



Plasebo Etkili Midir? Etik Midir?

Ceren Göker¹, Ayşegül Yılmaz², Hakan Kumbasar³

ÖZET:

Plasebo etkili midir? Etik midir?

Plasebo “hekim açısından tedavi edilen durum için özel bir etkinlik göstermeyeceğine inanılan ve sembolik etkisi için kullanılan bir tedavi biçimi ya da tıbbi tedaviyi hızlandırmayı amaçlayan bir girişim” olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte plasebo almakta olan hastalara, aslında sadece etkisiz bir ilaç değil, beraberinde destek, ilgi ve güvence de verilmekte; bu da terapötik işbirliğini ve olumlu beklentiyi desteklemektedir. Özgül olmayan faktörlere cevap tıbbin her alanında görülmele birlikte psikiyatride daha da önem kazanmaktadır. Plasebo cevabı hastalıktan hastalığa, kişiden kişiye, kültürden kültüre, hatta farklı zaman ve mekanda değişkenlik gösterdiğinden tahmin edilebilir değildir ve günümüzde bilimsel olarak yeni tedavilerin etkinliğinin gösterilmesi için plasebo karşılaştırmalı çalışmalara hala gereksinim vardır. Etik açıdan ise tüm dünyada plaseboların bilinen etkili tedavi olmadığına, kullanılabileceği ve hayatı tehdit eden durumlarda kullanılmaması gerektiği konusunda fikir birliğine varılmıştır. Dolayısıyla araştırmacılara düşen, arada kalan özel durumlarda etik ve bilimsel kaygılar arasında bir denge sağlayarak değerlendirme yapmalarıdır.

Anahtar sözcükler: Plasebo, etik, psikiyatri

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:183-192

ABSTRACT:

Is placebo efficacious? Ethical?

Placebo is defined as a treatment type, which is used for its symbolic effect and believed to demonstrate no special efficacy for the state being used to treat from doctor's view, or an interference which aims to hasten medical treatment. However, patients who take placebo are not only given an ineffective medication but also provided support, solitude, and trust. The support and therapeutic alliance encourage favourable expectation. While response to nonspecific factors in every area of medicine is marked, it is more important in psychiatry. Placebo response is not predictable since it differs from disease to disease, individual to individual, culture to culture and over-and-above all it presents variability at different times and locations. There is still a need for placebo controlled studies to prove the efficacy of new medicines scientifically. Ethically, it is accepted that a placebo can only be used if there is no known effective treatment. Placebo should not be used in life threatening conditions. Hence researchers should take into account the balance between ethical and scientific concerns in evaluation of specific cases.

Key words: Placebo, ethics, psychiatry

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:183-192

¹Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Mamak, Ankara-Türkiye
²Uzm. Dr., ³Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, KLP Bilim Dalı, Mamak, Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Uzm. Dr. Ayşegül Yılmaz
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, KLP Bilim Dalı, Mamak, Ankara-Türkiye

Telefon / Phone: +90-312-595-6752

Faks / Fax: +90-312-319-1933

Elektronik posta adresi / E-mail address:
aysgulyilmaz@yahoo.co.uk

Kabul tarihi / Date of acceptance:
15 Ocak 2008 / January 15, 2008

Bağıntı beyanı:
C.G., A.Y., H.K: yok.

Declaration of interest:
C.G., A.Y., H.K: none.

GİRİŞ

Latince “placera” kelimesinden köken alan plasebo dilimize “memnun edeceğim/hoşnut edeceğim” şeklinde tercüme edilmiştir (1). Açıklamalı psikiyatri sözlüğünde ise, “daha önceleri kiliselerde ölümlerin ruhlarını hoşnut etmek üzere okunan bir dua olan “placebo” günümüzde farmakolojik faaliyeti olmayan ancak görünüm itibariyle aktif bir ilacın tıpatıp benzeri olan bir madde olarak tanımlanmaktadır” denir (1). “Hastanın arzusunu tatmin amacıyla verilen etkisiz ilaç” şeklindeki tanım (2) bir ansiklopedide “bir ilacın yerine o ilaçla aynı koşullarda ve aynı biçimde verilen etkisiz ve zararsız madde” olarak belirtilmiştir. “Plasebo etkisi” ise, farmakolojik veya tedavi edici özelliklerinden bağımsız olarak telkin yoluyla etki yapan her türlü yöntem ya da maddenin etkisidir” (3). Plasebo etkisi konusunda birçok çalışmaya imza atmış bir psikiyatrist olan Arthur K.Shapiro plaseboyu şöyle tanımlamaktadır: “plasebo, tedavi edilen duruma yönelik spesifik etkisi olmayan madde ya da yöntemdir. “Plasebo etkisi” ise plasebo tarafından ortaya konan terapötik etkidir.” (4) Sırf bu dört tanıma bakınca bile ortaya şöyle bir sonuç çıkmaktadır: Etkisi olmayan maddelerin ortaya çıkardığı etkiye plasebo etkisi denir. Peki genel tıpta plasebonun yeri nerede? Bu yazının amacı genel olarak plasebonun tanımlanması, tarihçesi, genel olarak tıpta ve özgül olarak psikiyatride kullanımı ile ilgili bilgi verilmesi, etkinliği ve kullanımının etik olup olmadığı üzerinde durulmasıdır. Bu amaçla plasebo, etik ve psikiyatride kullanım gibi anahtar sözcüklerle SCI ve SSCI kapsamında olan uluslararası indekslerde yer alan dergilerde 1950 ve 2007 arası yılları içeren tarama yapılmış ve makaleler gözden geçirilmiştir.

Plasebo Etkisi

Brody, plasebo etkisini dört başlıkta tanımlamıştır (5):

1. Bir tedavinin özgül etkileri dışında kalan özgül olmayan etkileri (bunlara hekimin ilgisi, dikkati, tavır, hastanın ve hekimin tedaviden beklentileri, tedavinin ünü, fiyatı ve etkileyiciliği, ortamın özellikleri dahildir ve genellikle “özgül olmayan etkiler” “plasebo etkisi” ile eş anlamlı kullanılmaktadır),
2. Biyomedikal açıdan etkisiz bir ilacın ürettiği tedavi edici etki,
3. Bir ilaca yüklenen ama onun farmakolojik özellikleriyle açıklanamayan tedavi edici etki veya yan etki,
4. Tüm tedavilerde ortak olan etki (5-9).

Brody tüm bu başlıkları toparlayarak plaseboyu “hekim açısından tedavi edilen durum için özel bir etkinlik göstermeyeceğine inanılan ve simgesel etkisi için kullanılan bir tedavi biçimi ya da tıbbi tedaviyi hızlandırmayı amaçlayan bir girişim” olarak tanımlamıştır (5).

Toplumbilimciler, plasebonun deneye dayalı bilimsel tıbbın savlarının test edilmesine yarayan bir ilaçtan çok daha fazlası olduğunu ileri sürmektedirler. Bu yaklaşıma göre plasebo etkisi; kliniğin havasını, hekimin problem çözme yeteneğini, hastayı yatıştırma çabalarını, hekimin yarattığı güven ve anlayışı da içermektedir. Hekimlik mesleğinin rolü ve hekimin hastasının daha iyi hissetmesini sağlama gücü de plasebonun etkinliğinde rol oynamaktadır (9,10).

