

Kardiyovasküler hastalıklarda psikososyal risk etkenleri

Kemal YAZICI,¹ Aylin ERTEKİN YAZICI¹

ÖZET

Kardiyovasküler hastalıklar psikososyal durum ve psikiyatrik patoloji ile iki yönlü bir ilişkiye sahiptir. Buna ek olarak, aynı belirtiler birincil olarak psikiyatrik ya da birincil olarak kardiyolojik durumların habercisi olabilir. Bu nedenle psikolojik durum ile kardiyak patofizyoloji arasındaki ilişkinin farkında olmak gereklidir. Bu yazıda bazı kardiyovasküler hastalıklar için risk yaratan psikososyal etkenlerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Psikososyal etkenler ventriküler aritmi eşiğini düşürebilir. Stres miyokarda doğrudan etki ile miyofibriller dejenerasyon yaratabilir. Psikolojik stres koroner arter hastalığı olanlarda miyokard iskemisi ortaya çıkarabilir. Norepinefrin ve epinefrinin miyokard ve çevresel damar direnci üzerindeki etkileri gözönüne alındığında, psikososyal etkenlerin kan basıncında geçici ve kalıcı artışlarla bağıntılı olması şaşırtıcı değildir. Hipertansiyon gelişme riskinin psikolojik stresi yüksek olan kişilerde sekiz kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. Koroner arter hastalığının ilk tanımlamalarından beri, bu hastalığın patojenezinde psikososyal etkenlerin önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür. Tip A davranış örüntüsü, öfke, depresyon, sosyal destek azlığı ve düşük sosyoekonomik düzey gibi birtakım etkenlerin koroner arter hastalığının ortaya çıkışı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Patofizyolojik mekanizmaların bir kısmı sağlıklı yaşam biçimi ve ilaç tedavisine uyumsuzluk ile açıklanmaktadır. Ana patofizyolojik mekanizma ise sempatik uyarımın artması, vagal kontrolün azalması ya da her ikisi olarak düşünülmektedir. Psikososyal açıdan risk taşıyan hastaların tanınması kardiyak yönden daha fazla risk taşıyan hastaların belirlenmesine ve gerekli girişimlerin başlatılmasına yardımcı olacaktır. (*Anadolu Psikiyatri Dergisi 2003; 4:106-112*)

Anahtar sözcükler: Kardiyovasküler hastalıklar, risk etmeni, psikososyal etmenler

Psychosocial risk factors in cardiovascular diseases

ABSTRACT

Cardiovascular diseases have a reciprocal relation with psychosocial state and psychiatric pathology. Furthermore, the same symptoms can signal either primary psychiatric or primary cardiologic conditions. Thus, the physician must be aware of the interrelation between psychosocial state and cardiac pathophysiology. This article reviews psychosocial risk factors that pose a risk in the development of some cardiovascular diseases. Psychosocial factors may lower the threshold for ventricular arrhythmias. Stress may cause myofibrillary degeneration directly acting on myocardium. Given the effects of norepinephrine and epinephrine on the myocardium and on peripheral vascular resistance, it is not surprising that psychosocial factors correlate with transient and sustained increases in blood pressure. It has been suggested that the risk of developing hypertension was eight times higher in subjects with high-level psychological stress. Since the earliest descriptions of coronary artery disease, physicians have speculated that psychosocial factors play an important role in its pathogenesis. Several factors such as type A behavior pattern, hostility, depression, lack of social support and low socioeconomic level were reported to be associated with the development of coronary artery

¹ Yrd.Doç.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı
Dr. Kemal YAZICI, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri ABD, Zeytinlibahçe Cad. 33079 MERSİN
Tel: 0324-3374300-1110 Faks: 324-3374305
e-posta: kemalyazici@mersin.edu.tr

disease. Some parts of the pathophysiologic mechanisms are explained by unhealthy life style and poor compliance to treatment regimens. The main pathophysiologic mechanism was considered as increased sympathetic stimulation, decreased vagal control or both. Identification of patients carrying psychosocial risk(s) will help to determine those patients under greater cardiac risk and to initiation of necessary interventions in such patients. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2003; 4:106-112)

