

Keyifli Okumalar Dileriz

Binlerce kategoride milyonlarca PDF e-kitap, ders kitapları, dergiler ve romanlara platformumuz üzerinden ücretsiz ulaşabilirsiniz.

RESMİ WEB SİTEMİZ

<https://rantey.org>

Yedek ve Duyuru Kanallarımız

Sitemize erişim engeli gelmesi veya adres değişikliği durumunda aşağıdaki kanallardan güncel giriş adresine erişebilirsiniz:

- Telegram: <https://t.me/birkitapbir>
- WhatsApp Kanalımız : <https://whatsapp.com/channel/0029VbDHv8uE50Us4lvMoc0Y>

Antidepresan Efsanesinin Sonu



Çıplak Kral'ın
Yeni İlacı



Kuralda

Ücretsiz PDF Kitap Arşivi - <https://kanteoy.org>

Irving Kirsch

ANTİDEPRESAN EFSANESİNİN SONU

Çıplak Kral'ın Yeni İlacı

Irving Kirsch

Türkçesi: Dilek Onuk



K u r a l d ı ş ı

© KURALDIŞI YAYINCILIK

Irving Kirsch

Antidepresan Efsanesinin Sonu

The Emperor's New Drugs

Türkçesi: Dilek Onuk

Yayın Yönetmeni: Nil Gün

Editör: Yonca Hancıoğlu

ISBN 978-975-275-194-1

Eylül 2012, İstanbul

AnatoliaLit aracılığıyla

© 2011, Irving Kirsch

Yayıncının yazılı izni olmadan herhangi bir alıntı yapılamaz

Kapak Tasarımı ve Sayfa Düzeni: Ebru Öner

Kitap Matbaacılık San. ve Tic.Ltd.Şti.

Davutpaşa Cad. No: 123 Kat: 1 Topkapı-İstanbul

Tel: 0212 482 99 10

Sertifika No: 16053

Kuraldışı Yayıncılık

Fener Kalamış Cad. No: 93/7 34726 Kadıköy-İstanbul

Tel: 0216 449 98 05 pbx Faks: 0216 348 00 69

yayin@kuraldisi.com www.kuraldisi.com

Sertifika No: 10540

Dağıtım

Alemdar Mah. Çatalçeşme Sok.

No:25 Çatalçeşme Han Cağaloğlu-İstanbul

Tel: 0212 513 81 57 Faks: 0212 511 62 52

İnternet Satış: www.kuraldisi.net

Leo, Alice ve okyanusun karşısında
doğumlarını beklediğim torunlarıma...

“Brahms’ın müziği en iyi antidepresandır.”

Peter Sproston, 2008

İçindekiler

Sunuş

Prof. Dr. F. Cankat Tulunay IX

Sunuş

Dr. Tanju Sürmeli XIII

Teşekkür XIX

Önsöz 1

1 Prozac Dinleyip Plasebo Duymak 9

2 “Küçük Kirli Sır” 26

3 Eleştirmenlerin Karşısında 60

4 Kimyasal Dengesizlik Efsanesi 91

5 Plasebo Etkisi ve İnancın Gücü 114

6 Plasebolar Nasıl Çalışır 147

7 Antidepresanların Ötesinde 167

Sonsöz 198

Notlar 204

Kaynakça 217

Dizin 247

Sunuş

Prof. Dr. F. Cankat Tulunay
Klinik Farmakolog

Senelerdir mesleğim icabı antidepresanlar ve diğer santral sinir sistemi ilaçları ile hem temel farmakoloji hem de klinik farmakolojik yönünden ilgilenmekteyim. Son senelerde buna işin farmakoekonomik yönü de katıldı.

1980-1983 yıllarında konuk profesör olarak çalıştığım ve Amerika Birleşik Devletleri'nin en büyük psikiyatri kliniklerinden birisi olan Kaliforniya Üniversitesi San Francisco Lanley Porter Psikiyatri Enstitüsü'nde (dört yüzden fazla öğretim üyesi barındırır) bir taraftan insanlar üzerinde kokainin etkilerini araştırırken diğer taraftan klinik toplantılarda çeşitli tedavi yöntemlerini ve yeni ilaçları tartışırdık. O dönemde piyasada yalnız trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar ile MAO inhibitörleri gibi sınırlı sayıda ilaç mevcuttu ve ilaçla tedavide bugünkünden daha başarısız değildik... Birçok konuda olduğu gibi depresyonu da monoaminerjik teorilerle izah etmeye çalışıyorduk ve bu teorilere bağlı olarak 80'li yıllarda ilk SSRI'lar keşfedildiğinde hepimiz çok heyecanlanmıştık. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri veya serotonin spesifik geri alım inhibitörleri (sinaptik aralıkta

serotonin seviyesini artıran ilaçlar) 1990’larda mucize ilaçlar olarak bütün dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlandı ve beraberinde kritikler de başladı.

İlaç firmaları çeşitli dalavere ve sahtekârlıklarla bir taraftan ilaçların aşırı kullanımına yol açarken diğer taraftan paraya doymaz açgözlülükleriyle bu ilaçları olur olmaz endikasyonlarda “prospektüs dışı” (off-label) kullandırır olmuşlardı. Daha vahimi bu ilaçların ölüme kadar varan yan etkilerini sağlık otoritelerinden ve kamuoyundan sakladılar. Daha sonra selektif noradrenalin ile selektif dopamin geri alım inhibitörleri piyasaya çıktı ve kıyasıya ahlaksız bir rekabet başladı.

Kirsch’ün bu kitabında antidepresanlarda oynanan oyunları bir macera romanı gibi izleyeceksiniz ve sonunda hayretler içinde kalacaksınız. Bu kitabı özellikle bilim bağınazlarının ve satılık psikiyatristlerin okumasını ve gerçekleri görmelerini isterim. Özellikle Türkiye’de bazı psikiyatristler ilaç firmalarının dahi uyduramadığı endikasyonlarda SSRI kullanımını fütursuzca tavsiye etmektedirler.

Peki bu kadar büyük beklentilerle piyasa çıkan bu ilaçlar neden daha sonra “tu kaka” oldu? Bu soruya verilebilecek öncelikli cevap, bu ilaçları piyasaya süren firmaların ilaçlarını satmak için ahlaksız yöntemler kullanmaktan kaçınmadıklarıdır. Bu yöntemler sayesinde kamuoyunu yanlış yönlendirebilmişler; ilaçlarının mucizevî olduğu izlenimini yaratmayı becermişlerdir. Elbette bu yolda klinik araştırmalardan elde edilen negatif sonuçlar kamuoyundan ve hatta FDA’dan saklanmıştır. Pozitif yayınların bir kısmı “hayalet yazarlar” tarafından uydurularak yazılmıştır. Klinik araştırmaların sonuçları ile oynanmış ve aleyhte araştırma sonuçları ya yayımlanmamış ya da lehte gösterilmiştir.

Bazı firmalar ahlaksızlığın zirvesine çıkarak kanaat önderi olarak lanse ettikleri satılıklara büyük rüşvetler vererek ilaçlarının kullanımını artırmaya çalıştılar. Boston’daki bir profesör

GSK'dan beş yüz bin dolar alarak çocukların antidepresan kullanmasına ön ayak olmuştu. Daha sonra yapılan tahkikatlar bütün foyaları ortaya çıkarınca bunların bir kısmı hapse girdi; birçok ilaç firması da milyonlarca dolar ceza ödemek zorunda kaldı.

2010 yılında yapılan meta-analizde SSRI'ların hafif ve orta şiddetteki depresyonlarda plasebodan farkız olduğu görüldü. Şiddetli depresyonda ise az bir etki tespit edildi. Daha sonra yapılan yeni meta-analizler de bunu destekledi. İlaç şirketleri tarafından yaptırılan meta-analizlerde ise negatif sonuçlar dikkate alınmadı.

Başlangıçta SSRI firmalarının hepsi antidepresanların intihar düşüncesini ve intiharı artırmadığını iddia ediyorlardı. Sonunda FDA tümüne kara kutu koyarak özellikle çocuklarda –ve erişkinlerde– bu ilaçların intiharı artırdığını altını çizerek belirtti. İntiharlardaki etkisinin yanı sıra SSRI antidepresanların vahşice işlenen suçlarda da artışa sebep olduğu şüphesi güçlendi. ABD'de yapılan araştırma, üç binden fazla olayda kişilerin antidepresan etkisi altında yakınlarını öldürdükleri veya kitlesel ölümlere (okul, alışveriş merkezi, sinema salonu gibi yerlerde yapılan silahlı eylemler vs) sebep olduğunu gösterdi.

Sonuç olarak Profesör Kirsch'ün bu güzel kitabı antidepresanların foyasını bilimin bulgularından taviz vermeden gözler önüne seriyor. Bu kitabı Türkçeye kazandıran Kuraldışı Yayınevi yetkililerini tebrik ederim. Umarım Sağlık Bakanlığı ve SGK yetkilileri de bu kitabı okuyarak milyonlarca lirayı çöpe atmaya son verirler. Bu konuda uzun süredir yazdığım yazılar www.kfd.org.tr web sayfasındaki “acı ilaç” bölümünden takip edilebilir.

Prof. Dr. F. Cankat Tulunay

Avrupa Klinik Farmakoloji ve

Tedavi Birliği (EACPT) Onursal Başkanı

Türkiye Akılcı İlaç Platformu Başkanı

Ağustos 2012

Sunuş

Dr. Tanju Sürmeli
Uzman Psikiyatrist

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre depresyon yaklaşık yüz yirmi bir milyon kişiyi etkiliyor. Sekiz yüz elli bin kişi intiharla hayatını kaybediyor. IMS Health'e göre antidepresanların yıllık satışı yirmi bir milyar dolar.

Depresyonun, serotonin, norepinefrin ve dopamin gibi kimyasal maddelerin eksikliği ile ilgili olduğu ispatlanamadığı halde, depresyonun nedeni buymuş gibi, ilaç firmalarının ve araştırmacıların, basın, magazin, doktorlar ve prestijli dergiler üzerinden yaptığı propagandanın gerçek yüzünü Irving Kirsch bu kitapta bilimsel metotlarla anlatmaktadır.

Hastalarla doktorların yarım asırlık bu propaganda ile nasıl yönlendirildiğinin açıklamasını tüm tıp öğrencileri, psikiyatri ihtisasına giden doktorlar ve akademisyenler çok dikkatli okumalı ve bir an önce uygulamalarını değiştirme gerekliliğini değerlendirmelilerdir.

Irving Kirsch'ün meta-analiz çalışması ile daha önce yayımlanmış olan çalışmalarda gerçekte antidepresan kullanan depres-

yon hastalarının gösterdiği gelişmenin büyük kısmının plasebo etkisinden kaynaklandığını ortaya çıkarması çok önemsenmelidir. Buna rağmen ilaç şirketleri, antidepresanların etkinliğinin, plasebo haplarından daha iyi olduğunu gösteren, yayımlanmış klinik testlerle ispatlandığı iddiasını sürdürüyorlar.

Irving Kirsch'ün bu çok önemli bilimsel metotlar ile desteklenmiş çalışmasının ardından pek çok doktor reçete yazma yaklaşımını kökten değiştirmiştir; buna karşılık bazı doktorlar da bulgulara öfke ve şüphecilikle yaklaşmışlardır. Araştırma sonuçlarıyla uluslararası tartışmaların odak noktası olan bu kitapta ilaçlarla ilgili klinik testlerin yaklaşık yüzde kırkının testlere sponsor olan ilaç firmaları tarafından yayımlanmaktan nasıl alıkonduğunu öğreneceksiniz. Kirsch'ün, antidepresanların aktif plasebo haplarından pek farklı olmadığı; önemsiz sayılabilecek tedavi edici özelliklerine karşın çok ciddi yan etkiler taşıdığı neticesine kaçınılmaz olarak nasıl ulaştığını da bu kitapta ilgiyle okuyacaksınız.

İlaç şirketlerinden elde edilen gelirler, Amerika'da ilaçları onaylayan FDA'nın bütçesinin yüzde kırkını oluştururken, Avrupa'da ilaçları onaylayan European Medicines Agency'nin gelirinin yüzde yetmişinden fazlasını oluşturduğunu ve İngiltere'de de ilaçları onaylayan MHRA'nın tüm finansmanının ilaç endüstrisi tarafından karşılandığını ben de bu kitabı okuyunca öğrendim.

İlaç firmalarının yaptığı çalışmaları onaylayan kurumların, ilaç firmaları ile olan ilişkilerini yalnızca vatandaşların değil doktorların da birçoğunun bilmediğini düşünüyorum.

Sağlık hizmetleri tedavi rehberini hazırlayan İngiltere'deki NICE depresyon araştırmalarında ilaç ile plasebo arasındaki Hamilton depresyon skalasında skor değişiminin üç olması o tedavi için bilimsel olduğu kriterini koyduğu halde, ilaç çalışmalarının bu kriteri uymadığını, Hamilton depresyon skalasında 1,8 puanlık iyileşme farkıyla ilacın depresyon tedavisi için onay aldığını hayretler içinde okudum.

Neden ilaç firmalarına savcılar tarafından dava açılmaz diye düşünürken bir başsavcının, GlaxoSmithKline aleyhine dava açarak, Paxil (Seroxat'ın ABD'deki marka ismi) ile ilgili bilgileri doktorlardan saklayarak, tekrarlayan ve kalıcı dolandırıcılıkta bulunmaktan suçlamasını çok yerinde buldum.

Irving Kirsch, “olumsuz sonuç veren araştırmaların büyük kısmı halen yayımlanmamış olarak duruyor, içerdikleri veriler ise, hükümet kuruluşlarına resmi talepte bulunulmadığı sürece, araştırmacılar, doktorlar ve genel halk için hâlâ ulaşılamaz durumda” olduğu gerçeğine de değinmiş. Olumsuz testlerin çoğunluğu hiç yayımlanmazken, olumlu sonuç veren testlerin birçok defa yayımlanması da çok güzel bir pazarlama taktiği.

Bilimsel kanıtlarıyla antidepresan imparatorluğunun çöküşünün çok güzel anlatıldığı bu kitapta, ilaç şirketlerinin ve düzenleme kurumlarının reçete yazan doktorlardan, hastalarından olumsuz kanıtları nasıl bilinçli olarak uzak tuttuklarını da öğreneceksiniz.

Yalnızca ilaç yazan tek tip psikiyatristler ile ilaçla iyileşeceğine inandırılan hastalar yaratıldı.

Irving Kirsch, çok sayıda doktorun, iyileşmenin plasebo etkisinden kaynaklandığı defalarca kanıtlanmış tedavileri bırakmakta şiddetli tereddüt gösterdiğini belirtiyor. Bu nedenle, Nancy Douglas'ın “Enemies of Critical Thinking” (Eleştirel Düşüncenin Düşmanları) adlı makalesinde, insanların yeni bir bilgiye karşı nasıl direnç gösterdiğini bence herkes okumalıdır.

Yıllar önce ABD'ye biyolojik psikiyatriyi ve psikofarmakolojiyi öğrenmek için giden birisi olarak ve ABD'de prestijli Ivy League (Harvard, Yale, Columbia, Cornell, Pensilvanya Üniversitesi, Dartmouth Tıp Fakültesi), John's Hopkins, Washington Üniversitesi, Duke Üniversitesi, Chicago Üniversitesi, Oregon Health Science Center, Albert Einstein Tıp Fakültesi ve Institute of Living/Connecticut Üniversitesi gibi biyolojik psikiyatride en iddialı ilaç araştırmaları yapan okullardan psikiyatri ihtisası ya-

pabilme kabulü alan birisi olarak, o yıllarda ben de ilaçların bir çözüm olacağına o kadar inanmış ve inandırılmışım ki, beynin rahatsızlıkları ancak ilaçlarla düzelebilir diyordum.

Bu prestijli okullardaki akademisyenler veya psikiyatri ihtisas programları, bütün dünyadaki sağlık bakanlıkları, Dünya Sağlık Örgütü, Kirsch'ün meta-analiz bulgularına göre ilaç şirketlerine karşı hâlâ bir model geliştirmiş değiller.

Amerika'dan döndüğüm 2000 yılından beri on binden fazla yetişkin, ergen ve çocuk hasta, birden fazla psikotropik (anti-depresanlar, antipsikotikler ve amfetamin grubu) ilaç kullanıp da iyileşemedikleri için kliniğimize başvurdu. İlaçların işe yaramadığını gördüğüm bu hastalarda biofeedback, aile terapisi, hipnoz ve bilişsel terapi yöntemlerini uygulamaya başladım. Biofeedback yöntemi çok doğal ve bilinçaltı mekanizmalarımızı kontrol etmeyi öğreten bir yöntem ve ilaca cevap vermeyen birçok depresyon hastasında on günde bile belirgin klinik iyileşme görebiliyoruz. Buna karşın bu yöntemin şu işe yaramayan ilaçlar kadar ilgi odağı olmadığını görmek; psikiyatristler ile diğer branştaki doktorların antidepresanlara ne denli sıklıkla başvurduğunu izleyip de araştırmalardan yeteri kadar fon alamadığı için biofeedback'in geniş vakalarla kontrollü çalışmalarının yaygınlaşmamasına şahit olmak oldukça üzücü.

Harvard Medical School'dan ünlü bir psikofarmakolog olan Prof. Dr. Ross Baldessarini bu ilaçların depresyona neden olup olmadığını sorguluyor. Beyin dalgalarının kayıtlamasını yapan bir psikiyatrist olarak, ilaçların elektrik akımını bozduğuna dair ben de birçok klinik gözlem edindim.

John Read, 2010 yılındaki meta analiz çalışmasında, elektroşok (EKT) tedavisinin plasebo kontrollü çalışmalarda depresyon ve şizofrenide çok az etkili olduğunu göstermişti. İntihar riskini azalttığını gösteren plasebo kontrollü çalışması olmadığını da ortaya koymuştu. Ayrıca ciddi yan etkileri içinde, istatistikî

olarak ölüme neden olma riskinin de önemini vurgulamıştı. Ancak bu sonuçlara rağmen elektroşok psikiyatride oldukça yaygın kullanımı ile kabul görmüştür.

Yalnızca psikiyatristler değil, başka tıp alanındaki akademisyenler de kanıta dayalı tıp çerçevesinde bilimsel yayınları okumaktansa, çoğu zaman uzman görüşü ile hareket etmektedirler. Pierluigi Tricoci ve arkadaşları, 2009 yılında, kalp hastalıklarında tıbbi tedavilerin yüzde on birinin randomize kontrollü çalışmalarıyla (kanıta dayalı tıp) yürütüldüğünü; yüzde kırk sekizinin ise tek vaka çalışması üzerinden veya uzman görüşü ile desteklenerek kullanılmakta olduğunu ortaya koymuştu.

ABD’de, (NIMH) Ulusal Sağlık Birliği Psikiyatri Bölümü Başkanı Prof. Dr. Insel, 2010 yılında, Klinik Antipsikotik İlaç Deneyleri Müdahalelerinin Etkinliği (CATIE) programının kırk yıllık sonuçları antipsikotik ilaçların çok kısıtlı etkisi olduğunu ortaya çıkardığı için artık kişiye göre tedavi yöntemi geliştirme zamanı geldiğine karar verdiklerini deklare etmişti. İlaç dışı yeni tedavi yöntemlerinin hızla devreye girmesi için çaba sarf edecekleri kararını aldılar.

İrving Kirsch’ün meta-analizi ve STAR*D çalışmalarında hekimler için görünen en önemli bulgu, gerçek dünyadaki (kliniklerde) hastalarda kullanılan antidepresanların minimum derecede etkili olduğudur.

Antidepresanların kanıta dayalı tedavideki rolünü yeniden gözden geçirmemiz gerekiyor. Bu sonuçlara göre ilaç firmaları kazandıkları yirmi bir milyar doların gerçek anlamda yalnızca yüzde on ila yirmisini hak ediyor.

Teşekkürler Irving Kirsch...

Dr. Tanju Sürmeli
BCIA-C-EEG, Akademik Üye
Uzman Psikiyatrist
Ağustos 2012

Bu kitaptaki bilgiler, belirli duygusal sorunlara ilişkin profesyonel danışman tavsiyelerinin yerine geçmez. Başta antidepresan ilaçlar olmak üzere herhangi bir ilaç tedavisini değiştirmeden, sonlandırmadan veya tedaviye başlamadan önce lütfen doktorunuza danışın. Yazarın bildiği kadarıyla, 3 Eylül 2009 tarihi itibarıyla verilen bilgiler doğru ve günceldir. Yazar ve yayıncı, bu kitapta verilen bilgilerin doğru veya hatalı kullanımından doğacak sonuçlara dair yasal sorumluluk kabul etmemektedir.

Teşekkür

Kitabın çeşitli bölümlerini dikkatle okuyan ve geri bildirimleriyle katkı sağlayan Giuliana Mazzoni, David Bassine, Alan Scoboria ile Steven Jay Lynn'e özel teşekkür borçluyum. Özellikle Giuliana ilk bölümlerin tonunu belirlememe yardımcı oldu. 4. Bölüm'ün zayıf ilk taslağını hassas eleştirileriyle iyileştirmemi sağlayan Joanna Moncrieff'e da ayrıca teşekkür eder, bu versiyonu beğeneceğini umarım.

Dan Hind, Random House yayınevindeki ilk editörümdü. Katıldığım bir münazaradan sonra bu kitabı yazma fikriyle bana gelen de oydu. Kitabın yazımının çeşitli aşamalarında verdiği geribildirimler; bana güven duyup teşvik etmesi çok yardımcı oldu. Projemin tamamlanmasından önce Random House'dan ayrılmasına rağmen yardıma devam etti. Kendisinin yerine editör olarak başlayan Kay Peddle, iki arada bir derede kalmasına rağmen yolculuğun son etabında çok büyük destek oldu. Redaktörlüğü yapan Mandy Greenfield'e de gözümünden kaçan hataları tüm dikkatiyle yakaladığı için teşekkür ederim.

Paylaştıkları değerli yorumlarıyla, bilgileriyle, kitaplarda ve bilimsel dergi makalelerinde bulduklarımın ötesine geçmemi sağlayan çok sayıdaki arkadaşımın meslektaşına da ayrıca teşekkür borçluyum: David Antonuccio, David Burns, David Goldberg, David Healy, Steven Hollon, Ted Kaptchuck, Peter Lewinsohn, John ve Madge Manfred, Helen Mayberg, Lee Park, Forrest Scogin, Harriet Vickery, Tor Wager ve Nelda Wray.

Son olarak, bu kitabın oluşmasına yol açan araştırmalarda birlikte çalıştığım harika bilim insanlarına da teşekkür ederim: Guy Sapirstein, Thomas Moore, Alan Scoboria, Blair Johnson, Brett Deacon, Tania Huedo-Medina, Joanna Moncrieff, Corrado Barbui, Andrea Cipriani, Sarah Nicholls ve David Antonuccio. Araştırma bir takım çalışması gerektirir ve bu meslektaşlarım harika ekip arkadaşları oldular.

Önsöz

Çoğu kimse gibi ben de antidepresanların işe yaradığına inanıyordum. Klinik psikolog olarak, depresyondaki danışanlarımı, yardımcı olacağı inancıyla, reçeteli ilaç alsınlar diye psikiyatri uzmanı meslektaşlarıma yönlendiriyordum. Antidepresanlar bazen işe yarıyor, bazen de yaramıyor gibiydi. İşe yaradığı zamanlarda, danışanlarımın yaşadıkları psikolojik sorunla başa çıkabilmelerini sağlayanın, ilacın içindeki aktif maddeler olduğunu düşünüyordum.

İlaç şirketlerine göre, depresyon hastalarının yüzde sekseninden fazlası antidepresan kullanılarak başarıyla tedavi edilebiliyor. Bu ve benzeri savlar, bu ilaçları dünyada en yaygın olarak önerilen reçeteli ilaç gruplarından biri yaparak, yıllık cirosu on dokuz milyar doları bulan bir endüstri haline getirdi.¹ Gazetelerle dergiler, antidepresanları milyonlarca insanın hayatını değiştiren mucize ilaçlar olarak selamladı. Depresyon, bize söylendiğine göre beyinde oluşan ve ilaçla tedavi edilebilen bir hastalıktı. Depresyonun bir hastalık olduğundan çok emin olmamakla bir-

likte, ilaçların işe yaradığına ve ağır depresyon geçiren hastaların tedavisinde psikoterapiyi tamamlayıcı etkisine inanıyordum. Zaten bu nedenle danışanlarımı, depresyona girmelerine neden olan psikolojik sorunlar üzerinde psikoterapiye devam ederken ilaç da kullanabilsinler diye antidepresan reçetesi yazabilecek psikiyatristlere yönlendirmekte sakınca görmüyordum.

Ancak, danışanlarımın kendilerini daha iyi hissetmelerini sağlayan gerçekten de aldıkları ilaçlar mıydı? Giderek şüphelenir olmuştum. Belki de iyileşmelerinde ilaçların etkisi yoktu. İnsanlar pek çok ilaçtan kayda değer yararlar elde ediyorlar; ancak sadece tedavi gördüklerini bildiklerinde dahi semptomlarında iyileşme görülebiliyor. Buna plasebo etkisi deniyor. Connecticut Üniversitesi'nde araştırma görevlisiyken, plasebo etkisi üzerinde uzun yıllar araştırma yapmıştım. Depresyonu hafifletmekte inancın güçlü etkisinin gayet farkındaydım ve bunun psikolojik veya farmakolojik her türlü tedavinin önemli bir parçası olduğuna da inanıyordum. O kadar ki ilk kitabımda şu veriyi yazmıştım: “Antidepresan ilaçların plasebo haplarıyla karşılaştırması, ilkinin daha büyük etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir... Mevcut veriler İmipramin'in depresyon üzerinde kayda değer farmakolojik etkisi olduğuna işaret etmektedir.” Bir araştırmacı olarak, yayımlanmış makalelerde sunulduğu şekliyle verilere güveniyordum. İmipramin gibi antidepresanların yüksek etkili ilaçlar olduğuna inanıyordum ve bunu “İmipramin'in plasebo tedavisine karşı ispatlanmış üstünlüğü” olarak belirtiyordum.²

Bu kitapta anlattığım araştırmaya başladığımda antidepresanların etkinliğini araştırmayı özellikle amaç edinmemiştim. Esas hedefim bulabildiğim her alanda plasebo etkisini incelemektir; depresyon da bunun için mükemmel bir alan olarak görünüyordu. Neden depresyon tedavisinde yüksek bir plasebo etkisi bulmayı bekliyordum? Depresyondaki insanlara, hayatlarındaki en moral bozucu şeyin ne olduğunu sorarsanız, çoğu “depresyonun

kendisi” cevabını verecektir. Klinik depresyon güçten düşürür. Ağır depresyondaki insanlar dayanılmaz ölçüde üzgün ve endişelidirler; hatta dönem dönem bu yükten kurtuluş çaresi olarak intiharı düşünebilirler. Değersizlik ve suçluluk duygularıyla dolu olabilirler. Pek çoğu uykusuzluktan muzdariptir; bir kısmı da fazla uyur ve sabahları yataktan kalkmakta zorlanır. Bazıları konsantrasyon güçlüğü çeker ve daha önce hayatlarına anlam katan, keyif veren her türlü aktiviteye olan tüm ilgilerini kaybederler. En kötüsü de, bu korkunç durumdan kurtulabileceklerine dair tüm umutlarını yitirirler ve bu umutsuzluk yaşamaya değmediği hissini getirir. Kısacası, depresyon insanın içini karartır. Oxford ve Cambridge üniversitelerindeki önde gelen depresyon araştırmacılarından John Teasdale, bu olguyu “depresyon yüzünden depresyon” olarak tanımlar ve etkili depresyon tedavilerinin -en azından kısmen- kişinin kendi depresyonu üzerine depresif hissetmesinden doğan umutsuzluk duygusunu değiştirebilen tedaviler olduğunu öne sürer.³

Umutsuzluk, depresyonun temel özelliklerinden biriyken, plasebo etkisinin özünde umut yatar. Plasebo hapları, sıkıntılardan kurtulma vaadiyle hastalara umut aşılar. Hakiki ilaç tedavileri de benzer şekilde umut doğurur, bu da onların etkisinin plasebo bileşenidir. Rahatlama vaadi umut yarattığında, depresyonun temel bir niteliğini tersine çevirir. Gerçekten de, bunalımdaki insanların hissettiği umutsuzluğu azaltmadan başarılı olabilecek bir depresyon tedavisini hayal etmek bile zordur. Bunun karşılığında, umutsuzluğu azaltan her türlü tedavi de depresyonu hafifletmelidir. Dolayısıyla, ikna edici bir plasebo hap depresyonu rahatlatmalıdır.

Bu düşünceden hareketle, lisansüstü öğrencilerimden Guy Sapirstein ile birlikte depresyonda plasebo etkisinin incelemeye başladık. Bu kitabın ilk bölümünde anlattığım bu araştırma, antidepressanların depresyon tedavisindeki rolü hakkındaki görüş-

lerimi değiştiren sürprizler serisinin ilkinini doğurdu.⁴ Bu kitapta, sizleri, antidepresanlar hakkındaki geleneksel görüşleri kabul-
den, muhalefete ve nihayetinde toptan reddetmeye doğru izledi-
ęim yolculukta bana eşlik etmeye davet ediyorum.

İlaç şirketleri, antidepresanların etkinliğinin, ilaçların plase-
bolardan (aktif madde içermeyen yalancı ilaçlar) kayda değer
derecede daha iyi olduğunu gösteren, yayımlanmış klinik testler-
le ispatlandığı iddiasını sürdürüyor. Ancak Sapirstein ile birlikte
incelediğimiz veriler farklı bir hikâye anlatıyordu. İlaç verilen
çok sayıda depresyon hastası gelişme gösterirken, plasebo veri-
len çok sayıda hasta da gelişme göstermiştir; ilaçlara ve plasebo-
lara verilen tepki arasındaki fark ise çok büyük değildir. Yayım-
lanmış çalışmaların gerçekte gösterdiği, antidepresan kullanan
depresyon hastalarındaki iyileşmenin büyük kısmının plasebo
etkisinden kaynaklandığıdır.

Antidepresanların etkinliğinin büyük kısmının plasebo etki-
sinden kaynaklandığına dair bulgumuz, antidepresanlar hakkın-
daki görüşlerimi değiştiren sürprizlerden sadece ilkiydi. Bu araş-
tırmayı takiben başka şeyler de öğrendim: Bizim incelediğimiz,
yayımlanmış klinik testler, antidepresanların etkisine dair araş-
tırmaların sadece bir kısmını oluşturuyordu. Klinik test sonuçla-
rının yaklaşık yüzde kırkının yayımlanması, testlere sponsor olan
ilaç firmaları tarafından engelleniyordu. Bunların büyük kısmı
da gerçek ilacın kayda değer bir faydası olmadığını gösteren
araştırmalardı. Verilerin tamamını incelediğimizde -hem yayım-
lanmış, hem de yayımlanması engellenmiş olanlar- antidepresan-
ların aktif plasebo haplarından pek farklı olmadığı; belirli tedavi
edici özelliklerinin çok düşük, yan etkilerinin ise ciddi olduğu
neticesine kaçınılmaz olarak ulaştık. Bu analizleri ve aldığımız
tepkileri kitabın üçüncü ve dördüncü bölümlerinde anlattım.

Bu nasıl olabilirdi? Herhangi bir yeni ilaç piyasaya sürülme-
den önce detaylı testlerden geçmek zorundadır. İlaç şirketleri,

bazı hastalara yeni ilacın, diğerlerine ise plaseboların verildiği pahalı klinik testlere sponsor olurlar. İlaç, ancak gerçek ilacın verildiği hastalar plaseboyu alan hastalara kıyasla kayda değer oranda fazla iyileşme gösterdiğinde etkili sayılır. Bu testlerin sonuçları tıp dergilerine gönderilir, burada yayımlanmadan önce dikkatli incelemelere tabi tutulur. Sonuçlar ayrıca ABD'deki FDA (Food and Drug Administration – Gıda ve İlaç İdaresi), Birleşik Krallık'taki MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu) ve Avrupa Birliği'ndeki EMEA (European Medicine Agency – Avrupa İlaç Kurumu) gibi düzenleyici kurumlara iletilir. Bu kurumlar ilaca pazarlanma izni vermeden önce veriyi güvenlik ve etkinlik açısından dikkatle değerlendirirler. Dolayısıyla piyasaya ulaşan her ilacın etkinliğini belgeleyen sağlam kanıtlar olmalıdır.

Buna rağmen, antidepresan ilaçların etkin bir tedavi yöntemi olmadığına ve depresyonun beyindeki kimyasal dengesizlikten kaynaklandığı savının bir efsane olduğuna inanmaya devam ediyorum. Kitabı yazmaya başladığımda bu konudaki iddiam daha mütevazıydı. Antidepresanların klinik etkinliğinin, reçetelerin yazıldığı milyonlarca hastanın büyük bir kısmı için ispat edilemediğini düşünmekle birlikte, bunalımdaki hastaların en azından bir kısmına faydalı olabileceğini düşünüyordum. Yıllar içinde analiz ettiğim ve yeni günışığına çıkan tüm verileri birleştirme sürecinde, durumun tahminimden daha kötü olduğunu fark ettim. Antidepresanların kimyasal olarak depresyonu tedavi edebileceği inancı tamamen hatalıydı.

Kitapta, bu sonuca ulaşma sürecimi ve sonucun dayandığı bilimsel kanıtları sizlerle paylaşıyorum. Bunlar, ilaç şirketlerinin ve düzenleme kurumlarının bildiği, ancak reçete yazan doktorlardan, hastalarından ve hatta NHS (National Health Service – Ulusal Sağlık Hizmetleri) tedavi rehberini hazırlayan NICE'ten (National Institute for Health and Clinical Excellence – Ulusal

Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü) bilinçli olarak uzak tutulan kanıtları da içeriyor.

Bu gizlenen verilerin bir kısmına meslektaşlarımla birlikte ABD'deki Bilgi Özgürlüğü Yasası'ndan faydalanarak ulaştık. Datayı analiz ettik ve sonuçları değerlendirme sonrası yayımlandıkları tıp ve psikoloji dergilerine gönderdik.⁵ Analizlerimiz, pek çok doktorun reçete yazma yaklaşımını değiştirdiği; bazılarının da öfke ve şüphecilikle yaklaştığı ulusal ve uluslararası tartışmaların odak noktası oldu. Bu kitaptaki amacım, antidepresanlara ilişkin çıkarımlarımın doğru olup olmadığına dair kendi görüşlerinizi oluşturabilmeniz için, verileri yalın ve açık bir şekilde sunmaktır.

Geleneksel bakış açısı, depresyonun, beyindeki kimyasal bir dengesizlikten kaynaklandığı yönündedir. Bu fikrin temeli ise antidepresan ilaçların etkili bir tedavi yöntemi olduğu inancıdır. Bu ilaçların etkisinin –tamamen olmasa da– büyük kısmının plasebo etkisinden doğduğunu gösteren analizlerimiz, bu yaygın görüşe meydan okumaktadır. Kitabın dördüncü bölümünde kimyasal dengesizlik teorisini inceliyorum. Bu teorinin gerçekte oldukça tartışmalı olduğunu ve destekleyici bilimsel kanıtların azlığını öğrendiğinizde şaşırabilirsiniz. Bu bölümü yazarken daha da güçlü bir çıkarıma ulaştım. Bu teoriyi destekleyen kanıtların azlığı bir yana; aslında pek çok veri kimyasal dengesizlik teorisinin açıkça hatalı olduğunu göstermektedir.

Antidepresan ilaçların kimyasal etkisi sınırlı olabilir, hatta hiç olmayabilir; ancak bu ilaçlar güçlü bir plasebo etkisine sahiptir. Kitabın beşinci ve altıncı bölümlerinde plasebo etkisini irdeliyorum. Plasebo haplarının gösterdiği belgelenen sayısız etkiyi ve bu etkilerin nasıl oluştuğuna dair teorileri inceliyorum. Plaseboların nasıl depresyonda neredeyse ilaçlara denk seviyede kayda değer iyileşme sağlayabildiğini ve bunun depresyon tedavisi için ifade ettiklerini açıklıyorum.

Son olarak, yedinci bölümde, depresyon tedavisinde ilaçlara alternatif yöntemlerden bazılarını tarif ediyor ve bu yöntemlerin etkinliğine dair kanıtları değerlendiriyorum. Amaçlarım arasında, mevcut tedavi seçenekleri arasında bilinçli bir tercih için gerekli olan bilimsel temelli bilgileri sağlayabilmek bulunuyor.

Bu kitapta yazılanların büyük kısmı tartışmalı görünebilir; ancak tamamı en ince ayrıntısına kadar bilimsel kanıtlara dayanmaktadır ki bu kanıtları da kitabın içinde detaylı olarak tanımlıyorum. Ayrıca, çıkarımlarım her ne kadar tartışmalı görünse de, giderek artan oranda kabul görmektedir. NICE, antidepresan tedavilerinin depresyon hastalarının çoğunda klinik olarak anlamlı bir fayda sağlayamadığını kabul etmiştir; Birleşik Krallık hükümeti alternatif tedavi yöntemlerini geliştirme planlarını kurumsallaştırmış ve sinirbilimciler kimyasal dengesizlik teorisinin depresyonu açıklayamadığını belirtmişlerdir.⁶ Depresyonu anlama ve tedavi etme şeklimizde bir devrimin eşiğinde olduğumuz görülmektedir.

Antidepresanlarla ilgili efsanelerin ardındaki gerçekleri öğrenmek, benim için bir keşif yolculuğu oldu. Bu yolculuk çok ve sürprizlerle doluydu: İlaçların nasıl test edilip onaylandığına; doktorlara nelerin söylenip nelerin söylenmediğine; düzenleyici kurumların neyi bilip sizlerden neleri sakladıklarına ve depresyonun bir beyin hastalığı olduğu efsanesine dair sürprizlerle dolu. Bu yolculuğu, sizlerin de benim gibi şaşırtıcı bulabileceğiniz düşüncesiyle paylaşmak istiyorum. Umuyorum ki, bu bilgilerin gün ışığına çıkması, yeni ilaçların test ve onaylanma süreçlerinin değişmesine, verilerin halka açılmasına ve depresyonun tedavi yöntemlerinin gelişmesine vesile olacaktır.

1

Prozac Dinleyip Plasebo Duymak

1995 yılında Guy Sapirstein ile birlikte depresyon tedavisinde plasebo etkisini değerlendirmeye başladık. Sıfırdan yeni bir araştırma yürütmektense, plasebo haplarının depresyon tedavisinde kullanımı üzerine daha önce gerçekleştirilmiş olan araştırmaların sonuçlarını derleyerek hepsini birlikte analiz etmeyi seçtik. İzlediğimiz yöntemin ismi meta-analizdir; seçilmiş konu üzerinde tamamlanmış çok sayıda araştırma olduğunda bu araştırmalarda kullanılan verilerden anlam çıkarmaya dayanır. Eskiden tartışmalı görülmekle birlikte, günümüzde meta-analizler tüm belli başlı tıp dergilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Meta-analiz yöntemi kullanılmaksızın çok sayıda araştırmanın sonuçlarının yorumlanabilmesi neredeyse mümkün değildir.

Meta-analizimizi yürütürken, depresyon hastalarına plasebo haplarının verildiği çalışmaları bulmak yeterli değildi. Depresyonun hiçbir tedavi uygulanmayan hastalardaki seyrinin takip edildiği çalışmaları da bulmamız gerekti. Böylece, bulduğumuz etkilerin gerçekten de plasebo uygulamasına dayandığından emin olabilecektik. Bunun nedenini daha iyi anlamak için, soğuk algınlığına karşı yeni bir ilacın araştırıldığını düşünün: Hastalara yeni ilaç verildiğinde iyileşiyorlar. Hastalara plasebo verildiğinde de iyileşiyorlar. Bu iki veriye baktığınızda, iyileşmenin plasebo etkisinden kaynaklandığı sonucuna varabilirsiniz. Ancak insanlar hiçbir şey verilmediğinde de soğuk algınlığından iyileşirler. Bundan ötürü, bu hayali araştırmadaki hastalar yalancı hap aldıklarında ve iyileştiklerinde, iyileşmelerinin nedeni plasebo etkisi olmayabilir. Soğuk algınlığı kısa süreli bir hastalıktır ve hastalar zamanla iyileşmiş olabilirler.

Kendiliğinden iyileşme soğuk algınlığıyla sınırlı değildir; depresyondaki kişiler için de geçerli olabilir. İnsanlar hiç tedavi görmeden de depresif dönemleri atlatabilirler; dolayısıyla bir insanın plasebo aldıktan sonra iyileştiğinin gözlemlenmesi, iyileşmenin plasebodan kaynaklandığı anlamına gelmez. İyileşme, pek çok başka faktörden kaynaklanıyor olabilir. Örneğin, insanlar işsiz geçen bir dönem sonrası yeni bir iş bulmak veya yeni biriyle tanışıp âşık olmak gibi, yaşam koşullarındaki olumlu değişiklikler sayesinde iyileşebilirler. Düzelmeye, arkadaşların veya ailenin sevgi dolu desteği sayesinde de gerçekleşebilir. Bazen iyi bir arkadaş terapist yerine geçebilir. Nitekim, psikoterapi üzerine yazılmış en etkili kitaplardan birinin başlığı “*Psikoterapi: Arkadaşlığın Satın Alınması*”dır (*Psychotherapy: Purchase of Friendship*)¹. Kitabın yazarı psikoterapinin arkadaşlıktan ibaret olduğunu iddia etmemekle birlikte, kitabın başlığı empati kura-bilen ve dinlemeyi bilen bir arkadaşla sahip olmanın tedavi edici etkisini çok güzel ifade etmektedir.

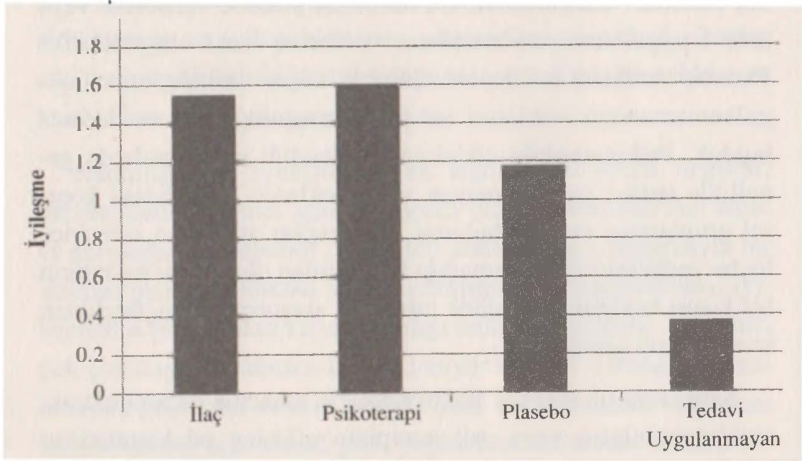
Sonuç itibariyle, plaseboların etkinliğini kendiliğinden iyileşme oranıyla karşılaştırmaksızın plasebo etkisini değerlendirmek imkânsızdır. Bir ilacın etkinliğini değerlendirebilmek için nasıl plasebo etkisini kontrol etmek gerekiyorsa, plasebonun etkinliğini değerlendirebilmek için de zamanın etkisini kontrol etmek gerekir. İlacın etkisi, insanların aktif ilacı aldıklarında oluşan sonuç ile plasebo aldıklarında oluşan sonuç arasındaki farktır. Buna paralel olarak, plasebonun etkisi de insanlar plasebo aldıklarında oluşan sonuç ile hiçbir tedavi görmediklerinde oluşan sonuç arasındaki farktır.

Araştırmalar nadiren plasebo etkisine –ya da geçen zamanın etkisine– odaklanırlar. Bu durumda plasebo verilerine veya tedavi uygulanmayan hastaların verilerine nasıl ulaşabilirdik? Plasebo verilerini antidepresanların klinik testlerinde, tedavi uygulanmamasının verilerini ise psikoterapinin klinik testlerinde bulduk. Psikoterapinin etkisinin incelendiği araştırmalarda genellikle tedavi uygulanmayan veya bekleme listesindeki kontrol gruplarının verileri bulunur. Bu gruplar araştırma süresince hiçbir tedavinin uygulanmadığı hastalardan oluşur, bu hastaların bir kısmı bekleme listesinde tutularak araştırma sonuçlandıktan sonra tedavi görebilirler.

Sapirstein ile birlikte araştırmamızın amacına paralel olarak, antidepresanların veya psikoterapinin etkisine odaklanmaktan ziyade plasebo etkisi üzerinde yoğunlaştık. Ancak elimizde tedavi verileri de bulunduğu için onları da gözden geçirdik. Sonuçta ilaçlarla plasebonun karşılaştırması çalışmamızın en ilgi çekici kısmını oluşturdu.

Toplamda, üç binden fazla depresyon hastasını kapsayan otuz sekiz klinik testin sonuçlarını analiz ettik. Şu dört grubun her birinde araştırma boyunca ortalama iyileşmeyi inceledik: İlaç alanlar, plasebo alanlar, psikoterapi uygulananlar ve tedavi uygulanmayanlar. Verilerin bize anlattığını göstermek amacıyla aşağıda

bir diyagram kullanacağım (Şekil 1.1). Kitap metni benzer birkaç diyagram içerecek; bunları minimumda tutmaya çalışacağım; ancak özellikle bu şemanın, durumu net bir şekilde ifade edebilmek için gerekli olduğunu düşünüyorum. Bu diyagram, gerek ilaç gerekse psikoterapi gruplarında kayda değer iyileşme olduğunu gösteriyor. Her iki türlü tedaviyi alan insanlar iyileştiler ve ikisi arasındaki fark azdı. Plasebo alanlar da iyileşme gösterdiler, buradaki gelişme de dikkate değer olmakla birlikte ilaç ve psikoterapideki iyileşme düzeyinin altındaydı. Buna karşılık, hiçbir tedavi uygulanmayan hastalardaki iyileşme oranı diğerlerine kıyasla oldukça düşüktü.



Şekil 1.1. İlaç, psikoterapi ve plasebo uygulamalarıyla tedavi uygulanmayan hastalardaki ortalama iyileşme düzeyleri.² *İyileşme*, depresyonun ağırlığını ölçmekte kullanılan skalaya göre semptomlardaki düşüşün derecesini ifade etmektedir. Rakamlar *etkinin büyüklüğünü* gösterir. Farklı araştırmaların sonuç'arı bir araya getirildiğinde bu rakamlar sıklıkla kullanılmaktadır. Genel olarak, 0,5 değerindeki etki büyüklüğü orta seviye, 0,8 ve üzerindeki etki büyüklükleri ise yüksek olarak değerlendirilir. Dolayısıyla, antidepresanlar, psikoterapi ve plasebolar depresyon semptomlarında yüksek değişiklik oluştururken, hiçbir tedavi verilmeyen hastalardaki iyileşme düşüktür.

Bu grafikte göze çarpan ilk nokta, plasebo alan hastalarla, hiçbir tedavi almayan hastaların iyileşmeleri arasındaki büyük farktır. Bu fark, plasebo grubundaki gelişmenin büyük kısmının bu hastaların plasebo almalarından kaynaklandığını göstermektedir. İnsanların depresyonlarındaki azalma, sadece geçen zamandan veya tedavi almayan hastaların iyileşmesini sağlayabilecek diğer faktörlerden kaynaklanmamaktadır. Bu plasebo etkisidir ve oldukça güçlüdür.

Bu verilerden çıkarılacak bir sonuç, depresyona yanıt olarak hiçbir şey yapmadan beklemenin iyi bir yaklaşım olmadığı. Klinik seviyede depresyon yaşayan biri kendi kendilerine iyileşmeyi beklememelidir. Zaman içinde az da olsa bir iyileşme olabilir, ancak tedavi –plaseboyla bile yapılsa– kayda değer fayda sağlamaktadır.

Depresyon tedavisinde plaseboların güçlü bir etkisinin olduğunu gördüğümüzde şaşırmadık, hatta doğrusu oldukça memnun olduk. Hipotezimiz bu yöndeydi ve araştırmayı da bu nedenle başlatmıştık. Bizi şaşırtan, ilaca verilen tepki ile plaseboya verilen tepki arasındaki farkın küçüklüğüydü. Bu fark ilacın etkisini gösterir. İncelediğimiz yayımlanmış klinik testlerdeki ilaç etkisi istatistiki olarak kayda değer olmakla beraber, beklediğimizin çok altındaydı. İlaçların tedavi edici özelliğinin büyük kısmı plasebo etkisinden kaynaklanıyordu. Antidepresanlarla ilgili verilerin barındırdığı bir dizi sürprizin ilki, ilaç etkisinin görece küçük boyutta oluşuydu.

İlaç etkisinin boyutunu anlamamanın bir yolu, bunun hastaların ilaç aldıklarında tecrübe ettikleri iyileşmenin sadece bir kısmını oluşturduğunu fark etmekten geçer. İyileşmenin bir kısmı kendiliğinden olabilir, yani hasta hiçbir tedavi uygulanmaksızın da kısmen iyileşiyor olabilir, bir kısmı da plasebo etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Kendiliğinden iyileşme ve plasebo etkisini çıkardıktan sonra kalan iyileşme ilacın etkisidir. Şekil 1.1’de gö-

rüldüğü gibi, plasebo verilen hastalardaki iyileşme oranı, ilaca verilen tepkinin yüzde yetmiş beşi kadardır. Bu da, antidepresan ilaçla yapılan tedavide elde edilen faydanın sadece yüzde yirmi beşinin ilacın kimyasal etkisinden kaynaklandığını gösterir. Bu, aynı zamanda, elde edilen faydanın yüzdre ellisinin plasebo etkisinden kaynaklandığını da göstermektedir. Bir başka deyişle, plasebo etkisi, ilaç etkisinin iki katı kadardır.

Bu ilaçların depresyon tedavisinde devrim niteliği taşıdığı yaygın olarak bildirildiği ve bu ilaçlar yüz milyonlarca hastaya tavsiye edilerek milyarlarca sterlin değerinde³ yıllık satışa ulaştığı için, ilaç etkisi bize oldukça düşük göründü. Sapirstein ile birlikte verileri toplarken veya analizi yürütürken bir hata yapmış olmalıydık; ama hata neredeydi? Aylarca bunu bulmaya çalıştık.

BÜTÜN İLAÇLAR EŞİT Mİ YARATILMIŞTIR? KÖR TEST VEYA KÖRÜ KÖRÜNE KONUŞMAK

Analiz ettiğimiz klinik testlerdeki ilaç etkisinin neden bu kadar az olduğunu incelerken farkına vardığımız bir nokta, bu araştırmalarda birden fazla farklı ilacın kullanılmış olduğuydu. Belki bu ilaçların bazıları etkili, bazıları etkisizdi. Durum buysa, etkisiz olanlarla bir arada değerlendirmeye alarak, etkili olan ilaçların faydalarını hafife almış olabilirdik. Bu nedenle, araştırma makalemizi değerlendirmeye göndermeden önce, verilere geri dönerek meta-analizimizdeki her bir klinik testte kullanılan ilaç tipini tekrar inceledik.

Testlerin bir kısmında, 1960’larla 70’lerde yaygın olarak kullanılan daha eski bir ilaç tipi olan trisiklik (tricyclic) antidepresanların incelendiğini gördük. Diğer testlerde ise odak noktası Prozac (fluoksetin) ve benzeri, çok satan antidepresan ilacı olarak trisikliklerin yerini alan “yeni nesil” ilaçları oluşturan seçici serotonin geri alım inhibitörleriydi (SSRI). Bunların yanı sıra

testlerde kullanılan başka antidepresan tipleri de mevcuttu. Data'yı tekrar analiz edip, her bir ilaç tipi için ilaç etkisini ve plasebo etkisini ayrı ayrı tekrar incelediğimizde, ilaçların çeşitliliğinin sonucu değiştirmediğini gördük. Gerçekten de, veriler genellikle farklı data grupları incelendiğinde rastlanmayacak kadar yüksek ölçüde tutarlıydı. Tüm ilaç tiplerinin eşdeğer ölçüde iyileşme sağlamasının yanı sıra, her ilaç tipi için, iyileşmenin sadece yüzde yirmi beşi ilaç etkisinden kaynaklanıyordu. Geri kalanı plasebo etkisi ve geçen zamanla açıklanabiliyordu.

Değişik antidepresan sınıfları arasında fark bulunmadığına dair bulgumuza, son zamanlarda gerçekleştirilen antidepresan araştırmalarında sıklıkla rastlanıyor.⁴ Yeni antidepresanlar (örneğin SSRI'lar) eski ilaçlardan daha etkili değildir. Bu ilaçların avantajı, yan etkilerinin daha az rahatsızlık vermesi ve bu sayede hastaların tedaviye devam etme olasılığının yükselmesidir. Bütün bunlara rağmen, ilaç etkisinin boyutunun tutarlılığı şaşırtıcı görünüyordu. İyileşme yüzdeleri sadece birbirine yakın olmakla kalmıyordu, neredeyse tamamen aynıydı; yüzde yirmi dört ile yirmi altı arasında değişiyordu. Bunu ilk defa gördüğümde “Ne hoş bir tesadüf! Bu konuda konferans vermeye davet edildiğimde Powerpoint sayfası çok güzel görünecek” diye düşünmüştüm. Ancak o zamandan bu yana verilerin benzer şekilde kayda değer oranda tutarlı olduğu pek çok durumla karşılaştım ve bu durumlar şüphecilikten muhalifliğe geçişimde etkili oldu. Kitap boyunca yeri geldikçe benzer veri tutarlılığı örneklerini paylaşmaya devam edeceğim.

Farklı antidepresan tiplerinin etkilerinin tutarlı olması, bizim etkili ve etkisiz ilaçları bir arada inceleyerek antidepresan ilaçların etkinliğini düşük göstermediğimiz anlamına geliyordu. Ancak, meta-analizimizdeki verileri tekrar incelememiz başka bir sürprizi açığa çıkardı. İncelediğimiz ilaçların bir kısmı, depresyon üzerindeki etkilerinin araştırılmasına rağmen, antidepresan sınıfına girmeyen ilaçlardı. Bir tanesi, daha güvenli ilaçlar yerini

alana kadar uyku ilacı olarak kullanılan, yatıştırıcı özellikli barbitürat sınıfındaydı. Başka bir tanesi ise, daha tehlikeli olan barbitüratların yerine kullanılmaya başlanan sakinleştirici benzodiazepin grubundaydı. Daha başka biri, tiroit bozukluğu yaşamayan depresyon hastalarında kullanılan sentetik bir tiroit hormonuydu. Bu ilaçların hiçbirisi antidepresan sayılmamasına rağmen, depresyon üzerindeki etkileri antidepresan sınıfındaki ilaçların etkisine denk ve plasebodan önemli ölçüde yüksekti. Londra'daki University College'da psikiyatrist olarak çalışan Joanna Moncrieff, o zamandan beri depresyon ilaçları kadar etkili olduğu ispatlanan diğer ilaçların bir listesini oluşturdu.⁵ Bu listede antipsikotik ilaçlar, uyarıcılar ve bitkisel ilaçlar da bulunuyor. Afyon türevlerinin, plasebolardan daha etkili oldukları halde, antidepresanlarla karşılaştırıldıklarına hiç rastlamadım.

Sakinleştiricilerin, barbitüratların, antipsikotik ilaçların, uyarıcıların, afyon türevlerinin ve tiroit ilaçlarının hepsinin birden depresyon tedavisinde plasebolardan daha etkili olması, her aktif ilacın antidepresan işlevi görebileceği anlamına mı gelir? Öyle görünüyor ki hayır. 1998 Eylül'ünde, ilaç şirketi Merck, mevcut depresyon ilaçlarından farklı şekilde işlev gören yeni bir ilacın keşfini duyurdu. Daha sonra Emend ismiyle kemoterapi sonucu oluşan bulantı ve kusmayı önleyici olarak piyasaya sunulan bu ilaç, erken klinik testlerde hatırı sayılır antidepresan etkisi vaat ediyordu. Dört ay sonra firma, ilacın depresyon tedavisinde kullanılmasından vazgeçildiği kararını açıkladı. Nedeni, müteakip klinik testlerde aktif ilacın plasebolara kıyasla kayda değer bir etkisinin olmadığına görülmesiydi. Bu durum birden fazla nedenle talihsizlik olmuştu. Birincisi, duyuru şirketin hisse senetlerinin değerinde yüzde beş düşüşe neden oldu. Bir diğeri, ilacın mevcut antidepresanlara kıyasla önemli bir üstünlüğü vardı: Çok daha az yan etkiye yol açıyordu, ki yan etkilerin azlığı Merck'in bu yeni antidepresanı için duyulan heyecanın ana nedeniydi. Ancak aynı zamanda kontrollü klinik

testlerde ilacın başarısız olmasının da nedeni aynı şey olabilir-di; zira kolaylıkla fark edilebilen yan etkiler, depresyon karşıtı yararlar açısından aktif ilaçlarla plaseboları ayırtırmakta gerekli görünüyordu.⁶

Önce, antidepresanlarla diğer ilaçların etkisinin denk olmasını son derece şaşırtıcı bulduk. Nasıl olur da antidepresan olmayan ilaçlar depresyon tedavisinde antidepresanlar kadar etkili olabilir-di? Bu soruyu yanıtlayabilmek için başka bir soru sorduk. Birbirinden bu kadar farklı bütün bu ilaçların plasebolardan farklı ne gibi bir ortak özelliği vardı? SSRI'ların, eski trisiklik antidepresanlarla, diğer daha az yaygın antidepresanlarla, hatta sakinleştiricilerle, yatıştırıcılarla ve tiroit ilaçlarıyla ortak ne özelliği vardı? Kaydebildiğimiz tek ortak nokta, kolay görülebilir yan etkilerin varlığıydı ki bu da Merck'in yeni ilacında bulunmayan yegâne özellikti. Plasebolar da yan etki doğurabilir, ancak bunlar aktif ilaçlara kıyasla çok daha hafif olur. Klinik testler, antidepresanların tedavi etkisinin plaseboların çok az üstünde olmasına karşın, yan etkilerinin plasebolardan ciddi oranda yüksek olduğunu göstermektedir.⁷

Yan etkiler neden önemlidir? Bir antidepresan ilacın klinik testine denek olarak katıldığınızı hayal edin. Gerekli bilgilendirme ve onay sürecine göre, aktif ilaç yerine plasebo da alabileceğiniz size söylenir; ancak yapılan kör bir test olduğu için, size hangisinin verildiğini ancak araştırma tamamlandıktan sonra öğrenebilirsiniz. İlacın tedavi etkisinin ortaya çıkmasının haftalar alabileceği ve ilacın bazı hastalarda yan etkiye yol açabildiği bilgisi de sizinle paylaşılır. Ayrıca, klinik testlerde uygulanması gereken bilgiyle onay prosedürü gereği oluşabilecek yan etkilerin ne olduğu (örneğin ağız kuruluğu, uyuşukluk, ishal, bulantı, unutkanlık) ve bu etkilerin tedaviye başlanmasını müteakiben – tedavi etkisinden çok önce– ortaya çıkabileceği de size bildirilir.⁸

Ben bu testlerdeki hastalardan biri olsaydım, bana ne verildiğini merak ederdim. Aktif ilaç grubunda mıyım, yoksa plase-

bo grubunda mıyım? Ağzım biraz kurudu, midem de biraz bulanmaya başladı. Normalde bu semptomlardan dolayı huzursuz olurum ama bunların ilacın yan etkisi olduğu bana söylendi. O zaman endişelenmek yerine rahatlıyorum. Ağız kuruluğu ve bulantım bana plasebo değil de aktif ilaç aldığımı söylüyor, iyileştigimi hissetmeye başladım bile.

Verilen ilacın aktif mi yoksa plasebo mu olduğunu çözmeye *kör testi bozmak* denir. Klinik testlerin körlemesine yapılması gerekir. Bu da ne hastaların ne de doktorların kime aktif ilaç, kime plasebo verildiğini bilmemesi anlamına gelir. Aslında, bu testler tam olarak körlemesine yapılamaz. Gerek hastaların, gerekse onlarla ilgilenen doktorların çoğu araştırma devam ederken hangi durumda olduklarını keşfederek kör testi bozarlar. Bunu, hastalara ve doktorlara ilaç mı plasebo mu verildiğinin sorulduğu testlerden biliyoruz. Sadece tahmin ediyor olsalardı, verilen cevapların yaklaşık yarısının doğru olması gerekirdi; ancak cevapların doğruluk payı bunun çok üzerindedir. Bu tarz araştırmaların en kapsamlısında, hastaların yüzde sekseni aktif ilaç mı yoksa plasebo mu kullandıklarını doğru olarak belirleyebildiler. Doktorların doğruluk payı ise yüzde seksen yediyi buldu. Bu araştırmadaki hasta sayısı göz önüne alındığında, yüzde sekseninin tesadüfen doğru tahmin etme olasılığı milyonda birin altında. Bu da, hastalarla doktorların çoğunluğunun kör testi bozmuş olduğunu gösteriyor. Hastalar için bu özellikle aktif ilaç verilenlerde daha da geçerli: Gerçek antidepresan verilen hastaların yüzde seksen dokuzu ilaç grubunda olduklarını doğru olarak belirleyebildi. Buna karşılık, plasebo grubundaki hastaların ancak yüzde elli dokuzu hangi grupta olduklarını doğru tahmin edebildiler.⁹

AKTİF PLASEBO OLARAK ANTİDEPRESANLAR

Kör testin hastalar tarafından bozulması, meta-analizimizde neden antidepresan olmayanlar da dâhil olmak üzere farklı ilaç türlerinin depresyon üzerinde benzer etki gösterdiğini açıklamakta

anahtar olabilir. Hastalar karanlıkta bırakıldığında kendilerine ilaç mı yoksa plasebo mu verildiğini bilmezler. Dolayısıyla, iyileşme beklentileri, plasebo alıyor olabilecekleri bilgisiyle frenlenir. Ancak kör testi bozduklarında, beklentileri de değişir. Plasebo değil de aktif ilaç aldıklarını bildiklerinde, iyileşeceklerine olan güvenleri artar. Bunun aksine, plasebo grubunda olduklarını fark ettiklerinde ise iyileşme beklentileri azalır.

Bölüm 6’da da göreceğimiz gibi, iyileşme beklentisi, plasebo etkisinde temel bir faktördür. İnsanlar bir tedavi gördüklerinde iyileşmeyi beklerler ve çoğu durumda bu beklenti, beklenen iyileşmeyi getirerek, bir tür kendi kendini gerçekleştiren kehanete dönüşür. Diğer bir deyişle, kör testi bozan hastalar, sadece bir şeker drajesi yerine gerçek ilaç aldıklarını bildiklerinden, aktif ilaç tedavisinde plaseboya göre daha çok iyileşebilirler. Aktif ilacı aldıklarına inanırlarsa iyileşme beklentileri yükselir, yükselen beklentileri sayesinde de daha da iyileşirler. Öte yandan, plasebo aldıklarını fark ettiklerinde, daha az iyileşmeyi beklerler ve sonuç olarak daha az iyileşme gösterirler.

Bu durum bir spekülasyondan ibaret değil, kanıtlar böyle gösteriyor. Bazı antidepresan testleri plasebo grupları olmadan yürütülmüştür. Bunlara bir antidepresanla diğerini karşılaştırdıkları için karşılaştırmalı testler denir. Karşılaştırmalı testlerde, bütün hastalara bir aktif ilaç verilir ve plasebo alma olasılıkları olmadığını bilirler. New York’taki Columbia Üniversitesi’nde Joel Sneed liderliğinde bir grup araştırma görevlisi, hastaların karşılaştırmalı testlerdeki tepkileriyle plasebo kontrollü testlerdeki tepkilerini kıyasladı. Araştırmacılar, karşılaştırmalı testlerdeki hasta iyileşme olasılığının dikkat çekici oranda yüksek olduğunu saptadılar. Karşılaştırmalı testlerdeki hastaların yüzde altmış antidepresanlara olumlu tepki verirken, plasebo kontrollü testlerdeki hastaların sadece yüzde kırk altısı gelişme kaydetti.¹⁰ Bu fark, hastaların kesinlikle aktif ilaç aldıkları bilgisine sahip olmalarıyla, plasebo

alıyor olabilecekleri bilgisine sahip olmaları arasındaki farktan kaynaklanıyordu. İlacın kendi etkisi yerine, hastaların ilaçla ilgili inançlarından kaynaklandığı için, bu etkiyi plasebo etkisi olarak değerlendirmek doğru olacaktır.

Geldiğimiz noktaya kadar konuyu özetlemek gerekirse, anti-depresanlara verilen tepkiyle plasebolara verilen tepki arasındaki farkın oldukça küçük olduğunu belirledik. Bir başka deyişle ilaç etkisi oldukça küçüktü. Ayrıca, aktif ilaçlarla plasebolar arasındaki küçük ancak kayda değer farkın sadece antidepresanlarla sınırlı olmadığını gördük. Diğer aktif ilaçlar da depresyonu plasebolara kıyasla daha çok hafifletiyordu. Bütün bu ilaçlar arasındaki ortak özellik, hepsinin yan etkilerinin bulunmasıydı ve yan etkiler hastaların klinik test sırasında kendilerine ilaç mı plasebo mu verildiğini belirleyebilmelerine yardımcı oluyordu. Son olarak, aktif ilaç alındığının bilinmesi, ilacın etkinliğini artırırken, plasebo alındığının bilinmesi ise plasebonun etkinliğini azaltıyordu. Bütün bunları birleştirdiğimizde, ilaçlarla plasebolar arasındaki küçük farkın da gerçek bir ilaç etkisi olmayabileceği sonucuna varıyoruz. Daha ziyade, hastaların kör testi bozarak ilaç mı plasebo mu aldıklarını fark etmeleriyle gelişen bir plasebo etkisi olabilir. Eğer durum buysa, gerçek bir antidepresan ilaç etkisi söz konusu olmayabilir. Aslında plasebolarla ilaçları karşılaştırmak yerine, “normal” plasebolarla “ekstra güçlü” plaseboları karşılaştırıyoruz.

Sapirstein ile analizimizi yayımladığımızda, antidepresan testlerinde aktif ilaçlarla plasebo arasındaki farkın, gelişmiş bir plasebo etkisinden kaynaklandığını ispatlayamamıştık. Elimizdeki verilere göre bu sadece bir hipotezdi; ancak bu hipotez duruma bağlı sağlam kanıtlara dayanıyordu. Geçen paragrafta özetlediğim bilgilere ek olarak, gelişmiş plasebo etkisi hipotezini destekleyen iki bulgu daha bulunuyor. Bunlardan biri, SSRI’larda yan etkilerin tecrübe edilmesi ile iyileşme arasındaki fevkalade

yüksek korelasyon.¹¹ Normalde yan etkilerle iyileşme arasında negatif bir ilişki olması beklenir. SSRI tipi ilaçların yan etkileri arasında cinsel işlev bozukluğu, uykusuzluk, ani kilo kaybı, uzun süreli kilo alımı, ishal, bulantı, uyuşukluk, cilt reaksiyonları, en-dişe, anoreksi, ağız kuruluğu ve terleme bulunur.¹² Genelde bu tarz rahatsızlıkların depresyonu artırması beklenebilir. Nitekim bu yan etkilerin bir kısmı depresyon belirtisi olarak da algılana-bilir. Ancak gerçekte bu bağıntı ters yönde çalışıyordu. Prozac alan hasta yan etkiler ortaya çıktıkça iyileşiyordu. Uykusuzluk, ishal ve bulantının iyileşmeyle bağlantılı olabilmesinin sadece tek bir yolunu düşünebiliyorum, o da bu yan etkilerin, hastaların plasebo değil de gerçek ilaç aldıklarına inanmalarını sağlamak.

Yan etkilerle iyileşme arasındaki bağıntı mükemmele yakın derecede güçlüdür. Korelasyon değeri sıfır ila bir arasında de-ğişir. Prozac kullanımında yan etkilerin görülmesiyle iyileşme arasındaki korelasyon değeri 0,96'dır, ki bu da bir korelasyonun alabileceği maksimum değere yakındır.¹³ Araştırmalarda bu ka-dar yüksek korelasyon değerine rastlamak son derece enderdir. Berkeley'deki Kaliforniya Üniversitesi'nden meslektaşım John Kihlstrom bunun gibi verileri "Faustvari" olarak nitelendiriyor; araştırmacıların böyle bir veriye ulaşabilmek için ruhlarını sata-bileceklerini ima ederek.¹⁴ İki olgu arasında yüksek korelasyon bulunması birinin diğerine sebep olduğu anlamını taşımaz. İnsan-ların şapka numaralarıyla ayakkabı numaraları arasındaki kore-lasyon yüksektir; ancak büyük ayaklar kafaların şişmesine neden olmaz. Benzer şekilde, yan etkilerle iyileşme arasındaki korelas-yon, yan etkilerin iyileşmeyi doğurduğunu ispatlamaz. Yine de bu olgu gelişmiş plasebo etkisi hipotezini mükemmel şekilde des-tekliyordu ve başka bir şekilde açıklanması da zor görünüyordu.

Bu kitabı yazarken, Verona Üniversitesi'ndeki araştırmaların-da benimkine benzer sonuçlar elde etmiş olan, ancak antidepresan-ların kimyasal etkisine inanmaya devam eden Corrado Barbui ile

Andrea Cipriani'den antidepresan araştırmalarım hakkında konuşmak üzere bir davet aldım.¹⁵ Konuşmamdan sonra, antidepresanlarla plasebo arasındaki küçük farkın, yan etkiler sayesinde plasebo değil de gerçek ilaç aldığını fark ederek kör testi bozan hastalardan kaynaklandığı savım üzerine fikir alışverişinde bulunduk. Veronalı beyler “Eğer bu tezinde haklıysan, yan etkiler için istatistiksel kontrol oluşturulduğunda, ilaç etkisi tamamen sıfırlanıyor olmalı” diyorlardı. Ben de bu fikre katıldım ve bu hipotezi, GlaxoSmithKline tarafından kendi SSRI ilaçları olan Seroxat üzerinde yapıp, yayımlanmış ve yayımlanmamış klinik testlerin, ellerinde bulunan tüm verileri üzerinde denemeye karar verdik. Bu analizin sonuçları, ilaçlarla plasebo etkinliği arasında yan etkiler için düzeltme yapıldığında, iyileşme sonuçlarındaki farkın artık istatistiksel olarak anlam ifade etmeyecek kadar küçüldüğünü gösterdi.¹⁶

Aktif plasebo tezini destekleyen bir başka bulgu, antidepresanları “aktif plasebolar” ile karşılaştıran araştırmalardan kaynaklanıyor. Aktif plasebolar, yan etkileri bulunan, ancak incelenen hastalık için tedavi edici özelliği bulunmayan gerçek ilaçlardır. Klinik testlerde hastaların, yan etkilere dayanarak kendilerine gerçek ilaç mı plasebo mu verildiğini keşfedip, kör testi bozmalarını engellemek amacıyla kullanılırlar. Eğer yan etkilerin açığa çıkması hastaların plasebo değil de ilaç kullandıkları sonucuna varmalarına neden oluyorsa, aktif plasebolar testteki hastaların karanlıkta kalmalarını sağlayacaktır.

Klinik testlerde inaktif plasebo yerine aktif plasebo kullanıldığında ne olur? İlaçla plasebo arasındaki küçük de olsa kayda değer fark yine de ortaya çıkar mı? Bu sorunun yanıtını görmeye başladık. Aktif plasebolar dokuz klinik testte antidepresanlarla karşılaştırıldı.¹⁷ Bu testlerde aktif plasebo olarak atropin kullanıldı. Atropin aktif bir ilaç türüdür. Huzursuz bağırsak sendromu, ishal ve peptik ülser gibi sindirim sistemi bozukluklarının teda-

visinde kullanılır. Ayrıca, deniz tutması, idrar kaçırma ve Parkinson hastalığının belirtilerini iyileştirmekte de kullanılabilir; ancak bir antidepresan değildir. Yan etkileri, ağız kuruluğu, uykusuzluk, baş ağrısı ve uyuşukluğu içerir ki bunlar aynı zamanda antidepresanların da yan etkileri arasındadır. Her ne kadar klinik testlerde karşılaştırıldığı antidepresanlara kıyasla daha az yan etkisi olsa da, hastaların kendilerine plasebo verildiğini anlayarak kör testi bozmalarını kısmen de olsa engelleyebilir.

Antidepresanları atıl plasebolarla –yan etkisi olmayan plasebolar– kıyaslayan, yayımlanmış klinik testlerin çoğu plaseboyla aktif ilaç arasında önemli farklar olduğunu gösteriyordu. Ancak aktif plasebo kullanıldığında, klinik testlerin çoğu antidepresanların kayda değer bir faydasını gösteremiyordu. Antidepresanlarla atropinin kıyaslandığı dokuz klinik testten sadece ikisinde plasebo ile ilaç arasında kayda değer bir fark bulunmuştu. Buna ek olarak, iki testte, görüşmecilere hangi hastalara plasebo, hangi hastalara ilaç verildiği sorulmuş; bu testlerdeki görüşmeciler kime hangisinin verildiğini tesadüfi seviyelerin üstünde bir oranla doğru tahmin edebilmişlerdi. Buna rağmen, aktif plaseboların kullanıldığı klinik testlerin büyük çoğunluğunda (yüzde yetmiş sekiz) ilaç ile plasebo arasında kayda değer bir fark bulunmamıştı. Dolayısıyla, atıl plasebolarla yapılan karşılaştırmalarda ilaç-plasebo farkının gözlenmesi, aktif plasebolarla yapılanlara kıyasla çok daha muhtemeldi. Bu durum, antidepresanla plasebo arasında bulunan farkın en azından bir kısmının aktif ilaçla daha fazla ortaya çıkan yan etkilere bağlı olabileceği sonucunu doğuruyordu.

Aktif plasebo hipotezinin argümanlarını sıralayacak olursak:

1. Antidepresanlar atıl plasebolara kıyasla ciddi oranda daha fazla yan etkilere sebep olur.

2. Klinik testlere katılan hastaların çoğunluğu kendilerine ilaç mı plasebo mu verildiğini, haber verilmeden önce anlayabilirler.
3. Aktif ilaçlarla atıl plasebolar arasında küçük ancak kayda değer farklar mevcut olup, bu fark, kullanılan aktif ilacın tipinden bağımsızdır. Hatta aktif ilacın antidepresan olmasına bile gerek yoktur.
4. Bir ilacın plasebodan daha etkili olmak için antidepresan olması gerekmemekle birlikte, hastaların, kendilerine plasebo verilmediğini düşünmeleri için ilacın yan etkilere neden olması gereklidir.
5. Antidepresanlar aktif plasebolarla kıyaslandığında, sonuçlar arasında fark bulmak çok daha zorlaşır.
6. Depresyon hastaları, ne kadar fazla yan etki yaşarlarsa o kadar fazla iyileşirler.
7. Yan etkilerden doğan farklar için kontrol eklendiğinde, ilaçlarla plasebolar arasındaki iyileşme derecesi farkı istatistiksel olarak kayda değmeyecek kadar küçüktür.

Hep beraber değerlendirildiğinde, bu veriler, klinik test hastalarının yan etkiler sayesinde kendilerine aktif ilaç verildiğini keşfedebildiklerini ve bu keşfin, hastaların plasebo grubundaki hastalara göre daha fazla iyileşme göstermelerine neden olduğu fikrini şiddetle destekliyordu. Her ne kadar kesin ispat değilse de, çok güçlü bir kanıttı.

