

Bireyselleştirilmiş homeopatik tedavinin uykusuzluk üzerindeki etkinliği: Çift kör, randomize, plasebo kontrollü klinik çalışma

James Michael ^{a,*}, Subhas Singh ^a, Satarupa Sadhukhan ^a, Arunava Nath ^a, Nivedita Kundu ^a, Nitin Magotra ^a, Susmit Dutta ^{a,b}, Maneet Parewa ^c, Munmun Koley ^d, Subhranil Saha ^e

a Dept. of Organon of Medicine and Homoeopathic Philosophy, National Institute of Homoeopathy, Block GE, Sector III, Salt Lake, Kolkata 700106, West Bengal, India

b 82A, Pramanick Ghat Road, Kolkata 700036, West Bengal, India

c Dept. of Repertory, National Institute of Homoeopathy, Block GE, Sector III, Salt Lake, Kolkata 700106, West Bengal, India

d Village Champsara, PO Baidyabati, Hooghly 712222, West Bengal, India

e 93/2/1, Shibpur Road, PO and PS Shibpur, Howrah 711102, West Bengal, India

ÖZET

Arka Plan: Uykusuzluk, gün içi işlevsellikte bozulma, yaşam kalitesinde azalma, artan morbidite ve önemli toplumsal maliyetlerle ilişkilendirilen en yaygın uyku şikayetidir. Biz, özelleştirilmiş homeopatik tedavinin (IHT) uykusuzluk tedavisinde plasebo etkisini aşarak anlamlı bir etki yaratıp yaratamayacağını değerlendirdik.

Yöntemler: Bu çift kör, randomize, plasebo kontrollü, paralel iki grup denemesinde, 60 hasta ya IHT/verum ya da kontrol/plasebo (1:1) gruplarına rastgele atanmıştır. Hasta tarafından doldurulan uyku günlüğü (6 madde; 1: uykuya dalma süresi, 2: gece ortasında uyanma süresi, 3: çok erken uyanma süresi, 4: yatakta geçirilen süre, 5: toplam uyku süresi saat cinsinden, 6: uyku verimliliği) ve Uykusuzluk Şiddet İndeksi (ISI) sırasıyla birincil ve ikincil sonuçlar olarak alınmış, başlangıçta ve 3 ay sonra ölçülmüştür.

Sonuçlar: Beş hasta çalışmadan ayrıldı (verum: 2, kontrol: 3). Tedaviye niyet edilen örneklem (n=60) analiz edilmiştir. Deneme grupları başlangıçta karşılaştırılabilir durumdaydı. Verum grubunda, uyku günlüğü madde 3 (P=0.371) hariç, diğer tüm sonuçlar anlamlı şekilde iyileşti (hepsi P < 0.01). Kontrol grubunda, uyku günlüğü madde 6 ve ISI puanında anlamlı iyileşmeler gözlemlendi (P < 0.01) ve yalnızca madde 5'te anlamlı bir iyileşme görüldü (P=0.018). Grup farkları madde 4, 5 ve 6 için anlamlıydı (P < 0.01) ve ISI puanı için ise yalnızca orta ila büyük etki büyüklükleriyle anlamlıydı (P=0.014) ; ancak diğer sonuçlar için anlamlı değildi (P > 0.01).

Sonuç: IH, plasebodan anlamlı şekilde daha iyi bir etki üretmiş gibi görünmektedir. Daha titiz denemelere ve bağımsız replikasyonlara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler : Etkinlik , Homeopati ,Uykusuzluk ,Uyku günlüğü , Klinik çalışma

Abbreviations: CI, confidence Interval; CTRI, clinical trials registry – India; IH, individualized homeopathy; ISI, insomnia severity index; ITT, intention to treat; NIH,

National Institute of Homoeopathy; RCT, randomized controlled trials; SD, standard deviation; UTN, universal trial number

* Corresponding author.

E-mail addresses: jamesmichael312@gmail.com (J. Michael), drssubhas@gmail.com (S. Singh),

satarupadsadhukhan@hotmail.com (S. Sadhukhan),

arunava_nath80@yahoo.com (A. Nath), drniveditakundu@gmail.com (N. Kundu), nitin_magotra21@yahoo.com

(N. Magotra), duttasusmit83@gmail.com (S. Dutta),

mntparewa@gmail.com (M. Parewa), dr.mkoley@gmail.com (M. Koley), drsubhranilsaha@hotmail.com (S.

Saha).

<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.01.007>

Received 23 August 2018; Received in revised form 18 December 2018; Accepted 8 January 2019

Available online 09 January 2019

0965-2299/ © 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Giriş

Uykusuzluk, çok yaygın bir uyku bozukluğudur ve uykuya dalma veya uyku sürdürebilme güçlüğü, haftada en az 3 gece uyku zorluğu yaşama veya gündüz işlevselliğini bozacak şekilde uyku zorluğu olarak tanımlanır.¹ Uykusuzluğa yol açabilecek veya katkıda bulunabilecek birçok faktör bulunmaktadır; bunlar psikolojik bozukluklar, reçetesiz satılan ilaçlar, Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS), kalp hastalıkları, obstrüktif hava yolu hastalıkları ve böbrek hastalıkları¹ gibi ileri evre hastalıklar gibi durumları içermektedir.¹ Ayrıca, yaşlanma², genetik faktörler³ ve travmatik beyin yaralanmaları⁴ da uyku kalitesine önemli ölçüde katkıda bulunduğu bulunmuştur. Tersine, uykusuzluk aynı zamanda diyabet⁵, hipertansiyon⁶, fibromiyalji⁷, koroner kalp hastalığı⁸ ve mental bozukluklar⁹ gibi birçok hastalığa katkıda bulunan bir faktör olarak da düşünülebilir. Özellikle depresyon^{10,11} ve anksiyete¹² gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Bununla birlikte, psikolojik bozuklukların hiçbir belirtisi olmasa bile, uyku bozukluğu yaşayan kişilerde günlük aktivitelerin ve sosyal rollerin yerine getirilmesinde bir dereceye kadar engellenme meydana gelebilir.¹³ Uykusuzluk, genel popülasyonda %6–18 prevalansa sahip en yaygın uyku ile ilgili şikayettir.¹⁴ Uykusuzluk, gündüz işlevselliğinde bozulma, yaşam kalitesinde azalma, artan morbidite riski ve önemli toplumsal maliyetle ilişkilidir.^{15–17} Uykusuzluğun tedavisi için birçok farmakolojik ve farmakolojik olmayan terapötik müdahale mevcuttur (örneğin bilişsel davranışçı terapi).^{18,19} Ancak, ilaç bağımlı uykusuzluk döngüsü, yaygın olarak reçete edilen farmakolojik ajanlar tarafından, aralıklı kullanıldığında bile ortaya çıkabilir.²⁰ Bu tedaviler her zaman tamamen etkili olmayabilir ve bazıları belirgin yan etkilere sahip olabilir. Bu nedenlerle, uykusuzluktan muzdarip birçok hasta homeopati gibi alternatif tedavileri denemektedir.²¹ Uykusuzluk tedavisinde homeopatik ilaçların etkinliğini destekleyen birçok plasebo kontrollü çalışma bulunmaktadır.^{22–24}

Ulusal Homeopati Enstitüsü (NIH) poliklinik departmana, sıklıkla uyku bozukluklarından muzdarip birçok hasta tarafından başvurulmaktadır. Bu nedenle, uykusuzluk tedavisinde IH (özelleştirilmiş homeopatik tedavi) etkinliği denemesi yapmak için umut verici bir ortam sağlamaktadır. Uykusuzluk ve uyku ile ilgili bozukluklar için homeopatiye yönelik yapılan randomize kontrollü çalışmaların sistematik bir incelemesi, gelecekteki homeopati denemelerinin yeterli ve titiz tasarımlar kullanılarak yapılmasını önermektedir.²⁵ Ayrıca, gözden geçirilen randomize kontrollü çalışmalarda (RCT) tedaviye niyet (ITT) analizinin eksikliğine dikkat çekilmiştir. Bu nedenle, mevcut çalışma, uykusuzluktan muzdarip hastalarda IH'nin etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamış ve ITT analizini dahil etmiştir.

