

Koroner Arterlerde Darlık Sayısı ve Şiddeti İle Depresyon ve Anksiyeteye Yatkınlık Arasındaki İlişki

THE RELATION BETWEEN THE NUMBER AND SEVERITY OF CORONARY ARTERY STENOSIS AND TENDENCY TO DEPRESSION AND ANXIETY

A.Aziz KARADEDE*, Ali Vahip TEMAMOĞULLARI**, Abdurahman ALTINDAĞ***, Sıddık ÜLGEN*, Kenan İLTÜMÜR**, Nizamettin TOPRAK****

* Yrd.Doç.Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD,

** Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD,

*** Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD,

**** Prof.Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, DİYARBAKIR

Özet

Amaç: Depresyon ve anksiyetenin koroner arter hastalığı (KAH) için risk faktörü oldukları ve kalp hastalığı olduğunu öğrenen insanlarda bu tür psikolojik bozuklukların oluştuğu bilinmektedir. Çalışmamızda hasta koroner arter sayısı ve bunların darlığının şiddetiyle, depresyon ve anksiyeteye yatkınlık arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.

Yöntem: Bu amaçla, hastanemizde rutin koroner anjiyografisi yapılan 85 ardışık hasta çalışmaya alındı. Koroner anjiyografide %70'in üstündeki koroner darlıklar, anlamlı koroner arter darlığı olarak kabul edildi. Depresyona yatkınlığı araştırmak için Beck depresyon ölçeği (BDÖ) anksiyete eğilimi için sürekli kaygı envanteri (SKE) kullanıldı.

Bulgular: Hastalardan 11'inde üç damar, 18'inde iki damar, 28'inde tek damar hastalığı vardı. Diğer 28 hastada ise anlamlı KAH tespit edilmedi. Genel olarak %70'in üstünde koroner darlığı olanlarda BDÖ ve SKE değerleri normallere göre anlamlı oranda yüksekti (sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0,01$). İki ve üç damar hastalığı olanların hem BDÖ hem de SKE değerleri koronerleri normal olanlarından oldukça farklıydı. Ayrıca tek damar hastalarına göre, 2 damar hastalığı olanların depresyona ($p<0,01$), 3 damar hastalığı olanların ise anksiyete ile birlikte depresyona eğilimi oldukları görüldü ($p<0,001$ ve $p<0.05$). İki ve üç damar hastalığı olanların kendi aralarında önemli bir farklılık yoktu. Ayrıca sol ön inen arter (LAD) darlığının birlikte olduğu hastaların olmayanlara göre BDÖ ve SKE değerleri oldukça yüksekti ($p<0,05$ ve $p<0,01$). Bu durum %100 LAD darlığı olanlarda daha belirgindi.

Sonuç olarak, KAH'da anksiyete ve depresyona karşı bir yatkınlık olduğunu ve bunun hastalıklı damar sayısı ile ilişkili olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca LAD darlığı olmasının ve darlığın şiddetinin önemli etkisi vardır.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, Depresyon, Anksiyete

T Klin Kardiyoloji 2001, 14:98-103

Summary

Aim: It is known that depression and anxiety are risk factors for coronary artery disease (CAD) and some degree of psychological disturbances are observed in patients with cardiovascular problems. Current study was designed to investigate whether there is a relation between the number and severity of coronary artery disease and tendency to depression and anxiety.

Method: Eighty-five consecutive patients who were underwent coronary angiography were evaluated for the study. More than 70% of narrowing in coronary artery was accepted as significant. Beck Depression Scale (BDS) was used to evaluate depression tendency whereas Trait Anxiety Inventory (TAI) was used for anxiety.

Results: Eleven patients had three, 18 had two and 28 had one vessel disease whereas 28 had no significant coronary artery disease. BDS and TAI scores were higher in patients who had at least one-vessel disease compared to normal subjects ($p<0.05$ and $p<0.01$, respectively). It was quite apparent in patients with two- or three-vessel disease. Besides, two-vessel disease patients were more prone to depression ($p<0.01$) and those with three-vessel disease were more prone to both anxiety ($p<0.01$) and depression ($p<0.05$) compared to patients with one-vessel disease. Accompaniment of left anterior descending artery (LAD) put forward significantly higher BDS and TAI scores ($p<0.05$, $p<0.01$, respectively). In the further analysis, this relation was found stronger in cases with total occlusion of LAD.