* * *

Bu bölümde antidepresanlar üzerine yayımlanmış klinik testlerin sonuçlarını inceledik. Yayımlanmış çalışmalar, antidepresanların plasebolara kıyasla küçük ancak kayda değer bir faydasının bulunduğunu gösteriyordu. Ancak, bölümün başında da belirtti-

ğim gibi, bu veriler sadece başlangıçtı. Daha sonra fark ettiğim üzere, yayını engellenmiş olan başka araştırmalar da vardı. Bu yayımlanmamış çalışmalar, ilaçların plasebolara kıyasla kayda değer bir faydasını göstermeyen klinik testlerdi ve ilaç firmaları halkın bu testleri incelemesini engellemişlerdi. Gelecek bölümde, gözlerden uzak tutulan klinik testlerin varlığını nasıl öğrendiğimi ve sadece ilaç firmalarının değil, düzenleyici kurumların da verileri halktan nasıl gizlediğini paylaşıyorum.

2

“Kirli Küçük Sır”

Meta-analizimizi yayına hazırlarken, Sapirstein ile birlikte verileri değerlendirmede ihtiyatlı davranıyorduk. Kör testi bozarak ilaç mı plasebo mu aldığını anlayan hastalarla ilgili endişemize rağmen, sonuçlarımızın “ilaçların, plaseboya kıyasla dikkate değer fayda sağladığını” gösterdiği kararına vardık. Buna rağmen, yayımlanmış araştırmaları tahlil ettiğimiz makalemiz son derece tartışmalı bulundu, öyle ki makalemizin yayımlandığı derginin editörleri, makalenin öncesine bir uyarı koymayı gerekli gördüler –tıpkı sigara paketlerinin üzerindeki uyarı etiketleri veya yakın zamanda antidepresan ilaçların prospektüslerindeki gibi bir uyarı. Şöyle yazılmıştı:

Okuyacağınız makale tartışmaya açıktır. Antidepresan ilaçların tedavi edici özelliğinin büyük ölçüde plasebo etkisine dayandığı yönünde tartışmalı bir çıkarıma varmaktadır. Makalede, bu çıkarıma tartışmaya açık bir istatistiksel yöntem olan meta-ana-

liz kullanılarak ulaşılmıştır. Ve meta-analiz yöntemi tartışmaya açık bir şekilde kullanılmıştır; denek seçim yöntemi, uygulanan tedaviler ve kullanılan istatistiki yöntemler açısından birbirinden farklı araştırmaların meta-analizi yapılmıştır. Buna rağmen makaleyi yayımlamayı tercih ettik; zira el yazması metni aslen inceleyen meslektaşlarımız, sonuçların tartışmalı ve kullanılan istatistiksel yöntemlerin şüpheli olduğunu kabul etmelerine rağmen makalenin kayda değer önem taşıdığına inanıyorlardı. Okuyacağınız makale tartışmaya açıktır. Antidepresan ilaçların tedavi edici özelliğinin büyük ölçüde plasebo etkisine dayandığı yönünde tartışmalı bir çıkarıma varmaktadır.¹

Makalemizin yayımlanmasından bu yana geçen on yılda, meta-analiz yöntemiyle ilgili sorular açıklığa kavuştu. Artık tartışmalı bir yöntem olarak değerlendirilmiyor. Klinik testlerin meta-analizleri, günümüzde düzenli olarak saygın tıp dergilerinde yayımlanıyor. NHS (Ulusal Sağlık Hizmetleri) tarafından kullanılan tedavi rehberini yayımlayan NICE (Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü), gerçekleştirdiği meta-analizlere dayalı tavsiyeler hazırlıyor. Yine de, editörler makaleyi tartışmalı bulmakta haklıydılar. Her ne kadar konu üzerinde çalışan bilimcilerin bir kısmı analizlerimizi ikna edici bulduysa da, diğerleri en hafif tabirle sonuçlarımıza şüpheyile bakıyorlardı.² Şüpheciler antidepresanların işe yaradığından emindiler – bulgumuz aksi yöndeyseniz biz bir hata yapmış olmalıydık; antidepresanlar üzerinde, bizim analizlerimize dâhil ettiklerimizin ötesinde de pek çok klinik test vardı, kuşkusuz bu araştırmaların sonuçları incelendiğinde farklı bir sonuca varılacaktı.

Gerçekten de bizim meta-analizlerimize dâhil etmediğimiz antidepresan klinik testleri mevcuttu ve bu testlerin üzerinde, bizim kullandığımız tekniklerin bazıları kullanılarak bir meta-analiz de yapılmıştı. Bizim ulaştığımız sonuçların aynısını gösteriyordu. Yayımlanmış testlerde ilaçla plasebo arasında en iyimser deyişle mütevazı bir fark bulunuyordu.³ Buna rağmen tartışmalar devam etti.

Bu ihtilafın ortasında, George Washington Üniversitesi Kamu Sağlığı ve Sağlık Hizmetleri Fakültesi'nde sağlık politikası üzerinde çalışan kıdemli akademisyen Thomas J. Moore'dan bir mektup aldım. Makalemiz hakkında süregelen tartışmalara değinen Moore, çalışmamızı başka ve daha eksiksiz bir veri setiyle tekrarlamamızı teklif ediyordu. Önerisi, ABD'deki Bilgi Özgürlüğü Yasası'ndan faydalananarak ilaç firmalarının, piyasaya sürme onay süreci içinde FDA'ya (Gıda ve İlaç İdaresi) gönderdikleri verileri kullanmamızdı.

FDA, ABD'de ilaçlara pazarlama lisansı veren düzenleme kuruluşudur. Buraya gönderilen veriler, Birleşik Krallık'taki MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – İlaç ve Sağlık ürünleri Düzenleme Kurumu) ve Avrupa Birliği'ndeki EMEA (European Medicine Agency – Avrupa İlaç Kurumu) da dâhil olmak üzere dünyanın her yerindeki düzenleyici kurumlara gönderilen veriyle aynıdır. Dolayısıyla, bu veriler, piyasaya sürülmüş olan antidepresan ilaçların onay sürecinin temelinde yatan verilerdi, bunlarda bir sorun varsa ilaçların zaten onaylanmamış olması gerekirdi.

FDA raporlarını incelemenin muhtelif avantajları vardır. İlki, yayımlanmış araştırmaların yanı sıra, yayımlanmamış olanları da içerir. FDA, herhangi bir ilacı onaylamadan önce, ilaç firmalarının yürüttükleri yayımlanmış veya yayımlanmamış tüm araştırmalarla ilgili bilgilerin kendilerine gönderilmesini zorunlu tutar. Bu önemlidir; zira başarısız olanlar başta olmak üzere çok sayıda klinik test yayımlanmaz. İsveç'teki MPA (Medical Products Agency – Sağlık Ürünleri Kurumu) tarafından hazırlanmış bir rapor antidepresanlar üzerindeki klinik testlerin yüzde kırka varan kısmının yayımlanmadığını öne sürmektedir.⁴ Genel eğilim, başarılı olan testlerin sonuçlarının yayımlanması, başarısız olanların ise yayına sunulmaması veya reddedilmesi yönündedir. Bu eğilime “yayın sapması” denir ve yayımlanmış makalelerin

değerlendirilmesi sırasında ciddi sorun çıkarır. Yayın sapması nedeniyle, değerlendirmeyi yapanlar, söz konusu ilacın etkisini abartılı görürler. FDA'nın elindeki eksiksiz veri grubunun istatistiksel özetlerine ulaşmamız demek, yayın sapmasından kaçınma imkânına kavuşmamız demektir.

FDA raporlarını kullanmanın ikinci bir avantajı, kurumun, ilaç firmaları tarafından gönderilen verileri dikkatle incelemiş olmasıydı. Her araştırmanın tasarımını ve sonuçların analizinde kullanılan istatistiksel süreçleri değerlendiriyor; gerekli gördüklerinde şirketlerden daha fazla veri sağlamalarını veya ilave analizler yürütmelerini isteyebiliyorlardı. En önemlisi, yetersiz şekilde kontrol edilmiş veya uygun görülmeyen testleri değerlendirme dışı bırakabiliyorlardı. Bu yaklaşımları, meta-analizin sıkıcı sorunlarından birisinin –analize dâhil edilen tüm araştırmaların belirli bir kalitede yürütüldüğünden emin olmak– üstesinden gelmemizi sağladı. İşimizin bu kısmı, bizim ulaşamadığımız bilgilere erişim yetkisi olan, tıp ve istatistik uzmanlarından oluşan bir ekip tarafından yürütülmüştü bile.

Son olarak, FDA veri kümesindeki tüm testler, aynı depresyon ölçeğini kullanmıştı: Hamilton Depresyon Ölçeği (Hamilton Rating Scale for Depression – HRSD). Hamilton ölçeği, doktorlar tarafından hastaların gözlemlenmesine ve hastalarla gerçekleştirilen görüşmelere dayanarak hazırlanır. Doktor, hastanın ruh halini, intiharla ilgili düşüncelerini, uyku rahatsızlığını ve diğer depresyon belirtilerini puanlandırır. Örneğin, hasta hayatı yaşamaya değer bulmuyorsa bir puan verilir; hasta ciddi bir intihar girişiminde bulunduyorsa dört puan verilir. Sonuç sıfır ila elli bir arasında değişen bir sayıdır.

Hamilton ölçeğinin artılarıyla eksileri tartışılabilir ancak klinik özellikleri bilinen ve yaygın olarak kullanılan bir ölçektir. FDA ilaç etkinliğinin temel ölçüsü olarak kullanır, Amerikan Psikiyatri Derneği (American Psychiatric Association – APA) bu ölçeğe da-

yanarak depresyon şiddeti kategorilerini tanımlar ve NICE, klinik anlamlılık eşiğini bu ölçeği kullanarak belirler. Testlerde Hamilton ölçeğinin kullanılmış olması, bizim sonuçları hem klinik hem de istatistiksel açıdan değerlendirebileceğimiz anlamına geliyordu. Bir başka deyişle ilaçların etkisini, insanların hayatlarında ne kadar önemli olduklarına göre inceleyebilecektik.

KAYBOLAN İLAÇ ETKİSİ

Moore'un FDA'ya gönderilen verileri inceleme fikri harika görünüyordu, ben de bunun üzerinde beraber çalışmayı teklif ettim. Böylece başladık. Moore, Bilgi Özgürlüğü Yasası'nı kullanarak FDA'ya yazdı ve o tarihte en çok kullanılan altı tane “yeni nesil” antidepressan ilacın depresyon tedavisindeki kullanımına dair yapılmış olan plasebo kontrollü klinik testlerin hepsinin tıbbi ve istatistiksel değerlendirmelerini istedi. Bu ilaçlar: Prozac, Seroxat (ABD’de Paxil), Lustral (Zoloft), Effexor, Dutonin (Serzone) ve Cipramil (Celexa) idi. Karaciğer yetmezliği vakalarıyla ilişkilendirildikten sonra piyasadan çekilen Dutonin hariç, bu ilaçlar halen dünyada en yaygın kullanılan antidepressanlar arasında bulunuyor.

FDA dosyalarına ulaşmak oldukça kolay oldu, raporlardaki verilerin işlenmesinde ve analizinde yüksek lisans öğrencisi olan Alan Scoboria ile Sarah Nicholls’tan benimle birlikte çalışmalarını rica ettim. Birlikte, hastaların her bir aktif ilaçla ve plasebolarla ne derece iyileştiklerini hesapladık. İlk takıldığımız nokta, FDA’nın tıbbi ve istatistiki değerlendirmelerinde dahi bulunan veri eksikleriydi. Prozac, Effexor ve Dutonin’in tüm klinik testlerinin verileri elimizdeydi; ancak Seroxat, Lustral ve Cipramil’in bazı testlerinin verileri yoktu. FDA dokümanlarında bahsi geçtiği için bu testlerin yapıldığını biliyorduk. Aynı zamanda, bu testlerin iyi kontrol edilmiş olduğunu ve

uygun şartlarda gerçekleştirildiğini de biliyorduk. Son olarak, bu testlerin olumsuz olduğunu, yani sonuçların ilaçla plasebo arasında kayda değer fark göstermediğini de biliyorduk. Tüm bu bilgiler FDA dosyalarında mevcuttu. Ancak esas veriler eksikti. Yine de, Sapirstein ile daha önce de gösterdiğimiz ve o zamandan beri başkaları tarafından da onaylandığı gibi, bir antidepresanla diğeri arasında etki açısından fazla bir fark yoktu⁵ ve Prozac, Effexor, Dutonin için eksiksiz veriye sahiptik. Neticede, eksik olan Seroxat datasına da ulaşmayı başardık. New York Eyaleti tarafından aleyhinde açılan bir davanın anlaşma şartlarından biri olarak, GlaxoSmithKline, tüm klinik testlerinin özetlerini içeren bir internet sitesi kurmuştu. Bu sitedeki bilgileri kullanarak FDA veri grubundaki boşlukları doldurduk ve analizi tekrarladık. Sonuçlar iki türlü de aynı çıktı. Lustral ile Cipramil ise, en kötü testlerinin verileri eksik olmasına rağmen diğer ilaçlardan daha iyi sonuç vermedi.

FDA'dan aldığımız –hem yayımlanmış, hem yayımlanmamış çalışmaları içeren– verileri incelediğimizde, yayımlanmış makalelerden yaptığımız analizde elde ettiğimizden daha da düşük bir ilaç etkisi bulduk.⁶ Analizlerimiz, ilaca verilen tepkinin yüzde seksen ikisinin atıl plasebo tarafından oluşturulduğunu gösteriyordu. Genel yoruma göre, bu antidepresan ilaca verilen tepkinin yüzde yirmisinden azının ilaç etkisi olduğu anlamına geliyordu.

Bu durumu bir perspektif çerçevesinden değerlendirebilmek için, meslektaşım Tom Moore'un FDA'dan aldığı başka verilerle yaptığı hesaplamaları göz önüne almakta fayda var. Bu hesaplamalara göre, ağrı kesici ilaçların etkisinin yaklaşık yüzde ellisi plasebolar tarafından oluşturulabiliyor; öte yandan kan şekerini düşürücü ilaçlarda plasebo etkisi sıfır. Buna karşılık, ilaç firmaları tarafından antidepresanlar için yapılan testlerdeki iyileşmenin büyük kısmı plaseboya verilen tepkiden kaynaklanıyor. Gerçekten de, ilaç şirketleri tarafından gönderilen bu testlerin büyük

kısmı ilaçların kayda değer bir yararını gösteremiyor. Daha da önemlisi, ilaç grubundaki hastalarla plasebo grubundaki hastaların iyileşme düzeyleri arasındaki fark Hamilton ölçeğine göre sadece 1,8. Hamilton ölçeği elli bire kadar ulaşabilir demiştik, dolayısıyla iki puanın altındaki fark gerçekten çok küçüktür. Örneğin, insanlar, semptomlarında başka hiçbir değişiklik olmasa dahi, sadece daha iyi uyuduklarında Hamilton puanları altı puan kadar düşebilir.

Hamilton puanları arasındaki farkları görebilmemiz özellikle önem taşıyordu çünkü bu sayede ilaç etkisinin istatistiksel anlamının ötesinde, klinik anlamını da değerlendirebilecektik. Araştırmacılar bir farkın anlamlı olduğunu raporladıklarında, genellikle ifade ettikleri, farkın, *istatistiksel* açıdan anlamlı olduğudur. İstatistiksel anlam, bir etkinin –ilaçla plasebo arasındaki fark gibi– gerçek mi olduğunu, yoksa tesadüfen mi ortaya çıktığını ifade eder. Ancak, etkinin ne kadar büyük veya önemli olduğuna dair bilgi vermez. Bir farkın istatistiksel açıdan anlamlı olması, araştırmaya katılan insanların sayısı da dâhil olmak üzere pek çok etkene bağlıdır. Araştırmanın kapsamı büyüdükçe, istatistiksel anlam taşıyan farklar bulmak kolaylaşır. Eğer bir araştırma yeterince geniş kapsamlıysa, çok küçük farklar bile istatistiksel açıdan anlamlı olabilir. Bunun tersine, çalışma küçüldükçe, istatistiksel açıdan anlamlı farklar bulmak zorlaşır. Çok küçük araştırmalarda, görece olarak büyük etkiler bile istatistiksel açıdan anlamsız kalabilir. Bir tahterevalli gibi, araştırma büyüdükçe, istatistiksel anlam eşiği düşer; araştırma küçüldükçe istatistiksel anlam eşiği yükselir.

Bir etkideki farkın önemini değerlendirebilmek için, bulguların *klinik* önemine bakmak gerekir. İstatistiksel anlamdan farklı olarak, klinik önem, etkinin büyüklüğünü ifade eder. Etkinin, herhangi bir kimsenin hayatında anlamlı bir değişiklik yapıp yapamayacağını irdeler. Örneğin, diyelim ki beş yüz bin kişi

üzerinde yapılan bir araştırmada, gülümsemenin uzun ömür beklentisini artırdığının bulunduğunu okudunuz. Bu gayet etkileyici görünür; ancak okumaya devam ettiğinizde, ömür beklentisinin sadece on saniye arttığını gördünüz. Beş yüz bin kişinin katıldığı deneyde, bu etki muhtemelen istatistiksel açıdan anlamlıdır ancak klinik açıdan önemsizdir.

Durum böyleyken, antidepresanlarla plasebolar arasındaki 1,8 puanlık iyileşme farkının klinik önemini nasıl değerlendirebiliriz? Bunun bir yolu, Hamilton ölçeğine bakıp bu büyüklükteki bir farkın nasıl sağlanabileceğini anlamaktır. Hamilton ölçeğinin, biri 17 diğer 21 kalem içeren iki yaygın versiyonu bulunur. Ne mutlu ki, bu iki versiyon arasındaki farklarla uğraşmak gerekmez; zira genellikle 21 kalemlik versiyonun da sadece ilk 17 kalemi kullanılır. Dolayısıyla, elde edilen puanlar açısından iki versiyon birbirine denktir.

Toplam puanın sıfır ile elli bir arasında değiştiği Hamilton ölçeği, doktor görüşmesine dayanır. Görüşme sonrasında doktor, depresif ruh hali, suçluluk duyguları, intihar düşünceleri, uykusuzluk gibi belirtilere puanlar vererek notlamayı tamamlar. İki puanlık fark, gece uyanmanın kesilmesiyle veya sabah erken uyanmanın kesilmesiyle veya görüşme sırasında daha az kıpırdanmayla veya daha iyi beslenmeyle sağlanabilir. Bu değişikliklerin herhangi biri, bir hastanın depresyon skorunda iki puanlık fark yaratmak için yeterli olabilir, üstelik hastanın depresif ruh halinde, suçluluk hissinde, intihar düşüncelerinde, endişelerinde veya diğer depresyon belirtilerinin hiçbirinde bir gelişme olmaksızın.

Benim görüşüme –ve görüştüğüm, konu üzerinde uzman hemen herkesin görüşüne– göre, Hamilton ölçeğinde iki puanlık bir fark klinik olarak anlam taşımamaktadır. Ancak benim görüşüme dayanmak zorunda değiliz. NICE, Hamilton depresyon ölçeğinde ilaç-plasebo farklılıklarının klinik önemini belirlemek için bir kriter belirlemiş bulunuyor.⁷ NICE’ye göre, ilaçla plasebo arasındaki

farkın klinik olarak önemli sayılabilmesi için en az üç puan olması gerekiyor. Yani, ilaç firmalarının sponsorluğunda gerçekleştirilen testlerdeki iyileşme seviyeleri arasında bulduğumuz 1,8 puanlık ortalama fark, klinik olarak önemli olmaktan bu kadar uzak.

DEPRESYON ŞİDDETİ VE ANTİDEPRESANLARIN ETKİSİ

Çeşitli tıp fakülteleriyle hastanelere davet edilen bir konuşmacı olarak, ilaç firmalarının yürüttüğü klinik testlere katılan kişilerin depresyonlarının ne şiddette olduğu sıkça yöneltilen bir sorudur. Belki antidepresanlar hafif depresyon geçiren hastalarda plasebolardan daha etkili değildi ama şiddetli depresyon geçiren hastalarda fayda sağlıyorlardı. Bir diğer deyişle, bulduğumuz küçük ortalama fark yanıltıcı olabilirdi. Nitekim, NICE kılavuzları, ağır depresyon hastalarında ilaçların klinik olarak önemli derecede faydası olduğuna dair kanıt bulmuş ancak hafif ve orta seviyede depresyon geçiren hastalarda bu faydayı bulamamıştır.⁸ NICE'nin bu sonuçları yayımlanmış dataya dayanıyordu; ancak bizim elimizde yayımlanmamış data da bulunuyordu. Dolayısıyla FDA verilerini, depresyon şiddetinin bir fark yaratıp yaratmadığını görmek amacıyla tekrar analiz ettik. Bu projeye yardım etmeleri için, Connecticut Üniversitesi'nden meta-analiz teorisi ve uygulamasında uzman olan Profesör Blair Johnson ile meslektaş Dr. Tania Huedo-Medina'yı ekibe dâhil ettik. Ayrıca, Wyoming Üniversitesi'nden, yayımlanmış testlerin dergi makalelerini bulan Dr. Brett Deacon da ekibe katıldı.

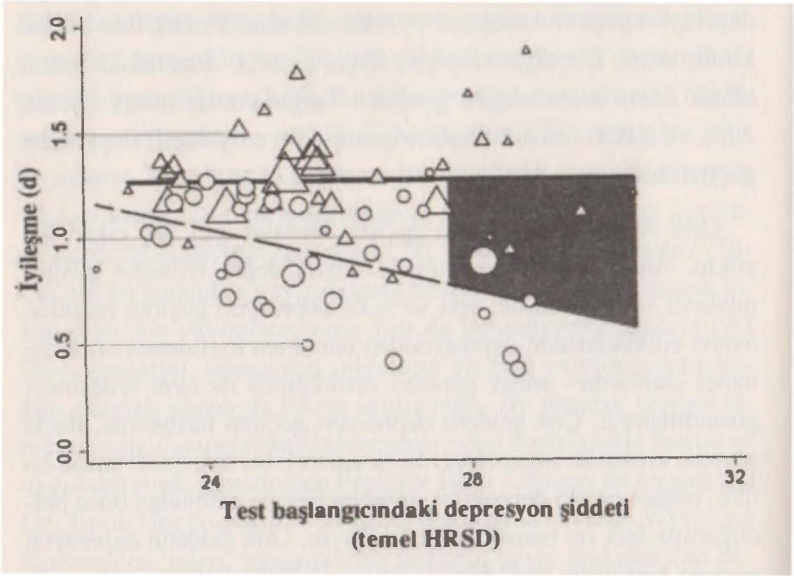
Verileri muhtelif yöntemlerle inceledik. Kullandığımız bir yöntem, APA tarafından depresyonun seviyelerini belirlemek için geliştirilen sınıflandırma sistemini kullanmak oldu. Aynı zamanda NICE tarafından da kullanılan APA sistemi, Hamilton depresyon ölçeğindeki puanları aşağıdaki beş kategoride sınıflandırır:

- Depresyon yok (0-7)
- Hafif depresyon (8-13)
- Orta depresyon (14-18)
- Şiddetli depresyon (19-22)
- Çok şiddetli depresyon (23 ve üstü)

Hastaların temel depresyon puanlarına (hastaların test başlamadan önceki depresyon seviyesini gösteren puanlar) baktığımızda, ilk gözümüze çarpan nokta, biri hariç testlerin tamamının, puanlarına göre “çok şiddetli” depresyon kategorisine giren hastalarla yapılmış olduğuydu. Bunun tek istisnası, orta seviye depresyon geçiren hastalarla yürütülmüş olan, Prozac üzerine bir klinik testti. Bir diğer deyişle, ilaçla plasebo arasındaki farkın klinik önem taşımadığını gösteren bulgularımız, temel olarak, APA ve NICE’nin sınıflandırmasına göre en şiddetli depresyon geçiren hastaların verilerine dayanıyordu.

Orta seviyede depresyon geçiren hastalar için ilaç etkisi hiç yoktu. Antidepresan verildiğinde kayda değer iyileşme göstermişlerdi –gerçekten de, orta ve hafif depresyon geçiren hastalar, tedavi edildiklerinde depresyondan tamamen kurtulması en muhtemel olanlardır– ancak plasebo verildiğinde de aynı iyileşmeyi göstermişlerdi. Çok şiddetli depresyon geçiren hastalarda, ilaçla plasebo arasında *istatistiksel* olarak anlamlı bir fark vardı ancak bu fark, başlangıçtaki depresyon şiddetini hesaba katmadan önce bulduğumuz fark ile hemen hemen aynıydı. Orta şiddette depresyon geçiren hastaların verilerini ayırmak, toplam analizin sonucunda büyük bir değişiklik yaratmadı. İlaçla plasebo arasındaki fark, Hamilton ölçeğine göre hâlâ iki puanın altındaydı, dolayısıyla NICE’nin klinik önem eşiği olan üç puandan uzak kalıyordu. Sonuç olarak, klinik önem taşıyan bir ilaç-plasebo farkı bulamamış olmamızın nedeni, hastaların başlangıçta sadece hafif depresyon geçirmeleri değildi. İlaç etkisi ağır depresyon hastalarında da küçüktü.

Yine de, depresyonun şiddeti ile antidepresan ilaç etkisi arasında bir ilişki bulunuyordu. Şekil 2.1, her depresyon seviyesinde gerçekleşen iyileşme oranını yansıtarak, bu ilişkiyi göstermektedir. Bu oldukça karmaşık bir grafik olduğu için adım adım anlatmaya çalışacağım. Üçgenler, her bir klinik testteki ilaç tepkilerini; daireler ise plasebo tepkilerini gösteriyor. Üçgen veya dairelerin büyüklüğü teste katılan hastaların sayısını ifade ediyor. Büyük şekiller, çok katılımlı testleri gösteriyor. Bu ayırım, büyük araştırmalardan gelen veri, diğerlerine kıyasla daha güvenilir olduğu için önemlidir. Dolayısıyla, analiz yapılırken, büyük testlere, küçüklere nazaran daha yüksek ağırlık verilir.



Şekil 2.1 Test başlangıcındaki farklı depresyon şiddetlerinde ilaç ve plaseboya verilen tepki.⁹

Şekil 2.1’de dikkat edilecek en önemli noktalar, ortalama ilaç tepkisini gösteren düz çizgi ile ortalama plasebo tepkisini gös-

teren eğimli kesik çizgi. İki çizginin arasındaki fark ilaç etkisi. Depresyonun başlangıçtaki şiddeti arttıkça bu fark açılıyor. Katıldıkları testin başlangıcında son derece şiddetli depresyon geçiren hastalar için –Hamilton ölçeğine göre 28 puan ve üzerindeki– bu fark klinik öneme ulaşıyor (taralı alan). Bu gruba düşen az sayıdaki küçük araştırmada, ortalama ilaç-plasebo farkı Hamilton ölçeğine göre dört puanın biraz üzerinde. NICE’ye göre dört puan klinik olarak önem taşımakla birlikte, yine de oldukça küçük. Örneğin, uyku alışkanlıklarındaki değişiklikler, diğer depresyon belirtilerinde hiçbir gelişme olmaksızın, depresyon derecesinde altı puanlık değişiklik yaratabilir. Yine de depresyon şiddetlendikçe ilaç etkisindeki artış güvenilir bir bağıntı görüntüsü veriyor.

Şekle tekrar bakarsanız garip bulacağınız bir nokta, ilaç tepkisinin depresyon şiddetiyle birlikte yükselmediği. Bunun yerine, plasebo etkisi düşüyor, ilaçla plasebo arasındaki farkın açılmasının nedeni de bu. Acaba neden son derece şiddetli depresyondaki hastalarda ilaç etkisi hemen hemen aynı kalırken, plasebo etkisi düşüyor? Buna neden olabilecek iki etken sayabilirim. Birincisi, bu hastalar genellikle kronik depresyondadırlar. Daha önce antidepresan kullanmış olma ihtimalleri çok daha yüksektir ve ilacın nasıl hissettirdiğini bilirler. İkincisi, doktorların daha şiddetli depresyon geçiren hastalara daha yüksek dozda ilaç verme olasılıkları yüksektir. Bu bölümün ilerisinde göstereceğim gibi, gerçekleştirilmiş olan doz tepkisi araştırmalarına göre, bu, antidepresanın etkisinde büyük bir fark yaratmaz. SSRI tipi ilaçların düşük dozları da yüksek dozları kadar etkilidir. Ancak, tedavi edici özelliklerinden farklı olarak, SSRI tipi ilaçların yan etkileri dozla birlikte artmakta. Bu iki etken birleştirildiğinde, daha şiddetli depresyon geçiren hastaların kendilerine plasebo mu yoksa aktif ilaç mı verildiğini keşfetmelerinin daha kolay olduğunu görürüz. Önceden bildikleri yan etkileri, yüksek doz aldıklarında bile yaşamayınca, plasebo grubunda oldukları sonucuna ulaş-

bilirler. Bu da plasebo etkisini düşürecektir. Eğer bu durum geçerliyse, çok şiddetli depresyon hastalarında gözlemlenen küçük ama klinik olarak önemli bulunan ilaç etkisi bile aslında gizli plasebo etkisi olabilir.

Kabul etmeliyim ki, şiddetli depresyon hastalarında ilaç etkisindeki artışın kör testin bozulmasından kaynaklandığına dair tahminim bir varsayımdan ibarettir. Başka açıklamalar da olabilir. Ben henüz başka birini bulmayı başaramadım, kimse de henüz akla yakın başka bir açıklama getirmedi. Yine de bahsettiğim açıklamayı bir hipotezden ibaret görüyorum, dolayısıyla bir gün aksi de ispatlanabilir ya da doğru olduğu da ispatlanabilir. Doğru olduğu ispatlanırsa, gerçek bir ilaç etkisi, en şiddetli depresyon geçiren hastalar için dahi bulunmayabilir.

AZI KARAR, ÇOĞU ZARAR

Yayımlanmış verilere dayalı analizimizi yayımlaması için bir dergiye göndermeden önce, etkili ilaçlarla etkisiz ilaçları bir arada değerlendirmek suretiyle ilaç etkisini hafife alıp almadığımız konusunda endişeliydik. Bu endişemizin yersiz olduğu, daha sonra, değişik ilaç tipleri arasında –antidepresan olmayan ilaçlar dâhil olmak üzere– anlamlı bir fark olmadığı ispatlanınca ortaya çıktı. FDA’dan aldığımız veriler hakkında da benzer endişelerimiz vardı. Bu defa, kaygımızın nedeni ilaç tipleri arasındaki farklar değil –bütün ilaçlar serotonin isimli nörotransmitterin geri alımını engellemesi beklenen ilaçlardı– önerilen dozlardaki farklar idi.

Klinik testler iki şekilde yürütülebilir. İlk yöntemde, doktorların, aynen normal klinik uygulamadaki gibi, her hastanın durumuna göre ilacın dozunu ayarlamasına izin verilir. Tedaviye yetersiz cevap verilmesi, doktorun dozu arttırmasına neden olabilir. Yan etkilerle ilgili endişeler, doktorun dozu azaltmasına neden olabilir. İlaç piyasaya sürüldüğünde olacakları taklit etmesi açı-

sından bu mükemmel bir test uygulamasıdır. Ancak bir soruyu yanıtsız bırakır: Test edilen ilacın etkili dozu nedir?

Bu soruyu yanıtlamak için farklı bir test yöntemi kullanılır. Doz tepkisi testlerinde, hastalar rastgele olarak farklı doz gruplarına alınırlar ve kendilerine ilaçtan düşük, orta veya yüksek dozda verilir; plasebo grubundaki hastalara ise ilaç verilmez. Endişemizin nedeni, düşük dozda antidepresan verilen hastaların, doz çok düşük olduğu için tedaviye cevap vermemiş olabilecekleri ihtimaliydi. Bu hastaları analizimize ekleyerek ilaç etkisini hafife almış olabilirdik.

Böyle bir hatamız olup olmadığını kontrol etmek için, en düşük dozla yapılan tedavinin etkisiyle en yüksek dozla yapılan tedavinin etkisini karşılaştırdık. Bu karşılaştırma, sürprizler zincirinin sonraki halkasını karşımıza getirdi. Doz tepkisi testlerinin hepsinin verilerini bir araya getirdiğimizde, yüksek dozda antidepresanla düşük dozda antidepresanın etkisi arasında fark olmadığını gördük. Ortalama iyileşme, en yüksek dozda Hamilton ölçeğine göre 9,97 puan iken, en düşük dozda 9,57'ydi.

Testlere teker teker baktığımızda, aynı ilacın farklı dozları arasında kırk ayrı istatistiksel karşılaştırma bulduk. Bunlardan ortaya çıkan tek kayda değer bulgu, Prozac'ın düşük dozlarda, yüksek dozlara nazaran daha etkili olduğu yönündeydi. Çok sayıda istatistiksel karşılaştırma yapıldığında şans eseri bazı sahte bulgulara ulaşmak mümkündür, düşük dozun yüksek dozdan daha etkili görüldüğü test de muhtemelen böyle tesadüfi bir sonuç ortaya çıkarmıştı. Genel olarak, alınan antidepresan miktarıyla iyileşme arasında bir ilişki bulunmaz.

Bazı ilaçlar düşük dozda etki gösterir, dozu artırmak bir değişiklik getirmez. Örneğin, siyanürün küçük bir miktarı, pekâlâ büyük bir miktarı kadar öldürücüdür. Ancak ilaç etkilerinin çoğu doza bağlı gelişir. Yemekte içilen küçük bir kadehin etkisi, sonrasında içilen dört büyük bardak biradan daha düşüktür. Plasebo-

ların tedavi edici özelliği dahi doza bağlıdır. Hollandalı araştırmacı Ton de Craen ile ekip arkadaşları, ülserin, hastalar günde dört defa ilaç aldıklarında, günde iki defa alınan ilaca kıyasla çok daha hızla iyileştiğini buldular; hem de alınan ilaç plasebo olmasına rağmen.¹⁰ Ancak, alkolden veya plasebolardan farklı olarak, antidepresanların tedavi etkisi dozdan bağımsızdır –en azından hastalar aldıkları dozun düşük mü yoksa yüksek mi olduğunu bilmedikleri zaman. Antidepresanlar, doz arttıkça yan etkilerinin de artmasına rağmen¹¹, depresyonu daha etkili şekilde azaltmazlar. Antidepresanların tedavi etkisinin dozla orantısını bulmaktaki güçlük, etkinin ilacın kimyasal tepkimesinden bağımsız olduğunu düşündüren bir başka neden oluştuyordu.

Antidepresanların yüksek ve düşük dozlarının denk olduğu yaygın olarak bilinir; ancak doktorlar yine de gelişme göstermeyen hastalarda antidepresan dozunu sıklıkla arttırırlar. Neden böyle yaptıklarına dair, Prozac’ın resmi Ürün Özellikleri Özeti bir ipucu veriyor. Şöyle yazıyor: “Ağır depresyon geçiren hastalarla yapılan araştırmalarda, doza verilen tepki eğrisi düzdür; bu şekildeki eğri, tavsiye edilen dozun üzerine çıkılmasının ek fayda sağlamayacağını gösterir.” Ancak, yüksek dozun daha iyi etki sağladığını destekleyen bir kanıt olmamasına rağmen, aynı doküman doktorlara aşağıdaki tavsiyede bulunuyor:

Tavsiye edilen doz günde yirmi miligramdır. Doz, tedavinin başlangıcından itibaren üç ila dört hafta içinde ve sonrasında gerek görüldüğü hallerde gözden geçirilmeli ve gerekirse yeniden düzenlenmelidir. Yüksek dozlarda istenmeyen yan etki riski artmakla beraber, yirmi miligrama yeterli tepki vermeyen bazı hastalarda, doz adım adım artırılarak azami altmış miligrama kadar çıkarılabilir. Doz ayarlamaları, her hastanın durumuna göre, hastada etkili olan minimum dozda kalınacak şekilde dikkatle yapılmalıdır.

Bu durumda, antidepresanın dozunu arttıran doktorlar, bunu sadece Ürün Özellikleri’nde tarif edilen üretici tavsiyesine uyararak yapıyorlar.

Eğer doza verilen tepki eğrisi düz ise ve yüksek dozlar da istenmeyen yan etki riskini arttırıyorsa, neden Ürün Özellikleri Özeti doktorlara hasta düşük doza yeterince cevap vermediğinde dozu üç kata kadar arttırmayı tavsiye ediyor? Bu tutarsızlığı anlamamanın anahtarı, eski dostumuz klinik deneyimdir. Firma, olumsuz verilere rağmen, “klinik deneyimin dozu yükseltmenin bazı hastalar için yararlı olabileceğini gösterdiğini” ileri sürer.

Mainz Üniversitesi Psikiyatri Bölümü’nden Otto Benkert ile meslektaşları tarafından hazırlanmış bir araştırma, bu durumun nasıl oluştuğunu gösteriyor.¹² Antidepresan ilaca tepki vermeyen depresyon hastalarında doz arttırılmasını müteakiben, bu hastaların yüzde yetmiş ikisi kayda değer iyileşme göstermiş, depresyon semptomlarında en az yüzde ellilik azalma sağlanmıştır. Ancak, aslında doz hastaların sadece yarısında arttırılmış, diğer yarısında ise gerçekte arttırılmamasına rağmen hastaların arttırıldığına inanmaları sağlanmıştır. Buna rağmen, her iki grupta da tepki oranı aynı yüzde yetmiş iki olarak gerçekleşmiştir. Yani, ilaç dozu arttırılan bir hasta daha iyi gelişme gösterebilir; ancak bu etki ilacın kimyasal etkisinden ziyade hastanın dozun arttırıldığı bilgisinden kaynaklanıyor olabilir. Bir başka deyişle, doktorlara, plasebo etkisini arttırmak için dozu yükseltmeleri (ve istenmeyen yan etki olasılığını arttırmaları) tavsiye edilmektedir.

SIRLAR VE AÇIĞA ÇIKANLAR

FDA verilerinden oluşan ilk raporumuz, dokuz uzman yorumuyla beraber yayımlanmıştı. Bu uzmanların bazıları antidepresan ilaçlar üzerine klinik testler gerçekleştirmişlerdi. Her ne kadar yorumlar arasında büyük farklar olsa da, bu sefer analizimizin

doğruluğu hakkında hiçbir şüphe bulunmuyordu. Bazı yorumcular analizimizin antidepresanların gerçek etkisini abarttığını savunuyorlardı. Diğerleri ise ilaç endüstrisi sponsorluğunda yürütülen klinik testlerin hatalı olduğunu ve antidepresanların gerçek faydasını düşük gösterdiğini savunuyorlardı. Ancak, bizim veri açıklamalarımızın doğru olduğunda herkes hemfikir. Antidepresan savunucularından birinin belirttiği gibi “veri veridir ve antidepresanların, ilaç firmaları tarafından yürütülen randomize klinik testlere katılan hastalar için ancak küçük sayılabilecek bir takım etkilerinin bulunduğu açıktır.”¹³

Bir önceki meta-analizimizde yaşadıklarımızdan sonra, bu seferkinin temel bulguları üzerinde görüş birliği olduğunu görmek benim için çok hoş bir sürprizdi. Antidepresanlar üzerine aktif olarak araştırma yapan insanların bulgularımıza önceden aşina olduklarını görmek beni daha da şaşırttı. Nitekim bir araştırmacı grubu şöyle yazmıştı: “Tedavi gruplarıyla kontrol grupları arasında gözlenen farkın küçüklüğü pek çok insanda hayal kırıklığı yaratmış olup, bu duruma bazı meslektaşlarımız ‘kirli küçük sır’ ismini takmışlardır.”¹⁴

Kısacası yeni bir keşif yapmamış, sadece uzun zamandır bilinen “kirli küçük sırrı” açığa çıkarmıştık. Hem ilaçları üreten firmalar, hem de onların pazarlanmasını onaylayan düzenleme kurumları bu durumun farkındaydı. Ancak bu ilaçları tavsiye eden doktorların çoğu durumu bilmiyorlardı, tıpkı hastaları gibi.

Ağzı Sıkı İlaç Firmaları

Bu sır nasıl gizli tutulmuştu? Nasıl oluyordu da antidepresanları reçetelerine yazan doktorlar bile, bu ilaçların yalancı haplara kıyasla etkisinin ne kadar sınırlı olduğunu bilmiyordu?

İlaç firmaları, ürünlerini gerçekte olduklarından daha iyi göstermek için çeşitli yöntemler kullanıyordu:

- Olumsuz araştırmaların yayımlanmasını engelliyorlardı
- Olumlu araştırmaları bir kereden fazla yayımlıyorlardı
- Birden fazla yerde yürütölmüş araştırmaların sonuçlarının sadece bir kısmını yayımlıyorlardı
- FDA'ya sunulandan daha farklı datayı yayımlıyorlardı.

Sadece daha başarılı geçen testleri yayımlama eğilimi, en net bir şekilde İsveç'teki MPA'da (Sağlık Ürünleri Kurumu) çalışan Hans Melander ile meslektaşları tarafından belgelenmiştir.¹⁵ İsveç'te yeni ilaçların onaylanmasından sorumlu olan MPA, ABD'deki FDA, Birleşik Krallık'taki MHRA ve AB'deki EMEA'nın karşılığıdır. Melander ve meslektaşları, ilaç şirketlerinin MPA'ya sundukları klinik testlere karşılık gelen yayınları bulmak için tıp literatürünü taradılar. Başarılı klinik testlerin hemen hepsinin yayımlandığını ancak olumsuz testlerin çoğunluğunun yayımlanmadığını buldular. Örneğin, Solvay İlaç, SSRI tipi ilaçları Faverin üzerine on farklı testi İsveç yetkililerine raporlamıştı. Bu testlerin sadece üç tanesi, aktif ilacın kayda değer bir faydası olduğunu gösterirken, yedi tanesi göstermiyordu. Başarılı klinik testlerin üçü de ayrı birer araştırma olarak yayımlanmıştı. Başarısız yedi testten ise sadece biri yayımlanmıştı. 1991'de Faverin İsveç'te pazarlanmak üzere onaylandı.

Bu bölümün önceki kısımlarında, başarılı araştırmaların yayımlanıp başarısızların yayımlanmaması eğilimiyle oluşan bu yayın sapması sorunundan bahsetmiştim. Başarısız testlerin yayımlanmaması pek çok araştırma alanında sorun oluşturur. Bir araştırma kayda değer olmayan sonuçlar ürettiğinde, yayımlanmak üzere dergilere sunulması daha az muhtemeldir; sunulduysa bile, olumlu değerlendirilmesi veya yayımlanmak üzere kabul edilmesi enderdir. Ancak, yayın sapması her ne kadar tüm araştırma alanlarında bir dereceye kadar oluşsa da, ilaç testlerinde özellikle fazladır. Bunun nedeni, yeni ilaçların değerlendirilmesi

için yapılan testlerin büyük kısmının, bu ilaçları üreten ve onlardan kâr etmeyi hedefleyen ilaç firmalarının finansal desteğiyle yürütülmesidir. Şirketler, sponsorlukları altında gerçekleştirilen testlerde oluşan verinin sahibidir; bu verinin halka nasıl sunulacağı veya hiç sunulmayıp saklı tutulması kararlarını aynı şirketler verir. Yaygın olarak reçetelendirilen ilaçlarda, söz konusu ciro milyarlarca sterlini bulur. Bu durumda, olumsuz bulguların yayımlanmasını engelleyen dergi editörleri veya eleştirmenler değil, olumsuz datayı gizli tutmayı tercih eden şirketlerin kendisidir.

İlaç firmalarının bazen olumsuz verilerin yayımlanmasını bilerek engelledikleri yönündeki savım sadece bir kanaat veya bir çıkarımdan ibaret değil, belgelenmiş bir gerçektir.¹⁶ 1990'larda, GlaxoSmithKline, Birleşik Krallık'ta Seroxat markasıyla satılan paroksatinin etkinliği üzerine üç ayrı klinik test yürütmüştü. Bu testlerden biri karışık sonuç verdi; ikincisi ilaçla plasebo arasında kayda değer fark olmadığını gösterdi; üçüncüsü ise, yedi ila on bir yaş arasındaki çocuklarda plasebonun ilaçtan daha etkili olduğunu ortaya koydu. Bu araştırmalardan sadece biri yayımlandı. Diğer iki araştırma gizli kaldı, *Kanada Tıp Birliği Dergisi*'ne gizli bir şirket dokümanı ulaşmış olmasaydı, halkın bu araştırmalardan haberi olmayabilirdi.¹⁷ Söz konusu dokümana göre, şirketin “hedefi bu verilerin yayılmasını dikkatli bir şekilde yöneterek herhangi bir olumsuz mali etkiyi engellemek” idi. Doküman, verilerin “yeterince sağlam” olmadığını kabul etmekle birlikte, karışık sonuçlar vermiş olan tek araştırmanın yayımlanmasını öneriyor; “paroksetinin profiline zarar verebileceğinden dolayı, ilacın tesirinin gösterilememiş olduğuna dair bir açıklama vermenin ticari olarak kabul edilemez” olduğunu belirtiyordu. Sonuç olarak, 2001 yılında araştırma yayımlandığında, makalede varılan sonuç “paroksetinin gençlerde görülen depresyona etkili olduğu” yönündeydi.¹⁸

2004 Haziran'ında, o zaman başsavcı olan, daha sonra New York Eyalet valisi seçilen Eliot Spitzer, GlaxoSmithKline aley-

hine bir dava açarak, şirketi, Paxil’le (Seroxat’ın ABD’deki marka ismi) ilgili bilgileri doktorlardan saklayarak, tekrarlayan ve kalıcı dolandırıcılıkta bulunmakla suçladı.¹⁹ İki ay sonra davada anlaşmaya varıldı; şirket devlete iki buçuk milyon dolar ödemeyi ve sponsor oldukları tüm klinik testlerin sonuçlarını içeren bir listeyi bir internet sitesinde yayımlamayı kabul etmişti.²⁰ Ben ve ekip arkadaşlarım, FDA dosyalarında eksik olan olumsuz test verilerine işte bu internet sitesinden ulaşabildik. Spitzer, diğer antidepresan üreticilerinin de kısa zamanda aynı şeyi yapacağını tahmin ediyordu; ancak çoğu yapmadı.²¹ Olumsuz sonuç veren araştırmaların büyük kısmı halen yayımlanmamış olarak duruyor, içerdikleri veriler ise, hükümet kuruluşlarına resmi talepte bulunulmadığı sürece, araştırmacılar, doktorlar ve genel halk için hâlâ ulaşılabilir durumda.

Kiraz Seçip Pastırma Dilimlemek

Olumsuz verileri saklayıp sadece başarılı testleri yayımlamanın, “kirli küçük sır”ı korumak için yeterli olacağı düşünülebilir; ancak ilaç firmalarının başka numaraları da vardı. Olumsuz testlerin çoğunluğu hiç yayımlanmazken, olumlu sonuç veren testler birçok defa yayımlanıyordu. Bu uygulamaya “pastırma dilimlemek” adı veriliyor ve makaleleri değerlendiren bilirkişilerin, araştırmaların aynı verilere dayandığını fark etmelerini önlemek için çeşitli yöntemler kullanılıyordu.²² Bazen yazarlar değiştiriliyordu, sıklıkla verilerin daha önceki yayınlarına ilişkin referanslar eksik bırakılıyordu. Bazen bir yayınla diğeri arasında kullanılan veriler arasında küçük farklar bulunuyordu. Benzer şekilde, yayımlanan veriler ile düzenleyici kurumlara sunulan veriler de farklı olabiliyordu. Böylece, verileri özetlemeye çalışan bir eleştirmen, büyük olasılıkla aynı olumlu veriyi mükerrer defa sayabiliyordu.

Bir başka uygulama, bir klinik testin verilerinin sadece bir kısmının kullanılmasıydı, buna araştırmacılar arasında verilerin

içindeki “kirazları seçmek” deniyordu. Bazı klinik testler birden fazla yerde gerçekleştirilir ve bunlara *çok merkezli* araştırmalar denir. Çok merkezli araştırmalar, testi yürütmeye yetecek sayıda hastayı bulmayı kolaylaştırır. Aynı zamanda, bu araştırmalar verilerin arasındaki kirazları seçmeyi de kolaylaştırır. Örneğin, Prozac üzerinde yürütülen çok merkezli bir araştırmada, ilaçla plasebo arasında FDA’ya, Hamilton ölçeğine göre üç puanlık fark gösterecek şekilde sunulmuştu. Bu klinik testin ardındaki veriler yayımlandığında ise fark on beş puan olarak –ilaç etkinliği beşe katlanmış olarak– raporlanmıştı. Prozac’ın etkinliğindeki bu sihirli artışın kaynağı neydi? Bütün araştırma 245 hasta üzerinde yürütülmüştü. Yayımlanan makale ise bu hastaların sadece 27’sinden alınan datayı yansıtıyordu. Yayımlanmış versiyonda, hastaların çoğunluğunun verisi dışarıda bırakılarak ilacın gerçekte olduğundan çok daha etkili görünmesi sağlanmıştı.

İlaç şirketleri, yürüttükleri testlerin “toplu analiz”ini de yayımlarlar. Yani, gerçekleştirdikleri farklı testlerin sonuçlarını bir araya getirerek, ilaç-plasebo farkını hepsi üzerinden hesaplarlar. Bu metot, çalışma arkadaşlarımla birlikte yürüttüğümüz meta-analizlere benzemekle birlikte, arada önemli bir fark vardır. Bizim meta-analizlerimiz, bilimsel literatürdeki benzerlerinin çoğu gibi, bulabildiğimiz tüm araştırmalara dayalıdır. Bunun aksine, ilaç şirketleri, toplu analizlere dâhil etmek istedikleri araştırmaları, gerçekleştirilen bütün araştırmalar arasından titizlikle seçip alırlar. Örneğin, GlaxoSmithKline, İsveç otoritelerine, Seroxat üzerine yapılmış on beş klinik testi raporlamıştır. Olumlu sonuç veren araştırmalar, bağımsız olarak yayımlanmasına –bazen birden fazla defa– ek olarak, altı ayrı toplu analizde de kullanılmıştı. Ancak olumsuz sonuç veren araştırmaların çoğu, beklenebileceği gibi, toplu analizlerin dışında bırakılmıştı.

Toplu analizlerin olumsuz verileri saklamakta kullanılabileceği bir yol daha vardır. Olumsuz verileri hiç yayımlamamak ye-

rine, olumlu verilerle, toplam sonucu olumlu gösterecek şekilde birleştirerek yayımlamak da şirketlerin uyguladığı bir yöntemdir. Böylece, şirketler bir yandan verilerin ilaçla plasebo arasında fark göstermediği gerçeğini gizlerken, bir yandan da olumsuz testlerin sonuçlarını da yayımladıklarını haklı olarak iddia edebilirler. İsveç düzenleme kurumu tarafından yayımlanan bir makaleye göre, klinik testlerin yüzde yirmisi hiç yayımlanmamaktadır. Diğer bir yüzde yirmilik kısmın verileri, daha başarılı diğer testlerin verileriyle toplanarak yayımlanmakta, böylece bunların olumsuz sonuçları gözlerden saklanmaktadır. Bu iki grup birleştirildiğinde, toplam verilerin yaklaşık yüzde kırkı gizlenmektedir.²³ Bu ve benzeri uygulamalar, antidepresan ilaçları gerçekte olduklarından çok daha etkili göstermekte ve değerlendirme yetkililerinin ilaçların gerçekten ne kadar etkili olduğunu tespit etmelerini son derece zorlaştırmaktadır.

Bu şekilde yapılan seçici yayımlama uygulamalarının doğurduğu güçlüğün belki de en net yansıması, NICE'nin depresyon tedavisine ilişkin 2004 rehberini hazırlarken karşılaştığı sorunlarda görülebilir. FDA verileri üzerine yaptığımız meta-analizin sonuçlarını okumuş olan NICE görevlileri, yayımlanmamış verileri, kendi yayımlanmış veri analizlerine ekleyebilmek umuyla benimle bağlantıya geçtiler. Hem yayımlanmış, hem de yayımlanmamış verileri çalışmalarına dâhil etmeyi istemekle birlikte, sonuçları saptırmamak için, hiçbir veriyi birden fazla defa katmak istemiyorlardı. Bu nedenle, benden hangi FDA testlerinin yayımlanmış olduğunu ve hangi yayının hangi teste karşılık geldiğini belirlememi istediler. Ancak bunu yapmanın kolay bir yolu yoktu. NICE ekibi elinden geleni yaptı ama nihayetinde vazgeçtiler ve rehberlerinde, kendi verilerini bizimkilerle birleştirmeyi planlamalarına rağmen, "FDA verilerinden hangilerinin daha sonra yayımlanmış olduğunu belirlemenin mümkün olmadığını" belirttiler.²⁴

Doktorlar, arařtırmacılar ve kural koyucuların iřlerini dűzgűn bir řekilde yapabilmeleri için tam ve eksiksiz bilgiye eriřebilmeleri gerekir. Bu da, ancak ilaç řirketleri ařağıdaki kořulları yerine getirmeye mecbur olduėunda saėlanabilir:

1. Bűtűn klinik testler, bařlatılmadan ۆnce bir sicile kaydedilmelidir.
2. Tamamlanmıř olan veya tamamlanmadan ۆnce durdurulmuř olan bűtűn testlerin ۆzet verileri halka açılmalıdır.
3. Sۆz konusu testlerde kullanılan yۆntemler, en azından bilimsel dergi makalelerinde bulunan detay seviyesinde tanımlanmalıdır.
4. Verilerin ۆnceki yayınları ve raporlarına dair referanslar belirtilerek, aynı verilerin eleştirmenler tarafından yanlışlıkla tekrar tekrar sayılması engellenmelidir.
5. Ham veriler halka açılarak bağımsız araştırmacılarla kurumların veri ۆzerinde kendi analizlerini yapabilmeleri sağlanmalıdır.

Bu koşulların ilk ۆű şimdiden sağlandı. 2004 yılında, Uluslararası Tıp Dergisi Editۆrleri Komitesi (International Committee of Medical Journal Editors) bűtűn klinik testlerin, hastalar kaydolmadan ۆnce halka açık bir sicile kaydedilmesi şartını getirdi.²⁵ Sicile kaydedilmemiş olan testlerin sonuçları, en azından bu kurala uymayı kabul etmiş olan dergiler tarafından yayın için değerlendirilmeyecek. Bu, itaat getirecek kadar ciddi bir tehdittir ve testin sonucu olmasa da yapıldığı bilgisinin halka açık olacağı anlamına gelir. Ancak, bir testin varlığını bilmek, faydalı olmakla birlikte yeterli değil. Test sonucu ortaya çıkan veriler, bu verilerin toplanmasında kullanılan yۆntemlerin detayı ve bundan doğan yayınlar da halka açık olmalıdır. Bu bilgilerin tamamı olmaksızın, klinik test literatűrűnű inceleyen araştırmacılar ilaçların etkinliğine dair doğru bir değerlendirme yapamazlar, ilaçları

hastalarına öneren doktorlar ise yeterince bilgiye dayanan tavsiyelerde bulunamazlar.

Önerdiğim koşullardan beşincisinin –sadece özetler yerine asıl verinin halka açılması– önemi, NICE’nin 2004 depresyon tedavi rehberini hazırlarken yaşadığı deneyimde ortaya çıkmıştı. NICE ekibi, yaş, cinsiyet ve etnik köken gibi faktörlerin tedavi sonucuna olan etkisini incelemek istemişti. Bu bilgi, ilaç bazı hasta gruplarında diğerlerine nazaran daha etkili olabileceği için tedavi rehberinin hazırlanmasında önem taşıyordu. 2004 rehberini hazırlayan heyetin başında olan Sör David Goldberg’e göre, NICE ilaç şirketlerinden bu bilgiyi istedi ancak şirketler bilgiyi açıklamayı reddettiler, böylece NICE ekibinin yapabileceği analizleri engellemiş oldular.

Eğer depresyon hastaları arasında ilaca iyi tepki verecek alt gruplar varsa, onların kimler olduğunun bilinmesi büyük önem taşır, böylece antidepresan reçeteleri doğrudan onlara yönelik olarak hazırlanabilir. Ancak bu, ilaçların üreticilerinin öğrenmeye heves etmediği bir bilgi de olabilir; zira bazı hastalar ortalamadan daha iyi tepki veriyorsa, bazıları da ortalamadan daha kötü tepki veriyor demektir. Bunu, depresyon şiddeti verileri üzerinde yaptığımız analizde görmek de mümkün. İlaç etkisi, en şiddetli depresyon geçiren hastalarda ortalamanın biraz üzerinde olmakla birlikte, orta şiddette depresyon geçiren hastalarda hiç yoktu. Bir ilaca kimin cevap verip kimin vermediğini bilmek, sadece cevap veren hastalara etkili dozda ilaç verilmesini sağlamak için değil, aynı zamanda cevap vermeyen hastalara tehlikeli yan etkilere yol açabilecek ancak hiçbir tedavi edici etkisi olmayan ilaçlar verilmesini engellemek için de önemlidir.

Sessiz Kalan Düzenleyici Kurumlar

Yaptığımız meta-analizlere göre, FDA’ya sunulan klinik testlerin yarısından fazlası, ilaçlarla plasebo arasında bir fark göster-

miyordu. Klinik test literatürünü inceleyen araştırmacıların çoğu, yayımlanmamış araştırmalara ulaşamıyor, hatta yapıldıklarını bile bilmiyordu. Ancak FDA ve çeşitli ülkelerdeki diğer düzenleyici kurumlar, bu verilerden haberdardı. Buna rağmen, bunların sonuçları antidepresan ilaçların ne etiketlerinde, ne prospektüslerinde, ne de resmi Ürün Özellikleri Özetlerinde anılıyordu.

Neden düzenleyici kurumlar antidepresanlar üzerine yapılan klinik testlerin pek çoğunun ilaçların plaseboya kıyasla kayda değer bir fayda sağlamadığını gösterdiğine dair halkı bilgilendirmiyordu? FDA'nın durumunda bunun nedenini biliyoruz. Söz konusu olan sadece bir dikkatsizlik değil. SSRI tipi ilaçlardan Cipramil'in FDA'daki dosyalarının içinde, ekip arkadaşarımla birlikte FDA'nın dâhili bir notunu bulduk. Notta, bu tarz bilgilerin açıklanmasının ne hastalara ne de doktorlara bir yararı olacağı düşüncesine ve bu nedenle bilgilerin ilaç etiketine dâhil edilmemesi gerektiği görüşüne dair bir açıklama vardı. ABD'de, etiket bilgileri, FDA tarafından onaylanan ilaçların özet bir listesi olan ve çoğu doktorun hangi ilacın kullanılacağına karar verirken incelediği bir referans kitabı olan *Doktorların Masaiüstü Rehberi*'nde yayımlanır. Bu nedenle, ilacın başarısız olduğu klinik testlerle ilgili bilgilerin etiketlerden çıkarılması, ilacı tavsiye eden doktorların çoğunun bu bilgidan habersiz kalması anlamına gelir.

İlaçla plasebo arasında fark bulunmadığını ortaya koyan klinik testlerin saklanması kararını açığa çıkaran notun yazarı, FDA'nın Nörofarmakolojik İlaç Ürünleri Bölümü'nün yöneticisi olan Dr. Paul Leber'di. Cipramil'in etiketlendirilmesiyle ilgili olarak, ilacın, etken maddesinin ismi olan sitapram ismiyle anıldığı notta yazdıkları aşağıdaki gibidir:

Etiketlendirmeyeyle ilgili bir konuya özellikle dikkat çekmek istiyorum. Klinik Farmakoloji bölümünün Klinik Etkinlik Testleri alt bölümü, sadece sitapramın antidepresan etkilerine kanıt gösteren klinik testleri tanımlamakla kalmayıp, uygun şekilde yürütü-

lup iyi kontrol edilmiş ancak böyle bir kanıt gösteremeyen testlere de değiniyor. Konuyla ilgili geçmiş görüşmelerden hareketle, Ofis Direktörü'nün bu tarz bilgilerin açıklanmasının hastalara da doktorlara da bir yarar sağlamayacağı görüşüne yakın durduğunun farkındayım ancak bu görüşe şahsen katılmıyorum. Doktorların, hastaların ve ödemeleri yapan diğer şahısların, resmi FDA değerlendirme belgelerine ulaşmalarına gerek kalmaksızın, sitalopramın antidepresan etkilerinin gerçekleştirilen kontrollü klinik testlerin hepsinde görülmediğini bilmelerinin yararlı olduğuna inanıyorum. Klinik testlerin, etkili ilaçların etkinliğini belgelemekte sıklıkla yetersiz kaldığının farkındayım; ancak halkın, hatta tıp cemiyetinin büyük kısmının bu gerçeğin farkında olduğundan şüpheliyim. Bunu bilmeye sadece hakları olduğu değil, aynı zamanda bilmeleri gerektiği kanaatindeyim. Dahası, sadece olumlu araştırmaları belirtip olumsuz olanları yok sayan etiket bilgisinin potansiyel olarak “hatalı ve yanlış yönlendirici” bulunabileceğine inanıyorum.²⁶

İtalyanlar ilaç prospektüslerine *bugiardino* derler, tam çevirisi “küçük yalan”dır, kim bilir, belki de haklılar.

Leber'in, etiket bilgilerinde olumsuz testlerden de bahsedilmesinin gerektiğine dair, övgüye değer görüşünün pek etkisi olmadı. Sitalopramın etiketinde bu testlerden kısaca bahsedilmekle beraber, FDA olumsuz verilerin varlığını açıklamayan antidepresan etiketlerini onaylamaya devam etti. Hatta, daha da ileri giderek, ilaç firmaları bu araştırmaları gizlemeye teşvik edildi. *Washington Post*'ta yayımlanan bir makaleye göre:

Dün gerçekleştirilen bir kongre duruşmasında verilen bir ifade ve açıklanan belgelere göre, Gıda ve İlaç İdaresi, antidepresan üreticilerini, ilaçların çocuklar üzerinde yapılan bazı testlerinin, ilaçların şeker haplarından daha etkili olmadığını gösterdiğini doktorlara ve halka açıklamamaya tekrar tekrar teşvik etmiştir. İlaç firması yöneticileri tarafından verilen ifadeye göre, düzenleyiciler, ailelerin ve doktorların ilaçlardan korkmasına neden olabileceği gerekçesiyle olumsuz bilgileri örtbas etmiştir. Tanıkların ifadesiyle, FDA en az üç ilaç için şirketlerin ilaç etiketlerinde olumsuz araştırmaları açıklama girişimlerini engellemiştir.²⁷

Düzenleyici kurumların bu tuhaf davranışı nasıl açıklanabilir? Yanıtın bir kısmı bu kurumların ödeneklerinin nasıl sağlandığında bulunabilir. Bir zamanlar FDA'nın finansmanı tamamen devlet tarafından karşılanıyordu. Ancak bu, 1992 yılında baba Bush'un onayladığı, FDA'ya ilaç şirketlerinden yeni ürünlerinin daha çabuk onaylanabilmesi için değerlendirme ücreti talep etme yetkisi veren bir yasayla değişti. Yasa tasarısının koşullarından biri, bu şekilde elde edilen gelirlerin FDA tarafından onaylanan ilaçların güvenliğinin izlenmesinde kullanılamayacağı idi. Bu şart, ilgili yasa 1997'de Bill Clinton tarafından, sonra 2007'de George W. Bush tarafından yeniden onaylanırken esnetildi; ancak hâlâ toplanan paranın sadece küçük bir yüzdesi ilaç güvenliği takibinde kullanılabiliyor.

2007 Nisan'ında, FDA'nın ilaç şirketlerinden alınan ücretlerle finanse edilmesini onaylayan yasanın yenilenme zamanı geldiğinde, *New England Journal of Medicine*'de, yasayı ağır bir şekilde eleştiren bir makale yayımlandı.²⁸ Bu makalede, Harvard Üniversitesi'nde Tıp Profesörü olan Jerry Avorn, yasanın FDA onaylama sürecindeki bazı etkilerini tarif ediyordu. Söz konusu yasa, yeni ilaçların onaylanmasının aşırı uzun sürmesinden yakınan AIDS eylemcilerinin şikâyetlerini çözümlemek amacıyla oluşturulmuştu ve hükümlerinden biri kararlar için katı zaman sınırları konulmasıydı. Bu zaman sınırlarına uyma çabasıyla, kaynaklar güvenlik takibinden ilaç onayına kaydırılırken, FDA'nın İlaç Güvenliği Ofisi küçültüldü. Avorn'a göre, ilaç riski verilerine odaklandığı için sıklıkla eleştirilen bir FDA'dan bir bilim insanına, üstü tarafından kurumun müşterisinin ilaç şirketleri olduğunu hatırlaması söylenmişti. Bilim insanının cevabı şöyle olmuştu: “Tuhaf, ben müşterimizin ABD halkı olduğunu sanıyordum.”²⁹

İlaç endüstrisiyle, onu düzenleyen devlet kurumları arasındaki finansal dolaşıklığın sadece ABD'ye özgü olduğu düşünülmeyin. İlaç şirketlerinden elde edilen gelirler, FDA'nın bütçesinin

yüzde kırkını oluştururken, EMEA'nın gelirinin yüzde yetmişinden fazlasını oluşturuyor. İngiltere'de ise, Margaret Thatcher başbakanlığı döneminde ilaç şirketlerinin kontrolünü Sağlık Bakanlığı'ndan aldığından beri, MHRA'nın bütün finansmanı ilaç endüstrisi tarafından karşılanıyor.³⁰ Bu, kümesin bekçiliğini tilkiye vermek değilse, hırsızlardan bekçi köpeğini beslemelerini istemektir. Olası bir çıkar çatışmasının önlenmesi için, şirketlerden giderleri karşılamak için belirli bir ücret talep edilse dahi, düzenleyici kurumların ana finansmanının genel vergi fonlarından sağlanmasında fayda var.

İLAÇLAR NEDEN ONAYLANDI? BİLİM ÜFÜRÜKÇÜLÜĞÜ

Her ne kadar doktorlarla hastaların, yayımlanmamış olumsuz testlerden veya ilaç etkisinin ne kadar küçük olduğundan haberleri olmasa da, düzenleyici kurumların haberi vardı. O zaman bu ilaçlar nasıl oldu da pazara sürülmek üzere onaylandı?

Bu çok bariz bir soru olup, benden başkaları tarafından da sorulmuştur. Avrupa Birliği, Fransa, Hollanda ve İsveç'teki düzenleyici kurumların görevlileri de 2008'de meta-analizimizin açıklanmasından sonra yayımladıkları bir "Düzenleyici Savunması"nda aynı soruyu şöyle sordular: "Bu arka plan değerlendirildiğinde, yeni nesil antidepresan ilaçların nasıl onaylandığı sorulabilir."³¹

Bu soruyu yanıtlamak için, düzenleyiciler, dosyalarındaki verilerin bazılarını kullanarak kendi meta-analizlerini gerçekleştirdiler. Sonuçları bizimkilerle örtüşüyordu. İlaçla plasebo arasındaki iyileşme farkının Hamilton ölçeğine göre ortalama iki puan kadar olduğuna katıldılar. Onların verileri de ilaca verilen tepkinin büyük kısmının plasebo etkisiyle açıklanabileceğini gösterdi. Buna rağmen, ilaçların gerek istatistiksel, gerekse klinik açıdan plasebodan daha iyi olduğunu gösterdiklerini savundular.

Peki, Avrupa düzenleyici kurumları nasıl oldu da Hamilton depresyon ölçeğine göre sadece iki puanlık farkı klinik olarak kayda değer bir fayda olarak göstermeyi başardılar? Bunu, bizim klinik test verileri üzerinde kullandığımızdan daha farklı bir iyileşme kriteri kullanarak yaptılar. Biz, antidepresan verilen hastalarla plasebo verilen hastaların yaşadığı belirtilerdeki ortalama gelişme derecesini incelemiştik. Bu, ilaç etkisini ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir kriter olup, NICE tarafından da klinik etkinliği belirlemede kullanılıyordu. Ancak, Avrupa düzenleyici kurumlarının görevlileri, savunmalarında ortalama iyileşme yerine ilaca cevap verme oranlarını incelemişti. “Cevap oranı”, semptomları belirli bir miktarda iyileşme gösteren insanların yüzdesidir. Antidepresan ilaç testlerinde, “cevap veren” hastalarla “cevap vermeyen” hastaları ayırtırmak için, genellikle semptomlarda yüzde ellilik bir düşüş kriteri kullanılır, düzenleyici kurum görevlileri de bu kriteri kullanmıştı.

Bu yaygın cevap tanımını kullanarak, düzenleyiciler, ilaç grubundaki insanların yüzde kırk dokuzunun iyileştiğini, buna karşılık plasebo grubundaki insanların sadece yüzde otuz üçünün iyileştiğini belirtiyorlardı. Bu iki yüzdenin arasındaki fark, yüzde on altıydı. Düzenleyicilerin iddiasına göre, bu hastalar plasebo değil de esas ilacı aldıkları için iyileşmişlerdi ve bu da klinik olarak kayda değer bir fark oluştuyordu.

Bu verilere bakmanın iki farklı yolu vardır. Bir yandan, bu veriler, antidepresanların, ilacı alan hastaların yüzde on altısına bir yarar sağladığını gösterir. İyileşme gösteren hastaların geri kalanı, aynı iyileşmeyi plaseboyla da göstereceklerdi. Diğer yandan, antidepresanların popülerliği göz önüne alındığında, yüzde on altılık oran, çok sayıda hastaya tekabül etmektedir ve bu kadar çok sayıda insana yardımcı olabilecek bir ilacın piyasaya sürülmesi gerektiği savunulabilir.

Yine de bu, hikâyenin tamamı değil. Depresyondaki insanların yüzde on altısının sadece gerçek ilaçla iyileşebileceği dü-

şüncesi aslında sadece bir rakam aldatmacasından ibaret –ancak savunmalarını yazarken düzenleyici kurum görevlilerinin bunun farkında olmadığını düşünüyorum. Meslektaşım Joanna Montc-
rieff ile birlikte, cevap oranı yanılsamasının nasıl ortaya çıktığını
gösterdik.³² Semptomları yüzde kırk dokuz veya altındaki oranda
azalan hastalar “cevap vermeyen”, semptomları yüzde elli veya
üzerindeki oranda azalan hastalar ise “cevap veren” hastalar ola-
rak sınıflanmıştır. Yanılsama, “cevap vermeyen” hastaların hiç
iyileşme göstermediği imasından kaynaklanıyordu. Oysa bu has-
taların da pek çoğu önemli oranda klinik iyileşme göstermişlerdi,
öyle ki çok küçük bir artı –elli bir puanlık Hamilton ölçeğinde
ilave bir puan kadar– bu hastaları yüzde elli kriterinin ötesine
taşıyarak “cevap veren” sınıfına girmelerini sağlayabilir. Bu has-
talar, antidepresan verildiğinde “cevap veren” sınıfına, plasebo
verildiğinde “cevap vermeyen” sınıfına giren, depresyon hasta-
larının yüzde on altılık grubunu oluşturunuyordu.

Bir başka deyişle, sadece gerçek antidepresana “cevap veren”
küçük gruptaki hastalar bile ilaçtan büyük bir kimyasal fayda
görmemişti. İyileşmelerinin büyük kısmı plasebo etkisiyle açık-
lanabilir. Ortalama olarak, ilaç bu hastaların plasebodan elde
edecekleri etkiye ilave olarak Hamilton ölçeğinde iki puanlık iyi-
leşme sağlayabilmişti. Bu ilave, onların, yaygın olarak kullanılan
ancak bilimsel bir temeli olmayan yüzde elli eşiğini geçmelerine
yetmişti. Artış, ilaçların depresyon üzerindeki belirli küçük etki-
sinden kaynaklanabileceği gibi, Bölüm 1’de bahsettiğim üzere,
aktif ilacın yan etkileri sayesinde klinik test hastalarının plasebo
değil de ilaç grubunda olduklarını keşfetmelerinden de kaynak-
lanabilir. Her iki durumda da, etki küçük olup, klinik önemliliğin
geleneksel kriterini karşılamamaktadır.

O zaman bu ilaçlar neden onaylandı? Bu sorunun esas yanıtı,
antidepresan ilaçlarının onayında kullanılan kriterlerde yatmak-
tadır. İlaç düzenleyici kurumların etkinlik kriteri, ilacın plasebo-

dan daha etkin olduğunu gösteren en az iki “uygun ve iyi kontrol edilmiş” klinik testin yapılmış olmasıdır. Ancak bu kriterde faydalanılabilecek birkaç boşluk bulunur. Bunlardan ilki, gerekli istatistiksel olarak kayda değer etkiyi gösteren iki test sonucu bulunana kadar yapılabilecek test sayısında bir sınır olmayışıdır. Olumsuz sonuç veren testler sayılmaz. İkinci boşluk ise ilaçla plasebo arasındaki farkın büyüklüğünün –klinik önemin– hesaba katılmamasıdır, her ne kadar yayımlanmış olan “savunma” bunun değişebileceğini ima etse de.

Sitalopram’ın (Cipramil) FDA tarafından onaylanması bu sürecin nasıl çalıştığına iyi bir örnek oluşturuyor. Yedi tane plasebo-kontrollü etkinlik testi yürütülmüştü. Bu testlerden ikisi ilaçla plasebo arasında küçük ama kayda değer fark gösteriyordu. İki test kayda değer fark göstermiyordu; ancak çok küçük testler oldukları için sayılmadılar. Geriye kalan üç test yeterli ve iyi kontrol edilmiş olarak kabul edilmekle birlikte, ilaçla plasebo arasında kayda değer fark göstermiyordu. Bunların her biri için, FDA yeni ilaç başvurusu ekibinin başı “bu araştırmanın olumsuz sonuç göstermesinin nedenleri bilinmemektedir” ifadesini kullandı; iki tanesine “görülen yüksek derecedeki plasebo etkisi, ilacın plaseboya kıyasla fark yaratmasını zorlaştırmıştır” notunu ekledi. Ekip lideri, bu üç testle ilgili yazdığı özette “Bu testlerin olumsuz sonuçlarını spekülasyona açık kılmak için yeterli nedenler olduğunu hissediyorum, bu nedenle bu testleri sitalopramın aleyhine kanıt olarak saymıyorum” dedi.³³ Bu değerlendirmeye katılan bölüm direktörü, “birden fazla sayıda yeterli ve iyi kontrol edilmiş klinik araştırmada sitalopramın antidepressan etkisine dair somut kanıt mevcuttur” sonucuna vardı.³⁴ Bu, benim görüşüme göre bilim üfürükçülüğüdür. İlaç şirketleri, kayda değer etki gösterecek iki test bulana kadar istedikleri sayıda test yürütebiliyorlardı; nasıl olsa olumsuz olanlar sayılmayacaktı.

Beş testin değerlendirme dışı bırakılmasına rağmen, sitalopramın ilaç-plasebo farkı küçüktü. Hamilton ölçeğine göre or-

talama iki puan olan fark, NICE'in klinik önem kriteri olan üç puanın altında kalıyordu. FDA eleştirmenleri de farkın küçük olduğunu kabul ettiler. Ekip lideri, raporunda, “bu farkın klinik önemini değerlendirmek güç olmakla birlikte, benzer bulgular diğer SSRI tipi ve diğer yeni onaylanmış antidepresanların onaylanması için yeterli bulunmuştur” yazmış, böylece, sitalopram da onaylanmıştır.

TAHLİL MAHLİL

Sitalopramla ilgili FDA dokümanlarını okurken, enteresan bir ifadeyle karşılaştım. Yeni ilaç başvuruları üzerinde çalışan FDA ekibinin lideri, olumsuz sonuç veren yeterli ve iyi kontrol edilmiş testlerle ilgili olarak şöyle yazmıştı: “Aktif kontrol kolu bulunmadığı için, bu testlerin yorumlanabilmesi zor görünmektedir.”³⁵ “Aktif kontrol kolu”, teste katılan hastalar içinden, daha önce onaylanmış ve kullanımı yerleşik hale gelmiş bir ilacın verildiği bir grup anlamına gelir. Böylece test edilen yeni ilacın etkileri, bu grupta kullanılan eski ilaçla kıyaslanmış olur. O halde klinik testlerin iki farklı türü olduğunu görüyoruz; yeni ilacın plaseboyla kıyaslandığı *çift kollu testler* ile, yeni ilacın hem plasebo hem de eski bir ilaçla kıyaslandığı *üç kollu testler*.