Tarihçe

Tarihte ilk kez İbranice İncil'deki bir duanın Latince İncil'e çevriminde “ethalech” kelimesinin karşılığı olarak “plasebo” kullanılmıştır; “plasebo domino in regione vivorum” (yaşayanların dünyasındaki efendinin önünde gezineceğim) (11). Ayinsel olarak ilk kullanımı ise 14. yüzyıla dayanmaktadır. Önemli biri öldüğünde mezar başında aile üyeleri yerine parayla tutulan insanların yas tutmasına “plasebo söylemek” denmekteydi. Aslında bu “plasebo” kelimesinin “yerine konma” anlamında ilk kullanımıydı. Tıbbi terim olarak ilk kullanımı ise 18. yüzyıla rastlamaktadır (11).

Aslında cerrahi dışındaki tıp tarihi, plasebo tarihi ola-

rak ele alınabilir. M.S 129-199 tarihleri arasında yaşayan Galen terapötik başarıyı semptomların %60 oranında organik değil, psikolojik olmasına bağlamaktaydı. Yüzyıllar boyu kullanılan tedaviler aslında plasebo etkisinden başka birşey değildi: Kurt kemiği parçalarının diş ağrısına, taze idrar ve külün sürülmesinin köpek ısırığı yarasına, kadın genitalyasına örümcek konmasının menstürasyonun tetiklenmesine iyi geldiğine inanılmaktaydı. Britanya, Galler ve İrlanda'da ökseotunun erizipel, kas erimesi, inme, infertilite, kolera ve vebaya iyi geldiği düşünülüyordu. M.S 1493-1541 yılları arasında yaşamış Paracelsus bitkilerin şekillerine ve renklerine bakarak tedavi edici etkilerinin belirlenebileceğine inanıyordu. Akciğere benzer yaprakları nedeniyle ciğerotu bitkisinin verem tedavisinde, sarı bitki özü nedeniyle kırlangıç otunun safra ve karaciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılabileceği sonucuna varmıştı. Bu çağlarda insanlar zehirleri karıştıran doktorlarla; fiziksel ve ruhsal arınma amacıyla kan akıtma ve enema gibi işkenceyi andıran teknikler kullanan doktorlar arasında seçim yapmak durumundaydılar (11).

Eski Çin'de kullanılan 2000 kadar ilacın tamamının hastalığa özgü etkilerinin olmadığı sonradan anlaşılmıştır. Plasebonun bilimsel tıpta kullanımı ise 17. yüzyılda başlamıştır. 1747'de Lind ilk kez kontrol ilacı kullanmış, skorbüt hastalarında portakal ve limon suyunun etkili olduğunu göstermek amacıyla bir hastaya deniz suyu, diğere ise “aktif tedaviyi” vermiştir. 1932'de Paul Martini ise yazdığı klinik araştırma kılavuzunda “plasebo” kelimesini kullanmadan çift kör çalışmalarda ilaçların etkili olduğunu gösterebilmek için etkisiz ilaçların (yani plaseboların) kullanılmasının gerekli olduğunu belirtmiştir (12).

Geleneksel tıp anlayışı daha sonraları plasebo etkisini açıklamak için bazı mitler geliştirmiştir. Günümüzde ise artık bu mitler geçerliliğini kaybetmiş ya da sadece tek bir açıklama ile tariflenemeyeceği anlaşılmıştır (13):

- MİT 1: Plaseboya yanıt veren kişiler aslında hasta değildir, tersine organik bir bozukluğu taklit edecek şekilde semptom geliştirmişlerdir.
- MİT 2: Plasebo hiç tedavi almıyor olmakla eşitir.
- MİT 3: Hastaların sabit bir oranı (ortalama üçte biri) plaseboya yanıt verir.
- MİT 4: Plaseboya yanıt veren kişiler karakteristik olarak ikna edilebilir, telkine yatkın, nevrotik, dışa dönük veya içe dönük, uysal, başkalarını memnun etmeye hevesli, sofistike olmayan ve itaatkar kişilerdir.

- MİT 5: Ağrı çok boyutlu bir deneyimdir ve plasebo ağrının sadece bir boyutuna etki eder.
- MİT 6: Plasebo cevabı endojen opioidler tarafından üretilir.
- MİT 7: İstatistiksel analizle saf terapötik etki plasebo cevabından ayırdedilebilir.

Plasebonun Tıpta Kullanımı

“Ortalama olarak hastaların üçte biri plaseboya yanıt vermekte ve hatta bu oran bazı bozukluklarda daha da artmaktadır” şeklindeki yaygın kabul gören plasebo yanıt oranı aslında Beecher’ın 1955’te yazdığı klasik makaleye dayanmaktadır (6). Bu makale postoperatif ağrı, öksürük, angina pectoris, baş ağrısı, deniz tutması, anksiyete, nezle gibi durumları içeren 15 çalışmanın gözden geçirilmesidir. Ortalama olarak bu hastaların %35’i plaseboyla düzelmiştir, ancak çalışmadaki plasebo yanıtı %15-58 arasında değişmektedir (6).

Plasebo etkisi kişiden kişiye, hastalıktan hastalığa ve hatta bölgeden bölgeye de değişiklik göstermektedir (9). Literatürde plasebo sonrası görülen çeşitli yan etkiler de tariflenmiştir ve Tablo1’de görülmektedir (11).

Tablo 1: Plasebo kullanımı sonrası görülen yan etkiler ve sıklığı (11)

Yan etkiler	Sıklık (%)
Ağız kuruluğu	2-35
Bulanti	3-20
Ağırılık hissi	18
Baş ağrısı	3-32
Konsantrasyon güçlüğü	15
Bilinç bulanıklığı	20-50
Aşırı terleme	8-27
Güçsüzlük	6-9
Yorgunluk	18-30
Uyku hali	5-10
Uykusuzluk	11
Sersemlik	2-24
Bayılma hissi	16
Konfüzyon	10
Anksiyete	25
İştah kaybı	15-20
Kulak çınlaması	22
Kaşıntı	10
Bulanık görme	18-32
Kabızlık	2
Karın ağrısı	9

Plasebo etkisi kişinin hekimi nasıl algıladığına bağlı olarak da değişmektedir. Örneğin çoğu insanın gözünde cerrahi en etkileyici uzmanlık alanıdır. Hastalar için cer-

rahtar gizemli ve güçlüdür. Tarihte de bu inanişin plasebo etkisini nasıl arttırdığının birçok örneğine rastlamak mümkündür. Örneğin 1950’lerde angina pectoris tedavisinde internal mammarian arterin bağlanması sık başvuru- lan bir yöntemdi ve hastaların %63’ü en az 6 ay süreyle düzelmekteydiler (4,7,13). Aynı şekilde angina pectoriste sadece cilt kesisiyle düzelmeye %56 oranında bildirilmiştir (7). Spangfort’un yayınladığı gözden geçirmeye göre 2504 lomber disk hastasında yapılan diskektomi sonrası lomber disk hernisi olmayan hastaların %37’sinde ağrı azalma ve %47’sinde tamamen düzelmeye saptanmıştır (8). Benzer şekilde 74 çalışmada lomber spinal stenozda cerrahi uygulaması sonrası düzelmeye %64 ve 47 çalışmada lomber spinal füzyonda cerrahi uygulaması sonrası düzelmeye %68 olarak bildirilmiştir (7).

