

ORTA/AĞIR COVID-19 VAKALARININ STANDART TEDAVİ İLE TEK BAŞINA VE HOMOEOPATİK TEDAVİ İLE KOMBİNASYONU ARASINDAKİ ETKİNLİĞİ KARŞILAŞTIRMAK AMACIYLA YAPILAN RANDOMİZE KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMA

Harleen Kaur¹, Ramesh Bawaskar^{2*}, Akash Khobragade³, Dhiraj Kalra⁴, Vedati Packiam⁵, Mohammed Yamin Khan², Twinkle Kaur², Manish Sharma², Naval Kumar Verma⁵, Subhash Kaushik¹, Anil Khurana¹

¹ Central Council for Research in Homoeopathy, Ministry of AYUSH, Govt. of India, Janakpuri, New Delhi, India, ² Regional Research Institute for Homoeopathy, Kharghar, Navi Mumbai, Maharashtra, India, ³ St. George's Hospital, Fort, Mumbai, Maharashtra, India, ⁴ Y.M.T. Dental College and Hospital, Kharghar, Navi Mumbai, Maharashtra, India, ⁵ Rejoice Health Foundation, New Delhi, India
* drbrsb@gmail.com

ÖZET

Arka Plan ve Amaçlar

Bugüne kadar COVID-19 için kesin bir tedavi bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, orta ve ağır COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda, özelleştirilmiş homoeopatik ilaçların Standart Bakım (SOC) tedavisine ek bir tedavi olarak kullanıldığında etkinliğini değerlendirmektir.

Yöntemler

Bu, 214 COVID-19 pozitif hastanın orta ve ağır COVID-19 vakaları için tarandığı, randomize, kontrollü, tek kör, paralel grup tasarımıyla yapılan bir çalışmadır. Tedavi grubuna ek olarak homoeopatik ilaçlar verilmiş ve SOC her iki gruba da uygulanmıştır. Birincil sonuç olarak oksijen desteği süresi karşılaştırılmıştır. Katılımcılar 28 gün boyunca veya mekanik ventilasyon/ölüm sonlanım noktasına kadar izlenmiştir.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 129 katılımcıdan, 57'si ve 55'i ağır; 8'i ve 9'u orta şiddetli vakalar olmak üzere, sırasıyla Homoeopatik tedavi ve SOC gruplarındaydılar. Toplamda, Homoeopatik tedavi grubunda 9 (yüzde 15,2) ve SOC grubunda 20 (yüzde 32,2) katılımcı hayatını kaybetmiştir ($p<0,05$). Oksijen desteği, Homoeopatik tedavi grubunda $9,84\pm7,00$ gün ve SOC grubunda $14,92\pm7,549$ gün süreyle gerekli olmuştur ($p<0,005$). Homoeopatik tedavi alan katılımcıların hastanede kalış süresi ($12,9\pm6,0$ gün) SOC grubuna ($14,9\pm7,5$ gün) kıyasla daha kısa olmuştur. Homoeopatik tedavi grubunda, Realtime-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) testi pozitiften negatife dönüş süresi ($10,6\pm5,7$ gün) istatistiksel olarak anlamlı şekilde SOC grubuna ($12,9\pm5,6$ gün) göre daha kısa bulunmuştur. Klinik Sonuç Ordinal Skoru (COOS) ortalama skoru, Homoeopatik tedavi grubunda daha düşük olmuştur. Laboratuvar belirteçleri [İnterlökin (IL)-6, C-reaktif protein (CRP), Nötrofil-Lenfosit oranı (NLR)] Homoeopatik tedavi grubunda daha erken normalize olmuştur.

Sonuç

Homoeopatik tedavi, COVID-19 yönetiminde SOC ile ek tedavi olarak, oksijen ve hastaneye yatış gereksinimlerini azaltarak, mortalite ve morbiditede azalma sağlamak ve bazı laboratuvar belirteçleri daha erken normalize olmaktadır. Bu nedenle, hastalık üzerinde genel bir kontrol sağlanmaktadır.

Kayıt: Çalışma, 9 Aralık 2020 tarihinde <http://ctri.nic.in/Clinicaltrials> web sitesinde CTRI/2020/12/029668 numarası ile kaydedilmiştir.

1. Giriş

Yeni Korona Virüsü, ayrıca şiddetli akut solunum sendromu korona virüsü (SARS-CoV-2) olarak da adlandırılmaktadır, 7 Ocak 2020'de Wuhan'daki hastalardan izole edilmiştir [1]. 1 Ocak 2021 tarihinde, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), dünya çapında 83.6 milyon COVID-19 vakası tespit edildiğini, toplam ölüm sayısının ise 1.9 milyon (toplam doğrulanmış vakaların %2.27'si) olduğunu bildirmiştir. Hindistan, toplam vaka sayısının 10.3 milyon (dünya genelindeki payının %12.32'si) ve ölüm sayısının ise 148 bin (toplam vakaların %1.43'ü) olduğunu bildirerek üçüncü sırada yer almıştır. Bu da dünya genelindeki ölümlerin %7.79'una karşılık gelmektedir. Aynı zamanda bu çalışmanın başlatıldığı zamandır.

COVID-19'un klinik tablosu, hafif grip benzeri semptomlardan, Şiddetli Akut Solunum Yetersizliği Sendromu (ARDS) gibi ağır aşamalara kadar değişiklik göstermektedir. En yaygın belirtiler arasında ateş, öksürük, dispne (nefes darlığı), yorgunluk, iştah kaybı, kas ağrıları, kafa karışıklığı, baş ağrısı, boğaz ağrısı, göğüs ağrısı ve ishal yer almaktadır [2, 3]. Vasküler seviyede, lokalize trombo-inflamatuvar yanıt nedeniyle sistemik hiperkoagülabileiteye yol açan trombotik komplikasyonlar yaygındır ve bu durum ciddi bir endişe kaynağı olmuştur [4]. Hücresel seviyede ise, hastalığın şiddetli formlarına ilerlemesinden sorumlu olduğu öne sürülen bir "sitokin fırtınası" bulunmaktadır [5, 6]. Sitokin fırtınası, IL-6, TNF- α , D-dimer, Troponin-I, LDH, Serum Ferritin ve C-reaktif protein (CRP) gibi biyomarkerlerin düzeylerinde artışa yol açmaktadır [7, 8]. Şiddetli vakalarda ölüm genellikle ya solunum yetmezliği ya da miyokard hasarına bağlı kardiyak yetmezlikten kaynaklanmaktadır [9].

Mevcut durumda, COVID-19 yönetimi büyük ölçüde semptomatik olup, antipiretikler, antitussifler, antikoagülanlar, antibiyotikler, kortikosteroidler, besin takviyeleri ve oksijen destek tedavisini içermektedir [10]. Bazı antivirallerin etkin olduğu ve tedavi kılavuzlarına dahil edildiği bulunmuş olup, bunlardan biri remdesivirdir [10]. Homeopati, çeşitli salgın hastalıkları tedavi etme yeteneğiyle tanınır ve "Genus Epidemicus" olarak kullanılabilir; bu, hastalığı önlemeyi veya enfekte olmuş vakaları tedavi etmeyi ifade eder [11, 12]. Hindistan Sağlık ve Aile Refahı Bakanlığı, 2020 ve 2021 yıllarında COVID-19 tedavisi için kılavuzlar yayımlamıştır. Bu kılavuzlar, hastalığın ve tedavisinin yeni anlayışlarına dayalı olarak zaman zaman güncellenmiştir [13]. Bu kılavuzların sürekli olarak güncellenmesi, etkisiz veya zararlı olduğu kanıtlanan reçetelerin önlenmesini sağlamıştır [14]. Aynı şekilde, COVID-19 vakalarının yönetimi için Homeopatik tedaviye dair kılavuzlar da Hindistan AYUSH Bakanlığı tarafından yayımlanmıştır [15]. Dünyanın çeşitli yerlerinde elde edilen ampirik kanıtlar, Homeopatinin COVID-19 yönetiminde etkili olduğunu göstermektedir [16].

