında kolaylıkla yer alabilmektedir. Aynı zamanda metalik enzimlerin işlevsel kısımlarında rol oynar. Farklı kalay bileşikleri değişken biyolojik işlevlere sahiptir. Kalayın organizmada kovalent olarak karbona bağlanan, yalnız inorganik değil, organik bileşiklerinin de büyümeyi hızlandırdığı söylenmektedir. Organik kalay kaynaklarının çok düşük miktarları dahi toksik etkiye sahip olduklarından, muhtemelen organizma bunlardan daha iyi yararlanabilmektedir. Organik kalay bileşikleri yağlarda eriyebilir olduklarından iyi kalay kaynaklarıdır (64).

Metalik kalay büyük miktarlarda bile toksik değildir. Basit kalay bileşikleri ve tuzların toksisitesi düşüktür. Diğer taraftan, bazı organik kalay bileşikleri oldukça toksiktir. Trialkiltin bileşikleri (özellikle TBT, tributiltin) ve trifeniltin, deniz bo-yalarında, gövdelere bağlanan mikroorganizmaları ve kabuklu deniz hayvanlarını öldürmek için on yıllardır kullanılmaktadır. Sonuç olarak, büyük liman şehirlerine yakın deniz suyunda yüksek TBT konsantrasyonları deniz yaşamı popülasyonunu bu güne kadar etkilemiştir. Toksik etki, amino asitlerden biri olan sistein amino asidi kükürt ile etkileşime girerek bazı proteinlerin denatürasyonuna neden olmaktadır (65). Kullanım alanlarından bazıları; çelik levhaların kaplanması ve kavanozlarda, metalik süs eşyalarında, lehimlerde, Otomotiv endüstrisinde de motor yataklarında, kaporta, radyatör, yağ ve hava filtrelerinde, uçak ve gemi endüstrisi ile elektrik ve elektronik sanayinde geniş bir kullanım alanı vardır (66).

Kalay florür (SnF₂) diş macunlarında yaygın olarak kullanılan florür kaynakları arasında benzersiz çürüme önleyici bir ajandır. SnF₂ ile formüle edilmiş diş macunları geniş çaplı ağız bakımı yararları sağlar. SnF₂'ün; plak oluşumu, diş lekeleri ve diş erozyonu önleyici, diş eti iltihabına karşı koruma ve duyarlılığa karşı klinik olarak etkili olduğu kanıtlanmıştır (67, 68). Literatürde Covid-19 ile kalay elementi ile ilgili herhangi bir çalışmaya ve bilgiye rastlanılmamıştır.

19. NİKEL (Ni)

Nikel, toprağı ve suyu kirleten, gıda ve su güvenliğini tehdit eden ve küresel olarak sürdürülebilir kalkınmayı engelleyen potansiyel olarak toksik bir elementtir (69). Nikel kirliliğı her yerde bulunur. Bunun nedeni, yerkabuğundaki (doğal olarak en bol 24. element) doğal bolluğı ve insan faaliyetidir. Nikel, modern teknolojilerde giderek artan sayıda uygulamaya sahiptir. Bileşikleri, üretim ve kullanımın tüm aşamalarında çevreye salınır ve insan sağlığı için tehlike oluşturabilir. Nikel bileşikleri (hem çözünür hem de çözünmez) ile temasın birçok patolojik etkiye yol açabileceğı kanıtlanmıştır. Bunlar arasında kontakt dermatit şeklindeki alerji (genel popülasyonun %10-20'sinde tahmin edilmektedir) en sık görüleni ve insan vücudunun nikel karşı en yaygın bilinen reaksiyonudur. Ek olarak, pulmoner fibroz, solunum yolu kanseri, iyatrojenik zehirlenme, karaciğer hasarı, kardiyovasküler ve böbrek hastalıklarında gözlenmiş olup bunlar, nikelin akciğerlerde, kalpte, diyaframda seçici birikiminin bir sonucu olarak düşünülebilir. İnhalasyonu takiben beyin, omurilik ve yuttuktan sonra kemiklerde, parankimal organlarda, miyokarda, deride, saçta ve çeşitli bezlerde kontrollerle karşılaştırıldığında, kandaki yüksek seviyeler, idrar ve vücut dokuları mesleki olarak maruz kalan deneklerde gösterilmiştir. Nikele maruziyetin sigara içmekten kaynaklanabileceğı beklense de, sigara içenlerin kanında ölçülen nikel konsantrasyonu, sigara içmeyenlerin kanında belirlenenden çok farklı olmadığı görülmüştür (70).

