

Psikiyatrik Bozukluklarda Otonom Disfonksiyon

Autonomic Dysfunction in Psychiatric Disorders

Hande Besna Göçen¹, Ali Veysel Özden¹

¹Bahçeşehir Üniversitesi, İstanbul

ÖZ

Otonom sinir sistemi ve disfonksiyonu birçok hastalıkla ilişkilidir. Sağlıklı bir birey için sempatik ve parasempatik sistemin dengede olması ve kapasitesinin yüksek olması gerekir. Psikiyatrik hastalıklarda vagus sinirinin aktivitesinde bozulmalar vardır. Bu bozulmalar otonom disfonksiyona sebep olabilir. Panik bozukluğu, depresyon, bipolar bozukluk, şizofreni, travma sonrası stres bozukluğu, anksiyete bozuklukları ve madde bağımlılığı dahil olmak üzere psikiyatrik bozuklukları olan kişilerde kalp atış hızı değişkenliğinde azalmalar görülmektedir. Kalp atış hızı değişkenliği otonom fonksiyonların belirlenmesinde güvenilir bir belirteçtir ve kalp atış hızındaki azalmalar psikiyatrik bozuklukları olan hastalarda ani kardiyak ölüm riskine neden olmaktadır. Psikiyatrik hastalıklarda otonom disfonksiyon görülmektedir. Otonom disfonksiyon hastalığın başlangıcında değil hastalık sürecinde gerçekleşmektedir. Otonom disfonksiyon hastalık progresyonunu hızlandırmaktadır. Bu yüzden otonom fonksiyonlar kontrol edilmelidir. Böylece hastalık semptomları bu sayede azalabilir ve otonom disfonksiyonun neden olduğu morbidite ve mortalite azaltılabilir.

Anahtar sözcükler: Otonom disfonksiyon, kalp hızı değişkenliği, psikiyatrik bozukluklar

ABSTRACT

The autonomic nervous system and its dysfunction are associated with many diseases. For a healthy individual, it is essential that the sympathetic and parasympathetic systems are balanced and functioning at a high capacity. Psychiatric disorders often exhibit disruptions in the activity of the vagus nerve, which can lead to autonomic dysfunction. People with psychiatric disorders, including panic disorder, depression, bipolar disorder, schizophrenia, post-traumatic stress disorder, anxiety disorders, and substance addiction, often show reduced heart rate variability. Heart rate variability is a reliable marker for assessing autonomic functions, and decreased heart rate variability in individuals with psychiatric disorders can lead to an increased risk of sudden cardiac death. Autonomic dysfunction is observed in psychiatric disorders, and it occurs during the course of the illness, not necessarily at its onset. Autonomic dysfunction accelerates the progression of the disease. Therefore, controlling autonomic functions is crucial. This can help reduce disease symptoms and decrease the morbidity and mortality caused by autonomic dysfunction."

Keywords: Autonomic dysfunction, heart rate variability, psychiatric disorders

Giriş

Otonom sinir sistemi (ANS) kalp atış hızı, kan basıncı, cinsel uyarılma ve sindirim gibi istemsiz fizyolojik süreçleri düzenler. Periferik sinir sisteminin alt bileşenidir. Otonom sinir sistemi sempatik, parasempatik ve enterik sinir sistemlerini içerir. Sempatik sinir sistemi (SNS) ve parasempatik sinir sistemi (PNS), merkezi sinir sistemine (CNS) motor çıktı ve duyuşal girdi sağlayan afferent lifler ve efferent lifler içerir (Waxenbaum ve ark. 2023). Sempatik ve parasempatik sistemler sürekli aktiftir ve temel aktivite seviyeleri sempatik ve parasempatik ton/ tonus olarak tanımlanır. Birincisi sistemik arteriyollerde bulunurken ikincisi bağırsaklarda bulunur. Dinlenme durumunda kalpte parasempatik aktivite (parasempatik ton) baskın iken, eforla sempatik aktivite artar (Guyton ve ark. 2003).

Psikiyatrik bozukluklar ölüm riskinin artmasına neden olmaktadır. Bu artan riskin yaklaşık %60'ı kardiyovasküler hastalıklar ve eşlik eden fiziksel hastalıklardan kaynaklanmaktadır (Robson ve Gray 2007). Çalışmalar psikiyatrik bozukluklarda kardiyovasküler hastalık riskinin yaklaşık 2-3 kat arttığını göstermektedir. Kalbin otonomik regülasyonu kardiyovasküler fonksiyonlarda önemli bir rol oynar (Anderson ve ark. 1989). Eğer otonomik disfonksiyon gerçekleşirse bunu takiben psikiyatrik hastalıklar da gelişebilir. Zayıf kardiyak otonomik düzenleme kalp yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir ve artan vagal girdi (vagal sinir stimülasyonu) ventriküler fibrilasyona ve ani kardiyak ölüme karşı koruyucudur. Kalp atış hızı değişkenliği (HRV), kalpte zaman içinde atımdan atıma varyasyonun değerlendirilmesi, kardiyak otonomik fonksiyon için güvenilir bir indeks sağlar (Alvares ve ark. 2016).

