Gastroözofageal reflü hastalığının psikiyatrik yönleri: Bir gözden geçirme

Defne ERASLAN,[1] Özgür ÖZTÜRK,[2] Serhat BOR,[3] Bülent KAYAHAN[4]

ÖZET

En sık rastlanan işlevsel gastrointestinal sistem hastalığı olan gastroözofageal reflü hastalığı, mide ve duedonum içeriğinin özofagus içine geri kaçması nedeniyle oluşur. Gastrointestinal sistemin psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi uzun süredir bilinmektedir. Psişik stresin gastroözofageal reflüyü artırıcı etkileri, gerek fizyolojik, gerekse klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Anoreksiya nervoza ve bulimiya nervoza gibi yeme bozukluklarının klinik bulguları gastroözofageal reflüyle karışabilir ve kendileri de özofagus işlev bozuklukları yapabilirler. Altta yatan psikiyatrik hastalıklar gastroözofageal reflünün tıbbi ve cerrahi tedavisinin başarısını belirgin biçimde etkileyebilir. Gerek psikofarmakolojik, gerekse psikoterapötik girişimler, hastalığın tedavisinde yarar sağlar. Bu nedenle psikiyatristlere gastroözofageal reflü hastalığının ayırıcı tanısı ve tedavisinde önemli görevler düşmektedir. ***(Anadolu Psikiyatri Dergisi 2005; 6:107-112)***

Anahtar sözcükler: *Gastroözofageal reflü hastalığı, konsültasyon-liyezon psikiyatrisi, stres, yeme bozuklukları*

Psychiatric aspects of gastroeosophageal reflux disease: a review

ABSTRACT

Gastroeosophageal reflux disease, which is the most common functional gastrointestinal system disorder, is caused by the reflux of the stomach and duedonum content to the eosophagus. The relationship between the gastrointestinal system and psychiatric disorders has been known throughout the history. The worsening of gastroeosophageal reflux symptoms with psychic stress has been shown in physiological and clinical studies. Eating disorders, such as anorexia and bulimia nervosa can show up with symptoms resembling gastroeosophageal reflux disease, or can cause problems in esophageal function themselves. Underlying psychiatric disorders can affect the outcome of medical and surgical interventions to gastroeosophageal reflux disease. Psychopharmacological ad psychotherapeutic interventions can contribute to the treatment of this illness. Psychiatrists have an important role in differential diagnosis and treatment of gastroeosophageal reflux disease. ***(Anatolian Journal of Psychiatry 2005; 6:107-112)***

Key words: *Gastroeosophageal reflux disease, consultation-liaison psychiatry, stress, eating disorders*

Gastrointestinal sistemin işlevsel bozuklukları, tıbbi bilimlerle davranış bilimlerinin tam ortasında yer alan özellikleri ile her iki alanın uzmanları için zorlayıcı ve ilgi çekici bir hastalık grubudur. Açık bir yapısal anormalliğin saptanamadığı bu hastalar, müphem yakınmaları ile hekimlerde çaresizlik hissi

[1] Uzm.Dr., Ege Üniversitesi Sağlık Kültür ve Spor Daire Başkanlığı, İZMİR
[2] Uzm.Dr., TAPD Buca Tıp Merkezi, İZMİR
[3] Doç.Dr., Ege Ü.T.F. Gastroenteroloji ABD, [4] Uzm.Dr., Ege Ü.T.F. Psikiyatri ABD, İZMİR
Yazışma Adresi: Dr. Defne ERASLAN, Ege Üniversitesi Sağlık Kültür ve Spor Daire Başkanlığı, 35100, Bornova-İZMİR
E-posta: erasland@yahoo.com

yaratmakta, hastaların psikolojik stresörlerinin ve eşlik eden psikiyatrik tanılarının atlanması, hastalıkların kronikleşmesi ve gereksiz tıbbi harcamalar ile sonuçlanmaktadır[1]. Bu gözden geçirmede, işlevsel gastrointestinal bozuklukların sık rastlanan örneklerinden biri olan gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) psikiyatrik yönleri tartışılacaktır.

