

Psikotrop İlaç Kullanımı, Başka Tıbbi Hastalığı ve Psikiyatrik Eş Tanısı Olmayan Panik Bozukluğu Hastalarında 24 Saatlik Kalp Hızı Değişkenliğinin Değerlendirilmesi



Nermin GÜNDÜZ¹, Esmâ AKPINAR ASLAN², Fatma EREN³, Hatice SODAN TURAN⁴,
Mustafa ÖZTÜRK⁵, Ümit TURAL⁶

ÖZET

Amaç: Panik bozukluğunun (PB) etiolojisinde yer aldığı bildirilen otonom sinir sistemi işlev bozukluğunu değerlendirmede kullanılan yöntemlerden biri de kalp hızı değişkenliğidir (KHD). KHD otonomik sinir sisteminin sempatik ve parasempatik (vagal) dalları tarafından kontrol edilir ve otonomik uyarılmanın parasempatik sistem tarafından baskılanma kapasitesini yansıtmaktadır. Bu çalışmada herhangi bir psikotrop kullanmayan, ek başka tıbbi hastalığı ya da psikiyatrik eş tanısı olmayan PB tanılı olgularda 24 saatlik holter EKG ile zaman ölçümüne dayalı Kalp Hızı Değişkenliği (KHD) parametrelerinin araştırılması hedeflenmiştir.

Yöntem: Çalışmaya PB tanılı 41 hasta ile 46 bireyden oluşan sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Katılımcılara DSM IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I) uygulanmasından sonra Panik Bozukluğu Şiddet Ölçeği (PBŞÖ), Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ve Klinik Global İzlem Ölçeği (KGİÖ) uygulanmıştır. Katılımcıların 24 saatlik Holter EKG sonuçları bilgisayar programına aktarılmış ve KHD'nin zaman bağımlı parametrelerinin değerlendirilmesi yapılmıştır.

Bulgular: PB grubunda SDANN kontrol grubundan istatistik olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmışken ($p < 0,001$) ; RMSSD, NN50 ve pNN50 kontrol grubundan daha düşük saptanmıştır (sırasıyla $p = 0,003$; $p = 0,005$; $p = 0,047$). İlişki analizinde KGİÖ ile NN50 ve pNN50 arasında orta düzeyde ters yönde ilişki olduğu saptanmıştır. Lojistik regresyon analizinde SDNN'nin PB olasılığını 1,11 kat artırdığı bulunmuşken (%95 GA; 1,010-1,209); SDANN'nin PB olasılığını 0,892 oranında (%95 GA; 0,818-0,973), pNN50'nin ise PB olasılığını 0,523 oranında (%95 GA; 0,342-0,801) azalttığı bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler PB olgularında parasempatik aktiviteyi yansıtan RMSSD, NN50 ve pNN50 gibi bazı KHD parametrelerinde azalma olduğunu doğrulamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Panik bozukluğu, kalp hızı değişkenliği, otonom sinir sistemi, spektral analiz

SUMMARY

Analysis of 24-Hour Heart Rate Variability among Panic Disorder Patients without Previous Drug Treatment and Comorbid Disorders

Objective: One of the methods used to assess autonomic nervous system dysfunction in the etiology of panic disorder (PD) is heart rate variability (HRV). HRV is controlled by the sympathetic and parasympathetic (vagal) branches of the autonomic nervous system and reflects the capacity of autonomic stimulation by the parasympathetic system. The aim of this study was to evaluate heart rate variability (HRV) time domain parameters based on twenty four hour holter ECG analysis among drug-naive patients with panic disorder (PD) without any other medical and psychiatric comorbidity.

Method: The study group consisted of 41 patients with PD and 46 healthy controls. Participants were evaluated with SCID-1 for psychiatric diagnoses. Then Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS), Panic Disorder Severity Scale (PDSS) and Clinical Global Impression Scale (CGI-S) were applied to participants. Twenty four hour Holter ECG outcomes were analyzed on a computer program and time domain parameters were evaluated.

Results: Among the parameters analyzed from HRV, SDANN was significantly higher ($p < 0.001$); duration of RMSSD, NN50 and pNN50 were lower in PD group than the control group ($p = 0.003$, $p = 0.005$, $p = 0.047$, respectively). In the correlation analysis, there was a moderate negative correlation between CGI-S and NN50 and pNN50. In logistic regression analysis, the increase in SDNN was found to increase the probability of PD by 1.11 (95% CI, 1.010-1.209); the increase in SDANN was found to decrease the probability of PD by 0.892 (95% CI, 0.818-0.973), and the increase in pNN50 was found to decrease the probability of PD by 0.523 (95% CI, 0.342-0.801).

Conclusion: The data obtained in our study confirm that there is a decrease in some HRV parameters like RMSSD, NN50 and pNN50 reflecting parasympathetic activity among patients with PD.

Keywords: Panic disorder, heart rate variability, autonomic nervous system, spectral analysis

Geliş Tarihi: 19.11.2018, **Kabul Tarihi:** 15.04.2019, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 07.08.2019

¹Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniv. Tıp Fak., Psikiyatri Bl., Kütahya, ²Dr. Öğr. Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniv. Tıp Fak., Psikiyatri Bl., Tokat, ³Uzm., Araklı Devlet Hastanesi, Psikiyatri Bl., Trabzon, ⁴Uzm., Konya Özel Muayenehane, Psikiyatri, Konya, ⁵Uzm., Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bl., Erzurum, ⁶Uzm., Nathan S. Kline Psikiyatrik Araştırma Enstitüsü, Kl. Araştırmalar Birimi, New York, ABD.

NG: <https://orcid.org/0000-0002-0188-6232>, EAA: <https://orcid.org/0000-0003-4714-6894>, FE: <https://orcid.org/0000-0002-1054-5835>, HST: <https://orcid.org/0000-0002-7130-6715>, MÖ: <https://orcid.org/0000-0003-4631-6951>, ÜT: <https://orcid.org/0000-0002-1593-2180>

Dr. Nermin Gündüz, e-posta: ngunduz2798@hotmail.com

<https://doi.org/10.5080/u23715>

GİRİŞ

Panik Bozukluğu (PB) yineleyen ve beklenmedik panik ataklarının görüldüğü yaşam kalitesini ciddi düzeyde etkileyen bir bozukluktur. Panik atağının 13 belirtisi arasında yer alan göğüs ağrısı, çarpıntı, terleme, solunum güçlüğü, boğulma hissi, sıcak basması gibi belirtiler otonom sinir sistemi (OSS) işlev bozukluğunu düşündürülen belirtilerdir (McCarty ve ark. 2001). PB'nin etiolojisinde OSS işlev bozukluğunun yer aldığını bildiren birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bazılarında sempatik sinir sistemi aktivitesini ölçmek için plazma ya da idrarda katekolamin ya da metabolitlerinin düzeyleri ölçülmüş (Gurguis ve Uhde 1998, van Megen ve ark. 1996), bazılarında da ortostatik provokasyon gibi otonomik uyarı sonrası kalp hızı ya da kan basıncı yanıtına bakılmıştır (Yeragani ve ark. 1990).