Homeopati ile diğer tıp alanlarının ilkeleri arasında büyük bir fark vardır. Homeopatik ilaç seçimi, yalnızca hastanın teşhisine değil, aynı zamanda hastaya bağlı çeşitli faktörlere de dayanır. İlaç seçimini belirleyen başlıca faktörler, hastanın semptomları, kişisel geçmişi ve ruhsal durumudur. Homeopatik uzman, tedaviyi bireysel hastalar için özelleştirmeye yardımcı olacak çeşitli faktörlere dayanarak ilaç seçimi yapar [17]. Aynı hastalığı yaşayan bir grup hastada tek bir ilaç eşit etkinlik göstermez, çünkü tedaviyi tanımlayan hastanın kendisidir.

COVID-19 salgınının patlak vermesi ve yönetimi, sağlık sistemleri için küresel çapta bir zorluk oluşturmuş, yoğun bakım ünitelerindeki (YBÜ) yataklar, bu tür kritik vakaları yönetebilecek nitelikli personel ve oksijen ile yaşam destek cihazları gibi hayati önemdeki kaynakların sınırlı olduğu bir durum ortaya çıkmıştır. Bu tür alarm verici bir durumda ve

homeopatinin salgın hastalıklarda kullanımına dair geçmişteki örneklerden hareketle, yazarlar bu girişimi başlatarak homeopatinin ek tedavi olarak faydalı olup olamayacağını değerlendirmeyi amaçlamışlardır.

Bu çalışmanın amacı, homeopatik ilaçların, Standart Bakım (SOC) tedavisine ek tedavi olarak kullanıldığında, orta ve ağır COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda, sadece standart tedaviye kıyasla faydalı olup olmayacağını değerlendirmektir. COVID-19'un morbidite ve mortalitesinin orta ve ağır vakalarda daha fazla olduğu gözlemlendiği için, sadece bu vakalar ek homeopatik tedavinin rolünü değerlendirmek amacıyla çalışmaya dahil edilmiştir.

2. Yöntemler

2.1 Deneme Tasarımı

Ocak ile Haziran 2021 arasında Mumbai'deki St. George Hastanesi'nde, protokole uygun bir yaklaşım kullanılarak randomize, kontrollü, tek kör bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın Ana Yatırımcısı (aland) ve dört kişilik bir homeopatik araştırma ekibi, tüm hastaların taramasını yapmış ve ardından aşağıdaki dahil etme ve dışlama kriterlerine dayanarak, yazılı veya kaydedilmiş video onayı alınarak, çalışmaya dahil edilmek üzere hastalar seçilmiştir. Çalışma popülasyonu, bilgisayarla oluşturulmuş randomize bir tabloya göre, 1:1 tahsis oranıyla basit randomizasyonla iki gruba ayrılmıştır. Homeopatik tedavi grubundaki (Tedavi) katılımcılar, Hindistan Hükümeti'ne bağlı Hindistan Tıp Araştırma Konseyi (ICMR) yönergelerine göre homeopatik tedavi + Standart Bakım (SOC) alırken, Standart Bakım (SOC) grubundaki katılımcılar, ICMR yönergelerine göre aynı plasebo + Standart Bakım (SOC) almışlardır. Tek kör bir çalışma tasarlamının nedeni, çalışmanın hastanenin yoğun bakım ünitesinde yapılacak olmasıydı; burada, kritik hasta tedavi eden hekimlerin, verilen ilaçlar hakkında hiçbir zaman sınırlı bilgiye sahip olmamaları gerekiyordu. Tedavi grubunun hasta kayıtlarında homeopatik reçete tedavi kartında belirtilmişken, kontrol grubunda plasebo belirtilmiştir. Bu, yalnızca tek kör tasarımda mümkün olmuştur. Kontrol grubu, standart bakım ile birlikte, ilaçsız şeker globülleri (30 numara) veya 3 ml suya seyreltilmiş 1 damla alkol içeren plasebo almıştır.

2.2 Katılımcılar

2.2.1 Dahil Etme Kriterleri

COVID-19 için Real-time ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testiyle pozitif sonuç veren, orta veya ağır şekilde etkilenen ve homeopatik ilaçları almayı kabul eden, yazılı veya görsel onam veren her cinsiyetten hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Orta ve ağır hastalık evrelerini tanımlamak için, Hindistan Sağlık ve Aile Refahı Bakanlığı tarafından 13 Haziran 2020'de yayımlanan kılavuzlar göz önünde bulundurulmuştur.

2.2.2 Orta

Pnömoni klinik belirtilerine sahip ergen veya yetişkin, örneğin dispne ve/veya hipoksi, ateş, öksürük, oda havasında SpO₂ <%94 (aralık %90–94) ve dakikada 24 veya daha fazla solunum hızı bulunan hastalar orta evrede olarak kabul edilmiştir.

2.2.3 Ağır

Pnömoni klinik belirtilerine sahip ergen veya yetişkin, ayrıca aşağıdaki durumlardan birine sahip: dakikada >30 solunum, şiddetli solunum zorluğu, oda havasında SpO₂ <%90.

Akut Solunum Yetersizliği Sendromu Başlangıcı: Klinik semptomların başlamasından itibaren bir hafta içinde yeni veya kötüleşen solunum semptomları.

Göğüs Görüntülemesi (Göğüs Röntgeni ve taşınabilir yatak başı akciğer ultrasonu): Bilateral opasiteler, effüzyonlar, lobar veya akciğerin sönmesi ya da nodüllerle tam olarak açıklanamayan.

Pulmoner infiltratların kaynağı: Kardiyak yetmezlik veya sıvı aşırı yüklemesiyle tam olarak açıklanamayan solunum yetmezliği. İnfiltratlar/ödem hidrostatik bir nedeni olabileceğini dışlamak için objektif değerlendirme (örneğin ekokardiyografi) gereklidir, eğer risk faktörü yoksa.

Yetişkinlerde oksijenasyon bozukluğu:

- Hafif ARDS: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \text{ (PF)} \leq 300 \text{ mmHg}$ (Pozitif son-ekspirasyon basıncı (PEEP) veya Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı (CPAP) $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ ile)
- Orta şiddet ARDS: $100 \text{ mmHg} < \text{PF} \leq 200 \text{ mmHg}$ ve $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$

2.2.4 Dışlama Kriterleri

Hamile ve emziren kadınlar, bebekler ve yeni doğanlar, klinik ekibin görüşüne göre, tedavi sağlansa da önümüzdeki 24 saat içinde ölümün kaçınılmaz ve yakın olduğu düşünülen hastalar ve psikolojik bozuklukları veya değişmiş duyuşal durumları olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

2.3 Çalışma Yeri

COVID-19 hastalığı nedeniyle Mumbai'deki St. George Hastanesi'ne, Hindistan, Maharashtra'daki Sir J.J. Hastaneler Grubu'na kabul edilen hastalar, bu denemeye katılmak üzere değerlendirilmiştir. Etik onay, Grant Government Tıp Fakültesi ve J.J. Hastanesi'nin etik komitesinden alınmıştır, Mumbai, Maharashtra, Hindistan. Çalışma, Hindistan Klinik Deneme Kayıtları (CTRI) ile <http://ctri.nic.in/Clinicaltrials> web sitesinde, CTRI/2020/12/029668 kimlik numarası ile 9 Aralık 2020'de kaydedilmiştir.

2.4 Çalışma Süresi

Katılımcılar, 2 Ocak ile 24 Haziran 2021 arasında dahil edilmiş ve maksimum 28 gün boyunca veya son noktaya ulaşana kadar günlük olarak izlenmiştir, hangisi daha önce gerçekleşirse.

2.5 Tedavi Detayları - Standart Bakım

Bu tedavi, Enstitü Yönetim Protokolüne göre uygulanan, hastanenin takip ettiği standart tedavi rejimine göre verilen Remdesivir enjeksiyonu, kortikosteroidler, antibiyotikler, Ivermektin, multivitaminler ve antikoagülanları içermektedir. Standart bakım tedavi planı, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve COVID servisi uzman tıbbi ekibi tarafından belirlenmiştir. Her iki grup da bu tedaviyi almıştır.