TANIM

GÖRH, mide ve duedonum içeriğinin özofagus içine geri kaçması nedeniyle oluşan klinik belirtiler kümesidir. Psikiyatri alanında sık rastladığımız gibi, bu fiziksel bozuklukta da normaller ve hastaların ayrımı belirtilerin şiddeti ve yaşam üzerine etkileri göz önünde bulundurularak yapılmaktadır. Birçok sağlıklı kişide toplamı günde 60 dakikayı bulan fizyolojik reflü ve mide yanması bulunabilir, ancak pirozis ve regürjitasyon belirtilerinden en az birinin haftada bir ya da daha sık olması veya beraberinde özofagus hasarı oluşması durumunda bu bir hastalık olarak kabul edilir.[1]

Birden çok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilen GÖRH, mide ve duedonum içeriğinin özofagus epiteli ile epitelin savunma mekanizmalarını yetersizliğe uğratacak bir süre boyunca teması sonucunda ortaya çıkar. Semptomatik GÖRH olan kişilerde, alt özofagus sfinkteri yetmezliği, yutmaya bağlı alt özofagus sfinkter relaksasyonları, gecikmiş özofagus klirensi, asit hipersekresyonu, gecikmiş mide boşalımı ve mukozal savunma mekanizmalarındaki bozukluklar üzerinde durulmaktadır. Gastroözofageal reflüyü artıran çevresel etkenler ise, baharatlı, asitli ve yağlı gıdaları aşırı yeme, sigara kullanma, alkol kullanımı ve teofilin ve progesteron gibi ilaçlardır.[2]

GÖRH gerek ülkemizde, gerekse batı toplumlarında %20 gibi yüksek oranlarda görülür.[3,4] Hastalığın en sık görülen belirtileri, epigastrik yanma, disfaji ve regürjitasyondur; bulantı, kusma, hıçkırık, göğüs ağrısı, öksürük gibi belirtiler de görülebilir.[5]

GASTROENTEROLOJİK SİSTEM VE PSİKİYATRİK HASTALIKLARIN İLİŞKİSİ: TARİHSEL GELİŞİM VE BUGÜNKÜ GÖRÜŞLER

3000 yıl kadar önce eski Yunanlılar, ruh ve bedenin bir olduğuna ve hastalığın sorunlu beden parçasını değil, kişinin bütününü ilgilendirdiğine inanmaktaydılar. Bu bakış açısı, matematikçi-filozof R. Descartes'ın "dualizm" kavramını ortaya attığı ve anatomi ve fizyoloji bilimlerinin ortaya çıktığı Rönesans'a kadar geçerliliğini sürdürdü. Dualizme göre, düşünsel işlevler bedenin geri kalan kısmından tamamen ayrıydı. Sonraki 300 yıl boyunca, tıp tamamen biyomedikal model üzerine eğildi ve organik lezyonlarla açıklanamayan belirtiler hastalık sayılmadığından, başta Gİ bozukluklar olmak üzere, psikosomatik hastalıklara sahip kişiler tedavi ve araştırma çalışmalarının dışında bırakıldı.[6]

Bir askeri cerrah olan W. Beumont'un, midesinden yaralanan hastası A. St. Martin ile 1833'te yaptığı çalışma, psikosomatik tıbbın önemli olaylarından biridir. Bu çalışmada Beumont stresle mide asidinde oluşan değişiklikleri titiz bilimsel yöntemlerle gösterdiyse de, çağında hakim olan katı fikirleri değiştirememiştir.[7]

Bu çalışmaların ardından S. Freud, psikanalitik kuramı öne sürerek anal ve oral işlevlerin psişik etkenlerle ilişkisini vurgulamıştır. Gastrointestinal sisteme özel bir önem veren Freud, "konversiyon histerisi" kavramı ile psişik çatışmaların yol açabileceği fiziksel belirtilere dikkat çekmiş,[8] ancak görüşlerinin deneysel kanıtlara dayanmaması nedeniyle tıbbi çevrelerde yeterinde ciddiye alınmamıştır.