Eskiden yaygın kullanıldığı halde sonradan etkisiz olduğu gösterilen diğer yöntemlere astım için glomektomi; herpes simplex için levamisol, organik solventler ve fotodinamik inaktivasyon tedavisi; duodenal ülser için gastrik dondurma; diş çekimi sonrası ağrı için ultrason tedavisi örnek verilebilir. Bu yöntemlerin kullanıldığı 7000 kadar hastayı içeren çalışmalarda hastaların düzelmeye oranı %30 “iyi” ve %40 “mükemmel” şeklinde bildirilmiştir (13).

Plasebonun Psikiyatride Kullanımı

Psikiyatri için plasebonun ayrı ve özel bir anlamı vardır. Bazıları bunu psikiyatrik hastalıkların doğasına bağlamaktadır. Psikiyatride farmakolojik olmayan plaseboların yani telkin, ikna, iyilik beklentisi, güven ve inanç gibi durumların daha merkezi bir rol oynadığına inanılmaktadır. Elbette böyle görüşlerin ortaya çıkmasında psikiyatrik bozuklukların etyolojisinin, ortaya atılan psikolojik kuramların ve psikoterapinin etkinliğinin ve yerinin netlik kazanmamış olmasının payı büyüktür. Psikiyatrik ilaçların psikolojik etkileri de henüz tam olarak bilinmemekte ve muhtemelen bu yüzden plasebo psikiyatride diğer tıp dallarından daha fazla önem kazanmaktadır (9,10).

Lapierre’e göre psikiyatrik durumlarda, ne tek başına biyolojik terapiler, ne de psikoterapiler ile tam bir kür sözü konusu olmadığından özgül olmayan faktörler dikkate alınmalıdır. En iyi ihtimalle psikiyatrik bozukluklarda tedavi cevabı %60-70 arasında kalmaktadır (15). Yapılan çalışmalarda tedaviye cevap, gruplar arasında o kadar fazla değişkenlik göstermektedir ki; tıbbın diğer alanlarına kıyasla psikiyatride çok daha fazla ilaç çalışması yapılmı-

sı gerekmiştir, gerekmektedir. Psikiyatrik bozukluklarda tedaviye cevaptaki değişkenliğe benzer şekilde plaseboya cevapta değişkenlik de depresyon, anksiyete bozuklukları ve hatta şizofreni durumlarında görülebilmektedir. Öte yandan obsesif kompulsif bozukluk durumunda plasebo cevabı ihmal edilebilir düzeyde kalmaktadır (14,15).

Psikiyatrik çalışmalarda plasebo cevabının hastalıktan hastalığa ve hatta hastalığın farklı evrelerinde değiştiği gösterilmiştir. Örneğin şizofreni çalışmalarının çoğu akut evrede plaseboya çok az yanıt olduğunu; plasebo sonrası 6 ay boyunca relaps olmadan rezolüsyon oranının %40-70 arasında değiştiğini, uzun dönemde ise bu oranın %30'un altına düştüğünü göstermektedir (15). 35 plasebo kontrollü, randomize antipsikotik ilaç kullanan şizofreni hastası çalışmalarının incelendiği bir metaanalizde plasebo cevaplarının ortalama %20-70 arasında değiştiği bildirilmiştir (16).

Plasebo cevap oranları, yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda hafif-orta derecede unipolar depresyonda %20-50 arasında değişmektedir. Benzer çalışmalarda bipolar depresyon için plasebo cevabı %30-37 arasındadır. İlaç firması destekli iki çalışmada akut bipolar manide plasebo cevabı %25 olarak bulunmuştur. Chengabba ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ilginç olarak bipolar bozukluk tip I (ilk atak manisi olan) hastalarının plasebo cevabı %40 bulunmuş ve bu birden fazla atak geçirmiş hastaların plasebo cevabının (%23) neredeyse iki katı olarak bildirilmiştir (17).

Yaygın anksiyete bozukluğunda plaseboya cevap oranı %65'e kadar çıkmakta panik bozukluktaysa bu oran %22 civarında kalmaktadır. Obsesif kompulsif bozuklukta ise daha önce de değinildiği gibi plaseboya dirençten söz etmek mümkündür, çünkü plaseboya cevap %3-13 olarak bildirilmektedir (9,10).

Plasebo etkisinin en çok araştırıldığı konu ise depresyon ve dolayısıyla en çok tartışıldığı konulardan biri de antidepressan ilaç çalışmalarıdır. Bu konuda birbirine taban tabana zıt bir çok görüş öne sürülmüştür. Ferner ve Neumann, antidepressanların etkisinin kanıtlanmış olduğunu dolayısıyla plasebo kullanmanın etik olmadığını, bunun yerine yeni bir ilacın etkinliği kanıtlanmış eski bir ilaçla kıyaslanması gerektiğini ileri sürmektedir (18). Ancak yazarların önerdiği şekilde yapılan, plasebo kontrolünün olmadığı deneylerde tip II istatistiksel hata olasılığı yüksektir; yani test edilen ilaçla standart ilaç arasında aslında fark varken fark bulunamayabilir (19), ya da çalışma

grubunun plasebo cevabı ölçülmediğinde eski ve yeni ilacın ikisi de etkisizken etkiliymiş gibi çıkabilir (12). Örneğin 20'şer kişiden oluşan iki grupta 150 mg/gün amitriptilinle 8 g/gün triptofanı kıyaslayan bir çalışmada triptofan cevabı %40 bulunmuş ve bundan triptofanın standart tedavi (amitriptilin, %55 cevap) kadar etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Oysa birçok çalışma triptofanın etkisiz olduğunu göstermektedir. Büyük olasılıkla bu çalışmada bir plasebo grubu olsaydı cevap oranı aktif tedavi alan grubunkine benzer çıkacak ve yanlış sonuca ulaşılmasını engelleyecekti. Bir başka çalışmada ise deprese hastalara verilen plasebo cevabı (%59) imipraminden yüksek bulunduğundan için imipraminin etkisiz olduğu sonucuna varılmış, oysa daha sonra anlaşılmıştır ki çalışmaya alınan kişilerin çoğu tedaviye ihtiyacı olmadığı halde çalışmaya dahil edilmiş (12).

