

SAĞLIK HİZMETLERİNİN KONUSU: "PLASEBO VE PLASEBO ETKİLER"

THE SUBJECT OF HEALTHCARE SERVICES: "PLACEBO AND PLACEBO EFFECTS"

Ö. Nazan ERDOĞAN

Kocaeli Üniversitesi, Hereke Ömer İsmet Uzunyol MYO, Teknik Programlar,
Kozmetik Teknolojisi Bölümü, Körfez, 41800- KOCAELİ - TÜRKİYE

ÖZET

Bu derlemede plasebo, plasebo etki, nosebo, plasebo etki mekanizması teorileri, plasebo cevabı etkileyen faktörler, plasebo cevabın kinetik ve dinamikleri ile plasebonun farklı konuları değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Plasebo, nosebo, sağlık hizmetleri, eczacılık, ilaç, hasta.

ABSTRACT

In this review, placebo, placebo effects, nocebo, theories of the mechanism of placebo effect, factors which affect placebo response, the kinetics and dynamics of response to placebo and the different subjects of placebo were evaluated.

Keywords: Placebo, nocebo, healthcare services, pharmacy, medication, patient.

GİRİŞ

Plasebolar farmakolojik etkileri olmaksızın, ilaç niyetiyle ve onun beklentisiyle alınan maddelerdir. Dolayısıyla hastalık semptomlarını hafifletebilmekte veya hastaların bu semptomları olumlu yönde yorumlamalarına neden olabilmektedirler. İlaçlara özgü farmakolojik şekilleri olan ancak gerçekte, ilaç etken maddesi değil inert bir maddeyi içeren preparatlar olarak plasebolar, bir dereceye kadar ve genellikle de geçici bir süre terapötik etkinlik göstermektedirler (1). Çünkü plasebolar; bir semptom, sendroma veya hastalık durumuna spesifik bir aktivitesi olmayan ancak etkisi olan, tedavinin etken maddesiz formlarıdır. Dolayısıyla *plasebo etki* hastalığın değişimini sağlayan sembolik bir önem taşımaktadır. Tedavinin bir parçası olan plasebolar belirli bir farmakolojik ve fizyolojik özellik oluşturmazlar (2).

Plasebo kullanımından ilk söz eden kişinin Sir Thomas Percival olduğu bildirilmektedir. Percival plasebo kullanımına 1803 yılında "Tıbbi Etik" adlı yayınında değinmiştir. Daha sonra 1811'de Hooper'ın tıp sözlüğünde de plasebo tanımı yer almıştır (3). 19.yy'ın sonlarına doğru hekimler plasebo ve plasebo etkinin farkına varmışlar ve tedavilerinde bundan yararlanmışlardır. Ancak Louis Pasteur gibi bilim adamlarınca, belirli hastalıklara neden olan bakterilerin bulunması tıp uygulamalarında plasebolara, inanışlara, beyin-vücut etkileşmelerine olan ilgiyi azaltmıştır. Diğer taraftan plaseboların, tedavinin bir parçası olmak yerine elimine edildiklerinde problem yarattıklarının anlaşılmasıyla plasebo kullanımına olan ilgi 1950'ler de yeniden artmış ve o yıllarda Beecher (4), Pepper (5) ve Lasagna plaseboyla ilgili araştırmaların öncülüğünü yapmışlardır. Aynı yıllarda plasebolara ve plasebo etkiye olan ilgide görüş ayrılıkları beraberinde görüş ortaklığını da getirmiştir. 1960'larda özellikle psikiyatri alanında çalışmayan hekimler tedavilerinde plasebo kullanımını desteklerken, psikiyatristler kendi içlerinde de ayrılarak, plasebo kullanımına karşı çıkmış ya da plasebo kullanımını desteklemişlerdir (6). Hastalar için birer etken olabilecek psikolojik faktörlerin daha az dikkate alındığı ve geçerli tedaviler olarak cerrahi ve farmakolojik uygulamalara odaklanan tıbbi çevrelerde ise plasebolara "içi boş" denilmektedir (7).

Plasebo latince bir kelimedir ve kelime anlamı "memnun edeceğim" demektir. Hastalıkların tedavisinde kullanılan, belirli bir dereceye kadar ve genellikle kısa bir süre terapötik etkinlik gösteren plasebolar, örneğin ağrılı veya anksiyeteli hastalarda kullanıldığında semptomları olumlu yönde düzeltmektedirler. Dolayısıyla plaseboların genel olarak kullanım gerekçelerine bakmak gerekmektedir.

