



Güncel Bir Tıbbi Kavram: Nosebo

A Current Medical Term: Nocebo

 Lokman H. TANRIVERDİ^a,
 Hakan PARLAKPINAR^a

^aTıbbi Farmakoloji ABD,
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Malatya, TÜRKİYE

Received: 31 Aug 2019

Received in revised form: 05 Oct 2019

Accepted: 14 Oct 2019

Available online: 21 Oct 2019

Correspondence:

Hakan PARLAKPINAR
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji ABD, Malatya,
TÜRKİYE/TURKEY
hakan.parlakpinar@inonu.edu.tr

ÖZET Plasebo etkisi (İngilizce’de “I will please”, bana iyi gelecek), gerek klinik çalışmalarda gerekse klinik uygulamalarda sıkça karşılaşılan bir kavramdır. Bununla birlikte, klinik sonuçlara önemli yansımaları olan ve plasebonun “kötü kardeşi” ya da “karanlık tarafı” olarak tanımlanan nosebo etkisi (İngilizce’de “I will get harm”, bana kötü gelecek) de bir diğer önemli kavramdır. Klinik pratikte gerek hasta-hekim iletişiminden gerekse hasta psikolojisinden kaynaklanabilen olumsuz beklentiler olabilmektedir. Nosebo etkisi, özellikle ilacın doz ve farmakolojik özelliklerinden bağımsız olarak azalan iyileşme veya artmış yan tesir sıklığı olarak görülebilmektedir. Nosebo etkilerinin tanımlanabilmesi için çalışmada görülen yan tesirlerin sistematik olarak değerlendirilmesi ve etkinliği araştırılan ilacı alan gruptaki yan tesirlerle karşılaştırılması gerekir. Nosebo etkisi, alınan farmakolojik tedavide olabilecek yan tesirlerin veya tedavinin başarısızlığı gibi olumsuz düşüncelerden ve hasta-doktor iletişimindeki eksiklerden de kaynaklanabilmektedir. Bu etkiler; tedaviye güvensizlik, klinik yanıtta azalma, bazı durumlarda ise tedaviyi bırakmaya sebep olabilmektedir. Nosebo etkisine ilişkin araştırmalar devam etmekte olup, potansiyel yan tesirlerin ötesindeki klinik bulgular bu etkinin önemini de göstermektedir. Birçok nörobiyolojik sürecin, nosebo etkisinde rol oynadığı üzerinde durulmaktadır. Bilime yön veren, kanıt değeri yüksek randomize kontrollü klinik çalışmaların sonuçlarının daha sağlıklı yorumlanabilmesi için plasebonun “kötü kardeşi” ya da “karanlık tarafı” olarak tanımlanan nosebo etkisinin iyi bilinmesi gerekir. Bu çalışmada, nosebo etkilerine karşı farkındalık oluşturma amacının yanında nosebo etkisinin tarihçesinden patofizyolojisinde rol alan muhtemel mekanizmalara, gerek bilimsel çalışmalarda gerekse klinik pratikte nosebo etkilerinin nasıl tanımlanabileceği ve bu etkilerin azaltılabileceği adına yapılabilecek öneriler ele alındı.

Anahtar Kelimeler: Nosebo; plasebo; hasta-hekim iletişimi; hasta psikolojisi

ABSTRACT The placebo effect (“I will please” in English) is a common concept in both clinical trials and clinical practice in medicine. On the other hand, the nocebo effect (“I will get harm” in English), which has significant implications for clinical outcomes and is defined as the “dark side” of placebo, is another important concept. In clinical practice, negative expectations arising from patient-physician communication and patient psychology can lead to detrimental results. The nocebo effect can be seen as a reduced recovery or an increased frequency of side effects, regardless of the dose and pharmacological properties of the drug. In order to identify nocebo effects, the side effects seen in the study should be systematically evaluated and compared with the side effects in the group receiving the drug whose efficacy is investigated. These effects may cause insecurity, decreased clinical response, and in some cases, discontinuation from the trials. Clinical findings beyond the potential side effects also demonstrate the importance of this effect. Studies on the nocebo effect are ongoing and many neurobiological processes have been implicated. To better interpret the results of randomized controlled clinical trials, the nocebo effects should be well known. In this review, besides the aim of raising awareness about nocebo effects, also possible mechanisms, how to define nocebo effects in scientific studies and clinical practice, and recommendations to reduce these effects were aimed.

Keywords: Nocebo; placebo; patient-physician communication; patient psychology

Plasebo etkisi (İngilizce’de “I will please”, bana iyi gelecek), gerek klinik çalışmalarda gerekse klinik uygulamalarda sıkça karşılaşılan bir kavramdır. Üzerinde uzun yıllardır çalışılan bu etkinin yaygınlığına, fizyolojisine, etkisine ve yönetimine dair birçok çalışma yapılmıştır.

