

Kardiyovasküler Hastalık ve Depresyon İlişkisi

Gökhan Altunbaş¹, Süleyman Ercan², Vedat Davutoğlu³, Ahmet Ünal⁴, Feridun Bülbül⁴

ÖZET:

Kardiyovasküler hastalık ve depresyon ilişkisi

Kardiyovasküler hastalıklar ve depresyon görülme sıklığı tüm dünyada giderek artan sağlık sorunları olarak kabul edilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar için depresyonun ve de depresyon için kardiyovasküler hastalıkların kötü prognoza işaret ettiğini belirten çalışmalar mevcuttur. Mevcut kılavuzlar kardiyak hastalarda depresyon taramasını önermekle beraber bu konuya dair kesin kanıtlar mevcut değildir. Ayrıca depresyon tedavisinin kardiyak hastalarda prognozu iyileştiremeyeceği ve antidepresan tedavinin kardiyak ölümü arttırabileceğini bildiren çalışmalar vardır. Biz bu derlemede koroner arter hastalığı ve depresyon ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmaları özetlemeyi ve tartışmayı amaçladık.

Anahtar sözcükler: koroner arter hastalığı, depresyon

Journal of Mood Disorders 2012;2(2):84-90

ABSTRACT:

Relationship of cardiovascular disease and depression

Coronary artery disease and depression are accepted as a growing epidemic worldwide. There are many studies that shows depression is a poor prognostic factor for cardiovascular disease and vice versa. Current guidelines recommend depression screening in patients with cardiovascular disease but there is no scientific basis for this recommendation. In addition, there are publications indicating that treatment for depression does not improve cardiovascular outcomes. Furthermore, some antidepressant medications are shown to increase cardiovascular mortality. In this review, we would like to discuss and summarize the studies on this relationship between coronary artery disease and depression.

Key words: coronary artery disease, depression

Journal of Mood Disorders 2012;2(2):84-90

¹Dr., Kilis Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Kilis-Türkiye

²Yrd. Doç. Dr., ³Prof. Dr., Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, Gaziantep-Türkiye

⁴Yrd. Doç. Dr., Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Gaziantep-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Vedat Davutoğlu, Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, 27310 Gaziantep-Türkiye

Telefon / Phone: +90-342-360-6060/76290

Faks / Fax: +90-342-360-3928

Elektronik posta adresi / E-mail address: vedatdavutoglu@gmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 15 Haziran 2012 / June 15, 2012

Bağıntı beyanı:

G.A., S.E., V.D., A.Ü., F.B.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Declaration of interest:

G.A., S.E., V.D., A.Ü., F.B.: The authors declare that they have no conflict of interests regarding the content of this article.

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada en başta gelen ölüm nedenidir. Yapılan birçok çalışma sonucu ölümden azalma sağlanmış olsa da mevcut durumda halen yüksek ölüm ile seyretmektedir. Bu grup hastaların incelendiği çalışmalarda depresyonun prognozda etkili olduğunun gösterilmesi üzerine dikkatler bu iki hastalığın birlikteliği üzerine çekilmiştir. Tıpkı kardiyovasküler hastalıklar gibi depresyon da görülme sıklığı giderek artan ve de özellikle endüstrileşmiş ülkelerde başta gelen sağlık problemlerinden biridir. Bu yazımız ile bu çok önemli iki hastalığın birbiri üzerine etkilerini, ortak patofizyolojilerini, klinik sonuçlarını ve konuya ait en güncel çalışmaları tartışmayı amaçladık.

Tanım ve Epidemiyoloji

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders –

DSM-IV) depresyonu, en az iki hafta boyunca depresif mizaç veya anhedoni ile beraber işlevsellikte belirgin azalma, ek somatik ve bilişsel belirtilerle seyreden bir klinik tablo olarak tarif etmektedir. Depresyona kadınlarda erkeklerden iki kat fazla rastlanır ve ortalama başlangıç yaşı 25'tir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinlerde depresyonun ömür boyu yaygınlığının %16.5, 12 aylık yaygınlığının ise %6.7 olduğu bildirilmiştir (2,3). Ayrıca depresyonun, 2030 yılında tüm dünyada HIV enfeksiyonu ve edinilmiş immün yetersizlik sendromundan (AIDS) sonra ikinci sırada gelen, gelir düzeyi yüksek ülkelerde ise birinci sırada gelen sağlık sorunu olacağı tahmin edilmektedir (4).

