

Koroner kalp hastalığı için bir risk etkeni olarak depresyon

Aylin ERTEKİN YAZICI,¹ Kemal YAZICI²

ÖZET

Depresyon bir risk etkeni olarak uzun süredir kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Bu yazıda depresyonun koroner kalp hastalığı için bir risk etkeni olarak araştırıldığı çalışmalarda elde edilen veriler ve depresyonun koroner kalp hastalığını hangi mekanizmalar yoluyla etkileyebileceği konusundaki görüşler gözden geçirilmiştir. Majör depresyonun koroner arter hastalığı olan kişilerde sonraki kardiyak olaylar için kestirim gücü olduğu, koroner kalp hastalığı olan veya myokard infarktüsü geçiren hastalarda mortaliteyi artırdığı saptanmıştır. Epidemiyolojik veriler depresyonun koroner kalp hastalığı gelişiminde bağımsız bir risk etkeni olduğunu göstermektedir. Depresyon ile kardiyak hastalıklar arasındaki ilişkinin altında yattığı ileri sürülen bazı mekanizmalar şunlardır: Antidepresan kardiyotoksitesisi, ana kardiyak risk etkenlerinin artışı, koroner hastalık şiddeti ile ilişki, kardiyak önleme ve tedavi rejimlerine uyumsuzluk, kardiyak otonomik tonun değişmesi, pıhtılaşma mekanizmalarının etkilenmesi, enflamatuar süreçlerle ilgili değişiklikler. Depresyonun tedavi edilmesinin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltıp azaltmadığı ile ilgili kesin veriler yoktur. Ancak, depresyonun etkin tedavisi bu hastaların yaşam kalitesini artıracaktır. Kardiyovasküler hastalığı olan kişilerdeki depresyonda en uygun tedavi yönteminin belirlenmesi için çalışmalara gerek vardır. (Anadolu Psikiyatri Dergisi 2005; 6:99-106)

Anahtar sözcükler: depresyon, koroner kalp hastalığı, risk etkeni

Depression as a risk factor for coronary heart disease

ABSTRACT

Depression has long been associated with cardiovascular disease as a risk factor. This article reviews the studies on depression as a risk factor for coronary heart disease and potential mechanisms through which depression may affect heart disease. It has been found that major depression predicts subsequent cardiac events in patients with coronary artery disease, and increases mortality in patients with coronary heart disease and in patients who survived myocardial infarction. Epidemiologic data suggest that depression is an independent risk factor in the development of coronary heart disease. Some potential mechanisms thought to underlie the association between depression and cardiac diseases are antidepressant toxicity, increase of major cardiac risk factors, association with coronary disease severity, noncompliance to cardiac prevention and treatment regimens, altered cardiac autonomic tone, changes in coagulation mechanisms and inflammatory processes. At present, it is not clear whether treating depression will reduce cardiac morbidity or mortality. However, effective treatment of depression will enhance quality of life in these patients. Further studies are needed to determine the most appropriate treatment of depression in cardiovascular disease. (Anatolian Journal of Psychiatry 2005; 6:99-106)

Key words: depression, coronary heart disease, risk factor

¹ Yrd. Doç. Dr., ² Doç. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Dr. Aylin ERTEKİN YAZICI, Mersin Ü.T.F. Hastanesi Psikiyatri ABD, Zeytinlibahçe Cd. 33079 MERSİN
E-mail: ayazici@mersin.edu.tr; aylinertekin@hotmail.com

Kardiyovasküler hastalıklar Amerika Birleşik Devletleri'nde ve diğer sanayileşmiş ülkelerde en önde gelen ölüm nedenidir.¹ Otuz beş yaşın üzerindeki kişilerin yaklaşık 1/3'ünün kardiyovasküler hastalık nedeniyle, en sık olarak da aterosklerotik koroner arter hastalığı (KAH) komplikasyonlarına bağlı olarak öleceği tahmin edilmektedir.²

Psikiyatrik bozukluklar kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde bir komplikasyon ya da komorbid bir durum olarak sık görülür. Depresyon, anksiyete, deliryum ve kognitif bozukluklar özellikle yaygın olan sorunlardır. Araştırmalar kalp hastalarında anksiyete bozuklukları için %5-10, duyu durumu bozuklukları (başlıca majör depresyon, minör depresyon ve distimi) için %10-15 oranında nokta prevalans göstermektedir.² Myokard infarktüsü (Mİ) sonrası depresif belirtilerin yaygınlığı %30-40,¹ majör depresyon yaygınlığı ise %15-20 olarak bildirilmektedir.³

