

Plasebo Etkisi: Kuramsal Yaklaşımlar ve Fizyolojik, Nörolojik ve Psikolojik Bozuklukların Tedavisindeki Rolü

H. Belgin Ayvaşık*

Orçun Yorulmaz

Orta Doğu Teknik Üniversitesi

Özet

Plasebo, aktif maddenin (örn., ilacın) ya da işlemin etkisini karşılaştırmak için katılımcılara (hastalara) verilen ya da uygulanan aktif olmayan madde ya da işlemdir. Plasebo şekerli tablet, serum fizyolojik gibi farmakolojik bir madde olabileceği gibi fiziksel (örn., yapmacık elektriksel uyarım) ya da psikolojik (örn., hasta ile sohbet) bir müdahale de olabilir. Plasebo uygulanan hastada gözlenen fizyolojik ya da psikolojik etkiye ise “plasebo etkisi” adı verilir. Plasebo etkisi acı/ağrı, ülser, astım, Parkinson hastalığı ve depresyon gibi pek çok rahatsızlığın tedavisinde gösterilmiştir. Plasebo etkisine ilişkin kuramsal yaklaşımlar arasında beklenti kuramı ve klasik koşullama yaklaşımı, literatürde en popüler olan yaklaşımlardır. Beklenti kuramına göre, kişinin uygulanan tedavinin etkisine ilişkin beklentisi, bazı fizyolojik değişikliklere neden olmaktadır. Kişi plasebo olsa bile uygulanan tedavinin onu iyileştireceğini düşünüyorsa, plasebo etkisi ortaya çıkmaktadır. Klasik koşullama yaklaşımına göre ise ilacın yarattığı etki koşulsuz tepki, ilacın uygulandığı bağlamdaki uyarıcılar (örn., nesnelere ya da insanlar) öncelikle nötr uyarıcı olmakta; bu uyarıcılar ilaç ile eşleştiğinde ise koşullu uyarıcı özelliği kazanmakta ve ilacın etkisine benzer etkiler ortaya çıkarmaktadır. Plasebo etkisinin nörobiyolojik temelleri ile ilgili çalışmalar, özellikle endojen opioid sistemi ve dopamin mekanizmalarına odaklanmıştır. Acı/ağrı, Parkinson hastalığı ve depresyonun tedavisinde, plasebo etkisine hem psikolojik hem de biyolojik etmenlerin ve bunların etkileşiminin aracılık ettiği gösterilmiştir. Ancak, plasebo etkisinin ölçülmesindeki yöntemsel sorunlar ve çözüm önerileri halen tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Plasebo, plasebo etkisi, beklenti kuramı, klasik koşullama yaklaşımı, endojen opioid sistemi, acı/ağrı, Parkinson hastalığı, depresyon

Placebo Effect: Theoretical Approaches and the Role of Placebo Effect on the Treatment of Physiological, Neurological and Psychological Diseases

Abstract

Placebo is an inert substance or procedure that is administered to the subjects (patients) to compare the effectiveness of the active agent (i.e., drug) or procedure. A placebo might be a pharmacological agent such as sugar pill and saline as well as physical (i.e., sham electrical stimulation) and psychological (i.e., conversation with the patient) interventions. Placebo effect is the physiological or psychological changes occur in the patient after the administration of a placebo. Placebo effects are well established in a variety of diseases including pain, ulcer, asthma, Parkinson's disease and depression. Among the theories proposed to explain the placebo effect, there are two well-known approaches in the literature: expectancy theory and classical conditioning approach. According to the expectancy theory, expectancies about the effects of the treatment or interventions might result in some physical or physiological changes in the person. If the person believes that the treatment will result in beneficial effect even s/he takes a placebo, this expectancy leads to placebo effect. According to the conditioning approach, an unconditioned response (i.e., pharmacological effect of a drug) elicited by an unconditioned stimulus (i.e., drug) becomes a conditioned response due to the repeated pairing of a conditioned stimulus (i.e., placebo) and unconditioned stimulus. Studies on the neurobiological basis of placebo effect have been especially focused on endogenous opioid system and dopamine pathways in the brain. Both psychological and physiological basis of the placebo effect are especially demonstrated in pain, Parkinson's disease and depression. However, the methodological problems in measuring placebo effect and suggestions to solve the problem have been still a debate in the related literature.

Key Words: Placebo, placebo effect, expectancy theory, classical conditioning approach, endogenous opioid system, pain, Parkinson disease, depression

Klinik ve deneysel çalışmalarda uygulanan tedavinin ya da işlemin ne derece etkili olduğunu test etmek için genellikle iki grup karşılaştırılır. “Deney grubu” tedavinin (örn., ilaç) ya da işlemin uygulandığı grup; “Kontrol Grubu” ise plasebo (örn., şekerli tablet) verilen gruptur. Plasebo etkisini araştıran çalışmalar laboratuvar deneyleri, seçkisiz kontrollü çalışmalar, niteliksel vaka çalışmaları, betimsel çalışmalar ve meta analizleri gibi pek çok farklı yöntemi kullanmaktadırlar. Yöntemlerin etkililiği betimsel çalışmalardan meta analizlerine doğru gidildikçe artmaktadır (Curtis, 2004). Tarihsel olarak bakıldığında, bir ilacın etkililiğini test etmek için yapılan çift-körlemesine yöntemi ilk kez 1930 yılında Gold ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. Plasebo etkisinin araştırılması ve literatüre tanıtılması ise ilk kez 1955 yılında Henry K. Beecher’in klasik “The Powerful Placebo” başlıklı makalesi ile olmuştur. Beecher’in çalışmasından günümüze kadar plasebo etkisi konusunda pek çok araştırma yapılmıştır ve kuramsal açıklamalar ileri sürülmüştür. Ayrıca, plasebonun pek çok hastalığın tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Acı/ağrı, astım, yüksek tansiyon, mide ülseri, Parkinson hastalığı ve depresyon tedavisi plasebo uygulamasının etkili olduğu durumlara örnek olarak verilebilir. Çocuklarda, yaşlılarda ve hatta hamilelerde güvenli bir şekilde kullanılabilmesine dair bulgular mevcuttur (Kirsch, 2004, 2005).

Plasebo ve plasebo etkisi ile ilgili olarak hem deney hayvanları hem de insanlarla yapılan çalışmalar dikkate alındığında, oldukça geniş bir literatür vardır. Bu derleme yazısında konu ile ilgili literatürün belirli bir

bölümü ele alınarak tartışılmıştır. Öncelikle “plasebo” ve “plasebo etkisi” kavramlarının tanımı yapılacak ve var olan literatür temelinde kavramlar tartışılacaktır. Daha sonra plasebo etkisine ilişkin olarak literatürde var olan iki temel kuramsal yaklaşım, beklenti kuramı ve klasik koşullama yaklaşımı ele alınacaktır. Ardından ise plasebo etkisinin nörobiyolojik temellerine ilişkin çalışmalardan örnekler verilecektir. Ayrıca, fizyolojik, nörolojik ve psikolojik bozukluklardan acı/ağrı, depresyon ve Parkinson hastalığının tedavisinde plasebo etkisi ve bu etkinin nörobiyolojik temelleri özetlenecektir. Son olarak da plasebo etkisinin çalışılması ile ilgili yöntemsel sorunlardan kısaca bahsedilecektir.

Plasebo ve Plasebo Etkisi

Plasebo Nedir?

Plasebo terim olarak Latince “memnun olacağım” (I shall please) anlamına gelmektedir (Merriam-Webster’s Inc., 1987). Tıbbi bir terim olarak ise plasebo, kimyasal, fiziksel ve farmakolojik etkisi olmayan bir madde ya da işlem olarak tanımlanır. Diğer bir deyişle plasebo, aktif maddenin (örn., ilacın) ya da işlemin (örn., cerrahi müdahale) etkisini karşılaştırmak için kontrol grubuna verilen ya da uygulanan aktif olmayan madde ya da işlemdir. Plasebo şekerli tablet, serum fizyolojik gibi farmakolojik bir madde olabileceği gibi fiziksel (örn., yapmacık elektriksel uyarım ya da cerrahi müdahale) ya da psikolojik (örn., hasta ile sohbet) bir müdahale de olabilir (Stewart-Williams ve Podd, 2004).

Yapılan araştırmalar plasebonun, başta analjezikler ve antidepresanlar olmak üzere, pek çok ilacın etkisini taklit ettiğini göstermiştir. Plasebo, iyileşmenin yanı sıra olumsuz etkiler de ortaya çıkarabilir. Plasebo verildiğinde kişide acı/ağrının artması ve hastalığın daha da kötüye gitmesi gibi bir “nosebo” etkisi de görülebilir. Plasebo, şekerli tablet olarak ya da enjeksiyon yoluyla uygulandığında tıpkı farmakolojik bir ilaç gibi etkisinin başlangıç süresi (15-60 dakika arası), etkisinin maksimuma ulaştığı süre (etkisi başladıktan sonra 15-45 dakika) ve etki süresi (birkaç saat ya da gün) vardır. Ayrıca, enjeksiyonun tablet (hap) olarak plasebo alımından; büyük tabletlerin (özellikle kahverengi ya da pembe) küçük tabletlerden, çok küçük, parlak ve kırmızı ya da sarı tabletlerin renksiz olanlardan, iki tabletin bir tableten daha etkili olduğu gösterilmiştir. Mavi renkli tabletlerin “depresan” etki, kırmızı renkli tabletlerin ise daha çok “uyarıcı” etki ortaya çıkardığı da rapor edilmiştir. (Arnstein, 2003; Benedetti ve Amanzio, 1997; Curtis, 2004; Kaptchuk, Goldman, Stone ve Stason; 2000; Kienle ve Kiene, 1997; Kirsh, 2005).

Plasebo çalışmalarında şekerli tablet ya da serum fizyolojik en sık kullanılan plasebo türü olarak karşımıza çıkmasına rağmen, fiziksel müdahaleler de plasebo olarak uygulanmaktadır. Özellikle depresyonun tedavisinde kullanılan yapmacık elektroşok tedavisi fiziksel plasebo uygulamalarına örnek olarak verilebilir. İşlemin etkililiğini test etmek için araştırmalarda gerçek elektroşok alan grup ile yapmacık elektro şok alan plasebo grubu karşılaştırılmaktadır. Plasebo şok alan gruptaki kişiler, elektriksel uyarım dışındaki

tüm işlemlere maruz kalmaktadırlar (örn., anestezi, sakinleştirici verilmesi gibi). Plasebo grubu ile gerçek elektroşok alan grup karşılaştırıldığında, her iki grubun depresyon puanlarında işlemden sonra düşüş gözlenmiştir. Bu etkinin süresinin ise 3 hafta ile 6 ay arasında değiştiği de gösterilmiştir (Reisner, 2003).

