

## PLASEBO-NOSEBO

Dr.Mustafa Ertaş (\*), Dr.Işık Tuğlular (\*\*):

### ÖZET

*Plasebo, günlük klinik pratikte ve bilimsel klinik çalışmalarda çokça kullanılmasına karşın üzerinde pek tartışılmayan bir tedavi aracıdır. Bu yazıda plasebo ve nosebo kavramları tartışılmakta, ve gerek bilimsel klinik çalışmalarda gerekse günlük klinik pratikte plasebo kullanımı irdelenmekte, bazı sonuçları çıkarılmaya çalışılmaktadır.*

**Anahtar Kelimeler:**Plasebo, Nosebo.  
**Kli.Psikofarmakol.Bül.13 1991**

### SUMMARY

*Despite frequent use of the placebo in clinical practice and clinical drug trials, it has not discussed enough. In this paper, we discussed the concepts of placebo and nocebo, examined the use of placebo in clinical practice and clinical drug trials, and studied to reach some conclusions.*

**Key Words:**Placebo, Nocebo  
**Bull.Cli.Psychopharmacol. 13 1991**

Latince placebo fillinden türetilen ve anlamı "hoşa gideceğim" olan plasebo sözcüğü, tıp dilinde 18. yüzyılda kullanılmaya başlanmış ve ilk kez 1811'de Hopper's Medical Dictionary adlı tıp sözlüğünde, "hastaya yararlı olmaktan çok onu memnun etmek için uygulanan tedavi" şeklinde tanımlanmıştır (1,2). Daha geniş bir tanımlamayla plasebo, tedavi edilen durum için özgül bir etkinliği olmayan her hangi bir tedavi işlemi ya da işlemin bir parçasıdır (3). Plasebodan farklı olarak ele alınması gereken plasebo etki ise, tedavi amacı ile uygulanan her hangi bir ilaç ya da işlemin, ilacın farmakolojik etkilerinden ya da işlemin özgül etkilerinden bağımsız olan ve psikolojik bir mekanizmayı kullanan psikolojik, fizyolojik, ya da psikofizyolojik etkisidir (3).

Hastalıklar için özgül sağaltımların bulunmaya başlandığı yüzyılımızın başına dek, çoğu kez plasebo ve medi-

kal terapötikler eş anlamlı olarak kullanılırken, 3000'den fazla etkin maddeyi içeren yaklaşık 6000 dolayında spesiyalitenin elimizin altında bulunduğu günümüzde, hala plasebo ve plasebo etkiden söz edilebilir mi? Tedavide plasebo etkinin gerçek yeri ve değeri nedir? Gibi soruların yanıtlamak kolay değildir. Fakat, plaseboyu eski günlerin bir kalıntısı olarak görmek de bir yanılığ olur.

Her ne kadar gelişen farmasötik endüstrinin ürünü etken maddeler, çoğu patolojik durum için etkili ilaçların bulunduğu düşünürüyör ve gerek hasta gerekse hekimler ilaçların etkinliğine her geçen gün daha fazla inanıyor ve güven duyuyorlarsada, plasebo etkinin geçen yüzyıla oranla hala güncelliğini koruduğu açıktır ve de kesinlikle bir çok güncel klinik çalışma plasebo etkilerin dikkatli değerlendirilmesine dayanır.

Farmakolojik açıdan etkisiz veya uygulandığı patoloji için özgül etkisi olmayan ilaç olarak tanımlanan plasebo, tıp bilimi açısından etkisiz kabul edilse de hasta tarafından tedavi edici bir ajan olarak algılanır. Bu yabancı ilaç bir çok patolojik durum için tartışmasız şekilde etkili bulunmuştur (4,5). Plasebodan daha önemli olan plasebo etkidir ve etkisiz bir madde ya da işlemin oluşturduğu olumlu etki olarak bilinir (4). Tıbbi bilgilerin ve olanakların sonuç vermediği durumlarda ya da bazen tamamen bilinçsiz olarak yapılan uygulamalarda bu etkiden çok yararlanılmıştır. Bu etki sayesinde yüzyıllar boyunca tıp bilimi en azından bazı alanlarda etkinliğini, şarlatanlar da parlak başarılarını sürdürmüşlerdir (5).