2.5.1 Homeopatik Bakım

Homeopatik tedavi, Homeopati alanındaki tıbbi uzmanlar tarafından belirlenmiştir. Tedavi için en uygun homeopatik ilaç seçilmiştir. Tüm homeopatik ilaçlar, Hindistan hükümeti tarafından onaylı bir ilaç üreticisi olan M/S SBL Pharmaceuticals Private Limited tarafından temin edilmiştir. Homeopatik ilacın seçimi için, her hastanın ayrıntılı semptomları, kişisel geçmişi ve ruhsal durumu dikkate alınmıştır. Çalışmada kullanılan ilaçların listesi Tablo 1'de verilmiştir. Bu ilaçlar, bitki kaynaklarından veya minerallerden yapılmış, homeopatik yöntemle hazırlanmış ve oral yoldan verilmiştir. İlaçların dozajı ve potansiyeli, semptomların şiddetine göre belirlenmiştir. Çoğu durumda, dozaj günde üç kez verilmiş ve bu, tedavi çizelgesine kaydedilerek ve paramedik personele ilaç uygulaması için talimat verilerek belirlenmiştir. Diyabetik olanlarda veya non-invaziv ventilasyon (NIV) tedavisi görenlerde,

ilaç bir damla 3 ml suya seyreltilerek diyabetik veya NIV katılımcılarına oral yoldan verilmiş, entübe olanlara ise beslenme tüpü ile verilmiştir. Bu tedavi sadece deneysel gruba verilmiştir.

Table 1. Moderate or severe category-wise treatment details of the add-on Homoeopathy arm (A) and the standard of care arm (B).

Variables	Treatment Group Severe cases (Group-A) (n = 57)	Control Group Severe cases (Group-B) (n = 55)	Treatment Group Moderate cases (Group-A) (n = 8)	Control Group Moderate cases (Group-B) (n = 9)
In hospital management with standard of care (SOC) for both group (A + B)				
Inj. Pantoprazole 40 mg	56 (98.25%)	54 (98.18%)	08 (100%)	09 (100%)
Tab. Zinc 50 mg	50 (87.72%)	52 (94.55%)	07 (87.50%)	09 (100%)
Inj. Ondansetron 4 mg	44 (77.19%)	47 (85.46%)	07 (87.50%)	08 (88.89%)
Tab. MVBC	43 (75.44%)	46 (83.64%)	07 (87.50%)	08 (88.89%)
Tab. Vitamin C 500 mg	55 (96.49%)	52 (94.55%)	08 (100%)	01 (11.11%)
Tab. Callact (Elemental Calcium, Elemental Magnesium, Elemental Zinc, Vitamin D3)	39 (68.42%)	39 (70.91%)	07 (87.50%)	09 (100%)
Inj. LMWH 0.6ml BD or Heparin 5000 IU	47 (82.46%)	41 (74.55%)	01 (12.50%)	06 (66.67%)
Inj. Remdesivir 100mg	34 (59.65%)	35 (63.64%)	03 (37.50%)	07 (77.78%)
Cap. Doxycycline 100mg	25 (43.86%)	32 (58.18%)	02 (25.0%)	04 (44.44%)
Inj. Piperacillin (2000mg) and Tazobactam (250mg) 2.25gm or 4.5gm	19 (33.33%)	27 (49.09%)	02 (25.0%)	04 (44.44%)
Inj. Ceftriaxone 2gm	33 (57.90%)	24 (43.64%)	06 (75.0%)	04 (44.44%)
Inj. Corticosteroids (MPS 40-120mg IV BD or TDS) or (Hydrocortisone 100mg stat) or (Dexamethasone 2-8mg OD or BD)	22 (38.60%)	22 (40.0%)	00 (0%)	03 (33.33%)

Add on therapy Homoeopathy with SOC (n = 59)				
Bryonia alba 30-200	40 (78.43%)		05 (62.50%)	
Tuberculinum bovinum 1M-10M	38 (74.50%)		07 (87.50%)	
Arnica montana 30-1M	40 (78.43%)		04 (50.0%)	
Phosphorus 30-200	26 (50.98%)		03 (37.50%)	
Arsenicum album 30-200	21 (41.17%)		01 (12.50%)	
Sulphur 30-200	16 (31.37%)		01 (12.50%)	
Kalium bichromicum 30-10M	12 (23.53%)		02 (25.0%)	
Carbo vegetabilis 30-10M	11 (21.56%)		01 (12.50%)	
Pulsatilla nigricans 30-200	11 (21.56%)		00 (0%)	
Lycopodium clavatum 30-200	9 (17.64%)		01 (12.50%)	

Abbreviation: MVBC, Multivitamin B-complex; LMWH, Low Molecular Weight Heparin; MPS, Methylprednisolone

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292783.t001>

2.5.2 İzleme ve Takipler

Çalışma boyunca, ölçüm yanlılığını önlemek amacıyla, tüm katılımcılar yoğun bakım ünitesinde (YBÜ), modern tıpta eğitim almış bir doktor ekibi ve bir homeopat tarafından, standart COVID-19 protokolüne uygun şekilde, günlük olarak yakından izlenmiştir. Protokol, solunum, periferik arteriyel oksijen saturasyonu, arteriyel kan gazları (ABG), vücut sıcaklığı ve kan basıncının izlenmesini içermektedir. Her iki grubun tedavi detayları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Her katılımcı, Protokole Uygun bir yaklaşım ile yönetilmiştir. Takip edilemeyen katılımcılar, hastane veya servis değişikliği ya da ilaçlara uyumsuzluk nedeniyle kaybolana kadar tedavi edilmiştir.

Çalışma sırasında, her iki gruptaki çoğu hastanın semptomların başlamasından bir hafta içinde ve tanıdan dört gün içinde hastaneye başvurduğu gözlemlenmiştir. Tüm katılımcılar, ateş, öksürük, göğüs sıkışması veya ağrısı, nefes darlığı, boğaz ağrısı, tat kaybı, koku kaybı, grip benzeri semptomlar ve bilinen eşlik eden hastalık geçmişi gibi semptomlar açısından her gün

klirik olarak değerlendirilmiştir.

Yapılan tetkikler, günlük olarak Tam Kan Sayımı (CBC), C-Reaktif Protein (CRP), LDH, Serum Ferritin, D-Dimer, Karaciğer Fonksiyon Testleri, Böbrek Fonksiyon Testleri ve nasofaringeal swab ve/veya orofaringeal swab ile RT-PCR testi içeriyordu. Ancak, analiz için bunlar; başlangıç, 5. gün, 10. gün, 14. gün ve 28. gün olarak değerlendirilmiştir. Arteriyel kan gazı analizi her gün yapılmıştır. Bu tetkikler, katılımcıların rutin bakımının bir parçasıydı. 28. günden önce taburcu olan katılımcılar için bu tetkikler, mümkünse evden örnek alarak yapılmıştır. RT-PCR ve Pulmoner Fonksiyon (PF) oranı için uyum sağlanabilmiş ancak diğer laboratuvar belirteçleri için tam uyum sağlanamamıştır.

Göğüs röntgeni, çoğu vakada atipik veya organize pnömoni için yapılmış, genellikle bilateral, periferik ve bazal bölgelerde predominen dağılma göstermektedir. Göğüs yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) taraması, çoğunlukla bilateral akciğer tutulumunu, ground-glass opasitesi, çılgın döşeme görünümü, subpleural fibrotik bantlar, lenf nodu büyümesi, pulmoner damar dilatasyonu ve konsolidasyonu gösteren vakalarda yapılmıştır.

2.6 Çalışma Sonuçları

Çalışmanın ana sonuçları; mortalite, katılımcıların oksijen desteğinden kesilebildikleri gün sayısı (en az 2 gün oksijensiz kalma) ve RT-PCR testinin pozitiften negatife dönüşmesi olarak belirlenmiştir.

2.7 Sonuçlar

2.7.1 Birincil Sonuç

Birincil sonuç, her iki grupta oksijen desteği için gereken süreyi karşılaştırmaktı.

2.7.2 İkincil Sonuçlar

- COVID Klinik Sonuçlar Ordinal leği (COOS) skoru değişikliklerinin 2. gün, 7. gün, 14. gün ve 28. gün itibarıyla kontrol grubuyla karşılaştırılması.
- Klinik iyileşme için standart bakım değerlendirme parametrelerindeki değişiklikler, özellikle orta vakalarda oksijenin oda havasında kullanımı ve şiddetli vakalarda D-Dimer, IL-6 ve S. Ferritin iyileşmesi.
- RT-PCR durumunun pozitiften negatife dönüşmesi için gereken süre.

