

## **HAYATIN YAN ETKİSİ**

F.Büşra Atalay, Gökhan Barutcu, Ayçıl Karslıoğlu, İstem Şanal,  
Irmak Şimşek, Irmak Üstündađ

Danışman: Dr. A.Şebnem İlhan

### **ÖZET**

17. yüzyılda tanımlanmaya başlanan stres, günümüzde neredeyse her yaş grubu için sorun teşkil etmektedir. Fiziksel, duygusal, zihinsel ve sosyal olmak üzere dört ana başlık altında toplanan stres belirtileri, kişiden kişiye değişiklik göstermekle birlikte insanın stres karşısında zorlanan ruhu ve bedeni, bu yeni duruma "stres tepkisi" göstererek uyum sağlamaya çalışmaktadır. Organizmanın strese tepkisi alarm, uyum ya da direnme ve tükenme olmak üzere üç aşamalıdır. Bu süreçler içerisinde stres organizmada deriden, endokrin sisteme; gastrointestinal sistemden immün sisteme kadar birçok sistem üzerinde etkili olmaktadır. Çalışma grubu olarak, hayatın yan etkisi olduğunu düşündüğümüz stresin özellikle kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri ilgimizi çekmektedir. Süreğen anksiyetenin gerek sigara, alkol tüketiminde artış gibi yaşamsal davranışları etkileyerek indirekt, gerekse endotel fonksiyon bozukluğu, vazospazm, miyokard infarktüs gibi direkt kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkiler yaptığı; aritmi, hipertansiyon, ani ölüm gibi ciddi sorunlara neden olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda tarihçesinden başlayarak stresin belirtileri, organizmanın strese karşı gösterdiği tepkiler, kardiyovasküler sistemin stresle ilişkisi ve stresle baş etme yöntemleri ile ilgili literatür bilgisi derlenerek geniş bir çerçevede sunulmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Stres, stres tepkisi, kardiyovasküler sistem

## **GİRİŞ**

Kökeni Latince'de "*estrectia*", eski Fransızca'da "*estrece*" sözcüklerinden gelen stres kavramı 17.yüzyılda felaket, bela, musibet, dert, keder, elem; 18. ve 19. yüzyıllara gelindiğinde ise güç, baskı, zor anlamlarında objelere, kişiye, organa ve ruhsal yapıya yönelik olarak kullanılmıştır (45).

Stres konusunda uzun yıllar çalışmış olan Hans Selye (1907-1982), stres ve stresör kavramlarını tanımlamıştır. Bireyde bir dizi tepki yaratan çevresel uyarılara stresör; bireyin bu tür uyarıcılara karşı gösterdiği tepkiyi ise stres olarak ifade etmiş ve stresi "bireyin çeşitli çevresel stresörlere karşı gösterdiği genel bir tepki" olarak tanımlamıştır (41).

İlerleyen yıllarda Folkman ve Lazarus ise stresi kişi-çevre etkileşiminde, kişinin uyumunu tehlikeye sokan ve mevcut kaynakları zorlayan ya da aşan çevre talepleri olarak tanımlamışlardır (21).

Yapılan çeşitli tanımlar incelendiğinde çoğunlukla stresin olumsuz ve zararlı bir anlamda ele alındığı görülmektedir. Kişiyi zora sokan, uyumunu bozan hatta acı veren stres, baş edilebildiğindeyse aksine kişiyi ileriye, mutluluğa, başarıya da götürebilmektedir. Bu bilgiden yola çıkarak bazı araştırmacılar stresin aslında kötü bir durum olmadığını, stresten kaçınmanın mümkün olmadığını hatta stresin motivasyon, değişim ve gelişim için şart olduğunu bildirmişlerdir (22).