Depresyon bir risk etkeni olarak kardiyak hastalık ile en az 1937'den beri ilişkilendirilmektedir. Malzberg, 1928-1931 yılları arasında New York Eyalet Hastanesi'nde yatan involüsyonel melankoli hastalarındaki mortaliteyi genel nüfusa karşılaştırmıştır.⁴ Melankoli hastalarında ölüm oranı genel nüfustan altı kat fazlaydı. Kardiyovasküler hastalıklar melankoli hastalarında görülen ölümlerin %40'ından sorumluydu ve bu oran genel nüfusa göre 8 kat fazlaydı. Bu bulgu daha sonraki çalışmalarda da tekrarlanmıştır.^{5,6}

Depresyonla KAH arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmaların birinde Carney ve ark. koroner anjiyografi ile KAH olduğu saptanan 50 hastada, majör depresif bozukluk varlığının anjiyografiden sonraki ilk 12 ay içindeki kardiyak olaylar için en iyi kestirimci olduğunu bulmuşlardır.⁷ Ayrıca majör depresyonun etkisinin en az sol ventrikül disfonksiyonu ve önceki Mİ öyküsü kadar güçlü olduğunu saptamışlardır. Daha sonraki bir çalışmada, Mİ geçiren ve majör depresyonu olan hastalarda 6 aylık mortalite oranı (%17) depresyonu olmayan hastalardaki mortaliteden (%3) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.⁸ Bu çalışmada kardiyak mortalite riski artışı majör depresyon tanısı konanlarla sınırlı kalmamıştır. Başlangıçta majör depresyon ölçütlerini karşılamayan, ancak Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) puanı 10'un üzerinde olan hastaların Mİ sonrası 18. aydaki mortalite oranı majör depresyonlu hastalarla aynı düzeyde bulunmuştur (%17).⁹

Daha sonraki araştırmalar depresyonun Mİ geçiren *Anatolian Journal of Psychiatry* 2005; 6:99-106

memiş KAH hastalarında da morbidite ve mortaliteyi artırdığını ortaya koymuştur. Bir yıllık bir izleme çalışmasında 430 anjina hastasında BDÖ puanı 10'dan yüksek olanlarda ölümcül olmayan Mİ ve kardiyak ölüm oranı, puanı 10'dan düşük olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.¹⁰ By-pass operasyonu sonrası 1 yıl izlenen 309 hastada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.¹¹ Majör depresyon tanısı ölçütlerini karşılayan hastalarda anjina, hastaneye yatışı gerektiren kalp yetmezliği, Mİ ya da tekrar cerrahi gerekmesi gibi kardiyak olaylar daha sık görülmüştür (%27'ye karşılık %10). Sözü geçen çalışmada cinsiyet, yalnız yaşıyor olmak, düşük ejskiyon fraksiyonu (<0.35), hastanede uzun yatmış olmak ve depresyon sonraki 12 ay içindeki kardiyak olaylarla ilişkililiydi. 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 olasılığının depresif olmayanlardan yaklaşık 5 kat fazla olduğu bildirilmiştir.¹²

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 olduğunu belirtmektedir.¹³ 1190 erkek tıp öğrencisinin her 5 yılda bir değerlendirilerek 35 yıl boyunca izlendiği bir çalışmada herhangi bir değerlendirme zamanında depresif belirtiler bildirenlerde Mİ riskinin daha yüksek olduğu, ilk depresyon bildiriminin semptomatik kalp hastalığının ortaya çıkışından ortalama 10 yıl önce geldiği bulunmuştur.¹⁴ 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.¹⁵ İskandinav ülkelerinde yürütülen Glostrup çalışmasında depresyonu olan ve olmayan 730 kişi 27 yıl izlenmiş ve başlangıçta depresyonu olanlarda hem semptomatik iskemik kalp hastalığı hem de toplam kardiyovasküler mortalite oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir.¹⁶

Rugulies'in depresyonun sağlıklı kişilerde KAH gelişiminde bir etkisinin olup olmadığını ortaya koymak amacıyla yaptığı gözden geçirme ve meta analizde, depresyonun KAH'nı kestirip kestirmedeğini araştıran ve ileriye dönük deseni olan toplam 11 çalışma bulunmuştur.¹⁷ Bu 11 çalışmanın 7'sinde depresyon belirgin olarak artmış KAH ile ilişkili bulunmuştu ve düzeltilmiş göreceli risk oranı 1.50 ile 4.16 arasında değişiyordu. Diğer 4 çalışma da depresyon ile

