

# AKUT ve KRONİK ENFLAMASYON DURUMLARI ARASINDAKİ İLİNTİ BİR VAKA-KONTROL ÇALIŞMASI

Seema Mahesh<sup>1</sup>, Mahesh Mallappa<sup>1</sup>, Vitalie Vacaras<sup>2</sup>, Viraj Shah<sup>3</sup>, Elena Serzhantova<sup>4</sup>, Nadezhda Kubasheva<sup>5</sup>, Dmitriy Chabanov<sup>4</sup>, Dionysios Tsintzas<sup>6</sup>, Latika Jaggi<sup>7</sup>, Atul Jaggi<sup>7</sup>, George Vithoulkas<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Centre for Classical Homeopathy, Bangalore, Karnataka, Hindistan

<sup>2</sup>Department of Neurosciences, "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romanya

<sup>3</sup>Shah Homeopathic Clinic, Vastrapur, Ahmedabad, Hindistan

<sup>4</sup>Novosibirsk Centre of Classical Homeopathy, Novosibirsk, Rusya

<sup>5</sup>Clinic of Nadezhda Kubasheva, Moscow, Rusya

<sup>6</sup>Department of Orthopaedics, General Hospital of Aitolokarnania, Agrinion, Yunanistan

<sup>7</sup>H3 Centre of Classical Homeopathy, Nashik, Maharashtra, Hindistan

<sup>8</sup>Department of Homeopathy, University of the Aegean, Syros, Yunanistan

Muhabir yazar : Seema Mahesh, (e-mail: [bhatseema@hotmail.com](mailto:bhatseema@hotmail.com); [cfchmahesh@gmail.com](mailto:cfchmahesh@gmail.com)).

## ÖZ

**Arka Plan :** Kronik inflamatuvar durumlarda bozulabilen etkili akut inflamatuvar yanıtın ayırt edici özelliği ateştir. "Süreklilik teorisi", yüksek ateşli akut inflamatuvar durumların geri dönmesinin tedavisi sırasında kronik hastalıklarda iyileşmeyi işaret ettiğini öne sürer. Amacımız, klasik homeopatik tedavi sırasında kronik inflamatuvar durumlar ile etkili akut inflamatuvar durumlar arasında böyle bir ilişkinin var olduğuna dair bir gözlemi araştırmaktır. **Yöntemler :** Bir vaka kontrol çalışmasında, homeopatik tedavi altında en az 6 aylık takip edilen kronik inflamatuvar durumlar tanısı almış hastaların raporları, Yunanistan, Hindistan, Romanya ve Rusya'daki homeopatik tıbbi uygulamalardan retrospektif olarak örneklendi. Homeopatik tedavi altında iyileşen 20 hasta ve yaşları eşleştirilmiş 20 iyileşmeyen hasta kontrol grubu olarak seçildi. Takip süresi boyunca ateşle birlikte görülen yaygın akut bulaşıcı hastalıkların oluşumu araştırıldı. **Çıktılar :** Vakaların ve kontrollerin ortalama yaşı sırasıyla 28,4 (SS: 16,64) ve 27,9 (SS: 17,19) yıldı. 18/20 vaka ve 4/20 kontrolde ateşli yaygın bulaşıcı hastalıklar gelişti. Cramer'in V katsayı değeri 0,551 ( $p < 0,01$ ) olarak bulundu ve bu da ateşli hastalarda iyileşmenin ateşli olmayanlara göre daha fazla olduğunu gösterdi. Akut bulaşıcı hastalıkların gelişimine göre iyileşme olasılığı oranı 36,0 (95% GA: 5,8 ila 223,5) idi. İkili lojistik regresyon modeli, ateşli akut enfeksiyonların ortaya çıkmasının kronik inflamatuvar hastalıkta iyileşme için bir işaret olarak önemli bir katkıda bulunduğunu gösterdi. **Sonuçlar :** Klasik homeopatik klinik gözlemler, vücuttaki kronik inflamatuvar durum ile etkili akut inflamatuvarı geri yükleme yeteneği arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu vaka-kontrol çalışmasında, tedavi sırasında ateşle birlikte yaygın enfeksiyonların ortaya çıkması kronik inflamatuvar hastalıkta iyileşmenin habercisi olmuştur. Bu bulguyu desteklemek için daha fazla güçlendirilmiş çalışmaya ihtiyaç vardır.

