

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SOSYAL FOBİ VE PANİK BOZUKLUĞU HASTALARININ VE
SAĞLIKLI KONTROLLERİN KARDİYOLOJİK DEĞİŞKENLER
AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

DR. MESUT MEHMET ÖZDEMİR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MEHMET FATİH ÖZLÜ

ARALIK 2013
BOLU

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresinde ve tezimin gerçekleştirilmesinde çok büyük emeği olan, Doç. Dr. Mehmet Fatih Özlü ve Doç. Dr. Serkan ÖZTÜRK'e, akademik eğitimimde bilgi ve tecrübeleriyle yetişme ve gelişmeye çok önemli katkıları olan, her konuda ve her zaman yanımda olduklarını hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet YAZICI'ya, Doç. Dr. Selim AYHAN'a ve Yrd. Doç. Dr. Alim ERDEM'e, asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Tez çalışmalarına katkıları ve desteklerinden dolayı Abant İzzet Baysal Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Özden Arısoy'a, tezin uygulama aşamasındaki emeklerinden dolayı araştırma görevlisi Dr. Eren ABATAN ve diğer asistan doktor arkadaşlarıma, bölümümdeki hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her türlü fedakârlığı göstererek beni destekleyen sevgili aileme,

TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLOLAR	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalp Hızı Değişkenliği	3
2.1.1. Ölçüm Metodları	4
2.2. Panik bozukluğu	6
2.3. Sosyal Fobi	9
3. BULGULAR	13
4. TARTIŞMA	16
KAYNAKLAR	20

TABLÖLAR

Tablo 1: Kalp Hızı Değişkenliğinin Zamana Dayalı Parametreleri	5
Tablo 2: KHD'nin Frekansa Dayalı Ölçüm Parametreleri	6
Tablo 3: Hastaların Demografik Özellikleri	13
Tablo 4: Hasta Gruplarının KHD Parametreleri	14

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADİ	Anksiyete Duyarlılığı İndeksi
AİBÜ TF	Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
HF	Yüksek frekanslı kalp hızı değişkenliği
KHD	Kalp hızı değişkenliği
LF	Düşük frekanslı kalp hızı değişkenliği
NN	İki kalp atımı arasındaki süre
PB	Panik bozukluğu
pNN50	NN'lerin toplamının NN50'ye bölünmesi
RMSSD	Komşu NN'lerin arasındaki farkların karelerinin toplamının ortalamasının karekökü
SDANN	5 dakikalık segmentlerin ortalama NN intervallerinin standart sapması
SDNN	NN intervallerinin standart sapması
SDANNI	5 dakikalık kayıtlarda bütün NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması
VLF	Çok düşük frekanslı kalp hızı değişkenliği

ÖZET

Mesut Mehmet ÖZDEMİR. '**Sosyal Fobi ve Panik Bozukluğu Hastalarının ve Sağlıklı Kontrollerin Kardiyolojik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması**' Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Bolu, Türkiye, 2013.

Anksiyete bozuklukları ile ani kardiyak ölüm arasında ilişki uzun zamandır bilinen ve üzerinde araştırma yapılan bir konudur. Anksiyete bozukluklarında kalp hızı değişkenliği azalmıştır ve ani kardiyak ölüm bu durumla ilişkilendirilmiştir. Panik bozukluğu ve sosyal fobi toplumda yaygın görülen anksiyete bozukluklarıdır. Panik bozukluğunun genel nüfusta yaşam boyu yaygınlık oranı %1-2 olarak bildirilmiştir. Kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha fazla görülmektedir. Bozukluğun başlangıç yaşı 15-25 ve 45-54 yaşlarında iki doruklu dağılım gösterir ve daha sonra yaş ilerledikçe sıklığı sabit bir şekilde azalmaya başlar.

Çalışmaya 33 panik bozukluğu 25 sosyal fobi tanısı konulan ve 35 kontrol grubu olmak üzere 93 kişi alındı. Çalışmamızda SDNN değerleri panik bozukluğu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmezken ($p < 0,01$) , sosyal fobi ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında ise sosyal fobi grubunda SDNN değerleri daha düşük bulunmuştur ($p=0,570$). SDANN değerleri tüm hasta gruplarında 50 ms nin üzerinde seyretmiştir. SDANN ölçümleri panik bozukluğu ile sosyal fobi ($p=0,065$) ve sosyal fobi ile kontrol grubu arasında ($p=1$) anlamlı fark izlenirken panik bozukluğu ile kontrol grubu ($p=0,013$) ve tüm gruplar ($p=0,011$) arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçta panik bozukluğu ve sosyal fobisi olan hastalarda kalp hızı değişkenliği parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında azaldığını ve bu hastaların ani kardiyak ölüm ve diğer kardiyak olaylar açısından daha dikkatli değerlendirme yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Panik bozukluğu, sosyal fobi, kalp hızı değişkenliği

ABSTRACT

Mesut Mehmet ÖZDEMİR. The comparison of cardiological changes among Social Phobia and Panic Disorder patients with healthy controls. Abant İzzet Baysal University. Speciality Thesis for Cardiology, Bolu, Turkey, 2014.

The relationship between anxiety disorders and sudden cardiac death has been known for a long time and on this issue many studies have been made. In anxiety disorders heart rate variability is reduced and this condition has been associated with sudden cardiac death. Panic disorder and social phobia are the anxiety disorders which seen common in the community. Life time prevalence of panic disorder have been reported as 1-2% in the general population. It has been seen two times higher in women than men. The age of onset of the disorders shows two-peaked distribution at the age of 15-25 and 45-54 and the frequency starts to decrease steadily with age.

93 people were included to the study who were diagnosed with panic disorder (33), social phobia (25) and healthy control group (35). In our study, while there was no significant difference at SDNN values between panic disorder the control group ($p < 0.01$), SDNN values in social phobia group were lower than the control group ($p = 0.570$). SDANN values remained above 50 ms in all patient groups.

While there was significant difference at SDANN measurements between panic disorder and social phobia ($p = 0.065$) and social phobia and control group ($p = 1$), there was no significant difference between panic disorder with the control group ($p = 0.013$) and all the three groups ($p = 0.011$).

Results from our study, we have obtained that in patients with panic disorder and social phobia, the parameters of heart rate variability is reduced compared with the control group and we suggest that these patients must be assessed more careful for sudden cardiac death and other cardiac events.

