

Plasebonun Klinik Farmakolojisi

F. Cankat TOLUNAY*

Herhangi bir ilacın veya tıbbi müdahalenin spesifik etkisine bağlı olmayarak elde edilen etkiye "plasebo etkisi" denir. İçinde etken madde bulunmayan ilaç şekillerinin husule getirdiği etki "plasebo etkisidir". Plasebo daha çok tıpta ve klinik farmakolojide kullanılır. Plasebo, Latince "placere" kelimesinden gelir ve "memnuniyet" anlamındadır. Dorland Tıp Sözlüğüne göre plasebo "eskiden hastaları memnun etmek için verilen, şimdi ise aynı zamanda kontrollü çalışmalarda tıbbi bir maddenin etkenliğini tayin etmek için kullanılan inaktif madde veya preparatlarıdır".

Plasebodan M.Ö. 1500'de Eber Papiruslarında bahsedilmiştir. Bunlar: Kertenkele kanı, timsah pisliği, domuz dişi, eşek tırnağı v.s.'dir. Daha sonraları çeşitli maddeler veya yöntemler tıpta plasebo etkisinden faydalanılarak kullanılmıştır (güvercin veya kaplumbağa kam oküler hematomlarda, baykuş kanı dispnede, yarasa kanı bakirelerin memelerini muhafazada v.s.) (1, 2).

British Medical Journal'da (3) çıkan bir editöryal yazıda "halihazırda kullanılan birçok ilaç plasebo'dur" denilmekte ve yazılan reçetelerin % 20-40'ının plasebo olduğu ileri sürülmektedir. Schindel (4), plaseboları "saf plasebo" ve "karışık plasebo" olarak ikiye ayırmaktadır. Saf plasebo hekimin plasebo olduğunu bilerek kullandığı plasebodur ve bunu daha çok aktif bir maddenin etkenliğini araştırırken kullanır. Hekimin farmakolojik bir temeli olmadan herhangi bir ilacı herhangi bir hastalıkta etkili zannederek kullanması ise saf olmayan plasebodur. Meselâ bir enfeksiyon hastalığını antiasitle tedavi gibi,

Plasebo olarak kullanılan ilaç şekillerinin rengi, tadı, kokusu vs. etkenliğini önemli ölçüde etkiler. Meselâ, hastanın sevdiği renkteki bir kapsül diğer renk kapsüllere nazaran daha etkilidir. Acı plasebolar, tatsız plasebolara nazaran daha etkilidir. Çok büyük tabletler hastayı büyüklüğü (fazla ilaç olması) yönünden etkilerken, çok küçük tabletler ise hastayı ilacın potensi (etkenliği) yönünden etkiler. Enjeksiyon sure-

ti ile verilen plasebolar oral plasebolardan daha etkilidir. Enjeksiyonun hekim tarafından yapılması plasebonun etkinliğini daha da artırır.

PLASEBO ve AKTİF İLAÇ ARASINDAKİ BENZERLİKLER

Her ne kadar plasebo inert bir madde ise de, etkizaman eğrisi, kümülatif etki, tolerans, yan etkiler ve hatta doz-cevap ilişkisi yönünden aktif ilaçla aynı karakteristikleri gösterir.

Etki-Zaman Eğrisi: Bir ilacın etki zamanı eğrisi (etkinin başlaması, maksimuma çıkışı ve etkinin geçişi) ilacın dozu ve kullanılış yolu ile ilgilidir. Plasebo ile yapılan çalışmalarda bu etkiler açık bir şekilde gözlenir. Aktif ilaçta etkinin başlaması ve maksimuma ulaşması plasebodan biraz daha öncedir ve genellikle etki plasebodan daha uzun devam eder.

