

# **PENELITIAN PSIKONEUROIMUNOLOGI: APAKAH STRESS MEMPENGARUHI IMUNITAS DAN MENYEBABKAN PENYAKIT ARTERI KORONER?**

**Djangan Sargowo**

**Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya**

Abstrak

Tulisan ini bertujuan mempelajari pentingnya psikoneuroimunologi (PNI) dalam memahami peran stressor psikologi akut dan kronis pada system kekebalan dan perkembangan penyakit arteri koroner (CAD). Pertama, PNI mengilustrasikan bagaimana stress psikologi merubah fungsi endotel dan merangsang kemotaksis. Kedua, stress psikologi akut merangsang leukositosis, meningkatkan sitotoksitas sel NK dan mengurangi respons proliferasi mitogen ketika stress psikologi kronik mungkin merangsang efek buruk kesehatan. Ini akan menghasilkan perubahan dalam fungsi kardiovaskuler dan perkembangan CAD. Ketiga, stress psikologi akut dan kronis akan meningkatkan factor hemostasis dan protein fase akut, kemungkinan merangsang pembentukan thrombus dan miokard infark. Bukti untuk pengaruh stress psikologi akut dan kronis pada onset dan progres CAD adalah konsisten dan meyakinkan. Tulisan ini juga menyoroti daerah penelitian potensial dan akibatnya dari deteksi dini perubahan imunologi dan resiko kardiovaskuler pada orang dibawah stress psikologi tinggi.

Kata Kunci: Kardiovaskuler, Inflamasi, Psikoneuroimunologi, Stress

Abstract

This review addresses the importance of psychoneuroimmunology (PNI) studies in understanding the role of acute and chronic psychological stressors on the immune system and development of coronary artery disease (CAD). Firstly, it illustrates how psychological stressors change endothelial function and lead to chemotaxis. Secondly, acute psychological stressors lead to leukocytosis, increased natural killer cell cytotoxicity and reduced proliferative response to mitogens while chronic psychological stressors may lead to adverse health effects. This will result in changes in cardiovascular function and development of CAD. Thirdly, acute and chronic psychological stressors will increase haemostatic factors and acute phase proteins, possibly leading to thrombus formation and myocardial infarction. The evidence for the effects of acute and chronic psychological stress on the onset and progression of CAD is consistent and convincing. This paper also highlights potential research areas and implications of early detection of immunological changes and cardiovascular risk in people under high psychological stress.

Key words: Cardiovascular, Inflammation, Psychoneuroimmunology, Stress

## **I. Pendahuluan**

Dalam decade terakhir, ada peningkatan yang menarik dalam menjelajah hubungan diantara stress psikologi dan berbagai macam kondisi kesehatan. Suatu perluasan tubuh dari bukti mengesankan adanya hubungan antara sistem imun, system saraf pusat (CNS) dan system endokrin, dimana system ini dapat dipengaruhi oleh factor social dan psikologi. Pada 1964, Solomon dkk mempublikasikan sebuah artikel berjudul "emotion, immunity and disease: a speculative theoretical integration" dan ini memungkinkan menjadi rambu pemandu penelitian menarik psikoneuroimunologi (PNI). Pada 1975, Ader dan Cohen dkk memperagakan kemungkinan dari fungsi imun menjadi kondisi klasik dan

memeriksa secara seksama keyakinan bahwa system imun dan system saraf tidak berhubungan. Ini memacu memburu usaha menjelajah bagaimana tingkah laku dan system biologi dapat berhubungan dalam berusaha keras untuk membuka lebih misteri dari tubuh manusia.

PNI adalah sebuah bidang penyelidikan yang memeriksa hubungan antara stress, system imun dan kesehatan. Stress mungkin mengurangi sebuah kemampuan meniru dan efek negatif respons neuroendokrin dan pada akhirnya kegagalan fungsi imun. Peristiwa trauma mungkin merusak hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA) aksis dan system saraf simpatis (SNS), merangsang tingkat serius yang lebih tinggi dan sakit yang mengancam nyawa termasuk