OSS işlevini değerlendirmek için kullanılan yöntemlerden biri de kalp hızı değişkenliğidir (KHD). KHD kalp hızında meydana gelen değişikliklerin ölçümünü sağlamakta olup (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996) tıbbi alanda başlangıçta kalp hastalıklarının özellikle iskemik kalp hastalıklarının şiddetini değerlendirmede kullanılmıştır. Normal sinüs ritmindeki sağlıklı bireylerde kalp vuruları arasındaki aralıklı sürelerin sürekli değişmesi fizyolojiktir. Temelde kalp hızındaki bu belli aralıklardaki dalgalanmaları oluşturan solunum, termoregülasyon ve birtakım barorefleks mekanizmalardır. Kalp hızı ve ritmi OSS etkisi altındadır (Kayıkcıoğlu ve Payzın 2001, Friedman ve Thayer 1998). KHD ise parasempatik ve sempatik kardiyak sinirler tarafından yönlendirilmekte olup otonomik uyarılmanın parasempatik sistem tarafından baskılanma kapasitesini yansıtmaktadır (Carney ve ark. 2000, Frasure-Smith ve ark. 1995). Buradan hareketle yüksek KHD, değişen çevresel koşullara cevap verebilen sağlıklı bir OSS'ni yansıtırken (Thayer ve Lane 2007), azalmış KHD ise çeşitli klinik bozukluklarda otonom işlev bozukluğunu yansıtan bir belirteç olarak görülmektedir (Bloomfield ve ark. 1997, Thayer ve Lane 2000).

KHD, invaziv olmayan bir yöntem olan elektrokardiyogram (EKG) ile elde edilen 5 dakikalık veya 24 saatlik uzun süreli kayıtlardan analiz edilebilir (McCarty ve ark. 2001). KHD hesaplaması EKG'de ölçülen iki R dalgasının analizine dayanır. R-R aralıklarını belirlemede pek çok yöntem geliştirilmiştir. EKG kayıtları yapıldıktan sonra özel bilgisayar programları aracılığıyla istatistiksel yöntemlerle KHD parametreleri hesaplanmaktadır. KHD analizleri her biri ayrı bir varsayım ve yaklaşıma dayanan zaman ölçümü ve frekans ölçümleri ile incelenmektedir (Yang ve ark. 2010). Çalışmamızda kullanılmış olan zaman ölçümü yöntemi, 24 saatlik holter EKG kayıtlarındaki sinüs düğümünden çıkan ardışık iki normal vuru arasındaki aralıkların (NN aralığı) analizi esasına dayanır. Sinüs düğümünden çıkan ardışık iki normal vuru arasındaki

intervaller (NN intervali) değerlendirilir. Bu değerden yola çıkarak pek çok indeks geliştirilmiştir (Kayıkcıoğlu ve Payzın 2001). Bu çalışmada zaman ölçümü yöntemi KHD parametrelerinden SDNN (Standart deviation of NN interval), SDANN (Standart deviation of the average NN), SDNN indeksi, RMSSD (Root mean square successive difference), NN₅₀ değeri ve pNN50 (percentage of differences of successive NN intervals grater than 50 ms) kullanılmıştır (Berntson ve ark. 1997, Berntson ve ark. 2005, Kayıkcıoğlu ve Payzın 2001). İnceleme boyunca bütün NN aralıklarının standart sapması olan SDNN, OSS dengesinin genel durumunu göstermektedir. SDANN çalışma süresi boyunca 5 dakikalık kayıtlarda ortalama NN aralıklarının standart sapmasıdır. SDNN indeksi 24 saatlik kayıta beşer dakikalık aralıklardaki NN intervallerinin standart sapmalarının ortalamalarıdır. RMSSD 24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklarının karelerinin toplamının karekökü olup parasempatik aktiviteyi yansıtmaktadır. RMSSD, solunumsal süreçlere yanıt olarak kalp hızındaki değişiklikleri gösterir. NN₅₀ değeri her iki NN intervali arasında 50 milisaniyeden fazla değişim gösterenlerin sayısıdır. pNN50, NN50 sayısının toplam NN aralığı sayısına oranı olup yüzde olarak hesaplanmakta olup parasempatik aktiviteyi yansıtmaktadır (Berntson ve ark. 1997, Berntson ve ark. 2005, Kayıkcıoğlu ve Payzın 2001). Zaman bağımlı parametrelerden SDNN otonom sinir sistemi dengesinin genel durumunu gösterirken, pNN50 ve RMSSD baskın olarak parasempatik aktiviteyi yansıtmaktadır (Kayıkcıoğlu ve Payzın 2001). KHD ölçümünde kullanılan diğer yöntem frekans ölçümleridir. Bu hesaplamalarda spektral analiz kullanılır. Spektral analiz için kısa (2-5 dk) ve uzun (24 saat) süreli kayıtlar kullanılmaktadır. Hem uzun hem kısa süreli kayıtlardan; çok düşük frekans (very low frequency: VLF), düşük frekans (low frequency: LF) ve yüksek frekans olmak üzere (high frequency: HF) olmak üzere 3 esas spektral parametre hesaplanabilmektedir (Kayıkcıoğlu ve Payzın 2001). Klinik çalışmalarda LF, HF, bunların oranı (LF/HF), kullanılmaktadır. LF sempatik aktiviteyi, HF ise parasempatik aktiviteyi göstermektedir. LF/HF oranı sempatovagal dengenin göstergesidir (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Alan yazında PB hastalarında KHD'nin değerlendirildiği çalışmaların büyük çoğunluğunda frekans ölçümü kullanılmışken (Yeragani ve ark. 1993, Klein ve ark. 1995, Hovland ve ark. 2012), çok az çalışmada zaman ölçümü yöntemi kullanılmıştır (Petrowski ve ark. 2016, Petrowski ve ark. 2010, Durdu ve ark. 2018).

Henüz ruhsal bozukluklarda otonom işlev bozukluğunu araştırmada KHD kullanımı ile ilgili bir görüş birliği olmamasına rağmen KHD, PB başta olmak üzere anksiyete bozuklukları (Kotianova ve ark. 2018, Perini ve Veicsteinas 2003), Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) ve depresyon dahil olmak üzere çeşitli ruhsal bozukluklar için aday bir biyobelirteç olarak araştırılmaya devam edilmektedir (Boettger ve

YÖNTEM

Örneklem

Hoyer 2006, Ito ve ark. 1999, Nahshoni ve ark. 2004, Udupa ve ark. 2007, Peschel ve ark. 2016, Friedman 2007, Shinba 2017). Yapılan birçok çalışmada PB tanılı hastalarda istirahat halinde sağlıklı kontrollere göre kalp hızında artış (Martinez ve ark. 2010, Friedman ve Thayer 1998, Cohen ve ark. 2009, Garakini ve ark. 2009, Wise ve ark. 2011) ile KHD'de azalma (McCraty ve ark. 2001, Hovland ve ark. 2012, Martinez ve ark. 2010, Wise ve ark. 2011, Yeragani ve ark. 2003, Diveky 2012), vagal tonusta azalma ve sempatik sistem etkinliğinde göreceli bir artış olduğu ortaya konmuştur (McCraty ve ark. 2001, Yeragani ve ark. 1993, Klein ve ark. 1995, Friedman ve Thayer 1998, Chalmers ve Quintana 2014, Cohen ve Benjamin 2006). Ayrıca anksiyete düzeyi ile KHD'deki parasempatik aktiviteyi yansıtan HF gibi frekans bağımlı parametrelerdeki azalmanın birbirleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Miu ve ark. 2009). Hovland ve arkadaşları (2012) tarafından yapılan bir çalışmada KHD'deki azalmanın PB semptom şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu verilerden hareketle KHD'nin, PB hastalarında belirti şiddetinin değerlendirilmesinde de önemli bir biyobelirteç olduğu düşünülmektedir (Garakini ve ark. 2009, Diveky 2012, Yeragani ve ark. 1999).