2.8 Örneklem Büyüklüğü Hesaplaması

Örneklem büyüklüğü, literatürden alınan ortalama ve standart sapma değerleri kullanılarak aşağıdaki formülle belirlenmiştir:

$$n(\text{per group}) = \frac{2 \times [z_{(1-\alpha/2)} + z_{(1-\beta)}]^2}{\Delta^2}$$

%80 duyarlılık için (Tip I hata oranı %5, Tip II hata oranı %20), örneklem büyüklüğü 128 olarak hesaplanmış, her grupta 64 kişi olacak şekilde belirlenmiştir. Bu hesaplama, iki taraflı anlamlılık seviyesi $\alpha = 0,05$ kullanılarak yapılmış ve üstünlük denemesi olarak kabul edilmiştir. Ayrıca, %5'lik bir kayıp oranı dikkate alınmıştır. Dağılım oranı yaklaşık olarak 1:1'dir.

2.9 Rastgele Dağılım

Rastgele dağılım sıralaması, bir istatistikçi tarafından basit rastgele dağılım yöntemiyle, 1:1 dağılım oranı kullanılarak bilgisayar tarafından oluşturulan bir liste (Rastgele Sayılar Tablosu) ile yapılmıştır. Katılımcıların kaydı, bilgisayar tarafından oluşturulan listeye göre, 1:1 dağılım oranına göre rastgele dağılım sırasına uygun olarak yapılmıştır. Ancak, araştırmacılar, katılımcıların COVID servislerinde yerinde yazılı ya da kaydedilmiş video onayı alınarak işe alındığı benzersiz durum nedeniyle, dağılımı gizleyememiştir. Araştırmacılar, rastgele dağılım tablosunda belirtilen sıraya sıkı bir şekilde uyumuş ve katılımcıların seçilmesinde oluşabilecek yanlılığı önlemek için bu prosedür, çalışmaya dahil olmayan üçüncü bir taraf tarafından izlenmiştir. Ancak, bu dağılım katılımcılardan gizlenmiştir, çünkü çalışma tek kör (single-blind) bir tasarımıdır. Araştırmacı ekibi ayrıca çalışmaya katılanları kaydetmiştir.

2.10 İstatistiksel Yöntemler

Tüm veriler, bir kodlama sistemi kullanılarak bilgisayara girilmiş ve giriş hataları için kontrol edilmiştir. Elde edilen veriler, MS Office Excel (v 2019, Microsoft Redmond Kampüsü, Redmond, Washington, Amerika Birleşik Devletleri) üzerinde derlenmiştir. Veriler, İstatistiksel Paket Programı (SPSS v 26.0, IBM) kullanılarak istatistiksel analizlere tabi tutulmuştur. Kategorik veriler için frekanslar ve yüzdelere, sayısal veriler için ise Ortalama ve Standart Sapma (SD) gibi tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırma (2 kol) t-testi kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin kategorilerinin frekans karşılaştırması, ki-kare testi ile yapılmıştır. Tüm istatistiksel testlerde, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve α hata oranı %5, β hata oranı %20 olarak belirlenmiş, bu da çalışmanın duyarlılığını %80 olarak sağlamıştır.

3. Sonuçlar

3.1 Katılımcı Akışı

COVID-19 ile enfekte olan toplam 214 hasta, çalışmaya dahil edilmek için uygunluk açısından tarandı. Dahil edilme ve hariç tutma kriterlerine dayanarak 129 hasta rastgele dağılıma uygun bulundu. Bu hastalar, homoeopatik tedavi eklenmiş tedavi grubu (65 katılımcı) ve plasebo artı standart bakım grubu (64 katılımcı) olarak rastgele dağıtıldı. 129 kayıttan 89 katılımcı oksijen desteğinden ayrılma sonuca ulaştı, 29 katılımcı entübe oldu, 3 katılımcı 28 günden fazla oksijen desteği aldı ve 8 katılımcı çalışmadan ayrıldı, detaylar akış şemasında (Şekil 1'de gösterilmiştir) verilmiştir. Çalışma sırasında çalışmadan ayrılan 8 katılımcının 6'sı Homoeopati grubundan ve 2'si SOC grubundandı. Bu nedenle, Homoeopati grubundaki 59 ve SOC grubundaki 62 katılımcının verileri analiz için dahil edilmiştir. Her iki grubun tedavi detayları Tablo 1'de gösterilmiştir.

3.2 Başlangıç Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen katılımcılar 44 kadın ve 85 erkekten oluşuyordu. Her iki gruptaki minimum ve maksimum yaşlar sırasıyla 21 ve 86 yaştı. Her iki gruptaki katılımcılar ortalama olarak tanıdan 4 gün içinde başvurdu.

Katılımcıların başlangıç özellikleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

Katılımcıların eşlik eden hastalıkları Tablo 3 ve 4'te gösterilmektedir. Bu tablolardan görülebileceği üzere, Homoeopati grubu ve SOC grubu arasında demografik veriler, hastalık şiddeti, eşlik eden hastalıkların varlığı vb. açısından başlangıçta istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

3.3 Sonuçlar Oksijen Desteği

Homoeopati grubunda oksijen desteği süresi $9.8 (\pm 7)$ gün iken, SOC grubunda $14.9 (\pm 7.5)$ gündü (Tablo 5: Oksijen desteği süresi).

Homoeopatik tedavi ek tedavi olarak uygulandığında, SOC ile karşılaştırıldığında oksijen gereksinimi belirgin şekilde daha düşük olmuştur ve bu fark oldukça anlamlıdır ($p < 0.001$).

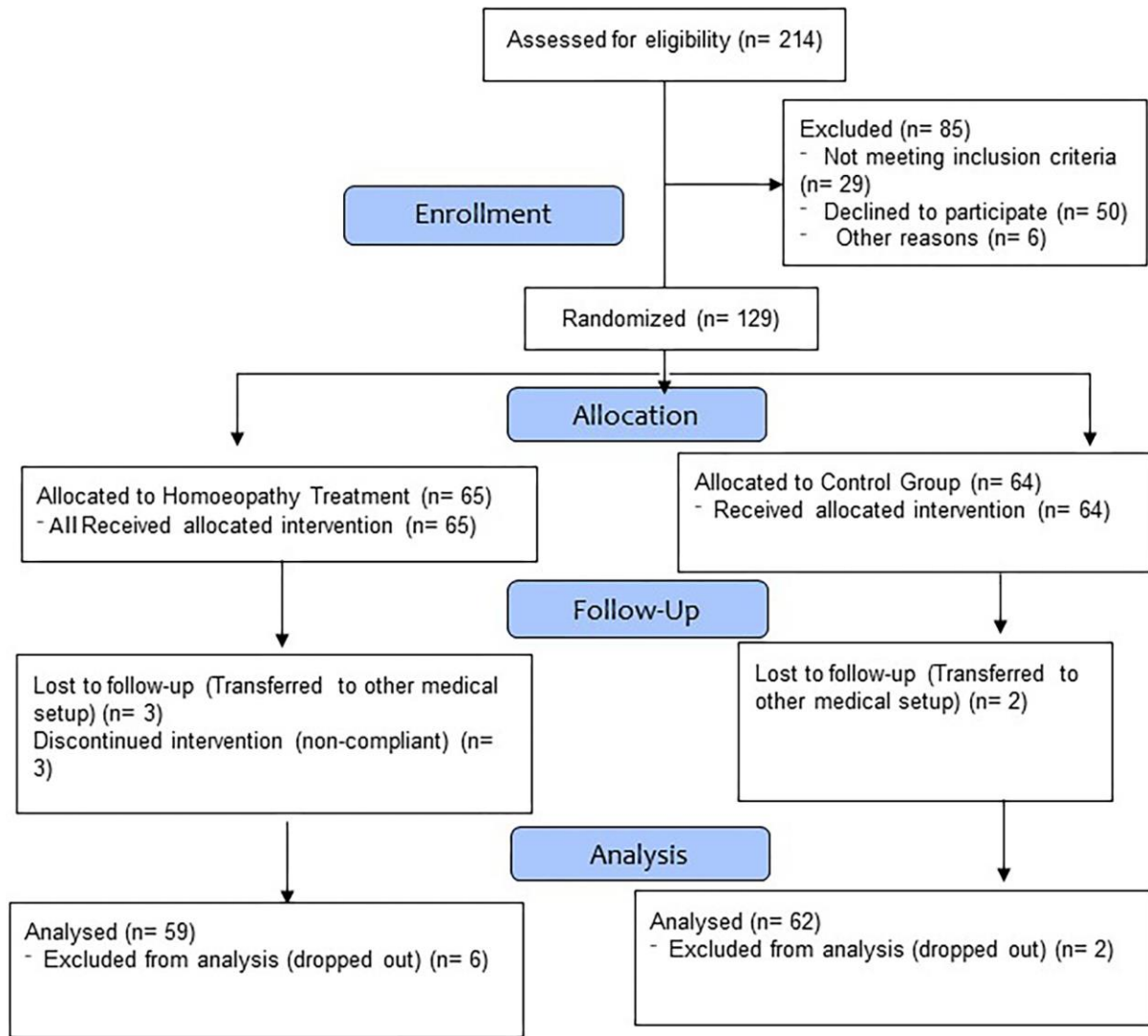
WHO Ordinal Skala, PF ve Laboratuvar Markerları