Nikel bileşikleri, çeşitli endüstriyel işlemlerde yaygın kullanımları, nikel içeren ürünlerin yoğun tüketimi ve fosil yakıtların yanması nedeniyle atmosferde yaygın olan çevresel toksik maddelerdir. Nikele maruz kalma, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve pulmoner fibroz dahil olmak üzere çok sayıda kronik inflamatuvar akciğer hastalığı ile ilişkilidir. Ek olarak, nikel maruz kalma, nazal ve akciğer kanserlerinin gelişiminde rol oynar (71).

Metallerin immünotoksik etkilerinin anlaşılmasında çok ilerleme kaydedilmiştir. Nikel ve kobalt gibi bazı ağır elementler bakteri veya hayvanlarda biyokimyasal ve fizyolojik süreçlerde önemli bir rol oynarken, yetersiz maruziyet insan sağlığı için ciddi bir risk oluşturabilir. İnsanlarda kronik immünotoksisite-

nin en yaygın biçimlerinden biri alerjik kontakt dermatite (ACD)'dir. Duyarlılık fazını destekleyen metal iyonlarının olumsuz etkilerine reaktif oksijen türlerinin (ROS) veya protein bağlanması aracılık edebilir. Örneğin; nikel (Ni^{2+}), kobalt (Co, Co^{2+} iyonları) ve paladyum (Pd^{2+}) insan TLR4 reseptörüne bağlanarak proinflatuar gen ekspresyonunu indükler. Metal iyonları, genellikle histidinin imidazol kısmı yoluyla proteinlerle kompleksler oluşturur. Metal iyonlarının proteinlere bağlanması (haptenezasyon), alerjen ile indüklenen T hücre epitoplarının oluşumuna yol açtığı için alerjik reaksiyonların gelişimi için temel öneme sahiptir (72).

Luminore CopperTouch bakır ve bakır nikel yüzeylerinin filovirüsleri ve şiddetli akut solunum sendromu SARS-CoV-2'yi etkisiz hale getirme yeteneğini araştırmışlar. Bakır ve bakır nikel yüzeyler 30 dakika sonra Ebola ve Marburg virüslerinin %99.9'unu ve bakır yüzeyler 2 saat içinde SARS-CoV-2'nin %99'unu inaktive ettiği sonucunu bulmuşlar. Bu sonuçlar; Ebola virüsü, Marburg virüsü ve SARS-CoV-2'nin bakır iyonlarına maruz bırakılarak etkisiz hale getirildiğini ve Luminore CopperTouch'un enfeksiyon kontrolü için etkili bir araç olduğu gerçeğini ortaya koymuştur (73).

20. BROM (BR)

Halojenler klor (Cl_2) ve brom (Br_2), yaygın endüstriyel uygulamalara ve kimyasal silahlar olarak geliştirme ve kullanım geçmişine sahip oldukça reaktif oksitleyici minerallerdir. Soludukları zaman, doz ve maruziyet süresine bağlı olarak, hem akciğerlerde hem de sistemik organlarda akut ve kronik hasara yol açarak kronik değişikliklerin (fibrozis gibi) gelişmesine ve kardiyopulmoner yetmezlikten ölüme neden olabilir. Viral enfeksiyonlar, diğer toksik gazlara aynı anda maruz kalma ve hamilelik gibi bir dizi durum, halojenlere duyarlılığı önemli ölçüde artırır (74). Cl_2 ve Br_2 tüm dünyada büyük miktarlarda üretilerek endüstride ve suyun sanitasyonunda kullanılır. Ulaşım ve endüstriyel kazalar ile terör olayları sırasında atmosfere salındıklarında halk sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmaktadırlar (75).