KeyWords: Panic disorder, social phobia, heart rate variability.

1. GİRİŞ

Kalp Hızı Değişkenliği (KHD), RR intervallerindeki periyodik varyasyon olarak ölçülen, kalp hızındaki atımdan atıma değişikliklerdir ve sinoatrial (SA) düzeyde sempatovagal dengeyi değerlendiren basit ve noninvaziv bir metoddur (1). Tanımlanan KHD, sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi verdiği için dolayı, kardiyak otonomik tonusun bir ölçüsü ve kardiyorespiratuvar sistemin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (2). KHD, kardiyovasküler işlev bozukluğunu objektif olarak değerlendirmek ve kardiyovasküler aktivite üzerindeki sempatik ve parasempatik etkileri belirlemek amacı ile kullanılmaktadır. Yüksek anksiyete düzeyi olan bireyler anksiyetesi olmayan bireyler ile karşılaştırıldığında 4,5-6 kat daha fazla ani kardiyak ölüm riski taşımaktadır. Bu ani kardiyak ölüm riski artışı normal dışı sempatovagal dengeye bağlanmaktadır (3).

Yaşam boyu en az bir panik nöbeti geçirme olasılığı %10 olarak bulunmuştur. Panik bozukluğunun genel nüfusta yaşam boyu yaygınlık oranı %1-2 olarak bildirilmiştir. Kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha fazla görülmektedir (4). Panik Bozukluğu'nun başlangıç yaşı 15-25 ve 45-54 yaşlarında iki doruklu dağılım gösterir ve daha sonra yaş ilerledikçe sıklığı sabit bir şekilde azalmaya başlar (5). Yapılan birçok çalışmada, özellikle panik bozukluğunda olmak üzere anksiyete bozukluklarında, parasempatik aktivitenin baskılanıp sempatik aktivitenin arttığı gösterilmiştir. Bunun sonucunda da yüksek frekanslı kalp hızı değişkenliğinde azalma saptanmaktadır. Yüksek frekanslı kalp hızındaki azalma ani kardiyak ölüm ile ilişkili bulunmuştur (6). Anksiyete şikayeti ile psikiyatri polikliniğine başvuran hastaların %55.4'ünde panik bozukluğu, %55.5'inde sosyal fobi tanısı konulmaktadır. Sosyal Fobi(SF)'nin yaşam boyu görülme oranı %2-13 arasındadır (7). En sık görülen psikiyatrik hastalıklardan biridir. Türkiye'de üniversite öğrencilerinde yapılan araştırmada %24'ünde sosyal fobi hastalığının olduğu saptanmıştır. Anksiyete bozukluklarında sempatik aktivite-parasempatik aktivite oranı sempatik aktivite

tarafına kaydığı için kalp hızı değişkenliği azalmıştır. Anksiyete bozukluğu olan bireylerde ani ölüm sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında daha sık görölmektedir.

Bu çalışma, anksiyete yakınması ile psikiyatri polikliniğine başvuran sosyal fobi ve panik bozukluğu tanısı konulan hastalarda, Kalp Hızı Değişkenliği'nin sağlıklı gruptaki bireylerle karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Hızı Değişkenliği

Kalp Hızı Değişkenliği (KHD), RR intervallerindeki periyodik varyasyon olarak ölçülen, kalp hızındaki atımdan atıma değişikliklerdir ve sinoatrial (SA) düzeyde sempatovagal dengeyi değerlendiren basit ve noninvaziv bir metoddur (1). Zaman içerisinde sinüs nod hızındaki sıklık değişiklikler olarak tanımlanan KHD, sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi verdiği için dolayı, kardiyak otonomik tonusun bir ölçüsü ve kardiyorespiratuvar sistemin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (2).

Anksiyete bozuklukları ile ani ölüm arasında yakın bir ilişki olduğu bilinmektedir. Bu ilişkiyi altta yatan bir kalp hastalığı olduğunda yorumlamak kolay olsa da, sağlıklı bireylerde de anksiyete bozukluğu sonucu ani ölümün gelişebileceği konusu tartışmalıdır. Akut anksiyete durumunda ortaya çıkan karmaşık birçok fizyolojik olay ani ölüm oluşumuna katkıda bulunacak niteliktedir. Süreğen anksiyete durumlarında ise ateroskleroz gelişimi hızlanarak ani ölümü tetikleyebilecek bir durum oluşur (8).

Kalp Hızı Değişkenliği'nin ölçümü, anksiyete araştırmalarında kardiyovasküler işlev bozukluklarının ölçümü için giderek daha önemli bir araç konumuna gelmiştir. KHD, kardiyovasküler işlev bozukluğunu objektif olarak değerlendirmek ve kardiyovasküler aktivite üzerindeki sempatik ve parasempatik etkileri belirlemek amacı ile kullanılmaktadır. Çeşitli etmenlerden dolayı KHD konusunda araştırmalar giderek artmaktadır. Dikkatler, sempatik sinir sistemi bozuklukları üzerinden sempatik ve parasempatik aktivite arasındaki etkileşimleri göz önüne alan daha dengeli bir yaklaşıma kaymaktadır. İleriye dönük epidemiyolojik araştırmalar, anksiyete bozukluğu öyküsünün, ani kardiyak ölüme yol

açabilecek koroner kalp hastalığı için risk oluşturduğunu göstermektedir. Yüksek anksiyete düzeyi olan bireyler anksiyetesi olmayan bireyler ile karşılaştırıldığında, 4,5-6 kat daha fazla ani kardiyak ölüm riski taşımaktadır. Bu ani kardiyak ölüm riski artışı, sempatovagal dengenin bozulmasına bağlanmaktadır (3).

KHD, sinüs döngüsü uzunluğundaki küçük değişikliklere dayalı ve kardiyak otonomik durum hakkında bilgi veren iki metodla belirlenen bir analizdir. Zamana bağlı metodda (Time Domain Metod) R-R aralıkları dizileri tanımlanır. Daha sonra istatistiksel ifade farklılıkları belirlenir. En sık kullanılan yöntem, normal atımların standart sapmasıdır (SDNN). Frekans bağımlı metod ise (Frequency Domain Methods), güç dağılım yoğunluğu gelişmesine yol açan R-R interval dizilerine 'Fast Fourier Transformu'nun uygulanmasıdır. Üç ana komponent tanımlanmıştır (9).