Neden bir klinik testte daha önce piyasaya sürülmüş yerleşik bir ilaç kullanılır? Mesela, yeni ilacın daha iyi olup olmadığını görmek için yapılabilir. Benim de FDA dokümanını okuyana kadarki varsayımım bu yöndeydi; ancak okuduktan sonra merak etmeye başladım: Araştırmada başka bir ilacın kullanılmamış olması, yeni ilaçla plasebo arasında bir fark bulunamamış olmasının açıklanmasını neden zorlaştırsın?

Araştırdınca, bir klinik testte ikinci bir ilaç kullanılmasının başka bir nedeni olduğu ortaya çıktı. Bölüm 1'den hatırlayabileceğiniz gibi, depresyon tedavisindeki etkinlikleri açısından

çeşitli ilaçlar arasında büyük bir fark yoktur. Bu nedenle, yeni ilacın eskisinden daha etkili olduğunu göstermeye çalışmak muhtemelen sonuçsuz bir çaba olacaktır. Klinik testlerin ne kadar pahalı ve bunlara katılacak hastaları bulmanın ne kadar güç olduğu hesaba katıldığında, ilaç şirketleri bir fayda elde etmedikçe, teste üçüncü bir “kol” eklemeyi istemeyecektir. O zaman neden eklerler?

Süreç şöyle çalışır: Diyelim ki, yeni ilaç araştırmada plasebo-dan daha yüksek başarı gösterdi. Çok güzel, bu ilacın işe yaradığını gösterir. Bu durumda, yeni ilacın eski ilaca göre daha etkili olup olmadığının da, eski ilacın plaseboya kıyasla daha etkili olup olmadığının da önemi yoktur. Peki, ya yeni ilaç plaseboya kıyasla daha etkili çıkmazsa? Antidepresanlarla plaseboların karşılaştırıldığı klinik testlerin yaklaşık yarısında çıkan sonuç bu yönde. Bu durumda, eski ilacın plaseboya kıyasla daha başarılı olup olmadığına bakılabilir. Eğer eski ilaç da plaseboya kıyasla daha başarılı değilse, o zaman araştırmanın “tahlil duyarlılığı-nın” eksik olduğu sonucuna varılır. Tahlil, burada bir analiz veya değerlendirme anlamındadır. Yani, bir testin tahlil duyarlılığı eksikse, bu, testin, ilacın etkinliğini değerlendirebilmek için yeterli derecede hassas olmadığı anlamına gelir ve araştırma yeni ilacın aleyhine kanıt olarak değerlendirilmez. Mantık şöyle çalışır: Eski ilacın işe yaradığını biliyoruz çünkü zaten onaylandı. Dolayısıyla, bu klinik test eski ilacın etkili olmadığını gösteriyorsa, demek ki bu test, farkı ayırt edebilecek kadar “hassas” değil. Eski ilacın, onaylanma sürecinde yapılan testlerin pek çoğunda etkili çıkmadığı gerçeğini bir kenara bıraksak bile söz konusu araştırmanın neden yeterince hassas olmadığını açıklamaya gerek var mı? Tahlil duyarlılığı kavramı, sadece işleri yeni ilacın lehine çevirmenin bir yoludur.

Bu mantıkla yapılan tahliller, şu kurallarla oynanan bir yazı-tura oyununa benzer: İki tane atış yaparız. İlki yazı gelirse ben

kazanırım, ilk atışın sayılıp sayılmayacağına da ben karar veririm. İlki tura gelirse, ilk atışın sayılıp sayılmayacağına karar vermemiz gerekir. Bunun için ikinci paraya bakarız. Eğer bu para da tura gelirse, ilk atış sayılmaz ve oyun berabere biter. Bu kurallarla, yüzde elli ben kazanırım, yüzde yirmi beş berabere biter. Siz sadece ilk para tura, ikinci para ise yazı geldiğinde, yani yüzde yirmi beş olasılıkla kazanabilirsiniz, yani şans benden yanadır. Bununla ilgili bir şüpheniz varsa lütfen bana yazın, bu oyunu gerçek parayla oynamaktan mutluluk duyarım. Bir ilacın etkinliğini ölçmek için bu kriterleri kullanmak bilim üfürükçülüğünün son noktasıdır.

* * *

FDA verileri üzerinde yaptığımız analizler, antidepresanların etkisi ile plaseboların etkisi arasında büyük bir fark olmadığını gösterdi. Hatta, fark o kadar küçüktü ki, klinik açıdan önem taşımıyordu. İlaç firmaları, ilaçlarının plaseboya kıyasla ne kadar küçük bir etkisi olduğunun farkındaydılar, tıpkı FDA ve diğer düzenleyici kurumların farkında olduğu gibi. Şirketler verileri ilaçlar lehine sonuç verecek şekilde göstermenin çeşitli yollarını bulmuşlardı, FDA ise olumsuz verileri gizli tutmakta şirketlere yardım ediyordu. Hatta bazı durumlarda, FDA olumsuz verileri açıklamak isteyen şirketleri bunları gizlemeye teşvik ediyordu. Ekip arkadaşlarımla birlikte, aslında yeni bir şey keşfetmemiş, sadece herkesin bildiği “küçük kirli sırrı” açığa çıkarmıştık. Peki ortaya çıkardıklarımıza verilen tepki nasıl oldu? Gelecek bölümde, analizlerimizin yayımlanmasıyla ortaya çıkan –olumlu ve olumsuz – tepkileri ele alıyor ve antidepresan savunucularının eleştirilerine yanıt veriyorum.

3

Eleştirmenlerin Karşısında

Başta antidepresanların etkisinin plasebolara kıyasla bu kadar düşük olmasına çok şaşırmıştım. Medya da bunu yeni ve aydınlatıcı bir bilgi olarak değerlendirmişti; hem de bir defa değil tam üç defa. On yıl önce, yayımlanmış klinik test verileri üzerinde Guy Sapirstein ile birlikte yaptığımız meta-analizin sonuçları, dünya çapında çeşitli gazete, dergi ve televizyon belgesellerinde yayımlanmanın yanı sıra, dünyanın önde gelen bilimsel dergilerinden, tüm bilim branşlarını kapsayan *Science*'ın haber bölümünde de yer almıştı. FDA verileri üzerinde meslektaşlarımla birlikte yaptığımız ilk analiz de medyada geniş yer bulmuştu. Yine de, en son ve en eksiksiz analizimizin aldığı tepkilere hazırlıksız yakalandım.

26 Şubat 2008 sabahında analizimizin *The Times*, *The Guardian*, *The Independent* ve *Daily Telegraph* gazetelerinin ön sayfalarında haber olduğunu gördüm. Aynı zamanda televizyonda BBC, ITV, Sky News ile Kanal 4 ve 5'te de haberlerdeydi. Ardından,

ABD, İspanya, Portekiz, Almanya, İtalya, Güney Afrika, Avustralya, Kanada, Çin ve başka pek çok ülkenin gazetelerinde, televizyon ve radyo haberlerinde yer aldı. Çok sayıda önde gelen tıp ve bilim dergisinde haber ve tartışma konusu oldu. Bir gecede, mülayim bir üniversite profesöründen medya süper starına –ya da kime sorduğunuza bağlı olarak süper-kötü adama– dönüşmüştüm.

2008 meta-analizinin çektiği medya ilgisine ek olarak pratik etkileri de oldu. 23 Mayıs 2008’de, analizin yayımlanmasından sadece üç ay sonra, Onmedica.com isimli internet sitesi, Birleşik Krallık’ta dört yüz doksan doktorun katılımıyla gerçekleştirilen bir anketin sonuçlarını yayımladı. Bu ankette doktorlara, bizim analizimizin, kendi ilaç yazma yaklaşımları üzerindeki etkisinin ne olacağı soruluyordu. Katılımcıların neredeyse yarısı (yüzde kırk dördü) ilaç yazma alışkanlıklarını değiştireceklerini ve depresyondaki hastalarına SSRI ilaçları yerine alternatif tedavi yöntemlerini değerlendireceklerini ifade etti.¹

Araştırmacıların, çalışmalarının bu kadar yaygın davranış değişikliğine yol açtığını görmeleri nadiren olur. Buna rağmen yüzde kırk dörtlük oran görüşler arasında farklılıklar bulunduğunu gösteriyordu. Doktorların önemli bir kısmı ilaç yazma uygulamalarında bir değişiklik yapmayı düşünmemişti. Analizimiz, antidepresanların etkinliği ve hangi koşullar altında bu ilaçların hastalara tavsiye edilmesi gerektiği üzerine hâlâ devam eden ateşli bir tartışmanın başlamasına neden olmuştu.. Bu bölümde, antidepresanların etkinliği üzerine veriye dayanan sonuçlarımıza yönelik çeşitli eleştirileri değerlendirip yanıtlıyorum.

“ANTİDEPRESANLAR KLİNİK UYGULAMADA İŞE YARIYOR”

Pek çok doktor ve hasta, meta-analizimize tam bir inanmazlıkla yaklaştı. Bristol Üniversitesi Psikofarmakoloji Birimi’nin

başındaki David Nutt, “Antidepresanlar klinik uygulamada işe yarıyor. Herkes onların işe yaradığını biliyor” demişti. Bir başka eleştirmen ise şöyle yazıyordu:

Düzinelerce klinik test artı onlarca yılın klinik uygulaması artı milyonlarca hoşnut hasta bu kadar yanılıyor olamaz. Hangi araştırmada ne kadar yanılma payı olursa olsun, sağduyu açıkça göstermektedir ki, antidepresanların etkinliğine işaret eden kanıtların toplamı, tersini işaret eden kanıtlara ağır basmaktadır. Bu antidepresanların kullanımı dünya çapındaki tıp cemiyetinde sağlam köklere dayanmaktadır, güvenlidir, işe yaramaktadır ve bunun üzerinde bir şüphe gölgesi dahi yoktur.²

Bir bakıma haklıydılar. Klinik uygulamalar gerçekten de antidepresanların işe yaradığını gösteriyordu; aynı bizim meta-analizimizin gösterdiği gibi. İncelediğimiz klinik testlerde antidepresan verilen hastalar kayda değer, klinik olarak anlamlı düzeyde iyileşme göstermişlerdi. Ancak, plasebo verilen hastalar da iyileşme göstermiş olup, ilaca verilen tepki ile plaseboya verilen tepki arasındaki fark pek büyük değildi. Soru, antidepresanların işe yarayıp yaramadığı değil, *neden* işe yaradığıdır. İlacın içindeki kimyasal özel olarak depresyonu hedeflediği için mi, yoksa plasebo etkisinden dolayı mı?

Doktorlar hastalarına sistemli olarak plasebo reçetesi yazmazlar. Dolayısıyla doktorların yazdığı ilaçları plaseboyla karşılaştırmak mümkün değildir. Bir tedaviyi hastaya yazdıklarında ve işe yaradığında, doktorların eğilimi iyileşmenin tedaviden kaynaklandığını düşünmek yönündedir. Ancak tarih boyunca klinik uygulamada işe yaramış binlerce farklı tedavi yöntemi mevcut. Toz haline getirilmiş taş işe yaradı. Kertenkele kanı ve timsah pisliği de, domuz dişi, yunus penisi ve kurbağa spermi de işe yaradı. Hastalara hayal edilebilecek her türlü sindirilebilir –hatta maalesef sıklıkla sindirilemez– madde verildi. Bunun ötesinde hastala-

rın “bağırsakları boşaltıldı, kusturuldu, zehirlendiler, delindiler, kesildiler, kupaya çekildiler, yakıldılar, kanatıldılar, sülüklere emdirildiler, ısıtıldılar, donduruldular, terletildiler, elektrik şoku-na maruz bırakıldılar”³ ve bu tedaviler tarafından öldürülmedikleri zamanlarda, tedavi işe yaramış olabilirdi.

Plasebo etkisinin gücünden dolayı, bazı tıbbi sorunlarda, gü-cüne inanılan hemen her şey, işe yaramış görünüyor. Bu nedenle müteveffa Arthur K. Shapiro tıp tarihini büyük ölçüde plasebo etkisinin tarihi olarak nitelendirmiştir.⁴ Yine bu nedenledir ki, klinik deneyim tek başına herhangi bir fiziksel maddenin etkili bir tedavi yöntemi oluşturup oluşturmadığını belirleyemez. Herhangi bir ilaç piyasaya sürülmeden önce, ilacın etkinliğini belirleyebilmek için plasebo-kontrollü testler gereklidir.

Sorun şudur ki, çok sayıda doktor, klinik uygulamada işe yarar görünen tedavileri bırakmakta şiddetli tereddüt gösteriyor; klinik testler bu tedavilerin aslında plasebodan ibaret olduğunu kanıtlasa bile. Bu sorun, antidepresanlarla sınırlı değil. Bölüm 5’te de göreceğimiz gibi, bu sorun başka alanlarda da tıbbın ilerlemesini geciktirmiştir.

KLİNİK UYGULAMA KLİNİK TESTLERE KARŞI: STAR*D TESTİ

Klinik uygulamalar, incelediğimiz klinik testlerden çeşitli yönlerden farklıdır ve bu farklar bulgularımızı reddetmeye çalışanlar tarafından sıklıkla ifade edilmiştir. Farklardan biri, klinik testlerde hastaların kendilerine plasebo verilmesinin mümkün olduğunu bilmeleridir. Bölüm 1’de de ifade ettiğim gibi, alınan ilacın plasebo olabileceğinin bilinmesi, ilacın antidepresan etkisini hafifletir.⁵ Ancak bu bilgi, aynı zamanda plasebonun da etkisini hafifletir. Plasebolar, insanların, aldıkları ilacın kesinlikle güçlü bir aktif tedavi maddesi olduğuna inanmaları sağlandığında daha

etkilidirler, özellikle de plasebo alıyor olabileceklerinin söylendiği zamana kıyasla.⁶ Eğer birisinin plasebo alıyor olabileceğini bilmesi, hem plaseboya, hem de ilaca verilen tepkiyi azaltıyorsa, o zaman bu bilginin ilaç-plasebo farkı üzerindeki net etkisi sıfır olmalıdır.

Klinik testlerle klinik uygulamalar arasındaki bir başka fark, incelediğimiz klinik testlere katılan hastaların her birine sadece tek bir tip tedavinin uygulanmış olmasıdır. Klinik uygulamada, bir hasta antidepresanlardan birine tepki vermediği zaman, psikiyatristler sıklıkla hastaya başka bir antidepresan yazarlar. Bazen bu ikinci antidepresan işe yarar. İşe yaramadığında bir üçüncüsü yazılır, olmadı dördüncüsü, beşincisi... ta ki işe yarayan bir tanesi bulunana kadar. Bu uygulamanın ardında yatan düşünce, farklı hastaların farklı kimyasal dengesizliklerden dolayı rahatsızlık çektiği fikridir. Bazı insanlar beyindeki serotonin nörotransmitterinin eksikliğinden dolayı depresif olabilirler; serotoninini seçerek hedef alması beklenen SSRI tipi ilaçlar onlara iyi gelmelidir. Diğer hastalar serotoninin yanı sıra nörepinefrin eksikliği çekiyor olabilirler; onlarda, her iki tip nörotransmitteri birden artıran SNRI tipi ilaçlar daha etkili olabilir. Daha başka hastalarda ise serotonin düzeyi mükemmelken, norepinefrin ve dopamin eksik olabilir; onlar ise bupropiyon gibi bu iki nörotransmitteri hedef alan bir ilaca ihtiyaç duyacaktır. Bu yaklaşımı terzi hipotezi olarak adlandırabiliriz; buna göre doktorun görevi bir terzi gibi her hastaya onun depresyonuna yol açan spesifik kimyasal dengesizliği düzeltecek, yani hastaya uyacak özel ilacı biçmektir.

Hastaların bazen bir ilaçtan diğerine geçildiğinde iyileşme göstermesi, sıklıkla terzi hipotezinin kanıtı olarak değerlendirilir. Bu durum aynı zamanda antidepresanların etkili olduğu savını da destekleyici görülür, hem de klinik test sonuçları oldukça küçük etkiler göstermesine rağmen. Herhangi bir klinik testte hastalara verilen antidepresan, hastaların bazıları için doğru ilaç iken,

bazıları için yanlış ilaç olabilir. Belki de ilacın bütün hastalar üzerinde olan ortalama etkisinin düşük görünmesinin nedeni budur. Klinik uygulamada gözlemlenen, hastanın bir antidepresandan diğerine geçildiğinde iyileşmesi durumu, pek çok doktora antidepresan etkinliğinin hasta için doğru ilacı tespit etmekten geçtiğini düşündürmekte.

Hastaların bazen bir ilaçtan diğerine geçildiğinde iyileştiklerini gösteren klinik deneyim; olağandışı ve yaygın olarak haber yapılan bir klinik test tarafından konfirme edilmiştir. Bu çalışma, Depresyonu Hafifletmek için Sıralı Tedavi Alternatifleri (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression; kısaltması STAR*D) testi olarak adlandırılmıştır.⁷ Sıradan klinik testlere kıyasla “gerçek hayatta” ne olduğunu temsil etmek üzere tasarlanmış olan bu testin diğer amacı ise antidepresanların en iyi koşullar altında etkinliğinin ne olduğunu göstermektir. STAR*D araştırmasına, normal klinik testlere kıyasla daha geniş bir hasta grubu dâhil edilmişti, plasebo kontrol grubu yoktu ve –şu andaki konumuz için en önemlisi– ilk ilaçta iyileşme göstermeyen hastalarda farklı bir ilaca geçildi. İkinci ilaçla da iyileşme göstermeyen hastalar üçüncüye, üçüncüye de cevap vermeyenler dördüncü ilaca geçtiler.

Bölüm 2’de de belirttiğim gibi, bir klinik testin sonuçlarını ölçmenin çeşitli yolları vardır. Bir yöntem, hastaların ne kadar iyileştiğini –yani semptomlarının ortalamada ne derece düştüğünü– incelemektir. Başka bir yaygın yöntem ise hastaların ne kadarının iyileşme gösterdiğine (yani ilaca cevap verdiğine) bakmaktır. Çoğunlukla, “klinik cevabı” belirlemekte kriter olarak semptomların yüzde elli oranında düşmesi alınır. Bu yöntemin bir sorunu, ilaca klinik cevap veren ağır depresyon hastalarının, semptomları yarı yarıya azalmasına rağmen klinik test sonunda hâlâ depresyonda kalmalarıdır.⁸ Bu durum, Bölüm 2’de bahsettiğim cevap oranı yanılsamasının bir parçasıdır. Bu yanılsama, in-

celenen tedavinin gerçekte olduğundan daha etkili görünmesine neden olur. Bu nedenle STAR*D testini tasarlayan araştırmacılar çok daha katı bir kriter kullandılar; testin sonunda depresyonu gerileme halinde olan hastaların sayısını incelediler ve iyileşen/ tedaviye cevap veren hastalar olarak bu grubu kullandılar.

Bu son derece katı iyileşme kriterini kullanarak, STAR*D araştırmacıları teste katılan hastalardan yüzde otuz yedisinin kendilerine verilen ilk ilaçla depresyondan çıktığını bildirdiler. Yüzde on dokuzu kendilerine verilen ikinci ilaçla; yüzde altısı üçüncü ilaçla ve yüzde beşi de dördüncü ilaçla iyileşmişti. Toplamda hastaların yüzde altmış yedisi iyileşmişti. Ancak, pek çoğu için semptomların iyileşmesi sadece geçici olmuştu; iyileşen hastaların yaklaşık yarısı bir yıl içinde yeniden kötüleşti.

Bu bulgular, antidepresan tedavisinin etkileri açısından oldukça karamsar bir tablo çiziyor. En iyi koşullar altında –testin değerlendirmeye alınmak üzere tasarlandığı koşullar– dahi, her üç depresyon hastasının sadece biri kalıcı olarak iyileşmiştir ve plasebo tedavisiyle iyileşme oranının ne olacağına dair bir değerlendirme olmadığı için, bu hastaların iyileşmelerinin de gerçekten aldıkları ilaca bağlı olup olmadığını bilmek mümkün değildir.

Buna rağmen, bu araştırma bir antidepresandan diğerine geçmenin fark yaratabileceğini gösteriyor gibiydi. Peki bu gerçekten doğru muydu? STAR*D testinin gerçek önemini anlayabilmek için çok daha eski tarihli bir araştırmayı incelemekte fayda var.⁹ 1957’de, Oklahoma Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden bir grup araştırmacı, bir gönüllü denek grubuna ipeka –bulantı ve kusmayı tetiklemekte kullanılan bir ilaç– verdi. İpekanın deneklerde gerçekten de bulantı ve kusmaya yol açtığını doğruladıktan sonra, araştırmacılar katılımcılara bulantı ve kusmayı önleyici bir ilacın ardından yine ipeka verdiler. Soru şuydu: Verilen ilaç, ipekanın neden olduğu bulantı ve kusmayı engelleyecek miydi? STAR*D testindeki gibi, bu prosedürü farklı ilaçlarla tekrarladılar; bu du-

rumda önceki ilacın işe yarayıp yaramadığından bağımsız olarak ilaçları değiştirdiler. Bunu yedi defa yaptılar, her defasında ilacın bulantı ve kusmayı önlemedeki başarısını ölçtüler.

Oklahoma araştırması, STAR*D testiyle aynı modele uyan sonuçlar gösterdi. Bazı ilaçlar bazı hastalarda, bazıları da başka hastalarda etkili görünüyordu. Hastaların yarıdan fazlası ilk ilaca başarılı cevap vermişti; yüzde on yedisi ilk ilaca cevap vermemiş ama ikincisine vermişti. Üçüncü tedavi, ilk iki tedaviye cevap vermeyen bir diğer yüzde yirmilik grupta başarılı oldu ve sıra altıncı ilaca geldiğinde deneklerin yüzde yüzü ilaçların en az birine cevap vermişti.

STAR*D testi gibi, bu test de farklı insanların farklı ilaçlara cevap verdiğini ve çözüm anahtarının doğru insan için doğru ilacı bulmak olabileceğini gösteriyordu; ama bir tuzak vardı: Kullanılan ilaçların hiçbirisi gerçekten bulantı ve kusmaya karşı etkili ilaçlar değildi, hepsi plaseboydu.

Oklahoma araştırmasını da göz önünde bulundurarak, STAR*D verilerini –ve klinik uygulamada doktorlar ilaçları değiştirdiğinde olanların altında yatan anlamı– yeniden değerlendirebiliriz. STAR*D testinin sonuçlarının nedeni antidepresanların değiştirilmesi olmayabilir. Gerçek neden, Oklahoma araştırmasının gösterdiği gibi, değişik zamanlarda ortaya çıkabilen plasebo etkisi olabilir. Sonuçlar aynı zamanda başka pek çok faktörün etkisiyle oluşmuş da olabilir. Depresyondan kurtulmaları, hastaların yaşantılarındaki değişikliklerden doğmuş olabilir veya sadece depresyon seviyesinin zaman içindeki değişkenliğinden kaynaklanmış olabilir. Dahası, tüm bu olasılıklardan birinin varlığı diğerinin olmadığı anlamına da gelmez, birden fazlası aynı anda etki etmiş de olabilir. Bir hastanın iyileşmesinin nedeni etkenlerden biriyken, bir başka hastanın iyileşmesinin ardında başka bir etken yatmış da olabilir. Önemli nokta şu ki, hastalar Oklahoma araştırmasında yapıldığı gibi, plaseboya geçmiş ol-

salar dahi iyileşebiliyorlardı, hatta kendilerine hiçbir şey veril-mese de iyileşebiliyorlardı. Benzer şekilde, klinik uygulamada da, hastalar ikinci bir antidepresana geçtiklerinde gösterdikleri iyileşmenin nedeni pekâlâ aldıkları ilacın değiştirilmesi olmaya-bilir. Sebep, plasebo etkisinin gecikerek –belki de hasta farklı bir tedavi kullanıldığını bildiği için– ortaya çıkması olabilir ya da iyileşme hastanın depresyonunun seyrindeki doğal dalgalanma-lardan kaynaklanıyor olabilir.

Tedaviyi hastaya göre uyarlama fikrinin ardında, ilaçları de-ğiştirmenin faydasının, farklı hastalarda depresyonun farklı kim-yasal dengesizliklerden kaynaklandığı düşüncesi yatıyor. Ancak STAR*D testinin verileri, Oklahoma araştırması hesaba katılma-sa dahi bunun tersini gösteriyor. STAR*D testinde, bütün has-talara verilen ilk ilaç bir SSRI idi. SSRI, “seçici serotonin geri alım inhibitörü”dür, yani serotoninin geri alımını engellemesi beklenir, diğer nörotransmitterler üzerinde etkisi yoktur. Bu ilaç işe yaramadığında, hastalara üç farklı antidepresandan biri veril-mişti. İlk ilaca cevap vermeyen hastaların bir kısmına SNRI tipi bir ilaç verilmişti, bu ilaç tipi, serotoninin yanı sıra norepinefrin nörotransmitterinin de geri alımını engeller. Başka bir grup has-taya bupropiyon verilmişti, bu ilaç, serotoninini hiç etkilemez, no-repinefrin ve dopaminin geri alımını engeller. Üçüncü bir hasta grubuna ise sadece başka bir SSRI, yani ilk etapta cevap verme-dikleri tipten başka bir ilaç verilmişti.

Cevap vermeyen hastaları SSRI tipinden SNRI tipine geçir-mek bu hastaların yüzde yirmi beşinin iyileşmesini sağladı. SSRI tipinden bupropiyona geçiş de neredeyse aynı iyileşme oranını sağladı (yüzde yirmi altı). Peki ilaç tipi değiştirilmeden sadece başka bir SSRI tipi ilaca geçirilen hastalara ne oldu? Bu hastala-rın da yüzde yirmi yedisi iyileşti; diğer tip ilaçlara geçen hasta-larla aslında aynı oran. Bir başka deyişle, iyileşme oranı hasta-lara verilen yeni ilacın tipinden bağımsızdı. Sadece bir SSRI tipi

ilaçtan diğerine geçiş de pekâlâ tamamen farklı bir antidepresan ilaç tipine geçmek kadar etkiliydi. Bir kez daha, kimyasal olarak farklı ilaçların neredeyse aynı etkiyi doğurduğu tuhaf “tesadüf”-lerden biriyle karşı karşıyayız. Bu durum, depresyonu hafifletenin ilacın özel kimyasal tepkimesi olmadığını gösteriyor. Etkili olan, sadece tedavinin değiştirildiği düşüncesi olabilir.

KLİNİK TESTLER HATALIDIR

Meta-analizimiz aleyhine yapılan en yaygın eleştiri, incelediğimiz klinik testlerin hatalı olduğu ve araştırmalar daha iyi tasarlanmış olsaydı daha iyi sonuçların elde edilebileceği şeklindeki görüş. Eleştirilere göre, testler antidepresanların gerçek etkisini göstermeye yetmeyecek kadar kısa tutulmuştu. Testlere alınan katılımcılar yeterince ağır depresyonda değildiler veya fazla ağır depresyon geçiriyorlardı. Her durumda, test katılımcıları klinik uygulamada genel olarak görülen hastaları temsil etmiyorlardı.

Toplamda bakıldığında, bu argümanların antidepresan yanlıları tarafından ortaya sürülmesi tuhaf görünüyor. Söz konusu testler, bu ilaçların onaylanmasına temel oluşturmuştur. Bu testlerde ciddi bir sorun varsa, o zaman ilaçların daha baştan onaylanmasının hatalı olduğu öne sürülebilir. Dahası, testler ilaç firmalarının sponsorluğunda yürütülmüştür. Bu testlerin, şirketlerin bu kadar yatırım yapmış olduğu ürünlerinin faydalarını en iyi şekilde yansıtmak üzere tasarlanmış olmaları beklenmelidir.

Aslında, ilaç şirketleri tarafından finanse edilen araştırmalar, genellikle şirketin ürünleri için olumlu, rakiplerin ürünleri için ise daha kötü sonuçlar gösterir; ancak bağımsız olarak gerçekleştirilen araştırmalar bu iki uç noktanın arasında sonuç verir.

New York’taki Beth Israel Tıp Merkezi’nden bir araştırma ekibi, klinik testlerin sonuçlarını, testin kim tarafından finanse

edildiğiyle ilişkilendirerek incelemiştir. İlaç şirketlerinin finanse ettiği araştırmaların yaklaşık yüzde yetmiş beşinin şirketin kendi ilacının lehine sonuçlar verdiğini, bu araştırmaların sadece yüzde yirmi beşinin rakip şirketin ürününün lehine sonuçlar verdiğini buldular. Herhangi bir ilaç şirketi tarafından desteklenmeyen araştırmalarda başarı oranı yaklaşık yüzde elliydi.¹⁰ Dolayısıyla, bizim incelediğimiz, ilaç sektörünün desteğinde yürütülmüş olan araştırmaların ilaç etkisini düşük bulmuş olması pek mümkün görünmüyor. Yine de, söz konusu klinik testlerde bulunduğu öne sürülen hataların her birini teker teker inceleyerek antidepresanların etkinliğini gerçek seviyesinin altında göstermelerine neden olabilecek bir durum olup olmadığını değerlendirelim.

Testler Çok Kısa Süreliydi

İlaç etkinliğinin ölçüldüğü klinik testler nispeten kısa sürelidir. İncelediğimiz testlerin büyük kısmı sadece altı hafta sürmekle birlikte, bazıları sekiz hafta, birkaç tanesi ise sadece dört hafta süreliydi. Bu kadar süre, gerçek ilaç etkisini göstermek için çok kısa olabilir.

Yaygın inanışa göre, antidepresanların ilaç etkisinin görülmesi iki ila üç hafta alır, bu süreden önce görülebilecek herhangi bir iyileşme belirtisi muhtemelen plasebo etkisinden kaynaklanır. Yine de, dört ila sekiz hafta ilaç etkisinin gözlemlenmesi için yeterli olmalıdır. Ayrıca, antidepresanların tedavi edici etkisinin geciktiği inancı klinik deneyime dayanır ve klinik test verilerinin yakın tarihli bir meta-analizi bu inancın aksini iddia etmektedir.¹¹ Oxford, Yale ve Birmingham üniversitelerindeki araştırmacılar tarafından gerçekleştirilmiş olan bu analiz, depresyon semptomlarındaki en fazla düşüşün, tedavinin ilk haftasının sonunda ortaya çıktığını gösteriyor. Her ne kadar iyileşme süreci en az altı hafta devam etse de –ortalama bir klinik testin süresi– iyileşme seviyesi her hafta düşmüş ve testlerin son iki haftasında ilaçla plasebo arasın-

daki farkta görülebilir bir artış olmamıştır. Araştırmanın yazarlarına göre, ortaya sundukları kanıtlar “hastaların antidepresanlara olumlu cevap vermesinin bir süre geçtikten sonra ortaya çıkması olasılığını” kabul edilebilir sınırların dışına çıkarmıştır. Dolayısıyla, klinik testlerin normal süre olan dört ila sekiz haftanın ötesine uzatılmasının ilaç etkisini artırması olası görünmemektedir.

Antidepresanları savunanlar, ilacın gerçek etkisinin ortaya çıkabilmesi için daha uzun süreli testlerin gerekli olduğu savını desteklemek için “hastalığın nüksetmesini engelleme” veya “ilaca son verme” testlerinden bahsediyorlar. Hastalığın nüksetmesini önleme testleri, ilaç kesildiğinde hastalara ne olduğunu anlamak amacıyla tasarlanır. Şöyle çalışır: Aktif ilaca kabul edilebilir derecede iyi cevap veren hastaların bir kısmı ilaca devam eder, bir kısmı ise plaseboya geçirilir. Ardından iki grup arasında hastalığın nüksetme oranı karşılaştırılır. “Nüksetmeyi önleme” testleri, genellikle hastaların plaseboya geçmelerinin, aktif ilaçla devam eden hastalara kıyasla daha kötüleşmelerine yol açtığını gösterir.

Nüksetmeyi önleme araştırmalarıyla ilgili birkaç problem vardır. Birincisi, antidepresan ilacı kesilen hastaların pek çoğunun yoksunluk semptomlarından muzdarip olduğu gerçeğidir ki bu durum ağır vakalarda aylarca sürebilir. Bu yoksunluk semptomlarından bazıları –örneğin üzüntü, intihar düşünceleri, ağlama krizleri, konsantrasyon güçlüğü, asabilik, endişe, gerginlik ve uykusuzluk– aynı zamanda depresyonun da belirtileridir.¹² Bu yoksunluk semptomları, gerek hastaların, gerekse araştırmacıların, hastanın depresyonunun nüksettiğini düşünmelerine yol açabilir.

Yoksunluk semptomları, hastalığın nüksettiği düşüncesine yol açmanın yanı sıra, depresyonun gerçekten nüksetmesine de neden olabilir. Kendinizi, aldığınız antidepresan ilaçtan fayda görmüş bir depresyon hastasının yerine koyun. Bir “nüksetmeyi önleme” araştırmasının parçası olarak, ilacınız kesiliyor ve size plasebo veriliyor. Kısa süre içinde kendinizi üzgün, depresif, en-

dişeli, gergin hissetmeye başlıyorsunuz. Bunların hepsi depresyondayken hissettiğiniz belirtilerdi. Dahası, daha önce hiç hissetmediğiniz yeni belirtiler de başlıyor: Mideniz bulanıyor, başınız dönüyor, görüşünüz bulanıyor ve kaslarınız seğiriyor. Bunların antidepresan yoksunluğu semptomları olduğunu bilmediğiniz için, depresyonunuzun nüksettiğini ve ilaca başlamadan önceki halinizden daha da kötüleştiğinizi düşünebilirsiniz. Yoksunluk belirtilerini hastalığın nüksetmesiyle karıştırmak, gerçek bir nüksetme ile sonuçlanacak fasit bir dairenin başlangıcı olabilir.

Nüksetmeyi önleme testlerinin bir diğer sorunu ise antidepresan kullanımının depresyonun nüksetme riskini artırdığına ilişkin araştırmalarla bağlantılıdır. Antidepresan ilaçlarla tedavi edilen hastalar, depresyonun tekrarlamasına karşı, ilaçsız tedavi edilen hastalarda görülmeyen bir hassasiyet göstermektedir.¹³ Dolayısıyla, nüksetmeyi önleme testlerinde gözlemlenen hastalık tekrarları daha baştan ilaç tarafından oluşturulan bir biyolojik hassasiyetin sonucu olabilir. Depresyonun beyindeki kimyasal dengesizlik sonucu ortaya çıkan bir hastalık olduğu efsanesinin ardındaki kanıtlardan bahsedeceğim gelecek bölümde, antidepresanların insanları hastalığın tekrarlamasına nasıl daha yatkın hale getirdiğini inceleyen araştırmaları da daha etraflı olarak ele alacağım.

Son olarak, klinik ilaç testlerine ilişkin bu kitabın önceki bölümlerinde ortaya koyduğum endişelerden biri, yan etkiler arasındaki farkların hastaların ilaç grubuna mı yoksa plasebo grubuna mı dâhil edildiklerini ayırt etmelerine yol açabileceğiydi. Bu problem, özellikle nüksetmeyi önleme testlerinde belirgin olarak ortaya çıkar. Bu araştırmalardan birine katıldığınızı hayal edin. Kısa süreli etkinlik testine katıldınız, bu test tamamlandı ve aktif ilaç grubunda olduğunuz size söylendi. İlaç etkisini yaşadınız, bununla birlikte aktif ilacın yarattığı yan etkilerin de biri kısmını yaşadınız. Şimdi, testin ikinci bölümünde, size aktif ilaçla devam edebileceğiniz veya plaseboya geçebileceğiniz söyleniyor ama

hangisini kullandığınız belirtilmiyor. Plaseboya geçtiyseniz, en azından yan etkilerde ufak da olsa bir değişiklik hissetmeniz muhtemel değil midir? K r test herhalde buraya kadar! Bu tip araştırmalarda, ilacın kesilmesinden ziyade, hastaların ilacın kesildiğini anlamaları depresyonun n ksetmesinin gerçek nedeni olabilir.

Etkinlik testlerinin görece olarak kısa süreli yapılmasının bir sebebi var. Zaman uzadıkça, ilaç yeterince iyi etki göstermediği için veya yan etkiler nedeniyle, hastalar testi bırakma eğilimi gösterir. Çok fazla sayıda hasta testi bıraktığında ise, araştırmanın güvenilirliği tehlikeye düşer ve geçerliliği sorgulanır. Bu nedenle standart uygulama kısa süreli testlerdir.¹⁴

Bunlara rağmen, bazı uzun süreli etkinlik testleri de gerçekleştirilmiştir. Bu tip “sürdürme” testleri, nüksetmeyi  nleme veya ilacı kesme testlerinden, bazı çok önemli açılardan farklılık gösterir. Sürdürme testleri, sadece aktif ilaca cevap vermiş olan hastaları incelemek yerine, plaseboya cevap vermiş olan hastaları da incelemeye alır. İlaçla iyileşen hastalar ilaca devam eder, plaseboyla iyileşen hastalar ise plasebo almaya devam eder. Kimse ilaçtan plaseboya veya plasebodan ilaca geçmediği için, sürdürme testlerinde hastaların kendilerine hangisinin verildiğini belirleyebilme ihtimali daha düşüktür.

2002’de, prestijli *Amerikan Tıp Derneği Dergisi* (Journal of the American Medical Association), SSRI tipi ilaçlardan Seroxat ile, özellikle Almanya’da hafif ve orta şiddette depresyon tedavisinde yaygın kullanılan bir bitkisel tedavi maddesi olan sarı kantaronu ve bir plaseboyu karşılaştıran altı ay süreli bir klinik testin sonuçlarını yayımladı.¹⁵ Araştırmanın ilk bölümü sekiz hafta süren bir etkinlik testiydi. Bu testte iyileşme gösteren katılımcılardan, bu süre boyunca aldıkları ilaca (aktif ilaç veya plasebo) on sekiz hafta daha devam etmeleri istendi, böylece toplam test süresi altı aya ulaştı. Bu süre, ilaçla plasebo arasındaki farkı göstermek için kuşkusuz yeterli olmalıdır –tabii eğer gerçekten bir fark varsa.

İlk sekiz haftanın sonunda gruplar arasında büyük bir fark yoktu. Her üç gruptaki hastalar da, kendilerine SSRI tipi ilaç, bitkisel ilaç veya plasebo verilmiş olmasından bağımsız olarak kayda değer iyileşme göstermişlerdi. Altı ayın sonunda gruplar arasında hâlâ bir fark yoktu. Aktif ilaçla gelişme gösteren hastalar iyileşmeye devam etmişlerdi; ancak plasebo verilen hastalar da aynı şekilde iyileşmeyi sürdürmüşlerdi. Tüm test katılımcıları arasında sadece bir hastada depresyon nüksetmişti, o hasta da bitkisel ilaçla tedavi gören gruptaydı.

Altı ayın yeterince uzun olmadığını düşünüyorsanız, ilaç sektörü sponsorluğunda yürütülmüş olan, iki farklı antidepresan ilacı (Seroxat ve imipramin) plaseboyla karşılaştıran ve bir yıl süren bir araştırmanın da paralel sonuçlar verdiğini göz önüne almanızı isterim. Bu araştırmada, ilk altı haftalık süre içinde antidepresanlar veya plasebodan herhangi birine cevap veren hastalar, aynı tedaviye bir yıl boyunca devam ettiler. Her üç gruptaki hastaların hepsi iyileşmelerini sürdürdüler. Nitekim, bir yıllık sürenin sonunda, plaseboyla tedavi edilen gruptaki hastalar en az depresif olanlardı –her ne kadar gruplar arasındaki farklar kolaylıkla *tesadüfle* açıklanabilecek derecede küçük olsa da.¹⁶

Sürdürme testleri, nüksetmeyi önleme testlerinden çok daha farklı bir hikâye anlatır. Bu testlerin sonuçlarına göre, klinik testin süresi uzatıldığında dahi, antidepresanlarla plasebo arasındaki fark küçüktür. Yayımlanmış sekiz sürdürme testine bakıldığında, toplamda, plasebo verilen hastaların yüzde yetmiş dokuzu, aktif ilaç verilen hastaların ise yüzde doksan üçü tedavi süresi boyunca iyileşme göstermiştir. Bu uzun süreli araştırmalarda, plasebo tedavisi ilaç tedavisinin yüzde doksan beşi oranında etkili olmuştur. Bu testlerin meta-analizini yürüten yazarlar, araştırmalarını “depresyonda plasebo etkisinin kısa süreli olduğu yönündeki yaygın –ve muhtemelen hatalı– inanç, temelde sezgilere ve hüsnükurutuya dayalı görünmektedir” yargısıyla sonuçlandırmışlardır.¹⁷

Depresyon tedavi rehberini hazırlarken, NICE yetkilileri de, uzun dönemli araştırmalarda ilaç ile plasebo arasındaki farkın küçük olduğu sonucuna varmışlardır. Kısa dönemli testleri incelemeye ek olarak, daha uzun süren yayımlanmış araştırmalar üzerinde ayrı bir analiz yapmışlar ve şu karara varmışlardır: “Sekiz hafta veya daha uzun süren testlerdeki kanıtlar ... SSRI tipi ilaçların depresyon semptomlarını hafifletmekte plasebolara kıyasla istatistiksel olarak kayda değer bir üstünlüğüne işaret etmektedir ... ancak, aradaki farkın büyüklüğü, muhtemelen klinik olarak önem taşımayacak kadar küçüktür.”¹⁸

Uzun dönemli etkinlik testleri üzerine yapılmış olan iki meta-analiz de, meta-analizlerin çoğu gibi, daha önce yayımlanmış verilerle sınırlıydı. Yine de, ilaç ve plasebo arasındaki fark klinik olarak önem taşımıyordu. Yayımlanmamış olan, ilaç şirketi sponsorluğunda yapılmış başka uzun dönemli testlerin var olup olmadığını ve eğer böyle testler varsa sonuçlarının ne yönde olduğunu bilemiyoruz. Bilebileceğimiz tek şey, yayımlanmamış testlerin, eğer varsalar, yayımlanmış testlerden daha iyi sonuç vermedikleridir. Bundan emin olabiliriz çünkü ilaç şirketleri başarılı araştırmaları yayımlarlar, hatta başarılı araştırmaları sıklıkla birden fazla defa yayımlamayı tercih ederler. Yayımlanmadan kalanlar başarısız testlerdir.

Yayımlananların, ilaç için olumlu sonuç veren testler olduğu gerçeği, Oregon’daki Sağlık ve Bilim Üniversitesi’nden bir araştırma grubu tarafından inandırıcı bir biçimde gösterilmiştir. Bu grup, FDA verileri üzerindeki analizimizi devam ettirerek, ilaçlar hakkında FDA’nın vardığı kararlar ile ilaç şirketleri tarafından yayımlanmış dergi makalelerinde varılan sonuçları karşılaştırmıştır. FDA’nın olumlu sonuç verdiği kararına ulaştığı otuz sekiz tane ilaç şirketi testinin biri hariç tamamı yayımlanmıştır. Aynı dokümanlarda, FDA otuz altı başka testin olumsuz veya şüpheli sonuçlar verdiği kararını almıştır. Bu olumsuz testlerin

çoğunluğu hiç yayımlanmamış, aralarından yayımlanmış olan az sayıdaki testin ise, ilgili dergi makalesinde olumlu sonuç verdiği ifade edilmiştir –FDA’nın aksi yöndeki kararına rağmen.¹⁹

Katılımcılar Yeterince Ağır Depresyon Geçirmiyorlardı

FDA verileri üzerindeki en yakın tarihli analizimize yönelik eleştiriler arasında en şaşırtıcı olanlardan biri, bu testlere katılan hastaların güçlü bir ilaç etkisi gösterebilmek için yeterince ağır bir depresyonda olmadıkları yönündeydi. Bu savın sahiplerine göre, antidepresanlar hafif depresif hastalar için etkili olmamakla birlikte, ağır depresyon geçiren hastalarda etkiliydi. Bu eleştiri şaşırtıcıdır çünkü çalışmamızın baştaki hedefi zaten antidepresanların etkisinin, hastaların depresyonunun şiddetine ne kadar bağlı olduğunu incelemektir. Testlerden biri hariç hepsinin çok şiddetli depresyon –Amerika Psikiyatri Birliği ve NICE tarafından kulanılan sınıflandırmaya göre en ağır kategori– geçiren hastaları dâhil ettiğini bulmuştuk. Bu durumda, testlere katılanların güçlü bir ilaç etkisi gösterebilmek için yeteri kadar ağır depresyonda olmadıkları endişesinin temeli neydi?

Bu soruya verilebilecek ilk yanıt, araştırmacıların verileri abarttığı olabilir; yani, hastaların depresyon seviyesini belirleyen doktorlar, hastaları gerçekte olduklarından daha ağır depresyonda göstererek, teste katılmalarını sağlamış olabilirlerdi. Bir klinik teste yeterince katılımcı bulmak zor olabilir ve doktorlar katılımını sağladıkları hasta başına ücret alabilirler. Bu durumda, doktorlar, ellerinden geldiği kadar çok hastanın teste katılmasını sağlamaya uğraşmış olabilirler.

Verilerin abartılması son derece ciddi bir suçlamadır. Eğer doğruysa, ilaç tedavisine verilen gerçek cevap, klinik testlerin gösterdiğinin de altındadır (tabii, araştırmacılar hastaları testin sonunda da gerçekte olduklarından daha depresif göstermiyorlarsa; ama neden böyle bir şey yapsınlar ki?)

Doktorların, klinik test verileri üzerinde oynadıkları suçlaması ne kadar ciddiye alınmalı? Araştırmacıların verileri abartmasının ne kadar muhtemel olduğunu değerlendirmenin bir yolu, suçlamanın kim tarafından yapıldığına bakmaktır. Kaynaklardan biri, FDA’nın İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi’nin Direktörü olan Dr. Janet Woodcock’tur, kendisi *USA Today* gazetesinden bir muhabire verdiği röportajda şöyle der: “Araştırmanın başlangıcında hastalar gerçekte olduklarından daha ağır hasta olarak sınıflandırılmış olabilir çünkü doktorlar bu hastaların ilaç testlerine katılmalarını sağlamaya çok heveslidir.”²⁰

Dr. Woodcock aynı röportajda, FDA olarak bu ilaçları piyasa sürmeden önce işe yaradıklarından emin olduklarını da söylemiştir ancak, kendisinin, klinik testlerdeki doktorların bilerek verileri saptırdığı iddiası bu son cümlesini geçersiz kılar. Eğer doktorlar testin başlangıcında verileri saptırma baskısı altında iseler, testin sonunda da benzer şekilde verileri saptırarak hastaları antidepresan aldıktan sonra daha az hastalanmış gösterme yönünde baskı hissetmezler mi? Tabii ki, testler körlemesine yapılmaktadır, dolayısıyla değerlendiriciler hangi hastalara daha düşük puan vermeleri gerektiğini nasıl bilebilirler? Aslında, daha önce gördüğümüz gibi, doktorların çoğunluğu hangi hastaların ilaç grubunda, hangi hastaların plasebo grubunda olduğunu tahmin edebilirler,²¹ dolayısıyla sonuç verilerini saptırmak çok da zor değildir.

Bu testler ilaçların onaylanmasının temelini oluşturur. Eğer veriler herhangi bir şekilde saptırılıyorsa, o zaman ilaç onay sürecinde çok ciddi bir sorun var demektir.

Ne mutlu ki, bu klinik testlerin, başlangıç datasının saptırıldığı suçlamasını –sadece başlangıç datası üzerinde oynandığı takdirde– başka durumda olabileceğinden daha az problemli kılan bir özelliği var. İncelediğimiz testlerin hepsinde bir plasebo “ısınma” veya “temizlenme” evresi bulunuyordu. Bu şöyle çalışır: Teste katılacakları belirlendikten sonra, hastalara bir veya

iki hafta boyunca plasebo verilir. Bu “ısınma” süresinden sonra, hastalar yeniden değerlendirilir ve iyileşme gösteren hastalar esas testten çıkarılır. Bizim analizlerimizde kullandığımız başlangıç depresyon şiddeti puanları, bu plasebo ısınma evresinden sonra belirlenmiş olan puanlardı, doktorların en başta verdiği puanlar değil. Dolayısıyla, bizim değerlendirdiğimiz hastalar iki haftalık plasebo tedavisinden sonra hâlâ çok ağır depresyonda olan hastalardı.

Elbette, eğer doktorlar bizim depresyon şiddeti sınıflandırmamızı dayandırdığımız, en baştaki puanları saptırdıylarsa, ikinci defa yapılan puanlamayı da saptırmış olabilirler. En baştaki verileri hastaları teste kaydetmek için abartmış olabilirler, ikinci defa ise hastaların plasebo ısınma evresinin sonunda testte kalmalarını sağlamak için abartabilirler. Bu ise, verilerin saptırılması suçlamasını daha da endişe verici bir boyuta taşır. Eğer veriler en az iki defa bilinçli olarak saptırıldıysa –önce kayıt aşamasında, sonra da esas testin başında– o zaman testin sonunda yapılan sonuç değerlendirmelerine nasıl güvenebiliriz?

Plasebo ısınma evresi başlı başına klinik test verilerini çarpıtabilir ancak meta-analizimizi eleştirenlerin ileri sürdüğü yönde değil. Isınma evresi, plaseboya cevap veren hastalardan en başta kurtulmak suretiyle ilaçların gerçekte olduklarından daha etkili görünmelerini sağlıyor olmalıdır. Bu, klinik test metodolojisinde, test sonuçlarının ilacın lehine ve plasebonun aleyhine sapmasına neden olan bir potansiyel hatadır. Aynı zamanda, etik olarak da tartışmaya açık bir uygulamadır.²² Hastalara, bir süreliğine kesin olarak plasebo alacaklarının bilgisi verilmemektedir; hatta araştırmanın sonundaki bilgilendirme toplantılarında bile kendilerine bu bildirilmez. Dolayısıyla plasebo ısınma evreleri bilgilendirerek onay alma şartını ihlal eder.

Winnipeg, Kanada’daki St. Boniface Genel Hastanesi’nden, Sandra Lee ile meslektaşları, plasebo ısınma evresinin ve bu

evrede iyileşme gösteren hastaların ana testten çıkarılmasının etkilerini incelediler. Her ne kadar, plasebo ısınma evresi ilaç etkisini yükseltse de, aradaki fark istatistiksel olarak kayda değer olamayacak kadar küçüktü. Sorunun bir kısmı, ısınma evresi bulunmayan testlerin sayıca çok az olmasıydı. Bu, istatistiksel olarak kayda değer bir farka ulaşılmasını son derece güçleştirir. Bu araştırmacıların vardığı sonuç şöyleydi: “Bilimsel açıdan bakıldığında, plaseboya cevap veren hastaları testten çıkarmak için plasebo ısınma evresi kullanmanın, zaman ve efor maliyeti nedeniyle, gereği yoktur.” Ancak aynı zamanda, plasebo ısınma evrelerinin kullanımının devam edeceğini de tahmin ettiler zira ilaç etkisinin daha büyük görünmesine neden oluyordular.²³

Katılımcılar Fazla Ağır Depresyon Geçiriyorlardı

Eleştirmenlerin bir kısmı, incelediğimiz klinik testlerdeki hastaların yeterince ağır depresyon geçirmediklerinden şikâyet ederken, bir kısmı da bu hastaların depresyon seviyelerinin fazla ağır olduğunu iddia ediyordu. Örneğin, *Nature Reviews Drug Discovery* dergisinde yayımlanan bir editör makalesinde, “incelenen testlerden biri hariç hepsinde katılımcı gruplarının ortalama başlangıç depresyon puanları ‘çok şiddetli’ aralığında olup, bu durum yapılabilecek genellemeleri zayıflatmaktadır” denmişti.²⁴ Görüldüğü kadarıyla şüphelerinin nedeni, antidepresanların şiddetli depresyon geçiren hastalarda etkili, hafif veya çok şiddetli depresyon geçiren hastalarda daha az etkili olması, en ağır depresyon hastalarında ise yine etkili olmasıydı.

Bu oldukça çapraşık bir olasılıktır. Tıpkı Loch Ness Canavarı’nın resimlerde suyun bir üstüne çıkan, bir altında kalan yılankavi gövdesi gibia ntidepresanların etkinliğinin de, hastanın başlangıçtaki depresyon şiddetine bağlı olarak, klinik kayda değerlik eşliğinin bir altına inip bir üstüne çıktığını öne sürer.

Bölüm 2’de, Avrupa ilaç düzenleme kurumlarının, kendilerine ilaç şirketleri tarafından gönderilen antidepresan verileri üzerinde yaptığı bir analizi anlatmıştım.²⁵ Bu analiz, *Nature Reviews Drug Discovery* dergisinin editörlerinin ileri sürdüğü görüşün temelsiz olduğunu gösteriyordu. Düzenleyici kurumun verileri, hem ağır depresyon hastalarının katıldığı testleri, hem orta şiddette ve çok ağır şiddetli depresyon hastalarının katıldığı testleri içeriyordu. Dahası, bu veriler hem yayımlanmış, hem de yayımlanmamış testleri içerdiği için ağır depresyondaki hastaların, daha çok veya daha az şiddette depresyon geçiren hastalara nazaran antidepresanlara daha iyi cevap verip vermediğini mükemmel olarak gösterebiliyordu. Önceki bölümde de ifade ettiğim gibi, bu araştırma, antidepresanların plaseboya kıyasla görece küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlüğü olduğunu ortaya koyuyordu; yani bizim meta-analizimizde ulaştığımız sonucun aynısına ulaşmışlardı. Tartışılan konu açısından daha da önemlisi, Avrupa’daki düzenleyiciler, antidepresan ilaca verilen cevap ile depresyon şiddeti arasında hiçbir bağlantı bulamamışlardı. Ağır şiddette depresyon geçiren hastaların, antidepresanlara (ya da plasebolara) orta şiddette veya çok ağır şiddette depresyon geçiren hastalardan daha iyi cevap vermesi muhtemel görünmüyordu.

Hastalar Geneli Temsil Etmiyorlardı

Pek çok hasta klinik test gruplarından çıkarılır. Meta-analizimizin eleştirmenleri, antidepresanların, bu hastalar için, klinik testlere katılan hastalar için olduğundan daha etkili olabileceğini öne sürdüler. Bu görüşün ne denli akla yakın olduğunu inceleyelim.

Hastaları klinik test grubundan çıkarmanın temel amaçlarından biri, ilaç ile plasebo arasındaki farkları daha kolaylıkla ortaya çıkarabilmektir.²⁶ Bazı hastaları dışarıda bırakmak, iki yolla bu amaca yardım edebilir. Bu yolların ilki, plaseboya ce-

vap vermesi en muhtemel olan hastaları dışarıya almaktır. Bunun için, hastalar kısa süredir depresyondalarsa, hafif bir depresyon geçiriyorlarsa veya plasebo ısınma evresinde plasebo tedavisine cevap verirlerse, klinik testten çıkarılırlar.

Bazı hastaları dışarıda bırakarak ilaç-plasebo farkını büyütmenin diğer yolu ise, aktif ilaca yeterince olumlu cevap vermesi muhtemel görünmeyen hastaları testten çıkarmaktır. Bu yaklaşımla, çok uzun süredir depresyonda olan hastalar, daha önce uygulanan tedavilere yanıt vermemiş olanlar, alkol veya başka ilaçlarla kullanım sorunu yaşayanlar veya depresyonun yanı sıra endişe veya kişilik bozuklukları ya da başka çeşitli sağlık sorunları yaşayanlar testten çıkarılırlar. Bu özelliklere sahip hastaların, ilaç tedavisine diğerleri kadar iyi cevap vermediği görünmektedir. Klinik testlerde kullanılan bu tarz hariç tutma kriterleri, ilacın klinik uygulamada karşılaşılan depresyon hastaları topluluğunun genelinde tam olarak ne kadar etkili olacağının tahmin edilmesini zorlaştırmakla birlikte, eğer bir sapma varsa, bu plasebodan ziyade ilacın lehinedir, zira bu hastaları testten çıkarmaktaki hedef, ilaç-plasebo farkını arttırarak ilaç etkisinin daha kolay gözlemlenebilmesini sağlamaktır.

Bizim incelediklerimiz de dâhil olmak üzere, klinik testlerin çoğunluğu, teste ilanlar aracılığıyla çağrılan gönüllüler üzerinde yürütülür. Belki bu depresyon hastaları, antidepresanlara klinik uygulamada görülen hastalar kadar duyarlı değildir. Daha önce anlattığım STAR*D testi, özel olarak antidepresanların klinik uygulamada karşılaşılan tipik hastalardaki etkisini belirlemek üzere tasarlanmıştı. Bu testteki hastaların hiçbiri ilanlar yoluyla toplanmamıştı. Hepsi genel tıp merkezlerinde veya ayakta tedavi veren psikiyatri merkezlerinde depresyon tedavisi gören hastalardı. Ayrıca, genelde kullanılan hariç tutma kriterleri de daha geniş bir hasta çeşitliliği sağlamak amacıyla daha esnek tutulmuştu. Daha önce antidepresan kullanmış ama bu ilaçlara cevap

vermemiş olan hastalar testin dışında bırakılmıştı; ancak bu sadece testteki cevap oranının yükselmesine neden olabilirdi, düşmesine değil.

Eğer bizim ilaç şirketi testleri üzerinde yaptığımız analizi eleştirenler haklı olsalardı, STAR*D testinin, klinik testlerde genel olarak belirtilen ilaç tepkisinden daha yüksek bir ilaç tepkisi göstermiş olması gerekirdi.²⁷ Ancak, bu test de, bizim incelediğimiz plasebo kontrollü klinik testlerdekine çok benzer seviyede nüksetme ve ilaç tepkisi oranları göstermiştir. Üstelik, bu durum STAR*D testinde, antidepresan tedavisine verilen cevap oranını yükseltici bir özellik olduğu gösterilmiş olan, plasebo kontrol grubu kullanılmamasına rağmen durum böyledir.²⁸ Buna göre, bizim incelediğimiz klinik testler, genel hasta grubunu daha iyi temsil eden bir katılımcı grubuyla yapılan testlerin gösterebileceğinden daha iyi sonuçlar vermiştir.

İspat Yükümlülüğü

Analizimizin, testlerin hatalı olduğunu öne süren eleştirmenleri, antidepresan ilaçların işe yaramadığını ispatlamanın benim yükümlülüğüm olduğunu varsaymaktadır. Peki ispat yükümlülüğü gerçekte kimdedir? Bu bölümün önceki kısımlarında, yüzyıllar boyunca ilaç olarak kullanılmış maddelerden bazılarını sıraladım. Onlara ek olarak, çürümüş et, sinek pisliği, insan teri, kurtçuklar, örümcekler, kürkler ve kuş tüyleri de kullanılmıştı. Bu tedaviler, geçmişte en azından doktorlarla hastaların kendilerine inanmalarını sağlayacak kadar işe yaramıştı; dahası bu tedavilerin işe yaramadığını ispatlamamız da mümkün değildir zira hiçbiri klinik testlerden geçmemiştir. Bu durumda, belki de uygun testler bu malzemelerin etkisizliğini kanıtlayana kadar onları kullanmaya geri dönmeliyiz. Ne de olsa, meta-analizimizin bölüm başında da alıntıladığım eleştirmeninin dediği gibi “klinik uygulama ve milyonlarca tatmin olmuş hasta yanılıyor olamaz.”²⁹

Önemli olan nokta şudur ki, tıp uygulamaları deneysel kanıta dayanmalıdır, kanıtın eksikliğine değil. Gereken, benim anti-depresanların işe yaramadığını ispat etmem değil. Bunun yerine, ilaç şirketlerinin bu ilaçların işe yaradığını ispat etmeleri gerekir. Eğer testler hatalıysa, o zaman hastaların çoğunluğu için antidepresanlarla plasebo arasında klinik olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Eğer testler hatalı değilse, testlerdeki verilere göre hastaların çoğunluğu için antidepresanlarla plasebo arasında klinik olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Her iki durumda da, antidepresan ilaçların etkinliğinin ispatlanması başarısız olmuştur.

Bunların ötesinde, antidepresanların istatistiksel olarak plasebolardan daha etkili olduğunu göstermek yeterli değildir. İlaçların piyasaya sürülmesi ve hastaların bu ilaçların yan etkilerine ve diğer olası risklere maruz kalması için, ilaçların plaseboya üstünlüğünün klinik olarak anlamlı olduğunun da gösterilmesi gerekir. FDA'dan elde ettiğim dosyalarda, kurum yetkilileri onayladıkları ilaçların klinik olarak anlamlı bir üstünlük gösteremediğini kabul etmiş, bunun yerine ilaçların etkinliğinin *prensip olarak ispatlandığını* ifade etmişlerdir. Prensip olarak ispatlamak, ilacın plaseboya kıyasla sadece istatistiksel olarak üstün olduğu anlamına gelir, aradaki fark ne kadar küçük olursa olsun. Cipramil (ABD'de Ceflexa) isimli ilacın onaylanmasında, FDA'nın Nörofarmakolojik İlaç Ürünleri Bölümü'nün direktörü durumu şöyle özetlemiştir:

Etkinin büyüklüğünün ve daha da önemlisi bu etkinin klinik değerinin, en azından yürütülmüş olan deneyler aracılığıyla geçerli bir şekilde, ölçülmesi mümkün değildir. Bu nedenle, mevcut vakada, diğer tüm antidepresan etkinlik değerlendirmelerinde de olduğu gibi, sağlam kanıtlar ürünün etkinliğini prensipte ispatlamaktadır.

Bunun üzerine, Psikiyatrik İlaç Ürünleri Takım Liderinin yorumu şu olmuştur: “Her ne kadar bu farkın klinik önemi üzerinde

karara varmak zor olsa da, diğ er SSRI tipi ilaçlarla yakın zaman-
da onaylanmış olan diğ er antidepresanlar için benzer bulgular o
ilaçların onaylanmasını desteklemekte yeterli bulunmuştur.” Bir
başka deyişle, bir antidepresan ilacın *klinik değeri* FDA’nın ilacı
onaylama kriterleri arasında yer almaz.

Peki, FDA’ya sunulan klinik test verileri, prensip olarak is-
pat için bile gerçekten yeterli mi? FDA’ya sunulan testlerdeki
oldukça küçük ilaç-plasebo farklarının, algılanan yan etkiler ara-
cılığıyla k r testin bozulmasından kaynaklanmış olabileceğini
hatırlayın. Farkların nedeni gerçek bir ilaç etkisinden ziyade, ge-
lişmiş bir plasebo etkisi olabilir. Bölüm 1’de de belirttiğim gibi,
yan etkiler hesaba katıldığında, SSRI ile plasebo arasındaki fark
istatistiksel olarak bile kayda değer olamayacak kadar küçüktü.³⁰

Her ne kadar FDA bir antidepresanı onaylarken ilacın klinik
değerini göz önüne almasa da, NICE, klinik rehberini oluşturur-
ken klinik anlamlılığı dikkate almıştır. Daha yakın bir tarihte,
Avrupa’daki düzenleyiciler, en güncel meta-analizimizin ardın-
dan yayımladıkları savunma metninde, klinik anlamlılığın ilaç
onay sürecinde göz önüne alınması gerektiğini ifade etmiş ve
–benim görüşüme göre başarısız bir şekilde– geçmiş verilerin
istatistiksel anlamın yanı sıra klinik olarak da anlamlı olduğunu
göstermeye çalışmışlardır. Bu güzel bir gelişme olup, gelecekte
resmi politika haline dönüşmesini umuyorum.

M TEAK P TESTLER FARKLI SONUÇLAR VERİYOR

İlaç şirketleri, verileri üzerinde yaptığımız çeşitli analizlere genel
olarak makul bir tepki verdiler. Hatta iki şirket benden kısa süreli
danışmanlık aldı. Bulgularımız şirketleri hiç şaşırtmamıştı –bun-
ları zaten biliyorlardı, neden bu kadar şamata yapıldığını merak
ediyorlardı. Nitekim, beni danışman olarak almalarının nedeni

plasebo etkisinin bu kadar güçlü olmasıydı. İlaç etkisini göstermekte zorlanıyorlardı ve plaseboya cevap vermesi muhtemel hastaları önceden belirleyebilmenin bir yolunu bulmayı umuyorlardı. Bunu başarabilirlerse, bu hastaları klinik testlerin dışında tutarak, testlerde ilaç etkisini göstermeyi kolaylaştırabilirlerdi.

Seroxat markalı antidepresanın üreticisi olan GlaxoSmithKline (GSK), bizim meta-analizimizin üzerine halka açık bir yorumda bulunan tek ilaç şirketi olarak görünmektedir.³¹ İncelemelerimizi FDA'ya sunulan verilerle sınırlandırmıştık, bunlar Seroxat üzerine yapılmış on altı testi de içeriyordu. Şirket yetkililer, bu ilaç üzerine yüz yetmişin üzerinde test yaptıklarını belirtirler, yani bizim incelediğimiz on altı tanesi toplam araştırmaların sadece küçük bir bölümünü oluşturuyordu.

Bölüm 2'de de belirttiğim gibi, GSK'nin bazı olumsuz klinik test sonuçlarını saklamakla suçlandığı bir davanın sonrasında, şirketin Seroxat üzerine gerçekleştirdiği tüm testlerin sonuçlarını raporlayan bir internet sitesi kurması zorunlu kılınmıştı. GSK'nin bu internet sitesine koyduğu araştırmaları inceledim. Büyük kısmında plasebo kontrol grubu yoktu. Dolayısıyla, SSRI tipi ilaçların depresyon tedavisinde plasebolardan daha iyi olup olmadığı konusunda bir anlam ifade etmiyorlardı. Ancak GSK'nin internet sitesinde, plasebo kontrol grubu içeren bazı "satış sonrası" testler—yani FDA'nın Paxil'i (Seroxat'ın ABD'deki ismi) onaylamasından sonra yapılmış testler—de vardı. Bizim analizimiz FDA veri kümesiyle sınırlı olduğu için, sonradan yapılan bu testleri dâhil etmemiştik. Bunlar farklı bir sonuç veriyor muydu?

Tesadüfen, Dünya Sağlık Örgütü, İtalya'daki Verona Üniversitesi ve Japonya'daki Nagoya Üniversitesi'nden araştırmacılar, GSK'nin internet sitesindeki plasebo kontrollü antidepresan testlerinin hepsini zaten incelemiş ve sonuçları yaklaşık olarak bizim FDA verileri üzerindeki analizimizi yayımladığımız zamanda yayımlamışlardı. Bu araştırmacılar, FDA'ya sunulanlar da dâhil

olmak üzere, Seroxat'ın önemli depresyon tedavisinde kullanımı üzerinde yapılmış kırk farklı plasebo kontrollü test buldular. Bu kırk test üzerinde yaptıkları analizin sonuçları bizim FDA'ya gönderilen araştırmalar üzerindeki analizimizin sonuçlarıyla hemen hemen aynıydı. Biz depresyon tedavisinde plaseboların, antidepresanların yüzde seksen ikisi oranında etkili olduğunu saptamıştık. GSK'nin internet sitesindeki satış sonrası testlerini de içeren sonraki araştırma, plasebonun etkin ilacın yüzde seksen üçü oranında etkili olduğunu bulmuştu.³²

YAĞ İLE SU VEYA TABANCALAR İLE BIÇAKLAR?

Başka bir olasılık daha mevcuttur. Genel varsayım, ilacın etkisinin plasebo etkisinin üzerine eklendiği, yani hastaların deneyimlediği toplam iyileşmenin plasebo etkisine ilave olan ilaç etkisinden kaynaklandığı yönündedir. Bu varsayım, plasebo kontrollü klinik testlerin tasarımının içine işlemiştir, bu testlerde, ilaç etkisi, ilaca verilen cevap ile plaseboya verilen cevap arasındaki fark olarak değerlendirilir. Harvard Üniversitesi ve Londra School of Economics'te bilim tarihi üzerine çalışan Anne Harrington, bunu yağ ile su hipotezi olarak adlandırır.

Ancak, ilaç etkisiyle plasebo etkisi, yağ ile su gibi, ayrı ayrı duran ve toplanabilen iki ayrı kavram olmayabilir.³³ Bu ikisi birbirinden bağımsız olabilir, bu durumda plasebo etkisi hiç olmasa bile ilaca verilen tepki aynı olabilir. İlaçlarla plasebolar, yağ ile sudan ziyade, tabancalar ile bıçaklara benziyor olabilir. Birisini tabancayla vurmak, kurbanı pekâlâ bıçaklamak kadar kesin bir şekilde öldürecektir. Birisini bıçaklamanın da vurmak kadar öldürücü olduğu gerçeği, insanı vurmanın etkisiz olduğu anlamına gelmez. Aynı şekilde, antidepresanların etkisinin gerçek ve büyük olması, ilaçla plasebo arasındaki farkın küçük olmasına

rağmen mümkündür. Belki de, depresyon hastaları antidepresan verildiğinde, kendilerine ilacın verildiğinin farkında olmasalar bile iyileşebilirler. Bir başka deyişle, antidepresan ilaçlara verilen tepki, klinik testlerde plasebo etkisi tarafından maskelenen gerçek bir ilaç etkisi olabilir.

Sağlıklı gönüllülerle yapılan bazı araştırmalarda, ilaç ve plasebo etkilerinin toplanabilir olup olmadığı denenmiştir. Bu araştırmalarda “dengelenmiş plasebo tasarımı” denilen deneysel bir yöntem kullanılır.³⁴ Şekil 3.1 bu tip çalışmaların nasıl yapıldığını gösterir. Katılımcıların yarısına (şekildeki A ve B gruplarındakilere) ilaç grubunda oldukları söylenir. Diğerlerine (C ve D gruplarındakilere) plasebo grubunda oldukları söylenir. Verilen bu bilgi bazen doğrudur, bazen değildir. A grubundaki katılımcılara ilaç verilmiş ve kendilerine de ilaç verildiği söylenmiştir. B grubundakiler kendilerine ilaç verildiğini zannederken, aslında plasebo verilmiştir. C grubundaki katılımcılara ilaç verilmiştir ancak kendileri plasebo aldıklarını zannetmektedir. D grubu ise kontrol grubudur; insanlara plasebo da dâhil olmak üzere hiçbir şey verilmediğinde ne olduğunu gösterir.

	Aldığı söylenen	
	İlaç	Plasebo
Gerçekte alınan: İlaç	A	C
Plasebo	B	D

Şekil 3.1 Dengelenmiş plasebo deneyinin tasarımı

Dengelenmiş plasebo tasarımı, ilaç ve plasebo etkilerinin yağı ile su gibi toplanabilir olduğunu mu, yoksa plasebonun aslında ilaç tarafından üretilen etkileri maskeleyip mi değerlendirmeyi mümkün kılar. Eğer ilaç ve plasebo etkileri toplanabilir

ise, gerçek ilacı aldığını bilen hastalar (A grubundakiler), plasebo alan hastalardan da (B grubu), bilmeksizin gerçek ilacı alan hastalardan da (C grubu) daha fazla iyileşme göstermelidir. Öte yandan, eğer ortada plasebo etkisi tarafından maskelenen gerçek bir ilaç etkisi varsa –yani bu iki etki toplanabilir özellikte değilse– o zaman bilmeden gerçek ilacı alan hastalar (C grubu), ilaç ve plasebo etkileri (B ve C grupları) birbirine eşit olsa dahi, ilaç veya plasebo almayan hastalardan (D grubu) daha fazla iyileşme göstermelidir.

Dengelenmiş plasebo tasarımı gibi yöntemler kullanan araştırmalar, bazı ilaç etkilerinin toplanabilir, bazılarınınınsa toplanamaz nitelikte olduğunu gösterir. Örneğin, kafeinin uyanıklık üzerindeki etkisi veya morfinin ağrı üzerindeki etkisinin değerlendirilmesinde, ilaç etkisi ve plasebo etkisi birbirine eklenerek daha güçlü bir birleşik etki üretir.³⁵ Ancak tüm ilaç etkileriyle plasebo etkileri bu şekilde üst üste eklenmemektedir. Bazen, çok daha ilginç etkileşimlerle karşılaşılır. Örneğin, bazı insanların çok fazla kahve içtiklerinde hissettikleri gerginlik ve rahatsızlık, sadece insanlar kafein tükettiklerinde ve kafein tükettiklerinin farkında olduklarında ortaya çıkar (şekildeki A grubu). Kafeinli kahve, kafeinsiz kahve içtiğini zanneden insanları gerginleştirmemektedir (C grubu) ve plasebo kahve de insanları rahatsız etmemektedir (B grubu).

Antidepresanların ilaç etkisi –eğer varsa– ile plasebo etkisinin toplanabilir olduğuna işaret eden birtakım dolaylı kanıtlar vardır. Bölüm 1’de de belirttiğim gibi, plasebo grubu bulunmayan klinik testlerdeki hastalar, plasebo kontrol grubu bulunan testlerdeki hastalardan önemli ölçüde daha çok iyileşme gösterirler. Plasebo kontrollü testlerde, hastalara kendilerine plasebo verilebileceği söylenir ve bu bilgi, ilaç alınmasının etkisini azaltır.³⁶ Yine de, antidepresanların saf ilaç etkisi, dengelenmiş plasebo testiyle değerlendirilmemiştir ve böyle bir test normal klinik testlerden daha büyük bir ilaç etkisi gösterebilir.

Bu olasılık göz önüne alındığında, ilaç şirketlerinin böyle bir testi denemeye hevesli olmaları beklenir. Gerçekte ise hiç böyle bir niyetleri yoktur. Yıllardır toplanabilirlik üzerine doğrudan bir test yapılması için mücadele veriyorum³⁷ ancak ilaç şirketleri bu hedefe ulaşacak bir testin yapılmasını desteklemeye istekli görünmüyorlar veya bunu yaptılarsa da sonuçlar henüz yayımlanmadı. Böyle bir testin sonuçları, her ne kadar antidepresanları temize çıkarabilir ve plasebo etkisinden bağımsız olarak işe yaradıklarını gösterebilirse de, antidepresanların aktif birer plasebodan fazlası olmadığını da gösterebilir. O zaman neden riske girsinler ki?

* * *

Bu kitabın yazımı sırasında ve meta-analizimize yöneltilen çeşitli eleştirileri yanıtlarken, daha önce varlığından haberdar olmadığım verilerle karşılaştım. Bu verilerin bir kısmı ekip arkadaşlarımla birlikte meta-analizimizi yayımlanmaya hazırladığımız sırada henüz yayımlanmamıştı. Bu veriler, FDA'dan aldığımız verileri yorumlarken fazla ihtiyatlı davrandığımızı işaret ediyor.

Şimdiye kadar, antidepresanların tedavi edici özelliklerinin az olduğunu, klinik olarak anlamlı faydalarının hastaların küçük bir bölümüyle sınırlı *olabileceğini*, ilaçların etkisinin özel kimyasal bileşimlerinden kaynaklanmıyor *olabileceğini* –yani, tedavi edici maddeler olmak yerine antidepresanların aktif plasebolardan ibaret olabileceğini– ifade ettim. Eleştirmenlerin itirazlarını yanıtlama süreci, beni giderek çok daha geniş kapsamlı çıkarımlara yöneltti. Depresyonun bir beyin hastalığı –antidepresan ilaçlarla tersine çevrilen bir kimyasal dengesizlik– olduğu yönündeki yaygın görüşe dair şüphelerim her zaman vardı. Şimdi ise, tüm verileri değerlendirdiğimde, kimyasal dengesizlik teorisinin tamamen mantıksız olduğuna inanıyorum.