PB'nin kardiyovasküler hastalık ve mortalite riskinde artışla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (Albert ve ark. 2005, Katerndahl 2008, Tully ve Baune 2014, Gomez-Camirero ve ark. 2005). 2014 yılında yapılan bir çalışmada PB ile kardiyovasküler hastalıklar arasında güçlü bir bağlantı olduğu ortaya konmuştur (Tully ve Baune 2014). Toplum tabanlı geniş bir örnekleme yürütülen ve PB ile koroner arter hastalıkları (KAH) arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada PB tanılı hastalarda KAH riskinin 2 kat artmış olduğu bulunmuştur (Gomez-Camirero ve ark. 2005). PB hastalarında azalmış KHD'nin aynı zamanda kardiyak hastalık riski ve kardiyak mortalite açısından risk artışı ile de bağlantılı bulunmuş olması KHD'nin bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (Cohen ve Benjamin 2006, Tsuji ve ark. 1996).

Alan yazında PB hastalarında KHD'nin değerlendirildiği çalışmaların çoğu kısa süreli frekans ölçüm çalışmaları olup (Petrowski ve ark. 2016, Martinez ve ark. 2010, Diveky 2012) KHD'nin 24 saatlik holterle değerlendirildiği çalışma sayısı azdır (McCraty ve ark. 2001, Durdu ve ark. 2018, Yeragani 1998). Ayrıca çalışmaların büyük kısmında KHD'ni etkilediği bilinen diğer psikiyatrik eş tanımlar, sigara içimi ve ek bedensel hastalıklar da dışlanmamıştır (Durdu ve ark. 2018, Kobayashi ve ark. 2005, Shinba 2017). Bu nedenle bu çalışmada herhangi bir psikotrop kullanmayan, ek başka tıbbi hastalığı ya da psikiyatrik eş tanısı ve sigara kullanımı olmayan PB tanılı hastalarda 24 saatlik holter ile zaman ölçümüne dayalı KHD'nin sağlıklı kontrollere karşılaştırılması hedeflenmiştir. Çalışmamızın başlıca hipotezleri ise PB tanılı hastalarda KHD'nin parasempatik aktiviteyi yansıtan zaman bağımlı parametrelerindeki sağlıklı kontrollere göre azalma olduğu ve bu azalmanın PB'nin şiddeti ile ilişkili olduğudur.

Çalışmaya Mart 2016 ile Eylül 2016 tarihleri arasında Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran ve DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994) ölçütlerine göre PB tanısı konan, 41 hasta dahil edilmiştir. Halihazırda psikiyatrik veya düzenli ilaç kullanımını gerektirir bedensel hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet açısından PB grubu ile eşleştirilmiş hastane çalışanlarının yakınlarından oluşan 46 katılımcı, sağlıklı kontrol grubu olarak belirlenmiştir.

PB grubunda bilişsel fonksiyonları etkiler düzeyde nörolojik hastalık varlığı (geçirilmiş serebrovasküler hastalık, epilepsi, multipl skleroz gibi demiyelinizan hastalıklar), kalp hastalıkları (HT, ritim bozukluğu, kalp kapak defektleri gibi) ya da endokrinolojik hastalık varlığı (DM, hipotiroidi, hipertiroidi gibi), alkol ve/veya madde intoksikasyonu ya da yaşam boyu madde/alkol kullanım bozukluğu; yaşam boyu psikotik bozukluklar ve bipolar bozukluk, şimdiki depresyon, anksiyete bozukluğu, TSSB, obsesif kompulsif bozukluk gibi eş psikiyatrik tanımlar, halihazırda antidepresan, anksiyolitik, antipsikotik veya duygudurum dengeleyici niteliği taşıyan psikotrop ilaç ya da nonsteroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ) dışı her hangi bir ilaç kullanıyor olmak, gebelik ve emzirme dönemi, son 24 saatte benzodiazepin, propranolol ya da alkol almış olmak, son iki saatte kafein kullanmış olmak dışlama kriteri olarak kullanılmıştır. Panik atağı nedeni ile acil servis başvurusu olduğu öğrenilen hastaların tıbbi kayıtları incelenmiş olup son 24 saatte benzodiazepin ya da propranolol gibi anksiyolitik kullanımı olanlar dışlanmıştır.

Çalışma öncesinde hastalardan gönüllü onam formu alınmış, çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmiş ve etik kurul onayı Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Psikiyatri polikliniğine başvuran ve SCID-I (First ve ark. 1996) görüşmesine göre PB tanısı alan hastalara Panik Bozukluğu Şiddet Ölçeği (PBŞÖ), Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ve Klinik Global İzlem Ölçeği (KGİÖ) uygulanmıştır. Görüşme ve bilgilendirme sonrasında hastalar kardiyoloji polikliniğine yönlendirilmiştir. Kardiyoloji polikliniğinde tam kan sayımı, açlık veya tokluk kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), böbrek fonksiyon testleri (BFT), tiroid fonksiyon testleri (TFT) ve elektrolit düzeyleri istenmiştir. Ayrıca hastaların TA kontrolleri de yapılmış ve tıbbi kayıtları incelenmiştir. İlgili tetkikleri olağan olarak değerlendirilen hastalara EKG ve EKO gibi kardiyak tetkiklerin yapılmasının ardından 24 saatlik ritim holter tetkiki yapılmıştır. 24 saatlik holter EKG tetkikinde veriler otomatik olarak

bilgisayar programına aktarılarak KHD zaman ölçümü değerlendirilmesi yapılmıştır.

PB ön tanısı ile kardiyoloji polikliniğine 51 hasta yönlendirilmiştir. Yapılan tetkiklerde TFT anormalliyi saptanan 3 hasta, EKO'da kalp kapak defekti saptanan 2 hasta, 3 ay önce skleroderma tanısı aldığı öğrenilen 1 hasta ile çalışma devam ederken holterini çıkaran 4 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Böylelikle dahil edilme kriterleri karşılayan 41 hasta çalışmaya alınmıştır. PB tanılı hastalara holter EKG cihazlarının çıkarılmasının hemen ardından tedavi başlanmıştır.

Kullanılan Gereçler

Sosyodemografik Form: Çalışmaya alınan bireylerin yaş, cinsiyet, medeni durumu, eğitim durumu gibi sosyodemografik verileri içermektedir.

DSM IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I): Yapılandırılmış bir klinik tanı koyma aracı olarak geliştirilen SCID-I, karşılıklı görüşme ile DSM tanı ölçütlerine göre herhangi bir birinci eksen tanısının geçmişte ve/veya son 1 ay içinde olup olmadığının araştırılmasını sağlar. First ve arkadaşları tarafından geliştirilen SCID-I in Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması Özkürkçügil ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994, First ve ark. 1996, Özkürkçügil ve ark. 1999).

Panik Bozukluğu Şiddet Ölçeği: PB'nin şiddetini, panik atakların sıklığını, sınırlı belirtili epizodları, beklenti anksiyetesinin şiddetini, fobik kaçınmayı ve işlevsel bozulmayı ölçmektedir. Toplam 7 maddeden oluşmaktadır. Her madde 0-4 arasında puanlanır ve her maddeden elde edilen puanlar toplanır. Shear ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Monkul ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Shear 1997, Monkul ve ark. 2004).

Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği: Klinisyen tarafından uygulanan bir ölçektir. Anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek amacıyla uygulanan ölçek, hem somatik hem psişik anksiyete belirtilerini sorgulayan alt boyutları da kapsayan toplam 14 soru içermektedir. Her maddeden elde edilen puanların toplamı ile toplam puan elde edilir. Hamilton (1959) tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmıştır.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği: Klinisyen tarafından uygulanan bu ölçek hastada depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçmektedir. Yapılandırılmış sorulardan oluşmaktadır ve her bir soruda 0-4 arası puanlama yapılır. 16 puan ve üzeri depresyon olarak değerlendirilir. Hamilton (1960) tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır.

Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİÖ): Guy ve arkadaşları (1976) tarafından, her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş üç boyutu olan bir ölçektir. Ölçeğin ilk boyutunda hastalığın şiddeti, ikinci boyutunda iyileşme, üçüncü boyutunda ise ilaç yan etkisinin şiddeti değerlendirilir. Bu çalışmada ölçeğin hastalığın şiddeti kısmı kullanılmıştır. Klinisyen söz konusu hastalığın şiddetini hafiften şiddetliye, 1'den 7'ye kadar likert tipi bir derecelendirme ile değerlendirir.

Holter Elektrokardiyografi: Çalışmaya katılmaya gönüllü olan tüm katılımcılara Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji kliniğinde 24 saatlik Holter EKG yapılmıştır. Hem PB, hem sağlıklı kontrollere 3 kanallı, Holter EKG cihazı (DSM 300-3A, DSM Inc, USA) bağlanmıştır. 24 saatlik kayıt bitiminde kayıtlar bilgisayara nakledilerek DSM marka Cardio Scan II analiz programı ile (DSM Inc, USA) KHD'nin zaman bağımlı parametreleri otomatik olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan holter cihazının takılı olduğu 24 saatlik süre boyunca günlük yaşam aktivitelerine devam etmeleri istenmiş olup herhangi bir fiziksel kısıtlamada bulunmaları istenmemiştir. 24 saatlik süre boyunca KHD'ni etkilemesi olası kafeinli içecekler içmeleri yasaklanmıştır. Cihazın zarar görebileceği hareketlerden kaçınmaları, cep telefonu ile konuşmamaları istenmiştir. Hastalardan ayrıca holter cihazı takılmadan son iki saatte benzodiazepin içerikli ilaçlar almamaları istenmiştir. Hastaların önerilere tamamen uyup uymadıkları kendi ve yakınlarının beyanlarına dayandırılmıştır. Bu önerilere uymayarak holter cihazını çıkararak dört hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

Psikiyatrik değerlendirmelerin ardından katılımcılara kardiyoloji kliniğinde 24 saatlik holter EKG uygulaması yapılmıştır. Katılımcıların 24 saatlik Holter EKG tetkik sonuçları otomatik şekilde bilgisayar programına aktarılmış ve KHD'nin zaman bağımlı parametrelerinin değerlendirilmesi yapılmıştır.

İstatistiksel Yöntem

İlgilenilen değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları Shapiro Wilk's testi ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde normal dağılıma uyan veriler ortalama±standart sapma uymayan değişkenler median± interkuartil range ile sunulmuştur. Grup ortalamalarının karşılaştırmasında normal dağılıma uyan değişkenler için parametrik, uymayanlar için nonparametrik yöntemler kullanılmıştır. Holter verilerinin PB grubuna aidiyeti öngörüp göremediği lojistik regresyon analizi ile test edilmiştir. Lojistik regresyonda başlangıç ve sonundaki sınıflandırma tabloları ve Nagelkerke R2 değişimi incelenmiştir. Anlamli değişkenlerin odds oranları (Exp B) yorumlanmıştır. Tüm istatistiksel karşılaştırmalar SPSS 16 ile yapıldı ve p<0,05 düzeyi anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya PB tanılı 41 hasta ile 46 bireyden oluşan sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan PB tanılı hastaların 21'i (%51,3) sağlıklı kontrollerin ise 25'i (%54,3) kadındı (p= 0,332). Hasta grubunun yaş ortalaması 33,18±10,88 iken sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 36,04±11,55 olarak bulunmuştur (p=0,078). Hasta grubunda 22 (%53,7) kişi evli iken sağlıklı kontrol grubunda 33 (%60,0) kişi evli idi (p= 0,082). Hasta grubunda 11 kişi (%26,9) ilkokul mezunu iken sağlıklı kontrol grubunda ise 8 kişi (%42,1) ilkokul mezunu idi (p= 0,809). Tablo 1'de gruplar arası cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi ve medeni durum gibi demografik özellikler karşılaştırılmış olup iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Holter verileri gruplar arası karşılaştırıldığında sağlıklı kontrol grubu ve PB grubu arasında pek çok değişken (SDANN, RMSSD, NN₅₀, pNN₅₀) açısından anlamlı

farklılıklar bulunmuştur. PB grubunda SDANN değeri (p<0,001), RMSSD değeri (p= 0,003), NN₅₀ değeri (p= 0,005) ve pNN₅₀ değeri (p= 0,047) sağlıklı kontrol grubundan istatistiki olarak anlamlı düzeyde daha düşük olarak tespit edilmiştir (Tablo 2). İki grup arasında SDNN (p= 0,053) ve SDNN index değeri (p= 0,588) açısından istatistiki olarak anlamlı düzeyde bir farklılık olmadığı bulunmuştur (Tablo 2).

PB grubunun psikometrik özellikleri ile holter verileri arasında yapılan ilişki analizinde sadece KGIÖ ile bazı holter verileri arasında ters yönde anlamlı ve orta düzeyde bir ilişki gözlenmiştir (Tablo 3). pNN₅₀ değeri ile KGIÖ ölçeği arasında orta düzeyde ters yönde anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. NN₅₀ değeri ile KGIÖ ölçeği arasında orta düzeyde ters yönde anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Holter verilerine ait veriler ile PB olanları ve sağlıklıları sınıflandırabileceğimiz görülmüştür. Varyansın %85,2'sini açıklayan lojistik regresyonu denklemi kurulmuştur (Nagelkerke

Tablo 1. Sosyodemografik Özellikler

	Kontroller (N=46)	PB (N=41)	İstatistik
Cinsiyet (kadın, %)	25 (%54,3)	21 (%51,3)	$\chi^2=2,21$; df=2; p= 0,332
Medeni hal (evli, %)	33 (%60,0)	22(%53,7)	$\chi^2=4,99$; df=2; p= 0,082
Eğitim (ilkokul, %)	8 (%42,1)	11 (%26,9)	$\chi^2=3,00$; df=6; p= 0,809
Yaş	36,04±11,55	33,18±10,88	F=2,630; df=2; p=0,078

PB: Panik Bozukluğu

Tablo 2. Holter Verilerinin Karşılaştırılması

	Kontroller (N=46) (Mdn ±IR)	PB (N=41) (Mdn ±IR)	İstatistik (Kruskal Wallis test)
SDNN	142,5±60,75	151,5±75,75	$\chi^2=5,885$; df=2; p= 0,053
SDANN	117,0±54,0	36,0±23,50	$\chi^2=47,781$; df=2; p<0,001
RMSSD	58,50±33,25	35,0±23,00	$\chi^2=11,654$; df=6; p= 0,003
SDNN index	71,0±34,50	68,50±27,00	$\chi^2=1,062$; df=2; p= 0,588
NN50	16126,0±1282934,75	7902,50±12286,75	$\chi^2=10,714$; df=2; p= 0,005
PNN50 %	15,795±14,83	6,66±11,92	$\chi^2=6,095$; df=2; p= 0,047