**ANAHTAR KELİMELER :** ateş, enflamasyon, homeopati

## Giriş

Ateş, spesifik olmayan bir yanıtıdır ve akut inflamasyonun temel bir özelliğidir<sup>1</sup>. İmmünolojik çalışmalar, patojenlere karşı etkili akut inflamasyon yanıtında ateşin gerekliliğini ve önemini göstermiştir<sup>2</sup>. Birçok çalışma, ateş de dahil olmak üzere ilk yanıtın, sonraki çözümün gerçekleşmesi için gerekli olduğunu göstermektedir<sup>3-6</sup>. Bağışıklığın zayıfladığı durumlarda veya akut inflamasyon aşırı veya eksik olduğunda, ateş bileşeni eksik veya önemsiz görünmektedir<sup>7-11</sup>. Genellikle, hipotermi bu gibi durumlarda bir

savunma yanıtı gibi görünmektedir<sup>12</sup>. Wrotek ve meslektaşları, ateşi yükseltme yeteneğinin dokulardaki glutathione seviyesine bağlı olduğu fikrini öne sürmüş ve araştırmışlardır. Vücutta sırasıyla minimal ve aşırı oksidatif stres anlamına gelen hem daha yüksek hem de daha düşük glutathione, akut inflamasyon sırasında ateş oluşumuyla ilişkili olmadığını göstermişlerdir. Organizma yalnızca orta düzeyde glutathione ile ateş üretebilir<sup>13,14</sup>. Bu nedenle, kronik olarak iltihaplı bir sistemde, glutathione düzeyleri değişmişken aşırı oksidatif stres yaşayan, enfeksiyon sırasında ateş gelişmeyebilir. Ancak, kronik iltihabın çözülmesiyle bu yetenek geri dönebilir<sup>16-18</sup>.

Vithoulkas ve Carlino, yüksek ateşin etkili bir bağışıklık sisteminin ayırt edici özelliği olarak önemini vurguladıkları "süreklilik teorisini" önerdiler. Bu reaksiyonun yokluğunu veya önemsizleştirilmesini kronik inflamatuvar hastalığın bir işareti olarak önermektedirler<sup>19</sup>. Ayrıca kronik hastalıklar homeopatik tedavi altında iyileşmeye başladığında, yüksek ateşli basit akut hastalıkların geri dönmesinin olumlu bir prognostik gösterge olduğunu belirtmektedirler. Bu, kronik inflamatuvar durumda kaybolduğunu iddia ettikleri etkili bir inflamatuvar yanıt oluşturma yeteneğinin geri dönmesi anlamına gelmektedir.

Bu fenomen gerçekten de homeopatik tedavi altındaki vakalarda gözlemlendi<sup>16,17</sup>. Homeopatik tedavi altındaki atopik dermatiti içeren bir vaka serisinde, cilt temizliği ateşli akut enfeksiyonların tekrar ortaya çıkmasıyla güçlü bir şekilde ilişkiliydi, bu ateş atopik dermatitin başlangıcından beri yoktu. Kontrol grubunda (homeopatiye yanıt vermeyen atopik dermatit vakalarında) ateşli akut enfeksiyon görülmedi<sup>16</sup>. Ayrıca, anti-nötrofil sitoplazmik antikorları-negatif glomerülonefrit vakasında, hasta homeopatik tedavi altında diyalizi durdurabildi. Bu iyileşme ateşli solunum yolu enfeksiyonunun geri dönmesiyle ilişkiliydi, bu ateş böbrek yetmezliğinin başlangıcından beri yoktu<sup>17</sup>. 17 yıllık takiple bir juvenil romatoid artrit vakasının ayrıntılı bir açıklaması, hastanın romatoid artrit başlangıcından önce çocuklukta tipik olan tekrarlayan akut enfeksiyonları olduğunu gösterdi. Zaman çizelgesi, hastanın bireyselleştirilmiş klasik homeopati altında iyileşmeye başlamasına kadar ateşle birlikte bu tür akut hastalıkların yokluğunu göstermektedir. Uzun takip süresinde bir nüks olmadı<sup>18</sup>. Daha önce yayınlanmış bazı diğer çalışmalar, multipl skleroz ve kanser gibi kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkili ateşin yokluğunu bildirmiştir<sup>20-22</sup>.

