

# Plasebo

## Doç. Dr. Hanefi Özbek



1965'te Sivas'ta doğdu. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni bitirdi (1991). Van Kapalı Cezaevi'ne tabip olarak atandı (1991). Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık-Kültür ve Spor Dairesi Başkanlığı tabip kadrosuna naklen geçti (1993). Van Türk Musiki Derneği'ni kurdu (1993). Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Müzik Eğitimi Bölümü'nü kuruluşunda görev aldı (1994). Farmakoloji ve Toksikoloji doktorasının ardından (1998) Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yardımcı doçent doktor olarak göreve başladı (1998). Sağlık Bakanlığı'na İlaç ve Eczacılık Genel Müdür Yardımcısı olarak geçti (2008). Tıp Farmakoloji alanında doçent unvanını aldı (2011). Halen İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi ve Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu'nun Müdürüdür. Dr. Özbek, evlidir ve iki çocuk babasıdır.

**P**lasebo, sözlükte “memnuniyet, hoşnutluk, hoşnut edeceğim, memnun edeceğim” şeklinde tanımlanmaktadır. Farmakolojik yönden plasebo, herhangi bir etkisi olmayan (inert), ancak hastaya “ilaç olduğu izlenimi verilerek” (ilaç niyetiyle, ilaç beklentisiyle) uygulandığında yaklaşık % 30-35'lere varan bir düzeltici etkisi olduğu iddia edilen madde anlamında kullanılmaktadır. Plaseboya pek de olumlu bakmayan çevrelerde ise plasebo “içi boş” olarak adlandırılmaktadır.

Plasebo kullanımı sonucu veya herhangi bir tıbbi girişime bağlı olmadan görülen etki ise “plasebo etkisi” olarak tanımlanmaktadır. Plasebo etkisinin mekanizması/ mekanizmaları henüz net bir şekilde tanımlanamamıştır. Plasebo etkisi, hastanın iyileşmeye şartlanmış olması, buna inanması ile açıklanmakta, ancak çeşitli faktörlerden etkilenebileceği de kabul edilmektedir. Örneğin renk, koku (hastanın sevdiği renk ve/veya kokudaki plasebo daha etkili), boyut (plasebonun büyük olanı küçük olanından daha etkili), ilacın markası, farmasötik şekil (enjeksiyonla verilen plasebo ağızdan verileden daha etkili), fiyat (pahalı plasebo ucuz plasebodan daha etkili), uygulayan kişi (hekimin uyguladığı plasebo başka birinin uyguladığından daha etkili), plaseboyu verenin hasta ile kurduğu iletişim-etkileşim (hekimin ilgisi, samimiyeti, güvendirici olması)

gibi. Plasebonun % 30-35'lere varan bir düzeltici etki göstermesine karşılık ilaçların plasebodan 1,3 kez daha fazla etkili olduğu belirtilmektedir. Bu durumda ilaç etkisinin önemli bir kısmını plasebo etkisinin oluşturduğu şeklinde bir anlam çıkarmak mümkündür.

Plasebo, günümüzde daha çok tıp ve klinik farmakoloji alanında kullanılmakta olup, kontrollü ilaç araştırmalarında “bir kontrol grubu” ve “bu gruba verilen madde” olarak algılanmaktadır. Daha açık söylemek gerekirse plasebo, araştırılan ilaca ait etkinin plasebo etkisinden istatistiksel olarak daha güçlü olup olmadığının ortaya konulabilmesi için “etkisiz olduğu bilinen bir madde (plasebo) ve bu maddenin verildiği çalışma grubu (plasebo grubu)” olarak tanımlanmaktadır.