Br_2 doğada bulunan bir organohalojenürdür ve birçok üretim prosesinin ayrılmaz bir parçasıdır. Br_2 canlı organizmalar için toksiktir ve yüksek konsantrasyonları ölümcül olabilir. Endüstriyel talebi karşılamak için, dünya çapında büyük miktarlarda saflaştırılmış Br_2 üretilir, taşınır ve depolanır, bu da kazalar veya terör yoluyla olası insan maruziyeti için çok sayıda arayüz sağlar. Br_2 , bromlu yangın geciktiriciler, sondaj sıvıları, tarım malzemeleri ve su arıtımı için biyositler dahil olmak üzere birçok ürünün üretiminde kullanılmaktadır. İnsanların ve fare modellerinin sıvı Br_2 'ye maruz kalması ciddi yanıklara neden olabilirken, Br_2 'nin solunması solunum yoluna zarar vererek potansiyel olarak pnömoniye ve solunum

yetmezliğinden ölüme yol açar. İnsanlara benzer şekilde, hayatta kalan fareler sıklıkla pulmoner fibroz gibi kronik akciğer hastalıkları geliştirir. Bu nedenle, hangi proteinlerin ve biyolojik süreçlerin önemli ölçüde etkilendiğini belirlemek ve bu bilgiye karşı önlemler geliştirmek için Br2 toksisitesinin hayvan modellerini geliştirmeye ihtiyaç vardır (76).

Halojenler, bollukları nedeniyle insanlar için potansiyel bir tehdit oluşturan, yaygın olarak kullanılan, oldukça toksik kimyasallardır. Br2 gibi halojenler ciddi pulmoner ve sistemik yaralanmalara neden olur; bununla birlikte, toksisitesinin mekanizmaları büyük ölçüde bilinmemektedir. Halojenler, kazara veya kasıtlı olarak serbest bırakılmaları büyük insan kayıplarına neden olabileceğinden, bol olmaları nedeniyle kalıcı bir tehlikeli madde tehdidi oluşturur. Br2 nem varlığında güçlü bir oksitleyici ajandır, yaşam veya sağlık için anında tehlikeli konsantrasyonu Cl₂'den daha düşüktür. Br₂'nin endüstriyel talep hızı artmakta olup yakın zamanda Cl₂ kullanımının yerini alabileceği düşünülmektedir. Halojenlerin taşınması sırasında kazara birkaç maruziyet meydana geldi ve bu da önemli morbidite ve mortalite ile sonuçlandı. İnsanlarda, yüksek konsantrasyonlarda Br₂'nin kazara bulunduğu izole vakalar solunum ve miyokardiyal hasar, kalp durması ve dolaşım kollapsı bildirilmiştir. Ancak Br₂ inhalasyonunun etkileri üzerine sistematik çalışmalar yakın zamanda ortaya çıkmaktadır (77).

Br₂, bir bazal membran proteini olan kolajen IV'te sülfilimin çapraz bağlarının oluşumu için gerekli olan temel bir eser elementtir. Sülfilin çapraz bağ oluşumu, peroksidasin tarafından hipobromöz asit üretimine bağlıdır. Çapraz bağlar oluşturulduktan sonra bromür salınır, ancak hipobromöz asidin bazal membranda bulunan molekülleri brominat edebileceğinden şüphelenildi. Br₂ ve peroksidasin (hücre dışı bir peroksidaz), bir bazal membran proteini olan kolajen IV içindeki bir metionin ve bir hidroksilizin arasında sülfilimin çapraz bağları oluşturmak için gereklidir. Sülfilimin çapraz bağları, bazal membranların yapısal bütünlüğünü artırır. Sülfilin çapraz bağlarının oluşumu, peroksidasinin, hipobromöz asit (HOBr) üretmek için bromür ve hidrojen peroksit substratlarını kullanma yeteneğine bağlıdır. Bir sülfilimin çapraz bağı oluşturulduğunda, bromür hücre dışı boşluğa salınır ve yeniden kullanım için uygun hale gelir. Peroksidasin tarafından üretilen HOBr'nin sülfilimin çapraz bağları oluşturmak için çok seçici bir şekilde kullanılıp kullanılmadığı veya aynı zamanda çevredeki moleküllerde oksidatif hasara neden olup olmadığı (örneğin, bazal membran proteinlerinde bromotirozin kalıntıları oluşturma) belirsizdir (78).