Bu çalışmalara ve teorilere dayanarak, bu immünolojik bulguyu klinik vakalar düzeyinde araştırmayı amaçladık: kronik inflamatuvar hastalığın başlangıcının, ateşle birlikte yaygın bulaşıcı hastalıkların görülme sıklığında azalma ile ilişkili olduğunu araştırdık. Tedavi sırasında bu tür bir enfeksiyonun ve ateşin geri dönmesinin kronik hastalıkta iyileşmeye işaret ettiği hipotezini öne sürdük.

Bu çalışmanın amacı, kronik inflamatuvar durum (kronik hastalık) ile enfeksiyonlar sırasında etkili bir akut inflamatuvar yanıt oluşturma yeteneği arasında böyle bir ilişkinin olup olmadığını ve kronik inflamatuvar durumdaki (kronik hastalık) iyileşmenin, bugüne kadar klasik homeopatik uygulamada gözlemlendiği gibi, ateşle birlikte etkili akut inflamatuvar yanıtta artışla ilişkili olup olmadığını araştırmaktır.

## **Yöntemler**

Hindistan'daki 3 merkez, Rusya'daki 2 merkez ve Yunanistan ve Romanya'daki birer merkez de dahil olmak üzere birden fazla homeopatik tıbbi uygulama vaka kayıtlarını içeren bir vaka kontrol çalışması tasarladık. 'Vakalar', kronik inflamatuvar hastalıkları teşhisi konmuş, en az 6 aylık takiple homeopatik tedavi altında ilk alım değerlendirmesine göre (klinik değerlendirme veya laboratuvar/radyolojik raporlara göre) önemli ölçüde iyileşmiş hastalar olarak tanımlandı. Aynı klinik veritabanından, kronik inflamatuvar hastalıkları teşhisi konmuş ve homeopatik tedaviye yanıt vermeyen, en az 6 aylık takiple hastalar yaşa göre ayrı ayrı sıralandı. Bu son listeden, ilgili yaş aralığından her 20 iyileşmiş vaka için yaşa uygun bir kontrol rastgele seçildi.

Dahil etme kriterleri genişti çünkü önceki çalışmalar bu fenomeni çoğu kronik inflamatuvar hastalıkta gözlemlemiştir. Dahil edilen vakalar, iyileşme durumu ilgili laboratuvar veya radyolojik raporlarla veya çoğu vakada olduğu gibi klinik olarak semptom şiddeti ve hastanın genel durumuyla ölçülen derin kronik inflamatuvar hastalıklardı (nöropsikiyatrik, kas-iskelet sistemi, romatizmal, hormonal ve metabolik bozukluklar/hastalıklar).

Her bir vaka ve kontrol bireyi için yaş, cinsiyet, ana tanı, eşlik eden hastalıklar, takip süresi, kronik durumun iyileşme durumu ve takip sırasında herhangi bir akut bulaşıcı hastalığın ortaya çıkmasıyla ilgili verileri, yüksek ateşle ilgili ayrıntılarıyla birlikte topladık.

## **İstatistiksel Analiz**

Yaygın akut enfeksiyonların ateşle ortaya çıkması ile kronik inflamatuvar hastalığın iyileşmesi arasındaki ilişkinin incelenmesi için olasılık oranı hesaplandı (ancak bu, akut enfeksiyonların geri dönmesi için nedensel bir faktör olarak yorumlanmamalıdır). Aynı ilişki için korelasyon istatistikleri yapıldı ve akut enfeksiyonların ateşli olmasının kronik inflamatuvar hastalığı iyileşme durumuna katkısını kontrol etmek için ikili lojistik regresyon modeli geliştirildi.

## **Etik**

Orijinal çalışma, Bengaluru, Hindistan'daki Klasik Homeopati Araştırma Etik Komitesi tarafından hasta onay feragatiyle onaylandı. Onay numarası PP/AS/01/19-20'dir. Aynı verilerden yapılan daha sonraki daha küçük çalışma, mevcut makalede bildirildiği gibi, ek etik onay gerektirmedi.

## **Sonuçlar**

Veriler 20 vaka ve 20 kontrol bireyi olmak üzere 40 hastadan toplandı. Odaklanmanın birincil değişkeni, takip süresi boyunca ateşli akut enfeksiyonların oluşumuna göre hastaların iyileşme durumuydu.