Bununla birlikte, klinik sonuçlara önemli yansımaları olan ve plasebonun “kötü kardeşi” ya da “karanlık tarafı” olarak tanımlanan nosebo etkisi (İngilizce’de “I will get harm”, bana kötü gelecek) de bir diğer önemli kavramdır. Nosebo etkisi ile ilgili yapılan çalışmalar son yıllarda çoğalmış olsa da konu hakkındaki farkındalığın yeterli olduğunu söylemek güçtür. Kennedy, tedavide kullanılan ilaçlara spesifik olmayan ya da bağlanamayacak bazı tesirleri gözlemlemiş ve bunları nosebo etkisi olarak tanımlamıştır.¹ Nosebo etkisinin klasik bir örneği olarak, Schweiger ve Parducci’nin 1981 yılında yaptıkları çalışma gösterilebilir.² Bu çalışmada birçok okuldan rastgele öğrenciler seçilmiş ve baş bölgelerine takılan elektrotlardan elektrik verileceği söylenmiştir. Bu öğrencilerin üçte ikisinden fazlası, -gerçekte verilmemesine rağmen- bir elektrik akımının başlarından geçtiğini ve bu yüzden baş ağrılarının olduklarını beyan etmişlerdir. Bu sonuca dayanarak, deney katılımcılarına verileceği söylenen ancak verilmeyen elektrik akımının gerçek hayatta baş ağrısına neden olabileceği katılımcılar tarafından düşünüldüğünden, aslında bu baş ağrılarının sadece algısal bir tesir olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Yani baş ağrısı, sadece olası bir yan tesir olarak ortaya çıkmıştır. Diğer yandan bu çalışma, olası bir yan tesire odaklanmanın bile bir ağrı nedeni olabileceği hipotezini doğrular niteliktedir.

Nosebo etkisi; farmakolojik olarak aktif etken madde içermeyen bir preparat ile yapılan tedavi sırasında ortaya çıkan, ilacın farmakodinamik özelliklerinden kaynaklanmayan, zararlı veya istenmeyen etkilere karşılık gelmektedir. Plasebo etkisi gibi nosebo etkisinin de farmakolojik tedavi alan

hastalardaki etki potansiyeline birçok çalışmada dikkat çekilmiştir. Hahn, bu olumsuz etkilerin duygudurum ile yakından ilişkili olduğunu, bu durumun yapılan tedaviye hastanın uyumunu ve güvenini etkileyeceğini ve istenmeyen bazı durumlarla sonuçlanabileceğini savunarak nosebo kavramının daha kapsamlı değerlendirilmesi gerektiğini belirtmiştir.³ Nosebo etkilerinin, hastanın tedaviyi bırakmasına kadar gidebilecek etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Birçok ilacın spesifik olmayan yan tesirleri, plasebo uygulamasından daha sık görülmesi bile bu durum çoğu zaman hastanın tedaviyi sonlandırabileceği nedenlerinden biri olabileceği görülmektedir. Örneğin; nosebo etkisi, oral kontrasepsiyon yöntemlerine güvenmeyen veya dirençli hastalarda tedavinin sürekliliğinin sağlanamaması ile ilişkilendirilmiştir.⁴ Diğer yandan, hastanın tedaviye uyumunun ve güveninin, bazı durumlarda, tedavinin kendisinden daha güçlü bir klinik etkisinin olabileceği de unutulmamalıdır.⁵

Bu çalışmanın amacı, nosebo fenomeninin gerek klinik çalışmalarda gerekse klinik pratikte tedavi sürecine olan etkilerine dair bilgi ve farkındalık düzeyini artırmak, bu etkilerin muhtemel fizyolojik mekanizmalarını sunmak ve bu etkileri azaltmaya yardımcı olabilecek bilgiler sağlamaktır.

MUHTEMEL MEKANİZMALAR

Nosebo etkilerinde hastayla ilişkili faktörler ve nörobiyolojik faktörler gibi birçok mekanizmanın yanında, birçok psikososyal kuramın da etkili olduğu düşünülmektedir (Tablo 1).^{6,7} Hastaların olumsuz beklentileri bu etkiye sebep olan ana faktörlerden

TABLO 1: Plasebo ve nosebo yanıtların temelinde yatan bazı etkiler ve tanımları.

Hawthorne etkisi	Gözlem ve klinik çalışma sürecinin farkındalığına bağlı oluşan etkiler
Jastrow etkisi	Hastaların tedavi çıktıklarına odaklanmaları
Pygmalion etkisi	Çalışmanın sonuçlarını yorumlayan kişinin hastadan beklentilerine odaklanması
John Henry etkisi	Hastaların kontrol grubunda olduğunu düşünerek bu durumdan etkilenmesi
Halo etkisi	Hastaların faz çalışmaları devam eden ilaçları kullandıklarını bilmesine bağlı ortaya çıkan etkiler
Experimenter etkisi	Çalışmanın sonuçlarını yorumlayan kişinin çıktıkları farklı yorumlayabilmesi
Socialization etkisi	Çalışmaya katılan hastaların iletişimi sonucu oluşabilecek etkiler
Value etkisi	Tedavi maliyetinin tedavi çıktıklarına etkileri

Olshansky B. J Am Coll Cardiol. 2007;49(4):415-21 makalesinden uyarlanmıştır.

biri olarak değerlendirilmiştir. Sonuçta, yaşanabilecek bir olumsuzluk ihtimali düşüncesinin bile psikolojik olarak genel vücut ağrısı, mide bulantısı ve impotans gibi birçok semptomu tetikleyebileceği klinik pratikte sıkça karşılaşılan bir durumdur.⁸ Dahası, plasebo etkilerinin biyolojik temelleri hakkında çok daha fazla bilgi sahibi olsak da nosebo etkisine sebep olabilecek mekanizmalar son zamanlarda yapılan çalışmalarla aydınlatılmaya çalışılmaktadır.⁹ Bu çalışmaların bir kısmını ise ağrı ile ilişkili çalışmalar oluşturmaktadır. Örneğin; plasebo alan grupta olumsuz beklentilerin artması ile kolesistokinin ve siklooksijenazın da aktive olduğu, nörolojik birçok yolağın ve hatta omurilikten çıkan sinyaller gibi birçok nörofizyolojik süreci etkilediği gösterilmiştir.⁸⁻¹¹ Benzer yaklaşımın nosebo fenomeni için de düşünülmesi ve çalışılması önemlidir. Öncelikle, plasebo ve nosebo etkilerinin hasta beyni ve vücudundaki değişikliklerle ilişkili gerçek biyolojik olaylar olduğu unutulmamalıdır. İkincisi, farmakolojik tedavinin bu iki fenomenden etkilenileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumda, rutin klinik uygulamalarda nosebo etkilerini minimize edecek ve plasebo etkilerini artıracak yaklaşımlar önem arz etmektedir. Üçüncüsü, mevcut deneysel ve klinik araştırma metodolojisindeki kontrol gruplarında genellikle plasebo etkileri ön plana çıkarılmakta ve bu durum da nosebo etkilerinin klinik tedaviye yansımalarının görülmesine engel olabilmektedir. Bu durum, araştırma metodolojisinde yapılacak güncellemeler ve bu etkileri ortaya koyabilecek/dışlayabilecek bir çalışma tasarımı ile aşılabilecektir. Böylece plasebo ve nosebo fenomenlerinin biyolojik temelleri ve yansımaları üzerinde daha detaylı çalışmalar yapılabilecektir.