Ferner ve Neumann'ın görüşünün aksine bazı yazarlar antidepressanların çok az etkili ya da etkisiz olduğunu, varolan etkinin ise plasebo etkisi olduğunu iddia etmişlerdir. Ancak yazarlar yaptıkları analizde aktif plaseboların (litium, amilobarbiton, adinazolam ve triiyodotironin) antidepressan etkinliğinden kısaca "olasılık" olarak bahsetmekte ve bu kritik nokta incelenmeden yok varsayılmaktadır (19). Brown da benzer görüş doğrultusunda kronikleşmiş ve biyolojik görünüme sahip depresyonlar dışındaki depresyonların ilk 6 hafta boyunca plaseboyla tedavi edilmesini önermiş ve ciddi tepkiler almıştır (20). Daha sonra başka bir çalışmada, sadece depresyonda değil, plasebonun etkili olduğunun kanıtlandığı ağır durumları, otomatik duyum bozuklukları ve nörohumoral bozukluklarda tedavinin etkisiz ve de pahalı olması halinde plasebonun kullanılması gerektiği savunulmuştur (9,10).

I. Plasebonun Etki Mekanizmaları

Plasebo etkisini tanımlamak kadar zor olan bir konu da etki mekanizmasını tanımlamaktır. Hala netlik kazanmamış ve tartışılmakta olan birçok teori vardır. Hastanın ve hekimin beklentilerinden, şartlı öğrenmeye; verilen ilaçların renginden sayısına ve şekline; hekimin tutumundan hastanın özelliklerine kadar birçok faktörün plasebo etkisinden sorumlu olduğu öne sürülmüştür.

Hastanın tedaviden beklentileri cevabı etkilemektedir. Hastalara ilacın yaratacağı etki söylendiğinde hastalarda bu etkinin çıkma olasılığı artmaktadır. Örneğin mide kasılmalarının ölçülmesi için mknatıs içeren bir ilaç yuttu-

ruhan bir grup hastada ilacın yapacağı söylenen etkiye göre kasılmalar artmış, azalmış ya da değişmemiştir. Bir başka çalışmada ise astımlı hastalara isotonik salin verilmiş ve hastalara daha önce verilen bilgiye göre, ya nefesleri daralmış ya da rahatlamışlardır. Dahası bu hastalara gerçek bronkodilatator tedavi verildiğinde ilacın yapacağı etkinin söylendiği grupta, tersi söylenen gruba göre 2 kat daha fazla rahatlama olmuştur (7).

Hastanın olumlu beklentisinin psikiyatrik bozukluklarda plaseboya, psikotropik ilaca ya da psikoterapiye yanıtı arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca anksiyetesi yüksek kişilerin plaseboya en yüksek yanıtı verdiği de bazı kanıtlar mevcuttur (7). Yapılan araştırmalar kronik ağrı ve psikiyatrik bozuklukların plaseboya daha yüksek yanıt verdiğini ancak, hiperakut durumların (kalp krizi gibi), kronik dejeneratif hastalıkların ve kalıtsal hastalıkların daha dirençli olduğunu göstermektedir. Muhtemelen ağrı ve anksiyetenin varlığı otonom sinir sistemini ve immüno-biyokimyasal süreçleri devreye sokarak plasebo etkisini arttırmaktadır (21).

İlaç uyumu yüksek hastaların plaseboya uyumu da yüksek olmaktadır. Örneğin koroner arter hastalığı olanlarda antihiperlipidemik ilaç etkinliğini araştıran bir randomize çalışmada plasebo grubundaki hastalar ilaç uyumu daha iyi olanlarla (plasebo kapsüllerinin en az %80'ini alanlar) daha kötü olanlar (%80'den azını alanlar) diye ikiye ayrılmıştır. Bilinen 40 koroner risk faktörü açısından farklılık bulunamayan plasebo grubundaki hastalardan ilaç uyumu daha kötü olanların 5 yıllık mortalitesinin ilaç uyumu iyi olanlara kıyasla %57 daha yüksek olduğu bulunmuştur (7,21).

Plasebo cevabını etkileyen bir diğer faktör hekimin hastaya karşı tavrı ve hekimin beklentileridir. Sıcak, arkadaşça, ilgili, sempatik ve empatik, saygılı ve olumlu bir tutum içindeki hekim aktif tedaviye olduğu gibi plaseboya da yanıtı arttırmaktadır. Hekim ilacın etkili olduğuna inandığında da yanıtın arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (7,21).

Plasebo cevabında rol oynayan bir diğer faktör tedavinin algılanan özellikleridir. Örneğin yeni bir tedavi eskisinden, kapsüller tabletlerden, invaziv tedaviler noninvaziv olanlardan daha etkili olmaktadır. İlacın rengi ve markası da önem arz etmektedir (21). Yapılan araştırmalara göre renkli kapsüller en etkiliyken bunu sırasıyla renkli tabletler, köşeli beyaz tabletler ve yuvarlak beyaz tabletler izlemektedir (13).

Plasebo etkisini açıklamak için öne sürülen birçok teori olduğundan bahsedilir. Bunlardan öne çıkan iki psikolojik teori "klasik şartlı öğrenme teorisi" ve "beklenti teorisi"dir. Şartlı öğrenme teorisine göre hasta daha önceden gördüğü etkili tedavilerle (penisilin, insülin gibi) bağlantı kurarak etkisiz ilaç ya da girişimlerden faydalanmaktadır. Plasebo, şartlı uyaran olmakta ve semptomlarda rahatlama sağlamaktadır. Beklenti teorisine göreyse özel bir kognisyon olan beklenti plasebo etkisini tetiklemektedir. Yani hastanın iyileşeceği yönündeki beklentisi anksiyeteyi azaltarak ve hastanın küçük değişiklikleri bile farkedip olumsuz olayları görmezden gelmesini sağlayarak hastayı rahatlatmaktadır (21).

Biyolojik yaklaşıma göreyse plasebo etkisi; uyarının beyinde iyileşme sürecinde "anamlı" olarak algılanması sonucu organ değişikliklerinin gelişmesiyle açıklanmaya çalışılmaktadır. Endojen opioidler gibi çeşitli "zihin-vücut" iyileşme yolları, nöroendokrin ve psikonöroimmün yollar bu etkiden sorumlu tutulmaktadır. Plaseboyla bağlantılı olan zihinsel ve duygusal uyaran, otonom sinir sistemi yoluyla ve hipofizden nöroendokrin akım yoluyla immün sisteme ulaşmaktadır (21).

Spekülatif olan bir başka teori ise işlevsel salutojenik mekanizma teorisidir. Smith'e göre işlevsel salutojenik mekanizmalar başatma, ilişki kurma, espiri anlayışı, aşk, din ve plasebo cevabı gibi mekanizmaları içermektedir ve salutojenik beyin bölgeleri santral sinir sistemindeki ödül yolları (striotalamik bölge) ile örtüşmektedir. Dolayısıyla bu yollarla görev alan üç nörotransmitter ailesi (serotonin, enkefalinler ve opioidler) salutojenik işlevlerde rol almaktadır. Ancak yapılan araştırmalarla bu teori henüz desteklenmemiştir (22,13).

Moerman ve Jonas ise, plasebo etkisini "anlam tepkisi" dedikleri bir kavramla açıklamaktadır. Tıpta çoğu şeyin bir anlamı vardır. Hekimin cebinde stetoskop bulunan beyaz önlüğü, hekimin tavrı, konuşması, hastaya yaklaşımı, hepsi de anlamlıdır ve prognozu etkilemektedir (23).

