

Stres, Anksiyete ve Fonksiyonel Gastrointestinal Bozukluklar

Stress, Anxiety and Functional Gastrointestinal Disorders

Sermin Kesebir¹, Semra OcaK Karataş¹, Çiğdem BeZgin¹, Fatma Cengiz¹

¹ Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

Arşiv Kaynak Tarama Dergisi (Archives Medical Review Journal) 2012; 21(2): 122-133

ABSTRACT

Stress has major role in functional gastrointestinal system disorders. The most typical example of this situation is Irritable bowel syndrome. Gastrointestinal system's response to acute or short-term of stress is delay of gastric emptying and stimulation of colonic transition. While CRF2 receptors are mediate the upper section inhibition, CRF1 is responsible for the lower part colonic and anxiogenic response. Visceral hypersensitivity is managed by the emotional motor system, the amygdala plays a significant role and mucosal mast cells arise. But in people with symptoms of functional gastrointestinal, how is differ motility response in healthy individuals, this situation is due to lack of autonomous nervous system or an increased sensitivity of stress is not adequately understood. The brain-gastrointestinal axis frequency and severity of symptoms associated with negative emotions. American Gastroenterology Association is closely associated with the quality of life and is very difficult to treat the symptoms of gastrointestinal disorders, re-interpreted under the heading of 'Gastrointestinal Distress'. This review is defined as gastrointestinal distresses, physical, emotional, and behavioral components as a disorder in which, almost like an anxiety disorder are discussed. Physical component is pain, gas, and defecation problems, cognitive component is external foci control, catastrophization and anticipatory anxiety, the emotional component is somatic anxiety, hypervigilance, and avoidance of gastrointestinal stimuli as defined.

Key words: Stress, anxiety, gastrointestinal symptoms

ÖZET

Stresin fonksiyonel gastrointestinal sistem bozukluklarında major bir rolü vardır. Bu durumun en tipik örneği irritable barsak sendromudur. Akut ya da kısa süreli strese gastrointestinal sistem yanıtı, gastrik boşalmanın gecikmesi ve kolonik geçişin uyarılması şeklindedir. CRF2 reseptörleri,

üst kısımdaki inhibisyona aracılık ederken, CRF1 alt kısmında kolonik ve anksiyojenik yanıtın sorumludur. Visseral hipersensitivite emosyonel motor sistem tarafından yönetilmekte, en belirgin rolü amigdala oynamakta ve mukozal mast hücrelerinde ortaya çıkmaktadır. Fakat fonksiyonel gastrointestinal yakınmaları olan kişilerde motilite yanıtının, sağlıklı bireylerden nasıl farklılaştığı, bu durumun otonom sinir sistemindeki bir yetersizlikten mi yoksa artmış bir stres duyarlılığından mı kaynaklandığı yeterince anlaşılmış değildir. Beyin-gastrointestinal sistem ekseninde negatif emosyon belirti sıklığı ve şiddeti ile ilişkilidir. Amerikan Gastroenterologlar Birliği, yaşam kalitesi ile yakından ilişkili ve tedavisi oldukça güç olan gastrointestinal bozuklukların belirtilerini, boyutsal olarak bir araya getirmiş, "Gastrointestinal Distres" başlığı altında yeniden yorumlamıştır. Bu yorum gastrointestinal distres olarak tanımlanan durumu, fiziksel, emosyonel ve davranışsal bileşenleri olan bir bozukluk olarak, adeta bir anksiyete bozukluğu gibi ele almaktadır. Fiziksel bileşen, ağrı, gaz ve defekasyon sorunları, bilişsel bileşen, dışsal odakların kontrolü, katastrofizasyon ve beklenti anksiyetesi, emosyonel bileşen ise bedensel anksiyete, hipervijilans ve gastrointestinal uyaranlardan kaçınma şeklinde tanımlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Stres, anksiyete, gastrointestinal belirtiler

