

19. COVID-19’da beslenme nasıl olmalıdır? Ozon tedavisinin yeri var mıdır?

Dr. Şennur Özen, Göğüs Hastalıkları Uzmanı, sennurozen@gmail.com

Diyetisyen İlknur Aydoğan, aydogan_ilknur@hotmail.com

İmmün sistem ve beslenme ilişkisi nasıldır?

Beslenme, bağışıklık sistemi ve enfeksiyöz hastalıklar arasında güçlü bir ilişki vardır. Doğru beslenme ürünlerinin tüketilmesi immün sistemi ve halk sağlığını yakından ilgilendirmektedir. COVID-19 enfeksiyonunda spesifik bir terapi olmadığından, aşı uygulamaları yaygınlaşana dek SARS-CoV-2 virüsü bulaşını azaltmak kişinin başlangıç için güçlü bir immüniteye ihtiyacı vardır. Diyetteki proteinler ve miktarları karbonhidratlar, yağlar, vitamin ve mineraller bağışıklık hücreleri ile sistemik etkileşim içindedirler^[1]. Vitamin ve minerallerin, glutamin, arginin, taurin içeren birçok aminoasidin de immün modülatuar etkisi vardır ^[2]. Enfeksiyon hastalıkları başta olmak üzere birçok hastalığın oluşumunda bağışıklık sistemi ve malnütrisyon arasında güçlü bir bağlantı bulunmaktadır ^[3]. Yetersiz beslenme doğal ve adaptif bağışıklığın vereceği immün yanıtı etkilemektedir. Protein enerji malnütrisyonu, bozulmuş konak immünitesi ile ilişkilidir ^[4].

COVID-19’da besin içerikleri nasıl olmalıdır?

Proteinler; COVID-19’da protein, immün modülasyonu sağlamak için yeteri miktarda alınmalıdır. Çünkü vücut tüm immün mediatörlerin yapımında aminoasitleri özellikle de glutamin, arginin, taurin gibi amino asitleri antikor yapımında, sitokin yapımında ve tüm immün aktivitelerde kullanmaktadır. Diyet içerisindeki yetersiz protein immün modülasyonu azaltacaktır. Tüm diyet önerilerinde protein ihtiyacının kırmızı etten değil, balık, ya da özel hazırlanmış aminoasit bileşiklerinden hazırlanması gerektiğine vurgu yapılmıştır. Özellikle süt proteinleri ile yapılan bir çalışmada lenfosit fonksiyonlarının arttığı, antikor yanıtının hızlandığı ve intestinal mukozal antikorları artırarak immün aktivasyonu sağladığı bildirilmiştir ^[5]. Özellikle immün yanıtın giderek azaldığı ileri yaştaki hastalarda yapılan bir çalışmada yetersiz protein içerikli beslenmenin morbidite ve mortaliteyi artırdığına ilişkin bir sonuca ulaşılmıştır. COVID-19’da 1.2-2 g /kg protein alımı ile sağlanan amino asitlerin, kas yıkımını engelleyeceği ve azot dengesini koruyacağı gösterilmiştir ^[6].

Karbonhidratlar; Enfeksiyon durumlarında vücudun artmış enerji ihtiyacı bilinmektedir. Hastalığın şiddetine bağlı günlük önerilen kalori miktarı 20-30 kcal/kg dir. Eksikliği halinde vücut enerji ihtiyacı için öncelikle kas proteinlerini yıkmaya başlayacaktır. Artmış protein katabolizma ürünleri metabolik yükü artıracak ayrıca vücutta yaygın bir kas atrofisi başlayacaktır ^[6]. Bu nedenle yeterli düzeyde karbonhidrat alınmalıdır. Öte yandan **karbonhidratlardan zengin beslenme ile gelişen** kalori alımındaki artış ile

oluşan kan glukoz düzeylerindeki dalgalanmalar ile COVID-19'daki mortalite arasında ilişkili bulunmuştur. Plazma glukoz seviyelerindeki dalgalanmaların proinflamatuvar hücre sayısını, proinflamatuvar sitokinleri arttırdığı ve anti inflamatuvar sitokin cevabını azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışma, granüosit ve monosit miktarlarında azalma ve azalmış fagositoz varlığına işaret etmiştir [7].