Conclusively: We suggest that there is a tendency to both anxiety and depression in CAD patients and this tendency is related to the number and severity of diseased vessels and accompaniment of LAD.

Key Words: Coronary artery disease, Depression, Anxiety

T Klin J Cardiol 2001, 14:98-103

Depresyonun miyokard infarktüsünden sonra hastalardaki prognozunu kötüleştirdiğine ilişkin kanıtlar olmasına karşın bunun koroner arter hastalığının gelişimi ile ilgili patogenezdaki rolü hala tam olarak açıklanamamıştır (1). Koroner arter hastalığı ve depresyon arasındaki doğrudan ilişkiyi araştıran ilk klinik çalışmalarda ya ilişki bulunmamış yada inandırıcı net bir sonuca varılamamıştır (2,-4). Fakat daha sonraları yapılan epidemiyolojik çalışmalarda depressif durumu ve mutsuzluk derecesi yüksek skorlarda çıkan kişiler arasında iskemik kalp hastalığı riskinin arttığı tespit edilmiştir (5,6). Danimarka'da beş yıl süre ile yaklaşık 6000 kişi üzerinde yapılan bir araştırmada, genel popülasyona göre depressif hastalar arasında kardiyovasküler hastalıklardan ölüme %50'lik bir artış olmuştur (7). Sadece bir epidemiyolojik çalışmada (İsrail'de yaklaşık 8000 depressif kişi üzerinde yapılmış) depresiflerde total mortalitedeki artış sebebinin kardiyovasküler hastalıklardaki artışa bağlı olmadığı vurgulanmıştır (4). Yaş, eğitim ve iskemik kalp hastalığı risk faktörleri (sigara içimi gibi) için çapraz kontrol yapıldıktan sonra depressif hastalar arasında gerek koroner arter hastalığı gelişimi gerek buna bağlı ölüm oldukça yüksek bulunmuştur (3). Yüksek depresyon skoru olanlarda iskemik kalp hastalığı gelişimi %65 daha fazladır (8).

Majör depresyon ve kardiyak hastalık önemli oranda birlikte bulunmasına rağmen, oldukça fazla göz ardı edilen bir klinik problemdir. Depressif sendromun birlikte olduğu koroner arter hastalarında, yaşam kalitesi kadar mortalite oranı da oldukça kötüdür (9). Bununla birlikte kardiyoloji hastalarında majör depresyon nadiren tam olarak tespit edilir ve çok ender olarak tedavi edilir. Koroner arter hastalığının gelişimi ve miyokard infarktüsü sonrasındaki ölüme depresyon majör risk faktörü olarak görüldüğünden, bu durum büyük önem taşımaktadır. Majör depresyonun yeterli tedavisinin koroner arter hastalığının uzun süreli prognozunu düzeltebileceğini gösteren çalışmalar vardır (6). Bu sonuçlardan yola çıkarak, çalışmamızda koroner arter hastalığının şiddeti ve hastalıklı damar sayısındaki artış ile depresyon ve anksiyeteye olan eğilim arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını araştırdık.

Yöntem

Üniversitemiz kardiyoloji hemodinami labo-

ratuarında koroner anjiyografi yapılan toplam 84 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalama yaşı 56 ± 18 idi. Ek valvüler veya konjenital kalp hastalığı olanlar, dilate veya hipertrofik kardiyomyopatiler, ciddi aritmisi olanlar, 75 yaşın üstündekiler ve halihazırda sedatif anksiyolitik veya antidepressif ilaç alanlar çalışmaya alınmadı. Rutin koroner anjiyografiler dijital subtraction anjiyografi cihazı (DSA) (Phillips İntegry 3000) ile yapıldı. Koroner darlıklar en az iki uzman gözlemci tarafından görsel olarak değerlendirildi. Koroner arterlerde normal damar çapına göre görsel olarak %70 ve üzerindeki darlıklar anlamlı olarak kabul edildi.

Hastalardaki depresyona eğilimi tespit etmek için Beck Depresyon ölçeği (BDÖ) kullanıldı (10). Hastaya sorulan sorulara göre yapılan puanlamada 9'un üzerindeki skorlular yüksek depressif semptomlu olarak, 3'ün altındaki skorlular ise en düşük seviyede depressif semptomlu olanlar olarak kabul edildi. Daha önceki çalışmalar, BDÖ skoru 9'un üzerinde olan kişilerin klinik depresyonda olduğunu göstermektedir.