Chicago Psikanaliz Enstitüsü'nden F. Alexander, 1940 ve 1950'lerde yaptığı çalışmalarda, bilinçdışı çatışmaların biyolojik altyapı ile birlikte otonomik sinir sistemini etkileyerek, o çatışma ile ilgili hedef organda işlev bozukluğuna neden olduğunu ifade etmiş ve bu yolla oluşan psikosomatik hastalıklara peptik ülser ve ülseratif koliti örnek göstermiştir.[9] Klasik psikojenik kuramlara yeni bir açılım getirse de, metodolojik hatalar nedeniyle Alexander'ın çalışmaları şiddetle eleştirilmiştir.

1950'lerden sonra, konu ile ilgili biyolojik yaklaşım ön plana çıkmış ve stres, nevrotizm ve anorektal işlev ilişkisi yoğun olarak araştırılmıştır. Almy ve arkadaşları, 1949'da akut stres durmunda kolonik motilitede oluşan değişiklikleri göstermişler,[10] bunu Whitehead ve Schuster'in, işlevsel Gİ hastalıklardan biri olan irritabl barsak sendromu ile yaptıkları çalışmalar izlemiştir.[11] Latimer ve ark., irritabl barsak sendromu olan hastaların barsak motilitelerinin normallerden farklı ve barsak sorunu yaşamayan psikonevrotik hastalarla benzer olduğunu bulmuşlardır.[12]

Engel'in tıbbi hastalığı açıklamakta kullandığı "biyopsikososyal model" tıbbi hastalıklara yeni bir bakış açısı getirmiştir.[13] 1990'lı yıllarda psikobiyolojik

disregülasyon kavramı, erken bebeklik döneminde ebeveynle ilişkilerdeki kopukluk ya da eksikliklerin nörotransmitterlerin, homeostatik dengeyi etkileyerek genetik dışa vurumuyla kişiyi bazı hastalıklara daha yatkın hale getirdiğini, bir ayrılık ya da nesne kaybı durumunda bu kişilerin bu organların hastalıkları açısından risk altına girdiğini vurgulamaktadır.[14]

Bu çalışmaların ışığında, son 20 yılda işlevsel GİS hastalıklarına multimodal yaklaşım tekrar ilgi çekmeye başlamıştır. Bunda, Roma ölçütlerinin gastroenterolojik hastalıkların değerlendirilmesine yeni bir açılım getirmesi, gidiş ve yaşam kalitesi çalışmalarında psikolojik etkenlerin ne denli önemli olduğunun saptanması ve GİS fizyolojisini araştıran yöntemlerdeki gelişmeler rol oynamıştır.[15]

GÖRH VE STRES

GÖRH'nin de, diğer Gİ hastalıklar gibi psişik gerilimlerle ilişkisinin bulunabileceği düşünülebilir. Gerçekten de, GÖRH olan kişilerin %60'ı, stresle yakınmasının arttığını belirtmektedir.[16] Yedi ülkede, 5881 hastada üst Gİ belirtilerin psikososyal etkenler ve yaşam biçimi ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, bulgularla ilgili temel risk etkeninin psikolojik stres ve psikiyatrik hastalık olduğu belirlenmiştir.[4]

GÖRH olanların kontrollere göre daha fazla psikolojik distres altında olduğu görülmüştür. Daha ayrıntılı inceleme yapıldığında, iki grup arasındaki farkın, daha yoğun psişik stres altında olan ve reflü hastalarının %30'unu oluşturan bir alt gruptan kaynaklandığı saptanmış, bu grubun tanınmasının tedavi girişimleri yönünden faydalı olacağı belirtilmiştir.[17] Özofagus motilite bozukluğu olanlarda genel olarak yaygın anksiyete bozukluğu ve duygu durumu bozuklukları daha sıktır.[18]

Stresle GÖRH arasındaki ilişkinin nedeninin özofageal motilitedeki bir artış olabileceği öngörülerek 60 hastada yapılan kontrollü bir denemede, akut stresin özafajiti olan GÖRH olan hastalarında simultane dalgaları artırdığı, ancak özafagus hasarı olmayanlarda motiliteyi etkilemediği gösterilmiştir.[19] Fizyolojik ve özellikle kognitif strese maruz bırakılan hastalarda, alt özofageal sfinkterinde kısa süren bir basınç artışı, sonrasında -reflüye zemin hazırlaması olası- bir gevşeme olduğu saptanmıştır.[20]