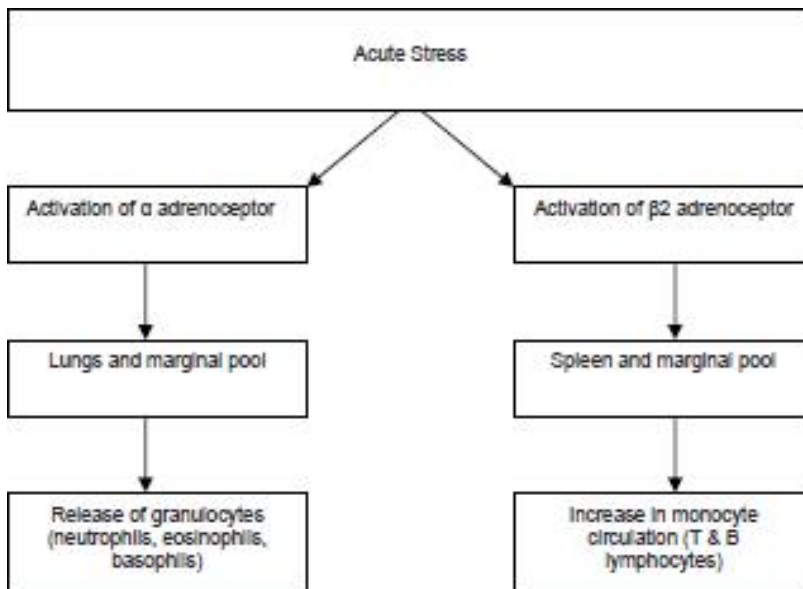
penyakit jantung. Secara spesifik, peristiwa trauma kehidupan memicu system respons inflamasi jadi mereaksi lebih cepat stress kehidupan berikutnya dan meningkatkan inflamasi sebuah peran etiologi dalam banyak penyakit kronis.

Studi epidemiologi mengindikasikan bahwa factor psikososial adalah kuat dan independen berkaitan dengan perkembangan penyakit arteri koroner (CAD) dan meningkatkan resiko disfungsi jantung dan peristiwa jantung. Itu sudah diusulkan bahwa stress mental di setiap hari kehidupan adalah hal penting yang menentukan perjalanan iskemi. Stress psikologi akut disebabkan oleh stress emosi jangka pendek dan kemarahan yang intens. Stress psikologi kronik disebabkan oleh status sosioekonomi rendah, stress pekerjaan, tarikan kronis, isolasi social, tekanan, kecemasan dan permusuhan. Dalam tulisan ini, kita melihat seleksi studi yang menunjukan peran factor psikologi dan progresi CAD dan fungsi imun. Ini

mengantarkan klinisi untuk memahami pentingnya kekebalan sebagai sebuah hubungan antara pikiran dan system kardiovaskuler. Ini akan juga menyediakan dasar untuk pembangunan sebuah model stres integrative untuk mencegah CAD dengan mencaga kesehatan mental.

## II. Stress merangsang kemotaksis lewat perubahan dalam fungsi endotel

Stres psikologi mengaktifasi SNS yang mengatur denyut jantung dan pelepasan katekolamin dan HPA aksis yang mengatur pelepasan kortikosteroid dari kelenjar adrenal. Pada stress psikologi akut, katekolamin secara dominan mempengaruhi sirkulasi sel NK. Hubungan antara stress akut, SNS dan leukosit diilustrasikan dalam gambar 1. Pada stress kronik, aktivitas HPA aksis mungkin berkurang, merangsang lelah dan peningkatan aktivasi inflamasi yang dimediasi oleh imun.



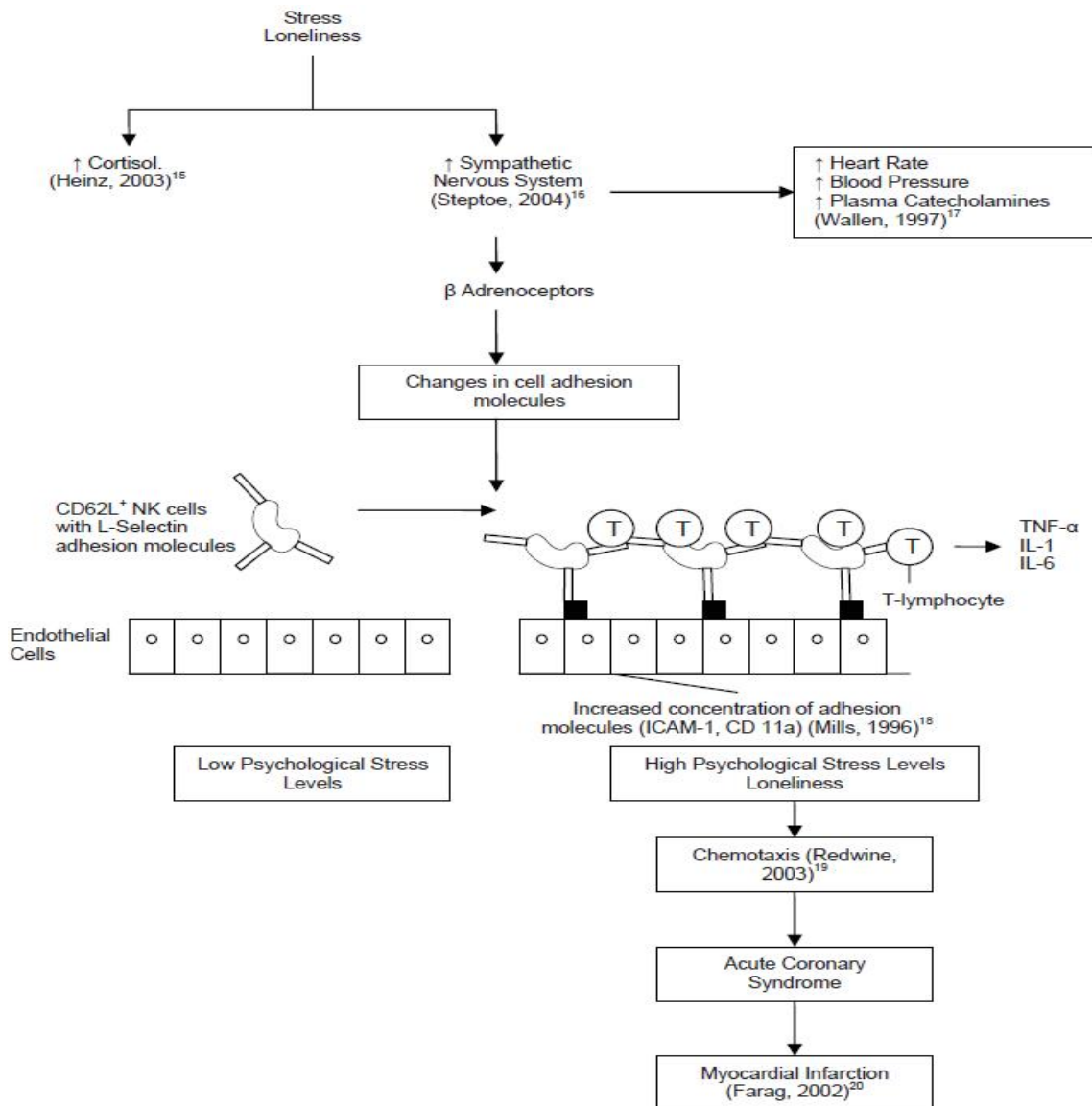
Gambar 1. Hubungan antara stress akut, system saraf simpatis dan sel darah putih (Ho, et al., 2010).