Br₂ elementi ve bileşiklerinin laboratuvarlardan endüstriye kadar geniş bir kullanım alanı vardır. En çok kullanıldığı alan akaryakıt katkısı olarak benzine katkı

lan etilen bromürdür. Etilen bromür, kurşun içeren vuruntu önleyici maddeler ile birlikte benzine katılır. Ayrıca motorun yanma odası ve zamanla bujilerde oluşan birikintileri temizlemek için fosfor bileşikleriyle birlikte kullanılır. Mum, boya ve reçine üretiminde de ara madde olarak kullanılabilir. Etidyum bromür Br₂ elementinin yaygın olarak kullanılan bir başka bileşiğidir. Moleküler biyoloji laboratuvarlarında nükleik asitleri işaretlemede kullanılan bir enterkalasyon ajanıdır. Bu molekül, morötesi ışığa maruz kalınca turuncu renkte ışıır ve DNA'ya bağlandığında ışığın seviyesi 20 kat artar. Dünyada gerçekleştirilen brom üretiminin büyük bir bölümü, yangın geciktirici olarak organobromin bileşiklerinde kullanılırken elektronegatif özelliğiyle de organik sentezlerde kullanımı yaygındır. Derişik bromür asidi, analitik kimyada organik bileşiklerin sentezlenmesi işleminde kullanılırken, Bromat asidi kimyasal uygulamalarda yükseltgen olarak kullanılır. Ayrıca altın elde edilmesi için yapılan kimyasal işlemlerde Br₂ bileşiklerinden faydalanılır. "Savaş gazı" olarak da bilinir, ipek ve elyafın beyazlatılmasında kullanılır (79).

Covid-19 pandemisi sırasında bromür varlığında dezenfeksiyonu arttırmak için ozonlama ve ozon bazlı prosesler kullanıldığında organik bromlu oksidasyon yan ürünlerinin (OBP) potansiyel risklerinin dikkate alınması gerektiği önerilmektedir (80).

SONUÇ

Son 50 yıla bakıldığında, biyokimya alanında yapılan araştırmalar; eser element ve vitaminlerin neden esansiyel oldukları ve bunların temel fonksiyonlarının iyi bir şekilde anlaşılmasını sağlamıştır. Sağlıklı yaşamın esasları arasında yer alan vitamin ve eser elementler, genel sağlığın devamı ve bazı önemli kronik hastalıklardan korunmanın anahtarlarıdır. Günümüzde, vitamin ve elementlerle ilgili araştırmaların sayısı arttıkça bu eser elementlerin, sağlığın sürdürülmesi ve çeşitli hastalıklarla savaşmadaki rollerini daha iyi anlamamıza olanak sağlamıştır. Vitaminler, esansiyel amino asitler, esansiyel doymamış yağ asitleri ve demir, çinko, bakır, iyot, selenyum, krom, magnezyum, manganez ve molibden gibi bazı eser elementler alınmazsa, makro besleyiciler yeterli miktarda alınsalar bile sağlıklı durumun sürdürülmesini sağlayamazlar. Bu nedenle vücut savunma sistemini kuvvetlendirmek için eser elementlerce zengin besinleri, özellikle antioksidan içerenleri tüketmek, vitamin ve hormon desteği almak da daha önem kazanmaktadır. Yakın zamanda yapılan araştırmalara bakıldığında; D, E, B, C ve A vitaminleri ile çinko, bakır, magnezyum, iyot ve selenyum elementleri ve biyoaktif peptitler gibi eser elementlerin her birinin bağışıklık sistemini güçlendirmede olumlu ve önemli etkilerinin olduğu görülmektedir. Birçok kimyasal ve biyolojik mücadele