- 1- Çok düşük frekans (VLF) ($<0,04$ Hz)
- 2- Düşük frekans (LF) ($0,04-0,15$ Hz)
- 3- Yüksek frekans (HF) ($0,15-0,40$ Hz)

2.1.1. Ölçüm Metodları

2.1.1.1. Zamana Dayalı Ölçümler (Time domain methods)

24 saatlik EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki intervallerin analizi esasına dayanır. SA noddan çıkan ardışık iki normal vuru arasındaki intervaller (NN intervali) değerlendirilir. Bu amaçla, çok sayıda indeks geliştirilmiştir. NN intervalinden doğrudan hesaplanabilen SDNN, SDANN, SDNN İndeksi basit ölçümlerdir. NN intervalleri arasındaki farklardan hesaplanan RMSSD, pNN50 parametreleri ise kısa süreli ölçümler olup yüksek frekanslı varyasyonları yansıtır (2).

SDNN, NN intervallerinin standart sapmasıdır. Genellikle 24 saatlik periyotta hesaplanır. SDANN, kısa periyottaki (genellikle 5 dakikalık) ortalama NN intervallerinin standart sapmasıdır.

RMSSD (root mean square of successive differences), komşu NN'lerin arasındaki farkların karelerinin toplamının ortalamasının karekökü şeklinde hesaplanırken, SDSD (Standart deviation of successive differences) komşu NN'lerin arasındaki farkların standart sapması şeklinde ifade edilir.

NN50; 50 msn'den daha fazla fark olan ardışık NN çiftlerinin sayısı olarak hesaplanırken, pNN50 ise NN'lerin toplamının NN50'ye bölünmesi ile elde edilir (10).

Tablo 1: Kalp Hızı Değişkenliği Zamana Dayalı Parametreler

Parametre	Birim	Tanım
SDNN	Ms	Tüm NN intervallerinin standart sapması
SDANN	Ms	5 dakikalık segmentlerin ortalama NN intervallerinin standart sapması
RMSSD	Ms	Komşu NN intervalleri arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü
SDNN indeks	Ms	5 dakikalık kayıtlarda bütün NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması
NN50	Ms	24 saatlik kayıta arasında 50 msn'den daha fazla fark olan ardışık NN interval çiftinin sayısı
pNN50	%	NN50 sayısının total NN interval sayısına oranı
Triangüler indeks		Tüm NN interval sayısının mod uzunluğundaki NN aralığı sayısına bölümü

2.1.1.2. Frekans Bağımlı Ölçümler:

Çeşitli yöntemler mevcuttur. Parametrik veya non parametrik yöntemlerle frekanslar arasında güç dağılımı hakkında temel bilgiler sağlar. Güç Dağılım Dansitesi (PSD)'yi hesaplamak için, parametrik ve non parametrik yöntemler kullanılır. Non parametrik yöntemin daha sık kullanılmasının nedeni, Fast Fourier Transform gibi sade bir algoritma ve yüksek işlem hızına sahip olmasıdır. Parametrik yöntemlerin temel dezavantajı ise seçilen modelin uygunluğunu doğrulama ihtiyacının olmasıdır (11).

Güç Dağılım Yoğunluk (PSD) analizi kullanılarak frekans bazında yapılan ölçümler 0–0,5 Hz arasında değişen 5 frekans bandından oluşur. 2 ile 5 dakikalık kısa süreli kayıtlardan çok düşük frekans (VLF), düşük frekans (LF) ve yüksek frekans (HF) olmak üzere üç ana spektral bileşen hesaplanabilmektedir (12). HF'nin artması parasempatik etkiyi, LF'nin artması ise sempatik etkiyi göstermektedir (13). LF/HF oranı sempatik ve parasempatik aktivitenin kardiyak etkisini değerlendirmede kullanılır (14).

Tablo 2:KHD Frekansa Dayalı Ölçüm Parametreleri

Parametre	Birim	Tanım	Frekans aralığı
Total power	ms ²	Tüm NN intervallerinin varyansı	$\leq 0,4$ Hz
ULF	ms ²	Ultra düşük frekans aralığındaki güç	$\leq 0,0333$ Hz
VLF	ms ²	Çok düşük frekans aralığındaki güç	$\leq 0,04$ Hz
LF	ms ²	Düşük frekans aralığındaki güç	0,04-0,15 Hz
HF	ms ²	Yüksek frekans aralığındaki güç	0,15-0,4 Hz
LF/HF			

2.2. Panik bozukluğu

Panik bozukluğu (PB), tekrarlayan ve beklenmedik anlarda ortaya çıkan, panik ataklarla (PA) birlikte, ataklar arasında bir seri uzun süreli belirtiler ve tutumların eşlik ettiği, hastanın sonraki ataklarla ilgili beklenti endişesi yaşayıp kaçınma davranışı sergileyebildiği kronik gidişli bir anksiyete bozukluğudur. DSM-IV-TR'de, PA'nın tanımı yapılmış ve agorafobili ya da agorafobisiz PB olarak kodlanmıştır (15).

Yaşam boyu en az bir panik nöbeti geçirme olasılığı %10 olarak bulunmuştur. Panik bozukluğunun genel nüfusta yaşam boyu yaygınlık oranı %1-2 olarak bildirilmiştir. Kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha fazla görülmektedir (4). Bozukluğun başlangıç yaşı 15-25 ve 45-54 yaşlarında iki doruklu dağılım gösterir ve daha sonra yaş ilerledikçe sıklığı sabit bir şekilde azalmaya başlar (5).

Kardiyovasküler anormalliğe ilişkin bulgular, 1870'lerde irritabl kalp olarak adlandırılan klinik bozukluğa sahip bireyler üzerinde yapılan ilk çalışmalardan bu yana bilinmektedir. Şiddetli korku ve anksiyeteye eşlik eden taşikardi ve çarpıntı ile ilgili yayınlar, kardiyovasküler aktiviteyi, araştırmaların odağı durumuna getirmiştir. Kalp hızının artması otonomik hiperaktivite belirtisi olarak kabul edilmektedir ancak bu yorum karmaşık sempatik ve parasempatik etkileşimlerin kardiyovasküler aktiviteyi düzenleme rolünü çok basitleştirme anlamına gelir (3). Yapılan birçok çalışmada özellikle panik bozukluğunda olmak üzere anksiyete bozukluklarında parasempatik aktivite baskılanmış sempatik aktivite artmıştır. Bunun sonucunda da yüksek frekanslı kalp hızı değişkenliğinde azalmaya yol açmaktadır. Yüksek frekanslı kalp hızındaki azalma ani kardiyak ölüm ile ilişkili bulunmuştur (6).