KAH arasında bazı ilişkiler gösterdiyse de birtakım uyumsuzluklar içeriyordu. Bunların birincisinde, depresif hastalarda 1.88 kat fazla risk bulunmuştu ancak güvenlik aralığı çok genişti (0.77-4.59). İkinci çalışmada, başlangıçtaki depresyon puanı ile Mİ arasında bir ilişki bulunmamış, ancak izleme sırasında depresyon puanı 5 puan artış gösteren kadınlarda belirgin olarak daha yüksek risk bildirilmişti. Üçüncü çalışmada salt erkeklerde depresyon ile KKH arasında ilişki saptanmış, dördüncüde ise sadece kadınlarda bir ilişki bulunmuştu. Sonuç olarak, bu gözden geçirme ve meta analiz depresyonun başlangıçta sağlıklı olan kişilerde KAH gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

DEPRESYON-KAH İLİŞKİSİ İÇİN POTANSİYEL MEKANİZMALAR

Depresyon ile kardiyak olaylar arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar açık değildir. İleri sürülen bazı mekanizmalar (antidepresan kardiyotoksitesisi, ana kardiyak risk etkenleri ile ilişki, hareketsiz yaşam biçimi, koroner hastalık şiddeti) depresyonun KAH'nı kestirdiğini, ancak nedensel olarak ilişkili olmadığını düşündürürken, bazı mekanizmalar da (kardiyak önleme ve tedavi rejimlerine uyumsuzluk, otonomik, nöroendokrin ve serotonerjik sistemlerin düzenlenmesinde bozukluk) depresyonun KAH seyri ve sonlanmasını doğrudan etkileyebileceğini akla getirmektedir. Bu bölümde depresyon ile KAH ilişkisinde rolü olabilecek bazı potansiyel mekanizmalar gözden geçirilmiştir.

Antidepresan Kardiyotoksitesisi: Bazı antidepresanlar, özellikle trisiklikler ve MAOI kardiyotoksik yan etkilere sahiptir.^{18,19} Komorbid depresyonun kardiyak morbidite ve mortalite artışına yol açmasında antidepresanların kardiyotoksik etkilerinin rolünün olabileceği görüşü pek çok nedenden dolayı olası görünmemektedir. Bunlar arasında depresyon ile kardiyak mortalite ilişkisinin antidepresanlardan çok önce gözlenmiş olması,⁴ antidepresanlara bağlı kardiyotoksik reaksiyonların çok azının ölümcül olması¹⁸ ve kalp hastalarındaki depresyonun nadiren tanınması hatta tanınsa bile antidepresanların fazla reçete edilmemesi²⁰ sayılabilir.

Ana Kardiyak Risk Etkenlerinin Artışı: Depresyon birçok kardiyak risk etkeni ile ilişkilidir. Hipertansiyon depresyonu olan tıbbi hastalar²¹ ve psikiyatrik hastalarda²² depresyonu olmayanlara göre daha yaygındır. Depresif psikiyatrik hastalarda sigara içme eğilimi daha yüksektir.²³ Sigara

içme yaygınlığı depresif KAH hastalarında daha yüksektir.²⁰ Diabet yaygınlığı depresif KKH hastalarında depresif olmayan KAH hastalarından daha fazladır.²⁴ Depresyon KAH hastalarında egzersiz kapasitesi azalması ile ilişkilidir.²⁵

Eğer hipertansiyon, sigara, diyabet ve egzersiz kapasitesi azalması depresif hastalarda daha yaygın ya da daha şiddetli ise, o zaman depresif hastalar depresyonları nedeniyle değil diğer risk etkenleri nedeniyle artmış kardiyak risk taşıyor olmalıdır. Ancak, bu olasılıkla ilgili kuşkulardır. Birincisi, depresyonun kardiyak olayları kestirdiğini gösteren bazı araştırmalar depresyonla bu risk etkenleri arasında ilişki bulamamıştır.⁸ İkincisi, anlamlı ilişkilerin bulunmuş olduğu çalışmalarda depresyon bu etkenler için düzeltme yapıldıktan sonra da kardiyak morbidite ve mortalite için bağımsız bir kestirimci olarak kalmıştır.^{26,27} Üçüncüsü, depresyonun diğer risk etkenlerini potansiyalize ettiğini düşündürecek nedenler vardır. Örneğin, tip 1 veya tip 2 diyabeti olan ama KAH olmayan hastaların 10 yıl boyunca izlendiği bir çalışmada, depresif hastaların izleme süresince KAH geliştirme riskinin depresif olmayanlardan 3 kat fazla olduğu bulunmuştur.²⁷ Depresyonla geleneksel risk etkenleri arasındaki etkileşime diğer bir örnek olarak, Anda ve ark. sigaranın depresif duygudurumu ve umutsuzluk duyguları olan kişilerde KAH için daha belirgin bir risk etkeni olduğunu bulmuştur.²⁶

Özetle, diyabet ve sigara içme gibi diğer daha iyi tanımlanmış risk etkenleri depresyonun kardiyak sonlanımla ilgili bazı etkilerinde pay sahibi olabilirlerse de, depresyonun kardiyak etkilerini sadece bu risk etkenlerine bağlamak doğru değildir. Ek olarak, depresyon diğer risk etkenlerinin kardiyak olaylarla ilgili etkilerini güçlendirebilir.