## **STRES ALTINDA MIYIZ?**

### **Stresin Belirtileri**

Stresle ilgili belirtiler, fiziksel, duygusal, zihinsel ve sosyal olmak üzere dört grup altında değerlendirilebilir:

**1. Stresin Fiziksel Belirtileri:** Baş ağrısı, düzensiz uyku, sırt ağrıları, çene kasılması veya diş gıcırdatma, kabızlık, ishal ve kolit, döküntü, kas ağrıları, hazımsızlık ve ülser, yüksek

tansiyon veya kalp krizi, aşırı terleme, iştahta değişiklik, yorgunluk veya enerji kaybı, kazalarda artış.

**2. Stresin Duygusal Belirtileri:** Kaygı veya endişe, depresyon, çabuk ağlama, ruhsal durumun hızlı ve sürekli değişmesi, asabilik, gerginlik, özgüven azalması, güvensizlik hissi, aşırı hassasiyet, kolay kırılabilirlik, öfke patlamaları, saldırganlık veya düşmanlık duygusal olarak tükendiğini hissetme.

**3. Stresin Zihinsel Belirtileri:** Konsantrasyon, karar vermede güçlük, unutkanlık, zihin karışıklığı, hafızada zayıflık, aşırı derecede hayal kurma, tek bir fikir veya düşünceyle meşgul olma, mizah anlayışı kaybı, düşük verimlilik, İş kalitesinde düşüş, hatalarda artış, muhakemede zayıflama.

**4. Stresin Sosyal Belirtileri:** İnsanlara karşı güvensizlik, başkalarını suçlamak, randevulara gitmemek veya çok kısa zaman kala iptal etmek, İnsanlarda hata bulmaya çalışmak ve sözle rencide etmek, haddinden fazla savunmacı tutum, bir çok kişiye küskün olmak, konuşmamak (2).

## **Genel Uyum Sendromu**

Selye, bedenın stresli durumlarda verdiği üç aşamalı tepkiyi "Genel Uyum Sendromu" olarak tanımlamıştır. Bu kurama göre, organizmanın strese tepkisi *alarm*, *direnme* veya *adaptasyon* ve *tükenme* olmak üzere üç evrede gelişmektedir.

**1. Alarm Evresi:** Merkezi sinir sisteminin harekete geçtiği, vücut savunma sistemlerinin mobilize olduğu evredir. Stressör hipofiz bezini ve sempatik sinir sistemini tetikler.

**2. Direnme veya Adaptasyon Evresi:** Yüksek düzeyde kortizol, norepinefrin ve epinefrin salıverilmesinin olduğu evredir.

**3. Tükenme Evresi:** Adaptasyon başarılı olmaz ve stres süreklilik gösterirse telafi edici mekanizmalar yıkılır. Bu evrede artık immün sistem baskılanır, kalp, böbrek problemleri ve diğer bazı hastalıklar başlayabilir (40).

## **ORGANİZMANIN STRESE KARŞI GÖSTERDİĞİ GENEL TEPKİLER**

Stres, karşılaşılan yeni durumlarda insanın ruhsal, bedensel sınırlarının zorlanmasıdır. Organizmanın, bu yeni duruma uyum sağlamak için gösterdiği tepkiler "stres tepkisi" olarak adlandırılır (42).

Son zamanlarda yapılan araştırmalarda strese cevabın stresöre özel olduğuna dikkat çekilmektedir. Yapılan çalışmalarda bazı stresörler, plazma katekolamin seviyesini arttırıp plazma kortizol ve prolaktin seviyesini etkilemezken; bazıları bunun tam tersi etki göstermektedir. Ancak bazı araştırmalar ise bunun stresör yüzünden değil, kişinin stresörü algılayış farkından kaynaklandığını savunmaktadır (4).

Stres süresince sempatik sinir sistemi aracılığı ile adrenal bez medullasından dolaşıma katekolaminler salıverilir. Simültane olarak ön hipofiz bezinden prolaktin, büyüme hormonu ve kortikotropin, arka hipofiz bezinden da antidiüretik hormon salgılanır. Kortikotropin adrenal bezin korteksini stimüle eder ve kortizol salgılatır (46).

