

AĞRI TEDAVİSİNDE PLASEBO ANALJEZİ - NOSEBO HİPERALJEZİ

Mine Sibel GÜRÜN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, BURSA
sgurun@uludag.edu.tr

ÖZET

Bütün medikal tedaviler mutlaka özel koşullarda gerçekleşirler. Bu koşullar içerisinde doktorun tutum ve davranışları, terapötik ilişkiyi etkileyen psikososyal faktörler, hastanın beklentileri, istek ve arzuları sayılabilir. Plasebo etki, kullanılan aktif maddelerin özelliklerine atfedilemeyecek şekilde terapötik cevabın bir bölümü olarak tanımlanabilir ve kesinlikle plasebo tedavi ile karıştırılmamalıdır. Plasebo analjezi ile ilgili yapılan son araştırmalar plasebo etkide bazı nörotransmitterlerin özellikle merkezi opioiderjik sistemin rolünün olduğunu göstermiştir. Nosebo hiperaljezi ise plasebo etkinin tam zıttı olan bir fenomendir ve etkilerine başlıca merkezi kolesistokininin aracılık etmektedir. Gelecekteki çalışmalar ve bu mekanizmaların anlaşılması ile ilgili ilerlemeler özellikle ağrı tedavisi ve yönetimi ile ilgili bize daha fazla bilgi sağlayabilir, ayrıca özellikle ağrı çalışmaları ile ilgili klinik araştırma tasarımlarının yapılmasında bize yardımcı olacaktır.

Anahtar sözcükler: nosebo, nosebo etki, nosebo hiperaljezi, plasebo, plasebo analjezi, plasebo etki

SUMMARY

Placebo Analgesia - Nocebo Hyperalgesia in Pain Management

All medical treatment necessarily takes places in a particular context. This context includes the therapist's attitudes, psychosocial factors affecting the therapeutic relationship, patient's expectations, desires and hopes. The placebo effect is defined as the part of the therapeutic response that is not attributable to the properties of active ingredients and should not be confused with the placebo treatment. Recent research in placebo analgesia has demonstrated that several neurotransmitter systems, especially central opioidergic system is involved with the placebo effect. The nocebo hyperalgesia is a phenomenon that is opposite to a placebo effect and are mediated predominantly by cholecystokinine. Future research and advances in understanding of these mechanisms may provide more information for new directions in the treatment and management of pain and also will help to improve clinical trial design particularly in pain studies.

Keywords: nocebo, nocebo effect, nocebo hyperalgesia, placebo, placebo analgesia, placebo effect

50 yıl önce Beecher'in yeni ufuklar açan kantitatif analizi ile birlikte "plasebo etki" gittikçe artan bir ivmeyle bilimsel ve klinik anlamda dikkat çekmeye başlamıştır. Buna bağlı olarak "plasebo etki", şimdiye kadar yeni bir ajanın test edildiği klinik ilaç araştırmalarında bir sıkıntı ya da problem olarak görülmekteyken şu anda karmaşık zihinsel aktivite ve farklı vücut fonksiyonları arasındaki ilişkinin nörobiyolojik ve fizyolojik mekanizmalarını daha iyi anlayabilmek için bilimsel bir araştırma hedefi haline gelmiş durumdadır. Son 10 yıldır araştırma tasarımları ve teknolojilerdeki ilerlemeler bir plasebo uygulamasına verilen psikobiyojik yanıtları aydınlatmış ve görülmüştür ki sadece bir tek plasebo cevabı ya da plasebo etki yoktur, birçok

plasebo cevabı ya da plasebo etki vardır^(1,2,3). Plasebo etki, "bu spesifik, aktif bir farmakolojik ajandır" denilen bir kişiye inert bir ajan (plasebo) uygulandığında semptomların azalması veya fizyolojik parametrelerin değişmesidir. Nosebo etki veya cevap ise plasebo etkinin tam tersidir. Örneğin "bu sizin ağrınızı arttıracak" diyerek bir kişiye inert bir ajan verdiğinizde bu ajanın hiperaljezik bir cevap oluşturmasıdır^(4,5,7).

Plasebo etkinin tanımlanması ve ayırt edilmesinin hiç de kolay olmadığı, bu yolda yapılan çalışmaların dik yamaçlarla ve gizli tehlikelerle dolu olduğu ilgili makalelerde ifade edilmiştir^(1,4). Anlaşılmıştır ki, plasebo uygulanması sonrası ortaya çıkan etkiler birçok faktör nedeniyle olabilir. Plasebo etki temel olarak bir