Plasebo kullanımının gerekçeleri (1,5,8,9)

- Yeni ilaçların, ilaç etkinliği araştırmalarında, nonspesifik etkilerin kontrolü için gereklidirler.
- Tedavilerin etkinliğini ölçmede kullanılırlar.
- Hekimler mental hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların hasta üzerinde oluşan etkilerini tanımak için kullanılmaktadırlar.
- Plasebolar bilinmeyen olarak kullanıldıklarında, gözlemcinin ve hastanın önyargısını elimine eden araçlar olmaktadır.
- İlaçların etki mekanizmalarının incelenmesinde önemli araçlardır.
- Plasebolar, hastalığın doğal seyrine bağlı olan değişimleri, ilaç etkisine bağlı olanlardan ayırt ettirirler.

Plasebolar, kimyasal bir maddeye etki kazandırmak veya kimyasal maddenin mevcut etki mekanizmasını artırmak dışında da önemli bir nedenle kullanılmaktadırlar: Tedavisi olmayan veya tedavisine hekimce gerek görülmeyen durumlarda hastanın cesaret ve moralini korumak için ilaç yerine kullanılmaktadırlar. Plasebo etkiyi oluşturmada plasebodan da önemli olan bazı faktörler bulunmaktadır (2,10);

- a) Hastaların pozitif inanç ve beklentileri,
- b) Hekim veya sağlık çalışanlarının pozitif inanç ve beklentileri,
- c) Hasta ve hekim arasındaki dinamik ve iyi ilişkiler,
- d) Uygun hasta ve hastalık.

Plasebolarm kullanımın bakıldığında plasebo tedavisinin, ameliyattan hasta hikayesi almaya kadar geniş bir yelpazeyi kapsadığı anlaşılmaktadır (10). Örneğin 1955 yılında "plasebo etki"nin öncülüğünü yapmış olan Beecher; ilaçların neden olduğu ruhsal değişiklikler, anksiyete, ameliyat sonrası yara ağrıları, deniz tutması, soğuk algınlığı, ağrı ve öksürük gibi olayların %35'inde plasebo etkiyi belirlemiştir. Yakın zamanlarda da astım, göğüs anjini, konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalıklarının mortalitesinde plasebo etkiden söz edilmektedir. Örneğin; bir araştırmada plasebo tedavisi gören bronşiyal astım hastalarının % 66'sında, başka bir araştırmada ise herpes simplex virüsü olan hastaların % 80'inde iyileşme olduğu belirtilmektedir (1,7). Ancak, hastanın ruhsal durumunun, hastalığı ile ilgili tutum ve davranışlarının, heyecan derecesinin, yorumunun rol oynadığı, ağrı, depresyon, anksiyete ve iştahsızlık gibi semptomların ve bazı otonom sinir sistemi bozukluklarının plaseboya iyi cevap verdiği; ateş, organik bozukluklar, midriyazis gibi somatik belirtilerin veya durumların plaseboya cevap vermediği ifade edilmektedir (1). Dolayısıyla plasebo cevabı etkileyen faktörlere de değinmek gerekmektedir.

Plasebo cevabı etkileyen faktörler (8, 11-13)

- Genetik ve ilgili psikolojik değişkenler
- Çevresel faktörler
 - Hekim-hasta etkileşmesi
 - Tecrübelerin etkilediği algılar
 - Tedavinin yapıldığı ortam, mekan
- Stres
- Tedavi süreci

- Klinisyenin ve hastanın tedaviden beklentileri
- Plaseboyu uygulayan kişiye ait faktörler*
 - İlgı
 - Sempati
 - Empati
 - Yakınlık
 - İlimli olmak
 - Prestij
- Hastalığa ait faktörler (örneğin ağrı karakteristiği)

*Hekim-hasta ilişkisinde hekimin davranışları, kullanılan ilacın yararına dönük inandırıcılığı ve samimiyeti, hastaya gösterdiği samimiyet ve verdiği güven, ilacın plasebo etkinliğini artırabilmektedir. Bu durumun tersinin yaşandığı olaylarda da, örneğin; hekimin ilgisizliği, soğukluğu ve kararsızlığı plasebo etkinliği azaltabilmektedir (1, 14).