Kardiyovasküler hastalıklar özellikle son on yıl içinde tüm dünyada bir numaralı ölüm nedeni haline gelmiştir. Kardiyovasküler hastalık yelpazesinde ise koroner kalp hastalıkları başı çekmektedir. Risk etmenleri olarak başlıca hipertansiyon, diyabet, sigara, yüksek kolesterol düzeyleri, obezite ve fiziksel hareketsizlik gelmektedir. Koroner kalp hastalığı yaygınlığının Amerika'da 65 yaş üstü bireylerde %19.8, 45-64 yaş arası bireylerde ise %7.1 olduğu bildirilmektedir (5).

Depresyon ve Kardiyovasküler Hastalıklar Arasındaki İlişki

Depresyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasında bir ilişkinin varlığı çok önceden beri tartışılmakla beraber bu ilişkiye ait ilk bilimsel kanıt 1993 yılında Frasure-Smith ve ark.nın (6) çalışmaları ile ortaya konmuştur. Bu çalışmada depresyonun, akut miyokard infarktüsü (MI) sonrası 6 aylık takipte ölümün bağımsız öngördürücüsü olduğu saptanmıştır. Daha sonra 18 aylık veriler değerlendirildiğinde, akut MI sonrası hastanede gelişen depresyonun, ölümün güçlü bir öngördürücüsü olduğunun gösterilmesiyle depresyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki pekiştirilmiştir (7).

Koroner arter hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %17-27'sinde major depresyon olduğu bildirilmiş, ayrıca depresif belirtilerin MI öyküsü olan hastaların %45 gibi yüksek bir oranında bulunduğu belirtilmiştir. Normal toplumla kıyaslandığında ise kardiyovasküler hastalıkların varlığında depresyon riskinin 3 kat arttığı görülmektedir (8). Öte yandan depresyonun kendisinin de kardiyovasküler hastalıkların gelişimine neden olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Depresif hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirildiği, 124.509 hastanın alındığı 21 prospektif çalışmanın metaanalizinde, 10.8 yıllık takipte depresif hastalarda koroner arter hastalığı için 1.81 kat artmış risk saptanmıştır (9). Benzer diğer bir çalışmada, depresif mizacın kardiyovasküler hastalık gelişme riskini 1.5 kat arttırdığı, major depresif hastalığın varlığında ise bu riskin 2.7 kata çıktığı saptanmıştır (10). Karşılıklı bu ilişkinin mekanizması tam olarak anlaşılacakla beraber bu konuda birçok çalışma yapılmış, çeşitli genetik etmenler, biyokimyasal mekanizmalar ve çevresel etmenler üzerinde durulmuştur.

Depresyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklamak üzere değişik modeller öne sürülmüştür. Bunlardan en çok üzerinde durulana ise nedensel ilişkidir (11,12). Bu hipoteze göre 3 olasılık mevcuttur;

- Depresyon kardiyovasküler hastalıklara sebep olmaktadır,
- Kardiyovasküler hastalıklar depresyona sebep olmaktadır,
- Ortak bir mekanizma her iki hastalığa beraber sebep olmaktadır.

İlk hipotez için güçlü kanıtlar INTERHEART çalışmasıyla ortaya konulmuş, depresyonun metabolik sendrom

ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Akut MI ile başvuran hastaların değerlendirildiği ve yaklaşık 15.000 hastanın alındığı bu büyük vaka-kontrol çalışmasında geleneksel kardiyovasküler risk etmenlerine (diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, abdominal obezite) ilaveten stres ve depresyonun da MI için bir risk etmeni olduğu belirlenmiştir (13). Depresyonun ayrıca, kardiyovasküler hastalıklar için risk etmeni olmanın yanında kardiyak hastalıklarda kötü prognozunda habercisi olduğu belirtilmektedir.