Etkisiz bir madde için plasebo etki, belli bir semptom, sendrom ya da hastalıkta elde edilen düzelenin tamamı olarak kabul edilirken, etkili bir madde söz konusu olduğunda ise plasebo etki, gözlenen değişiklikle ilacın farmakolojik etkisinden beklenen arasındaki farktır. Diğer bir deyişle tedavi edici etki, aslında farmakolojik ve plasebo etkilerin toplamı ile oluşan etkidir. Plasebo etkiler aktif ilaçlardan alınan olumlu yanıtları taklit edebilir, maskeleyebilir, potansiyelize edebilir veya engelleyebilir. İlaç metabolizmasında kişisel farklılıklar hastanın tedavi planına uymaması, beraberinde alınan farklı bir ilaç ya da maddenin oluşturduğu etkileşim gibi ilaca yanıtı uyanık olmalıysa,

(\* ) Psikiyatri Uzmanı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

(\*\* ) Farmakoloji Profesörü Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

plasebo etkilere yönelik olarak ta o denli uyanık olmalıdır. Hatta tedaviyi daha mükemmelleştirmek için plasebo etkileri bilinçli ve aktif olarak kullanmayı öğrenmelidir (3).

Plasebo etkiler olumlu olabildikleri gibi, olumsuz da olabilirler. Olumsuz olan, arzu edilmeyen etkilere nosebo etki denir (6). Latince noceo fiilinden türetilen ve "zarar vereceğim" anlamına gelen nosebo sözcüğü (2), plasebo uygulaması sırasında oluşan istenmeyen etkiler, ya da etkin bir madde verildiğinde bunun farmakodinamik özelliklerine bağlanamayan istenmeyen etkiler için kullanılır. Baş dönmesi, iritabilite, ağırsızlık en çok karşılaşılan nosebo etkilerden olup nosebo etkilerin altında, ilaçlarla birlikte yan etkilerin de olacağı bilinci yatar ve çoğu hasta için yan etki, ilacın etkili olacağına bir işaretidir.

Plasebo etkiler fonksiyonel ve/veya subjektif değişikliklerle sınırlı kalmayıp, bazen biyolojik parametrelerde bile gözlelenebilir (sedimentasyon hızı, kan lipid düzeyleri gibi).

Plasebo, en sık hap ya da enjeksiyon şeklinde uygulanmakla birlikte; cerrahi bir işlem, tanısal bir işlem (kan sayımı, kardiyak kateterizasyon gibi) ya da sadece bir muayene bile, plasebo etki oluşturabilir. Akupunktur ile ilgili bilimsel çalışmalarda da tanımlı noktalara karşı plasebo noktalar kullanılır (7). Fakat en önemli plasebo uygulama aracı hekimin kendisi olup görünüşü, tavri, prestiji, bir plasebo ya da aktif maddenin plasebo etki ortaya koyabilmesi için uygun zemini oluşturur (3,8,9).

Plasebo saf şekilde kullanılabileceği gibi saf olmayan şekilde de olabilir (3,5,10).

Saf veya gerçek plasebo: Hasta üzerinde fizyolojik veya farmakolojik bir etkisi olamayacak bir ilaç ya da bir işlemdir. Genelde bu amaçla laktoz, fruktoz, nişasta, un, izotonik sodyum klorür gibi maddeler kullanıldığı gibi, gerçek bir ameliyat olmaksızın sadece bir kesi yapma gibi uygulamalarda bu tanıma girer (fakat kabul edilmelidir ki, gerçekten saf bir plasebo aslında yoktur; fruktoz veya laktoz bile, bu maddelere toleransı olmayan kişiler üzerinde çok belirgin ve hiç de hoş olmayan fizyolojik etkiler oluşturabilir). Saf plasebolar ilaç araştırmaları dışında pek kullanılmazlar ve günlük uygulamada yerlerini saf olmayan plasebolara bırakmışlardır.