Hipotezimiz, IH ve plasebo tedavisi gören gruplar arasında uykusuzluğun tedavisinde anlamlı bir fark olup (alternatif; Ha) olmayabileceğidir (null; H0). Amacımız, varsa grup farklarını tespit ederek, uykusuzluk tedavisinde IH tedavisinin plasebo karşısındaki etkinliğini değerlendirmektir. Ayrıca, uykusuzlukta en sık önerilen homeopatik ilaçları belirlemeyi hedefledik.

2. YÖNTEMLER

2.1. Deneme Tasarımı

Bu çift kör, randomize, prospektif, plasebo kontrollü, paralel iki grup klinik denemesi, Ulusal Homeopati Enstitüsü (NIH) poliklinik departmanlarında gerçekleştirilmiştir. Çalışma protokolü, Kurumsal Etik Komite (IEC) tarafından onaylanmıştır [Ref. No. 5-023/NIH/PG/Ethical Comm. 2009/Vol. III/ 1957 (A/S); 27 Mart 2017 tarihli] ve klinik

denemeler kaydına prospektif olarak [CTRI/2017/05/008450] kaydedilmiştir; ayrıca ikinci bir kimlik numarası olarak – UTN U1111-1195-7691 verilmiştir. Deneme protokolü (yayınlanmamış) ve tam tez, ilgili yazar tarafından West Bengal University of Health Sciences, Kolkata'ya lisansüstü tez olarak sunulmuştur.

2.2. Katılımcılar

Dahil etme kriterleri, kronik uykusuzluktan (ICD F51, G 47.0) muzdarip vakalar, hem erkek hem de kadın hastalar, 18 ile 65 yaş arasındaki bireyler ve çalışmaya katılmak için yazılı onay veren hastalardır. Dışlama kriterleri ise, kontrolsüz sistemik hastalıklar veya hayatı tehdit eden enfeksiyonlar yaşayan vakalar, herhangi bir kronik hastalık için homeopatik tedavi gören hastalar, madde bağımlılığı ve/veya bağımlılığı, hamile veya emziren kadınlar, psikiyatrik hastalıkları olan hastalar ve kendini bildiren bağışıklık sistemi zayıflamış durumları olan hastalardır.

2.3. Uygulama

Uygulama, vakaya veya duruma uygun olarak belirlenen homeopatik ilaçların sentesimal veya 50 millesimal potansiyel ve kişiye özel dozajlarla uygulanması şeklinde planlanmıştır. Sentesimal potansiyellerde, her doz, 4 adet şeker küresi no. 30'dan oluşmakta ve bu küreler, belirtilen ilaçtan bir damla ile nemlendirilerek, %90 v/v etanolde korunmaktadır; ilaç tekrarları, vakaya özel bireysel gereksinimlere ve homeopatik ilkeler doğrultusunda yapılmaktadır. 50 millesimal ölçeğinde, bir poppy seed (haşhaş tohumu) büyüklüğünde (no. 10) tek bir ilaçlanmış şeker küresi, 90 ml damıtılmış suya çözülmüş ve üzerine 2 damla %90 v/v etanol eklenmiştir; 16 doz şişeye işaretlenmiştir; her doz, şişeye 10 defa eşit ve güçlü şekilde aşağıya doğru vurulduktan sonra, 45 ml normal su içinde temiz bir bardakta karıştırılarak 5 ml'si alınmalı, geri kalan sıvı atılmalıdır. Her doz, aç karnına temiz bir dil üzerine ağız yoluyla alınmalıdır. Bu terapinin süresi 3 aydır. İlaçlar, SBL Pvt. Ltd. ve Homoeopathy International® – İyi Üretim Uygulamaları (GMP) sertifikalı firmalardan temin edilmiştir. Her durumda, sunulan semptomların toplamı, klinik geçmiş bilgileri, konstitüsyonel özellikler, miasmatik ifadeler, gerektiğinde RADAR® yazılımı kullanılarak yapılan repertuarlama, Materia Medica ile yapılan danışmanlık ve üç homeopat arasında mutabakat göz önünde bulundurularak tek bir özelleştirilmiş ilaç reçete edilmiştir. Doz, aynı zamanda homeopatların duyarlılık ve üç homeopatın mutabakatına dayalı olarak özelleştirilmiştir. Sonraki reçeteler, Kent'in gözlemleri ve Hering'in kanunu doğrultusunda oluşturulmuştur. Reçeteyi yazanlardan biri, 20 yılı aşkın klasik homeopati pratiği deneyimine sahip bir homeopati doktorasına sahipken, diğerleri NIH'de en az 3 yıl deneyime sahip lisansüstü öğrencileriydi. Tüm homeopatlar, ilgili eyalet konseylerine bağlıydı.

2.4. Kontrol

Sentesimal ölçeğinde her doz, 4 adet şeker küresi no. 30'dan oluşmakta ve bu küreler, bir damla arıtılmış alkol ile nemlendirilmektedir; ilaçla aynı görünüme sahip olup, ilaçtan ayırt edilemez. 50 millesimal ölçeğinde, bir poppy seed (haşhaş tohumu) büyüklüğünde (no. 10) ilaçsız şeker küresi, 90 ml damıtılmış suya çözülmüş ve üzerine 2 damla %90 v/v etanol eklenmiştir; şişeye 16 doz işaretlenmiştir; her doz, şişeye 10 defa eşit ve güçlü şekilde aşağıya doğru vurulduktan sonra, 45 ml normal su içinde temiz bir bardakta karıştırılarak 5 ml'si alınmalı, geri kalan sıvı atılmalıdır. Her doz, aç karnına temiz bir dil üzerine ağız yoluyla alınması talimatı verilmiştir. Dozaj ve talimatlar, müdahale grubundakilerle aynıdır. Tedavi süresi 3 aydır. Kontrol grubundaki katılımcılar, deneysel grupta olduğu gibi üç homeopat tarafından benzer şekilde değerlendirilmiştir. "Plasebo reçetesi", gerçek ilaç alan hastalar için yazılanla aynı şekilde hazırlanmış ve yalnızca eczacı tarafından rastgeleleştirme çizelgesine göre tanımlanabilmiştir. Ancak, kodlardan bağımsız olarak, homeopatik ilkeler doğrultusunda