Key words: Cardiovascular diseases, risk factors, psychosocial factors

Kardiyovasküler hastalıklar psikososyal durum ve psikiyatrik patoloji ile iki yönlü bir ilişkiye sahiptir. Ani ölüm ya da hastalığın getirdiği tehdit yaygın olarak anksiyete, disfori ve depresyona neden olur. Bunun tersi de doğrudur. Majör depresyon, panik bozukluğu ve akut anksiyeteden; sosyal destek azlığı, düşük gelir düzeyi ve öfkeye kadar değişen bir çerçevede çeşitli psikososyal etmenler kardiyak bozukluklarla ilişkilidir. Buna ek olarak, aynı belirtiler birincil olarak psikiyatrik ya da birincil olarak kardiyolojik durumların habercisi olabilir. Panik atağı göğüste bir rahatsızlık olarak ortaya çıkabileceği gibi, kardiyak iskemi de akut anksiyeteyi taklit edebilir.¹ Bu nedenle psikolojik durum ile kardiyak patofizyoloji arasındaki ilişkinin farkında olmak gereklidir.

Ventriküler Aritmiler ve Ani Kardiyak Ölüm

Sempatik sistem deşarjı, özellikle daha önceden iskemik hasarı olan kişilerde ventriküler aritmi eşliğini düşürmektedir.² Adrenerjik uyarım miyokarddaki ektopik alanları tetikleyerek normal iletim yollarının önüne geçirebilir, kalıcı ve ölümcül aritmiler yaratabilir.³

Stresin yol açtığı aritmilerin nedeni olarak hem beyin hem de çevresel sinir sistemi dikkate alınmaktadır. Hayvan modellerinde, limbik yapıların ve frontal, orbital, motor ve premotor kortikal alanların doğrudan elektrodla uyarılması ventriküler aritmi yaratır. Beta adrenerjik blokerlerin önceden verilmesi ve çevresel sempatik yapıların fiziksel olarak yok edilmesi kortikal uyarımla ve psikolojik streslerle yaratılan aritmileri önler. Ancak, bu aritmilerle ilgili olarak diğer nörokimyasal düzenleyiciler de kuşku altındadır, çünkü beta blokerler insanda bu türden aritmileri önlemekte yetersiz kalmaktadır.¹

Majör depresyon kalp hastalığı ile ilişkili olduğundan, serotonin sistemi, depresyon ve kalp arasındaki etkileşimler büyük ilgi çekmektedir. Hayvan modellerinde, merkezi sinir sisteminde serotonin düzeylerini arttıran girişimler ventriküler aritmi

eşliğini yükseltir.⁴ Merkezi sinir sistemindeki (MSS) serotonin yoğunluğu artışı sempatik sistem etkinliğinin azalması ile de ilişkilidir.⁵

Duygusal olarak yüklü olaylar, otomobil kullanma ve diğer yaygın stres kaynakları yatkın kişilerde ventriküler aritmiler yaratabilir.² Deneysel stres faktörlerinin (zihinden hesap yapmak ya da hastalık ve ölüme ilgili tartışmalar gibi) önceden ventriküler aritmileri olan hastalarda ventriküler erken atımların sayısını arttırdığı ve ventriküler fibrilasyon eşliğini düşürdüğü gösterilmiştir.^{6,7}

Miyokard Üzerinde Doğrudan Etki-Myofibriler Dejenerasyon

Miyokard lipid membranlarında katekolaminlerin yol açtığı peroksidasyon kalsiyum kanal pompasını bloke eder ve miyokardda kalsifikasyona ve nekroza neden olur.^{1,3} Antioksidanlar, sempatolitik ilaçlar ve kalsiyum kanal blokerleri hayvan modellerinde bu lezyonları azaltır.⁸

Strese Bağlı İskemi

Koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda, sıradan günlük yaşamın psikolojik stresi miyokard iskemisinin en yaygın ortaya çıkarıcı etkenidir.⁹ Ambulatuvar elektrokardiyografi (EKG) ile yapılan çalışmalar, anjının fiziksel streslerden çok psikolojik stresler karşısında ortaya çıkma eğiliminde olduğunu göstermiştir.^{10,11} Pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmaları da koroner arter hastalarında psikolojik stresin yol açtığı iskemiyi göstermiştir.¹² Ancak, stres ve iskemi ile ilgili çalışmaların çoğu göreceli olarak az sayıda hasta ile yapılmıştır. Bu nedenle, birçok olumlu bulgu olmasına rağmen bu ilişkinin genellenebilmesi için daha geniş KAH gruplarında çalışmalara gerek vardır.