Saf olmayan plasebo: Farmakolojik ya da fizyolojik etkinliği olmakla birlikte uygulandığı patoloji için etkisi olmayan bir ilaç ya da işlemdir (pernisyöz anemi olmaksızın güçsüzlük ve yorgunlukta B12 vitamini kullanımı gibi). Bunlar, yararlı olmasa da kötülük yapmayan, zarar vermeyen ilaçlar ya da işlemler olup, bu amaçla en çok vitaminler, serebrovasküler etkinlikli ilaçlar, antibiyotikler (süperenfeksiyon olmaksızın viral enfeksiyonlarda) kullanılır.

Plasebo tedavi, hemen her hastalık durumu üzerinde bir etki oluşturabilir. Öyle ki, plasebo ilaç tedavisine hiç bir yanıtın alınmadığı bir çalışmanın objektifliğinden kuşku duyulmalıdır. Plasebo, günümüzde yerini yirminci yüzyıl biliminin mucize ilaçlarına bırakmamış, tam tersine, bu mucize ilaçların hekimlere ve ilaçlara güveni arttırması sonucu plasebonun da etkinliği artmıştır.

Günümüzde ilaç firmaları aktif ilaçlarda da plasebo etkiye önem verirler. İlacın rengi (anksiyolitikler için uçuk mavimsi, laksatifler için kahverengi), farmasötik şekli (öksürük için şurup), uygulama yolu (benzodiazepinlerin ağız

yoluyla emilimi adale içi emiliminden daha iyi olduğu halde enjeksiyonun yeğlenmesi), günde kaç kere verildiği, ve hatta fiyatı bile hasta üzerinde önemli plasebo etkiler oluşturabilir (3,11,12).

## PLASEBO ETKİNİN ÖZELLİKLERİ

Plasebo reaksiyonu dendiğinde plasebo uygulanmış kişide gözlenen değişiklikler anlaşılır. Bu değişiklikler olumlu olabileceği gibi (plaseboya duyarlılık), arzu edilmeyen etkiler ya da semptomlarda şiddetlenme gibi olumsuz bir şekilde de (nosebo reaksiyonu) karşımıza çıkabilir. Hiç bir değişikliğin oluşmaması durumu ise plasebo rezistansı olarak ifade edilir. Fakat, plasebo tedavinin hemen here hastalık üzerinde bir takım etkilerinin olabilmesi nedeniyle, plasebo rezistansı durumlarında değerlendirme ya da çalışmanın objektifliği kuşkuyla karşılanmalıdır (3,13,14).

Olumlu etkiler ciddi patolojik durumlarda da gözlenmiştir. Genelde çeşitli rahatsızlıklarda plasebonun semptomlar üzerinde %26-58 arasında bir yararlı etkisinin olduğu bildirilmiş olup, bu oran ortalama %30 olarak kabul edilir (4). Psikosomatik ve işlevsel bozukluklarda ise oran %60'a kadar çıkabilir (13,14). Psikiyatride, özellikle anksiyete üzerinde plasebo etkinin önemli bir yeri olduğu kabul edilir. Akut depresyonlarda plasebo etkiyle ya da spontan olarak iyileşme %45 dolayında bildirilmiştir (bu ikisi arasında bir ayırım çok güçtür) (11).

Plasebo etkiyi farmakolojik etkiden ayıran bir takım özellikler olduğuna inanılır. Gerçekten bir zamanlar etkisinin kısa süreli olduğu, zaman içinde azalıp kaybolduğu, yan etkisinin bulunmadığı öne sürülerek, plasebo farmakolojinin dışında tutulmuştur. Ancak, bazı araştırmalarda, plasebo etkinin uzun süreli olabileceği, hatta %40 oranında yan ve istenmeyen etkiler (nosebo) gösterebileceği ortaya konulmuştur (15,16).

Bugün, plasebo maddelerin aktif ilaçlara benzer farmakolojik özellikler taşıdığı kabul edilir. Belki de aralarındaki tek fark, etkinin şiddetidir. Gerçekten de plasebo, etkin ilaçların bazı farmakolojik özelliklerini bünyesinde barındırabilir (4,5,17). Örneğin;

- Plasebo ilacın etkisi kullanım pozolojisi, yani gün içinde verilmiş sıklığıyla ilintilidir.