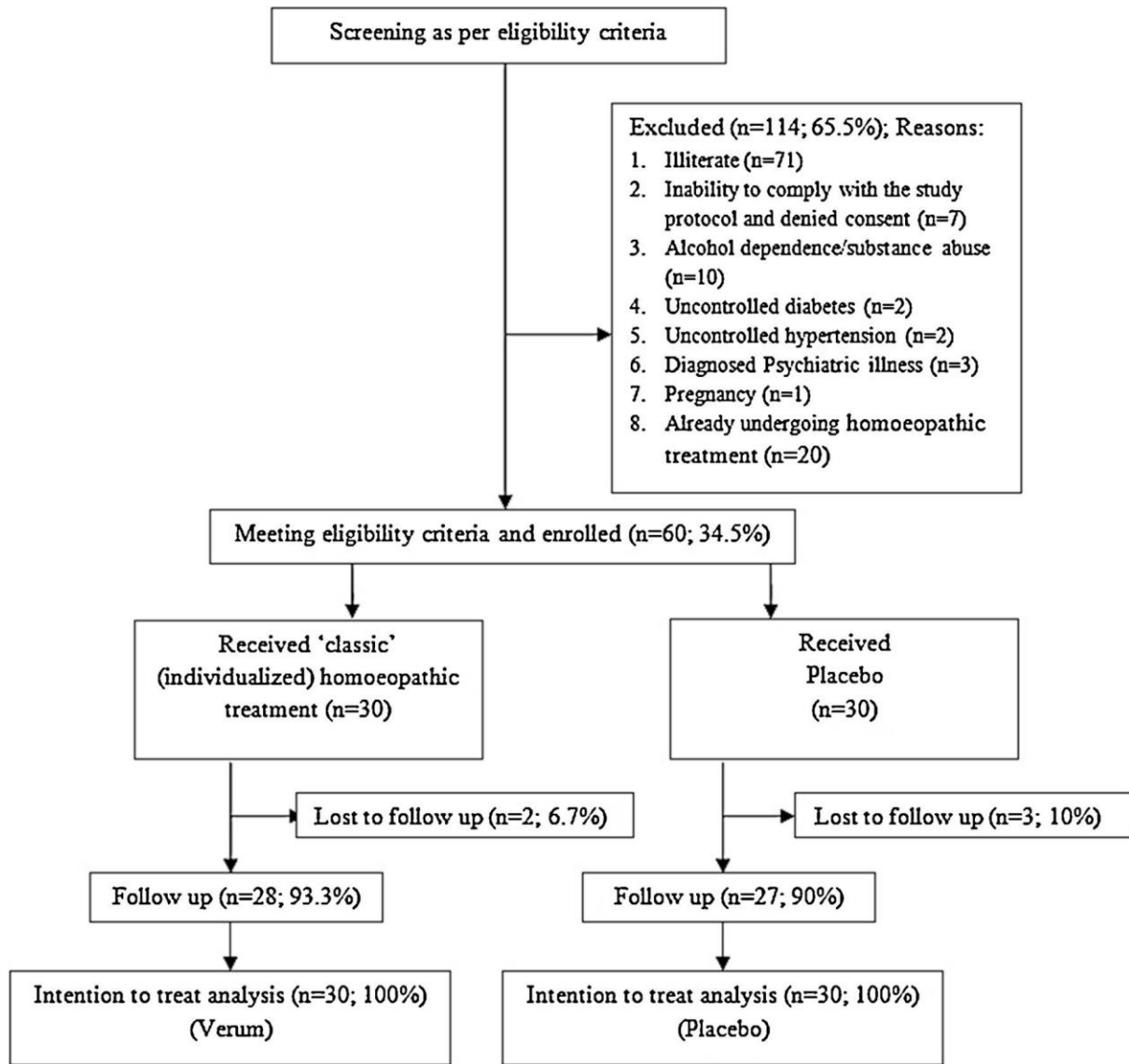
herhangi bir olumsuz veya ciddi olumsuz olayla karşılaşmamak için "akut toplamaya"²⁷ dayalı olarak farklı "akut ilaçlar" (acil tedavi ilaçları) reçetelendirilmesi planlanmıştır.

2.5. Genel Yönetim

Tüm katılımcılara iyi uyku hijyenini ve alışkanlıklarını geliştirmeleri teşvik edilmiştir. Buna, yatak dışında herhangi bir şey için yatak kullanılmaması, düzenli uyku saatlerinin korunması, 15:00 sonrası şekerleme yapmak, öğle yemeğinden sonra kafein tüketmek gibi uyku fizyolojisini engelleyebilecek davranışlardan kaçınılması gibi alışkanlıklar dahildir. Hastalara aylık takiplere katılmaları tavsiye edilmiştir.

2.6. Sonuçlar

• **Birincil – Uyku günlüğü:** Bireyin uyku-uyanıklık düzeninin günlük yazılı kaydıdır ve bu kayıta yatma ve kalkma zamanı, yatakta geçirilen süre, tahmini toplam uyku süresi, uyku kesintilerinin sayısı ve süresi, uyku kalitesi gibi bilgiler yer alır.²⁸ Bu çalışmada kullanılan format, Bakea (2003) tarafından polisomnografi okumalarına karşı subjektif bir ölçüm olarak kullanılmıştır.²⁹ Uyku günlüklerinin bir avantajı, önyargıya (örneğin, başlangıç ve son anı etkileri) daha az eğilimli olan prospektif doğalarıydı. Ayrıca, bireyin uyku desenlerini daha hassas bir şekilde tanımlayabilen bir dizi niceliksel değer sağladılar ve bu da davranışsal tedaviler uygulamak veya tedaviyle ilgili değişiklikleri ölçmek için faydalı olabilir.²⁸ Bu çalışmada, uyku günlüğü verileri, Centre for Deployment Psychology, USA³⁰ tarafından geliştirilen Ana Uyku Günlüğü Hesaplayıcı (MSDC) programına aktararak 6 ögenin değerleri elde edilmiştir. Bu ögeler şunlardır: 'Uykuya dalma süresi' [öge 1], 'Gece ortasında uyanma süresi' [öge 2], 'Çok erken uyanma süresi' [öge 3], 'Yatakta geçirilen saat' [öge 4], 'Toplam uyku süresi (saat cinsinden)' [öge 5] ve 'Uyku verimliliği' [öge 6]. Her bir hasta için MSDC'deki 'Yatak saati' ve 'Işıkları kapama' bileşenleri aynı tutulmuştur; bu değişiklik, incelenen popülasyonda her hastanın yatmaya başladığı zaman ('Yatak saati') neredeyse aynı anda uykuya geçtiği ('Işıkları kapama') gözlemiyle benimsenmiştir ve iki terim arasındaki fark, hastalar tarafından yeterince iyi anlaşılmamaktadır.



[Şekil.1 – Çalışma Akış Diyagramı]

İkincil – Uykusuzluk Şiddeti Endeksi (ISI): Uykusuzluk Bozukluğu Endeksi (SII) olarak da bilinen ISI, uyku bozukluğunun niceliksel bir indeksini sağlayan 7 maddelik bir ölçüm aracıdır. Kısa ve genel bir öz-bildirim aracı olan ISI, hastanın uykusuzluk algısı, şiddeti ve uykusuzluğun etkileri hakkında değerli bilgiler sunar.³¹ ISI 'nın , uykusuzluk araştırmalarındaki değişimlere duyarlı olduğu bulunmuştur. Klinik bir popülasyonda uykusuzluk şiddetinin değerlendirilmesi için güvenilir ve geçerli bir ölçümdür. Algılanan uykusuzluk şiddetini nicelendirmenin bir maliyet- etkinlik yöntemidir ve hem tarama aracı olarak hem de tedavi sonucunu ölçme aracı olarak kullanılabilir.³²

2.7. Örneklem Büyüklüğü

Daha önceki benzer tasarımlı denemelerin sonuçlarının yetersiz raporlanması nedeniyle resmi etki büyüklüğü ve örneklem büyüklüğü hesaplaması yapılamamıştır. Alpha hatası = 0.05, güç = %80 ve dağılım oranı 1:1 varsayarak ve uyku verimliliği puanlarındaki iki bağımsız ortalama arasındaki farkı karşılaştıran iki kuyruklu eşleşmemiş t testiyle orta büyüklükte bir

etki büyüklüğü (Cohen's $d = 0.5$) tespit etmek amacıyla, örneklem büyüklüğü 128 olarak hesaplanmıştır (yani, her bir grupta 64 kişi). Ancak, denemenin keşifsel doğası, belirlenen 1 yıllık zaman çerçevesi ve uygulanabilirlik sorunları göz önünde bulundurularak, hedef örneklem büyüklüğünün 60 hasta (yani, her bir grupta 30 kişi) ile sınırlanması ulaşılabilir bir hedef gibi görünmüştür. β/α oranı 4, etki büyüklüğü 0.5 ve her bir grupta 30 hasta ile yapılan post-hoc güç analizi, gücün %60.4 seviyesine kadar düşeceğini ortaya koymuştur.