Bir çalışmada tıp fakültesi öğrencilerine kırmızı ya da mavi renkli, bir ya da iki tane, etkisiz ilaç içeren paketler verilmiş ve bunların hangisinin stimulan veya trankilizan olduğunu ve hangisinin daha etkili olduğunu söylemeleri istenmiş. Öğrenciler kırmızıyı stimulan, maviyi trankilizan ve ikili paketi daha etkili olarak bildirmiştir. Anlam açık: Kırmızı "sıcak" ve "tehlikeli"; maviyse "serin" ve "sakin" demektir; ayrıca iki birden fazladır! İngiltere'de 835 kişinin katıldığı bir çalışmada ise başağrısı olan has-

talara üzerinde marka etiketi olan aspirin, markası olmayan aspirin, marka etiketi olan plasebo ve olmayan plasebo verilmiş. Sonuçta markası olan aspirin markasız olandan, markasız aspirin markalı plasebodan, o da markasız plasebodan daha iyi cevaba yol açmıştır. Yani hastalarda marka etiketi hem aktif ilaca, hem de plaseboya yanıtı arttırmıştır (4).

Hastalar için cerrahi özellikle anlamlıdır: Örneğin artritli bir hasta için bir artroskopik cerrahi (“kirlenmiş eklemi temizleyeceğiz”), nonsteroid antiinflamatuvar ilaçtan (“inflamatuvar süreçlerde rol oynayan prostoglandinlerin yapımını engeller”) çok daha anlamlı ve anlaşılırdır. Yani cerrahi kesinlikle bir anlam tepkisine yol açmaktadır (4).

Anlam kültürleri arasında da farklılık gösterir. Amerika’da yaşayan ve lenf kanseri tanısı almış olan Çinliler’le yapılan bir araştırma eski bir Çin inanışına göre hastalık getireceğine inanılan “dünya yılları”nda doğanların diğer yıllarda doğanlara göre 4 yıl daha kısa yaşadığını ortaya koymuştur; oysa böyle bir farklılık beyazlarda bulunamamıştır. Bunu yazarlar Çinliler’in genlerine değil inanışlarına bağlamaktadır. Görüldüğü gibi hastalık ve sağlık konusunda anlamın etkisi sadece plasebo etkisiyle sınırlı değildir (4).

Jerome Frank, hastanın iyileşme umutlarını besleyen plasebonun, simgesel iletişim yoluyla moral bozucu etkilerle savaşa katıldığını ve bir psikoterapi türü olarak görülmesi gerektiğini söylemektedir (24). Frank, plasebo ve psikoterapide iyileşmeyi sağlayan gücün “anlam dönüşümü” olduğunu ve bunun da Adolf Meyer’in insan bilincinin temel işlevi olarak gördüğü ‘simgeleştirme’ sayesinde yapıldığını savunmaktadır. Frank’a göre, ilacın veya tıbbi işlemin özgül etkisi dışında kalan ve iyileşmeye katkıda bulunan tüm etkenler etkilerini simgeleştirme aracılığıyla yapmaktadırlar. İlaç veya tıbbi işlem, kendi özgül etkisinin dışında, simgesel olarak insanın bilincinde uyandırdığı “iyileşme beklentisi”yle de bir iyileşme sağlamaktadır. Zaten plasebo üstüne çalışan birçok kimse de plasebo etkisi için öznel olarak hoşnutluk veren, anlamlı bir uyarının önkoşul olduğu ve büyük olasılıkla bu öznel anlamlı uyarın sayesinde kişinin bedenindeki nesnel haz sisteminin harekete geçtiği kanısına varmıştır. Yani plasebo etkisi, bedende hoşnutluk durumuna yol açmakta, dolayısıyla tıpkı bir ilacın etkisi gibi, bedendeki maddesel düzenekler aracılığıyla kendisini göstermektedir. Her insan hastalığına da, hastalığını iyileştirmek için yapılan girişimlere de bir anlam yüklemektedir. Kişinin anlam ağındaki gerek

ilacın, gerek tıbbi işlemin, gerekse hekim-hasta ilişkisinin hastalığına iyi geleceği inancı plasebo etkisini arttırmaktadır (9,10,24).

Brody ve Waters’a göre pozitif plasebo etkisini ortaya çıkaran anlam modeli büyük olasılıkla şöyle çalışmaktadır: a) Hastanın önceden var olan inanç sistemi ve dünya görüşü içinde hastalığın anlamı pozitif bir tutuma göre değişir, b) hasta bakım veren bir ekip tarafından desteklenir, c) hastanın hastalığını denetim altında tutma ve ustalaşma duygusu yeniden yapılandırılır veya artırılır (25).

II. Etik Açından Plasebo

Plaseboların en az iki alanda kullanımı vardır: Klinik çalışmalarda tarafsızlığı sağlamak için bir araştırma aracı olarak ve klinik uygulamada terapötik amaçlı olarak. Her iki durumda da “iyilik” (beneficence) ve “özerklik” (autonomy) gibi önemli etik meseleler gündeme gelmektedir (21).

“İyilik (beneficence)”ten kasıt, hekimin hastaya mümkün olan en iyi tedaviyi ve bakımı sağlama görevidir. Bu prensip Hipokrat’ın “hastalık durumunda iki şeyi alışkanlık haline getir: yardım et veya en azından zarar verme” şeklindeki eski düsturuna dayanmaktadır. Araştırma amacıyla standart tedavi yerine plasebo vermek, ileride diğerlerinin ve toplumun iyiliği için bile olsa etik dışı olabilir. Öte yandan daha iyi tedavi yöntemleri bulmak da hekimin etik olarak görevidir. Ancak Hipokratik düstura ve Helsinki Beyannamesi’ne göre bilinen etkili bir tedavi varken plasebo uygulamak kontrendikedir (12,21).

“Özerklik (autonomy)”ten kasıt, hastanın artıları ve eksileriyle tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirilme ve karar verme hakkıdır. Yüzyıllar boyunca “iyilik” prensibi hekimin hastaya gerektiği kadarını söylediği -ve hatta bazen onu bile söylemediği- paternalistik yaklaşımla uygulanmıştır. 20.yüzyılın ikinci yarısından itibaren “özerklik” prensibi daha ön plana çıkmış ve “bilgilendirilmiş onam” gündeme gelmiştir. Plasebonun etkili olabilmesi için bir miktar bilgi saklamanın gerekli olduğuna inanılarak paternalistik tutum alınması ise etiğe aykırıdır (21).