- Etkisinin ortaya çıkışı bir latent dönem gerektirir, ondan sonra etki başlar, artar, en üst düzeye ulaşır ve sonlanır.

- Az ya da çok, yan etki oluşturur. Nosebo etkiler %7-36 arasında bildirilmiştir. Etkili bir madde kullanılması takiben plasebo verilmişse, istenmeyen etkiler de etkin maddeninkini taklit eder. Sıklıkla karşılaşılan nosebo etkiler subjektif doğada (yorgunluk, uyuşukluk, konsantrasyon bozukluğu, bulantı, kusma, baş ağrısı, mide ağrısı, tremor gibi) olmakla beraber dermatit, anjionöritik ödem, ve hatta plaseboya tolerans ve bağımlılık olayları da bildirilmiştir. Ancak bunlar ender olup, histriyonik kişilik özelliklerine bağlanmıştır.

- Etkin ilaç ile plasebo arasında etkileşmeler olabilir.

- Aynı plasebo solüsyon, telkine göre trankeleze ya da psikostimulan etki gösterebilir.

## PLASEBO ETKİNİN MEKANİZMASI

Yaygın kullanımına karşın, plasebonun yadsınamaz etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir. Genelde bunun psikolojik doğada olduğu kabul edilir ve bazı kişilik özelliklerinin plasebonun etkisi üzerinde belirleyici olduğu öne sürülmüştür. Gerçekten, bütün hastalar plaseboda aynı derecede yararlanmazlar. Plaseboya yanıt yönünden iki tip hastadan söz edilmektedir:

- plaseboya yanıt verenler: plaseboya duyarlı bu kişilerin, çevreden gelen mesajlara daha açık kişiler oldukları ileri sürülür.

- plaseboya yanıt vermeyenler: plaseboya dirençli bu olguların, daha çok introspektif ve kuşkucu, güvensiz kişiler oldukları ileri sürülür.

Fakat bu birbirine zıt iki grubun psikolojik profillerini belirlemek amacıyla psikometrik testler de dahil olmak üzere yapılan tüm çalışmalar, öngöründe bulunmaya olanak verecek sonuçlar ortaya koyamamışlardır (3,18,19,20,21). Bu arada, plaseboya bugün olumlu ya da olumsuz yanıt verenlerin daha sonra da aynı yönde tepki verecekleri söylenemez.

Plaseboya yanıt cins, yaş ve sosyal sınıf faktörlerinden de düşük oranda da olsa etkilenmekle birlikte, hastanın psikolojik durumunun daha fazla etkisi olduğu kabul edilir. Plasebo etki hasta özellikleri dışında, hekim ve çevre koşullarına da bağlıdır. Çift kör olarak aynı metodolojiyi kullanan tıbbi ekiplerin farklı sonuçlar elde etmesi, plasebo etkide çevre faktörünün öneme işaret eder. Gerçekten de hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalarla ayaktan tedavi edilenlerin tedaviye yanıtlarının çok farklı olduğu bilinmektedir (18).

Hastalığın iyileşmesinde iki önemli faktörün rolü yadsınamaz: Hastanın iyileşme ve hekimin iyileştirme isteği. Genelde hastanın tedavi olma isteğine hekimin telkin kapasitesi de ekleneince, plasebo etkiye en üst düzeyde yanıt alınacağı bilinir.

Ne tür bir mekanizma söz konusu olursa olsun, herhangi bir plasebo etki için iki koşul kesinlikle gereklidir:

1- Hastalık sürecinin kendisi ya da oluşturduğu semptomlar, gerek zaman içinde gerekse hastadan hastaya, değişken olma özelliğini taşımaktadır. Kişinin savunma mekanizmalarını çökerten ciddi organik bozukluklar hariç, hastanın savunma mekanizmaları ve iyileşme gücü, doğrudan hastalığın nedeni üzerine ya da hastalığın kontrolünde bulunduğu santral sinir sistemi üzerine etki yapan psikolojik faktörler, hastalığın gidişini değiştirebilir.