Hipertansiyon

Norepinefrin ve epinefrinin miyokard ve çevresel damarsal direnç üzerindeki etkileri gözönüne alın-

diğında, psikososyal etkenlerin kan basıncında geçici ve kalıcı artışlarla bağıntılı olması şaşırtıcı değildir. Bir hayvan modelinde fareler modern kent toplumunu taklit eden sosyal durumlarla karşı karşıya bırakılmıştır: kalabalık, kedilerin tehdidine maruz kalma, yalıtılmış halde büyüme ve önceden kurulmuş fare toplulukları içine bırakılma gibi. Bu stres etkenleri kalıcı hipertansiyona neden olmuştur.¹³

Bazı hipertansif hastalar psikolojik streslere normotansif kişilere göre daha uzun süreli bir vazokonstriktif yanıt verirler.¹⁴ Hipertansif ana-babaların normotansif çocuklarındaki benzer yanıtlar stres yanıtındaki yatkınlığın kalıtsal geçişini düşündürmektedir.¹⁵ Ailede hipertansiyon öyküsü olan normotansif kişilerin tepkiselliğinin ailede hipertansiyon öyküsü olmayan normotansiflere göre daha fazla olduğu saptanmıştır.¹⁶ Hipertansif hastaların zihinden hesap yapma ve öfke ya da korkuya neden olmak üzere tasarlanmış deneysel durumlara normotansiflerden daha yüksek kalp hızı ve kan basıncı yanıtı verdikleri bildirilmiştir.¹⁷

Hipertansif hastalarla ilgili davranışsal çalışmalar en ısrarlı bağıntıları hipertansiyon ile ifade edilen veya içselleştirilmiş öfke ya da düşmanlık arasında göstermektedir.^{18,19}

Bir araştırmada 1972-2000 yılları arasında yayımlanmış olan ve psikolojik stres ve hipertansiyon gelişimi arasındaki bağlantıyı değerlendiren 15 çalışma gözden geçirilmiştir.²⁰ Bu çalışmaların incelenmesi sonucunda hipertansiyon gelişme riskinin psikolojik stres düzeyi yüksek olan kişilerde diğerlerine göre sekiz kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, öfke, anksiyete ve depresyon ile hipertansiyon riski arasındaki ilişkinin obezite ve fiziksel aktivite gibi hipertansiyonun diğer daha iyi tanımlanmış kestirimcileri ile kıyaslanabilir düzeyde olduğu da ileri sürülmüştür.

Psikososyal etkenler ve KAH Patogenezi

KAH'nın ilk tanımlamalarından beri, bu hastalığın patojenezinde psikososyal etkenlerin önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür. Geçen yüzyılın başlarında William Osler, 50 yaşın altındaki hekimlerdeki tüm erken anjina olgularının aşırı iş yükü ve gevşeyememe gibi etkenlere bağlı olduğunu belirtmiştir. Kendisinde de anjina ortaya çıktığında yaşamında kökten değişiklikler yapmış, daha sakin bir yaşam

sürmeye başlamıştır.¹

Tip A Davranışı

Friedman ve Rosenman'ın tanımladığı tip A davranış örüntüsü hipotezinde sempatik uyarılma ve öfke belirgindir.²¹ Bu varsayım 1960-1980 arasındaki araştırmalarda baskın olarak kullanılmıştır. Tip A davranış örüntüsü bir davranış ve duygu bileşimidir ve altta yatan iki eğilimle karakterizedir: Düşmanlık ve zaman darlığı duygusu. Bu kavramı geliştiren kardiyologlar tip A davranışın fiziksel belirti ve bulgularını tanımlamaya çalışmışlardır: Sabırsızlık, saldırganlık, hırs, rekabetçilik, aşırı yüksek performans standartları belirleme, kendini zorlayıcı davranış, hızlı beden hareketleri, gergin yüz ve gövde kasları, elleri veya dişleri sıkma, patlayıcı konuşma biçimi.