Lebih jauh, stimulasi reseptor Beta adrenergic merangsang perubahan ekspresi molekul sel adhesi (Gbr. 2). Di bawah stress psikologi rendah, CD62L sel NK dengan L-selectin (CD62 ligand) menempel lemah ke sel endotel yang mengekspresikan reseptor

molekul adhesi. Di bawah stress psikologi tinggi, L-selectin dari sel NK tidak berperan menggerakkan dan CD62 sel NK akan ditahan di dalam tepi genangan pembuluh darah atau jaringan di luar pembuluh darah. Malahan, CD62 sel NK tanpa L-selectin akan

dimobilisasi. Lebih jauh, akan ditingkatkan konsentrasi dari molekul adhesi seperti ICAM 1 dan CD11a di bawah tingkat stress psikologi tinggi atau sendiri. Peningkatan konsentrasi molekul adhesi menyebabkan CD62 sel NK menghentikan gulungan dan menempel pada tempat meningkatkan molekul adhesi. Disfungsi endotel juga menghasilkan perekrutan dan penempelan limfosit T dan platelet. Aktivasi sel T pada gilirannya menghasilkan sitokin proinflamasi, seperti factor nekrosis tumor-alfa (TNF alfa), interleukin (IL)-1 dan IL-6 yang menstimulasi makrofag dan sel endotel pembuluh darah dan memperkuat aliran proses inflamasi. Pada akhirnya ini akan merangsang kondisi dini atherosclerosis

dimana makrofag dan sel imunokompeten lainnya menyebabkan inflamasi lokal dan pembentukan plak. Pembentukan thrombus lokal membangkitkan serotonin, tromboxan A2, dan thrombin yang menyebabkan vasokonstriksi dan kemudian merangsang sindrom koroner akut (ACS) dengan ruptur dari plak. Protein fase akut seperti C-reactive protein (CRP) merangsang otot polos dan sel endothelial mengelilingi plak arteri koroner, menghasilkan lebih banyak sitokin proinflamasi dan memicu ekspresi lebih molekul adhesi. CRP diprediksi sebuah bagian tidak baik dalam ACS tidak bergantung keberatan atherosclerosis dan dihubungkan secara signifikan dengan gagal jantung kongesti (CHF).