İşlevsel özofagus hastalıklarının ilk araştırılmaya başlandığı 1983'te yapılan bir çalışmada, özofagus kontraksiyon anomalisi olan hastaların %84'ünde psikiyatrik tanı saptanırken, özofagus kontraksiyonları normal olanlarda bu oran %31'de kalmıştır.[21] Ne var ki, aynı grup tarafından daha sonra yapılan çalışmalarda bu sonuçlar tekrarlanamamıştır.[22,23]

Hastalar sıkıntıyla reflünün arttığından yakınsalar da, 1989 yılında Pulliam ve ark., yüksek psikolojik stres skorları olan GÖRH hastaların verilen stresli işleri yerine getirirken reflü ciddiyetinde artış bildirdiklerini, ancak endoskopik verileri incelendiğinde hastaların belirtilerinin şiddetlendiğini belirttikleri anlarda asiditenin artmadığını saptamışlardır. Bunun sonucu olarak, stresle reflü arasında olduğu iddia edilen ilişkinin artmış asit reflüsüne değil, visseral afferent aşırı duyarlılığa bağlı olduğu sonucuna varmışlardır.[24] Bradley ve ark., deneysel stresörlere maruz bıraktıkları hastalardan, sadece anksiyete düzeyi yüksek olanlarda stresin reflüyü artırdığını saptamışlardır.[16]

Başa çıkma mekanizmalarını uygun şekilde kullanmayan kişilerde, stresle GÖRH yakınmalarının artmasında, salt fizyolojik değişikliklerin değil, sigara ve içki içme, hava yutma gibi reflüyü artıran davranışların daha sık olmasının da etkili olabileceği akılda tutulmalıdır.[25]

YEME BOZUKLUKLARI VE GÖRH

Anoreksiya nervoza (AN), bulimik alt grup ve bulimiya nervoza da (BN) kusma ve yeme ataklarına ikincil olarak özofageal işlev bozuklukları olabileceği gibi, bu hastalıklar gastroözofageal reflüye benzer bir klinik tablo ile kendilerini gösterebilir.

İçinde bulundukları durumu organik bir sendrom ile açıklamaya eğilimli olan AN ve BN hastaları için gastrointestinal bulgular bir can simidi görevi görebilir. Aslında sindirim sistemlerinde bir sorun olduğunu düşünmekte çok da haksız değildirler: Yeme bozukluklarında, bu sisteme ait belirtiler gerçekten de sıktır. İki benzer çalışmaya alınan toplam 30 AN hastasının tamamına yakınında iştah değişiklikleri, yemeklerden sonra gerginlik hissi, kabızlık ve diyare başta olmak üzere Gİ yakınmaların olduğu, ancak bu yakınmaların hastaların normal beslenmeye başlamasıyla farmakoterapiye gerek kalmadan geri döndüğü saptanmıştır.[26,27] Benzer şekilde, 43 bulimik hasta incelendiğinde, başta geğirme, şişkinlik ve kabızlık olmak üzere %70'lere varan oranlarda Gİ yakınmalar saptanmış ve bu yakınmaların başlıca öngörücüsünün depresif belirtilerin şiddeti olduğu görülmüştür.[28]

Yeme bozukluğu hastalarının Gİ bulguları salt nesnel yakınmalarla sınırlı kalmayıp somut sonuçlara da yol açar. Özofageal komplikasyonların nedenleri, kendi kendini kusturmaya bağlı reflü, altta yatan hastalığa özgü özofageal motilite bozukluğu ve yeme bozukluğuna bağlı geriye dönüşlü özofageal dismotilite olabilir.[29] Hastalarda kusmaya bağlı Mallory-Weiss yırtıkları nadir görülür, ama belirgin reflüye bağlı özofajit, özofageal ülserasyon ve striktürler oldukça sıktır.[30] Çeşitli çalışmalarda, AN hastalarının gastrik boşalmasında yavaşlama, BN hastalarında ise gastrik kapasitede artma ve gastrik gevşemede azalma saptanmış ve gastrik yavaşlama sisaprid veya domperidon gibi prokinetik ajanlarla veya beslenmenin başlamasıyla düzelmiştir.[31-33]