Tip A kavramı araştırmalar için önemli bir alan olmuştur. Fransa ve Belçika ortak çalışmasında 8 yıllık izleme sonucunda tip A davranış örüntüsü gösteren erkeklerin tip B davranış örüntüsü (daha sakin, zaman baskısı hissetmeyen) gösteren erkeklerle göre 1.7-4.1 kat daha fazla KAH geliştirdiği bulunmuştur.²² Framingham çalışması tip A davranışın sadece masa başında çalışan erkeklerde sekiz yıllık KAH ve myokard infarktüsü (Mİ) sıklığı için bağımsız bir risk etkeni olduğuna işaret etmektedir.²³ Tip A davranışının aynı zamanda koroner hastalıkla ilgili fizyolojik değişkenlerle de ilişkili olduğu bildirilmektedir.²⁴ Tip A davranış örüntüsü gösteren kişiler deneysel stres etkenlerine daha fazla semptomimetik yanıt göstermişlerdir.²⁵ Beta adrenerjik blokajın tip A davranış puanlarını ve kardiyovasküler tepkiselliği azaltması tip A-sempatoadrenal bağlantıya işaret eder.²⁶

Bazı çalışmalarda tip A davranış ile koroner anjiyografi ile ölçülen koroner ateroskleroz derecesi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.^{27,28} Ancak tip A skorları ile anjiyografi bulgularının şiddeti arasında bağıntı olmadığını belirten araştırmalar da vardır.^{29,30} Pickering yaptığı bir yayın taramasında tip A davranış ile koroner anjiyografi ile ölçülen KAH derecesi arasında tutarlı bir ilişki olmadığını belirtmiştir.³¹ Fransa ve Belçika ortak çalışmasının 20 yıllık izlem sonuçları başlangıçtaki sonuçların aksine, tip A davranışı gösteren kişilerde daha kötü bir prognoz göstermemiştir.^{32,33} Geçmişte Mİ öyküsü olan veya geleneksel risk faktörleri yüksek olan hastaları içeren uzunlama-

sına çalışmalarda da tip A davranış ve KAH arasında bir ilişki bulunamamıştır.³⁴ Matthews deneklerin toplumdan seçildiği çalışmalarda tip A davranış ile KAH arasında anlamlı bir ilişki olduğunu, deneklerin KAH için yüksek risk taşıyan hastalar arasından seçildiği çalışmalarda ise böyle bir ilişki görülmediğini ileri sürmüştür.³⁵ Tekrarlayan kardiyak olaylar üzerinde yapılan bir çalışmada, tip A davranışın ani olmayan kardiyak ölüm veya ölümcül olmayan tekrarlayan olaylar için belirleyici olmamakla birlikte, ani kardiyak ölümün kestirilmesinde anlamlı rolü olduğu saptanmıştır.³⁶

Özetle, epidemiyolojik bulgular tip A davranışın KAH gelişimi için bir risk faktörü olabileceğini, ancak KAH bir kez geliştiğinde veya risk yüksek olduğunda tip A davranış varlığının ani kardiyak ölüm dışında morbid olay riskini artırmadığını göstermektedir.