Bir diğer fiziksel plasebo uygulaması, plasebo uygulamaları arasında en etkili yöntemlerden birisi olarak bilinen cerrahi plasebo yöntemidir. Ancak, işlemin geçerliliği yönünde ve cerrahi müdahalenin kendisinin risk oluşturması nedeniyle ne derece etik olduğu konusunda tartışmalar vardır. Cerrahi plasebo içeren çalışmalarda, diğer plasebo araştırmalarında olduğu gibi gerçek cerrahi uygulamaya maruz kalan grup ile yapmacık cerrahi müdahaleye maruz kalan kontrol grubu karşılaştırılır. Kontrol grubu, gerçek cerrahi müdahalenin yapıldığı deney grubuna uygulanan tüm işlemlerden geçer; sadece ilgili organa herhangi bir cerrahi müdahale yapılmaz. Bu tür çalışmaların gelecekte hastalara herhangi bir yararı olmayan cerrahi müdahalelerin yapılmasının önlenmesine katkıda bulunacağı iddia edilse de, ciddi risk etmenleri içerdiği de belirtilmektedir. Rapor edilen en önemli risk etmenlerinden biri, cerrahi müdahale için hastaya uygulanan anestezinin etkileridir (Heckerling, 2006).

Plasebo Etkisi Nedir?

Plasebo uygulanan hastada gözlenen fizyolojik ya da psikolojik etkiye, diğer bir deyişle iyileşmeye “plasebo etkisi” adı verilir (Stewart-Williams, 2004). Plasebo etkisi konusunda çalışan araştırmacılar, plasebo

etkisi kavramının tanımı ve kullanımı açısından literatürde tutarsızlıklar olduğunu belirtmektedirler (Feinstein, 2002; Hrobjartsson, 2002). Hrobjartsson (2002), plasebo etkisinin en azından 3 farklı anlamı olduğunu ileri sürmektedir. Birincisi, plasebo tedavisinden sonra ortaya çıkan etkidir. Bu etkiyi göstermek için pek çok çalışma ilk ve son ölçüm deseni kullanmaktadır. Yani hastaya plasebo verilmeden ve verildikten sonraki etki arasındaki fark, plasebo etkisi olarak tanımlanmaktadır. Ancak, iki ölçüm arasında geçen zamanda hastalığın doğal seyirindeki değişme gibi etmenler dikkate alınmamaktadır. Bu nedenle, ilk ve son ölçüm arasındaki fark, plasebo uygulanmasından kaynaklanan nedensel bir ilişkiyi göstermez. İkinci tanım ise plasebo müdahalesinin kendisinden kaynaklanan etkidir. Diğer bir deyişle, bir tedavi vermek ve almayı içeren sürecin kendisi bir plasebo etkisi yaratabilir. Üçüncüsü ise hasta ile tedaviyi veren (örn., doktor, hemşire) arasındaki etkileşimden kaynaklanan etkidir.

Benzer şekilde, Feinstein (2002), plasebo etkisini plasebonun kendisinin bir sonucu olduğu şeklinde tanımlamanın yanlış olduğunu ileri sürmektedir. Feinstein'e göre plasebo etkisi, bir tür "tedavi sonrası tepkidir" (post-therapeutic response) ve "plasebo sonrası tepki" (post-placebo response) olarak adlandırılması daha uygundur. Aktif (örn., ilaç) ve aktif olmayan (örn., plasebo) bir madde alındıktan sonra ortaya çıkan etki, sadece bu maddelere değil, aynı zamanda başka etmenlerin etkisi ya da etkileşimine de bağlıdır. Feinstein bu etmenleri 4 grupta toplamaktadır: 1) doğal biyolojik iyileşme: hastalığın doğası gereği seyirinde

kendiliğinden ortaya çıkan iyileşme, 2) hastanın içinde bulunduğu psikolojik durum: hastanın duygu durumunun hastalığın nedenleri ve tedavinin etkisi konusundaki beklentilerini etkilemesi, 3) hastalığın seyri ve tedavi ile ilgili hastanın ve doktorun beklentilerinin tedavi sürecini etkilemesi ve 4) doktorun profesyonel tutumu (doktorun tedavi tarzı): doktorun hastayı algılama ve anlama yöntemine bağlı olarak gelişen hasta-doktor etkileşimi.

Miller ve Rosenstein (2006) ise, benzer şekilde, iyileşmenin 4 farklı şekilde olabileceğini ileri sürmektedirler: 1) tedaviden (örn., ilaç) kaynaklanan iyileşme; 2) plasebodan kaynaklanan iyileşme; 3) hasta-doktor etkileşiminden kaynaklanan iyileşme ve 4) insanın kendi kendine iyileşme potansiyeline bağlı iyileşme. Yazarlar, plaseboya ya da hasta-doktor etkileşimine bağlı iyileşmenin kavramsal olarak farklı, ancak birbirleriyle ilişkili olan durumlar olduğunu ileri sürmektedirler. Plasebo alan hastalardaki iyileşme, plaseboya olduğu kadar hastalığın tarihçesine, doğal iyileşmeye, plasebo sürecinde hasta ile ilgilenilmesine ya da hasta-doktor etkileşimine bağlı olabilir.

Benedetti (2002), herhangi bir tıbbi tedavinin iki tür etkisi olduğunu belirtmiştir. Birisi tedavinin kendisinden (örn., ilaç tedavisi) kaynaklanan özgül etki, diğeri ise tedavi uygulanacağı bilgisinden kaynaklanan özgül olmayan etkidir. İkinci etki, plasebo etkisi olarak adlandırılmaktadır ve tedavinin uygulandığı bağlam (örn., doktorun tutumu, hasta-doktor etkileşimi) ile ilişkilidir. Benedetti (2002), plasebo verilerek özgül olmayan etkinin ölçüldüğünü belirtmektedir.

Stewart-Williams (2004) ise, plasebo etkisi ile plasebo cevabı (placebo response) kavramlarının birbirine karıştırıldığını ileri sürmektedir. Stewart-Williams (2004) plasebo cevabını, plasebo uygulandıktan sonra hastada gözlenen her türlü değişim olarak tanımlamaktadır. Plasebo cevabı, hastalığın kendiliğinden iyileşmesi ve hasta-doktor etkileşimi gibi pek çok etmen tarafından etkilenmektedir. Plasebo etkisi ise plasebo cevabının bir parçasıdır ve sadece plasebonun kendisine atfedilebilecek bir etkidir. Bu nedenle, plasebo çalışmalarında, plasebo uygulanan kontrol grubunun yanı sıra herhangi bir müdahaleye maruz kalmayan kontrol gruplarının da mutlaka olması gerektiği tartışılmaktadır. Benzer şekilde, M. Enserink, organizmanın dışarıdan aldığı yabancı ve stres yapıcı maddelere karşı bir tepki geliştirdiğini ve plasebonun da organizma tarafından bu şekilde değerlendirilerek plaseboya karşı bir tepki olabileceğini belirtmektedir. Bu nedenle, plasebo çalışmalarında herhangi bir müdahale yapılmayan, doğal iyileşme sürecine bırakılan ikinci bir kontrol grubunun olması gerektiğini belirtmektedir (akt., Göka, 2002),

İlgili literatürde bir taraftan plasebo etkisinin tanımı konusunda tartışmalar yapılırken, diğer taraftan gerçekte bu etkinin var olup olmadığı sorusunun cevabı da aranmıştır. Özellikle Hrobjartsson ve Gotzsche'nin (2001) meta analizi çalışması ile plasebo etkisinin gerçek bir etki olup olmadığı sorusu tekrar gündeme gelmiştir. Bu araştırmada, hastaların seçkisiz olarak aktif müdahale (örn., ilaç gibi), plasebo ya da hiçbir müdahalenin yapılmadığı gruplara atandığı ve soğuk algınlığı, zihinsel gerilik, alkol kötüye

kullanımı, sigara bağımlılığı ve Alzheimer hastalığı gibi hastalıkların tedavisi ile ilgili 130 farklı klinik çalışmanın sonuçları meta analizi tekniği kullanılarak karşılaştırılmış ve plasebo uygulanan gruplarda gözlenen etkinin, herhangi bir müdahalenin yapılmadığı gruplarda gözlenen etkiden anlamlı olarak farklı olmadığı bulunmuştur. Plasebo etkisinin nesnel ölçümlerde ortaya çıkmayan; ancak, özellikle acı/ağrının dindirilmesinde gözlenen ve sadece hastalar tarafından sözel olarak rapor edilen öznel bir etki olduğu da iddia edilmiştir. Kirsch (2005) ise, Hrobjartsson ve Gotzsche'nin (2001) meta analizi çalışmasında bazı yöntemsel hatalar olduğunu ve bu nedenle "plasebo etkisi yoktur" şeklinde bir yorum yapmadan önce bu hataların dikkate alınması gerektiğini ileri sürmüştür. Örneğin, Hrobjartsson ve Gotzsche'nin meta analizinde yer alan araştırmalar, kullanılan plasebonun türü, plasebonun uygulamasında kullanılan teknikler ve tedavi edilen hastalıklar açısından farklılıklar göstermektedir. Kirsch (2005), plasebo etkisinin bir plasebodan diğerine ya da bir hastalıktan diğerine farklı olduğunu; diğer bir deyişle, plasebo türüne ya da hastalığa bağlı olarak, plasebo etkisinin heterojen olduğunu ve bu heterojenliğin plasebo etkisi değerlendirilirken dikkate alınması gerektiğini ileri sürmüştür.

Plasebo etkisini tanımlamaya yönelik tüm bu öneriler dikkate alındığında, tek bir plasebo etkisinin varlığından bahsetmenin mümkün olmadığı görülmektedir. Plasebo etkisi, farmakolojik olarak kısaca aktif olmayan madde ya da işlem hastaya uygulandıktan sonra hastada gözlenen fizyolojik ya da psikolojik değişim olarak tanımlanmaktadır. Ancak, Hrobjartsson (2002) ve Stewart-

Williams (2004) tarafından da belirtildiği gibi plasebo etkisi, hastanın beklentileri, öğrenme süreçleri ve hasta doktor etkileşimi gibi pek çok etmeden etkilenmektedir. Bu etkilerin bileşimi ise, fizyolojik olarak ölçülebilen ya da hastanın sözel olarak ifade ettiği iyileşmeye ya da değişikliklere neden olmaktadır. Plasebo etkisinden kaynaklanan iyileşme sürecini etkileyen beklenti ve hasta doktor etkileşimi gibi süreçlerin, ilaç uygulanması gibi gerçek tedavi süreçlerinden kaynaklanan iyileşme içinde de yer aldığını unutmamak gerekir. Benzer şekilde, hastalığın seyrindeki iniş ve çıkışlar ya da kendiliğinden iyileşme süreçleri de hem plasebo tedavisinin hem de gerçek tedavinin sonuçlarına katkıda bulunan etmenlerdir. Bu nedenle, plasebo etkisi dendiğinde, bu etkiyi sadece aktif olmayan maddenin etkisi şeklinde tanımlamak yetersiz kalmaktadır. Plasebo etkisi, aktif olmayan maddenin etkisi dışında; hastanın ve doktorun tedavi süreci ile ilgili beklentileri, hasta-doktor etkileşimi, hastanın duygusal durumu gibi pek çok değişkenin karşılıklı etkileşiminden kaynaklanan etkileri de içinde barındırmaktadır. Bundan dolayı, tek bir plasebo etkisinden söz etmek mümkün değildir. Plasebo etkisine katkıda bulunan etmenlere göre ve bunların etkileşimine bağlı olarak, Stewart-Williams (2004) tarafından da belirtildiği gibi, farklı plasebo etkileri vardır. Örneğin, Stewart-Williams (2004), kendiliğinden iyileşme ve ortalamaya çekilme gibi süreçlerden kaynaklanan etkiyi, yanlış plasebo etkisi (false placebo effect) olarak tanımlamaktadır. Plasebo etkisi ölçülürken, plasebo etkisini etkileyebilecek etmenler yöntemsel olarak dikkate alınmalı ya da kontrol edilmelidir. Böylece, hastada plasebo uygulanmasına bağlı olarak ortaya çıkan

değişiklikler ya da iyileşmeye katkıda bulunan etmenlerin katkısı da ölçülebilir.