KLİNİK PRATİKTE NOSEBO ETKİSİ

Klinik ortamlarda nosebo etkisi; tedaviye güvensizlik, tedaviye yanıtta azalma ve bazı durumlarda ise tedaviyi bırakma şekillerinde ortaya çıkmaktadır.¹²

Nosebo etkisi, alınan farmakolojik tedavi esnasında çeşitli yan tesirlerin ortaya çıkabileceği veya tedavinin başarısız olabileceği düşüncesi gibi olumsuz beklentilerden ve hasta-doktor iletişimindeki eksikliklerden kaynaklanır.¹³ Bu olumsuz dü-

şünceler, aslında çoğunlukla hekimin hastalık seyri ile ilgili hastayla görüşmelerinde ve/veya uygulayacak tedaviye dair bilgilendirilmiş onam alınması sürecinde, bazen de konsültan hekimin sözel iletişimi esnasında ya da istem dışı olarak ortaya çıkmaktadır.^{14,15} Olumsuz düşüncelere sebep olabilecekler arasında arkadaşlar, aile ve hasta-hasta iletişimleri, internet ve sosyal medya da önemli bir yer tutmaktadır.¹⁶ Örneğin; hastaların, statinlerin yan tesirleri hakkında toplumun erişimine açık ve güvenilirliği tartışmalı bilgi kaynaklarına ulaşma ihtimalinin yüksek olduğu ülkelerde statin intoleransı açısından daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹⁷ Nosebo etkisi, tedavi gören diğer hastaların semptomları, yan tesirleri ve davranışlarını gözlemleyerek de ortaya çıkabilmektedir.^{2,18,19}

Nosebo etki, mevcut veya geçmiş tedavilerdeki memnuniyetsizlikten de kaynaklanabilir.²⁰ Örneğin; bazı hastaların biyoeşdeğer ilaçlara daha az güvendikleri ve patent sahibi (orijinal) ilaçlardan daha az etkili ve daha zararlı olduklarına inandıklarına dair bazı veriler mevcuttur.^{21,22} Kronik hastalık takibinde biyoeşdeğer ilaçlarla devam etmek, hastada tedaviye uyumu azaltabilmekte, etkililiğinde muhtemel azalma ve daha sık advers olaylarla sonuçlanabilmektedir.²³ Yakın zamanda İsveç toplumunda yapılan bir anket çalışmasında, her 10 katılımcıdan 7'sinin biyoeşdeğer ilaçlara güvendiği gösterilmiştir. Çalışmada, biyoeşdeğer ilaçlara güveni etkileyen 4 faktör; kadın cinsiyet, ilacın ticari isim ve görünümündeki değişikliklerin ilaca uyumu zorlaştırması, biyoeşdeğer ilaçların birey veya devlet ekonomisine katkı sağlamamaları gibi faktörler saptanmıştır.²⁴ Ayrıca, Finlandiya'da biyoeşdeğer ilaçların daha sık kullanılması ile ilgili yasal düzenleme sonrasında, hekimlerin bu ilaçlara bakış açısını değerlendirmek için yapılan ankette hekimlerin yarısının etkililik ve güvenilirlik ile ilgili kaygılarının olduğu bildirilmiştir.²⁵

Bernard Lown'un, "Kelimeler, bir doktorun sahip olduğu en güçlü araçtır, ancak iki tarafı keskin bir kılıç gibidir." söylemi, hekim-hasta iletişiminin önemini özetlemekte ve plasebo ve nosebo etkilerine de dikkat çekmektedir.²⁶ Hekimler, hastalarını tedaviye bağlı oluşabilecek komplikasyonlara veya yan tesirlere karşı bilgilendirmenin yanında, bu

bilgilendirmenin hastada nosebo etkilerine sebep olmaması için de dikkatli olmalıdır. Bu ikilemden kurtulmanın yolları arasında önerilen tedavinin genellikle iyi tolere edildiği gerçeği üzerinde durulabileceği veya hastanın da onayıyla olası yan tesirler hakkında çok fazla detaylara girerek bir bilgilendirme yapılmaması önerilmiştir.¹³ Doktor ve hasta arasındaki iletişimin zamanlaması da önemlidir. Şöyle ki tıbbi konsültasyondaki olumsuz önerilerin, cerrahi tedavi görecektir hastanın endişelerini artıracığı ve nosebo etkilerinin oluşmasına sebep olabileceği unutulmamalıdır. Olumsuz önerilerin etkisinin kapsamı, temel olarak, hastanın yaşam öyküsünün (tıbbi sistemin önceki tecrübesi dâhil) ve terapötik ilişkisinin (olumlu ya da olumsuz) niteliğinden kaynaklanabilmektedir.^{13,27,28} Ayrıca, genel olarak hekim-hasta iletişimindeki olumsuz etkiler, olumlu etkilerinden daha güçlü olmaktadır.²⁹ Klinisyenlerin hastanın tedaviye uyumunu ve güvenini artırıcı olumlu önerilerine rağmen bu olumsuzluk uzun süre devam edebilmektedir.^{12,16,30}