Stresin fonksiyonel gastrointestinal sistem bozukluklarında major bir rolü vardır. Beyin-GİS ekseninde negatif emosyon belirti sıklığı ve şiddeti ile ilişkilidir. Fakat fonksiyonel gastrointestinal yakınmaları olan kişilerde motilite yanıtının, sağlıklı bireylerden nasıl farklılaştığı, bu durumun otonom sinir sistemindeki bir yetersizlikten mi yoksa artmış bir stres duyarlılığından mı kaynaklandığı yeterince anlaşılmış değildir. Stres kavramı, çok sayıda farklı yolla organizmayı sıkıntıya sokan durumların, ortak fizyolojik yanıtlara yol açtığını fark eden Selye tarafından üretilmiştir¹. Stres araştırmaları alanında bir başka önemli isim olan Canon ise, kendi çalışmalarında, strese gastrointestinal ve kardiyovasküler yanıtları gözlemiştir². Stres yanıtları stresin etkisini azaltmaya yöneliktir. Diğer taraftan akut ve kronik stres yanıtları birbirinden farklıdır³. Bu yazının amacı fonksiyonel gastrointestinal bozuklukları, stres ve stres yanıtı ekseninde, anksiyete spektrumunda gözden geçirmektir.

Stres Yanıtı

Stres yanıtını nörotransmitter yanıt, endokrin yanıt ve immunolojik yanıt olarak üç alanda ele alınabilir^{1,4}. Stresör akut olarak ortaya çıktığında,

başlangıçta lokus serelous olmak üzere beyinde noradrenerjik sistemi aktive ederek, otonom sinir sisteminde (OSS) katekolaminleri salgılatmaktadır. Stresörün kronisite kazanması ile hız kısıtlayıcı basamaktaki tirozin hidroksilaz indüksiyona uğramakta ve noradrenalin (NA) sentezi daha da artmaktadır. Sonuç olarak kronik stres, özel bir stres için OSS yanıtını azaltabilmekte, ancak duyarlılığı arttırabilmektedir. Tekrarlayan kısa veya uzun süreli streslere uyumda postsinaptik serotonin seviyelerinin arttığı da bulunmuştur³. Strese endokrin yanıt hipotalamopitüiter adrenal ekseninde (HPA) işlev değişikliği şeklindedir⁵. Bu işlev değişikliğinin yönü ve şiddeti, maruziyetin sıklığı ve süresi ile değişmektedir. HPA işlevine ek olarak stres süresince ön hipofiz glandından prolaktin, büyüme hormonu (GH), arka hipofiz glandından da antidiüretik hormon (ADH) salgılanır³. Tiroid hormonu ise stres döneminde baskılanmıştır, ayrıca üreme ve büyüme durmuştur^{3,5}.

Merkezi sinir sistemi, HPA ve immün sistem OSS aracılığı ile birbiriyle etkileşmektedir ve işlevleri birbirine bağlıdır. Akut streste NA ve nöropeptid Y sempatik uyararla salgılanıp, immün hücrelere bağlanmakta ve sinyal ileti sağlamaktadır⁶. Buna ek olarak sempatik sinirler adrenal bez içine girerek, immün hücreleri dolaştıracak adrenalini kana salgılatmaktadır. Sonuç olarak lenfoid dokulardan damarsal alana doğal öldürücü (natural killer cell-NK) hücreler aktarılmaktadır. Bu noktada adrenerjik blokaj, stresin akut immünolojik etkisini durduracaktır. Kronik stres ise hücrel immüniteyi baskılamaktadır, yardımcı ve baskılayıcı T hücre sayısı azalır, lenfosit çoğalması durur.

Merkezi sinir sistemi immün sistemle ilişkili olarak pek çok farklı hormonun salgılanmasını, özellikle kortikosteroidleri, GH, E ve tiroksini kontrol etmektedir⁷. HPA aktivasyonu sonucu artan kortizol immün işlevleri baskıladığı bilinmektedir. CRF'ün stres yanıtı olarak ortaya çıkan immün işlevde birincil aracı olduğu üzerinde durulmuştur⁸. CRF'ün direkt baskılayıcı etkisi, kendi reseptörünü taşıyan monosit ve makrofajlarda ve yardımcı T hücrelerinde saptanmıştır⁹. Hipofizin de immün cevabın düzenlenmesinde rolü vardır ve immünitenin sirkadiyen ritminin belirgin etkilerine aracılık eder⁸.