Koroner Hastalık Şiddeti: KAH seyri kabaca her beş hastanın birinde komorbid depresyon vardır³ ve bunlar aynı zamanda koroner hastalığı en şiddetli hastalığı olanlar olabilir. Bu nedenle, depresif kardiyak hastalar depresif olmayanlardan daha kötü sonlanım gösterebilirler; çünkü bunlar daha şiddetli koroner hastalığı olanlardır, diye düşünülebilir.

Yapılan çalışmalarda depresyon ile kardiyak hastalık şiddetinin hiçbir fizyolojik indeksi arasında güvenilir bir ilişki bulunmamıştır³ Ayrıca, depresyonun kardiyak olaylar üzerindeki etkileri KAH

şiddetinden, Mİ büyüklüğünden, sol ventrikül işlev bozukluğunun derecesinden ve kalp hastalığı şiddetinin diğer göstergelerinden bağımsızdır.^{3,8}

Son zamanlarda, *serebrovasküler depresyon varsayımı* depresyonla KAH arasındaki bağlantıyı açıklayan potansiyel bir mekanizma olarak ilgi çekmeye başlamıştır. Bu varsayımına göre serebrovasküler hastalık geç başlangıçlı depresyona neden olur ve alevlendirir.²⁸ İleri evrede KAH olan yaşlı hastalarda serebrovasküler komorbidite yaygın olduğundan, bu durum yine kardiyovasküler hastalık şiddetinin depresyonun KAH üzerindeki etkilerini açıklayabileceği olasılığını gündeme getirmektedir. Geç başlangıçlı depresyonda yapısal veya işlevsel anormallikler bazı çalışmalarda bulunmuş,²⁹ bazılarında ise bulunmamıştır.³⁰ Depresyon olarak kardiyak morbidite ve mortaliteyi yaştan bağımsız olarak kestirmektedir ve kardiyak mortalite riskinin erken başlangıçlı depresyonda geç başlangıçlı depresyona göre daha yüksek olduğu yönünde kanıtlar vardır.³¹ Lyness ve ark. aterosklerozun depresyon gelişimine katkıda bulunduğu bir model öne sürmüştür.³² Buna göre, ateroskleroz kanda interlökin-1β düzeyinin yükselmesine neden olur. İnterlökin-1β merkezi monoamin sistemlerini uyarır ve uzun vadede monoamin nöronal ototoksitesine ve sonunda da monoamin işlevinin azalmasına yol açar. Bu ise, patobiyolojik olarak depresyonun başlamasına ya da sürmesine neden olur. Ancak, bu modelden yola çıkarak yapılan bir çalışmada, bir grup kardiyak hastada depresyon ile interlökin-1β düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.³³ Yine de, vasküler hastalık ile depresyon ilişkisi daha fazla çalışma yapılmasını hak etmektedir.

Tıbbi Tedaviye Uyum: Depresyon birçok kronik hastalıkta tıbbi tedaviye uyumu azaltır.³⁴ Depresif KAH hastaları kardiyak tedavi rejimlerine, yaşam biçimiyle ilgili düzenlemelere ve kardiyak rehabilitasyon programlarına depresif olmayanlara göre daha az uyum gösterir.³ Atmış beş yaş üzerindeki depresif hastaların koroner anjiyografi sonrasındaki ilk birkaç haftada profilaktik aspirin tedavisine depresif olmayanlardan belirgin olarak daha az gün uyduğu saptanmıştır.³⁵ Tedaviye uyum azlığının depresif hastalardaki morbidite ve mortaliteyi ne derecede etkilediği önemli bir çalışma alanı olarak durmaktadır.

Kardiyak Otonomik Tonun Değişmesi: Nöro hormonal düzenlemenin bozulması depresyonun KAH hastalarındaki tıbbi morbidite ve mortalite üzerin-

deki etkileri için en akla yakın açıklamalardan biridir. Plazma ve idrar katekolamin ve kortizol düzeylerinin artışı depresyondaki otonomik sinir sistemi ve hipotalamo-pituiter-adrenal eksen işleyişindeki bozukluğun kanıtlarıdır.³ Parasempatik sinir sistemi aktivitesinin azalması ve sempatik sistem aktivitesinin artması KAH hastalarını myokard iskemisine, ventriküler taşikardi ve fibrilasyona ve ani kardiyak ölüme yatkın hale getirir.^{20,36} Depresyonla ilişkili otonomik sinir sistemi anormallikleri KAH ilerleyişini hızlandırabilir ve kardiyak otonomik tonu değiştirerek, pıhtılaştırıcı ve enflamasyon yaratıcı süreçleri harekete geçirerek, mental strese bağlı iskemi eşliğini düşürerek ve QT aralığını uzatarak kardiyak olayların ortaya çıkmasına neden olabilir.³