Anksiyeteye eğilimi tespit etmek için de Sürekli Kaygı Envanteri (SKE) kullanıldı (11). Spilberger tarafından durumluluk ve sürekli anksiyeteyi ölçmek için 20'şer soruluk iki ölçek geliştirilmiş ve birçok çalışmada kullanılmıştır (12). Biz sürekli anksiyeteyi ölçmek amacıyla hazırlanan bu ölçeği kullandık. Kişinin kendi yanıtladığı bu ölçek 20 maddeden oluşmuştur. SKE'de genellikle kişinin kendini nasıl hissettiği araştırılır. Kişi ifade edilen duygu ve davranışları sıklık derecesine göre "1-hemen hiçbir zaman, 2-bazen, 3-çok zaman, 4-hemen her zaman şeklinde derecelendirir. En düşük puan 20 en yüksek puan 80'dir. Bu ölçek ülkemizde en fazla kullanılan anksiyete değerlendirme ölçeğidir. İlk geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarının sonuçları ve daha sonra başka araştırmacılar tarafından belirlenen veriler ölçeklerin güvenilir ve geçerli araçlar olduğunu düşündürmektedir (13).

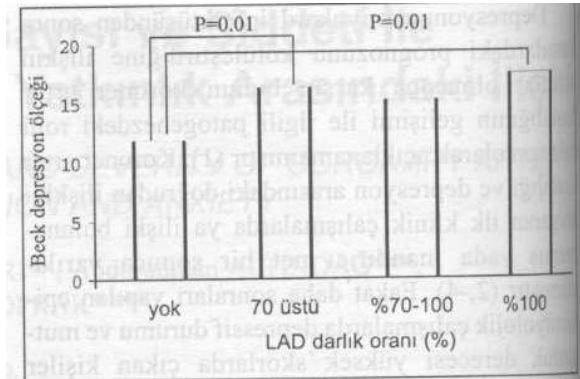
Beck depresyon ölçeği ve SKE değerlendirmesi için hastayla görüşme işlemi, bir psikiyatrist tarafından koroner anjiyografiden sonraki altı saat içinde yapılmıştır. Anjiyografiden sonra genel durumu kötüleşen hastalar (ani hipotansiyon, ilaç alerjisi, ciddi göğüs ağrısı oluşumu gibi.) çalışmaya alınmadı.

İstatistiksel analiz: Bulunan değerler ortalama \pm SD olarak yorumlandı. Analizler SPSS 8.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. İki grup arasındaki sürekli değişkenleri karşılaştırmak için bu programdaki student-t testi kullanıldı. P değerinin $<0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

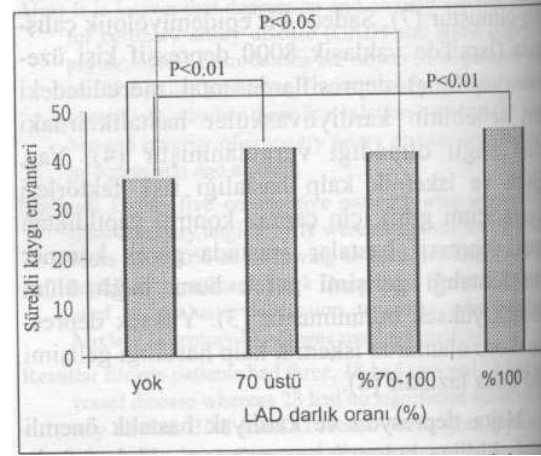
Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların 11'inde üç damar, 18'inde iki damar, 28'inde tek damar hastalığı vardı. Geri kalan 28 hasta ise tipik ya da atipik göğüs ağrısı olan fakat anlamlı koroner arter darlığı tespit edilmeyen hastaları içeriyordu. Ayrıca herhangi bir kardiyak şikayeti veya ek başka bir hastalığı olmayan gönüllü 20 kişi de alındı. Gönüllü olanların BDÖ (4.77 ± 1.3) ve SKE (15.2 ± 5.1) değerleri, şikayetleri olup, koroner anjiyografisi normal bulunanlardan oldukça düşüktü (10 ± 4.0 ve 35 ± 5.8 ; ikisi için de $p<0.001$) (Tablo1). Koroner anjiyografi için müracaat eden hastalar normal koroner damarlara sahip olsalar bile normal popülasyondan daha fazla depresyon ve anksiyeteye yatkın kişilerdi. Anjiyografide iki veya üç damar hastalığı olanların gerek BDÖ, gerek SKE değerleri koronerleri normal olanlardan oldukça yüksekti. Ayrıca tek koroner damar hastalığı olanlara göre, 2 damar hastalığı olanların depresyona ($p<0,01$), 3 damar hastalığı olanların da gerek anksiyete gerek depresyona eğilimlerinin daha fazla olduğu görüldü ($p<0,01$ ve $P<0.05$) (Tablo 1). İki ve üç damar hastalığı olanlar arasında ve koroner anjiyografisi normal olanlarla tek damar hastalığı olanlar arasında ise BDÖ ve SKE açısından önemli bir farklılık yoktu.

