

PLASEBO ETKİSİNİN ŞAŞIRTICI GÜCÜ



Elektrotlarla gözgöze gelene kadar iyi bir düşünce gibi gelmişti. Doğrusu, Dr. Luana Colloca'nın beyaz gömleği içimi pek de rahatlatamamıştı. Bir dizi elektroşoka hazır olup olmadığımı sorduğunda onu reddetmem söz konusu bile olamazdı -ne de olsa burada bulunma nedenim tam da buydu. Beni buraya Colloca'nın çalışma arkadaşı olan İtalya'daki Turin Üniversitesi'nden Fabrizio Benedetti, plasebo etkisiyle ilgili deneylerine bizzat katılmam için davet etmişti. Colloca koluma bir elektrot tutturdu ve bilgisayar ekranının karşısına yerleştirilmiş, yatabilen bir koltuğa oturttu. "Gevsemeye çalış" dedi.

Öncelikle hissedebildiğim en hafif ve dayanabildiğim en yüksek akımları belirleyerek acı skalamı saptamakla işe

koyulduk. Ardından Colloca, bir başka şokun etkisinde kalmadan önce, ek-randa bir kırmızı ve bir de yeşil ışığın belireceği konusunda beni uyardı.

Yeşil ışık hafif bir şok verileceğine işaret ederken, kırmızı ışıkta elektrikli bir çitte karşılaşacağınız türden çok şiddetli bir şokun söz konusu olduğunu gösteriyordu. Tüm yapmam gereken hafiften şiddetliye doğru olmak üzere acıya 1 ile 10 arasında bir puan vermektir.

On beş dakika sonra -üzerimde sanki yüzlerce şok verilmiş hissini bırakarak- bir dizi hafif şoktan oluşan deney sona erdi. Ya da ben öyle sanmıştım, ta ki Colloca verilen şokların son birkaç tanesinin aslında şiddetli olduğunu söyleyene kadar.

Beynim yeşil ışık gördüğünde daha az acı çekmeye şartlandığı için elektrikli bir çittekiyle eşdeğer kuvvetteki şokları koluma değen bir dizi çok nazik vuruşlar olarak hissetmişim ki işte bu tam da plasebo etkisini kanıtlayan çok yerinde bir örnekti.

Benedetti, işlemi yüzünde bir gülümsemeye izledi. Kandırılmak üzere olduğumun farkında olsaydım ekibinin üzerimde plasebo etkisini yaratıp yaratamayacağından pek de emin olmadığını söyledi. Görünen o ki fena halde aldatılmış, oltaya takılmış, zokayı yutmuştum.

Bir zamanlar olumlu düşünme gücünün ötesinde pek de bir şey barındırmayan basit bir olay gözüyle bakılan plasebonun, işte böylesine yoğun bir et-

kisi vardı. İnsanları yeterli bir tıbbi bakım –şekerlemelerden nazik bir muameleye kadar hemen her şey– gördüklerine inandırırsanız, birçok vakada daha çok tıbbi müdahaleye gereksinim duymadan kendilerini çok daha iyi hissetmeye başladıklarına tanık olursunuz.

Ne var ki Benedetti ve çalışma arkadaşları, plasebonun gerçek doğasının çok daha karmaşık olduğunu öne sürüyor. Plasebo etkisi bizi dolambaçlı bir dansa davet ediyor olabilir. Benedetti'ye göre ilaç testleri bazı büyük sorunlar içeriyor. “Standart bir testte, etkisiz bir ilaç plasebodan çok daha yararlı olabilir.”

Boston'daki Harvard Tıp Fakültesi'nden Ted Kaptchuk'a göre bunun tam tersi de doğru olabilir: “Genellikle her ne kadar üretilmiş ve kullanımdaki bir ilacın tedaviye daha olumlu bir katkısı olacağından emin olsak bile, standart bir testte bu türden bir ilacın katkısı plasebodan daha çok olmayabilir.”

Bazı araştırmacılar çalışmalarının sonuçları karşısında o denli şaşkınlığa düşmüş ki plasebo teriminin tümüyle yeniden tanımlanmasını istiyorlar. Bazı başkaları da son bulguların kanıta dayalı tıbbın temellerini sarstığını öne sürüyor. Benedetti'ye göre plasebo düpedüz tıp biliminin onuruyla oynuyor.

“Bulgular modern tıbbın saygınlığına gölge düşürüyor.” Peki ama olay bu noktaya nasıl geldi? Ne de olsa, klinik deneyler, dolayısıyla da kanıta dayalı tıp varlığını tümüyle plasebo etkisinin reddi üzerine kurmuştur.