Düşük kalp hızı değişkenliği artmış sempatik ve/veya yetersiz parasempatik tona işaret eden bir göstergedir. Depresyonu olan stabil KAH hastalarında ve Mİ sonrası hastalarda depresyonu olmayanlara göre kalp hızı değişkenliğinin daha düşük olduğunu gösteren bazı veriler vardır.³ Kalp hızı değişkenliği ile ilgili bir çalışmada, akut koroner sendromu olan bir grup yaşlı hastada depresyonun kalbin parasempatik kontrolünü bozduğu bildirilmiştir.³⁷

Bununla birlikte, majör depresyonu olan 50-70 yaşları arasındaki hastalarda yapılan bir çalışmada durumsal anksiyetenin kalp hızının barorefleks kontrol düzeyi (vagal kontrol) ile ters yönde bağıntılı olduğu, buna karşılık depresyon şiddetinin barorefleks kontrol ya da solunumsal sinüs aritmisi ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir.³⁸ Sayar ve ark. da başka hastalığı olmayan depresyon hastalarında kalp hızı değişkenliğini sağlıklı kontrollerden farklı bulamamıştır.³⁹ Özetle, sonlanmayla ilgili önemi henüz tam araştırılmamış olmakla birlikte, düşük kalp hızı değişkenliği KKH hastalarında mortalite riskini arttıran bir etken olabilir.

KAH olan 693 hasta ile yapılan bir çalışmada, majör depresyonu olan hastaların 24 saatlik idrar kortizol düzeyleri majör depresyonu olmayanlardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.⁴⁰ Kortizol akut kardiyak olayları tetikleyerek veya daha kötüleştirerek uzun dönemdeki mortaliteyi artırabilir. Endotel hasarı sonrası salınan bir vazokonstriktör olan tromboksan A2 ile kortizol arasında güçlü bir bağlantı vardır.⁴¹ Bunun yanı sıra, kortizolün vasküler endotelden nitrik oksit ve prostasiklin gibi vazodilatörlerin salınmasını baskı-

ladığı gösterilmiştir.⁴²⁻⁴⁴ Ayrıca, depresif hastalarda psikolojik strese kortizol yanıtı artmıştır ve mental stres de hem kortizol salınmasını, hem de kardiyak iskemiye artırmaktadır.⁴⁵ Bu nedenle kortizolün depresyonu olan hastalarda koroner olayları tetikleyerek daha kötü sonlanıma katkıda bulunması mümkündür.

Pıhtılaşma Mekanizmaları: Katekolaminler platelet agregasyonunu artırır, myokard iskemisi eşliğini düşürür ve koroner tromboz riskini artırır.⁴⁶ Platelet agregasyonunu tıbbi açıdan sağlıklı depresif hastalarda depresif olmayanlara göre artmış bulunmuştur.^{47,48} KAH olan depresif hastalarda plazma platelet faktör 4 ve beta-tromboglobulin düzeyleri (platelet aktive olduğunda alfa granüllerinden salınan iki protein) depresif olmayan KKH hastalarından yüksek bulunmuştur.^{49,50} Bu nedenle, depresyonla ilişkili platelet agregasyonu depresif hastalardaki aterogenez sürecine ve kardiyak olay riski artışına katkıda bulunabilir.

Depresyondaki platelet agregasyonu artışının mekanizması ile ilgili bir çalışmada serotonin sistemi araştırılmıştır.⁴⁸ Bu çalışmada serotonin transporter geninin I/I genotipini taşıyanlarda (daha fazla transporter protein üretenlerde) depresyonun daha şiddetli olduğu ve platelet faktör 4 ve beta-tromboglobulin düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Böylece bu kişilerde aktive olan plateletlerin daha fazla serotonin salgıladığı ve bunun da daha büyük bir trombotik olaya neden olduğu ileri sürülmüştür. Ancak, serotonin transporter genotipinin plateletlerdeki serotonin yoğunluğu ile ilişkili olmadığını öne süren bir çalışma da vardır.⁵¹

Depresyonda trombofilik bir durum olduğuna dair bazı veriler vardır. Depresyonda pıhtılaştırıcı etkenleri inceleyen 4 çalışmada bu etkenlerin artmış olduğu, 1 çalışmada ise fibrinoliz kapasitesinin değişmemiş olduğu bulunmuştur.⁵² Ancak, iki epidemiyolojik çalışmada depresyon puanları ile fibrinojen arasındaki ilişkinin kardiyovasküler risk etkenlerinin neden olduğu bir ilişki olabileceği ileri sürülmüştür.^{53,54}