2.8. Rastgele Atama

Uygulama (IH) veya karşılaştırmacı (plasebo), StatTrek rastgele sayı üreticisi kullanılarak oluşturulan rastgeleleştirme çizelgesine göre atandı. Çizelge, gruplar arasında eşit dağılımı sağlamak ve 1:1 oranını kolayca korumak için sınırlı 6 bloktan 10 boyutunda ($6 \times 10 = 60$) oluşturuldu; böylece eşit sayıda hasta, kod 1 veya kod 2'ye (verum/IH veya kontrol/plasebo) rastgele atandı.

2.9. Körleme

Tedavi eden homeopatlar, aynı zamanda sonuç değerlendiricileri olanlar ve hastalar, çalışma boyunca oluşturulan atama kodlarından habersiz tutuldu (körlenmiş/gizlenmiş). Rastgele sayı üretimi ve kod atamasının gizliliği sıkı bir şekilde korunmuş ve ilgili kişilerin çalışmaya herhangi bir şekilde etki etmelerine izin verilmemiştir. Rastgeleleştirme çizelgesi yalnızca eczacıya gizli olarak verilmiş olup, eczacı, çizelgeye göre hastalara plasebo veya ilacı, görsel olarak aynı olan ilaçları dağıtmaktan sorumluydu. Körlüğün açılması veya kodların çözülmesi, çalışma tamamlandıktan ve veritabanı dondurulduktan sonra yapılmıştır.

2.10. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analiz, tedaviye yönelik niyet (ITT) yaklaşımını izledi; yani, dahil edilen her hasta nihai analizde yer aldı. Eksik veriler, regresyon ortalamaları, son gözlemin taşınması ve doğrusal regresyon modeli kullanılarak yapılan çoklu imputasyonlarla dolduruldu. Başlangıçtaki tanımlayıcı veriler (kategorik ve sürekli) mutlak değerler, yüzdeler, ortalama, standart sapmalar (sd), güven aralıkları (CI) vb. cinsinden sunuldu. Başlangıçtaki farklar, sürekli veriler için eşleşmemiş t testi veya kategorik veriler için ki-kare (χ^2) ya da Fisher'in kesin testi (Yates düzeltmesi ile) kullanılarak incelendi. Grup farkları (ISI puanları ve uyku günlüğü ile türetilen maddeler) başlangıçta (karşılaştırılabilirliği kontrol etmek için) ve 3 ay boyunca (etkinliği kontrol etmek için) eşleşmemiş t testi ile test edildi. Eşleşmiş t testi kullanılarak, 3 ay boyunca sürekli sonuçların bağımlı gözlemleri de test edildi. P değerleri 0.01'den küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ara analizler ve alt grup analizleri planlanmamıştı. Verilerin analizi için SPSS®-IBM® v.20 for Windows kullanıldı. Raporlama, CONSORT^{33,34} ve RedHot³⁵ yönergelerine, homeopatik tedavi modelinin geçerliliği için Mathie'nin kriterlerine^{36,37} (MVHT) ve klinik denemelerde homeopatik bireyselleştirme kalitesinin raporlanması için Saha'nın kriterlerine³⁸ uygun olarak yapılmıştır.

3. Sonuçlar

3.1. Katılımcı Akışı

Önceden belirlenen dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerine göre, 174 uykusuzluk çeken hasta tarandı; 114 hasta çeşitli sebeplerle dışlandı; 60 hasta uygunluk kriterlerini karşıladı ve deneye dahil edildi. Ardından, başlangıçtaki sosyo-demografik ve sonuç verileri alındı ve ya IH (verum) ya da plasebo (kontrol) gruplarına rastgele atandı. Müdahale sonrası 3 ay sonunda, sonuç verileri yeniden kaydedildi. Tedavi sürecinde, 5 hasta çalışmadan ayrıldı (verum grubunda 2, kontrol grubunda 3); 55 hasta deneyi tamamladı. (Şekil 1)

3.2. Katılım

Mayıs 2017'den itibaren, son kaydedilen hastanın takip işlemi Haziran 2018 sonuna kadar tamamlanmıştır.

3.3. Başlangıç Verileri

İki tedavi grubu arasında 13 değişken incelenmiştir – yaş, yaş grupları, cinsiyet, ikamet, hastalık süresi, yemek alışkanlıkları, risk faktörleri, alınan tedavi, vücut kitle indeksi (BMI), medeni durum, eğitim durumu, istihdam durumu ve aile gelir durumu. Bu değişkenlerin iki grup arasındaki dağılımının istatistiksel olarak farklı olup olmadığı, sürekli ve kategorik değişkenler için sırasıyla eşleşmemiş t-testi ve Ki-kare/Fisher'ın kesin testi kullanılarak kontrol edilmiştir. Gruplar arasındaki herhangi bir değişkenin dağılımında anlamlı bir fark bulunmamıştır (tüm $P > 0.01$). (Tablo 1)

Table 1
Comparison of baseline features between two groups (N = 60).

Features	Homeopathy; n = 30	Placebo; n = 30	P values
Age [¥] (yrs; mean $\pm$ sd)	40.5 $\pm$ 11.3	37.4 $\pm$ 8.4	0.239
Age groups (yrs) [§] ; n (%)			0.131
• 19–35	12 (40)	14 (47)	
• 36–50	12 (40)	15 (50)	
• 51 and above	6 (20)	1 (3)	
Sex [§] :			0.196
• Male	17 (57)	12 (40)	
• Female	13 (43)	18 (60)	
Residence [§] :			0.108
• Urban	8 (27)	14 (47)	
• Rural	22 (73)	16 (53)	
Duration of suffering [¥] (months; mean $\pm$ sd)	60.3 $\pm$ 65.8	72.0 $\pm$ 72.4	0.514
Food habit [§] :			0.554
• Vegetarian	2 (7)	1 (3)	
• Non-vegetarian	28 (93)	29 (97)	
Risk factor [§] :			0.739
• Tobacco	6 (20)	5 (17)	
Treatment taken [§] :			0.952
• None	3 (10)	3 (10)	
• Usual care	8 (27)	10 (34)	
• Homeopathy	18 (60)	16 (53)	
• Others	1 (3)	1 (3)	
BMI [§] :			0.826
• Underweight	6 (20)	5 (17)	
• Normal	21 (70)	23 (77)	
• Overweight	3 (10)	2 (6)	
Marital status [§] :			0.116
• Married	28 (93)	24 (80)	
• Single	2 (7)	2 (7)	
• Others	0 (0)	4 (13)	
Education [§] ; n (%)			0.606
• 10 th std. or below	25 (83)	22 (73)	
• 11 th – 12 th std	3 (10)	4 (14)	
• Above 12 th std	2 (7)	4 (13)	
Employment status [§] :			0.056
• Self-employed	16 (53)	8 (27)	
• Service	2 (7)	7 (23)	
• Unemployed	12 (40)	15 (50)	
Family income status [§] :			0.094
• Poor	18 (60)	24 (80)	
• Middle	12 (40)	5 (17)	
• Affluent	0 (0)	1 (3)	

[§] Chi-squared/Fisher test.

[¥] Independent *t* test; *P* < 0.01 considered as statistically significant.

Table 2
Baseline comparison of the outcome scores (N = 60).

Outcome measures	Homeopathy; n = 30	Control; n = 30	P value ^a
ISI score	20.6 ± 3.4	20.1 ± 4.3	0.573
Sleep diary items			
• Item 1	65.8 ± 33.9	82.4 ± 72.6	0.261
• Item 2	123.1 ± 44.3	129.0 ± 53.1	0.642
• Item 3	57.4 ± 30.2	59.4 ± 31.8	0.803
• Item 4	6.6 ± 1.2	7.6 ± 1.1	0.002*
• Item 5	2.5 ± 1.3	3.1 ± 1.3	0.113
• Item 6	37.5 ± 17.8	39.7 ± 15.1	0.611

^a Unpaired t test; P < 0.01 considered as statistically significant.