Stresin etkilenen sistemlerden biri de gastrointestinal sistemdir. Stres, midede hidroklorik asit artışına neden olur. Bu asit, mide duvarlarını zamanla zorlayarak yara açılmasına neden olur (37). Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda stres ülserlerinin, mukozayı koruyucu faktörler ile hasarlayıcı faktörler arasındaki dengenin bozulması, özellikle koruyucu faktörlerin azalması, sonucunda geliştiği görüşü benimsenmektedir (29). Stres ülseri oluşumunda mukozal iskeminin kritik faktör olduğu ve mukozal hasarın bu nedenle geliştiği belirtilmektedir (11,12).

Stresin otonom sinir sistemi üzerinde oluşturduğu etkiyle bronşlarda, sempatik ve parasempatik sinirlerden çeşitli nörotransmitter ve nöropeptidler salınmaktadır. Parasempatik sistem, vagus siniri vasıtasıyla bronş düz kasları ve submukozal bezleri etkilemektedir. Bu sistemin uyarılması bronkospazmı doğurmaktadır (28).

Stres verici uyarılar immün fonksiyonların baskılanmasına yol açabilir örneğin *in vitro* lenfositlerin mitojenlere yanıtı baskılanabilir veya vücuttan enfeksiyonun temizlenmesi gecikebilir. Kortikosteroidlerin, endorfinlerin ve enkefalinlerin streste salınarak immünosupresif etki gösterdikleri bilinmektedir (6,34).

Stres cevabında beyin ana merkezdir ve bu kompleks işlem serebral korteks, limbik sistem, talamus, hipotalamus, pitüiter bez ve retiküler aktive edici sistemin etkileşimiyle ortaya çıkar. Serebral korteks kognisyon, tetikte olma ve odaklanmış dikkatte rol alırken, limbik sistem stresin emosyonel komponentinde rol alır. Talamus, duyuşal girdinin

alınması ve dağıtılmasında önemli bir merkezdir. Hipotalamus ise endokrin ve otonomik sinir sistemi cevabını koordine eder (32).

Hippokampus, öğrenme ve hafızada rol oynamanın yanı sıra ACTH salgılanması gibi fonksiyonların kontrolünde de önemlidir (7,15,30). Akut stres durumunda, hippocampusta sinaptik aralıkta uzun süreli potansiyasyonun (long term potentiation - LTP) baskılandığı böylece hatıraların oluşumu ve öğrenme için gerekli yeni sinaps oluşmasının engellendiği gösterilmiştir (33). Akut dönemde kortizoldeki artış da hipokampus ve temporal lobun görevi olan kısa-süreli hafızada aksamaya yol açabilir, genellikle bu etki geri dönüşümlüdür (26). Kısa dönemde glukokortikoid ve katekolaminlerin akut artışı hatıraların güçlü duygularla birlikte oluşmasını sağlar, fakat kronik olduğunda stres hormonları kognitif fonksiyonlarda bozulma ve hippocampus gibi beyin yapılarında değişime neden olabilmektedir (24,27,38).

Uzamış stres durumlarında, glukokortikoidlerin ve eksitatuvar amino asit nörotransmitterlerin, stres süresince ve sonrasında salınımları sonucu hipokampusün CA3 bölgesinde piramidal nöronların dendritlerinde atrofi gelişebilir. Stres bir süre sonra sonlanırsa bu durum gerileyebilir. Ancak aylar, yıllar süren streslerde olay hipokampal nöronların ölümü ile sonuçlanır (26).

Araştırmalar, beslenme ile stres arasında bir ilişkinin olduğunu göstermektedir. Bazı diyetlerin stres tepkisini başlattığı, artırdığı, hatta strese karşı daha duyarlı hale getirdiği bilinmektedir. Örneğin; yetersiz kalori insan organizmasını zayıflatarak, stresle ilgili hastalıklara daha kolay yakalanmasına neden olurken, buna karşılık vücudun ihtiyaç duyduğundan fazla kalori alması da organizmanın dengesini bozarak şişmanlık, yüksek tansiyon, diyabet gibi hastalıklara neden olabilmektedir. Bu tür hastalıklar ve sigara erken ölümlere sebep olan en büyük risk faktörleridir. Bu risk faktörlerinin birbiriyle geometrik bir ilişkisi söz konusudur. Yani bu faktörlerden dördüne de sahip olan bir insan, hiç birine sahip olmayana göre dört kat değil, on altı kat risk taşımaktadır.