İkinci hipotez için de birçok çalışmada güçlü veriler sunulmuştur. Somberg ve ark.nın (14) çalışmalarında, MI sonrası hastaların %20'sinde depresyonun geliştiği ve %40'ında ise en az bir depresif semptomun olduğu görülmüştür.

Ortak bir mekanizmanın her iki patolojiyi tetiklediği hipotezi de yine ayrı bir araştırma konusudur. Uzun süre maruz kalınan stresin immün sistemi tetikleyerek kronik inflamasyona yol açtığı, sonuç olarak da hastalarda depresif belirtilere ve ateroskleroza yol açabileceği bu görüşte ileri sürülmektedir (15).

Depresyon ve Kardiyovasküler Hastalıklar Arasındaki İlişkinin Patofizyolojisi

Kalp Hızı ile İlgili Değişkenler: Kalp hızının kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir prognostik etmen olduğu uzun zamandır bilinmektedir (16,17). Copie ve ark. (18) MI geçiren hastalarda yaptıkları çalışmalarında, taburculuk öncesi 24 saatlik kardiyak ritim holterden elde edilen ortalama kalp hızı, kalp hızı değişkenliği ile ekokardiyografiden ölçülen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu parametrelerinin, 2 yıllık ölüm ile ilişkisini değerlendirmiştir. Bu çalışmayla yüksek ortalama kalp hızının tüm nedenlere bağlı ölümü, kardiyak ölüm ve ani ölümü öngördürmede daha değerli olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada depresif hastalarda ortalama kalp hızının sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Kalp hızı değişkenliği ise bu alanda üzerinde yoğunlaşılacak esas parametredir (19). Kalp hızı değişkenliği, otonom sinir sisteminin işlevselliğinin değerlendirilmesinde kullanılır. Düşük kalp hızı değişkenliğinin kardiyak hastalarda ölümün güçlü bir öngördürücü olduğu birçok çalışma ile ortaya konmuştur (20,21). Bu ilişkinin azalmış kalp hızı değişkenliğinin artmış sempatik deşarj ve/veya yetersiz parasempatik uyarımdan kaynaklandığı düşünülmek-

tedir. MI sonrası hastalardan depresif olanlar ile olmayanların kalp hızı değişkenliği kıyaslandığında, depresif olanlarda kalp hızı değişkenliğinin daha düşük olduğu görülmektedir (22). Ancak stabil koroner arter hastalarında bu konuda değişik veriler mevcuttur. Bu nedenle kardiyak hastalarda depresyonunun kötü prognozdeki etkisinin ne kadarının kalp hızı değişkenliğine bağlı olduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır.

Hipotalamo-Pituiter-Adrenal Aks (HPAA) ve Sempatoadrenal Aktivasyon: Depresyonla HPAA arasındaki ilişki, uzun zamandır bilinmektedir. Depresyonun bu sistem üzerindeki karmaşık etkileri kardiyovasküler hastalıkların tetiklendiği bir ortam hazırlamaktadır. Depresyonun bu akstaki aşırı aktivasyon sonucu artan plazma kortizol seviyeleri ile ilişkili olduğu (23), yüksek kortizol seviyelerinin ise metabolik sendromun diyabet, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, yüksek kan basıncı ve obezite komponentlerine yol açarak kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olduğuna inanılmaktadır (24).

HPAA'nın hiperaktivitesi, merkezi düzenleyici mekanizmalar vasıtasıyla sempatoadrenal sistemde artmış aktiviteye ve sonuç olarak plazma katekolamin düzeylerinde artışa yol açmaktadır. Plazmadaki artmış katekolaminler ise vazokonstriksiyon, platelet aktivasyonu ve taşikardiye yol açarak kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır (25).