PB: Panik Bozukluğu

Tablo 3. Holter Verileri ile Psikometrik Ölçeklerin Korelasyonu (N=41)

	SDNN (ms)	SDAN (ms)	RMSSD (ms)	SDNN index ms	SDSD ms	NN50	PNN50 (%)
HAM-A	-0,065	-0,252	-0,097	-0,205	-0,035	0,021	-0,031
HAM-D	-0,109	-0,084	-0,029	-0,143	0,092	0,218	0,128
KGIÖ	0,145	-0,033	0,182	0,041	0,253	0,493**	-0,372*
PBŞÖ	0,091	-0,006	0,000	-0,052	0,179	0,254	0,096

Spearman korelasyon analizi.

**Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlı.

* Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlı.

HAM-A : Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği, HAM-D : Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, KGIÖ : Klinik Global İzlem Ölçeği, PBŞÖ : Panik Bozukluğu Şiddet Ölçeği

Tablo 4. Lojistik Regresyon ile Tahmin Edilen Sınıflandırma Tablosu

	Tahmin Edilen		
	Sağlıklı kontrol	PB	Düzeltilmiş Yüzde
Sağlıklı Kontrol	44	2	95,7
PB	0	41	100,0
Genel Yüzde			97,7

PB: Panik Bozukluğu

R²). Lojistik regresyon analizinde holter verileri ile bu verileri etkileyebilen yaş ve cinsiyet gibi sosyodemografik değişkenler kullanılarak PB olgularının tamamının (%100) ve tüm grubun %97.7 oranında doğru sınıflandırılabilceği görülmüştür (Tablo 4). PB'yi öngörmeye SDNN, SDANN ve pNN50 değerlerinin anlamlı olduğu görülmektedir (Tablo 5). Tüm değişkenlerin odds oranları ve %95 GA'ları görülmektedir. Hastalık süresi analizlere katılmamıştır.

SDNN değerinin 1 birim artması PB olma olasılığını 1,11 kez arttırırken, SDANN değerlerinin 1 birim artması PB olasılığını azaltmaktadır (0,892). pNN50 değerinin 1 birim artması PB olasılığını azaltmaktadır (0,523).

Lojistik regresyon analizinde SDNN değerinin 1 birim artmasının PB olasılığını 1,11 kat arttırdığı bulunmuşken (%95 GA; 1,010-1,209); SDANN değerlerinin 1 birim artmasının PB olasılığını 0,892 oranında (%95 GA; 0,818-0,973), pNN50 değerinin 1 birim artmasının ise PB olasılığını 0,523 oranında (%95 GA; 0,342-0,801) azalttığı bulunmuştur.

TARTIŞMA

Bu çalışmada ek başka tıbbi hastalığı ya da psikiyatrik eş hastalık tanısı olmayan PB tanısı almış olgularda KHD araştırılmış ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Çalışmaya PB

tanısı alan, halen aktif belirtileri olan ve psikotrop ilaç kullanmayan olgular alınmış ve 24 saatlik uzun süreli Holter EKG kayıtları değerlendirilerek sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda PB olgularında 24 saatlik Holter EKG ile saptanan zaman bağımlı KHD değerlerinden SDANN, RMSSD süresi, NN₅₀ değeri, pNN₅₀ değeri sağlıklı kontrollerden farklı bulunmuştur. Çalışmamızda ayrıca KHD zaman bağımlı parametrelerinin PB risk artışına neden olup olmayacağı araştırılmış, SDNN ve SDANN değerlerinin artışının PB risk artışı ile ilişkili olduğu bulunmuşken pNN50 değerinin artışı ile PB riskinin azalacağı bulunmuştur.

Alan yazında PB tanılı hastalarda KHD'nin değerlendirildiği çalışmaların çoğu kısa süreli frekans ölçüm çalışmaları olup genellikle laboratuvar koşullarında ve çeşitli uyaranlarla yapılmıştır (Petrowski ve ark. 2016, Martinez ve ark. 2010, Diveky 2012, Kikuchi ve ark. 2009). KHD'nin 24 saatlik holter ölçümü ile değerlendirildiği çalışma sayısı azdır (McCraty ve ark. 2001, Durdu 2018, Yeragani ve ark. 1998). Çalışmalarda yapılan ölçümlerin önemli bir kısmı 5 dakikalık kısa süreler olup hastaların günlük yaşam değerlerini yansıtmamaktadır. 5 dakikalık ölçümler aracılığı ile yapılan değerlendirmelerde parasempatik aktiviteyi gösteren RMSSD'de (Petrowski ve ark. 2016), KHD'de (Petrowski ve ark. 2016, Martinez 2010) ve HF oranında azalma (Diveky 2012) sempatik aktivite göstergesi olan LF oranında artış (Martinez 2010, Diveky 2012), sempatovagal denge göstergesi olan LF/HF oranında azalma (Petrowski ve ark. 2016) bulunmuştur. Bununla birlikte 24 saatlik holter EKG ölçümleri kişinin günlük yaşamındaki otonomik işleyişle ilgili daha ayrıntılı bilgiler verebilir. Bu alanda yapılan ilk 24 saatlik holter çalışmalarında PB grubunda KHD daha düşük bulunmuştur (McCraty ve ark. 2001, Yeragani ve ark. 1998). Ülkemizde yürütülen bir tez çalışmasında ise PB olgularında 24 saatlik Holter EKG ile saptanan KHD değerleri kontrollerden farklı bulunmamıştır. SDNN değerlerinde iki grup arasında fark bulunmamıştır. RMSSD süresi ve pNN50 değeri PB grubunda daha düşük olarak

Tablo 5. Lojistik Regresyon PB'yi Öngören Holter Verileri

	B	S.E.	Wald	df	Sig	Exp (B)	95,0% C.I. for Exp(B)	
							Lower	Upper
SDNN	0,100	0,046	4,723	1	0,030	1,105	1,010	1,209
SDAN	-0,114	0,044	6,707	1	0,010	0,892	0,818	0,973
RMSSD	0,030	0,048	0,410	1	0,522	1,031	0,939	1,132
SDNNindex	0,055	0,40	1,909	1	0,167	1,056	0,977	1,142
SDSD	-0,016	0,42	0,141	1	0,707	0,984	0,907	1,069
NN50	0,000	0,000	3,505	1	0,061	1,000	1,000	1,001
PNN50	-0,648	0,217	8,904	1	0,003	0,523	0,342	0,801
Cinsiyet (1)	1,349	1,218	1,227	1	0,268	3,852	0,354	41,893
Yaş	-0,041	0,045	0,824	1	0,364	0,960	0,879	1,048
Sabit	-3,889	3,723	1,092	1	0,296	0,020		

saptanmışsa da bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Durdu ve ark. 2018).