Plasebo etkisi ile ilgili literatür bir taraftan plasebo etkisi nedir sorusuna cevap ararken, diğer taraftan da plasebo etkisinin nasıl ortaya çıktığı sorusunun cevabını da aramaktadır. Plasebo etkisi nasıl ortaya çıkmaktadır ya da plasebo etkisinin ortaya çıkmasına neden olan etmenler nelerdir sorusunun cevabına yönelik olarak biyolojik açıklamaların yanı sıra iki temel kuramsal yaklaşım vardır: Beklenti kuramı ve klasik koşullama yaklaşımı. Aşağıda bu iki temel kuramsal yaklaşım ele alınmıştır.

Plasebo Etkisi ile İlgili Kuramsal Yaklaşımlar

Plasebo etkisinin nasıl ya da neden ortaya çıktığına ilişkin olarak ileri sürülen beklenti kuramı ve klasik koşullama yaklaşımı literatürde en fazla tartışılan kuramsal yaklaşımlardır. Ayrıca, bu iki kuramsal yaklaşımın plasebo etkisini açıklamada birbirinden bağımsız olup olmadığı da tartışılan konular arasındadır.

Beklenti Kuramı

Beklenti kuramına göre, kişinin bir ilacı aldıktan sonra ilacın etkisine ilişkin beklentisi, kişide bazı fizyolojik değişikliklere neden olmaktadır. Diğer bir deyişle, beklentiler kendi kendini doğrulayarak çeşitli uyarıcılara karşı organizmada beklentiye uygun otomatik tepkilere yol açmaktadır. Kişinin alınan madde ya da uygulanan işleme ilişkin beklentisi de plasebo etkisini ortaya çıkartmaktadır. Başka bir ifadeyle, “X ilacını alırsam Y etkisi ortaya çıkacak” beklentisi nedeniyle, plasebo alındığında kişi “Y etkisi ortaya çıkacak” diye

beklemektedir ve bu beklenti, plasebo etkisine neden olmaktadır. Daha basit bir anlatımla, eğer kişi iyi olacağına ya da uygulanan tedaviden yararlanacağına inanıyorsa iyileşmektedir (Brody ve Brody, 2000; Kirsch, 1985; Stewart-Williams, 2004). Stewart-Williams (2004), bir etkinin ortaya çıkacağına ilişkin beklentinin, plasebonun olumlu ya da olumsuz tüm etkilerini açıklayabileceğini ve bu nedenle beklenti kuramının kuramsal olarak avantajlı olduğunu belirtmektedir. Eğer kişi belirli bir etkinin ortaya çıkacağını bekliyorsa, bu beklenti hem plasebo etkisine hem de aktif maddenin ortaya çıkardığı yan etkilere benzer etkilere neden olmaktadır. Yan etkilerin ortaya çıkması da beklentileri artırmakta ve böylece bu döngü içinde plasebo etkisi de artmaktadır. Diğer bir deyişle, etkinin ortaya çıkacağı beklentisi arttıkça plasebo etkisi de artmaktadır.

Beklenti kuramını destekleyen ilk plasebo çalışması 1950’de S. Wolf tarafından yapılan çalışmadır. Bu çalışmada, katılımcılara mide bulantısı ve kusmaya neden olan “ipeak (ipeac)”, mide bulantısı ve kusmayı önleyerek mideyi rahatlatan “atropin” veya plasebo (şekerli su) verilmiştir. Ancak plasebo alan bir gruba ipeak verildiği, diğer gruba ise atropin verildiği söylenmiştir. İpeak ilacını aldığını düşünen ancak plasebo verilen gruptaki kişiler mide bulantısı hissettiklerini, atropin alan gruptaki kişiler ise mide bulantılarının geçtiğini rapor etmişlerdir. Katılımcıların sözel bildirimlerine ek olarak mide kaslarının faaliyeti ölçülmüş ve plasebo alan kişilerin mide kaslarında, aldıkları söylenen ilacın (ipeak ya da atropin) etkisine benzer örüntüler kayıt edilmiştir (akt., Brody ve Brody, 2000).

S. Wolf’un çalışmasından sonra beklenti kuramını destekleyen pek çok araştırma yapılmıştır (Stewart-Williams, 2004). Montgomery and Kirsch (1997), üniversite öğrencilerinde acı/ağrının dindirilmesinde plasebo etkisini araştırmışlar ve plasebo alan ancak sözel olarak ilaç aldığı söylenen grupta gözlenen ağrı kesici etkinin, plasebo almayan grup ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Benzer şekilde Pollo ve arkadaşları (2001), akciğer kanseri nedeniyle ameliyat olan 38 hastada plasebo etkisini araştırmışlardır. Hastalara ağrı kesicinin (buprenorfin) yanı sıra serum fizyolojik verilmiş ve bir gruba serum fizyolojik etkisi konusunda hiçbir açıklama yapılmamış, bir gruba ağrı kesici de olabilir hiçbir etkisi de olmayabilir denilmiş ve üçüncü gruba ise güçlü bir ağrı kesici olduğu söylenmiştir. Üç grup gerçek ağrı kesiciye (buprenorfin) ne kadar ihtiyaçları olduğu açısından karşılaştırıldığında, birinci grubun ikinci gruptan, ikinci grubun da üçüncü gruptan daha fazla ağrı kesiciye gereksinimi olduğu gözlenmiştir. Bu araştırma ile farklı sözel bildirimler ile hastalarda farklı beklentiler geliştirilmesinin farklı analjezik etki yaratabileceği gösterilmiştir.

Benedetti ve arkadaşları (2003), hastalara verilen yönergeleri değiştirerek plasebo etkisini test etmişlerdir. Hastalara ilaç ya da plasebo verileceğini ya da hiçbir şey verilmeyeceğini sözel olarak bildirmişlerdir. Ancak, ilaç ya da plasebonun ne zaman verildiği hastalara söylenmemiş ve önceden programlanmış bir makina aracılığıyla gizli olarak verilmiştir. Araştırmanın sonuçları, eğer hastaya morfin verildiği söylenmez ise morfinin ağrı kesici özelliğinin %50

azaldığını, benzer şekilde propranolol ve atropinin kalp atışı üzerindeki etkisinin önemli derecede azaldığını ve diazepamın kaygı azaltıcı özelliğinin tamamen ortadan kalktığını göstermiştir. Bu çalışma, beklentinin, ilacın ve plasebonun etkisinin belirlenmesinde önemli bir rolü olduğu görüşünü desteklemektedir.

Alınan ilaç ya da uygulanan işlemin bir etki yaratacağı beklentisinin, her zaman plasebo etkisi yaratmadığını gösteren araştırmalar da mevcuttur. Örneğin Flaten, Aasli ve Blumenthal'in (2003) araştırmasında, kafeinin uyarıcı etkisi ile ilgili beklentilerin plasebo etkisini ortaya çıkarmadığı gösterilmiştir. Stewart-Williams (2004) ise, beklenti kuramının bazı sınırlılıkları olduğunu belirtmiştir. Örneğin, bilişsel süreçler gibi bazı aracı değişkenlerin ya da etmenlerin, beklentileri ve dolayısıyla plasebo etkisinin ortaya çıkmasını etkilediğini ifade etmiştir. Bu nedenle, beklenti kuramını destekleyen bazı alternatif açıklamalar ileri sürülmüştür. Kişinin duygu durumundaki, algısal süreçlerindeki ve davranışlarındaki değişikliklerin plasebo etkisine katkıda bulunduğu da ileri sürülmüştür. Örneğin, kişi iyileşeceğine inanırsa daha fazla sosyalleşmekte ve sosyal desteği artmakta; bu da stresin azalması nedeniyle bağıklık sistemini güçlendirmekte ve dolayısıyla kişi daha hızlı bir şekilde iyileşmektedir. Diğer bir deyişle, kişinin beklentisi davranış değişikliğine ve davranış değişikliği de iyileşmede hızlanmaya neden olmaktadır. Kişinin iyi olacağına dair beklentisi, algısal süreçlerini de etkilemektedir. Geers, Helfer, Weiland ve Kosbab'ın (2006) çalışmasında, katılımcılardan bedenlerindeki somatik değişikliklere daha fazla dikkat etmeleri

söylenildiğinde plasebo etkisinin daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Klasik Koşullama Yaklaşımı

Klasik koşullama yaklaşımı 1950 ve 1960'larda ilk önerildiğinde plasebo etkisini Pavlov'un geleneksel klasik koşullama kuramı temelinde açıklamıştır. Pavlov'un 1920'lerde öğrenme literatürüne kazandırdığı klasik koşullama kuramına göre, nötr bir uyarıcı (zil sesi) koşulsuz bir tepkiyi (salya salgısı) ortaya çıkaran koşulsuz bir uyarıcı (yiyecek) ile eşleştirildiği zaman, nötr uyarıcı koşullu uyarıcı özelliği kazanmakta ve koşulsuz tepkiye benzer koşullu tepkiyi (salya salgısı) ortaya çıkarmaktadır. Pavlov'un klasik koşullama kuramı plasebo etkisine uygulandığında ilaç koşulsuz uyarıcı, ilacın yarattığı etki koşulsuz tepki, ilacın uygulandığı bağlamdaki uyarıcılar (örn., nesnelere ya da insanlara) öncelikle nötr uyarıcı olmaktadır. İlaç ile eşleştiğinde ise nötr uyarıcı, koşullu uyarıcı özelliği kazanmakta ve ilacın etkisine benzer etkiler ortaya çıkarmaktadır. Kısaca plasebo, koşullu uyarıcı ve plasebo etkisi koşullu tepkidir (Brody ve Brody, 2000; Stewart-Williams ve Podd, 2004).

Stewart-Williams ve Podd (2004), plasebo etkisini klasik koşullama yaklaşımı ile test eden araştırmaların çoğunun deney hayvanları ile yapılan çalışmalar olduğunu belirtmektedirler. Bu çalışmalardan ilki Hernstein (1962) tarafından sıçanlar (rats) üzerinde yapılan çalışmadır. Bu çalışmada ilaç olarak, öğrenilen bilginin bozulmasına neden olan "skopolamin (scopolamine)" kullanılmıştır. Sıçanlarda skopolamin

enjeksiyonuna bağlı öğrenilmiş davranış değişikliğinin, serum fizyolojik enjekte edildiğinde de ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bir başka araştırmada, Ader (1985, akt., Brody ve Brody, 2000), sıçanlara kemoterapide kullanılan “siklofosfamid (cyclophosphamide)” adlı ilacı vererek ilacın bağışıklık sistemini baskılama etkisini incelemiştir. Daha sonra ilacı sakarin (yapay tatlandırıcı) ile eşleştirmiş ve sakarin tek başına verildiğinde bağışıklık sistemi hücre sayısının düştüğünü gözlemiştir.