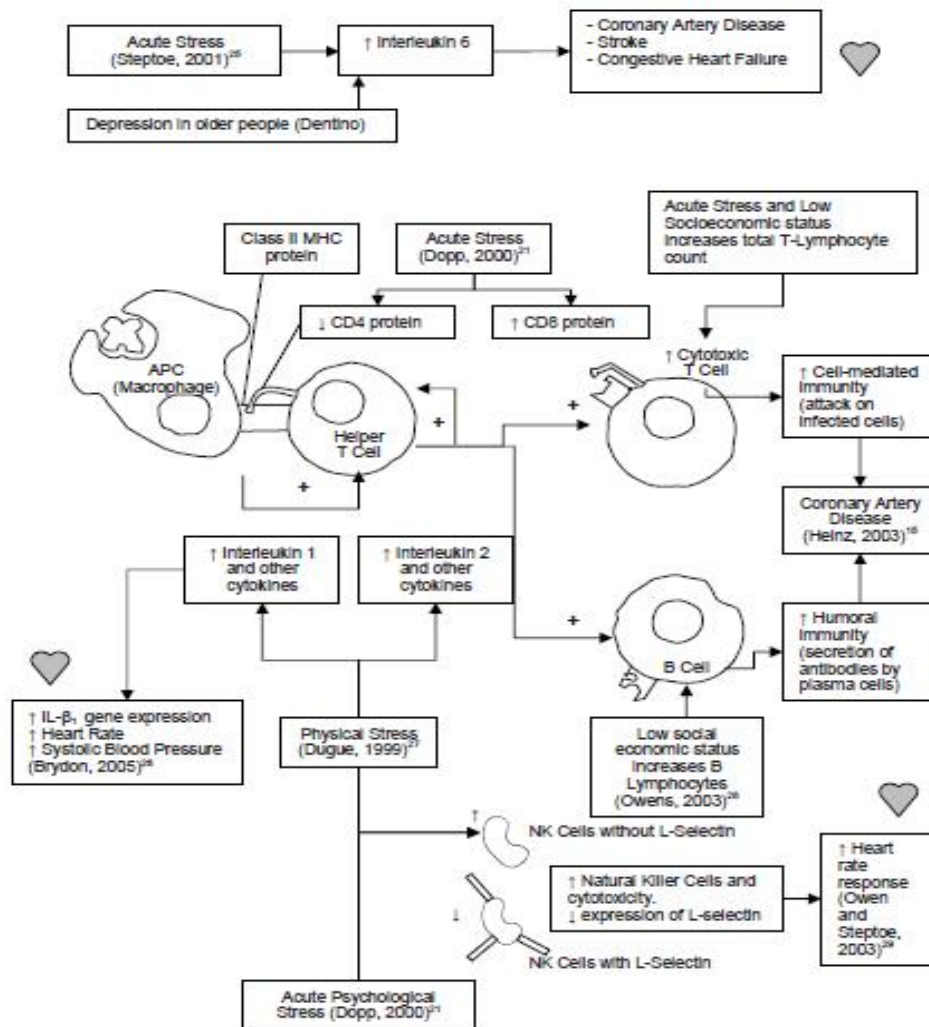
Gambar 2. Jalur yang menggambarkan bagaimana tingkat stress yang tinggi dapat menyebabkan peningkatan adhesi sel molecular ke sel endothel melalui system saraf simpatis (Ho, et al., 2010).

### III. Stres merangsang penyakit arteri koroner melalui perubahan pada monosit dan sitokin

Gambar 3 menunjukkan peran limfosit dan sitokin dalam perkembangan CAD di bawah stress akut dan kesendirian. Status sosioekonomi rendah mungkin meningkatkan resiko CAD melalui inflamasi sedang dan aktivasi imun. Status sosioekonomi rendah dihubungkan dengan jumlah total sel NK dan limfosit T dan B lebih tinggi di dalam sirkulasi. Dopp dkk menyarankan bahwa pergantian pertukaran subset limfosit spesifik adalah sebuah komponen kesatuan dari respons lawan atau lari stress akut. Selama stress psikologi akut, persentase sirkulasi sel NK dan sel T

sitotoksik CD8 meningkat sedangkan sel NK dan sel T CD4 sirkulasi yang mengekspresikan L-selectin berkurang. Stres psikologi akut mengurangi respons proliferasi mitogen, utamanya fitohemaglutinin (PHA).

Owen dan Steptoe mempelajari hubungan antara sel NK, kepekaan stress sitokin proinflamasi, dan denyut jantung manusia. Peningkatan jumlah sel NK mengikuti stress dihubungkan secara positif dengan respons denyut jantung dan perbedaan individu dalam respons stress jantung pengendali simpatis dihubungkan dengan NK dan respons sitokin proinflamasi ke stress psikologi.