Plasebo uygulandığında, hastalık belirtilerinin düzeldiğini, somatik ve/veya ruhsal durumunda değişiklik olduğunu söyleyen kişilere plaseboya tepki verici (placebo reactor), plasebo kullandığında yan etki olduğunu söyleyen kişilere ise plaseboya olumsuz tepki veren (placebo negative reactor) denilmektedir. Plaseboya tepki vericilere yapılan psikolojik testlerde, genellikle telkine yatkın, ekstrovert, özgüveni az, başkalarına bağımlı olmayı tercih eden, kendisine söylenenlere ya da okuduklarına kolay inanan, nörotik kişiler oldukları belirtilmektedir. Ancak plaseboya tepki verme durumu, aynı kişide, zamana ve içinde bulunulan koşullara göre değişim gösterebilen, sabit olmayan bir durum olmaktadır (1). Dolayısıyla plasebo etkinin farkına varan ve plasebo cevabı etkileyen faktörleri de dikkate alan hekimin, tedavinin başarısını daha iyi değerlendirebildiği ve plasebo etkinin oluşumunda hekim ilgisinin arttığı literatürde belirtilmektedir (15).

İlaçların renklerinin ve ilaç isimlerinin içerdiği mesajların, ilaç etkisine olan katkılarından hareketle, plasebolara gelişen cevaplarda bu tür etki olabileceği düşünülerek yapılan incelemelerde, plasebo bir tabletin veya kapsülün rengindeki farkın bile etki derecesini değiştirdiği sonucu elde edilmiştir. Tabletın yeşil olmasının aksiyetede, sarı olmasının depresif belirtilerde, mavi olmasının sedatif etkide, kırmızı rengin ise ağrılı durumlarda plasebo etkinliği artırdığı anlaşılmıştır (1). İlaçların farmakolojik etkinliklerinde, ilaçların renk ve isimlerinin rolü konusunda yapılan araştırmalar da dikkat çekicidir (16-18): Santral sinir sisteminde etkili

olan renkli ilaçların, algılanan etkisini araştıran çalışmanın sonuçlarına göre; mavi, yeşil ve mor (19) renkler tranquilizan etki ile ilgili iken; kırmızı, sarı, turuncu stimulan etki ile ilgilidirler. Renkler, ilaçların algılanan etkisini ve ilacın etkililiğini etkilemektedir. Ayrıca ilaç isimleri de sıklıkla ilacın etkisine dönük dolaylı mesajlar içermektedir (18). Aşağıda ilaç isimleri ve içerdikleri mesajlara ilişkin örnekler sunulmaktadır:

"Donobid- Diflunisal (weak analgesic): give twice a day (dono bis in die)"- günde iki kez alın.

"Securoopen- Azocillin (infections): safety first"- önce güvenlik.

"Serenace-Haloperidol (antipsychotic): brings serenity"- huzur getirir.

"Somnite- Nitrazepam (insomnia): sleep at night"- gece uykusu.

Literatürde plasebo cevabı etkileyen faktörleri inceleyen değişik araştırmalara rastlanmaktadır. Bu çalışmalardan biri plasebo etkide rol alan bir faktör olarak, tedavide kullanılan *psikolojik telkini* incelemiştir: İki aerobik egzersiz grubundan birinci grubun elemanlarına, eğitim programının hem aerobik kapasitelerini artıracığı hem de psikolojik olarak iyi olacakları telkininde bulunulmuştur. İkinci gruba ise programın sadece biyolojik etkilerinden bahsedilmiştir. On haftalık bir eğitim programından sonra yalnızca birinci grubun kendi görüşlerinde, önemli oranda olumlu etki gözlemlendiği saptanmıştır. Bu araştırmaya göre psikolojik değişiklikler, biyolojik değişikliklerden önce olmaktadır ve beklentiler egzersiz etkilerini artırmaktadırlar (20).

Ayrıca, hastaya ilacın uygulanması sürecinde sunulacak ilaç bilgisinin, plasebo cevaba olan etkisini inceleyen bir araştırma da 1998 yılında Norveç'te yapılmıştır. Bu araştırmada kas spazmı rahatsızlığı olan 6 farklı grup hastaya, kas gevşetici olarak Karisoprodol ve plasebo olarak laktoz verilmiştir. Stimulan veya kas gevşetici gibi farklı matriks bilgilerin, ilaç ve plasebo uygulamayla beraber verildiği hastalardan elde edilen sonuçlara göre; hastaya ilacı verirken sunulacak ilaç bilgisi, plasebo etkiyi oluşturabilmekte, diğer bir deyişle ilaçtan beklenen fizyolojik değişimi gerçekleştirmektedir (21).