PB tanılı olgularda holter EKG çalışmalarından elde edilen bazı özgün bulgulara rağmen çalışma sonuçlarının çelişkili olması dikkat çekicidir. PB olgularında KHD'de azalma olduğunu bildiren çalışmalara karşılık (Klein ve ark. 1995, Ito ve ark. 1999, Seier ve ark. 1997, Pitting ve ark. 2013, Blechert ve ark. 2007), benzer bulguların elde edilmediği çalışmalar da vardır (Durdu ve ark. 2018, Yeragani ve ark. 1998, Rechlin ve ark. 1994). Bu alanda yapılmış olan çalışmaların gözden geçirmelerinde (Rottenberg 2007, Kemp 2011) çelişkili sonuçların KHD üzerinde etkisi olabilecek bazı etmenlerin kontrol edilmesinden kaynaklandığı öne sürülmüştür. Bu etmenler şu şekilde özetlenebilir : 1-PB hastalarında eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar ve DM gibi fiziksel hastalıkların dışlanmamış olması, 2- Tıbbi yazında mirtazapin (Slapp ve ark. 2002), paroksetin (Tucker ve ark. 1997), imipramin (Yeragani ve ark. 1992) ile yapılmış çalışmalarda KHD'nin değiştiği gösterilmiş olduğundan çalışma gruplarında psikotrop ilaç kullanımının dışlanmamış olması, 3-Diğer anksiyete bozukluklarından en az birinin eş tanı olarak bulunması, 4- Depresyon eş tanısının dışlanmamış olması (Kemp ve ark. 2012). Bu dört temel husus, bizim çalışmamızın temel yönetsel yönlerini desteklemektedir. Çalışmamızda KHD üzerinde etkisi olduğu bilinen depresyon ve diğer anksiyete bozuklukları eş tanıları, halihazırda psikotrop ilaç kullanımı, HT, DM, ritim bozuklukları, kalp kapak hastalıkları gibi kardiyovasküler hastalıklar; epilepsi, MS, geçirilmiş SVO gibi kronik nörolojik hastalıklar, alkol ve madde kullanım bozuklukları dışlanmıştır. Tıbbi tedavinin KHD üzerindeki etkileri bildirilmesine rağmen (Shinba 2017), çalışmamıza benzer şekilde ilaç etkisinin dışlandığı çalışma (McCarty 2001, Durdu 2018, Yeragani ve ark. 1998) sayısı oldukça azdır. Ayrıca çalışmamızda olduğu gibi 24 saatlik süreyi kapsayan ve günlük yaşam aktivitesini yansıtan çalışmalar çelişkili bulguları değerlendirebilmek açısından önemlidir. Çalışmamızda ayrıca KHD'ni etkilediği bilinen sigara içimi de dışlanmıştır (Kobayashi ve ark. 2005).

Çalışmamızda kalp hızındaki diüurnal değişimlerden ve diğer başka etkilerden bağımsız olan ve parasempatik tonusu yansıtan RMSSD süresi, NN50 değeri ve pNN₅₀ değeri PB grubunda anlamlı olarak sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Bu da tıbbi yazın ile uyumlu olarak PB grubunda parasempatik aktivite ya da vagal tonusta azalma ve sempatik sistem baskınlığını yansıtmaktadır (Petrowski ve ark. 2016, Petrowski ve ark. 2010). Azalmış KHD, otonom işlevlerde bozulmanın önemli göstergelerinden biridir (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Zaman bağımlı (RMSSD) ve frekans bağımlı bazı KHD parametreleri çeşitli klinik bozukluklarda otonom işlev bozulmasının saptanmasında önemli belirteçler olarak görülmektedir (Bloomfield 1997). Petrowski ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada PB olgularında Trier Sosyal Stres Testi (TSST) kullanılarak psikososyal stres uygulanması ile zaman bağımlı KHD parametrelerinden RMSSD'nin azaldığı

gösterilmiştir (Petrowski ve ark. 2010). Petrowski ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada hem PB hastalarında hem de sağlıklı kontrol grubunda psikososyal stres durumu sırasında ortalama kalp hızının arttığı ve ağırlıklı olarak vagal yolla oluşan KHD bileşenlerinin (özellikle RMSSD) ise azalmış olduğu bildirilmiştir (Petrowski ve ark. 2016).

Elde ettiğimiz veriler PB olgularında sağlıklı kontrollerden farklı bazı kardiyovasküler sistem özellikleri olduğunu desteklemektedir. Panik bozukluğunda, kardiyovasküler hastalıkların ve kardiyovasküler nedenlerden ölüm riskinin artmış olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (Gomez-Camirero 2005, Fleet ve ark. 2000, Walters ve ark. 2008). PB hastalarında gözlenen azalmış KHD aynı zamanda kardiyak hastalık riski ve kardiyak mortalite açısından risk artışı ile de bağlantılı bulunduğu klinik açıdan da önemlidir (Tsuji ve ark. 1996). Hastalar çarpıntı, hiperventilasyon, baş dönmesi, titreme, göğüste sıkışma hissi, terleme ile sıcak ve soğuk basması gibi otonomik uyarılma belirtileri ile karakterize panik atakları yaşarlar (Woodward ve ark. 2009). OSS panik atakların ortaya çıkışı ve sürmesinde yakından ilişkili gibi görünmektedir (Friedman ve ark. 1998). PB ile ilişkili kardiyak hastalık riskinde artış, otonomik sistem işlevinde bozulma, özellikle kalp atım hızında ve KHD'nde değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir (Diveky 2012). Bu nedenle, vagal tonusta azalma, otonomik işlev bozukluğu ve parasempatik aktivitede azalmanın sonucu olarak ortaya çıkan KHD'de azalma hem PB hem kardiyovasküler hastalıklar açısından ortak etiyolojik bir etmen olabilir (Thayer ve Lane 2007). PB ve kardiyak hastalıklar arasındaki bu ilişkide KHD'nin önemli bir belirteç olduğu varsayımından yola çıkarak KHD'deki azalmanın PB hasta grubunda erken dönemde tanınması kardiyak mortalitenin azaltılması açısından yol gösterici olacaktır (Shinba 2017).

Çalışmamızda PB tanılı hastalarda pNN₅₀ değeri ve NN₅₀ değeri ile KGİÖ ölçeği arasında orta düzeyde ters yönde bir ilişki saptanması tıbbi yazın ile uyumlu olarak PB hastalarında parasempatik aktivitede azalmanın hastalık şiddeti artışı ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (Martinez ve ark. 2010, Agelink ve ark. 2002). Martinez ve arkadaşları çalışmamıza benzer şekilde KGİÖ kullanarak yaptıkları çalışmalarında hastalık şiddeti daha fazla olan PB hastalarında KHD parametrelerinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (Martinez ve ark. 2010). Yapılan başka bir çalışmada ise belirtileri şiddetli olan PB hasta grubunda KHD frekans bağımlı parametrelerinden parasempatik işlev göstergelerinde azalma olduğu bildirilmiştir (Agelink ve ark. 2002). Bu veriler ayrıca anksiyete şiddeti ile sempatovagal denge düzeyi arasındaki olası bir ilişkiyi ortaya koymaktadır ki bu da kardiyak hastalık risk artışının daha fazla olduğu anlamına gelebilir (Martinez ve ark. 2010).