Geleneksel klasik koşullama yaklaşımına göre klasik koşullama süreci otomatik ve bilişsel olmayan bir süreçtir. Ancak, 1960’lardaki bilişsel devrim ile birlikte klasik koşullama bilişsel yaklaşımın terimleri kullanılarak yeniden formüle edilmiştir. Buna göre, klasik koşullama sadece iki uyarıcının eşleştirilmesi değildir. Klasik koşullama, olaylar arasındaki ilişkiyi öğrenme sürecidir. Örneğin, Rescorla-Wagner’in çağrışımsal modeline göre klasik koşullamada önemli olan koşullu uyarıcının çağrışımsal değeridir. Uyarıcının çağrışımsal değeri ise organizmanın bir uyarıcıyı bir pekiştirecin izleyeceği beklentisinin ne kadar güçlü olduğu şeklinde tanımlanmaktadır (Rescorla, 1988). Plasebo etkisi açısından değerlendirildiğinde ise klasik koşullama yaklaşımı, güncel koşullama kuramları çerçevesinde açıklandığında beklenti kuramı ile örtüşmektedir. Aşağıda bu iki yaklaşımın örtüşen yönleri ele alınmıştır.

Beklenti Kuramı ile Klasik Koşullama Yaklaşımının Karşılaştırılması

Literatürde plasebo etkisini açıklamada

beklenti kuramını ve klasik koşullama yaklaşımını savunan araştırmacılar arasında bir çekişme ya da tartışma mevcuttur. Her iki kuramın savunucuları karşı yaklaşımın zayıf yönlerini ön plana çıkarıp, diğer yaklaşımın kendi savundukları yaklaşımın bir parçası olduğunu iddia etmektedirler. Örneğin, klasik koşullama yaklaşımını savunanlar, plasebonun beklenen (ya da istenilen) etkisi ile beklenmeyen (istenmeyen) etkisinin ya da yan etkilerinin aynı anda ortaya çıkmasının beklenti kuramı ile açıklanamayacağını iddia etmektedirler. Beklenti kuramını savunanlar ise, klasik koşullama yoluyla kazanılan koşullu plasebo tepkilerinin ortaya çıkmasına beklentinin aracılık ettiğini savunmaktadırlar. Diğer bir deyişle, klasik koşullamanın beklenti etkisinin bir parçası olduğunu iddia etmektedirler. Ancak, literatürde plasebo etkisinin her iki yaklaşım ile aynı anda açıklanabileceğine dair örnekler de verilmektedir. Örneğin, enjeksiyon ile plasebo vermenin kapsül olarak vermektense daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgunun, hem klasik koşullama yaklaşımı hem de beklenti kuramı ile açıklanabileceği ifade edilmiştir. Enjeksiyon ile verilen ilacın dozunun daha yüksek olduğu ve etkisinin daha çabuk ortaya çıktığı bilinmektedir. Klasik koşullama yaklaşımı açısından bu bulgu, daha güçlü bir koşulsuz uyarıcı daha güçlü koşullu tepkiye neden olur şeklinde ifade edilebilir. Beklenti kuramı açısından ise, kişinin enjeksiyonun etkisinin daha büyük olduğu konusunda bir beklentisi vardır ve bu nedenle enjeksiyon ile uygulanan plasebonun etkisi daha yüksektir (Kirsch, 2004; 2005; Stewart-Williams, 2004; Stewart-Williams ve Podd, 2004).

Yukarıda beklenti kuramını destekleyen çalışmaların bulgularını klasik koşullama ile de açıklamak mümkündür. Örneğin, S. Wolf'un ilk çalışmasında plasebo verilen ancak atropin ya da ipeak verildiği söylenen deneklerin ilacın etkisine benzer tepkiler verdiği gösterilmiştir. Bu çalışmada, ilaç ile etkisi arasındaki çağrışımsal öğrenme nedeniyle plasebo verildiğinde sözel bildirimler koşullu uyarıcı olarak plasebo etkisine neden olmuş olabilir. Benzer şekilde, Montgomery ve Kirsch'in (1997) çalışmasında, plasebo alan ancak sözel olarak ilaç aldığı bildirilen grupta analjezik etki olduğu rapor edilmiştir. Bu etki, bir önceki örnekte olduğu gibi sözel bildirim klasik koşullama yaklaşımı temelinde koşullu uyarıcı olarak işlev görmüş olmasına bağlı olabilir.

Kısacası, beklenti kuramı ve klasik koşullama yaklaşımı, plasebo etkisini bilişsel ya da davranışsal değişkenler ile açıklamaya çalışan iki temel yaklaşımdır. Beklentiler koşullamadan bağımsız olarak ya da koşullanmanın katkısı ile plasebo etkisini ortaya çıkarabileceği gibi, klasik koşullama da beklentilerden bağımsız bir şekilde otomatik olarak ya da beklentileri şekillendirerek plasebo etkisine neden olabilir. Stewart-Williams ve Podd (2004), klasik koşullamadan bağımsız olarak sadece beklentilerin değişimlenmesi ile aynı plasebo etkisinin farklı olabileceğini belirtmektedirler. Örneğin, aynı plasebonun hastaya verilen sözel bildirimlerin değişimlenmesi ile bronşlarda açılmaya ve böylece rahat nefes almaya ya da bronşlarda daralmaya ve bu nedenle nefes darlığına neden olduğunu gösteren çalışmaları, klasik koşullamadan bağımsız olarak sadece beklentiler ile ortaya çıkan

plasebo etkisine örnek olarak vermektedirler. Ancak, yukarıda da belirtildiği gibi sözel bildirim koşullu uyarıcı olarak çağrışımsal etkisini göz ardı etmemek gerekir. Stewart-Williams ve Podd (2004), plasebo etkisinde klasik koşullamanın beklentilerden bağımsız olarak ortaya çıkabileceğini ve bu etkinin özellikle bilinçli olarak farkında olmadığımız fizyolojik tepkiler için geçerli olduğunu ileri sürmüştür. Benedetti ve arkadaşlarının (1988) yapmış oldukları bir çalışmada deneklere buprenorfin (buprenorphine, opioid türevi ağrı kesici) verilmiş ve ilacın solunumu baskıladığına dair herhangi bir geri bildirim verilmemiştir. Plasebo verildikten sonra plasebonun solunumu baskılama etkisi fizyolojik olarak ölçüldüğünde ilacın solunumu baskıladığı görülmüştür. Ancak, deneklere solunumun baskılanması şeklinde bir etki hissedip hissetmedikleri sorulduğunda böyle bir etki rapor etmemişlerdir. Bu bulgular temelinde, Stewart-Williams ve Podd (2004) ve Stewart-Williams (2004) klasik koşullamanın, daha çok bilinçli olmayan öğrenme yoluyla fizyolojik olarak ölçülebilen plasebo etkisine neden olduğunu ya da bilinçli olarak farkında olduğumuz beklentilerimizi etkileyerek hem fizyolojik hem de öznel olarak rapor edilen plasebo etkisine neden olduğunu ileri sürmektedirler. Kısacası, son yıllarda konu ile ilgili olarak ileri sürülen görüş, her iki yaklaşımın duruma göre tek başına plasebo etkisini açıklayabileceği; ancak duruma göre birbirini tamamladığı şeklindedir.

Plasebo etkisinin aynı zamanda bir psikobiyolojik süreç olduğu da dikkate alınır, plasebo etkisinin nörobiyolojik temeli yadsınamaz bir gerçektir. Son yıllarda

özellikle beyin görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile plasebo etkisinin temel nörobiyolojik mekanizmaları ve bunların beklenti ya da koşullama gibi bilişsel ve davranışsal süreçlerle etkileşimi konusunda yapılan çalışmalar hız kazanmıştır. Aşağıda, plasebo etkisinin nörobiyolojik mekanizmaları, literatürde sıklıkla çalışılan hastalıklar temelinde tartışılmıştır.

Plasebo Etkisinin Nörobiyolojik Mekanizmaları

Plasebo etkisinin nörobiyolojisini araştıran çalışmalar, plasebo etkisini bir psikobiyolojik olgu olarak ele almaktadırlar. Bu çalışmalar öncelikle acı/ağrı sistemi, diğer bir deyişle endojen opioid sistemi ile plasebo etkisi arasındaki ilişkiye odaklanmıştır. Buna ek olarak, başta bağışıklık ve hormon sistemi, solunum ve kalp-damar sistemi, Parkinson hastalığı ve depresyon olmak üzere pek çok fizyolojik sistem ya da bozukluk ile plasebo etkisi arasındaki ilişki araştırılmıştır (örn., Colloca, Lopiano, Benedetti ve Lanotte, 2005). Plasebo etkisi ve nörobiyolojik süreçler ile ilgili çalışmalar, aynı zamanda beklenti ve koşullama gibi psikolojik süreçler ile farklı nöral sistemlerin nasıl etkileşim gösterdiği sorusuna da cevap aramaktadırlar. Başka bir ifadeyle, plasebo etkisinin nörobiyolojisi ile ilgili çalışmalar beklentilerin, inançların ve değerlerin beynimizi nasıl şekillendirdiği sorusuna cevap arayarak sinir bilimleri içindeki “zihin-beden etkileşimi” yaklaşımına da katkıda bulunmaktadırlar (Benedetti, Mayberg, Wager, Stohler ve Zubieta, 2005).

Literatürde plasebo etkisi ile ilgili çalışmalar dikkate alındığında, özellikle

acı/ağrı ile ilgili çalışmalar ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle, plasebo etkisinin nörobiyolojik ve nöral temelleri ile ilgili çalışmalar, acı/ağrının dindirilmesinde en güçlü ağrı kesici özelliği olan morfin gibi ağrı kesicilerin etkili olduğu endojen opioid sistemi gibi nöral mekanizmalar üzerine yoğunlaşmıştır. Endojen opioid sistemi dışında dopamin (özellikle Parkinson hastalığı) ve kolesistokinin (özellikle acı/ağrı) gibi nörokimyasal sistemlerin ve bu sistemlerin etkileşiminin plasebo etkisine aracılık ettiğine ilişkin bulgular da vardır (Benedetti ve ark., 2005)

Plasebo etkisinin hem psikolojik (beklenti ve koşullama) hem de biyolojik süreçleri ile ilgili olarak literatürde en fazla çalışılan konular acı/ağrının dindirilmesi, Parkinson hastalığı ve depresyon tedavisidir. Aşağıda bu üç farklı durum, hem psikolojik hem de biyolojik yaklaşımlar ve de bunların etkileşimi temelinde ele alınarak tartışılmış ve yapılan çalışmalardan örnekler sunulmuştur.