İmmün hücrelerin ayrıca adrenokortikotropin hormon (ACTH), büyüme hormonu (GH) ve endorfinler için de reseptörleri bulunmaktadır^{6,9,10}.

Stres ve Anksiyete Bozuklukları

Panik bozukluk hastalarında istirahat kalp hızı yüksek bulunmaktadır¹¹. Ayrıca bu olgularda istirahat halinde plazma epinefrin, kortizol, büyüme hormonu ve norepinefrin düzeyi de yüksektir. Uzun süreli endojen katekolamin düzeyi fazlalığına bağlı olarak bu kişilerin beta reseptör uyarılmasına karşı duyarlılıklarının azaldığını ileri sürmektedirler¹². Panik olgularında lenfosit beta adrenerjik reseptör down regülasyonu olması bu görüşü desteklemektedir. Bu duyarlılık değişikliğinin presinaptik noradrenerjik aktiviteyi epizodik olarak arttırdığı düşünülebilir. Bu bulgunun önemi tam olarak bilinmemekle birlikte, strese bağlı katekolamin salınımı gibi uyarılar karşısında uyumu sağlayan bir rolü olabileceği düşünülebilir. Panik bozukluk tanılı hastalarda amigdala, hipokampus, periaquaduktal gri alan ve beyin sapında lokus seruleus gibi bazı merkezlerin aşırı duyarlı olduğu bilinmektedir¹³. Bu duyarlılığın genetik olarak belirleniyor olma olasılığı yüksektir. Uzun süreli özgül serotonin geri alım engelleyicileri tedavisi hipotalamik CRF salgısını azaltır¹¹. Prekilinik modellerde, CRF'nin hem kortizol salgısını kontrol ettiği hem de korku yanıtını değiştirdiği bilinmektedir.

Panik bozukluğun başlangıcında ve alevlenmesinde stresli yaşam olaylarının rolü defalarca gösterilmiştir^{11,13,14}. Bu stresli yaşam olayları sıklıkla kişilerarası çatışmalar ve ciddi bedensel hastalık durumlarıdır. Kronik stres yönünden ise, erken yaşam olaylarının, başka bir deyişle çocukluk çağı travmalarının, özellikle kadın olgularda olmak üzere, panik bozukluk sıklığını arttırdığına ilişkin kanıtlar giderek artmaktadır¹⁵. Erken yaşam olayları ile sosyal fobi arasında benzer bir ilişki, cinsiyet farkı olmaksızın gösterilmiştir^{16,17}.

Diğer taraftan panik bozukluk ile HPA işlevi arasında tutarlı bir ilişki ortaya konamamıştır¹¹. Spontan ya da laktatla indüklenmiş panik ataklarda kan kortizol düzeylerinde bir artış bulunmamıştır. Panik bozukluk tanılı hastalarda

24 saatlik kan örnekleri, hastadan hastaya değişen geniş bir heterojenite göstermiştir. Bu sonuçlar nöroendokrin çerçeveden bakıldığında, anksiyete bozukluklarında özgün ve sürekli bir stres yanıtının olmadığına altını çizmektedir^{11,12,13}.

Akut stres bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğu, belli bir türde stresin psikiyatrik bozukluğa neden olabileceğinin kanıtlarıdır¹⁸. Fakat travma sonrası stres bozukluğunda HPA işlevi, ne kronik strese ne de depresyona benzemektedir. Dolayısıyla, stresörün ardından oluşabilecek psikiyatrik bozuklukların heterojenitesini açıklayabilecek birden çok nöroendokrin stres yanıt modeli olmak durumundadır^{11,12,13}.