Genetik Etmenler: Hem depresyon ve hem de kardiyovasküler hastalıklarda görülen belirgin ailesel yatkınlık, ikiz çalışmalarında, genetik etmenlerin etkilerine işaret etmektedir (26,27). Scherrer ve ark. (28) mono ve dizigotik ikizlerle yaptıkları çalışmalarında kalp hastalıkları ve hipertansiyonun beş adet depresif belirti ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ve kardiyovasküler hastalıklar ve depresyon birlikteliğinin paylaşılan ortak ortamla değil, genetikle açıklanabileceğini belirtmiştir. Bu çalışma, depresyon ve kardiyovasküler hastalıkların ortak bir genetik temeli paylaştığına işaret etmektedir.

Serotonerjik Yolak Genleri: Bir nörotransmitter olarak serotonin (5-HT) iştahın düzenlenmesi, mizaç, anksiyete, bilinç, uyanıklık gibi birçok psikolojik süreçte yer alırken, aynı zamanda düz kas kontraksiyonu ve platelet agregasyonunun düzenlenmesi gibi vasküler fizyolojik süreçlerde de rol oynamaktadır (29). Merkezi sinir sisteminde azalmış serotonerjik fonksiyonların, HPAA'nın strese yanıtında değişimlere yol açtığı ve koroner arter hastalığı riskini ve ölümünü artırdığı gösterilmiştir (30).

Bu yolağa ait en yoğun çalışma 5-HT taşıyıcı ilişkili promoter bölge (5-HTTLPR) ile ilgili olmuştur. Bu bölgeye ait polimorfizmin bilinç, mizaç, karakter ve duygulanımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (31, 32). Bu bölgeye ait L allelinin homozigot taşıyıcılarında (LL) ise kan 5-HT konsantrasyonları daha yüksek olup, bu ise pıhtı oluşumuna artmış eğilim ile ilişkilidir. Koroner arter hastalığı olan 600'den fazla hastanın alındığı çok merkezli bir çalışmada, LL genotipi taşıyıcısı olanlarda MI riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (33).

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) Geni: Bu gene ait yapılan polimorfizm çalışmalarında D allelinin dolaşımında artmış ADE düzeyleri ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Özellikle Japon toplumunda görülen, ADE geni DD genotipi olan bireylerde orta düzeyde artmış MI riski olduğu saptanmıştır (34).

İmmün Sisteme Ait Genler: Depresyonla inflamasyon arasında bir ilişki olduğu artık bilinmektedir (35). En önemli bulgu artmış interlökin-6 (IL-6) düzeyi ve ilişkili olarak artan C-reaktif protein düzeyleridir. İnflamasyon aynı zamanda aterosklerozda da kilit rol oynamaktadır (36). Bu konuda en çok IL-6 gen polimorfizmi üzerinde çalışılmıştır. Bu gene ait promoter bölgede G/C konversiyonu sonucu oluşan -174C allelinin erkek hastalarda artmış plazma CRP ve IL-6 konsantrasyonları ile daha yüksek kan basıncı ve artmış koroner arter hastalığı riskiyle ilişkili olduğu belirtilmektedir (37).

Antidepresan Tedavilerin Kardiyovasküler Etkileri

Nedensellik açısından birbiri içerisine giren iki hastalık grubunda birinin tedavisinin diğerini olumlu etkileyeceği düşüncesi genel kabul görmüştür. Kardiyovasküler hastalıklarda antidepresanların güvenliğine ait ilk çalışma Glassman ve ark. (38) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada (Sertraline Antidepressant Heart Attack Trial-SADHART), son 30 gün içinde akut MI veya instabil angina nedeniyle hastane yatışı olan major depresyon hastalarında, sertralinin güvenliği araştırılmıştır. Ortalama 24 haftalık takip sonucunda kardiyovasküler birincil ve ikincil sonlanım noktaları açısından değerlendirildiğinde, sertralin güvenli bulunmuş ancak MI sonrası kardiyovasküler olayların engellenmesinde sertralinin plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir.