PF ve WHO COVID Sonuç Ordinal Skala (COOS) değerleri çalışma boyunca ölçülmüştür. Laboratuvar markerları, örneğin IL-6, CRP, D- Dimer ve S. Ferritin değerleri ve NLR oranı günlük olarak kaydedilmiş veya kurum protokolüne göre yapıldıkça, hasta bazında farklılık gösterecek şekilde takip edilmiştir. Ayrıca, laboratuvar markerları, erken taburcu edilen katılımcılarda 28. güne kadar mevcut olmamıştır. Bu nedenle, özellikle üçüncü veya dördüncü haftada bu parametrelerde yüksek bir hasta içi varyasyon gözlemlenmiş, bu da p-değerini etkileyebilirdi; ancak bazı parametreler daha erken bir sürede normalize olmuş, bu da karşılaştırmalı değerlendirmeyi kolaylaştırmıştır (Bkz. Tablo 6; Laboratuvar Parametreleri). PF değerleri gruplar arasında anlamlı şekilde farklılık göstermemiştir, ancak COOS skoru, Homoeopati grubunda SOC grubuna göre 1. , 2. ve 3. günlerde anlamlı derecede daha düşük bulunmuş, sonrasında Homoeopati grubunda genel olarak skordaki azalma devam etmiştir (Şekil 2).

3.3.3 Mortality. Bu çalışmadaki katılımcılar ciddi şekilde hastaydı (Homoeopathy ve SOC gruplarında sırasıyla 57 ve 55 katılımcı) ve deneme sırasında ölümler meydana geldi. Homoeopathy grubunda 9 (yüzde 15.2) katılımcı, SOC grubunda ise 20 (yüzde 32.2) katılımcı hayatını kaybetti (Tablo 7: Çalışmanın Enfüze Edilme ve Ölüm Oranı). Bununla birlikte, Homoeopathy grubundaki mortaliteler, SOC grubundaki mortalitelere kıyasla yaklaşık %50'lik bir azalma göstermiş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

3.3.4 Hastanede Kalış Süresi. Homoeopathy grubundaki katılımcılar, SOC grubundakilere kıyasla daha kısa süre hastanede kaldılar (Homoeopathy: 12.9 ± 6.1 gün, SOC: 14.9 ± 7.5 gün) (Tablo 8: Hastanede Kalış Süresi).

3.3.5 RT- PCR dönüşümü. RT-PCR durumunun pozitiften negatif hale dönüşümü, çalışmanın son noktalarından biriydi. Homoeopati grubundaki katılımcıların ortalama dönüşüm süresi 10.6 ± 5.7 gün iken, SOC grubundakilerin dönüşüm süresi 12.9 ± 5.6 gündü. Homoeopati grubunda dönüşüm daha erken gerçekleşmiş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 9: RT-PCR Pozitiften Negatife Dönüşüm).



Şekil 1. CONSORT akış diyagramı

Table 2. Baseline demographics.

Variable	Add-on Homoeopathy Arm	Standard of Care Arm	p
Moderate	8	9	<0.1
Severe	57	55	<0.1
Males	44	41	0.7
Females	21	23	0.8
18–29 years	0	1	<0.5
30–39 years	7	0	
40–49 years	15	14	
50–59 years	17	15	
60–69 years	15	16	
70 and above	11	18	
PF ≤ 300 mm Hg	57	55	1.0
PF > 300 mm Hg	8	9	1.0
CT Score 7 or less	14	11	<0.6
CT score 8–17	35	36	<0.8
CT- Score 18–25	7	6	<0.8
Ground glass opacities	49	49	<0.9
Vascular enlargement	31	22	<0.2
Consolidation	18	18	<1.0
Subpleural band	37	36	<1.0
Architectural distortion	9	11	<0.7
Crazy Paving Appearance	34	37	<0.6
Lymph Node enlargement	35	38	<0.6
Bronchiectasis	10	5	<0.2
Pleural Effusion	5	8	<0.4
Fibro-atelectasis	4	3	<0.8
Active Tuberculosis	1	0	<0.4
Pulmonary Thrombosis	1	0	<0.4

Table 3. Co-morbidities (list of co-morbidities).

	Add-on Homoeopathy Arm		Standard of Care Arm		Chi-Square value	p
	Moderate	Severe	Moderate	Severe		
Diabetes	1	13	1	8	8.194	0.668#
Hypertension	1	13	0	7	0.131	0.717#
Diabetes + Hypertension	2	12	4	18	0.023	0.879#
CVS disorders	1	9	2	4	0.246	0.620#
Chronic Pulmonary Disorders	0	8	2	3	0.625	0.429#
Kidney Disorders	0	4	2	3	0.394	0.530#
CNS disorders	2	2	0	3	0.365	0.546#
Cancer	0	0	0	1	—	—

* = statistically significant difference ($p < 0.05$)

** = statistically highly significant difference ($p < 0.01$)

= non significant difference ($p > 0.05$)

Table 4. Co-morbidities (number of co-morbidities present in both groups).

Study Arm	Add-on Homoeopathy Arm		Standard of Care Arm		p (between both groups)
Severity	Moderate	Severe	Moderate	Severe	
Co-morbidities	4	43	7	41	0.7
Number of co-morbidities					
1	1	17	2	19	0.7
2	2	19	2	14	
3	1	5	3	6	
4	0	2	2	2	

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292783.t004>

Table 5. Days of oxygen supplementation.

	Add on Homoeopathy Arm			Standard of Care Arm			p
	N	Mean (Days to being O2 free)	SD	N	Mean (Days to being O2 free)	SD	
Days	50	9.84	7.00	42	14.92	7.549	< 0.005

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292783.t005>

Table 6. Lab parameters-Significant reduction in means.

	Add on Homoeopathy Arm			Standard of Care Arm			p
	Day	Mean	SD	Day	Mean	SD	
IL6	2	8.80	9.786	2	63.40	54.589	0.05
CRP	7	14.71	11.30	7	46.90	14.85	0.01
NLR	10	9.54	6.34	10	22.14	16.80	0.05