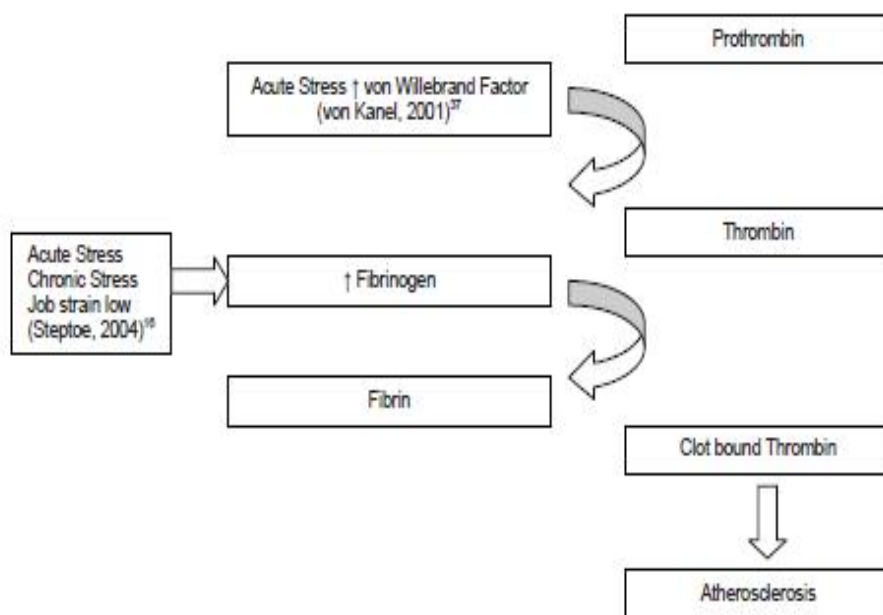


Gambar 3. Monosit, sitokin, dan CAD (Ho, et al., 2010).

Sebuah stressor psikologi akut meningkatkan sitokin proinflamasi termasuk sel mononuclear ekspresi gen IL-1B dan plasma interleukin 6 (IL-6). Peningkatan ekspresi gen IL-1B dihubungkan secara positif dengan denyut jantung dan kepekaan tekanan darah sistol. Sitokin juga mempengaruhi otak dan menimbulkan perasaan malas, sakit dan lemah. Sitokin ini dapat merangsang proliferasi dan perpindahan sel otot polos melalui rangsangan factor pertumbuhan lainnya yang memicu lesi koroner. Mann menyarankan bahwa ekspresi jangka pendek dari stress aktivasi sitokin dengan jantung mungkin menjadi sebuah respons adaptif untuk stress, sebaliknya ekspresi jangka pendek dari molekul ini mungkin sesungguhnya maladaptive dengan menghasilkan dekompensasi jantung. Cesari dkk menemukan bahwa sitokin proinflamasi memprediksi peristiwa kardiovaskuler pada orang tua. Sebagai contoh, IL-6 dihubungkan secara signifikan dengan CAD, stroke dan gagal jantung kongesti (CHF) dan adalah sebuah predictor independen kuat untuk meningkatkan kematian pada CAD tidak stabil. Tambahannya, TNF alfa juga menunjukkan sebuah hubungan signifikan dengan CAD. Setelah semua, tingkat sitokin seperti IL-6 dan TNF alfa mungkin menjadi predictor lebih kuat untuk insiden peristiwa kardiovaskuler daripada protein fase akut seperti CRP.

#### IV. Akibat stress pada pembekuan dan atherosclerosis

Gambar 4 menunjukkan hubungan antara stress dan pembekuan. Stress psikologi akut meningkatkan factor hemostasis seperti factor von Willebrand. Keadaan social buruk dan factor psikososial pada anak-anak meningkatkan konsentrasi protein fase akut seperti plasma fibrinogen pada dewasa dan ini meningkatkan resiko CAD berikutnya. Orang yang sendiri juga menunjukkan respon fibrinogen lebih besar ke stress. Stressor psikososial kronik meningkatkan factor hemostatik keduanya (factor VII) dan protein fase akut (fibrinogen). Fibrinogen adalah gagasan untuk meningkatkan atherosclerosis dengan peningkatan agregasi platelet, peningkatan pelepasan endotel-turunan factor pertumbuhan (Endothelial-derived growth factor), merangsang proliferasi sel otot polos dan peningkatan plasma dan viskositas darah. Stress akut dan kronis mungkin mengaktivasi kaskade koagulasi dan merangsang pembentukan thrombus dan miokard infark (MI). Ada bukti kuat dari studi epidemiologi dan meta analisis yang tingkatannya lebih tinggi dari protein fase akut seperti CRP dan fibrinogen memprediksi masa depan kematian kardiovaskuler dan dihubungkan dengan status sosioekonomi rendah. Stress psikologi dihubungkan dengan meningkatnya aktivasi platelet dan meningkatnya resiko penyakit kardiovaskuler.



Gambar 5. Hubungan antara stress akut dengan koagulasi (Ho, et al., 2010).

## V. **Depresi, Infeksi dan Penyakit Arteri Koroner**

Gejala depresi seperti lelah dan mudah perasa adalah precursor pertama dan rekuren CAD. Selain itu, penyelidikan detail sudah menunjukkan bahwa gejala biologi dari depresi seperti malas adalah secara sederhana dihubungkan dengan penyempotan fraksi ventrikel kiri lebih rendah dan jumlah penyakit pembuluh darah.