Kümülatif (Birikil-i) Etki: Aktif bir ilacın tekrarlanan dozları ile etkinin arttığı bilinmektedir. Plasebo da aktif ilacın bu özelliğini taklit eder. Lasagna ve ark. (5) geriatric hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada iştahsızlık ve kuvvetsizlik için plasebo tonik kullanmışlar ve bunun gerek iştahı ve gerekse enerjiyi ancak 10. günde arttırdığını müşahade etmişlerdir. Bu çalışmada hastaların beklentisi ve daha önceki tecrübeleri çok önemli bir yer tutmaktadır. Çünkü hastalara neden etkinin geç ortaya çıktığı sorulduğunda hastalar bu tip ilaçların etki etmesi için bir süre geçmesi gerektiğini söylemişlerdir. Kronik olarak kullanılan plasebolarda hekimin hastayla temas sıklığı ve ilgisi de aktif ilaçta olduğu gibi plasebonun cevabını da önemli ölçüde etkiler.

Tolerans: Plasebonun uzun süre kullanılması bazı aktif ilaçlarda olduğu gibi plasebonun da etkisini azaltır ve başlangıçta plaseboya cevap veren kişi daha sonra cevap vermez olur. Bu hadisede de yine hastanın daha önceki tecrübeleri önemli rol oynar. Meselâ baş ağrısı tedavisi gayesi ile plasebo tatbik ettiğimiz bir hastamızda tedavinin ilk 45 gününde plaseboya

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

gayet iyi cevap vermesine rağmen, daha sonraki günlerde ağrının arttığını tesbit ettik. Bunun sebebini hastaya sorduğumuzda, hasta şimdiye kadar bu gaye için kullandığı ilaçların 1-2 ay iyi geldiğini ve daha sonra ağrılarının tekrar başladığını belirtti. Buna benzer durumlara hipertansiyon tedavisinde de oldukça sık rastlanmıştır.

Doz-Cevap İlişkisi: İnert maddenin dozunun artırılması ile plasebo cevabının da artması beklenir. Benzer şekilde dozun azaltılması ile cevabın ve yan etkilerin de azalması beklenir. Plasebo tatbik ettiğimiz iki hastamızda (günde 2 kapsül 300 mg nişasta) plasebonun 2 ve 3. günlerinde şiddetli bulantı, baş dönmesi, sersemlik ve uyku hali husule gelmiş, hastalardan birisinde günlük doz 1 kapsüle indirilerek ve diğerinde 2 günde 1 kapsül verilerek yan etkiler tamamen ortadan kalkmış ve baş ağrılarında anlamlı azalma husule gelmiştir.

Yan Etkiler: Henüz yan etkisi olmayan bir ilaç keşfedilmiş değildir. Kullanılan bütün ilaçlar az veya çok (bazen ölümlü sonuçlanan) yan etkilere sebep olurlar. Oral yoldan kullanılan ilaçların büyük bir kısmı çeşitli gastro-intestinal yan etkilere sebep olur (bulantı, kusma, karın ağrısı, epigastrik rahatsızlık hissi, ishal, kabız gibi). Bazen bu yan etkiler kısa sürede geçerse de bazı hallerde ilacın dozunu azaltmayı, kesmeyi veya başka bir ilaçla yan etkilerin tedavisini gerektirir.

Plasebonun yan etkileri Wolf ve Pinsky (6) tarafından detaylı bir şekilde incelenmiştir. Bu araştırmacılar çeşitli hastalarda mefenezin (adale gevşetici) ve plasebo kullanarak yaptıkları çaprazlama (cross-over) çalışmada hem aktif ilaç döneminde ve hem de plasebo döneminde her iki grubun da eşit sıklıkta ve eşit şiddette sersemlik, bitkinlik ve iştahsızlıktan şikayet ettiklerini gözlemişlerdir. Plasebo kullanan 3 hastada çok ciddi yan etkiler husule gelmiştir (ani bitkinlik, kusma ve taşikardi, şiddetli diyare, mide krampı gibi). İlk plaseboda 48 veya 96 saat sonra tatbik edilen plasebolar ve aktif ilaç da aynı şiddetli yan etkileri husule getirmiştir.

Plasebonun gastro-intestinal yan etkileri yanında anksiyete-sedasyon, gerilim, uyku, uykusuzluk gibi santral yan etkilerine de sık rastlanır (1, 6).

PLASEBOYA CEVAP VERENLER

Plaseboya karşı cevap alındığında genellikle ortaya iki soru çıkar:

1 — Plasebo kullanılan toplumun yüzde kaç plaseboya cevap verecektir?