Tıptaki gelişmelerin tarihi süreci inceleyecek olursa, cerrahi tedavilerin önemli bir kısmı hariç kalan tüm tedavilerin bir çeşit “plasebo ile tedavi” olduğu söylenebilir. Örneğin diş ağrısı için kurt kemiklerinin, köpek ısırığı için taze idrar ve külün yara üzerine sürülmesinin, erizipel, kas erimesi, inme, infertilite, kolera ve vebanın tedavisi için ökseotunun iyi geldiğine inanılması gibi. Bugünkü bilgilere göre, Eski Çin'de tedavi amacıyla kullanılan 2 bin kadar ilacın tamamının hastalığı tedavi edici herhangi etkiye sahip olmadığı artık bilinmektedir. Ancak etkisi olmayan bu kadar ilaca rağmen

insanların birçoğunun bu tedavilerle nasıl iyileşebildiğine de henüz doyurucu bir cevap verilebilmiş değildir.

Bazı ilaçlar uzun süre kullanıldıklarında etkilerine karşı tolerans gelişmektedir. Örneğin uzun süre morfin kullanan bir hastada zamanla morfinin etkisine karşı tolerans gelişir ve aynı güçte etki elde edebilmek için daha yüksek dozda morfin vermek gerekir. İşte plasebo etkisine de zamanla tolerans gelişmekte ve daha yüksek dozda (miktar) plasebo vermek gerekmektedir. Plasebo bu yönüyle de birçok ilacın çizdiği profile benzer bir profil çizmektedir.

Plasebonun bilimsel anlamda tıpta kullanımının XVII. yüzyılda başladığı söylenebilir. Lind 1747'de, portakal ve limon suyunun skorbüt hastalarında etkili olduğunu göstermek amacıyla bir hastaya deniz suyu (etkisi olmayan tedavi), diğerine ise portakal suyu ve limon (etkili tedavi) vererek ilk kez kontrol ilacını kullanmıştır. 1932'de ise Paul Martini, ilaçların etkililiğini gösterebilmek için çift-kör çalışmalarda etkisiz ilaç (plasebo) kullanılması gerekliliğini belirtmiştir.

Klinik farmakoloji (ilaç araştırmaları) araştırmalarında plasebo kullanımı, yeni ilaçların nonspesifik etkilerinin kontrolünü sağlamak, tedavinin etkinliğini ölçmek, gönüllü (denek) ve araştırmacının (hekim) önyargısını ortadan kaldırmak

gibi amaçlar için yapılmaktadır. Ayrıca plasebo, hastalığın doğal seyrine bağlı olan değişimlerle, ilaç etkisine bağlı olan değişimlerin birbirinden ayırt edilmesi amacıyla da hizmet etmektedir.

Plasebo etkisinin erkek ve kadın cinsiyete göre değişmediği yönünde bilgiler mevcuttur. Bazı durumlarda plasebo etkisinin oldukça yüksek oranlarda olumlu bir etkiye sahip olduğu görülmektedir (bronşial astımda % 66, *Herpes simplex* enfeksiyonlarında % 80). Özellikle psikiyatri hastalarında plasebo etkisinin daha anlamlı ve özel olduğu da belirtilmektedir. Psikiyatri hastalarının durumu, telkine yatkınlığı gibi sebeplerin bunda rol oynayabileceği düşünülebilir. Plasebo, örneğin akut şizofrenide bazı ilaçlardan daha etkili bulunurken, buna karşılık obsesif kompulsif bozuklukta plasebo etkisi yok denecek kadar düşük saptanmıştır. Obsesif kompulsif bozukluğa sahip hastaların plasebo etkisine olan direnci henüz açıklanamamaktadır.

Plasebo kullanımına bağlı olarak, sıklığı % 2-50 arasında değişebilen “yan etkiler”in de görülebildiği bildirilmektedir. Plasebo kullanımı sırasında görülen ve istenmeyen (advers) etkilere ve yan etkilere “nosebo etki” denmektedir. Nosebo sözlükte “zarar vereceğim” şeklinde açıklanmaktadır. Nosebo etkiler baş ağrısından kulak çınlamasına, bulantı hissinden bilinç bulanıklığına, aşırı terlemeden kaşıntıya kadar oldukça geniş bir yelpaze oluşturmakta ve ilaç yan etkilerinden pek de farklı gözükmemektedir. Bu durumda “ilaç yan etkisi”nin ne kadarının aslında “plasebo yan etkisi” olduğu sorusu akla gelmektedir. Nosebo etki görülme sıklığının sağlıklı ve hasta kişiler arasında bir farkının olmadığı yönünde veriler vardır.