İnsan ve hayvan araştırmalarına dayanarak, askorbik asit, vitamin B1, B6, B5(pantetin)'in koenzim formu ve B12, tirozin amino asidi ve diğer besinlerin -lipoik asit, fosfotidilserin gibi- bireylerin stres karşısında uyum cevabı geliştirmesi ve stresin bazı sistemik etkilerini en aza indirebileceği gösterilmiştir (18). Magnezyum eksikliğinin sadece beslenme bozukluğuna bağlı gelişmediği, stres durumlarında da ortaya çıkabileceği vurgulanmaktadır (1).

Stres hiperventilasyon ve terlemeye neden olduğunda hipomagnezemi ve hipokalemi gelişebilir ve bu durum da iskemi ve miyokard infarktüsüne neden olabilir. Miyokard infarktüsü ise ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyona neden olur (19). Dengeli beslenme özellikle stresin bedensel sonuçlarını azaltmaya olanak verir. Uygun miktarda yiyecek ve su almak toparlanmamızı temin edecek bir stratejidir. Eğer beslenme ve su alma ihtiyaçları yeterince karşılanmazsa stres aşırı hale gelir ve bütün toparlanma mekanizmalarının faaliyetlerini sekteye uğratar (23).

### **Stresin Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri**

Emosyonel bozukluk ve kronik stres sempatik sinir sistemi ve hipotalamus-pitüiter-adrenal aks (HPA) üzerinde belirgin etkiler oluştururlar. Bunların sonucunda plazma ve idrar katekolamin seviyelerinde artış, hiperkortizolemi, platelet fonksiyonunda bozulma, kalp hızı ve kan basıncında artma, arteriyel büzüşme, ventrikül fonksiyonunda değişiklik gözlenir (5, 10, 17).

Oluşturulan bu cevap normal bir savunma mekanizmasıdır; ancak stresörün sürmesi durumunda kan basıncı ve nabız hızının sıkça, belirgin ve uzun süreli artışı; kalp kasının sempatik yolla fazla uyarılması, parasempatik yavaşlama, kalp debisinde ve damarsal uç dirençte artmayı içeren patofizyolojik bir süreç açığa çıkar (47).

Kronik stres altındaki bireyde oluşan ikinci bir akut stresin akut kardiyak olay gelişim riskini artırabileceği bildirilmiştir (10). Özellikle depresyon hastalarında yapılan klinik çalışmalarda, bu durumun hastalarda hipertansiyon, taşikardi, endotel ve otonom sinir sisteminde disfonksiyon, inflamasyon (CRP, interlökin-6, TNF düzeylerinde artış), trombosit aktivasyonu şeklinde kardiyovasküler sistemi olumsuz olarak etkilediği gözlenmiştir (5).

Katekolaminler depo trigliseritlerin lipolizini tetikleyerek kanda yağ asidi artışına ve bunun sonucunda nabızı yükselterek kan basıncının artmasına neden olurlar (3).

Miyokard lipid membranlarında katekolaminlerin yol açtığı peroksidasyon ise kalsiyum kanal pompasını bloke eder ve miyokardda kalsifikasyona ve nekroza neden olur (8,13). Bu durum koroner ateroskleroza yol açabilmektedir (25).

Strese bağlı olarak artan katekolaminler, sol ventrikülde sistolik disfonksiyona veya akut miyokard infarktüsünü taklit ederek miyokardiyal "stunning"e yol açabilir (48).