Vakaların ve kontrollerin özellikleri ► Tablo 1'de verilmiştir. Vakaların ve kontrollerin ortalama yaşı sırasıyla 28,4 (standart sapma [SS]: 16,64) ve 27,9 (SS: 17,19) yıldır. Toplam örneğin ortalama yaşı 28,15 yıldır (SS: 16,76).

Ateşin ortaya çıkması ve ateşin ortaya çıkmaması açısından iyileşme ve iyileşmeme durumunu karşılaştırdığımızda (► Tablo 2), iyileşme gösterdiğini seçtiğimiz 20 hastanın %90'ının (N=18) takip süresi boyunca ateşi olduğu, %10'unun (N=2) ise ateş geliştirmediği görüldü. Kontrol grubundaki hastalara gelince, %80'inin (N=16) ateşi yoktu ve sadece %20'sinin (N=4) ateşi vardı. Pearson ki-kare değerinin anlamlı olduğu görüldü, (19,798;  $p < 0,01$ ) bulundu ve bu da ateş gözleminin iyileşme ve iyileşmeme arasında önemli ölçüde fark yarattığını gösteriyordu.

Ateşli akut enfeksiyonların ortaya çıkması ile iyileşmenin olasılık oranı hesaplandı ve 36,0 (95% güven aralığı [GA]: 5,8 ila 223,5) olarak bulundu. Bu, kronik inflamatuvar durumlarda iyileşme ile ateşli akut enfeksiyonların geri dönmesi arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösteriyor. Hastaların iyileşme durumu ve takip sırasında ateşli akut enfeksiyonların ortaya çıkması için korelasyonel istatistikler hesaplandı (► Ek Tablo S1, yalnızca çevrimiçi olarak mevcuttur). Cramer'in V katsayısı değeri 0,551 ( $p < 0,01$ ) olarak bulundu. Bu, iyileşme durumu ile takip sırasında ateşin gözlenmesi arasında anlamlı, orta düzeyde pozitif bir ilişki olduğunu gösteriyor. Bu da, ateşi olan hastalarda iyileşmenin ateşi olmayan hastalara göre biraz daha fazla olduğu anlamına geliyor.

**Tablo 1 - Hastaların özellikleri**

Özellikler	Hastalar	Kontrol bireyleri
Hasta sayısı	20	20
Ortalama yaş	28.4 y (SS: 16.64)	
Kadın : Erkek	8:12	10:10
İyileşme durumu	İyileşti	İyileşmedi
Takip sırasında akut ateşli hastalık	18	4
Enfeksiyon sırasında ateş	18	4

Kısaltma : SS : Standart Sapma

**Tablo 1 - Takip sırasında iyileşme durumu ile ateş oluşumu arasındaki çapraz tablo**

İyileşme durumu	Takip sırasında ateş görülmesi		Toplam
	Görüldü	Görülmedi	
İyileşti	4 (20%) Atık değer = -2.1	16 (80%) Atık değer = 2.3	20 (100%)
İyileşmedi	18 (90%) Atık değer = 2.1	2 (10%) Atık değer = -2.3	20 (100%)
Total (N = 40)	22 (55%)	18 (45%)	40 (100%)
Pearson ki-kare	Değer = 19.798	df = 1	p< 0.01

Not: Takip sırasında iki ateş gözlem düzeyine (oluşma ve oluşmama) karşı iki iyileşme düzeyinin (iyileşmemiş ve iyileşmiş) çapraz tabloları. Pearson ki kare değerinin anlamlı olduğu bulunmuştur (değer = 19,798; p<0,01) ve bu da vakaların dağılımının iyileşme durumu ile ateş gözlemi arasında anlamlı şekilde farklı olduğunu göstermektedir. df = serbestlik derecesi.

Bağımlı değişken olarak iyileşme durumu ve öngörücü olarak ateşli akut enfeksiyonun meydana gelmesiyle ikili lojistik regresyon modeli gerçekleştirildi (► Ek Tablo S2, yalnızca çevrimiçi olarak mevcuttur). Cox ve Snell R-kare değerinin 0,424, Nagelkerke R-kare değerinin ise 0,565 olduğu bulundu ve bu da iyileşme durumundaki %42,4 ila %56,6'lık değişimin ateş gözlemleriyle açıklanabileceğini gösteriyor.