Karbonhidrat ihtiyacının karşılanmasında monosakkaritler yerine kompleks karbonhidratlar tercih edilmelidir. Enerji açığını gidermek için alınan yüksek karbonhidrat, özellikle de monosakkaritler, bozulmuş bir metabolik sisteme ve inflamasyonda artışa neden olacaktır. Kompleks karbonhidrat alımının ise mikrobiyaya ile ilişkili olduğu, mikrobiyatanın da immün sistemle yakın ilişkisi olduğu bilinmektedir. Mikrobiyaya zararsız antijenlere karşı tolerans sağlarken patojenlere karşı konakçının immün sistem indüksiyonunu sağlayarak maksimum korunma sağlamaktadır [8].

Yağlar; Günlük besinlerin önemli bileşenlerinden olan yağlar metabolizmada birçok enzimatik aktivitede ve trigliserid olarak enerjiye dönüştürülmek için yağ dokusunda depo olarak ve kolesterol yapımında kullanılırlar. Enerji gereksiniminde, karbonhidrat ve proteinden sonra 3. sırada kullanılan ürünlerdir. Besin olarak tüketilen yağ, kısa zincirli ya da orta zincirli unsature (doymamış) yağ olarak tüketilmelidir. Tüketilebilecek orta zincirli en kıymetli yağ çeşitleri zeytinyağı, hindistan cevizi yağı (sature yağ olmakla beraber immün modülasyonda değeri yüksektir), fındık yağı gibi yağlar olup özellikle araşidonik asit metabolizması için gerekli kısa zincirli unsatüre yağların immün sisteme katkısı; hücre zarındaki eikosonoidler için öncü olup onlar da siklooksijenaz yolu ile prostoglandin, prostasiklin ve sonuçta lökotrienlere dönüşerek immün modülasyon sağlayacak olmalarıdır. Ancak trans yağların kullanımı halinde artmış proinflamatuvar etki ve immün sistem bozuklukları ile karşılaşılacaktır [9].

Beslenme ögesi olarak vitamin ve minerallerin, immün sistem ve COVID-19 üzerine etkileri nasıldır?

Vücuttaki tüm vitamin ve minerallerin enzimatik reaksiyonlar dolayısı ile de immün sistem ile yakın ilişkileri mevcuttur. Yağda eriyen vitaminlerden A D E K vitaminlerinin, günlük normal çok bileşenli besin tüketen kişilerde normal düzeylerde olduğu kabul edilmektedir. Vitaminlerin tüm üst solunum yolu viral enfeksiyonlarındaki rolü kanıta dayalı çalışmalar ile ortaya konmuştur. Günlük dengeli beslenme stratejisi ile beslenen bireylerde yeterli düzeyde A vitamini alındığı bilinmektedir ve immün sistem ilişkili reaksiyonlarda artmış bir eksojen alım gereksinimi yoktur [10].

D vitamini; immün sistem ilişkili özel bir önem arz etmektedir. D vitamini kan düzeyleri ölçümü normal ise ilave D vitamini almaya gerek olmamakla beraber, ülkemizde, nordik ülkelerinde ve kış aylarında COVID-19 salgınının baş gösterdiği tüm Avrupa ülkelerinde -hatta bol güneşli İtalya ve İspanya'da bile- 25 hidroksi kolekalsiferol kan değerleri düşük düzeyde bulunmuştur. Aynı şekilde deri rengi koyu olan ırklarda da vitamin D kan düzeyleri düşük bulunmuştur. 1.25 dihidroksi vitamin D lenfosit aktivasyonunu sağlar ve T helper hücre yapımını motive eder ve anti inflamatuvar sitokin yapılmasını

aktive ettiği de iddia edilmektedir. Ayrıca 1.25 dihidroksi kolekalsiferolün ACE2 reseptörlerine bağlanarak virüs girişini engellediğine dair hipotezler de vardır. 50 ng/ml immünolojik stabilite için uygun bir kan düzeyi olarak önerilmektedir. [11-14].