Acı/Ağrı

Plasebo literatüründe plasebonun analjezik (ağrı kesici) etkisi en çok çalışılan konulardan birisidir. “Web of Science” veri tabanı “placebo effect” ve “analgesia” anahtar kelimeleri kullanılarak sadece Ocak 2006 – Temmuz 2006 tarihleri için tarandığında, 144 yayına rastlanmıştır. Plasebonun analjezik etkisiyle ilgili çalışmalar, çeşitli acı ya da ağrı durumlarında plasebo etkisinin ortaya çıktığını göstermiştir. Kronik baş ağrıları, migren ağrıları, herhangi bir ameliyat sonrası ortaya çıkan ağrılar ve deneysel amaçlı olarak laboratuvar ortamında katılımcılara uygulanan

acı ya da ağrı verici durumlar bunlar arasında sayılabilir. Bu çalışmalar, plasebonun analjezik etkisini hem psikolojik süreçler (örn., beklenti, stres ve kaygının azalması ve koşullama gibi) hem de fizyolojik süreçler (örn., ağrı ile ilgili beyin yapıları ve endojen opioid sistemi) temelinde değerlendirmektedir (Benedetti ve Amanzio, 1997; Stewart-Williams ve Podd, 2004).

Plasebonun analjezik etkisinin ortaya çıkmasında beklentinin etkisini test etmek için yapılan araştırmalarda, genellikle katılımcılara farklı yönergeler verilerek ilaç/plasebo etkisi ile ilgili beklentiler oluşturulmuştur. Örneğin, Staats, Hekmat ve Staats'ın (1998) çalışmasında sadece yönerge değiştirilerek kişilerin hissettiği acının farklı olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada, gönüllü üniversite öğrencilerinde ellerini soğuk su içine koymaları yoluyla bir acı duyumu yaratılmıştır. Deneyden önce öğrenciler 3 grubu ayrılmış ve bir gruba soğuk su ile ilgili olumlu, bir gruba olumsuz ve bir gruba da tamamen nötr yönergeler verilmiştir. Daha sonra öğrenciler soğuk suyun neden olduğu acıya dayanma kapasiteleri açısından karşılaştırıldıklarında olumlu yönerge verilen grubun nötr gruptan, nötr grubun ise olumsuz yönerge alan gruptan daha iyi olduğu bulunmuştur. Daha önce de belirtildiği gibi Pollo ve arkadaşlarının (2001) çalışmasında, akciğer kanseri nedeniyle ameliyat olan 38 hastada plasebo etkisinin beklentiye göre değiştiği gözlenmiştir. Hastalara ameliyat sonrasında plasebo verilmesine rağmen ağrı kesici verildiği söylendiğinde, gerçek ağrı kesiciye olan ihtiyaçlarında azalma gözlenmiştir.

Plasebonun neden olduğu analjezik etkinin ortaya çıkmasında beklenti etkisinin yanı sıra çeşitli değişkenlerin etkili olduğu da bulunmuştur. Örneğin, analjezik tedavi ile ilgili daha önceki olumlu ya da olumsuz deneyimlerin daha sonraki plasebo etkisini değiştirdiği görülmüştür. Kişinin daha önce olumlu deneyimleri var ise, daha sonraki plasebo analjezik etkisi daha büyük olmaktadır (Colloca ve Benedetti, baskıda). Bir başka çalışmada ise verilen madde ve neden olacağı ağrı konusunda bilgi verilmeyen “nötr gruptaki” erkeklerin, acıya dayanıklılığının daha düşük olduğu gözlenmiştir (Flaten, Aslaksen, Finset, Simonsen ve Johansen, 2006). Ayrıca, plasebo etkisinin büyüklüğünün acı/ağrının türüne göre de değiştiği gösterilmiştir. Meta analitik bir çalışmada, plasebonun acı/ağrının azalmasına neden olduğu, ancak plasebonun, laboratuvar ortamında deneysel amaçlı yaratılan ağrının ya da acının dindirilmesine kıyasla bir ameliyat sonrası ya da rahatsızlık sonucu ortaya çıkan ağrının dindirilmesinde daha etkili olduğu bulunmuştur (Sauro ve Greenberg, 2005).

Beklenti ve koşullama etkisinin analjezik plasebo etkisindeki rolünü karşılaştıran çalışmalardan ilki (Voudoris, Peck ve Coleman, 1990), beklenti etkisinin koşullama etkisine göre daha güçlü analjezik etki ortaya çıkardığını gösterse de, daha sonra yapılan çalışmalar beklenti ya da koşullama nedeniyle ortaya çıkan plasebo analjezik etkisinin, farklı fizyolojik ve nörobiyolojik sistemler tarafından kontrol edildiğini göstermiştir (Amanzio ve Benedetti, 1999; Benedetti ve ark., 2003).

Acı/ağrının nöral kontrolünde en önemli nörokimyasal sistem, endojen opioid sistemidir. Endojen opioid peptitler 3 grupta toplanır: β -endorfin, enkefalin ve dynorfin. Bu peptitler ise 5 farklı reseptöre bağlanmaktadır: mu, delta, kappa, sigma ve epsilon. Hem endojen opioidlerin hem de morfin ve eroin gibi ilaçların analjezik etkisi daha çok mu ve delta reseptörlerinin uyarılmasını içermektedir. Acı/ağrı duyumu ve analjezik etkinin ortaya çıkması ile ilgili beyin yapıları ise omurilik, orta beyin ve beyin kabuğunda yer almakta ve hem omurilikten beyine hem de beyinden omuriliğe uzanan çeşitli nöral yolları içermektedir. Ayrıca, acı/ağrı duyumu bilişsel, psikolojik ve duygusal pek çok süreçten etkilenen ve bu nedenle beyinde farklı nöral ağların etkileşimi ile ortaya çıkan oldukça karmaşık bir duyumdur (Benedetti ve Amanzio, 1997).

Plasebo etkisinin nörobiyolojisiyle ilgili 1978 yılında yapılan ilk çalışmada Levine ve arkadaşları, plasebonun analjezik etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada, opioid antagonist "naloksan (naloxone)"ın plasebonun neden olduğu analjezik etkiyi ortadan kaldırdığı gösterilmiştir; böylece literatürde endojen opioid sisteminin plasebo etkisine aracılık edebileceği tartışması başlamıştır ve daha sonra yapılan çalışmalarla da bu ilişki desteklenmiştir (Finnis ve Benedetti, 2005). Bazı çalışmalar ise (Amanzio ve Benedetti, 1999; Benedetti ve ark., 2003; Colloca ve Benedetti, 2005), beklenti yoluyla ortaya çıkan analjezik plasebo etkisinin naloksan (opioid antagonisti) ile tersine çevrilebildiğini, koşullama yoluyla ortaya çıkan plasebo etkisinin ise naloksana duyarlı olmadığını göstermiştir. Ancak,

beklenti ve koşullama yoluyla ortaya çıkan analjezik etkiye, farklı sistemlerin aracılık ettiği de ileri sürülmüştür. Beklenti durumunda daha çok opioid sistemin faaliyetinde artış olduğu, koşullama durumunda ise hormon sistemi gibi daha çok bilinçli olmayan sistemlerin uyarıldığı iddia edilmiştir.

Endojen opioid sistemine ek olarak, bu sistemin diğer nörokimyasal sistemler (örn., kolesistokinin sistemi) ile olan etkileşiminin de analjezik plasebo etkisine aracılık ettiğine dair bulgular söz konusudur (Benedetti, 1996; Benedetti ve ark., 2005). Kolesistokininin beyinde bulunduğu yerler, genellikle endojen opioidlerin bulunduğu yerler ile aynıdır. Bu iki sistem karşılıklı etkileşim içinde çalışır. Kolesistokinin, morfin ya da β -endorfinin neden olduğu analjezik etkiyi ketler; kolesistokinin antagonistleri (örn., proglumid) ise morfinin neden olduğu analjezik etkiyi artırır. Benzer şekilde, proglumid enjeksiyonunun plaseboya bağlı analjezik etkiyi artırdığı gösterilmiştir (Benedetti, 1996).

Son yıllarda beyin görüntüleme teknikleri kullanılarak yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular, plasebonun analjezik etkisinde endojen opioid sistemin rolünü daha da pekiştirmiştir. Bu konuda görüntüleme tekniği kullanılarak yapılan ilk çalışma Petrovic, Kalso, Petersson ve Ingvar'ın (2002) çalışmasıdır. Bu çalışmada katılımcılara "remifentanil" (opioid mu reseptör agonisti) ve plasebo verilmiş ve beyinde bölgesel kan akışı ölçülerek, hangi beyin bölgelerinin faaliyetinde artış olduğu kayıt edilmiştir. İlaç ve plasebonun analjezik etkisi ile kan akışında

artma gözlenen beyin bölgelerinin birbirine paralel olduğu gözlenmiştir. Bu bölgeler acı/ağrı duyumu ile ilgili olan bölgelerdir ve bunlar arasında rostral anterior singulat korteks, lateral orbitofrontal korteks, insula ve talamus sayılabilir. Benzer şekilde Wager ve arkadaşları (2004), işlevsel manyetik rezonans görüntüleme tekniğini kullanarak beklenti ile ortaya çıkan plasebo etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada, plasebonun verilmesinden sonra sıcak bir uyarıcı kullanılmasıyla ortaya çıkan acı duyumunda azalma olduğu; bu sırada talamus, insula ve anterior singulat korteks gibi acı/ağrıya duyarlı yapıların faaliyetinde azalma olurken, prefrontal korteksin uyarılmasında artış gözlenmiştir. Lieberman ve arkadaşlarının (2004) çalışmasında da, düzensiz bağırsak hareketleri sendromundan kaynaklanan kronik karın ağrısı çeken hastalara plasebo verildiğinde, prefrontal korteksin faaliyetinde artış gözlenirken, anterior singulat korteks aktivitesinde azalma gözlenmiştir. Kong ve arkadaşlarının (2006) çalışmasında ise, plasebonun neden olduğu analjezik etki ile orbital prefrontal korteks, anterior singulat korteks, beyincik, para hippokampus ve pons bölgelerinin faaliyeti arasında negatif ilişki bulunmuştur. Plasebonun neden olduğu analjezik etkiye aracılık eden acı/ağrıya duyarlı beyin yapıları nörokimyasal olarak incelendiğinde, bu bölgelerin özellikle mu-opiod reseptörleri açısından zengin yapılar olduğu belirtilmiştir (Zubieta ve ark., 2005).

Farklı çalışmalarda farklı beyin bölgelerinin ve farklı faaliyet düzeylerinin ortaya çıkmış olması nedeniyle Zubieta, Yau, Scott ve Stohler (2006), beyin faaliyetindeki bölgesel farklılıkları etkileyen değişkenlerin

olup olmadığını araştırmışlardır. Acı/ağrı duyumu ile ilgili bireysel farklılıklar (yani kişinin hissettiği acı ya da ağrı açısından bireysel farklılıklar), kişinin içinde bulunduğu duygudurumu, acı/ağrı duyarlılığını ölçmede kullanılan teknikler gibi değişkenlerin, plasebonun neden olduğu analjezik etki sırasında hangi beyin yapılarının faaliyetinde azalma ya da artma olacağı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Wager (2005), plasebonun neden olduğu analjezik etki sırasında bilişsel süreçlerle ilgili nöral ağların uyarıldığını ileri sürmüştür. Bu bilişsel süreçler arasında beklenti etkisi başta olmak üzere çalışma belleği, tehlikeyi değerlendirme ve dikkat süreçleri yer almaktadır.