Yazışma Adresi /Address for Correspondence: Hande Besna Göçen, Bahçeşehir Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Fizyoterapi Bölümü, İstanbul, Türkiye **E-mail:** handegocen@outlook.com

Geliş tarihi/Received: 20.07.2023 | **Kabul tarihi/Accepted:** 20.10.2023

Sağlıklı otonomik kardiyak kontrol miyokard enfarktüsü ve gelecekteki diğer kardiyak olaylara karşı korunmaya yardımcı olan kalp atış hızında yüksek derecede değişkenlik ile karakterize edilirken, sinoatriyal düğüme daha düşük parasempatik girdi, ani ve ani olmayan kardiyak ölüme neden olabilir (La Rovere ve ark. 2003). Prospektif kanıtlar, HRV'deki azalmaların bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan hastalarda daha yüksek ilk kardiyak olay insidansı ile ilişkili olduğunu ve daha sonra kardiyovasküler hastalık gelişimine sebep olduğunu göstermiştir. Bu nedenle HRV'deki azalmalar, çeşitli hastalık durumları için bir belirteç olarak kabul edilmiştir (Alvares ve ark. 2016).

Çok sayıda kanıt depresyon, şizofreni, anksiyete bozuklukları ve madde bağımlılığı dahil olmak üzere psikiyatrik bozuklukları olan kişilerde HRV'de azalmalar bulunduğunu göstermektedir. İncelemeler HRV'deki azalmaların psikiyatrik bozuklukları olan hastalarda ani kardiyak ölüm riskinin artmasına katkıda bulunan önemli bir mekanizma sağladığını öne sürmüştür (Licht ve ark. 2009, Kemp ve ark. 2010, Quintana ve ark. 2013).

2019 yılında Mulkey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada merkezi otonom sinir sistemi (ANS), yenidoğanda kardiyovasküler ve solunum homeostazını sürdürmek için gerekli olduğu ve daha yüksek kortikal fonksiyonları desteklemede kritik bir role sahip olduğu savunulmuştur. Doğumda, merkezi ANS olgunlaşır ve olumsuz çevresel ve fizyolojik etkilere karşı savunusuzdur. Psikolojik ve vücut tepkilerini bütünleştirmek için ANS ve limbik sistem arasında gelişimin erken dönemlerinde kritik bağlantılar kurulur (Montagna ve Nosarti 2016).

Stephen Porges tarafından geliştirilen Polyvagal Teori otonomik vagal dürtü modülasyonunun sosyal tepkileri nasıl kontrol ettiğini ve çok çeşitli nöropsikiyatrik bozuklukların yetersiz vagal tonus, aşırı vagal reaktivite ve bozulmuş vagal dengeden kaynaklanabileceğini açıklamıştır. Fetüs ve yenidoğanda prematürite büyüme kısıtlaması ve çevresel stres gibi ek koşullar altında, olgunlaşmamış ANS "dismatürasyon" geçirebilir. Rahim içi ortamın yanı sıra anne stresi ve sağlığı da oldukça önemlidir ve bebeklerde ANS değişikliklerine ve çocuklarda nöropsikiyatrik hastalıklara neden olduğu gösterilmiştir (Mulkey ve ark. 2019). Çalışmamızın temel amacı psikiyatrik hastalıklarda otonom sinir sisteminin işleyişini, otonom disfonksiyonu araştırmak ve bu hastalıklara bağlı olarak otonom sistemdeki değişkenliğin ne yönde olduğunu belirlemektir. Çalışmamızın literatüre katkısı psikiyatrik hastalıklarda otonom disfonksiyonun hastalığın seyrinde önemli bir role sahip olduğu ve bu hastalıklarda otonom fonksiyonların kontrol altında olması gerektiğidir.

Polivagal Teori ve Bozulmuş Vagal Denge

Vagus siniri (VN), otonom sinir sisteminin önemli bir bileşenidir. Karışık bir sinir olarak VN, beyin ile bağırsak arasındaki, yani beyin-bağırsak eksenini arasındaki çift yönlü etkileşimlere katkıda bulunur. Sempato-vagal dengenin bir göstergesi olan kalp atış hızı değişkenliği ile değerlendirilen düşük vagal tonu, fonksiyonel sindirim bozuklukları, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ya da çeşitli psikiyatrik hastalıklarda gözlemlenebilir (Bonaz ve ark. 2016).