Araştırmacılar genel tip A davranış ölçümünden uzaklaşarak tip A davranışın parçaları ile KAH arasındaki ilişkiyi belirlemeye çalışmışlardır. Saldırgan duygular ve öfke ölçütleri en istikrarlı şekilde KAH ile bağıntılı bulunan özelliklerdir.³⁷ 1877 orta yaşlı erkeğin 10 yıl boyunca izlendiği bir çalışmada koroner kalp hastalığı (KKH) oranının öfke puanlarının artmasıyla orantılı olarak yükseldiği gösterilmiştir.³⁸ 255 doktorun 25 yıl izlendiği bir başka çalışmada, sonuçlar başlangıçta düşmanlık puanı yüksek olanlarda izlem süresince KKH riskinin neredeyse 5 kat arttığını ortaya koymuştur.³⁹ Almada ve arkadaşları 1877 erkek ile yaptıkları çalışmada koroner nedeni ölüm ve toplam mortalitenin alaycılık ölçeği ile kestirilebildiğini belirlemişlerdir.⁴⁰ Aynı zamanda öfkenin sigara ve alkol tüketiminin artışıyla da bağlantılı olduğunu göstermişlerdir. Başka çalışmalarda öfke puanlarının fiziksel etkinlik azlığı, sigara içme, alkol kullanma, daha büyük vücut kitle indeksi, fazla kalori alımı ve kafein tüketiminin artması gibi sağlıksız alışkanlıklar ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.⁴¹ Ancak bu sonuçları doğrulamayan çalışmalar da vardır.⁴² Fransa ve Belçika ortak çalışmasında hastalar ve kontroller tip A davranışın bileşenleri açısından karşılaştırıldığında, KKH insidansını diğer geleneksel risk etkenlerinden bağımsız olarak en iyi kestirenin öfke potansiyeli olduğu saptanmıştır.⁴³ KAH ve KKH ile en fazla ilişkili diğer faktörler başkalarına alaycı bir güvensizlik gösterme ve öfkeli duygulanımdır.

Depresyon

Depresyon bir risk etkeni olarak kardiyak hastalık ile en az 1937'den beri ilişkilendirilmektedir. O dönemde Malzberg melankolili hastalardaki mortaliteyi genel nüfusla karşılaştırmış, kalp hastalığının melankoli hastalarında ölümlerin %40'ından sorumlu olduğunu ve bu oranın genel nüfusa göre sekiz kat fazla olduğunu bulmuştur.¹

KAH'a depresyonun eşlik etmesi yaygındır. Yeni tanı konmuş KAH olan her beş hastadan birinde majör depresyon olduğu bildirilmektedir.^{44,45} Geri kalan hastaların yaklaşık %20'sinde de minör depresyon bulunur.⁴⁴ Mİ geçiren hastalarda da benzer oranlara rastlanmaktadır.^{44,45} Depresyon KAH hastalarında, özellikle akut Mİ sonrası kardiyak mortalite ve morbidite riski artışı ile ilişkilidir.⁴⁴⁻⁴⁶ Majör depresyon akut Mİ sonrasındaki ilk altı ay içinde mortalite riskini dört kat artırmaktadır. Dahası, depresyonun prognostik önemi sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun daha önceki Mİ ile kıyaslanabilir düzeyde olmasıdır.⁴⁶ Bir başka çalışmada iskemik ya da dilate kardiyomyopati nedeniyle kalp nakli yapılan 103 hasta değerlendirilmiş ve depresif hastaların cerrahiden sonraki 1-2 yıl içinde ölme olasılığı depresif olmayanlardan yaklaşık beş kat fazla bulunmuştur.⁴⁷ Lane ve arkadaşları ise, depresyon ve anksiyeteyi Mİ sonrasındaki 12 aylık dönemdeki tekrarlayan koroner kalp olayları ile ilişkili bulmamışlardır.⁴⁸

Epidemiyolojik veriler depresyonun KAH gelişiminde önemli bir risk etkeni olduğunu ve bu etkinin cinsiyet, vücut ağırlığı, aktivite, kan basıncı ve sigara gibi diğer kardiyovasküler risk etkenlerinden bağımsız olduğu sonucunu vermiştir.^{49,50} 1198 erkek tıp öğrencisinin her beş yılda bir değerlendirilerek 35 yıl boyunca izlendiği bir çalışmada herhangi bir değerlendirmede depresif belirtiler bildirenlerde Mİ riskinin daha yüksek olduğu, ilk depresyon bildirimimin semptomatik kalp hastalığının ortaya çıkışından ortalama 10 yıl önce olduğu bulunmuştur.⁵¹ 5355 kişinin ortalama 6.6 yıl izlendiği bir başka çalışmada, ilk değerlendirmede depresyonu olanların semptomatik ve ölümcül KAH geliştirme riskinin anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir.⁵² Hem majör depresyon tanısı, hem de depresif belirtilerin varlığı kadınlarda ve erkeklerde iskemik kalp hastalığı gelişme riskini artırmaktadır.⁴⁹