Panik atakları tipik olarak, yoğun bir korku, endişe ve kötü bir birşeyler olacağı beklentisi ile ani olarak başlar ve kısa sürede en yüksek düzeyine ulaşır. Panik atağı sırasında soluk alma güçlüğü, boğulma hissi, baş dönmesi, baygınlık hissi, çarpıntı, kalp atım sayısında artma, titreme, bulantı, karında rahatsızlık hissi, uyuşma, karıncalanma hissi, sıcak basması, ürperme, göğüs ağrısı gibi bedensel belirtiler ortaya çıkar. Bedensel belirtilerin yanı sıra tabloya sıklıkla ölüm korkusu, delirme ya da kontrolü kaybetme korkusu gibi bilişsel belirtiler eklenir. Ayrıca, anksiyetenin yoğunluğuna bağlı olarak kişi, kendini ya da çevresini değişmiş ve gerçek dışı olarak algılayabilir. Panik atağı geçiren kişiler, bir felaket ile karşı karşıya olduğu duygusu içindedirler. Kalp atım sayısında artma, çarpıntı, göğüs ağrısı gibi yakınmaları nedeniyle sıklıkla kalp krizi geçirdiklerini, ölebileceklerini düşünürler. Panik atağı genellikle on-onbeş dakika içinde yatışmakla birlikte, daha uzun da sürebilir. Hastalığın gidişi sırasında panik ataklarının sıklık ve şiddeti değişkenlik gösterir (16).

Ayrıca PA'lara ikincil olarak gelişen ve bu bozuklukta işlevselliğin düşmesinin temel nedeni olan agorafobik kaçınma davranışları da bozukluğun önemli özellikleri arasındadır. PB hastalarının %50-65'inde agorafobi tabloya eşlik etmektedir. Agorafobili PB olan hastalarda; daha erken başlangıç yaşı, daha düşük remisyon oranları ve daha şiddetli hastalık belirtileri olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca

agorafobinin eşlik ettiği PB hastalarında, psikiyatrik eştanıların da daha sık olduğu bildirilmektedir (17, 18).

Farklı gruplar arasında yapılan çalışmalarda genellikle PB'si olan hastaların, sağlıklılardan ve diğer anksiyete bozukluğu olanlar hastalardan daha yüksek anksiyete duyarlılıklarına sahip oldukları bildirilmiştir. Yüksek anksiyete duyarlılığının PB ve agorafobiye yatkınlık yaratan bir bilişsel risk etkeni olduğu ve panik-agorafobi belirtilerinin sürmesinde de özgül bir rolü olduğu araştırmalarla gösterilmiştir (19).

PB'nin fizyopatolojisinde merkezi sinir sisteminin yanı sıra otonom sinir sisteminin de etkilendiği gösterilmiştir. Artmış sempatik tonus ile birlikte, orta şiddette uyaranlara aşırı yanıt söz konusudur. PB'da rol oynadığı gösterilen ana nörotransmitterler norepinefrin, serotonin ve gama amino butirik asittir. PB olan kişilerdeki artmış kardiyak hastalık riski, kalp hızı ve kan basıncı başta olmak üzere otonom sinir sistemindeki anormallik veya disregülasyon ile ilişkilidir. PB hastaları ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı birçok çalışmada, hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı yüksek bulunmuştur. Kalp sinüs hızındaki siklik değişikliklerin zaman içerisinde kaydı olarak tanımlanan KHD, sempatik-parasempatik denge hakkında bilgi verdiğinden kardiyak otonom tonusun bir ölçüsü ve kardiorespiratuar sistemin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Kalp hızına parasempatik etki nervus vagus aracılığıyla asetilkolin ile olurken, sempatik etki ise epinefrin ve norepinefrin ile olmaktadır. Stres, öfkelenme ve heyecan gibi duygulanımlarda da sempatik etki ile KHD azalmaktadır. Sonuçta çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda ve başta PB olmak üzere diğer anksiyete bozukluklarında KHD azalmış olup, bu durumun mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (3).

PB olan hastalarda göğüs ağrısı, çarpıntı ve hipertansiyon gibi kardiyak komorbidite ile birlikte bu hastalarda mitral valv prolapsusu (MVP) ve kardiyomiyopatinde sık görüldüğü bildirilmektedir. İdiopatik kardiyomiyopatisi olan hastaların %51'inde PB olduğu saptanmıştır. Alpert et al. yaptığı bir çalışmada PB ve MVP'nin %87 oranında beraber olduğu gösterilmiştir. PB olan hastaların

%18'i ve PB olmadan agorafobisi olan hastaların ise %1'inde klinik olarak MVP tanısı konulmuştur. PB olan hastaların çoğunun öncelikle iç hastalıkları ya da kardiyolojiye, MVP olan hastaların ise ilk etapta genellikle psikiyatriye başvurmaları nedeniyle yapılan çalışmalarda bu iki durum birlikte araştırılmıştır. Toplumdaki prevalansı %5, cinsiyet dağılımı (K/E:2/1), ortaya çıkma yaşı (ikisi de gençlerde daha sık) ve klinik belirtileri (çarpıntı, göğüs ağrısı, nefes darlığı, terleme, bayılma hissi gibi) birbirine çok benzediği için bu iki hastalık arasında bir ilişki olduğu düşünülmüştür. MVP ve PB birlikteliği konusundaki tüm literatürün yakın zamandaki bir derlemesinde bu iki durumun sıklıkla komorbid olarak bulunduğu ancak ikisi arasında nedensel bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (20).

2.3. Sosyal Fobi

Toplum içinde konuşurken ya da herhangi bir eylem yaparken kızarma, terleme, ellerin titremesi, kendini küçük düşürecek yanlış bir şey yapma korkusu olarak tanımlanır. Bu nedenle kişi topluluk içine girmekten kaçınır. Böyle durumlara girmek zorunda kalınca bunaltının bütün öznel ve nesnel belirtileriyle rahatsız olur. Hasta bu korkunun ve belirtilerinin topluluk içinde herkes tarafından fark edileceğinden de korkarak topluluğa girmekten, çeşitli bahaneler de bularak, kaçınır (4).