Açıklayıcı değişken olarak ateş eklendikten sonra iyileşme durumunun sınıflandırılmasındaki genel yüzdelik doğruluğu %85 olarak bulundu ve bu, sıfır modelden beklenen %50'ye kıyasla daha yüksektir (► Ek Tablo S3, yalnızca çevrimiçi olarak mevcuttur).

## Tartışma

Klasik homeopatik uygulamalardaki gözlemler hipotezimizin temelini oluşturdu. Kronik inflamatuvar hastalığın, ateşle birlikte yaygın bulaşıcı hastalıkların görülme sıklığının azalmasıyla ilişkili olup olmadığını ve tedavi sırasında bu tür enfeksiyonların ve ateşin geri dönmesinin söz konusu kronik hastalıkta iyileşmeye işaret edip etmediğini araştırdık. Bu vaka kontrol çalışmasının sonuçları, bu hipotezi destekleyen kanıtlar ortaya çıkarmıştır. Daha önce yayınlanan çalışmalar, yaygın patojenlere duyarlılığın, fırsatçı ve dirençli patojenlere duyarlı olanlardan daha sağlıklı bir bağışıklık sistemiyle ilişkili olduğunu göstermiştir<sup>23-26</sup>. Ayrıca, sağlıklı bağışıklık sistemlerinin patojeni nötralize etmek ve doku uyumunu yeniden sağlamak için güçlü bir uğraş verebildiğini de göstermektedir<sup>9</sup>. Tehlikeye maruz kalan bağışıklık sistemleri böyle bir tepkiyi gösteremez. Zayıf veya agresif bir yanıt olabilir, bu da artan viral yüke ve hiper-inflamasyona neden olur ve hatta konakçının ölümüne yol açabilir, buna dair son kanıtlar 2019 koronavirüs hastalığı salgını sırasında bol miktarda görüldü. Kronik inflamatuvar hastalıkları olan kişilerin agresif bir şekilde tepki verme eğiliminde olduğu, konakçıya zarar veren sitokin fırtınasına neden olduğu görüldü<sup>27-29</sup>. Ancak, kronik hastalığı olmayan çoğu kişide durum böyle değildi. Bu, Wrotek ve meslektaşlarının bulgularıyla tutarlıdır: organizmanın ateşi yükselttiği orta oksidatif stres aralığındadır (glutathione miktarıyla ölçülür). Kronik inflamatuvar hastalıkta olduğu gibi aşırı oksidatif

stres ortamında ateşin konakçıya zarar verdiğini ve ateşin yükseltilmemesi eğilimi olduğunu buldular<sup>13,14</sup>. Böyle bir durumda organizma tarafından savunma mekanizması olarak hipotermi tercih edilir<sup>12-14</sup>.

Kronik inflamatuvar hastalığı olan hastaların ateşli akut inflamatuvar yanıt verebildiklerini sadece kronik durumlarında klinik iyileşme geliştiği zaman gördük. İyileşmeyen vakalar nadiren ateşli akut inflamatuvar yanıt gösterdi.

Bu, klinik pratiği yönlendirmek için daha derin bilimsel araştırmalara ihtiyaç duyan bir soruyu gündeme getiriyor. Bağışıklık sisteminin etkinliğini korumada akut inflamatuvar yanıtın rolü nedir? Ve enfeksiyon sırasında akut tepkiyi bozarak iyileşme olasılığını tehlikeye mi atıyoruz? Birçok araştırmacı, özellikle inflamasyonun çözülmesi bağlamında aynı soruyu sormuştur<sup>30</sup>. Akut inflamasyon süreci sıkı bir şekilde düzenlenmiştir ve sitokinler ve COX ve LOX enzimleri de dahil olmak üzere ilk bölümde aktive olan birçok faktör, daha sonra inflamasyonu çözmekte ve homeostazisi sağlamakta önemli rol oynar<sup>2-5,31,32</sup>. Özellikle ateşin, tüm bu bileşenlerin aktive olması için gerekli olduğu gösterilmiştir ve ateşli tepkiyi kesintiye uğratmanın, kronik inflamasyonu devam ettirerek çözümü engelleyip engellemediği sorusu gündeme gelmiştir<sup>2,32</sup>. Bu çalışmayla, kronik inflamasyonun çözülmesi ve ateşi yükseltme yeteneğinin geri dönmesi ile akut inflamasyon yanıtı arasındaki güçlü bir ilişki bulunduğunu gözlemledik. Ancak, bunun tersi doğru mudur, yani akut inflamasyon yanıt yeteneğinin kaybı, kronik inflamasyonun gelişimine sebep olmakta mıdır sorusu araştırılmaya devam edilmelidir.