2- Bir hasta-hekim ilişkisi bulunmalıdır. Hastalar kuşkusuz hekimin aracılığı olmaksızın da birçok ilaca plasebo yanıtı verebilir, örneğin aspirin alımını takiben daha ilaç absorbe bile olmadan gerilim baş ağrısının hemen geçebilmesi gibi. Bununla birlikte, hekimin sağaltıcı prestiji bu ilaçların büyüüne büyü katar. Fakat plasebonun etkisini en üst düzeyde arttıran, hasta hekim arasındaki gerçek dinamik ilişkidir. Hasta-hekim ilişkisinde hemen tüm hastaların ortak noktası korkudur. Hastaların ve hekimlerin ortak noktası ise umuttur. Psikoanalitik transferans kavramı bu fenomenin bir tarifidir; hasta, geçmişindeki bir takım objelere yönelik duygularını (ebeveyn, öğretmen gibi) yeni objelere transfer edebilir (hekim, hemşire, hap, iğne, hatta bir EKG monitörü). Plasebonun normal kontrol bireylerinde gerçekten hasta olan kişilerde yaptığından daha az pozitif ya da negatif etki yapmasının nedeni de, hastanın stres durumunda savunma mekanizma-

ları olarak transferansı kullanması olabilir (3).

Plasebo etkiyi sadece psikolojik temelde açıklamak doğru olmaz; fizyolojik çalışmaların da yapılması zorunludur. Nitekim, Levin ve ark. plasebonun analjezik etkisinin morfin antagonisti nalokson ile ortadan kaldırılabileceğini göstermiştir (22,23,24). Bu şekilde, plasebonun bu etkisi endojen opioid peptidlere bağlanmıştı. Bunu takiben, plasebonun anksiyolitik etkisinin de benzodiazepin reseptörlerinin endojen bir ligandinin salınması ya da olaya GABA sisteminin karışması ile oluştuğu ileri sürülmüştür. Ancak, aksi yönde çalışma sonuçlarının da bulunması, hatta bizzat naloksonun aynı plasebo etkiyi oluşturması (25) nedeniyle, bu konu tartışmalı durumunu korumaktadır.

## SOSYAL YÖNÜ

Bir ilacın uygulanması sadece farmakolojik bir yaklaşım olarak düşünülmemeli, sosyokültürel etkenlerin rolünün önemi de göz önünde bulundurulmalıdır. Moda, tanıtım, hasta çevresinin (hemşire, aile, eczacı) düşünceleri gibi etkenler plaseboya yanıtta önemli rol oynarlar (26).

### PLASEBO KULLANILMALI MI?

Tedavi amaçlı bilimsel klinik çalışmalarda bir plasebo ilaç ya da işlemin kullanılması hemen standart olmuştur. Hemen her tür tedavi uygulamasında etkinliği görülebilen plasebonun, bilimsel ilaç çalışmalarındaki yararı tartışılmaz. Örneğin, romatoid artritte kortizon+asetil salisilik asit çalışmasında kontrol grubuna asetil salisilik asit uygulanması nasıl gerekliyse, plasebo da kontrol gruplarında kullanımıyla bir değer taşır. Fakat etkin bir tedavisi olan ve selim doğada olmayan hastalıklara ilişkin çalışmalarda kontrol grubuna plasebo kullanımı yararlı değil, aksine gerek hasta açısından gerekse etik olarak zararlı bir uygulama olacaktır, çünkü plasebo uygulanan hasta grubu aktif ilaçtan yoksun bırakılmış olacak, ve de yeni x ilacı geleneksel tedaviden üstün müdür? sorusu hala yanıtız kalacaktır.

Bir saf plasebonun iyi bir kullanım örneği, bir klinik ilaç çalışması hasta grubundan ilaç ne olursa olsun, ona yanıt verecek olanları ayıklamak için olan kullanımıdır. Böylece geriye kalan hastalarla daha objektif karşılaştırmalar yapılabilecektir. Başka bir akılcı kullanımı, klinik ilaç çalışmasına kabul edilen hastaların önerilen ilaç rejimine itaatlerini saptamak üzere radyoaktif işaretli plasebonun kullanımı şeklinde örneklenebilir. Böyle bir plasebo uygulamasının yapıldığı bir çalışmada hastaların yarısının önerilen ilaç rejimine tam olarak itaat etmedikleri saptanmış ve bu hastalar çalışmadan çıkartılarak olası yanıtıcı sonuçların elde edilmesi önlenmiştir (3).