durum-koşul-çevre etkisidir. Örneğin medikal müdahale sırasındaki psikososyal koşulların plasebo etkinin ortaya çıkmasında çok önemli rolü vardır. Bugün, plasebonun oluşturduğu terapötik etkinin en azından 2 mekanizma (bilinçli beklentisel süreç ve bilinçsiz şartlanma) ile meydana geldiği anlaşılmıştır. Plasebo etkinin temelindeki nöral mekanizmalar ise yalnızca kısmen anlaşılmıştır ve bu konudaki bilgilerimizin çoğu “ağrı” ile ilgilidir⁽¹¹⁾. Ağrı çalışmalarına ek olarak son zamanlarda Parkinson hastalığının tedavisindeki plasebo etkilerin varlığı ve önemiyle de ilgili bir çok araştırma yapılmaya başlanmıştır. Ağrı ve analjezide olduğu gibi bazı durumlarda endojen opioidlerjik sistemin plasebo etkide çok önemli bir rolü olduğu kabul edilmiştir. Birçok araştırmadan elde edilen deliller (bu konudaki deliller hem farmakolojik çalışmalardan ve hem de görüntüleme çalışmalarından elde edilmiştir) göstermiştir ki plasebo analjeziye nöromodülatör olarak endojen opioidleri kullanan inen inhibitör yollar aracılık etmektedir^(12,13). Etik sınırlamalar nedeni ile nosebo etkinin mekanizması ise daha az aydınlatılabilmektedir. Bu etkide beklentisel anksiyetenin temel bir rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle ağrı çalışmalarından elde edilen bulgulara göre bu etkiye merkezi kolesistokininin sisteminin aracılık ettiği gösterilmiştir. Ayrıca son yıllarda nosebonun, özellikle başağrıları ile ilgili çalışmalarında çok önemli, kafa karıştırıcı bir faktör olduğu ileri sürülmüştür^(6,8,9).

Sonuç olarak gelinen noktada, nosebo ve özellikle plasebo etkinin, farklı koşullarda, sistemlerde ve hastalıklarda farklı mekanizmaları kullanarak oluştukları bilinmektedir. Bu konudaki mekanizmaları anlamaya yönelik çalışmalar ve klinik gözlemler bir tedavinin koşullarındaki farklılıkların, hem aktif tedaviye ve hem de plaseboya verilen yanıtları değiştirebildiğini göstermiştir. Her ne kadar plasebonun ve nosebonun mekanizmalarını ve klinikteki uygulamalarını anlamaya yönelik çok daha fazla araştırmaya gereksinim olsa da tedavinin koşullarını düzenlemede bir hekimin kelimelerinin gücü ve hastanın kendi öyküsünün büyük önemi oldu-

ğu son yapılan çalışmalarla açıkça ortaya konmuştur. Gelecekte bu konularda yapılacak olan çalışmaların, farklı koşulların tedaviye etkilerini tanımlamada çok daha fazla bilgi sağlayarak, özellikle ağrı yönetimi ve tedavisinde yeni uygulamaların yolunu açması beklenmektedir^(8,10,12).

KAYNAKLAR

1. Benedetti F. How the doctor's words affect the patient's brain evaluation, *Health Professions* 2002; 25(4):369-86.
2. Benedetti F, Amanzio M. The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin, *Progress Neurobiol* 1997;52(2):109-25.
3. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD et al. Neurobiological mechanisms of the placebo effect, *J Neuroscience* 2005;25(45):10390-402.
4. Colloca L, Benedetti F. Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain, *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20(5):435-9.
5. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New insights into the placebo and nocebo responses, *Neuron* 2008;59(2):195-206.
6. Finnis DG, Benedetti F. Placebo analgesia, nocebo hyperalgesia, *Pain Clin Updat* 2007;15:1-4.
7. Finnis DG, Benedetti F. Mechanisms of the placebo response and their impact on clinical trials and clinical practice, *Pain* 2005;114(1-2):3-6.
8. Giordano J, Boswell MV. Pain, placebo, and nocebo: Epistemic, ethical, and practical issues, *Pain Physician* 2005;8(4):331-3.
9. Kaptchuk TJ. Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial, *Lancet* 1998; 351(9117):1722-5.
10. Manchikanti L, Giordano J, Fellows B, Hirsch JA. Placebo and nocebo in interventional pain management: a friend or a foe – or simply foes? *Pain Physician* 2011;14(2):157-75.
11. Oken BS. Placebo effects: clinical aspects and neurobiology, *Brain* 2008;131(Pt 11):2812-23.
12. Petrovic P. Placebo analgesia and nocebo hyperalgesia-Two sides of the same coin, *Pain* 2008;136(1-2):5-6.
13. Tracey I. Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans, *Nature Med* 2010;16(11):1277-83.

Genel Oturum 4 sunularından

İNDİKASYON DIŞI ANTİBİYOTİK KULLANIMI (İNERAKTİF OTURUM)

Yönetenler: **Halit ÖZSÜT, Latife MAMIKOĐLU**

- Ülkemizde indikasyon dışı antibiyotik kullanmak için yapmamız gerekenler
Lütfiye MÜLAZIMOĐLU