Çalışmamızda birkaç sınırlama bulunmaktadır, bunlardan en önemlisi vakalar ve kontroller arasında hastalık eşleşmesinin olmaması. Vakalar çoğunlukla nadir nöropsikiyatrik/kas-iskelet sistemi bozukluklarıydı ve bunların eşleşmesi kontrol grubu olarak bulunması zordu. Bu nedenle, yaşları eşleşen hastalarda kronik inflamatuvar hastalıkları kontrol grubu olarak dahil ettik. Bu durum yanıt yorumunu bir dereceye kadar etkileyebilir. Ancak amaç çok genişti ve kronik inflamasyon durumu bütünüyle ana fenomen olarak ele alınmıştı ve etkili akut inflamasyonla ilişkisini içeriyordu. Bu nedenle, hastalık eşleşmesinin olmamasından kaynaklanan önyargı önemsizdir. Çalışmamız küçük bir çalışmaydı, çünkü dahil etme kriterleri ve kayıtlarda bulunan ayrıntılar katılımcıların seçimini zor hale getirdi. Tek bir kronik hastalığı dikkate alamadık çünkü vaka sayısı homeopati gibi niş uygulamalarda daha da kısıtlı olurdu. Ayrıca, hastaların yalnızca homeopatik tıbbi uygulamalardan alınması nedeniyle bir seçim önyargısı olabileceğini kabul ediyoruz. Geleneksel tıpla iyileşen hastaların da bu örüntüyü gösterip göstermediğini görmek ilginç olacaktır.

Bu çalışma, akut ve kronik inflamatuvar durumların bu özellikli örüntüsüne yönelik bir ön araştırmadır ve çalışmanın yeterli gücü olmadığı için genelleştirilebilirliği sınırlıdır. Ancak, bulgularımız, klinik uygulamacıları bilgilendirmek ve yol haritası belirlemek adına akut ve kronik inflamasyonlar arasındaki bu ilişkiyi daha fazla araştırmak için güçlü gerekçeler sunmaktadır.

## **Sonuçlar**

Klasik homeopatik klinik gözlem, vücuttaki kronik inflamatuvar durum ile yaygın enfeksiyonlar sırasında yüksek ateşli akut inflamatuvar savunma oluşturma yeteneği arasında bir ilişki olduğunu araştırdı. Bu vaka kontrol çalışmasında, tedavi sırasında ateşle birlikte yaygın enfeksiyonların geri dönmesi kronik inflamatuvar hastalıkta iyileşmenin habercisiydi. Akut ve kronik inflamatuvar durumlar arasındaki bu ilişkinin doğrulanması daha büyük örnekleme büyüklüğüne sahip araştırmalar gerektirecektir.

## Önemli Noktalar

- Ateş, kronik inflamatuvar durumlarda kesintiye uğrayabilen etkili akut inflamatuvar yanıtın ayırt edici özelliğidir.
- “Süreklilik teorisi”, yüksek ateşle birlikte akut inflamatuvar durumların geri dönmesinin, tedavi sırasında kronik hastalıklarda iyileşmeye işaret ettiğini ileri sürmektedir.
- Bir vaka kontrol çalışmasında, en az 6 aylık homeopatik tedavi altında kronik inflamatuvar hastalıklar tanısı altındaki hastalar retrospektif olarak örneklendi.
- Homeopatik tedavi ile iyileşen 20 hasta ve iyileşmeyenlerden yaşa göre eşleştirilmiş 20 kontrol bireyi, ateşli yaygın akut bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkması açısından incelendi.
- Akut bulaşıcı hastalıkların gelişimine göre iyileşme olasılık oranı hesaplandı ve korelasyon analizi yapıldı. Ayrıca, ateşin iyileşmenin bir göstergesi olarak ortaya çıkmasını anlamak için ikili bir lojistik regresyon modeli geliştirildi.
- Bu vaka kontrol çalışmasında, bireyselleştirilmiş homeopatik tedavi altında takip sırasında ateşli yaygın akut bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkması, kronik inflamatuvar durumda iyileşme ile ilişkilendirildi.