DSM-IV'e göre Sosyal Fobi Tanı Kriterleri

A. Sosyal ortamlarda ya da performans gerektiren durumlarda veya tanımadık insanlar önünde çıkan belirgin ve inatçı korku. Kişi burada aşağılanmasına veya utanmasına neden olabilecek biçimde davranacağından ya da anksiyete belirtileri göstereceğinden korkar. Not: Çocuklarda, tanıdık kişilerle yaşına uygun toplumsal ilişkilere girebilme becerisi olmalı ve anksiyete yalnızca erişkinlerle olan ilişkilerde değil, akranları ile olan ilişkilerle de ortaya çıkmalıdır.

B. Korkulan toplumsal durumla karşılaşma hemen her zaman anksiyete doğurur. Bu duruma bağlı ya da durumsal olarak yatkınlık gösteren bir panik atak

biçimini alabilir. Not: Çocuklarda anksiyete, ağlama, huysuzluk yapma, dona kalma veya tanıdık olmayan insanların olduğu toplumsal durumlardan uzak durma olarak dışa vurulabilir.

C. Kişi, korkusunun aşırı veya anlamsız olduğunu bilir. Not: Çocuklarda bu özellik olmayabilir.

D. Korkulan toplumsal veya performans durumlarında kaçınma, kaygılı beklenti ya da sıkıntının kişinin olağan günlük işlerini, mesleki işlevselliğini (ya da eğitim ile ilgili olan), toplumsal etkinliklerini veya ilişkilerini bozar veya fobi olacağına dair yoğun bir sıkıntı vardır. 18 yaşın altındaki kişilerde süresi en az altı aydır.

E. Korku veya kaçınma bir maddenin (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi amaçlı kullanılabilen bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine veya genel tıbbi durumuna bağlı değildir ve başka bir mental hastalıkla daha iyi açıklanamaz (örneğin, agorafobi ile birlikte olan ya da olmayan panik bozukluğu, ayrılma anksiyetesi bozukluğu, vücut dismorfik bozukluğu, yaygın bir gelişimsel bozukluk ya da şizotipal kişilik bozukluğu)

F. Genel bir tıbbi durum veya başka bir mental bozukluk varsa A tanısı ölçütünde sözü edilen korku bununla ilişkisizdir. Örneğin kekemelik, parkinson hastalığındaki titreme veya anoreksia nervosa ya da bulimia nervosadaki anormal yeme davranışına ait korku değildir (10).

Hekim birçok hastanın en azından belli derecelerde sosyal anksiyete sergilediğini kabul etmelidir. Toplumun yaklaşık üçte biri sosyal durumlarda diğer bireylerden daha endişeli olduğunu düşünmektedir. Başka bazı durumlarda bu oran artış gösterebilir. Bu türdeki anksiyete bireyi sosyal aktivite düzenlemekten sosyal aktiviteye katılmaktan alıkoyar veya stresli durumlar yaratır ise sosyal fobi halini alır. Daha özgül sosyal fobisi olanlar spesifik durumlardan korkarlar. Örneğin topluluk önünde konuşma yapmakla ilgili aşırı anksiyeteli bir bireyin, yeteneklerinin,

iş performansının etkilenmesi sık bir sosyal fobi tipidir. Böyle bir fobi topluluk önünde konuşma korkusuna ek olarak diğer sosyal durumlardan korkuyu da içermediği sürece yaygın sosyal fobi olarak tanımlanmaz.

Birçok anksiyete bozukluğu gibi, sosyal fobide sıklıkla diğer anksiyete ve duygudurum bozukluklarıyla birlikte görülür. Sosyal fobinin panik bozukluğu ve majör depresyonla ilişkisi giderek daha çok dikkat çekmektedir. Major sorular , çocukluk ve ergenliğin sosyal fobilerinin geç yaşta ortaya çıkan majör depresyonun risk faktörü olarak ne derecede etkili olduğudur (15).

Sosyal Fobinin Belirtileri

Liebowitz Sosyal Fobi Ölçeğinde belirlenmiş sosyal fobiklerin kaygı duyacağı ve kaçınma davranışı gösterebileceği durumlar şunlardır.

- Önceden hazırlanmaksızın bir toplantıda kalkıp konuşmak
- Seyirci önünde hareket, gösteri ya da konuşma yapmak
- Dikkatleri üzerinde toplamak
- Romantik veya cinsel bir ilişki kurmak amacıyla birisiyle tanışmaya çalışmak
- Bir gruba önceden hazırlanmış sözlü bilgi sunmak
- Başkaları içerdeyken bir odaya girmek
- Kendisinden daha yetkili biriyle konuşmak
- Satın aldığı bir malı ödediği parayı geri almak üzere mağazaya iade etmek
- Çok iyi tanımadığı birisine fikir ayrılığı veya hoşnutsuzluğun ifade edilmesi
- Gözlendiği sırada çalışmak
- Çok iyi tanımadığı bir kişiyle yüz yüze konuşmak
- Bir eğlenceye gitmek
- Çok iyi tanımadığı birisinin gözlerinin içine doğrudan bakmak
- Umumi yerlerde yemek yemek
- Gözlendiği sırada yazı yazmak
- Çok iyi tanımadığı bir kişiyle telefonla konuşmak
- Umumi yerlerde yemek yemek
- Evde misafir ağırlamak

Küçük bir grup faaliyetine katılmak
Umumi yerlerde bir şeyler içmek
Umumi telefonları kullanmak
Yabancılarla konuşmak
Satış elemanının yoğun baskısına karşı koymak
Umumi tuvalette idrar yapmak

Anksiyöz kişilerde inme ve miyokardiyal enfarktüs gibi olumsuz kardiyak olayların arttığı blumental ve arkadaşlarının 1979 yılında yaptığı araştırmada gösterilmiştir. Thayer ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptığı çalışmada kalp hızı değişkenliğinin azaldığı gösterilmiştir. Özellikle yüksek frekanslı kalp hızı değişkenliğinde azalma başta olmak üzere kalp hızı değişkenliğindeki azalma ani kardiyak ölüm adverse kardiyak olaylarla ilişkili bulunmuştur (21).