sonucu bulaşıcı ve salgın hastalıklar önlenirken, bu tür mücadele atıkları da ayrıca sağlıklı yaşamı tehdit etmektedir. Her adımda, doğuracağı sonuçlar da (Çevresel etki değerlendirmesi, ÇED) hesaplanmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Domingo JL, Marquès M. The effects of some essential and toxic metals/metalloids in COVID-19: A review. *Food and Chemical Toxicology*. 2021; 152, 112161. doi: 10.1016/j.fct.2021.112161.
2. Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *BloodReviews*. 2021; 47, 100761. doi: 10.1016/j.blre.2020.100761.
3. Mirbeyk M, Saghadzadeh A, Rezaei N. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2021; 304(1): 5-38. doi: 10.1007/s00404-021-06049-z.
4. Zhang L, And Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *Journal of medical virology*. 2020; 92(5): 479-490. doi: 10.1002/jmv.25707.
5. Westin G, Schaffner W. Heavy metal ions in transcription factors from HeLa cells: Sp1, but not octamer transcription factor requires zinc for DNA binding and for activator function transcription. 1988;16(3): 5771-5781. doi: 10.1093/nar/16.13.5771.
6. Markov D, Naryshkina T, Mustaev A, et al. A zinc-binding site in the largest subunit of DNA-dependent RNA polymerase is involved in enzyme assembly. *Genes & development*. 1999;13(18): 2439-2448. doi: 10.1101/gad.13.18.2439.
7. Puscas I, Puscas C, Coltau M, et al.: the serum of carcinoma patients powerfully activates carbonic anhydrase II. *Experimental Oncology*. September 2000;22: 162-164.
8. Samur G. Vitaminler Mineraller ve Sağlığımız. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Sağlık Bakanlığı. 2008; Yayın No:727. Şubat 2008. Ankara.
9. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID19. *International journal of molecular medicine*. 2020; 46(1): 17-26. doi:10.3892/ijmm.2020.4575.
10. Tsuchiya H. Gustatory and saliva secretory dysfunctions in COVID-19 patients with zinc deficiency. *Life*. 2022; 12(3), 353. doi: 10.3390/life12030353.
11. do Nascimento Marreiro D, Cruz KJC, de Oliveira ARS, et al. Antiviral and immunological activity Of Zinc and possible role in COVID-19. *British Journal of Nutrition*. 2022; 127(8), 1172-1179. doi: 10.1017/S0007114521002099.
12. Abdelmaksoud AA, Ghweil AA, Hassan MH, et al. Olfactory disturbances as presenting manifestation among Egyptian patients with COVID-19: Possible role of zinc. *Biological trace element research*. 2021; 199(11), 4101-4108. doi: 10.1007/s12011-020-02546-5.
13. Sadeghsoltani F, Mohammadzadeh I, Safari MM, et al. Zinc and respiratory viral infections Important trace element in anti-viral response and immune regulation. *Biological Trace Element Research*. 2021;1-16. doi: 10.1007/s12011-021-02859-z.
14. Wang MK, Yu XL, Zhou LY, et al. COVID-19 and liver dysfunction: What nutritionists need to know. *World Journal of Gastroenterology*. 2022; 28(15), 1526. doi: 10.3748/wjg.v28.i15.1526.
15. Tabassum T, Araf Y, Moin AT. COVID-19-associated-mucormycosis: possible role of free iron uptake and immunosuppression. *Molecular Biology Reports*. 2021; 1-8. doi: 10.1007/s11033-021-06862-4.
16. Habib HM, Ibrahim S, Zaim A. The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021; 111228. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111228.
17. Lei P, Aytton S, Bush AI. The essential elements of Alzheimer's disease. *Journal of Biological Chemistry*, 2021; 296. doi: 10.1074/jbc.REV120.008207.