Psikolojik faktörlerin lökosit adezyonu, agregasyonu ve fagositik aktivite; T hücre aktivasyon belirleyicileri ve inflamatuvar sitokinler gibi immün sistemin birçok alanını etkilediği bilinmektedir (20,39). Bu immün etkilenme endotel fonksiyon bozukluğu, koroner arter duvarına makrofaj göçü, lipid peroksidasyonu ve depozisyonu gibi yollarla koroner kalp hastalığı (KKH) gelişimini tetikleyebilir ya da varolan aterosklerotik plakların çatlamasına ve istikrarsızlaşmasına yol açabilir (35,36).

Glukokortikoidler kandaki şeker miktarını artırarak lenfositleri baskılayıp immün supresif etki gösterirler ve inflamatuvar cevabı tetiklerler (39).

Duygusal stres sonucu vazomotor merkez üzerindeki baskılanma azalır ve uyarı çıkışı artar. Ardından yeniden düzenlenme ile karotis sinüsü, aort kavsi ve vazomotor merkezlerdeki endotel örtüsünde epigenetik değişiklikler oluşur; bu değişiklikler sonrası stres, sempatik sistemdeki uyarı çıkışını daha da çoğaltır. Sempatik sistemde uyarı çıkışının artması katekolamin sekresyonunu sürdürerek sistemik damar direncini artırır. Direnci artmış damarlardaki endotel hücreleri daha çok vazokonstriktör madde salgılamakta ve ortaya çıkan vazokonstriksiyon sonucu da hipertansiyon gelişmektedir (9). Buna ek olarak tetiklenen inflamatuvar cevap sonucunda koroner arterlerde vazospazm oluşur. Tüm bunlar endotel hücrelerde hasar meydana getirir (16). Endotel hücrelerin zarar görmesi sonucu kandaki plateletler aktive olur ve onarım için koroner arterlerin duvarlarına yapışırlar. Ancak stres uzun süreli olduğunda onarım yerine platelet agregasyonu ile damar duvarlarında kalınlaşma meydana gelir. Kandaki katekolamin aktivitesi nedeniyle kalınlaşan duvarlar, LDL moleküllerini tutar. Bu durum da ateroskleroza neden olur (35).

Anksiyeteye sıklıkla eşlik eden hiperventilasyon, iskemik kalp hastalığı olanlar dışında normal kişilerde dahi vazospazm ve aritmiye neden olabilir. Akut anksiyete durumlarının koroner vazospazma ve aterosklerotik plak rüptürüne neden olabileceği bildirilmiştir. Akut ve kronik stresin zaten endotel ve antikoagülan fonksiyonu bozulmuş olan koroner kalp hastalığı olan kişilerde hiperkoagülabiliyeti tetiklediği de gösterilmiştir (16). Anksiyetenin kalp hızı değişkenliğini azaltmak, QT aralık değişkenliğini artırmak gibi yollarla ventriküler taşiaritmiye duyarlılığı artırabilecek potansiyelinin olduğu anlaşılmıştır (31).

Kronik stres ile yorgunluk hissi, enerji eksikliği, irritabilite ve demoralizasyon beraberinde fibrinojen sisteminde ve plateletlerde artmış reaktiviteye yol açar, bu olay myokard infarktüsü riskinin artışına sebep olur. Stresle artmış kan basıncı ile sol ventrikül kitle indeksi ve ilerleyen ateroskleroz da bu olaya hız kazandırır (26).

Koroner arterlerin vazokonstriksiyonu ve kalbe giden kan miktarının azalması miyokardiyal iskemiye neden olmaktadır. İskemi miyokardiyal nekroza ve ventriküler fibrilasyon eşiğini düşürerek aritmiye yol açar.

Koroner arterlerin zayıflaması sonucu kalp yeterli miktarda kan pompalayamaz. Bu durumda gelişen kalp yetmezliği, miyokardiyal infarktüs ve ani ölümle sonuçlanabilir (3).