Günlük klinik uygulamada plasebo kullanımı için şu üç genel endikasyon gereklidir:

- plasebonun söz konusu hastalık üzerinde yararlı etkilere sahip olduğu biliniyor olması,
- söz konusu hastalığa etkili hiçbir spesifik ilaç bulunmamalı ve buna karşın hasta ilaç talep etmeli,
- plasebo söz konusu durum için gerçekten hoşnut edici ve hasta-hekim iletişimini sağlayacak bir araç konumunda olmalıdır.

Ancak, plasebo uygulamanın her zaman tehlikesiz bir uygulama olduğu düşünülmemelidir. Önemli bir tehlikesi, kullanılan saf olmayan plasebo ilacın iyatrojenik bir hasta-

lık oluşumuna katkıda bulunmasıdır (27). Bir diğer tehlike, plasebo uygulananlar içinde aslında hastalığı bulunmayanların gerçekten hasta olduklarına inanmaları ve bunun sonucunda rahatsızlık belirtilerinin artarak yeni tetkik ve ilaç uygulamaları gerektirmeleridir. Klinik pratikte plasebo kullanımının en önemli komplikasyonunu ise, alta yatan ve gerçekten aktif bir tedavi gerektiren bir durumun atlenmesi oluşturur (3).

Bunların tahmininde, gerçekten plasebo kullanılmalı mı? sorusunun basit olarak evet ya da hayır olarak yanıtlanamayacağı açıktır.

Plasebo tedavide hekimin uyması gereken temel ilkeler:

- Doktor plasebo da olsa bir ilaç veriyor olduğunu ve neden veriyor olduğunu bilmeli,
- Plasebo tedavinin sonuçlarını (iyi ya da kötü sonuçlarını) önceden tahmin edebilmeli,
- Plasebo tedavi sürerken etkinliğini denetlemeli, ve gerektiğinde ilacı değiştirmeli,
- Aynı diğer tedavilerde olduğu gibi plasebo tedavide de belirgin yararların oluşabileceği gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabileceğinden, tedavinin bu her iki yönüne de ilgilie eğilmelidir.

#### KLİNİK ÇALIŞMALARDA PLASEBO KULLANIMINA AİT YÖNTEMLER

Klinik çalışmalarda ancak söz konusu hastalık için kabul edilen hiçbir referans tedavi yok ise ya da selim bir hastalık söz konusuysa plasebo kullanımı kabul edilebilir.

Plasebo ilaç kullanımı şu şekillerde olabilir (28,29):

- Denenen maddeye karşı plasebo kullanımı. Bu basit araştırma modelinin amacı, denenen maddenin farmakolojik etkinliğini ayırt etmek veya belirlemektir. Bununla beraber plasebo ile aktif madde arasında etkinlik yönünden anlamlı bir farkın bulunmaması, her zaman maddenin etkisizliğini göstermez.

- Denenen maddeye karşı referans madde ve plasebo kullanımı. Şayet iki madde kendilerinin karşılaştırılmak isteniyorsa ve seçilen kriterin duyarlılığından yeterince emin olunmadığına, plasebonun eklenmesi yanıtın geçerliliğini test olanağını sağlar.

- Çift plasebo kullanımı. Karşılaştırılacak iki ilacın (A ve B ilacı) farmasötik şekilleri aynı değilse, A ilacına B ilacının taklidi bir plasebo, B ilacına da A ilacının taklidi bir plasebo eklenebilir. Keza, ilaçların uygulama yolları farklı olduğunda da benzer yöntem uygulanabilir.

Aynı şekilde, bir ilaç ilağının (A ilacı + B ilacı) etkileri bu ilaçların tek başına uygulandığındaki etkileri ile karşılaştırılmak istenirse, A ilacını tek başına alan hastalara B ilacı taklidi bir plasebo, B ilacını tek başına alan hastalara ise A ilacı taklidi bir plasebo uygulanabilir. Bu şekilde, çift kör koşulların devamlılığı sağlanır.