Yeme bozukluğu olan hastalarda yukarıda saydığımız organik patolojiler saptandığı gibi, ciddi özofageal hastalıkları olan hastalar da, zaman zaman AN veya BN benzeri klinik tablolarla başvurabilirler. Klinik olarak AN ölçütlerini karşılayan ardışık 30 hastada özofageal motor aktivite bakıldığında, 7'sinde akalazya, 1'inde diffüz özofageal spazm, 1'inde ağır gastrointestinal reflü saptanmıştır.[34]

PSİKİYATRİK DEĞİŞKENLERİN GÖRH TEDAVİSİNE ETKİLERİ

Kronik bir bozukluk olan GÖRH'nın yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri, hastalığın sık görülmesi nedeniyle daha da önem kazanmaktadır. Kesitsel bir çalışmada, tedavi olmamış reflü özofajiti olan hastaların psikolojik sağlık puanlarının tedavi edilmemiş duodenal ülser olanlarla eşit olduğu ve 4 haftalık bir tedaviyle bu verilerde belirgin düzelme görülebileceği saptanmıştır.[35,36]

Pirozis yakınması olan 533 hasta üzerinde yapılan randomize bir klinik çalışmada, GÖRH olan hastaların yaşam kalitesi ölçeklerinde hem genel popülasyona, hem de diyabet ve hipertansiyonu olan hastalara göre daha kötü sonuç aldığı gözlenmiş, 6 aylık ranitidin tedavisine yanıt verenlerde sosyal ve fiziksel işlevsellik, canlılık ve duygusal iyilikte artma gözlemlenmiştir.[37]

Hem klasik, hem de laparoskopik cerrahi GÖRH hastalarında yaşam kalitesini belirgin şekilde artırır. Cerrahiden daha az yararlanan hastalarda, psikolojik etkenlerin rol oynuyor olabileceğine dair kanıtlar vardır: Daha genç, anksiyöz ve stres altındaki kişilerde daha sık rastlanan[38] aerofaji, cerrahi tedavinin başarısını azaltır.[39] Antireflü cerrahi sonrası yakınmaları süren hastaların %95'inin önceden depresyon ve anksiyete bozukluğu için tedavi alan gruptan olması çarpıcıdır.[40]

Altta yatan psikiyatrik sorunları olan kişilerde cerrahi tedavinin başarısız olma olasılığı daha yüksektir. GÖRH yakınmaları stresle artan hastalarda yapılan ameliyatlarda, fizyolojik parametreleri arasında bir fark olmamasına karşın, belirtileri stresle ilişkili olmayan hastalara göre postoperatif yaşam kalitesi daha kötü ve ağrı yakınması daha çok bulunmuştur.[41] Bu kişilerin, stresli durumlarda yardım istemek veya stresörden uzaklaşmak yerine baş etmeye çalışan ve zorlandıklarında agresif davranabilen bir yapıda oldukları görülmüştür. Bu kişilerin başarılı olmayı çok önemsedikleri ve somatizasyona eğilimli oldukları bulunmuştur.[13]

Bu veriler, cerrahi için hasta seçilirken, psikiyatrik tanılar ve kişilik özelliklerinin de yol gösterici olabildiğini açık bir şekilde göstermektedir.

PSİKOTROP İLAÇLARIN GÖRH TEDAVİSİNDEKİ YERİ

GÖRH olan kişilerin bazılarının visseral ağrı duyarlılıklarının, normalden fazla olabileceği gösterilmiştir.[43] Bu nedenle, depresif belirtileri olsun olmasın, bu hastaların imipramin, trazodon gibi visseral hiperaljeziyi azalttığı bilinen antidepresanlarla tedavisi önerilmektedir.[44] Öte yandan, antikolinerjik etkili ilaçların alt özofageal sfinkter basıncını azalttığı düşünüldüğünde,[45] GÖRH olan kişilerde antidepresan seçiminde zorluklar yaşanabilmektedir. Şimdiye kadar, bir çalışmada sitalopramın GÖRH olanlarda epigastrik ağrı, vejetatif belirtiler, aleksitimi ve anksiyete skorlarını düşürdüğü görülmüştür.[46] Bu konuda daha kapsamlı, plasebo kontrollü çalışmalara gereksinme vardır.