## **STRESLE BAŞ ETME YOLLARI**

Stresi azaltmak ve tükenmişlikten kaçınmak için yapılması gereken ilk iş, bireysel ve mesleki yaşantınızda gerginlik yaratan ve sizi mutsuz eden durumları fark edip tanımaktır. Daha sonraki adım ise bu gerginlikleri uzaklaştıracak veya etkin olarak üstesinden gelecek baş etme mekanizmaları geliştirmektir. Seçtiğiniz mekanizmalar elbette bakış açınız ve dolayısıyla şahsınıza özeldir.

Stres yaratan bir durumu değiştirmek için yapıcı davranışlara giriştiğinizde uyumlu baş etme mekanizmaları kullanmış olursunuz.

- Problemi tanımlayın
- Nedenini belirleyin
- Bir eylem süreci planlayın ve uygulayın
- Sonuçlarını değerlendirin

Eylemlerinizi stresi azaltıyorsa, sorunlarınızın çözümüne daha rahat ulaşıyorsanız doğru adımlarla ilerliyorsunuz; ancak anksiyete, öfke, gerginlik, kötüye kullanılma duygunuz devam ediyorsa siz muhtemelen uyumsuz bir baş etme mekanizması kullanıyorsunuz demektir. Bu etkisiz ve sağlıksız eylemler stresinize neden olan durumu değiştirmeyecektir. Sonuç olarak stres sizi zorlamaya devam edecek ve nihayetinde siz de uyumsuz yollarla strese tepki vermeye başlayacaksınız.

Günlük hayatımızda aniden stres yaşamak kadar süregelen streslerle de mücadele etmek gerekmektedir. Süreğen stresi azaltmak için, belirli stres azaltıcı etkinliklere katılabilir veya bu etkinlikleri normal günlük yaşamınız içine alabilirsiniz. Fiziksel ve ruhsal sağlığınızı ne kadar iyi tutarsanız, stres sizi o kadar az etkiler.

Bunu başarabilmek için genellikle tavsiye edilenler;

İyi Beslenin: Dört temel yiyecek grubundan yeterli miktarda enerji sağlayan uygun bir diyet, baş etmeniz ve sağlıklı görünmeniz için gereksinim duyduğunuz yiyeceklerin tümünü sağlar. Beslenme alışkanlığınızı düzeltmeye karar verdiyseniz size özel, beslenme



gereksinimlerinizi karşılayacak yeniliklere uyum sağlamak için çaba gösterin. Ancak yavaş ilerleyin, gerçekçi amaçlar koyun

Düzenli Egzersiz Yapın: Düzenli egzersiz programı kalp gücünüzü, solunum kapasitenizi, kaslara kan akımını artırarak stresi azaltır. Haftada 4 kez her biri en az 20-30 dakika sürecek egzersiz yapın. Yavaş gidin ve dereceli olarak dayanma gücünüzü geliştirin. Spor, B-endorfin salınımında artış sağlar (44). Sosyal durum ve sağlık durumu etkisini dışlayarak yaptıkları geniş kapsamlı (5061 katılımcı) bir çalışmada Steptoe ve Butler spor yapmanın duygusal strese azalma ile ilişkisi olduğunu bulmuştur (43).

Gevşeyin: Etkin gevşeme sizin kalp ve solunum hızınızı azaltır, kas iskelet gücünüzü artırır, zihinsel işlevlerinizi düzenler, sizin stresten fiziksel ve zihinsel olarak uzaklaşmanızı sağlar.

Eğlenin: Her gün eğlenmek için bir miktar zaman ayırın. Sağlık dengenizi sürdürmek için besin ve oksijene ihtiyacınız olduğu gibi eğlenme zamanına da ihtiyacınız vardır.

Taktiklerinizi Değiştirmekten Korkmayın: Birkaç girişiminden sonra belli bir savunma mekanizmasının çalışmadığını veya farklı bir yaklaşım deneyiminin işe yaramadığını görebilirsiniz veya farklı bir yaklaşımı denemeye karar verebilirsiniz. Bunu yapabilmek için tekrar problem çözme sürecinden başlayın, yeniden durumu saptama, planlama, uygulama ve değerlendirme yapın. Yeni bir yaklaşım bulduğunuzda onu deneyin.