Nosebo etkilerinin oluşmasına sebep olabilecek olumsuz beklentiler, terapötik müdahaleyi daha sıkıntılı bir hâle getirebilmektedir. Örneğin; epidural anestezi yapılacak olan hastalara yalnız uyuşukluk hissi oluşacağını söylemek yerine bir arı sokması gibi hissedeceği söylendiğinde ağrı algı skalasında çok daha yüksek skorlar ortaya çıkmıştır.³¹ Tıbbi prosedürlere yönelik korku ve endişe, negatif tedavi sonucu ve hatta plasebo yanıtının azalmasıyla ilişkilidir. Klinik pratikte, nosebo etkileri en azından plasebo kadar önemli olduğundan, nosebo etkilerini, hiperaljezi açısından önceden tahmin etmek önem kazanmaktadır. Bu bağlamda, Aslaksen ve ark.nın yaptığı çalışmada, dispoziyonel ağrı korkusunun nosebo etkiye bağlı ortaya çıkabilecek hiperaljeziyi öngörmede önemli bir belirteç olabileceği ve emosyonel stresin de bu cevabi etkileyebileceği gösterilmiştir. Ayrıca, ağrı açısından yüksek düzeyde korku ve kaygı düzeyine sahip hastaların belirlenmesi, hekimin tedavinin etkilerini optimize etmek için hasta uyumunu artırıcı yöntemlere yönelmesine yardımcı olabilir.³² Benzer şekilde, farmakolojik olarak aktif ilaçların etkililiği, çelişkili bilgiler verildiğinde büyük ölçüde farklılık gösterebilmektedir. Örneğin; Lupa-

rello ve ark.nın astım hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada, hastalara iritatan özelliklere sahip bir alerjen olarak tanıttıkları serum fizyolojisi inhaler yoldan verdiklerinde hastaların yaklaşık yarısında havayolu direncinde artış saptanmıştır. Aynı hastalara aynı bileşik bu sefer astımda faydalı bir bileşik olarak tanıtılıp verildiğinde ise hastaların havayolu obstrüksiyonunda düzelme saptanmıştır.³³ Bingel ve ark.nın 2011 yılında hastaların beklentilerinin ve tedaviye güven/uyumunun tedaviye etkisine nöroradyolojik görüntülemelerle kanıt aradıkları çalışmalarında; pozitif tedavi beklentisinin, güçlü bir opioid türevi analjezik olan remifentanilin analjezik etkisini önemli ölçüde artırdığı (iki katına çıkarmış); buna karşın, negatif tedavi beklentisinin remifentanil analjezisini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Bu öznel etkilerin, ağrı şiddetinin kodlanmasıyla ilgili beyin bölgelerinde nöral aktivitedeki önemli değişikliklerle uyumlu olduğu görülmüştür. Pozitif beklenti etkileri, endojen ağrı modülatör sistemindeki aktivite ile ilişkiliyken; negatif beklentilerin hipokampustaki aktivite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Subjektif ve nesnel kanıtlara dayanarak, bir bireyin bir ilacın etkisine yönelik beklentisinin terapötik etkinliğini eleştirel olarak nasıl etkilediğini ve buradaki düzenleyici beyin mekanizmalarının, beklentinin bir işlevi olarak farklılık gösterdiği sonucuna varılmıştır. Çalışmanın sonunda, tedavi sonuçlarını optimize etmek için hastaların düşünce ve beklentilerini, geleneksel düşünceler ile birlikte ilaç tedavi rejimlerine entegre etmenin gerekli olabileceği önerilmektedir.³⁴

KLİNİK ÇALIŞMALARDA NOSEBO ETKİSİ

Klinik çalışmalarda nosebo etki, özellikle subjektif, doz ve ilacın farmakolojik özelliklerinden bağımsız olarak azalan iyileşme veya artmış yan tesir sıklığı olarak karşımıza çıkmaktadır.¹² Bu nedenle nosebo etkisi istenmeyen bir durumdur. Diğer yandan, eğer hastalar birçok yan tesir bildirirse, sonuçlar tedavinin zararlı olduğu ve/veya prospektif bir çalışmanın erken sonlandırılabilmesi unutulmamalıdır. Ayrıca, bu olumsuz olaylar birçok katılımcının tedavi sürecini tamamlayamamasına sebep olduğu takdirde ortaya çıkacak sonuçların da yorumlanmasını daha karmaşık hâle getirecektir.³⁵