Kısacası, plasebonun neden olduğu analjezik etkiye, beyinde acı/ağrı duyumu ile ilgili ve morfin gibi ağrı kesicilerin uyardığı beyin bölgeleri aracılık etmektedir. Ancak, plasebonun analjezik etkisi ve buna aracılık eden beyin yapıları ve nörokimyasal süreçler ile birlikte acı/ağrı duyumunun duyusal, duyuşsal, duygusal ve bilişsel boyutu olan karmaşık bir süreç olduğu dikkate alındığında, olay daha da karmaşık hale gelmektedir. Sürecin tüm karmaşıklığına rağmen, plasebonun analjezik etkisinin endojen opioid sistemi ile yakından ilişkili olduğuna dair güçlü bulgular vardır. Daha dakik ölçümlere gereksinim olsa da, sinir bilimleri alanında kullanılan tekniklerin (örn., beyin görüntüleme teknikleri) her geçen gün daha da gelişmesi nedeniyle bu alanda daha net ölçümler elde edilecek ve bu ölçümler karmaşık bir süreci anlamaya ışık tutmaya devam edecektir.

Depresyon

Şizofreni, yaygın kaygı bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk ve depresyon gibi pek çok psikolojik bozukluğun tedavisinde plasebo etkisinin olduğu gösterilmiştir. Ancak, psikolojik bozukluklar arasında plasebo etkisinin en ciddi tartışmalara yol açtığı alanların başında depresyon ve özellikle de antidepresanların plaseboya karşı etkililiği yer almaktadır (Göka, 2002). Daha önce de belirtildiği gibi, tedavi uygulamalarının etkililiklerini göstermek için kullanılan geleneksel yöntem, tedavi (örn., ilaç tedavisi) uygulanan gruptaki iyileşmenin plasebo uygulanan gruptaki iyileşme ile karşılaştırılmasıdır. Bu karşılaştırmada beklenen, tedavi etkisinin plasebo etkisinin ötesinde olmasıdır. Depresyon tedavisinde antidepresanlar ile plasebo etkisini karşılaştıran çalışmalar, birbirine karşıt iki görüş çerçevesinde toplanmaktadır. Birinci görüş, antidepresanların plasebo etkisinin ötesinde ciddi bir tedavi edici rolü olmadığını savunurken, ikinci görüş ise tersini iddia etmektedir (Kirsch, 2002).

İlk görüşü destekleyen önemli çalışmalardan birisi, Kirsch ve Sapirstein'in (1998) meta-analizi çalışmasıdır. Bu çalışmada, antidepresan etkinin dörtte birinin ilacın içeriğinden, dörtte birinin hastalık sürecindeki doğal iyileşmeden ve yarısının ise plasebo etkisinden kaynaklandığı gösterilmiştir. Antidepresan tedavisinde etkinin % 50 ile % 75 arasında değişen oranda plasebo etkisinden kaynaklandığına dair bulgular da mevcuttur (Andrews, 2001; Kirsch, Moore, Scoboria ve Nichols, 2002). Hatta bu nedenle, düşük dozda trisiklik türü

antidepresanların plasebo olarak kullanılabilmesi de önerilmiştir (Donoghue, 1999).

Mayberg ve arkadaşları (2002), depresyon tedavisindeki plasebo etkisinin nöroanatomik temellerini araştırmak amacıyla, majör depresyon tanısı almış iki grup hastaya, tedavi amaçlı antidepresan ilaçlardan biri olan fluoxetine ve plasebo vermişler ve beyin faaliyetini Positron Emisyon Tomografi (PET) tarama görüntüleme tekniğini kullanarak değerlendirmişlerdir. Yapılan analizler, hem plasebo hem de antidepresan grubunda frontal ve posterior singulat bölgede metabolik faaliyetlerde artışa, limbik bölgede ise azalmaya işaret etmektedir. Fluoxetine tedavisinde ayrıca beyin sapı, striatum ve hipokampus gibi bazı limbik ve korteks altı bölgelerde farklı metabolik faaliyetler de gözlenmiştir. Yazarlar, antidepresan grubundakiler gibi plasebo grubundaki kişilerin duygudurumlarında olumlu değişimler olduğunu ve ortak değişimin yaşandığı beyin bölgelerinin, tedavi biçiminden bağımsız olarak depresyon belirtilerinin iyileşmesine aracılık eden temel nöral sistemler olduğunu ileri sürmüşlerdir. Plasebo grubundan farklı olarak antidepresan alan grubun metabolik faaliyetlerinde artış olan beyin bölgelerinin az da olsa farklılaşmasını ise, antidepresan alan gruptaki iyileşmenin uzun vadeli olması ve hastalığın tekrar ortaya çıkmamasıyla ilgili olabileceğini aktarmışlardır.

Karşıt görüş ise antidepresanların plasebonun ötesinde etkili olduğunu ileri sürmektedir. Kirsch ve Sapirstein'in (1998) yaptığı çalışmada yöntemsel hatalar

bulduğu, etki büyüklüğüne bakmak için ele alınan çalışmaları sadece elde ettikleri puanlar üzerinden değil, yöntem olarak plasebo-antidepresan hasta gruplandırmasının nasıl yapıldığı, plasebo olarak ne kullanıldığı, denek sayısı gibi ayrıntılı bilgilerin de dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir (Salamone, 2000). Literatürde antidepresanların plasebonun ötesinde etkilerinin olduğuna ilişkin bulgular da mevcuttur (Quitkin ve Rabkin, 2000). Brown (2002), depresyon tedavisinde plasebonun etkili olduğunu kabul etmekte; ancak bu etkinin uzun süreli olmadığına ve zamanla kaybolduğuna, hastalığın yeniden başlama/tekrarlama oranının yüksek olduğuna dikkat çekmektedir. Bunlara ek olarak yoğun depresyon yaşayanlarda, depresyonu uzun süredir devam edenlerde ve kortisol düzeyi yüksek olan hastalarda antidepresanların plaseboya karşı belirgin bir üstünlüğü olduğundan söz etmektedir. Beyin görüntüleme tekniği kullanılarak yapılan bir çalışmada, antidepresan ve plasebo tedavilerinin beyinde farklı etkilerinin olduğunu gösterilmiştir. Leuchter, Cook, Witte, Morgan ve Abrams (2002), antidepresan olarak venlafaxine veya fluoxetine adlı ilaçların kullanıldığı ve plasebo gruplarının da bulunduğu 51 depresyon tanısı almış hastanın Niceliksel Elektro-Ensefografi tekniğini kullanarak beyin faaliyetlerini ölçmüşlerdir. Kan akım hızına yönelik elde ettikleri bir formülle yaptıkları değerlendirmede, hem ilaçla tedavi hem de plasebo grubundaki hastaların belirtilerindeki düzelmelere karşın; ilaç tedavisi alan hastalarda prefrontal kortekste kan akımında azalma görülürken, plasebo grubunda prefrontal kortekste özellikle sağ hemisferde kan akımında artış gözlenmiştir. Kısaca, yazarlara göre her ne kadar hem plasebo hem

de ilaç alan gruplardaki hastaların belirtilerinde benzer oranda azalma görülse de, fizyolojik olarak farklar görülmekte ve bu bulgu antidepresanların etkisinin plasebodan farklı olduğu yönünde yorumlanmaktadır.

Plasebo etkisinin depresyon tedavisinde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Ancak, bu etkiyi sadece plasebonun kendisine atfetmenin yanlış olacağı da vurgulanmaktadır. Pek çok değişken depresyonda plasebo etkisinin ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir. Bu değişkenler arasında hastanın tedaviye ilişkin beklentileri, tedaviye farklı bir grupta da olsa dahil edilmek, tedavi sırasında belirtilerdeki kendiliğinden gerileme, belirtilerde görülen doğal değişimler, uzmandan bir şekilde yardım almış olmak ve koşullanma (Andrews, 2001; Arnstein, 2003) bulunmaktadır.

Plasebo etkisinin antidepresan tedavisinden üstün olup olmadığı sorusunun cevabını arayan çalışmalar daha uzun yıllar devam edecek gibi görünmektedir. Plasebo ve antidepresanlar benzer düzeyde semptomatik gelişme ya da düzelmeye ve benzer nörobiyolojik merkezlerin uyarılmasına neden olsa da, antidepresanlar ile plasebonun farklı beyin bölgelerinde farklı faaliyet düzeylerine neden olduğuna ilişkin bulgular, bu konudaki tartışmaların kolayca sonlanmayacağına ve uygun kontrol gruplarını da içeren çalışmalardan elde edilecek daha fazla veriye ihtiyaç olduğuna işaret etmektedir. Antidepresanların, özellikle çalışmalarda kullanılan antidepresan ilaçların seçici serotonin geri alım ketleyicileri olması nedeniyle, plasebo etkisinde serotonin rolü araştırılması gereken konulardan birisidir.

Parkinson Hastalığı

Plasebo etkisinin belirgin biçimde görüldüğü başka bir tıbbi durum da Parkinson hastalığıdır. Parkinson hastalığı, motor hareketlerde problemlerin olduğu, buna bilişsel süreçlerdeki bozulmanın eşlik ettiği ve daha çok 65 yaşın üzerindeki kişilerde ortaya çıktığı bilinen nörodejeneratif bir bozukluktur. Özellikle orta beyinde substantia nigra adı verilen bölgeden başlayıp basal ganglia da sonlanan ve nigrostriatal sistem adı verilen dopamin açısından zengin beyin bölgesinde dopaminerjik nöronların sayıca azalması ve işlevselliğini yitirmesi ile oluşan bir motor bozukluktur (Julien, 2005). Motor işlevlerde iyileşme beklendiğinde (bozulmaya oranla) hastaların daha iyi olması ya da kinesia paradoksia adı verilen ciddi düzeydeki Parkinson hastalarında yangın gibi özel/acil durumlarda, kısa süreyle de olsa, motor hareketlerdeki ani ve olumlu yöndeki değişimler, Parkinson hastalığında plasebo etkisinin araştırılmasına katkıda bulunmuştur (de la Fuente-Fernandez ve Stoessl, 2002; de la Fuente-Fernandez, 2004). Bu hastalarda PET taraması ve biyokimsyasal ölçümler, hastaya plasebo verildikten sonra nigrostriatal sistemde dopamin salınımında artış olduğunu göstermiştir (de la Fuente-Fernandez ve ark., 2002).