Yavaşça ilerleyin: Yaşamınızdaki tüm stresörleri birden azaltamazsınız. Bu nedenle başlangıçta bir veya iki stresöre yoğunlaşın. Bir kere o stresörlerle yeterli olarak baş etmeye başlarsanız diğerlerini de kontrol etmeye başlarsınız.

Kendinizi Ödüllendirin: Amaçlarınıza ulaştığınızda kendinizi ödüllendirmek için ayıracağınız zamanı planlayın. Başardığınızda da bu zamanı kullanın.

Çabalarınızı sürdürün: Başlangıçta stresli durumları azaltmada başarılı olamayabilirsiniz, ancak ısrar ettikçe farkı göreceksiniz (14).

## **SONUÇ**

Stres, hayatın yan etkisidir. Doğumla birlikte hayatımıza giren ve çalışmamızda genel olarak etkilerini inceleyip ölüme kadar götürebildiğini öğrendiğimiz stresörlerden

tamamen kaçamasak da, olabildiğince iyi beslenerek, düzenli egzersiz yaparak, keyif alabileceğimiz faaliyetlere yönelerek stresin zararlı etkilerinden

## **KAYNAKLAR**

1. Altura BT. Type-A behavior and coronary vasospasm a possible role of hypomagnesemia. *Med Hypotheses*. 1980; 6:753-7.
2. Braham BJ, Stres Yönetimi. Ateş Altında Sakin Kalabilmek, Hayat Yayınları, İstanbul, 1998.
3. Burg MM: Yale School of Medicine Heart Book, Hearst Books, New York, 1992; 94-104.
4. Bryce CP, Insights into the concept of stress, Pan American Health Organisation, Washington. 2001;17-27.
5. Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med*. 2005 ;67(1):S29-33.
6. Dunn AJ. Psychoneuroimmunology for the psychoneuroendocrinologist: A review of animal studies of nervous system-immune system interactions. *Psychoneuroendocrinology*. 1989; 14:251-74.
7. Eichenbaum H, Otto T. The hippocampus – what does it do? *Behav Neural Biol*. 1992; 57: 2–36.
8. Esler M, Kaye D. Sympathetic nervous system activation in essential hypertension, cardiac failure and psychosomatic heart disease. *J. Cardiovasc Pharmacol*. 2000; 35:1-7.
9. Grassi G, Dell’Oro R, Mancia G et al. Essential hypertension and the sympathetic nervous system. *Neurol Sci*. 2008; 29:33–36.
10. Grippo AJ, Johnson AK. Biological mechanisms in the relationship between depression and heart disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002; 26:941-62.
11. Gustavsson S, Kumar D, Graham DY. Protective mechanisms of the gastric mucosa: The stomach, Churchill Livingstone, London; 1992:81-101.
12. Guth PH. Gastric blood flow in restraint stress. *Am J Dig Dis*. 1972; 17:807-813.
13. Halperin P, Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry, 2nd Ed, The American Psychiatric Press, Washington, 2002: 536-545.
14. Hickey LV. How to reduce stress and avoid burnout. *Nursing*. 1985; 15(4):7-9.
15. Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev*. 1991; 12:118–134.