2 — Plaseboya cevap verecekler daha önceden teşhis edilebilir mi?

Beecher (7) ağrı tedavisi ile ilgili değerlendirdiği 15 çalışmada (1000 kişilik) hastaların % 35 ± 2.2 (or-

talama ± standart hata) 'inde plasebonun ağrıyı etkili bir şekilde tedavi ettiğini bildirmiştir. Yüksek doz morfinin (20 mg) dahi ancak hastaların % 75'inde ağrıyı giderdiği gözönüne alınırsa plasebonun ne kadar etkili olduğu kendiliğinden ortaya çıkmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda angina pektorisli hastaların aşağı yukarı % 50'sinin ağrısının plasebo ile geçtiği çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir.

Plaseboya cevap verenlerin detaylı araştırmasının yapılmasındaki en büyük zorluk plaseboya cevap verenlerin değişik şartlarda cevaplarının değişik olmasıdır. Lasagna ve ark. (8) yaptıkları çalışmada plaseboya cevap verenlerin ancak % 50 kadarının tekrarlanan dozlarda aynı cevabı verdiğini, diğer % 50'sinde ise cevabın çok değişken olduğunu göstermişlerdir. Bu bakımdan tek doz plasebo çalışmaları ile tekrarlanan dozlar arasında farklılıklar olmaktadır. Bunda kişiden kişiye farklılıklar yanında çevre farklılıkları da çok önemli rol oynamaktadır. Meselâ hastane şartlarında plaseboya cevap veren bir kişi evinde aynı cevabı vermeyebilir. Plasebo tedavisinde yönlendirmenin de (motivation) çok önemli bir rolü vardır. Birçok klinik araştırmada hastalar yapılacak tedavinin etkenliği hakkında yönlendirilmektedir. Hekimin kişiliği de plasebonun etkenliğine tesir eden önemli bir faktördür. Hekimin negatif tutumu plasebonun etkenliğini önemli ölçüde azaltır. Buna mukabil hastaya yakın ilgi gösteren hekim ise plasebonun etkenliğini anlamlı bir şekilde artırabilir.

Plaseboya cevap verenlerin karakteristiklerinin incelenmesi, yaş, cins ve entellektüel seviyenin bir etken olmadığını göstermiştir. Felsing ve ark. (9) Rorschach testi ile yaptıkları çalışmada plaseboya cevap verenlerin cevap vermeyenlere nazaran daha sinirli ve saldırgan olduklarını ve bunların hastane şartlarından cevap vermeyenlere nazaran daha fazla hoşlandıklarını göstermişlerdir. Plaseboya cevap verenler hastanede iyi bir uyum gösterirler. Bütün bunlara rağmen bugünkü bilgilerimizle bireysel olarak spesifik plasebo cevabını ve kimin plaseboya cevap verip, kimin cevap vermeyeceğini kesin bir şekilde tahmin etmeye imkân yoktur.

ETKİ MEKANİZMASI

Bugüne kadar yapılan çalışmalar hünez inert bir maddenin nasıl olup da farmakolojik cevap husule getirdiğini kesin olarak izah edememektedir. Plasebonun etkisinde muhtemelen 3 faktör rol oynamakta ve bu 3 mekanizma aynı anda iş görmektedir. Bunlar animizm, telkin ve şartlanmadır (1).

Animizm: Eski çağlardan beri çeşitli bitkiler, hayvani maddeler, çeşitli semptomları düzeltmek için kullanılmıştır. Bunların kullanılışı sırasında herhangi bir semptomda iyileşme husule gelmiş ise bu iyileşme kullanılan maddenin gücüne atfedilmiştir. Bu kavram otoriteler ve toplum tarafından kabul

edildiğinde kişi de bunu sihirli bir madde olarak kabul etmektedir. Sihir ile bilim arasındaki en önemli fark bilimin iyi dokümente edilmiş müşahadelere dayanmasıdır. Bir madde sihirli güce sahip olarak kabul edildiğinde, madde inert dahi olsa bir takım değişiklikler yapabilmektedir.