Öte yandan, depresyonla ilişkili nöroendokrin değişiklikler (plazma norepinefrin, kortizol ve arjinin vazopresin artışı, serotonin eksikliği) potansiyel olarak hemostatik aktiviteyi etkileyebilir. Norepinefrin ve sentetik arjinin vazopresin analogu des-

mopresin hem pıhtılaşmayı, hem de fibrinolizi artırır.^{55,56} Benzer şekilde hiperkortizolizm de depresif kişilerde pıhtılaşma artışı yaratabilir ve fibrinolizi azaltabilir.⁵²

Enflamatuar Süreçler: Koroner arter hastalığı giderek artan şekilde vasküler endotel hasarına kronik enflamatuar bir yanıt olarak görülmektedir.⁵⁷ Depresyon tekrarlayıcı endotel hasarını tetikleyerek bu sürecin başlamasına katkı yapabilir. Depresyon bunu sigara içmek gibi sağlıklı ilgili olumsuz davranışları başlatarak, kortizol ve katekolamin salgısından sorumlu nörohormonal sistemlerin bozulmasını tetikleyerek ya da damar duvarına kolonize olmuş latent patojenlerle enfeksiyona yatkınlık yaratarak yapabilir.³ Bu süreçlerin her biri endotele zarar verebilir ve aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunacak enflamatuar süreçleri tetikleyebilir.⁵⁷

Depresyon aynı zamanda başlamış olan enflamatuar yanıtların süregitmesine de katkıda bulunabilir. Depresyon tekrarlayıcı seyir gösteren kronik bir hastalıktır ve her yeni atak endotel hasarına katkı yapabilir. Depresyon bağışıklık sisteminin enflamatuar yanıtın durmasını sağlayan glukokortikoidlere duyarlılığını azaltarak da enflamatuar yanıtların sürmesine neden olabilir. Depresyonda kortizol salgısının artması sonucu lökositlerdeki glukokortikoid reseptörleri down-regüle olabilir ve kortizolün anti-enflamatuar etkilerine direnç artabilir.³

Depresyonun enflamatuar süreçleri başlatıcı etkisi olup olmadığı konusunda çok az veri vardır. Bazı çalışmalar depresyonda interlökin-6, C-reaktif protein ve tümör nekroz faktörünün arttığını bildirmiştir.^{54,58} ki, bunların hepsi kardiyak morbidite ve mortalite için risk göstergeleridir.⁵⁹ Ancak bu çalışmaların çoğu sigara, kullanılan ilaçlar, akut enfeksiyon hastalığı gibi birtakım potansiyel etkenleri hesaba katmadığından şu an için yorumlanmaları güçtür.³ Bu değişkenler için düzeltme yapılarak analiz uygulanan bir çalışmada, akut koroner sendrom nedeniyle hastanede yatırılmış hastalarda yatıştan 2 ay sonraki ölçümlerde, depresif hastalarda çözünebilir interselüler adhezyon molekülü düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve bunun kronik endotelial aktivasyon ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.⁶⁰ Kalp hastalığı olan kişilerde depresyon ve enflamasyon arasındaki ilişki konusunda çok daha az çalışma vardır. Kardiyak hastalığı olan bir grup hastada

yapılan bir çalışmada depresif belirtileri fazla olan hastalarda interlökin-1 β ve tümör nekroz faktörü düzeylerinde artış bulunmuştur.⁶¹ Buna karşılık, diğer bir çalışmada kardiyak hastalarda Hamilton Depresyon Ölçeği puanı, geçmişte depresyon öyküsü veya şimdiki depresyon ile interlökin-1 β düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır.³³

SONUÇ

Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalar hem majör depresyonun, hem de depresif belirtilerin kardiyovasküler hastalık riski artışı ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. Görünür kardiyovasküler hastalığı