C vitamini; COVID-19 hastalarında plaseboya karşı C vitamininin etkisini değerlendiren kanıt düzeyi yüksek çalışmalar bulunmamakta ancak 13ü randomize kontrollü olmak üzere 20 çalışma devam etmektedir. Güncel verilerle, COVID-19 hastalarının tedavisinde C vitamini kullanımını destekleyen veya reddeden hiçbir kanıt bulunmamaktadır^[15]. Wuhan'dan bildirilen 308 vakalık randomize kontrollü ilk çalışmada yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalara 7 gün boyunca günde 24 g parenteral C vitamini verilmiş ancak 30 Eylül'de sonlandırılacağı belirtilen çalışmada ilk sonuçlar bildirilmemiş ve makale teknik tartışmaya açılmıştır^[16].

Günlük alınan besin öğeleri magnezyum ve çinko içermeyen diyetlerden (vegan diyet) oluşuyor ise ilave çinko, magnezyum, B12 vitamini ve kalsiyum preparatlarının beslenmeye ilave edilmesi gerekmektedir.

COVID-19'da ketojenik diyet önerilmeli midir?

Ketojenik diyet içeriğinde karbonhidrat bulunmayan ve enerjiyi kanda artan keton cisimcikleri ile sağlayan bir diyettir. Karbonhidrat alımı ile ilişkili olan son ürünler dolayısı ile oksidatif stress, bunun yarattığı doku hasarı, proinflamatuvar hücreler ve sitokin salınımının bu diyetle en aza indiği söylenmektedir. Ketojenik diyetle beta hidroksi bütiratın inflamasyon aktivasyonunu kısıtlayarak inflamasyonu önleyen bir etki yarattığına ait teorik bir söylem bulunmaktadır. Bu konuda çok sayıda makale olmakla beraber herhangi randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır^[17,18].

Özellikle obezite ve bununla ilişkili komorbiditeler COVID-19 hastalığının daha kötü klinik sonuçlarıyla sıkı bir şekilde ilişkilidir. Son zamanlarda özellikle ilgili metabolik komplikasyonlarla şiddetli obezite bağlamında ketojenik diyetlerin klinik kullanımına ait artan bir ilgi vardır. Ketojenik diyetlerin yağ kütlesinin hızlı bir şekilde azaltılmasında, yağsız kütlenin korunmasında ve yeterli beslenme durumu sağlamada etkili olduğu kanıtlanmıştır. Yazarlar keton cisimciklerinin fizyolojik düzeydeki artışının immün modülasyonla ilgili olduğunu belirten bir hipotez sunmuş ve SARS CoV-2 enfeksiyonundaki dalgalanmalar gözönüne alındığında tüm değiştirilebilir risk faktörlerinin özellikle de metabolik komplikasyonları ile obezitenin hızlıca azaltılmasının halk sağlığı politikalarının bir dayanağı olması gerektiğine işaret etmişlerdir^[18].

Ketojenik diyet daha önceleri epilepsi hastalarında denenmiş ancak uygun medikal tedaviler sonrası terk edilmiştir. Bir başka çalışmada COVID-19 pandemisi nedeniyle hastaneye, kontrole gelemeyen çocuklarda teletıp yöntemiyle ketojenik diyet ile takip edildiği belirtilmiş ve nöbet sayısında azalma ve takipte %96 başarı sağlandığı bildirilmiştir^[19]. Sonrasında alzheimer ve malign hastalarda da

denenmiştir. Fareler üzerinde influenza için yapılan denemelerde sonuçların insanlar için geçerli olmadığına işaret edilmiştir. Ketojenik diyetin COVID-19'da faydalı olduğuna dair kanıta dayalı bir veri bulunmamaktadır [20].