Plasebo etkide cinsiyetin etkisinin araştırıldığı bir çalışma, 2001 yılında ABD' de, major depresif rahatsızlıkları olan 501 kadın ve 375 erkek hastada yapılmıştır. Çiftkör (double blind) olarak yapılan araştırmanın sonuçlarına göre; Fluoksetine ve plaseboya gelişen cevap kadın ve erkek cinsiyeti bakımından farklı değildir (22).

Nosebo

Plaseboların önemli ve olumlu etkilerinin yanı sıra toksik etkilerinden de söz edilmektedir (14). Özellikle plaseboya olumsuz yanıt verenlerde bu etkilerden bahsedildiğine daha önce değinilmiştir. Nosebo, plasebo etki sırasında görülen istenmeyen (advers) etkiler ve yan etkilerdir (23). Sağlıklı ve gönüllülerde uygulanan 109 çiftkör ilaç deneyi incelenerek % 19'unda nosebo etkiye rastlandığı bildirilmektedir (13). Yan etkiler arasında ciddi ağrılardan bahsedilmektedir (15). Plaseboların neden olduğu istenmeyen etkiler en genel haliyle Tablo'da sunulmaktadır (24,25).

Tablo: Plasebo tedavisinin neden olduğu istenmeyen etkiler.

İstenmeyen Etkiler	% Sıklık
Bulantı- uyuşukluk	50
Baş ağrısı	25
Ağırılık hissi	18
Sürmenaj	18
Konsantrasyon güçlüğü	15
Uyku bozukluğu	10
Mide bulantısı	10
Ağız kuruluğu	9
Rahatlama	9
Kızarıklık, hararet	8

Nosebo etkiler ile ilgili yapılan bir araştırmada plaseboların istenmeyen etkilerinin, sağlıklı bireylerde farklı sonuçlar vereceği varsayılarak yapılmıştır. Bu çalışmada hasta ve gönüllü-sağlıklı iki grup, istenmeyen etki profili bakımından karşılaştırılmıştır. Ancak ne ilginçtir ki, sağlıklı bireyin tedaviden beklentisinin o oranda az olmasına karşın, istenmeyen etki profili bakımından her iki grupta benzer sonuçlar elde edilmiştir (23).

Ağrılı veya anksiyeteli hastalara plasebo verilmesi hastaların önemli bir sayısında bu semptomları iyileştirmektedir. Bazı araştırmalarda da plasebonun ağrı kesici etkisinin (Plasebojenik), tıpkı morfinin etkisi gibi, morfin antagonisti olan nalokson tarafından antagonize edilerek gerçekleştiği saptanmıştır. Bu sonuçlar belki de kimi bitkisel ürünlerin

insanlar tarafından neden yüzyıllar boyunca ilaç gibi kullanıldıklarını açıklamaktadır (1). Plasebo etkiyi oluşturan faktörlerin çok ve karmaşık olmasının yanısıra plasebo etki mekanizması da diğer bir ilginç alt başlığı oluşturmaktadır.

Plasebo Etki Mekanizması (26)

Plasebo etki mekanizmasına yönelik üç teoriden söz edilmektedir. Ancak bu teorilerin her birini tek başına düşünmemek gerekmektedir. Çünkü her bir modelin, plasebo etkinin bir özelliğine odaklandığı, diğer bir deyişle plasebo etki mekanizmasında modellerin birlikteliğinin söz konusu olduğu bildirilmektedir. Plasebo etkiyi açıklayan modeller aşağıda tanımlanmaktadır:

- 1 - Opioid (Narkotik) Model
- 2- Koşullanma Modeli
- 3- Anlamlandırma Modeli

Opioid (Narkotik) Model

Plasebo etkinin etki başlangıcını açıklayan bir model değildir. Bu model analjezik plasebo etkiyi (Plasebojenik etki), plasebo etkinin analjezik özelliği ile ilişkilendirmektedir. Plaseboya cevap verenlerde endorfin seviyelerinin vermeyenlere oranla daha fazla olduğu bildirilmektedir. Kronik ağrısı olan hastaların serebrospinal sıvılarındaki endorfin pikleri incelenerek, internal narkotik sekresyon ve plasebojenik etki arasında doğrudan bir ilişki olduğu anlaşılmıştır. Ancak, endokronolojik çerçeve ile plasebo etki arasında bir ilişki olmasına rağmen opioid model ne plasebojenik etkinin başlangıcını, ne de nonanaljezik plasebo etkileri aydınlatabilmektedir.