Yine MI sonrası hastaların alındığı MIND-IT çalışmasında, depresif hastalarda plaseboya kıyasla mirtazapin

kardiyovasküler sonlanım noktalarında ve kardiyak prognozda iyileşme sağlamamıştır (39).

Berkman ve ark. (40) MI sonrası hastalarında yaptıkları çalışmada (ENRICHED), antidepresan tedavi (spesifik serotonin reuptake inhibitörleri-SSIRs) ve davranışsal tedavi kombinasyonunun depresyon skorlarında iyileşme sağladığı ancak kardiyovasküler açıdan olaysız sağ kalımı arttırmadığı görülmüştür.

Bu çalışmalarda kardiyak hastalarda depresyon tedavisinin kardiyovasküler prognozu iyileştirdiği gösterilememiştir. Bununla beraber daha sonra yapılan bazı çalışmalarda ise antidepresanların beklentilerin aksine advers kardiyovasküler olay (inme, kardiyovasküler hastalık ve ani kardiyak ölüm) riskini arttırabildiğine dair veriler elde edilmiştir.

Whang ve ark. (41) çalışmalarında, bazalde koroner arter hastalığı olmayan kadınlarda depresif belirtilerin ölümcül koroner olaylar ile ilişkili olduğu, antidepresan kullanan kadınlarda ise ani kardiyak ölüm riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalardaki olumsuz sonucun, antidepresan kullananların daha ağır bir depresyonla ilişkili olabileceği öne sürülse de ani kardiyak ölüm-antidepresan kullanımı ilişkisi tam olarak açıklanamamıştır.

Krantz ve ark. (42) koroner iskemi araştırılan kadınlarda antidepresan kullanımı ve kardiyovasküler olayları incelemişlerdir. Bu çalışmada hastalar hiçbir psikiyatrik tedavi almayanlar, sadece anksiyolitik tedavi alanlar, sadece antidepresan tedavi alanlar ve her iki tedaviyi alanlar olmak üzere dört grupta değerlendirilmiştir. Hastalar ileriye dönük olarak ortalama 5.9 yıl advers kardiyak olaylar (ölümcül olmayan MI için hastane yatışı, inme, konjestif kalp yetmezliği ve instabil angina) veya tüm nedenlere bağlı ölüm açısından takip edilmiştir. Sadece antidepresan tedavi alanlarda artmış kardiyovasküler olay ve ölüm riski bulunmuş, ancak sadece anksiyolitik tedavi alanlarda böyle bir risk artışı izlenmemiştir. Her iki tedaviyi alan grupta ise, hiçbir tedavi almayan gruba göre tüm nedenlere bağlı ölüm (HR=4.70, CI 1.7-12.97, p=0.003) ve kardiyovasküler olayların (HR=3.98, CI 1.74-9.10, p=0.001) anlamı olarak daha yüksek oranda izlendiği bulunmuştur.

Smoller ve ark. (43) ise postmenopozal kadınlardaki çalışmalarında, antidepresan kullanımının koroner arter hastalığı ile ilişkisi bulunmazken, artmış inme ve tüm nedenlere bağlı ölüm ile ilişkili olduğu görülmüştür. Antidepresan kullanmayan kadınlarla kıyaslandığında, SSRI

kullanan kadınlarda inme riski %45 ve ölüm riski %32 artmıştır. Ayrıca trisiklik antidepresan ve SSRI tedavileri arasında kardiyovasküler advers olaylar açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Kardiyak hastalarda depresyon tedavisinin prognoza olumlu etkilerinin olabileceği yönündeki nadir çalışmalardan biri Davidson ve ark. (44) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada (Coronary Psychosocial Evaluation Studies-COPES), yoğunlaştırılmış tedavi (problem çözme tedavisi ve/veya farmakoterapi, daha sonra basamaklı tedavi) ile standart bakım kıyaslanmıştır. Akut koroner sendrom nedeni ile hastane yatışından sonraki 3 ay içinde randomize edilen hastalar 6 ay kadar takip edilmiştir. Yoğunlaştırılmış tedavi kolunda hem depresyon skorlarının ve hem de kardiyovasküler prognozun daha iyi olduğu görülmüştür.