Stres ve Gastrointestinal Sistem

Stresörler sadece psikiyatrik bozukluklar değil, tüm hastalıklar ile ilişkilidir. Gastrointestinal sistem (GİS) lateral hipotalamustan sempatik, lateral ve periventriküler hipotalamustan ve dorsal vagus çekirdeğinden parasempatik sinirlerle inervedir¹⁹. Beyin-GİS eksenini limbik sistem, en baskın olarak da amigdala tarafından yönetilmektedir. Akut ve kısa süreli stres yanıtının sonucu gastrik boşalmanın inhibisyonu ve kolonik geçişin stimülasyonu şeklindedir^{19,20}. Fakat fonksiyonel gastrointestinal yakınmaları olan kişilerde motilite yanıtının, sağlıklı bireylerden nasıl farklılaştığı, bu durumun OSS'deki bir yetersizlikten mi yoksa artmış bir stres duyarlılığından mı kaynaklandığı yeterince anlaşılır değildir.

Stres ve GİS etkileşiminde kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) anahtar bileşen gibi durmaktadır. CRF-2 reseptörleri üst gastrointestinal yoldaki inhibisyona aracılık ederken, CRF-1 reseptörleri alt gastrointestinal yolda kolonik yanıtın ve bu durumdan bağımsız olarak, anksijenik etkiden sorumludur²¹. Kolonik motilite 5HT_{3A} aktivasyonu ile de artmaktadır ki bu etki de CRF aracılığı ile ortaya çıkmaktadır. Serotonin stres yanıtı olarak periferik dokulardan salınmaktadır. Bu noktada CRF'ün stres ve GİS etkileşimindeki aracı rolünden yola çıkarak, erken yaşam olaylarının gastrointestinal bozukluklardaki rolü sorgulanmıştır²². Maternal seperasyon ile stres

uygulanan ratlarda artmış anksiyete davranışı, kolonik mukozada goblet hücrelerde artış ve hasarlanma, distalde muskuler tabakada kalınlaşma izlenmiştir^{23,24}. Fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların prototipi olan irritabl barsak sendromunda (İBS), HPA hiperaktivitesi ve psikojenik strese cevap olarak plazmada CRF artmış ve yanıtı gösterilmiştir¹⁹. İBS olan bireylerde bedensel uyarılara talamus, insula, anterior singulat ve amigdala aktivasyon yanıtları, sağlıklı bireylerde olduğundan yüksek, 5HT3A gen polimorfizmi amigdala yanıtı ile ilişkili bulunmuştur²⁵.

Stres ve gastrointestinal bozukluk ilişkisi sadece fonksiyonel bozukluklar için geçerli olmayıp, stres GİS'de yapısal değişikliklere de neden olmaktadır^{26,27}. Peptik ulkus oluşumu ile ilgili psikojenik etkenler konusunda, bugün gelinen noktada, stresle baskılanan immün yanıt ve buna ikincil gelişen Helikobakter Piloni enfeksiyonunun rolü mutaddır²⁸. Gİ kanserlerdeki gen ekspresyonunu etkileyen fizyolojik etkenlerin başında, stres ilişkili katekolaminlerin alımındaki artış gelmektedir ki kompleks fizyolojik, immün ve nöroendokrin değişikliklerin sonucudur. Gastrik kanser hücrelerine isoproterenol infüzyonu, invazyon ve metastatik lokuslarla ilişkili bulunmuştur²⁹. Benzer bulgular, daha önce kolorektal, nazofarinks ve pankreas kanserlerinde de gösterilmiştir.