3. BULGULAR

Hastaların klinik özellikleri: Tanımlanan panik bozukluğu kriterlerine uygun olarak yaş ortalaması $33\pm10,7$ olan 33 hasta, sosyal fobi tanısı konulan yaş ortalaması $23\pm4,5$ olan 25 hasta ile klinik olarak normal olarak kabul edilen yaş ortalaması $28,1\pm4,3$ olan 35 kişi alındı. Hastaların 54 tanesi kadın,39 tanesi erkeklerden oluştu.

Tüm hastalara holter ekg uyku ve uyanık oldukları dönemlerini kapsayacak şekilde uygulandı. Kardiyak hastalıkları dışlamak açısından ekokardiyografi ,kardiyak muayene ve efor testi yapıldı.Hastaların demografik özellikleri tablo tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3: Hastaların Demografik Özellikleri

	Panik Bozukluğu	Sosyal Fobi	Normal	P1	P2	P3	P4
Cinsiyet(erkek)	%33 (11)	%40 (10)	%51(18)	$P<0,01$	0,021	0,024	$p<0,01$
Yaş	$33,0\pm10,7$	$23,0\pm4,5$	$28,1\pm4,3$	0,868	0,293	0,654	0,318
Sigara	%36 (12)	%20 (5)	%29 (10)	0,743	0,831	0,977	0,737

P1 PANİK BOZUKLUĞU VS SOSYAL FOBİ, P2=PANİK BOZUKLUĞU VS NORMAL, P3=SOSYAL FOBİVS NORMAL, P4=TÜM GRUPLAR ARASI

Hastaların cinsiyetleri arasında anlamlı fark izlendi. Panik bozukluğu ile sosyal fobi ve panik bozukluğu ile kontrol grubu ikili olarak karşılaştırıldığında cinsiyet açısından arasında anlamlı fark bulundu. Yaş ve sigara açısından tüm gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

KHD Parametreleri: Zaman bağımlı ölçümlerden olan

SDNN değerleri panik bozukluğu ile sosyal fobi grubu, panik bozukluğu ile kontrol grubu ve tüm gruplar arasında anlamlı fark izlenirken (sırasıyla; $121\pm31,9$ vs $142,6\pm28,5$, $p=0,029$, $121,0\pm31,9$ vs $151,0\pm32,6$, $p<0,01$, $p=0,001$) sosyal fobi ile

kontrol grubu ($142,6 \pm 28,5$ vs $151,0 \pm 32,6$, $p=0,570$) arasında anlamlı fark görülmemiştir.

SDANN ölçümleri panik bozukluğu ile sosyal fobi ve sosyal fobi ile kontrol grubu arasında (sırasıyla; $103,2 \pm 31,4$ vs $121,2 \pm 25,6$ $p=0,065$, $121,2 \pm 25,6$ vs $124,2 \pm 30,9$ $p=1$) anlamlı fark izlenirken panik bozukluğu ile kontrol grubu ve tüm gruplar (sırasıyla; $103,2 \pm 31,4$ vs $124,2 \pm 30,9$ $p=0,013$, $p=0,011$) arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

RMSSD ölçümlerinde panik bozukluğu ile sosyal fobi grubu arasında anlamlı farklılık görülürken ($43,4 \pm 22,6$ vs $50,2 \pm 21,7$ $p=0,548$) panik bozukluğu ile kontrol grubu, sosyal fobi ve kontrol grubu ve tüm gruplar (sırasıyla; $43,4 \pm 22,6$ vs $61,7 \pm 27,8$ $p=0,008$, $50,2 \pm 21,7$ vs $61,7 \pm 27,8$ $p=0,179$, $p=0,010$) arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

pNN50 ölçümlerinde de panik bozukluğu ile sosyal fobi grubu arasında anlamlı farklılık yokken panik bozukluğu ve kontrol grubu, sosyal fobi ile kontrol grubu ve tüm gruplar arasında anlamlı farklılık görülmüştür.

Tablo 4: Hasta Gruplarının KHD Parametreleri

	Panik Bozukluğu	Sosyal Fobi	Normal	P1	P2	P3	P4
Minimum Kalp hızı	$46,8 \pm 5,4$	$46,7 \pm 7,1$	$44,4 \pm 12,2$	0,999	0,495	0,577	0,453
Maksimum kalp hızı	$171,0 \pm 31,9$	$175,2 \pm 44,2$	$165,0 \pm 36,7$	0,984	0,588	0,532	0,481
Ortalama Kalp hızı	$76,6 \pm 6,4$	$79,6 \pm 8,2$	$78,6 \pm 7,9$	0,332	0,525	0,895	0,327
SDNN	$121,0 \pm 31,9$	$142,6 \pm 28,5$	$151,0 \pm 32,6$	0,029	$P < 0,01$	0,570	0,001
SDANN	$103,2 \pm 31,4$	$121,2 \pm 25,6$	$124,2 \pm 30,9$	0,065	0,013	1,000	0,011
RMSSD	$43,4 \pm 22,6$	$50,2 \pm 21,7$	$61,7 \pm 27,8$	0,548	0,008	0,179	0,010
pNN50	$11,8 \pm 13,8$	$12,8 \pm 8,9$	$19,8 \pm 12,1$	0,949	0,020	0,072	0,015

p1:Panik Bozukluğu ve Sosyal Fobi p2:Panik bozukluğu ve normal p3:Sosyal Fobi ve normal P4:Tüm gruplar arası

Gruplar arasında cinsiyet farlılığı olmasından dolayı cinsiyetin kalp hızı değişkenliği parametreleri üzerine etkisi koveryans analizi ile değerlendirildi sonuç olarak cinsiyetin zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleri üzerinde etkisi olmadığı istatistiksel olarak belirlendi.

4. TARTIŞMA

Kardiyovasküler anormalliğe ilişkin bulgular 1870'lerde irritabl kalp olarak adlandırılan bireyler üzerinde yapılan ilk çalışmalardan bu yana bilinmektedir. Şiddetli korku ve anksiyeteye eşlik eden taşikardi ve çarpıntı ile ilgili yayınlar kardiyovasküler aktiviteyi araştırmaların odağı durumuna getirmiştir (3).