Tedaviye dirençli 127 kronik şizofreni hastasının ileriye dönük olarak incelendiği çift kör plasebo çalışmasında, 6 hafta boyunca antipsikotik tedavileri kesilerek plasebo verilen hastaların taburculuğa kadarki davranış değişiklikleri ve eski durumlarına dönüş süreleri değerlendirilmiş ve bu hastalar aynı dönemde hastanede yatıp çalışmaya

katılmayan şizofreni hastalarıyla karşılaştırılmışlar. Plasebo dönemi sonrası hastalar haloperidol tedavisiyle taburculuğa kadar izlenmişler. Plasebo öncesi psikiyatrik semptom değerlendirme ölçeği (PSAS) değerleri, plasebo sonrası ve taburculuk öncesi değerleriyle kıyaslanmış ve sonuç olarak hastadan hastaya değişen sürelerde olmakla birlikte plasebo dönemi sonrası hastaların eski durumlarına döndükleri görülmüş. Yazarlar makalelerinde etik açıdan ilaçsız hasta izlemenin risklerinden (intihar, saldırganlık, kendine zarar verme) bahsetmişlerdir. Şizofreni hastalarının bilgilendirilmiş onam verme kapasitesinin, hastaların antipsikotik tedavisiz dönem sonrası eski durumlarına dönene kadar takip edilecekleri sürenin ve araştırmayı yarım bırakan hastaların nasıl izleneceğinin etik açıdan önemli sorunlar olduğuna değinmişlerdir. Hastaların yatarak değil de ayaktan izlendiği ve hasta aileleriyle iyi iletişim kurulmamış olan benzeri çalışmalarda büyük sorunlar yaşanacağını savunmuşlardır. İlaçsız bırakılan şizofreni hastalarının eski hallerine dönmesinin 6 haftayı da geçebileceğinin, dolayısıyla uzun takibin şart olduğunun altını çizmişlerdir (26).

Klinik çalışmalarda plasebo kullanılmasının gerekliliğini savunan iki önemli bilimsel tartışma vardır. Birincisi; deneysel bir ilaçla, plasebo ve standart ilacı karşılaştıran çalışmaların deseni net olarak şunları araştırmaktadır: 1) denemekte olan yeni bileşiğin nisbi etkinliği ve olası yan etkileri, 2) protokole dahil olmanın ve katılımcıların belki de aktif ilacı alıyor olduğuna inancının farmakolojik olmayan yararları, ve 3) alınan örneklemede uygulanan tedavinin beklendiği gibi davranıp davranmadığı. Bu üçünün değerlendirilmesi özellikle de psikiyatrik araştırmalarda önem kazanmaktadır. Çünkü klinik çalışmalarda uygulanan tedavilerin plaseboya kıyasla büyük bir üstünlüğü gösterilememiştir ve yeni tedavilere ek olarak incelenen özel grubun daha iyi anlaşılmasına ihtiyaç vardır (27). Dahası önceden de tartışıldığı gibi psikiyatrik hastalıklarda plasebo cevabı oldukça yüksektir, bazı çalışmalara göre major depresif bozuklukta %50 (28), bipolar bozuklukta %34 (29), ve panik bozuklukta %23–34'lere (30) kadar bu cevap çıkabilmektedir. Plasebo gerekliliğini savunan ikinci tartışma ise bu çalışmaların çok küçük bir grupta uygulanabildiği ve böylece büyük grupların yararı için az sayıda hastanın risk aldığıdır. Plasebo karşılaştırmalı bilgi olmadığında ise çok daha fazla sayıda insan, piyasaya özellikleri yeterince anlaşılmadan sürülmüş tedaviyle; dolayısıyla da belirsiz ve uygunsuz bir riskle karşı karşıya kala-

caktır (12).

Psikiyatride plasebo kontrollü çalışmalara karşı olanlar ise iki alana odaklanmaktadır: 1) etik açıdan hasta bireylere yardım edip, zarar vermeme prensibi ve 2) çalışmalara alınan akıl hastalarının karar verme kapasiteleriyle ilgili güçlükler (31).

İlk prensip doğrultusunda Henry Beecher, klinik araştırmacıları tıbbi bilgi edinmek amacıyla hastaları insanları kurban etmemenin önemi konusunda uyarmıştır. Bu mantıktan hareketle birçokları bilinen yararlı bir tedavi varken plasebo kullanmanın etiğe aykırı olduğunu savunmuştur (32). Nitekim Helsinki Beyannamesi'nde de bu nokta özellikle vurgulanmış ve insan araştırmalarında "kendi başına karar verebilecek" kişilerin "bilgilendirilmiş onam" sonrası araştırmaya alınabileceğinin altı çizilmiştir. Bu beyannamenin yenilenmiş versiyonunda "yeni bir yöntemin yararları, riskleri ve etkinliği kullanılmakta olan en iyi profilaktik, diagnostik ve terapötik yöntemle karşılaştırılmalıdır. İspat edilmiş profilaktik, diagnostik ve terapötik yöntemin olmadığı durumlarda yeni yöntem plasebo veya tedavisiz durumla karşılaştırılabilir" denmektedir. Bu yaklaşıma paralel olarak Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), tedavisiz kalmanın hayatı tehdit ettiği antibiyotik, antikonvülzan ve bronkodilatör gibi ilaç çalışmalarında plasebo kontrolü konusunda ısrarcı olmamaktadır. Tıp ve etik konusunda önder olan Rothman ve Michels, gibi isimler bu politikanın psikiyatrik ilaçlar gibi etkili alternatiflerin olduğu tedaviler için de yaygınlaştırılması gerektiğini savunmaktadır (31,33).

Akıl hastalarının karar verme yetisi konusundaki endişeler, bazı psikiyatrik bozukluklarda kognitif yıkım, apati, içe kapanma, motivasyonda azalma gibi semptomlar görülebilmesi nedeniyle ortaya çıkmıştır. Ancak göz ardı edilmemesi gereken önemli bir nokta birçok psikiyatri hastasının tedavi, eğitim ve destekle karar verme yetilerinin geliştiği ve bilgilendirilmiş onam söz konusu olduğunda mental açıdan sağlıklı kişilerden farkları olmadığıdır (31).

Roberts ve arkadaşları, plasebo ve etik konusunda dört öneride bulunmaktadır (31):

1) Psikiyatrik araştırmalarda plasebo kontrollü çalışmaların uygun ve zorunlu olup olmadığı iyice değerlendirilmelidir. 2) İyi düzenlenmiş ve özenli plasebo kontrollü çalışmalar psikiyatrik hastalıklarda güvenle uygulanabilir (31). Örneğin, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) veri tabanında kayıtlı olan antidepresan çalışmalarındaki

intihar riskinin ve semptomlarda azalma oranının değerlendirildiği bir çalışmada 19,639 katılımcıda intihar ve intihar girişimi oranları plasebo için %0.4 ve %2.7, aktif tedavi için %0.7 ve %3.4, ve araştırılan antidepresan için %0.8 ve %2.8 olarak bulunmuştur. Semptomlarda azalma oranı ise plaseboyla %30.9, aktif ilaçla %41.7 ve araştırılan antidepresanla %40.7 şeklinde bildirilmiştir (28). Benzer şekilde Laughren ve arkadaşları, FDA veri tabanındaki 18 antidepresan ilaç çalışmasında intihar oranlarını, araştırılan ilaç için %0.10, aktif kontroller için %0.13 ve plasebo için %0.02 olarak bulmuşlardır (34). Yine Khan ve arkadaşları, FDA veri tabanında kayıtlı antipsikotik ilaç çalışmalarındaki 10.118 katılımcıda intihar ve intihar girişimi açısından anlamlı fark bulamamışlardır ve oranlar sırasıyla plasebo grubunda %1.8 ve %3.3, aktif kontrol grubunda %0.9 ve %5.7, araştırılan ilaç grubunda %0.7 ve %5 olarak bildirilmiştir (35). Böyle araştırmalar psikiyatrik hastalıklarda kısa ve uzun dönemli plasebo etkisinin gösterilmesi için benzeri araştırmalara gerek olduğunu ortaya koymaktadır. 3) Katılımcıların altta yatan hastalıkları doğrultusunda aldıkları risk araştırmacıların birincil önceliği olmalıdır. 4) Yapılan araştırmalarda bilgilendirilmiş onam gibi konular dikkate alınmalı ve plasebo kullanımının yol açabileceği biyopsikososyal zarar azaltılmaya çalışılmalıdır (31).