GÖRH olan kişilerde, alprazolamın üst özofageal sfinkter basıncını azalttığı ve noktürnal asit reflüsünü artırdığı görüldüğünden,[47] hastaların anksiyeteleri için benzodiyazepinler kullanılırken kar/zarar hesabının yapılması uygun olacaktır.

PSİKOLOJİK GİRİŞİMLERİN GÖRH TEDAVİSİNDEKİ YERİ

Stresle GÖRH belirtileri arasındaki yakın ilişki, stresle başa çıkma tekniklerinin öğretilmesinin tedavide etkili olabileceğini düşündürmektedir. Biofeedback ile alt özofageal sfinkter basıncının artırılabileceği gösterilmiştir.[48] Progresif gevşeme

tekniklerinin hem hastaların öznel anksiyete ve ağrı algılarını, hem de özofageal asit salgısının azalttığı kanıtlanmıştır.[49]

Kamolz ve ark., Laparoskopik Nissen Fundoplikasyonu uygulanan 196 hastadan stresle ilişkili belirtileri olan 84'ünü ayırmış, bunların 42'sine günlük yaşamla ilgili reflü belirtilerini önleyecek öneriler verilmiş ve stresle GÖRH ilişkisi anlatılarak ilerleyici gevşeme teknikleri öğretilmiştir. Bu girişimi alan hastaların, stresle artan belirtileri olup psikolojik tedavi almayan hastalara göre ameliyat sonrası yakınmalarının daha az olduğu ve yaşam kalitelerinin ameliyatın bir yıl sonrasında bile daha iyi olduğu görülmüştür.[50]