18. Rochette L, Zeller M, Cottin Y, et al. GDF15: an emerging modulator of immunity and a strategy in COVID-19 in association with iron metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2021; 32(11), 875-889. doi: 10.1016/j.tem.2021.08.011.
19. Ozdemir K, Saruhan E, Benli TK, ve ark. Comparison of trace element (Selenium, Iron), electrolyte (Calcium, Sodium), and physical activity levels in COVID-19 patients before and after the treatment. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2022; 127015. doi: 10.1016/j.jtemb.2022.127015.
20. Lei XG, Cheng WH, McClung JP. Metabolic regulation and function of glutathione peroxidase-1. *Annual Review Nutrition*. 2007;27: 41-61. doi: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093716.
21. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19?. *Maturitas*. 2021; 143, 1-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.003.
22. Gorini F, Sabatino L. Coi A, et al. Thyroid Dysfunction and COVID-19: The Emerging Role of Selenium in This Intermingled Relationship. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(11), 6912. doi: 10.3390/ijerph19116912.
23. Younesian O, Khodabakhshi B, Abdolahi N, et al. Decreased serum selenium levels of COVID-19 patients in comparison with healthy individuals. *Biological Trace Element Research*. 2022; 200(4), 1562-1567. doi: 10.1007/s12011-021-02797-w.
24. Kumar P, Kumar M, Bedi O. Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. *Inflammopharmacology*. 2021; 1-16. doi: 10.1007/s10787-021-00826-7.
25. Chen Z, Zhu J, Zhou H, et al. The involvement of copper, circular RNAs, and inflammatory cytokines in chronic respiratory disease. *Chemosphere*. 2022; 135005. doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.135005.
26. Finley BL, Monnot AD, Gaffney SH. Dose-response relationships for blood cobalt concentrations and health effects: a review of the literature and application of a biokinetic model. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B*. 2012; 15(8): 493-523. doi: 10.1080/10937404.2012.744287.
27. Maio N, Lafont BA, Sil D, et al. Fe-S cofactors in the SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase are potential antiviral targets. *Science*. 2021; 373(6551), 236-241.
28. Novotny JA, Peterson CA. Molybdenum. *Advances in Nutrition*. 2018; 9(3): 272-273. doi: 10.1093/advances/nmx001.
29. Durmaz MS, Özbakır B. Molybdenum cofactor deficiency: neuroimaging findings. *Radiology Case Reports*. 2018; 13(3): 592-595. doi: 10.1016/j.radcr.2018.02.025.
30. Lin Y, Liu Y, Chen S, et al. A neonate with molybdenum cofactor deficiency type B. *Translational Pediatrics*. 2021; 10(4): 1039. doi: 10.21037/tp-20-357.
31. Kumar P, Roy S, Sarkar A, et al. Reusable MoS₂-modified antibacterial fabrics with photothermal disinfection properties for repurposing of personal protective masks. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2021;13(11): 12912-12927. doi: 10.1021/acami.1c00083.
32. Casa S, Henary M. Synthesis and Applications of Selected Fluorine-Containing Fluorophores. *Molecules*. 2021; 26(4): 1160. doi: 10.3390/molecules26041160.
33. Wu L, Maglangit F, Deng H. Fluorine biocatalysis. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2020; 55, 119-126. doi: 10.1016/j.cbpa.2020.01.004.
34. Wang Y, Liu A. Carbon-fluorine bond cleavage mediated by metalloenzymes. *Chemical Society Reviews*. 2020; 49(14): 4906-4925. doi: 10.1039/c9cs00740g.
35. Zhang C. Fluorine in Medicinal Chemistry: In Perspective to COVID-19. *ChemRxiv*. 2022. doi: 10.26434/chemrxiv-2022-942d0
36. Pushkar B, Sevak P, Parab S, et al. Chromium pollution and its bioremediation mechanisms in bacteria: A review. *Journal of Environmental Management*. 2021; 287, 112279. doi: 10.1016/j.jenvman.2021.112279.
37. Wise Jr, John P, Young JL, er al. Current understanding of hexavalent chromium [Cr (VI)] neurotoxicity and new perspectives. *Environment International*. 2022; 158, 106877. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.106877>.

org/10.1016/j.envint.2021.106877.