Eğer yeni bir ağrıkesici gibi bir ilacı test ediyorsanız, sürecin şu şekilde işlemesi planlanmıştır: İlk önce teste katılacak kişileri bulursunuz. Ardından grupların birbirinden farklı olmasını gözeterek bu kişileri her iki gruptan birine rasgele olarak atarsınız. Gruplardan birine ağrı kesici verilirken öteki tümüyle sahte bir tedavi görmeye başlar. En sonunda da tahmin edebileceğiniz gibi, tek yapmanız gereken iki grubu karşılaştırmak olacaktır.

Her şey bu kadar basit değil elbette. Zaten plasebo sorunu tam da burada kendini gösteriyor. Deneme aşamasındaki bir ağrıkesiciyi kullananlar, eğer işe yarayacağı umudunu taşırsa, belli bir aşamaya kadar yararını göreceklerdir –şok verilirken yeşil ışığı gördüğümde daha az acı hissetmem gibi.

Eğer kontrol grubu sahte bir ilaç aldığını biliyor ve öteki grup da gerçek bir ilacı denediğini düşünüyorsa, her ne kadar gerçekte gruplar arasında görülen fark tümüyle plasebo etkisinden kaynaklansa da deneme aşamasındaki ağrıkesici sahte ağrıkesiciden daha çok işe yarayacaktır.

Bu açıdan deneklere neyle karşı karşıya olduklarını söylememek işin en önemli yanındır. Hatta herhangi bir bilgi sızdırılmasını önlemek bakımından deneyi gerçekleştirenler bile bu bilgiden habersiz olmalıdır; böylece klinik deneylerin altın standardını oluşturan ve iki tarafın da tümüyle asıl bilgidenden mahrum bırakıldığı kontrollü bir deney gerçekleştirilmiş olur. Bu plasebo etkisini devreden çıkarmaz ama her iki grup açısından da koşulları eşitler. Geleneksel bakış açısına göre her iki tarafın da bilgilendirilmediği bu türden deneylerde gerçek ilacın verildiği grupta görülen herhangi “ek” olumlu bir ilerleme tümüyle ilacın fiziksel etkisinden kaynaklanır.

Benedetti, öte yandan, bunun pek de doğru olmadığını göstermiştir. Bu alandaki erken dönem çalışmalarını CCK-antagonisti adı verilen ve halen piyasada olan bir ağrıkesiciyle gerçekleştirmiştir. Öncelikle her iki tarafın da bilgilendirilmediği standart bir kontrollü deneyi işe başlamıştır. Tahmin edebileceğiniz gibi, CCK-antagonisti plasebodan daha çok işe yaramıştır. Çıkarılabilecek standart sonuç: CCK-antagonisti etkili bir ağrıkesicidir.

İşte tam da bu noktada işler sarp sarp sarmaya başlar. Benedetti ne yaptığına ilişkin en küçük bir bilgi sızdırmadan aynı ilacı gönüllülere de vermiştir. Ona göre gerçek bir ağrıkesici olsaydı, uygulanan klinik deneyden hiç de farklı olmayan bir sonuçla karşılaşılması gerekirdi. Halbuki gönüllülerden adı gizlenen CCK-antagonisti ağrıyı dindirmekte tam anlamıyla etkisiz kaldı.

“Size ağrıkesici verildiğinden habersizseniz, hiçbir etkisi olmayacaktır.” Benedetti'nin çalışma ekibi geçen zaman boyunca hastanın beklentileriyle tedavide CCK-antagonistin kullanılması bedendeki doğal ağrıkesici endorfinlerinin üretimini hızlandırdığını kanıtlamıştır. 1978'den bu yana bu yöntemle plasebo etkisinin tek başına ağrıyı dindirebileceği biliniyor. Benedetti, öte yandan, bir ilaç ile plasebo etkisi arasındaki çok daha karmaşık bir etkileşimi ortaya çıkarmasını bilmiştir. Çalışmaları CCK-antagonistin geleneksel bakış açısına göre gerçekte bir ağrıkesici olmayıp daha çok plasebo etkisini yükseltmeye yaramaktadır –ve bu durum birçok başka ilaç için de doğru olabilir.

Benedetti'ye göre bir ilacın gerçek etkisinin ne olduğu konusunda asla emin olamayız. Bir ilacın kullanımı ilk olarak hastanın beyinde bir dizi biyokimyasal olayı tetikler. İlaçlar, elde edilen sonuçların yorumlanmasını zorlaştıracak şekilde, beklentilerin tetiklediği moleküllerle etkileşime geçebilir.