Kerja penelitian sebelumnya mengindikasikan bahwa Chlamydia pneumoniae memainkan peran dalam atherosclerosis dan dihubungkan dengan resiko lebih tinggi untuk CAD. Pada sebuah studi, gejala depresi dikaitkan dengan pengaktifan kembali virus laten dan inflamasi pembuluh darah koroner. Perbedaan antara grup tekanan dan grup control dengan memperhatikan level serum IgG Anti Chlamydia pneumoniae secara dekat mencapai signifikan. Itu meminta studi lebih jauh untuk menjelajah efek stress lama menghasilkan aktivasi Chlamydia pneumoniae, yang mungkin memperkuat resiko CAD.

## VI. **Petunjuk masa depan**

PNI memfasilitasi penilaian dan pemahaman respons stress. Apakah yang kita ketahui tentang hubungan antara stress psikologi dan CAD? Penelitian memperagakan bahwa stress psikologi akut merangsang leukositosis, meningkatkan rasio CD8/CD4, meningkatkan sitotoksitas sel NK dan mengurangi respons proliferasi mitogen. Perubahan imunologi ini akan membuat individu peka CAD lewat meningkatnya ekspresi molekul adhesi sel endotel dan level serum dari protein fase akut dan factor hemostasis. Itu sekarang dinilai bahwa inflamasi pembuluh darah adalah pusat atherosclerosis dan bahwa limfosit T, monosit dan sitokin inflamasi semuanya dilibatkan. Stres psikologi kronik mungkin juga merangsang perilaku kesehatan buruk seperti merokok, penyalahgunaan

alcohol, makanan tidak sehat dan mengurangi aktivitas fisik, yang mengaktifasi mekanisme patologi di atas.

Penemuan di atas menimbulkan rasa ingin tahu dalam kemungkinan meningkatkan kekebalan melalui penanggulangan dengan stress dan mengurangi resiko psikososial untuk kondisi jantung. Kesehatan psikologi dapat membantu mengenali hubungan ini, bagian penting dari peningkatan kesehatan melalui intervensi psikologi. Kesehatan psikologi dapat membantu orang mengatasi dengan stress melalui intervensi seperti terapi kognitif, latihan relaksasi dan modifikasi tingkah laku. Penelitian pada stress dan penanggulangan mengindikasikan bahwa bermacam-macam strategi penanggulangan (termasuk relaksasi, olahraga, meditasi dan dukungan social) berguna dalam respons untuk meningkatkan stress fungsi psikososial, kesehatan fisik dan kualitas hidup. Peningkatan penghargaan sendiri secara global dikaitkan dengan denyut jantung lebih rendah dan variasi melemahkan denyut jantung dan respons inflamasi pada stress akut.

Garis dasar level CRP memperkirakan peristiwa kardiovaskuler masa depan. Tes CRP mungkin sebuah peran utama tambahan dalam penilaian global resiko kardiovaskuler. Monitoring CRP sensitive tinggi mungkin juga menawarkan sebuah metode baru pengukuran respons dalam terapi antidepresan. Pengukuran level serum IL-1 dan IL-6 mungkin mengenali pasien tekanan atau cemas yang dapat menguntungkan sebagian besar dari strategi pencegahan dini penyakit kardiovaskuler.

Studi pada decade lalu bertujuan menghubungkan stress psikologi ke fungsi imun dalam CAD. Beberapa pertanyaan sisa tidak terjawab: (i) seluas apakah stressor akut berakibat mendirikan simulasi laboratorium

peristiwa stress kehidupan nyata lebih kronis dan apakah reaktivitas kekebalan laboratorium sebuah penanda watak peka untuk penyakit yang didatangkan stress? (ii) Kelelahan yang terjadi sebelum peristiwa koroner akut mungkin bentuk lain bagian reaksi inflamasi. Penelitian lebih jauh diperlukan untuk menemukan jika inflamasi menyebabkan perasaan kelelahan atau jika ada perasaan kelelahan diperkuat dengan inflamasi. (iii) studi prospektif dari pasien bertekanan diperlukan untuk mengukur luas kesatuan penanda inflamasi karena mengenali lebih tinggi dari lainnya dalam memperkirakan CAD. Lebih jauh, efek peningkatan terapi anti depresan menunjuk ke arah factor resiko kardiovaskuler konvensional pada biomarker inflamasi ini seharusnya dievaluasi lebih jauh pada hasil percobaan. Demikian itu dapat

dikembangkan jika pengurangan marker inflamasi ini cocok untuk mengurangi peristiwa kardiovaskuler.

## VII. Penutup

PNI disangkutkan dengan hubungan system imun-neuroendokrin-psikologi multifaset. Ini termasuk mempengaruhi factor psikososial seperti persepsi stress dan penanggulangan penyakit yang dimediasi imunologi. Stres kronik dan hubungan respons psikologi dapat mengaktifasi system hipotalamus-pituitari-adrenokortikal dan simpatis-adrenomedula. Jadi, penelitian lebih jauh dapat mencari penyelidikan melalui hubungan antara stress dan kekebalan untuk kondisi kardiovaskuler. Penambahan pengetahuan akan bernilai, dengan kesehatan manusia terbaik tertarik pada jantung.