* Significant differences.

3.4. Analiz Edilen Sayılar

Verum ve plasebo gruplarından sırasıyla 28/30 ve 27/30 hastanın sonuçları tamamlanmıştı. Ancak, ITT (tedaviye yönelik niyet) analizi yapmayı planladığımız için eksik veriler hesaplanmıştır.

3.5. Sonuçlar ve Değerlendirme

• **Başlangıç Dağılımı:** Başlangıçtaki sonuç ölçütlerinin dağılımı, iki grup arasında anlamlı bir fark olmadan (tüm P > 0.01) benzerdi. Ancak, uyku günlüğü ögesi 4, yani "yatağında geçirilen saatler", kontrol grubunda verum grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (P = 0.002); ancak, bu fark yalnızca tesadüf kaynaklı olabilir. Genel olarak, grupların başlangıçta benzer ve karşılaştırılabilir olduğu görülmüyordu. (Tablo 2)

• **3 Aylık Süreçte Grup İçi Değişiklikler:** Verum grubunda, başlangıç ve 3 ay sonrasındaki değerler arasındaki karşılaştırmalar için eşli t-test kullanılarak yapılan analiz, ISI puanında (P < 0.001) ve uyku günlüğünün 6 ögesinden 5'inde (tümü P < 0.01, öge 3 hariç, P = 0.371) anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Kontrol grubunda ise benzer bir analiz, ISI puanında (P < 0.001) ve uyku günlüğünün 6 ögesinde (öge 6, P < 0.01) anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Diğer tüm uyku günlüğü ögeleri anlamlı bir iyileşme göstermemiştir. (Tablo 3)

• **3 Aylık Süreçte Grup Farkları:** ISI puanındaki grup farkı, P = 0.014 düzeyinde sadece anlamlıydı (orta etki büyüklüğü: Cohen's d = 0.663) ve uyku günlüğünün ögeleri 4, 5 ve 6 için anlamlıydı (tümü P < 0.001, büyük etki büyüklüğü: Ögeleri 4, 5 ve 6 için Cohen's d sırasıyla 0.955, 1.118 ve 1.214). Uyku günlüğü ögeleri 1, 2 ve 3 arasında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (tümü P > 0.01). (Tablo 4)

3.6. Kullanılan İlaçlar

En sık kullanılan ilaçlar şunlardı: Natrum muriaticum (n=10; %43.5), Nux vomica (n=6; %26.1), Calcarea carbonicum, Lycopodium clavatum, Mercurius solubilis, Phosphorus ve Sulphur (her biri n=4; %17.4), Pulsatilla pratensis, Sepia succus ve Thuja occidentalis (her biri n=3; %13.0). Protokolde hem centesimal hem de 50 millesimal potansiyellerin kullanımı öngörülmüş olmasına rağmen, yalnızca 50 millesimal potansiyel uygun görüldü ve bu potansiyel çalışmada kullanıldı.

3.7. Yan Etkiler

Herhangi bir zarar, istenmeyen etki, homeopatik kötüleşme veya ciddi yan etki her iki gruptan da bildirilmemiştir. Bir hastada rektumdan kanama şeklinde bir yan etki meydana gelmiştir. Bu durumu yönetmek için, tahsis edilen koda bakılmaksızın, sırasıyla Phosphorus 0/1 ve 0/2—her biri için 16 doz verilmiş ve bu tedavi durumun yönetilmesi için yeterli olmuştur.

Table 3

Intra-group changes after 3 months of treatment (N = 60).

Outcome measures	Baseline: mean $\pm$ sd	After 3 mo: mean $\pm$ sd	Changes: mean $\pm$ sd (95% CI)	P value ^a
Homeopathy (n=30):				
ISI score	20.6 $\pm$ 3.4	13.9 $\pm$ 4.6	6.7 $\pm$ 5.6 (4.6 to 8.8)	< 0.001 [*]
Sleep diary items				
• Item 1	65.8 $\pm$ 33.9	55.2 $\pm$ 28.4	10.6 $\pm$ 13.6 (5.5 to 15.7)	< 0.001 [*]
• Item 2	123.1 $\pm$ 44.3	107.2 $\pm$ 50.0	15.9 $\pm$ 26.7 (5.9 to 25.9)	0.003 [*]
• Item 3	57.4 $\pm$ 30.2	53.9 $\pm$ 22.0	3.5 $\pm$ 21.2 (–4.4 to 11.5)	0.371
• Item 4	6.6 $\pm$ 1.2	7.0 $\pm$ 1.2	–0.4 $\pm$ 0.6 (–0.6 to –0.1)	0.002 [*]
• Item 5	2.5 $\pm$ 1.3	3.4 $\pm$ 1.3	–0.9 $\pm$ 0.6 (–1.1 to –0.6)	< 0.001 [*]
• Item 6	37.5 $\pm$ 17.8	48.2 $\pm$ 17.0	–10.8 $\pm$ 5.6 (–12.8 to –8.7)	< 0.001 [*]
Placebo (n=30):				
ISI score	20.1 $\pm$ 4.3	16.6 $\pm$ 3.3	3.5 $\pm$ 4.1 (1.9 to 5.0)	< 0.001 [*]
Sleep diary items				
• Item 1	82.4 $\pm$ 72.6	77.4 $\pm$ 57.6	5.0 $\pm$ 23.6 (–3.8 to 13.8)	0.258
• Item 2	129.0 $\pm$ 53.1	120.9 $\pm$ 50.6	8.1 $\pm$ 36.5 (–5.5 to 21.7)	0.235
• Item 3	59.4 $\pm$ 31.8	49.3 $\pm$ 42.5	10.2 $\pm$ 35.0 (–2.9 to 23.2)	0.122
• Item 4	7.6 $\pm$ 1.1	7.4 $\pm$ 1.2	0.2 $\pm$ 0.6 (–0.0 to 0.4)	0.105
• Item 5	3.1 $\pm$ 1.3	3.3 $\pm$ 1.3	–0.2 $\pm$ 0.5 (–0.4 to –0.0)	0.018
• Item 6	39.7 $\pm$ 15.1	43.6 $\pm$ 15.5	–3.9 $\pm$ 5.9 (–6.1 to –1.7)	0.001 [*]

^a Paired t test; *P* < 0.01 considered as statistically significant.^{*} Significant differences.

Table 4

Group differences after 3 months of treatment.

Outcomes	Changes in IH group; mean $\pm$ sd	Changes in Placebo group; mean $\pm$ sd	Mean difference $\pm$ SE (95% CI)	P value ^a	Cohen's d
ISI score	6.7 $\pm$ 5.6	3.5 $\pm$ 4.1	3.2 $\pm$ 1.3 (0.7 to 5.7)	0.014	0.663
Sleep diary items					
• Item 1	10.6 $\pm$ 13.6	5.0 $\pm$ 23.6	5.7 $\pm$ 5.0 (–4.3 to 15.6)	0.260	0.299
• Item 2	15.9 $\pm$ 26.7	8.1 $\pm$ 36.5	7.8 $\pm$ 8.3 (–8.7 to 24.4)	0.347	0.249
• Item 3	3.5 $\pm$ 21.2	10.2 $\pm$ 35.0	–6.6 $\pm$ 7.5 (–21.6 to 8.3)	0.377	0.233
• Item 4	–0.4 $\pm$ 0.6	0.2 $\pm$ 0.6	–0.5 $\pm$ 0.1 (–0.8 to –0.2)	0.001 [*]	0.955
• Item 5	–0.9 $\pm$ 0.6	–0.2 $\pm$ 0.5	–0.6 $\pm$ 0.1 (–0.9 to –0.3)	< 0.001 [*]	1.118
• Item 6	–10.8 $\pm$ 5.6	–3.9 $\pm$ 5.9	–6.8 $\pm$ 1.5 (–9.8 to –3.9)	< 0.001 [*]	1.214

^a Unpaired t test, *P* < 0.01 considered as statistically significant.^{*} Significant differences.