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292783.t006>

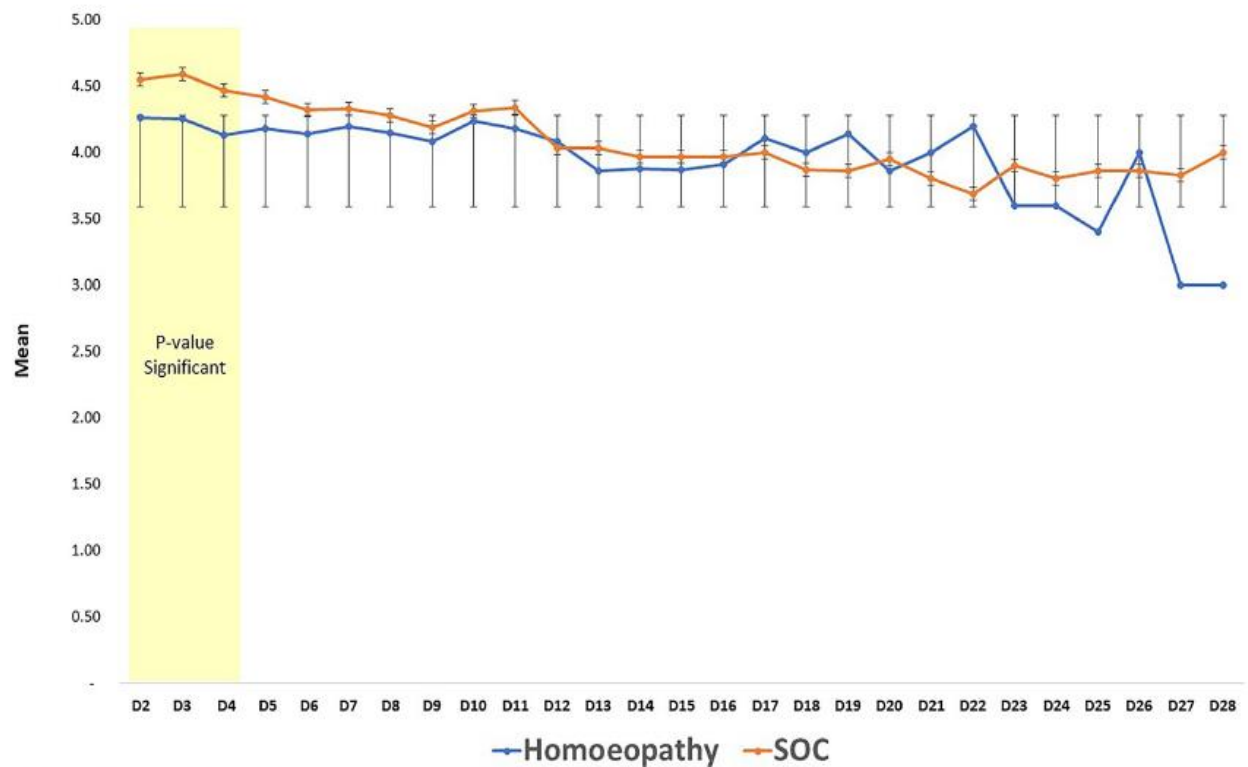


Fig 2. WHO-COOS Ordinal scale showing mean score of both the groups; from Day 2 to Day 28 with Error Bars depicting SD.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292783.g002>

Table 7. Intubation and Mortality in the study.

	Add on Homoeopathy Arm			Standard of Care Arm			p
	Moderate	Severe	Total	Moderate	Severe	Total	
Patients	8	51	59	9	53	62	
Death	1	8	9	3	17	20	< 0.05

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292783.t007>

Table 8. Duration of hospitalization.

	Add on Homoeopathy Arm			Standard of Care Arm			p
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	
Days	65	12.89	6.083	64	14.92	7.549	< 0.05

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292783.t008>

Table 9. Conversion from RT-PCR positive to negative.

	Add on Homoeopathy Arm			Standard of Care Arm			p
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	
Days	56	10.59	5.75	46	12.89	5.622	< 0.05

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292783.t009>

TARTIŞMA

Dünya, COVID-19 ile iki yıldan fazla bir süredir mücadele etmekte ve 400 milyonun üzerinde vaka ve neredeyse 6 milyon ölüm gerçekleşmiştir [18]. COVID-19 üzerine yapılan araştırmalar büyük bir patlama yaşamış, ABD’de 7500’den fazla, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ile 13245, Hindistan klinik deneme kaydında ise 1850 çalışma kaydedilmiştir [19, 20, 21]. WHO, Remdesivir kullanımını oksijen tedavisine ihtiyaç duyan hastaneye yatmış COVID-19 hastalarında önerdiğini belirtmektedir [22].

Bu çalışmalar arasında, homoeopatik ilaçlar COVID-19 hastalarının önlenmesi veya tedavisi için, ya tek başına tedavi olarak ya da ek bir tedavi olarak denenmiştir. Bu çalışma, homoeopatik ilaçların hastalığın belirli aşamalarında etkinliğini değerlendirmiştir [23]. COVID-19 vakaları için tedavi seçeneği olarak bir dizi homoeopatik ilaç, prognostik faktör araştırma modeli kullanılarak belirlenmiş olsa da [24], ampirik kanıtlar sınırlıdır. Bu nedenle, araştırmacılar Ayush Bakanlığı tarafından yayımlanan kılavuzlara [15] atıfta bulunmuş olsalar da, kılavuzlarda belirtilen ilaçlar listesinin dışında, özellikle bu ilaçların uygun görüldüğü durumlarda, ilaç yazma konusunda araştırmacılara özgürlük tanınmıştır.

Çalışmaya başlamadan önce, yazarlar COVID-19 tedavisinde potansiyel gösteren bir grup homoeopatik ilaç belirlemiş ve her bir hastayı en uygun ilaçla tedavi etmişlerdir. Çoğu COVID-19 pozitif hastasında gözlemlenen yorgunluk, boğaz ağrısı, öksürük, ateş, artan susuzluk, baş ağrısı, vücut ağrıları ve değişen tat duyusu gibi grip benzeri semptomlara dayanarak, Bryonia alba, Arsenicum album, Gelsemium sempervirens ve Camphora'nın faydalı homoeopatik tedaviler olduğu bulunmuştur [25]. Ayrıca, ibuprofen ve diklofenak gibi ağrı ve iltihap giderici etkileriyle bilinen Arnica montana, farklı tıbbi durumlarda ağrı yönetimi için değerlendirilmiştir [26, 27]. Arnica montana, daha az yan etki gösterirken, daha düşük maliyetli tedavi seçenekleri sunmaktadır [28]. Bu nedenle, bu deneme, COVID-19 semptomlarını hafifletmede bu sıklıkla kullanılan homoeopatik ilaçların potansiyel faydalarını değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır.

Konvansiyonel tedaviye gelince, denemenin iki grubunda (SOC) müdahalede belirgin farklar vardı; bunlar arasında C vitamini, Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin (LMWH), Remdesivir, Doksisisiklin ve diğerleri yer almaktadır. Ancak, her iki grup için tedavi protokolü tıbbi uzmanlar ekibi tarafından belirlendiği için, bu farklar kaçınılmazdı; çünkü tedavi planı, bazen hastalığın şiddeti ve morbidite seviyelerine göre hastadan hastaya değişiklik göstermekteydi.

COVID-19 tanısında RT-PCR testlerine yapılan bir inceleme, testin mutlak bir doğruluk olarak kabul edilmesinin bazı tuzaklar barındırdığını öne sürmektedir [29], ancak yine de COVID-19 enfeksiyonunu teşhis etmenin pratik bir yolu olmaya devam etmektedir [30]. Çalışmanın hedeflerinden biri, RT-PCR raporlarının pozitiften negatife dönüşüm süresini belirlemek olduğundan, çalışmamız, ek homoeopatik tedavi grubundaki COVID-19 RT-PCR pozitif hastalarının RT-PCR negatif olma süresinin önemli ölçüde daha erken olduğunu bulmuştur. Ancak, RT-PCR sonuçları ile oksijen desteği ihtiyacı veya hastanın iyileşmesi arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. RT-PCR sonucu, bireyin enfeksiyon seviyesine doğrudan bağlı olmasa da, viral yükün döngü eşiği (CT) ile ilişkili olduğu görülmektedir [31]. RT-PCR'nın prognostik bir test olarak değeri son derece tartışmalıdır ve çalışmanın hedeflerine dahil edilmesi faydalı olmadığı kanıtlanmıştır. Ayrıca, RT-PCR'nın COVID-19 hastaları için taburculuk standardı olarak kullanılması da sorgulanabilir [32].

Remdesivir, 14 gün boyunca kullanıldığı denemelerde mortalite oranını düşürmüştür [33], ve Beigel (2021) tarafından incelenen denemelere dayanarak, ilaç 48 ülkede kullanım için

onaylanmıştır [34]. Çalışmamızda, homoeopatik ilaçların SOC'ye eklenmesi, mortaliteyi %32.26'dan %15.25'e düşürmüştür. Diğer önemli hedef ise, ek oksijen gereksinimini 15.73 günden 9.84 güne indirmek olmuştur.