38. Sawicka E, Jurkowska K, Piwowar A. Chromium (III) and chromium (VI) as important players in induction of genotoxicity—current view. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2021; 28(1): 1. doi: 10.26444/aaem/118228.
39. Zeng HL, Yang Q, Yuan P, et al. Associations of essential and toxic metals/metalloids in whole blood with both disease severity and mortality in patients with COVID-19. *The FASEB Journal*. 2021; 35(3): e21392. doi: 10.1096/fj.202002346RR.
40. Chen Z, Huo X, Chen G, et al. Lead (Pb) exposure and heart failure risk. *Environmental Science and Pollution Research*. 2021; 28(23): 28833-28847. doi: 10.1007/s11356-021-13725-9.
41. Machoń-Grecka A, Dobrakowski M, Kasperczyk A, et al. Angiogenesis and lead (Pb): is there a connection?. *Drug and Chemical Toxicology*. 2020;1-5. doi: 10.1080/01480545.2020.1734607.
42. Ścibior A, Pietrzyk Ł, Plewa Z, et al. Vanadium: Risks and possible benefits in the light of a comprehensive overview of its pharmacotoxicological mechanisms and multi-applications with a summary of further research trends. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2020; 61, 126508. doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126508.
43. Semiz S. Vanadium as potential therapeutic agent for COVID-19: A focus on its antiviral, anti-inflammatory, and antihyperglycemic effects. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2022; 69, 126887. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126887.
44. Bahrami A, Arabestani MR, Taheri M, et al. Exploring the role of heavy metals and their derivatives on the pathophysiology of COVID-19. *Biological trace element research*. 2021; 1-12. doi: 10.1007/s12011-021-02893-x.
45. Ren C, Zhou Y, Liu W, et al. Paradoxical effects of arsenic in the lungs. *Environmental Health and Preventive Medicine*. 2021; 26(1): 1-13. doi: 10.1186/s12199-021-00998-2.
46. Paul NP, Galván AE, Yoshinaga-Sakurai K, et al. Arsenic in medicine: past, present and future. *BioMetals*. 2022; 1-19. doi: 10.1007/s10534-022-00371-y.
47. Bu N, Song HY, & Wang SH. Research progress on the regulatory mechanism of non-coding RNA in arsenic toxicity. *Zhonghua lao Dong wei Sheng zhi ye Bing za zhi= Zhonghua Laodong Weisheng Zhiyebing Zazhi= Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases*. 2022; 40(4), 316-320. doi: 10.3760/cma.j.cn121094-20210222-00095.
48. Agrawal A, Petersen MR. Detecting Arsenic Contamination Using Satellite Imagery and Machine Learning. *Toxics*. 2021; 9(12): 333. doi: 10.3390/toxics9120333.
49. Jans K, Lüersen K, Rimbach G. *Drosophila melanogaster* as a Model Organism to Study Lithium and Boron Bioactivity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(21): 11710. doi: 10.3390/ijms222111710.
50. Török AI, Moldovan A, Levei EA, et al. Assessment of Lithium, Macro-and Microelements in Water, Soil and Plant Samples from Karst Areas in Romania. *Materials*. 2021; 14(14): 4002. doi: 10.3390/ma14144002.
51. Chen B, Zhang M, Ji M, et al. The neuroprotective mechanism of lithium after ischaemic stroke. *Communications biology*. 2022; 5(1): 1-14. doi: 10.1038/s42003-022-03051-2.
52. Puglisi-Allegra S, Ruggieri S, Fornai F. Translational evidence for lithium-induced brain plasticity and neuroprotection in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Translational Psychiatry*. 2021; 11(1): 1-10. doi: 10.1038/s41398-021-01492-7.
53. Rojas-Velasquez D, Lifland B, Caro MA. Supratherapeutic lithium levels in COVID-19 infection. *Bipolar Disorders*. 2022. doi: 10.1111/bdi.13183.
54. Pai NM, Malyam V, Murugesan M, et al. Lithium toxicity at therapeutic doses as a fallout of COVID- 19 infection: a case series and possible mechanisms. *International Clinica Psychopharmacology*. 2022; 37(1): 25-28. doi: 10.1097/YIC.0000000000000379.
55. Guerriero G, Stokes I, Valle N, et al. Visualising silicon in plants: histochemistry, silica sculptures and elemental imaging. *Cells*. 2020; 9(4): 1066. doi: 10.3390/cells9041066.
56. Osminkina LA, Agafilushkina SN, Kropotkina EA, et al. Antiviral adsorption activity of porous Silicon nanoparticles against different pathogenic human viruses. *Bioactive materials*. 2022; 7,