Fonksiyonel Gastrointestinal Bozukluklar ya da Gastrointestinal Distres

Stres ve bedensel hastalık arası ilişkide psikiyatrik hastalık aracı rol oynayabilir ya da psikiyatrik hastalığın kendisi kronik stres etkeni olabilir^{12,13}. Nitekim psikosomatik tıp literatürü oldukça zengindir. Ancak bazı indirgeyici yaklaşımların sonucu bu terim artık değişmiştir. DSM-IV'teki "Tıbbi durumları etkileyen psikolojik faktörler" başlığının, ICD-10'daki karşılığı "Başka yerde sınıflandırılmış hastalık ya da bozuklukla ilgili psikolojik ve davranışsal etkenler" şeklindedir. Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar tablo-1'de gözden geçirilmiştir. Bu bozuklukların toplumdaki yaygınlığı % 10 ile 30 arasında değişmekte, semptomlar arası cinsiyet farklılıkları

gözlenebilmektedir³¹. Bu bozuklukların işlevselliği olumsuz yönde etkiledikleri ve psikiyatrik eştanının kötü prognoza işaret ettiği belirtilmelidir. Psikolojik stres gastrointestinal belirtilerin bağımsız öngörücüsüdür³².

Diğer taraftan gastrointestinal yakınmaları olan bu kişilerde psikolojik stres ile gastrointestinal semptomların değişimi birbiri ile korele bulunmamaktadır³³. İlginç olarak, çalışmalarda anketlerde gözlenen yüksek anksiyete ve depresyon puanlarının aksine, bu kişilere günlük tutturulduğunda, günlüklerdeki anksiyete ve depresyon puanları daha düşük ve kişilerarası varyasyon daha az izlenmektedir^{34,35}. Bu duruma araştırmacıların yorumu, fonksiyonel gastrointestinal bozukluklarda psikosomatik açıklamaların yeterli olmadığı yönündedir.

Bazı bireylerde bedensel duyular tolere edilememektedir. Bu düşük tolerans eşliğinin nöral ve psikobiyolojik bir duyarlılıktan kaynaklandığı ileri sürülmüş ve sözkonusu duyarlılık "uzamış (sustained) dikkat", varsayım ise "stres ilişkili kognitif aktivasyon teorisi (CATS)" olarak tanımlanmıştır^{36,37,38}. Stres altında iş göremeyen bir grupta, anksiyete ve depresyon puanlarının, sağlıklı bireylerde olduğu gibi sabah tükrük kortizol düzeyleri ile korele olmadığı gösterilmiştir (39). Başka bir çalışmada ise Mizaç ve Karakter Envanterine (TCI) yüksek zarardan kaçınma puanları ile yansıyan yatkınlık belirleyici (trait) anksiyetenin, travma sonrası stres belirtileri ve düşük yaşam kalitesi için öngörücülüğü gösterilmiştir^{40,41}.

Tablo-1: Fonksiyonel Gastrointestinal Bozukluklar

Fonksiyonel Özefageal Bozukluklar: Globus, Ruminasyon, Kardiyak olmayan göğüs ağrısı, Fonksiyonel mide yanması, Fonksiyonel disfaji, Başka türlü adlandırılmayan fonksiyonel özefageal bozukluk
Fonksiyonel Gastroduodenal Bozukluklar: Aerofaji, Fonksiyonel dispepsi
Fonksiyonel Barsak Bozuklukları: İrritabl Barsak Sendromu, Guruldama, Fonksiyonel kabızlık, Fonksiyonel diare, Başka türlü adlandırılmayan fonksiyonel barsak bozukluğu
Fonksiyonel Abdominal Ağrı: Fonksiyonel abdominal ağrı, Fonksiyonel safra ağrısı
Fonksiyonel Anorektal Ağrı: Fonksiyonel inkontinans, Fonksiyonel Anorektal Ağrı (i-Proktalji fugax, ii-Levator sendrom), Zor defekasyon, Diskezi

Amerikan Gastroenterologlar Birliği (AGA), yaşam kalitesi ile yakından ilişkili ve tedavisi oldukça güç olan gastrointestinal bozuklukların belirtilerini, boyutsal olarak bir araya getirmiş, "Gastrointestinal Distres" başlığı altında yeniden yorumlamıştır (Tablo-2)⁴². Bu yorum gastrointestinal distres olarak tanımlanan durumu, fiziksel, emosyonel ve davranışsal bileşenleri olan bir bozukluk olarak, adeta bir anksiyete bozukluğu gibi ele almaktadır. Buna paralel olarak gastrointestinal özgün anksiyete için "visseral sensitivite indeksi" geliştirilmiştir⁴³.