Genel olarak herhangi bir koroner arterde %70'in üstünde darlığı olanlarda ortalama BDÖ 17.5 ± 8.8 , normal koroner anjiyografisi olanlarda ise $13,3\pm 6.4$ idi ($p<0.05$). Sürekli kaygı envanterine



göre, %70'in üzerinde darlığı olanların normal olanlara göre anksiyete eğilimleri anlamlı oranda yüksekti (43.3 ± 9.7 ve 37.7 ± 8.2 $p<0.01$). Çalışmaya alınan hastalar, sol ön inen arterde (LAD) %70'in



üstünde ciddi darlığı olanlar (37hasta) ve olmayanlar (48 hasta) olarak ayrıldığında ciddi LAD darlığı olanların, olmayanlara göre BDÖ ($16,3\pm 8.1$ ve 11.9 ± 4.2 ; $p=0.01$) ve SKE değerleri (42.1 ± 9.2 ve 36.2 ± 8.2 ; $p<0.01$) oldukça yüksekti (Şekil 1 ve 2). Sol ön inen arter darlığı olanlar, LAD'si %70-100 arası (24 hasta) ve %100 LAD tıkanıklığı olanlar (13 hasta) olarak ikiye ayrıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, depresyon ve anksiyeteye eğilim LAD'si tam tıkalı olanlarda daha belir-

Tablo 1. Ciddi koroner arterler darlığı olan damar sayısı ile depresyon ve anksiyeteye eğilim arasındaki ilişki

	Gönüllüler	NKA	1	2	3
BDÖ	$4.77\pm 1.3\lambda$	10 ± 4.0	11 ± 5.2	$16.2\pm 6.8^*$	$17.5\pm 8.8\phi$
SKE	$15.2\pm 5.1\lambda$	35 ± 5.8	36.3 ± 8.8	$39.7\pm 8.9\pi$	$43.3\pm 9.7\phi$

* $p<0.05$, ϕ $p<0.01$ (NKA ve 1 damar hastalığına göre); π $p<0.05$ (NKA olanlara göre); λ $p<0.001$ (NKA, 1,2 ve 3 damar hastalığına göre); NKA, normal koroner anjiyografi.

gindi (BDÖ, 15.2 ± 4.2 ve 17.4 ± 7.5 ; SKE, 41.0 ± 8.5 ve 45.6 ± 7.6) (Şekil 1 ve 2). Ayrıca hastaların tümünü ejeksiyon fraksiyonları %50 üstünde (18 hasta) ve altında olanlar (69 hasta) diye iki gruba ayırdığında, gruplar arasında BDÖ (14.4 ± 7.5 ve 15.6 ± 7.6) ve SKE (38.1 ± 10 ve 39.9 ± 8.8) açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Tartışma

Depresyon koroner arter hastalığı olanlarda yaygın bir problemdir. Yeni miyokard infarktüsü geçirmiş hastaların yaklaşık %20'sinden azında majör depresyona, ayrıca hastaların %25'inden fazlasında minör depresyona rastlanır (14). Ayrıca akut miyokard infarktüsünden sonraki bir yıl içinde 1/3 oranında bir majör depresyon atağı oluşmaktadır (14).