Tedavi grubunda oksijen desteği süresi, SOC grubuyla karşılaştırıldığında daha kısa olmuştur. Şiddetli ve orta derecede COVID-19 vakalarında, tedavi grubunda ortalama süre 9.84 ± 7.00 gün iken, SOC grubunda bu süre 14.92 ± 7.55 gündü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Çoğu çalışma, şiddetli COVID-19 vakalarında gerekli oksijen desteği süresinin ortalama 18 ile 20 gün arasında değiştiğini göstermektedir [35]. Oksijen ihtiyacındaki azalma, oksijen kısıtlıkları ve geçmişte meydana gelen ölümler göz önüne alındığında önemlidir. Klinik Sonuç Ordinal Ölçeği 3 (COOS) ortalama skoru, Homoeopathy grubunda daha düşük bulunmuştur. Laboratuvar belirteçleri (IL-6, CRP, NLR), Homoeopathy grubunda daha erken normalize olmuştur.

Bu mortalite, ek oksijen ihtiyacı ve hastanede kalış süresindeki azalma, hastalar ve aileleri için tedavi maliyetleri ve kolaylık açısından pek çok somut ve soyut faydaya dönüşmektedir ve bu fayda küçümsenemez.

4.1 Sınırlamalar

Homoeopati, COVID-19 yönetiminde SOC ile ek bir tedavi olarak, oksijen ihtiyacı ve hastaneye yatış süresinin azalmasıyla gözlemlenen mortalite ve morbiditeyi düşürmektedir. Ancak, tek kör tasarım, çalışmanın bir sınırlaması olarak öne çıkmaktadır. Gelecekte çift kör bir deneme yapılabilirse, böyle bir çalışma daha güçlü hale gelebilir. İlaçların uygulanması, özellikle Non-Invasive Ventilation (NIV) desteği alan veya entübe edilmiş katılımcılar için sınırlamadan çok bir zorluk olmuştur. Bu katılımcılara ilaçlar suda verilmiştir. Çalışmanın bir diğer sınırlaması ise 28 günlük takip süresidir. Taburcu edilen katılımcıların daha uzun süre izlenmesi, katılımcıların durumdan tamamen iyileşip iyileşmediğine, post-COVID sekellerinin olup olmadığına dair daha iyi bir resim sunabilirdi.

4.2 Bulguların Önceki Yayınlarla İlişkili Yorumlanması ve Gelecek Araştırmalar İçin Çıkarımlar

Mevcut çalışma, homoeopatik tedavinin, yoğun bakım ünitesine (ICU) yatırılan orta ve şiddetli COVID-19 vakalarında ek bir tedavi olarak etkinliğini göstermektedir. Önceki bir çalışmada, hafif ile şiddetli COVID-19 vakalarını içeren ve bireyselleştirilmiş homoeopatik tedavinin ek bir tedavi olarak kullanılması, erken iyileşme ile daha iyi klinik sonuçlar sağladığını ortaya koymuştur [36]. Ayrıca, bu çalışma, çoğunlukla Arsenicum album, Bryonia alba ve Phosphorus gibi ilaçların kullanımını göstermiştir, oysa mevcut çalışma Bryonia alba, Tuberculinum bovinum ve Arnica montana'nın olağanüstü etkisini kanıtlamaktadır. COVID-19'un hafif ile orta şiddetli vakaları üzerinde yapılan 50 örneklemlili bir başka randomize kontrollü çalışma, homoeopatik ilaçların, hem subjektif hem de objektif parametrelerin hafifletilmesindeki rolünü vurgulamaktadır [37]. Ayrıca, kamu sağlık kliniklerinde çok merkezli bir gözlemsel çalışma olarak yapılan prognostik faktör araştırması, homoeopatinin COVID-19 vakalarında iyileşme üzerindeki etkinliğini göstermiş ve Arsenicum album, Bryonia alba, Gelsemium sempervirens ve Pulsatilla nigricans gibi ilaçların sıkça kullanıldığını ortaya koymuştur [24]. Diğer bir vaka serisi çalışmasında ise, 5 orta ve şiddetli COVID-19 vakası incelenmiş ve homoeopatik ilaçlarla vakaların erken iyileşmesi vurgulanmıştır [38]. Bu nedenle, mevcut kanıtlar umut verici olmakla birlikte, yapılan denemeler oldukça az olup, daha fazla gözlemsel çalışmaya ihtiyaç vardır.

Arnica montana'nın solunum sistemi ile ilgili klinik durumlar için bir tedavi olarak etkisi daha fazla değerlendirilmelidir, çünkü bu alanda sınırlı bir şekilde bilinmektedir. Genellikle yaralanma ve iltihaplanmaya özgü bir tedavi olarak kabul edilse de, COVID-19 pnömonisinde akciğerin patofizyolojisi de aynı özellikleri göstermektedir. *Bryonia alba*, *Tuberculinum bovinum* ve *Phosphorus*'un akciğerdeki konsolidasyonu çözme etiyopatogenezi, Homoeopatik terapötik kaynak kitaplarında iyi bir şekilde belirtilmiştir ve COVID-19 patofizyolojisi ışığında bazı ek bulgular gözlemlenmiştir. Çalışmanın sonuçları, COVID-19 hastalarının entegre bir şekilde tedavi edilmesinin etkinliğini göstermiştir ve daha titiz ve pragmatik denemeler, bulguların daha geniş bir popülasyona genellenebilirliğine katkı sağlayabilir. Gelecekteki çalışmalar, deneyci yanlılıklarını önlemek amacıyla çift kör olarak planlanabilir.

Ayrıca, bu çalışma gerçekleştirildiğinden bu yana virüsün mutasyonu, COVID-19'un şiddetindeki değişiklik, standart bakımda (konvansiyonel tedavi) daha açık bir şekilde tanımlanmış tedavi protokollerinin bulunması ve küresel nüfusun büyük bir kısmının artık aşılanmış olması, bu çalışmanın dışsal geçerliliğini etkileyebilir.

5. Sonuç

Bu çalışma, doğru seçilmiş ve kişiselleştirilmiş homoeopatik ilaçların, orta ve şiddetli COVID-19 hastalarında oksijen desteği süresini, hastanede kalış süresini ve mortaliteyi azaltmada yardımcı olabileceğini ortaya koymaktadır.

Destekleyici Bilgiler

S1 Kontrol Listesi. Randomize bir deneme raporlanırken dahil edilmesi gereken bilgilerin CONSORT 2010 kontrol listesi*

TEŞEKKÜRLER

Yazarlar, protokol taslağının hazırlanmasında rehberlik eden Dr. V.K. Gupta'ya, CCRH Bilimsel Danışma Kurulu Başkanı'na minnettardır. Ayrıca, Parshwa Life Sciences Direktörü Sayın Mehul Shah'a ve ekibine, yerinde teknik destek sağladıkları için teşekkür ederiz. St. George's Hastanesi, Mumbai, Maharashtra'daki tüm hemşirelik personeline, uzmanlık alanı doktorlarına, laboratuvar teknisyenlerine ve ICU'daki hastaların tedavi edilmesinde gösterdikleri koşulsuz destekleri için şükranlarımızı sunarız. RRI (H), Navi Mumbai, Maharashtra'da Homoeopati Araştırma Görevlisi Dr. Vaishali Shinde'nin verilerin arka uç yönetimini üstlendiği gibi, Dr. Vinay Sharma, RRI (H) SRF'nin değerli çabaları da takdirle karşılanmaktadır. Pune, Maharashtra'dan Klinik Araştırmalar Danışmanı ve Eğitmeni Dr. Ravindra Ghooi'nin paha biçilmez ve kritik geri bildirimleri de minnettarlıkla kabul edilmektedir.

Yazar Katkıları

Konseptualizasyon: Harleen Kaur, Akash Khobragade, Subhash Kaushik, Anil Khurana.

Veri düzenleme: Harleen Kaur, Ramesh Bawaskar, Dhiraj Kalra, Vedati Packiam, Mohammed Yamin Khan, Twinkle Kaur, Manish Sharma.

Resmi analiz: Harleen Kaur, Ramesh Bawaskar, Dhiraj Kalra, Mohammed Yamin Khan, Twinkle Kaur, Manish Sharma.

Araştırma: Ramesh Bawaskar, Akash Khobragade, Vedati Packiam, Mohammed Yamin Khan, Manish Sharma.