Gelecek bölümde, kimyasal dengesizlik teorisinin ardındaki verileri inceliyorum. Benden önce başkaları bu verilerin, bu

yaygın görüŖe ancak zayıf bir temel teŖkil ettiğini öne sürdüler.³⁸ Ben ise bir adım daha ileri gidiyorum. Bence bu veriler kesinlikle zayıf değil. Gerçekte oldukça güçlüler. Ancak depresyon hakkındaki kimyasal dengesizlik teorisini desteklemek yerine yalanlıyorlar. Depresyonun beyindeki kimyasal dengesizlikten kaynaklandığı yönündeki geleneksel açıklama, Ŗu anda Ŗüphe götürmez Ŗekilde yanlış görünmektedir.

4

Kimyasal Dengesizlik Efsanesi

Bize tekrar tekrar söylendiği kadarıyla depresyon bir beyin hastalığıdır, antidepresan ilaçlar aracılığıyla yeniden düzenlenebilen bir kimyasal dengesizlikten oluşmaktadır. ABD’deki Ulusal Akıl Sağlığı Araştırma Enstitüsü tarafından halkı depresyon hakkında bilgilendirmek amacıyla yayımlanmış bir broşürde, “depresif hastalıklar beyindeki düzen bozukluklarıdır” denmekte, “önemli nörotransmitterlerin –beyin hücrelerinin iletişim için kullandığı kimyasallar– dengesi bozulmuş görünür” diye eklenmektedir. Bu görüş o kadar yaygındır ki, *PLoS Medicine* dergisinin editörleri, yayımladıkları makalemizin yanındaki özetlerinde şöyle yazmışlardır: “Depresyon, beyinde, ruh halini düzenleyen kimyasallardaki dengesizliklerden kaynaklanan önemli bir tıbbi rahatsızlıktır.” Ardından, antidepresanların bu dengesizlikleri düzelterek işe yaramasının beklendiğiyle devam etmişlerdir.

Editörler, kimyasal dengesizlikler hakkındaki yorumlarını, ispatlanmış bir gerçek gibi ifade etmişlerdir; ilaç şirketleri de bunu aynı şekilde sunarlar. Ama böyle değil. Aksine, bu yaklaşımı öne sürenler dahi bunun henüz ispatlanmamış olan tartışmaya açık bir hipotez olduğunu kabul etmek zorundadır.¹ Kimyasal dengesizlik hipotezi henüz ispatlanmamış olmakla kalmayıp, kanıtlar tarafından çürütülmeye, bilimdeki herhangi bir teorinin yaklaşılabileceği kadar da yakındır.

BEYİN NASIL ÇALIŞIR

Kimyasal dengesizlik teorisini anlayabilmek için, beynin işleyişinin bazı temel yönlerini gözden geçirmek faydalı olacaktır. İnsan beyni, yaklaşık yüz milyar sinir hücresi içerir, bu hücrelere nöron adı verilir. Her nöron, bir sürü dalı olan bir elektrik kablosuna benzer. Bir nöron ateşlediğinde, elektrik sinyali nöronun bir ucundan öbür ucuna ilerler. Sinyal bir dalın ucuna ulaştığında, bir sonraki nöronu etkileyerek, onun ateşleyip ateşlememesini etkiler.

Nöronlar aslında birbirlerine temas etmez. Bir nöronun sonu ile diğerinin başlangıcı arasında, adına “sinaps” denen, içi sıvı dolu boşluklar bulunur. Beyindeki elektrik akımları bu boşluklardan atlayabilecek kadar güçlü değildir. Öyleyse bir nöronun elektrik sinyali, nasıl olur da komşu sinir hücresinin ateşlemesini etkileyebilir? Bunu, adına “nörotransmitte” denilen, nöronlar tarafından üretilen ve onların arasındaki boşluklarda (yani sinapslarda) bilgi taşıyıcılığı yapan kimyasallar aracılığıyla yapar. Serotonin, bir nöronun diğerini etkilediği nörotransmitterlerden biridir. Diğerleri arasında norepinefrin ve dopamin bulunur. Başka pek çok nörotransmitter çeşidi vardır ancak, serotonin başta olmak üzere saydığımız bu üçünün depresyonda etkili olduğu varsayılmıştır.

Nörotransmitter molekülleri, alıcı nöronun (daha teknik ismiyle postsinaptik nöronun) ateşlemesini etkiledikten sonra, ba-

zıları sinaptik boşluktaki (sinapstaki) enzimler tarafından parçalanır, bazıları “geri alım” adı verilen bir süreç içinde gönderici presinaptik nöron tarafından geri emilir, kalanları ise iki nöron arasındaki boşlukta kalır. Kimyasal dengesizlik hipotezine göre, beyindeki sinapslarda yeteri kadar serotonin, norepinefrin ve dopamin bulunmaz. Bu hipoteze daha özel olarak depresyon üzerine monoamin teorisi adı da verilmiştir, zira hem serotonin, hem de norepinefrin, monoamin grubu nörotransmitterler sınıfında girer.

KİMYASAL DENGESİZLİK TEORİSİNİN İCADI

1950’li yılların dünyamıza getirdikleri arasında Kore Savaşı, Küba Devrimi, Macaristan Devrimi, hidrojen bombası, çiçek çocuklar nesli ve antidepresanlar vardı. Bu on yıllık dönemde iki farklı türde antidepresan ilaç geliştirilmişti, her ikisinde de gözlemlenen antidepresan etkilerinin ortaya çıkışı tesadüfen olmuştu. Antidepresanların nasıl keşfedildiği –daha iyi bir deyişle nasıl “icat edildiği”– ve kimyasal dengesizlik teorisinin geliştirilmesine nasıl yol açtıkları, oldukça çapraşık bir hikâyeye.² Ancak bu hikâyeden çıkarılacak dersler var. Başlangıçtan itibaren, kimyasal dengesizlik teorisi zayıf ve çelişkili kanıtlara dayanır, hem de teoriyi yalanlayan veriler kelimenin tam anlamıyla göz ardı edilmiştir. Bu, ilerde tekrarlanacak olan bir davranış modeli oluşturmuştur. Yarım yüzyıldır yapılan araştırmalar, kimyasal dengesizlik teorisinin yanlış olması gerektiğini gösteren verilerle doludur. Ancak, bu teori halen depresyon hakkındaki en popüler açıklama olmaya devam ediyor. Teoriyi yalanlayan veriler de göz ardı edilmeyi sürdürüyor.

İlk antidepresan, iproniazid isimli, Alman ilaç firması Hoffmann-La Roche tarafından 1951’de artık Alman roket yakıtından üretilmiş olan bir ilahtı ve tüberküloz tedavisinde kullanılmıştı. İlaçların çoğunda olduğu gibi, iproniazidin klinik testleri çeşitli

yan etkiler açığa çıkarmıştı ama bu yan etkilerin hepsi olumsuz değildi. Hastaların bir kısmı yaşam güçlerinde ve genel sağlıklarında bir artış hissetmişti. Başta, bu durum sadece bir yan etki olarak değerlendirilmiş ve önemsenmemişti; ancak aradan uzun bir süre geçmeden, Fransa ve ABD’deki klinik tedavi uzmanları iproniazidi depresyon tedavisinde denemeye başladılar.

1957’de, Orangeburg, New York’taki Rockland State Hastanesi’nden Nathan Kline, Harry Loomer ve John Saunders, iproniazidin “ruhsal enerji verici” olarak, tüberkülozu olmayan ama depresyondan şikâyetçi bir kısım psikiyatrik hasta üzerindeki ilk etkili değerlendirmesini yayımladılar. Raporlarına göre, hastaların yaklaşık üçte ikisi, ilaca “ölçülebilir bir cevap” vermişlerdi. Bu gözlem, günümüzde antidepresanların klinik testlerinde raporlanan cevap oranıyla paralel olup, daha önce gördüğümüz gibi, tepkinin tamamı olmasa da büyük kısmı plasebo etkisine bağlanabilir. Ancak, Kline ve arkadaşları tarafından yürütülen araştırmada plasebo kontrol grubu yoktu –plasebo kontrollü klinik testler henüz moda olmamıştı– ve antidepresanın etkisi, ilaca verilen biyolojik bir tepki olarak yorumlanmıştı. Bir yıldan kısa sürede, dört yüz binden fazla depresyon hastası iproniazid ile tedavi edilmiş ve böylece ilk antidepresan doğmuştu.³

Kline ve arkadaşlarının, psikiyatri hastalarında iproniazidin etkilerini raporlamalarından bir yıl sonra, Roland Kuhn isminde İsviçreli bir psikiyatrist, *Amerikan Psikiyatri Dergisi*’nde tri-siklik bir ilaç olan imipraminin antidepresan etkileri üzerine bir makale yayımladı. İproniazid gibi, imipraminin de antidepresan olarak keşfi kazara olmuştu. Kuhn, imipraminin depresyon değil, psikoz üzerindeki etkisini araştırıyordu; ancak, psikotik depresyon teşhisi konmuş olan üç hastası kayda değer iyileşme gösterince, Kuhn, imipraminin diğer depresif hastalardaki etkisini denemeye karar verdi.⁴ Araştırmasının sonunda, hastalarının yüksek bir oranının, genellikle ilacın verilmesini izleyen iki üç gün

içinde tamamen iyileştiğini bildirdi.⁵ Sonradan antidepresanların etki göstermesi için haftalar gerektiği inancının ortaya çıktığı göz önüne alındığında, bu durum dikkat çekicidir.

İproniazid ve imipraminin etkinliklerine dair iddiaların, plasebo kontrollü klinik testlere dayanmadığını belirtmek gerekir. Bunu yerine, klinik izlenimlere dayanıyorlardı.⁶ İmipraminin antidepresan etkilerini “keşfederken” Kuhn kesin ölçümler, puanlama ölçekleri veya istatistikler dahi kullanmamıştır. İddiasına göre, kesin ölçümler, tıpta ilerleme yerine durağanlığa neden oluyordu, bunların yerine geniş tıbbi deneyimine ve “yaratıcı imgelemine” güvenmeyi tercih ediyordu.⁷

Verilerin zayıflığına rağmen, iproniazid ve imipraminin etkili antidepresanlar olduğu düşüncesi yaygın olarak kabul gördü. O zamanın koşulları göz önüne alındığında, bu pek şaşırtıcı değil. 1950’ler ile 1960’larda, plasebo etkisinin ne denli güçlü olduğu yeni anlaşılmaya başlamıştı ve plasebo kontrollü klinik testlere ender rastlanıyordu. Yeni tedaviler, sıklıkla klinik deneyim ve uzmanların tanıklıklarına dayanarak kabul ediliyordu.

İproniazid ve imipramin, antidepresan olarak işe yarar görünüyordu. Peki ama nasıl etki ediyorlardı? Kimyasal dengesizlik teorisinin ortaya çıkması bir on yıl daha aldı. 1965’te, Washington’daki Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü’nden Joseph Schildkraut, depresyonun, beyindeki nöronlar arasındaki boşluklarda bulunan norepinefrin nörotransmitterinin eksikliğinden kaynaklandığını savunduğu, çığır açan bir makale yayımladı.⁸ İki yıl sonra, İngiltere’de Surrey’deki West Park Hastanesi’nden doktor Alec Coppen, kimyasal dengesizlik teorisinin bir başka versiyonunu yayımladı. Coppen’in versiyonu, Schildkarut’unkinden farklı bir nörotransmitteri suçlamasıyla ayrılıyordu, Coppen eksik olan nörotransmitter olarak norepinefrin yerine serotoninini vurgulamaktaydı.⁹

Bu kimyasal dengesizlik teorilerinin bilimsel dayanağı neydi? Yukarda da belirttiğim gibi, norepinefrin ve serotoninin, nörot-

ransmitter oldukları günümüzde bilinmektedir. Ancak 1950'lerde, nörotransmisyon (sinirler arası bilgi aktarımı) üzerine bilgiler son derece sınırlıydı. Sinir sisteminde norepinefrinin varlığı 1954'e kadar gösterilememişti, dopaminin bir nörotransmitter olarak çalıştığının kanıtları ise 1958'e kadar belgelenmemişti. 1960'ta bile, nörotransmisyonun büyük ölçüde kimyasal olarak gerçekleştiği, çoğunluğu İngiliz olan bir grup bilim insanı tarafından savunulmakla birlikte, henüz genel kabul görmemişti.¹⁰

Bu arka plan çerçevesinde, araştırmacılar, ilk antidepresan haline gelen tüberküloz ilacı iproniazidin, beyindeki norepinefrin ve serotonin seviyelerini yükseltebileceğini raporladılar. Bu etkiyi nasıl oluştuyordu? Bir nöron tarafından bırakılan nörotransmitter moleküllerinin bazılarının gönderici presnaptik nöron ile alıcı postsinaptik nöron arasındaki sinaptik boşluktaki enzimler tarafından parçalandığını hatırlayın. Sözkonusu nörotransmitter monoamin tipinde olduğunda –norepinefrin ve serotonin gibi– bu süreç monoamin oksidaz olarak adlandırılır (MAO). Daha 1952'de, Chicago'daki Northwestern Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki araştırmacılar, iproniazidin, monoaminlerin oksidasyonunu engellediğini bildirmişlerdi.¹¹ Bu da, iproniazidin, monoamin oksidaz inhibitörü olduğu, yani bu tip antidepresanların günümüzdeki yaygın ismiyle MAOI olduğu anlamına geliyordu.

Bu durumda, kimyasal dengesizlik teorisinin ilk versiyonunun ardında yatan mantık şöyleydi: İproniazid bir monoamin oksidaz inhibitörüdür; norepinefrin ve serotoninin sinapslardaki oksidasyonunu engeller, böylece bu nörotransmitterlerin beyinde daha fazla miktarda bulunmasını sağlar. Depresyondaki kişiler, iproniazid aldıklarında iyileşirler. Dolayısıyla, yetersiz miktardaki norepinefrin ve/veya serotonin depresyona neden olmaktadır.¹²

Depresyon hakkındaki biyokimyasal teorisinin bu ilk versiyonunda bir problem vardı. İproniazid, antidepresan olarak etkinliği raporlanan tek ilaç değildi. İsviçreli psikiyatrist Roland Kuhn

tarafından test edilmiş olan imipramin de benzer etkilere sahip görünüyordu. Ancak imipramin bir MAOI değildir, nörotransmitterlerin sinaptaki parçalanmasını engellemez. Bu durumda, antidepresanlar monoamin oksidazı engelleyerek işe yarıyorsa, imipramin neden etkiliydi? Bu ilacın etkisi kimyasal dengesizlik teorisiyle nasıl bağdaştırılabilirdi?

Cevap, nörotransmitter seviyelerini yükseltmenin iki yolu olduğunda yatıyordu. Bu yolların ilki, sinaptik boşluğa salınmalarından sonra parçalanmalarını engellemekten geçer. MAOI tipi ilaçların bu şekilde çalışmaları beklenir. Ancak, bir nörotransmitter salındıktan sonra, moleküllerinin bir kısmının, onları salan presinaptik nöron tarafından “geri alım” adı verilen bir süreçle geri emildiğini hatırlayın. Bu geri alım sürecini bloke etmek de, nörotransmitterlerin beyindeki seviyesini yükseltecektir. 1961 yılında, daha sonra nörotransmitterlerin salınımı ve geri Emilimi üzerindeki çalışmalarıyla Nobel Tıp Ödülü’nü alacak olan Julius Axelrod, imipramin ve birkaç başka ilacın, kedilerde norepinefrinin geri Emilimini engellediğini bildirdi. İki yıl sonra ise, bu ilaçların aynı zamanda serotoninin de geri Emilimini engellediğini raporladı.¹³

Axelrod’un buluşu, imipraminin, beyindeki nörotransmitterlerin parçalanmasını engellemediği halde, nasıl depresyonu hafifletiyor olabileceği sorusuna bir yanıt oluşturmuştu. İmipramin problemi çözüldüğünden, kimyasal dengesizlik teorisi işe yarıyor görünmekteydi. Teoriye göre, iki farklı tipte ilaç depresyonu hafifletiyordu ve bunlar farklı şekilde çalışmalarına rağmen, sonuç aynıydı. Bir ilaç norepinefrin ve serotoninin parçalanmasını engelliyordu. Diğerisi ise bunların geri Emilimini engelliyordu. Her iki durumda da, sonuçta beyinde bulunan nörotransmitterlerin seviyesi yükselmiş olmalıydı.

Ancak bu, kimyasal dengesizlik teorisinin ardında yatan mantığın sadece yarısıydı. Diğer yarı, rezepinde yatıyordu. Rezerpin,

Latince ismi *Rauvolfia serpentina* olan Hint yılan kökü bitkisinden elde edilen bir ilaç olup, tarih boyunca yılan ısırığı, yüksek tansiyon, uykusuzluk ve delilik tedavisinde kullanılmıştı. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, rezerpinin yatıştırıcı etkisi olduğu ve beyindeki norepinefrin, serotonin ve dopamin seviyelerini düşürdüğü raporlanmıştı. Klinik raporlar, rezerpin alan bazı insanların ağır depresyona girdiğini belirtiyordu.¹⁴ Bu iki bulguyu bir araya getirince, rezerpinin, nörotransmitter seviyelerini düşürdüğü için insanları depresyona soktuğu muhtemel görünüyordu.

Rezerpin araştırmaları, antidepresan araştırmalarına eklenince, kimyasal dengesizlik teorisinin ardındaki mantık ikna edici görünür. Rezerpin gibi, monoamin nörotransmitterlerin seviyesini düşüren ilaçlar insanları depresif yapmaktadır. Bu nörotransmitterleri herhangi bir yolla arttıran ilaçlar depresyonu hafifletmektedir. Demek ki, depresyon monoamin eksikliğinden kaynaklanır.

KİMYASAL DENGESİZLİK TEORİSİNİN DENEYSEL TEMELİ

Monoamin teorisi güzel bir hikâyeye oluşturmakla birlikte, bir problemi vardı. Verilere gerçekten uymaz. 1960'larda, teori geliştirildiği sırada mevcut olan verilere de uymuyordu, o zamandan bu yana birikmiş olan verilere de uymaz.

Rezerpine Bağlı Depresyon Efsanesi

Kimyasal dengesizlik hipotezinin ilk savunmasının bir kısmı, rezerpinin monoamin seviyelerini düşürerek insanları depresyona soktuğu varsayımıydı. Ama bu doğru muydu? İproniazid ve imipraminin antidepresan olarak işe yaradığını işaret eden makalelerde olduğu gibi, rezerpinin insanları depresyona soktuğu çıkarımı da, kontrollü testlere değil, klinik raporlara dayanmaktadır.

1971’de bu klinik raporlar dikkatle yeniden değerlendirilmiş ve kuru gürültüden ibaret oldukları gösterilmiştir. Uzun süreli kullanımdan sonra dahi, rezerpin verilen insanların sadece yüzde altısı klinik depresyon geliştirmiştir. Bu, hastaların yüzde doksan dördünün rezerpin verildiğinde depresyona girmediği anlamına gelir. Dahası, depresyona giren küçük orandaki hastaların çoğunluğu daha önce depresyon geçirmişlerdi.¹⁵ Kendilerinin yeni depresyon dönemlerinin rezerpinle hiçbir ilgisi olmayabilirdi. İyileştikten sonra tekrar depresyona giren pek çok hasta gibi, onların da depresyonu kendiliğinden nüksetmiş olabilirdi.¹⁶ Rezerpinin depresyona yol açtığı iddiası böylece geçerliliğini yitirmişti.

Klinik raporların, rezerpin verilen kişilerin çoğunluğunun depresyona girmediğini gösteren yeniden değerlendirmesi, Schildkraut ve Coppen tarafından kimyasal dengesizlik teorisinin popülerleştirilmesinin birkaç yıl sonrasına düşen 1971’e kadar yayımlanmamıştı. Ancak bu ikilinin etkili makalelerinin yayımlanmasından on yıl önce, rezerpinin ruh hali üzerindeki etkileri hakkında dikkatle kontrol edilmiş bir klinik test yapılmıştı.¹⁷ Bu araştırma, ilacın insanları depresyona soktuğu inancını doğrulamak bir yana, tam aksini gösteriyordu. Sağlıklı insanları depresyona sokmaktan ziyade, rezerpin, depresyondaki insanların kendilerini daha iyi hissetmelerini sağlıyor gibi görünüyordu. Araştırmanını kıdemli yazarı olan Michael Shepherd’in 1956’da belirttiği gibi:

Maudsley Hastanesi’nde, iki yıldan kısa bir süre önce rezerpin kullanmaya başladığımızdan bu yana, bu ilacın nöropsikiyatrik rahatsızlıklarda kullanımına dair çok az sayıda güvenilir rapor mevcuttu, kontrollü klinik araştırma ise neredeyse hiç yoktu. Bu nedenle, Dr. D. L. Davies ile birlikte, çoğunluğu gerginlik ve depresif tepkilerden rahatsız, ayakta tedavi gören, karışık bir hasta grubu üzerinde bir klinik test yürüttük. Hastalara, altı hafta boyunca, Serpasil olarak günde iki defa ağızdan alınmak üzere 0,5 miligramlık dozlarda yazılan rezerpin veya eş görünen bir plasebo verildi. Hangi hastaya ne verildiğini, hastane eczacısı

rastgele bir yöntemle belirledi ve sadece kendisi kime ilaç kime plasebo verildiğini biliyordu. Haftalık muayenelerde ortaya çıkan plasebo tepkileri, bu tip hastaların testlerinde böyle önlemler almanın önemini kısa zamanda gösterdi. Altıncı haftanın sonunda, her hastanın verdiği cevap, doktorlar ve hastalar tarafından doldurulan puanlama cetvelleri kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar, rezerpin tedavisi alan hastaların lehine açık bir fark gösteriyordu.¹⁸

Bir diğer deyişle, kimyasal dengesizlik teorisine göre depresyonu tetiklediği varsayılan ilaç, plasebo kontrollü bir araştırmada olası bir tedavi yöntemi olarak dikkatle değerlendirildiğinde, aslında depresyonu hafifletiyordu.

Nasıl oldu da, yapılmış olan tek kontrollü bilimsel araştırma, depresyonun, monoaminlerin beyindeki seviyesini yükselten bir ilaç verildiğinde, tetiklenmek bir yana hafifletilebileceğini gösterirken, kimyasal dengesizlik teorisi öne sürüldü ve bu kadar yaygın bir şekilde kabul edildi? David Healy, antidepresan ilaçların tarihi hakkındaki kapsamlı bilimsel incelemesinde, bu soruya bir yanıt vermektedir.¹⁹ Yapılan araştırma, dünyanın en saygın dergilerinden *The Lancet*'te yayımlanmış olmasına rağmen, tamamen göz ardı edilmişti.

Shepherd'in rezerpin üzerine klinik testi, kimyasal dengesizlik teorisini öne sürenler tarafından göz ardı edilen tek kanıt değildi. Bu teoriyi şiddetle savunurken, Schildkraut ve Coppen, Nobel ödüllü bilim insanı Julius Axelrod'un çalışmasını referans olarak göstermişlerdi. Axelrod, birkaç yıl önce imipraminin, norepinefrin ve serotoninin –depresyonun nedeni olarak gösterilen nörotransmitterlerin– geri alımını engellediğini keşfetmişti. Schildkraut ve Coppen'in depresyon hakkındaki monoamin teorilerini savunurken bahsetmeyi atladığı nokta ise, Axelrod'un bu nörotransmitterlerin geri alımını engelleyen başka ilaçlar da keşfetmiş olduğu ve bu ilaçlardan birinin rezerpin –yani, kim-

yasal dengesizlik savına göre depresyonu tetiklediği varsayılan ilaç- olduğuydu.

Schildkraut ve Coppen, rezerpinin norepinefrin ve serotoninin geri alımını engellediğini biliyor olmalıydı çünkü bu durum, imipraminin etkilerinin bildirildiği makalelerde belirtilmişti. Bu detayı atlamış da olamazlardı çünkü bu makalelerde ilk belirtilen nokta buydu. Konu üzerindeki ilk makalenin başındaki özet şu cümleyle başlıyordu: “Rezerpin, amfetamin, imipramin ve klorpromazin, dolaşımda bulunan H³-norepinefrinin emilimini kayda değer biçimde düşürmüştür.”²⁰

Bir bakıma, Schildkraut ve Coppen’in bu kritik gerçeği atmış olmaları tuhaftır zira bu durum, Michael Shepherd’in rezerpinin klinik testlerde hastalara verildiğinde antidepresan işlevi gördüğü bulgusunu açıklar. Ancak, rezerpinin, nörotransmitterlerin geri alımında imipraminle aynı etkiyi paylaştığı, teorisinin iki deneysel temelinden birinin yıkılmasına yol açacaktı; yani rezerpinin norepinefrin ve serotonin seviyelerini düşürerek depresyona yol açtığı savını...

Serotonin Azaldığında Ne Olur?

Schildkraut, depresyon üzerine monoamin teorisini tanıttığında, teorisinin lehine çok az doğrudan kanıt olduğunu kabul ediyordu. Teori, doğrudan kanıtlar yerine, antidepresan ilaçların varsayılan etkinliği ve rezerpinin insanları depresyona soktuğu yönündeki hatalı inanışa dayanıyordu. Schildkraut bunu şöyle kabul ediyordu: “Kanıtların çoğu dolaylıdır, rezerpin, amfetamin ve etkileyici değişimler yaratan monoamin oksidaz inhibitörü antidepresanlar gibi ilaçların farmakolojik araştırmalarına dayanır.”²¹ Kendisinin kimyasal dengesizlik teorisini ortaya sunmasından bu yana yarım yüzyıl geçti ve antidepresanların varsayılan etkinliği, hâlâ teoriyi destekleyen temel kanıt olmaya devam ediyor. Ancak,

gördüğümüz gibi, antidepressanların tedavi edici özelliği büyük ölçüde plasebo etkisinden kaynaklanır, bu da biyokimyasal teo-
rinin temelini ciddi bir şekilde sarsar.

Son elli yıl boyunca, araştırmacılar depresyonun nedeni hak-
kındaki monoamin teorisini destekleyecek daha direkt kanıtlar
bulmaya çalışmış ancak büyük ölçüde başarısızlığa uğramışlar-
dır. Teoriyi teyit eden bulgular bir yana, ulaştıkları kanıtların
çoğunluğu teoriyle ya çelişiyor veya aksini gösteriyordu.²² En
çarpıcı örnek, beyindeki serotonin, norepinefrin veya dopamin
seviyelerini hızla düşürmek için geliştirilen tekniklerle ilişkilidir.
Bu araştırmaların ardındaki mantık şudur: Şayet bu nörotrans-
mitterlerin eksikliği depresyona neden oluyorsa, o zaman onların
seviyelerini düşürmek depresyonda olmayan insanları depresyo-
na sürüklemelidir. Kanıtlar, bunun doğru olmadığını gösteriyor.

Serotonin, norepinefrin ve/veya dopamini hızla ve ciddi oran-
da, depresyondaki hastalardaki seviyelerin de altına düşürebile-
cek maddeler sınırlıdır.²³ Rezerpinin bunu yaptığı bekleniyordu
ve gördüğümüz gibi, bu ilaç, bıraktığı erken klinik izlenime rağ-
men bunu yapmıyordu. Daha sonra yapılan araştırmalarda başka
maddeler kullanıldı, bunların en yaygını, vücudun bu nörotrans-
mitterleri üretebilmek için ihtiyaç duyduğu aminoasitleri içermeyen
aminoasit karışımlarıydı. Örneğin, insanlara, aminoasitler
açısından zengin ama triptofan (serotonin üretebilmek için ge-
rekli olan aminoasit) içermeyen bir içecek verildiğinde, seroto-
nin seviyeleri birkaç saat içinde düşüyordu.

Nörotransmitterlerin tüketilmesine, en az doksan araştırmada
teşebbüs edilmiş ve bu durum çok sayıda sistematik değeren-
dirmeye konu edilmişti. Bu değerlendirmelerin en kapsamlı ve
yakın tarihli olanı, Amsterdam Üniversitesi'ndeki bir araştırma
ekibi tarafından yürütülmüş bir meta- analizdir.²⁴ Bu araştırma-
ların temelini oluşturan hipotez, azalan monoamin seviyelerinin
depresyona yol açması ön koşuluna dayanıyordu. Bu durumda,

bu nörotransmitterlerin tükenmesi, depresyonda olmayan insanları depresyona sürüklemeliydi. Gerçekte olan ise şudur: Mevcut serotonin, norepinefrin veya dopamin seviyelerini deneysel olarak azaltmak, daha önce hiç depresyon geçirmemiş olan sağlıklı gönüllülerin ruh halini hiç etkilememiştir.

Serotonin hızla tükenmesinin bazen klinik depresyona yol açtığı tek bir grup katılımcı vardır. Bunlar, halen SSRI tipi ilaç kullanmaya devam eden, iyileşme sürecindeki depresyon hastalarıdır. Bu hastaların yaklaşık yarısında, serotonin tükendiğinde depresyon nükseder. Bu durumun, sadece hastalar hâlâ antidepresan ilaç kullanıyorlarsa oluştuğuna dikkatinizi çekmek isterim. İlacı bırakmış olan kimselerde, serotonin tükenmesi ruh hali üzerinde küçük ve geçici bir etki yaratabilir ancak onları tekrar depresyona sokmaz. Dahası, hastalığın nüksetmesi, sadece kullandıkları ilaç beyindeki serotonin seviyesini artırması beklenen tipte bir ilaç ise gerçekleşmektedir. Hali hazırda serotoninini etkilemeyen bir antidepresan ilaç kullanan insanlarda serotonin seviyesinin düşürülmesi depresyona yol açmamaktadır.

Serotonin tükenmesinin, sadece hali hazırda serotoninini arttıracak tipte ilaçlar alan kişilerde depresyona yol açtığı bulgusunu anlamlandırmak güçtür. SSRI tipi ilaçlar serotonin tükenmesine karşı geçici bir biyolojik hassasiyet oluşturuyor olabilirler. Öte yandan, bir tür “nosebo” etkisi, yani bir plasebo tarafından ortaya çıkarılan olumsuz bir etki de olabilir. Her iki durumda da, on yıllar boyunca yapılmış olan nörotransmitter tükeniş araştırmaları kaçınılmaz bir sonuca işaret eder: Serotonin, norepinefrin veya dopaminin seviyelerinin düşüklüğü depresyona yol açmaz. Şimdiye kadar yapılmış en eksiksiz serotonin tükeniş araştırmasının yazarları elde ettikleri verileri şöyle özetlemişlerdir: “Geçmişte, majör depresif bozukluğun (MDD) ortaya çıkmasından monoamin sistemleri sorumlu tutulmuşsa da, bugüne kadar oluşmuş olan kanıtlar, MDD ile bu sistemler arasında direkt bir

neden sonuç ilişkisinin varlığını desteklememektedir. Beyindeki serotonin veya norepinefrin seviyeleriyle ruh hali arasında basit ve doğrudan bir bağlantı yoktur.”²⁵ Bir başka deyişle, yarım yüzyıllık araştırma sonunda, SSRI tipi ve diğer antidepresanları üreten ilaç şirketleri tarafından ilan edildiği kadarıyla kimyasal dengesizlik hipotezi, açık ve tutarlı destekten yoksun olmanın ötesinde, deneysel kanıtlar tarafından çürütülmüştür.

Depresyon nedeni olarak kimyasal dengesizlik lehindeki kanıtlar bu kadar zayıfken, neden bu teori bu kadar yaygın olarak kabul görmüştür, dahası neden insanlar hâlâ bu teoriye tutunuyor? Serotonin hikâyesi elbette güzel bir hikâyeydi, herkes kolayca anlayabiliyordu. Serotonin iyiydi; serotonin eksikliği kötüydü. Kanıtlar hikâyeye tam olarak uymasa da, çok az sayıda doktorun verilerin üzerinden dikkatle geçebilecek zamanı vardı. Doktorlar, mesleki dergilerinde ilaç şirketlerinin reklamlarını görürler, FDA ve diğer düzenleyici kurumlar tarafından onaylanan etiket bilgilerini okurlar. Tıp kongrelerinde, ilaç şirketlerinin, kanıtlar hakkında, şirketin kimyasal dengesizlik teorisiyle tutarlı olan yorumlarını sunan temsilcileriyle görüşürler. Teori hatalı olabilir ancak kuşkusuz antidepresan ilaçların satışına yardımcı olmaktadır ve yakın zamana kadar doktorların bu teoriyi sorgulamak için pek bir nedenleri yoktu.

Çok Fazla Sayıda Antidepresan Çok Fazla İyi Çalışıyor

Kimyasal dengesizlik teorisi, kırk yıldan uzun bir süre önce ortaya atıldığında, teorinin lehindeki temel kanıt, serotonin ve/veya diğer nörotransmitterlerin beyindeki seviyesini artırdığı düşünülen antidepresanların depresyon tedavisinde etkili görüldüğü iddiasıydı. Alec Coppen’in 1967’de yazdığı gibi, “depresyon veya maninin temelinde biyokimyasal bir neden yattığına yönelik en inandırıcı nedenlerden biri, bu hastalıkların tedavisinde kullanılan fiziksel yöntemlerin şaşırtıcı başarısıdır.”²⁶ Durum, o zaman-

dan bu yana pek değişmedi. Kimyasal dengesizlik teorisinin temel desteği olarak halen antidepresan ilaçları varsayılan etkinliği gösteriliyor. Söylendiğine göre, bu teori “bu ilaçların tartişılmaz tedavi etkisi” tarafından destekleniyor.²⁷

Her ne kadar antidepresanların tedavi etkisi, kırk yıl önce “şaşırtıcı” görünmüş olsa ve halen pek çok kişiye “tartışılmaz” gelse de, aslında bir yanılsamadan ibarettir. Bu kitabın önceki bölümlerinde de gösterdiğim gibi, antidepresanlarla plasebolar arasındaki fark, bu farkı artırması gereken klinik test yöntemlerine rağmen, klinik olarak önem taşımamaktadır. Ancak, tuhaftır ki, kimyasal dengesizlik teorisinin kaderini çizen, antidepresanların etkisizliği değil, etkinliğidir. Problem, çok fazla farklı türde antidepresanın, teorisinin fizyolojik olarak mantıklı olabilmesi için fazla iyi çalışıyor olmasıdır.

Farklı türdeki antidepresanların, farklı yollarla etki göstermesi beklenir. SSRI tipindekilerin (seçici serotonin geri alım inhibitörleri) serotonin seviyesini yükseltmesi beklenir. NDRI tipindekilerin (norepinefrin dopamin geri alım inhibitörleri), serotonin yerine norepinefrin ve dopamini artırması beklenir. Bu iki tip antidepresanın “seçici” olması, yani diğerlerini etkilemeksizin, belirlenmiş olan nörotransmitterleri hedeflemesi beklenir. Tuhaf olan, bu iki tip antidepresan ilacın her ikisinin de depresyon tedavisinde eşit derecede etkili olmasıdır. *The Lancet* dergisinde yakın zamanda yayımlanmiş olan bir meta-analizde raporlanan verileri kullanarak, hastaların yüzde altmışının SSRI tipi ilaçlara, yüzde elli dokuzunun ise NDRI tipi ilaçlara olumlu cevap verdiğini hesapladım.²⁸

“Peki hata bunun neresinde?” diyebilirsiniz. Belki bazı insanlarda yeterince serotonin bulunmazken, başkalarında yeterince norepinefrin veya dopamin yoktur. Cevap oranlarının neredeyse aynı olması tesadfnn yanında, esas sorun toplamda çok fazla sayıda insana ulaşmiş olmamızıdır. Yüzde altmış ile yüzde elli

dokuzu topladığımızda, yüzde yüz on dokuz elde ederiz ki, bu yüzde on dokuz fazladır.

Bu çok da büyük bir sorun olmayabilir. Depresyondaki bazı kişilerde kimyasal dengesizlik bulunmayabilir ve bu kişiler her ilaca –hatta plaseboya bile– olumlu cevap verebilirler; ancak diğerleri sadece kendilerine doğru ilaç verildiğinde iyileşecektir. Ama bu doğru olsaydı, o zaman insanları bir ilaçtan diğerine geçirmenin bir faydasının olması gerekirdi. Bölüm 3’te bir antidepresandan diğerine geçmekle ilgili kanıtları incelemiştım. Spesifik bir antidepresana cevap vermeyen hastalardan bir kısmı, gerçekten de, başka bir antidepresana geçildiğinde iyileşme gösterebilmektedir. Kimyasal dengesizlik teorisi açısından sorun şudur ki, diğer antidepresanın ne olduğu bu aşamada hasta için fark etmemektedir. Gerçek hayattaki klinik uygulamalarda ne olduğunu temsil etmek üzere tasarlanmış olan STAR*D testinde, cevap vermeyen depresif hastaları bir SSRI tipi ilaçtan diğerine geçirmek, onları SSRI tipi ilaçtan NDRI tipi ilaca geçirmekle tam olarak aynı etkiyi göstermişti. Bir SSRI’ya cevap vermeyen hastalara NDRI verildiğinde yüzde yirmi altısı iyileşmişti, ancak aynı hastaların yüzde yirmi yedisi de başka bir SSRI’ya geçildiğinde iyileşmişti.²⁹ Bir kez daha farklı ilaçların aynı etkiyi gösterdiği bir tesadüfle karşı karşıyayız.

STAR*D testi, bütün antidepresanların birbirine eşit olduğunu bulmak konusunda yalnız değildir. Farklı antidepresanların başa baş karşılaştırmalarının meta-analizlerinde, istatistiksel olarak anlamlı farklara nadiren rastlanılır; görüldüklerinde bile bu farklar son derece küçüktür –FDA veri kümesi üzerinde yaptığımız meta-analizlerde gördüğümüz, klinik olarak önemsiz ilaç-plasebo farkından bile daha küçük.³⁰ Antidepresan ile plasebo arasındaki fark küçük ise, bir antidepresan ile diğer arasındaki farklar neredeyse yok sayılır. Bu analizlerden birinin yazarının vardığı sonuçtaki gibi, “resmin tamamına bakıldığında, önemli depresif

bozuklukların tedavisinde, ikinci nesil antidepresanlar arasında muhtemelen kayda değer bir fark yoktur.”³¹ Dahası, küçük farklar gözlemlendiğinde, bu farklar, kısmen de olsa araştırmalardaki sapmalardan kaynaklanmaktadır. Bölüm 3’te de belirttiğim gibi, bir ilaç şirketi tarafından finanse edilen araştırmalar, genellikle o şirketin ilacının lehine, rakip firma tarafından üretilen ilacın ise aleyhine sonuçlar gösterir.³²

Değişik antidepresanların etkileri arasında klinik olarak anlamlı farkların bulunamayışının en yaygın açıklaması, eldeki hasta için en uygun olan maddenin bulunmasının zor olduğudur.³³ Bu argüman, her hasta için doğru bir ilaç olduğunu varsayar ancak dayandığı veriler tam aksine işaret eder. Bazı hastalarda serotonin eksikliği, bazı başkalarında norepinefrin eksikliği, diğerlerinde ise her iki nörotransmitterin eksikliğinin bulunduğu farz edelim. Her üç farklı dengesizliğin her birinden muzdarip kişi sayısının tam olarak aynı olması fevkalade şaşırtıcı bir tesadüftür. Ancak bu kadar düşük bir olasılık dahi, verilerin kimyasal dengesizlik hipotezini ne kadar olanak dışı gösterdiğini açıklamakta yetersiz kalıyor. Eğer bazı insanlar serotonin, bazıları norepinefrin, bazıları ise ikisinin birden eksikliğinden muzdarip ise, o zaman SNRI tipi –her iki nörotransmitteri birden artırmak üzere tasarlanmış– ilaçların çok daha fazla sayıda hastaya klinik yarar sağlaması gerekirdi. Halbuki sağlamazlar. SNRI tipi ilaçların etkisi, SSRI tipi ilaçlardan veya bupropiyon gibi serotonini etkilemeyen ilaçlardan çok da fazla değildir.³⁴

Farklı tiplerdeki antidepresanların neredeyse aynı olmasının, ikna edici bir biyokimyasal açıklamasının varlığını hayal etmek bile zor. Terzi hipotezi (her hastanın kendisine özel kimyasal dengesizliğine göre doğru antidepresanın bulunması gerektiği fikri) kuşkusuz işe yaramıyor. Depresyon tedavisinde yüzde elinin üzerinde cevap oranları bulunan çok fazla sayıda ilaç var, üstelik bu ilaçlar antidepresanlarla sınırlı da değil. Depresyona

karşı plasebodan daha iyi etki gösteren ilaçlar arasında yatıştırıcılar, uyarıcılar, afyon türevleri, antipsikotik ilaçlar ve bitkisel ilaç olan sarı kantaron bulunmaktadır.³⁵ Bu ilaçların hepsinin birden işe yaramasını sağlayan ortak bir kimyasal mekanizma bulunduğunu kimsenin iddia edeceğini sanmıyorum. Depresyonun farklı alt türleri gerçekten olabilir ve bu alt türler için farklı tedavi yöntemlerinin etkili olabileceği düşüncesi de geçerli olabilir. Ancak, depresyonun her bir alt türünü yaşayan insanların oranlarının toplamı yüzde yüzü geçemez. Buna rağmen, terzi hipotezinin doğru olduğunu varsayarsak, veriler bunu gösteriyor.

Terzi hipotezi verilerle uyumsuz ama uyumlu olan başka bir hipotez bulunuyor. Bu, antidepresanların aktif birer plasebo olduğu fikri. Yani, antidepresanlar, kimyasal olarak tetiklenen yan etkileriyle birlikte tam birer aktif ilaçtır, ancak tedavi edici özellikleri, kimyasal bileşimlerinden ziyade plasebo etkisinden kaynaklanır. Klinik testlerde görülen küçük avantajları, yan etkilerin ortaya çıkarak hastaların kendilerine aktif ilacın verildiğini anlamalarını sağlamasından, böylece hastaları iyileşme beklentilerinin yükselmesinden doğar.

SSRE: Tabuttaki Son Çivi

Farklı tipteki antidepresanların farklı nörotransmitterleri etkilemesi beklenir. Bazılarının sadece serotoninini etkilemesi beklenirken, başka bazılarının hem serotonin hem norepinefrini, daha başkalarının ise norepinefrin ve dopamini etkilemeleri beklenir. Ancak, tamamen farklı bir işlev yöntemi olan görece yeni bir antidepresan mevcut. Bu, çok beklenmedik bir ilaçtır ve depresyonun kimyasal dengesizlik olduğu teorisinin tabutuna çakılan son çividir.

Bu yeni antidepresanın ismi tianeptin. Fransa'da geliştirilmiştir, burada antidepresan ilaç olarak lisanslandırılmıştır ve Stablon ismiyle pazarlanır. Başka ülkelerde de, bazen Coaxil veya Tatinol

isimleriyle reçetelendirilir. Tianeptin, bir seçici serotonin geri alım *artırıcıdır* (selective serotonin reuptake *enhancer* – SSRE). Tianeptin, beyindeki serotonin miktarını –SSRI ve SNRI tipi ilaçların yapmasının beklediği gibi– *artırmak* yerine *azaltır*.³⁶ Eğer monoamin dengesizliği teorisi doğru ise, tianeptinin depresyonu iyileştirmesi değil, tetikleme veya şiddetlendirmesi gerekir. Ancak klinik test verileri tam tersini gösteriyor. Tianeptin, plasebolardan ciddi oranda daha etkili olup, SSRI tipi ve trisiklik tipteki antidepresanlar kadar etkilidir.³⁷ Tianeptin ile SSRI ve daha erken tür trisiklik antidepresan ilaçlar arasındaki başa baş kıyaslamalarda, her üçüyle de neredeyse eşit cevap oranları elde edilmiştir. Bu araştırmalarda, hastaların yüzde altmış üçü tianeptine, yüzde altmış ikisi SSRI tipi ilaçlara, yüzde altmış beşi ise trisiklik antidepresanlara cevap vermişti.³⁸

Sanırım birtakım yaratıcı zihinler, kimyasal dengesizlik hipotezini bu verilere uyarlamanın yolunu bulacaktır ancak bu uyarlama hareketinin oldukça çapraşık yollar izleyeceğini tahmin ediyorum, tıpkı Düz Dünya Derneği'nin, uzaydan çekilen fotoğrafların kanıtlarına rağmen, geçersizliğini yitirmiş olan teorilerini korumak için kullandıkları yollar gibi. Eğer depresyon serotoninini artıran ilaçlardan, serotoninini azaltan ilaçlardan ve serotoninini hiç etkilemeyen ilaçlardan aynı ölçüde etkileniyorsa, o zaman bu ilaçların faydaları özel kimyasal aktivitelerinden kaynaklanıyor olamaz. Ve eğer antidepresan ilaçların tedavi edici özellikleri ilaçların kimyasal bileşimlerinden kaynaklanmıyorsa, o zaman yaygın olarak önerilen kimyasal dengesizlik teorisinin bir temeli kalmamıştır. Bu teori, sadece plasebo etkisi tarafından tesadüfen ortaya çıkmış tarihi bir kazadan ibarettir.

Batan Gemiye Terk Eden Teorisyenler

Yirminci yüzyılda bilim felsefesi üzerine yazılmış olan en etkili kitaplardan birinde, Thomas Kuhn, egemen bir bilimsel paradigma alternatif bir teori tarafından yerinden edilmek üzere iken ne-

ler olduğunu tarif etmiştir.³⁹ Bir paradigma değişikliğinin öncülü, birtakım aykırılıkların –egemen anlayış doğru ise mümkün olmayacak birtakım bulguların– keşfidir. Aykırılıklar çoğalırken, bilim dalı bir krize girer ve bu krizden ancak eski fikirler yeni paradigmayla değiştirildiğinde çıkabilir.

Depresyonun biyokimyasal teorisi bir kriz halindedir. Veriler teoriye uymamaktadır. Bu bölümün önceki kısımlarında betimlediğim nörotransmitter tükeniş testleri, serotonin veya norepinefrin seviyelerinin düşürülmesinin çoğu insanda depresyona neden olmadığını göstermektedir. Antidepresan olarak kullanıldığında, serotoninini azaltan, arttıran veya hiç etkilemeyen ilaçların hepsi depresyonu neredeyse eşit ölçüde hafifletmektedir. Dahası, antidepresanların etkinliğinin, ki daha en baştan kimyasal dengesizlik teorisinin öne sürülmesinin temelini bu teşkil etmiştir, büyük ölçüde plasebo etkisine dayandığı ortaya çıkmıştır.

Kimyasal dengesizlik teorisiyle çelişen tüm bu verilerin ışığında, araştırmacılar alternatif biyokimyasal açıklamaların arayışına girmişlerdir. Depresyonun belki de bağışıklık sistemindeki anormalliklere dayandığı öne sürülmüştür veya beynin hipokampus adlı bölgesinden kaynaklanmaktadır veya hipofiz, adrenal ya da tiroit bezlerinden kaynaklanmaktadır.⁴⁰ En son moda ise nöral plastisite teorisidir. Nöral plastisite, beynin yeni bilgiler öğrenildiğinde değişebilme özelliği anlamındadır. Antidepresan etkilerin bir açıklaması olarak şöyle bir fikir vardır: Depresyon, depresif insanların bilgiyi işleme yöntemlerinde problem yaratır. Antidepresan ilaçlar –birbirinden çok farklı ve bazen birbiriyle çelişen mekanizmalarına rağmen– insanların bilgiyi daha verimli bir şekilde işlemelerini kolaylaştırarak deneyimlerinden bir şeyler öğrenmelerini sağlayabilir. İlaçların bunu nasıl yapabilecekleri ise, “henüz yanıtlanmamış” bir sorudur.⁴¹

Nöral plastisite hipotezinin güzel tarafı, çok sayıda farklı konuyu açıklıyor görünmesidir. Aslında ilaçlardan ziyade psikote-

rapinin nasıl çalıştığını çok daha iyi açıklar. Eğer depresyondan kurtulmak yeni düşünce yolları öğrenmekten geçiyorsa, o zaman psikoterapinin –özellikle de bilişsel davranış psikoterapisinin– etkili olması gerekir, nitekim Bölüm 7’de göreceğimiz üzere öyledir de. Nöral plastisite kavramı aynı zamanda elektroşok terapisinin ve hatta plasebonun depresyon üzerindeki etkilerini açıklamakta da kullanılır. Teorinin savunucularından birinin ifade ettiği gibi, “psikolojik ve farmakolojik tedaviler, elektroşok tedavisi ve plasebo etkilerinin hepsi, benzer plastisite süreçlerini başlatan mekanizmalar aracılığıyla bilgi işleme becerilerinin gelişmesine ve ruh halinin iyileşmesine yol açarlar.”⁴²

Nöral plastisite hipotezindeki problem, bu birbirinden –birbirinin tamamen tersi biyokimyasal etkiler yaratması beklenen ilaçlar da dâhil olmak üzere– son derece farklı tedavi yöntemlerinin, hipoteze konu etkilerini sinir ağları üzerinde nasıl oluşturduğunu açıklamıyor olması. Görünüşte bu kadar çok şeyi açıklarken, nöral plastisite hipotezi (en azından antidepresan tedavisinin açıklanmasında kullanıldığı haliyle) aslında hiçbir şeyi açıklamıyor olabilir. Dahası, eğer plasebolar nöral plastisitede değişikliğe yola açabiliyorsa, neden antidepresan ilaçlarla uğraşalım?

DEPRESYON, İLAÇLAR VE BEYİN

Gördüğümüz gibi, depresyonun beyindeki bir kimyasal dengesizlikten kaynaklandığını gösteren ikna edici hiçbir kanıt yok. Kimyasal dengesizlik teorisi, sahip olduğu şöhrete, bazı ilaçlarda iyileşme, bazılarında ise kötüleşme olduğuna dair kontrol edilmemiş vaka raporlarına dayanarak ulaşmışken, aksi yöndeki –bazıları dikkatle kontrol edilmiş araştırmalardan gelen– veriler tamamen göz ardı edilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde serotonin veya norepinefrin seviyelerini deneysel olarak düşürerek test etmeye yönelik geç tarihli denemeler, teoriyi tamamen yalanlamış-

tır. Teori doğru olsaydı, bu nörotransmitterlerin beyindeki seviyelerinin düşürülmesinin depresyona yol açması gerekirdi, ancak böyle olmamıştır. Sağlıklı gönüllülerde bu işlemin hiçbir etkisi olmamıştır. Son olarak, en yeni antidepresan tipinin –geleneksel antidepresanlardan beklenen etkinin tam tersini yapan, ancak depresyonun kontrol altına alınmasında pekâlâ diğer ilaçlar kadar etkili olan bir ilaç– ortaya çıkış haberiyle karşılaşmıştır. Kimyasal dengesizlik teorisi resmen ölmüştür ve yeniden canlandırılması çok uzak bir ihtimal olarak görünmektedir.

Açık olmaya çalışayım. Depresyon elbette beyinde gerçekleşir. Tüm kişisel durumların –üzüntü, sevinç, kaygı, keyif, korku ve sıkıntı– kökeni beyindedir.⁴³ Gelişmiş sinirsel görüntüleme teknikleri kullanmak suretiyle, bilim insanları üzüntü ve depresyonun bazı sinirsel bağlantılarını belirlemişler ve bu beyin durumlarının depresyondaki insanlar tedaviyi müteakiben iyileştiklerinde –tedavi plasebo dahi olsa– nasıl değiştiğini göstermişlerdir.⁴⁴ Ancak depresyonun beyinde ifade bulması, onun bir hastalık olduğu veya beynin kimyasal olarak değiştirilmesiyle iyileştirilebileceği anlamına gelmez. Depresyon normal işleyen, hayattaki olaylarla şekillenmiş olan sinir ağları içeren ve hayatın güncel taleplerine, bireyin üzüntü ve umutsuzluk olarak deneyimlediği tepkiler veren bir beynin ürünü olabilir. Olayların kendisi bizim kaybolmuş ve umutsuz hissetmemize neden olmuş olabilir veya sebep bizim aynı olayları nasıl yorumlayacağımıza dair geçmişte öğrendiklerimiz olabilir. Her iki durumda da, geride yatan beyin mekanizmaları normal olabilir.

Eğer kimyasal dengesizlik teorisi yanlışsa ve depresyon bir beyin rahatsızlığı değilse, nasıl ortaya çıkıyor, nasıl önlenebilir ve tedavi edilebilir? İpuçlarını aramanın bir yolu, bizi kimya alanına yanlışlıkla yönlendiren süreci inceler. Kimyasal dengesizlik teorisinin tarihinde yatan bir suçlu varb–aynı suçlu, tıp tarihi boyunca doktorları ve hastaları tekrar tekrar yoldan çıkarmaktan

sorumlu. Bu suçlu plasebo etkisi ile onun daha karanlık ikizi no-sebo etkisidir. Depresyondaki kişiler, antidepresan olarak MAO ve geri alım inhibitörleri verildiğinde iyileşmişlerdir, bu da araştırmacıları depresyonun kimyasal bir dengesizlikten kaynaklandığını düşünmeye itmiştir. Ancak iyileşmenin tamamı olmasa da büyük kısmının plasebo etkisine bağlı olduğu ortaya çıkmıştır. Bu durumda, depresyonu anlamak ve nasıl etkin bir şekilde tedavi edilebileceğini belirlemek için, plasebo etkisini daha dikkatle incelememiz gerekir. Gelecek iki bölümün konusu da budur.

5

Plasebo Etkisi ve İnancın Gücü

En yeni ve en kapsamlı meta-analizimiz yayımlandığında, pek çok gazete, manşetlerinde “antidepresanlar işe yaramıyor” diye yazdı.¹ *Daily Telegraph* gazetesi, daha spesifik bir manşet kullanarak antidepresanların boş haplardan daha faydalı olmadığını yazdı,² ancak bu manşet bile tam olarak doğru değildi. Analizlerimizin aslında gösterdiği, antidepresanların istatistiksel olarak plasebolardan daha iyi olduğu, ancak bu istatistiksel farkın klinik açıdan önemli olmadığıydı. Ağır depresyon geçiren bir insanın hayatında bir önem taşıyamayacak kadar küçük bir fark olduğuydu.

İlaçla plasebo arasındaki farkın küçük olması muhtelif nedenlerden kaynaklanabilir. Bir olasılık, ne ilacın ne de plasebonun etkili olmasıdır. İkinci bir olasılık, ikisinin de etkili olmasıdır. Antidepresanlar söz konusu olduğunda geçerli olan durum ikincisidir. Sorun insanların ilaçla iyileşmemesi değil ancak insanlar plaseboyla da iyileşmektedir. Bu durum, insanları iyileştirenin

ilacın kendisi olmadığını düşündürür. İnsanları iyileştiren, sadece zamanın geçmesi veya depresyonun herhangi bir tedavi olmadan kendiliğinden geçme eğilimi de değil. Sapirstein ile birlikte, hiçbir tedavi almayan depresyon hastalarında depresyonun gelişimini izlediğimiz ilk meta-analizimiz, tedavi görmeyen hastaların ne ilaç ne de plasebo alan hastalar kadar iyileşemediklerini bir şekilde göstermişti. Dolayısıyla, depresyon hastaları, ilaç ya da geçen zaman yüzünden değil, plasebo etkisi yüzünden iyileşiyor gibi görünmektedirler.

Peki bu nasıl olabilir? İçeriğinde hiçbir aktif madde bulunmayan bir şeker hapının klinik depresyon kadar ciddi bir rahatsızlıkta kayda değer gelişme sağlaması nasıl mümkün olabilir? Görünen o ki, plasebolar, sadece depresyonun değil, çeşitli başka hastalıkların da tedavisinde şaşırtıcı derecede etkili olabilmekte. Bu bölümde göreceğimiz gibi, plasebolar güçlü ilaçların etkilerini tersine çevirebilmekte, zihni etkiledikleri gibi bedeni de etkileyebilmekte. Faydalı etkiler yaratabildikleri gibi, yan etkiler de doğurabiliyorlar. İnsanların kendilerini hasta hissetmelerine de, iyi hissetmelerine de neden olabiliyorlar. Plasebo etkisi, çok daha geniş kapsamlı bir olgunun bir parçası –telkinin, insanların nasıl hissettiklerini, davrandıklarını, hatta fiziksel özelliklerini değiştirmekteki gücü. Eğer plasebolar, bu kadar güçlü etkiler yaratabiliyorlarsa, onları anlamak son derece önemlidir. Plaseboların tüm gücünün klinik uygulamalarda değerlendirilebilmesi için, plasebo etkisinin ardındaki gizemi çözmek gereklidir. Bu bölümde, plasebonun, iyileştirici değişimler yaratma ve zarar verme gücünü inceleyeceğiz.

PLASEBO ETKİSİNİN KEŞFİ

Plasebo kelimesi, Latince “memnun edeceğim” anlamına gelir. Terimin tıptaki kullanımı, Katolik cenaze ayininde, cemaatin söylediği *placebo Domino in regione vivorum* (Tanrı’yı yaşa-

yanların dünyasında memnun edeceğim) ilahisinden türemiştir. Ortaçağ Fransa'sında, ölen kişiyi tanımayan bazı insanlar, tören sonrasında dağıtılan yiyecek içecekten yararlanmak umuduyla cenazeye katılırlardı, onlara “plasebo şarkıcıları” denirdi. *Canterbury Hikâyeleri*'nden birinde, Chaucer, sahtekar bir karaktere “Placebo” ismini vermiş, bir diğerinde ise şöyle yazmıştır: “Yağcılar şeytanın rahipleridir, devamlı ‘Plasebo’ türküsü söylerler.”³

On dokuzuncu yüzyıla gelindiğinde, “plasebo” terim olarak “alelade bir yöntem veya ilaç” anlamıyla tıp sözlüğünde yerini almıştı. Ancak plasebo etkisinin varlığı henüz tanınmamıştı. Kelimenin kökenlerine uygun olarak, plasebolar hastaları memnun edebiliyor ancak onları iyileştiremiyordu. “Plasebo etkisi” deyişinin kullanımı 1920'ye dek görülmemiştir, plaseboların gerçekten tedavi edici etkilerinin olabileceği ihtimali ise yirminci yüzyılın ikinci yarısına kadar kabul görmemiştir.⁴ O zamana değin, plasebo, hastaları tedavi edebilecek bir şey bulunmadığında, onları yatıştırmak için verilen “basit bir nane şekeri” olarak görülüyordu.⁵

Yirminci yüzyılın ortasından önce, tıp araştırmalarında plasebo kontrol gruplarıyla yürütülen klinik testler nadiren görüldü. İlaçlar, genellikle klinik deneyim ve alanın uzmanlarının yorumları baz alınarak benimsenirdi. Yüzyılın ilk bölümünde, İngiltere ve ABD'de birkaç tane plasebo kontrollü araştırma yapılmıştı ancak bu araştırmalarda plasebo sadece hastalığın doğal seyrini –soğuk algınlığı gibi bazı hastalıkların tedavi olmaksızın kendiliğinden geçmesini– takip etmek için kullanılmıştı. Kontrol grubundaki hastalara plasebo, plasebonun herhangi bir etkisinin bulunması beklendiğinden değil, bu hastaların katılımını ve işbirliğini sürdürmek amacıyla verilmişti. Bunlar, bilgili onayın gerekli kılınmasından çok önce oluyordu, araştırmacılar, bir araştırma projesinin çerçevesinde hastaları aldatmaktan çekinmemişlerdi. Günümüzde bir klinik testte hastaları kandırmak etik dışı sayılmaktadır.

Her ne kadar plasebo kontrollü testlerin tıpta günlük kullanımı yeni olsa da, bunun ardındaki mantık o kadar yeni değildir. Harvard Üniversitesi'nden Ted Kaptchuk, “plasebo” terimi olmaksızın plasebo kontrollerinin kullanımını on altıncı yüzyıldaki şeytan çıkarma ayinlerine kadar izlemeyi başarmıştır.⁶ Yaygın inanışa göre, iblisler, kutsal olanla temasa tahammül edemedikleri için, kutsal su, okunmuş ekmek ve dualar kullanılarak ortaya çıkarılabiliyor ve uzaklaştırılabiliyorlardı. Sahtekârları ortaya çıkarmak için, rahipler bazen “tuzak testler” yapıyorlardı; bu testlerde kutsal su yerine sıradan su, okunmuş ekmek yerine normal ekmek veya dua yerine dinsel olmayan Latince metinleri kullanıyorlardı. Eğer bu dünyevi müdahaleler, kutsal eşdeğerlerinin yarattığı sarsıntıyı yaratırsa, teşhis, cin çarpması değil de sahtekârlık oluyordu.

Tıbbi bir prosedürün ilk defa plasebo kontrolüyle değerlendirilmesi yaklaşık iki yüz yıl sonra oldu. Prosedür, on sekizinci yüzyılda Viyana’da yaşayan doktor Franz Anton Mesmer’in öğrencileri tarafından uygulanan şekliyle manyetizma veya günümüzde daha yaygın kullanılan isimle hipnozdu (mesmerizm). Mesmer, pek çok hastalığın, tüm evrene yayılmış olan, gözle görülmeyen bir manyetik sıvının vücuttaki dengesizliğinden kaynaklandığına inanıyordu. Tıpkı günümüzde antidepresanların varsayılan kimyasal dengesizliği gidermek için kullanılması gibi, Mesmer ve takipçileri de hastalarının rahatsızlığının kaynağı olduğuna inandıkları manyetik dengesizliği gidermek için manyetik bir tedavi uyguluyorlardı.

On sekizinci yüzyılda, geleneksel olarak kullanılan tedaviler –kan akıtmak gibi– plasebo kontrollü testlere tabi tutulmuyordu. Ancak hipnoz, geleneksel bir tedavi yöntemi değildi. Hipnozcular, hastalarına mıknatıslarla dokunuyor, vücutlarına masaj yapıyor, onların “mıknatıslanmış” ağaçlar altında durmalarını veya “mıknatıslanmış” su içmelerini istiyorlardı. En çok dedikoduya

yol açan prosedürde, kadın hasta, dizlerini hipnozcuğunun uyluklarına bastırarak otururken, hipnozcu hastanın “ovaryum”una baskı uyguluyor, bir yandan da hasta kıvrınmaya başlayana kadar hastanın vücudunu ovuyordu. Bu uygulamaya “pas etmek” deniyordu, sonraki tarihçilere göre, pek çok kadın bu tedavinin yarattığı çırpınma krizlerinden o kadar memnun kalmıştı ki, Mesmer’i koridorda takip edip işlemi tekrarlaması için yalvarıyorlardı.⁷

1784’te, XVI. Louis tarafından hipnozun araştırılması için bir Kraliyet Komisyonu kuruldu. Komisyonun üyeleri arasında devrin en parlak kişilikleri de bulunuyordu: O tarihte Amerika’nın Fransa elçisi olan Benjamin Franklin, modern kimyanın kurucusu olan Antoine Lavoisier ile günümüzde beden zihin problemine getirdiği mekanik çözüm ile hatırlanan kötü şöhretli Joseph-Ignace Guillotin. Komisyon üyeleri, beklentinin kontrol edilebilmesi için şaşırtıcı derecede karmaşık süreçler içeren bir seri deney tasarladılar. Örneğin, Benjamin Franklin’in bahçesindeki bir ağaç, Mesmer’in öğrencilerinden biri tarafından “mıknatıslandı” ancak ardından denek bilerek başka bir ağaca getirildi. Başka bir deneğe bir kaptaki suyun “mıknatıslandığı” söylendi ancak aslında mıknatıslanmamıştı. Bir başkasına, hipnozcuğun kendisini kapalı bir kapının ardından “mıknatısladığı” şeklinde yanlış bilgi verildi. Bu beklenti yönlendirmelerinin başarısı, komisyon üyelerinin, hipnozun etkilerinin gerçekten manyetizmadan değil, hayal gücü ve inançtan kaynaklandığı sonucuna varmalarına yol açtı.

Yirminci yüzyılın başlarında, Alman, Avusturyalı ve İsviçreli araştırmacılar, gözlemlenen ilaç etkilerinin telkin kaynaklı olması ihtimalini kabul ettiler, 1930’larda da birkaç Amerikalı tıp araştırmacısı benzer bir sonuca vardı. Yine de, plaseboların tedavi edilemeyen hastaları rahatlatmanın ötesinde bir gücünün bulunduğu tıp cemiyeti içinde yaygın olarak kabul edilmesi 1950’leri buldu. Bu kabul, plasebo kontrollü ve çift yönden

körlemesine yapılan testlerin –ki, bu testler yirmi yıldır Cornell Üniversitesi’nden Harry Gold ve meslektaşları tarafından savunuluyordu– yeni ilaçların değerlendirilmesinde, ismine yakışan “altın standart” haline gelmesini sağladı.⁸

PLASEBONUN GÜCÜ

Plasebonun gerçek etkiler yaratma gücünün ilk etkili doğrulanması, 1950 yılında Cornell Üniversitesi’nde çalışan doktor ve araştırma görevlisi Stewart Wolf tarafından bildirildi.⁹ “Plaseboların farmakolojisi” üzerine çığır açan makalesinde Wolf, plasebonun aktif bir ilacın etkilerini tersine çevirme becerisine dair bir seri deneysel gösterimi betimliyordu. Her vakada, tersine dönüş, hastaya, verilen ilacın özelliklerine dair yanlış bilgi vermekle sağlanıyordu. Yine her vakada, öznel değişiklikler fizyolojik değerlendirmelerle doğrulanıyordu. Kullanılan aktif ilaç ipekaydı. Bu ilaç bulantı ve kusmaya yol açar ve eskiden çocuklar yanlışlıkla zehirli bir madde yuttuklarında onları kusturmak için kullanılırdı –günümüzde sağlık yetkilileri bunun yapılmamasını şiddetle tavsiye ediyor.

Wolf’un deneklerinden biri, 28 yaşında hamile bir kadındı ve iki gündür aralıksız kusuyordu. Wolf, kendisine bulantısını kesecek bir ilaç verdiğini söyledi ama ipeka verdi. Wolf’un bildirdiğine göre hastanın bulantısı ipeka şurubunu almasını izleyen yirmi dakika içinde tamamen geçti ve ertesi sabaha kadar tekrarlamadı. Fizyolojik olarak ne olduğunu incelemek için Wolf hastanın karnına mide kasılmalarını kaydetmeyi sağlayan bir balon yerleştirmişti. Tedaviden önce, hastanın mide faaliyetleri bulantıya genellikle eşlik eden şekilde azalmıştı ancak bulantısı geçtiğinde normal mide kasılmaları tekrar başladı. Bu, plasebo etkisinin sadece hastanın zihniyle sınırlı kalmadığını, bedenini de etkilediğini gösteriyordu.

Wolf, daha sonra benzer bir deneyi, birkaç aydır tekrarlayan bulantı nöbetlerinden şikâyetçi, depresyon geçiren genç bir kadının üzerinde gerçekleştirdi. Öncelikle, hastanın bulantı şikâyetlerinin mide aktivitesinde durağanlıkla birlikte seyrettiğini teyit etti. Sonra, hastaya ipeka verdi ve bunun bulantısını keseceğini söyledi. Yarım saat içinde Wolf normal mide aktivitesinin yeniden başladığını gözlemledi, hasta da bulantısının geçtiğini bildirdi. Bir saat sonra, bulantı tekrarladığında, Wolf hastaya bir doz daha ipeka verdi. Bu sefer tedavi etkisi on beş dakika içinde gerçekleşti. Normal mide kasılmaları tekrar başladı ve hasta o gün boyunca bir daha bulantı hissetmediğini belirtti.

Wolf'un, mide işlevi üzerindeki plasebo etkilerini gösterdiği vakaların en iyi bilineni Tom ismiyle bilinen bir hastayla ilgilidir. Tom'un büyük bir gastrik fistülü vardı, bu anormal kanal sayesinde midesinin iç zarını direkt olarak gözlemlemek mümkündü. Bu rahatsızlığı nedeniyle, Tom çeşitli ilaçların etkileri üzerine yüzden fazla deneye konu olmuştu. Bu ilaçlardan biri, sindirim sisteminin aşırı çalışmasına, karın kramplarına ve ishale yol açan prostigmin idi. Bu etkiler, sonradan atıl plasebolarla tekrarlandı. Bir başka deneyde, Tom'a bir plasebo on üç defa verildi, izleyen on üç kontrol testinde de kendisine hiçbir şey verilmedi ve bütün bu sırada Tom'un midesi gözlemlendi. Plasebo uygulaması mide asidi salgılamasını yüzde otuz üç azaltırken, kontrol testlerinde bu azalma yüzde on sekizle sınırlı kalmıştı.¹⁰

1955 yılında Henry Beecher, "Güçlü Plasebo" (The Powerful Placebo) başlıklı bir makale yayımladı. Bu makale, yaşına rağmen, muhtemelen plasebo etkisi üzerine yazılmış olan en etkili araştırma olmaya devam etmektedir.¹¹ Beecher'ın savına göre, çeşitli hastalıkları kapsayan –ameliyat sonrası şiddetli ağrılar, baş ağrısı, endişe, deniz tutması, öksürük ve soğuk algınlığı dâhil– on beş ayrı araştırmanın ortalaması alındığında, plasebo verilen her üç hastadan yaklaşık biri kayda değer iyileşme göste-

riyordu. Bu ortalama değer o zamandan beri mihenk taşı olarak kullanılmaktadır ancak onca yaygınlığına rağmen bu bilgi bir efsaneden ibarettir.

Gerçekte, plaseboya cevap veren hataların oranı sıfır ile neredeyse herkes arasında değişebilmektedir. Plaseboya verilen cevabın çok değişken olduğu gerçeği ilk defa 1957’de Chicago’daki bir arterit kliniğinde Eugene Traut ve Edwin Passarelli tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada gösterilmişti.¹² Traut ve Passarelli hastalarına önce plasebo hapları verdiler. Hastaların yarısı iyileşti, yarısı iyileşmedi. İyileşme göstermeyen hastalara plasebo iğneler yapıldı. Plasebo haplarına cevap verenlerle plasebo iğnelerine cevap verenler toplandığında, hastaların yüzde seksen ikisi plasebo tedavisinden faydalanmış görünüyordu. Bu hastalarda sürdürölen plasebo tedavisi, araştırmannın toplam süresi olan otuz aya kadar etkili olmuştu. Bu durumda plaseboya verilen cevabın gerçek oranı neydi? Beecher’in öne sürdüğü gibi yüzde otuz muydu, arterit için plasebo hapları verilen hastaların gösterdiği gibi yüzde elli miydi, yoksa plasebo hapları iğnelerle desteklendiğinde ortaya çıkan yüzde seksen miydi? Aslında, bu sorunun anlamlı bir yanıtı yoktur. Bu soru, insanların yüzde kaçının birayla sarhoş olduğunu sormak gibidir; ama ne kadar bira içtiklerini belirtmeden.

Her ne kadar Beecher’in plasebonun gücü hakkındaki makalesi son derece etkili –yeni ilaçların değerlendirilme yöntemini değiştirecek kadar etkili– olsa da, dayandığı verilerde çok temel bir hata bulunuyordu.¹³ İnsanlar bazen, plasebo tedavisi de dâhil olmak üzere hiçbir tedavi verilmeden de iyileşirler. Beecher’in plaseboya cevap oranı tahmini, tedavi edilen hastalığın doğal gelişimini, kendiliğinden iyileşmeyi veya plasebo dahi verilmeyen hastalarda iyileşme sağlayabilecek diğer faktörlerin hiçbirini hesaba katmıyordu. Beecher’in sıradan soğuk algınlığı için hesapladığı yüzde otuz beşlik plasebo cevap oranı, kuşkusuz sadece

zamanın geçmesine bağı olmalıdır. Nasıl bir ilacın etkisi ilaca verilen cevap ile plaseboya verilen cevap arasındaki fark ise, plasebonun etkisi de plaseboya verilen cevap ile, kişiye plasebo verilmemesi halinde ortaya çıkacak iyileşme arasındaki farktır –Beecher bu durumu hiç göz önüne almamıştır.

2001 yılında, Danimarkalı araştırmacılar Asbjorn Hróbjartsson ve Peter Gotzsche, plasebo almakla hiçbir şey yapmamak arasındaki farkı inceledikleri etkili bir meta-analiz yayımladılar.¹⁴ Özellikle ağrı tedavisinde kayda değer bir plasebo etkisi bulmakla beraber, toplamda etki çok küçük görünüyordu – “güçlü” bir tedavi yönteminden beklenmeyecek kadar küçük. Bu verilerin ışığında, araştırmacılar “Plasebo güçsüz müdür?” sorusunu sordular ve kendi sorularını plaseboların güçlü bir klinik etkisi olduğuna dair çok az kanıt bulunduğu sonucuyla cevapladılar.

Sonuçta Beecher hatalı görünüyordu. Ancak öyle miydi? Danimarkalıların meta-analizinde iki büyük sorun bulunuyordu. İlki, “plasebo” teriminin tanımlanışydı. Genellikle, plasebolar aktif ilaç görünümünde sunulan ama etkisiz haplar, kapsüller veya iğnelerdir. Ancak Hróbjartsson ve Gotzsche’nin incelediği araştırmalar bu anlamıyla plasebo içermiyordu. Bunun yerine, söz konusu araştırmalarda serbest okumanın, hobi-lerle ilgili sorular cevaplamanın, kitaplar, filmler ve televizyon programları hakkında konuşmanın etkileri inceleniyordu. Tüm bunlar plasebo olarak adlandırılmış ve etkileri plasebo etkisi olarak incelenmişti. Ancak gerçekten plasebo sayılırlar mıydı? Size bir ilaç verilse ve doktorunuz bu ilacın etkili olduğunun ispatlandığını söylese, ilaca hayli güven duyarsınız. Ancak size ilaç vermek yerine, doktorunuzun size en sevdiğiniz televizyon programını sorduğunu veya o gece uzanıp güzel bir gizem filmi seyretmenizi önerdiğini düşünün. Plaseboların yarattığı ve etkilerinin dayandığı varsayılan iyileşme beklentisiyle muayenehaneden ayrılmanız ne denli mümkündür? Plasebo etkisinin

anlamalı bir değerlendirmesi, ancak aktif tedavinin doğurduğuna eşdeğer bir iyileşme beklentisi yaratabilecek kadar inandırıcı bir plasebo kullanıldığında mümkündür.

Hróbjartsson ve Gotzsche'nin analizindeki daha da önemli bir başka eksiklik, inceledikleri rahatsızlıkların çeşitliliğidir. Bunların arasında, soğuk algınlığı, kısırlık, aile içi geçimsizlik, zekâ geriliği, alkol bağımlılığı, sigara tiryakiliği, kötü ağız hijyeni, uçuklar, dışkı kirliliği ve “teşhis edilmemiş rahatsızlıklar” bulunuyordu. Plasebolar her derde deva değildir. Bazı hastalıklarda çok güçlü, bazılarında daha az etkili, diğerlerinde ise tamamen etkisiz olabilirler. Bu kitabın önceki bölümlerinde gördüğümüz gibi, plasebolar depresyon tedavisinden çok etkilidirler, burada plasebo etkisi (yani plaseboya verilen cevap ile sadece zamanın geçmesiyle oluşan iyileşme arasındaki fark), ilaç etkisinin (ilaca verilen cevap ile plaseboya verilen cevap arasındaki fark) iki katıdır. Plaseboların ağrı üzerinde de yüksek bir etkisi vardır, özellikle spesifik olarak plasebo etkisini ölçmek üzere tasarlanmış araştırmalarda bu görülmüştür.¹⁵ Ancak plaseboların kısırlık üzerinde fazla bir etkisi olması muhtemel değildir. Benzer şekilde, Hróbjartsson ve Gotzsche'nin incelediği araştırmalardan birinin konusu olan yeni doğmuş bebeklerde de plasebonun fazla bir etkisi olması beklenmemelidir.