Bu durum çok bilinen –ve de çok karlı– başka ilaçlar içinde doğru olabilir. Benedetti, örneğin, haberdar edildikleri sürece diazemin ameliyat sonrasında hastaların stresini azaltmadığını ortaya koymuştur. Sözü edilen diazemin etkili olabilmesi için plasebo etkisine gereksinim vardır. Bu durumun diazemin başka etkileri için de geçerli olup olmadığı daha netlik kazanmamıştır.

Hastaların beklentilerinden bağımsız olarak doğrudan etkili olabilen ilaçların gücü bile beklentilerden belli ölçülerde etkilenebilir. Hastanıza ona morfin enjekte edeceğinizi söylemezseniz, bir ağrıkesici kadar etkili olabilmesi için en az 12 miligram morfin enjekte etmeniz gerekecektir. Öte yandan söylemeniz durumunda bunun çok daha altında dozlar çok yeterli olacaktır.

Benedetti'ye göre bu türden bulgular deneylerin yapılış yöntemlerini değiştirmemiz gerektiğini kanıtlıyor. Benedetti bunun yalnızca plaseboların çok güçlü etkileri olduğu koşullar, ağrı için söz konusu olduğu gibi, için değil plasebonun kontrol edildiği tüm deneyler için de geçerli olduğunu düşünüyor.

Bu durumun alternatifleri arasında katılımcıların ilaç aldıkları konusunda her zaman bilgilendirilmedikleri gizli tedavi yaklaşımı ve gerçekte plasebo almalarına karşın deneklere ilaç aldıklarını söylediğiniz ya da bunun tam tersini yaptığınız “dengelenmiş plasebo tasarımı” sayılabilir.

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nden Franklin Miller'a göre bu yaklaşımlar ilaçların gerçek etkisini plasebodan ayırmak için harika yöntemler sunuyor. Asıl sorun deneylerde başvuru aldatma oranının ne oranda tutulduğudur. Miller'a göre, hastaları aldıkları şey konusunda yanıltmayı içeren klinik testler yapmamızı olanaklı kılacak herhangi bir yöntem henüz söz konusu değildir. Kaldı ki Miller tersine bunu yararlı bir yöntem olarak da görmüyor.

Colloca bu konuda farklı düşünüyor. Gizli tedavi yönteminde hasta, ilaç etkileşiminin ne zaman başlayıp ne zaman bittiğini kestiremez ancak hiç değilse kendisine bir ilacın verileceğini bilir. Bu açıdan hastanın tam anlamıyla bilgilendirilip onayının alındığı bir deney söz konusudur.

Kaptchuk'a göre asıl amaç ilaçların etkilerini plasebonunkilerden ayırmak değil; ancak ve ancak plasebodan daha etkili olan tedavilerin bir değeri vardır. Kaptchuk'a göre plaseboyla bir ilacın karşılaştırıldığı bir test pek bir anlam taşımıyor.

Nisanda yayımlanan bir çalışmada Kaptchuk'un ekibi iritabl kolon sendromunda başvuru alan üç farklı 'tedaviyi' karşılaştırdı. İlk gruba sahte bir akupunktur tedavisi uygulanır ve yoğun bir özen gösterilir. İkinci gruba da yine sahte bir akupunktur tedavisi verilir ama bu kez herhangi özel bir ilgi gösterilmez. Üçüncü gruptaki hastalara yalnızca “bekleme listesine” alınır.



Sahte akupunktur grubundaki hastalar sahte bekleme listesindekilere göre daha çok ilerleme gösterir. Semptomları, duyguları ve tedavileri hakkında görüşleri alınıp yol gösterilen hastaların iritabl kolon sendromunun tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçların –plasebodan daha iyi olduğu kanıtlanmış ilaçlardır bunlar– “olumlu” deney sonuçlarına eşdeğer bir gelişme gösterdikleri rapor edilmiştir. Bu bulgular hastalar ilaçlarla ya da plaseboyla yapılan tedavi sonucunda herhangi bir tedavi görmedikleri durumlara göre daha büyük ilerleme kaydetmeler de ilaç kullanımının pek de şart olmadığını ortaya koymaktadır?

Bu çalışma etkisinin oluşmasına katkıda bulunan çok sayıda etkenin bir araya gelmesiyle bir plasebonun nasıl olup da daha da güçlendiğini gösterir. Buna her türden etken dahil edilebilir. Colloca'ya göre, örneğin, bir tedavinin başka hastalar üzerinde yarar-

lı olduğu şeklindeki kulaktan kulağa yayılan söylentiler bile işe yarayabilir.