4. Tartışma

4.1. Ana Bulgular

Bu çift kör, plasebo kontrollü, prospektif, randomize, iki paralel kol denemesi, uykusuzluktan muzdarip 60 hasta üzerinde National Institute of Homoeopathy’de gerçekleştirilmiştir. Hastalar, ya bireyselleştirilmiş homeopatik ilaçlarla (n=30) ya da aynı görünüme sahip plasebo ile (n=30) tedavi edilmiştir. Uyku Günlüğü ve ISI, sırasıyla birincil ve ikincil sonuç ölçütleri olarak alınmış ve başlangıç ile 3 ay sonra ölçülmüştür. Beş hasta tedaviyi bırakmıştır (verum: 2, kontrol: 3). Tedaviye yönelik niyet (ITT) örnekleme (n=60) analiz edilmiştir. Deneme kolları başlangıçta karşılaştırılabilir durumdaydı. Verum grubunda, uyku günlüğü 3. madde (erken uyanma süresi; $P=0.371$) dışında diğer tüm sonuçlar anlamlı şekilde iyileşmiştir (hepsi $P < 0.01$). Kontrol grubunda ise uyku günlüğü 6. maddesi (uyku verimliliği) ve ISI skoru ($P < 0.01$) anlamlı şekilde iyileşmiş, 5. maddede (toplam uyku süresi; $P=0.018$) ise sadece anlamlı bir iyileşme gözlemlenmiştir. Grup farkları, 4. madde (yatakta geçirilen süre), 5. madde (toplam uyku süresi) ve 6. madde (uyku verimliliği) için anlamlıydı; hepsi $P < 0.01$ ve ISI skoru için de sadece anlamlı ($P=0.014$) olmakla birlikte orta ile büyük etki büyüklükleri gözlemlenmiştir. Diğer sonuçlarda (uykuya dalma süresi, gece ortasında uyanma süresi ve erken uyanma süresi) grup farkları anlamlı olmamıştır ($P > 0.01$). Bireyselleştirilmiş homeopatinin, plaseboya göre anlamlı derecede daha iyi bir etki yarattığı görünmektedir.

4.2. Çalışmanın Güçlü Yönleri

Çalışma, çift kör, plasebo kontrollü ve randomize klinik bir denemeydi. Çalışma, protokolün prospektif beyanı ve kaydının yapılması, etik davranış ve raporlama açısından şeffaftı. Her hasta, çalışmanın amacı ve hedefleri, yöntemleri, katılımın riskleri ve faydaları ile gizlilikle ilgili konuları içeren yerel Bengali dilinde bir hasta bilgi formu olarak katılım için bilgilendirildi. Sonrasında yazılı onay alındı. Böylece çalışma, mümkün olan her etik standarda uygun olarak gerçekleştirildi. Başlangıç öncesinde Etik İnceleme Kurulu'ndan (IEC) onay alındı. Bu çalışmanın örneklem büyüklüğü yetersiz olsa da, yine de belirlenen sonuç ölçütünde 3 ay süresince değişiklikleri tespit edecek şekilde yeterli güce sahipti. Tüm toplanan veriler (kağıt formatında) analiz edilebilir ve yeniden üretilebilir bir ana tabloya (dijital kopya) dönüştürülerek veriler sistematik bir şekilde çıkarıldı ve ardından istatistiksel analiz yapıldı. Eksik veriler uygun istatistiksel yöntemlerle tamamlandı; böylece tüm katılımcılar nihai analizde yer aldı. Tedavi, belirtilerin toplamına ve homeopatik ilkelere dayalı olarak bireyselleştirilmiş homeopatik tedaviye dayanıyordu.

4.3. Çalışmanın Zayıf Yönleri

Çalışmanın en önemli zayıf yönlerinden biri yalnızca 3 ay süren kısa süresiydi; ancak, plasebo kontrollü bir çalışma olduğundan etik sorunlar doğurması engellenmiş oldu. İkinci olarak, çalışma, küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle yetersiz güçtü; ancak, belirtilen zaman diliminde örneklem büyüklüğünün artırılması mümkün değildi. Önceden geçerliliği sağlanmış uyku günlüğü ve ISI kullanılmış ve bunlar standartlaştırılmış ileri-geri çeviri yöntemiyle Bengalce'ye çevrilmiş olmasına rağmen, bu sonuçların psikometrik geçerliliği ve güvenilirliği henüz ele alınmamıştır. Bu çalışmadaki her iki sonuç ölçütü de hasta raporlarına dayanan subjektif geri dönüşümlü ölçütlerdi, bu nedenle hasta subjektif yanlılıklarından etkilenmeye açıktı. Ayrıca, tekrar tekrar ölçülen sonuçlar, çiftli karşılaştırmalar yerine analizlerin güçlendirilmesine olanak tanırdı.

4.4. Diğer Çalışmalarla İlişkili Güçlü ve Zayıf Yönler

İnsomnia (uykusuzluk) üzerine homeopatik tedavilerin etkinliği ile ilgili birçok çalışma yapılmış olsa da, bu çalışmaların çoğu ya Coffea cruda, ^{22,23,39–41} Nux vomica ^{22,23,39} gibi bireyselleştirilmemiş tedaviler ya da kompleks ilaçlar ²⁴ kullanmıştır. Sadece iki çalışmada bireyselleştirilmiş homeopatik ilaçlar kullanılmıştır. ^{29,42} Bu iki çalışmanın sonuçları, insomnia için homeopatik tedaviyi destekler niteliktedir. Naudé'nin 2009 ²⁹ tarihli çalışmasında, uyku günlüğü verileri, gerçek tedavinin plaseboya kıyasla çalışmanın tamamı boyunca "uyku süresinde" önemli bir artışa yol açtığını ortaya koymuştur. Bu çalışmada, bireyselleştirilmiş homeopatik yaklaşım kullanılarak SII özet puanlarında da anlamlı bir iyileşme gözlemlenmiştir. Bell ve arkadaşlarının ²² 2011 tarihli çalışmasında ise Nux vomica veya Coffea cruda ile yapılan homeopatik tedavi ile "toplam uyku süresi"nin arttığı bulunmuş, bu çalışma polisomnografi kullanarak sonuç ölçütü belirlemiştir. Ancak, aktigrafik ve öz değerlendirme ölçeklerinde anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Mevcut çalışma da, verum grubunda 3 aylık tedavi sonrasında "toplam uyku süresi" (uyku günlüğünden türetilen madde 5) konusunda anlamlı bir artış bulmuş, kontrol grubunda ise bu konuda anlamlı bir iyileşme gözlemlenmemiştir; bu da Naudé ve arkadaşları ile Bell IR'in "uyku süresi"ne ilişkin bulgularını desteklemektedir. Ancak, mevcut çalışmada, ISI puanındaki grup farkı sadece verum lehine anlamlı bulunmuş ve her iki grup (verum ve kontrol) arasında anlamlı iyileşmeler aynı anda gözlemlenmiştir. 2013 yılında Harrison ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, psikofizyolojik başlangıçlı insomnia tedavisinde homeopatik kompleks preparat kullanılarak 4 hafta ²⁴ süresince uyku öncesi uyarılma ve uykuya dalma latansında anlamlı ve kademeli bir iyileşme gözlemlenmişken, mevcut 12 haftalık çalışmada bu parametrelerde anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Ancak, mevcut çalışmada verum grubunda, kontrol grubuna kıyasla toplam uyku süresi ve uyku verimliliğinde anlamlı bir iyileşme olduğu bulunmuştur. Neredeyse tüm çalışmalar, homeopatik ilaçların uygulanmasının olumlu sonuçlar verdiğini göstermiştir. Bu çalışmalar, artan toplam uyku süresi ²², iyileşen ruh hali ²³ ve artan uykuda kalma süresi gibi sonuçlar bulmuştur. Ancak, 6 RCT'yi ^{29,41–45} analiz eden bir sistematik inceleme, tüm çalışmaların metodolojik hatalar içerdiğini bulmuştur. İncelenen tüm çalışmalar yetersiz güçteydi, hiçbirisi ITT (Tedaviye yönelik niyet) analizi yapmamıştı ve yalnızca bir çalışma ²⁹ iyi raporlanmıştı. Mevcut çalışma, bireyselleştirilmiş homeopatik yaklaşımı takip etmiş ve ITT analizi dahil etmiştir.