Tıbbi tedavinin genel olarak etkinliğini değerlendiren ama hangi hastalık üzerinde çalışıldığını veya nasıl bir tedavi yöntemi kullanıldığını belirtmeyen bir bilimsel makale okuduğunuzu düşünün. Makalenin sonucu, değerlendirmeye alınan tedavilerin en azından bir kısmına dayanarak, tıbbi tedavilerin çok etkili olduğu veya pek etkili olmadığı olabilir. Ancak, tıbbi tedavilerin geneldeki etkinliğini tahmin etmeye çalışmak anlamsızdır. Bazı tedaviler son derece etkilidir, bazılarının çok daha küçük etkileri vardır ve bazı tıbbi rahatsızlıklar için etkili tedavi yöntemleri henüz bulunmamıştır.

Danimarkalıların ve Beecher'in denediği gibi plaseboların genel etkinliğini değerlendirme girişimlerinin temel sorunu budur. Tek bir plasebo etkisi yoktur. Plasebo etkisi kalabalık bir etken grubuna bağlıdır. Örneğin, tedavi edilen rahatsızlığa, plasebonun uygulanış yöntemine, rengine, fiyatına, tanınmış bir marka olup olmadığına ve reçetelendirilen dozuna bağlıdır. Plasebo etkisi üzerine yapılmış araştırmalar göstermektedir ki, diğer her şey eşit tutulduğunda, plasebo haplarını günde dört defa almak iki defa almaktan daha etkilidir; markalı plasebolar jenerik ilaç olarak sunulanlardan daha etkilidir; plasebo iğneleri plasebo haplarından daha etkilidir ve daha pahalı olan plasebolar ucuz olanlardan daha etkilidir.¹⁶

Plasebo etkisi, aynı zamanda insanlara kendilerine verilen “tedavi”yle ilgili olarak ne söylendiğine de bağlıdır. Hastalara, klinik testlerde rutin olarak yapıldığı gibi, aldıklarının plasebo olabileceği söylendiğinde etki daha küçüktür; tedavilerinin güçlü olduğunun gösterildiği söylendiğinde ise etki daha büyüktür.¹⁷ Plasebo etkisi bu kadar değişken olduğu için, tedavi edilen rahatsızlığı ve plasebonun hangi koşullar altında uygulandığı belirtilmeksizin bu etkinin gücünü tahmin etme girişimleri anlamsız kalır.

Plasebo etkisinin çok güçlü olabileceğine dair belki de en ikna edici kanıt, plaseboların aktif ilaçtan daha etkili bulunduğu araştırmalardan doğar. Bu tip araştırmaların en yakın tarihli, Londra'daki Imperial College'ın Psikolojik Tıp Bölümü'nden Peter Tyrer'in liderliğindeki bir araştırma ekibi tarafından gerçekleştirildi. Tyrer'in ekibi antipsikotik ilaçların zekâ geriliği bulunan yetişkinlerdeki saldırgan davranışları azaltmakta kullanımını değerlendirdi. Klinik raporlarla tutarlı olarak, tedavi sonrası saldırganlıkta kayda değer bir düşüş gözlemlenirken ancak saldırganlıktaki en yüksek düşüş gerçek ilaçla tedavi edilen grupta değil, plasebo verilen gruptaydı. Gerçek antipsikotik ilaç verilen grupta saldırgan davranışlar ortalama yüzde altmış azalırken,

plasebo verilen grupta bu düşünüş yüzde seksen olarak gerçekleşmişti. İlaçların gerçek etkisi, güçlü plasebo etkisini zayıflatmak gibi görünüyordu.¹⁸

Plasebo Ameliyatlar

Plasebo etkisinin büyüklüğünü belirleyen etkenlerden biri, plasebonun nasıl uygulandığıdır. Örneğin, plasebo iğneleri, plasebo haplarından daha etkilidir, plasebo akupunktur da –batırıldığında cildi delmeyip sapına geri giren sahte iğneler kullanılır– plasebo haplarından daha etkilidir.¹⁹ En güçlü plasebo ise ameliyattır. Sahte bir ameliyat yapılan Parkinson hastalarından yüzde kırk beşi iyileşirken, aynı hastaların sadece yüzde on dördü plasebo haplarıyla iyileşme göstermiştir.²⁰

Plasebo ameliyatı ilk anda kulağa şaka gibi gelir ama değildir. Her türlü tıbbi tedavi gibi, cerrahi işlemler de iyileşme beklentisinin ortaya çıkmasına neden olur, dolayısıyla da etkinliğinin bir kısmı plasebo etkisinden kaynaklanır. Bu nedenle, sahte ameliyatlar bazı klinik testlerde plasebo olarak kullanılmıştır. Plasebo ameliyatlar, hastaları kesip açtıktan sonra, gerçek cerrahi müdahaleyi yapmaksızın kapatıp dikmekten ibarettir.

Plasebo ameliyatların kullanıldığı ilk araştırmalar 1950'lerin sonunda yapılmıştır. Bu yıllarda, göğüs anjininin (angina pectoris) tedavisinde göğüs ligasyonu (mammary ligation) denilen bir cerrahi müdahale uygulanmaktaydı. Anjin, kalp kaslarına yeterince oksijen gitmediğinde ortaya çıkan bir göğüs ağrısıdır; atardamarlar plaklar nedeniyle daraldığında veya kapandığında, kalbe giden oksijen açısından zengin kan miktarının azalmasıyla ortaya çıkan koroner damar yetmezliğinin bir belirtisidir. Göğüs ligasyonunun ardındaki teoriye göre, eğer koroner atardamarların bazıları tamamen bloke edilirse, kan kalbe ulaşmak için alternatif yollar bulacaktır.

Klinik deneyimler göğüs ligasyonu ameliyatının anjin tedavisinde gayet etkili olduğuna işaret ediyordu, öyle ki başarı oranları yüzde seksen beşe ulaşıyordu.²¹ Yine de, ameliyatın etkinliğinin en azından bir kısmı, gücü Beecher, Wolf ve Gold'un makalelerinde yeni yayımlanan plasebo etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Bu olasılık, biri Seattle'da diğeri Kansas City'de olmak üzere iki ayrı tıp araştırma ekibinin, göğüs ligasyonunun etkinliğini plasebo ameliyatla karşılaştırmaya itmişti.²² Bu araştırmalara katılan hastaların bazılarında gerçek ameliyat yapıldı. Plasebo gruplarındaki hastaların ise göğüs atardamarları açığa çıkarıldı ama herhangi bir damar bağlanarak kapatılmadı. Bu iki klinik testin toplamında, gerçek göğüs ligasyonu uygulanan hastaların yüzde yetmiş üçü kayda değer iyileşme gösterdi. Bu oran kontrolsüz araştırmalarda raporlanana yakındır, araştırmacılar plasebo ameliyat grupları oluşturmuş olmasalardı, göğüs ligasyonu ameliyatlarının etkili olduğu sonucuna varabilirlerdi. Ancak plasebo ameliyatlardaki iyileşme oranı yüzde seksen üçtü, bu da gerçek tedaviye verilen cevaptan farklı değildi. Göğüs ligasyonunun görünen etkisi, depresyon hastalarına verilen antidepresanların etkisine kıyasla devasa olmakla birlikte, bu bir plasebo etkisiydi. Söylemeye gerek bile yok, anjin tedavisinde artık göğüs ligasyonu kullanılmıyor.

Hastaların plasebo ameliyat sonrasındaki yorumları oldukça öğreticidir. Ameliyat sonrasında herhangi bir değişiklik fark edip etmediği sorulan bir hasta şöyle demiştir: “Evet. Neredeyse anında kendimi daha iyi hissettim. Artık derin bir nefes alabileceğimi hissettim ve ameliyattan bu yana yaklaşık on tane nitrogliserin hapi aldım. Bu ağrılar hafifti ve yürüyüşle ortaya çıktılar. Yaklaşık yüzde doksan beş oranında daha iyi olduğumu düşünüyorum. Ameliyattan önce günde beş tane nitrogliserin hapi alıyordum. Ameliyatı izleyen ilk beş hafta boyunca toplam on iki hap aldım.” Ameliyattan üç ay geçtikten sonra konuşan bir diğeri hasta ise şöyle yazmıştır: “Gerçekten ağır kaldırmak dışında her şeyi

yapabiliyorum. Tarım araçları kullanıyorum ve haftada belki bir tane nitrogliserin hapi alıyorum. Eskiden günde on beş tane almam gerekirdi. İyileştigiime inanıyorum.”²³

Bu yorumlar, benim en güncel meta-analizimin yayımlanmasından sonra medyada ortaya çıkan antidepresanlar lehine yapılmış tanıklıklara çok benzer. Herhangi bir tedavinin etkili olup olmadığına karar verirken klinik raporlara güvenmenin tehlikesini gösterirler. Plasebolar aylarca hatta yıllarca süren kayda değer klinik faydalar yaratabilir.²⁴

Göğüs ligasyonu üzerine yapılan bu iki plasebo kontrollü klinik testten sonra, cerrahi müdahalelerin değerlendirilmesinde plasebo kontrolünün kullanılması kesilmiş görünüyordu, ancak kırk yıl sonra bu uygulama geri döndü. 1990’larda Houston, Teksas’taki Veterans Affairs Medical Center’da cerrah olarak çalışan ve aynı zamanda Houston Rockets basketbol takımının doktoru olan Bruce Moseley, düzenli olarak dizdeki osteoartrit rahatsızlığı için artroskopik ameliyatlara yapıyordu. Bu ameliyat için o tarihte kullanılan iki farklı prosedür vardı, hangisinin daha iyi olduğuna dair tartışmalar sürüyordu. Bir prosedür, dizde küçük kesiler yaparak eklemi suyla yıkamaktan oluşuyordu. İkinci prosedürde ise, eklem suyla yıkanmanın yanı sıra kazınıyordu. Bazı doktorlar, eklemdeki pürüzlü yüzeyleri kazımanın ameliyatı daha etkili yaptığını düşünürken, diğerleri bunun hasara neden olabileceğinden şüpheleniyordu.

Bu iki ameliyat da oldukça yaygın olup her yıl yüz binlerce hasta üzerinde gerçekleştirildiği halde, Moseley her ikisinin de gerçekten yarar sağlayıp sağlamadığını merak ediyordu. İkisini doğrudan karşılaştırmayı düşündü. Moseley bu düşüncüyü VA hastanesindeki meslektaşı ve Baylor Tıp Fakültesi’ndeki Sağlık Hizmetleri Araştırma Direktörü olan Nelda Wray’e önerdiğinde, Wray, görülen faydaların plasebo etkisinden doğabileceğini öne sürdü. Başlangıçta Moseley bu fikre şüpheyile yaklaştı. Söz ko-

nusu olan, bir şeker hâpı değil, cerrahi bir müdahaleydi. Ancak Wray, “Hasta yapılan müdahaleyi ne kadar büyük ve dramatik olarak algılsa, plasebo etkisi de o kadar büyük olur” diyerek bu olasılığın araştırmaya değer olduğuna Moseley’i ikna etti.²⁵

Wray ve Moseley, tıp araştırmacılarından oluşan bir ekip kurular ve gerçek artroskopik ameliyatla plasebo ameliyatları karşılaştırma amaçlı bir klinik test tasarladılar.²⁶ Araştırmaya yüz seksen hastayı dâhil ettiler. Bu hastaların üçte birine tam yıkama ve kazıma ameliyatı uygulandı. Diğer üçte birinde eklem yıkan- dı ancak kazınmadı. Kalan gruba ise plasebo ameliyat yapıldı. Önce, sonrasında yara izleri kalacak şekilde neşterle üç kesi ya- pıldı. Sonra “cerrah tüm aletleri istedi ve dizi artroskopi yapıyor- muş gibi elden geçirdi. Yıkama seslerini taklit etmek için tuzlu su solüsyonu serpildi.”

Bu plasebo ameliyat sadece etkili olmakla kalmadı, en azın- dan kısa dönemde gerçek ameliyattan ciddi oranda daha etkili oldu. Ameliyattan iki hafta sonra, plasebo grubundaki hastalar diğer iki ameliyat grubundaki hastalardan kayda değer ölçüde daha az ağrı hissettiklerini bildirdiler, ayrıca yapılan objektif yürüyüş ve merdiven çıkma testlerinde de daha fazla gelişme gös- terdiler. Ameliyattan bir yıl sonra, plasebo grubundaki hastalar hâlâ dizleri hem yıkanan hem kazınan gruptan daha iyi yürüyüş ve merdiven çıkma performansı sergiliyorlardı; ameliyattan iki yıl sonra ise gruplar arasında kayda değer bir fark kalmamıştı. Bir diğer deyişle, uzun vadede, dizi yıkamak bir fayda getirme- mişti, kazımak ise –Moseley’in öngördüğü gibi– gerçekten en azından bir yıl süren hasara yol açıyordu.

Moseley ile Wray’ın artroskopik ameliyat üzerine yürüttüğü araştırma ile, ekip arkadaşlarımla bizim antidepresanlar üzerine yaptığımız meta-analizler ilginç birtakım benzerlikler içermek- tedir. Benzerliklerden biri, gerçek ve plasebo tedaviler arasında kayda değer fark bulunamamasının nedeninin, tedaviye cevap

verilmemesi olmayıştıydı. Moseley ile Wray'ın çalışmasında gerçek ameliyat uygulanan hastalar, tedavi öncesine kıyasla ağrılarının çok daha azaldığını bildirdiler, tıpkı antidepresan verilen depresyon hastalarının daha az depresif olduklarını bildirdikleri gibi. Ancak her iki durumda da, hastalar plasebo tedavisinde de kayda değer iyileşme gösterdiler. Sahte ameliyat grubundaki hastalardan biri sonucu şöyle tarif etmişti: “Ameliyat iki yıl önce yapıldı ve o zamandan beri dizimde bir sıkıntı yaşamadım. Artık o da diğer dizim gibi. Bu iyileşmeyi Dr Moseley’e borçluyum. Kendisini ne zaman TV’de bir basketbol maçında görsem, eşimi çağırıp ‘Bak, dizimi düzelten doktor çıktı!’ diyorum.”²⁷

Moseley ile Wray'ın sahte ameliyat araştırmasıyla bizim FDA'nın antidepresan verileri üzerindeki analizimiz arasındaki bir başka benzerlik de bu araştırmaların doğurduğu tepkilerdi. Eğer gerçek artroskopik cerrahi, plasebo ameliyattan daha etkili değilse, bu ameliyatın uygulanmasının, tıpkı göğüs ligasyonunun bırakıldığı gibi bırakılması beklenir. Bunun yerine, pek çok ortopedik cerrah Moseley ve Wray'ın klinik testini kötülemeye çalışmışlardır, aynı antidepresan ilaçları savunanların bizim meta-analizimize yaptıkları gibi. Örneğin, Moseley ile Wray'ın araştırmasını yayımlayan dergideki bir editör yazısında, artroskopik ameliyatın bazı hastalarda yarar sağlarken, bazılarında işe yaramayabileceği görüşü öne sürülmüştür.²⁸ Bu yazıya verilen heyecanlı ve ilgi uyandıran cevapta, araştırma yazarları “eğer artroskopik ameliyatın, hastaların belirli bir alt grubunda işe yarayıp yaramadığı sorgulanıyorsa, izlenecek etik açıdan doğru yol, bu hipotezi söz konusu alt gruba yönelik bir plasebo kontrollü testle denemek olmalıdır” yanıtını vermişlerdir.²⁹ Buna tamamen katılıyorum, aynı şey antidepresanların hastaların bazı alt grupları için klinik olarak etkili olabileceğini öne sürenlere de söylenebilir. Eğer antidepresanlar bazı hasta gruplarında etkili ise, “izlenecek etik açıdan doğru yol, bu hipotezi söz konusu alt gruba yönelik bir plasebo kontrollü testle denemek olmalıdır.”

Daha yakın tarihte ortaya çıkan yeni veriler, Moseley ile Wray tarafından bildirilen bulguları onaylamıştır. Yapılan yeni araştırma, ameliyatın fizik tedavi ve ilaç tedavisinin etkilerine herhangi bir katkısı olmadığını göstermiştir.³⁰ Bu makale de, artroskopik ameliyatı savunan bir editör yazısı eşliğinde yayımlanmıştı.³¹ Editör yazısında, yeni araştırmanın “Moseley ve ekibinin, artroskopik cerrahinin ilerlemiş diz osteoartriti için etkili bir tedavi olmadığı yönündeki sonuçlarına kuvvetli bir destek sağladığı” kabul ediliyor, ancak bu ameliyatın osteoartritin başka bir diz sorunuyla birlikte görüldüğü hastalarda belki faydalı olabileceği ekleniyordu. Anlayacağınız tam bir “deja vu” yaşıyordu!

Plasebo ameliyatı etik bir uygulama mıdır? Doktorların anestezi uygulayarak cerrahi kesiler yapması ancak ardından herhangi bir tedavi edici uygulama yapmamasına izin verilmeli mi? Tıbbın ilk kuralı zarar vermemek değil mi? Bilgili onayın günümüzde klinik testlerde gerekli olduğu doğrudur. Bu, hastalara gerçek ameliyat olmayabileceklerinin bildirildiği anlamına gelir, kendileri katılmayı kabul veya reddedebilirler. Ancak bu yeterli mi? Katılmayı kabul etseler bile hastaları sahte ameliyatın risklerine maruz bırakmak kabul edilebilir mi?

Bu kuşkusuz etik açıdan bir ikilem; ancak soruna başka bir açıdan bakmak da mümkün. Soru şu şekilde yeniden ifade edilebilir: Hastalara, önceden plasebo ameliyata karşı test edilmemiş bir cerrahi operasyonu uygulamak etik açıdan doğru mu? Göğüs ligasyonunun plasebo kontrollü testlerinin hiç yapılmadığını farz edin. Bu ameliyatın faydalarının plasebo etkisinden kaynaklandığını hiç öğrenmemiş olacaktık ve bu etkisiz ameliyat hâlâ uygulanmaya devam ediyor olacaktı. Yıllar boyunca ne doktorları ne de kendileri bunun aslında bir plasebo olduğunu bilmeden, yüz binlerce hasta bu ameliyatı olacaktı. Bu nedenle, seçim, az sayıdaki hastaya, kendilerini risklerle ilgili bilgilendirdikten ve katılma kararını kendileri vermelerine izin verdikten sonra sahte

ameliyat uygulamak ile, çok sayıdaki hastayı, ne doktorları ne de kendilerinin aslında bir plasebodan ibaret olduğunu bilmediği etkisiz bir ameliyatın risklerine maruz bırakmak arasındadır. Bu iki alternatiften hangisi sizce etik açıdan daha iyi?

Zihin ve Beden

Plasebonun etkinliğini belirleyen etkenlerden biri, tedavisi yapılan rahatsızlığın doğasıdır. Güçlü bir psikolojik bileşeni olan rahatsızlıklar –ağrı, endişe ve depresyon gibi– plasebo etkisine özellikle daha yatkınken, kemik kırıkları, şeker ve kısırlık gibi rahatsızlıkların plasebo tedavisinden etkilenmeleri daha az muhtemeldir. Ancak bu plasebo etkilerinin “tamamen zihinsel” olduğu anlamına gelmez. Plasebolar, psikolojiyi etkiledikleri gibi fizyolojiyi de etkilerler.

Plaseboların en yaygın fizyolojik etkileri, kişisel deneyimdeki değişikliklerle bağlantılı olanlardır. Plasebo uyarıcılar insanların kendilerini daha enerjik ve uyanık hissetmelerini sağladığında, tansiyonlarını ve nabız hızlarını da yükseltir; plasebo yatıştırıcılar insanları gevşettiğinde, tansiyonları ve nabız hızları da düşer.³² Benzer şekilde, Stewart Wolf hastalarına ipeka verip onlara bunun bulantılarını geçireceğini söylediğinde, hastaların bulantının geçtiğini belirtmelerinin yanında mide faaliyetleri de normale dönmüştü.

Çoğu insan plaseboların fizyolojik etkilerini özellikle çarpıcı bulur. Bunu zihnin bedeni etkileyebilmesinin kanıtı olarak değerlendirirler. Ancak betimlediğim fizyolojik plasebo etkileri o kadar da şaşırtıcı değildir. Hatta, zihinle beden arasındaki ilişki göz önüne alındığında tam olarak beklenmesi gerektiği gibidir. Açık konuşmak gerekirse bunlar zihnin bedeni etkilemesinin örneği değildir. Daha ziyade, bedenin bedeni etkilemesinin örnekleridir.³³

Bu tuhaf görünen iddiadan kastım nedir? Bildiğimiz kadarıyla, tüm bireysel deneyimlerimizin altında bir fiziksel katman bulunur. Özellikle de deneyimler beynimizle bağlantılı görünür. Beyin yaralandığında, bireysel deneyim de değişir ve deneyimdeki değişimler, doku zedelenmesinin yerine göre değişkenlik gösterir. Bunun aksine, bireysel deneyimlerimiz beyin aktivitesindeki değişimler eşliğinde gerçekleşir ve bu değişimlerin beynin hangi bölgesinde oluşacağı deneyimin doğasına bağlıdır. Modern beyin görüntüleme tekniklerinin gelişimiyle birlikte, sinirbilimciler beyindeki görme, ağrı algısı, konuşma, hareketlerin istemli kontrolü ve çok çeşitli başka bilişsel faaliyete karşılık gelen özel bölgeleri belirleyebildiler. Bu faaliyetler geçmişte zihne dayandırılırdı. Sonuçta, nasıl su H_2O ise, zihnin de aslında beyin olduğu görülmektedir.³⁴

Eğer deneyimlerin ne olduğu, beyinde olan bir olguyla bağlantılıysa ve eğer plasebolar bireysel deneyimi değiştiriyorsa, o zaman plasebolar tarafından oluşturulan beyin faaliyeti değişimlerini bulabilmemiz gerekir ki gerçekten bu da tam olarak bulunmuştur. Emory Üniversitesi ile Toronto Üniversitesi'nde sinirbilimci olarak çalışan Helen Mayberg liderliğindeki bir araştırma ekibi, pozitron emisyon tomografisi (PET) adı verilen bir teknik kullanarak, beyin faaliyetlerindeki depresyon deneyimiyle bağlantılı değişimleri incelediler.³⁵

Bu çalışmaların ilkinde, araştırmacılar beynin normal üzüntüyle bağlantılı olan bölgelerini belirlediler. Gönüllü katılımcılardan, beyinleri bir PET tarayıcısı tarafından görüntülenirken, bazı çok üzücü bireysel deneyimlerini –ve bazı duygusal açıdan nötr deneyimlerini– düşünmelerini istediler. Üzücü deneyimlerini düşünürken, gönüllüler şiddetli üzüntü hissettiklerini belirttiler ve pek çoğunun gözleri yaşardı. PET taramaları, bu üzüntü duygularına eşlik eden beyin faaliyeti değişimlerini görüntüledi. Görüntüler, limbik sistemde –beynin duygu kontrolüyle ilgili bö-

lümü– kan akışının arttığını ve beynin dikkat kontrolüyle ilgili bölümlerinde kan akışının azaldığını gösterdi.

Sonraki çalışmada, Mayberg ile ekibi, Prozac üzerine yapılan bir klinik testte tedaviye olumlu yanıt veren depresyon hastalarının beyinlerini taradılar. Hastalar, biri tedavinin başlamasından önce, diğeri de altı haftalık tedaviden sonra olmak üzere iki defa tarandı. Hastaların yaklaşık yarısı, semptomlarında en azından yüzde elli oranında azalma göstererek tedaviye olumlu cevap verdi; bu kadar iyileşme göstermeyen diğer yarı ise cevap vermeyen grup olarak sınıflandırıldı. Cevap veren grubun üyelerinde, ama diğerlerinde değil, depresyon tedavisi tıpkı normal üzüntünün değişiklik yarattığı bölgelerdeki beyin faaliyetlerinde değişiklik yarattı. Oluşan değişikliğin yönü ise üzüntünün yarattığının tersi yöndeydi. Bir diğer deyişle, başarılı tedavi üzüntünün beyin faaliyetlerini artırdığı bölgelerde beyin faaliyetlerini azalttı, üzüntünün beyin faaliyetlerini azalttığı bölgelerde ise tedavi beyin faaliyetlerini artırdı.

İlk bakışta bunu Prozac’ın kendine has nörofizyolojik etkisinden kaynaklandığı anlamı çıkarılabilir. Ancak dikkat edilmesi gereken bir nokta vardı. Başarıyla tedavi edilmiş olan hastaların sadece yarısına Prozac verilmişti. Diğerleri plaseboyla iyileşmişlerdi ve araştırmacıların buldukları beyin faaliyeti değişimleri “verilen maddenin aktif fluoksetin veya plasebo olmasından bağımsızdı.”³⁶ Bir başka deyişle, plasebolar depresyonun azaltılmasında başarılı olduklarında, beyin faaliyetlerinde de değişim yaratırlar; çoğunlukla da bu değişimler gerçek ilaçların yarattığı değişimlerin aynısıdır.

Mayberg’in araştırmalarından iki sonuç çıkarmak mümkün görünüyor. İlk olarak, Prozac verilen hastaların beyin faaliyetlerindeki değişimin nedeninin ilacın kimyasal etkisinden ziyade plasebo etkisi olduğu sonucunu çıkarmak cazip görünmektedir. İkinci olarak, beyin faaliyetlerinde gözlemlenen değişimleri plaseboların depresyonu nasıl azalttığının göstergesi olarak

açıklamak mümkündür. Fizyolojik değişimler, tedavinin nasıl çalıştığından bağımsız olarak, *her* etkili depresyon tedavisinden beklenenin aynısıdır. Beyin faaliyetlerinin modelinde üzüntüye ve depresyona karşılık gelen değişiklikler vardır. Depresyonun üstesinden gelindiğinde, iyileşmenin ilaç veya plasebo veya başka bir tedavi yolu olsun neyle sağlandığından bağımsız olarak beyin faaliyetlerindeki bu değişimler tersine döner.

Bu tedavilerin her biri aynı zamanda tedavinin kendisine özel birtakım fizyolojik değişimler de doğurur.³⁷ Antidepresanlar aktif ilaçlardır ve diğer aktif ilaçlar gibi onların da kuşkusuz fizyolojik etkileri bulunur. Psikoterapi bir öğrenme deneyimidir ve öğrenme beyinde değişiklikler yaratır.³⁸ Yani, psikoterapinin de spesifik birtakım nörolojik etkileri mevcuttur. Bununla beraber, depresyondan iyileşme halinin kendi sinirsel alt katmanı vardır ve bu, insanlar plaseboyla iyileştiklerinde de, başka tedavi yöntemlerinde iyileştiklerinde de ortaya çıkar.

Depresyon plasebo etkilerinin beyindeki değişimlerle ilişkilendirildiği yegâne klinik rahatsızlık değildir. Beyin faaliyetlerindeki değişimler plasebo ağrı kesicilerin sinirsel görüntüleme araştırmalarında da gösterilmiştir. Bunların en etkili, araştırmayı yürüttüğü sırada Michigan Üniversitesi'nde yüksek lisans öğrencisi olan, Columbia Üniversitesi'nden sinirbilimci Tor Wager liderliğindeki bir araştırma ekibi tarafından hazırlanmıştır.³⁹

Wager'in zihin ile beyin arasındaki bağlantıya duyduğu ilgi çocukluğundan kaynaklanır. Ağır bir deri döküntüsü geçirmişti; –hastalıkların zihin ürünü olduğuna inanan Christian Science mezhebine üye olan– annesi, iyileşmesi için devamlı dua etmiş ancak duaları işe yaramamıştı. En sonunda bir arkadaşı annesine “Bu kadar dua yeter; çocuğu artık bir doktora götürün” demişti. Doktor çocuğun cildine bir merhem sürmüştü ve döküntüler iyileşmişti. Bundan sonra, aile tıbbi tedavi konusunda daha geleneksel bir yaklaşımı izlemişti.

Aile tarihçesinde bulunan bu hikâyeyle birlikte, Wager zihnini iyileştirici gücü hakkında şüphe içinde büyümüş ancak bir yandan da inancın etkisiyle ortaya çıkmış olabilecek sağlıkla ilgili hikâyelere de özel bir ilgi duymuştu. Bu ilgi, sonunda kendisini plasebo etkisi üzerine, neticede kendisine uluslar arası ün kazandıracak olan bilimsel araştırmalar yapmaya itti.

Wager'in ilk adımı, insanlara plasebo vermenin onların daha az acı duyduklarını bildirmelerine neden olup olmadığını görmektir. Plasebo etkisine dair okuduklarına rağmen, böyle bir durumun oluşacağına ikna olmamıştı. Acının azalıp azalmadığını anlamak için, ekip arkadaşlarıyla birlikte sağlıklı gönüllülerde elektrik şokları aracılığıyla acı uyarısı yaptılar. Bazen, araştırmacılar elektrik şokunu vermeden önce gönüllülerin kollarına kendilerine “çok etkili bir ağrı kesici ilaç” olduğunu söyledikleri bir plasebo kremi sürdüler. Bazen ise gönüllülere krem sürmeden şok verdiler. Her iki durumda da katılımcıların hissettikleri acıyı derecelendirmeleri gerekiyordu.

Wager'in araştırmasındaki gönüllüler, plasebo kremi uygulandığı zamanlarda uygulanmadığı zamanlara kıyasla daha az acı hissettiklerini belirttiler. Bir başka deyişle, plasebo etkisi gösterdiler. Ancak, gerçekten daha az acı hissetmişler miydi, yoksa sadece işbirliğinde bulunmak adına mı böyle söylüyorlardı? Bu soruyu yanıtlamak için Wager iki araştırma daha yaptı. Bunlar da ilk araştırmaya çok benziyordu ama bu sefer araştırmacılar acıyı uyarırken –plasebo tedavisiyle birlikte veya tedavisiz– bir yandan da katılımcıların beyinlerini bir fMRI (fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme) tarayıcısıyla görüntülediler.

Plasebo kremi uygulanmadığında, araştırmacılar beynin “acı matrisi” olarak tanımladıkları bölgelerinde aktivasyon gözlemlediler. Ancak aynı acı uyarısı plasebo kremiyle uygulandığında, beynin bu acıya duyarlı bölgelerindeki aktivasyon azalmıştı; katılımcıların acının azaldığını belirttikleri ölçüde acı matrisindeki

aktivasyon da azalıyordu. Bu durum Wager'e, plasebo ağrı kesiciler verildiğinde insanların gerçekten de daha az acı yaşadığını söylüyordu, deneyimdeki bu değişikliğe beyin faaliyetlerindeki değişiklik eşlik ediyordu.

Beyin ve Beden

Şu ana kadar gözden geçirdiğimiz fizyolojik etkiler –nabızdaki, tansiyondaki veya beyin faaliyetlerindeki– deneyimdeki herhangi bir değişikliğe fizyolojik bir değişikliğin eşlik edeceği kabul edildiğinde, tam bekleneneği gibidir. Ancak bilimsel yazında, plasebo tarafından tetiklenen daha farklı fizyolojik etkiler de yayımlanmıştır, bu etkilerin bazılarının anlaşılması daha güçtür. Bunların arasında plasebo tedavisinin astım ve egzama üzerindeki etkileri de bulunur. Eğer zihnin beyinden oluştuğu varsayımında haklıysak, o zaman bu etkiler gerçekten de beyin vücudun diğer kısımlarını etkilemesinin birer örneğidir; ancak her örnekte bunun nasıl gerçekleştiği halen belirsizdir.

Astımda plasebo etkisi, fizyolojik fonksiyonlar üzerindeki plasebo etkisinin en iyi araştırılmış ve tutarlı örneklerinden biridir. Astım hastalarının çektiği hırıltıya, bronşlara giden hava yollarındaki nefes almayı zorlaştıran daralma eşlik eder. Astım ilaçları bronşiyal tüpleri genişleterek nefes almayı kolaylaştırır; ancak çok sayıdaki araştırma plaseboların da bronşların genişlemesini sağlayabildiğini göstermektedir. Aslında, gerçek astım ilacına verilen cevabın yaklaşık üçte ikisini plasebo tedavisiyle sağlamak mümkündür. Böylece toplam etkinin sadece üçte biri kadarı gerçek ilaç etkisi olarak kalır.⁴⁰

Plaseboların astım üzerindeki etkisini gösteren en ikna edici çalışmalardan biri, New York Eyalet Üniversitesi'nden psikiyatrist Thomas Luparello'nun liderliğindeki bir araştırma ekibi tarafından yürütülmüştür.⁴¹ Luparello'nun ekibi, kırk astım

hastasından, daha önceden kendileri tarafından astım krizlerini tetiklediği belirtilmiş olan tahriş edici veya alerjik maddeler olarak sunulan maddeleri solumalarını istedi. Aslında soludukları madde zararsız bir tuzlu su çözeltisiydi. Kırk astım hastasının on dokuzu solunum yollarındaki direncin ciddi şekilde artması şeklinde tepki verdi, bunların on ikisi ise tüm şiddetiyle bronş spazmı krizine girdi. Bu astım atakları, astım ilacı olarak sunulan bir plasebonun uygulanmasıyla geri çevrildi.

Bunu izleyen bir araştırmada, Luparello ve arkadaşları, astım hastalarına iki farklı ilaç verdiler.⁴² Verilen ilaçlardan biri bronkodilatördü, yani solunum yollarını açarak nefes almayı kolaylaştıran bir ilaçtı. Diğeri ise bronkokonstrüktördü, yani solunum yollarını daraltarak nefes almayı güçleştiren bir ilaçtı. Bazen hastalara hangi ilacı soludukları doğru olarak söylendi. Bazen ise hastalar yanıltıldı –bronkokonstrüktör soludukları halde kendilerine bronkodilatör soludukları söylendi veya tam tersi yapıldı. Her solumadan sonra, araştırmacılar solunum yollarındaki direnci ölçtüler. Bekleneceği üzere, hastanın soluduğu ilaç tipinin kayda değer bir etkisi olduğunu buldular. Bronkodilatör bronşları açarken, bronkokonstrüktör daraltıyordu. Ancak hastalara ne söylendiği de bir fark yaratıyordu. Hastalara söylenen etki ilacın gerçek etkisiyle çeliştiği zamanlarda, ilaca verilen tepki yarı yarıya azalıyordu.

1962’de Japon Psikosomatik Tıp Derneği’nin kurucusu Yujiro Ikemi ile meslektaşı Shunji Nakagawa, telkinin, temasla oluşan deri iltihabını (dermatit) hem tetikleyebildiğini, hem de hafifletebildiğini gösteren kayda değer bir araştırma yayımladılar.⁴³ Temasla oluşan dermatit, insanların hassasiyet geliştirdiği birtakım kimyasal maddelerin yarattığı bir cilt problemidir. Bu maddelerden biri, urushiol isimli, ABD’de zehirli sarmaşık, Japonya’da lake ağaç denilen bitkiler de dâhil olmak üzere çeşitli bitkilerde bulunan bir yağdır. Bazı insanlar urushiole karşı çok

hassastır, bazıları ise o kadar hassas değildir. Ikemi ve Nakagawa, lake ağacı yapraklarına aşırı derecede duyarlı olan on üç çocuk buldular. Her çocuğun koluna, zararsız bir ağacın yaprağını sürerken, kendilerine yaprakların lake ağacından geldiğini söylediler. Çocukların diğer kollarına ise zehirli lake ağacı yaprakları sürdüler ve kendilerine yaprakların kestane ağacı yaprağı olduğunu söylediler. On üç çocuğun hepsinde, zararsız olan yaprakların (plasebo) sürüldüğü kolda cilt reaksiyonu oluştu, bunların on birinde gelişen reaksiyon “belirgin” olarak tanımlandı. Çocukların sadece ikisi gerçekten zehirli yapraklara tepki verdi.

Plasebonun gücüne dair belki de en çarpıcı rapor, plasebo tedavisinin kanser seyrinde şiddetli etkisi olduğunu gösteren bir vakadır.⁴⁴ Vaka raporunda görüldüğü ismiyle Bay Wright’ın boynunda, koltukaltlarında, kasıklarında, göğsünde ve karnında portakal büyüklüğünde tümörler vardı. Doktorların tahminlerine göre iki haftadan az ömrü kalmıştı. Hastanede test edilecek olan deneysel bir ilaçla ilgili bilgiler edinen Bay Wright, doktorunu kendisini de klinik teste almaya ikna etti. Üç gün içinde “tümörler ocağa konan kar topları gibi erimeye başladı ve bu kısa süre içinde orijinal büyüklüklerinin yarısına indi.” On gün içinde, hastalığın neredeyse tüm belirtileri yok olmuştu.

Yaklaşık iki ay sonra, basında söz konusu deneysel ilacın etkisiz olduğunun ispatlandığına dair haberler çıkmaya başladı. Bu haberleri okuyan Bay Wright, kendisine bu kadar faydalı olmuş görünen tedaviye olan inancını yitirdi ve tekrar kötüleşerek tedavi öncesindeki haline döndü. Bu noktada, doktoru kendisini, olumsuz sonuçların ilacın bozulmasından kaynaklandığına ve yeni, iyileştirilmiş, iki kat güçlü bir ilacın yakında geleceğine ikna etti. Birkaç gün sonra, atıl bir plaseboyla tedaviye başlandı.

Plasebo tedavisinin etkileri deneysel ilaçla elde edilenden bile daha çarpıcı oldu. Bir kez daha, tümör kitleleri “eriyerek yok oldu” ve Bay Wright iki ay daha tüm belirtilerinden kurtuldu.

Sonrasında Amerikan Tıp Derneği'nin kullandığını düşündüğü ilacın “beş para etmez” olduğu sonucuna varan bir duyurusunu okudu. Birkaç gün sonra öldü.

Ne kadar çarpıcı da olsa, Bay Wright'ın vaka tarihinden sonuçlar çıkarırken dikkatli davranmak gerekir. En iyi ihtimalle bu, boşuna umut veren bir hikâyedir. Sonuçta bu hikâyeye tek bir hastaya dayanmakta olup, Bay Wright'ın durumundaki değişimler muhtemelen ilaca olan inancı nedeniyle oluşmamıştır. Bazı kanserlerin kendiliğinden iyileşmeye yöneldiğine dair kanıtlar mevcuttur⁴⁵ ve bu Bay Wright'ın kanser hastalığındaki değişimlerin en iyi açıklaması olabilir. Hastalığın değişimlerinin zamanlaması –iyileşmenin hasta etkili bir ilaç aldığını düşündüğü sırada ortaya çıkması ve hasta ilacın etkisiz olduğunu öğrendiğinde durumunun ağırlaşması– tamamen tesadüfi olabilir. Bazı hastalıklarda plasebonun güçlü bir etkisi bulunduğu inanmama rağmen, fiziksel hastalıkların olağanüstü şifalarına dair iddialara halen şüpheyle yaklaşmaya devam ediyorum. Carl Sagan'ın da dediği gibi, “Olağanüstü iddialar, olağanüstü kanıtlar gerektirir.” Ciddi fiziksel hastalıkların mucizevi görünen şifalarına gelince, sıradan kanıtlar bile büyük ölçüde eksiktir. Yine de, Bay Wright'ın hikâyesi, kanserin psikolojik olarak etkilenmesi üzerine kontrollü araştırma yapılmasını mazur gösterebilecek derecede ilgi uyandırıyor.

Nosebo Etkisi

Genellikle plasebo etkilerinin faydalı olduğunu düşünürüz. Plasebolar depresyonu, endişeyi ve ağrıyı azaltır, Parkinson hastalığının belirtilerini hafifletir, astımdan rahatsız insanların tıkalı solunum yollarını açar. Ancak plasebolar olumlu etkilerinin yanı sıra olumsuz etkiler de yaratabilirler, bu olguya nosebo etkisi adı verilir. Bunların bazılarıyla önceden karşılaştık. Solunan plasebolar solunum yollarını açtığı gibi, daraltabilir de. Ne olacağı, ta-

mamen insanlara ne soluduklarının söylendiğine bağlıdır. Temas dermatitiyle ilgili Japon araştırmasında, plasebo yaprakların sürülmesi cilt reaksiyonuna yol açmıştı. Bay Wright'ın plaseboyla kanser tedavisi hikâyesinde, hasta etkili bir tedavi aldığına inandığı esnada iyileşirken, tedavinin etkisiz olduğuna ikna olduğu zaman kötüleşmişti. Bunların hepsi nosebo etkisinin örnekleridir.

Nosebo etkisinin en etkileyici örneklerinden biri, plasebonun uykusuzluk üzerindeki etkilerinin incelendiği bir araştırmadan gelir.⁴⁶ Yale Üniversitesi'nden iki araştırmacı, ilan vererek uykusuzluk çeken öğrencileri, sözüm ona beden faaliyetlerinin rüyaların içeriği üzerindeki etkisinin inceleneyeceği bir araştırmaya katılmaya davet ettiler. Katılımcıların bir kısmına uykudan önce plasebo hapları verildi, diğerleri ise kontrol grubundaydı ve onlara hap verilmedi. Hap alan öğrencilere, hapların içeriğiyle ilgili farkı bilgi verildi. Yarısına, hapın onları uyandıracacağı, diğer yarısına rahatlatacağı söylendi. Sonuçlar şaşırtıcıydı. “Uyandırıcı” hap alan uykusuz öğrenciler daha çabuk uykuya dalarken, “rahatlatıcı” hap alanların uykuya dalması daha uzun sürdü.

Araştırmacılar bu tuhaf bulguları nasıl açıkladılar? Aslında bu sonuçları öngörmüşlerdi. Fikirleri şuydu: Uyumakta zorluk çeken insanlar, bu zorluğun nedeninin kişisel yetersizlikleri olduğunu düşünebilirler. Uyuyamama sebebinin kendine yormak, insanda duygusal bir tepkiye yol açar, bu da uyumayı daha da zorlaştırır. Ancak insanlara “uyandırıcı” hap verildiğinde, uyanmalarına daha farklı bir açıklama getirebilirler. Artık bu kişisel bir özelliklerinden kaynaklanan değil, ilacın yarattığı bir durumdur. Bu düşünce uykusuzluklarına dair endişelerini azaltır ve daha kolaylıkla uyumalarını sağlar. Öte yandan, “rahatlatıcı” haplar verilen insanlar rahatlamakta güçlük çektiklerinde, böyle bir hap almış olmaları kendilerine dair olumsuz atıflarını güçlendirir. Kendi kendilerine “Durumum ne kadar kötü, sakinleştirici ilaç aldım ve *hâlâ* uyuyamıyorum. Gerçekten halim kötü

olmalı” diye düşünebilirler. Elbette, bu gibi düşünceler uykuya dalmayı daha da zorlaştırır.

Bazen nosebo etkileri bulaşıcı hastalık gibi yayılarak çok sayıda insanı etkileyebilir. Teknik olarak buna kitlesel psikojenik hastalık denir, ancak daha yaygın olarak kitle histerisi olarak bilinir. Kitle histerisi yüzyıllardır bilinir ama *New England Journal of Medicine*’de birkaç yıl önce yayımlanan bir vaka, bu olguyu çok güzel bir şekilde örnekler.⁴⁷ 12 Kasım 1998 tarihinde, Tennessee eyaletinden bir lise öğretmeni sınıfta petrole benzer bir koku fark etti, ardından baş ağrısı, bulantı, nefes alma zorluğu ve baş dönmesi yaşadığını belirtti. Öğrencilerinden bazıları da benzer belirtiler gösterdiğinde, sınıf boşaltıldı, okul kapatıldı ve yüz öğrenci, okul çalışanları, aile üyeleri yerel hastanenin acil servisine kaldırıldılar. Grubun üçte biri gece boyunca acil serviste tutuldu.

Okul iki gün boyunca kapalı kaldı, bu süre içinde itfaiye, gaz şirketi ve İşyeri Güvenliği ve Sağlığı Kurumu (OSHA) eyalet yetkilileri tarafından dikkatle incelendi; ancak hiçbir zehirli bileşik bulunamadı. Bu sırada, belirtileri yaşayan öğrencilerle çalışanların sayısı giderek arttı ve belirtilen semptomlara göğüs sıkışması, nefes alma güçlüğü, boğaz ağrısı, göz yanması, öksürük, karın ağrısı, göz sulanması, kusma, hapsirme ve ishal de eklendi. Ne ki kan veya idrar tahlillerinde hiçbir anormalliğe rastlanmıyordu. Bir öğrencinin belirti geliştirmesini sadece üç faktör etkiliyordu. Kız öğrenciler belirti geliştirmeye daha yatkındı, başka birisinin belirtilerini görenler daha yatkındı ve belirti geliştirmiş birisini tanıyanlar yatkındı. Araştırmacılar vakanın tipik bir kitle histerisi örneği olduğu sonucuna vardılar.

Tennessee okul vakasından yola çıkarak, William Lorber, Giuliana Mazzoni ve ben, psikojenik hastalığı laboratuarda inceledik.⁴⁸ Bir grup üniversite öğrencisinden, çevresel bir zehir olduğundan şüphelenildiğini belirttiğimiz bir maddeyi solumalarını istedik.

Aslında onlara solumaları için verdiğimiz normal ortam havasıydı. Öğrencilere, maddenin özellikle baş ağrısı, bulantı, uyku getirme ve kaşıntı başta olmak üzere birtakım fiziksel belirtilere neden olduğunun belirtildiğini söyledik. Sonra onlardan, bir saatlik süre boyunca bu veya diğer belirtilere ilişkin deneyimlerini bizimle paylaşmalarını istedik. Bu süre içinde öğrenciler tüm belirtilerde artış yaşadıklarını ifade ettiler. Artış, bizim bildirildiğini belirttiğimiz dört belirtide çok daha yüksekti, dahası kaşıntısı olduğunu veya uykusu geldiğini belirten öğrenciler bir yandan kaşınıyor veya esniyordu. Bu araştırmayı, kirli havanın gerçekten de zehirli maddeler içerebildiği New England bölgesindeki Connecticut eyaletinde gerçekleştirdik ama bir de kontrol grubu ekledik. Kontrol grubundaki öğrencilerden plasebo soluyucudan nefes almaları istenmedi ama tabii ki aynı havayı soluyorlardı. Bu öğrenciler herhangi bir belirti artışı ifade etmediler.

Bu kitap boyunca, antidepresanların klinik testlerinde yan etkilerin önemini vurguladım. Yan etkiler, hastaların kendilerine plasebo değil de gerçek ilacın verildiğini anlamalarını sağlayabilir, böylece plasebo verilen hastalara kıyasla daha fazla iyileşmeyi beklemelerine ve yaşamalarına neden olabilir. Bazen plasebolar da yan etkiler yaratabilir, özellikle de hastaların beklediği yan etkileri. Bu durum ilk defa lombar ponksiyonun bir yan etkisi olarak baş ağrısının incelendiği bir araştırmada gösterilmiştir. Lombar ponksiyon, omuriliğe anestezi uygulamak veya teşhis amacıyla omurilik sıvısı almak için yapılan bir cerrahi müdahaledir. Araştırmacılar, iki hasta grubuna lombar ponksiyon uyguladılar ancak sadece bir grubu yan etki olarak baş ağrısı oluşabileceğine dair uyardılar. Önceden uyarılmış katılımcıların yaklaşık yarısı operasyon sonrasında baş ağrısından yakınırken, kontrol grubundan sadece bir kişi bu şikâyetle bulundu. Bu durum, lombar ponksiyonun bu yaygın bildirilen sonucunun bir no-sebo etkisinden ibaret olabileceğini ortaya çıkardı.⁴⁹

Benzer bir sonuç, aspirinin anjin tedavisindeki kullanımı üzerine yapılan çok merkezli bir klinik testte de bildirildi. Araştırmaya katılan üç kurumdan ikisi, mide tahrişini olası yan etkiler listesine eklerken üçüncü kurum eklemedi. Araştırmamanın sonuçları, mide tahrişini listeleyen kurumlarda, bu olasılıktan hiç bahsetmeyen kuruma kıyasla çok daha fazla sayıda hastanın mide ve bağırsaklarla ilgili belirtiler yaşadığını gösteriyordu.⁵⁰ Bu araştırmaların sonuçları doktorları etik bir ikilemde bırakmaktadır. Bir yanda, bilgilendirerek onay alma gerekliliği bulunuyor. Buna göre, insanları yaşayabilecekleri yan etkiler hakkında önceden uyarmak gerekli. Öte yandan, onları uyarmak, başka türlü ortaya çıkmayabilecek yan etkilerin ortaya çıkmasına yol açabilmekte. O zaman ne yapılmalı? Bu ikileme bir yanıtım bulunmamakla birlikte, durum gerçekten de dikkatle göz önüne alınmayı hak eden –ancak henüz dikkate alınmamış– bir sorundur.

Plasebo tarafından tetiklenen yan etkilerin özellikle çarpıcı bir örneğinde, Mississippi eyaletindeki Jackson’da bulunan bir hastanenin doktorları, acil servise gelip resepsiyoniste “Bana yardım edin, tüm ilaçlarımı aldım” dedikten sonra yere yığılarak elinden boş bir ilaç şişesini düşüren bir genç adamı tedavi ettiler. Hastanın tansiyonu anormal derecede düşüktü, kendisine damardan serum verildi, böylece tansiyonu normal aralığa çıkarıldı. İlaç şişesinin üzerinde ilacın antidepresanlar üzerine yapılan bir klinik testte kullanıldığını gösteren bir etiket vardı. Detaylı araştırma, hastanın plasebo grubunda olduğunu ortaya çıkardı. *Aşırı dozda* plasebo almıştı.⁵¹

Daha da çarpıcı olan, plaseboyla ölüm haberleri de bulunmakla birlikte, bunların çoğu tartışmalıdır. 1942’de Harvard Tıp Fakültesi’nde Fizyoloji Departmanı’nın başında olan saygıdeğer fizyolog Walter Bradford Cannon, “Vudu Ölüm” adında bir makale yayımladı. Bu makalede, kabile toplumlarından, lanetlen-

dikten veya çok kesin tabuları yıktıktan sonra öldüğü bildirilen insanlarla ilgili çeşitli örnekleri naklediyordu.⁵² Cannon, vudu ölümlerinin, eğer gerçekse, yoğun korku sonucunda oluşabileceği açıklamasını yapıyordu. Kurbanlar kelimenin tam anlamıyla korkudan ölüyorlardı. Şahsen vudu ölümlerinin gerçek olduğuna inandığımı söyleyemem. Bunların gerçekliğinden şüphe duymamın ana nedeni, tek kanıtın hikâyelerden ibaret olmasıdır ancak Cannon'un ölüm korkusunun nasıl insanı öldürebileceğine dair fizyolojik açıklaması geçerliliğini koruyor. Makalenin yayımlanmasının altmışıncı yıldönümünde, ABD Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü'nün Bütünleşik Sinirsel Bağışıklık Programı'nın direktörü olan Esther Sternberg, makalenin kayda değer ölçüde doğru olduğunu ve zamanın testinden geçtiğini belirtmiştir.⁵³

Plaseboların yan etkiler de üretmesi, benim bu yan etkilerin algılanmasının hastaların kendilerine gerçek ilacın verildiğini anlamalarını sağlayarak plasebo etkisini artırdığı yönündeki iddiamı geçersiz kılar mı? Pek değil. Her ne kadar plasebolar yan etkiler üretebilse de, antidepresanlar çok daha fazlasını üretir. Örneğin, bir klinik testte, plasebo verilen hastaların yüzde on dokuzu istenmeyen sonuçlar yaşadığını bildirirken, antidepresan verilenlerin yüzde kırk altısı benzer sonuçlar bildirmiştir. Bölüm 1'de de belirttiğim gibi, ilaç-plasebo farklarında yan etkiler için düzeltme yapıldığında, tedavi edici özellikler arasındaki fark, istatistiksel olarak bile anlamlı olamayacak kadar küçülmektedir.⁵⁴ Hastaların bildirdiği istenmeyen sonuçların bazıları yan etki bile olmayabilir. Bunlar hastaya hiçbir tedavi uygulanmasa da ortaya çıkacak olabilir. Bu nedenle bunlar çoğunlukla “yan etki” olarak değil “istenmeyen etki” olarak adlandırılır. Ancak ilaç gruplarındaki istenmeyen etkiler ile plasebo gruplarındakiler arasındaki fark, ilacın tetiklediği yan etkilerin bir göstergesi olup, iyileşmedeki küçük ilaç-plasebo farkını kolaylıkla açıklayabilmektedir.

NOSEBO ETKİSİ OLARAK DEPRESYON

Gelecek bölümde daha detaylı olarak ele alacağım gibi, plasebo ve nosebo etkileri daha geniş kapsamlı bir olgunun birer parçasıdır –insanların beklediklerini tecrübe etme eğilimleri.⁵⁵ Olumsuz beklentilerin insanı depresyona sürüklemesi mümkün müdür? Eğer öyleyse, bu plaseboların depresyon tedavisindeki güçlü etkilerini açıklamaya yardımcı olabilir, aynı zamanda klinik ortamlarda tedaviyi en iyi şekline nasıl getirebileceğimizi anlamamıza yol gösterebilir.

1976’da, Pensilvanya Üniversitesi’nde psikiyatrist olan Aaron Beck, duygular ve duygusal bozukluklar üzerine bilişsel bir teoriyi öne sürdü. Bu teori, depresyonun bilişsel davranış terapisiyle tedavisinin temelini oluşturacaktı. Beck’e göre, korku, zarar beklentisinden; sevinç, olumlu olayların beklentisinden; üzüntü ise önemli bir şeyin sonsuza kadar kaybedilmiş olduğu hissinden doğar. Sonuç olarak, korku ve depresyonun üstesinden gelmek için, onları üreten inançları değiştirmek gereklidir.

Amerika başkanı Franklin Delano Roosevelt’in bir zamanlar söylediği gibi, “korkunun kendisinden başka korkacak bir şey yoktur.” Özellikle klinik psikolojinin bakış açısından değerlendirildiğinde, bu çok bilge bir yorumdur. Korku gerçekten de korkutucudur. Öyle ki, fobiler –gerçekte tehlikeli olmayan durumlara yönelik mantıksız korkular– sadece insanın yoğun bir korku yaşayacağına inanmasıyla ortaya çıkabilir ve devam edebilir. Bu bozukluklarda ortaya çıkan panik ve endişe, gayet basit ama yoğun bir korku korkusu olabilir.⁵⁶

Korkunun korkutucu bir deneyim olması gibi, depresyon da iç karartıcıdır. İşlerin berbat gittiği bir durumdur ve pek çok depresif insan bu durumda sonsuza dek yakalanıp kaldıklarını hisseder. Depresyonlarının ardında başka şartlar yatabilir, ancak depresyon hakkındaki depresyon da durumlarının önemli bir bileşenidir.⁵⁷ Depresyonu sonlandırmak için bir umut ışığını

–depresyonun sonsuza kadar sürmeyeceği inancını– filizlendirmek gereklidir. Depresyon yüzünden depresyona girenler için, beklentilerindeki bu değişiklik, etkili bir tedavinin kaçınılmaz bir parçası olabilir. Eğer depresyon bir nosebo etkisiyse, o zaman tedavisi de olumlu bir plasebo etkisi gerektirir.

* * *

Bu bölümde değerlendirdiğim kanıtlar, plaseboların çok çeşitli hastalıklarda etkili olduğunu göstermektedir. Plasebolar hem olumlu hem de olumsuz etkiler yaratabilir. Zihni olduğu kadar bedeni de etkileyebilir. Kuvvetli ilaçlar kadar güçlü olabilirler ve etkileri uzun sürebilir. Ayrıca, plaseboların olumsuz etkiler de üretebildiklerini gördük. Dahası, nosebo etkisi, klinik depresyonun önemli bir bileşeni olabilir –en azından depresyondaki bazı insanları için. Bu nedenle, plasebo etkisini anlamak, depresyonun etkili olarak nasıl tedavi edilebileceğini anlamak için gereklidir. Atıl maddeler nasıl hem tedavi edici hem de zararlı etkiler yaratır? Bölüm 6 bu soruya yanıt vermektedir.

6

Plasebolar Nasıl Çalışır?

Eğer plasebo etkisini dizginlemek ve klinik uygulamalarda kendisinden yararlanmak istiyorsak, öncelikle plasebonun nasıl çalıştığını anlamamız gerekir. Plasebo etkisinin açıklaması olarak çeşitli etkenler öne sürülmüştür. Bunlar arasında, doktor hasta ilişkisi; hatanın inançları ile beklentileri; beyinde uyuşturucu maddelerin üretimi; klasik koşullanma denilen, insanların haplarla iğneleri tedavi edici özelliklerle ilişkilendirmesi –Pavlov’un köpeklerinin zilin çalmasını yemek verilmesiyle ilişkilendirdiği gibi– gibi unsurlar bulunur. Bu bölümde, bütün bu süreçlerin plasebo etkisini oluşturmak için nasıl birleştiğini inceliyor ve depresyon tedavisi açısından anlamlarını değerlendiriyoruz.

Burada ele alınan konuların bir kısmını zor kabul edilebilir bulabilirsiniz, bu faktörlerin etkinliğiyle ilgili olarak benim görüşümü kabul etmeye gönüllüyseniz, bu kısımları okumadan da ge-

çebilirsiniz. Ancak, plaseboların nasıl çalıştığına dair iddialarımı belgelemenin önemli olduğunu düşündüm. Antidepresan ilaçlara verilen cevabın büyük kısmının plasebo etkisi olduğu, kalanının da muhtemelen gelişmiş bir plasebo etkisi olduğu yönündeki savımı belgelendirdiğim gibi, burada da, plaseboların nasıl çalıştığına dair çıkarımlarımın dayandığı araştırmaların detaylarını sunuyorum.

TEDAVİ EDİCİ İLİŞKİ

Her zaman gittiğiniz aile hekimine gittiğinizde ne olur? Sizinle ilgilendiğini hisseder misiniz? Sıklıkla göz temasında bulunur mu? Yeterince soru sorar mı, siz cevap verirken sizi dinliyor görünür mü? Yoksa sabırsız ve aceleci mi görünür, sizden çok bilgisayar ekranına mı bakar? Bir doktorun hastalarıyla nasıl iletişim kurduğu, tedavinin sonucunu etkileyebilir; sadece zihin sağlığı sorunlarının tedavisinde değil, fiziksel hastalıkların tedavisinde de böyledir.¹

Belki de iyi bir “tedavi edici ilişki”nin doğurduğu sağlıklı olma hissini yaşamamışsınızdır. Ben yaşadım. New Jersey’de, harika bir doktorum vardı. Dr. Doubek –ben ona Marnie derdim– ben konuşurken gözümün içine bakardı. Dinler, başını sallar ve ilgisini belli ederdi. Hiçbir şekilde acelesi varmış gibi görünmezdi. Bunun farkında mıydı bilmiyorum ama her ziyaretinde konuşurken en az bir defa kısaca koluma dokunurdu. Bana özenle bakıldığını ve anlaşıldığımı hissederdim.

Marnie’ye onun hastasıyken güvenirdim, hâlâ da güvenirim. New Jersey’den ayrılıp İngiltere’ye taşınmamızdan iki yıl sonra, eşimle birlikte, aldığımız bazı tıbbi test sonuçlarının ne anlama geldiğini merak etmiştik. Anlamamıza yardımcı olması için Marnie’ye telefon ettik. İki yıldan uzun bir süredir kendi hastası olmayan kişilere karşı bile cana yakın, sabırlı ve yardımcıydı.

Keşke onun klinik görüşmelerini kaydedip bütün tıp fakültesi öğrencilerine izletme imkânım olsaydı.

Marnie'nin hastalarıyla etkileşim tarzını plasebo etkisi olarak adlandıramam çünkü bildiğim kadarıyla bana uyguladığı tedavilerin hiçbirisi plasebo değildi. Ancak onun tarzı benim daha iyi hissetmemi sağlıyordu ve bu bölümde betimlediğim araştırmaların bazıları bunun iyileşmeyi desteklediğine işaret etmektedir. Daha iyi bir terim bulamadığım için buna “Marnie etkisi” diyeceğim. Marnie etkisi, tedavi sonucunun, tedavi edici ilişkinin geliştirilmesi yoluyla iyileştirilmesidir.

Tıp uygulayıcısıyla hasta arasındaki ilişki, kuşkusuz plasebo etkisinin önemli bir bileşenidir. Kısa zaman önce, Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden tıp doçenti Ted Kaptchuk'un liderliğindeki bir araştırma ekibinin üyesi olarak bu hipotezi bilimsel olarak doğrulama imkânım oldu.² Kaptchuk, Harvard'daki –veya herhangi bir üniversitedeki– en olağanüstü doçenttir. Herhangi bir doktora derecesi olmadığı gibi, mastır derecesi dahi yoktur. Bunun yerine, Columbia Üniversitesi'nden mezun olduktan sonra, Macau'ya giderek OMD –Doğu Tıbbi Doktoru– derecesi almıştır.

Kaptchuk, Çin'den bir akupunktur yanlısı olarak döndü ve Batılı okurlar için Çin tıbbının klasik açıklamasını oluşturan *The Web That Has No Weaver* (Dokumacısız Ağ) isimli kitabı yazdı.³ Ancak, zaman içinde, akupunkturun etkilerinin en azından kısmen plasebo etkisine bağlı olup olmadığını merak etmeye başladı. Bu soruyu yanıtlamak için, kendi kendisine araştırma çalışmalarının nasıl tasarlanacağını öğrendi ve bunu Ulusal Sağlık Enstitüleri'nden fon alabilecek; önde gelen tıp dergilerinde yüzün üzerinde makale yayımlayabilecek kadar iyi yaptı. Harvard'ın onu *olağandışı* akademik referanslarına rağmen işe almasına ve terfi ettirmesine şaşırmamak gerekir.

Gerçek ilaçlar gibi, plasebolarda da, dozla verilen tepki arasında bir bağıntı vardır. Ne kadar fazla alırsanız etkisi de o

kadar fazla olur. Plasebo haplarını günde dört defa almak, iki defa almaya kıyasla ülseri daha fazla rahatlatır;⁴ kalp ilaçlarını reçeteye uygun şekilde alanlar, almayanlardan daha uzun süre yaşar, hem de aldıkları bir klinik testte verilen plasebo hapları olsa bile.⁵ Kaptchuk, tedavi edici ilişkinin “dozunun” da ilaç dozu gibi değiştirilip değiştirilemeyeceğini, eğer değiştirilebilirse, bunun tedavinin etkinliğini nasıl değiştirebileceğini merak ediyordu. Bunu bulabilmek için bir araştırma tasarladı ve beni de araştırmacılardan biri olmaya davet etti.

Huzursuz bağırsak sendromundan şikâyetçi hastalara, üç farklı *doz tedavi edici ilişki* verdik. En düşük dozda, doktor ile hasta arasında hiçbir iletişim yoktu. Bu hastalar sadece değerlendiriliyor ve birkaç hafta içinde tedaviye alınacakları sözü verilerek bir bekleme listesine alınıyorlardı. Başka bir hasta grubuna plasebo akupunktur uygulandı (Bölüm 5’te tarif ettiğim gibi cildi delmeyen sahte iğneler kullanıldı), buna “düşük dozda” bir tedavi edici ilişki eşlik etti: Bu hastalar lisanslı bir akupunkturcuyla görüştüler; akupunkturcu, bilimsel bir araştırmada oldukları için onlarla sohbet etmemesi yönünde kendisine talimat verildiğini söyledi. Üçüncü gruptaki hastalar “yüksek dozda” tedavi edici ilişki aldılar. Sahte akupunktur tedavisine başlamadan önce, akupunkturcu bu hastaları kırk beş dakika uzun uzun muayene etti. Onlara sıcak ve arkadaşça davrandı; “Bu durumun sizin için ne kadar zor olduğunu anlıyorum” tarzı sözler söyledi. Tedavi planı üzerinde iyice düşünmek için zaman harcadı ve “Huzursuz bağırsak sendromunun tedavisinde pek çok olumlu deneyim yaşadım, size de bu testte akupunkturun değerli bir tedavi yöntemi olduğunu göstermeyi dört gözle bakıyorum” diyerek olumlu bir beklenti yarattı.

Araştırmanın sonuçları, tedavi edici ilişkinin etkileriyle ilgili düşüncelerimizde haklı olduğumuzu gösteriyordu. Tedavinin başlangıcından altı hafta sonra, yüksek dozda tedavi edici ilişkiye tabi tutulan hastalar, düşük dozlu ilişkiye tabi hastalara

nazaran, tedaviler arasındaki fark sadece ilk görüşmeyle sınırlı olmasına rağmen, çok daha hızlı bir iyileşme gösterdiler; hastalık belirtileri azaldı, yaşam kaliteleri yükseldi. Bekleme listesindeki grupsa diğerlerine kıyasla en düşük iyileşmeyi gösterdi.⁶

Araştırmamız, tedavi edici ilişkiyi geliştirmenin plasebo etkisini yükselttiğini gösteriyordu. Başka araştırmalar da gerçek tedavilerin şefkatli bir ilişki çerçevesinde uygulandığında aynı etkiyi yarattığını göstermiştir. Doktor sıcak, arkadaşça, güven verici ve tedavinin etkinliğine güvenir şekilde davrandığında, hastaların belirtileri daha hızla azalmakta ve hastalıklardan daha çabuk iyileşmektedirler.⁷

İYİ HİSSETMEK

Nasıl olur da tedavi ilişkisinin kalitesi, sadece depresyon gibi psikolojik rahatsızlıklarda değil de, huzursuz bağırsak sendromu gibi fiziksel bozukluklarda da iyileşmeyi artırır? Bu sorunun cevabına yönelik bir ipucu benim en sevdiğim araştırmalardan birinde yatıyor. E. M. Forster'ın *Manzaralı Bir Oda* isimli kitabını okumuş veya bu romandan uyarlanan filmi seyretmiş olabilirsiniz. Öyle görünüyor ki, manzaralı bir odaya sahip olmak sadece tatilin daha keyifli geçmesini sağlamakla kalmayıp, sağlığını da iyileştirebiliyor. Delaware Üniversitesi'nden araştırmacı Roger Ulrich, safrakesesi ameliyatından yeni çıkmış hastaları iki gruba ayırdı.⁸ Bir gruptaki hastalara, ağaçlı, yeşillikli, park gibi bir manzaraya bakan odalar verildi. Diğer gruptaki hastaların odaları tuğla bir duvara bakıyordu. Ağaçlı manzaraya bakan odalardaki hastalar çok daha az ağrı kesici ihtiyacı duydular ve hastaneden diğerlerine kıyasla daha çabuk taburcu edildiler. İlemşireleri onları “iyi gidiyor” ve “morali iyi” diye tanımlamaya daha meyilliydi. Tuğla duvara bakan odalardaki hastalar daha çok ilaca ihtiyaç duydular, taburcu edilmeleri daha uzun sürdü ve daha çok “üzgün” ile “cesaretlendirilmeye ihtiyacı var” olarak

tarif edildiler. Bir başka deyişle, psikolojik olarak iyi hissetmek, insanın fiziksel olarak da kendini iyi hissetmesini sağlar. Sıcak ve şefkatli bir tedavi ilişkisi insanın kendini iyi hissetmesine neden olur. Hastanın umutsuz değil umutlu hissetmesini sağlar. İyileşme yönünde bir beklenti yaratır, bu beklenti kısmen de olsa, ilişkinin iyileşmeyi kolaylaştırmasını açıklayabilir.

Duyguların sağlığı iyi veya kötü yönde etkileyebilme becerisi başka araştırmalarda da gösterilmiştir. Stres tarafından yaratılanlar gibi olumsuz duygular fiziksel sağlığı kötüye götürebilir. Tansiyonu yükseltebilir, bağışıklık sisteminin çalışmasına zarar verebilir ve kalp rahatsızlığından ölüm riskini arttırabilir.⁹ Olumlu duyguların sağlığa faydaları hakkında daha az araştırma yapılmıştır, ancak yapılmış olan çalışmalar bunun iyileştirici etkileri olabileceğini ortaya çıkarmaktadır. Örneğin genel olarak daha iyimser olan kişilerin tansiyonu daha düşüktür, bağışıklık sistemleri daha iyi çalışır ve kalp ameliyatı sonrasında daha kolayca iyileşirler. Kanserden kurtulmanın duygusal sağlıktan etkilenebileceğini gösteren kanıtlar dahi mevcuttur.¹⁰ Öyleyse, Bay Wright'ın Bölüm 5'te anlattığım kansere karşı plasebo tedavisine verdiği cevap belki de tesadüf değildir.

“BELİRLİ OLMAYAN” ETKİLERİN ÖZELLİKLERİ

Tedavi ilişkisi ve olumlu duygular her ne kadar önemli olsa da, plasebo etkisinin pek çok örneğini açıklamakta yetersiz kalırlar. Mesela, öğrencilerin veya sağlıklı gönüllülerinin para veya ders kredisi karşılığında katılımlarının sağlandığı test ortamlarında plasebonun gösterdiği etkiyi açıklayamazlar. Bu araştırmalarda tedavi ilişkisi yoktur. En önemlisi, duygular plasebo etkisinin belirliliğini açıklayamazlar.

Tıp literatürünü incelediğinizde, plasebonun sıklıkla “belirli olmayan” bir tedavi olarak tanımlandığını görürsünüz. Bir teda-

vinin belirli olmadığını söylemek ne anlama gelir? Tedavinin tek bir özel hastalık yerine, çok sayıda farklı hastalık üzerinde etkili olduğu anlamına gelebilir. Bu anlamda kullanıldığında, plasebolar gerçekten de belirli değildir. Depresyonun yanı sıra, plaseboların endişe, ağrı, ülser, huzursuz bağırsak sendromu, Parkinson hastalığı, anjin, bağışıklık sistemi hastalıkları, Alzheimer hastalığı, romatizmal arterit, astım, mide faaliyeti bozukluğu, cinsel işlev bozukluğu ve cilt problemlerinde etkili olduğu gösterilmiştir.¹¹ Bunu, plaseboların, ilaçların etkisini karşılaştırmalı olarak değerlendirmede kontrol koşulu olarak kullanıldığı binlerce araştırmadan ve özellikle plasebo etkisini değerlendirmek üzere tasarlanmış araştırmalardan biliyoruz.

Plasebo etkileri genel olarak belirsiz olarak tanımlansa da, son derece belirli oldukları bir yön de vardır. Plaseboların etkisi, insanların yuttukları maddeye ilişkin inançlarına göre belirlidir. Örneğin, plasebo morfin ağrıyı azaltır, plasebo antidepresan ise depresyonu azaltır. Plasebo alan insanların bildirdiği yan etkiler bile gerçek ilacın yarattığı yan etkilerin aynısıdır.¹² Bir başka deyişle, plasebonun etkisi, kişinin beklediği etkiyle belirlenir. Kafeinsiz kahve (normal kahve olarak sunulan) gibi plasebo uyarıcılar verildiğinde, insanlar daha uyanık hisseder, nabızları ve tansiyonları yükselir; ancak plasebo sakinleştiriciler verildiğinde kendilerini daha sakin ve rahatlamış hissederler, nabız ve tansiyonları da düşer.¹³ Bu birbirinin tersi etkiler, sağlıklı gönüllülerin katıldığı araştırmalarda ortaya çıkmıştır. Dahası, bu araştırmalardaki sağlıklı katılımcıların kendilerine bir tür veya diğer tür plasebo verilmesine ilişkin herhangi bir özel tercihi bulunmadığını düşündürecek herhangi bir neden de bulunmamaktadır. Bu araştırmalardaki plasebo etkisi tedavi ilişkisi veya yarattığı olumlu duygusal durumla açıklanamaz; ancak katılımcıların kendilerine verilen maddeyle ilgili inançları ve beklentileriyle açıklanabilir. Birkaç yıl önce, plaseboların uyandırdığı beklentileri ifade etmek için “cevap beklentisi” terimini icat etmiştim,

o zamandan beri bu plasebo etkisi hakkındaki teorilerde kabul edilen bir faktör haline gelmiştir.¹⁴

Eğer plasebo etkileri tamamen tedavi ilişkisi ve hastaların duygusal durumlarına bağlı olsaydı, aynı kişinin aynı anda hem plasebo etkileri hem de nosebo etkileri göstermesi mümkün olmazdı. Ancak bu olmaktadır. Bazen aynı insan aynı plasebodan hem tedaviye yönelik faydalar, hem de yan etkiler hissettiğini belirtebilmektedir.¹⁵ Bazen insanlar ne kadar çok olumsuz yan etki hissederlerse o kadar iyileşirler. Bu durum, yan etkiler nedeniyle kendilerine güçlü bir ilaç verildiğine inanmalarından kaynaklanabilir. Belki de iyileşmeleri, kendilerine hastalıkları için etkili bir ilaç olduğuna inandıkları bir şey verilmesinden doğan mutluluğa bağlıdır; ancak bu yaklaşım, yan etki deneyimlerini açıklamaz.

Şu anda New York'daki Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nde araştırmacı olarak çalışan eski öğrencim Guy Montgomery, plaseboyla ağrıların azalmasının hastanın duygusal durumuyla –veya insan bedeninin herhangi bir parçasını değil de bütünü etkileyen herhangi başka bir etken ile– tamamen açıklanamayacağını deneysel olarak gösterdi. Katılımcıların bir elinin işaret parmağına plasebo kremi sürdü, diğer ellerine ise hiçbir şey sürmedi. Sonra, katılımcıların işaret parmağına ağırlık koyarak ağrı yarattı. Plasebo etkisini, katılımcıların plasebo kremi sürülmüş olan parmaklarında hissettikleri ağrıyla, krem sürülmemiş parmaklarında hissettikleri ağrı arasındaki fark olarak ölçtü. Bazen iki parmağa birden aynı anda ağırlık koydu. Bazen iki eli ayrı ayrı test etti. Bu bir fark yaratmadı, iki durumda da aynı plasebo etkisini elde etti.¹⁶ Eğer plasebo etkileri, öne sürüldüğü gibi olumlu duyguların tetiklenmesiyle veya endişenin giderilmesiyle oluşuyor olsaydı,¹⁷ o zaman iki ele birden aynı anda ağırlık koyduğunda plasebo etkisi elde edemezdi. Parmaklar gergin veya mutlu hissetmezler; insanlar böyle hisseder. Dolayısıyla insan-

ların duygusal durumunun ağrı üzerindeki herhangi bir etkisi her iki elin parmağında birden oluşmalıydı.

Montgomery ile birlikte makalemizi yayımladığımızda, plasebo etkileriyle ilgili bir başka teoriyi çürüttüğümüzü düşünüyorduk; plasebo etkilerinin beyinde endorfin salgılanmasıyla oluştuğu teorisini. 1978 yılında, San Francisco'daki Kaliforniya Üniversitesi'nden araştırmacılar, plasebolar ağrıyı azalttığı zaman, endorfin salgısını da uyarabildiklerini fark etmişlerdi.¹⁸ Sadece birkaç yıl önce keşfedilmiş olan enforfinler, beyinde doğal olarak üretilen uyuşturuculardır. Tıpkı afyondan elde edilen uyuşturucular –örneğin morfin veya kodein– gibi, endorfinler de ağrı hissini azaltır. Kaliforniya Üniversitesi araştırmacıları, eğer plasebolar uyuşturucu ilaçların etkisini taklit edebiliyorsa, belki de bunu beyindeki içsel uyuşturucuların salgılanmasını sağlayarak yapıyorlardır diye mantık yürüttüler.