Benim karşıya karşıya kaldığım süreçte olduğu gibi, bir başka önemli etken de yinelemeye dayanan tedavi yöntemleridir. Benedetti'ye göre, birçok deneyde ilaçların yinelemeye dayalı kullanımını yöntemine başvurularak plaseboya verilen tepkiselliğin artmasına zemin hazırlayan öğrenme mekanizmaları tetiklenmektedir.

Benedetti bunun klinik deneylerin yapısının değişmesini gerekli kılan bir başka önemli neden olduğunu öne sürüyor. Bu durum, örneğin ilaç şirketlerinin kendi ürünlerinin plasebodan daha etkili olduğunu kanıtlamak için çaba harcamasına yol açarak plasebo etkisinin klinik deneylerde giderek nasıl olup da daha da güçlendiğini açıklayabilir.

Buradaki asıl sorun bir plasebonun etkisini bir ilacinkinden ayırmaktan oluşmuyor; ilacın etkisinin nasıl artırılacağı sorusuna verilecek yanıt da içeriyor. Colloca, örneğin, plasebonun sağaltıcı etkisi sayesinde potansiyel olarak çok tehlikeli yan etkileri olan ağrıkesici ilaçların yüksek dozlarda alınmasının önüne geçebileceğini düşünüyor.

Miller'a göre, plasebo etkisinden yararlanmaya çalışırken karşımıza çıkan sorun bu terimin değişik insanlarda farklı çağrışımlar uyandırmasıdır. Birçok doktor basit sayılabilecek tedavilere gereksinim duyan hastaların dışında plasebonun herhangi bir etkisi olmadığına inanıyor. Miller'a göre plasebo çoğunluğun gözünde koskoca bir kurugürültü ya da dahası hiçbir şeydir veya yalnızca hastayı hoşnut etmeye yarar.

Klinik deneylere katılmış olanlara, bunun tersini, plasebonun etkisini abartma eğilimi gösteriyor. Bu aşamada belirleyici olan deneylerin gerçekleştirilme şekilleridir. Kontrol grubundakilerin –plasebo verilenler– sağlığı daha iyiye giderse, bu gelişme her zaman plasebo etkisine bağlanır. Ne var ki kontrol grubundakilerin durumunun iyiye gitmesini sağlayan birçok başka neden vardır. Örneğin aradan yeterince zaman geçtiğinde hastalık belirtilerinin büyük bir bölümü kendi kendine iyileşme eğilimi gösterir. Plasebonun elle tutulur etkileriyle görünürdeki etkileri arasında bir ayırım yapabilmek için, iritabl kolon sendromunda söz konusu olduğu gibi, plasebo tedavisini herhan-

gi bir tedavinin verilmediği bir durumla karşılaştırılması gerekir.

Bu yılın ilk aylarında yayımlanan bir makalede Miller ve Kaptchuk plasebo kavramının neredeyse raydan çıkacak kadar ağır bir yükün altına sokulduğunu öne sürmüştür. Bunun yerine doktorların ve araştırmacıların “bağlamsal sağaltım” -uygulanan belli bir tür tedaviden yola çıkarak değil de klinik bulgular sonucunda karar verilen, başlanan ve geliştirilen bir tedavi anlayışı- açısından konuyu ele almaları gerektiğini öneriyorlar.

Adımı ne koyarsanız koyun, plasebo etkisini ön plana çıkarmaya çalışmak çok riskli ve tartışmalı etik sorunları da beraberinde getirir: Doktorlar hastalarına yalan söylemeden bundan yararlanabilir mi? Kimbilir? Bana uygulanan şok deneyini göz önüne alacak olursak, size plasebo verildiğini bilmenin ille de onun etkisinde kalmayacağınız anlamına gelmediği açıktır.

Miller’a göre, bu son derece karmaşık ama bir o kadar da ilgiyi hak eden bir sorundur: “Plasebonun klinik uygulamalarda kullanımını sağlayacak etik açıdan uygun yollar geliştirmek için çaba harcamalıyız.”

Öte yandan doktorlar, plaseboların belli koşullar altında etkili ve etik bir şekilde kullanılıp kullanılmayacağını gösterecek kılı kırk yaran çalışmaların sonuçlarını bekleyecek kadar sabırlı görünmüyor. Araştırmalar doktorların neredeyse yarısını düzenli olarak hastalarına plasebo ilaç yazdığını, hiç de azımsanamayacak bir azınlığın da bu-

nu yalnızca hastaları muayene odasından bir an önce çıkarmak için değil ama daha çok plaseboların amaca yönelik doğru sonuçlar ürettiğine olan inançlarından yaptığını gösteriyor.