SONUÇ

GÖRH belirtilerinin psişik stresle yakın ilişkisi, beraberinde psikiyatrik hastalıkların oldukça sık görülmesi ve ayırıcı tanıda yaşanılan zorluklar nedeniyle psikiyatrik açıdan ilgi çekici bir bozukluktur. Laparoskopik tekniklerin gelişmesiyle, cerrahi tedaviye yönlendirilen hastaların sayısının giderek artması, fakat ameliyat sonrası yaşam kalitesinin psikiyatrik tanılarla doğrudan ilişkili olması nedeniyle, hasta seçiminde psikiyatristlere daha fazla görev düşmektedir. Bu nedenle psikiyatristlerin gerek GÖRH tanısı, gerekse psikoterapi ve psikofarmakoloji gibi tedavi yöntemlerinin kullanımı konusunda bilgilenmesi yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CJ, Plum F, Smith LH. Cecile Essentials of Medicine. Üçüncü baskı, Philadelphia, WB Saunders, 1993, s.283-289.
2. Galmiche JP, Galmiche H. Clinical aprroach to management of gastro-oesophageal reflux disease in adults. E Corazziari (ed): Approach to the Patient with Chronic Gastrointestinal Disorders'da. Milano, Mesaggi, 1999, s.229-244.
3. Bor S, Mandıracıoğlu A, Kitapçıoğlu G, Caymaz-Bor C, Zeytinoğlu H, Gilbert RJ. Gastroesophageal reflux disease in an urban population of Turkey: a developing nation with a high H. Pylori prevalence. Am J Gastroenterology, 2005 (Baskıda).
4. Stanghellini V. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and lifestyle, psychosocial factors and comorbidity in the general population: results from the DIGEST. Scand J Gastroenterol 1999; 231(Suppl):29-37.
5. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population based study in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 1997;112:1448-1456
6. Lipowski ZJ. Psychosomatic Medicine: Past and present. Part 1, historical background. Can J Psychiatry 1986; 31:2-7.
7. Wittkower EO. Historical perspective of contemporary pscychosomatic medicine. ZJ Lipowski, DR Lipsitt, PC Whybrow (eds): Psychosomatic Medicine'da. New York, Oxford University Press, 1977, s.3-4.
8. Cimilli C. Kişilik ve Psikopatoloji Kuramları. C Güleç, E Köroğlu (eds): Psikiyatri Temel Kitabı'nda. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1997, s.149-188.
9. Alexander F. Psychosomatic Medicine: Its Principles and Applications. New York, WW Norton, 1950.
10. Almy TP, Kern F, Tulin M. Alterations in colonic functions in man under stres. II: experimental production of sigmoid spasm in healthy persons. Gastroenterology 1949; 12:425-436.
11. Whitehead WE, Engel BT, Schuster MM. Irritable bowel syndrome: physiological and psychological differences between diarrhea-predominant and aonstipation predominat patients. Dig Dis Sci 1980; 25:404-413.
12. Latimer P, Sarna S, Campbell D, Latimer M. Colonic motor and myoelectrical activity: A comperative study of normal subjects, psychoneurotic patients and patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 1981; 80:893-901.
13. Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. Am J Psychiatry 1980; 306:802-805.
14. Çevik A. Özgül psikosomatik bozukluklar. C Güleç, E Köroğlu (eds): Psikiyatri Temel Kitabı'nda. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1997, s.769-787.
15. Drossman DA. Functional GI disorders: classification and epidemiology. WO Kevin (ed): Handbook of Functional Gastrointestinal Disorders'da. New York, Marcel Dekker, 1996, s.35-55.
16. Bradley LA, Richter JE, Pulliam TJ, Haile JM, Scarinci IC, Schan CA ve ark. The relationship between stress and symptoms of gastroesophageal reflux: the influence of psychological factors. Am J Gastroenterol 1993; 88:11-19.
17. Baker LH, Lieberman D, Oehlke M. Psychological distress in patients with gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 1995; 90:1797-1803.
18. Yücel B. Sindirim sistemi hastalıkları ve psikiyatri ilişkisi. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları, Cilt 2, İzmir, 1997, s.57-67.
19. Johnston BT, McFarland RJ, Collins JS, Love AH. Effect of acute stress on oesophageal motility in patients withgastro-oesophageal reflux disease. Gut 1996; 38:492-497.
20. Young LD, Richter JE, Anderson KO Bradley LA, Katz PO, McElveen L. The effectis of psychological and environmental stressors on peristaltic esophageal contractions in healthy volunteers. Psychophysiology 1987; 24:132-141.