Randomize kontrollü klinik çalışmalarda nosebo etkisi nadiren tartışılmaktadır ve bir çalışmanın sonuçları yorumlanırken plasebo etkiye göre sıklıkla göz ardı edilmektedir. Nosebo etkisinin büyüklüğü ve nosebo etkisinin bir sonucu olarak yan tesir rapor eden klinik çalışmalardaki hastaların yüzdesine birçok çalışmada yer verilmemektedir.³⁵⁻³⁹ Örneğin; nöropatik ağrı ile ilgili 2000-2010 yılları arasında yapılan çalışmaların metaanalizinde, plasebo ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %52'sinin [%95 güven aralığı (GA): 35,7-67,9] yan tesir bildirdiği ve %6'sının (%95 GA: 4,5-8,0) ise bu yan tesirler nedeniyle çalışmadan çekildikleri bildirilmiştir.⁴⁰ Bu çalışmada, farmakolojik olarak aktif bir etken madde almayan plasebo grubunda bildirilen bu yan tesirler nosebo etkisi olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma tasarımında, hastaların nosebo etkilerini kendilerinin oluşturabileceği unutulmamalıdır. Framingham Heart Study çalışmasına dâhil edilen ve benzer risk faktörlerine sahip, yaş aralığı 45-64 yıl olan kadınlar, koroner arter hastalık mortalitesi açısından incelenmiş ve kardiyovasküler hastalıklara yakalanacağı endişesine sahip kadınlardaki mortalitenin bu endişeye sahip olmayanlara göre 3,7 kat daha fazla mortal seyrettiği saptanmıştır.⁴¹ Benzer şekilde başka bir çalışmada, korku veya depresyon gibi aşırı duygusal durum ile ölümlerle sonuçlanabilen kardiyomiyopati arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Takotsubo kardiyomiyopatisi, kadınlarda sık görülen ve yoğun emosyonel stres ile ilişkili mortal seyredabilen bir hastalıktır. Randomize kontrollü prospektif bir çalışmada, klinik pratikte yer alan bilgilendirilmiş onam alınma süreci sırasında da test edilen tedavinin etkileri ve etkililiği araştırılan farmakolojik preparata bağlı yan tesirlerinin yanında plasebo grubunun varlığının hastaya bildirilmesinin de hastada nosebo etkilerinin ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir.⁶ Dolayısıyla bu durumun klinik çalışmanın sonuçlarını etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin; aspirin ve sülfonpirazonun anstabil anjina tedavisindeki etkililiklerinin karşılaştırıldığı üç farklı merkezde yapılan bir çalışmada, bilgilendirilmiş onamda gastrointestinal yan tesirlerin olabileceği bildirilen hastalarda bildirilmeyenlere göre aspirin alanlarda gastrointesti-

nal yan tesirlerin sıklığının altı kat daha fazla olduğu saptanmıştır.^{42,43} Çalışmaya dâhil edilen hastalar tarafından bildirilen, ancak etkililiği araştırılan ilacın farmakolojik etkilerinden kaynaklanmayan bu yan tesirler nosebo etkiye dayandırılmaktadır.²⁷ Bu semptomlar, Cairns ve ark.nın yaptığı çalışmada da belirtildiği üzere çoğunlukla mide bulantısı, baş ağrısı, yorgunluk veya huzursuzluk gibi minör bulgulardır ve spesifik değildir.⁴² Bu semptomların sıklıkla herhangi bir hastalığa spesifik olmadığı ve çoğunlukla herhangi bir ilaç almayan bireylerde de yaşam boyunca karşılaşılabilecek bulgular olduğu düşünülmektedir.⁴⁴ Diğer yandan, olumsuz beklentileri olan hastaların yan tesir beklentileri ve bunları tedaviyle ilişkili olarak yorumlamaları da olasıdır.²⁷

Çalışmalardaki tüm yan tesirlerin veya olumsuz bulguların nosebo ile ilişkili olduğunu düşünmemek gerekir.³⁸ Hastanın beyan ettiği bazı şikâyetler hastalığın kendi seyrinde ortaya çıkabilen semptomlar da olabilir. Çünkü hastalar, tedavinin yan tesirleri ile ilgili hastalıklarının semptomlarını ayırt edemeyebilirler.⁴⁵ Analjezik ajanların etkililiğinin araştırıldığı klinik çalışmalarda, değerlendirilen analjezik ilacı alan grup ile plasebo alan grup arasında bildirilen yan tesirlerin sıklığı karşılaştırılmış ve plasebo alan hastalarda daha çok yan tesir bildirildiği görülmüştür.³⁷ Bu veriler, ilaçların olumsuz etkileri hakkındaki bilgilerin, yan tesirlerin ortaya çıkışını tetikleyebilecek beklentilere neden olduğunu göstermektedir. Bu durum, klinik araştırma sonuçlarının bu açıdan daha dikkatli okunması gerektiğini göstermektedir.³⁸ Benzer şekilde, randomize plasebo kontrollü bir çalışmanın tasarımı da bazen nosebo bir etkiye sebep olabilir. Örneğin; farklı tedavi rejimlerine rastgele atanma, hastalara bu konuda bir tercih hakkı verilmemesi, bir seçeneğe sahip olmamanın bir nosebo etkiye yol açabileceği ve plasebo etkisini azaltabileceği düşünülebilir.⁴⁶ Ayrıca, kontrol grubu; bekleme listesindeki veya girişimsel olmayan bir gruptaki hastalardan oluşuyorsa, bu gruba randomize edilen hastalar herhangi bir tedavi almadan çalışmayı tamamlayacaklarından, bunlar için iki taraflı bir ön yargı vardır: Bu hastalar sadece kör değildir ve aynı zamanda tedavi beklenti-

leri karşılanmamıştır. Çünkü herhangi bir tedavi görmeyen hastada ilgili semptomların ortaya çıkması, kötüleşmesi veya en iyi ihtimalle iyileşmenin yavaşlaması şeklinde sonuçlanacaktır. Bu da nosebo etkilerin görülmesine yol açacaktır.

Nosebo etkisi, open-label olarak tasarlanan randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarını etkileyebilmektedir. Söz gelimi, atenolol kullanımı ile gelişen erektil disfonksiyon sıklığının çalışmaya dâhil edilen hasta grupları arasında farklılık gösterdiği saptanmıştır. Örneğin; atenolol alan ve atenolol kullanımına bağlı erektil disfonksiyon gelişebileceğini bilen hasta grubunda yan tesir bildirim oranı %31,2 iken; atenolol alacağı söylenen, ancak muhtemel yan tesirler hakkında bilgi verilmeyen hastalarda bu oran %15,6 olmuştur. Çalışmaya çift körlü dâhil edilen ve yan tesirler hakkında bilgilendirme yapılmayan hasta grubunda ise bu oranın %3,1'e kadar düştüğü tespit edilmiştir.⁴⁷

NOSEBO ETKİLERİ NASIL BELİRLENİR VE HAFİFLETİLİR?