Plaseboların etkili olduklarının kanıtlandığı bazı psikiyatrik hastalıklarda, verilen ilaç tedavisinin yeterince etkinlik sağlayamadığı ve pahalı olması halinde, tedavi amacıyla plaseboların bu ilaçların yerine kullanılabilirliği tartışılmaktadır. Bu bağlamda konvansiyonel tedaviler dışında kalan pek çok tedavi metodunun hastaların tedavi edilmesi yönünden tekrar gözden geçirilmesi yararlı olabilir. Örneğin homeopatik ilaçlar için plasebo etkisinin önemi araştırılabilir. Çünkü homeopatik ilaçların farmakolojik olarak herhangi bir etkisi yoktur. Homeopati için hazırlanan ilaç o kadar çok seyreltilir ki, homeopati ilacının bir tek dozunda ilaca ait bir adet molekül bulunması ihtimali milyonda birdir. Buna rağmen hastaların birçoğunun bu tedaviden fayda görebildiği bildirilmektedir. Plasebo etkisinin mekanizmasını veya mekanizmalarını açıklamak için animizm, telkin ve şartlanma gibi faktörler ileri sürülmektedir.

Animizm (canlandırmacılık): Her nesnenin bir ruh tarafından yönetildiğini kabul eden bir felsefe sistemidir. Eski çağlardan beri bitkiler ve hayvansal maddeler, hastalıkları iyileştirmek için kullanılmıştır. Bu kullanım sırasında iyileşme meydana gelmiş ise, bu iyileşme kullanılan maddenin gücüne bağlanmıştır. Bu durum genel bir kabul gördüğünde ise ilaç olarak kullanılan madde artık sihirli olarak kabul edilmekte ve bu etkisiz (inert) madde farmakolojik olarak etkili bulunabilmektedir.

Telkin (ikna etme, bir duyguyu, bir düşünceyi aşılama): Plasebo etkisinin önemli bir kısmının telkinle yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Hastanın güvendiği, inandığı kişi tarafından ilacın (veya plasebonun) hastaya iyi geleceği söylenip hasta buna ikna edilirse (telkin) hastaların büyük bir kısmının tedavi yönünden buna olumlu cevap verdikleri bilinmektedir. Bu durum hem plasebo hem de ilaçlar için geçerlidir.

Şartlanma: Aspirin’in baş ağrısını geçirdiğini bilen hasta, aslında zaman içinde hem görebilecek hem de uygulayarak edindiği bu bilgi ile Aspirin’in ağrı kesici etkisine şartlanmaktadır. Bu durumda kişiye Aspirin yerine plasebo verilse bile baş ağrısı geçebilmektedir.

Plasebo, günümüzde ilaç klinik araştırmalarında oldukça önemli bir madde olarak yerini hâlâ korumaktadır. Bir klinik araştırmada bazı durumlar hariç plasebo kontrol grubu kullanmak zorunludur. Hastaya plasebo vermek, sonuçları itibarıyla hastayı tedavisiz bırakmak sayılır ve bu nedenle etik bakımdan önemli bir durum olarak kabul edilmektedir. Tedavi edilmediğinde (örneğin plasebo verildiğinde) hastanın durumunun tehlikeye gireceği çalışmalarda plasebo kontrol grubu kullanmanın etik olmadığı yönünde genel bir kabul bulunmaktadır. Helsinki Bildirgesi’nin 2002 revizyonunda klinik araştırmalarda plasebo kullanımı aşağıdaki şartlarda etik sayılmıştır:

a) Zorlayıcı ve bilimsel bakımdan sağlam metodolojik nedenlerle, plasebo kullanımının, tanısız veya terapötik bir yöntemin etkililiğini ve güvenliliğini saptamak için gerekli olması veya

b) Profilaktik, tanısız ya da terapötik yöntemin minör bir durum için araştırılmakta olduğu durumlarda plasebo alan hastaların ciddi ya da geri dönüşsüz zarar riskine maruz kalmaması.