Bu hipotezlerini test etmek için, dış ameliyatı geçirmiş bir grup hastaya damardan plasebo morfin verdiler. Bir saat sonra hastalara nalokson isimli başka bir madde verdiler. Nalokson uyuşturucu antagonisti (karşıtı) bir maddedir, yani morfin ve diğer uyuşturucuların ağrı kesici etkilerini bloke eder. Kaliforniya araştırmasında, nalokson plasebonun ağrı kesici özelliğini iptal etti. Bu bulgu, araştırmacıları ameliyattan çıkmış hastalarda plasebo etkisinin ortaya çıkmasında endorfinlerin etkili olduğu sonucuna yöneltti. Bu sonuç o zamandan bu yana plasebo tedavisi sırasında hastaların beyinlerinin görüntülenmesi aracılığıyla daha doğrudan bir şekilde de doğrulanmıştır.¹⁹

Montgomery ile, beyinde endorfin salgılanmasının bütün vücutta görülebilecek genel etkileri bulunacağını varsaydık. Bedenin geri kalanını etkilemeksizin sadece bir parçasında acı algısını etkilemesi mümkün değildi. Kaliforniya Üniversitesi'nden, orijinal nalokson araştırmasının yazarları arasında olan Howard Fields de dâhil olmak üzere başkaları da bizim görüşümüze katılmıştı. An-

cak sonuçta yanıldığımız ortaya çıktı. Fabrizio Benedetti, Torino Tıp Fakültesi'ndeki meslektaşları ile bizim çalışmamızı tekrarladı. Ancak bu sefer, Kaliforniya Üniversitesi'ndeki araştırmacıların da yaptığı gibi, naloksonun gizli infüzyonunu da değerlendirdiler. Benedetti'nin bulduğu sonuçlar herkesi şaşırttı. Acı uyarısını bedeninin tedavi edilmiş ve edilmemiş bölgelerine aynı anda uyguladığı halde plasebo etkisi bulmuştu, aynı Montgomery ile benim bulduğumuz gibi. Bu başlı başına şaşırtıcı değildi, ancak aynı zamandan naloksonun bu plasebo etkisini tamamen ortadan kaldırdığını da buldu. Öyle görünüyor ki, acının azalmasına dair beklentiler beynin endorfin salgılamasını sağladığında, bu içsel uyuşturucular spesifik olarak beklentinin yönlendiği beden parçası üzerinde etkili olabiliyorlar. Benedetti dışında herhalde hiç kimsenin bunun mümkün olabileceğini düşünemediğini söylemek doğru olacaktır.²⁰ Diğer herkes endorfinlerin ağrı kesici etkisinin, özel bir bölgeye yoğunlaşmak yerine insanın bütün bedenini etkilediğini düşünüyordu.

Klasik Koşullanma

Beklentilerin, plasebo etkisinin üretilmesinde merkezi bir rolü olduğu artık yaygın olarak kabul edilmektedir.²¹ İnsanların rahatlama beklentileri, sadece bildirdikleri faydayla orantılı olmakla kalmayıp, tedavi edici yararlarla ilişkili beyin faaliyetlerindeki değişikliklerle de bağlantılıdır. Bu beklentiler, pek çok farklı yolla oluşmakta ve değişmektedir. İnançlarımız ebeveynlerimiz, öğretmenlerimiz, arkadaşlarımız, meslektaşlarımız; televizyonda, gazete ve dergilerde gördüğümüz reklamlar, haber programları, belgeseller, kitaplar ve yazılar tarafından yönlendirilmektedir. Ancak inanç ve beklentileri değiştirmenin en etkili yolu doğrudan deneyimden geçer.

Deneyimin beklentilerimizi değiştirme sürecine klasik koşullanma veya Pavlov koşullanması denir. Sanırım Pavlov koşul-

lanmasıyla ilgili zaten bilginiz vardır; yine de kısa bir tekrar faydalı olabilir. Klasik koşullanma, yirminci yüzyılın başında Ivan Pavlov isminde bir Rus bilimci tarafından keşfedildi.²² Pavlov, 1904'te Nobel Ödülü alan seçkin bir fizyologdu; Nobel'i, o tarihte yeni başlamış olduğu ve henüz çok az bilinen koşullanmayla ilgili çalışmasıyla değil, köpeklerde sindirim fizyolojisi üzerindeki araştırması için almıştı.

1897 yılında, Pavlov'un doktora öğrencilerinden biri, köpeklere bir bardak karbon bisülfid koklatılarak salya akıtmaları sağlandıktan sonra, köpeklerin kendilerine bir bardak su gösterildiğinde de salya akıtmaya başladıklarını fark etti. Bu keşif, Pavlov'un araştırmalarının yönünü değiştirecekti. Salya salgısını tetiklemek için pek çok farklı uyarıcı kullanmaya başladı: diyapazon, müzik gamları, bir bardağa vurmak ve en ünlüsü (çok daha sonra gelmekle birlikte) zil çalmak gibi. Pavlov'un araştırmalarında bu uyarıcılar yemek ile eşleştiriliyordu. Yemek koşulsuz uyarıcı olarak adlandırılıyordu çünkü önceden hiçbir koşullandırma olmasa dahi salya akıtmayı refleks olarak sağlıyordu. Zil, diyapazon veya müzik gamı ise koşullu uyarıcı olarak adlandırılıyordu çünkü salya akıtmayı sadece yemekle ilişkilendirildikten sonra sağlayabiliyordu.

Pavlov'un öğrencisinin, salya salgısını tetiklemekte kullanılan karbon bisülfid yerine bir bardak su koyduğu 1897 araştırması, klasik koşullanmanın plasebo etkisindeki önemini göstermektedir. Su bardağı, plaseboydu. Her ne kadar atıl da olsa, aynen köpeklerin salya akıtmasına neden olan madde gibi görünüyordu.

Bu durumda, plasebo etkisinin klasik koşullanma ile açıklanması şöyledir: İnsanlar, aktif ilaç aldıklarında iyileştiklerini deneyimlerler. Bu ilaçlar her zaman bir araçla –bir hap, bir kapsül veya bir iğne– uygulanır. Zamanla haplar, kapsüller ve iğneler ilacın etkisiyle ilişkilendirilir ve aynı etkileri “koşullu tepki” olarak yaratabilir.

Birkaç yıl önce, Avustralya'dan bir araştırma ekibi, Pavlov koşullanmasının plasebo etkisini nasıl kuvvetlendirebileceğini gösteren bir dizi yaratıcı araştırma gerçekleştirdi.²³ Katılımcılara, güçlü ve hızlı etkili bir ağrı kesici kremi test ettiklerini söylediler, aslında krem bir plaseboydu. Ardından, katılımcıların kollarını arka arkaya cilde pozitif potasyum iyonlar zerkederek acılı bir kramp hissi yaratan bir acı uyarıcıyla uyardılar. Uyarılan kola bazen plasebo kremi sürülmüştü, bazen de sürülmemişti. Plasebo etkisini güçlendirmek için, deneyciler plasebo kremi uygulandığı zamanlarda acı uyarıcının yoğunluk ayarını gizlice azalttılar. Daha sonra bu koşullama sürecinin etkisini, plasebonun uygulanıp uygulanmamasından bağımsız olarak, acı uyarıcının şiddetini ilk seviyesine yükselterek test ettiler. Sonuçta, koşullandırma sürecinin plasebo etkisini ciddi oranda arttırdığını buldular. Aletin şiddetinin azaltıldığını bilmeden azalan uyarıya maruz kalan katılımcılar, sonrasında, bu koşullandırma sürecinden geçmeyen kontrol grubuna kıyasla, çok daha yüksek bir plasebo ağrı kesici etkisi hissettiklerini belirttiler, hem de koşullandırma sürecinin sonucu test edildiği sırada acı uyarıcı aletin şiddetinin tekrar en yüksek seviyeye getirilmiş olmasına rağmen.

Daha sonraki bir başka araştırmada, ekip arkadaşlarımla birlikte bu koşullandırma sürecini kullanarak deneyimlenen acı seviyeleri üzerinde hassas bir kontrol elde edebileceğimizi gösterdik.²⁴ Her denegin kolunun bir bölümüne, üzerinde “Trivaricaine-A” etiketi bulunan bir ilaç şişesinden bir miktar sıvıyla kompres yaptık, kolun başka bir bölümüne ise üzerinde “Trivaricaine-B” etiketi bulunan bir ilaç şişesindeki sıvıyla kompres yaptık. Katılımcılara bu şişelerin aynı lokal anestetik ilacın farklı kuvvetteki hallerini içerdiğini ve bunların etkinliğini denediğimizi söyledik. Elbette, sıvıların ikisi de plaseboydu. (Aslında içimden plasebomuzu “Prevaricaine” olarak etiketlemek geçmişti ama ekip arkadaşlarım beni vazgeçirdiler.) Plasebolar uygulandıktan ve etki göstermeleri için bir süre beklendikten sonra, kolun her iki

bölgesine de acı uyarını uyguladık. Ayrıca kolun sadece su uyguladığımız üçüncü bir bölgesine de acı uyarını uyguladık.

Koşullandırma sürecimiz boyunca, katılımcı bilmeksizin, her bölgeye uyguladığımız acı uyarısının şiddeti üzerinde oynadık. Sade su uyguladığımız bölgeye şiddetli bir acı uygulaması yaptık, Trivaricaine-B bölgesine biraz daha hafif şiddette acı verdik, Trivaricaine-A bölgesine ise çok daha hafif acı uyguladık. Sonrasında, bu koşullandırma sürecinin etkisini görmek için, tüm bölgelere aynı şiddette acı uyguladık. Beklediğimiz gibi, katılımcılar en yüksek acı hissini sade su uyguladığımız kontrol bölgesinde hissettiklerini belirttiler, Trivaricaine-B bölgesinde hissedilen acı daha az, Trivaricaine-A bölgesindeki acı ise daha da azdı.

Bu koşullandırma araştırmalarındaki katılımcıların deneyi yapanlara yalan söylediğinden şüphelenebilirsiniz; örneğin bizim duymak istediğimizi söylemiş olabilirlerdi. Ancak bunun doğru olmadığını biliyoruz. Tor Wager, bu koşullandırma sürecini, kendilerine acı uyarını uygulanan katılımcıların beyinlerini taramadan önce, koşullandırıldıkları plasebonun faydası da olmaksızın uyguladı.²⁵ Katılımcılar sadece daha az acı duyduklarını belirtmekle kalmadılar, aynı zamanda beyinlerindeki acıyla ilişkili sinirsel ağ da düşük aktivite gösterdi.

Beklenti ve Koşullanma

Uzun yıllar boyunca, bilimsel literatürde plasebo etkilerinin koşullandırma sonucu mu yoksa beklenti sonucu mu oluştuğu üzerine süregiden bir tartışma vardı. Günümüzde cevap Pavlov'un zili kadar net görünmektedir. Her iki faktör de etkilidir. Daha net açıklamak gerekirse, koşullanma, beklentilerin oluştuğu ve değiştiği yollardan biridir.²⁶ Tekrar tekrar zilin çalmasından hemen sonra kendisine yemek verilen bir köpek, artık zili her duyduğunda beslenmeyi bekleyecektir. Aktif ilaçlarla yapılan başarılı

tedavilerden sonra, ilaçların olumlu etkileri olmasını bekleriz. Bunun gibi doğrudan deneyimler yaşamadan bile benzer beklentiler oluşturabiliriz –örneğin, bir ilacın etkin olduğunu duyarak– ancak doğrudan deneyim (yani koşullanma) en ikna edici bilgi kaynağıdır.²⁷

Guy Montgomery ile koşullanmış plasebo etkilerinde beklentinin rolünü, o Connecticut Üniversitesi'nde benim danışmanlığında doktora tezini hazırlarken yaptığımız bir araştırmada teyit ettik.²⁸ Avustralyalı araştırmacıların yaptığı koşullandırma sürecini tekrarladık; ancak yeni bir nokta ekledik. Koşullandırma testleri sırasında bizim acı uyarısının şiddetini azalttığımızı bilmeyen bir grup katılımcıya ek olarak, başka bir gruba uyarın şiddetini azalttığımızı söyledik. Düşüncemize göre, bu gruptakilerin de acının azalmasının plasebo tentürle eşleştirildiği aynı klasik koşullanma deneyimini yaşayacakları, ancak hissettikleri acı azalmasının plasebodan kaynaklanmadığının farkında olacaklardı. Eğer koşullanma insanların beklentilerinden bağımsız otomatik bir süreç ise, o zaman bu “bilgilendirilmiş” grup bile, koşullanma etkisini, acı uyarıcı aleti tam şiddet ayarına getirdiğimizde daha fazla bir plasebo etkisi deneyimleyerek bu koşullanma etkisini göstermeli diye düşündük. Öte yandan, eğer koşullanmanın etkisi insanların plasebo verildiğinde daha az acı hissetmeyi beklemelerinden kaynaklanıyorsa, o zaman “bilgilendirilmiş” grup koşullanma sürecinin faydasını göremeyecekti.

Çalışmamızın sonuçları, koşullanmanın, insanların beklentilerini değiştirmek suretiyle plasebo etkisini geliştirdiğini açıkça ortaya koydu. Avustralyalı araştırmacıların yaptığı gibi, koşullanmanın, acı şiddeti üzerindeki oynamamızdan bihaber olan katılımcılarda plasebo etkisini artırdığını gördük. Daha az acı hissetmeyi bekliyorlardı, dolayısıyla daha az acı hissediyorlardı. Ancak koşullanmanın bizim acı uyarıcının şiddetini azalttığımızı söylediğimiz katılımcılar üzerinde hiç etkisi olmadı. Acı uyarı-

sının şiddetini bizim azalttığımızı bildikleri için, plasebonun uygulandığı bölgeye daha az acı duymayı beklemiyorlardı, acının azalmasını beklemedikleri için de, şiddeti tekrar arttırıldığında daha az acı duymadılar.

Manchester Üniversitesi'nden araştırmacılar, yakın zamanda bizim çalışmamızı tekrarladılar, bu sefer katılımcılarının beyin faaliyetlerini kaydetmek için EEG cihazı kullandılar.²⁹ Bizim sonuçlarımıza benzer olarak, acı uyarısının şiddetini azaltmanın, kişinin kendi belirttiği acı seviyesi üzerinde gelişmiş bir plasebo etkisi doğurduğunu gördüler; ancak bu sadece katılımcılar koşullandırma evresinde acı şiddetinin azaltıldığını bilmedikleri zaman geçerliydi. Ayrıca bu etkinin sadece katılımcıların deneycilere istediklerini söylemelerinden kaynaklanmadığını da gösterdiler. Acının azaldığı bildirimlerine, beyin faaliyetlerindeki azalma eşlik ediyordu.

Koşullanmanın tek doğrudan etkisinin beklentileri değiştirmek olduğu sonucuna varma eğilimindeyim; inanca dayanmayan hiçbir otomatik etkisi olmadığı fikrine kapılıyorum. Ancak bu fazla ileri gitmek olur. Klasik koşullanma, Kaliforniya deniz sümüklüböceği kadar basit organizmalarda da görülebiliyor; bu kadar basit bir sinir sistemi olan bir canlıda düşünce süreçleri olduğunu öne sürmekten çekinirim. İnsanların beklentileri vardır; köpeklerin de olduğuna inanıyorum ama söz konusu sümüklüböcekler olunca bir durma ihtiyacı hissederim. Bilinç şüphesiz daha basit bilinçsiz süreçlerden evrimleşmiştir, Pavlov koşullanması da bu süreçlerden biridir. Az gelişmiş organizmalarda, koşullanmanın davranış üzerindeki etkisi doğrudan olur. Daha gelişkin organizmalarda ise, koşullanma belirli bir davranış seyri üzerinde karar vermekte kullanılabilecek bilgiyi sağlar.

Bütün bunlara rağmen, otomatik koşullanmanın plasebo etkisini belirleyen ve beklentiye dayanmayan bir kalıntısı var gibi görünüyor. Guy Montgomery ile birlikte yaptığımız çalışmanın

sonuçlarıyla tutarlı olarak, Fabrizio Benedetti ve ekip arkadaşları, koşullanmış acı gibi bilinçli deneyimlerdeki plasebo etkilerinin insanların beklentilerine dayandığını göstermişler ama aynı zamanda hormon salgısında beklentilerin değişmesinden etkilenmeyen bir koşullanma etkisi de bulmuşlardı.³⁰ Bunun gibi otomatik koşullanma etkileri genel kural olmaktan ziyade istisnadır, hormon salgılaması gibi bilinçsiz süreçlerle sınırlı görünmektedir. Koşullanmanın, acı gibi bilinçli süreçlerdeki etkisi, insanların beklentilerine dayalıdır.

PLASEBO ETKİSİNDEN KLİNİK UYGULAMADA FAYDALANMAK

1980’ler boyunca, ABD’deki Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü antidepresanların ve psikoterapinin depresyon tedavisindeki etkisini değerlendirmek için, birçok merkezde birden yürütülen çok büyük bir araştırma programının sponsorluğunu yaptı.³¹ Tedaviye başlamadan önce her hastaya şu soru soruldu: “Tedavinizin sonucunda ne olması muhtemeldir?” Bu soruya beş puanlık bir ölçek içinde cevap vermeleri istendi; bu ölçekte düşük iyileşme beklentisi “Hiç farklı hissetmeyi beklemiyorum”, yüksek beklenti ise “Tamamen daha iyi hissetmeyi bekliyorum” cümlesiyle ifade edilmişti. Hastaların bu soruya yanıtları tedavi sonucuna dair birer kehanet oluşturuyordu. Daha iyi hissetmeyi bekleyenler en çok iyileşme gösterdiler, iyileşmeyi beklemeyenler de tedaviden en az yararı gördüler. Dahası, beklentinin tedavi sonucu üzerindeki etkisi, hangi tedavinin uygulandığından bağımsızdı. Antidepresan ilaçla, psikoterapiyle veya plaseboyla tedavi edilmeleri fark etmiyordu, iyileşme beklentisi içindeki hastalar en fazla gelişmeyi gösterenlerdi.³²

NIMH’nin Depresyon Tedavisi Ortak Araştırma Programı’nın sonuçlarından çıkarılabilecek derslerden biri, depresyon-

daki insanların kendilerine verilen tedavinin –tedavi ne olursa olsun– etkili olduğuna ikna edilmelerinin ve o ana kadar umutsuz sandıkları durumlarından bir çıkış yolu bulunduğuna inandırılmalarının gerektiğidir.³³ Bazı insanlar tedaviye olumlu beklentilerle başlarlar; ancak bazılarında bu beklenti eksiktir; klinik doktor başlangıçta olumsuz beklentileri değiştirmek için çaba harcamadığı takdirde, tedavinin etkili olması zor görünmektedir. Bu, ilaçların depresyon üzerindeki etkisinin plasebo olduğu sonucuna varmak için bir başka nedendir. Eğer ilaçların etkisi en azından kısmen plasebo etkisi olmasaydı, hastaların beklentisi ne olursa olsun bu ilaçlar işe yarardı; aynı antibiyotikler ile şeker düşürücü ilaçlar gibi.

Bölüm 5’te de bahsettiğim gibi, kişinin kendisiyle ve dünyayla ilgili olumsuz beklentilerinden doğabilmesi açısından, depresyon kısmen bir nosebo etkisidir.³⁴ Bu olumsuz beklentilerin gelişme ve olumsuz etkilerini oluşturma yolu, bunların nasıl tersine çevrilebileceğine dair ipuçları içerir. Beklenti etkileri kendi kendisinden beslenerek büyür. Bunun oluşmasının bir nedeni, bizim kişisel hallerimizin –duygularımız, ruh halimiz, algılarımız– devamlı bir akış içinde olmasıdır; bunlar günden güne ve andan ana değişir. Bu değişimlerin etkileri bizim onları nasıl yorumladığımıza bağlıdır, yorumlarımız ise inançlarımıza ve beklentilerimize bağlıdır. Daha kötü hissetmeyi beklediğimizde, gelişigüzel küçük olumsuz değişiklikleri fark etmeye başlarız ve bunları gerçekten de daha kötüye gittiğimizin kanıtı olarak yorumlarız. Bu yorum gerçekten kendimizi dahah kötü hissetmemize neden olur ve daha kötüye gittiğimiz inancını güçlendirir, böylece beklentilerimizin ve olumsuz duygularımızın birbirini beslediği, giderek tam bir depresyon krizine sürüklenen fasit bir daire içine gireriz. Bu, birisi antidepresan ilacı bıraktığında hastalığın nüksedebilmesine yol açan süreçtir. Olumlu beklentiler aksi yönde etki yaratır. Olumlu bir döngünün harekete geçmesini sağlayabilirler; bu döngüde ruh hali ve sağlıktaki gelişigüzel dal-

galanmalar tedavinin etkinliğinin kanıtı olarak yorumlanabilir, böylece umut hissini kuvvetlendirir ve klinik depresyonun merkezini oluşturan umutsuzluk hislerine karşı koyar.

1998 yılında, Columbia Üniversitesi'nden bir araştırma grubu, bu kartopu etkisinin kanıtını buldu.³⁵ Klinik testlerin çoğunun başlangıcında, bütün hastalara bir iki haftalık, adına plasebo ısınma dönemi denen bir süre boyunca plasebo verildiğini hatırlayın. Columbia araştırmacıları, bu ısınma evresinde neler olduğunu incelediler ve bu dönem içinde iyileşme gösteren hastaların ilerdeki testte, kendilerine ilaç veya plasebo verilmesinden bağımsız olarak, iyileşme göstermesi en muhtemel hastalar olduğunu buldular. Bunu izleyen bir araştırmada, Los Angeles'taki Kaliforniya Üniversitesi'nden (UCLA) araştırmacılar, bu sonuçları plasebo ısınma evresindeki bölgesel beyin faaliyetlerindeki değişimleri takip ederek, hastalara ilaç verildiğinde oluşacak iyileşmeyi öngörmek yoluyla teyit ettiler.³⁶

Olumlu beklentiler ters de tepebilir, doktorlar teşvik ettikleri inançlar konusunda dikkatli olmalıdır. Hayal kırıklığını önlemenin anahtarı, iyileşme beklentilerinin farklı yönleri olduğunu ve bu farklı tür beklentilerin birbirinden bağımsız işleyebileceğini anlamaktır.³⁷ Bu yönlerden biri, kişinin beklediği değişimin büyüklüğüdür. Tam bir iyileşme bekleyebilirim veya hiçbir değişiklik beklemeyebilirim. Bu, NIMH'nin Depresyon Tedavisi Ortak Araştırma Programı'nda iyileşmeyle korelasyonu bulunan beklenti türüdür. Beklentinin bir diğer yönü, ne kadar emin olunduğudur. Değişeceğimden kesinlikle emin olabilirim veya hiç emin olmayabilirim. İnsanlara klinik testte kendilerine plasebo verilebileceğini söylediğimizde beklentinin bu yönünü değişirmiş oluruz. Gördüğümüz gibi, bu şekilde beklentiyi düşürmek tedavinin etkisini azaltır.³⁸

İyileşme beklentilerinin üçüncü bir yönü daha mevcuttur, bu da değişimin hangi hızla oluşmasının beklendiğidir. Neredeyse

hemen değişmeyi bekleyebilirim veya değişikliğin zaman içinde kademeli olarak oluşmasını bekleyebilirim. Beklentilerimizin bu yönü, paradoksal etkiler doğurabilir. İnsanların gerçekdışı beklentileri olduğunda, çok kısa zamanda çok büyük değişiklikler olmasını beklediklerinde, hayal kırıklığına uğramaları muhtemeldir.

Beklentinin değinmemiz gereken başka bir yönü daha var. Hastalar değişimin kendiliğinden, kendilerinin herhangi bir şey yapmalarına gerek olmadan oluşmasını bekleyebilirler. İlaç tedavisinin beslediği beklenti budur. İnsanlar etkiyi görmek için ilacı almaktan başka hiçbir şey yapmalarının gerekmesini beklemezler. Buna alternatif olarak, kişi, değişimin ortaya çıkması için pasif olarak beklemek yerine, kendisinden aktif bir çaba göstermesini bekleyebilir. NIMH araştırmasındaki veriler, hastalar tedavinin işe yaramasını beklediğinde, değişimin gerçekleşmesi için doktorla birlikte çalışmaya daha gönüllü olduklarını ve tedavi süreciyle daha fazla ilgilendiklerinde daha fazla iyileştiklerini göstermiştir.

Bu durumda, tedavinin olumlu sonuç vermesine sebep olması en muhtemel olan ve doktorların beslemesi gereken beklentiler şöyledir: Tedavi sonucunu maksimuma çıkarmak için, tedavinin etkinliğinden emin olunmalı, kayda değer bir değişim beklenmeli, ancak değişimin kademeli olarak ortaya çıkması beklenmelidir. Değişikliklerin başlangıçta kk olup zamanla artması muhtemeldir. Ayrıca, değişimin otomatik olarak ortaya çıkmadığı, kişinin değişim için çaba göstermesi gerektiğini anlamak da önemlidir. Bu yöndeki beklentiler, fasitdaireleri kırıp yerlerine olumlu döngüleri koymak için en uygun olanlardır.

Gördüğümüz gibi, beklenti plasebo etkisini teşvik eden yegâne etken değildir. Tedavi ilişkisinin de –Marnie etkisi ismini verdiğim– kayda değer bir etkisi vardır. şefkatli bir tedavi ilişkisi, hastanın güvenini geliştirir, böylece olumlu beklentileri besler. Bu ilişki, hastaların sağlığını beklentiden bağımsız yollar aracılığıyla da etkileyebilir. Olumlu bir tedavi ilişkisi kişinin kendisini

iyi hissetmesini sağlar, bu da depresyona karşı koyar ve sağlık için daha başka genel yararları da bulunabilir.

Temel bakımda Marnie etkisini istemek çok mu fazla? Doktorlar çok meşguller. Pek çok vakayla ilgileniyorlar. Her hastaya ayırabildikleri zaman sınırlı, daha fazla zaman ayırmalarını sağlamak ise maliyetli. Evet. Yine de, bu maliyet, sağlık ve esenlik üzerindeki olası yararları göz önüne alındığında, iyi bir yatırım olarak değerlendirilebilir. Uzun vadede bakıldığında maliyet açısından verimli bile olabilir. Hastaların ihtiyaç duyduğu temel bakım ziyaretlerinin ve sevklerin sayısını azaltması mümkündür.

* * *

Beklentileri geliştirmek ve tedavi ilişkisini güçlendirmek tedavi sonucunu iyileştirebilir. Ancak hangi tedavinin? Antidepresanlar, kimyasal yolla yan etkiler üreten, sadece psikolojik yolla tedavi etkisi yaratan birer aktif plasebodan ibaret olabilirler. Gelecek bölümde, depresyon tedavisinde mevcut olan çeşitli seçenekleri ele alıyoruz. Göreceğimiz gibi, bu tedavilerin bazıları, klinik depresyonun tedavisinde Marnie etkisinin çok ötesine gitmektedir.

7

Antidepresanların Ötesinde

Bir ikilemle karşı karşıyayız. Milyonlarca insan depresyondan muzdarip. Bunların pek çoğu antidepresanlarla tedavi edildiğinde iyileşmekteyken, tedavi edilmediğinde kimse pek bir iyileşme göstermiyor.¹ Sorunsa, antidepresanların plasebolardan pek fazla etkili olmaması.

Depresyon tedavisinde plasebo etkisi çok büyüktür, klinik uygulamada klinik testlere kıyasla daha büyük olması da muhtemeldir. Klinik testlerde insanlara kendilerine plasebo verilebileceği söylenir; bu bilgi de plasebo etkisini hafifletir.² Öte yandan klinik uygulamada, insanlar aktif ilaç aldıklarını bilirler ve doktorlarına güvendiklerinden, iyileşeceklerinden daha emindirler.

Bu durumda ne yapmalıyız? Belki de antidepresan reçeteleri yazmaya devam etmeliyiz, plasebo da olsalar, ne de olsa oldukça etkili plasebolar. Bir psikiyatristin belirttiği gibi “Hasta iyileştiği

sürece, plasebo etkisi yüzünden mi yoksa ilacın özel farmakolojik faaliyetleri nedeniyle mi cevap verdiği pek de önemli değildir.”³ Ancak bu çözüm bir sorun doğuruyor. Antidepresanlar plasebo olabilir ama neredeyse tüm klinik testlerde kullanılan plasebolardan farklı olarak atıl değiller. Aksine, aktif ilaçtır, bu nedenle de plasebo etkisi olmayan etkiler üretirler. Sorun, bu gerçek ilaç etkilerinin önemli bir kısmının faydalı tedavi edici etkiler yerine zararlı yan etkiler olmasıdır.

Antidepresanların yan etkileri ciddi bir sorun. Depresyon hastalarının pek çoğu bunları öylesine dayanılmaz bulur ki ilacı almayı bırakırlar. Bu da pek çoğunun tedavinin başlamasından sonraki birkaç hafta içinde klinik testi bırakmasına neden olur; bu testlerin sadece dört ila sekiz hafta sürmesinin bir nedeni budur. İlaç şirketleri, çalışmalarını daha etkili antidepresanlar bulmaya değil, –bir antidepresanla diğerinin etkinliği arasındaki farklar klinik olarak önemsiz derecede küçüktür– daha az yan etkisi bulunan ve böylece daha katlanılabilir olan ilaçlar geliştirmeye odaklanmışlardır. Bu, SSRI ve diğer “yeni nesil” antidepresanların eskiden depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlara göre üstün tarafıdır. Yeni ilaçlar daha etkili değildir ama yan etkileri daha azdır.

Her ne kadar SSRI tipi ilaçların yan etkileri eski antidepresanlardan daha az olsa da, istenmeyen durumların listesi hâlâ oldukça uzundur; bu ilaçların “aktif plasebo” olarak kullanımını baştan engelleyecek kadar uzun. Prozac’ın üreticisi Eli Lilly firması, resmi Ürün Özellikleri Özeti’nde, SSRI tipi ilaçların bildirilen yan etkileri arasında şunları sıralıyor: cinsel işlev bozukluğu, baş ağrısı, bulantı, kusma, uykusuzluk, uyuşukluk, ishal, terleme, ağız kuruluğu, inme, mani, gerginlik, konsantrasyon bozukluğu, panik ataklar, yorgunluk, seyirme, titreme, baş dönmesi, anoreksi, dispepsi, yutkunma güçlüğü, üşüme, halüsinasyon, şaşkınlık, endişe, ışığa duyarlılık, idrar tutma, sık idrara çıkma, görüş

bulanıklığı, saç dökülmesi, eklem ağrıları, hipoglisemi, cilt döküntüleri ile cilt, böbrekler, karaciğer ve akciğeri etkileyen ciddi sistem rahatsızlıkları. Dahası, bunlar sadece SSRI tipi ilaçlarla ilişkilendirilen yan etkilerin görece yaygın olanları. Lilly, sarılık ve kanama gibi başka istenmeyen etkilerin “nadiren” görüldüğünü belirtiyor.

Bu yan etkilerin her biri, ilaçları alan hastaların sadece küçük bir grubu tarafından deneyimlenmiştir. SSRI tipi ilaç kullanan hastaların yaklaşık yüzde on beşi baş ağrılarından, yaklaşık aynı sayıda hasta da bulantıdan yakınmıştır. İshal, baş dönmesi ve uykusuzluk, SSRI alan hastaların yüzde onu tarafından bildirilmiştir. Ancak herhangi bir yan etkiyi sadece azınlık bir grup bildirirken, en azından birinden şikâyetçi olan hastaların toplam sayısı oldukça yüksektir, yan etkilerin nasıl değerlendirildiğine bağlı olarak, hastaların yarısı ile büyük çoğunluğu arasında değişir.⁴

Potansiyel olarak ciddi risk taşıyan yan etkilerin varlığı, antidepresanların sadece plasebo etkisi için reçetelendirilmesini engellemek için yeterli olmalı, ancak bu ilaçlarla ilgili tek tehlike bundan ibaret değil. 19 Temmuz 2006’da, FDA serotonin seviyesini etkileyebilecek diğer ilaçlarla birlikte alındığı takdirde antidepresanların “serotonin sendromu” adında hayati tehlike yaratan bir bozukluğa neden olabileceği konusunda halkı uyaran bir bildiri yayımladı.⁵ Serotonin sendromu, insanın bedeninde aşırı miktarda serotonin bulunmasıyla oluşur.

Serotonin sendromunu tetiklemenin bir yolu, aynı anda birden fazla antidepresan almaktır; ancak bu sendrom başka ilaçların da eş zamanlı kullanımıyla ilişkilendirilmiştir ki bu ilaçlara reçetesiz satılan baş ağrısı ilaçları ile öksürük şurupları da dâhildir. Bu muhtemelen ölümcül hastalığı yarattığı düşünülen diğer ilaçlar arasında ağrı kesiciler, antibiyotikler, bitkisel ilaçlar, iştah kesiciler ve ecstasy, kokain, LSD gibi yasa dışı uyuşturucular da bulunmaktadır.⁶ Serotonin sendromunun belirtileri, huzursuzluk,

halüsinasyonlar, koordinasyon kaybı, kalp çarpıntısı, ani tansiyon oynamaları, ateş, bulantı, kusma ve ishaldir.

İntihar düşüncesi depresyonun semptomlarından biridir. Mantığa aykırı görünmekle birlikte, SSRI'ların en yaygın olarak bilinen tehlikelerinden biri, intihar riskini artırma potansiyelidir. Bu risk, özellikle çocuklar, ergenler ve genç yetişkinler için kesin bir şekilde belirlenmiştir. Veriler üzerindeki en son analizlerinde, FDA yetkilileri, SSRI'ların plasebolara kıyasla yirmi dört yaşına kadar olan depresyon hastalarında intihar düşünceleri ve girişimlerini iki katına çıkardığı sonucuna varmışlardır.⁷ Yirmi dört yaşının üzerindeki hastalar için de riskin arttığı görülmektedir ancak bu verilerin yorumu halen tartışmalıdır.⁸

SSRI tipi ilaçlarla intihar arasındaki bu bağlantı köklü bir şekilde yerleşmiş olmakla kalmayıp, SSRI'ların bu riski nasıl yükselttiklerine dair bir fikrimiz de mevcut. Amerikalı psikiyatrist Peter Breggin, SSRI'ların akatizi adı verilen heyecanlı, huzursuz bir hale nasıl neden olduğunu belgelemiştir.⁹ SSRI kullanan insanlar genellikle bu haldeyken kendilerine ve başkalarına saldırgan ve şiddete yönelik davranışlar sergilemektedirler.

Akatizi bağlantısını ilk defa 2 Şubat 2004'te, SSRI etiket bilgisine "kara kutu" uyarısının eklenmesiyle sonuçlanan FDA duruşmasında öğrendim. Meslektaşım David Antonuccio ile birlikte SSRI tipi ilaçların çocukluk depresyonunun tedavisindeki etkinliğine –veya etkisizliğine– dair ifade vermek üzere çağırılmıştık. İlk defa burada çocukları intihar etmiş olan anne babaların yürek burkan hikâyelerini; büyükannesiyle büyükbabasını av tüfeğiyle öldüren on iki yaşındaki çocuğu ve SSRI alırken kafasını silahla uçuran kadını öğrendim. Yine bu duruşmada akatizi halinin Prozac tarafından başlatılıp sonlandırıldığı klinik testlerin varlığından haberdar oldum. Bu araştırmalardan birinde, yaşları yirmi beş ile kırk yedi arasında değişen ve daha önce Prozac kullanırken intihara teşebbüs etmiş üç hastaya, ne olacağını görmek

için tekrar Prozac verilmişti. Hastaların üçü de ağır akatizi geçi-
rip yine intihar eğilimi hissettiklerini belirtmişlerdi. İlaç tekrar
kesildiğinde manik hisleri ve intihar düşünceleri azaldı.¹⁰

UYARI: DOKTORUNUZA DANIŞMADAN ANTİDEPRESAN İLAÇLARI BIRAKMAYIN

Anlaşılabileceği gibi, antidepresanların faydalarının büyük ölçü-
de plasebo etkisinden kaynaklandığını öğrenen bazı depresyon
hastaları ilaçlarını bırakmaya kalkışabilirler. Bunu düşünerek,
yayıncılardan izleyen uyarıyı koyu renk harflerle basmalarını
istedim. Bu uyarı, antidepresanlar için onaylanmış olan etiketler-
deki siyah kutu uyarısına benzemektedir: **Antidepresan ilaçlar
öncelikle doktorunuza danışmadan bırakılmamalıdır.**

Bu uyarının nedeni, SSRI tipi ilaçların aniden bırakılması-
nın hastaların yaklaşık yüzde yirmisinde yoksunluk belirtilerine
yol açması. Antidepresan ilaçların yoksunluk belirtileri arasında
sindirim sistemi rahatsızlıkları (karın krampları ve ağrıları, ishal,
bulantı ve kusma), nezle benzeri belirtiler, baş ağrıları, uyku bo-
zuklukları, baş dönmesi, görüş bulanıklığı, uyuşma, elektrik şoku
hissi, seyirme ve titreme bulunur. İlacın aniden kesilmesi ayrıca
depresyon ve gerginlik semptomları da doğurabilir, bu semptom-
lar ilacın kaçırılan ilk dozunu izleyen saatlerde ortaya çıkabilir.¹¹
Yoksunluk belirtileri, bazen yanlışlıkla hastalığın nüksettiği şek-
linde de yorumlanmaktadır, böylece hastalar antidepresan ilaca
tekrar başlayıp depresyondan kurtulmak için ilaca ihtiyaç duy-
dukları sonucuna varırlar. Teknik olarak bu, “bağımlılık” sayıl-
maz ama bağımlılığa son derece yakındır.

Eğer hali hazırda antidepresan ilaç kullanıyorsanız, etkilerin-
den memnunsanız, yan etkileri de aşırı rahatsızlık vermiyorsa, en
iyi tavsiye ilacı almaya devam etmek olabilir. Amerika’da söy-
lendiği gibi, “Eğer bozuk değilse tamir etmeyin.” Öte yandan,

eğer ilaç yeterli faydayı sağlamıyorsa veya yan etkilerden rahatsız oluyorsanız, depresyonu yönetmek için alternatif yaklaşımları değerlendirebilirsiniz. Bu alternatiflerin bazılarını bölümün ilerleyen kısımlarında ele alacağım.

İlaç tedavisini kesmeyi düşünüyorsanız önce doktorunuzla konuşun. İlacınızı aniden kesmek yerine yavaş yavaş azaltmak önemli olacaktır. Harvard Tıp Fakültesi'nden Joseph Glenmullen'in yazdığı, Antidepresanları Bırakmak (*Coming Off Antidepressants*) adlı kitap, antidepresan ilaç tedavisinin nasıl sonlandırılacağına ilişkin mükemmel bir bilgi kaynağıdır.

PLASEBOLARIN REÇETEYE YAZILMASI

Eğer plasebo etkisi depresyonda bu kadar güçlüyse, belki de depresyon hastalarına sadece atıl plasebo reçeteleri yazmalıyız. Atıl plasebolar binlerce klinik testten geçmiştir, diğer ilaçların kıyaslandığı standardı oluştururlar, hamile kadınlar, küçük çocuklar, sakatlar ve yaşlılar tarafından kullanılmaları güvenlidir. Plaseboların reçetelendirilmesini öneriyorum diye dalga geçtiğimi düşünebilirsiniz ama bu ciddi olarak önerilmekle kalmayıp aynı zamanda yaygın uygulaması da olan bir yaklaşım. *British Medical Journal* (İngiltere Tıp Dergisi) ABD ve İsrail'de yapılan ve doktorlara bazen bilerek plasebo reçetesi yazıp yazmadıklarının sorulduğu anketler yayımladı.¹² Doktorların yaklaşık yarısı, reçetesiz satılan ağrı kesicilerle vitaminleri plasebo olarak yazdıklarını belirtiyorlardı.

Plasebo reçetelendirmenin göze çarpan problemi, aldatma içermesidir. Doktorlar plasebo yazdıklarında hastalarına tedavinin plasebo olduğunu söylemezler.¹³ Bunun yerine, hastaların aktif bir tedavi aldıklarına inanmalarına izin verilir. Bu da ciddi bir etik soru doğurmaktadır. Eğer aldanmaları iyileşmelerini sağlayacaksa, hastaları aldatmak etik midir?

NHS doktorlarından Rudiger Pittrof ile Ian Rubenstein plaseboların kullanımının etik olarak haklı çıkarılabilir olduğunu ve hastaları –tam olarak– kandırmadan yapılabileceğini öne sürüyorlar. İddialarının ana fikri, plaseboların bazı hastalıklarda (depresyon başta olmak üzere) işe yaradığı ve bunun da plasebolari reçetelendirirken “bilimsel kanıta dayalı tıp ahlakı çerçevesinde” kalmayı mümkün kıldığıdır. Hatta, etkili olduğu gösterilmiş olan plasebo tedavisini engellemenin etik dışı olduğunu öne sürerler. Plaseboların aktif ilaçlar kadar etkili olmadığı hastalıklarda bile –erkeklerdeki cinsel işlev bozukluğu gibi– yan etkiler ve ilaç etkileşimlerinin doğurduğu riskler plasebo reçetesiyle giderilebilir, bu da pek çok hasta için plasebo tedavisini tercih sebebi olabilir. Pittrof ile Rubenstein, hastalara muhtemelen daha etkili ve daha yüksek yan etki ihtimali olan bir tedaviyle, daha az yan etkisi olan ve biraz daha az etkili olan tedavi (plasebo) arasında seçme imkânı tanınmasını –tabii hastalara ikincisinin plasebo olduğunu söylemeden– öneriyorlar.

Pittrof ile Rubenstein’ın iddialarını sempatik bulmakla birlikte, halen ikna olmuş değilim. Hastalara teknik olarak yalan söylemeden plasebo uygulamak mümkün olabilir ama bu sadece yalanı aşikâr olmaktan çıkarıp üstü kapalı hale getirmekten ibarettir. Hastalar hâlâ aslında almadıkları halde farmakolojik olarak aktif bir ilaç aldıklarına inandırılmaktadırlar.

Belki de hastalara yaygın olarak aldatmacayla plasebo verme fikriyle ilgili endişelerimin nedeni psikoterapist geçmişimdir. Bir terapist olarak, tedavinin başarısındaki en önemli etkenlerden birinin doktorla hasta arasındaki ilişki olduğunu öğrendim. Güven, tedavi ilişkisinin merkezini oluşturur; ancak güven hak edilmelidir. Bir kere boşa çıktığında tamamen kaybedilir. Dolayısıyla, endişem etik olduğu kadar pratik açıdan da geçerlidir. Doktorlar hastalarını kandırdıklarında hastanın güvenini ihlal etmiş olurlar. Uzun vadede hastanın güvenini kaybederler ve böylece klinik tedavi araçlarının en önemlilerinden birini kaybetmiş olurlar.

KANDIRMACASIZ PLASEBOLAR

Aktif ilaç kisvesi altında verildiğinde plasebolar güçlü etki yaratabilir ama hastalar kendilerine plasebo verildiğini bildiklerinde ne kadar etkili olabilir? Kandırmaca olmadan plasebo etkisi yaratmak mümkün müdür?

1965'te, John Hopkins Üniversitesi Hastanesi'nden genç psikiyatristler Lee Park ile Lino Covi, bu soruyu yanıtlamayı hedefleyen bir araştırmaya giriştiler.¹⁴ Vardıkları şaşırtıcı sonuç, plaseboların kandırmaca olmadan açıkça verilebileceği ve yine de etkili olabileceği yönündeydi. Park ile Covi, ayakta tedavi gören on beş psikiyatri hastasına plasebo haplar verdiler, hastalara da verilen hapların plasebo olduğunu söylediler. Hastalara tam olarak söyledikleri şuydu: “Sizin durumunuzdaki çok sayıda hastaya bazen ‘şeker hapi’ da denilen haplar yardımcı oldu, size de bu şeker hapi denen hapların yardımcı olabileceğini düşünüyoruz. Şeker hapının ne olduğunu biliyor musunuz? Şeker hapi içinde hiçbir ilaç bulunmayan bir haptır. Bu hapın başka pek çok insana yardımcı olduğu gibi size de yardımcı olacağına inanıyoruz. Bu hapı denemek ister misiniz?”

Bunun gibi yönergelerle, hastaların kızması veya hakarete uğramış hissetmesi, hapları almayı reddetmesi veya en azından şüphelerini dile getirmekte tereddüt etseler bile şüpheyile yaklaşımları beklenebilir. Kuşkusuz iyileşmelerini beklemeyiz. Çalışmayı yürüten araştırmacılar bile büyük bir etki görmeyi beklemiyorlardı. Lee Park yaklaşımlarını şöyle hatırlıyor: “Hastaların bize uyup uymayacaklarını öğrenmek ve katılımcılardan herhangi birine bir fayda sağlayıp sağlamayacağını görmek için yaptığımız çok küçük bir pilot test olacaktı.”

Araştırmacılar sonuçlar karşısında şaşkınlığa uğradılar. On beş hastanın biri hariç hepsi plasebo hapları almayı kabul etti. Peki gerçekten de aldılar mı? Bunu görmek için Park ile Covi ilk haftanın sonunda kaç tane hapın kaldığını saydılar. Sayım, plase-

bo hapları almayı kabul eden on dört kişinin hepsinin gerçekten de hapları reçetede yazıldığı gibi aldığını gösteriyordu. Daha da etkileyici olan, hepsinin araştırmanın sonunda kendilerini daha iyi hissettiklerini belirtmesiydi.

Nasıl oldu da plasebo bu hastalarda iyileşme sağladı? Bunu bulmak için, Park ile Covi hastalara kendilerine verilen haplarla ilgili ne düşündüklerini sordular. Hastaların sekizi, doktorların kendilerine yalan söylediğinden ve hapların aslında aktif ilaç içerdiğinden şüpheleniyordu. Bu hastalardan üçü, şüphelerini güçlendirmiş olabilecek yan etkilerden şikâyetçiydi. Bir hasta, daha önce aldığı ilaçlardan daha etkili olduğu için hapların plasebo olamayacağı sonucuna varmıştı. Diğer hastalar hapların tıpkı doktorların söylediği gibi plasebo olduğundan emindiler. Bu hastalar da iyileşmişti. Hatta, aktif ilaçlara bağımlı olmaktan korkan bir hasta plasebo verildiği için o kadar rahatlamıştı ki deneyin tamamlanmasından sonra da şeker haplarına devam etmek için izin istedi.

Park ile Covi'nin araştırması kuşkusuz çarpıcıdır, maalesef kimse bunu izleyen araştırmalarla çalışmayı geliştirmemiştir; çünkü bu aynı zamanda hatalı bir çalışmadır ve kendisinden sonuç çıkarmak oldukça güçtür. En büyük problem bir kontrol grubunun bulunmamasıdır. Hastalar kendilerine plasebo hapi verilmemiş olsaydı da aynı oranda iyileşme gösterebilirlerdi. Yine de, hataların çoğunluğunun aldatıcı olmayan plasebo tedavi yönergelerine uymuş olması, sonrasında da bazılarının iyileşmelerini aldıkları “şeker hapi”na bağlamış olmaları, plasebo kullanımının etkili olabilmesi için hastaları aldatmaya gerek olmadığına işaret eder.

1965 yılında, Park ile Covi'nin araştırması yayımlandığında, plasebolar tıp araştırmalarının standart bir parçası olmaya yeni başlıyordu; halkın geneli, şimdi olduğu gibi, plaseboların varlığının farkında değildi. Yanılıyor olabilirim ama günümüzün hastaları “şeker hapi” alma fikrine o zamanki hastaların yaklaştığı ka-

dar olumlu yaklaşmayabilir diye düşünüyorum. Yine de, bilerek plasebo almanın günümüzde de geçerli olabilecek gerekçeleri vardır. Bölüm 6'da da belirttiğim gibi, klasik koşullanma plasebo etkisinin ardındaki etkenlerden biridir. Klasik koşullanma, nötr bir uyarının (zil, saat alarmı veya plasebo hapı gibi), daha önce başka bir şey (yemek veya aktif ilaç) tarafından üretilen ve artık nötr uyarı ile ilişkilendirilmiş olan bir tepkiyi uyandırdığı bir olgudur. Bu koşullu tepkilerin çoğunluğu, koşullanma süreci esnasında oluşturulan inanç ve beklentilerden kaynaklanır ama bazıları da otomatik olarak oluşur.¹⁵ Kişi bilinçli olarak farkında olmasa bile bu tepkiler ortaya çıkabilir. Bu yüzden belki de plasebo olduğunu bilseniz bile plasebo hapı almak iyi bir fikir olabilir. Hap, –bilimsel literatürde verilen isimle– koşullu uyarı işlevi görerek, aktif ilaçlarla olan daha önceki deneyimleriniz sayesinde tedavi edici bir reaksiyonu tetikleyebilir.

Gerçekten de insanlara açıkça, onları kandırmadan plasebo vermek ve yine de iyi sonuçlar elde etmek mümkün olabilir. Ancak bunu yapmamak için de iyi bir neden var: Bunu yapmamıza gerek yok. Antidepresan ilaçların veya plaseboların reçetelendirilmesinin de alternatifleri var. Bu alternatif tedaviler, plasebo etkisini harekete geçirir, bazıları bundan daha fazlasını da yapabilir ama ne aktif ilaçların yan etki risklerini, ne de bir aldatmacanın etik risklerini taşırlar. Bu bölümün geri kalanında bu alternatifleri inceleyeceğim.

PSİKOTERAPİ: ÖZ PLASEBO

Psikoterapi, antidepresan ilaçların bütün alternatifleri arasında en kapsamlı şekilde araştırılmış olanıdır. Yüzlerce araştırmaya konu olmuş, bu araştırmalar da çok sayıda meta-analizlerle özetlenmiştir. Nitekim psikoterapinin sonucu hakkındaki araştırmalar üzerine o kadar çok meta-analiz yapılmıştır ki, meta-analizlerin sistemli değerlendirmeleri –yani incelemenin de incelemesi–

dahi mevcut.¹⁶ Bu klinik testlerin, meta-analizlerin ve incelemelerin sonuçları kaçınılmaz bir neticeye işaret ediyor. Psikoterapi depresyon tedavisinde işe yarıyor, yararları da önemli boyutta. Antidepresan ilaçlarla psikoterapinin kısa dönemli etkilerinin kıyaslandığı başa baş karşılaştırmalarda, psikoterapinin, ilaçlar kadar iyi etki ettiği görülür. Bu etki, hastanın başlangıçtaki depresyonunun ne kadar ağır olduğundan bağımsız olarak ortaya çıkar. Orta şiddette depresyon geçiren insanlar için de geçerlidir, ağır depresyondakiler için de, hatta çok şiddetli depresyon geçirenler için de geçerlidir.

Uzun dönemdeki etkinlik değerlendirildiğinde, psikoterapi daha da iyi görünüyor.¹⁷ Daha önce depresyonda olan hastaların tekrar kötüleşerek yine depresyona girmeleri, ilaç tedavisinden sonra, psikoterapiden sonra olduğundan çok daha muhtemel. Sonuç olarak, psikoterapi, tedavinin tamamlanmasından bir süre sonra değerlendirildiğinde, ilaçlardan çok daha etkili oluyor ve tedavinin bitişinden sonra geçen zaman uzadıkça, ilaçla psikoterapi arasındaki fark açılıyor. Psikoterapinin ilaçlara göre bu uzun vadeli üstünlüğü, depresyonun şiddetinden bağımsızdır. Psikoterapi, orta veya hafif şiddette depresyon geçiren hastalar için olduğu kadar, şiddetli depresyon geçiren hastalar için de antidepresan ilaçlardan daha üstün performans gösteriyor.¹⁸

Depresyon için çeşitli psikoterapi yöntemleri mevcut. Bunlar arasında en yaygın olanı ve en detaylı araştırılmış olanı, bilişsel davranış terapisidir (Cognitive Behavioural Therapy – CBT). İsminin de ima ettiği gibi, CBT’nin iki bileşeni vardır, davranışsal bileşen ile bilişsel bileşen. CBT’nin davranışsal bileşeni, şiddetli depresyon geçiren hastalarda daha da yoğun olmak üzere, tedavinin erken safhalarında vurgulanır. Bu bileşen, günlük yaşam faaliyetlerinin planlanmasına odaklanır, özellikle de keyif, ustalık ve bir şeyi başarma hissi verme potansiyeli olan aktivitelere önem verilir. CBT’nin bilişsel bileşeni ise, duyguların hayatımızda olan

şeylerden değil, bizim bu olayları nasıl yorumladığımızdan kaynaklandığı önermesine dayanır. Bir başka deyişle, olayların bizim için taşıdığı anlamlar üzerine yoğunlaşır ve bu anlamları değiştirerek işe yaraması beklenir. Depresif duyguları destekleyebilen ve sürdürebilen olumsuz düşünceleri –“Ben başarısızım”, “Ben aptalım” veya “Beni asla kimse sevmeyecek” gibi düşünceleri– gözden geçirip sorgulamayı gerektirir. Depresyondaki hastadan, zihninde kendiliğinden beliriveren düşünceleri izlemesi istenir, sonra, terapistiyle birlikte, bu sonuçları gözden geçirir, mantık süzgecinden geçirir ve test eder. Terapist ile hasta, araştırma ortakları gibi birlikte çalışırlar. Hastanın olumsuz düşüncelerini test edilebilecek ve mantık ile kanıtlar ışığında yeniden düzenlenebilecek birer hipotez gibi ele alırlar.

Geçmişte, CBT’nin bilişsel ve davranışsal bileşenleri farklı birer terapi türü olarak değerlendiriliyordu –bilişsel terapi ile davranış terapisi. Ancak kısa sürede ikisi arasında (eğer varsa) çok az fark bulunduğu anlaşıldı. Depresyonu tedavi ederken, davranış terapistleri, davranış değişikliği yaratmaya çalışırken bir yandan düşüncelerde de değişiklik yaratmaya çalışıyorlardı; bilişsel terapistler ise bilişsel tekniklerin yanı sıra davranışa ilişkin teknikler de kullanıyorlardı.¹⁹ Depresyon için davranış terapisi ile bilişsel terapi arasındaki fark uygulamadan ziyade teoriler arasındaki farktan ibaret olup, artık neredeyse tamamen ortadan kalkmıştır.

En yoğun ilgiyi üzerine çekmiş olsa da, CBT depresyonda etkili olan tek psikoterapi formu değildir. Diğer psikolojik tedaviler arasında kişilerarası psikoterapi, kısa dönemli psikodinamik terapi ve yönergesiz destekleyici terapi bulunur. Kişilerarası psikoterapi, evlilik çatışmaları, sevilen birisinin kaybı ve sosyal soyutlanma gibi, kişiler arasındaki ilişkilerden doğan problemler üzerine yoğunlaşır.²⁰ Kısa dönemli psikodinamik terapi, kişinin çocukluğundan doğan çözümlenmemiş çatışmalar hakkında anlayış geliştirmeye odaklanır. Freud’un psikoanalitik teorisini baz

alır; ancak tam bir psikoanalizin gerektirdiği gibi yıllar değil, aylar alır.²¹ Yönergesiz destekleyici terapi, depresyondaki kişinin şefkatli bir profesyonelin eşliğinde sorunlarını irdeleyebileceği sıcak ve destekleyici bir ortam sunar. Bu terapi, insanların kendi psikolojik sorunlarını çözebilecek, kendilerini tamamlayarak sağlıklı kılabilecek beceriye sahip oldukları önermesinden yola çıkar. İnsanların ihtiyacı olan tek şey, kendi iç dünyalarını keşfe çıkabilecek kadar güvende hissedebilecekleri şefkatli bir ortamdır.²²

Bu farklı psikoterapi yöntemlerinin etkinliğini karşılaştıran araştırmacılar, birtakım kayda değer farklar buldular.²³ Genel olarak, bilişsel davranış tedavileri psikodinamik terapiden daha etkili görünmekte, yönergesiz destekleyici terapi ise diğer hepsinden daha az etkili görünmektedir. Çok şiddetli depresyon geçiren insanlar için, kişilerarası psikoterapi ile CBT'nin davranışsal bileşenleri en azından kısa dönemde özellikle etkili görünüyor, ayrıca CBT'nin uzun dönemdeki etkileri, bilhassa antidepresan ilaçların uzun dönemdeki etkileriyle kıyaslandığında son derece çarpıcıdır. Genele bakıldığında, bu terapilerin etkinlikleri arasındaki farklar pek büyük değil, depresyondaki insanlar hangisini seçeceklerine, hangisinin kendi akıllarına daha uygun geldiğine göre karar verebilirler.

Psikoterapi mi, ilaç mı, ikisi Birden mi?

Psikoterapinin ilaç tedavisine kıyasla pek çok avantajı var. En öne çıkan avantajı, bir ilaç olmaması, yani yan etkilerinin veya ilaç almakla ilişkili diğer risklerinin bulunmamasıdır. İkinci bir avantajı, antidepresan ilaçların intihar riskini yükselttiği çocuklar, ergenler ve genç yetişkinlerin depresyonlarının tedavisinde güvenle kullanılabilmesidir.²⁴ Üçüncü bir avantajı ise insanların psikoterapiyi yarıda kesme olasılıklarının ilacı bırakma olasılıklarından daha düşük olmasıdır, bu özellikle şiddetli ile çok şiddetli depresyon geçiren hastalar için geçerli görünüyor.²⁵

Psikoterapinin ilaç tedavisine kıyasla en büyük üstünlüğü ise iyileştikten sonra hastalığın tekrarlaması olasılığını düşürmesi. 2005 yılında Hollandalı bir grup araştırmacı, tekrarlayan depresyon tarihçesi bulunan bir grup hastada “normal tedavi”ye bilişsel terapi eklemenin etkisini inceledikleri bir klinik test gerçekleştirdiler.²⁶ Bunlar tedaviden sonra tekrar kötülelemeye en meyilli hasta grubudur çünkü geçmişte de hastalıkları tekrarlamıştır. Araştırmacılar, daha önce beş veya daha fazla depresyon dönemi geçirmiş olan hastalar arasında, bilişsel terapinin hastalığın tekrarlama oranını iki yıl içinde yüzde yetmiş ikiden yüzde kırk altıya düşürdüğünü ve bu yararın hastaların izleme döneminde ilaç kullanıp kullanmamalarından bağımsız olduğunu buldular.

Psikoterapinin uzun dönemdeki yararlarının en etkileyici gösterimi, Bologna Üniversitesi’nde Giovanni Fava liderliğindeki bir İtalyan araştırma ekibinin yaptığı bir çalışma oldu.²⁷ Altı yıllık bir dönem boyunca, daha önce antidepresanlarla başarılı bir şekilde tedavi edilmiş ve sonrasında yavaş yavaş ilaçtan kesilmiş hastaları izlediler. Hastaların yarısıyla on tane yarım saatlik bilişsel davranış terapisi seansı yapıldı. Diğerleri de on tane yarım saatlik seans boyunca psikiyatristle görüştüler ancak onlara bu seanslar sırasında gerçek terapi verilmedi. Bunun yerine, “klinik yönetim” aldılar. Bu klinik yönetim seanslarında, psikiyatrist, hastanın güncel durumunu gözden geçirdi, son seanstan beri ortaya çıkmış olan problemler hakkında konuştu ve hastaya duygularını ifade edebilme imkânı tanıdı. Bir diğer deyişle, kontrol grubundaki hastalara psikoterapinin “spesifik olmayan” plasebo özelliklerinin hepsi sağlandı ancak CBT terapisine özel bileşenlerin hiçbirisi uygulanmadı. Bu hastaların gündelik hayatlarındaki aktivitelerini planlamalarına veya olumsuz inanç ve beklentilerini inceleyip değiştirmelerine yardım etmeye yönelik hiçbir girişimde bulunulmadı. Bu testin sonuçları son derece çarpıcıydı. On seanslık tedaviden altı yıl sonra, CBT verilen hastaların yüzde altmışında hiçbir depresyon

belirtisi bulunmuyordu, buna karşılık klinik yönetim alan grupta bu oran yüzde ondu.

Neden psikoterapinin –tek başına veya antidepresanlarla birlikte– etkileri ilaç tedavisinden çok daha kalıcıdır? Antidepresan alıp da iyileşirseniz, iyileşmenizi ilaç tedavisine bağlamanız muhtemeldir. Dolayısıyla, ilaç almayı bıraktığınızda tekrar kötüleşmeyi bekleyebilirsiniz. Bölüm 5’te plaseboların olumlu olduğu gibi olumsuz etkilerinin de bulunabileceğini görmüştük ki bu durumda bunlar plasebo etkisi değil nosebo etkisi olarak adlandırılıyordu. İlacın kesilmesi hastalığın nosebo etkisi olarak nüksmesine neden olabilir. Bu birdenbire gerçekleşmeyebilir. Bunun yerine, ruh halinde hayatın stres ve zorluklarıyla gelen çöküşler depresyonun geri döndüğü şeklinde yorumlanabilir, bu da Bölüm 6’da anlattığım, beklentilerin ve duygusal çöküşlerin birbirini besleyerek sonuçta hastalığı tekrarlattığı fasitdaireyi başlatabilir.

İnsanlar depresyondan psikoterapi aracılığıyla kurtulduklarında, iyileşmelerini, muhtemelen ilaç tedavisiyle iyileşen insanlardan farklı bir nedene atfedeceklerdir. Psikoterapi bir öğrenme deneyimidir. Gelişme dışsal bir madde tarafından değil, kişinin içindeki değişimler aracılığıyla ortaya çıkmıştır. Tıpkı okumayı, yazmayı veya bisiklet sürmeyi öğrenmek gibidir. Bir defa öğrendiğinizde, bu beceri daima sizinle kalır. Kimse okuldan mezun olduktan sonra okuma yazmayı unutmaz; bisiklet sürmekte paslanırsak da az bir pratikle becerimizi yeniden kazanabiliriz. Dahası, insanların terapide öğrendiklerinden biri, ruh hallerinde oluşabilecek krizlerin beklenebileceği ve bunların altta yatan bir bozukluğun göstergesi olarak değil, normal hayatın bir parçası olarak yorumlanması gerektiğidir. Bu anlayış, kişinin olumsuz ruh halleri ve durumlarla başa çıkabilmek için edindiği becerilerle birleştiğinde, depresyonun tekrarlamasını engelleyebilir.

Eğer hem ilaçlar hem de terapi depresyonu hafifletiyorsa, belki de ikisinin birleşimi daha da etkili olacaktır. Bu durum, an-

tidepresanların etkileri plasebo etkisinden ibaret olsa da geçerli olabilir. Bölüm 4'te gördüğümüz gibi, iki plasebo almak sadece bir tane almaktan daha etkili olabilir.

Antidepresanları psikoterapiyle birleştirmenin, sadece kısa dönemde bile olsa gerçekten avantajları olduğu görünüyor; ancak iki tedaviyi birleştirmenin getirdiği ek fayda görece olarak küçüktür ve bir sorun yaratır. Tedavileri birleştirmenin avantajı, birleşik tedaviyi sade ilaçla mı yoksa sade psikoterapiyle mi karşılaştırdığınıza göre değişir. Psikoterapiyle ilaçları birleştirmek, sadece antidepresan almaktan daha faydalıdır ama ilaç olmadan sadece psikoterapiden daha faydalı değildir.²⁸ Bir diğer değişle, eğer psikoterapideyseniz, bir de antidepresan ilaç almakla kazanacağınız bir şey yoktur. Öte yandan antidepresan tedavisi alıyorsanız, bir de psikoterapi görürseniz sizin için daha iyi olur. Ancak, sadece psikoterapinin etkisi psikoterapiyle ilaçların birleşiminin etkisi kadar büyük olduğuna göre, neden ilaç alasınız?

Psikoterapi Bir Plasebo mudur?

Bu kitabın ana teması, antidepresanların tedavi edici özelliklerinin –hepsi değilse de– büyük kısmının plasebo etkisinden kaynaklandığıdır. Bu aynı zamanda psikoterapinin depresyon üzerindeki etkisi için de geçerli olabilir mi? Bu da bir plasebo etkisi olabilir mi? Araştırmalarım ile ilgili konuşma yapmaya çağırıldığımda sıklıkla duyduğum itirazlardan biridir bu. Eleştirmenlerin öne sürdüğüne göre psikoterapi antidepresanlardan daha etkili değil. Dolayısıyla, antidepresanlar sadece plaseboysa, o zaman psikoterapi de öyle olmalıdır.

Bölüm 1'deki, depresyon tedavisi hakkında yayımladığım ilk meta-analizin sonuçlarını gösteren şekle tekrar bakarsanız (sayfa 12), insanların neden psikoterapinin –antidepresanlar gibi– sadece plasebodan ibaret olduğu sonucuna varabileceklerini görebil-

lirsiniz. Benim kendi analizim psikoterapinin etkinliğinin yaklaşıklık olarak ilaçlarla aynı olduğunu gösteriyordu, her ne kadar ikisi de hiç tedavi uygulanmamasından çok daha iyi olsa da, ne biri ne diğeri plasebo haplara kıyasla o kadar da etkili değildi.²⁹

Kısa dönemde psikoterapi aşağı yukarı ilaç tedavisi kadar etkilidir, bu da psikoterapinin plasebo haplarından biraz daha etkili olduğu anlamına gelir. Ancak uzun vadede CBT antidepresan ilaçlardan çok daha etkilidir, bu da onun aynı zamanda plasebolardan da çok daha etkili olduğu anlamına gelir. Yine de, eleştirmenlerin haklı olduğu bir açı var. Her ne kadar araştırmalar psikoterapinin plasebo haplarından daha etkili olduğunu gösteriyorsa da psikoterapinin etkilerinin plasebo etkilerine benzediğini düşünmek için iyi bir neden var.

Michigan Üniversitesi'nden antropolog Dan Moerman, "plasebo etkisi" ifadesinin bir oksimoron, yani tezatlı bir ifade olduğuna işaret eder.³⁰ Tanım itibariyle, plaseboların atıl yani etkisiz olması gerekir. Öyleyse nasıl olur da herhangi bir şeyi etkileyebilirler? Bu tanım bilmeceye çözüm olarak, Moerman şu ana kadar plasebo etkisi olarak adlandırdığımız kavramı belirtmek için "anlam tepkisi" terimini icat etmiştir. Anlamlar atıl değildir. İnsanları etkileyebilirler ve etkilerler de. Gerçekten de, duygusal sorunlar için geliştirilen ilk bilişsel terapi olan Albert Ellis'in rasyonel-duygusal terapisinin temel bir ön koşulu, nasıl hissettiğimizin, başımıza gelen olaylara değil, bu olayların bizim için taşıdığı anlamlara dayandığıdır.

Psikoterapideki anlam etkisi için kontrol içeren bir araştırma tasarlamaya çalıştığınızı düşünün. Bu nasıl yapılabilir? Sanırım psikoterapistin kullandığı anlamlı kelimeleri, kulağa benzer gelen anlamsız seslerle değiştirebiliriz. Belki de terapistin sadece hastanın anlamadığı bir dilde konuşmasını sağlayabiliriz. Ancak bu durumda bile tedaviye bir anlam yüklenebilir, tıpkı bir rahip veya şamanın kutsal bir dilde ilahi söylemesi ya da doktorun

hastalığınız ve tedavi yöntemini karmaşık bir teknik jargon kullanarak anlatması gibi.

Asıl nokta, anlamın psikoterapinin özünü teşkil etmesidir. Tedavi etkilerinin anlam yoluyla ortaya çıkması beklenir. Psikoterapide anlam etkisi için kontrol koymak, ilacın değerlendirilmesinde ilaç etkisi için kontrol koymaya benzer, hiçbir mantığı yoktur.

Moerman'ın anlam etkisi kavramı, psikoterapi araştırmalarında “plasebo etkisi kontrolü” koymaya çalışmanın boşuna olduğunu gösterir. Yine de, araştırmacılar bunu yapmayı hedefleyen bir dizi prosedür geliştirmişlerdir. Bunlara yaygın olarak “dikkat kontrolü” prosedürü denir. Özel bileşenleri büyük değişkenlik gösterir. Nitekim, dikkat kontrolü veya plasebo prosedürü olarak kullanılan müdahalelerin bazıları başlı başına birer psikoterapi olarak da değerlendirilmiştir. Ortak noktaları, hepsinin, tıpta plasebo etkisinin bir parçası olan, doktor tarafından dikkat ve tedavi verilmesinin etkilerini kontrol etmelerinin beklenmesidir. Bu dikkat kontrolü prosedürlerinin etkinlikleri birbirinden farklı olmakla birlikte, genelde gerçek psikoterapilere kıyasla çok daha az etkilidirler.³¹ Bu da psikoterapiyi sadece plasebo olarak gören iddiaları reddetmek için başlı başına geçerli bir nedendir.

Antidepresanlar gibi, psikoterapinin de yararının büyük bir kısmı plasebo etkisine veya Moerman'ın deyişiyle anlam tepkisine bağlıdır. Bu tedaviler aracılığıyla oluşturulan iyileşmenin en azından bir kısmı hasta ile terapist arasındaki ilişkiyle, hastanın iyileşme beklentisine dayanır. Bu antidepresan tedavisinde bir problemdir zira ilaçların psikolojik faktörler değil kimyasal özellikleri sayesinde işe yaramaları beklenir. Ancak psikoterapide bu bir sorun değildir. Psikoterapistler, iyileştirici değişimin ortaya çıkabileceği, sıcak ve şefkatli bir ortam sağlamak üzere eğitim görmüşlerdir. Amaçları, depresyonun umutsuzluğunun yerine, geleceğe yönelik bir umut ve inanç yerleştirmektir.³² Bu görevler, psikoterapinin özünü oluşturur. Psikoterapinin anlam tepki-

sini tetikleyebilmesi –ve bunun herhangi bir aldatmaca olmadan yapabilmesi– psikoterapinin zayıflıklarından biri değil, güçlü yanlarından biridir. Umutsuzluk depresyonun temel özelliklerinden biri olduğu için, hastaya umut aşılacak depresyona özel bir tedavi şeklidir. Anlam tepkisini uyandırmak depresyonun etkili tedavisi için gereklidir, bunu aldatmaca olmadan etkili bir şekilde yapabilen tedavi yöntemleri en iyi tedavilerdir.

Gördüğümüz gibi, anlam tepkisi çok büyük olabilir. Depresyon tedavisinde, ilaç etkisinden çok daha büyüktür. Hatta, anlam tepkisini ortadan kaldırdığınızda, geriye kayda değer bir ilaç etkisi kalmayabilir. Bu durumda, bize gereken şey bu tepkiyi uyandıracak bir yöntemdir. Böyle bir yöntemden kaçınmak değil, onu kullanmak isteriz ve anlam tepkisini aldatma olmadan yaratabilen bir tedavi reddedilmemeli, kabullenilmelidir. Klinik uygulamada tedavi edici anlam tepkisini, insanları aldatmadan veya onlara şeker hapları vermeden harekete geçirecek bir yola ihtiyacımız var. Bu da tam olarak psikoterapinin yapması beklenen ve yaptığı şey. Bu nedenle psikoterapiyi öz plasebo olarak adlandırıyorum.

Psikoterapinin Maliyetleri

Psikoterapinin, ilk bakışta mantığa ters gelen bir avantajı daha var, terapi antidepresanlardan daha ucuza gelir. İlk bakışta bu iddianın doğru olması imkânsız görünebilir. Kuşkusuz, bir haftalık antidepresan ilacın bedeli, elli dakikalık bir psikoterapi seansından daha ucuzdur. Yine de, uzun vadede psikoterapi daha tasarrufludur. Antidepresan kullanan hastalar tekrar kötüleşerek depresyona girmemek için ilaç kullanmaya devam ederler. Bunun aksine, depresyonun uzun dönemli tedavisinde denenmiş ve etkili bulunmuş psikolojik terapilerin hepsi, on ila yirmi hafta arasında değişen, görece kısa süreli tedavilerdir. Bundan sonra hiçbir ek maliyetleri yoktur. Tedavinin başlangıcından yaklaşık

dokuz ay sonra, antidepresanlara devam etmenin maliyeti kısa dönemli psikoterapinin maliyetini yakalar, bundan sonra ilacın toplam maliyeti yükselmeye devam eder, psikoterapinin maliyeti olduğu yerde kalır.³³

NICE güncel depresyon tedavi rehberinde psikoterapinin önemini kabul etmiştir.³⁴ Hafif veya orta şiddette depresyonda, altı ila sekiz seanslık CBT veya başka bir psikoterapi formu ya da danışmanlık, tekrarlayan depresyonda CBT, şiddetli depresyonda ise CBT ve antidepresan kombinasyonunu tavsiye etmektedirler. Elbette, sorun kaynakların bulunabilirliğidir. Doktorlar psikoterapi tavsiye ettiğinde, hastaların bir NHS terapisti için altı ila dokuz ay beklemeleri gerekir. Bazı durumlarda hastaların iki yıla kadar beklemesi gerekebilir, hatta bazı bölgelerde terapi imkânı hiç bulunmayabilir. Kaynak sıkıntısı, pratisyen hekimlerle depresyon hastaları açısından önemli bir ikilem doğuruyor. Anketler, diğer tedavi seçeneklerine uzun bekleme listeleri olmaksızın ulaşılabilsen, doktorların antidepresan ilaç reçetelerini daha ender yazacaklarını gösteriyor.³⁵

Günümüzde, Birleşik Krallık hükümeti, depresyon için psikoterapinin daha kolay ulaşılabilir olmasını sağlayacak adımlar atıyor. 20 Ocak 2005 tarihinde Başbakanlık Strateji Birimi, Kabin Ofisi'nde bir seminere ev sahipliği yaptı. Seminerin odağı, Lord Richard Layard tarafından sunulan “Akıl Sağlığı: İngiltere'nin En Büyük Sağlık Sorunu” (Mental Health: Britain's Biggest Health Problem) başlıklı bir makaleydi.³⁶ Bu makalede Lord Layard, on bin yeni terapist, klinik testlerde etkili olduğu gösterilmiş olan CBT ve diğer terapileri verebilecekleri eğitimin sağlanacağı on yıllık bir planı şiddetle savunuyordu. Layard'a göre, program sadece kendi maliyetini çıkarmakla kalmayıp kâr da sağlayacaktı. Depresyon, işyerinden uzak kalmaya, fiziksel sağlık sorunlarına ve hastaneye kaldırılmaya neden olabilir. Bunlar, topluma mal ve hizmet çıktısında düşüş şeklinde maliyet ge-

tirir, vergi mükelleflerine sağlık hizmetleri ve sigorta ödemeleri şeklinde maliyet getirir, ayrıca vergi gelirlerinin de azalmasına yol açar. Kısa dönemli psikoterapinin maliyeti yaklaşık yedi yüz elli sterlindir, ancak hükümet hasta başına sadece işğörmezlik sigortası ve vergilerden sekiz yüz elli sterlin tasarruf edecektir, NHS 'nin azalan ilaç reçetesi ve hastane masraflarından elde edeceği tasarruflar da bunun üzerine eklenecektir.

12 Mayıs 2005'te Birleşik Krallık hükümeti Lord Layard'ın savunduğu programı iki pilot merkez kurarak başlattı. Merkezlerden biri Doncaster, diğeri Newham'daydı, bu merkezlerde depresyon hastalarına, ilaca alternatif olarak CBT terapisi sunulacaktı. İki yıl sonra pilot uygulama başarılı görüldü ve hükümet bunu on yeni "Rehber" merkez açarak genişleteceğini açıkladı.³⁷ Aralarında bir pratisyen hekim tarafından sevk edilmemiş olanlar da bulunmak üzere çok sayıda hasta kısa süre içinde tedavi edilmişti. İyileşme oranları bu bölümde ele aldığım klinik testlerle tutarlıydı ve yasal işğörmezlik ödemeleri azalmıştı.

Eğer hükümetin Rehber programı başarılıysa, yetersiz terapist sayısı problemi çözümlenebilir. Ancak bu esnada biz ne yapabiliriz? Depresyondaki insanlar yardım almak için 2015 yılına kadar bekleyemezler. Ne mutlu ki, şu anda ulaşılabilir bazı düşük maliyetli alternatifler mevcut. Bunlar bazen psikoterapiyle birlikte kullanılan ancak kendi başına birer tedavi olarak da uygulanabilecek yaklaşımlardır. İlerleyen kısımlarda bunları inceleyeceğiz.