Koşullanma Modeli

Bu modele göre plasebo etkiler tedavi durumuna ya klasik ya da "operant" koşullu olarak belirmektedir. Şöyle ki; geçmişteki bir sağlık problemini başarıyla çözmüş eski bir deneyim koşullanma stimülanı olarak ortaya çıkmaktadır. Örneğin hekimin hastaya karşı olan tutum ve davranışı, beyaz önlüğü, hekim ofisi, bu ofisin atmosferi gibi faktörler plasebo etkinin başlaması için yeterlidir. Ayrıca bu modelin savunduğu görüş, hayvanlardan deneysel olarak elde edilen plasebo etki bulguları ile de desteklenmektedir. Ancak bu model bireylerdeki beklenen plasebo cevabın, kimi zaman neden gerçekleşmediğini açıklayamamaktadır.

Anlamlandırma Modeli

Brody'nin bu modelinde plasebo etkiler terapötik durumun kültürel ve sembolik etkileri aracılığıyla başlamaktadırlar. Örneğin klinik ortamın karmaşık olan bileşenlerinin, plasebo etkiyi başlatmada potansiyel bir anlamı bulunmaktadır ve bu anlam, hasta-hekim iletişimde yerleşik olan sinyallere ve hastanın bu sinyalleri yorumuna dayandırılmaktadır. Model geniş ve kavramsal olarak tutarlı tanımlanmaktadır. Ancak yine de empirik olarak test etmenin zor olduğuna işaret edilmektedir.

Yukarıda kısaca özetlenen üç teoriden başka iki ayrı görüş daha literatürde belirtilmektedir. Bunlardan *ilkine göre*, bir plasebo ilacın etkisinin olmasına rağmen, hastanın psikolojik özellikleri plasebo etkiyi başlatmaktadır. Plasebojenik durumun karmaşıklığına, hekim veya hastanın kişilik özelliklerinin yanı sıra hekim-hasta ilişkilerinin gerçekleştiği klinik ortam da dahil edilmektedir. *İkinci görüş* ise plasebo etki başlangıcında hasta anksiyetesinin rol oynamasına rağmen her anksiyeteli hastada plasebo etkinin gerçekleşmediğidir. Diğer taraftan, bilinçli bir hasta ve hekim arasındaki herhangi bir terapötik buluşma, plasebo etkiyi başlatma olasılığına sahiptir. Yine de plasebo etkinin başlaması için, plasebo uygulamak ne şarttır ne de etkinin başlaması için yeterli bir koşuldur (26).

Plaseboya Gelişen Cevabın Kinetiği ve Dinamiği (8,11,27)

Farmakokinetik; bir ilacın uygulanan dozu ile o ilacın serum ve kan konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi inceler. Diğer bir deyişle ilacın absorpsiyonu, dağılımı, metabolizasyonu ve eliminasyonu akla gelmelidir. Etken maddesi olmayan, sahte, içi boş da denilen plasebonun farmakokinetiğinden, absorpsiyon, dağılım, metabolizasyon, eliminasyon gibi işlemler olmadığı için söz edilemezmiş gibi görünse de plasebo cevap, aktif ilaçların farmakokinetik özelliklerini tanımlayan formüllerde kullanılabilen, ölçülebilir karakteristikler göstermektedir. Plasebolar zaman etkili eğrilere ve piklere, ayrıca aktif ilaçlara benzer kümülatif aktivitelere, tolerans ve yan etkilere neden olmaktadır.

Farmakodinamik canlı organizmalardaki ilaç etkisini ya da alınan ilaç miktarlarıyla ilaç etkisi arasındaki ilişkiyi tanımlanmaktadır. Plasebolar farmakodinamik faktörlerde değişimlere neden olmaktadır. Bu faktörleri örneklemek gerekirse, sinyalizasyonu değiştirebilen hücre membran geçiş yapılarında değişim, hücreler arası sinyalizasyon yollarında değişim, diğer bir stimulanın hassasiyeti değiştiren hormonal değişimler örnek olarak verilmektedir. Ancak, plasebo cevabın dinamiklerinin karmaşık ve araştırmanın da zor olduğu belirtilmektedir.