Nosebo etkilerini tanımlamak için öncelikle plasebo alan gruptaki yan tesirler sistematik olarak değerlendirilmeli ve etkinliği araştırılan ilacı alan gruptaki yan tesirlerle karşılaştırılmalıdır. Ortaya çıkacak farklılıkların hastalığın klinik semptomları ile karıştırılmaması gerekir. Ancak, birçok randomize kontrollü klinik çalışmada, semptomlar ilgili ayırım gözetilmeksizin raporlanmaktadır. Bu nedenle, yapılacak olan klinik çalışmaların tasarım sürecinde bu konu ile ilgili ön hazırlık yapılması, çalışmanın sonuçlarının yorumlanmasını daha sağlıklı kılacaktır.^{14,48}

Bir diğer yaklaşım ise bilgilendirilmiş onam formunun içeriğinde yapılabilecek değişiklik ile ilgilidir. Örneğin; nosebo etkisinin ortaya çıkışını engellemek adına, bilgilendirilmiş onam formunda, düşük insidansa sahip bir yan tesirden bahsedilirken "Hastaların büyük bir kısmında bu yan tesir görülmemektedir." ifadesine dikkat çekilmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Söz gelimi, influenza aşısı uygulanan hastalarda yan tesir görülmeyenlerin yüzdesinin (pozitif iletişim) söylendiği hasta-

larda, yan tesir görülenlerin yüzdesinin bildirildiği (negatif iletişim) hastalara göre daha az yan tesir görülmüştür.⁴⁹ Colloca ve Miller, olası ancak hayati olmayan advers olayların bilgilendirilmiş onam çerçevesinde verilmeyebileceğini ve bunun klinik çalışmalarda nosebo etkilerini azaltacağı düşüncesini paylaşmışlardır.⁵⁰ Örneğin; hastalara ciddi yan tesirler haricinde, belirli yan tesirler (örneğin; tolere edilebilir baş ağrısı, hâlsizlik ve bulantı gibi) hakkında hastaya bilgi almama seçeneği sunulabileceği belirtilmiştir. Bu konuda hasta ile "A ilacını (etkinliği araştırılan ilaç) alan hastalarımızın çok az bir kısmı hayatı tehdit etmeyen ve ciddi olmayan yan tesirler bildirmiştir. Yapılan çalışmalar, bu yan tesirleri tek tek açıkladığımız hastaların, açıkladıklarımıza göre daha fazla yan tesir bildiriminde bulduklarını göstermiştir. Siz, bu yan tesirler hakkında bilgilendirilmek ister misiniz?" şeklinde iletişime geçilebilir.

Bu yöntemlerin haricinde, nosebonun neden olduğu olumsuz bulgular gül(dür)me sanatı ile azaltılabilir. Söz gelimi, komik video izletilen diyabetli hastalarda plasebo grubuna göre doğal öldürücü hücrelerin aktivitesi ile ilişkili genlerin kahkaha eylemi sonucunda düzenlendiği gösterilmiştir.⁵¹ Yine gülme aktivitesinin yara iyileşmesine katkıda bulunduğu ve hatta renin-angiotensin-aldosteron sisteminde modülatör olarak rol aldığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir.^{52,53} Psikoterapi açısından da ele alınabilecek bu yöntemin de meme kanseri olan hastalarda anksiyete, depresyon ve strese karşı oldukça etkili olduğu, noseboya karşı etkili olduğu, diğer yandan postpartum yorgunlukta da kullanılabileceği belirtilmiştir.^{54,55}

SONUÇ

■ Bilime yön veren, kanıt değeri yüksek randomize kontrollü klinik çalışmaların sonuçlarının daha sağlıklı yorumlanabilmesi için plasebonun "kötü kardeşi" ya da "karanlık tarafı" olarak tanımlanan nosebo etkisinin iyi bilinmesi gerekir.

■ Olası bir yan tesire odaklanmanın bile nosebo etkisi olarak sonuçlanabileceği unutulmamalıdır.

■ Nosebo etkisi, alınan farmakolojik tedavide olabilecek yan tesirlerin veya tedavinin başarısızlığı

gibi olumsuz düşüncelerden ve hasta-doktor iletişimindeki eksiklerden kaynaklanabilmektedir.

■ Klinik pratikte nosebo etkisi; tedaviye güvensizlik, klinik yanıtta azalma, bazı durumlarda ise tedaviyi bırakmaya sebep olabilmektedir.

■ Randomize kontrollü prospektif bir çalışmada, klinik pratikte yer alan bilgilendirilmiş onam alınma süreci sırasında test edilen tedavinin etkileri ile etkililiği araştırılan farmakolojik preparata bağlı yan tesirlerin yanında, plasebo grubunun varlığının hastaya bildirilmesi de hastada nosebo etkilerinin ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir.

■ Hastanın tedaviye uyumunun ve güveninin, bazı durumlarda, tedavinin kendisinden daha güçlü bir klinik etkisinin olabileceği unutulmamalıdır.

■ Nosebo fenomeninin biyolojik temelleri ve yansımaları üzerine daha detaylı çalışmalar yapılmalı, ancak araştırma metodolojisinde yapılacak güncellemeler ile bu etkileri ortaya koyabilecek/dışlayabilecek bir çalışma tasarımı da son derece önemlidir.