SARI KANTARON

Sarı kantaron ilk defa eski Yunanlılar tarafından idrar söktürücü olarak, yaralar ve âdet düzensizlikleri için kullanılan sarı çiçekli bir bitkidir. Bu bitkisel ilaç, depresyon tedavisi için klinik testlerde etraflı olarak araştırıldığı Almanya'da, doktorlar tarafından yaygın olarak tavsiye ediliyor. Birleşik Krallık da dâhil olmak

üzere çoğu ülkede reçetesiz olarak bulunabiliyor. İrlanda'da sadece reçeteye satılıyor. Kısa zaman önce, Münih Üniversitesi'nden Klaus Linde liderliğindeki bir Alman araştırma ekibi, sarı kantaron hakkında yapılmış olan, beş binden fazla depresyon hastasını içeren yirmi dokuz klinik testin kapsamlı bir değerlendirmesini yayımladı. Sarı kantaronun depresyon tedavisinde plasebolardan daha etkili ve standart antidepresan ilaçlar kadar etkili olduğu sonucuna vardılar.

Adil olmak gerekirse, geleneksel antidepresanlar zaten plasebolardan çok daha iyi olmadığı için, sarı kantaron için de aynı sonuca varmak doğrudur. Yine de, standart antidepresanlara kıyasla bazı avantajları mevcut. Özellikle, çok daha az yan etkiye neden olmakta. Nitekim, sarı kantaron kullanırken yan etkilerden şikâyetçi olan hastaların oranı plasebolardan pek farklı görünmüyor.³⁸ Bence, bu durum sarı kantaron ile plasebolar arasındaki etkinlik farkının, küçük olmakla birlikte, geleneksel antidepresanlarla plasebolar arasındaki farktan daha gerçek olduğu anlamına geliyor. Normal antidepresanların klinik testlerdeki etkinliğinin, yarattıkları yan etkilerle bağlantılı olduğunu hatırlayın. Yan etkiler, hastaların kör testi bozarak kendilerine gerçek ilacın verildiğini anlamalarını sağlıyordu. Bu da, ilaçla plasebo arasındaki farkın en azından bir kısmından sorumlu olan genişlemiş bir plasebo etkisine neden oluyordu. Sarı kantaron plasebolara kıyasla kayda değer bir yan etkiye neden olmadığı için, bu bitkisel ilacın klinik testlerindeki hastaların kör testi bozmaları çok daha güçtür. Sonuç olarak, sarı kantaronun plasebolara kıyasla sağladığı fayda, antidepresan ilaçların aynı ölçüdeki faydasından daha güvenilir olabilir.

Ancak, sarı kantaronla da ilgili bazı sakıncalar bulunuyor. Reçetesiz satıldığı ülkelerde, üretimiyle ilgili yeterli devlet kontrolü bulunmayabilir, gerçi bu kolaylıkla düzeltilebilir bir sorundur. En önemli sakıncası, geleneksel antidepresanlar ve doğum

kontrol hapları da dâhil olmak birtakım başka ilaçları bedenine işleme yolunu etkilemesidir. Her ilaç gibi, sarı kantaron da hastanın aldığı diğer ilaçları bilen bir doktorun kontrolü altında kullanılmalıdır.

Tıp çevrelerinin sarı kantarona verdiği tepki enteresan bir çifte standardı yansıtıyor. Örneğin ABD'deki Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin sponsorluğunda yapılan büyük bir klinik testin sonuçları sarı kantaronun “ağır depresyon tedavisinde plasebodan daha etkili olmadığı” şeklinde yorumlanmıştır.³⁹ Aslında, bu sonucun dayandığı klinik test, kendilerine SSRI tipi ilaçlardan Seroxat verilen bir grup hastayı da içeriyordu.⁴⁰ Bu testte sarı kantaron plasebolara kıyasla kayda değer bir üstünlük gösterememiş olmakla birlikte, Seroxat da gösterememişti. Dolayısıyla, bu test sarı kantaronun işe yaramadığını gösteriyorsa, aynı zamanda antidepressanların da işe yaramadığını gösteriyordu. Yine de bu test sıklıkla sarı kantaronun aleyhine kanıt olarak gösterilirken, SSRI tipi ilaçların aleyhine kanıt olarak kullanılmaz.

Şahsen sarı kantaronun özel bir hayranı değilim. Depresyonun kalıcı olarak kontrol altına alınmasında psikolojik tedavi en iyi sonuçları verir ve ilaçların buna kayda değer bir katkısı bulunmaz. Yine de, eğer bir depresyon hastası ilaç istiyorsa veya ulaşılabilir tedavi seçenekleri yeterince etkili değilse, bu bitkisel ilaç, doktor rehberliğinde kullanıldığı takdirde, üzerinde düşünmeye değer bir seçenektir.

FİZİKSEL EGZERSİZ

Klinik depresyon tedavisi olarak egzersiz, ilaçlar veya psikoterapi kadar yaygın olarak araştırılmamıştır ama yine de etkinliğini değerlendiren bazı klinik testler mevcut.⁴¹ Bu araştırmalardan bazılarında egzersiz hiçbir tedavinin uygulanmamasıyla karşılaştırılmıştır. Diğerlerinde, psikoterapi, ilaç veya egzersiz programı-

nın belirli olmayan plasebo yönlerini kontrol etmeyi hedefleyen dikkat kontrolü süreçleriyle kıyaslanmıştır. Testlerden bazıları, fiziksel egzersizin ilaçla birleşiminin, bu iki tedavinin herhangi birinden daha etkili olup olmadığını incelemiştir. Bu araştırmaların sonuçları, İngiltere Sağlık Bakanı Sör Liam Donaldson tarafından hazırlanmış olan NHS'nin 2004 yılı resmi raporunda güzel bir şekilde özetlenmiştir. Sör Liam, “fiziksel aktivite klinik depresyonun tedavisinde etkilidir ve özellikle uzun vadede psikoterapi veya ilaçlar kadar başarılı olabilir” sonucuna varmıştır.⁴²

Depresyon tedavisi olarak fiziksel egzersizi inceleyen araştırmalar bir dizi şaşırtıcı bulguyu ortaya çıkardı. İlk olarak, egzersiz orta ila şiddetli depresyonda, hafif ila orta depresyonda olduğundan daha etkilidir. İkincisi, egzersizin depresyon karşıtı yararları, kişi düzenli olarak egzersiz yaptığı sürece, uzun süreliydi. Aslında, zaman ilerledikçe egzersizin yararlarının arttığı görülmüyordu. Haftada üç gün yirmişer dakikalık egzersiz depresyon karşıtı etki yaratmak için yeterliydi ve yapılan egzersizin türünün pek bir önemi yok gibiydi. Yürümek ve koşmak eşit derecede etkilidir, ağırlık kaldırmak gibi anaerobik egzersizler de aerobik egzersizler kadar yararlıydı. Son olarak, epidemiyolojik araştırmalar, egzersizin depresyonu hafiflettiği gibi önleyebildiğini de gösteriyordu.⁴³

2000 yılında, Kuzey Carolina'daki Duke Üniversitesi'nden James Blumenthal liderliğindeki bir araştırma grubu, egzersizi bir depresyon tedavisi olarak değerlendiren özellikle önemli bir klinik testin sonuçlarını yayımladı.⁴⁴ Eşit şiddette depresyon geçiren hastalar, gelişigüzel olarak üç gruba ayrılmışlardı. Bir gruba dört ay süren bir aerobik egzersiz kursu verildi; ikinci gruba SSRI tipi Lustral verildi; üçüncü gruba ise hem Lustral hem de egzersiz kursu verildi. Dört aylık tedavinin sonunda gruplar arasında kayda değer bir fark bulunmuyordu. Her üç gruptaki hastalar da ciddi oranda iyileşme göstermişlerdi. Bir başka deyişle, egzersiz

depresyonu azaltmakta ilaç kadar etkiliydi ve iki tedaviyi birleştirmek de tedavilerin herhangi birinden daha etkili değildi.

Ancak bu klinik testle ilgili en ilginç bulgular altı ay sonra –araştırmanın başlamasından on ay sonra– elde edildi. Bu takip değerlendirmesinde üç tedavi grubu arasında önemli farklar ortaya çıkmıştı. Bu noktada, egzersiz yapanların çok daha büyük kısmı depresyondan kurtulmuş, SSRI hastalarının daha çoğu tekrar kötüleşmişti. Bir başka deyişle, egzersiz ilaçlardan daha etkiliydi.

Fiziksel egzersizin uzun vadede ilaçlara olan üstünlüğü, bilişsel davranış terapisi ile antidepresanlar arasındaki karşılaştırmaları hatırlatıyor. Antidepresanlarla tedavi edilen hastaların CBT veya egzersizle tedavi edilen hastalara kıyasla daha yüksek bir oranında hastalık nüksediyordu. Ancak psikoterapi verileriyle egzersiz verileri arasında ilginç bir fark bulunuyordu. Egzersiz grubundaki hastalar sadece ilaç grubundaki hastalardan daha iyiye gitmekle kalmamışlar, aynı zamanda egzersiz ve ilacı birlikte alan gruptakilerden de daha iyiye gitmişlerdi. Bir başka deyişle, egzersize SSRI eklemek, tekrar depresyona girme riskini yükseltiyordu. Bu, Blumenthal ile meslektaşlarının araştırmayı tasarlar-ken beklemedikleri bir sonuçtu. Egzersizle ilacı birleştirmenin bir etkisi olursa olumlu yönde olacağını varsaymışlardı, bu durumda iki tedavinin birleşimi herhangi birinden daha etkili olacaktı.

Egzersizin tek başına, ilaçla birleştirilmesinden daha etkili olduğu yönündeki oldukça tuhaf bulguyu nasıl açıklayabiliriz? İlaçlar zararlı bir etkiye sahip görünüyor, bir şekilde egzersiz programını daha az etkili kılıyordu. Bu, ilaçla egzersizi birleştiren gruptaki bazı hastaların yorumlarıyla tutarlıydı. Araştırmacı-
lara göre bu grubun bazı üyeleri, “ilaçların egzersiz programının faydalı etkilerini kesintiye uğrattığından” bahsetmişlerdi. Ancak ilaç bu olumsuz etkiyi nasıl yaratıyordu? Bir olasılık, bunun bir nosebo etkisi olmasıydı. İnsanlar bu araştırmaya ilaç tedavisine bir alternatif sunduğu için gönüllü olmuş olabilirlerdi, nitekim,

katılımcılardan bazıları kendilerine antidepresan ilaç verileceği söylendiğinde hayal kırıklığına uğradıklarını dile getirmişlerdi. Tedavinin ilaç bileşeni hakkındaki olumsuz duyguları, egzersiz programının olumlu etkisini köreltmış olabilirdi.

Tıp camiasının bir kısmı, egzersizin depresyon tedavisindeki yararlarını kabul etmek konusunda ciddi tereddüt sergiliyor. Klinik testler üzerine yapılan bir meta-analiz, fiziksel egzersizin psikoterapi veya antidepresan ilaçlar kadar etkili olduğunu, hiçbir tedavi uygulanmamasından ise çok daha iyi olduğunu göstermiştir. Ancak yazarlar, “egzersizin depresyon semptomlarını azaltmakta ne kadar etkili olduğu belirlenememektedir”⁴⁵ sonucuna varmış ve makaleyi yayımlayan derginin editörleri, makaleyi “meta-analiz, egzersizin depresyon yönetiminde etkili olduğunu göstermemiştir” başlıklı bir editör yorumuyla sunmuşlardır.⁴⁶ Neden? Çünkü araştırmaların pek çoğunun tasarımında hatalar bulunuyordu. Adil olmak gerekirse, gerçekten de araştırmaların eksiklikleri vardı ama bu noksanlar antidepresanların klinik testlerinde de bulunuyordu.⁴⁷ Eğer bu şekilde yapılan klinik testler fiziksel egzersizin depresyon tedavisindeki etkinliğini göstermiyorsa, o zaman antidepresanların etkinliğini de göstermiyor demektir.

Fiziksel egzersiz depresyonu nasıl hafifletir? Bir olasılık, egzersizin, iyi olma hissi yaratan endorfinlerin salgılanmasını arttırmasıdır, buna bazen “koşucu zirvesi” de denir. Bir başka olasılık, bunun bir plasebo etkisi olmasıdır. Ancak plasebo etkisi bile olsa, egzersiz ile antidepresanlar arasındaki yan etki farkı göz önüne alınmalıdır. Antidepresanların yan etkileri arasında cinsel işlev bozukluğu, bulantı, kusma, uykusuzluk, uyuşukluk, felç, ishal ve baş ağrısı bulunur. Fiziksel egzersizin yan etkileri ise, libidoda artış, daha iyi uyuma, vücut yağ oranının düşmesi, kasların gelişmesi, artan ömür beklentisi, artan güç ve direnç ile kolesterol değerlerinde iyileşmedir. Dolayısıyla, hem antidepre-

san ilaçlar hem de egzersiz plasebo etkisi yoluyla işe yarıyorsa, hangi plaseboyu tercih ederdiniz?

Eğer fiziksel egzersiz psikoterapi kadar etkiliyse, psikoterapiyle neden uğraşmalı, neden hastalara sadece egzersiz tavsiye etmiyoruz? Bütün psikoterapi türleri birleştirilerek bakıldığında egzersizin psikoterapi kadar etkili olduğu doğrudur; ancak farklı psikoterapi türleri egzersizle karşılaştırıldığında ortaya çıkan resim biraz daha farklıdır.⁴⁸ Egzersiz, psikodinamik terapi kadar ve destekleyici danışmanlıktan daha etkili olabilir ama CBT'den daha az etkilidir. Bir sonraki adım, CBT'yi fiziksel egzersiz programlarıyla birleştirmenin etkinliğinin değerlendirilmesidir. Bunun en etkili tedavi yöntemi olduğu ortaya çıkabilir. Umarım bu kitabı okuyan bir araştırmacı bu hipotezin doğru olup olmadığını görmek için bir klinik test yapmaya karar verir.

PSİKOTERAPİSTLER OLMADAN PSİKOTERAPİ

CBT'nin yararlarından pek çoğu terapiye gitmeden sağlanabilir. Depresyon tedavisinde kullanılan pek çok kendi-kendine yardım kitabı, CD'leri ve bilgisayar programları bulunuyor, bazıları klinik testlerde olumlu sonuç vermiştir. Bunlardan biri başyazarı Oregon Üniversitesi'nden Psikoloji Profesörü Peter Lewinsohn olan *Control Your Depression* (Depresyonunuzu Kontrol Altına Alın) başlıklı kitaptır.⁴⁹ 1970'lerden başlayarak, Lewinsohn depresyon tedavisinde davranış terapisinin kullanılmasına öncülük etmiştir ve kendisiyle ekip arkadaşlarının ortaya koyduğu tedavi süreçleri CBT'nin standart bileşenleri haline gelmiştir. Güvenerek tavsiye edebileceğim bir diğer kitap, psikiyatrist David Burns'ün yazdığı *Feeling Good* (İyi Hissetmek) adlı kitaptır.⁵⁰ Burns, yaklaşımını Pensilvanya Üniversitesi'nde Aaron Beck tarafından geliştirilen bilişsel terapi programına dayandırmaktadır. Bu CBT terimi kullanıldığında en sıklıkla kastedilen psikoterapi

türüdür. *Control Your Depression* kitabı keyifli aktiviteleri arttırmak, sosyal becerileri geliştirmek ve rahatlamayı öğrenmek gibi davranış tekniklerini vurgular. *Feeling Good* kitabı ise insanların kendileri hakkında nasıl düşündüklerini değiştirmeye daha büyük önem verir. Ancak her iki kitap da hem bilişsel hem de davranışsal teknikleri içerir.

Bir psikoterapist olarak, bu kitapların her ikisini de depresyondaki danışanlarıma önerdim. Ben bu kitapları tedaviye faydalı birer ek olarak görüyordum ancak tavsiyemin gerçek nedeni başlı başına birer depresyon tedavisi olarak bu kitapların etkinliğini test eden yayımlanmış araştırmalardı. Bir kitap okumak kadar basit bir şeyin gerçekten depresyonu tedavi edip edemeyeceğini merak ediyor olabilirsiniz; bu klinik araştırmalar bunun mümkün olduğunu gösteriyor. Bu testlerin analizi, insanların bu kitapları okuduktan sonra daha az depresif olduğunu, üç yıllık bir takip sonucu ise kazanımların kalıcı olduğunu gösteriyor.⁵¹

Bibliyoterapinin (kitaplarla tedavi) en üretken araştırmacısı, Alabama Üniversitesi'nde Psikoloji Profesörü olan Forrest Scogin'dir. Scogin'in araştırmalarından birinde *Feeling Good* kitabının klinik etkinliği, canlı bir terapist ile yapılan CBT'yle karşılaştırıldı. Her iki gruptaki hastaların da iyileşmesine rağmen, terapistle görüşen hastalar tedavinin sonunda diğerlerine kıyasla daha fazla iyileşme göstermişlerdi. Ancak kendilerine kitap verilen hastalar iyileşmeye devam ettiler ve üç ay içinde standart CBT alan hastalara yetiştiler. Yine de bir noktaya dikkat edilmelidir; bibliyoterapi üzerine yapılan klinik testlere katılan hastalar sadece orta şiddette depresyon geçiriyorlardı. *Feeling Good* veya *Control Your Depression* gibi kitapların daha şiddetli depresyon geçiren hastalarda nasıl bir etkisi olacağını henüz bilmiyoruz ama hafif veya orta şiddette depresyon geçirenlerde bu kitaplardaki egzersizleri takip etmek, psikoterapiye kabul edilebilir bir alternatif oluşturabilir.

Doktorlar, hastalarının kendi-kendine yardım tedavilerini kabul edip etmeyeceklerini merak edebilirler. Edinburgh'da pratisyen hekim olarak çalışan Alastair Dobbin'in yaptığı bir araştırma, hastaların aslında bunu tercih edebileceklerini gösteriyor.⁵² Dobbin, NHS tarafından sevk edilen depresyon hastalarının, pratisyen hekimlerinin yazdığı antidepresan ilaçlarla, CD'de sunulan bir kendi-kendine yardım ile kendi-kendine hipnoterapi programı arasında seçim yapmalarına izin verdi. Hastaların yüzde seksen altısı kendi-kendine yardım ve hipnoz programını tercih etti, yüzde yedisi antidepresanı seçti, geri kalanı ise bir tercih belirtmedi. İlacı seçen hasta sayısı çok az olduğu için iki tedavi türünün karşılaştırılması mümkün olmadı; ancak kendi-kendine yardım programını alanlar en azından antidepresan ve CBT araştırmalarındaki hastalar kadar iyi sonuç elde ettiler.

SOSYAL DEĞİŞİKLİK

Bu bölümde, depresyonla savaşmak için pek çok etkili tedavi seçeneği olduğuna dair iyi haberi vurguladım. Plasebo etkisinin gücü göz önüne alınınca bunun doğru olması zaten gereklidir. Eğer plasebolar iyileşme sağlıyorsa, o zaman herhangi bir güvenilir ve iyi niyetli tedavi de depresyonu hafifletecektir. Bu tedavilerin bazıları plasebolardan daha etkili olabilir; ancak depresyonun tedavisinde plasebo etkisi daima önemli bir bileşendir.

Bu iyi haberdir. Kötü haber ise, mevcut tedavilerin çeşitliliğine rağmen, pek çok insanın tedavi sonunda depresyonda kalması ve pek çok başkasının da iyileştikten sonra tekrar kötüleşmesidir. Hastalığın nüksetme riskini ciddi oranda düşüren CBT bile bu olasılığı tamamen ortadan kaldırmamaktadır.

Depresyon sadece bireysel bir sorun olmakla kalmayıp aynı zaman sosyal bir sorundur. Depresyona girmesi en muhtemel olan kişiler fakir, işsiz ve az eğitim almış olanlardır.⁵³ Bir ölçüye

kadar, bu sosyal seleksiyon veya ekonomik sürüklenme denilen duruma bağlı olabilir. Kronik depresyondaki kişiler bir işte gerekli performansı göstermekte, hatta işlerini korumakta zorlanabilirler, bu da onların ekonomik statülerinde bir aşağı düşüşe neden olabilir. Ancak neden ile sonucun ters yönde de işleyebileceğini gösteren veriler de mevcuttur.⁵⁴ Örneğin, farklı etnik grupların depresyon oranları farklıdır. Bunu inceleyen araştırmalardan birinin yazarının belirttiği gibi, “etnik köken hastalığın bir sonucu olamaz, zira doğuştan itibaren mevcuttur.” Bir başka araştırma, ebeveynleri fakir veya az eğitilmiş olan kişilerin depresyona daha meyilli olduklarını göstermektedir. Bu veriler ekonomik sürüklenme hipoteziye açıklanamaz. Bir başka deyişle, fakirlik ve ayrımcılık depresyona neden olabilmektedir.

Ekonomik sorunların depresyondaki önemi, Chicago’dan iki araştırmacının depresyonda psikoterapi kullanımı hakkında yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir.⁵⁵ Bu araştırmacılar, tedavinin ilk iki seansında, depresyon hastalarının yüzde seksen beşten fazlasının kendiliklerinden yetersiz mali kaynaklar, zor çalışma koşulları veya işsizlikle ilgili sorunları gündeme getirdiklerini bulmuşlardır. Ayrıca, bu hastaların, terapistleri tedavinin parçası olarak kendilerinin ekonomik sorunlarına eğildiğinde daha iyi gelişme gösterdiğini de görmüşlerdir.

Yine de, depresyonla etkili bir şekilde başa çıkmak, depresyonu tedavi etmekten fazlasını gerektirir. Fakir, işsiz, daha az eğitilmiş ve beyaz olmayan insanlar sadece depresyona daha yakın olmakla kalmayıp, antidepresan veya psikoterapi tedavisinden yararlanması en az muhtemel olan gruptur.⁵⁶ Bu nedenle, depresyonla savaşmak sadece halihazırda depresyondan muzdarip olanları tedavi etmekten fazlasını gerektirir. Bunun ötesinde, insanların depresyon riskini artıran sosyal koşulları da –ırkçılık, işsizlik, fakirlik, ev bulamama ve uygun eğitim yetersizliği gibi değiştirmemiz gerekir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün topladığı verileri kullanarak, Richard Wilkinson ve Kate Pickett, ekonomik eşitsizliğin daha büyük olduğu ülkelerde zihin hastalıklarının daha yaygın olduğunu göstermişlerdir. Vardıkları sonuçlar, sadece zengin –ekonomik olarak daha eşit olan Japonya ve Belçika ile daha az eşit olan ABD ve Birleşik Krallık arasında değişen– ülkelerden gelen verilere dayanmaktaydı. Dolayısıyla, farkın nedeni tam olarak fakirlik seviyesi değildi, daha ziyade gelirin eşitsiz dağılımı duygusal bozukluklara ve diğer sosyal sorunlara yol açıyordu.⁵⁷ Bu veriler, sosyal eşitsizliği azaltmanın depresyon oranını da azaltabileceği fikrini desteklemektedir.

Sonsöz

Şimdiye kadar depresyon ve antidepresanlarla ilgili yaygın bilgi olarak geçenlerin çoğunun tamamen yanlış olduğuna sizi ikna ettiğimi umarım. Depresyon beyindeki bir kimyasal dengesizlik nedeniyle oluşmamaktadır ve ilaçla tedavi olmamaktadır. Depresyon bir hastalık bile olmayabilir. Çoğu zaman, anormal durumlara gösterilen normal bir tepkiden ibaret olabilir. Fakirlik, işsizlik ve sevilen kişilerin kaybı insanları depresyona sürükler ve bu sosyal nedenler ilaçlarla değiştirilemez.

Depresyon ciddi bir sorundur ancak yanıt ilaçlarda değildir. Uzun vadede, çok ciddi şiddetteki depresyonda bile, psikoterapi hem daha ucuz hem de daha etkilidir. Fiziksel egzersiz ve CBT'ye dayalı kendi-kendine yardım kitapları da, tek başlarına veya terapiyle birlikte kullanıldıklarında faydalı olabilirler. Sosyal ve ekonomik eşitsizliklerin azaltılması da depresyon oranının düşmesini sağlayacaktır.

“TAŞLARI YERİNDEN OYNATMA!”

Bu sonuçları ve dayandıkları kanıtları bildirmek her zaman kolay bir görev olmadı. Tıp fakültelerinde oldukça saldırgan tavırlarla

karşılaştım, gerçi daha sıklıkla gördüğüm davranış daha açık ve samimiydi. Yine de, güçlü çıkarlara meydan okuyan bir duruş sergilemenin olumsuz sonuçları da oluyor. Birkaç yıl önce bir tıp fakültesinde, Bölüm 3'te anladığım dengelenmiş plasebo tasarımını kullanarak antidepresanlar için bir klinik araştırma tasarlamakta bir araştırmacıyla birlikte çalıştığımı hatırlıyorum. Ortaklığımız, kendisi bir daha antidepresanlar üzerine herhangi bir klinik test yapmak istiyorsa, üzerinde benim ismim olan bir ödenek teklifi sunmaması gerektiği yönünde uyarı aldığında bitti. Onu bu kararı için suçlayamıyorum zira maaşı, araştırmasına ödenek açılmasına bağlıydı.

Bu olay ortaya çıktığında kariyerimi sağlam temellere oturtmuştum. Connecticut Üniversitesi'nin psikoloji bölümünde süresiz bir pozisyonum bulunduğundan, kendimi tehdit altında görmedim. Hatta, ortaya çıkan kötü şöhretimden biraz gurur duyduğumu kabul etmeliyim. Ancak kariyerleri tehlikede olan genç araştırmacılar da bu tarz baskılara maruz kalıyor. Bir tıp fakültesinin personeli arasında olan genç bir meslektaşım, antidepresanlarla ilgili eleştirel bir makale yazdı ve makalesi çok saygın bir tıp dergisinde yayımlandı. Bölüm başkanı, kendisiyle gurur duymak bir yana, ona, bu makaleyi yazmaması gerektiğini, benimle fazla ilişkide bulunmaması gerektiğini ve kendisini besleyen eli ısırdığını söyledi.

2000 Ağustos'unda, David Healy'ye Toronto Üniversitesi ile ilişkili bir eğitim hastanesi olan Bağımlılık ve Akıl Sağlığı Merkezi'nde bir pozisyon teklif edildi. Üç ay sonra Healy, üniversitede bir konuşma yapmaya çağırıldı; bu konuşmada Lustral ve Prozac'ın klinik testlerinin çoğunluğunun "ilaçlarda tedavi etkisi bulmakta başarısız" olduğunu belirtti. Bu iddia aslında ilk bakışta görüldüğünden çok daha hafiftir. Healy bu başarısız testlerin ilaçların etkisiz olduğu yönünde kanıt oluşturmadığı çıkarımında bulundu. Benim güncel araştırmamı eleştirenlerin çoğu gibi,

onları “bizim değerlendirme yöntemlerimizin yetersizliğinin kanıtı” olarak gördü.¹ Diğer yandan, Healy SSRI’ların intihara yönlendirebileceğini söyledi ve izleyen yıllarda bu iddiasını güçlü kanıtlarla destekledi.² Ne olursa olsun, konuşmasını yaptıktan bir hafta sonra, Healy hastanedeki görev teklifinin geri çekildiğini bildiren bir mesaj aldı.

Bildiğim en yakın tarihli “taşları yerinden oynatma” olayı, Tennessee’deki Lincoln Memorial Üniversitesi’nde Nöroanatomî doçenti olarak çalışan Jonathan Leo’nun başına geldi. Leo ile Arizona Eyalet Üniversitesi’nin sosyal hizmet okulunda doçent olan meslektaşı Jeffrey Lacasse, *Journal of American Medical Association*’da (*JAMA*) yayımlanmış bir makaleyi eleştirdiler. Çalışma, felç geçiren hastalarda depresyonu önlemek amacıyla SSRI tipi ilaçlardan Cipralax’in (ABD’de Lexapro) kullanımını destekliyordu. Makale, aynı zamanda CBT’nin bir şekli olan problem çözme terapisini de değerlendirmiş ve onun da depresyonu engellediğini bulmuştu. Ancak Lacasse ile Leo’nun sorgulamasına kadar, yazarlar iki tedavi yöntemini doğrudan karşılaştırmamışlardı. Karşılaştırdıklarında, ikisinin de eşit derecede etkili olduğunu buldular.³

Lacasse ile Leo’nun eleştirisi ve buna verilen cevap *JAMA*’nın Ekim 2008 sayısında yayımlandı. Beş ay sonra, Leo ve Lacasse *JAMA* makalesi üzerine bir başka yorum yazarak *British Medical Journal*’a (İngiliz Tıp Dergisi) gönderdiler. Bu yazıda Lexapro ile problem çözme terapisi arasındaki karşılaştırmayı merak ettikleri hikâyesini tekrar anlattılar ve sorularına cevaben yayımlanan karşılaştırma sonuçlarını belirttiler. Ayrıca, araştırmanın başyazarı Robert Robinson ile Lexapro’nun ABD’deki üreticisi olan Forest Pharmaceuticals şirketi arasında finansal bağlantılara dair görünür bir çıkar çatışması bulunduğu da bahsettiler. Robinson, çıkar çatışmasını kabul etti ve bunu açıklamadığı için özür diledi.⁴

Buraya kadar olanlar gayet normaldi. Araştırmacılar makaleler yazarlar. Başka araştırmacılar onları eleştirir, bunu bazen yüksek sesle yaparlar, sıklıkla aynı dergide, bazen de başka dergilerde eleştirilerini yayımlatabilirler. Benim en yakın tarihli meta-analizimin, yayımlandığı dergi dışındaki dergilerde kaç tane itiraz yazısına neden olduğunu hatırlamıyorum bile. Bazen editörler bu yazılardan beni haberdar ediyordu, bazen de etmiyorlardı. Ara sıra cevap vermem isteniyordu.

Jonathan Leo'nun başına bundan sonra gelenler *Wall Street Journal*'ın internetteki HealthBlog'unda yayımlandı. *JAMA* editörleri, Leo ile enstitüsünün dekanını telefonla aradılar. Leo'ya göre, *JAMA*'nın editör yardımcısı kendisine "Sen kendini kim sanıyorsun?" diye sordu, ardından şöyle dedi: "Hayatın boyunca *JAMA*'da yasaklısın. Pişman olacaksın. Okulun pişman olacak. Öğrencilerin pişman olacak!" *JAMA* editörleri telefon ettiklerini doğruladılar. Leo'nun konuşmanın içeriğini abarttığını söylediler; ancak derginin baş editörünün *Wall Street Journal* muhabirine şöyle dediği aktarıldı: "Bu adam bir hiç. Kendisine bir isim yaratmaya çalışıyor. Bununla uğraşacağına öğrencileriyle zaman geçirmesi gerekir."⁵ Editör sonradan bu açıklamayı yaptığını yalanladı ve muhabirin sözlerini hatalı olarak alıntıladığını öne sürdü. Her ne olursa olsun, Leo'ya bu korkunç cevabı veren dünyanın en önemli dergilerinden biriydi.

"SORMA, SÖYLEME"

Bill Clinton ABD başkanlığı için kampanyasını yürütürken, homoseksüellerin orduda hizmetini engelleyen eski yasağı kaldıracığı sözünü vermişti. Ancak seçildikten sonra, kongreden gelen muhalefet o kadar güçlüydü ki, geri adım atmak zorunda kaldı. Sonuç, eşcinsellerin cinsel tercihlerine dikkat çekmemek kaydıyla orduda kalmalarına izin verilen bir uzlaşma oldu. Bu uzlaşmaya "sorma, söyleme" kuralı denildi.

Bazen, antidepresanlar lehine bir savunmaları kalmadığında, insanlar benim “sorma, söyleme” kuralına uymam gerektiğini öne sürdüler. Bana söylediklerine göre, ilaçlar işe yaramasa bile, bunu halka açık bir şekilde söylemem veya tıp dergilerinde yazmam yanlıştı. Hastalara ilaçların işe yaramadığını söylemememiz gerektiğini, bunun onların tedaviye olan inancını sarsacağını savunuyorlardı.

2004 yılında, FDA, ilaç şirketlerini, depresyondaki çocuklarda antidepresanların plasebolardan daha iyi olmadığını gösteren klinik test verileriyle ilgili olarak “sorma, söyleme” kuralına uymaya teşvik etti. Eğer veriler halka açılırsa, bu doktorların antidepresan yazmamalarına yol açabilir diye uyardılar. FDA, çocuklar için antidepresanlar konusunda henüz bir karara varılmadığına inanıyordu. Bir FDA sözcüsünün bir *Washington Post* muhabirine söylediği bildirildiği üzere, “klinik testler olumsuz sonuç verse de, bu ilaçların etkisiz olduğu anlamına gelmezdi.”⁶ Bunun altında yatan mantığa göre, doktorlar işe yaradığı henüz gösterilmemiş ilaçları yazmaya devam etmelidir, ta ki ilaçların işe yaramadıkları ispatlanana kadar.

“Sorma, söyleme” kuralına şiddetle karşı çıkıyorum. Doğru bilgi olmaksızın hastalarla doktorlar doğru tedavi kararları alamazlar; araştırmacılar yanlış soruları sorarlar; kural koyucular da hatalı bilgilere dayalı kuralları uygularlar. Eğer antidepresan etkisi büyük ölçüde plasebo etkisiyse, bunu bilmemiz gerekir. Eğer plasebolar insanları iyileştirebiliyorsa, o zaman depresyon tehlikeli yan etkileri bulunan ve bağımlılık geliştiren ilaçlara bağlı olmadan hafifletilebilir.

Depresyondaki insanlar için, özellikle de ilaçtan yeterince fayda görmeyen veya yan etkilerinden aşırı derecede rahatsız olanlar için, plaseboların, antidepresanların etkisinin büyük kısmını yaratabileceği bilgisi iyi haber olarak görülmelidir. Bu haber, depresyonu gidermenin başka yolları da olduğu anlamı-

na gelir. Gördüğümüz gibi, psikoterapi ve fiziksel egzersiz gibi tedaviler de en az antidepresanlar kadar, plasebolardan ise daha etkilidir. Özellikle CBT'nin tedavinin tamamlanmasını izleyen yıllar boyunca hastalığın nüksetmesini azalttığı gösterilmiştir, bu da onu düşük maliyetli bir tedavi kılar.

Toplumun tamamı için, antidepresanlar hakkındaki verilerin söyledikleri bir uyanma çağrısı olarak alınmalıdır. Etkili alternatif tedavilerin sağlanması için kaynaklar geliştirilmeli, depresyonun altında yatan sosyal ve ekonomik nedenler ele alınmalı ve çözümlenmelidir. Umudum, bu kitabın kamu politikası ve yaklaşımlarda bu değişikliklerin gerekliliğinin daha yaygın bir şekilde kabul edilmesine katkıda bulunmasıdır.

Şimdiye kadar anlamış olabileceğiniz gibi, hikâye anlatmaktan ve insanları rahatsız etmekten keyif alıyorum. Ayrıca taşları yerinden oynatmaya da bayılıyorum, özellikle de bunlar un ufak olması gereken kayalarsa. Umarım geziden zevk almışsınızdır.

Notlar

Önsöz

- 1 John P.A. Ioannidis, 2008; Jeffrey Lacasse ve Jonathan Leo, 2005; 'CNS Drug Discoveries: What the Future Holds 2008'.
- 2 Irving Kirsch, 1990.
- 3 John D. Teasdale, 1985.
- 4 Irving Kirsch ve Guy Sapirstein, 1998.
- 5 Irving Kirsch, Alan Scoboria ve Thomas J. Moore, 2002b; Irving Kirsch, Thomas J. Moore ve diğerleri, 2002a; Irving Kirsch, Brett J. Deacon ve diğerleri, 2008.
- 6 NICE, 'Depression: Management of Depression in Primary and Secondary Care'; CSIP, Choice and Access Programme, 2007; Eero Castrén, 2005; H.G. Ruhé, N.S. Mason ve Aart H. Schene, 2007.

1 Prozac Dinleyip Plasebo Duymak

- 1 William Schofield, 1964.
- 2 Her tedavi tipi için tedavi öncesi ve tedavi sonrası depresyon puanları arasındaki standartlaştırılmış ortalama fark, Irving Kirsch ve Guy Sapirstein, 1998.
- 3 John P.A. Ioannidis, 2008.

- 4 John W. Williams, Jr. ve diğlerleri, 2000.
- 5 Joanna Moncrieff, 2008b.
- 6 Mark S. Kramer ve diğlerleri, 1998.
- 7 Michael Philipp, Ralf Kohnen ve Karl O. Hiller, 1999.
- 8 Carl Sherman, 1998.
- 9 J.G. Rabkin ve diğlerleri, 1986.
- 10 Joel R. Sneed ve diğlerleri, 2008; Martin Enserink, 1999; Martin Keller ve diğlerleri, 2006.
- 11 Roger P. Greenberg ve diğlerleri, 1994.
- 12 James M. Ferguson, 2001.
- 13 Greenberg ve diğlerleri, 1994.
- 14 John F. Kihlstrom, 1998.
- 15 Corrado Barbui, Toshiaki A. Furukawa ve Andrea Cipriani, 2008.
- 16 Corrado Barbui, Andrea Cipriani ve Irving Kirsch, 2009.
- 17 Joanna Moncrieff, S. Wessely ve R. Hardy, 2005; Joanna Moncrieff, 2008b.

2 “Küçük Kirli Sır”

- 1 Peter Nathan ve Martin E.P. Seligman, 1998.
- 2 Larry E. Beutler, 1998; Donald F. Klein, 1998.
- 3 Russell Joffe, Stephen Sokolov ve David Streiner, 1996.
- 4 Hans Melander ve diğlerleri, 2003.
- 5 Irving Kirsch ve Guy Sapirstein, 1998; Richard A. Hansen ve diğlerleri, 2005; Gerald Gartlehner ve diğlerleri, 2007.
- 6 Irving Kirsch, Thomas J. Moore ve diğlerleri, 2002a; Irving Kirsch, Brett J. Deacon ve diğlerleri, 2008.
- 7 NICE, ‘Depression: Management of Depression in Primary and Secondary Care’.
- 8 Ibid.
- 9 Kirsch, Deacon ve diğlerleri, 2008.
- 10 Anton J.M. de Craen ve diğlerleri, 1999.

- 11 Carl Sherman, 1998.
- 12 Otto Benkert ve diğerleri, 1999.
- 13 David O. Antonuccio, David D. Burns ve William G. Danton, 2002; Roger P. Greenberg, 2002; Walter A. Brown, 2002; Michael E. Thase, 2002.
- 14 Steven D. Hollon ve diğerleri, 2002.
- 15 Melander ve diğerleri, 2003.
- 16 Wayne Kondro ve Barbara Sibbald, 2004; 'Major Pharmaceutical Firm Concealed Drug Information', 2004.
- 17 Kondro ve Sibbald, 2004.
- 18 Martin Keller, Neal D. Ryan ve diğerleri, 2001.
- 19 'Major Pharmaceutical Firm Concealed Drug Information', 2004.
- 20 Gardiner Harris, 2004.
- 21 Alex Berenson, 2005.
- 22 B.J. Deacon, Kimberlee Glassner ve Irving Kirsch, 2006; Melander ve diğerleri 2003.
- 23 Melander ve diğerleri 2003.
- 24 NICE, 'Depression: Management of Depression in Primary and Secondary Care'.
- 25 Catherine DeAngelis, Jeffrey M. Drazen ve diğerleri, 2004.
- 26 Paul Leber, 1998.
- 27 Shankar VEDantam, 2004.
- 28 Jerry Avorn, 2007.
- 29 Ibid.
- 30 EME, 2008; Rob Evans ve Sarah Boseley, 2004.
- 31 Hans Melander, Tomas Salmonson ve diğerleri, 2008.
- 32 Irving Kirsch ve Joanna Moncrieff, 2007.
- 33 Thomas P. Laughren, 1998.
- 34 Leber, 1998.
- 35 Laughren, 1998.

3 Eleştirmenlerin Karşısında

- 1 'Doctors Change Prescribing Habits on Back of SSRI Study', 2008.
- 2 David Nutt, Martin Enserink'te alıntılanmış, 2008; Rachel Werner, 2008.
- 3 Arthur K. Shapiro ve L. A. Morris, 1978.
- 4 Arthur K. Shapiro, 1960.
- 5 Joel R. Sneed ve diğerleri, 2008.
- 6 Lene Vase, Joseph L. Riley III ve Donald D. Price, 2002.
- 7 Madhukar H. Trivedi ve diğerleri, 2006; A. John Rush ve diğerleri, 2006a; A. John Rush ve diğerleri, 2006b.
- 8 Blair T. Johnston ve Irving Kirsch, 2008.
- 9 S. Wolf ve diğerleri, 1957.
- 10 Robert E. Kelly Jr. ve diğerleri, 2006.
- 11 Matthew J. Taylor ve diğerleri, 2006.
- 12 Joseph Glenmullen, 2006; Christopher H. Warner ve diğerleri, 2006.
- 13 H.G. Ruhé, N.S. Mason ve Aart H. Schene, 2007; Giovanni A. Fava, 2003.
- 14 Arif Khan, Nick Redding ve Walter A. Brown, 2008.
- 15 Hypericum Depression Trial Study Group, 2002.
- 16 James L. Claghorn ve John P. Feighner, 1993.
- 17 Khan, Redding ve Brown, 2008.
- 18 NICE, 'Depression: Management of Depression in Primary and Secondary Care'.
- 19 Erick H. Turner ve diğerleri, 2008.
- 20 Marilyn Elias'ta alıntılanmış, 2002.
- 21 J. G. Rabkin ve diğerleri, 1986.
- 22 Ted J. Kaptchuk, 1998b.
- 23 Sandra Lee ve diğerleri, 2004.
- 24 Editör yazısı 'A Double-Edged Sword', 2008. Ayrıca, Nature Publishing Group'un ana dergisi olan *Nature*'ın meta-analizimize 6 Mart 2008 tarihli harika bir editör yazısıyla yanıt verdiğini belirtmeliyim. Eksiksiz verilere ulaşmakta çektiğimiz

zorlukları belirterek, sadece yayımlanan değil, yapılan tüm klinik testlerin sonuçlarına erişim sağlayacak zorunlu bir veritabanının gerekliliğini savundular.

- 25 Hans Melander, Tomas Salmonson ve diğerleri, 2008.
- 26 D.S. Charney ve diğerleri, 2002; Michael A. Posternak ve diğerleri, 2002.
- 27 Trivedi ve diğerleri, 2006.
- 28 Sneed ve diğerleri, 2008.
- 29 Weber, 2008.
- 30 Corrado Barbui, Andrea Cipriani ve Irving Kirsch, 2009.
- 31 GlaxoSmithKline, 2008.
- 32 Corrado Barbui, Toshiaki A. Furukawa ve Andrea Cipriani, 2008.
- 33 Irving Kirsch, 2000.
- 34 G. A. Marlatt ve D. J. Rohsenow, 1980.
- 35 I. Kirsch ve M. J. Rosadino, 1993; Fabrizio Benedetti, G. Maggi ve diğerleri, 2003.
- 36 Sneed ve diğerleri, 2008.
- 37 Irving Kirsch, 'Are drug and placebo effects in depression additive?', *Biological Psychiatry*, 47, 733-735, 2000.
- 38 Pedro L. Delgado, 2000.

4 Kimyasal Dengesizlik Efsanesi

- 1 Jeffrey R. Lacasse ve Jonathan Leo, 2005; P.J. Cowen, 2008.
- 2 David Healy, 1997; Joanna Moncrieff, 2008a.
- 3 Francisco López-Muñoz ve diğerleri, 2007.
- 4 Peter Fangmann ve diğerleri, 2008.
- 5 Roland Kuhn, 1958.
- 6 Healy, 1997.
- 7 Roland Kuhn, 1990.
- 8 Joseph J. Schildkraut, 1965.
- 9 Alec Coppen, 1967.
- 10 Healy, 1997.

- 11 López-Muñoz ve diğerleri, 2007; Healy, 1997.
- 12 Schildkraut, 1965.
- 13 Julius Axelrod, L. G. Whitby ve George Hertting, 1961; Julius Axelrod ve Joseph K. Inscoe, 1963.
- 14 Schildkraut, 1965.
- 15 F. K. Goodwin ve W. E. Bunney, Jr, 1971.
- 16 A. John Rush ve diğerleri, 2006a.
- 17 D. L. Davies ve Michael Shepherd, 1955.
- 18 Michael Shepherd, 1956.
- 19 Healy, 1997.
- 20 Axelrod, Whitby ve Hertting, 1961.
- 21 Schildkraut, 1965.
- 22 Lacasse ve Leo, 2005; Joanna Moncrieff, 2008b; Eero Castrén, 2005.
- 23 Joseph Mendels ve Alan Frazer, 1974.
- 24 H. G. Ruhé, N. S. Mason ve Aart H. Schene, 2007.
- 25 Ibid. Açık olması için alıntıyı bazı kısaltmaları açarak değiştirdim.
- 26 Coppen, 1967.
- 27 G. S. Malhi, G. B. Parker ve J. Greenwood, 2005.
- 28 Andrea Cipriani ve diğerleri, 2009. Hesaplamalar doğrudan ve basittir. *The Lancet* dergisindeki makaledeki Tablo 3, farklı antidepresanların başa baş karşılaştırmalarındaki cevap oranları ile birlikte her cevap oranının dayandığı katılımcı sayısını göstermektedir. Ben sadece bir SSRI'nın bir NDRI ile karşılaştırıldığı kıyaslamalardaki cevap oranlarını alıp, bunları dayandıkları katılımcı sayısı ile çarpımını topladım ve bu toplamı toplam katılımcı sayısına böldüm.
- 29 A. John Rush ve diğerleri, 2006b.
- 30 Gerald Gartlehner ve diğerleri, 2007; Richard A. Hansen ve diğerleri, 2005; Cipriani ve diğerleri, 2009.
- 31 Hansen ve diğerleri, 2005.
- 32 Robert E. Kelly ve diğerleri, 2006.
- 33 Hansen ve diğerleri, 2005.
- 34 Rush ve diğerleri, 2006b.

- 35 Moncrieff, 2008b; Irving Kirsch ve Guy Sapirstein, 1998; Irving Kirsch, 2003.
- 36 Sheldon H. Preskorn, 2004; Milan Sarek 2006.
- 37 Siegfried Kasper ve Bruce S. McEwen, 2008; Antona J. Wagsstaff, Doguls Ormrod ve Caroline M. Spencer, 2001; Tayfun I. Uzbay, 2008.
- 38 Wagstaff, Ormrod ve Spenceer, 2001.
- 39 Thomas Kuhn, 1970.
- 40 I. Hindmarch, 2002.
- 41 Castrén, 2005.
- 42 Ibid.
- 43 Michael E. Huland, 1985.
- 44 Helen S. Mayberg, Mario Liotti ve diğerleri, 1999; Helen S. Mayberg, J. Arturo Silva ve diğerleri, 2002.

5 Plasebo Etkisi ve İnancın Gücü

- 1 Jeremy Laurance, 2008; 'Depression Drugs Don't Work, Says New Study', 2008; Sarah Boseley, 2008; Fiona McRae, 2008.
- 2 Rebecca Smith, 2008.
- 3 Jeff Aronson, 1999; Geoffrey Chaucer, 2003.
- 4 T. C. Graves, 1920.
- 5 'The Humble Humbug', 1954.
- 6 Ted J. Kaptchuk, Catherine E. Kerr ve Abby Zanger, 2009.
- 7 Alfred Binet ve Charles Féré, 1988.
- 8 Ted J. Kaptchuk, 1998a; Ted J. Kaptchuk, 1998c.
- 9 S. Wolf, 1950.
- 10 Ibid.; F. K. Abbot, M. Mack ve S. Wolf, 1952.
- 11 H. K. Beecher, 1955.
- 12 E. F. Traut ve E. W. Passarelli, 1957.
- 13 Kaptchuk, 1998c.
- 14 A. Hròbjartsson ve P. C. Gotzsche, 2001; A. Hròbjartsson ve P. C. Gotzsche, 2004.
- 15 Lene Vase, Joseph L. Riley III ve Donald D. Price, 2002; Joel R. Sneed ve diğerleri, 2008.

- 16 Anton J. M. de Craen, D. E. Moerman ve diğ erleri, 1999; Anton J. M. de Craen, J. G. Tijssen ve diğ erleri, 2000; A. Branthwaite ve P. Cooper, 1981; Rebecca L. Waber ve diğ erleri, 2008.
- 17 Vase, Riley III ve Price, 2002.
- 18 Peter Tyrer ve diğ erleri, 2008.
- 19 De Craen, Tijssen ve diğ erleri, 2000; Ted J. Kaptchuk, W. B. Stason ve diğ erleri, 2006.
- 20 Christopher G. Goetz ve diğ erleri, 2008.
- 21 Mario Battezzatti, Alberto Tagliaferro ve Angelo Domenico Cattaneo, 1959.
- 22 L. Cobb ve diğ erleri, 1959; E. G. Dimond, C. F. Kittle ve J. E. Crockett, 1960.
- 23 Dimond, Kittle ve Crockett, 1960.
- 24 Traut ve Passarelli, 1957.
- 25 Margaret Talbot, 2000.
- 26 J. Bruce Moseley ve diğ erleri, 2002.
- 27 Talbot, 2000.
- 28 David F. Felson ve Joseph Buckwalter, 2002.
- 29 Nelda P. Wray, J. Bruce Moseley ve K. O'Malley, 2002.
- 30 Alexandra Kirkley ve diğ erleri, 2008.
- 31 Robert G. Marx, 2008.
- 32 Irving Kirsch, 1990.
- 33 Michael W. Hyland, 1985; Irving Kirsch ve Michael W. Hyland, 1987.
- 34 Zihin ile beyin arasındaki ilişkinin daha eksiksiz bir incelemesi için bkz. Peter M. Churchland, 1984.
- 35 Helen S. Mayberg, Maria Liotti ve diğ erleri, 1999; Helen S. Mayberg, Steven K. Brannon ve diğ erleri, 2000; Helen S. Mayberg, J. Arturo Silva ve diğ erleri, 2002.
- 36 Mayberg, Silva ve diğ erleri, 2002; s.731.
- 37 Kimberly Goldapple ve diğ erleri, 2004; Andrew G. Leuchter ve diğ erleri, 2002.
- 38 Sarah-Jayne Blakemore ve Uta Frith, 2005.
- 39 Tor D. Wager, James K. Rilling ve diğ erleri, 2004.

- 40 Samantha C. Sodergren ve Michael E. Hyland, 1999.
- 41 T. J. Luparello, H. A. Lyons ve diğ erleri, 1968.
- 42 T. J. Luparello, N. Leist ve diğ erleri, 1970.
- 43 Y. Ikemi ve S. Nakagawa, 1962.
- 44 B. Klopfer, 1957.
- 45 Per-Henrik Zahl, Jan Maehlen ve H. Gilbert Welch, 2008.
- 46 Michael D. Storms ve Richard E. Nisbett, 1970.
- 47 Timothy F. Jones ve diğ erleri, 2000.
- 48 William Lorber, Giuliana Mazzoni ve Irving Kirsch, 2007.
- 49 A. M. Daniels ve R. Sallie, 1981.
- 50 M. G. Myers, J. A. Calms ve J. Singer, 1987.
- 51 Roy R. Reeves ve diğ erleri, 2007.
- 52 W. B. Cannon, 1942.
- 53 Esther M. Sternberg, 2002.
- 54 Michael Phillip, Ralf Kohnen ve Karl O. Hiller, 1999; Corrado Barbui, Andrea Cipriani ve Irving Kirsch, 2009.
- 55 Irving Kirsch, 1985; Irving Kirsch (ed.), 1999.
- 56 S. Reiss ve R. J. McNally, 1985; Kirsch, 1985.
- 57 John D. Teasdale, 1985.

6 Plasebolar Nasıl Çalışır

- 1 Zelda Di Blasi ve diğ erleri, 2001; Ted J. Kaptchuk, John M. Kelley ve diğ erleri, 2008.
- 2 Kaptchuk, Kelley ve diğ erleri, 2008.
- 3 Ted J. Kaptchuk, 1983; Ted J. Kaptchuk, 2000.
- 4 Anton J. M. de Craen, D. E. Moerman ve diğ erleri, 1999.
- 5 Scot H. Simpson ve diğ erleri, 2006.
- 6 Kaptchuk, Kelley ve diğ erleri, 2008.
- 7 Di Blasi ve diğ erleri, 2001; Kaptchuk, Kelley ve diğ erleri, 2008.
- 8 Roger S. Ulrich, 1984.
- 9 Margaret A. Chesney ve diğ erleri, 2005.

- 10 D. Räikkönen ve diğerleri, 1999; D. M. Byrnes ve diğerleri, 1998; M. F. Scheier ve diğerleri, 1999; David Spiegel ve Janine Giese-Davis, 2003; H. Yang ve W. Lin, 2005.
- 11 Irving Kirsch, 2006.
- 12 R. Pogge, 1963.
- 13 Irving Kirsch ve Lynne J. Weixel, 1988; M. Frankenhaeuser ve diğerleri, 1963.
- 14 Irving Kirsch, 1985; Irving Kirsch (ed.) 1999; Steve Stewart-Williams ve John Podd, 2004.
- 15 Arthur K. Shapiro, E. Struening ve E. Shapiro, 1980.
- 16 Guy H. Montgomery ve Irving Kirsch, 1996.
- 17 Donald D. Price ve Howard L. Fields, 1997.
- 18 Jon D. Levine, Newton C. Grodon ve Howard L. Fields, 1978.
- 19 Tor D. Wager, David J. Scott ve Jon-Kar Zubeita, 2007.
- 20 Fabrizio Benedetti, C. Arduino ve M. Amanzio, 1999.
- 21 Kirsch, 1985; Stewart-Williams ve Podd, 2004; Tor D. Wager, 2005; Tor D. Wager, James J. Rilling ve diğerleri, 2004.
- 22 Ivan P. Pavlov, 'Sindirir Fizyolojisi: Nobel Konferansı', 12 Aralık 1904; Ivan P. Pavlov, 1927; Robert E. Clark, 2004.
- 23 N. J. Voudouris, C. L. Peck ve G. Coleman, 1985; N. J. Voudouris, C.L. Peck ve G. Coleman, 1989; N. J. Voudouris, C.L. Peck ve G. Coleman, 1990.
- 24 Donald D. Price, Leonard B. Milling ve diğerleri, 1999.
- 25 Wager, Rilling ve diğerleri, 2004.
- 26 Robert A. Rescorla, 1988; Irving Kirsch, Steven J. Lynn ve diğerleri, 2004; Voudouris, Peck ve Coleman, 1985.
- 27 Voudouris, Peck ve Coleman, 1985.
- 28 Guy H. Montgomery ve Irving Kirsch, 1997.
- 29 Alison Watson ve diğerleri, 2007.
- 30 Fabrizio Benedetti, Antonello Pollo ve diğerleri, 2003.
- 31 Irene Elkin, 1994.
- 32 Stuart M. Sotsky ve diğerleri, 1991.
- 33 Irving Kirsch, 1990; Joel Weinberger ve Andrew Eig, 1999; Björn Meyer ve diğerleri, 2002.

- 34 Aaron T. Beck ve diğ erleri, 1979; John D. Teasdale, 1985.
- 35 Frederic M. Quitkin ve diğ erleri, 1998.
- 36 Aimee M. Hunter ve diğ erleri, 2006.
- 37 Kirsch ve Weixel, 1988.
- 38 Joel R. Sneed ve diğ erleri, 2008.

7 Antidepresanların  tesinde

- 1 Irving Kirsch ve Guy Sapirstein, 1998.
- 2 Joel R. Sneed ve diğ erleri, 2008.
- 3 R. Hamish McAllister-Williams, 2008.
- 4 Richard A. Hansen ve diğ erleri, 2005; Michael Philipp, Ralf Kohnen ve Karl O. Hiller, 1999; Corrado Barbui, Andrea Cipriani ve Irving Kirsch, 2009.
- 5 FDA, 2006.
- 6 Bettina C. Prator, 2006.
- 7 Tarek A. Hammad, Thomas Laughten ve Judith Racoosin, 2006.
- 8 Marc B. Stone ve M. Lisa Jones, 2006; David Healy, 2009; Dean ergusson ve diğ erleri, 2005.
- 9 Peter R. Breggin, 2003/2004; Peter R. Breggin, 2006; David Healy, Andrew Herxheimer ve David B. Menkes, 2006.
- 10 Anthony J. Rothschild ve Carol A. Locke, 1991.
- 11 Christopher H. Warner ve diğ erleri, 2006; Joseph Glenmullen, 2006.
- 12 Jon C. Tilburt ve diğ erleri, 2008; Uriel Nitzan ve Pesach Lichtenberg, 2004.
- 13 Tilburt ve diğ erleri, 2008.
- 14 Lee C. Park ve Lino Covi, 1965.
- 15 Fabrizio Benedetti, Antonella Pollo ve diğ erleri, 2003.
- 16 Andrew C. Butler ve diğ erleri, 2006.
- 17 NICE, ‘Depression: Management of Depression in Primary and Secondary Care’; Claudi L. H. Bockting ve diğ erleri, 2005; Keith S. Dobson ve diğ erleri, 2008; Giovanni A. Fava ve diğ erleri, 2004.

- 18 Zac E. Imel ve diğerleri, 2008.
- 19 Peter M. Lewinsohn, David O. Antonuccio ve diğerleri, 1984; Aaron T. Beck ve diğerleri, 1979.
- 20 Gerald L. Klerman ve diğerleri, 1984.
- 21 H. Davanloo, 1976.
- 22 Carl Rogers, 1961.
- 23 Pim Cuijpers ve diğerleri, 2008; Sona Dimidjian ve diğerleri, 2006; Dobson ve diğerleri, 2008; Leslie A. Robinson, Jeffrey S. Berman ve Robert A. Neimeyer, 1990.
- 24 Stone ve Jones, 2006; Hanmmad, Laughren ve Racoosin, 2006; FDA, 2007.
- 25 NICE, 'Depression: Management of Depression in Primary and Secondary Care'.
- 26 Bockting ve diğerleri, 2005.
- 27 Fava ve diğerleri, 2004.
- 28 Michael A. Friedman ve diğerleri, 2004; Marc B. J. Bloom ve diğerleri, 2007.
- 29 Kirsch ve Sapirstein, 1998.
- 30 Daniel E. Moerman, 2006; Daniel E. Moerman ve Wayne B. Jonas, 2002.
- 31 Bruce E. Wampold ve diğerleri, 2002.
- 32 J. D. Frank, 1973.
- 33 Dobson ve diğerleri, 2008.
- 34 NICE, 'Depression: Management of Depression in Primary and Secondary Care'.
- 35 Ed Halliwell, 2005.
- 36 Richard Layard, 2004; Richard Layard, 2006.
- 37 CSIP, Choice and Access Programme, 2007a; CSIP, 2007b; CSIP, 2008.
- 38 Philipp, Kohnen ve Hiller, 1999.
- 39 NCAM, 'St John's Wort'.
- 40 Hypericum Depression Trial Study Group, 2002.
- 41 Lynette L. Craft ve Daniel M. Landers, 1998; Debbie A. Lawlor ve Stephen W. Hopker, 2001; James A. Blumenthal ve diğerleri, 1999; Michael A. Babyak ve diğerleri, 2000; Nalin A. Singh, Karen M. Clements ve Maria A. Fiatarone Singh, 2001.

- 42 Liam Donaldson, 2004.
- 43 William J. Strawbridge ve diğeri, 2002.
- 44 Blumenthal ve diğeri, 1999; Babyak ve diğeri, 2000.
- 45 Lawlor ve Hopker, 2001.
- 46 Editör yazısı, 'Effectiveness of Exercise', 2001.
- 47 M. Hotopf, G. Lewis ve C. Normand, 1997.
- 48 M. Pinquart, P. M. Duberstein ve J. M. Lyness, 2007.
- 49 Peter M. Lewinsohn, R. F. Munoz ve diğeri, 1978.
- 50 David D. Burns, 1980.
- 51 Robert J. Gregory ve diğeri, 2004; Mark Floyd ve diğeri, 2004; Nancy M. Smith ve diğeri, 1997.
- 52 Alastair Dobbin, Margaret Maxwell ve Robert Elton, 1009.
- 53 Christopher G. Hudson, 2005; V. Lorant ve diğeri, 2003.
- 54 Bruce P. Dohrenwend ve diğeri, 1992; Jeffrey G. Johnson ve diğeri, 1999.
- 55 Lydia Falconnier ve Irene Elkin, 2008.
- 56 Madhukar H. Trivedi ve diğeri, 2006; R. Bruce Sloane ve diğeri, 1976.
- 57 Richard Wilkinson ve Kate Pickett, 2009.

Sonsöz

- 1 David Healy, 'Psychopharmacology and the Government of the Self'.
- 2 David Healy, 2003; Dean Fergusson ve diğeri, 2005; David Healy, 2004.
- 3 Robert G. Robinson ve diğeri, 2008; Jeffrey Lacasse ve Jonathan Leo, 2008.
- 4 Jonathan Leo ve Jeffrey Lacasse, 2009; Sharon Davies, 2009.
- 5 David Armstrong, 2009; ayrıca bkz. *JAMA* editörlerinin cevabı: Catherine D. DeAngelis ve Phil B. Fontanarosa, 2009; ve Leo'nun buna cevabı: Jonathan Leo, 2009.
- 6 Shankar Vedantam, 2004.

Kaynakça

- Abbot, F.K., M. Mack ve S. Wolf, 'The Action of Banthine on the Stomach and Duodenum of Man with Observations of the Effects of Placebos', *Gastroenterology* 20 (1952)
- Antonuccio, David O., David D. Burns ve William G. Danton, 'Anti-depressants: A Triumph of Marketing over Science?', *Prevention & Treatment*, no.25 (2002); <http://www.journals.apa.org/prevention/volume5/pre0050025c.html>
- Armstrong, David, 'Jama Editor Calls Critic a "Nobody and a Nothing"', *Wall Street Journal Health Blog*, 2009
- Aronson, Jeff, 'When I Use a Word ... Please, Please Me', *British Medical Journal* 318 (1999): 716
- Avorn, Jerry, 'Paying for Drug Approvals – Who's Using Whom?', *New England Journal of Medicine* 356 (2007): 1697-700
- Axelrod, Julius ve Joseph K. Inscoe, 'The Uptake and Binding of Circulating Serotonin and the Effect of Drugs', *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 141, no.2 (1963): 161-65
- _____, L. G. Whitby ve George Hertting, 'Effect of Psychotropic Drugs on the Uptake of H³-Norepinephrine by Tissues', *Science* 133, no.3450 (1961): 383-84

- Babyak, Michael A., James A. Blumenthal, Steve Herman, Parinda Khatri, P. Murali Doraiswamy, Kathleen A. Moore, W. Edward Craighead, Teri T. Baldewicz ve K. Ranga Krishnan, 'Exercise Treatment for Major Depression: Maintenance of Therapeutic Benefit at 10 Months', *Psychosomatic Medicine* 62 (2000): 633-38
- Barbui, Corrado, Andrea Cipriani ve Irving Kirsch, 'Is the Paroxetine-Placebo Efficacy Separation Mediated by Adverse Events? A Systematic Re-Examination of Randomised Double-Blind Studies', yayına sunuldu (2009)
- _____, Toshiaki A. Furukawa ve Andrea Cipriani, 'Effectiveness of Paroxetine in the Treatment of Acute Major Depression in Adults: A Systematic Re-Examination of Published and Unpublished Data from Randomized Trials', *Canadian Medical Association Journal* 178, no.3 (2008): 296-305
- Battezzati, Mario, Alberto Tagliaferro ve Angelo Domenico Cattaneo, 'Clinical Evaluation of Bilateral Internal Mammary Artery Ligation as Treatment of Coronary Heart Disease', *American Journal of Cardiology* 4 (1959): 180-83
- Beck, Aaron T., A. J. Rush, B. F. Shaw ve G. Emery, *Cognitive Therapy of Depression*, New York: Guildford, 1979
- Beecher, H. K., 'The Powerful Placebo', *Journal of the American Medical Association* 159, no.17 (1955): 1602-06
- Benedetti, Fabrizio, C. Arduino ve M. Amanzio, 'Somatotopic Activation of Opioid Systems by Target-Directed Expectations of Analgesia', *Journal of Neuroscience* 19 (1999): 3639-48
- _____, G. Maggi, L. Lopiano, M. Lanotte, I. Rainero, S. Vighetti ve A. Pollo, 'Open Versus Hidden Medical Treatments: The Patient's Knowledge About a Therapy Affects the Therapy Outcome', *Prevention & Treatment* (2003); <http://www.journals.apa.org/prevention/vol-ume6/pre0060001a.html>
- _____, Antonella Pollo, Leonardo Lopiano, Michele Lanotte, Sergio Vighetti ve Innocenzo Rainero, 'Conscious Expectation and Unconscious Conditioning in Analgesic, Motor and Hormonal Placebo/Nocebo Responses', *Journal of Neuroscience* 23, no.10 (2003): 4315-23

- Benkert, Otto, A. Szegedi, H. Wetzel, H. J. Staab, W. Meister ve M. Philipp, 'Dose Escalation Vs. Continued Doses of Paroxetine and Maprotiline: A Prospective Study in Depressed out-Patients with Inadequate Treatment Response', *Acta Psychiatrica Scandinavica* 95 (1997): 288-96
- Berenson, Alex, 'Despite Vow, Drug Makers Still Withhold Data', *New York Times*, 31 Mayıs 2005
- Beutler, Larry E., 'Prozac and Placebo: There's a Pony in There Somewhere', *Prevention & Treatment*, Article 0003c (1998); <http://www.journals.apa.org/prevention/volume1/pre0010003c.html>
- Binet, Alfred ve Charles Féré, *Animal Magnetism*, New York: Appleton, 1888
- Blakemore, Sarah-Jayne ve Uta Frith, *The Learning Brain: Lessons for Education*, Malden, MA: Blackwell Publishing, 2005
- Blom, Marc B. J., Kosse Jonker, Elise Dusseldorp, Philip Spinhoven, Erik Hoencamp, Judith Haffmans ve Richard van Dyck, 'Combination Treatment for Acute Depression is Superior Only When Psychotherapy Is Added to Medication', *Psychotherapy and Psychosomatics* 76 (2007): 289-97
- Blumenthal, James A., Michael A. Babyak, Kathleen A. Moore, W. Edward Craighead, Steve Herman, Parinda Khatri, Robert Waugh, Melissa A. Napolitano, Leslie M. Forman, Mark Appelbaum, P. Murali Doraiswamy ve K. Ranga Krishnan, 'Effects of Exercise Training on Older Patients with Major Depression', *Archives of Internal Medicine* 159 (1999): 2349-56
- Bockting, Claudi L. H., Aart H. Schene, Philip Spinhoven, Maarten W. J. Koeter, Luuk, F. Wouters, Jochanan Huyser, Jan H. Kamphuis ve DELTA Araştırma Grubu, 'Preventing Relapse/Recurrence in Recurrent Depression with Cognitive Therapy: A Randomized Controlled Trial', *Journal of Consulting & Clinical Psychology* 73, no. 4 (2005): 647-57
- Boseley, Sarah, 'Prozac, Used by 40m People, Does Not Work Say Scientists', *Guardian*, 26 Şubat 2008
- Branthwaite, A. ve P. Cooper, 'Analgesic Effects of Branding in Treatment of Headaches', *British Medical Journal (Clin Res Ed)* 282, no. 6276 (1981): 1576-78

- Breggin, Peter R., 'How Glaxosmithkline Suppressed Data on Paxil-Induced Akathisia: Implications for Suicidality and Violence', *Ethical Human Psychology and Psychiatry: An International Journal of Critical Inquiry* 8, no. 2 (2006): 91-100
- _____, 'Suicidality, Violence and Mania Caused by Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs): A Review and Analysis', *International Journal of Risk & Safety in Medicine* 16 (2003/2004): 31-49
- Brown, Walter A., 'Are Antidepressants as Ineffective as They Look?', *Prevention & Treatment*, no.26 (2002); <http://www.journals.apa.org/prevention/volume5 /pre0050026c.html>
- Burns, David D., *Feeling Good: The New Mood Therapy*, New York: Avon Books, 1980
- Butler, Andrew C., Jason E. Chapman, Evan M. Forman ve Aaron T. Beck, 'The Empirical Status of Cognitive-Behavioral Therapy: A Review of Meta-Analyses', *Clinical Psychology Review* 26 (2006): 17-31
- Byrnes, D. M., M. H. Antoni, K. Goodkin, J. Efantis-Potter, D. Asthana, T. Simon ve diğeri, 'Stressful Events, Pessimism, Natural Killer Cell Cytotoxicity, and Cytotoxic/Suppressor T Cells in HIV+ Black Women at Risk for Cervical Cancer', *Psychosomatic Medicine* 60 (1998): 714-22
- Cannon, W. B., '"Voodoo" Death', *American Anthropologist* 44 (1942): 169-81
- Castrén, Eero, 'Is Mood Chemistry?', *Nature Reviews Neuroscience* 6 (2005): 241-46
- Charney, D. S., C. B. Nemeroff, L. Lewis, S. K. Laden, J. M. Gorman, E. M. Laska, M. Borenstein, C. L. Bowden, A. Caplan, G. J. Ernslie, D. L. Evans, B. Geller, L. E. Grabowski, J. Herson, N. H. Kalin, P. E. Keck, I. Kirsch, K. R. R. Krishnan, D. J. Kupfer, R. W. Makuch, F. G. Miller, H. Pardes, R. Post, M. M. Reynolds, L. Roberts, J. F. Rosenbaum, D. L. Rosenstein, D. R. Rubinow, A. J. Rush, N. D. Ryan, G. S. Sachs, A. F. Schatzberg ve S. Salomon, 'National Depressive and Manic-Depressive Association Consensus Statement on the Use of Placebo in Clinical Trials of Mood Disorders', *Archives of General Psychiatry* 59, no. 3 (2002): 262-70

- Chaucer, Geoffrey, 'The Persones Tale' in *Complete Works of Geoffrey Chaucer, Part 2*, editör Walter W. Skeat, Whitefish, MT: Kessinger Publishing, 2003, s.675-717
- Chesney, Margaret A., Lynae, A. Darbes, Kate Hoerster, Jonelle M. Taylor, Donald B. Chambers ve David E. Anderson, 'Positive Emotions: Exploring the Other Hemisphere in Behavioral Medicine', *International Journal of Behavioral Medicine* 12, no.2 (2005): 50-58
- Churchland, Peter M., *Matter and Consciousness*, Cambridge, MA: MIT Press, 1984
- Cipriani, Andrea, Toshiaki A. Furukawa, Georgia Salanti, John R. Geddes, Julian P. T. Higgins, Rachel Churchill, Norio Watanabe, Atsuo S. Nakagawa, Ichiro M. Otori, Hugh McGuire, Michele Tansella ve Corrado Barbui, 'Comparative Efficacy and Acceptability of 12 New Generation Antidepressants: A Multiple Treatments Meta-Analysis', *The Lancet* (2009)
- Claghorn, James L. ve John P. Feigner, 'A Double-Blind Comparison of Paroxetine with Imipramine in the Long-Term Treatment of Depression', *Journal of Clinical Psychopharmacology* 13 (1993): 23S-27S
- Clark, Robert E., 'The Classical Origins of Pavlov's Conditioning', *Integrative Physiological & Behavioral Science* 39, no. 4 (2004): 279-94
- 'CNS Drug Discoveries: What the Future Holds 2008'; <http://marketwatch.com/news/story/cns-drug-discoveries-future-holds/story.aspx?guid=%7BFD07856B-48A9-496/-95F6-74155042DADE%7D&dist=hppr>
- Cobb, L., G. I. Thomas, D. H. Dillard, K. A. Merendino ve R. A. Bruce, 'An Evaluation of Internal-Mammary Artery Ligation by a Double-Blind Technique', *New England Journal of Medicine* 260 (1959): 1115-18
- Coppen, Alec, 'The Biochemistry of Affective Disorders', *British Journal of Psychiatry* 113 (1967): 1237-64
- Cowen, P. J., 'Serotonin and Depression: Pathophysiological Mechanism or Marketing Myth?', *Trends Pharmacol Sci*, no. 9 (2008)

- Craft, Lynette L. ve M. Daniel Landers, 'The Effects of Exercise on Clinical Depression and Depression Resulting from Mental Illness: A Metaregression Analysis', *Journal of Sport and Exercise Psychology* 20 (1998): 339-57
- CSIP, Choice and Access Programme, 'Commissioning a Brighter Future: Improving Access to Psychological Therapies', Sağlık Bakanlığı tarafından düzenlenmiş: Crown, 2007a
- _____, 'Improving Access to Psychological Therapies: Specification for the Commissioner-Led Pathfinder Programme', Sağlık Bakanlığı tarafından düzenlenmiş: Crown, 2007b
- _____, 'Improving Access to Psychological Therapies (IAPT): Commissioning Toolkit', Sağlık Bakanlığı tarafından düzenlenmiş: Crown, 2008
- Cuijpers, Pim, Annemieke van Straten, Gerhard Andersson ve Patricia van Oppen, 'Psychotherapy for Depression in Adults: A Meta-Analysis of Comparative Outcome Studies', *Journal of Consulting & Clinical Psychology* 76, no. 6 (2008): 909-22
- Daniels, A. M. ve R. Sallie, 'Headache, Lumbar Puncture, and Expectation', *The Lancet* 1, no. 8227 (1981): 1003
- Davanloo, H. *Basic Principles and Techniques in Short-Term Depression*, New York: S. P. Medical & Scientific Books, 1976
- Davies, D. L. ve Michael Shepherd, 'Reserpine in the Treatment of Anxious and Depressed Patients', *The Lancet* 266, no. 6881 (1955): 117-20
- Davies, Sharon, 'Potential Conflicts of Interest: More Information from Jama', *British Medical Journal* (2009); http://www.bmj.com/cgi/eletters/338/feb05_1/b463
- Deacon, B. J., Kimberlee Glassner ve Irving Kirsch, 'Publication Bias in Clinical Trials of SSRI Medications for Depression', konferans sunumu, Association for Behavioural and Cognitive Therapies (2006)
- DeAngelis, Catherine, Jeffrey M. Drazen, Frank A. Frizelle, Charlotte Haug, John Hoey, Richard Horton, Sheldon Kotzin, Christine Laine, Ana Marusic, A. John, P. M. Overbeke, Torben V. Schroeder, Hal C. Sox ve Martin B. Van Der Weyden, 'Clinical Trial Regist-

- ration: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors', *New England Journal of Medicine* 351, no. 12 (2004): 1250-51
- DeAngelis, Catherine D. ve Phil B. Fontanarosa, 'Conflicts over Conflicts of Interest', *Journal of the American Medical Association* (2009); http://jama.ama-assn.org/misc/jed90012pap_E1_E3.pdf
- de Craen, Anton J. M., D. E. Moerman, S. H. Heisterkamp, G. N. J. Tytgat, J. G. Tijssen ve J. Kleijnen, 'Placebo Effect in the Treatment of Duodenal Ulcer', *British Journal of Clinical Pharmacology* 48 (1999): 853-60
- _____, J. G. Tijssen, J. de Gans ve J. Kleijnen, 'Placebo Effect in the Acute Treatment of Migraine: Subcutaneous Placebos Are Better Than Oral Placebos', *Journal of Neurology* 247 (2000): 183-88
- Delgado, Pedro L., 'Depression: The Case for a Monoamine Deficiency', *Journal of Clinical Psychiatry* 61 (2000): 7-11
- 'Depression Drugs Don't Work, Says New Study', *The Times*, 26 February 2008
- Di Blasi, Zelda, Elaine Harkness, Edzard Ernst, Amanda Georgioud ve Jos Kleijnen, 'Influence of Context Effects on Health Outcomes: A Systematic Review', *The Lancet* 357, no. 9258 (2001): 757-62
- Dimidjian, Sona, Steven D. Hollon, Keith S. Dobson, Karen B. Schmaling, Robert J. Kohlenberg, Michael E. Addis, Robert Gallop, Joseph B. McGlinchey, David K. Markley, Jackie K. Gollan, David C. Atkins, David L. Dunner ve Neil S. Jacobson, 'Randomized Trial of Behavioral Activation, Cognitive Therapy, and Antidepressant Medication in the Acute Treatment of Adults with Major Depression', *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 74, no. 4 (2006): 658-70
- Dimond, E. G., C. F. Kittle ve J. E. Crockett, 'Comparison of Internal Mammary Ligation and Sham Operation for Angina Pectoris', *American Journal of Cardiology* 5 (1960): 483-86
- Dobbin, Alastair, Margaret Maxwell ve Robert Elton, 'A Benchmarked Feasibility Study of a Self-Hypnosis Treatment for Depression in Primary Care', *International Journal of Clinical & Experimental Hypnosis* 57, no. 3 (2009): 293-318