olan kişilerde depresyon, kardiyak mortalite artışı için belirgin bir risk etkenidir. Depresyonun tedavi edilmesinin kardiyovasküler mortaliteyi azaltıp azaltmadığı ile ilgili kesin veriler yoktur. Ancak, depresyon, eşlik eden kardiyovasküler ya da başka kronik tıbbi hastalıklar olsun veya olmasın, belirgin ruhsal, toplumsal ve fiziksel yeti yitimine neden olduğundan, depresyonun etkin tedavisi bu hastaların yaşam kalitesini ve genel işlevselliğini artıracaktır. Kardiyovasküler hastalığı olan kişilerdeki depresyonda en uygun tedavi yönteminin belirlenmesi için yeni çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Gala C, Galetti F, Invernizzi G. Depression and cardiovascular disease. MM Robertson, CLE Katona (eds): *Depression and Physical Illness'ta*. Guilford, John Wiley & Sons, 1997, s.209-223.
2. Shapiro PA. Cardiovascular disorders. BJ Sadock, VA Sadock (eds): *Comprehensive Textbook of Psychiatry'de*. Yedinci baskı, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, s.1797-1803.
3. Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity. A review of potential mechanisms. *J Psychosom Res* 2002; 53:897-902.
4. 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.
5. Black DW, Warrack G, Winokur G. The Iowa record-linkage study, 3: excess mortality among patients with "functional" disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:82-88.
6. Rabins PV, Harvis K, Koven S. High fatality rates of late-life depression associated with cardiovascular diseases. *J Affect Disord* 1985; 9:165-167.
7. Carney RM, Rich MW, Tevelde A, Saini J, Clark K, Jaffe AS. Major depressive disorder in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 60:1273-1275.
8. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *J Am Med Assoc* 1993; 270:1819-1825.
9. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91:999-1005.
10. Lesperance F, Frasure-Smith N, Theroux P. Depression influences 1-year prognosis in unstable angina (abstract). *J Am Coil Cardiol* 1998; 333:208A.
11. Connerney I, Shapiro PA, McLaughlin JS, Bagiella E, Sloan RP. Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: a prospective study. *Lancet* 2001; 358:1766-1771.
12. 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.
13. Roose SP, Glassman AH, Seidman SN. Relationship between depression and other medical illnesses. *J Am Med Assoc* 2001; 286:1687-1690.
14. Ford DE, Mead LA, Chang PP, Cooper-Patrick L, Wang NY, Klag MJ. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. *Arch Intern Med* 1998; 158:1422-1426.
15. Aromaa A, Raitasalo R, Reunanen A, Impivaara O, Heliövaara M, Knekt P ve ark. Depression and cardiovascular diseases. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 377(suppl):77-82.
16. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996; 93:1976-1980.
17. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease: a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002; 23:51-61.
18. Glassman AH, Roose SP, Bigger JT. The safety of tricyclic antidepressants in cardiac patients. Risk-benefit considered. *J Am Med Assoc* 1993; 269:2673-2675.
19. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association of use of tricyclic agents. *Am J Med* 2000; 108:2-8.

20. Carney RM, Freedland KE, Rich MW, Jaffe AS. 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.
21. Wells KB, Rogers W, Burnam A, Greenfield S, Ware JE. How the medical comorbidity of depressed patients differs across health care settings: results from the Medical Outcomes Study. *Am J Psychiatry* 1991; 148:1688-1696.
22. Pfohl B, Rederer M, Coryell W, Stangl D. Association between post-dexamethasone cortisol level and blood pressure in depressed inpatients. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179:44-47.
23. Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, Cottler LB, Stetner F, Tipp JE ve ark. Smoking, smoking cessation, and major depression. *J Am Med Assoc* 1990; 264:1546-1549.
24. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF ve ark. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104:2024-2028.
25. Penninx BWJH, Guralnik JM, Ferucci L, Simonsick EM, Deeg DJH, Wallace RB. Depressive symptoms and physical decline in community dwelling older persons. *J Am Med Assoc* 1998; 279:1722-1726.
26. Anda R, Williamson D, Jones D, Macera C, Eaker E, Glassman A ve ark. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of US adults. *Epidemiology* 1993; 4:285-294.
27. Clouse RE, Freedland KE, Carney RM, Griffith P, Lustman PJ. Depression accelerates the presentation of coronary heart disease in women with diabetes mellitus. *Psychosom Med* 2001; 63:103.
28. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. Vascular depression hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:915-922.
29. Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 1997; 154:497-501.
30. Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Krishnan DRR, Ashtari M, Aupperle PM, Patel M. MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1212-1215.
31. Lesperance F, Frasere-Smith N, Talajic M. Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences. *Psychosom Med* 1996; 58:99-110.
32. Lyness JM, Caine ED. Vascular disease and depression. Models of interplay between psychopathology and medical comorbidity. *GM Williamson, DR Shaffer, PA Parmelee (eds): Physical Illness and Depression in Older Adults. A Handbook of Theory, Research, and Practice'ta. New York, Kluwer Academic/Plenum, 2000, s.31-49.*
33. Lyness JM, Moynihan JA, Williford DJ, Cox C, Caine ED. Depression, medical illness, and interleukin-1 beta in older cardiac patients. *Int J Psychiatry Med* 2001; 31:305-310.
34. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment. *Arch Int Med* 2000; 160:2101-2107.
35. Carney RM, Freedland KE, Eisen S, Rich MW, Jaffe AS. Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Health Psychol* 1995; 14:88-90.
36. Glassman AH, Shapiro PA. Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatry* 1998; 155:4-11.
37. Guinjoan MS, Guevara MSL, Correa C, Schaufele SI, Nicola-Siri L, Fahrner RD ve ark. Cardiac parasympathetic dysfunction related to depression in older adults with acute coronary syndromes. *J Psychosom Res* 2004; 56:83-88.
38. Watkins LL, Grossman P, Krishnan R, Blumenthal JA. Anxiety reduces baroreflex cardiac control in older adults with major depression. *Psychosom Med* 1999; 61:334-340.
39. Sayar K, Güleç H, Gökçe M, Ak İ. Heart rate variability in depressed patients. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002; 3:130-133.
40. Otte C, Marmar CR, Pipkin SS, Moos R, Browner WS, Whooley MA. Depression and 24-hour urinary cortisol in medical outpatients with coronary heart disease: The Heart and Soul Study. *Biol Psychiatry* 2004; 56:241-247.
41. Fimognari FL, Piccirillo G, Lama J, Paganica P, Monteleone G, Gianni W, ve ark. Associated daily biosynthesis of cortisol and thromboxane A2: A preliminary report. *J Lab Clin Med* 1996; 128:115-121.
42. Chrapko WE, Jurasz P, Radomski MW, Lara N, Archer SL, Le Melleo JM. Decreased platelet nitric oxide synthase activity and plasma nitric oxide metabolites in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 56:129-134.
43. Rogers KM, Bonar CA, Estrella JL, Yang S. Inhibitory effect of glucocorticoid on coronary artery endothelial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283:H1922-H1928.
44. Wallerath T, Witte K, Schafer SC, Schwarz PM, Prellwitz W, Wohlfart P ve ark. Down-regulation of the expression of endothelial NO synthase is likely to contribute to glucocorticoid-mediated hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:13357-13362.

45. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M ve ark. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000; 102:2473-2478.
46. Markowitz JH, Matthews KA. Platelets and coronary heart disease: potential psychophysiologic mechanisms. *Psychosom Med* 1991; 53:643-668.
47. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter MR, de Baets M ve ark. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1212-1217.
48. Whyte EM, Pollock BG, Wagner WR, Mulsant BH, Ferrell RE, Mazumdar S ve ark. Influence of serotonin transporter-linked promoter region polymorphism on platelet activation in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158:2074-2076.
49. Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG, Johnson PC, Finkel MS. Elevated platelet factor 4 and β -thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry* 1997; 42:290-295.
50. Kuijpers PMJC, Hamulyak K, Strik JJMH, Wellens HJJ, Honig A. Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in post-myocardial infarction patients with major depression. *Psychiatr Res* 2002; 109:207-210.
51. Greenberg BD, Tolliver TJ, Haug S, Li Q, Bengel D, Murphy DL. Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *Am J Med Genet* 1999; 88:83-87.
52. Von Kanel R, Mills PJ, Fainman C, Dimsdale JE. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a biobehavioral pathway to coronary artery disease? *Psychosom Med* 2001; 63:531-544.
53. Folsom AR, Qamhi HT, Flack JM, Hilner JE, Liu K, Howard BV ve ark. Plasma fibrinogen: levels and correlates in young adults. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Epidemiol* 1993; 138:1023-1036.
54. Dentino AN, Pieper CF, Rao MK, Currie MS, Harris T, Blazer DG ve ark. Association of interleukin-6 and other biologic variables with depression in older people living in the community. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:6-11.
55. von Kanel R, Dimsdale JE. Effects of sympathetic activation by adrenergic infusions on hemostasis in vivo. *Eur J Haematol* 2000; 65:357-69.
56. Letgahen S. Desmopressin-a haemostatic drug: state-of-the-art review. *Eur J Anesthesiol* 1997; 14 (suppl):1-9.
57. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
58. Maes M, Bosmans E, De Jongh R, Kenis G, Vandoolaeghe E, Neels H. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine* 1997; 9:853-858.
59. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Fibrinogen, C-reactive protein, albumin and white cell count: meta analyses of prospective studies of coronary heart disease. *J Am Med Assoc* 2000; 279:1477-1482.
60. Lesperance F, Frasere-Smith N, Theroux P, Irwin M. The association between major depression and levels of soluble intercellular adhesion molecule 1, interleukin-6, and C-reactive protein in patients with recent acute coronary syndromes. *Am J Psychiatry* 2004; 161:271-277.
61. Appels A, Bar FW, Bar J, Bruggeman C, de Baets M. Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease. *Psychosom Med* 2000; 62:601-605.