COVID-19 da dahil tüm inflamatuvar hastalıklarda şeker başta olmak üzere yüksek karbonhidratlı diyetlerin sakıncalarına işaret edilir. Bu durumda karbonhidratı azaltınca hangi makro besini arttıracamız sorusu gündeme gelmektedir. Bu durumda iki seçenek bulunmaktadır; protein ya da yağ. Protein içeriğinin yükseltilmesi artmış katabolik aktivite nedeni ile doku hasarını, karaciğer ve böbreğin solid yükünü artıracaktır. Yağı artırarak enerji gereksinimini son ürün olan keton cisimcikleri ile sağlamak pratikte uygulanması kolay olmayan bir diyettir. Ayrıca bu durumda ketoasidoz riski gündeme gelmektedir. Ayrıca ketozisin akciğer hücrelerinde nasıl bir yanıt oluşturduğu bilinmemektedir. Tüm bu bulgularla COVID-19 hastalarında ketojenik diyet önermek bugünkü verilerle mümkün görünmemektedir.

Öte yandan COVID-19 sırasında vücudun enerji ve besin öğelerine olan ihtiyaçları dengeli bir biçimde karşılanmalıdır. Vücut eksojen enerji alımı ile günlük enerjisini sağlayamaz ise önce vücut proteinlerini ve aminoasitleri kullanmakta ve özellikle de ARDS gelişmiş bir COVID-19 hastasında artmış protein katabolizması ürünleri, inflamatuvar süreci hızlandırmaktadır [10].

COVID-19 sınıfsal ve sosyal bir hastalıktır. Düşük sosyoekonomik koşullarda ve kalabalık ailelerde beslenme içeriklerinde dengeli bir protein/karbonhidrat/yağ oranı olmadığından beslenme içeriklerinin ağırlıklı karbonhidrattan oluşması nedeni ile immün yanıtla ilişkili bozulmalar, antikor üretiminde yoğun ihtiyaç duyulan proteinin diyet içeriklerinde çok az ya da hiç yer almaması hastalığın ağırlık derecesi ile yakından ilişkili bulunmuştur [21].

Dengeli ve yeterli beslenme, günlük ihtiyacın bol kalorili aşırı protein ve sature yağ içeren batı tipi beslenme biçimi ile değil, bol sebze ve taze meyveler ile unsature yağ ve proteinin daha çok beyaz etten karşılandığı, enerji gereksiniminin monosakkaritler değil kompleks karbonhidratlarla sağlandığı Akdeniz tipi beslenme ile sağlanabileceği bilinmektedir ve tüm pandemi süreci boyunca bu beslenme biçimi önerilmektedir [10].

Sonuç olarak, herhangi bir yiyeceğin fazla tüketilmesi, immün stümülan olduğu iddia edilen endüstriyel ürünlerin satın alınıp tüketilmesi, antiviral olduğu iddia edilen kekik yağı vs. gibi ürünlerin endüstriyel formlarının alınıp tüketilmesinin hastalığı önlediğine dair hiçbir kanıt olmayıp bu ürünlerin kullanımı önerilmez. Yeterli ve dengeli beslenme özellikle de Akdeniz tipi beslenme, eksik mineral ve vitaminlerin yerine konması, bunu yaparken mümkünse doğal besin ürünlerinin kullanılması tavsiye edilmektedir.

Aşağıda COVID-19 tedavisinde viremi, inflamasyon dönemindeki metabolik dengeler ve uygun vitamin mineral içerikleri gözetilerek hazırlanmış bir menü örneği sunulmuştur (Tablo 19.1).