## Ön baskı

Veri toplama için ilk etik onay, ön baskı yayınında açıklandığı gibi 11.800 vaka içeren klinik bir veritabanının daha büyük bir retrospektif analizi içindi:

<https://doi.org/10.22541/au.160269741.18547290/v1>

Mevcut çalışma, farklı bir çalışma tasarımı (vaka-kontrol çalışması) için yukarıdaki havuzdan veri kullandı ve ön baskısı çevrimiçi olarak mevcuttur: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2083679/v1>, 22 Kasım 2022'de yayınlandı.

Çalışmanın veri analizinde daha sonra yapılan değişiklik, özel ek etik onay gerektirmedi. Mevcut el yazmasında ön baskıyla karşılaştırıldığında yapılan değişiklikler şu şekildedir: Başlık “Korelasyon”dan “İlişki”ye değiştirildi Akut ve Kronik Enflamatuvar Durumlar Arasında, Bir Vaka Kontrol Çalışması. Özet yapılandırılmıştır ve homeopatik paradigma hipoteze eklenmiştir. Dahil etme/dışlama kriterleriyle ilgili daha fazla açıklama, “kronik enflamatuvar durum”un anlamı hakkında netlik dahil eklenmiştir. Etik izin beyanları, orijinal onayın doğasını yansıtacak şekilde açıklanmıştır. Sonuçlar bölümündeki 20 vaka ve kontrol bireyinin grafikleri bulguların anlaşılmasına katkıda bulunmadıkları için kaldırılmıştır. İstatistiksel analiz, olasılık oranının hesaplanmasıyla birlikte geliştirilmiş, Pearson ki-karesi hesaplanmış ve korelasyonel istatistiksel analiz yapılmıştır. İkili lojistik regresyon modeli de geliştirilmiş ve Sonuçlar'da açıklanmıştır. Homeopatinin araştırma ile bağlamı sonuçlara eklenmiştir.

## Veri ve Malzemenin Kullanılabilirliği

Mevcut çalışma sırasında oluşturulan ve/veya analiz edilen veri kümeleri yazarlardan yazılı olarak talep edilebilir.

## Yazarların Katkıları

S.M., M.M., V.V., V.S., E.S., N.K., D.C., D.T., L.J. ve A.J. verileri toplayan ve analiz eden birincil hekimlerdi. S.M. el yazmasını yazdı ve referanslamayla ilgilendi. G.V. çalışmanın onaylayıcısı ve garantörüdür. Tüm yazarlar el yazmasının son versiyonunu okudu ve dergiye gönderilmesini onayladı.