Çapraz denemelerde plasebo kullanımı. Bir ilacın vücuttan atılması zaman alıyorsa ve hastanın bu dönemde ilaçsız (aktif ilaç olmasa da) kalması istenmiyorsa, kesilen ya da yeni başlanacak olan aktif ilacın görünümünde bir plasebo uygulanabilir.

Her türlü plasebo uygulamasında, sonuçların yorumlanmasını güçleştireceğinden, saf olmayan plasebo kullanılmaktan kaçınılmalıdır.

#### PLASEBO VE ETİK

Plaseboyu potansiyel etkinliği ve toksisitesiyle bir tıbbi tedavi şekli olarak görmek plasebo uygulamasını etik açıdan haklı kılabilir mi? Ya da plasebo, klinik çalışma sonuçlarında çoğu kez kendine yüklenen yergi dolu ifadeyi (x ilacı plasebodan daha iyi değildir-yani x ilacı işe yaramaz-, gibi) hak eder mi? Bugün plasebo ve plasebo etki, farmakolojik ve biyolojik yönleriyle kanıtlanmış, tartışılmaz bir gerçektir. Sadece hastayı memnun etmek için değil, ona yararlı olmak için de uygulanan ir tedavi yöntemidir. Kemoterapi ile psikoterapi arasında yer alan plasebonun, farmakodinamik tanımlaması gibi psikodinamik tanımlaması da yapılabilir ?

Klinik araştırmalarda ise eğer çalışma konusu hastalık için elde referans olarak kabul edilebileceğimiz iyi bir aktif ilaç bulunuyorsa ve hastalık selim doğada olmadıkça, hastayı bu aktif ilaçtan yoksun bırakmamak esas olmalıdır. Örneğin, bir kardiyotonic ilaç çalışmasında elde referans ilaç olarak kabul edilen digoxin varken bunun yerine plasebo vermek, yararlı değil aksine zarar verici bir tutum olacaktır (5). Ancak söz konusu hastalık için kabul edilmiş hiçbir tedavi mevcut değil veya hastalık selim bir doğaya sahip ise, plasebo uygulaması hoş görülebilir (30).

Diğer taraftan, Implasebo uygulaması hasta için bir tehlike oluşturmamalı; diğer bir deyişle yararları, olası zararlarından çok daha fazla olmalıdır. Kabul edilebilir tehlikeler ile kabul edilemezler arasındaki sınır, söz konusu çalışma konusunda hiçbir çıkarı bulunmayan akademik bir kurul tarafından belirlenmelidir (28).

Hastalar dahil edildikleri çalışma konusunda bilgilendirilirken plasebo almalarının da söz konusu olabileceğinin söylenmesi, bu hastalarda aktif ilaçlara karşı bile bir güvensizlik ve ilaç etkinliğinde bir azalma oluşturabilir.

Plasebonun günlük klinik pratikte kullanılmalarına bir karşı çıkış nedeni, plasebo uygulamadaki hilenin kendisidir. Bu görüşlere göre hileli uygulamalar, doğaları gereği, normal sorumluluk sınırlamalarından kaçmaya yönlendiricidir ve bu nedenle kolayca yaygınlaşabilirler. İlaç şirketleri, ilaç heveslisi hastalar, ve meşgul hekimlerin gerekli gereksiz ilaç kullanımını artırıcı baskıları plasebo kullanımında artışa, dolayısıyla da -klinik pratikte saf plasebolardan ziyade, saf olmayanlar kullanıldığından- ilaç toksisitesinde artışa, tıpta diğer hile türlerinin daha genel bir teşviğine, ve hasta-hekim arasındaki güvenin kaybolmasına yol açacaktır (3).

Sonuç olarak, günlük uygulamada plasebo bilinçsiz, eleştiriyi hak eder ve aşırı şekilde kötüye kullanılmaktadır. Ancak, başka sağlıkta seçeneği bulunmadığına, mevcut aktif ilacın etkisini kuvvetlendirmede ve birçok işlevsel bozuklukta plasebonun sağladığı yararlar da göz ardı edilemez.