## VIII. Daftar Pustaka

1. Brannon L, Feist J. Health Psychology: An Introduction to Behaviour and Health. 5th ed. Thomson Wadsworth, 2004.
2. Solomon GF, Moos RH. Emotions, immunity and disease: A speculative theoretical integration. *Arch Gen Psychiatry* 1964;11:657-74.
3. Ader R, Cohen N. Behaviourally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med* 1975;37:333-40.
4. Walls A. Resilience and psychoneuroimmunology: The role of adaptive coping in immune system responses to stress. *Dissertation Abstracts International* 2008: Section B: The Sciences and Engineering 69;1350.
5. Kendall-Tackett K. Psychological trauma and physical health: A psychoneuroimmunology approach to etiology of negative health effects and possible interventions. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy* 2009; 1:35-48.
6. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999;99:2195-217.
7. Hemingway H, Malik M, Marmot M. Social and psychosocial influences on sudden cardiac death, ventricular arrhythmia and cardiac autonomic function. *Eur Heart J* 2001;22:1082-101.
8. Gullette EC, Blumenthal JA, Babyak M, Jiang W, Waugh RA, Frid DJ, et al. Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life. *JAMA* 1997;277:1521-6.
9. Gabbay FH, Krantz DS, Kop WJ, Hedges SM, Klein J, Gottdiener JS, et al. Triggers of myocardial ischemia during daily life in patients with coronary artery disease: physical and mental activities, anger and smoking. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:585-92.
10. Steptoe A, Brydon L. Psychoneuroimmunology and coronary artery disease. In: Vedhara K, Irwin M, editors. *Human Psychoneuroimmunology* Oxford: Oxford University Press, 2005.

11. Brydon L, Edwards S, Jia H, Mohamed-Ali V, Zachary I, Martin JF, et al. Psychological stress activates interleukin-1 gene expression in human mononuclear cells. *Brain Behav Immun* 2005;19:540-6.
12. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immunemediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332:1351-62.
13. Irwin M, Patterson T, Smith TL, Caldwell C, Brown SA, Gillin JC, et al. Reduction of immune function in life stress and depression. *Biol Psychiatry* 1990;27:22-30.
14. Herbert TB, Cohen S. Stress and immunity in humans: a metaanalytic review. *Psychosom Med* 1993;55:364-79.
15. Heinz A, Hermann D, Smolka MN, Rieks M, Gräf K-J, Pöhlau D, et al. Effects of acute psychological stress on adhesion molecules, interleukins and sex hormones: implications for coronary heart disease. *Psychopharmacology* 2003;165:111-7.
16. Steptoe A, Owen N, Kunz-Ebrecht SR, Brydon L. Loneliness and neuroendocrine, cardiovascular, and inflammatory stress responses in middleaged men and women. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:593-611.
17. Wallen NH, Heldf C, Rehnqvistf N, Hjemdahl P. Effects of mental and physical stress on platelet function in patients with stable angina pectoris and healthy controls. *Eur Heart J* 1997;18:807-15.
18. Mills PJ, Dimsdale JE. The effects of acute psychological stress on cellular adhesion molecules. *J Psychosom Res* 1996;41:49-53.
19. Redwine L, Snow S, Mills P, Irwin M. Acute psychological stress: effects on chemotaxis and cellular adhesion molecule expression. *Psychosom Med* 2003;65:598-603.
20. Farag NH, Nelesen RA, Dimsdale JE, Loreda JS, Mills PJ. The effects of acute psychological stress on lymphocyte adhesion molecule expression and density in cardiac versus vascular reactors. *Brain Behav Immun* 2002;16:411-20.
21. Dopp JM, Miller GE, Myers HF. Increased natural killer-cell mobilization and cytotoxicity during marital conflict. *Brain Behav Immun* 2000;14: 10-26.
22. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003;169:203-14.
23. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
24. Cesari M, Penninx B, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events. Results from the Health ABC Study. *Circulation* 2003; 108:2317-22. Epub 2003 Oct 20.
25. Steptoe A, Willemsen G, Owen N, Flower L, Mohamed-Ali V. Acute mental stress elicits delayed increases in circulating inflammatory cytokine levels. *Clin Sci* 2001;101:185-92.
26. Brydon L, Edwards S, Jia H, Mohamed-Ali V, Zachary I, Martin JF, et al. Psychological stress activates interleukin-1 $\beta$  gene expression in human mononuclear cells. *Brain Behav Immun* 2005;19:540-6.
27. Dugue B, Leppanen E, Grasbeck R. Preanalytical factors (Biological Variation) and the measurement of serum soluble intercellular adhesion molecule-1 in humans: influence of the time of day, food intake, and physical and psychological stress. *Clin Chem* 1999;45:1543-7.
28. Owen N, Poulton T, Hay FC, Mohamed-Ali V, Steptoe A. Socioeconomic status, C-reactive protein, immune factors, and responses to acute mental stress. *Brain Behav Immun* 2003;17:286-95.
29. Owen N, Steptoe A. Natural killer cell and proinflammatory cytokine responses to mental stress: associations with heart rate and heart rate variability. *Biol Psychol* 2003;63:101-15.
30. Owen N, Poulton T, Hay FC, Mohamed-Ali V, Steptoe A. Socioeconomic status, C-reactive protein, immune factors, and response to acute mental stress. *Brain Behav Immun* 2003; 17:286-95.