Metodoloji: Harleen Kaur, Ramesh Bawaskar, Akash Khobragade.

Proje yönetimi: Twinkle Kaur, Naval Kumar Verma.

Kaynaklar: Ramesh Bawaskar, Vedati Packiam.

Yazılım: Dhiraj Kalra.

Denetim: Ramesh Bawaskar, Akash Khobragade, Naval Kumar Verma, Subhash Kaushik, Anil Khurana.

Doğrulama: Harleen Kaur, Ramesh Bawaskar, Akash Khobragade, Subhash Kaushik, Anil Khurana.

Görselleştirme: Naval Kumar Verma, Subhash Kaushik.

Yazım – orijinal taslak: Ramesh Bawaskar.

Yazım – gözden geçirme ve düzenleme: Harleen Kaur, Anil Khurana.

REFERANSLAR

1. Wang C., Horby P. W., Hayden, et al. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 470–473. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9) PMID: 31986257
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*.2020; 395(10223):507–513.
3. Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) PMID: 31986264
4. Iba T, Levy J, Levi M. Viral-induced inflammatory coagulation disorders: Preparing for another epidemic. *ThrombHaemost*2022 Jan; 122(1):8–19. <https://doi.org/10.1055/a-1562-7599> PMID: 34331297
5. Leisman D E, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(12):1233–1244. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30404-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30404-5) PMID: 33075298
6. Kox M, Waalders N J B, Kooistra E J, et al. Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions. *JAMA*. 2020; 324(15):1565–1567. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17052> PMID: 32880615
7. National Health Commission of China. The guidelines for diagnosis and treatment of novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (the sixth edition draft) issued by the National Health Commission of China. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/19/content_5480948.htm2020. Accessed February 2022.
8. Liao D, Zhou F, Luo L, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020; 7(9):e671–e678. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30217-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30217-9) PMID: 32659214
9. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*2020; 46:846–8. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x> PMID: 32125452
10. Wang Y, Wang Y, Chen Y, et al. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020; 92(6):568–576. <https://doi.org/10.1002/jmv.25748> PMID: 32134116
11. Shinde V. Homoeopathy in pandemic Spanish flu 1918. *Indian Journal of Research in Homoeopathy*. 14.152–159.
12. Chaudhary A, Khurana A. A review on the role of Homoeopathy in epidemics with some reflections on COVID-19 (SARS-CoV-2). *Indian J Res Homoeopathy* 2020; 14:100–9.
13. Ministry of Health & Family Welfare, clinical guidance for management of adult Covid-19 patients,

<https://www.mohfw.gov.in/pdf/ClinicalManagementProtocolforCOVID19dated27062020.pdf>

14. Ethiraj G. Covid-19 Treatment Guidelines Must Be Constantly Updated, Questioned. 10 Jun 2021.

<https://www.indiaspend.com/indiaspend-interviews/covid-19-treatment-guidelines-must-be-constantlyupdated-questioned-754404>

15. Guidelines for Homoeopathy Practitioners for COVID-19 Patients; Ministry of AYUSH Government of

India; <https://www.ayush.gov.in/docs/homeopathy-guidelines.pdf> accessed on 02.08.21

16. Saveria KK, Dastagiri P, Muraleedharan KC. Emerging evidence of homoeopathy in treating COVID-19

pandemic: An overview. *International Journal of Homoeopathic Sciences* 2020; 4:160–166.

17. Saltzman S. The Brilliance of Homeopathic Medicine. *Homeopathy*. 2019; 108(4):230–231.

<https://doi.org/10.1055/s-0039-1697012> PMID: 31671466

18. Corona Virus Statistics: Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

19. Clinical Trials Available at: [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=&cntry=&state=&city=&dist=)

[19&term=&cntry=&state=&city=&dist=](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=&cntry=&state=&city=&dist=)

[&city=&dist=](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=&cntry=&state=&city=&dist=)

20. WHO, Important information about the COVID-19 outbreak. Available at:

[https://www.who.int/clinicaltrials-](https://www.who.int/clinicaltrials-registry-platform)

[registry-platform](https://www.who.int/clinicaltrials-registry-platform)

21. Clinical Trial Registry of India. Available at: <http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/advsearch.php>

22. Mouffak S, Shubbar Q, Saleh E, et al. Recent advances in management of COVID-19: A review.

Biomed Pharmacother. 2021; 143:112107. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112107> PMID:

34488083

23. Priya R, Sujatha V. AYUSH for COVID-19: Science or Superstition? *Indian J Public Health* 2020; 64,

SupplS2:105–7 https://doi.org/10.4103/ijph.IJPH_500_20 PMID: 32496237

24. Manchanda RK, Miglani A, Gupta M, et al. Homeopathic Remedies in COVID-19: Prognostic Factor

Research. *Homeopathy*. 2021; 110(3):160–167. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1725989> PMID:

33930904

25. Khurana A, Homoeopathy in epidemics: Bridging the gap. *Indian Journal of Research in Homoeopathy*,

2020; 14:77–79

26. Talele G, Vaidhya S, Chowdhary A, et al. Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Feasibility

Study, Evaluating the Efficacy of Homeopathic Medicines in the Prevention of COVID-19 in a

Quarantined Population. *Homeopathy* 2022; 111:49–56 <https://doi.org/10.1055/s-0041-1735235>

PMID:

34592778

27. Widrig R, Suter A, Saller R, et al. Choosing between NSAID and arnica for topical treatment of hand

osteoarthritis in a randomised, double-blind study. *Rheumatol Int*. 2007; 27(6):585–91. <https://doi.org/10.1007/s00296-007-0304-y> PMID: 17318618

28. Smith AG, Miles VN, Holmes DT, et al. Clinical Trials, Potential Mechanisms, and Adverse

Effects of

Arnica as an Adjunct Medication for Pain Management. *Medicines (Basel)*. 2021; 8(10):58. <https://doi.org/10.3390/medicines8100058> PMID: 34677487

29. Pu R, Liu S, Ren X, et al. The screening value of RT-LAMP and RT-PCR in the diagnosis of

COVID-19:

systematic review and meta-analysis. *J Virol Methods*. 2022; 300:114392. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2021.114392> PMID: 34856308

30. Sule WF, Oluwayelu DO. Real-time RT-PCR for COVID-19 diagnosis: challenges and prospects. *Pan Afr Med J*. 2020; 35(Suppl 2):121. <https://doi.org/10.11604/pamj.supp.2020.35.24258> PMID: 33282076
31. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill*. 2020; 25 (32):2001483. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483> PMID: 32794447
32. Zhang JF, Liu J, Ma HN, et al. RT-PCR Combined with CT Examination in the Diagnosis and Prognosis Evaluation of COVID-19 Patients in Fangcang Hospital: A Case Series. *J Multidiscip Healthc*. 2021;14:145–149. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S293601> PMID: 33500623
33. Elsayah HK, Elsayary MA, Abdallah MS, et al. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalized COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis including network meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021; 31(4): e2187. <https://doi.org/10.1002/rmv.2187> Epub 2020 Oct 31. PMID: 33128490
34. Beigel JH. What is the role of remdesivir in patients with COVID-19? *Curr Opin Crit Care*. 2021; 27(5):487–492. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000866> PMID: 34353998
35. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021; 325(17):1731–1743. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4682> PMID: 33764378
36. Nayak Debadatta, Gupta Juhi, Chaudhary Anupriya, et al. Efficacy of individualized homeopathy as an adjunct to standard of care of COVID-19: A randomized, single-blind, placebo-controlled study, *Complementary Therapies in Clinical Practice*. Volume 48, 2022; 101602:ISSN 1744-3881. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2022.101602> PMID: 35569230
37. Phansalkar SK, Pacharne TD, Somawanshi NH, Parekh BR. A randomized control study for evaluating the efficacy of individualized homeopathic medicine as an adjuvant therapy in mild to moderate cases of COVID-19. *J Integr Stand Homoeopathy* 2021; 4(2):40–8.
38. Kurd R, Freed Y, Jarjoui A, et al. Homeopathic Treatment for COVID-19-Related Symptoms: A Case Series. *Complement Med Res* 2022; 29:83–88. <https://doi.org/10.1159/000517924> PMID: 34521083