Tablo-2: Gastrointestinal Distres

Fiziksel Bileşen: Ağrı, yanma, gaz, defekasyon belirtileri
Bilişsel Bileşen: Dışsal odakları kontrol çabası, Katastrofizasyon, Beklentisel anksiyete
Emosyonel Bileşen: Visseral anksiyete, Hipervijilans, Gastrointestinal uyarılardan kaçınma

Fonksiyonel Gastrointestinal Bozuklukların Tedavisi

Uzamış (sustained) dikkat temelli, CATS hayvanlar ve insanlar üzerindeki uzun süreli deneysel çalışmalara dayanmaktadır. CATS'nin davranış tıbbında subjektif sağlık şikayetleri olan kişilerde epidemiyolojide ve tedavide potansiyel bir açıklayıcı gücü olduğu tartışılmaktadır^{44,45}. CATS'den yola çıkan bilişsel davranışçı terapiler fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların tedavisinin olmazsa olmaz bir bileşenidir⁴⁶. Bir çalışmada farmakoterapiye eşit etkinliği, başka bir çalışmada ise psikoeğitime üstünlüğü bildirilmiştir⁴⁷. Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar için psikoeğitim stres yönetimini içermektedir. Kendisi de bilişsel davranışçı yaklaşımları temel alan stres yönetimi, bilişsel önkabullerin stres yanıtında önemli rol oynadığı hipotezine dayanmaktadır. Önkabullere farkındalık sağlamak, önkabullerin duygu ve davranışlar üzerindeki etkisini göstermek ve stres yönetimbecerileri geliştirmeyi ve sürdürmeyi öğretmek amacını güder. Hem gastrointestinal hem de psikiyatrik belirtiler yönünden etkinliği inflamatuvar barsak hastalıklarında gösterilmiş, bekleme listesi ve kendine yardım gruplarına üstün bulunmuştur.

Stres yönetimi eğitimi, kendini gözlemlene, bilişsel yeniden yapılandırma, gevşeme eğitimi, zaman yönetimi ve problem çözme basamaklarını içermektedir^{36,37,38}.

Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklarda psikotrop kullanımı meşakkatli bir iştir⁴⁸. Özefageal semptomları olan bir seride trazodon, irritabl barsak sendromunda düşük doz trisiklik ilaçlar yararlı bulunmuş ve psikiyatrik eştanıdan bağımsız olarak etki gösterdikleri bildirilmiştir⁴⁹. İrritabl barsak sendromunun tedavisinde 5HT3A antagonistleri önerilmekte, CRF antagonistleri ise yeni tedavi seçenekleri olarak umut vaat etmektedir.

Kaynaklar:

1. Selye H, Horava A. Request for reprints concerning stres and the adaptive hormones. Can Med Assoc J 1953; 68:298.
2. Altuğ B, Kaya N, Kucur R, Dura S, Ecirli Ş. Fizik ve ruhsal hastalıklarda stresin etkisi. Yeni Symposium 1997; 35:3-5.
3. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders overview of physical and behavioral homeostasis. JAMA 1992; 267:1244-52.
4. Kocatürk PA. Strese cevap. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2000;1:49-56.
5. Eşel E. Depresyondaki nöroendokrin yanıtlar. Klinik Psikiyatri 2002; 4:35-50.
6. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. Am J Psychiatry 2000; 157(5):683-94.
7. Salposky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. Endocr Rev 2000; 21:55-89.
8. Dinkel K, Dhabhar FS, Sapolsky RM. Neurotoxic effects of polymorphonuclear granulocytes on hippocampal primary cultures. Proc Natl Acad Sci 2004; 101:331-336.
9. Eriksen HR, Olf M, Murisona R, Ursina H. The time dimension in stress responses: relevance for survival and health. Psychiatry Res 1999; 85:39-50.
10. McEwen BS. The neurobiology of stress:from serendipity to clinical relevance. Brain Res 2000; 886:172-89.
11. Yüksel N. Panik bozukluğun nörobiyolojisi. 10. Klinik psikiyatri 2002; 3: 14-21.