- Dobson, Keith S., Steven D. Hollon, Sona Dimidjian, Karen B. Schmal-
ling, Robert J. Kohlenberg, Robert J. Gallop, Shireen L. Rizvi, Jac-
kie K. Gollan, David L. Dunner ve Neil S. Jacobson, 'Randomized
Trial of Behavioral Activation, Cognitive Therapy and Antidepres-
sant Medication in the Prevention of Relapse and Recurrence in
Major Depression', *Journal of Consulting and Clinical Psychology*
76, no. 3 (2008): 468-77
- 'Doctors Change Prescribing Habits on Back of SSRI Study', *Onme-
dica News* (2008); [http://onmedica.com/NewsArticle.aspx?id=a-
e98220c-10e5-4350-8a9b-c85d534](http://onmedica.com/NewsArticle.aspx?id=a-e98220c-10e5-4350-8a9b-c85d534)
- Dohrenwend, Bruce P., Itzhak Levav, Patrick E. Shrout, Sharon
Schwartz, Guedalia Naveh, Bruce G. Link, Andrew E. Skodol ve
Ann Stueve, 'Socioeconomic Status and Psychiatric Disorders: The
Causation-Selection Issue', *Science* 255, no. 5047 (1992): 946-52
- Donaldson, Liam, 'At Least Five a Week: Evidence on the Impact of
Physical Activity and Its Relationship to Health. A Report from the
Chief Medical Officer', Sağlık Bakanlığı, 2004
- Editorial, 'A Double-Edged Sword', *Nature Reviews Drug Discovery*
7 (2008): 275
- Editorial, 'Effectiveness of Exercise in Managing Depression Is Not
Shown by Meta-Analysis', *British Medical Journal* 322 (2001)
- Editorial, 'No More Scavenger Hunts' *Nature* (2008) 452, no. 7183:1
- Elias, Marilyn, 'Study: Antidepressant Barely Better Than Placebo',
USA Today, 7 Temmuz 2002
- Elkin, Irene, 'The NIMH Treatmentn of Depression Collaborative Re-
search Program: Where We Began and Where We Are', *Handbook
of Psychotherapy and Behavior Change* içinde, editör A. E. Bergin
ve S. L. Garfield, New York: Wiley 1994, s.114-39
- EMA, 'Annual Report of the European Medicines Agency 2007',
Londra: European Medicines Agency, 2008
- Enserink, Martin, 'Can the Placebo Be the Cure?', *Science* 284 (1999):
238-40
- _____, 'The Problem with Prozac', *ScienceNOW Daily News*, 27 Şubat
2008

- Evans, Bob ve Sarah Boseley, 'The Drugs Industry and Its Watchdog: A Relationship Too Close for Comfort?', *The Guardian*, 4 Ekim 2004
- Falconnier, Lydia ve Irene Elkin, 'Addressing Economic Stress in the Treatment of Depression', *American Journal of Orthopsychiatry* 78, no. 1 (2008): 37-46
- Fangmann, Peter, Hans-Jörg Assion, Georg Juckel, Cecilio Álamo González ve Francisco López-Muñoz, 'Half a Century of Antidepressant Drugs: On the Clinical Introduction of Monoamine Oxidase Inhibitors, Tricyclics, and Tetracyclics. Part II: Tricyclics and Tetracyclics', *Journal of Clinical Psychopharmacology* 28, no. 1 (2008): 1-4
- Fava, Giovanni A., 'Can Long-Term Treatment with Antidepressant Drugs Worsen the Course of Depression?', *Journal of Clinical Psychiatry* 64 (2003): 123-33
- _____, Chiara Ruini, Chiara Rafanelli, Livio Finos, Sandra Conti ve Silvana Grandi, 'Six-Year Outcome of Cognitive Behavior Therapy for Prevention of Recurrent Depression', *American Journal of Psychiatry* 161 (2004): 1872-76
- FDA, 'Combined Use of 5-Hydroxytryptamine Receptor Antagonists (Tryptans), Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) or Selective Serotonin/Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs) May Result in Life-Threatening Serotonin Syndrome', *FDA Public Health Advisory* (2006); http://www.fda.gov/Cder/Drug/advisory/SSRI_SS200607.htm
- _____, 'FDA Proposes New Warnings About Suicidal Thinking, Behavior in Young Adults Who Take Antidepressant Medications', Basın bülteni, 2007; <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01624.html>
- Felson, David F. ve Joseph Buckwalter, 'Debridement and Lavage for Osteoarthritis of the Knee', *New England Journal of Medicine* 346 (2002): 132-33
- Ferguson, James M., 'SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability', *The Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry* 3, no. 1 (2001): 22-27

- Fergusson, Dean, Steve Doucette, Kathleen Cranley Glass, Stan Shapiro, David Healy, Hebert Paul ve Brian Hutton, 'Association between Suicide Attempts and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: Systematic Review of Randomised Controlled Trials', *British Medical Journal* 330 (2005): 396-99
- Floyd, Mark, Forrest Scogin, Nancy L. McKendree-Smith, Donna L. Floyd ve Paul D. Rokke, 'Cognitive Therapy for Depression: A Comparison of Individual Psychotherapy and Bibliotherapy for Depressed Older Adults', *Behavior Modification* 28 (2004): 297-318
- Frank, J. D., *Persuasion and Healing*, rev. basım, Baltimore: Johns Hopkins, 1973
- Frankenhaeuser, M., G. Jarpe, H. Svan ve B. Wrangsjö, 'Physiological Reactions to Two Different Placebo Treatments', *Scandinavian Journal of Psychology* 4 (1963): 245-50
- Friedman, Michael A., Jerusha B. Detweiler-Bedell, Howard E. Leventhal, Rob Home, Gabor I. Keitner ve Ivan W. Miller, 'Combined Psychotherapy and Pharmacotherapy for the Treatment of Major Depressive Disorder', *Clinical Psychology: Science and Practice* 11, no. 1 (2004): 47-68
- Gartlehner, Gerald, Richard A. Hansen, Patricia Thieda, Angela M. DeVaugh-Geiss, Bradley N. Gaynes, Erin E. Krebs, Linda J. Lux, Laura C. Morgan, Janelle A. Shumate, Loraine G. Monroe ve Kathleen N. Lohr, 'Comparative Effectiveness of Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression. Comparative Effectiveness Review No. 7. (Prepared by Rti International – University of North Carolina Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.) Rockville, Md: Agency for Healthcare Research and Quality' (2007); www.effective-healthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm
- GlaxoSmithKline, 'GlaxoSmithKline Statement: Public Library of Science Medicine Article on Antidepressant Medicines', Londra: Basın bülteni, 26 Şubat 2008
- Glenmullen, Joseph, *Coming Off Antidepressants*, Londra: Constable & Robinson, 2006
- Goetz, Christopher G., Joanne Wu, Michael P. McDermott, Charles H. Adler, Stanley Fahn, Curt R. Freed, Robert A. Hauser, Warren

- C. Olanow, Ira Shoulson, P. K. Tandon, Parkinson Study Group ve Sue Leurgans, 'Placebo Response in Parkinson's Disease: Comparisons among 11 Trials Covering Medical and Surgical Interventions', *Movement Disorders* 5 (2008): 690-99
- Goldapple, Kimberly, Zindel Segal, Carol Garson, Mark Lau, Peter Bieling, Sidney Kennedy ve Helen Mayberg, 'Modulation of Cortical-Limbic Pathways in Major Depression: Treatment-Specific Effects of Cognitive Behavior Therapy', *Archives of General Psychiatry* 61, no. 1 (2004): 34-41
- Goodwin, F. K. ve W. E. Bunney, Jr., 'Depressions Following Reserpine: A Re-Evaluation', *Semin Psychiatry* 3, no. 435-38 (1971)
- Graves, T. C., 'Commentary on a Case of Hystero-Epilepsy with Delayed Puberty: Treated with Testicular Extract', *The Lancet* 196 (1920): 1134-35
- Greenberg, Roger P., 'Reflections on the Emperor's New Drugs', *Prevention & Treatment*, no. 27 (2002); <http://www.journals.apa.org/prevention/volume5/pre0050027c.html>
- _____, R. F. Bornstein, M. J. Zborowski, Seymour Fisher ve M. D. Greenberg, 'A Meta-Analysis of Fluoxetine Outcome in the Treatment of Depression', *Journal of Nervous and Mental Disease* 182 (1994): 547-51
- Gregory, Robert J., Sally Schwer Canning, Tracy W. Lee ve Joan C. Wise, 'Cognitive Bibliotherapy for Depression: A Meta-Analysis', *Professional Psychology: Research and Practice* 35, no. 3 (2004): 275 – 80
- Halliwell, Ed, *Up and Running*, Londra: Mental Health Foundation, 2005
- Hammad, Tareke A., Thomas Laughren ve Judith Racoosin, 'Suicidality in Pediatric Patients Treated with Antidepressant Drugs', *Archives of General Psychiatry* 63 (2006): 332-39
- Hansen, Richard A., Gerald Gartlehner, Kathleen N. Lohr, Bradley N. Gaynes ve Timothy S. Carey, 'Efficacy and Safety of Second-Generation Antidepressants in the Treatment of Major Depressive Disorder', *Annals of Internal Medicine* 143 (2005): 415-26

Harris, Gardiner, 'Maker of Paxil to Release All Trial Results', *New York Times*, 26 Augustos 2004

Healy, David, *The Antidepressant Era*, Cambridge, MA: Harvard University Press, 1997

_____, 'Are Selective Serotonin Reuptake Inhibitors a Risk Factor for Adolescent Suicide?', *Canadian Journal of Psychiatry* 54, no. 2 (2009): 69-71

_____, *Let Them Eat Prozac: The Unhealthy Relationship between the Pharmaceutical Industry and Depression*, New York: New York University Press, 2004

_____, 'Lines of Evidence on the Risks of Suicide with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors', *Psychotherapy and Psychosomatics* 72, no. 2 (2003): 71-79

_____, 'Psychopharmacology and the Government of the Self'; <http://pharmapolitics.com/feb2healy.html>

_____, Andrew Herxheimer ve David B. Menkes, 'Antidepressants and Violence: Problems at the Interface of Medicine and Law', *Public Library of Science Medicine (PLoS Med)* 3, no. 9 (2006): e372

Hindmarch, I., 'Beyond the Monoamine Hypothesis: Mechanisms, Molecules and Methods', *European Psychiatry* 17, Suppl 3 (2002): 294-99

Hollon, Steven D., Robert J. DeRubeis, Richard C. Shelton ve Bahr Weiss, 'The Emperor's New Drugs: Effect Size and Moderation Effects', *Prevention & Treatment* 5, Article 27 (2002); <http://www.journals.apa.org/prevention/volume5/pre0050027.html>

Hotopf, M., G. Lewis ve C. Normand, 'Putting Trials on Trial – the Costs and Consequences of Small Trials in Depression: A Systematic Review of Methodology', *Journal of Epidemiology and Community Health* 51 (1997): 354-58

Hróbjartsson, A. ve P. C. Goetzche, 'An Analysis of Clinical Trials Comparing Placebo with No Treatment', *New England Journal of Medicine* 344 (2001): 1594-602

_____, ve P. C. Goetzche, 'Is the Placebo Powerless? Update of a Systematic Review with 52 New Randomized Trials Comparing Placebo with No Treatment', *Journal of Internal Medicine* 256 (2004): 91-100

- Hudson, Christopher G., 'Socioeconomic Status and Mental Illness: Tests of the Social Causation and Selection Hypotheses', *American Journal of Orthopsychiatry* 75, no. 1 (2005): 3-18
- 'The Humble Humbug', *The Lancet* 2 (1954): 321
- Hunter, Aimee M., Andrew F. Leuchter, Melinda L. Morgan ve Ian A. Cook, 'Changes in Brain Function (Quantitative EEG Cordance) During Placebo Lead-in and Treatment Outcomes in Clinical Trials for Major Depression', *American Journal of Psychiatry* 163, no. 8 (2006): 1426-32
- Hyland, Michael E., 'Do Person Variables Exist in Different Ways?', *American Psychologist* 40 (1985): 1003-10
- Hypericum Depression Trial Study Group, 'Effect of Hypericum Perforatum (St John's Wort) in Major Depressive Disorder: A Randomized Controlled Trial', *Journal of the American Medical Association* 287 (2002): 1807-14
- Ikemi, Y. ve S. Nakagawa, 'A Psychosomatic Study of Contagious Dermatitis', *Kyoshu Journal of Medical Science* 13 (1962): 335-50
- Imel, Zac E., Melanie B. Malterer, Kevin M. McKay ve Bruce E. Wampold, 'A Meta-Analysis of Psychotherapy and Medication in Unipolar Depression and Dysthymia', *Journal of Affective Disorders* 110 (2008): 197-206
- Ioannidis, John P. A., 'Effectiveness of Antidepressants: An Evidence Myth Constructed from a Thousand Randomized Trials?', *Philosophy, Ethics and Humanities in Medicine*, no. 14 (2008)
- Joffe, Russel, Stephen Sokolov ve David Streiner, 'Antidepressant Treatment of Depression: A Metaanalysis', *Canadian Journal of Psychiatry* 41 (1996): 613-16
- Johnson, Blair T. ve Irving Kirsch, 'Interpreting the Efficacy of Antidepressants: Statistical Significance Versus Clinical Benefits', *Significance* 5 (2008): 54-58
- Johnson, Jeffrey G., Patricia Cohen, Bruce P. Dohrenwend, Bruce G. Link ve Judith S. Brook, 'A Longitudinal Investigation of Social Causation and Social Selection Processes involved in the Association between Socioeconomic Status and Psychiatric Disorders', *Journal of Abnormal Psychology* 108, no. 3 (1999): 490-99

- Jones, Timothy F., Allen S. Craig, Debbie Hoy, Elaine W. Gunter, David L. Ashley, Dana B. Barr, John W. Brock ve William Schaffner, 'Mass Psychogenic Illness Attributed to Toxic Exposure at a High School', *New England Journal of Medicine* 342, no. 2 (2000): 96-100
- Kaptchuk, Ted J. 'Intentional Ignorance: A History of Blind Assessment and Placebo Controls in Medicine', *Bulletin of the History of Medicine* 72, no. 3 (1998a): 389-433
- _____, 'Letter to the Editor', *Journal of the American Medical Association* 279, no. 19 (1998b): 1526-27
- _____, 'Powerful Placebo: The Dark Side of the Randomised Controlled Trial', *The Lancet* 351 (1998c): 1722-25
- _____, *The Web That Has No Weaver: Understanding Chinese Medicine*, New York: Congdon & Weed, 1983
- _____, *The Web That Has No Weaver: Understanding Chinese Medicine*, 2'inci baskı, New York: MacGraw-Hill, 2000
- _____, John M. Kelley, Lisa A. Conboy, R. B. Davis, C. E. Kerr, E. E. Jacobson, Irving Kirsch, R. N. Schyner, B. Y. Nam, L. T. Nguyen, M. Park, A. L. Rivers, C. McManus, E. Kokkotou, D. A. Drossman, P. Goldman ve A. J. Lembo, 'Components of the Placebo Effect: A Randomized Controlled Trial in Irritable Bowel Syndrome', *British Medical Journal* 336 (2008): 998-1003
- _____, Catherine E. Kerr ve Abby Zanger, 'Placebo Controls, Exorcisms and the Devil', *The Lancet* baskıda (2009)
- _____, W. B. Stason, R. B. Davis, A. T. R. Legedza, R. N. Schyner, C. E. Kerr, D. A. Stone, B. H. Nam, Irving Kirsch ve R. H. Goldman, 'Sham Device Versus Inert Pill: A Randomized Controlled Trial Comparing Two Placebo Treatments for Arm Pain Due to Repetitive Use', *British Medical Journal* 332 (2006): 319-97
- Kasper, Siegfried ve Bruce S. McEwen, 'Neurobiological and Clinical Effects of the Antidepressant Tianeptine', *CNS Drugs* 22, no. 1 (2008): 15-26
- Keller, Martin, Stuart Montgomery, William Ball, Mary Morrison, Duane Snavely, Guanghan Liu, Richard Hargreaves, Jarmo Hietala, Christopher Lines, Katherine Beebe ve Scott Raines, 'Lack of Efficacy of the Substance P (Neurokinin1 Receptor) Antagonist Apre-

pitant in the Treatment of Major Depressive Disorder', *Biological Psychiatry* 59 (2006): 216-23

_____, Neal D. Ryan, Michael Strober, Rachel G. Klein, Stan P. Kutcher, Boris Birmaher, Owen R. Hagino, Harold Koplewicz, Gabrielle A. Carlson, Gregory N. Clarke, Graham J. Emslie, David Feinberg, Barbara Geller, Vivek Kusumakar, George Papatheodorou, Willam H. Sack, Michael Sweeney, Karen Dineen Wagner, Elizabeth B. Weller, Nancy C. Winters, Rosemary Oakes ve James P. McCafferty, 'Efficacy of Paroxetine in the Treatment of Adolescent Major Depression: A Randomized, Controlled Trial', *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 40, no. 7 (2001): 762-72

Kelly, Jr, Robert E., Lisa J. Cohen, Randye J. Semple, Philip Bialer, Adam Lau, Alison Bodenheimer, Elana Neustadter, Arkady Barenboim ve Igor I. Galynker, 'Relationship between Drug Company Funding and Outcomes of Clinical Psychiatric Research', *Psychological Medicine* 36, no. 1647-56 (2006)

Khan, Arif, Nick Redding ve Walter A. Brown, 'The Persistence of the Placebo Response in Antidepressant Clinical Trials', *Journal of Psychiatric Research* 42, no. 10 (2008): 791-96

Kihlstrom, John F., 'Attributions, Awareness and Dissociation: In Memoriam Kenneth S. Bowers, 1937-1996', *American Journal of Clinical Hypnosis* 40, no. 3 (1998): 194-205

Kirkley, Alexandra, Trevor B. Birmingham, Robert B. Litchfield, J. Robert Giffin, Kevin R. Willits, Cindy J. Wong, Brian G. Feagan, Allan Donner, Sharon H. Griffin, Linda M. D'Ascanio, Janet E. Pope ve Peter J. Fowler, 'A Randomized Trial of Arthroscopic Surgery for Osteoarthritis of the Knee', *New England Journal of Medicine* 359 (2008): 1097-107

Kirsch, Irving, 'Are Drug and Placebo Effects in Depression Additive?', *Biological Psychiatry* 47, no. 8 (2000): 733-35

_____, *Changing Expectations: A Key to Effective Psychotherapy*, Belmont, CA: Brooks/Cole, 1990

_____(ed.), *How Expectations Shape Experience*, Washington D.C.: American Psychological Association, 1999

- _____, 'Placebo: The Role of Expectancies in the Generation and Alleviation of Illness', *The Power of Belief: Psychosocial Influence on Illness, Disability and Medicine* kitabı içinde, editörleri Peter Halligan ve Aylward Mansel, Oxford: Oxford University Press, 2006, say.55-67
- _____, 'Response Expectancy as a Determinant of Experience and Behavior', *American Psychologist* 40, no. 11 (1985): 1189-202
- _____, 'St John's Wort, Conventional Medication, and Placebo: An Egregious Double Standard', *Complementary Therapies in Medicine* II, no. 3 (2003): 193-95
- _____, Brett J. Deacon, T. B. Huedo-Medina, Alan Scoboria, Thomas J. Moore ve Blair T. Johnson, 'Initial Secerity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration', *PLoS Medicine*, no. 2 (2008); <http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0050045>
- _____ ve Michael E. Hyland, 'How Thoughts Affect the Body – a Metatheoretical Framework', *Journal of Mind and Behaviour* 8, no. 3 (1987): 417-34
- _____, Steven J. Lynn, M. Vigorito ve R. R. Miller, 'The Role of Cognition in Classical and Operant Conditioning', *Journal of Clinical Psychology* 60, no. 4 (2004): 369-92
- _____ ve Joanna Moncrieff, 'Clinical Trials and the Response Rate Illusion', *Contemporary Clinical Trials* 28, no. 4 (2007): 348-51
- _____, Thomas J. Moore, Alan Scoboria ve Sarah S. Nicholls, 'The Emperor's New Drugs: An Analysis of Antidepressant Medication Data Submitted to the U.S. Food and Drug Administration', *Prevention & Treatment*, no. 23 (2002a); <http://www.journals.apa.org/prevention/volume5/pre0050023a.html>
- _____ ve M. J. Rosadino, 'Do Double-Blind Studies with Informed Consent Yield Externally Valid Results – an Empirical Test', *Psychopharmacology* 110, no. 4 (1993): 437-42
- _____ ve Guy Sapirstein, 'Listening to Prozac but Hearing Placebo: A Meta-Analysis of Antidepressant Medication', *Prevention & Treatment*, Article 0002a (1998), <http://www.journals.apa.org/prevention/volume1/pre0010002a.html>

- _____, Alan Scoboria ve Thomas J. Moore, 'Antidepressants and Placebos: Secrets, Revelations, and Unanswered Questions', *Prevention & Treatment* 5 (2002b): n.p.
- _____ ve Lynne J. Weixel, 'Double-Blind Versus Deceptive Administration of a Placebo', *Behavioral Neuroscience* 102, no. 2 (1988): 319-23
- Klein, Donald F., 'Listening to Meta-Analysis bu Hearing Bias', *Prevention & Treatment*, Article 0006c (1998); <http://www.journals.apa.org/prevention/volume1/pre0010006c.html>
- Klerman, Gerald L., Myrna M. Weissman, Bruce J. Rounsaville ve Eve S. Chevron, *Interpersonal Psychotherapy of Depression*, New York: Basic Books, 1984
- Klopfer, B., 'Psychological Variables in Human Cancer', *Journal of Projective Techniques* 21, no. 4 (1957): 331-40
- Kondro, Wayne ve Barbara Sibbald, 'Drug Company Experts Advised Staff to Withhold Data About SSRI Use in Children', *Canadian Medical Association Journal* 170, no. 5 (2004): 783
- Kramer, Mark S., Neal Cutler, John Feigner, Ram Shrivastava, John Carman, John J. Sramek, Scott A. Reines, Guanghan Liu, Duane Snively, Edwina Wyatt-Knowles, Jeffrey J. Hale, Sander G. Mills, Malcolm MacCoss, Christopher J. Swain, Timothy Harrison, Raymond G. Hill, Franz Hefti, Edward M. Scolnick, Margaret A. Cascieri, Gary G. Chichhi, Sharon Sadowski, Angela R. Williams, Louise Hewson, David Smith, Emma J. Carlson, Richard J. Hargreaves ve Nadia M. J. Rupniak, 'Distinct Mechanism for Antidepressant Activity by Blockade of Central Substance P Receptors', *Science* 281 (1998): 1640-45
- Kuhn, Roland, 'Artistic Imagination and the Discovery of Antidepressants', *Journal of Psychopharmacology* 43, no. 3 (1990): 127-30
- _____, 'The Treatment of Depressive States with G 22355 (Imipramine Hydrochloride)', *American Journal of Psychiatry* 115, no. 5 (1958): 459-64
- Kuhn, Thomas, *The Structure of Scientific Revolutions*, 2inci baskı, Chicago: University of Chicago Press, 1970

- Lacasse, Jeffrey ve Jonathan Leo, 'Escitalopram, Problem-Solving Therapy and Poststroke Depression', *Journal of the American Medical Association* 300, no. 15 (2008): 1757-b-58
- _____ ve Jonathan Leo, 'Serotonin and Depression: A Disconnect between the Advertisements and the Scientific Literature', *PLoS Medicine* 2, no. 12 (2005): 1211-16
- Laughren, Thomas P., 'Approvable Action on Forrest Laboratories, Inc. Nda 20-822 Celexa (Citalopram Hbr) for the Management of Depression', *Memorandum to the Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research* içinde, Washington DC, 26 Mart 1998
- Laurance, Jeremy, 'Antidepressant Drugs Don't Work – Official Study', *The Independent*, 26 Şubat 2008
- Lawlor, Debbie A. ve Stephen W. Hopker, 'The Effectiveness of Exercise as an Intervention in the Management of Depression: Systematic Review and Metaregression Analysis of Randomised Controlled Trials', *British Medical Journal* 322 (2001): 1-8
- Layard, Richard, 'The Case for Psychological Treatment Centres', *British Medical Journal* 332 (2006): 1030-32
- _____, 'Mental Health: Britain's Biggest Health Problem', Londra: Başbakanlık Strateji Birimi, 2004
- Leber, Paul, 'Approvable Action on Forrest Laboratories, Inc. Nda 20-822 Celexa (Citalopram Hbr) for the Management of Depression', *Memorandum to the Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research* içinde, Washington DC, 4 Mayıs 1998
- Lee, Sandra, John R. Walker, Laura Jakul ve Kathryn Sexton, 'Does Elimination of Placebo Responers in a Placebo Run-in Increase the Treatment Effect in Randomized Clinical Trials? A Meta-Analytic Evaluation', *Depression and Anxiety* 19 (2004): 10-19
- Leo, Jonathan, 'Academic Freedom and Controversy over the Publication of Factually Correct, Publicly Available Information' (2009); http://online.wsj.com/public/resources/documents/leo_statement_for_WSJ.htm[25/04/2009 17:56:46]

- _____ ve Jeffrey Lacasse, 'Clinical Trials of Therapy Versus Medication: Even in a Tie, Medication Wins', *British Medical Journal* (2009); http://www.bmj.com/cgi/eletters/338/feb05_1/b463
- Leuchter, Andrew F., Ian A. Cook, Elise A. Witte, Melinda Morgan ve Michelle Abrams, 'Changes in Brain Function of Depressed Subjects During Treatment With Placebo', *American Journal of Psychiatry* 159 (2002): 122-29
- Levine, Jon D., Newton C. Grodon ve Howard L. Fields, 'The Mechanism of Placebo Analgesia', *The Lancet* 2 (1978): 654-57
- Lewinsohn, Peter M., David O. Antonuccio, J. S. Breckenridge ve L. Teri, *The 'Coping with Depression' Course*, Eugene, OR: Castalia, 1984
- _____, R. F. Munoz, M. A. Youngren ve A. M. Zeiss, *Control Your Depression*, New York: Macmillan Publishing, 1978
- López-Muñoz, Francisco, Cecilio Álamo, Georg Juckel ve Hans-Jörg Assion, 'Half a Century of Antidepressant Drugs: On the Clinical Introduction of Monoamine Oxidase Inhibitors, Tricyclics and Tetracyclics. Part I: Monoamine Oxidase Inhibitors', *Journal of Clinical Psychopharmacology* 27, no. 6 (2007): 555-59
- Lorant, V., D. Deliege, W. Eaton, A. Robert, P. Philippot ve M. Ansseau, 'Socioeconomic Inequalities in Depression: A Meta-Analysis', *American Journal of Epidemiology* 157, no. 2 (2003): 98-112
- Lorber, William, Giuliana Mazzoni ve Irving Kirsch, 'Illness by Suggestion: Expectancy, Modeling, and Gender in the Production of Psychosomatic Symptoms', *Annals of Behavioral Medicine* 33 (2007): 112-16
- Luparello, T. J., N. Leist, C. H. Lourie ve P. Sweet, 'The Interaction of Psychologic Stimuli and Pharmacologic Agents on Airway Reactivity in Asthmatic Subjects', *Psychosomatic Medicine* 32, no. 5 (1970): 509-13
- _____, H. A. Lyons, E. R. Bleecker ve E. R. McFadden, Jr., 'Influences of Suggestion on Airway Reactivity in Asthmatic Subjects', *Psychosomatic Medicine* 30, no. 6 (1968): 819-25
- McAllister-Williams, R. Hamish, 'Misinterpretation of Randomized Trial Evidence: Do Antidepressants Work?', *British Journal of Hospital Medicine* 69, no. 5 (2008): 246-47

- McRae, Fiona 'Anti-Depressants Taken by Thousands of Brits "Do Not Work", Major New Study Reveals', *Daily Mail*, 26 Şubat 2008
- 'Major Pharmaceutical Firm Concealed Drug Information: Glaxosmithkline Misled Doctors About the Safety of Drug Used to Treat Depression in Children', Basın Bülteni: New York Eyalet Başsavcısı Eliot Spitzer'in Ofisi, 2 Haziran 2004
- Malhi, G. S., G. B. Parker ve J. Greenwood, 'Structural and Functional Models of Depression: From Sub-Types to Substrates', *Acta Psychiatrica Scandinavica* 111, no. 2 (2005): 94-105
- Marlatt, G. A. ve D. J. Rohsenow, 'Cognitive Processes in Alcohol Use: Expectancy and the Balanced Placebo Design', *Advances in Substance Abuse: Behavioral and Biological Research* içinde, editor N. K. Mello, Greenwich, CT: JAI Press, 1980, say.159-99
- Marx, Robert G., 'Arthroscopic Surgery for Osteoarthritis of the Knee?', *New England Journal of Medicine* 259 (2008): 1169-70
- Mayberg, Helen S., Steven K. Brannan, J. Janet L. Tekell, Arturo Silva, Roderick K. Mahurin, Scott McGinnis ve Paul A. Jerabek, 'Regional Metabolic Effects of Fluoxetine in Major Depression: Serial Changes and Relationship to Clinical Response', *Biological Psychiatry* 48 (2000):830-43
- _____, Mario Liotti, Stephen K. Brannan, Scott McGinnis, Roderick K. Mahurin, Paul A. Jerabek, J. Arturo Silva, J. Janet L. Tekell, Charles C. Martin, Jack L. Lancaster ve Peter T. Fox, 'Reciprocal Limbic-Cortical Function and Negative Mood: Converging Pet Findings in Depression and Normal Sadness', *American Journal of Psychiatry* 156 (1999): 675-82
- _____, J. Arturo Silva, Steven K. Brannan, J. Janet L. Tekell, Roderick K. Mahurin, Scott McGinnis ve Paul A. Jerabek, 'The Functional Neuroanatomy of the Placebo Effect', *American Journal of Psychiatry* 159 (2002): 728-37
- Melander, Hans, Jane Ahlqvist-Rastad, Gertie Meijer ve Björn Beer-mann, 'Evidence B(I)ased Medicine – Selective Reporting from Studies Sponsored by Pharmaceutical Industry: Review of Studies in New Drug Applications', *British Medical Journal* 326 (2003): 1171-73

- _____, Tomas Salmonson, Eric Abadie ve Barbara van Zwieten-Boot, 'A Regulatory Apologia – a Review of Placebo-Controlled Studies in Regulatory Submissions of New-Generation Antidepressants', *European Neuropsychopharmacology* (2008)
- Mendels, Joseph ve Alan Frazer, 'Brain Biogenic Amine Depletion and Mood', *Archives of General Psychiatry* 30, no. 4 (1974): 447-51
- Meyer, Bjötn, Paul A. Pilkonis, Janice L. Krupnick, Matthew K. Egan, Samuel J. Simmens ve Stuart M. Sotksy, 'Patient Alliance Treatment Expectancies, and Outcome: Further Analyses, From the National Institute of Mental Health, Treatment of Depression Collaborative Research Program', *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 70, no. 4 (2002): 1051-55
- Moerman, Daniel E., 'The Meaning Response: Thinking About Placebos', *Pain Practice* 6, no. 4 (2006): 233-36
- _____, ve Wayne B. Jonas, 'Deconstructing the Placebo Effect and Finding the Meaning Response', *Annals of Internal Medicine* 136 (2002): 471-76
- Moncrieff, Joanna, 'The Creation of the Concept of an Antidepressant: An Historical Analysis', *Social Science & Medicine* 66, no. 11 (2008a): 2346-55
- _____, *The Myth of the Chemical Cure*, Basingstoke: Palgrave Macmillan, 2008b
- _____, S. Wessely ve R. Hardy, 'Active Placebos Versus Antidepressants for Depression (Review)', *The Cochrane Library*, no. 4 (2005)
- Montgomery, Guy H. ve Irving Kirsch, 'Classical Conditioning and the Placebo Effect', *Pain* 72, no. 1-2 (1997): 107-13
- _____, ve Irving Kirsch, 'Mechanisms of Placebo Pain Reduction: An Empirical Investigation', *Psychological Science* 7, no. 3 (1996): 174-76
- Moseley, J. Bruce, K. O'Malley, N. J. Petersen, T. J. Menke, B. A. Brody, D. H. Kuykendall, J. C. Hollingsworth, C. M. Ashton ve Nelda P. Wray, 'A Controlled Trial of Arthroscopic Surgery for Osteoarthritis of the Knee', *New England Journal of Medicine* 347 (2002): 81-88

- Myers, M. G., J. A. Calms ve J. Singer, 'The Consent Form as a Possible Cause of Side Effects', *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 42 (1987): 250-53
- Nathan, Peter ve Martin E. P. Seligman, 'Editors' Note', *Prevention & Treatment*, Article 0002a (1998); <http://www.journals.apa.org/prevention/volume1/pre0010002a.html>
- NCAM, 'St Johns Wort'; <http://nccam.nih.gov/health/stjohnswort/ata glance.htm>
- NICE, 'Depression: Management of Depression in Primary and Secondary Care. Clinical Practice Guideline No.23', National Institute for Clinical Excellence; www.nice.org.uk/page.aspx?o=235213
- Nitzan, Uriel ve Pesach Lichtenbert, 'Questionnaire Survey on Use of Placebo', *British Medical Journal* 329 (2004): 944-46
- Park, Lee C. ve Lino Covi, 'Nonblind Placebo Trial', *Archives of General Psychiatry* 12, no. 4 (1965): 336-45
- Pavlov, Ivan P., *Conditional Reflexes*, çeviren: G. V. Anrep, Londra: Oxford University Press, 1927
- _____, 'Physiology of Digestion: Nobel Konferansı, 12 Aralık 1904'; [http://nobelprize.org/nobel _prizes/medicine/laureates/1904/pavlov-lecture.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1904/pavlov-lecture.html)
- Philipp, Michael, Ralf Kohnen ve Karl O. Hiller, 'Hypericum Extract Versus Imipramine or Placebo in Patients with Moderate Depression: Randomised Multicentre Study of Treatment for Eight Weeks', *British Medical Journal* 319 (1999): 1534-39
- Pinquart, M., P. M. Duberstein ve J. M. Lyness, 'Effects of Psychotherapy and Other Behavioral Interventions in Clinically Depressed Older Adults: A Meta-Analysis', *Aging & Mental Health* II, no. 6 (2007): 645-57
- Pogge, R., 'The Toxic Placebo', *Medical Times* 91 (1963): 773-78
- Posternak, Michael A., Mark Zimmerman, Gabor I. Keitner ve Ivan W. Miller, 'A Reevaluation of the Exclusion Criteria Used in Antidepressant Efficacy Trials', *American Journal of Psychiatry* 159 (2002): 191-200

- Prator, Bettina C., 'Serotonin Syndrome', *Journal of Neuroscience Nursing* 38, no. 2 (2006): 102-05
- Preskorn, Sheldon H., 'Tianeptine: A Facilitator of the Reuptake of Serotonin and Norepinephrine as an Antidepressant?', *Journal of Psychiatric Practice*, 10, no. 5 (2004): 323-30
- Price, Donald D. ve Howard I. Fields, 'The Contribution of Desire and Expectation to Placebo Analgesia: Implications for New Research Strategies', *The Placebo Effect: An Interdisciplinary Exploration* içinde, editör Anne Harrington, Cambridge, MA: Harvard University Press, 1997: say.117-37
- _____, Leonard S. Milling, I. Kirsch, A. Duff, Guy H. Montgomery ve S. S. Nichols, 'An Analysis of Factors That Contribute to the Magnitude of Placebo Analgesia in an Experimental Paradigm', *Pain* 83, no. 2 (1999): 147-56
- Quitkin, Frederic M., Patrick J. McGrath, Jonathan W. Stewart, Katja Ocepek-Welikson, Bonnie P. Taylor, Edward Nunes, Deborah Delivannides, Vito Agosti, Steven J. Donovan, Donald Ross, Eva Petkova ve Donald F. Klein, 'Placebo Run-in Period in Studies of Depressive Disorders: Clinical, Heuristic and Research Implications', *British Journal of Psychiatry* 173, (1998): 242-48
- Rabkin, J. G., J. S. Markowitz, J. W. Stewart, P. J. McGrath, W. Harrison, F. M. Quitkin ve Donald F. Klein, 'How Blind Is Blind? Assessment of Patient and Doctor Medication Guesses in a Placebo-Controlled Trial of Imipramine and Phenelzine', *Psychiatry Research* 19 (1986): 75-86
- Räikkönen, D., K. A. Matthews, J. D. Flory, J. F. Owens and B. B. Gump, 'Effects of Optimism, Pessimism, and Trait Anxiety on Ambulatory Blood Pressure and Mood During Everyday Life', *Journal of Personality and Social Psychology* 76 (1999):104-13
- Reeves, Roy R., Mark E. Ladner, Roy H. Hart ve Randy S. Burke, 'Nocebo Effects with Antidepressant Clinical Drug Trial Placebos', *General Hospital Psychiatry* 29 (2007):275-77
- Reiss, S. Ve R. J. McNally, 'The Expectancy Model of Fear', *Theoretical Issues in Behavior Therapy* içinde, editör S. Reiss ve Richard R. Bootzin, New York: Academic Press, 1985, say.107-21

- Rescorla, Robert A., 'Pavlovian Conditioning: It's Not What You Think It Is', *American Psychologist* 43 (1988): 151-60
- Robinson, Leslie A., Jeffrey S. Berman ve Robert A. Neimeyer, 'Psychotherapy for the Treatment of Depression: A Comprehensive Review of Controlled Outcome Research', *Psychological Bulletin* 108, no. 1 (1990): 30-49
- Robinson, Robert G., Ricardo E. Jorge, David J. Moser, Laura Acion, Ana Solodkin, Steven L. Small, Pasquale Fonizetti, Mark Hegel ve Stephan Arndt, 'Escitalopram and Problem-Solving Therapy for Prevention of Poststroke Depression: A Randomized Controlled Trial', *Journal of the American Medical Association* 299, no. 20 (2008): 2391-400
- Rogers, Carl, *On Becoming a Person: A Therapist's View of Psychotherapy*, Londra: Constable, 1961
- Rothschild, Anthony J. ve Carol A. Locke, 'Reexposure to Fluoxetine after Serious Suicide Attempts by Three Patients: The Role of Akathisia', *Journal of Clinical Psychiatry* 52, no. 12 (1991): 491-93
- Ruhé, H. G., N. S. Mason ve Aart H. Schene, 'Mood is Indirectly Related to Serotonin, Norepinephrine and Dopamine Levels in Humans: A Meta-Analysis of Monoamine Depletion Studies', *Molecular Psychiatry* 12 (2007): 331-59
- Rush, A. John, Madhukar H. Trivedi, Stephen R. Wisniewski, Andrew A. Nierenberg, Jonathan W. Stewart, Diane Warden, George Niederehe, Michael E. Thase, Philip W. Lavori, Barry D. Lebowitz, Patrick J. McGrath, Jerrold F. Rosenbaum, Harold A. Sackeim, David J. Kupfer, James Luther ve Maurizio Fava, 'Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A Star*D Report', *American Journal of Psychiatry* 163 (2006a): 1905-17
- _____, Madhukar H. Trivedi, Stephen R. Wisniewski, Jonathan W. Stewart, Andrew A. Nierenberg, Michael E. Thase, Louise Ritz, Melanie M. Biggs, Diane Warden, James F. Luther, Kathy Shores-Wilson, George Niederehe ve Maurizio Fava, 'Bupropion-Sr, Sertraline, or Venlafaxine-Xr after Failure of SSRIs for Depression', *New England Journal of Medicine* 354 (2006b): 1231-42

- Sarek, Milan, 'Evident Exception in Clinical Practice Not Sufficient to Break Traditional Hypothesis', *PLoS Medicine*, no. 2 (2006); www.plosmedicine.org
- Scheier, M. F., K. A. Matthews, J. F. Owens, R. Schulz, M. W. Bridges, G. J. Magovern ve C. S. Carver, 'Optimizim and Rehospitalization after Coronary Artery Bypass Graft Surgery', *Archives of Internal Medicine* 159, no. 829-35 (1999)
- Schildkraut, Joseph J., 'The Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders: A Review of Supporting Evidence', *American Journal of Psychiatry* 122 (1965): 509-22
- Schofield, William, *Psychotherapy: The Purchase of Friendship*, New Jersey: Prentice-Hall, 1964
- Shapiro, Arthur K., 'A Contribution to a History of the Placebo Effect', *Behavioral Science* 5, no. 109-35 (1960)
- _____ ve L. A. Morris, 'The Placebo Effect in Medical and Psychological Therapies', *Handbook of Psychotherapy and Behavior Change* içinde, editor S. L. Garfield ve A. E. Bergin, New York: Wiley, 1978
- _____, E. Struening ve E. Shapiro, 'The Reliability and Validity of a Placebo Test', *Journal of Psychiatric Research* 15, no.253-90 (1980)
- Shepherd, Michael, 'Reserpine: Problems Associated with the Use of a So-Called "Tranquilizing Agent"', *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 49, no. 10 (1956): 849-52
- Sherman, Carl, 'Long-Term Side Effects Surface with SSRIs', *Clinical Psychiatry News* 26, no. 5 (1998): 1
- Simpson, Scot H., Dean T. Eurich, Sumit R. Majumdar, Rajdeep S. Padwal, Ross T. Tsuyuki, Jance Varney ve Jeffrey A. Johnson, 'A Meta-Analysis of the Association between Adherence to Drug Therapy and Mortality', *British Medical Journal* (2006)
- Singh, Nalin A., Karen M. Clements and Maria A. Fiaratone Singh, 'The Efficacy of Exercise as a Long-Term Antidepressant in Elderly Subjects: A Randomized, Controlled Trial', *Journal of Gerontology* 56A, no. 8 (2001): M497-M504

- Sloane, R. Bruce, Fred R. Staples, Allan H. Christol, Neil. J. Yorkston ve Katherine Whipple, 'Patient Characteristics and Outcome in Psychotherapy and Behavior Therapy', *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 44, no. 3 (1976): 330-39
- Smith, Nancy M., Mark R. Floyd, Forrest Scogin ve Christine S. Jamison, 'Three-Year Follow-up of Bibliotherapy for Depression', *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 65 no. 2 (1997): 324-27
- Smith, Rebecca, 'Anti-Depressants "No Better Than Dummy Pills"', *Daily Telegraph*, 25 Şubat 2008
- Sneed, Joel R., Bret R. Rutherford, David Rindskopf, David T. Lane, Harold A. Sackeim ve Steven P. Roose, 'Design Makes a Difference: A Meta-Analysis of Antidepressant Response Rates in Placebo-Controlled Versus Comparator Trials in Late-Life Depression', *American Journal of Geriatric Psychiatry* 16, no. 1 (2008): 65-73
- Sodergren, Samantha C. ve Michael E. Hyland, 'Expectancy and Asthma', *How Expectancies Shape Experience* içinde, editör Irving Kirsch, Washington DC: American Psychological Association, 1999, say.197-212
- Sotsky, Stuart M., D. R. Glass, M. Tracie Shea, Paul A. Pilkonis, J. F. Collins, Irene Elkin, John T. Watkins, S. D. Imber, W. R. Leber ve J. Moyer, 'Patient Predictors of Response to Psychotherapy and Pharmacotherapy: Findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program', *American Journal of Psychiatry* 148 (1991): 997-1008
- Spiegel, David ve Janine Giese-Davis, 'Depression and Cancer: Mechanisms and Disease Progression', *Biological Psychiatry* 54 (2003): 269-82
- Sternberg, Esther M., 'Walter B. Cannon and "Voodoo Death": A Perspective from 60 Years On', *American Journal of Public Health* 92, no. 10 (2002): 1564-66
- Stewart-Williams, Steve ve John Podd, 'The Placebo Effect: Dissolving the Expectancy Versus Conditioning Debate', *Psychological Bulletin* 130, no. 2 (2004): 324-40
- Stone, Marc B. ve M. Lisa Jones, 'Clinical Review: Relationship between Antidepressant Drugs and Suicidality in Adults' (2006);

http://www.fda.gov/ohrtins/dockets/Ac/06/briefing_2006-4272b1-01-FDA.pdf

- Storms, Michael D. ve Richard E. Nisbett, 'Insomnia and the Attribution Process', *Journal of Personality and Social Psychology* 16, no. 2 (1970): 319-28
- Strawbridge, William J., Stéphane Deleger, Robert E. Roberts ve George A. Kaplan, 'Physical Activity Reduces the Risk of Subsequent Depression for Older Adults', *American Journal of Epidemiology* 156, no. 4 (2002): 328-34
- Talbot, Margaret, 'The Placebo Prescription', *New York Times*, 9 Ocak 2000
- Taylor, Matthew J., Nick Freemantle, John R. Geddes ve Zubin Bhargava, 'Early Onset of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressant Action: Systematic Review and Meta-Analysis', *Archives of General Psychiatry* 63 (2006): 1217-23
- Teasdale, John D. 'Psychological Treatments for Depression: How Do They Work?', *Behaviour Research and Therapy* 23 (1985): 157-65
- Thase, Michael E., 'Antidepressant Effects: The Suit May Be Small, but the Fabric Is Real', *Prevention & Treatment*, no. 32 (2002); <http://journals.apa.org/prevention/volume5/pre0050032c.html>
- Tilburt, Jon C., Ezekiel J. Emanuel, Ted J. Kaptchuk, Farr A. Curlin ve Franklin G. Miller, 'Prescribing "Placebo Treatments": Results of National Survey of US Internists and Rheumatologists', *British Medical Journal* 337 (2008): 1097-100
- Traut, E.F. ve E. W. Passarelli, 'Placebos in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Other Rheumatic Conditions', *Annals of the Rheumatic Diseases* 16 (1957): 18-22
- Trivedi, Madhukar H., A. John Rush, Stephen R. Wisniewski, Andrew A. Nierenberg, Diane Warden, Louise Ritz, Grayson Norquist, Robert H. Howland, Barry Lebowitz, Patrick J. McGrath, Kathy Shores-Wilson, Melanie M. Biggs, G. K. Balasubramani, Maurizio Fava ve STAR*D Araştırma Ekibi, 'Evaluation of Outcomes with Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in Star*D: Implications for Clinical Practice', *American Journal of Psychiatry* 163 (2006): 1-13

- Turner, Erick H., Annette M. Matthews, Eftihia Linardatos, Robert A. Tell ve Robert Rosenthal, 'Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy', *New England Journal of Medicine* 358 (2008): 252-60
- Tyrer, Peter, Patricia C. Oliver-Africano, Zed Ahmed, Nick Bouras, Sherva Cooray, Shoumitro Deb, Declan Murphy, Monica Hare, Michael Meade, Ben Reece, Kofi Kramo, Sabyasachi Bhaumik, David Harley, Adrienne Regan, David Thomas, Bharti Rao, Bernard North, Joseph Eliahoo, Shamshad Karatela, Anju Soni ve Mike Crawford, 'Risperidone, Haloperidol, and Placebo in the Treatment of Aggressive Challenging Behaviour in Patients with Intellectual Disability: A Randomised Controlled Trial', *The Lancet* 371 (2008): 57-63
- Ulrich, Roger S., 'View through a Window May Influence Recovery from Surgery', *Science* 224, no. 4647 (1984): 420-21
- Uzbay, Tayfun I., 'Tianeptine: Potential Influences in Neuroplasticity and Novel Pharmacological Effects', *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32 (2008): 915-24
- Vase, Lene, Joseph L. Riley III ve Donald D. Price, 'A Comparison of Placebo Effects in Clinical Analgesic Trials Versus Studies of Placebo Analgesia', *Pain* 99 (2002): 443-52
- Vedantam, Shankar, 'FDA Urged Withholding Data on Antidepressants; Makers Were Dissuaded from Labeling Drugs as Ineffective in Children', *Washington Post*, 10 Eylül 2004
- Voudouris, N. J., C. L. Peck ve G. Coleman, 'Conditioned Placebo Responses', *Journal of Personality and Social Psychology* 48 (1985): 47-53
- _____, C. L. Peck ve G. Coleman, 'Conditioned Response Models of Placebo Phenomena: Further Support', *Pain* 38 (1989): 109-16
- _____, C. L. Peck ve G. Coleman, 'The Role of Conditioning and Verbal Expectancy in the Placebo Response', *Pain* 43 (1990): 121-38
- Waber, Rebecca L., Baba Shiv, Ziv Carmon ve Dan Ariely, 'Commercial Features of Placebo and Therapeutic Efficacy', *Journal of the American Medical Association* 299, no. 9 (2008): 1016-17

- Wager, Tor D., 'The Neural Bases of Placebo Effects in Pain', *Current Directions in Psychological Science* 14, no. 4 (2005): 175-79
- _____, James K. Rilling, Edward E. Smith, Alex Sokolik, Kenneth L. Casey, Richard J. Davidson, Stephen M. Kosslyn, Robert M. Rose ve Jonathan D. Cohen, 'Placebo-Induced Changes in fMRI in the Anticipation and Experience of Pain', *Science* 303, no. 20 (Şubat 2004): 1162-67
- _____, David J. Scott ve Jon-Kar Zubieta, 'Placebo Effects on Human μ Opioid Activity During Pain', *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104, no. 26 (2007): 11056-61
- Wagstaff, Antona J., Douglas Ormrod ve Caroline M. Spencer, 'Tianeptine: A Review of Its Use in Depressive Disorders', *CNS Drugs* 15, no. 231-59 (2001)
- Wampold, Bruce E., Takuya Minami, Thomas W. Baskin ve Sandra Callen Tierney, 'A Meta-(Re)Analysis of the Effects of Cognitive Therapy Versus "Other Therapies" for Depression', *Journal of Affective Disorders* 68 (2002): 159-65
- Warner, Christopher H., William Bobo, Carolynn Warner, Sara Reid ve James Rachal, 'Antidepressant Discontinuation Syndrome', *American Family Physician* 74, no. 3 (2006): 449-56
- Watson, Alison, Wael El-Deredy, Brent A. Vogt ve Anthony K. P. Jones, 'Placebo Analgesia Is Not Due to Compliance or Habituation: EEG and Behavioural Evidence', *NeuroReport* 18, no. 8 (2007): 771-75
- Weinberger, Joel ve Andrew Eig, *How Expectancies Shape Experience* içinde, editör Irving Kirsch, Washington, DC: American Psychological Association, 1999, say. 357-82
- Werner, Rachel, 'Losing the Point', *PLoS Medicine*, 28 Şubat 2008; <http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=read-response&doi=10.1371/journal.pmed.00500045>
- Wilkinson, Richard ve Kate Pickett, *The Spirit Level: Why More Equal Societies Almost Always Do Better*, Londra: Penguin Books, 2009
- Williams, Jr, John W., Cynthia D. Mulrow, Elaine Chiquette, Polly Hitchcock Noel, Christine Aguilar ve John Cornell, 'A Systematic Review of Newer Pharmacotherapies for Depression in

- Adults: Evidence Report Summary', *Annals of Internal Medicine* 132 (2000): 743-56
- Wolf, S., 'Effects of Suggestion and Conditioning on the Action of Chemical Agents in Human Subjects – the Pharmacology of Placebos', *Journal of Clinical Investigation* 29 (1950): 100-09
- Wray, Nelda P., J. Bruce Moseley ve K. O'Malley, 'Arthroscopic Surgery for Osteoarthritis of the Knee [Letter]', *New England Journal of Medicine* 234 (2002): 1718-19
- Yang, H. ve W. Lin, 'Effects of Positive and Negative Emotion on Neuroendocrine and Immunity', *Psychological Science* 28, no. 4 (2005): 926-28
- Zahl, Per-Henrik, Jan Maehlen ve H. Gilbert Welch, 'The Natuarl History of Invasive Breast Cancers Detected by Screening Mammography', *Annals of Internal Medicine* 168, no. 21 (2008): 2311-16

Dizin

- afyon türevleri, 16, 108
 beyinde bkz. endorfinler
ağrı, 135, 153-156, 158
akatizi, 170
aktif kontrol kolu, 57
aktif plasebolar, 18, 22-24, 89, 108
akupunktur, 149
 plasebo, 125, 150
Alabama Üniversitesi, 194
aldatmaca, 173
 olmadan plasebo vermek, 174-176
ameliyat, plasebo, 125-131
Amerikan Psikiyatri Dergisi
 (American Journal of
 Psychiatry), 94
Amerikan Psikiyatri Derneği
 (American Psychiatric
 Association – APA), 29,
 35, 76
Amerikan Tıp Derneği (American
 Medical Association), 139
Amerikan Tıp Derneği Dergisi
 (Journal of the American
 Medical Association –
 JAMA), 73, 200
amfetamin, 101
aminoasitler, 102
Amsterdam Üniversitesi, 102
anjin, 125-126, 143
anlam tepkisi, 183-185
antidepresanlar,
 alternatifleri, 172-195
 bırakmanın tehlikeleri, 170
 etkinliği üzerine analiz ve
 müzakere, 1-90
 ilgili sorunlar, 167-170
 ve kimyasal dengesizlik teorisi,
 91-113
antipsikotik ilaçlar, 16, 108, 124
Antonuccio, David, 170
APA (American Psychiatric Asso-
 ciation – Amerikan Psiki-
 yatri Derneği), 29, 35, 76
Arizona Eyalet Üniversitesi, 200
arkadaşlık, 10
artroskopik ameliyat, 127-128
aspirin, 143
astım, 136-137
atropin, 22
Avorn, Jerry, 52
Avrupa İlaç Kurumu bkz. EMEA
Axelrod, Julius, 97-100

- Bağımlılık ve Akıl Sağlığı
Merkezi, 199
- barbitüratlar, 16
- Barbui, Corrado, 21
- Başbakanlık Strateji Birimi, 186
- BBC, 60
- Beck, Aaron, 145, 193
- Beecher, Henry, 120-122, 124, 126
- beklentiler, 19, 145, 147, 153,
156, 159-166
- Benedetti, Fabrizio, 156, 162
- Benkert, Otto, 41
- benzodiazepin, 16
- Beth Israel Tıp Merkezi, 69
- beyin,
kimyasal dengesizlik teorisi, 6-7,
64, 68, 89-113
ve plasebo etkisi, 131-139,
154-155, 160, 161
- bibliyoterapi, 194
- Bilgi Özgürlüğü Yasası, 6, 28, 30
- bilişsel davranış terapisi bkz.
CBT
- bilişsel terapi, 178-180, 183, 193,
ayrıca bkz. CBT
- Birmingham Üniversitesi, 70
- bitkisel ilaçlar, 16 ayrıca bkz. sarı
kantaron
- Blumenthal, James, 190,
- Bologna Üniversitesi, 180
- Breggin, Peter, 170
- Bristol Üniversitesi, 61
- British Medical Journal* (İngiliz
Tıp Dergisi), 172, 200
- bupropiyon, 64, 68, 107
- Burns, David: İyi Hissetmek
(Feeling Good), 193
- Bush, George W., 52
- Bush, George, baba, 52
- Cannon, Walter Bradford, 143
- CBT (cognitive behavioural
therapy – bilişsel davranış
terapisi), 111, 145, 177-180,
183, 186, 187, 191,
193-195, 198, 200, 203
- Celexa bkz. Cipramil
- cevap oranı, 54-55, 65
- Chaucer: *Canterbury Hikâyeleri*
(*Canterbury Tales*), 116
- Ciprallex (Lexapro), 200
- Cipramil (Celexa), 30-31, 50,
56, 83
- Cipriani, Andrea, 22
- Clinton, Bill, 52, 201
- Coaxil, 108
- Columbia Üniversitesi, 19, 134,
149, 164
- Connecticut Üniversitesi, 2, 34,
160, 199
- Coppen, Alec, 95, 99, 100-101, 104
- Cornell Üniversitesi, 119
- Covi, Lino, 174-175
- Craen, Ton de, 40
- çok merkezli araştırmalar, 46
- Daily Telegraph, 60, 114
- Davies, D. L., 99
- davranış terapisi, 177, 193
(ayrıca bkz. CBT)

- Deacon, Brett, 34
- Delaware Üniversitesi, 151
- dengelenmiş plasebo deney tasarımı, 87
- depresyon şiddeti, 34-38, 76-80, ayrıca bkz. Hamilton
- Depresyon Ölçeği
- Depresyonu Hafifletmek için Sıralı Tedavi Alternatifleri (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) bkz. STAR*D testi
- dermatit, temas, 137, 140
- dikkat kontrol prosedürleri, 184
- Dobbin, Alastair, 195
- Doktorların Masaüstü Rehberi (Physicians' Desk Reference)*, 50
- Donaldson, Sör Liam, 190
- dopamin, 64, 68, 92-93, 96, 98, 102, 103, 105, 108
- Doubek, Marnie, 148
- doz tepkisi testleri, 37, 39
- dozaj, 37-41, 149 tedavi ilişkisinin, 149-151
- Duke Üniversitesi, 190
- Dutonin (Serzone), 30
- duygular, 152
- Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization – WHO), 85, 197
- düzenleyici kurumlar, 5, 7, 25, 28, 45, 49-50, 52-55, 59, 104 ayrıca bkz. EMEA; FDA; MHRA; MPA
- Effexor, 30
- egzersiz, 189-193, 198, 202
- ekonomik sorunlar, 196
- elektroşok terapisi, 111
- Eli Lilly, 168
- Ellis, Albert, 183
- EMA (European Medicine Agency – Avrupa İlaç Kurumu), 5, 28, 43, 53
- Emend, 16
- Emory Üniversitesi, 132
- endorfinler, 155-156, 192
- etik sorunlar, 129-131, 143, 172-173
- etiket bilgisi, 50-51
- Fava, Giovanni, 180
- Faverin, 43
- FDA (Food and Drug Administration – Gıda ve İlaç İdaresi), 5, 28, 30, 43, 45, 49-51, 56-57, 59, 75-77, 83-84, 169-170, 202
- dan gelen verilerin analizi, 28-43, 47-48, 59, 60, 85, 86
- Fields, Howard, 155
- fiziksel egzersiz, 189-193, 198, 202
- fluoksetin, 14 ayrıca bkz. Prozac
- Forest Pharmaceuticals, 200
- Forster, E. M.: *Manzaralı Bir Oda (A Room with a View)*, 151
- Franklin, Benjamin, 118, 145
- Freud, Sigmund, 178

- George Washington Üniversitesi
Kamu Sağlığı ve Sağlık
Hizmetleri Fakültesi, 28
- geri alım, 93, 97, 100-101
- gerileme hali, 66
- Gıda ve İlaç İdaresi bkz. FDA
- GlaxoSmithKline (GSK), 22, 31,
44, 46, 85
- Glenmullen, Joseph: *Antidepre-
sanları Bırakmak (Coming
Off Antidepressants)*, 172
- Gold, Harry, 119, 126
- Goldberg, Sir David, 49
- Gotzsche, Peter, 122-123
- göğüs ligasyonu, 125-127, 129-130
- GSK bkz. GlaxoSmithKline
- Guardian, The, 60
- Guillotin, Joseph-Ignace, 118
- Hamilton Depresyon Ölçeği (Ha-
milton Rating Scale for
Depression, HRSD), 29,
30, 32-37, 39, 46, 53-56
- Harrington, Anne, 86
- Harvard Üniversitesi, 117
Tıp Fakültesi, 143, 149
- Healy, David, 100, 199-200
- hipnoz (mesmerizm), 117-118
- Hoffman-La Roche, 93
- hormon salgıları, 162
- Hróbjartsson, Asbjorn, 122-123
- HRSD bkz. Hamilton
Depresyon Ölçeği
- Huedo-Medina, Dr. Tania, 34
- Ikemi, Yujiro, 137
- Imperial College Londra, 124
- Independent, The*, 60
- ITV, 60
- iğneler, plasebo, 125
- ilaç bırakırma testleri (nüksetme-
yi önleme testleri), 71-72
- ilaç şirketleri, 1, 4, 5, 16, 31, 43,
46, 48-49, 52-53, 56, 58,
69-70, 75, 80, 82-85, 89,
92, 104, 107, 168, 202
ayrıca bkz. şirket isimleri
- İlaç ve Sağlık ürünleri Düzenle-
me Kurumu (Medicines
and Healthcare products
Regulatory Agency) bkz.
MHRA
- imipramin, 2, 74, 94-95, 97-98,
100-101
- intihar, 170-171, 200
- ipeka, 66, 119-120, 11
- iproniazid, 83-86
- istatistiksel anlam, 32-33
- İşyeri Güvenliği ve Sağlığı Kurumu
(Occupational Safety and
Health Administration-
OSHA), 141
- iyi hissetmek, 151-152, 165-166
ayrıca bkz. Burns, David
- JAMA* bkz. Amerikan Tıp Derne-
ği Dergisi
- Japon Psikosomatik Tıp
Derneği, 137

- John Hopkins Üniversitesi hastanesi, 174
- Johnson, Blair, 34
- Kaliforniya Üniversitesi, 21, 155, 156 (ayrıca bkz. UCLA)
- Kanada Tıp Derneği Dergisi (Canadian Medical Association Journal)*, 44
- Kanal 4 (Channel 4), 60
- Kanal 5 (Channel 5), 60
- kanser, 138-140, 152
- Kaptchuk, Ted, 117, 149
- karşılaştırmacı testler, 19
- kendi-kendine yardım kitap ve programları, 193, 198
- kendi-kendine yardım kitapları, 193-194, 198
- kendi-kendini hipnoz programı, 195
- kendiliğinden iyileşme, 10, 13
- kısa dönemli psikodinamik terapi, 178
- Kihlstrom, John, 21
- kimyasal dengesizlik teorisi, 5-7, 64, 68, 90-113
- kişilerarası psikoterapi, 178-179
- kitle histerisi (kitlesele psikojenik hastalık), 141
- klasik koşullanma bkz. koşullanma
- Kline, Nathan, 94
- linik anlamlılık, 30, 32
- linik testler
-de plasebo kontrollerinin geliştirilmesi, 116-118
- antidepresanlar için: verilerin analiz ve müzakeresi, 3-4, 9-42, 84-86, 144
- diğer tedavilerin, 187-192, 194
- hatalı eleştirileri, 69-84
- linik uygulamaya kıyasla, 63-69
- sonuçların yayımlanması ve yayımlanmaması, 42-49
- tahlil duyarlılığı, 58
- ve düzenleyici kurumlar, 49-57, 201-202
- linik uygulama, 60-61, 167
-da plasebo etkisinden yararlanmak, 162-166
- linik testlere kıyasla, 63-69
- linik yönetim, 180
- klorpromazin, 101
- koşullanma, 147, 156-161, 176
- kör testi bozmak, 18-20, 22, 23, 26, 38, 84, 188
- körlemesine (test), 18-119
- Kuhn, Roland, 94, 96
- Kuhn, Thomas, 109
- Lacasse, Jeffrey, 200
- Lancet, The, 100, 105
- Lavoisier, Antoine, 118
- Layard, Lord Richard, 186
- Leber, Paul, 50-51
- Lee, Sandra, 78
- Leo, Jonathan, 200-201
- Lewinsohn, Peter: *Depresyonunuzu Kontrol Altına Alın (Control Your Depression)*, 193
- Lexapro (Cipralext), 200
- Lilly (Eli Lilly), 168

Lincoln Memorial Üniversitesi,
200
Linde, Klaus, 188
lomber ponksiyon, 142
Loomer, Harry, 94
Lorber, William, 141
Louis XVI, 118
Luparello, Thomas, 136-137
Lustral (Zolofit), 30-31, 190, 199

maliyetler, 185-187
Manchester Üniversitesi, 161
manzaralı bir oda, 151
MAO (monoamin oksidaz), 96
MAOI (monoamin oksidaz
inhibitörü), 96-97, 113
Marnie etkisi bkz. tedavi ilişkisi
Maudsley Hastanesi, 99
Mayberg, Helen, 132-133
Mazzoni, Giuliana, 141
medya, 60
Melander, Hans, 43
Merck, 16-17
Mesmer, Franz Anton, 117
meta-analiz, tekniği, 9, 26-27,
29, 47
MHRA (İlaç ve Sağlık ürünleri
Düzenleme Kurumu -
Medicines and Health-
care products Regulatory
Agency), 5, 28, 43, 53
Michigan Üniversitesi, 134, 183
Moerman, Daniel E., 183-184
Moncrieff, Joanna, 16, 55
monoamin oksidaz (MAO), 96

monoamin oksidaz inhibitörü
(MAOI), 96, 101
monoamin teorisi, depresyonda
bkz. kimyasal dengesizlik
teorisi
monoaminler, 93, 96-98, 100,
101-103, 109 ayrıca bkz.
norepinefrin; serotonin
Montgomery, Guy H., 154-156,
160-161
Moore, Thomas J., 28, 30-31
Moseley, Bruce, 127-130
MPA (Sağlık Ürünleri Kurumu -
Medical Products
Agency), 28, 43
Münih Üniversitesi, 188

Nagoya Şehir Üniversitesi, 85
Nakagawa, Shunji, 137
nalokson, 155-156
Nature Reviews Drug
Discovery, 79
NDRI'ler (norepinefrin dopamin
geri emilim inhibitörleri),
105-106
*New England Journal of
Medicine*, 52, 141
New York Eyalet Üniversitesi, 136
NHS (National Health Service –
Ulusal Sağlık Hizmetleri),
5, 27, 186, 190, 195
NICE (National Institute for
Health and Clinical Excel-
lence – Ulusal Sağlık ve
Klinik Mükemmellik Ens-
titüsü), 5, 7, 27, 30, 33-37,
47-49, 54, 57, 75, 84, 186

- Nicholls, Sarah, 30
- NIMH bkz. Ulusal Zihin Sağlığı Enstitüsü
- norepinefrin dopamin geri alım (reuptake) inhibitörleri (NDRI) 105
- norepinefrin, 64, 68, 92-93, 95-98, 100-105, 107-108, 110-111
- Northwestern Üniversitesi Tıp Fakültesi, 96
- nosebo etkisi, 113, 139-140, 142, 145-146, 163, 181, 191
- nöral plastisite hipotezi, 110-111
- nöronlar, 92
- nörotransmitterler, 68, 91-93, 96-98, 100-105, 108, 112 ayrıca bkz. dopamin, norepinefrin, serotonin
- Nutt, David, 62
- nüksetmeyi önleme testleri, 71
- Oklahoma Üniversitesi, 66
- Onmedica.com, 61
- Oregon Sağlık ve Bilim Üniversitesi, 75
- Oregon Üniversitesi, 193
- OSHA - İşyeri Güvenliği ve Sağlığı Kurumu (Occupational Safety and Health Administration), 141
- Oxford Üniversitesi, 70
- ölüm, 143 ayrıca bkz. intihar
- Park, Lee, 174-175
- paroksetin, 44 ayrıca bkz. Seroxat
- Passarelli, Edwin, 121
- Pavlov koşullandırması bkz. koşullanma
- Pavlov, Ivan, 159, 161
- Paxil bkz. Seroxat
- Pensilvanya Üniversitesi, 145, 193
- PET (pozitron emisyon topografisi), 132
- Pickett, Kate, 197
- Pittrof, Rudiger, 173
- plasebo ısınma evresi, 78-79, 81, 164
- plasebolar/plasebo etkileri, 2, 6, 7, 41, 64, 68, 94, 108-110, 113, 114-146, 167, 192, 195, 202
- reçeteye yazılması, 172-176
- test ve araştırmalarda, 3-4, 9-25, 26-27, 31, 35-38, 39-40, 53-57, 58, 63, 67, 73-75, 77-81, 84, 86-88, 99-100, 187-188 ve psikoterapi, 182-184
- PLoS Medicine, 91
- pozitron emisyon tomografisi (PET), 132
- problem çözme terapisi, 200
- prostigmin, 120
- Prozac, 9, 14, 21, 30-31, 35, 39-40, 46, 133, 168, 170-171, 199
- psikoterapi, 2, 10-12, 111, 176-187, 192-194, 196, 198, 203

- rasyonel-duygusal terapi, 183
- Rauvolfia serpentina, 98
- Rehber programı, 187
- rezerpin, 97-102
- Robinson, Robert, 200
- Rockland Eyalet Hastanesi, 94
- Roosevelt, Franklin Delano, 145
- Rubenstein, Ian, 173
- Sagan, Carl, 139
- Sağlık Ürünleri Kurumu (Medical Products Agency – MPA), 28, 43
- Sapirstein, Guy, 3, 4, 9, 11, 14, 20, 26, 31, 60, 115
- sarı kantaron, 73, 108, 187-189
- Saunders, John, 94
- Schildkraut, Joseph, 95, 99, 100-101
- Science, 60
- Scoboria, Alan, 30
- Scogin, Forrest, 194
- serotonin geri alım artırıcılar (SSRE'ler), 108-109
- serotonin geri alım inhibitörleri bkz. SSRI'lar
- serotonin sendromu, 169
- serotonin, 64, 68, 92, 95-98, 100-105, 110, 111, 169
- Seroxat (Paxil), 22, 30-31, 44-46, 73-74, 85-86, 189
- Serzone (Dutonin), 30
- Shapiro, Arthur K., 63
- Shepherd, Michael, 99-101
- sinapslar, 92
- sinaptik boşluk, 93, 96
- sitalopram, 50-51, 56-57, ayrıca bkz. Cıpramil
- Sky News, 60
- Sloan-Kettering Kanser Merkezi, 154
- Sneed, Joel, 19
- SNRI'lar, 64, 68, 107, 109
- Solvay, 43
- sosyal değişiklik, 195-197
- Spitzer, Elliot, 44
- SSRE'ler (serotonin geri alım artırıcılar), 108-109
- SSRI'lar (serotonin geri alım inhibitörleri), 15, 17, 21, 22, 37, 43, 50, 57, 61, 64, 68, 73, 74, 84-85, 103-107, 109, 168-171, 189-191, 200
- ve intihar, 170-171, 200
- ve yoksunluk belirtileri, 171
- yan etkileri, 21, 37, 168-170
- St. Boniface Genel Hastanesi, Winnipeg, 78
- Stablon, 108
- STAR*D testi: Depresyonu Hafifletmek için Sıralı Tedavi Alternatifleri (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), 63-68, 81-82, 106
- Sternberg, Esther, 144
- sürdürme testleri, 73-74
- tahlil hassasiyeti, 58
- Tatinol, 108

- Teasdale, John, 3
- tedavi ilişkisi/tedavi edici ilişki, 147, 148-151, 166, 176, 184
- terzi hipotezi, 64, 107-108
- Thatcher, Margaret, 53
- tianeptin, 108-109
- Times, The, 69
- tiroit ilacı, 16
- toplanabilirlik hipotezi, 86-88
- toplu analizler, 46
- Torino Üniversitesi Tıp Fakültesi, 156
- Toronto Üniversitesi, 132, 199
- Traut, Eugene, 121
- triptofan, 102
- trisiklik antidepresanlar, 14, 17, 109
- Tyrer, Peter, 124
- UCLA (Los Angeles'taki Kaliforniya Üniversitesi), 164
- Ulrich, Roger, 151
- Ulusal Akıl Sağlığı Araştırma Enstitüsü (National Institute for Mental Health Research), 91
- Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü (National Institute for Mental Health), 95, 144
- Depresyon Tedavisi Ortak Araştırma Programı, 162, 164
- Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health), 149, 189
- Ulusal Sağlık Hizmetleri (National Health Service) bkz. NHS
- Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (National Institute for Health and Clinical Excellence) bkz. NICE
- Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Komitesi (International Committee of Medical Journal Editors), 48
- umut, 3, 139, 145, 152, 164, 184-185
- umutsuzluk, 3, 185
- University College Londra, 16
- urushiol, 137
- USA Today, 77
- uyarıcılar, 16, 108
- uykusuzluk, 139-140
- Verona Üniversitesi, 21, 85
- Veterans Affairs Medical Center, Houston, 127
- vudu ölüm, 143
- Wager, Tor, 134-136, 159
- Wall Street Journal*, 201
- Washington Post, 51, 202
- West Park Hastanesi, Surrey, 95
- WHO bkz. Dünya Sağlık Örgütü
- Wilkinson, Richard, 197
- Wolf, Stewart, 119-120, 126, 131
- Woodcock, Janet, 77
- Wray, Nelda, 127-130
- Wright, Bay, 138-140, 152
- Wyoming Üniversitesi, 34

Yale Üniversitesi, 70, 140

yan etkiler

antidepresanların, 4, 15, 16-17,
19, 21-22, 24, 37-38, 55, 83,
93, 108, 142, 144, 167-169,
192

plaseboların, 23, 142-144, 153, 154

sarı kantaronun, 187

ve etik sorunlar, 173

yatıştırıcılar, 17, 108

yayın sapması, 28, 43

yoksunluk belirtileri, 72, 171

yönergesiz destekleyici terapi,
178-179

zihin, 131-135

Zoloft bkz. Lustral

Prof. Dr.
F. Cankat Tulunay ve
Dr. Tanju Sürmeli'nin
sunuş yazısıyla

Hepimiz antidepresanları modern tıbbın mucize ilaçları olarak tanıdık. Profesör Irving Kirsch de böyle düşünüyordu; ta ki araştırması sırasında hayatının en büyük sürpriziyle karşılaşana kadar: Bildiklerimiz doğru değildi!

Nasıl olmuştu da antidepresanlar depresyonun sihirli tedavisi olarak böylesine nam salmıştı? Bu sorunun cevabı bizi klinik araştırma ile ilaç pazarlama arasında iyiden iyiye belirsizleşen bir çizgiye götürüyor. Kirsch, Bilgi Özgürlüğü Yasası'nı kullanarak elde ettiği verileri incelediğinde antidepresanlarla ilgili çalışmaların yüzde kırkının yayımlanmadığını ve yayımlanmayan bulguların aleyhte sonuçlar olduğunu fark etti.

Antidepresan Efsanesinin Sonu bize daha önce göremediğimiz bir gerçeği gösteriyor: Depresyon beyindeki kimyasal dengesizlikten kaynaklanan bir hastalık değildir ve antidepresanlar bütün diğer tedavi yöntemlerinden çok daha tehlikelidir, üstelik tedavi etme bakımından plasebo ilaçlardan daha etkili bile değillerdir.

Antidepresan Efsanesinin Sonu ne bir alternatif tıp kitabı ne de desteksiz atılmış bir iddia. Bu kitap, klinik tıbbın tam merkezinden çıkmış önemli bir dilek. Depresyonu yenmek istiyorsak, önce atidepresan imparatorluğunun çökmesi gerektiği gerçeğine gözlerimizi açmamız için bir fırsat.



Irving Kirsch, Hull Üniversitesi'nde psikoloji profesörüdür. Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi Plasebo Çalışmaları ve Terapötik Karşılaştırma Programı Müdür Yardımcısıdır. Plasebo etkisi ve antidepresan ilaçlarla ilgili yayımlanmış sekiz kitabı ve sayısız makalesi bulunur.

ISBN 978-975-275-194-1