Plasebo'nun tartışmalı konuları (28)

Plasebo etkinin oluşumunda "uygun hasta" dan ve plasebo etkiden en fazla yararlanacak hasta seçiminin zorluğundan bahsedilmektedir (14). Plaseboda tartışmalı olan bir diğer konu da plasebonun gerçek ve algılanan etkisidir.

Plasebonun gerçek ve algılanan etkileri: Plasebonun uygulanması esnasında gerçekleşen algılanan plasebo etki (A) ve diğer non-spesifik etkiler (B) farkı gerçek plasebo etkiyi vermektedir. Plasebo etki çok değişkendir ve etki oluşumu tam olarak anlaşılamayan birçok faktöre bağlıdır. Gerçek plasebo etki beraberinde diğer non-spesifik faktörleri de taşımaktadır. Bu bütünlük algılanan plasebo etki olmaktadır. Bu yaklaşım formülize edilirse;

$$A-B= \text{Gerçek plasebo etki.}$$

A=Algılanan plasebo etki alt başlıkları

Gerçek plasebo etki

Tanımlanamayan paralel diğer girişimler

Diğer zaman etkileri

Hastalığın doğal durumu

Tedavinin anlamına yönelik regresyon

B=Diğer non-spesifik etki alt başlıkları

Tanımlanamayan paralel diğer girişimler

Diğer zaman etkileri

Hastalığın doğal durumu

Tedavinin anlamına yönelik regresyon

SONUÇ

Plasebo olarak kullanılabilen tablet veya diğer farmasötik şekiller eczanelerde özel olarak bulunmamaktadırlar. Etken madde içeriği düşük miktarlarda olan vitaminler, tonik şuruplar ya da ampul formunda olan serum fizyolojik gibi ucuz olan preparatların plasebo olarak kullanıldığı bildirilmektedir. Ancak yine de, teşhis, tedavi ve araştırmalarda yararlı olan

plaseboları uygulayabilmek geniş tıbbi bilgi ve insan kavramını anlamayı gerektirmektedir (29). Doğal olarak iyi eğitilmiş, tecrübeli klinik gözlemciler tarafından uygulanmalıdırlar (9). Bu konudaki önemli ve gözardı edilmemesi gereken bir başka husus ise, bir araştırmmanın sonuçlarına göre hekimleri ziyaret eden hastaların % 60-90 arasında şikayetlerinin stres, akıl-beden etkileşmeleri ve ilaçlar veya cerrahi müdahale ile etkili bir şekilde tedavi edilemeyecek problemlerin yer almasıdır (2). Genel kabul gören bir sonuç da her 3 vak'a dan 1'in de plasebo etkinin gerçekleştiğidir (10).

Doğru teşhis ve uygun tedavi sonrasında tedavilerin hedeflenen sonuçlara ulaşabilmesinde etkili olan tüm faktörler etkileşmenin taraflarına ait sosyolojik, kültürel, ekonomik, psikolojik, antropolojik özelliklerin birer örgüsüdür. Tedavinin istenen sonucunda hasta rolünün payı önemlidir ve bilinmesi gerekmektedir. Dolayısıyla plasebo tedavisini uygulayanlar, tedavinin başarısını etkileyecek katalizörleri ve özelliklerini tanımalıdırlar. Genel olarak psikolojik orijinli rahatsızlıklar için hekime başvuran hastalarda, etkili kurulacak iletişimlerle, plasebo etkinliği artırma şansı yüksek gibi görünmektedir. Ancak bunun da ön koşulu; plasebo ve plasebo etkiyi dikkate alarak tarafların (hasta, hekim) gerçek plasebo etkinin oluşumundaki rollerini bilmektir.