12. Dimsdale JE. Comorbidity studies: a core area for psychosomatic research. *Psychosom Med* 2001; 63(2):201-2.
13. Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE (2007) Psychological stress and disease. *JAMA*, 298:1685-1687.
14. Stein MB, Walker JR, Anderson G, Hazen AL, Ross CA, Eldridge G, Forde DR. Childhood physical and sexual abuse in patients with anxiety disorders and in a community sample. *Am J Psychiatry* 1996; 153(2):275-277.
15. David D, Giron A, Mellman TA. Panic-phobic patients and developmental trauma. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(3):113-117.
16. Bandelow B, Charimo Torrente AC, Wedekind D, Broocks A, Hajak G, R  ther E. Early traumatic life events, parental rearing styles, family history of mental disorders, and birth risk factors in patients with social anxiety disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254(6):397-405.
17. Kesebir S, G  ven S, Baykaran B, Tatlıd  l YE, Kılı  arslan EE. Sosyal fobide   ocukluk   ağı tarvması ve dissosiyatif belirtiler: Karşılaştırmalı ve Kontroll   bir   alışma. *Anksiyete Bozuklukları Kongresi, 2011, Kongre   zet Kitabı*, p.33.
18.   zgen F, Aydın H. Travma sonrası sters bozukluğu. *Klinik psikiyatri* 1999;1:34-41.
19. M  nnikes H, Tebbe JJ, Hildebrandt M, Arck P, Osmanoglu E. Role of stress in functional gastrointestinal disorders. Evidence for stress-induced alterations in gastrointestinal motility and sensitivity. *Dig Dis* 2001; 19:201-211.
20. Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. Does psychological distress modulate functional gastrointestinal symptoms and health care seeking? A prospective, community Cohort study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:789-797.
21. Stengel A, Tache Y. Corticotropin-releasing factor signaling and visceral response to stress. *Exp Biol Med* 2010; 235:1168-1178.
22. Drossman DA. Abuse, trauma, and GI illness: is there a link? *Am J Gastroenterol* 2011; 106:14-25.
23. O'Mahony SM, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology* 2011; 214:71-88.
24. O'Malley DS, Julio-Pieper M, Gibney SM, Dinan TG, Cryan JF. Distinct alterations in colonic morphology and physiology in two rat models of enhanced stress-induced anxiety and depression-like behaviour. *Stress* 2010; 13:114-122.
25. Fukudo S, Kanazawa M. Gene, environment, and brain-gut interactions in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 3: 110-115.
26. Kilpatrick LA, Labus JS, Coveleskie K, Hammer C, Rappold G, Tillisch K, Bueller JA, Suyenobu B, Jarcho JM, McRoberts JA, Niesler B, Mayer EA. The HTR3A polymorphism c. -42C>T is associated with amygdala responsiveness in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; 140(7):1943-51.