Sosyoekonomik düzey

Sosyoekonomik düzey; gelir veya eğitim düzeyi, meslek, araba ya da ev sahibi olma gibi değişkenlerle tanımlanabilir. Bunlar arasında eğitim düzeyi erken erişkinlikten itibaren stabilite açısından muhtemelen en belirleyici olanıdır.⁵³ Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar eğitim düzeyi ile KAH sıklığı ve mortalitesi arasında ters ilişki göstermiştir.⁵⁴

Batı toplumlarında eğitim düzeyi düşük kişilerde sigara içme daha siktir, diyetteki Na/K oranı daha yüksektir, bu bireyler obeziteye daha yatkındırlar, daha fazla alkol alırlar ve hipertansiyon ve diyabet yaygınlığı biraz daha fazladır.⁵⁴

Sosyal izolasyon ve sosyal destek azlığı

Sosyal destek azlığı veya duygusal desteğin yetersiz olmasının KAH sıklığını 2-3 kat artırdığını bildiren çalışmalar vardır.⁵⁵ Altta yatan mekanizmanın

sigara ve alkol kullanımının artışı ve/veya otonomik uyarılmanın artması olduğu düşünülmektedir.

Sonuç

Psikososyal mekanizmalar yavaş yavaş KAH ile ilgili bağımsız risk faktörleri olarak ortaya çıkmaya başlamıştır. Patofizyolojik mekanizmaların bir kısmı sağlıksız yaşam biçimi ve ilaç tedavisine uyumsuzluk ile açıklanmaktadır. Ana patofizyolojik mekanizma ise sempatik uyarımın artması, vagal kontrolün azalması ya da her ikisi olarak düşünülmektedir. Psikososyal açıdan risk taşıyan hastaların tanınması daha fazla risk taşıyan hastaların belirlenmesine ve gerekli girişimlerin başlatılmasına yardımcı olacaktır.

Bu psikososyal risk etkenlerine yönelik girişimlerin kardiyovasküler hastalıkların prognozunu nasıl etkileyeceği ise araştırılması gereken bir konudur.

KAYNAKLAR

1. Halperin P: Heart disease. MG Wise, JR Rundell (eds): Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry'de. İkinci baskı, Washington, American Psychiatric Publishing, 2002, s.536-545.
2. Lown B, DeSilva RA, Reich P, Murawski BJ: Psychophysiological factors in sudden cardiac death. Am J Psychiatry 1980; 137:1325-1335.
3. Esler M, Kaye D: Sympathetic nervous system activation in essential hypertension, cardiac failure and psychosomatic heart disease. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35 (suppl):1-7.
4. Blatt CM, Rabinowitz SH, Lown B: Central serotonergic agents raise the repetitive extrasystole threshold of the vulnerable period of the canine ventricular myocardium. Circ Res 1979; 44:723-730.
5. Antonnaccio MJ, Robson RD: Centrally mediated cardiovascular effects of 5-hydroxy-tryptophan in anesthetized dogs. J Pharm Pharmacol 1973; 25:495-497.
6. Lown B, DeSilva RA: Poles of psychologic stress and autonomic nervous system changes in provocation of ventricular premature complexes. Am J Cardiol 1978; 41:979-985.
7. Tavazzi L, Zotti AM, Rondanelli R: The role of psychologic stress in the genesis of lethal arrhythmias in patients with coronary artery disease. Eur Heart J 1986; 7(suppl):99-106.
8. Meerson FZ: Pathogenesis and prophylaxis of cardiac lesions in stress. Chazov EI, Sachs P (ed): Advances in Neurocardiology, cilt 4, New York, Plenum Publishing, 1983, s.123-134.
9. Rozanski A, Bairey CN, Krantz DS, Friedman J, Resser KJ, Morell M ve ark.: Mental stress and the induction of silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1988; 318:1005-1011.
10. Deanfield JE, Maseri A, Selwyn AP, Ribeiro P, Chierchia S, Kriklers ve ark.: Myocardial ischemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. Lancet 1983; 2:753-758.
11. Gullette E, Blumenthal J, Babyak M: Mental stress triggers myocardial ischemia during daily life. JAMA 1997; 277:1521-1526.
12. Deanfield JE, Shea M, Kensett M, Horlock P, Wilson RA, de Landsheere CM ve ark.: Silent myocardial ischemia due to mental stress. Lancet 1984; 2:1001-1004.
13. Henry JP, Meehan JP, Stephens PM: The use of psychosocial stimuli to induce prolonged systolic hypertension in mice. Psychosom Med 1967; 29:408-432.
14. Herd JA, Falkner O, Anderson DE, Costa PD, Dembroski TM, Hendrix GH ve ark.: Psychophysiological factors in hypertension. Circulation 1987; 76 (suppl):89-94.