Toplumda insan araştırmalarının etiği konusunun ince elenip sık dokunması azalacağı benzemediği için psikiyatrik araştırmalarda plasebo konusundaki tartışmalar da devam edeceğe benzemektedir. Gerçekten de plasebo konusu etik açıdan ve bilimsel olarak karmaşıklığını korumaktadır. Psikiyatrik araştırmalarda plasebo kontrollü çalışmalara izin veren uygulamaların verilere dayandırılması henüz çok yenidir. Eldeki bilgiler plasebo maruziyetinin kısa dönemde intihar riskini arttırmadığını göstermektedir. Ancak eğer plasebo konusunda kanıt dayalı bir politika geliştirilecekse en azından üç alanda daha fazla bilgi ve dikkat gerektiği ortadadır: 1) Tedavisiz dönemin uzun süreli etkilerini rutin olarak uzun süreli izlem yapılmadığı için bilemiyoruz. 2) Major depresyonun veya aktif psikozun bütün ağırlığının plasebo kontrolünü savunanlar tarafından yeterince gösterilip gösterilmediğini bilemiyoruz. 3) Risk-yarar analizi yaparken iki noktaya dikkat etmeliyiz: plasebo grubuna katılanlardan daha fazla bilgi toplamak ve protokol belirlerken kendi bakış açımızdan ziyade toplumsal bakış açısından değerlendirme yapmak. Günümüzde toplumsal bakış açısıyla en azından antidepresan-

lar için plasebo kontrollü çalışmaların şart olduğu savunulmaktadır (36).

Kanada'da Mart 1996'da tıbbi araştırmalar, doğal bilimler ve sosyal bilimler araştırma konseylerini içeren "Tri-Council Working Group" tarafından yayınlanan "insan araştırmaları için yürütme kanunnamesi (code of conduct for research involving humans)" plasebo ve etik konusunda büyük tartışmalara yol açmıştır. Bu kanunname de "yeni bir yöntem, varolan en iyi yöntemle kıyaslanmalıdır. Etkinliği net bilinen yöntemler varken klinik çalışmalarda plasebo kullanımı etik olarak kabul edilemez" denmektedir (37).

Young and Annable, bir çok açıdan bu söyleme itiraz ettikleri makalelerinde örneğin yeni antidepresanların etkilerine kıyasla bazı avantajları olduğunu ama hiçbir çalışmada bunların terapötik etkinlik açısından imipraminden daha etkili olduğunun gösterilemediğini söylemektedirler. Plasebo kontrollü çalışmaların yerine aktif kontrollü denklik çalışmaları yapıldığında eğer yeni antidepresan etkiliyse bir sorun olmayacağını ama etkisizse ya da düşük doz kullanılmışsa o zaman etkisiz tedavi verilen ve potansiyel olarak toksik bir bileşiğe maruz kalan kişi sayısının plasebo kontrollü bir çalışmadakinden daha fazla olacağını ifade etmektedirler. Dolayısıyla plasebo kontrollü çalışmalara son verme anlamı taşıyan bu kanunnamenin yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini savunmaktadırlar (37).

Friend ve Weijer ise Young ve Annable'e itiraz ettikleri makalelerinde antidepresan yerine plasebo verilmesinin intihar riski nedeniyle hayati risk taşıdığını ifade etmektedirler. Young ve Annable'nin aktif kontrol çalışmalarının potansiyel risklerinden bahsederken hastaların %50'sinin etkili tedaviyi almakta olduğu gerçeğini gözardı ettiklerini, oysa plasebo kontrollü çalışmalarda hastaların %50'sinin daha az etkili olan bir tedavi almakta olduklarını söylemektedirler. Tri-Council Working Group'un yayınladığı kanunnamenin standart terapi varlığında plasebo kontrollü çalışmalara bir son vereceğini böylece etik olmayan klinik çalışma uygulamalarını engelleyeceğini savunmaktadırlar (38).

Aynı konuyla ilgili olarak Lapierre ise yazısında, nasıl olup da Tri-Council Working Group'un klinisyenleri, araştırmacıları, akademisyenleri, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi ve Dünya Sağlık Örgütü gibi örgütleri dikkate almadığını sormaktadır. Friend ve Weijer'in "bu kanunname plasebo kontrollü çalışmalara bir son verecektir" söy-

lemine Toksik Psikiyatri adlı kitabın yazarı Peter Breggin'in akıl hastalarında tıbbi tedavinin kullanımını tartışmasına benzetmektedir ve etikçilerin etiğini kimin belirleyeceğini tartışmaktadır (15).

SONUÇ

Her ne kadar bazı yazarlar gözden geçirmelerinde plasebonun etkisiz veya çok az etkili olduğunu iddia etseler de (39) özellikle kronik ağrı ve psikiyatrik birçok bozuklukta plasebo etkisini inkar etmek mümkün değildir.

Plasebo almakta olan hastalara aslında sadece etkisiz bir ilaç değil, beraberinde destek, ilgi ve güvence de verilmekte; bu da terapötik işbirliğini ve olumlu beklentiyi desteklemektedir. Özgül olmayan faktörlere cevap tıbbın her alanında görülmekle birlikte psikiyatride daha da önem kazanmaktadır. Plasebo cevabı hastalıktan hastalığa, kişiden kişiye, kültürden kültüre, hatta farklı zaman ve mekanda değişkenlik gösterdiğinden tahmin edilebilir değildir. Tarihi bilgilerimiz bu nedenle yeni ilaçların etkinlik çalışmalarında bize yeterli kontrol sağlamaktan uzaktadır. En azından günümüzde bilimsel olarak yeni tedavilerin etkinliğinin gösterilmesi için plasebo karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim olduğu aşikardır (40).

Tüm dünyada plaseboların bilinen etkili tedavi olmadığında kullanılabileceği ve hayatı tehdit eden durumlarda kullanılmaması gerektiği konusunda fikir birliğine va-

rılmıştır. Dolayısıyla araştırmacılara düşen, arada kalan özel durumlarda etik ve bilimsel kaygılar arasında bir denge sağlayarak değerlendirme yapmalarıdır (21).