Tablo 19.1.Sağlıklı bir beslenme örneği
Diyet 70 kg lık bir birey için hazırlanmış olup 1750 kalori içermektedir
Bileşenleri 86 gr protein, 74 gr unsature yağ, 189 gr karbonhidrat içermektedir
Kahvaltı: 1 dilim 30 gr beyaz peynir, 1 yumurta, 8-9 adet zeytin, 1 tatlı kaşığı zeytinyağlı limonlu yeşillik, 60 gr rafine edilmemiş ekmek, şekersiz çay
Ara öğün: 1 küçük elma
Öğle yemeği: 1 küçük kase mercimek çorbası, 150 gr lık tavuk biftek, 2 tatlı kaşığı zeytinyağlı 6 kaşık fasulye piyazı bol yeşillik ile, 1 çay bardağı yoğurt, 1 dilim ekmek
Ara öğün: 1 çay bardağı leblebi, 1 küçük portakal
Akşam yemeği: 1 kase tarhana çorbası, 6-7 kaşık sebze yemeği, içinde 1 köfte kadar kıyma, 1 su bardağı kefir, bol yeşillikli 1 tatlı kaşığı zeytinyağı ile hazırlanmış salata, gece yatarken 1 bardak süt.
Tüm diyet önerilerine ilave doğal antioksidan ve pre-probiyotik olan turşu, sirke, yoğurt, kefir gibi ürünler ile fermente gıdalar örneğin tarhana tüketilmesi önerilir.

ARDS nedeniyle yoğun bakımlarda oral alamayan hastalar için uygun miktarlarda glisin, arginin, lizin gibi elzem aminoasitlerin olduğu parenteral tedavi, içeriğinde kısa zincirli yağ asitleri ve uygun miktar karbonhidratla hazırlanmış, gavaj ya da parenteral nutrisyona ihtiyaç olduğu belirtilmiştir ^[10].

COVID-19'da alternatif tedavi yöntemi olarak ozon tedavisi önerilebilir mi?

Ozon, 3 atomlu oksijendir (O₃). Doğada bulunan en güçlü oksidandır. Yıldırımlar, mor ötesi U.V radyasyon, ozon oluşturur. Ozonun farmakolojik yapısından kaynaklanan özellikleri olup çift bağlı organik bileşiklerle reaksiyon gösterirler. Poliansature yağ asitlerine ve unsature bağlara 3 oksijen atomu ekler ve bu sayede ozonitler oluşturur. Kanda ozonitler hemen stabil hiperoksitlere dönüşür. Bu hiperoksitler Ph'yı artırdığında oksijen açığa çıkar. Bunlar kronik dejeneratif süreçler veya iskemik durumlarda gerçekleşir ^[22]. Ozon, virüs replikasyonu aşamasında devreye girer ve böylece antiviral bir eylem gerçekleştirdiği iddia edilir. Lipit peroksidasyon ile hücreye etki ederek irreversibl DNA hasarı ve hücre ölümüne neden olur.

Ozon aşırı toksiktir ve ozon terapi maksimum %5 ozon ve minimum %95 O₂ konsantrasyonu olan bir karışımdır. Bu karışıma medikal ozon denir. Medikal ozon hastanın kanından alınan bir örneğe ya da salin solüsyonuna eklenir. intravenöz, subkutan, intramüsküler, rektal ya da tüm vücut kavitelelerinden uygulanabilmektedir ^[23,24].

Tüm dünyada ozon tedavisinin pek çok konuda yaygın olarak uygulanmakta olduğu bilinmektedir. COVID-19'da bu tedavinin önerilmesinin altında 1) ozonun doku hipoksisini azaltması, 2) hiperkoagülopatiyi azaltması, 3) inflamatuvar mediatörleri inhibe ederek immün fonksiyonları modüle etmesi, 4) fagositik fonksiyonları artırması ve 5) viral replikasyonu bozması gibi hipotezler yatmaktadır [22,25,26].