- 16.Kanel RV, Mills PJ, Dimsdale JE et al. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis, A behavioral pathway to coronary artery disease. *Psychosom Med.* 2001; 63:531-44
- 17.Keefe FJ, Catell PJ, Blumenthal JA. Angina pectoris in Type A and B cardiac patients. *Pain.* 1986; 27:211-8.
- 18.Kelly GS. Nutritional and botanical interventions to assist with the adaptation to stress. *Altern.Med.Rev.* 1999;4(4):249-265.
- 19.King JC, Rosen SD, Nixon PG. Failure of perception of hypocapnia: physiological and clinical implications. *J R Soc Med.* 1990; 83:765-7.
- 20.Kop WJ. The integration of cardiovascular behavioral medicine and psychoneuroimmunology: New developments based on converging research fields. *Brain Behav Immun.* 2003; 17:233-7.
- 21.Lazarus RS, Folkman S: *Stress, appraisal and coping*, 1st Ed, Springer Publishing Company, New York, 1984;11-21.
- 22.Levi L. The urinary output of adrenaline and noradrenaline during pleasant and unpleasant emotional states. *Psychosom Med* 1965; 27:80-85.
- 23.Loehr JE. *Stres Altında Başarılı Olmak: Beyaz Yayınları*, 1. Baskı, Beyaz Yayınları, İstanbul; 1999: 17-22.
- 24.Lupien S, McEwen BS. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res Rev.* 1997; 24:1-27.
- 25.Matthews KA, Zhu S, Tucker DC et al. Blood Pressure Reactivity to Psychological Stress and Coronary Calcification in Young Adults Study. *Hypertension.* 2006; 47:391-395.
- 26.McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *New England J Med.* 1998; 338:171-179.
- 27.McEwen BS, Sapolsky RM. Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol.* 1995; 5: 205-216
- 28.Miller B, Wood BL. Psychophysiologic reactivity in asthmatic children: a cholinergically mediated confluence of pathways. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1994; 33: 1236-1245
- 29.Miller TA: Mechanisms of stress- related mucosal damage. *Am J Med.* 1987-83; (supl 6A):8-14.
- 30.Phillips RG, LeDoux JE. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci.* 1992; 106:274-285.
- 31.Piccirillo G, Viola E, Bucca C et al. QT interval dispersion and autonomic modulation in subjects with anxiety. *J Lab Clin Med.* 1999; 133:461-8.

32. Porth CM. Pathophysiology: Concepts of Altered Health, 5th Ed, Lippincott-Raven Publishers, USA, 1998; 1233-1242.
33. Rochester C, Spedding M, Munoz C, Jay TM. Acute stress-induced changes in hippocampal/prefrontal circuits in rats: effects of antidepressants. *Cereb Cortex*. 2004; 14:224-229.
34. Roitt I, Brostoff J, Male D. Regulation of the immune response. In: *Immunology*, 3th ed, Mosby-Year Book Europe Ltd, 1993; 9.1-9.14
35. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *New Engl J Med*. 1999; 340:115-26.
36. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implication for therapy. *Circulation*. 1999; 99:2192-217.
37. Sabuncuoğlu Z, Tüz M, Örgütsel Psikoloji, Alfa Kitabevi, Yayın no:464, Bursa, 1998.
38. Sapolsky RM. *Stress, the Aging Brain and the Mechanisms of Neuron Death*. Cambridge: MIT Press 1992:423.
39. Schwarz-Ottersbach E. Psychoimmunology. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1989; 78:362- 724.
40. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Med* 1946; 6:117- 230.
41. Selye H. *The Stress of life*. New York: McGraw-Hill, 1956.
42. Selye, H. *The story of the adaptation syndrome*. Acta Inc. Medical Publishers, Montreal, 1952.
43. Steptoe A, Butler N. Sports participation and emotional wellbeing in adolescents. *Lancet*. 1996; 347:1789-1792.
44. Thoren P, Floras JS, Hoffmann P. Endorphins and exercise: physiological mechanisms and clinical implications. *Med Sci Sports Exer*. 1990; 22:417-428.
45. Torun A, *Stres ve Tükenmişlik*, 2. Baskı, Türk Psikologlar ve Kal-der Yayınları, Ankara, 1997.
46. Vollhardt LT. Psychoneuroimmunology A literature review. *Am J Orthopsychiatric*. 1991; 35-47.
47. Waldstein SR, Bachen EA, Manuck SB. Active coping and cardiovascular reactivity: a multiplicity of influences. *Psychosom Med*. 1997; 59:620-5.
48. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *New Engl J Med*. 2005; 352:539-48.