■ Nosebo etkilerini tanımlamak için öncelikle plasebo alan gruptaki yan tesirler sistematik olarak değerlendirilmeli, ardından etkililiği araştırılan ilacı alan gruptaki yan tesirlerle karşılaştırılmalıdır.

■ Olası ancak hayati olmayan yan tesirlerin bilgilendirilmiş onam çerçevesinde bildirilmeyebileceği ya da pozitif bakış açısı ile ifadesi ve bunun klinik çalışmalarda nosebo etkilerini azaltabileceği öngörülmektedir.

■ Hasta-hekim iletişimi eğitimine tıp eğitiminde ve hayat boyu öğrenme programlarında bu

konuya daha fazla ağırlık verilmesi gerekmektedir.

■ Hasta iletişiminde kelimelerin gücünün hasta yararına nasıl daha iyi kullanılabileceği üzerinde durulmalıdır.

■ Mevlana'nın da "Kardeş, sen ancak o düşünceden ibâretsın. Geri kalan varlığın ise kemik ve deriden başka bir şey değildir. Düşüncen mânevî, varlığın gülse, gül bahçesisin; dikense, külhana layıksın." sözünde üzerinde durulan olumsuz düşünceden uzak durma ilkesi, hasta-hekim iletişiminde hastalarda nosebo etkilerinin oluşmaması açısından son derece önemlidir.⁵⁶

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Hakan Parlakpınar; **Tasarım:** Lokman H. Tanrıverdi, Hakan Parlakpınar; **Denetleme/Danışmanlık:** Hakan Parlakpınar; **Analiz ve/veya Yorum:** Lokman H. Tanrıverdi, Hakan Parlakpınar; **Kaynak Taraması:** Hakan Parlakpınar; **Makalenin Yazımı:** Lokman H. Tanrıverdi, Hakan Parlakpınar; **Eleştirel İnceleme:** Hakan Parlakpınar; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Hakan Parlakpınar.

KAYNAKLAR

1. Kennedy WP. The nocebo reaction. *Med World*. 1961;95:203-5. [[PubMed](#)]
2. Schweiger A, Parducci A. Nocebo: the psychological induction of pain. *Pavlov J Biol Sci*. 1981;16(3):140-3. [[PubMed](#)]
3. Hahn RA. The nocebo phenomenon: concept, evidence, and implications for public health. *Prev Med*. 1997;26(5 Pt 1):607-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
4. Grimes DA, Schulz KF. Nonspecific side effects of oral contraceptives: nocebo or noise? *Contraception*. 2011;83(1):5-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
5. Chen JA, Papakostas GI, Youn SJ, Baer L, Clain AJ, Fava M, et al. Association between patient beliefs regarding assigned treatment and clinical response: reanalysis of data from the Hypericum Depression Trial Study Group. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(12):1669-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
6. Benedetti F. Placebo effects: from the neurobiological paradigm to translational implications. *Neuron*. 2014;84(3):623-37. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
7. Olshansky B. Placebo and nocebo in cardiovascular health: implications for healthcare, research, and the doctor-patient relationship. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(4):415-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Benedetti F. *Placebo Effects*. 2nd ed. USA: Oxford University Press; 2014. p.416. [[Crossref](#)]
9. Shaibani A, Frisaldi E, Benedetti F. Placebo response in pain, fatigue, and performance: possible implications for neuromuscular disorders. *Muscle Nerve*. 2017;56(3):358-67. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Wager TD, Atlas LY. The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nat Rev Neurosci*. 2015; 16(7):403-18. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
11. Tinnermann A, Geuter S, Sprenger C, Finsterbusch J, Büchel C. Interactions between brain and spinal cord mediate value effects in nocebo hyperalgesia. *Science*. 2017;358(6359):105-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Blasini M, Corsi N, Klinger R, Colloca L. Nocebo and pain: an overview of the psychoneurobiological mechanisms. *Pain Rep*. 2017;2(2). [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. Häuser W, Hansen E, Enck P. Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(26):459-65. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
14. Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L. When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*. 2007;147(2):260-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Tobert JA, Newman CB. The nocebo effect in the context of statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2016;10(4):739-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Crichton F, Petrie KJ. Health complaints and wind turbines: the efficacy of explaining the nocebo response to reduce symptom reporting. *Environ Res*. 2015;140:449-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Khan S, Holbrook A, Shah BR. Does googling lead to statin intolerance? *Int J Cardiol*. 2018;262:25-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Colloca L, Benedetti F. Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain*. 2009;144(1-2):28-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Swider K, Babel P. The effect of the sex of a model on nocebo hyperalgesia induced by social observational learning. *Pain*. 2013;154(8): 1312-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Kessner S, Wiech K, Forkmann K, Ploner M, Bingel U. The effect of treatment history on therapeutic outcome: an experimental approach. *JAMA Intern Med*. 2013;173(15): 1468-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Al Ameri MN, Whittaker C, Tucker A, Yaqoob M, Johnston A. A survey to determine the views of renal transplant patients on generic substitution in the UK. *Transpl Int*. 2011;24(8):770-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Himmel W, Simmenroth-Nayda A, Niebling W, Ledig T, Jansen RD, Kochen MM, et al. What do primary care patients think about generic drugs? *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005;43(10):472-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Labiner DM, Paradis PE, Manjunath R, Duh MS, Lafeille MH, Latrémouille-Viau D, et al. Generic antiepileptic drugs and associated medical resource utilization in the United States. *Neurology*. 2010;74(20):1566-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Olsson E, Svensberg K, Wallach-Kildemoes H, Carlsson E, Hällkvist C, Kaae S, et al. Swedish patients' trust in the bioequivalence of interchangeable generics. What factors are important for low trust? *Pharm Pract (Granada)*. 2018;16(4):1298. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Heikkilä R, Mäntyselkä P, Hartikainen-Herranen K, Ahonen R. Customers' and physicians' opinions of and experiences with generic substitution during the first year in Finland. *Health Policy*. 2007;82(3):366-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Emmerling P. *Ärztliche Kommunikation: Als Erstes Heile Mit Dem Wort*. 1st ed. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2014. p.263.
27. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA*. 2002;287(5): 622-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Vangronsveld KL, Linton SJ. The effect of validating and invalidating communication on satisfaction, pain and affect in nurses suffering from low back pain during a semi-structured interview. *Eur J Pain*. 2012;16(2):239-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Greville-Harris M, Dieppe P. Bad is more powerful than good: the nocebo response in medical consultations. *Am J Med*. 2015;128(2):126-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Crichton F, Petrie KJ. Accentuate the positive: counteracting psychogenic responses to media health messages in the age of the Internet. *J Psychosom Res*. 2015;79(3):185-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Varelmann D, Pancaro C, Cappiello EC, Cammann WR. Nocebo-induced hyperalgesia during local anesthetic injection. *Anesth Analg*. 2010;110(3):868-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Aslaksen PM, Zwarg ML, Eilertsen HI, Gorecka MM, Bjørkedal E. Opposite effects of the same drug: reversal of topical analgesia by nocebo information. *Pain*. 2015;156(1):39-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Luparello TJ, Leist N, Lourie CH, Sweet P. The interaction of psychologic stimuli and pharmacologic agents on airway reactivity in asthmatic subjects. *Psychosom Med*. 1970;32(5):509-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Ni Mhuircheartaigh R, Lee MC, Ploner M, et al. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med*. 2011;3(70):70ra14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Mitsikostas DD, Mantonakis LI, Chalarakis NG. Nocebo is the enemy, not placebo. A meta-analysis of reported side effects after placebo treatment in headaches. *Cephalalgia*. 2011;31(5):550-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Petersen GL, Finnerup NB, Colloca L, Amanzio M, Price DD, Jensen TS, et al. The magnitude of nocebo effects in pain: a meta-analysis. *Pain*. 2014;155(8):1426-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Amanzio M, Corazzini LL, Vase L, Benedetti F. A systematic review of adverse events in placebo groups of anti-migraine clinical trials. *Pain*. 2009;146(3):261-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Rief W, Nestoriuc Y, von Lilienfeld-Toal A, Dogan I, Schreiber F, Hofmann SG, et al. Differences in adverse effect reporting in placebo groups in SSRI and tricyclic antidepressant trials: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2009;32(11):1041-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