15. Ditto B, Miller SB: Forearm blood flow responses of offsprings of hypertensives to an extended stress task. *Hypertension* 1989; 13:181-187.
16. Shapiro AP: Psychological factors in hypertension: an overview. *Am Heart J* 1988; 116:632-637.
17. Pickering TG, Gerin W: Ambulatory blood pressure monitoring and cardiovascular reactivity for the evaluation of the role psychosocial factors and prognosis in hypertensive patients. *Am Heart J* 1988; 116:665-672.
18. Light KC: Psychosocial precursors of hypertension: experimental evidence. *Circulation* 1987; 76(suppl): 67-76.
19. Manuck SB, Morrison RL, Bellack AS: Behavioral factors in hypertension: cardiovascular reactivity, anger and social competence. MA Chesney, RH Rosenman (eds): *Anger and Hostility in Cardiovascular and Behavioral Disorders*'ta. New York, Hemisphere/McGraw-Hill, 1987, s.149-172.
20. Ruthledge T, Hogan BE: A quantitative review of prospective evidence linking psychological factors with hypertension development. *Psychosom Med* 2002; 64:758-766.
21. Friedman M, Rosenman RH: *Type A behavior and your heart*. New York, Knopf, 1974.
22. Rosenman RH, Brand RJ, Jenkins D, Friedman M, Straus R, Wurm M: Coronary heart disease in western collaborative group study: final follow-up experience of 8½ years. *JAMA* 1975; 233:872-877.
23. Haynes SG, Feinleib M: Women, work and coronary heart disease: prospective findings from the Framingham heart study. *Am J Public Health* 1980; 70:133-141.
24. Fava M, Littman AB, Halperin PH: Neuroendocrine correlates of the type A pattern: a review and new hypothesis. *Int J Psychiatry Med* 1987; 17:41-48.
25. DeQuattro V, Loo R, Foti A: Sympathoadrenal responses to stress: the linking of type A behavior pattern to ischemic heart disease. *Clin Exp Hypertension Part A, Theory and Practice* 1985; 7:469-481.
26. Krantz DS, Durel LA, Davia JE, Shaffer RT, Arabian JM, Dembroski TM ve ark.: Propranolol medication among coronary patients: relationship to type A behavior and cardiovascular response. *J Human Stress* 1982; 8:4-12.
27. Blumenthal JA, Williams RB, Kong Y, Schanberg SM, Thompson LW: Type A behavior pattern and coronary atherosclerosis. *Circulation* 1978; 58:634-639.
28. Williams RB, Barefoot JC, Haney TL, Harrell FE, Blumenthal JA, Pryor DB ve ark.: Type A behavior and angiographically documented coronary atherosclerosis in a sample of 2289 patients. *Psychosom Med* 1988; 50:139-152.
29. Dimsdale JE, Hackett TP, Hutter AM, Block PC, Catanzano DM, White PJ: Type A behavior and angiographic findings. *J Psychosom Res* 1979; 23:273-276.
30. Sherwitz L, McKelvain R, Laman C, Patterson J, Dutton L, Yusim S ve ark.: Type A behavior, self-involvement and coronary atherosclerosis. *Psychosom Med* 1983; 45:47-57.
31. Pickering TG: Should studies of patients undergoing coronary angiography be used to evaluate the role of behavioral risk factors for coronary heart disease? *J Behav Med* 1985; 8:203-213.
32. Miller TQ, Turner CW, Tindale RS, Posavac EJ, Dugoni BL: Reasons for the trend toward null findings in research on type A behavior. *Psychol Bull* 1991; 110:469-485.
33. Ragland DR, Brand RJ: Type A behavior and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1988; 318:65-69.
34. Case RB, Heller SS, Case NB, Moss AJ: Type A behavior and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 312:737-741.
35. Matthews KA: Coronary heart disease and type A behaviors: update on and alternative to the Booth-Kewley and Friedman (1987) quantitative review. *Psychol Bull* 1988; 104:373-380.
36. Brackett CD, Powell LH: Psychosocial and physiological predictors of sudden cardiac death after healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61:979-983.
37. Dembrowski TM, MacDougall JM, Williams RB, Haney TL, Blumenthal JA: Components of Type A hostility and anger in relationship to angiographic findings. *Psychosom Med* 1985; 47:219-233.
38. Shekelle RB, Gale M, Ostfield AM, Paul O: Hostility, risk of coronary heart disease and mortality. *Psychosom Med* 1983; 45:109-114.
39. Barefoot JC, Dahlstrom WC, Williams RB: Hostility, CHD incidence and total mortality: a 25 year follow up study of 255 physicians. *Psychosom Med* 1983; 45:59-63.
40. Almada SJ, Zonderman AB, Shekelle RB, Dyer AR, Daviglius ML, Costa PT ve ark.: Neuroticism and cynism and risk of death in middle-aged men: the western electric study. *Psychosom Med* 1991; 53:165-175.
41. Smith TW: Hostility and health: current status of a psychosomatic hypothesis. *Health Psychol* 1992; 11:139-150.