Bir başka yazıda ozon tedavisinin influenza ve novel virüs enfeksiyonundaki tedavi etkinliğine işaret edilmiş antiviral etkisinin demonstre edildiği belirtilmiştir [2]. Ağır COVID-19 hastasına uygulanan ozon tedavisi sonrası klinik iyileşme toraks bilgisayarlı tomografisindeki lezyonlarda gerileme ve hastanede kalış süresinde kısalma gözleyen yazarlar viremi döneminde, ozon tedavisinin yararlı olduğunu belirtmişlerdir [27].

Bu konuda yapılmış 2 randomize kontrollü çalışmadan ilkinde, tek merkezde 18 kişiden 9 kişi 4 gün süre ile ozon tedavisi almış, kontrol grubu olan 9 kişi standart tedavi almıştır. Ancak çalışmada ozon alan grubun standart tedavi alıp almadığı belirtilmemiştir. Çalışma sonlandığında araştırmacılar ozon tedavisi alan grubun daha iyi klinik gelişme sağladığını, 7. gün kontrollerinde 6 semptomdan 2'sinin kalmadığını ve iyilik hallerinin devam ettiğini belirtip kontrol grubu sonuçlarını belirtmemişler. Ozon tedavisi alan grubun klinik iyileşmelerini laboratuvar bulguları ile desteklememişler ve dahası çalışmaya alınan kişilerin hastalık ağırlık derecelerini belirtmemişlerdir. Sonuçta yazarlar bu çalışmada örneklem sayısının düşük olduğunu ve daha yüksek sayıda ve ileri parametrelerle randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişler ve yazılarının son güncellenmiş hali olan Eylül baskısında ozon tedavisini önermemişlerdir [28].

2. randomize kontrollü çalışmada çalışmaya 60 kişi dahil edilmiş, olgular 2 grupta incelenmiştir. 1. gruba ozon tedavisi+standart antiviral tedavi ve diğer medikal tedaviler, 2. gruba ise sadece onaylanmış antiviral ve medikal tedaviler verilmiştir. Her iki grubun hastalık ağırlıkları aynı olup her iki grupta da kanıtlanmış COVID-19 pnömonili, hafif ya da orta hastalık derecesine sahip hastalar yer almıştır. Çalışmanın sonunda ozon grubunda akut faz reaktanlarının daha çabuk düştüğü, ozon grubundan 7 entübasyon gelişmesine rağmen, bu grupta ölüm olmadığı, ortalama iyileşme sürelerinin 11.4 gün olduğu belirtilmiştir. Sadece standart tedavi olan grupta ise daha geç iyileşme olduğu (14.3) gün ve 2 ölüm olduğunu belirtmişler. Ancak kontrol grubundaki hastaların daha yaşlı ve komorbiditelerinin daha fazla olması sonuçlar üzerinde etkili olmuş ve randomizasyonun sağlıklı olmamasına yol açmış olabilir [26].

Bunun dışında ozon tedavisi için çok sayıda derleme niteliğinde kaynak bulunmakta olup bu yazılarda ozon terapisinin COVID-19'daki yöntem ve uygulamaları ile immün modülasyonu hangi yolla yaptığına dair farklı hipotetik mekanizmalar gösterilmektedir.

Sonuç olarak, ozon tedavisinin iddia edildiği gibi tüm kronik inflamatuvar hastalıklar ve viral hastalıklar için standart bir destekleyici tedavi olduğuna yönelik yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle ozon tedavisi lehinde herhangi bir öneri yapılması mümkün değildir [28].