21. Clouse R, Lustman P. Psychiatric illnesss and contraction abnormalities of the esophagus. N Engl J Med 1983; 30:1337-1342.
22. Clouse R, Lustman P. Values of recent psychological symptoms in identifiying patients with eosophageal contraction abnormalities. Psychosom Med 1989; 51:570-576.
23. Clouse R, Mc Cord G, Lustman P, Edmundowicz S. Clinical correlates of abnormal sensitivity to intraeosephageal balon distension. Dig Dis Sci 1991; 36:1040-1045.
24. Pulliam TJ, Bradley LA, Dalton CB, Salley AN, Richter JE. Role of psychological stres in gastroeosophageal reflux disease (GERD). Gastroenterology 1989; 96:401.
25. Bradley LA, Richter JE. Esophageal disorders and their relationship to psychiatric disease. WO Kevin (ed): Handbook of Functional Gastrointestinal Disorders'da. New York, Marcel Dekker, 1996, s.145-171.
26. Waldholz B, Andersen A. Gastrointestinal symptoms in anorexia nervosa: a prospective study. Gastroeneterology 1990; 98:1415-1419.
27. Rigaud D, Bedig G, Merrouche M, Vulpillat M, Bonfiles S, Apfelbaum M. Delayed gastric emptying in anorexia nervosa is improved by completion of a renutrition program. Dig Dis Sci 1988; 33:919-925.
28. Chami TN, Andersen AE, Crowell MD, Schuster MM, Whitehead WE. Gastrointestinal symptoms in bulimia nervosa: effects of treatment. Am J Gastroenterol 1995; 90:88-92.
29. Waldholtz BD, Andersen AE. Gastrointestinal aspects of eating disorders. WO Kevin (ed): Handbook of Functional Gastrointestinal Disorders'da. New York, Marcel Dekker, 1996, s.229-253.
30. Herzog D, Copeland P. Eating Disorders. N Eng J Med 1985; 313:295-303.
31. Kamal N, Chami T, Andersen A, Rosell FA, Schuster MM, Whitehead WE. Delayed gastrointestinal transit times in anorexia nervosa and bulimia nervosa. Gastroenterology 1991; 101:1320-1324.
32. Szmukler GI, Young GP, Miller G, Liechtenstein M, Binns DS. A controlled trial of cisapride in anorexia nervosa. Int J Eat Disord 1995; 17:347-357.
33. Hadley SJ, Walsh BT. Gastrointestinal disturbances in anorexia nervosa and bulimia nervosa. Curr Drug Target CNS Neurol Disord 2003; 2:1-9.
34. Stacher G, Kiss A, Wiesnagrotzki S, Bergmann H, Hobart J, Schneider C. Oesophageal and gastric motility in patients diagnosed as having primary anorexia nervosa. Gut 1986; 27:1120-1126.
35. Dimenas E. Methodological aspects of evaluation of quality of life in upper gastrointestinal diseases. Scand J Gastroeneterol 1993; 28:18-21.
36. Dimenas E, Glise H, Hallerback B, Hernqvist H, Svedlund J, Wiklund I. Well being and gastrointestinal symptoms among patients referred to endoscopy owing to suspected duedonal ulcer. Scand J Gastroenterol 1995; 30:1046-1052.
37. Revicki DA, Wood M, Maton PN, Sorensen S. The impact of gastroeosophageal reflux disease on health related quality of life. Am J Med 1998; 104:252-258.
38. Frexinos J, Denis P, Allemand H, Allouche S, Los F, Bonnelye G. Descriptive study of digestive functional symptoms in the French general population. Gastroenterol Clin Biol 1998; 22:785-791.
39. Kamolz T, Bammer T, Granderath FA, Pointer R. Comorbidity of aerophagia in GERD patients: Outcome of laparoscapic antireflux surgery. Scand J Gastroenterol 2002; 37:138-143.
40. Velanovich V, Karmy-Jones R. Psychiatric disorders affect outcomes of antireflux operations for gastroesophageal reflux disease. Surg Endosc 2001; 15:171-175.
41. Velanovich V. Quality of life implications of medical and surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. Pract Gastroenterol 2000; 32:24-26.
42. Kamolz T, Bammer T, Wykpiel Jr H, Pointner R. Coping with stresss and personality in patients with or without stress related symptoms in gastroesophageal reflux disease. Z Gastroenterol 1999; 37:265-270.
43. Trimble KC, Pryde A, Heading RC. Lowered oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic, but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GERD. Gut 1995; 37:7-12.
44. Shrestha S, Pasricha PJ. Update on noncardiac chest pain. Dig Dis 2000; 18:138-146.
45. Tyber MA. The relationship between hiatus hernia and tricyclic antidepressants: a report of five cases. Am J Psychiatry 1975; 132:652-653.
46. Rykova SM, Pogromov AP, Diukova GM, Vein AM. Psychophysiologic disorders in patients with functional disorders of upper sections of the gastrointestinal tract and with gastroesophageal reflux disease. Eksp Klin Gastroenterol 2003; 113:21-26.
47. Singh S, Bailey RT, Stein HJ, DeMeester TR, Richter JE. Effect of alprazolam (Xanax) on esophageal motility and acid reflux. Am J Gastroenterol 1992; 87:483-488.
48. Gordon A, Gordon E, Berelowitz M, Bremner CH, Bremner CG. Biofeedback improvement of lower esophageal sphincter pressures and reflux symptoms. J Clin Gastroenterol 1983; 5:235-237.
49. McDonald-Haile J, Bradley LA, Bailey MA, Schan CA, Richter JE. Relaxation training reduces symptom reports and acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 1994; 107:61-69.
50. Kamolz T, Granderath FA, Bammer T, Pasiut M, Pointner M, Pointner R. Psyychologicel intervention influences the outcome of laparoscopic antireflux surgery in patients with stress- related symptoms of gastroesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol 2001; 36:800-805.