Depresyonda, egzersize düşük β endorfin cevabı olur (15). İstirahatte düşük seviyede olması durumunda veya β endorfin cevabında yetersizlikte, ağrının farkına varılmasında artış ve ağrı eşliğinde düşüklük oluşur. Egzersiz sırasında depressif semptomları olanlarda göğüs ağrısı depressif semptomları olmayanlara göre daha kısa sürede ortaya çıkmış ve daha uzun sürmüştür (16). Ayrıca bunların istirahatte β endorfin seviyelerindeki farklılık büyük oranda bu ilişkiyi desteklemektedir. Depresyon hem kardiyak hem de kardiyak olmayan göğüs ağrısı şikayetleriyle birliktedir (17,18). Bu nedenle göğüs ağrısı muhtemelen koroner arter hastalığı olan depressif hastalardaki iskeminin sıklığı ve şiddetiyle büyük oranda ilişkili değildir.

Depresyonda trombosit serotonin reseptör yoğunluğunda ve trombosit aktivitesinde de artış olur (19). Trombosit agregasyonunda artış stabil olmayan angina pektoris kadar MI'de de önemli rol oynar (20). Ayrıca medikal olarak iyi fakat majör depressif hastalığı olan alt gruplarda sempatik sistemin ve hipotalamik-pituiter-adrenal yolun regülasyonundaki bozukluk da bulunmuştur (21). Bu kişilerin plazma ve idrar kortisol, katekolaminler ve metabolitlerinin miktarı yüksek ve kalp hızı değişikliği düşüktür (21,22). Plazma katekolamin artışı trombosit agregasyonunu, miyokardın iskemi eşliğini ve hatta koroner tromboz riskini artırabilir. Bu nedenle depresyon muhtemelen miyokardiyal iskemi riskini artırır. Bu da göğüs ağrısı şikayetinde artışla kendini belli eder. Bu olasılık çalışmalarla da

desteklenmektedir (22-24). Laboratuvar şartlarında oluşturulan psikolojik stres ile miyokard iskemisi oluşturulabilir (24). Psikolojik stres test yoluyla oluşturulan miyokard iskemisi ise ileri kardiyak olayların ön göstergesidir. Bunun da ötesinde depressif semptomları olan koroner arter hastalarında günlük yaşam sırasında iskemi depressif semptomları olmayan hastalara göre daha sıktır (22). Depresyon ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişki üzerine ilgi giderek artmaktadır. Örneğin Amerika'daki ulusal kalp akciğer ve kan enstitüsü tarafından 2000 yılında ENRİCHD adlı geniş epidemiyolojik çalışma başlatılmıştır (25). Bu çalışmada, depresyon tedavisinin ve sosyalleştirmenin ilerideki mortalite ve tekrarlayan infarktüse etkisi araştırılmaktadır.

Pek çok çalışmada, klinik olarak koroner arter hastalığı ortaya çıktıktan sonra depresyonun sonraki kötü sonuçlar için bağımsız bir ön gösterge olduğu tespit edilmiştir (1,2,26,27). Duke üniversitesinde araştırmacılar, bir veya daha fazla koroner damarda %75'in üzerinde ciddi darlığı olan koroner arter hastalarında, depresyonun uzun süreli mortaliteye olan etkilerini incelemişlerdir (28). Hastalar depressif olmayanlar, hafif depressifler ve orta-ileri depressifler olarak ayrılmışlardır. İlk kardiyak kateeterizasyondan 5-10 yıl sonra mortalite oranları, daha depressif olanlar yönünde giderek artış göstermiştir. Carney ve arkadaşları anjiyografi sırasında koroner arter hastalığı tespit edilen 52 hastanın sadece %20'sinin majör depresyon kriterlerine rastlamış, fakat bu grupta 12 ay içinde ciddi kardiyak komplikasyon, iki buçuk kat daha yüksek olmuştur (26). Koroner arter hastalığı olan 99 hastada yapılan görüşmede de %23 oranında majör depressif epizod tespit edilmiş ve bunlarda koroner hastalığın şiddeti ve psikopatolojik aile hikayesinin, majör depressif atak risk artışının göstergeleri olduğu vurgulanmıştır (29). Bizim çalışmamızda depresyon ve anksiyeteye eğilim skorları artıkaç hastalıklı damar sayılarının ve özellikle de LAD'deki darlık oranının arttığı saptanmıştır.