Sempatik aktivite artışı şeklinde olan bir otonom sinir sistemi dengesizliğinin kardiyak elektrofiziyojyiyi etkilediği ve ventriküler aritmiler ile ani kalp ölümüne neden olduğu bilinmektedir. Çeşitli hastalıklardan etkilenmiş kalpte nöral yeniden şekillenme otonomik aktivitedeki bu dengesizliklere neden olmaktadır. Sinüs düğümü düzeyindeki tonik otonomik etkileşimlerin dolaylı bir göstergesi olan kalp hızı değişkenliği nöral kontrolünün bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (14).

Anksiyete bozuklukları ile ani ölüm arasında yakın bir ilişki olduğu bilinmektedir. Akut anksiyete durumunda ortaya çıkan karmaşık birçok fizyolojik olay ani ölümün oluşumuna katkıda bulunacak niteliktedir. Süreğen anksiyete durumlarında ise ateroskleroz gelişimi hızlanarak ani ölümün tetiklenebileceği bir durum oluşur. Psikolojik stresin ani ölümüne götüren akut etkileri miyokard iskemisi yapmak, aritmi oluşumunu başlatmak, trombositleri aktive etmek ve kan viskozitesini arttırmak şeklinde özetlenmektedir (1). Anksiyetenin ritm üzerine etkisi geçmişte sinus taşikardisi, atriyal ve ventriküler erken atım, vazovagal senkopla birlikte sinus bradikardisi yapmak şeklinde belirtilmekteydi. Bugün artık masum görülen etkiler dışında anksiyetenin kalp hızı değişkenliğini azaltmak, QT aralık değişkenliğini arttırmak gibi yollarla ventriküler taşiaritmiye duyarlılığı attırabilecek potansiyelinin olduğu anlaşılmıştır (8).

Yaşam boyu en az bir panik nöbeti geçirme olasılığı %10 olarak bulunmuştur. Panik bozukluğunun genel nüfusta yaşam boyu yaygınlık oranı %1-2 olarak bildirilmiştir. Kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha fazla görülmektedir(4).

Bozukluğun başlangıç yaşı 15-25 ve 45-54 yaşlarında iki-doruklu dağılım gösterir ve daha sonra yaş ilerledikçe sıklığı sabit bir şekilde azalmaya başlar (5).

Zaman içerisinde sinus nod hızındaki sıklık değişiklikler olarak tanımlanan KHD, sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi verdiğiinden kardiyak otonomik tonusun bir ölçüsü ve kardiyorespiratuvar sistemin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (22). İnspirasyonla kalp hızı artar, ekspirasyonla ise azalır. Normal sinüs ritmindeki sağlıklı kişilerde, kalp vuruları arasındaki aralıkların sürekli değişmesi beklenen bir özelliktir. Kalp hızındaki değişikliklerin başlıca nedeni otonom tonüs değişiklikleridir. Parasempatik uyarılma kalp hızını yavaşlatırken, sempatik uyarılma ise kalbi hızlandırmaktadır. İstirahatte kalbin otonomik kontrolü, parasempatik sistem tarafından düzenlenmektedir. KHD, elektrokardiyografik monitörizasyonla zamana ve frekansa dayalı olmak üzere iki yöntemle ölçülür. En basit ölçüm, zamana dayalı olan yöntemdir. En basit değişken ise NN intervallerinin standart deviasyonunun (SDNN) hesaplanmasıdır (23).

KHD ölçülmesinde zaman ve frekans bağımlı olarak 2 ölçüm parametresi kullanılmaktadır. Zaman bağımlı ölçümde; SDNN(normal kalp atımlarının standart derivasyonu), SDANN(ortalama N-N intervallerinin standart sapmasıdır), SDNNI(Bütün N N aralıklarının standart sapmasının ortalaması), RMSSD(komşu NN lerin arasındaki farkların karelerinin toplamının ortalamasının karekökü) ve pNN50 (N N lerin toplamının NN50 ye bölünmesi ile elde edilir) (10). Frekans bağımlı ölçümlerde ise çok düşük frekans (VLF) ($<0,04$ Hz) ,düşük frekans (LF) (0,04-0,15 Hz) ve yüksek frekans (HF)(0,15-0,40 Hz) olmak üzere üç ana komponent tanımlanmaktadır (9).

Miyokard infarküsü sonrasında KHD değerleri mortalitenin önemli bir belirleyicisidir. Kleigler ve ark. yaptığı SDNN değerindeki azalmanın, artmış mortalite ile yakından ilişkili olduğunun gösterildiği ilk çalışmalardandır(14). ATRAMI(Autonomic Tone and Reflexes After Miyocad Infaction) 80 yaşının altında ve ekzersiz testi için uygun hastalarda yapılan çalışmada parasempatik-sempatik imbalansın göstergesi olan SDNN <70 olan hastalarada kardiyovasküler mortalitenin

önemli bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (14). Bizim çalışmamızda SDNN değerleri tüm hasta gruplarında 70 in üzerinde bulunmuştur. Anksiyete bozukluğu hastalarında psikolojik stres esnasında, parasempatik inhibisyonu gösterir tarzda kalp hızı değişkenliğinde azalma olduğu saptanmıştır. Anksiyete bozukluğu hastalarında saptanan saptanan stresin daha yetersiz otonomik yanıtı neden olması ve bazen oluşan otonomik değişikliklerin düzelmesi için uzunca bir zaman geçmesi, azalmış kalp hızı değişkenliği gibi bulgular, erken mortalite açısından ciddi bir risk olarak değerlendirilmektedir (24). Anksiyetesi olan hastalarda kalp hızı değişkenliğinin azaldığı, sempatik uyarının arttığı, literatürde bildirilmiştir (25). 2059 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada anksiyete bozukluğu olan hastaların SDNN ve RSA (respiratory sinus arrhythmia) değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin olarak düşük olduğu ölçülmüştür. Bu değerlerin anksiyete bozukluğunun üç tipi arasında da benzer olduğu görülmüştür (26). Bizim çalışmamızda SDNN değerleri panik bozukluğu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmezken ($p < 0,01$), sosyal fobi ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında ise sosyal fobi grubunda SDNN değerleri daha düşük bulunmuştur ($p=0,570$). SDANN <50 ms ve SDNN <100 ms olması anormal sempatik aktivitenin kabaca göstereci olarak kabul edilmektedir (27). Bizim çalışmamızda SDANN değerleri tüm hasta gruplarında 50 ms nin üzerinde seyretmiştir. SDANN ölçümleri panik bozukluğu ile sosyal fobi ($p=0,065$) ve sosyal fobi ile kontrol grubu arasında ($p=1$) anlamlı fark izlenirken panik bozukluğu ile kontrol grubu ($p=0,013$) ve tüm gruplar ($p=0,011$) arasında anlamlı fark izlenmemiştir. RMSSD parasempatik aktivitenin bir göstergesidir (28). pNN50 ve RMSSD solunum aktivitesi tarafından parasempatik tonusun ölçüsünün göstergesidir (29).