Kaynaklar

1. Kussmann M. Nutrition and immunity. Mass Spectrometry and Nutrition Research. 2010(9):268.
2. Alam I, Almajwal AM, Alam W, et al. The immune-nutrition interplay in aging—facts and controversies. Nutrition and Healthy Aging. 2019;5(2):73-95.
3. Schaible UE, Stefan H. Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts. PLoS medicine. 2007;4(5).
4. Daly JM, Reynolds J, Sigal RK, et al. Effect of dietary protein and amino acids on immune function. Crit Care Med. 1990;18(2 Suppl):S86-93.
5. Ibrahim KS, El-Sayed EM. Potential role of nutrients on immunity. International Food Research Journal. 2016;23(2).
6. Khaled MM, 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(07):240-4.
7. Nieman DC. Influence of carbohydrate on the immune response to intensive, prolonged exercise. Exerc Immunol Rev. 1998;4:64-76.
8. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell. 2014;157(1):121-41.
9. Galli C, Calder PC. Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review. Ann Nutr Metab. 2009;55(1-3):123.
10. Letter Profesör Dr. Türkan Merdol. Atılım Üniversitesi Beslenme Ve Diyet Öğretim Üyesi. Türkiye Diyetisyenler Derneği Kurucu Başk. 9.11.2020
11. Chandran M, Chan Maung A, Mithal A, et al. Vitamin D in COVID - 19: Dousing the fire or averting the storm? - A perspective from the Asia-Pacific. Osteoporos Sarcopenia. 2020 Sep;6(3):97-105.
12. Chandran M, Chan Maung A, Mithal A & Parameswaran R. Vitamin D in COVID - 19: Dousing the fire or averting the storm? - A perspective from the Asia-Pacific. Osteoporosis and sarcopenia. 2020; 6(3), 97–105.
13. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. Journal of infection and public health. 2020; 13(10):1373–1380.

14. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020 Apr 2;12(4):988.
15. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, et al. Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Front Immunol*. 2020 Jun 19;11:1451.
16. Liu F, Zhu Y, Zhang J, et al. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020 Jul 8;10(7):e039519.
17. Bradshaw PC, Seeds WA, Miller AC, et al. COVID-19: Proposing a Ketone-Based Metabolic Therapy as a Treatment to Blunt the Cytokine Storm. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Sep 9;2020:6401341.
18. Paoli A, Gorini S, Caprio M. The dark side of the spoon - glucose, ketones and COVID-19: a possible role for ketogenic diet? *J Transl Med*. 2020 Nov 20;18(1):441.
19. Ferraris C, Pasca L, Guglielmetti M, et al. Comment on: Ketogenic diet therapy provision in the COVID-19 pandemic: Dual-center experience and recommendations. *Epilepsy Behav*. 2020 Nov;112:107399.
20. Kossoff EH, Turner Z, Adams J, et al. Ketogenic diet therapy provision in the COVID-19 pandemic: Dual-center experience and recommendations. *Epilepsy Behav*. 2020 Oct;111:107181.
21. Zabetakis I, Lordan R, Norton C, et al. COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients*. 2020 May 19;12(5):1466.
22. Cattel F, Giordano S, Bertiond C, et al. Ozone therapy in COVID-19: A narrative review. *Virus Research*. 2020; 291,198207.
23. Valdenassi L, Franzini M, Ricevuti G, et al. Potential mechanisms by which the oxygen-ozone (O₂-O₃) therapy could contribute to the treatment against the coronavirus COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Apr;24(8):4059-4061.
24. Hernández A, Viñals M, Pablos A, et al. Ozone therapy for patients with COVID-19 pneumonia: Preliminary report of a prospective case-control study. Retrieved November 29, 2020, from <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.03.20117994v4>.
25. Martínez-Sánchez G, Schwartz A & Donna VD. Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2020 May 6;9(5):389.
26. Ranaldi GT, Villani ER, Franza L. Rationale for ozone-therapy as an adjuvant therapy in COVID-19: a narrative review. *Med Gas Res*. 2020 Jul-Sep;10(3):134-138.
27. Zheng Z, Dong M, Hu K. A preliminary evaluation on the efficacy of ozone therapy in the treatment of COVID-19. *J Med Virol*. 2020 May 21;10.1002/jmv.26040.
28. Hernández A, Papadakos PJ, Torres A, et al. Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2020 May;67(5):245-252.