Depresyonun koroner arter hastalığı gelişiminde risk faktörü olduğuna dair veriler de artmaktadır. Toplumda majör depresyon sıklığı %5 iken, KAH olanlar arasında bu oran üç kat daha yüksektir. Bu amaçla 1190 tıp öğrencisi üzerinde yapılan bir çalışmada, 40 yıllık izleme sonunda, klinik dep-

resyon tespit edilen erkek hastalarda daha sonra koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsü tespit edilme riski oldukça yüksek bulunmuş ve bunun diğer risk faktörlerinden bağımsız olduğu vurgulanmıştır (30). Bizim çalışmamızda da ortalama Beck depresyon skoru koroner arter hastalığı olanlarda normal popülasyona göre oldukça yüksek bulunmuştur.

Şiddetli ve orta derecede depressif olan koroner arter hastalarının, depressif olmayanlara göre kardiyak ölüm ihtimali %69 ve tüm sebeplere bağlı kardiyak ölüm ihtimali ise %78 daha yüksek bulunmuştur (27). Depresyon skoru yüksek olanlarda beş yıl sonraki kardiyak ölüm riski hala yüksek tespit edilmiştir ($p<0.005$). Depressif olmayanlarla karşılaştırıldığında orta ve ağır depresyonu olanlarda bu risk 5-10 yıl arasında %84, 10 yıldan sonra %72 olmuştur. Hafif depresyonu olanlar ise bu iki grubun arasında bir riske sahiptir. Depresif hastalardaki uzun süreli olan bu risk, depresyonun KAH olanlarda sürekli veya sık tekrarlayan bir durum olduğunu ve KAH'nın ilerlemesine yardımcı olarak ya da akut olayları tetikleyerek etki ettiğini düşündürmektedir (27).

Bir çalışmada tipik veya anjinal olmayan göğüs ağrısıyla kardiyoloji kliniğine başvuran ve koroner anjiyografisi normal olan 104 hastanın, 43'ünde panik hastalık tespit edilmiş ve bunların da yaklaşık %44'ünün geçmişinde majör depresyon hikayesi olduğu saptanmıştır (31). Çalışmamızda da koroner anjiyografisi normal bile olsa kardiyak şikayet benzeri semptomları olan hastaların çoğunun depresyon ve anksiyete skorlarının normal popülasyondan yüksek olduğu bulunmuştur.

Anksiyete ile KAH gelişiminde veya KAH'dan ölüme etkisinin olduğuna dair yeterli veri bulunmakla beraber, son zamanlarda sağlıklı 34000 kişi üzerinde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada anksiyete ile miyokard infarktüsü gelişimi arasında ilişki bulunmazken, kardiyak ölüm arasında önemli ilişki bulunmuştur (32). Anksiyetesi olanlarda, kalp hızı değişkenliğinin düşük bulunması, otonomik tonusta değişiklikler olması (sempatik uyarının artışı ve vagal kontrolde yetersizlik) bu sonucu desteklemektedir (33). Ayrıca yüksek anksiyete skoru olanlarda, yüksek kolesterol ve uzamış QT aralığı da saptanmıştır (34). Çalışmamızda da KAH olanlar olmayanlara göre daha

fazla anksiyeteye eğilimliydimler. Ayrıca depresyonda saptanan kadar belirgin olmasa bile, hastalıklı damar sayısı ve darlığın şiddetiyle anksiyeteye eğilim arasında da bir ilişki tespit edildi.