Kurduğumuz regresyon analizinde PB'yi ön görmede OSS dengesinin genel durumunu yansıtan SDNN değeri ile parasempatik aktiviteyi yansıtan SDANN ve pNN50 değerlerinin anlamlı olduğu saptanmıştır. KHD zaman bağımlı

parametrelerinden SDNN, SDANN ve pNN50 değerlerinin PB'yi öngörmeye kullanılabileceği sonucuna ulaşmış olsak da yine de bu alanda geniş örneklem grupları üzerinde yürütülecek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Araştırmamızda ilaç kullanmayan hastaların dahil edilmesi, eşyanın ve sigara kullanımının dışlanması, uzun süreli günlük yaşam akivitesini yansıtan 24 saatlik ölçüm yapılması araştırmamızın güçlü yönleridir. Bununla birlikte çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Fiziksel aktivitenin (Rennie ve ark. 2003) KHD'ni etkilediği bilinmektedir. Çalışmamızda katılımcıların fiziksel aktivite düzeyleri kontrol edilememiştir. KHD parametrelerinden frekans bağımlı parametreler değerlendirilmemiştir. Yapılan az sayıdaki çalışmada PB hastalarında KHD parametrelerinin uyku ve uyanıklık analizleri yapılmış ve önemli farklılıklar olduğu ortaya konmuştur (McCrae ve ark. 2001, Hovland ve ark. 2012, Durdu ve ark. 2018, Yetkin ve ark. 2014). Bu anlamda KHD parametreleri ölçümlerinin uyku ve uyanıklık analizlerinin yapılmamış olması bir diğer önemli kısıtlılıktır. Bu çalışmanın temel kısıtlılıklarından bir diğeri de, hastaların solunum oranını değerlendirmememizdir. Solunum hızının kontrolü KHD'nin özellikle RMSSD bileşeni solunum frekansı ile farklılık gösterdiğinden önerilmektedir (Berntson ve ark. 1997, Berntson ve ark. 2005). Son olarak örneklem grubumuzun küçüklüğü de önemli bir kısıtlılık gibi görünmektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler PB olgularında sağlıklı kontrollerden farklı bazı KHD parametreleri olduğunu doğrulamakla birlikte PB grubunun KHD değerinin ve otonomik işlevlerinin gündelik yaşam koşullarında değerlendirilmesi için daha çok sayıda uzun süreli Holter çalışmalarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Agelink MW, Boz C, Ullrich H ve ark. (2002) Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res* 113:139-49.
- Akdemir A, Örsel S, Dağ İ ve ark. (1996) Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 4:251-9.
- Albert CM, Chae CU, Rexrode KM ve ark. (2005) Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation* 111:480-87.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV)* (Çev. ed.: E Köroğlu). Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1995.
- Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL ve ark. (1997) Heart rate variability: Origins, methods, and interpretative caveats. *Psychophysiology* 34:623-48.
- Berntson GG, Lozano DL, Chen YJ (2005) Filter properties of root mean square successive difference (RMSSD) for heart rate. *Psychophysiology* 42:246-52.
- Blechert J, Michael T, Grossman P ve ark. (2007) Autonomic and respiratory characteristics of posttraumatic stress disorder and panic disorder. *Psychosomatic Medicine* 69:935-43.
- Bloomfield DM, Kaufman ES, Bigger JT ve ark. (1997) Passive head-up tilt and actively standing up produce similar overall changes in autonomic balance. *American Heart Journal* 134:316-20.
- Boettger S, Hoyer D, Falkenhahn K ve ark. (2006) Altered diurnal autonomic variation and reduced vagal information flow in acute schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 117:2715-22.
- Carney RM, Freedland KE, Stein PK ve ark. (2000) Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosom. Med* 62:639-47.
- Chalmers JA, Quintana DS, Abbott MJ ve ark. (2014) Anxiety disorders are associated with reduced heart rate variability: A meta-analysis. *Front Psychiatry* 5: 80. doi: 10.3389/fpsy.2014.00080. eCollection 2014.
- Cohen H, Benjamin J, Geva AB ve ark. (2000) Autonomic dysregulation in panic disorder and in post-traumatic stress disorder: application of power spectrum analysis of heart rate variability at rest and in response to recollection of trauma or panic attacks. *Psychiatry Res* 96:1-13.
- Cohen H, Benjamin J (2006) Power spectrum analysis and cardiovascular morbidity in anxiety disorders. *Auton Neurosci* 128:1-8.
- Diveky T (2012) Heart rate variability spectral analysis in patients with panic disorder compared with healthy controls. *Neuro Endocrinol Lett* 33:156-66.
- Durdu GŞ, Kayıkcıoğlu M, Pırıldar Ş ve ark. (2018) Evaluation of Heart Rate Variability in Drug Free Panic Disorder Patients. *Arch Neuropsychiatry* 55:364-69.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M ve ark. (1996) *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV)*. Washington, D.C.: American Psychiatric Press Inc.
- Fleet R, Lavoie K, Beitman BD (2000) Is panic disorder associated with coronary artery disease? A critical review of the literature. *J Psychosom Res* 48: 347-56.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M (1995) Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 91:999-1005.
- Friedman BH (2007) An autonomic flexibility-neurovisceral integration model of anxiety and cardiac vagal tone. *Biol Psychol* 74:185-99.
- Friedman BH, Thayer JF (1998) Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability. *Journal of Psychosomatic Research* 44:133-51.
- Garakani A, Martinez JM, Aaronson CJ ve ark. (2009) Effect of medication and psychotherapy on heart rate variability in panic disorder. *Depress Anxiety* 26:251-8.
- Gomez-Camirero A, Blumentals WA, Russo LJ ve ark. (2005) Does panic disorder increase the risk of coronary heart disease? A cohort study of a national managed care database. *Psychosomatic Medicine* 67:688-91.
- Gorman JM, Sloan RP (2000) Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *Am Heart J* 140:77-83.
- Gurguis GN, Uhde TW (1998) The relationship between plasma MHPG and NE: employing regression models in estimating centrally derived MHPG and peripheral NE turnover rate in panic disorder. *J Psychiatr Res* 32:11-7.
- Guy W (1976) *The Clinical Global Impression Scale. ECDEU Assessment Manual For Psychopharmacology, Revised*, Rockville: National Institute of Mental Health s. 218-22.
- Hamilton M (1959) The assesment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 32:50-5.
- Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 23:56-62.
- Hovland A, Pallesen S, Hammar A ve ark. (2012) The relationships among heart rate variability, executive functions, and clinical variables in patients with panic disorder. *Int J Psychophysiol* 86:269-75.
- Ito T, Inoue Y, Sugihara T ve ark. (1999) Autonomic function in the early stage of panic disorder: Power spectral analysis of heart rate variability. *Psychiatry Clin Neurosci* 53:667-72.
- Katerndahl DA (2008) The association between panic disorder and coronary artery disease among primary care patients presenting with chest pain: An updated literature review. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry* 10:276-85.
- Kayıkcıoğlu M, Payzın S (2001) Kalp hızı değişkenliği. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 29:238-45.
- Kemp A (2011) Depression, antidepressant treatment and the cardiovascular system. *Acta Neuropsychiatrica* 23:82-3.