Kardiyovasküler İlaçlar ve Depresyon İlişkisi

Kardiyak ilaçların depresif etkileri ile ilgili literatürde pek çok yayına rastlanmakla beraber üzerinde durulan ilaç gruplarından başlıcası beta blokörlerdir. Özellikle liposolubulitesi yüksek beta blokör kullanımında merkezi yan etkiler ve depresif belirtiler bildirilmiştir. Bu konudaki en güncel ve geniş çaplı araştırmaların birinde yeni tanı depresyon ile değerlendirilen 5104 yaşlı hastada beta blokörlerin genel olarak depresyon riskini arttırmadığı, sadece lipofilik beta blokörlerin (propranolol başta olmak üzere) özellikle tedavinin ilk aylarında depresif belirtilere neden olabildiği belirtilmiştir (45).

Kardiyoloji kliniğinde en sık reçete edilen ilaçlardan olan statinlerin depresyonla ilişkisine dair bol miktarda araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda genel olarak kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde statin kullanımının depresif belirtiler ve de depresyon gelişme riskini azalttığına dair sonuçlar mevcuttur (46,47). Altta yatan mekanizmada ise statinlerin antiinflamatuvar etkileri öne sürülmektedir.

Kardiyak Hastalarda Depresyon Taraması

Koroner arter hastalarında depresyon taramasına dair ilk bilimsel öneri 2008 yılında Amerikan Kalp Cemiyeti (American Heart Association-AHA) tarafından bahsedilmiştir (48). Öneride hastalara 2 soruluk bir anketin yöneltilmesi, bu sorulardan herhangi birine veya ikisine birden

evet yanıtı alınması halinde 9 sorudan oluşan Hasta Sağlığı Anketi (Patient Health Questionnaire-9) doldurulması yer almaktadır. Depresyon tanısı alan hastalara ise tedavide ilk seçenek olarak sertralin ve sitalopram önerilmektedir. Trisiklik antidepressan ve monoamin oksidaz inhibitörü antidepressanlardan kaçınılması yine öneriler arasındadır.

Thombs ve ark. (49) sistematik derlemelerinde taramanın doğruluğunun değerlendirildiği 11 çalışmayı ve depresyon tedavisinin değerlendirildiği 6 çalışmayı incelemiş, ancak depresyon taramasının kardiyovasküler sonlanım noktalarına etkisini değerlendiren çalışmaya rastlamamışlardır. Bu derlemede, kardiyak hastalarda tıbbi tedavi veya bilişsel davranış tedavisinin depresif semptomlarda iyileşme sağladığı ancak kardiyak sonlanım noktalarına bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu bulgular ise AHA'nın önerisinin sorgulanmasına neden olmuştur.

Bu konuya ait en güncel derlemelerden biri olarak Hasnain ve ark. (50) çalışmalarında da literatürde koroner arter hastalarında depresyon taramasına ait verilerin çok yetersiz olduğu, öncelikle bu taramanın etkinliği ve maliyetinin yeterince araştırılması gerektiği ve sonuç olarak AHA önerileri için henüz çok erken olduğu vurgulanmaktadır.

SONUÇ

1) Depresyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki karşılıklı ilişki pek çok kanıtla beraber literatürdeki yerini almıştır. Bunla beraber bu konu, bol miktarda

cevaplanmamış soruyu da içinde barındırmaktadır.