KAYNAKLAR

1. **Kayaalp SO.** "İlaçların etkisini değiştiren faktörler". Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Cilt 1,10. konu, 215-242, 4. baskı, Ankara, 1987.
2. **Benson, H, Friedman R.** Harnessing the power of the placebo effect and renaming it "Remembered Wellness". *Annu Rev Med.*, 47, 193-99, (1996).
3. **Clark PI, Leaverton PE.** "Scientific and ethical issues in the use of placebo controls in clinical trials". *Annu Rev Public Health.*, 15, 19-38, (1994).
4. **Beecher HK.** "The powerful placebo". *JAMA*, **159**, 1602-6, (1955).
5. **Lasagna L, Mosteller F, VON Felsing JM, Beecher HK.** "A study of placebo response". *Am J Med.*, 16,771-9, (1954).
6. **Shapiro AK.** "Attitudes toward the use of placebos in treatment". *J Nerv Ment Dis.*, **130**, 200-9, (1960).
7. **Beecher HK.** "Surgery as placebo". *JAMA.*, **176(13)**, 1102-7, (1961).

8. **Levine JD, Gordon NC, Bornstein JC, Fields HL.** "Role of pain in placebo analgesia". *Proc Natl Acad Sci*, 76(7), 3528-31, (1979).
9. **Schindel L.** "The placebo dilemma". *Europ J Clin Pharmacol.*, **13**, 231-5, (1978).
10. **Vernon MS.** "The placebo effect: can we use it better?" *BMJ.*, **309**, 69-70, (1994).
11. **Weiner M,weiner GJ.** "The kinetics and dynamics of responses to placebo". *Clin. Pharm.& Ther.*, 60(3), 247-54, (1996).
12. **Gracely RH, Dubner R, Deeter WR, Wolskee PJ.** "Letters to the editor. Clinician's expectations influence placebo analgesia". *Lancet.*, **5**, 43, (1985).
13. **Turner JA, Deyo RA, Loeser JD, Korff VO, Fordyce WE.** "The importance of placebo effects in pain treatment and research". *JAMA.*, **271**, 1609-14, (1994).
14. **Dixon M.** "The placebo effect. Wrong patients receive treatment". *BMJ*, **309**, 667, (1994).
15. **Davis JM.** "Don't letplacebos fool you". *Postgraduate Med.*, 88(4), 21-4, (1990).
16. **Ernst E, Herxheimer A.** "The power of placebo. Let's use it to help as much as possible". *BMJ*, **313**, 1569-70, (1996).
17. **DE Craen AJM, Roos PJ, De Vries AL, Kleijnen J.** "Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and their effectiveness". *BMJ.*, **313**, 1624-6,(1996).
18. **Holm S, Evans M.** "Product names, proper claims? More ethical issues in the marketing of drugs". *BMJ*, **313**, 1627-9, (1996).
19. **Blacwell B, Bloomfield SS, Buncher CR.** "Demonstration to medical students of placebo responses and non-drug factors". *Lancet.*, **10**, 1279-80, (1972).
20. **Ojanen M.** "Letter to the editor". *Psychoso Med.*, 57, 205, (1995).
21. **Flaten MA, Simonsen T, Olsen H.** "Drug-related information generates placebo and nocebo responses that modify the drug response". *Psychosomatic Med.*, 61, 250-255, (1999).
22. **Casper RC, Tollefson GD, Nilsson ME.** "No gender differences in placebo responses of patients with major depressive disorder". *Soc. Biol.Psychiatry*, 49,158-160, (2001).

23. **Rosenzweig P, Brohier S, Zipfel A.** "The placebo effect in healthy volunteers: Influence of experimental conditions on the adverse events profile during phase 1 studies". *Clin Pharmacol Ther.*, 54, 578-83, (1993).
24. **Bienenfeld L, Frishman W, Glasser SP.** "The placebo effect in cardiovascular disease". *Am Heart J.*, 132(6), 1207-21, (1996).
25. **Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF,**"Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon". *JAMA*, 287, 622-627, (2002).
26. **Hrobjartsson A.** "The uncontrollable placebo effect". *Eur J Clin Pharmacol.* 50, 345-8,(1996).
27. **Strom BL.** "What is pharmacoepidemiology? Pharmacoepidemiology". Strom BL(edited by). Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne, Chap 1,3-12,(1989).
28. **Ernst E, Resh KL.** "Concept of true and perceived placebo effects". *BMJ*, 311, 551-3. (1995).
29. **Leslie A.** "Ethics and practice of placebo effects". *Am J Med.*, 16, 854-62, (1954).

Başyuru Tarihi: 10.04.2002

Kabul Tarihi: 12.09.2002