Sonuç olarak; koroner arter hastalığı ile depresyon ve anksiyete arasında sürekli bir ilişkinin olduğunu ve bu depressif yapının, hastalığın şiddetinin ve hasta koroner arter sayısının artmasıyla daha fazla belirginleştiğini söyleyebiliriz. Ayrıca LAD darlığı olmasıyla da depressif yapı arasında yakın ilişki bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270: 1819-25.
2. Ostfeld AM, Lebovits BZ, Schekelle RB Paul O. A prospective study of the relationship between personality and coronary heart disease. *J Chorn Dis* 1964; 265-76.
3. Aromaa A, Raitasalo R, Reunanen A et al. Depression and cardiovascular disease. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 337(suppl): 77-82.
4. Zilber N, Schufman N, Lerner Y. Mortality among psychiatric patients-the groups at risk. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 79:248-56.
5. Anda R, Williamson D, Jones D, et al. Depressed affect, hopelessness and the risk of ischemic heart disease in a cohort of US adults. *Epidemiology* 1993; 4:285-94.
6. Bruce ML, Leaf PJ, Rozal GPM, Florio L, Hoff RA. Psychiatric status and 9-year mortality data in the New Haven Epidemiologic Catchment Area study. *Am J psychiatry* 1994; 155:716-21.
7. Weeke A, Joel K, Vaeth M. Cardiovascular death and manic-depressive psychosis. *J Affect Disord* 1987; 13:287-92.
8. Alexander HG, Peter AS. Depression and the course of coronary artery disease *Am J Psychiatry* 1998 Jan; 155(1):4-11.
9. Dudek D, Dudek D, Zieba A, Wrobel A, Jawor M, Dubiel JS. Depression in coronary artery disease. *Przegl Lek* 1999; 56(4):302-7.
10. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatr* 1961; 4:561-71.
11. Öner N, Le Compte A. Durumluluk-Süreklilik Kaygı Envanteri El Kitabı. Boğaziçi Üniversitesi Yayınları No.333, İstanbul, 1985.
12. Spielberger CD. The measurement of state and trait anxiety: conceptual and methodological issues. Monograph. 1976:3-25.
13. Savaşır I, Şahin NH. Bilişsel-Davranışçı Terapilerde Değerlendirme; Sık kullanılan ölçekler. Ankara Türk Psikologlar Derneği Yayınları 1997.
14. Schleifer SJ Macari-Hinson MM, Coyle DA et al. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Int Med* 1989; 149:1785-9.

15. Light KC, Herbest MC, Bragdon EE et al. Depression and type A behavior pattern in patient with coronary artery disease: relationship to painful versus silent myocardial ischemia and b-endorfin responses during exercise. *Psychosom Med* 1991; 53: 669-83.
16. Krittayaphong R, Light KC, Golden RN, Finkel JB, Sheps DS. Relationship between depression scores, β -endorfin and angina pectoris during exercise in patients with coronary artery disease. *Clin J Pain* 1996; 12: 126-33.
17. Freedland KE, Carney RM, Krone RJ, Simith IJ, Rich MW, Eisenkramer G. Psychological factors in silent myocardial ischemia. *Psychosom Med* 1991; 53:13-24.
18. Clouse RE, Carney RM. The Psychological profile of non-cardiac chest pain patients. *Eur J Gastroenterol* 1995; 7:1160-5.
19. Mikuni M, Kagaya A, Takahashi, Meltzer HY. Serotonin but not epinephrine-induced calcium mobilization of platelets is enhanced in affective disorders. *Psychopharmacology* 1992; 106:311-4.
20. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non Q wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:1195-206.
21. Esler M, Turbott J, Schwarz R, et al. The peripheral kinetics of norepinephrine in depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:295-300.
22. Sheps DS, Sheffiled D. Depressed mood is related to heart rate variability and ischemia during daily life. *Psychophysiology* 1997; 34:7.
23. Rozanski A, Bairey CN, Krantz DS, et al. Mental stress and the induction of myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1988; 318:1005-11.
24. Jiang W, Babyak M, Krantz DS et al. Mental stress induced myocardial ischemia predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *JAMA* 1996; 275:1651-6.
25. The ENRICHD investigators. Enhancing recovery in coronary heart disease patients (ENRICHD): study design and methods. *Am Heart J* 2000; 139: 1-9.
26. Carney RM, Rich MW, Freedland KE, et al: Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med* 1988; 50:627-33.
27. Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB, et al. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1996; 78:613-7.
28. Pokorski RJ. Mortality risk in patients with coronary artery disease and depression. *J Insur Med* 1999; 31:4-7.
29. Gonzalez MB, Snyderman TB, Colket JT, et al: Depression in patients with coronary artery disease. *Depression* 1996; 4:57-62.
30. 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; 158:1422-6.
31. Beitman BD, Basha I, Flaker G, DeRosear L, Mukerji V, Lamberti JW. Major depression in cardiology chest pain patients without coronary artery disease and with panic disorder. *J Affect Disord* 1987; 13:51-9.
32. Kawachi I, Colditz GA, Ascherio A, et al. Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 1994; 89:1992-7.
33. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99:2192-17.
34. Fava M, Abraham M, Pava J, Shuster J, Rosenbaum J. Cardiovascular risk factors in depression. The role of anxiety and anger. *Psychosomatics* 1996; 37:31-7.