Biz çalışmamızda kalp hızı değişkenliği parametreleri ile ilgili anlamlı değerler elde edememekle birlikte kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anksiyete bozukluğu olan hastalarda KHD parametrelerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Anksiyete bozukluğunda parasempatik ve sempatik aktivitenin oranında bozulma olması sonucunda ani kardiyak ölüm ve kardiyak olay riskinde artış vardır. Anksiyete bozukluğu olan hastalar daha yakından takip ve tedavi edilmelidir.

Kardiyak olaylar (aritmi ve koroner arter hastalığı gibi) açısından daha dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Karakurt M. Hemodiyaliz hastalarında kalp hızı değişkenliğinin değerlendirilmesi: Erciyes Üniversitesi; 2011.
2. Meral KAYIKÇIOĞLU, PAYZIN S. Kalp Hızı Değişkenliği. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2001;29(4):238-45.
3. Kaplan HI, Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry: lippincott Williams & Wilkins; 2009.
4. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitapları; 2011.
5. Eaton WW, Kessler RC, Wittchen HU, Magee WJ. Panic and panic disorder in the United States. The American journal of psychiatry. 1994;413-20.
6. Pittig A, Arch JJ, Lam CW, Craske MG. Heart rate and heart rate variability in panic, social anxiety, obsessive-compulsive, and generalized anxiety disorders at baseline and in response to relaxation and hyperventilation. International Journal of Psychophysiology. 2013;87(1):19-27.
7. Sosyal fobi [Internet]. Türk Psikiyatri Derneği Bilim Etik Araştırma. Available from: <http://www.psikiyatri.org.tr/pagepublic.aspx?menu=20>.
8. Vural M, Başar E. Anksiyete bozukluğunun ani ölüm yapma potansiyeli. Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi. 2007;7(2):179-83.
9. Fuster V, Walsh R, Harrington R. Hurst's the Heart: Two Volume Set: McGraw Hill Professional; 2010.
10. Available from: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Heart_rate_variability&oldid=600106596.
11. İşler Y, Kuntalp M. Combining classical HRV indices with wavelet entropy measures improves to performance in diagnosing congestive heart failure. Computers in Biology and Medicine. 2007;37(10):1502-10.
12. Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, et al. Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. European heart journal. 1996;17(3):354-81.

13. Iellamo F, Legramante JM, Massaro M, Raimondi G, Galante A. Effects of a Residential Exercise Training on Baroreflex Sensitivity and Heart Rate Variability in Patients With Coronary Artery Disease A Randomized, Controlled Study. *Circulation*. 2000;102(21):2588-92.
14. Rovere MTL. Heart rate variability. *Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi*. 2007;5(1):26-9.
15. Saygılı S, Karamustafalıoğlu O. Sociodemographic characteristics and comorbidity in panic disorder patients. *Düşünen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*. 2010;23(1):32-7.
16. Tükel R. Panik bozukluğu. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2002;5:5-15.
17. Alim Erdem, Yazıcı M. Kardiyak elektrofizyolojik çalışma. *Abant Medical Journal*. 2012;1(2):99-103.
18. McAndrew H, Pemberton R, Kikiros C, Gollow I. The incidence and investigation of acute scrotal problems in children. *Pediatric surgery international*. 2002;18(5-6):435-7.
19. Mantar A, Yemez B, Alkin T. Anksiyete Duyarlılığı ve Psikiyatrik Bozukluklardaki Yeri. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2011;22(3).
20. Abatan E. Çarpıntı yakınması ile kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalardan EPS uygulanan ve uygulanmayan gruplar ve sağlıklı kontrollerde bedensel duyguları algılama, kaygı ve depresyon düzeylerinin karşılaştırılması. *Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi*; 2013.
21. Åhs F, Sollers III JJ, Furmark T, Fredrikson M, Thayer JF. High-frequency heart rate variability and cortico-striatal activity in men and women with social phobia. *NeuroImage*. 2009;47(3):815-20.
22. Yazıcı M, Özdemir K, Altunkeser BB, Gönen MS, Yazıcı R, Soylu A, et al. Diyabetik hastalarda kalp hızı değişkenliği, metabolik parametreler ve inflamasyon arasındaki ilişki. *Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi*. 2005:1-77.
23. Xia R, Odemuyiwa O, Gill J, Malik M, Camm AJ. Influence of recognition errors of computerised analysis of 24-hour electrocardiograms on the

- measurement of spectral components of heart rate variability. International journal of bio-medical computing. 1993;32(3):223-35.
24. Ünsal C. Yaygın anksiyete bozukluğu tanısı alan hastaların elektrokardiyografilerindeki P dalga dispersiyonu ve QT dispersiyonu [Tıpta Uzmanlık Tezi] 2007.
 25. B Ekici SÇ. Koroner arter hastalığı ciddiyeti ile anksiyete ve depresyon ilişkisi. Türk KARDiyoloji Derneği Arşivi. 2010;115.
 26. Licht CM, de Geus EJ, van Dyck R, Penninx BW. Association between anxiety disorders and heart rate variability in The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). Psychosomatic medicine. 2009;71(5):508-18.
 27. Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiardini R. Heart rate variability today. Progress in cardiovascular diseases. 2012;55(3):321-31.
 28. DeGiorgio CM, Miller P, Meymandi S, Chin A, Epps J, Gordon S, et al. RMSSD, a measure of vagus-mediated heart rate variability, is associated with risk factors for SUDEP: the SUDEP-7 Inventory. Epilepsy & Behavior. 2010;19(1):78-81.
 29. Manfrini O, Pizzi C, Trerè D, Fontana F, Bugiardini R. Parasympathetic failure and risk of subsequent coronary events in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. European heart journal. 2003;24(17):1560-6.