- 2) İlk olarak hangi hastalığın başlayıp diğerini tetiklediği tartışılarsun, ortak bir mekanizmanın zamanla her iki hastalığa ait özellikleri oluşturduğu fikri gün geçtikçe daha çok taraftar bulmaktadır. Özellikle süregelen inflamasyonun direk etkileri ile endotel hasarı, sempto-adrenal aks aktivasyonu ile kortizol artışı, serotonerjik yolakla ilgili değişimler, otonomik tonustaki değişimler ve kalp hızı parametrelerindeki değişimler uzun vadede hem kardiyovasküler sistemde ve hem de nöropsikiyatrik sistemde olumsuz etkilerle sonuçlanmaktadır.
- 3) Bir başka tartışma konusu ise kardiyak hastalarda depresyon tedavisidir. Hafif depresif belirtilerden major depresif hastalığa kadar depresyonun her kademesinin kardiyak hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğu birçok çalışmayla kanıtlanmakla beraber antidepressan tedavinin kardiyovasküler sonlanım noktalarını iyileştirememesi bir başka çelişkili durumdur. Hatta bazı güncel çalışmalarda antidepressan tedavinin kardiyak hastalarda ani kardiyak ölüm ve inme riskini artırdığının belirtilmesi ise bu konu ile ilgili kafa karışıklığını daha da arttırmıştır.
- 4) Son olarak kardiyovasküler hastalığı olanlarda depresyon taraması yine sonuçlanmamış konulardan birisidir. Her ne kadar Amerikan Kalp Cemiyeti yayınladığı bildiride kardiyak hastalarda depresyon taramasını önermiş olsa bile bu öneri kanıta dayanmamakta ve daha sonra yayınlanan birçok araştırma sonuçları ise bu taramanın kardiyovasküler sonlanım noktalarını iyileştirmediği yönündedir.

Kaynaklar:

1. Burke KC, Burke JD, Jr., Regier DA, Rae DS. Age at onset of selected mental disorders in five community populations. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47: 511-8.
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*. 2005; 62: 593-602.
3. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*. 2005; 62: 617-27.
4. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006; 3: 442.
5. Jing Fang M, Kate M. Shaw, MS, Nora L. Keenan, PhD. Prevalence of Coronary Heart Disease United States, 2006-2010. Div for Heart Disease and Stroke Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. 2011.
6. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1993; 270: 1819-25.
7. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1995; 91: 999-1005.
8. Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry*. 2003; 54: 227-40.

9. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2763-74.
10. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2002; 23: 51-61.
11. Mosovich SA, Boone RT, Reichenberg A, Bansilal S, Shaffer J, Dahlman K, et al. New insights into the link between cardiovascular disease and depression. *Int J Clin Pract*. 2008; 62: 423-32.
12. Paz-Filho G, Licinio J, Wong ML. Pathophysiological basis of cardiovascular disease and depression: a chicken-and-egg dilemma. *Rev Bras Psiquiatr*. 2010; 32: 181-91.
13. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937-52.
14. Somberg TC, Arora RR. Depression and heart disease: therapeutic implications. *Cardiology*. 2008; 111: 75-81.
15. Miller GB, E. Turning Up the Heat Inflammation as a Mechanism Linking Chronic Stress, Depression, and Heart Disease. *Current Directions in Psychological Science*. 2006; 15: 269-72.
16. Dyer AR, Persky V, Stamler J, Paul O, Shekelle RB, Berkson DM, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*. 1980; 112: 736-49.
17. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2005; 26: 967-74.
18. Copie X, Hnatkova K, Staunton A, Fei L, Camm AJ, Malik M. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27: 270-6.
19. Taylor CB. Depression, heart rate related variables and cardiovascular disease. *Int J Psychophysiol*. 2010; 78: 80-8.
20. Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21: 729-36.
21. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987; 59: 256-62.
22. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF, et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation*. 2001; 104: 2024-8.
23. Deuschle M, Weber B, Colla M, Depner M, Heuser I. Effects of major depression, aging and gender upon calculated diurnal free plasma cortisol concentrations: a re-evaluation study. *Stress*. 1998; 2: 281-7.
24. Rosmond R. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2005; 30: 1-10.
25. Remme WJ. The sympathetic nervous system and ischaemic heart disease. *Eur Heart J*. 1998; 19: 62-71.
26. Zdravkovic S, Wienke A, Pedersen NL, Marenberg ME, Yashin AI, de Faire U. Genetic influences on CHD-death and the impact of known risk factors: comparison of two frailty models. *Behav Genet*. 2004; 34: 585-92.
27. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 1552-62.
28. Scherrer JF, Xian H, Bucholz KK, Eisen SA, Lyons MJ, Goldberg J, et al. A twin study of depression symptoms, hypertension, and heart disease in middle-aged men. *Psychosom Med*. 2003; 65: 548-57.
29. Kroeze WK, Kristiansen K, Roth BL. Molecular biology of serotonin receptors structure and function at the molecular level. *Curr Top Med Chem*. 2002; 2: 507-28.
30. Williams RB, Marchuk DA, Gadde KM, Barefoot JC, Grichnik K, Helms MJ, et al. Central nervous system serotonin function and cardiovascular responses to stress. *Psychosom Med*. 2001; 63: 300-5.
31. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996; 274: 1527-31.
32. Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. Affective disorders. *Mol Psychiatry*. 2003; 8: 574-91.
33. Fumeron F, Betoulle D, Nicaud V, Evans A, Kee F, Ruidavets JB, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and myocardial infarction: Etude Cas-Temoins de l'Infarctus du Myocarde (ECTIM). *Circulation*. 2002; 105: 2943-5.
34. DW. M. Is angiotensin I-converting enzyme a "master" disease gene? *Diabetes Technol Ther*. 2002; 4: 683-711.
35. Miller GE, Rohleder N, Stetler C, Kirschbaum C. Clinical depression and regulation of the inflammatory response during acute stress. *Psychosom Med*. 2005; 67: 679-87.
36. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med*. 2004; 116: 9-16.
37. Humphries SE, Luong LA, Ogg MS, Hawe E, Miller GJ. The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur Heart J*. 2001; 22: 2243-52.
38. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT, Jr., et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002; 288: 701-9.
39. van Melle JP, de Jonge P, Honig A, Schene AH, Kuyper AM, Crijns HJ, et al. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. *Br J Psychiatry*. 2007; 190: 460-6.
40. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA*. 2003; 289: 3106-16.
41. Whang W, Kubzansky LD, Kawachi I, Rexrode KM, Kroenke CH, Glynn RJ, et al. Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: results from the Nurses' Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 950-8.