Peki ama bu doktorlar hastalarına kötü bir hizmet mi sunuyor? 2001’de İsviçre’nin Stockholm kentindeki Kuzey Cochrane Enstitüsü’nde görevli Asbjorn Hrobjartsson plaseboların gerçek etkilerini ortaya koymak üzere plasebo gruplarıyla hiçbir tedavinin uygulanmadığı grupları karşılaştırarak 130 ayı klinik deneyin metaanalizini gerçekleştirmiş. Söz konusu çalışmalar alkol bağımlılığından Parkinson hastalığına kadar birbirinden çok farklı hastalığı olan 7500 hasta üzerinde yapılmış. Söz edilen metaanalizler, genel anlamda, plaseboların elle tutulur bir etkisi olmadığını göstermiş. İki yıl sonra aynı ekip 11.737 hastadan elde edilen verilerle yeni bir çalışmaya başlamış. Hrobjartsson önümüzdeki birkaç yıl içinde bu çalışmanın sonuçlarını da yayımlayacağını açıklamış. Sonuçların hemen hemen aynı olduğunu söyleyen Hrobjartsson plaseboların önemini abartıldığını ve büyük ölçüde etkisiz olduklarını öne sürerken doktorların bunları kullanmaktan vazgeçmesi gerektiğini de söylüyor.

Öte yandan Hrobjartsson, elde edilen verilerin yalnızca hastaların anlattıkları -ne kadar acı, ağrı çektikleri gibi- üzerinden ölçüldüğü çalışmaların değerlendirmeye alındığında plaseboların küçük ama belirgin bir etkisi olduğunu kabul ediyor. Başka bir deyişle,

plasebo etkisi size kendinizi iyi hissettirebilir -gerçekte sağlığınız iyiye gitmemiş olsa bile.

Peki ama bu, ortaya çıkanın gerçek bir etki olmadığı anlamına mı geliyor? Aslında çok şiddetli olan elektroşokları hafif birer şok sandığımda aldatılmış mıydım? Hrobjartsson söz konusu durumdaki “gerçek” sözcüğünün ne anlama geldiğini de tartışıyor: “Beni asıl ilgilendiren plasebonun etkilerinin gerçek olup olmadığından çok klinik açıdan bununla ilintili etkilere ait kanıtların olup olmadığıdır.”

Hrobjartsson’a göre hastalara gereğinden çok TLC verildiği noktada plasebo tedavisine de bir son verilmesi gerekir: “Bu alanda çalışanların çoğu, bunun ‘iyi bir doktor ol’ demenin bir başka yolu olduğunu düşünüyor.”

Colloca ve Benedetti konuya daha yapıcı bir yaklaşımın söz konusu olabileceğini düşünüyor. Benedetti’ye göre, plaseboların her alanda işe yaramadığını bildiğimize göre, metaanalizlerde karşımıza çıkan küçük ölçekteki plasebo etkisi çok da şaşırtıcı gelmemelidir: “Bu tıpkı gut hastalığı, ağrılar, kalp hastalıkları, depresyon ve benzeri durumlarda morfinin etkisini test etmeye çalışmanıza benzer. Tüm bu durumlarda aynı dozda morfin verirsiniz morfinin hemen hiçbir etkisinin olmaz, bunun yanında anlamsız bir sonuçla karşılaşabilirsiniz.”

Metaanalizleri çok da ciddiye almamamızın bir başka nedeni de plasebonun ölçülebilir biyokimyasal etkileri olduğuna ilişkin kanıtlardır. Örneğin, endorfinleri bloke eden ilaçların aynı zamanda ağrı üzerindeki plasebo etkisini de bloke ettiğinin ortaya konması sayesinde beden acıyı dindiren endorfinleri salgıladığı da kanıtlanmıştır. Plaseboların aynı zamanda Parkinson hastalarında dopamin salgılanmasını tetiklediği de anlaşılmıştır. 2004’te Benedetti, Parkinson hastalarının beynindeki tekil nöronların, titremelerin azaltılması amacıyla geliştirilmiş ilaçlara verdiği tepkinin bir benzerini tuzlu bir karışıma da verdiklerini belirlemiştir.

İş plasebo etkisine geldiğinde hiçbir şey basit görünmüyor. Bu oynak, ilginç süreç hakkında öğrenmemiz gereken hâlâ çok şey olduğu anlaşılıyor.

“The Power of the Belief”,
New Scientist, 23 August 2008

Çeviri: Çağatay Gülabioğlu