42. Hearn MD, Murray DM, Luepker RV: Hostility, coronary heart disease and total mortality: a 33 year follow up study of university students. *J Behav Med* 1989; 12:105-121.
43. Hecker MH, Chesney MA, Black GW, Frautschi N: Coronary prone behaviors in the Western Collaborative Group Study. *Psychosom Med* 1988; 50:153-164.
44. Carney RM, Freedland KE, Rich MW: Depression as a risk factor for cardiac events in established coronary heart disease: a review of possible mechanisms. *Ann Behav Med* 1995; 17:142-149.
45. Glassman AH, Shapiro PA: Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatry* 1998; 155:4-11.
46. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M: Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270:1819-1825.
47. Zipfel S, Schneider A, Wild B, Lowe B, Junger J, Haass M ve ark.: Effect of depressive symptoms on survival after heart transplantation. *Psychosom Med* 2002; 64:740-747.
48. Lane D, Carroll D, Ring C, Ring C, Beevers DG, Lip GY: Do depression and anxiety predict recurrent coronary events 12 months after myocardial infarction? *Q J Med* 2000; 93:739-744.
49. Roose SP, Glassman AH, Seidman SN: Relationship between depression and other medical illnesses. *JAMA* 2001; 286:1687-1690.
50. Rugulies R: Depression as a predictor for coronary heart disease: a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002; 23:51-61.
51. Ford DE, Mead LA, Chang PP: Depression predicts cardiovascular disease in men: the precursor study (abstract). *Circulation* 1994; 90:1.
52. Aromaa A, Raitasalo R, Reunanen A, Impivaara O, Heliovaara M, Knekt P ve ark.: Depression and cardiovascular diseases. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 377(suppl): 77-82.
53. Kaplan GA, Keil JE: Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. *Circulation* 1993; 88:1973-1998.
54. Kornitzer M: Psychosocial variables and coronary heart disease. *Acta Cardiol* 2000; 55:277-281.
55. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J: Impact of psychosocial factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99:2192-2217.