4.5. Cevaplanmamış Sorular ve Gelecekteki Araştırmalar

Yazarlar, çalışma sonuçlarının dikkatli bir şekilde yorumlanması gerektiğini vurgulamaktadır. Çevirisi yapılan Bengalce versiyonunun geçerliliği ve güvenilirliği, gelecekteki çalışmalarda resmi olarak ele alınması gereken bir konu olmuştur. Veriler ayrıca, gelecekteki insomnia tedavisinde bireyselleştirilmiş homeopatik tedavilerin yeterli güçteki randomize kontrollü çalışmalarının planlanmasına yardımcı olmuştur ve bu çalışmaların daha büyük örneklem büyüklüğü ile yapılması gereklidir. Bağımsız çoğaltmalar ve yeterli metodolojik sağlamlığa sahip çok merkezli denemeler gereklidir. Gelecekteki çalışmalarda, subjektif ölçütlerle birlikte polisomnografi veya aktigrafi gibi objektif ölçütlerin kullanılması, insomnia tedavisinde homeopatik ilaçların etkinliği hakkında çok daha fazla bilgi sağlayabilir. Bu çalışmada yalnızca 50 millesimal potansiyeller kullanıldığından, centesimal ve 50 millesimal potansiyellerin etkinliğini karşılaştıran ya da homeopatik tedavi ile geleneksel bakımın etkinliğini karşılaştıran pragmatik çalışmalar da verimli olabilir. Centesimal potansiyelinin kullanılmasının ardındaki mantık, bazı homeopatik ilaçların centesimal potansiyellerde mevcut olmasına rağmen, 50 millesimal potansiyellerde ya hiç bulunmaması ya da 50 millesimal potansiyel ile hazırlanma yöntemlerinin tartışmalı olmasıdır. Yalnızca 50 millesimal ölçeklere bağlı kalmak, belirli bir ilacı gerektiren herhangi bir hastanın dışlanmasına yol açmış olabilir. Bu nedenle, protokole centesimal ölçek ilaçları için de bir

seçenek eklenmiştir. Ayrıca, 50 millesimal potansiyellere kıyasla, centesimal potansiyellerin ilaç alım yöntemi daha uygun bulunmuştur. Sıklıkla, hastaların 50 millesimal potansiyelleri kullanmak için verilen talimatları takip etmekte zorlandıkları gözlemlenmiştir. Bireyselleştirilmiş homeopatik tedavi, ilaçların ve dozajların bireysel ihtiyaçlara göre uyarlanmasını gerektirdiğinden, her iki potansiyelleme ölçeğinin de kullanım için mevcut bulundurulması tercih edilmiştir. Ancak, reçete yazarken, homeopatik literatürde 50 millesimal potansiyellerin daha üstün olduğu iddiası göz önünde bulundurularak, 50 millesimal potansiyellere öncelik verilmiştir. 50 millesimal potansiyellerin, centesimal potansiyellere kıyasla homeopatik ilaçlardan kaynaklanan olumsuz olaylarla başa çıkmayı daha kolay hale getirdiği iddia edilmektedir. 50 millesimal ölçeği, Dr. Samuel Hahnemann tarafından önerilen en son ölçek olup, centesimal ölçeğe göre üstün kabul edilmektedir (Organon of Medicine'in 6. baskısının §270 dipnotu). Potansiyel seçimiyle ilgili daha fazla karar, belirtilen ilaçların mevcudluğu ve hastaların ilaç alım talimatlarını anlama gibi faktörler göz önünde bulundurularak verilmiştir. Centesimal potansiyelin uygulanmasına yönelik bir düzenleme protokole dahil edilmiş olmasına rağmen, 50 millesimal ölçeklerdeki ilaçlar tüm ihtiyaçları karşılamak için yeterli görünmüştür. Katılımcılara centesimal potansiyellerle herhangi bir reçete yazılmamış, dolayısıyla potansiyellere dayalı olarak sonuçları karşılaştırmaya yönelik bir çaba gösterilmemiştir.

Homeopati alanında çift kör bir deneme yürütmek gerçekten zorlayıcı bir görevdir, ancak imkansız değildir. Çalışmaya katılacak hasta grubunun nosolojik tanısı aynı olsa da, her birey için en faydalı etkiyi yaratacak homeopatik ilaç ve hatta dozajı farklı olabilir. Aynı ilacın, belirli bir hastalık için tüm katılımcılara aynı şekilde reçetelenerek etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalar, homeopatik bireyselleştirme ilkeleriyle doğrudan çelişmektedir ve homeopatinin etkinliğine dair geçerli bir temsil sunmayabilir. Bu nedenle, homeopatinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçlayan herhangi bir gelecekteki denemede, homeopatinin bireyselleştirilmiş temel ilkelerine uyulması önerilmektedir.

5. Sonuç

Bu çift kör, randomize, prospektif, plasebo kontrollü, iki paralel kollu klinik çalışmada, insomnia (uykusuzluk) çeken 60 hasta üzerinde yapılan değerlendirmelerde, uyku verimliliği, toplam uyku süresi, yatakta geçirilen süre ve ISI puanı açısından homeopati lehine, plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlemlenmiştir ve etki büyüklükleri orta ile büyük arasında olmuştur. Diğer sonuçlar (örneğin, uykuya dalma süresi, gece ortasında uyanma süresi ve çok erken uyanma süresi) açısından grup farkları anlamlı olmamıştır. Bireyselleştirilmiş homeopati, plaseboya kıyasla anlamlı derecede daha iyi bir etki yaratmış gibi görünmektedir. Bağımsız çoğaltmalar ve metodolojik sağlamlık açısından güçlendirilmiş yeterli büyüklükteki denemeler gereklidir.

Yazarların Katkıları

JM ve S. Singh: Kavram, literatür taraması, klinik çalışma, veri toplama, veri yorumlama ve makale hazırlığı; S. Sadhukhan, AN, NK, NM, SD ve MP: Klinik çalışma ve veri toplama; MK ve S. Saha: Tasarım, veri yorumlama, istatistiksel analiz, makale hazırlığı. Tüm yazarlar son makaleyi gözden geçirmiş ve onaylamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışmamız olmadığını beyan ederiz. Çalışma, yazışmalı yazarın lisansüstü tez çalışması olarak gerçekleştirilmiştir. Prof. (Dr.) S. Singh, Ulusal Homeopati Enstitüsü'nde Organon ve Homeopatik Felsefe Anabilim Dalı Başkanı olup, yazışmalı yazarın danışmanıdır.

S. Sadhukhan, AN, NK, NM, SD ve MP, Ulusal Homeopati Enstitüsü'nde lisansüstü eğitim gören araştırmacılarıdır. MK ve S. Saha bağımsız araştırmacılarıdır.

Finansman

Proje için herhangi bir finansman alınmamıştır. Kurum, çalışma sonuçlarının analizinde ve makale yayınlamada herhangi bir rol oynamamıştır.

Teşekkür

Yazarlar, denemeyi gerçekleştirmemize izin veren akademik ve hastane bölümlerinin kurumsal yöneticilerine minnettardır. Çalışmaya içten katılım gösteren diğer lisansüstü eğitim gören araştırmacılara, personele, eczacılara ve hastalara içten teşekkür ederiz.