- Kemp A, Quintana DS, Felmingham KL ve ark. (2012) Depression, comorbid anxiety disorders, and heart rate variability in physically healthy, unmedicated patients: implications for cardiovascular risk. *PLoS One* 7: e30777. doi: 10.1371/journal.pone.0030777.
- Kikuchi M, Hanaoka A, Kidani T (2009) Heart rate variability in drug-naïve patients with panic disorder and major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33:1474-8.
- Klein E, Cnaani E, Harel T ve ark. (1995) Altered heart rate variability in panic disorder patients. *Biol Psychiatry* 37:18-24.
- Kobayashi F, Watanabe T, Akamatsu Y ve ark. (2005) Acute effects of cigarette smoking on the heart rate variability of taxi drivers during work. *Scand J Work Environ Health* 31:360-6.
- Kotianova A, Kotian M, Slepceky M ve ark. (2018) The differences between patients with panic disorder and healthy controls in psychophysiological stress profile. *Neuropsychiatr Dis Treat* 7;14:435-41.
- Martinez JM, Garakani A, Kaufmann H ve ark. (2010) Heart rate and blood pressure changes during autonomic nervous system challenge in panic disorder patients. *Psychosomatic Medicine* 72:442-49.
- McCraty R, Atkinson M, Tomasino D ve ark. (2001) Analysis of twentyfour hour heart rate variability in patients with panic disorder. *Biol Psychology* 56:131-50.
- Miu AC, Heilman RM, Miclea M (2009) Reduced heart rate variability and vagal tone in anxiety: Trait versus state, and the effects of autogenic training. *Auton Neurosci* 145:99-103.
- Monkul ES, Tural Ü, Onur E ve ark. (2004) Panic Disorder Severity Scale: Reliability and validity of the Turkish Version. *Depression and Anxiety* 20:8-16.
- Nahshoni E, Aravot D, Aizenberg D ve ark. (2004) Heart rate variability in patients with major depression. *Psychosomatics* 45:129-34.
- Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999) DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Türkçeye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 12:233-36.
- Perini R, Veicsteinas A (2003) Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J Appl Physiol* 90:317-25.
- Peschel SK, Feeling NR, Vögele C ve ark. (2016) A meta-analysis on resting state high-frequency heart rate variability in bulimia nervosa. *Eur Eat Disord Rev* 24:355-65.
- Petrowski K, Herold U, Joraschky P ve ark. (2010) The effects of psychosocial stress on heart rate variability in panic disorder. *German Journal of Psychiatry* 13:66-73.
- Petrowski K, Wichmann S, Siepmann T ve ark. (2016) Effects of mental stress induction on heart rate variability in patients with panic disorder. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, DOI 10.1007/s10484-016-9346-9.
- Pittig A, Arch JJ, Lam CW ve ark. (2013) 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. *Int J Psychophysiol* 87:19-27.
- Rechlin T, Weis M, Spitzer A ve ark. (1994) Are affective disorders associated with alterations of heart rate variability? *J Affect Disord* 32:271-5.
- Rennie KL, Hemingway H, Kumari M ve ark. (2003) Effects of moderate and vigorous physical activity on heart rate variability in a British study of civil servants. *Am J Epidemiol* 158:135-43.
- Rottenberg J (2007) Cardiac vagal control in depression: a critical analysis. *Biol Psychol* 74:200-11.
- Seier FE, Kellner M, Yassouridis A ve ark. (1997) Autonomic reactivity and hormonal secretion in lactate-induced panic attacks. *Am J Physiol* 272(6 Pt 2): H2630-8.
- Shear MK, Brown TA, Barlow DH ve ark. (1997) Multicenter collaborative panic disorder severity scale. *Am J Psychiatry* 154:1571-5.
- Shinba T (2017) Major depressive disorder and generalized anxiety disorder show different autonomic dysregulations revealed by heart rate variability analysis in first-onset drug-naïve patients without comorbidity. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 71:135-45.
- Slaap BR, Boshuizen ML, van Roon AM ve ark. (2002) Heart rate variability as predictor of nonresponse to mirtazapine in panic disorder: a preliminary study. *Int Clin Psychopharmacol* 17:69-74.
- Sullivan GM, Kent JM, Kleber M ve ark. (2004) Effects of hyperventilation on heart rate and QT variability in panic disorder pre and post-treatment. *Psychiatry Res* 125:29-39.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) Heart rate variability. Standards of measurement, physiologic interpretation, and clinical use. *Circulation* 93:1043-65.
- Thayer JF, Lane RD (2000) A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of Affective Disorders* 61:201-16.
- Thayer JF, Lane RD (2007) The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biological Psychology* 74:224-42.
- Tsuji H, Larson MG, Venditti Jr FJ ve ark. (1996) Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. *Framingham Heart Study Circ* 94:2850-5.
- Tucker P, Adamson P, Miranda R Jr ve ark. (1997) Paroxetine increases heart rate variability in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 17:370-6.
- Tully PJ, Baune BT (2014) Comorbid anxiety disorders alter the association between cardiovascular diseases and depression: the German National Health Interview and Examination Survey. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 49:683-91.
- Udupa K, Sathyaprabha TN, Thirthalli J ve ark. (2007) Alteration of cardiac autonomic functions in patients with major depression: A study using heart rate variability measures. *J Affect Disord* 100:137-41.
- van Megan HJ, Westenberg HG, Den Boer JA ve ark. (1996) The panic-inducing properties of the cholecystokinin tetrapeptide CCK4 in patients with panic disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 6:187-94.
- Walters K, Rait G, Petersen I ve ark. (2008) Panic disorder and risk of new onset coronary heart disease, acute myocardial infarction, and cardiac mortality: cohort study using the general practice research database. *Eur Heart J* 29:2981-8.
- Wise V, McFarlane AC, Clark CR ve ark. (2011) An integrative assessment of brain and body function 'at rest' in panic disorder: a combined quantitative EEG/autonomic function study. *International Journal of Psychophysiology* 79:155-65.
- Woodward SH, Arsenault NJ, Voelker K ve ark. (2009) Autonomic activation during sleep in posttraumatic stress disorder and panic: A mattress actigraphic study. *Biological Psychiatry* 66:41-6.
- Yang AC, Hong CJ, Tsai SJ (2010) Heart rate variability in psychiatric disorders. *Taiwanese Journal of Psychiatry* 24:99-109.
- Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N ve ark. (1998) Hamilton Depresyon ve Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arasında güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 9:114-7.
- Yeragani VK, Meiri PC, Pohl R ve ark. (1990) Heart rate and blood pressure changes during postural change and isometric handgrip exercise in patients with panic disorder and normal controls. *Acta Psychiatr Scand* 81:9-13.
- Yeragani VK, Pohl R, Balon R ve ark. (1992) Effect of imipramine treatment on heart rate variability measures. *Neuropsychobiology* 26:27-32.
- Yeragani VK, Pohl R, Berger R ve ark. (1993) Decreased heart rate variability in panic disorder patients: a study of power-spectral analysis of heart rate. *Psychiatry Res* 46:89-103.
- Yeragani VK, Sobolewski E, Igel G ve ark. (1998) Decreased heart-period variability in patients with panic disorder: a study of Holter ECG records. *Psychiatry Res* 78:89-99.
- Yeragani VK, Jampala VC, Sobolewski E ve ark. (1999) Effects of paroxetine on heart period variability in patients with panic disorder: a study of holter ECG records. *Neuropsychobiology* 40:124-8.
- Yeragani VK, Tancer M, Uhde T (2003) Heart rate and QT interval variability: abnormal alpha-2 adrenergic function in patients with panic disorder. *Psychiatry Res* 121:185-96.
- Yetkin S, Erdamar A, Yokuşoğlu M ve ark. (2014) Panik Bozukluğu Hastalarında Uykuda Kalp Hızı Değişkenliği. *Türk Uykü Tıbbi Dergisi* 1:28-32.