- 39-46. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.06.001.
57. Xu Y, Hu X, Kundu S, et al. Silicon-based sensors for biomedical applications: a review. *Sensors*. 2019; 19(13): 2908. doi: 10.3390/s19132908.
58. Kira M. Strait Gate: Special Issue on Advances in Silicon Chemistry. *Molecules*. 2017; 22(9): 1497. doi: 10.3390/molecules22091497.
59. Rondanelli M, Faliva MA, Peroni G, et al. Silicon: A neglected micronutrient essential for bone health. *Experimental Biology and Medicine*. 2021; 246(13): 1500-1511. doi: 10.1177/1535370221997072.
60. Karaman DŞ, Pamukçu A, Karakaplan MB, et al. Recent Advances in the Use of Mesoporous Silica Nanoparticles for the Diagnosis of Bacterial Infections. *International Journal of Nanomedicine*. 2021; 16, 6575. doi: 10.2147/IJN.S273062.
61. Zare M, Thomas V, Ramakrishna S. Nanoscience and quantum science-led biocidal and antiviral strategies. *Journal of Materials Chemistry B*. 2021. doi: 10.1039/d0tb02639e.
62. Adam A, Shi Q, Wang B, et al. A modified porous silicon microparticle promotes mucosal delivery of SARS-CoV-2 antigen and induction of potent and durable systemic and mucosal T helper 1 skewed protective immunity. *bioRxiv*. 2021; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.11.22.469576>
63. Pezzotti G, Boschetto F, Ohgiani E, et al. Mechanisms of instantaneous inactivation of SARS-CoV-2 by silicon nitride bioceramic. *Materials Today Bio*. 2021; 12, 100144. doi:10.1016/j.mt-bio.2021.100144.
64. Vetrehberi. *Kalay eksikliği ve zehirlenmesi*. [Online] <https://vetrehberi.com/kalay-eksikligi-ve-zehirlenmesi/> [Accessed: 27/03/2022].
65. Institut für seltene Erden und strategische Metalle. [Online] <https://tr.institut-seltene-erden.de/seltene-erden-und-metalle/basismetalle/zinn/> [Accessed: 27/03/2022].
66. Enerjiportali.com. [Online] <https://www.enerjiportali.com/kalay-nedir-nerelerde-kullanilir/> [Accessed:27/03/2022].
67. Faller RV, Eversole SL, Saunders-Burkhardt K. Protective benefits of a stabilised stannous-containing fluoride dentifrice against erosive acid damage. *International Dental Journal*. 2014; 64, 29-34. doi: 10.1111/idj.12100.
68. Fiorillo L, Cervino G, Herford AS, et al. Stannous fluoride effects on enamel: a systematic review. *Biomimetics*. 2020; 5(3): 41. doi: 10.3390/biomimetics5030041.
69. El-Naggar A, Ahmed N, Mosa A, et al. Nickel in soil and water: Sources, biogeochemistry, and remediation using biochar. *Journal of Hazardous Materials*. 2021; 419, 126421. doi:10.1016/j.jhazmat.2021.126421.
70. Dudek-Adamska D, Lech T, Konopka T, et al. Nickel content in human internal organs. *Biological trace element research*. 2021; 199(6): 2138-2144. doi: 10.1007/s12011-020-02347-w.
71. Lee HW, Jose CC, Cuddapah S. Epithelial-mesenchymal transition: Insights into nickel-induced lung diseases. In *Seminars in Cancer Biology*. Academic Press. 2021 November; Vol. 76, pp. 99-109. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.05.020.
72. Riedel F, Aparicio-Soto M, Curato C, et al. Immunological Mechanisms of Metal Allergies and the Nickel-Specific TCR-pMHC Interface. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(20): 10867. doi: 10.3390/ijerph182010867.
73. Mantlo EK, Paessler S, Seregin A, et al. Luminore coppertouch surface coating effectively inactivates SARS-CoV-2, Ebola virus, and Marburg virus in vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2021; 65(7): e01390-20. doi: 10.1128/AAC.01390-20.
74. Addis DR, Aggarwal S, Lazrak A, et al. Halogen-induced chemical injury to the mammalian cardiopulmonary systems. *Physiology*. 2021; 36(5): 272-291. doi: 10.1152/physiol.00004.2021.
75. Lazrak A, Song W, Zhou T, et al. Hyaluronan and halogen-induced airway hyperresponsiveness and lung injury. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2020; 1479(1): 29-43. doi: 10.1111/nyas.14415. Epub 2020 Jun 23.
76. Addis DR, Aggarwal S, Doran SF, et al. Vascular permeability disruption explored in the proteomes of mouse lungs and human microvascular cells following acute bromine exposure. *Ame-*

- rican Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2020; 319(2): L337-L359. doi: 10.1152/ajplung.00196.2020.
77. Ahmad S, Masjoan Juncos JX, Ahmad A, et al. Bromine inhalation mimics ischemia-reperfusion cardiomyocyte injury and calpain activation in rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2019; 316(1): H212-H223. doi: 10.1152/ajpheart.00652.2017.
78. He C, Song W, Weston TA, et al. Peroxidasin-mediated bromine enrichment of basement membranes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020; 117(27): 15827-15836. doi: 10.1073/pnas.2007749117.
79. Öğreniyo.com. Brom (Br) Nedir? (Özellikleri, Kullanım Alanları). [Online] <https://ogreniyo.com/brom/> [Accessed: 27/03/2022].
80. Liu X, Hong Y, Ding S, et al. Transformation of antiviral ribavirin during ozone/PMS intensified disinfection amid COVID-19 pandemic. *Science of The Total Environment*. 2021; 790, 148030. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.148030.