39. Rief W, Nestoriuc Y, Weiss S, Welzel E, Barsky AJ, Hofmann SG. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *J Affect Disord.* 2009;118(1-3):1-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Papadopoulos D, Mitsikostas DD. A meta-analytic approach to estimating nocebo effects in neuropathic pain trials. *J Neurol.* 2012;259(3):436-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Voelker R. Nocebos contribute to host of ills. *JAMA.* 1996;275(5):345, 347. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, et al. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina: results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med.* 1985;313(22):1369-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Myers MG, Cairns JA, Singer J. The consent form as a possible cause of side-effects. *Clin Pharmacol Ther.* 1987;42(3):250-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Eriksen HR, Ursin H. Subjective health complaints, sensitization, and sustained cognitive activation (stress). *J Psychosom Res.* 2004;56(4):445-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Fine S, Johnston C. Drug and placebo side effects in methylphenidate-placebo trial for attention deficit hyperactivity disorder. *Child Psychiatry Hum Dev.* 1993;24(1):25-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Bartley H, Faasse K, Horne R, Petrie KJ. You can't always get what you want: the influence of choice on nocebo and placebo responding. *Ann Behav Med.* 2016;50(3):445-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, Marazzi G, Patrici R, Fini M, et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J.* 2003;24(21):1928-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Benedetti F, Shaibani A. Nocebo effects: more investigation is needed. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(6):541-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. O'Connor AM, Pennie RA, Dales RE. Framing effects on expectations, decisions, and side effects experienced: the case of influenza immunization. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(11):1271-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Colloca L, Miller FG. The nocebo effect and its relevance for clinical practice. *Psychosom Med.* 2011;73(7):598-603. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
51. Hayashi T, Tsujii S, Iburu T, Tamanaha T, Yamagami K, Ishibashi R, et al. Laughter up-regulates the genes related to NK cell activity in diabetes. *Biomed Res.* 2007;28(6):281-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Takayanagi K, Shimura T, Iwabuchi K, Fujiwara H, Ohnishi J, Ishii K, et al. Laughter education for implementation of the smile-sun method to promote natural healing in public and healthcare facilities. *Jpn Hosp.* 2012(31):57-61. [[PubMed](#)]
53. Nasir UM, Iwanaga S, Nabi AH, Urayama O, Hayashi K, Hayashi T, et al. Laughter therapy modulates the parameters of renin-angiotensin system in patients with type 2 diabetes. *Int J Mol Med.* 2005;16(6):1077-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Kim SH, Kim YH, Kim HJ, Lee SH, Yu SO. The effect of laughter therapy on depression, anxiety, and stress in patients with breast cancer undergoing radiotherapy. *Asian Oncology Nursing.* 2009;9(2):155-62.
55. Shin HS, Ryu KH, Song YA. [Effects of laughter therapy on postpartum fatigue and stress responses of postpartum women]. *J Korean Acad Nurs.* 2011;41(3):294-301. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Mevlana Celaleddin Rumi. *Mesnevi*. Herkes İçin Mesnevinâme. Yayına Hazırlayan: Mehmet Alim Konukçu. 3. Baskı. İstanbul: Salon Yayınları; 2016. p.227.