Plasebo kontrol grubunun yardımı ile ilaç etkisi plasebo etkisinden ayrılmakta ve ilacın gerçekten etkili olup olmadığı konusunda daha sağlıklı bir fikir edinilebilmektedir. Plasebo kontrol grubunun kullanılmadığı araştırmalarda

ise plasebo yerine araştırılan hastalıkta etkisi iyi bilinen bir ilaç kullanılır ve bu ilaç ile araştırılan yeni ilaç etki yönünden karşılaştırılır.

Ortodoks bilim anlayışında, ilaç olduğu bilimsel araştırmalar sonucu kabul edilmiş bir maddenin farmakolojik etkilerinden bahsedebilirken; ilaç olmadığı bilinen bir plasebonun farmakolojik etkilerinden bu bilim anlayışı ile bahsedebilmek pek de mümkün değildir. Dolayısıyla % 30-35’lik (istatistiksel olarak anlamlı) bir etkiye sahip olduğu kabul edilen plasebonun böyle bir anlayışla ele alınmasının pek de doğru olamayacağı açıktır.

Bazı hastalıkların ve bazı hastaların plasebo etkiye daha yatkın olduğu bilinmektedir. Plasebo etkisini değiştirebilen faktörler de göz önüne alındığında “iyileşme beklentisi, hoşnutluk” gibi kavramların daha farklı bakış açıları ile yeniden ele alınıp plasebo etkisinin gereken yerlerde tedaviye destek amacıyla veya yeri geldiğinde tedavi amacıyla kullanılabilmesi, hastalıkların tedavisi için kullanılan enstrümanlara bir miktar daha zenginlik katacağı görüşündeyiz. Bu durum, akılcı ilaç kullanımı yönünden irdelenebileceği gibi gerek ilaç yan etkilerinden kaçınma, gerekse geri ödeme kurumlarının harcamalarını azaltma hususlarında da bir seçenek olarak ele alınabilir.

## Kaynaklar

C. Göker, A. Yılmaz, H. Kumbasar. Plasebo etkili midir? Etik midir? *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2009;19(2): 183-92.

E. Göka. Plasebo Kavramı ve Plasebo Etkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002;13(1):58-64.

F. C. Tolunay. Plasebonun klinik farmakolojisi. *Türkiye Klinikleri*, 1985;5(1):17-9.

H. V. Acar. Akupunktur Çalışmalarındaki Plasebo Sorunu ve Yayın Kalitesini Artırma Girişimleri. *J Clin Anal Med* 2012;3(3): 364-9.

Ö. N. Erdoğan. Sağlık hizmetlerinin konusu: “Plasebo ve plasebo etkiler”. *Ankara Ecz. Fak. Dergisi* 2003;31(4):273-84.

P. Lichtenberg, U. Heresco-Levy, U. Nitzan. The ethics of the placebo in clinical practice. *J Med Ethics* 2004;30:551-4.

S. Rajagopal. The placebo effect. *Psychiatric Bulletin*, 2006;30:185-8.

S.O. Kayaalp, İ. Kanzik, M. Mellî, Ş. Oktay, H. Özbek, D. Aydınkaraçhaliloğlu. *Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler*, 5. Baskı, Pelikan Yayıncılık, 2013.

T. S. Özkan. Geleneksel tıpta iyileşmenin inanç boyutu üzerine kuramsal yaklaşımlar: psikosomatik tıp, plasebo etkisi ve kuantum iyileşme. *Millî Folklor*, 2012;24(95):307-14.