Nigrostriatal sistem ile iletişim ve bilgi alışverişinde olan bir diğer dopamin sistemi, mesolimbik sistemdir. Bu sistem, orta beyinde ventral tegmental ve striatal bölgelerini kapsayarak limbik sisteme ve prefrontal loba kadar uzanır ve beyin “ödül” ya da “haz” sistemi olarak adlandırılır. Uzun yıllar bu bölgede ödül alındıktan sonra dopamin

salınımında bir artış olduğu savunulmuş, ancak daha sonra yapılan çalışmalarla bu bölgenin ödül beklentisi ile ilgili olduğu, ödülünden hemen önce dopamin salınımında artış olduğu ve dopaminin ödülü/hazı işaret ettiği gösterilmiştir (Wickelgren, 1997). Beynin ödül/haz sisteminin şizofreni, ilaç bağımlılığı, hiperaktivite ve dikkat eksikliği gibi diğer birkaç hastalıkta da rol aldığına dair bulgular vardır (de la Fuente-Fernandez ve Stoessl, 2002). de la Fuente-Fernandez ve arkadaşlarının (2001) bir çalışmada, tedavi ediliyor olmanın yaratacağı olumlu beklenti nedeniyle plasebonun etkili olacağı ve bunun da dopamin salınımına neden olacağı hipotezini test etmek için, enjeksiyon yoluyla ilaç ve plasebo alan iki grup Parkinson hastası PET tarama tekniği kullanılarak karşılaştırılmıştır. Yapılan incelemede, plasebo alan grubun belirtilerindeki düzelmeye dorsal striatumda (ödül/haz sisteminin bir parçası) ilaç etkisine benzer nitelikte dopamin düzeyinde artışın da eşlik ettiği gösterilmiştir. Dolayısıyla yazarlar, çalışmalarında herhangi bir doğrudan ödül olmadığından, Parkinson hastalığında zarar gören bölgedeki dopamin salınımının, ödül beklentisi yani tedavi beklentisi ile ilgili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Daha sonraki çalışmalar da (de la Fuente-Fernandez, 2004; de la Fuente-Fernandez, Schulzer ve Stoessl, 2002) ödülün değil, ödül beklentisinin bu bölgedeki dopamin salınımına yol açtığı bulgusunu doğrulamaktadır.

Parkinson hastalığındaki plasebo etkisine ilişkin yapılan çalışmalar, bu bölgede etkin düzeyde rol oynayan dopaminin rolü hakkında yeni bir bilgiye ulaşılmasına yol açmıştır. Daha önceden ödül alınmasıyla ilgili bölgede

dopamin salınımı olduğu düşünülürken, artık sadece ödül beklentisinin bu salınımına yol açtığı bilinmektedir. Dolayısıyla, beklentiyle ilişkili dopamin salınımı, plasebo etkisinin ardındaki genel bir olgu olabilir. Bu bölgedeki dopaminerjik sistemin işlevselliği ile ilgili olduğu düşünülen ilaç bağımlılığı, Tourette sendromu, şizofreni, hiperaktivite ve dikkat bozukluğu gibi diğer hastalıklardaki plasebo etkisine yönelik yapılacak çalışmalar bu durumu aydınlatmaya katkıda bulunacaktır (de la Fuente-Fernandez ve ark., 2002). Acı/ağrının dindirilmesinde plasebo etkisi daha çok endojen opioid sistemine bağlı olmasına rağmen Lidstone, de la Fuente-Fernandez ve Stoessl (2005), dopamin ve endojen opioid sisteminin etkileşimi dikkate alındığında ödül/haz sisteminin plasebonun analjezik etkisine de aracılık eden sistem olabileceğine dikkat çekmektedirler. Ayrıca yazarlar, ödül/haz sistemi aktivasyonunun plasebo etkisini ortaya çıkaran temel bir mekanizma olduğunu ve prefrontal kortekste dopaminerjik nöronların faaliyetindeki artışın, duruma özgü fizyolojik tepkilerin ortaya çıkmasına aracılık ettiğini ileri sürmüşlerdir. Diğer bir deyişle, plasebo verildiğinde ortaya çıkan prefrontal dopamin artışı hem endojen opioid sisteminin hem de nigrostriatal dopamin sisteminin aktivasyonuna; dolayısıyla acı/ağrının dindirilmesinde ve Parkinson hastalığında belirtilerin ortadan kalkmasında plasebo etkisine neden olabilir.

Sonuç olarak, Parkinson hastalığının tedavisinde plasebo etkisine ilişkin çalışmalar, dopamin ve özellikle de dopamin içeren ve ödül/haz sistemi adı verilen sistemin plasebo etkisinde önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Bu sistemin endojen opioidler

ve serotonin gibi diğer nörokimyasal süreçler ile etkileşiminin, plasebonun analjezik ve antidepresan etkisindeki rolüne ilişkin çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç ve Tartışma

DeneySEL ve klinik çalışmaların sonuçları plasebo etkisinin varlığını tartışmasız olarak göstermiştir. Aktif olmayan madde ya da işleme plasebo, bu madde ya da işlemin organizma üzerindeki etkisine ise plasebo etkisi adı verilmektedir. Finnis ve Benedetti (2005) bir tedavi uygulandığında ortaya çıkan toplam etkinin, özgül etmenler (tedavinin, örneğin ilaç etkisi) ile özgül olmayan (plasebo etkisi) etmenlerin toplamından oluştuğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle, özellikle klinik uygulamalarda plasebo etkisinin tedavi sürecine önemli katkısı vardır. Plasebo etkisinin kalıcılığı konusunda tartışmalar olsa da 3 ile 30 ay arasında bu etkinin devam ettiğine dair bulgular mevcuttur ve bu süre plasebonun tekrar tekrar verilmesi ile uzamaktadır (Thompson, 2000). Bu noktaya kadar görüldüğü gibi plasebo etkisinin ortaya çıkıp çıkmaması, büyüklüğü ya da süresi pek çok etmen tarafından belirlenmektedir. Bu etmenler arasında yaş ve cinsiyet (Thompson, 2000), plasebonun açık yada gizli verilmesi (Amanzio, Pollo, Maggi ve Benedetti, 2001; Benedetti ve ark., 2003), hastanın bilişsel ve duygusal durumu (Flaten ve ark., 2006), hastanın tedavi beklentisi ve bunun yönergeler ile değişimlenmesi (Miller ve Rosenstein, 2006) sayılabilir. Plasebo etkisinin nörobiyolojisi ile ilişkili özellikle son yıllarda görüntüleme teknikleri ile yapılan araştırmalar da plasebo etkisinin varlığını fizyolojik olarak kanıtlamıştır. Plasebo etkisinin nörobiyolojisi

ile ilgili çalışmalar, endojen opioid sisteminin ve dopamin (özellikle mesolimbik dopamin) sisteminin plasebo etkisine aracılık ettiğini göstermektedir. Benedetti (2002), uygun ve doğru kelimeler seçilerek beyin aktivitesinin değiştirilebileceğini ve böylece plasebo ya da nosebo etkisinin ortaya çıkabileceğine işaret etmektedir.

Plasebo etkisinin varlığı deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiş olmasına rağmen, hem deneysel hem de klinik olarak çalışılması oldukça zor olan konulardan birisidir. Öncelikle yukarıda da belirtildiği gibi plasebo etkisi pek çok etmen tarafından etkilenmektedir. Ayrıca, plasebo etkisinin çalışılmasında ve ölçülmesinde de bazı temel yöntemsel sorunlar vardır. Bu nedenle, plasebo etkisi bir çalışmadan diğerine farklılık göstermektedir. Kienle ve Kiene (1997), plasebo etkisi gibi görünen ve bu nedenle yanlış bir plasebo etkisi izlenimi yaratan bazı etmenlerin varlığından söz etmektedirler. Bu etmenler arasında kendiliğinden iyileşme, belirtilerdeki iniş çıkışlar (örn., hastanın bir gün iyi bir gün kötü hissetmesi), tekrarlı ölçümler nedeniyle aşırı değerlerin ortalamaya doğru kayması, alışkanlıklar, hastaya başka tedavilerin de uygulanması, gözlemci yanlılıkları (örn., hasta kendini iyi hissettiğinde plasebo, kötü hissettiğinde ilaç vermek), ölçme aracından kaynaklanan yanlılıklar, hastadan kaynaklanan yanlılıklar (örn., hastanın ağrı çekmesine rağmen tersini rapor etmesi ya da ağrıyı abartması) ve hasta-doktor etkileşimi sayılabilir.

Moerman ve Harrington (2005), plasebo etkisinin bilişsel ve biyolojik bir olgu olmasının yanı sıra kültürel bir olgu

olduğundan da söz etmektedirler. Araştırmacılar, hem antidepresanların hem de plasebonun depresyon tedavisinde ne derece etkili olduğuna ilişkin çalışmaların kronolojik olarak karşılaştırıldığında, son yıllarda yapılan çalışmalarda bu etkinin arttığından ve bunun kültürel etmenler ile açıklanabileceğinden bahsetmektedirler. Moerman ve Harrington'a göre günümüzde herkes medya aracılığıyla (ilaç firmalarının yaptığı reklamlar, televizyon ve yazılı basından elde edilen bilgiler) depresyon tedavisinde ilaçların etkili olduğunu bilmektedir. St. John's Wort gibi bitkisel ve reçetesiz satılan antidepresanlar da bu bilgiye katkıda bulunmaktadır. Böylece, kültürel olarak antidepresanların etkili olduğuna dair bir olgu gelişmektedir. Bu olgu da ilaç çalışmalarındaki sonuçları etkileyebilir. Moerman ve Harrington'ın dikkat çektikleri kültürel değişim önemli olsa da, daha ayrıntılı olarak çalışılması gereken konulardan birisidir. Örneğin, ilaç sanayindeki gelişme nedeniyle zaman içinde antidepresanların terapötik etkisinde bir değişim olup olmadığı dikkate alınmalı ve araştırılmalıdır.

Son yıllarda plasebo etkisi ile ilgili literatürde tartışılan konulardan bir diğeri, psikoterapinin ya da psikolojik müdahalenin bir plasebo etkisi olup olmadığıdır. Kirsch (2005) bu sorunun hem uygulama açısından hem de kavramsal olarak daha karmaşık olduğunu belirtmektedir. Tıbbi plasebo çalışmalarında, plasebo ile fiziksel bir müdahalenin etkisi karşılaştırılmaktadır. Ancak, psikolojik müdahalenin kendisinin fiziksel bir boyutu yoktur. Bu nedenle Kirsh'e göre, plasebo kontrollü psikoterapi çalışması yapılması olanaksız gibi görünmektedir. Psikoterapinin ve diğer alternatif tedavi

tekniklerinin (örn., akupunktur, meditasyon) bir plasebo etkisi olup olmadığı sorusu uzun yıllar literatürü işgal edecek gibi görünmektedir.

Kısacası, plasebo etkisinin bir “bilim kurgu” olmadığı ve gerçek bir “olgu” olduğu gösterilmiştir. Ancak, tanımı konusunda bile pek çok tartışmaların yaşandığı bir kavram olduğu ve “beklenti” gibi kişinin duygusal ve duyuşsal durumundan etkilenen üst düzey bir bilişsel süreç olduğundan daha uzun yıllar literatürü işgal edecek gibi görünmektedir.