Telkin: Plasebonun etkilerinin büyük kısmı telkinle yakından ilişkilidir. Daha önce de bahsettiğimiz gibi hastanın inandığı bir kişi tarafından özel bir cevap hastaya telkin edilirse bunların büyük bir kısmı telkin edilen cevaba uygun bir cevap verirler. Bu yalnız plasebo için değil, aktif ilaçlar için de geçerlidir. Eğer bir kişide telkin tek başına plasebo cevabı ortaya çıkartıyorsa genellikle bu tip kişiler kolayca hipnotize olurlar.

Daha önceki bölümlerde de bahsedildiği gibi, plasebo cevabında hekim otorite figürü olarak çok önemli bir rol oynar. Birçok klinik çalışmada hastaya plasebo verildiği bildirildiği halde halen plasebo cevabı ortaya çıkması şaşırtıcı bir bulgudur. Bu tip cevap veren kişiler tekrar incelendiğinde "kendilerine plasebo verildiğini bildiklerini fakat kendi doktoklarının onlara hakikaten etkisiz bir madde vereceklerine inandıklarını" bildirmişlerdir.

Şartlanma: Plasebo etkisini izah için bir model de şartlanmadır. Hem klasik ve hem de instrumental şartlanma plasebo cevabında rol oynar. Aktif bir ilacın oral yoldan kullanılması operant veya instrumen-

tal cevap olarak kabul edilebilir ve bu bir pekiştirmeye (reinforcement) sebep olabilir. Meselâ baş ağrısının aspirinle geçmesi gibi. Eğer aspirin yerine plasebo verildiğinde baş ağrısı geçerse bu bir şartlandırılmış cevaptır.

ARAŞTIRMADA PLASEBO

Bugünkü şartlarda plasebo kontrolü olmadan bir klinik çalışmayı yayınlamak son derece zordur. Plasebo kullanılmadığı takdirde yapılacak iki iş vardır. Bunlardan birisi aktif kontrol, diğeri ise standart ilaç kontrolüdür.

İdeal olarak aktif kontrol ilacı, incelenecek ilacın bütün farmakolojik özelliklerini ihtiva etmeli yalnız klinik aktivitesi incelenen ilaçtan farklı olmalıdır. Pratikte ideal bir aktif kontrol bulmak çok zordur. Birçok klinik çalışmada barbitüratlar fenotiyazinin etkenliklerinin araştırılmasında aktif kontrol olarak kullanılmıştır.

Birçok çalışmada ise araştırılması yapılacak ilaç etkenliği bilinen bir ilaç ile mukayese edilerek ondan daha iyi, daha kötü veya aynı etkenlikte olup olmadığı araştırılır. Bu tip çalışmalar genellikle etik yönden plasebonun kullanılamayacağı hastalıklardır. Meselâ pnömonisi olan bir grup hastaya etkenliği bilinen bir antibiyotik yerine plasebo verilmesi hastanın ölümüne dahi sebep olabilir.

KAYNAKLAR

1. Kornetsky C: Pharmacology. Drugs Affect Behavior. John Wiley and Sons Pub., New York, 1976.
2. Shapiro A.K.: The placebo effect in the history of medical treatment: Implication for psychiatry. Am. J. Psychol. 116:298, 1961.
3. Editorial. Brit. J. Med. 66:44, 1961.
4. Schindcl L.E.: Placebo in theory and practice. Adv. Antibiot. Chemother., 10:398, 1962.
5. Lasagna L., Laties V.G., Dohan J.L.: Further studies on the pharmacology of placebo administration. J. Clin. Invest., 37:770, 1954.
6. Wolf S., Pinsky R.H.: Effects of placebo administration and occurrence of toxic reactions. J.A.M.A., 155:339, 1954.
7. Beecher U.K.: Measurement of Subjective Responses Quantative Effects of Drugs. Oxford Univ. Press., 1969.
8. Lasagna L., Mosteller F., Felsing J.M., Beecher U.K.: A study of placebo response. Am. J. Med., 16:770, 1954.
9. Felsing J.M., Lasagna L., Beecher U.K.: Drug induced mood changes in man. J.A.M.A., 157:113, 1957.