31. Benschop RJ, Rodriguez-Feuerhahn M, Schedlowski M. Catecholamine induced leukocytosis: early observations, current research, and future directions. *Brain Behav Immun* 1996;10:77-91.
32. White PD. The relationship between infection and fatigue. *J Psychosom Res* 1997;43:345-50.
33. van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Annu Rev Immunol* 1990;8:253-78.
34. Dantzer R, Bluthke RM, Kent S, Goodall G. Behavioral effects of cytokines: an insight into mechanisms of sickness behavior. *Methods Neurosci* 1993;17:130-44.
35. Appels AD, Bar FW, Bar J, Bruggeman C, De Baets M. Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease. *Psychosom Med* 2000;62:601-5.
36. Mann DL. Stress-activated cytokines and the heart: from adaptation to maladaptation. *Annu Rev Physiol* 2003;65:81-101.
37. von Kanel R, Mills PJ, Fainman C, Dimsdale JE. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a behavioural pathway to coronary artery disease? *Psychosom Med* 2001;63:531-44.
38. Brunner E, Davey Smith G, Marmot M, Canner R, Beksinska M, O'Brien J. Childhood social circumstances and psychosocial and behavioural factors as determinants of plasma fibrinogen. *Lancet* 1996;347:1008-13.
39. Steptoe A, Magid K, Edwards S, Brydon L, Hong Y, Erusalimsky J. The influence of psychological stress and socioeconomic status on platelet activation in men. *Atherosclerosis* 2003;168:57-63.
40. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996;93:1976-80.
41. Appels A, Kop W, Bär F, de Swart H, Mendes de Leon C. Vital exhaustion, extent of atherosclerosis, and the clinical course after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1995;16:1880-5.
42. Appels A, Mulder P. Excess fatigue as a precursor of myocardial infarction. *Eur Heart J* 1988;9:758-64.
43. Frasere-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *JAMA* 1993;270:1819-25.
44. Carney R, Rich M, Freedland K, Saini J, te Velde A, Simeone C, et al. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 1988;50:627-33.
45. Mendes de Leon CF, Kop WJ, de Swart HB, Bär FW, Appels A. Psychosocial characteristics and recurrent events after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1996;77:252-5.
46. Kop WJ, Appels A, Mendes de Leon CF, Bär FW. The relationship between severity of coronary artery disease and vital exhaustion. *J Psychosom Res* 1996;40:397-405.
47. Frasere-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:999-1005.
48. Saikku P, Keinonen M, Tenkanen L, Kinnanmaki E, Ekman M, Manninen V, et al. Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Intern Med* 1992;116:273-8.
49. Hendrix MGR, Salimans MM, van Boven CPA, Bruggeman CA. High prevalence of latently present cytomegalovirus in arterial walls of patients from grade III atherosclerosis. *Am J Pathol* 1990;136:23-8.
50. Epstein SE, Speir E, Zhou YF, Guetta E, Leon M, Finkel T. The role of infection in restenosis and atherosclerosis: focus on cytomegalovirus. *Lancet* 1997;348Suppl1:s13-7.
51. Zhou YF, Leon MB, Waclawiw MA, Popma JJ, Yu ZK, Finkel T, et al. Association between prior cytomegalovirus infection and the risk

- of restenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med* 1996;33:624-30.
52. Speir E, Huang E, Modali R, Leon MB, Shawl F, Finkel T, Epstein S. Interaction of human cytomegalovirus with p53: possible role in coronary restenosis. *Scand J Infect Dis Suppl* 1995;99:78-81.
  53. Blum A, Giladi M, Weinberg M, Kaplan G, Pasternack H, Laniado S, et al. High anti-cytomegalovirus (CMV) IgG antibody titer is associated with coronary artery disease and may predict post coronary balloon angioplasty restenosis. *Am J Cardiol* 1998;81:866-8.
  54. Antoni MH. Stress management effects on psychological, endocrinological, and immune functioning in men with HIV infection: empirical support for a psychoneuroimmunological model. *Stress* 2003;6:173-88.
  55. Folkman S. Positive psychological states and coping with severe stress. *Soc Sc Med* 1997;45:1207-21.
  56. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor- $\alpha$  and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101:2149-53.
  57. O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Antidepressant therapy and C-reactive protein levels. *Br J Psychiatry* 2006; 88:449-52.
  58. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001;286:2107-13