**Finansman** - Yoktur.

**Çıkar Çatışması** - Bildirilmemiştir.

**Teşekkür** - Yazarlar, sağlanan teknik yardım için Anjum Warsi, Amritha Belagaje ve Pooja Dhamodar'a teşekkür ederler.

**Ek Materyel**

**Ek Tablo S1.** Takip sırasında ateşli akut enfeksiyonların oluşumu ve iyileşme durumu arasındaki korelasyon.

**Ek Tablo S2.** Model özeti.

**Ek Tablo S3.** Sınıflandırma tablosu.

## REFERANSLAR

- 1 Rather LJ. Disturbance of function (functio laesa): the legendary fifth cardinal sign of inflammation, added by Galen to the four cardinal signs of Celsus. *Bull N Y Acad Med* 1971;47:303–322
- 2 Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol* 2015;15:335–349
- 3 Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol* 2005;6:1191–1197
- 4 Panigrahy D, Gilligan MM, Huang S, et al. Inflammation resolution: a dual-pronged approach to averting cytokine storms in COVID-19? *Cancer Metastasis Rev* 2020;39:337–340
- 5 Serhan CN. Treating inflammation and infection in the 21<sup>st</sup> century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *FASEB J* 2017;31:1273–1288
- 6 Blatteis CM. Fever: pathological or physiological, injurious or beneficial? *J Therm Biol* 2003;28:1–13
- 7 Shimazui T, Nakada TA, Walley KR, et al. Significance of body temperature in elderly patients with sepsis. *Crit Care* 2020; 24:387
- 8 Martín S, Pérez A, Aldecoa C. Sepsis and immunosenescence in the elderly patient: a review. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:20
- 9 Wrotek S, LeGrand EK, Dzialuk A, Alcock J. Let fever do its job: the meaning of fever in the pandemic era. *Evol Med Public Health* 2020;9:26–35
- 10 Bhavani SV, Huang ES, Verhoef PA, Churpek MM. Novel temperature trajectory subphenotypes in COVID-19. *Chest* 2020;158: 2436–2439
- 11 Smith BJ, Price DJ, Johnson D, et al. Influenza with and without fever: clinical predictors and impact on outcomes in patients requiring hospitalization. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa268
- 12 Liu E, Lewis K, Al-Saffar H, et al. Naturally occurring hypothermia is more advantageous than fever in severe forms of lipopolysaccharide-and Escherichia coli-induced systemic inflammation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012;302:R1372–R1383
- 13 Wrotek S, Sobocińska J, Kozłowski HM, Pawlikowska M, Jędrzejewski T, Dzialuk A. New insights into the role of glutathione in the mechanism of fever. *Int J Mol Sci* 2020;21:1393
- 14 Wrotek S, Jędrzejewski T, Nowakowska A, Kozak W. Glutathione deficiency attenuates endotoxic fever in rats. *Int J Hyperthermia* 2015;31:793–799

- 15 Perricone C, De Carolis C, Perricone R. Glutathione: a key player in autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2009;8:697–701
- 16 Mahesh S, Mallappa M, Habchi O, et al. Appearance of acute inflammatory state indicates improvement in atopic dermatitis cases under classical homeopathic treatment: a case series. *Clin Med Insights Case Rep* 2021;14:1179547621994103
- 17 Mahesh S, Jaggi L, Jaggi A, Tsintzas D, Vithoulkas G. Individualised homeopathic therapy in ANCA-negative rapidly progressive necrotising crescentic glomerulonephritis with severe renal insufficiency— a case report. *J Med Life* 2019;12:49–55
- 18 Chabanov D, Tsintzas D, Vithoulkas G. Levels of health theory with the example of a case of juvenile rheumatoid arthritis. *J Evid Based Integr Med* 2018;23:X18777995
- 19 Vithoulkas G, Carlino S. The “continuum” of a unified theory of diseases. *Med Sci Monit* 2010;16:SR7–SR15
- 20 Wrotek S, Kamecki K, Kwiatkowski S, Kozak W. Cancer patients report a history of fewer fevers during infections than healthy controls. *J Pre Clin Res* 2009;3:31–35
- 21 Donati D. Viral infections and multiple sclerosis. *Drug Discov Today Dis Models* 2020;32:27–33
- 22 Mastrangelo G, Fadda E, Milan G. Cancer increased after a reduction of infections in the first half of this century in Italy: etiologic and preventive implications. *Eur J Epidemiol* 1998;14:749–754
- 23 Witkin SS, Linhares I, Giraldo P, Jeremias J, Ledger WJ. Individual immunity and susceptibility to female genital tract infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:252–256
- 24 Luebke RW, Parks C, Luster MI. Suppression of immune function and susceptibility to infections in humans: association of immune function with clinical disease. *J Immunotoxicol* 2004; 1:15–24
- 25 Pana ZD, Farmaki E, Roilides E. Host genetics and opportunistic fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:1254–1264
- 26 Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY)* 2020;12:9959–9981
- 27 Bajaj V, Gadi N, Spihlman AP, Wu SC, Choi CH, Moulton VR. Aging, immunity, and COVID-19: how age influences the host immune response to coronavirus infections? *Front Physiol* 2021;11; 571416
- 28 Schmitt BD, Offit PA. Could fever improve COVID-19 outcomes? *Contemp Pediatr* 2020;37:8–9
- 29 Chiappetta S, Sharma AM, Bottino V, Stier C. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *Int J Obes* 2020;44:1790–1792
- 30 Rajakariar R, Yaqoob MM, Gilroy DW. COX-2 in inflammation and resolution. *Mol Interv* 2006;6:199–207
- 31 Wang X, Ni L, Wan S, et al. Febrile temperature critically controls the differentiation and pathogenicity of T helper 17 cells. *Immunity* 2020;52:328–341.e5
- 32 Fisher DT, Vardam TD, Muhitch JB, Evans SS. Fine-tuning immune surveillance by fever-range thermal stress. *Immunol Res* 2010; 46:177–188