Vozech gibi bazı yazarlar plasebo etkisinin yüksek olduğu bilinen ve standart tedavinin çok sayıda yan etki taşıdığı durumlarda plasebonun ilk seçenek olabileceğini savunmaktadır. "Ne de olsa plaseboya cevap vermeyenlere, sonrasında aktif tedavi verebilme olanağımız her zaman vardır" denmektedir (41).

Sonuç olarak, plasebo kontrollü çalışmalarda hastaların riskini en aza indirmek etik olarak biz hekimlerin görevidir. Bu hastalar dikkatlice izlenmeli, bir risk söz konusu olduğunda hasta çalışmadan çıkarılmalı ve çalışma sonrası eski durumlarına dönene kadar hastalar yeterince uzun bir süre izlenmelidir (12).

Plasebo "tedavi vermemek" demek değildir ve aslında gerçek plasebo etkisi ancak tedavi verilmeyen hastalarla plasebo verilenler kıyaslanırsa ortaya konabilecektir. Aktif tedavi gibi plasebonun da istenmeyen etkileri olabilmektedir. Plasebonun etki mekanizması tam olarak bilinmemekte ancak bu konuda öne sürülen birçok teori bulunmaktadır. Plasebo kullanımı ile ilgili yaklaşımlar gerek etik, gerekse bilimsel yönden daha çok tartışılacağına benzetilmektedir.

Teşekkür/Acknowledgement; *Bu yazının hazırlanmasında emeği geçen yazarlara teşekkür ederiz.*

Kaynaklar:

1. Arkonaç O. Plasebo. Açıklamalı psikiyatri sözlüğü. Nobel Tıp Kitabevleri- Ankara 1999.
2. Kocatürk U. Plasebo. Açıklamalı tıp terimleri sözlüğü, Ankara Üniversitesi Basımevi, 1991.
3. Araz N, Devrim H, Benk A, Vardar B. Büyük Larousse. Plasebo. 18 Cilt, 1992.
4. Moerman DE, Jonas WB. Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response. *Ann Intern Med* 2002; 136:471-476.
5. Brody H. The lie that heals: the ethics of giving placebos. *Ann Intern Med* 1982; 97:112-8.
6. Beecher HK. The powerful placebo. *J Am Med Assoc* 1955 (24);159:1602-6.
7. Turner JA, Deyo RA, Loeser JD, Von Korff M, Fordyce WE. The importance of placebo effects in pain treatment and research. *JAMA* 1994; 271:1609-1614.
8. Spangfort E. Clinical aspects of neck-and-shoulder pain. *Scand J Rehabil Med Suppl* 1995; 32:43-6.
9. Göka E. Psikiyatriden psikiyatrye bakışlar. Odak Yayınları- Ankara, 2003; 80-92.
10. Göka E. Plasebo Kavramı ve Plasebo Etkisi. *Turk Psikiyatri Derg* 2002; 13:58-64.
11. Weihrauch TR, Gauler TC. Placebo-efficacy and adverse effects in controlled clinical trials. *Drug Res* 1999; 49:5.
12. Quitkin FM. Placebos, drug effects and study design: A clinician's guide. *Am J Psychiatry* 1999; 156:829-836.
13. Edmondson JC. Chronin pain and the placebo effect. *Comprehensive textbook of psychiatry, seventh edition, volume II, Kaplan & Sadock, Lippincott Williams & Wilkins. 2000;1988-1990.*
14. Kradin R, The placebo response. *Perspect Biol Med.* 2004 (47); 328-338.
15. Lapiere YD. Ethics and placebo. *J Psychiatry Neurosci* 1998; 23:9-11.
16. Welge JA, Keck PE. Moderators of placebo to antipsychotic treatment in patients with schizophrenia: a meta-regression. *Psychopharmacology* 2003; 166:1-10.
17. Chengappa KNR, Tohen M, Levine J, Jacobs T, Thase ME, Sanger, TM, Kupfer DJ. Response to placebo among bipolar I disorder patients experiencing their first manic episode. *Bipolar Disorder* 2000; 2:332-335.

18. Ferner U, Neumann N. Active control equivalence trials: some methodological aspects. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992; 106:93-5.
19. Salamone JD. A critique of recent studies on placebo effects of antidepressants: importance of research on active placebos. *Psychopharmacology* 2000; 152:1-6.
20. Brown WA. Placebo as a treatment for depression. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10:265-88.
21. Papakostas YG, Daras YG. Placebos, placebo effect, and response to the healing situation: the evolution of a concept. *Epilepsia* 2001; 42:1614-1625.
22. Smith DF. Functional salutogenic mechanisms of the brain. *Perspect Biol Med* 2002; 45:319-28.
23. Moerman DE, Jonas WB. Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response. *Ann Intern Med* 2002(19);136:471-6.
24. Frank JD. Biofeedback and the placebo effect. *Biofeedback Self Regul* 1982(7):449-60.
25. Brody H, Waters DB. Diagnosis is treatment. *J Fam Pract* 1980; 10:445-9.
26. Wyatt RJ, Henter ID, Bartko JJ. The Long-Term Effects of Placebo in Patients with Chronic Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46:1092-1105.
27. Cleophas TJ, vd Meulen J, Kalmansohn RB. Clinical trials: specific problems associated with the use of a placebo control group. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43:219-21.
28. Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:311-7.
29. Keck PE Jr, Welge JA, Strakowski SM, Arnold LM, McElroy SL. Placebo effect in randomized, controlled maintenance studies of patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000(15);47:756-61.
30. Rosenberg R, Bech P, Møllergård M, Ottosson JO. Alprazolam, imipramine and placebo treatment of panic disorder: predicting therapeutic response. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1991; 365:46-52.
31. Roberts LW, Lauriello J, Geppert C, Keith SJ. Placebos and Paradoxes in Psychiatric Research: An Ethics Perspective. *Biol Psychiatry* 2001; 49:887-893.
32. Beecher HK. Ethics and clinical research. *N Engl J Med* 1966 (16);274:1354-60.
33. Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med* 1994(11);331:394-8.
34. Laughren TP. The scientific and ethical basis for placebo-controlled trials in depression and schizophrenia: an FDA perspective. *Eur Psychiatry* 2001; 16:418-23.
35. Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk among patients treated with placebo in antipsychotic clinical trials: an analysis of the food and drug administration database. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1449-54.
36. Kim YH, Holloway RG. Burdens and benefits of placebos in antidepressant clinical trials: a decision and cost-effectiveness analysis. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1272-6.
37. Young SN, Annable L. The Use of Placebos in Psychiatry: A Response to the Draft Document Prepared by the Tri-Council Working Group. *J Psychiatry Neurosci* 1996; 21:235-8.
38. Friend WC, Weijer C. Re:CCNP position paper on the use of placebos in psychiatry. *J Psychiatry Neurosci* 1996; 21:354-9
39. Hrobjartsson A, Goetzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001(24);344:1594-602.
40. Montgomery SA. Alternatives to placebo-controlled trials in psychiatry. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9:265-269.
41. Vozeh S. Is the increasing use of evidence-based pharmacotherapy causing the renaissance of complementary medicine? *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56:292-296.