27. Jansson C, Wallander MA, Johansson S, Johnsen R, Hveem K. Stressful psychosocial factors and symptoms of gastroesophageal reflux disease: a population-based study in Norway. *Scand J Gastroenterol.* 2010; 45:21-29.
28. Cain KC, Jarrett ME, Burr RL, Rosen S, Hertig VL, Heitkemper MM. Gender differences in gastrointestinal, psychological, and somatic symptoms in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2009;54(7):1542-9.
29. Oh JH, Dong MS, Choi MG, Yoo HW, Lee SB, Park YI, Chung IS. Effects of CYP2C19 and MDR1 genotype on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with pantoprazole, amoxicillin and clarithromycin. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(2):294-8.
30. Shi M, Liu D, Duan H, Han C, Wei B, Qian L, Chen C, Guo L, Hu M, Yu M, Song L, Shen B, Guo N. Catecholamine up-regulates MMP-7 expression by activating AP-1 and STAT3 in gastric cancer. *Mol Cancer.* 2010; 12(9):269-73.
31. Drossman DA, Thompson WG. The irritable bowel syndrome: review and a graduated multicomponent treatment approach. *Annals of internal medicine* 1992; 12:1009-1016.
32. Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Geeraerts B, Vos R, Persoons P, Fischler B, Demyttenaere K, Tack J. Determinants of symptoms in functional dyspepsia: gastric sensorimotor function, psychosocial factors or somatisation? *Gut.* 2008; 57(12):1666-73.
33. Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Geeraerts B, Vos R, Persoons P, Demyttenaere K, Fischler B, Tack J. Relationship between anxiety and gastric sensorimotor function in functional dyspepsia. *Psychosom Med.* 2007; 69(5):455-63.
34. Burton C, Weller D, Sharpe M. Functional somatic symptoms and psychological states: an electronic diary study. *Psychosom Med.* 2009; 71(1):77-83.
35. Burton C, Weller D, Sharpe M. Are electronic diaries useful for symptoms research? A systematic review. *J Psychosom Res.* 2007; 62(5):553-61.
36. Eriksen HR, Ursin H. Subjective health complaints, sensitization, and sustained cognitive activation (stres). *J Psychosom Res.* 2004; 56:445-448.
37. Ursin H, Eriksen H. Cognitive activation theory of stress, sensitization, and common health complaints. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1113:304-10.
38. Ursin H, Eriksen HR. Cognitive activation theory of stress (CATS). *Neurosci Biobehav Rev.* 2010; 34(6):877-81.
39. Mutsuura H, Kanbara K, Fukunaga M, Yamamoto K, Ban I. Depression and anxiety correlate differently with salivary free cortisol in the morning in patients with functional somatic syndrome. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2009; 34:291-298.
40. Rinaldis M, Pakenham KI, Lynch BM, Aitken JF. Development, confirmation, and validation of a measure of coping with colorectal cancer: a longitudinal investigation. *Psychooncology.* 2009; 18:624-633.
41. Ristvedt SL, Trinkaus KM. Trait anxiety as an independent predictor of poor health-related quality of life and post-traumatic stress symptoms in rectal cancer. *Br J Health Psychol.* 2009; 14:701-715.

42. Spiegel BM, Khanna D, Bolus R, Agarwal N, Khanna P, Chang L. Understanding gastrointestinal distress: a framework for clinical practice. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(3):380-5.
43. Jerndal P, Ringström G, Agerforz P, Karpefors M, Akkermans LM, Bayati A, Simrén M. Gastrointestinal-specific anxiety: an important factor for severity of GI symptoms and quality of life in IBS. *Neurogastroenterol Motil.* 2010; 22(6):646-E179.
44. Keough ME, Timpano KR, Zawilinski LL, Schmidt NB. The association between irritable bowel syndrome and the anxiety vulnerability factors: body vigilance and discomfort intolerance. *J Health Psychol.* 2011; 16(1):91-8.
45. Elsenbruch S. Abdominal pain in Irritable Bowel Syndrome: a review of putative psychological, neural and neuro-immune mechanisms. *Brain Behav Immun.* 2011; 25(3):386-94.
46. Hyphantis TN, Tomenson B, Bai M, Tsianos E, Mavreas V, Creed F. Psychological distress, somatization, and defense mechanisms associated with quality of life in inflammatory bowel disease patients. *Dig Dis Sci* 2010; 55(3):724-32.
47. Ljottson B, Andersson G, Andersson E, Hedman E, Lindfors P. Acceptability, effectiveness, and cost-effectiveness of internet-based exposure treatment for irritable bowel syndrome in a clinical sample: a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterology* 2011; 11:110-123.
48. Chey WD, Mannerattaporn M, Saad R. Pharmacologic and complementary and alternative medicine therapies for irritable bowel syndrome. *Gut and Liver* 2011; 3:253-266.
49. Mönnikes H, Heading RC, Schmitt H, Doerfler H. Influence of irritable bowel syndrome on treatment outcome in gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3235-3241.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Sermin Kesebir
Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İSTANBUL
e-mail: serminkesebir@hotmail.com