Referanslar

1. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015:65.
2. Vitiello M. Sleep disorders and aging: Understanding the causes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1997;52(4):M189–191.
3. Heath AC, Kendler KS, Eaves LJ, Martin NG. Evidence for genetic influences on sleep disturbance and sleep pattern in twins. *Sleep*. 1990;13(4):318–335.
4. Ouellet MC, Beaulieu-Bonneau S, Morin CM. Insomnia in patients with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2006;21(3):199–212.
5. Hayashino Y, Fukuhara S, Suzukamo Y, Okamura T, Tanaka T, Ueshima H. Relation between sleep quality and quantity, quality of life, and risk of developing diabetes in healthy workers in Japan: the high-risk and population strategy for occupational health promotion (HIPOP-OHP) study. *BMC Public Health*. 2007;7(1):129.
6. Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep*. 2009;32(4):491–497.
7. Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Med Rev*. 2001;5(5):385–396.
8. Chandola T, Ferrie JE, Perski A, Akbaraly T, Marmot MG. The effect of short sleep duration on coronary heart disease risk is greatest among those with sleep disturbance: A prospective study from the Whitehall II cohort. *Sleep*. 2010;33(6):739–744.
9. Salo P, Oksanen T, Sivertsen B, et al. Sleep disturbances as a predictor of causespecific work disability and delayed return to work. *Sleep*. 2010;33(10):1323–1331.
10. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, et al. Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord*. 2011;135(1-3):10–19.
11. Sivertsen B, Salo P, Mykletun A, et al. The bidirectional association between depression and insomnia. *Psychosom Med*. 2012;74(7):758–765.
12. Neckelmann D, Mykletun A, Dahl AA. Chronic insomnia as a risk factor for developing anxiety and depression. *Sleep*. 2007;30(7):873–880.
13. Ustun TB, Privett M, Lecrubier Y, et al. Form, frequency and burden of sleep problems in general health care: A report from the WHO collaborative study on psychological problems in general health care. *Eur Psychol*. 1996;11:S5–10.
14. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: What we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. 2002;6(2):97–111.

<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.01.007>

Received 23 August 2018; Received in revised form 18 December 2018; Accepted 8 January 2019

Available online 09 January 2019

0965-2299/ © 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

15. Suka M, Yoshida K, Sugimori H. Persistent insomnia is a predictor of hypertension in Japanese male workers. *J Occup Health*. 2003;45(6):344–350.
16. Simon GE, VonKorff M. Prevalence, burden, and treatment of insomnia in primary care. *Am J Psychiatry*. 1997;154(10):1417–1423.
17. Leger D, Bayon V. Societal costs of insomnia. *Sleep Med Rev*. 2010;14(6):379–389.
18. Erman MK. Therapeutic options in the treatment of insomnia. *J Clin Psychol*. 2018;66(9):S18–23.
19. Siebern AT, Suh S, Nowakowski S. Non-pharmacological treatment of insomnia. *Neurotherapeutics*. 2012;9(4):717–727.
20. Kales A, Manfredi RL, Vgontzas AN, Bixler EO, Vela-Bueno A, Fee EC. Rebound insomnia after only brief and intermittent use of rapidly eliminated benzodiazepines. *Clin Pharmacol Ther*. 1991;49(4):468–476.
21. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997. *JAMA*. 1998;280(18):1569–1575.
22. Bell IR, Howerter A, Jackson N, Aickin M, Baldwin CM, Bootzin RR. Effects of homeopathic medicines on polysomnographic sleep of young adults with histories of coffee-related insomnia. *Sleep Med*. 2011;12:505–511.
23. Brooks AJ, Bell IR, Howerter A, Jackson N, Aickin M. Effects of homeopathic medicines on mood of adults with histories of coffee-related insomnia. *Forsch Komplementärmed*. 2010;17:250–257.
24. Harrison CC, Solomon EM, Pellow J. The effect of a homeopathic complex on psychophysiological onset insomnia in males: a randomized pilot study. *Altern Ther Health Med*. 2013;19(5):S38–43.
25. Ernst E. Homeopathy for insomnia and sleep-related disorders: a systematic review of randomised controlled trials. *Focus Altern Complement Ther*. 2011;16(3):195–199.
26. *International classification of sleep disorders*. 3rd ed Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
27. Roberts HA. *Principles and art of cure by homoeopathy*. Ch. VIII. Taking the case. Reprint ed. May New Delhi: Indian Books and Periodicals Publishers; 2006:78.
28. Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. 2nd edn. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998.
29. Naude DF, Couchman IMS, Maharaj A. Chronic primary insomnia: Efficacy of homeopathic simillimum. *Homeopathy*. 2010;99(1):63–68.
30. *Insomnia tools*. Center for Deployment Psychology; 2013. [Internet]. Deploymentpsych.org [cited 2017 Jan 6]. Available from: URL: http://www.deploymentpsych.org/system/files/member_resource/Master_Sleep.
31. Morin CM. *Insomnia: Psychological assessment and management*. Guilford Press; 1993.
32. Bastien CH, Lamoureux C, Gagne A, Morin CM. Validation of the sleep impairment index for the assessment of insomnia severity. *Sleep*. 2004;21:98.
33. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010(340):c332.
34. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMJ*. 2010;340:c869.
35. Dean ME, Coulter MK, Fisher P, Jobst K, Walach H. Reporting data on homeopathic

<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.01.007>

Received 23 August 2018; Received in revised form 18 December 2018; Accepted 8 January 2019

Available online 09 January 2019

0965-2299/ © 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

- treatments (RedHot): a supplement to CONSORT. *Homeopathy*. 2007;96(1):42–45.
36. Mathie RT, Van Wassenhoven M, et al. Model validity of randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment. *Homeopathy*. 2017;106(4):194–202.
37. Mathie RT, Van Wassenhoven M M, et al. Model validity and risk of bias in randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment. *Complement Ther Med*. 2016;25:120–125.
38. Saha S, Koley M, Ganguly S, Rath P, Roy Chowdhury P, Hossain SI. Developing the criteria for evaluating quality of individualization in homeopathic clinical trial reporting: A preliminary study. *J Integr Med*. 2014;12(1):13–19.
39. Gitanjali B, Nayak C, Nair J, Khurana A, Raveendran R, Rao MP. Effect of homeopathic drugs used in insomnia on serum melatonin and cortisol levels in healthy volunteers. *Ind J Res Hom*. 2009;4(1):47–55.
40. Hejazi S, Tehrani SH, Sormaghi MS, Sharifi M. P-1348 - The effects of herbal medicine and homeopathic remedy on insomnia. *Eur Psychol*. 2012;27(S1) 1 (P1348).
41. Kolia-Adam N, Solomon E, Bond J, Deroukakis M. The efficacy of Coffea cruda on insomnia: a double blind trial. *Simillimum*. 2008;21:91–99.
42. Carlini EA, Braz S, Troncone LR, et al. Hypnotic effect of homeopathic medication and placebo. Evaluation by double-blind and crossing techniques [Efeito hipnotico de medicacao homeopatica e do placebo. *Avaliação pela técnica de “duplo-cego” e “cruzamento” (Portugese)*] *Rev Ass Med Brasil*. 1987;33:83–88.
43. Wolf J. Schlafstörungen ohne Hang-over behandeln – Ergebnisse einer klinischen Studie mit einem pflanzlich-homöopathischen Mittel. *Ateneo Parmense Acta Nat*. 1992;7(9):586–589.
44. Cialdella P, Boissel JP, Belon P. Homeopathic specialties as substitutes for benzodiazepines: Double-blind vs. Placebo study. *Therapie*. 2001;56(4):397–402.
45. La Pine MP, Malcomson FN, Torrance JM, Marsh NV. Night shift: can a homeopathic remedy alleviate shift lag? *Dimens Crit Care Nurs*. 2006;25(3):130–136
- .