Kaynaklar

- Amanzio, M., & Benedetti, F. (1999). Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: Expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *The Journal of Neuroscience*, 19(1), 484-494.
- Amanzio, M., Pollo, A., Maggi, G., & Benedetti, F. (2001). Response variability to analgesics: A role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain*, 90, 205-215.
- Andrews, G. (2001). Placebo response in depression: Bane of research, boon to therapy. *British Journal of Psychiatry*, 178, 192-194.
- Arnstein, P. (2003). The placebo effect. *Seminars in Integrative Medicine*, 1(3), 125-135.
- Benedetti, F. (1996). The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain*, 64, 535-543.
- Benedetti, F. (2002). How the doctor's words affect the patient's brain. *Evaluation & The Health Professions*, 25(4), 369-386.
- Benedetti, F., & Amanzio, M. (1997). The neurobiology of placebo analgesia: From endogenous opioids to cholecystokinin. *Progress in Neurobiology*, 51, 109-125.
- Benedetti, F., Amanzio, M., Baldi, S., Casadio, C., Cavallo, A., Mancuso, M., et al. (1998). The specific effects of prior opioid exposure on placebo analgesia and placebo respiratory depression. *Pain*, 75, 313-319.
- Benedetti, F., Maggi, G., Lopiano, L., Lanotte, M., Rainero, I., Vighetti, S., & Pollo, A. (2003). Open versus hidden medical treatment: The patient's knowledge about a therapy affects the therapy outcome. *Prevention & Treatment*, 6 (1). Retrieved 13 July 2006, from <http://weblinks2.epnet.com>
- Benedetti, F., Mayberg, H. S., Wager, T. D., Stohler, C. S., & Zubieta, J. K. (2005). Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *The Journal of Neuroscience*, 25(45), 10390-10402.
- Benedetti, F., Pollo, A., Lopiano, L., Lanotte, M., Vighetti, S., & Rainero, I. (2003). Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *The Journal of Neuroscience*, 23(10), 4315-4323.
- Brody, H., & Brody, D. (2000). Three perspectives on the placebo response: Expectancy, conditioning, and meaning. *Advances in Mind – Body Medicine*, 16(3), 216-233.
- Brown, W. (2002). Are antidepressants as ineffective as they look? *Prevention & Treatment*, 5, Article 25. Retrieved 1 August, 2006, from <http://weblinks2.epnet.com>
- Colloca, L., & Benedetti, F. (2005). Placebos and painkillers: Is mind as real as matter? *Perspectives*, 6, 545-552.
- Colloca, L., & Benedetti, F. (in press). How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain*. Retrieved 15 July, 2006, from Science Direct database.
- Colloca, L., Lopiano, L., Benedetti, F., & Lanotte, M. (2005). The placebo response in conditions other than pain. *Seminars in Pain Medicine*, 3(1), 43-47.
- Curtis, P. (2004). Evidence-based medicine & complementary & alternative therapies. Retrieved 7 July, 2006, from University of North Carolina, Program on Integrative Medicine Website, <http://pim.med.unc.edu>
- de la Fuente-Fernandez, R. (2004). Uncovering the hidden placebo effect in deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 10, 125-127.

- de la Fuente-Fernandez, R., Phillips, A. G., Zamburlini, M., Sossi, V., Calne, D. B., Ruth, T. J., & Stoessl, A. J. (2002). Dopamine release in human ventral striatum and expectation of reward. *Behavioural Brain Research, 136*, 359-363.
- de la Fuente-Fernandez, R., Ruth, T. J., Sossi, V., Schulzer, M., Calne, D. B., & Stoessl, A. J. (2001). Expectation and dopamine release: Mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science, 293*, 1164-1166.
- de la Fuente-Fernandez, R., Schulzer, M., & Stoessl, A., J. (2002). The placebo effect in neurological disorders. *The Lancet Neurology, 1*, 85-91.
- de la Fuente-Fernandez, R., & Stoessl, A., J. (2002). The placebo effect in Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences, 25*, 302-306.
- Donoghue, J. (1999). Do primary care physicians use antidepressants as placebos? *European Neuropsychopharmacology, 9*(Suppl. 5), 137.
- Feinstein, A. R. (2002). Post-therapeutic response and therapeutic 'style': Re-formulating the 'placebo effect'. *Journal of Clinical Epidemiology, 55*, 427-429.
- Finniss, D. G., & Benedetti, F. (2005). Mechanisms of the placebo response and their impact on clinical trials and clinical practice. *Pain, 114*, 3-6.
- Flaten, M. A., Aasli, O., & Blumenthal, T. D. (2003). Expectations and placebo responses to caffeine-associated stimuli. *Psychopharmacology, 169*, 198-204.
- Flaten, M. A., Aslaksen, P. M., Finset, A., Simonsen, T., & Johansen, O. (2006). Cognitive and emotional factors in placebo analgesia. *Journal of Psychosomatic Research, 61*, 81-89.
- Geers, A. L., Helfer, S. G., Weiland, P. E., & Kosbab, K. (2006). Expectations and placebo response: A laboratory investigation into the role of somatic focus. *Journal of Behavioral Medicine, 29*(2), 171-178.
- Göka, E. (2002). Plasebo kavramı ve plasebo etkisi, *Türk Psikiyatri Dergisi, 13*(1), 58-64.
- Heckerling, P. S. (2006). Placebo surgery research: A blinding imperative. *Journal of Clinical Epidemiology, 59*, 876-880.
- Hernstein, R. J. (1962). Placebo effect in the rat. *Science, 138*(3541), 677-678.
- Hrobjartsson, A. (2002). What are the main methodological problems in the estimation of placebo effects. *Journal of Clinical Epidemiology, 55*, 430-435.
- Hrobjartsson, A., & Gotzsche, P. C. (2001). Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *The New England Journal of Medicine, 344*(21), 1594-1602.
- Julien, R., M. (2005). *A primer of drug actions: A comprehensive guide to the actions, uses, and side effects of psychoactive drugs* (10th ed.). Worth Publishers: New York.
- Kaptchuk, T. J., Goldman, P., Stone, D. A., & Stason, W. B. (2000). Do medical devices have enhanced placebo effects? *Journal of Clinical Epidemiology, 53*, 786-792.
- Kienle, G. S., & Kiene, H. (1997). The powerful placebo effect: Fact or fiction? *Journal of Clinical Epidemiology, 50*(12), 1311-1318.
- Kirsch, I. (1985). Response expectancy as a determinant of experience and behavior. *American Psychologist, 40*(11), 1189-1202.
- Kirsch, I. (2002). Yes, there is a placebo effect, but is there a powerful antidepressant drug effect. *Prevention & Treatment, 5, Article 22*. Retrieved 3 March, 2006, from <http://weblinks2.epnet.com>
- Kirsch, I. (2004). Conditioning, expectancy, and the placebo effect: Comment on Stewart-Williams and Podd (2004). *Psychological Bulletin, 130*(2), 341-343.
- Kirsch, I. (2005). Placebo psychotherapy: Synonym or oxymoron? *Journal of Clinical Psychology, 61*(7), 791-803.
- Kirsch, I., Moore, T. J., Scoboria, A., & Nichols, S. S. (2002). The emperor's new drugs: An analysis of antidepressant medication data submitted to the U. S. Food and Drug Administration. *Prevention & Treatment, 5, Article 23*. Retrieved 3 March, 2006, from <http://weblinks2.epnet.com>
- Kirsch, I., & Sapirstein, G. (1998). Listening to prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication. *Prevention & Treatment, 5, Article 2*. Retrieved 3 March, 2006, from <http://weblinks2.epnet.com>

- Kong, J., Gollub, R. L., Rosman, I. S., Webb, J. M., Vangel, M. G., Kirsch, I., & Kaptchuk, T. J. (2006). Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuroscience*, *26*(2), 381-388.
- Leutcher, A., F., Cook, I., A., Witte, E., A., Morgan, M., & Abrams, M. (2002). Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *American Journal of Psychiatry*, *159*, 122-129.
- Lidstone, S. C., de la Fuente-Fernandez, R., & Stoessl, A. J. (2005). The placebo response as a reward mechanism. *Seminars in Pain Medicine*, *3*(1), 37-42.
- Lieberman, M. D., Jarcho, J. M., Berman, S., Naliboff, B. D., Suyenobu, B. Y., Mandelkern, M., & Mayer, E. A. (2004). The neural correlates of placebo effects: A disruption account. *NeuroImage*, *22*, 447-455.
- Mayberg, H., S., Silva, J. A., Brannan, S. K., Tekell, J., L., Mahurin, R., K., McGinnis, S., & Jerabek, P. A. (2002). The functional neuroanatomy of the placebo effect. *American Journal of Psychiatry*, *159*, 728-737.
- Merriam-Websters Inc. (1987). *Webster's ninth new collegiate dictionary*. Massachusetts: Author.
- Miller, F. G., & Rosenstein, D. L. (2006). The nature and power of the placebo effect. *Journal of Clinical Epidemiology*, *59*, 331-335.
- Moerman, D. E., & Harrington, A. (2005). Making space for the placebo effect in pain medicine. *Seminars in Pain Medicine*, *3*(1), 2-6.
- Montgomery, H. H., & Kirsch, I. (1997). Classical conditioning and the placebo effect. *Pain*, *72*, 107-113.
- Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K. M., & Ingvar, M. (2002). Placebo and opioid analgesia – imaging a shared neural network. *Science*, *295*(5560), 1737-1740.
- Pollo, A., Amanzio, M., Arslanian, A., Casadio, C., Maggi, G., & Benedetti, F. (2001). Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain*, *93*, 77-84.
- Quitkin, F., M., & Rabkin, J., G. (2000). Validity of clinical trials of antidepressants. *American Journal of Psychiatry*, *157*(3), 327-337.
- Reisner, A. D. (2003). The electroconvulsive therapy controversy: Evidence and ethics. *Neuropsychology Review*, *13*(4), 199-219.
- Rescorla, R. A. (1988). Pavlovian conditioning: It's not what you think it is. *American Psychologist*, *43*, 151-160.
- Salamone, J. D. (2000). A critique of recent studies on placebo effects of antidepressants: Importance of research on active placebos. *Psychopharmacology*, *152*, 1-6.
- Sauro, M. D., & Greenberg, R. P. (2005). Endogenous opiates and the placebo effect: A meta-analytic review. *Journal of Psychosomatic Research*, *58*, 115-120.
- Staats, P., Hekmat, H., & Staats, A. (1998). Suggestion / placebo effects on pain: Negative as well as positive. *Journal of Pain and Symptom Management*, *15*(4), 235-243.
- Stewart-Williams, S. (2004). The placebo puzzle: Putting together the pieces. *Health Psychology*, *23*(2), 198-206.
- Stewart-Williams, S., & Podd, J. (2004). The placebo effect: Dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychological Bulletin*, *130*(2), 324-340.
- Thompson, W. G. (2000). Placebos: A review of the placebo response. *The American Journal of Gastroenterology*, *95*(7), 1637-1643.
- Voudouris, N. J., Peck, C. L., & Coleman, G. (1990). The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. *Pain*, *43*(1), 121-128.
- Wager, T. D. (2005). The neural bases of placebo effects in anticipation and pain. *Seminars in Pain Medicine*, *3*(1), 22-30.
- Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A., Casey, K. L., Davidson, R. J., Kosslyn, S. M., Rose, R. M., & Cohen, J. D. (2004). Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, *303*(5661), 1162-1167.
- Wickelgren, I. (1997). Getting the brain's attention. *Science*, *278*, 35-37.
- Zubieta, J. K., Bueller, J. A., Jackson, L. R., Scott, D. J., Xu, Y., Koeppel, R. A., Nichols, T. E., & Stohler, C. S. (2005). Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on μ -opioid receptors. *The Journal of Neuroscience*, *25*(34), 7754-7762.
- Zubieta, J. K., Yau, W. Y., Scott, D. J., & Stohler, C. S. (2006). Belief or need? Accounting for individual variations in the neurochemistry of the placebo effect. *Brain, Behavior, and Immunity*, *20*, 15-26.