42. Krantz DS, Whittaker KS, Francis JL, Rutledge T, Johnson BD, Barrow G, et al. Psychotropic medication use and risk of adverse cardiovascular events in women with suspected coronary artery disease: outcomes from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Heart*. 2009; 95: 1901-6.
43. Smoller JW, Allison M, Cochrane BB, Curb JD, Perlis RH, Robinson JG, et al. Antidepressant use and risk of incident cardiovascular morbidity and mortality among postmenopausal women in the Women's Health Initiative study. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 2128-39.
44. Davidson KW, Rieckmann N, Clemow L, Schwartz JE, Shimbo D, Medina V, et al. Enhanced depression care for patients with acute coronary syndrome and persistent depressive symptoms: coronary psychosocial evaluation studies randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 600-8.
45. Luijendijk HJ, van den Berg JF, Hofman A, Tiemeier H, Stricker BH. beta-blockers and the risk of incident depression in the elderly. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2011; 31: 45-50.
46. Otte C, Zhao S, Whooley MA. Statin use and risk of depression in patients with coronary heart disease: longitudinal data from the heart and soul study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2012; 73: 610-5.
47. Stafford L, Berk M. The use of statins after a cardiac intervention is associated with reduced risk of subsequent depression: proof of concept for the inflammatory and oxidative hypotheses of depression? *The Journal of clinical psychiatry*. 2011; 72: 1229-35.
48. Lichtman JH, Bigger JT, Jr., Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lesperance F, et al. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation*. 2008; 118: 1768-75.
49. Thombs BD, de Jonge P, Coyne JC, Whooley MA, Frasure-Smith N, Mitchell AJ, et al. Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review. *JAMA*. 2008; 300: 2161-71.
50. Hasnain M, Vieweg WV, Lesnefsky EJ, Pandurangi AK. Depression screening in patients with coronary heart disease: a critical evaluation of the AHA guidelines. *J Psychosom Res*. 2011; 71: 6-12.