#### KAYNAKLAR

- 1- Pepper OHPA note on the placebo. Am J Pharmacy 117, 409-412, 1945.
- 2- Perek FZ. Latince grameri. Edebiyat Fakültesi Basımevi.
- 3- Bourne HR. Rational use of placebo. In: Clinical Pharmacology: Basic principles in therapeutics. Melmon

Kl., Morrel Hf. (eds) Macmillan Publishing Co. Inc. New York pp 1052-1062 1978.

4- Rentchnick P. Dialogues therapeutiques. Effet placebo. Med et Hyg 2085-2086, 1985.

5- Schulz P. Perrier Cv.L'effet placebo. Med et Hyg 463-465, 1975.

6- Kennedy WP. The nocebo reaction. Med World 95, 203-205, 1961.

7- Weintraub M. Peterson S. Schwartz M.et al: Acupuncture in musculoskeletal pain: Methodology and results in a doubleblind controlled trial. Clin pharmacol ther 17, 248, 1975.

8- Beecher HK. Surgery as placebo. A quantitative study of bias. J Amer Med Ass 176, 1102-1207, 1961.

9- Wheatley D. Effect of doctors and patient attitude and others factors on response to drugs. In: Non-specific factors in drug therapy. Rickels K. (Ed) Charles C. Thomas Springfield pp 73-79, 1968.

10- Kissel P.Barrucaud D.Placébo et effet placebo en médecine. Masson. Paris 1964.

11- Schiff AA. Murphy JE. Anderson JA.Non-pharmacological factors in drug therapy: the interaction of doctor, patient and tablet appearance in the treatment of anxiety/depression syndromes. J Int Med Res 3,125-133, 1975.

12- Shapiro K. McClelland HA.Griffiths Nr.et al. Study of the effects of tablet colour in the treatment of anxiety states.Br Med J 2,446-449,1970

13- Giraud E.Le placebo aspects theoriques et pratiques. Th Med Clermont-Ferrand 1984.

14- Marie Cardine M.Le role psychologique du medicament l'effet placebo. C.M.Lyonnais 48, 3281-3291, 1972.

15- Lasagna L. et al.: A study on the placebo response. Am J Med 16,770-779,1954.

16- Redenberg MM.Adverse non-drug reactions. N Engl J Med 279, 678-679, 1968.

17- Leconte J. Sur quelques mecanismes de guerison clinique.Rev Med Liege 5,173-179, 1982.

18- Chadha Dr.Dasilva Lm. The placebo effect in clinical psychopharmacology. Curr Ther Res 21, 748-752, 1977.

19- Hubin P.Servais J. Etude typologique du placebo reacteur. Psychopharmacologia 7, 235-255, 1955.

20- Moertel CG. et al.: Who responds to sugar pills? Mayo Clinic Proc 51,96-100, 1976.

21- Shapiro Ak.et at.: Correlates of placebo reaction in an outpatient population. Psychological Medicine 5,389-396, 1975.

22- Fields Hl.Levine JD. Placebo analgesia. A role for endorphins. Trends Neurosci 7,271-273, 1984.

23- Levine JD et al.: Naloxone dose dependently produces analgesia and hyperalgesia in post-operative pain. Nature 278, 740-741, 1979.

24- Levine JD.et al.: The mechanism of placebo analgesia.Lancet 1,654-657,1978.

25- Herz A.The role of opioid peptides in placebo induced effects. Pharmacopsychiat 19, 339-340,1986.

26- Collard J.Une approche sociopsychologique de l'effet placebo. Rev Med Liege 32,334-338, 1977.

27- Imbs JL.Danion JM. Placebos et effet placebo. Dev Eval Medic (INSERM) 157,309-318, 1987.

28- Spriet A. Simon P. Methodologie des essais cliniques des medicaments. 76-86 Laboratoires Hoechst 1986.

29- Vrhovac B. Placebo and its importance in medicine. Int J Clin Pharmacol 15, 161-165, 1977.

30- Reynaud M. Coudert AJ. Essai sur l'art therapeutique. Ed. Fuson-Roche pp 159-174, 1987.