Polivagal teori ilk olarak 1995 yılında Porges tarafından önerilmiştir. Dikkatin sürdürülmesi, görev yönetimi ve duygusal düzenleme gibi beyin işlevlerinin polivagal teorisinin ilkelerine dayalı olarak kardiyak vagal kontrol ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Teori vagal sinirin iki ana dalının rolüne odaklanır. Eski dal vagusun miyelinsiz dorsal motor çekirdeğinden ve daha yeni dal miyelinli nükleus ambiguus'tan çıkar. Çevremize verilen sosyal tepkiler vagal girdi veya limbik sistemin bileşenleri aracılığıyla vagal geri çekilmeye aracılık eder (Porges ve Furman 2011).

Polivagal teori, parasempatik sinir sisteminin sosyal iletişim için gerekli olan yüz ve baş kas hareketlerinin düzenlenmesini yönettiğini ileri sürer. Altı aylık ve daha büyük yaşta vagal gelişim sosyal davranışı ve davranışsal durumun ruh hali düzenlenmesini etkilemeye başlar. Bebek 'yüz-kalp' bağlantısı veya sosyal etkileşim sistemi geliştirir. Bu sayede duyguları ve davranışsal tepkileri iletmek için yüz/boyundaki kas aktivitesini devreye sokar ve kardiyovasküler fonksiyondaki beyin sapı aracılı tepkilerle uyum içindedir. Bu kaslar miyelinli vagus ile ilişkili özel visseral efferent yollar tarafından innerve edilir ve bebeğin sosyal ipuçları göstermesini ve ebeveyn/bakıcı ilişkisini kurmasını sağlar. Bireylerin sosyal katılım sisteminin gelişimini sağlayan hem serebral kortikal yapıların hem de ANS'nin adım adım olgunlaşmasıdır. Çok çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklar, yetersiz vagal tonus veya aşırı vagal reaktivite ile vagal dengedeki bozulmadan etkilenebilir (Beauchaine ve ark. 2007, Porges ve Furman 2011).

Polivagal teori için psikopatolojide duygu düzenleme bozukluğunun rolüne ve birçok klinik sendromda işleyen anormal otonom sinir sisteminin gelişimine neden olmuştur. Polyvagal teori zihin/beden bağlantısının bir parçası olarak otonomik düzenlemeye bir yaklaşım sunar. Bu yaklaşım, çeşitli ortamlarda fizyolojik ve duygusal sonuçları olumlu yönde etkileyen bir öz düzenleme aracı olarak kanıtlanmış etkinliği ile çeşitli bağlamlarda

incelenmiştir. Öz-düzenleme daha iyi, daha açık düşünmeyi ve daha iyi problem çözme yeteneklerini, sıkıntı ve kaygıyı yönetmek için bir araç olarak iletişimi teşvik eder (Bailey ve ark. 2020).

Otonom dengesizlik ve özellikle azalmış parasempatik tonus anksiyete, depresyon, travma sonrası stres bozukluğu ve şizofrenide rol oynar. Bu koşullarda amigdala ve prefrontal korteks tarafından stres etkenlerine verilen sempatik aracılı tepkiler, parasempatik sistem tarafından yetersiz karşılanabilir (Thayer ve Brosschot 2005). Vagal dengenin bozulmasına sebep olur. Erken doğmuş bebeklerde sosyal etkileşim sisteminin daha düşük vagal aktiviteden dolayı olgunlaşmamış olması, ebeveynler/bakıcı ile normal ortak düzenlemeyi sağlamak için uygun sosyal ipuçlarının eksikliğine neden olabilir (Porges ve Furman 2011).

Çoğu durumda vücut istikrarlı bir işleyişi sürdürerek homeostaz oluşturmaya çalışır. Değişen bir ortamda vücudun optimal işleve sahip olması için uyum sağlaması gerekebilir bu durum allostasis olarak bilinir. Allostasis farklı fizyolojik ve çevresel taleplere rağmen en iyi işleyişi sürdürme girişimini tanımlar. Örneğin, kronik stres durumlarında, vücut değişen ortamı tahmin edebilir ve belirli bir işlev düzeyini sürdürdüğü allostatik duruma girebilir. Çevre daha dengeli/normal (ön stresör) duruma döndüğünde sinir sisteminin önceki duruma dönme yeteneğini koruduğu "homeostatik" plastisite fırsatı da olabilir (Beauchaine ve ark. 2007).

Psikiyatrik bozukluklar, panik bozukluk, depresyon, bipolar bozukluk, şizofreni, tramva sonrası stres bozukluğu, uyku, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, madde bağımlılığı, otizm şeklinde sıralanabilir.

Panik Bozukluk

Tekrarlanan beklenmedik panik ataklar ile karakterize bir anksiyete bozukluğudur. Panik ataklar çarpıntı, terleme, titreme, nefes darlığı, uyuşma veya korkunç bir şeyin olacağı hissini içeren ani yoğun korku dönemleridir. Semptomlar dakikalar içinde etkilerini artırır ve en yüksek derecelerine çıkarlar. Daha fazla atağın gelmesinden kaygı duyarak geçmişte atakların meydana geldiği yerlerden kaçınmayla sonuçlanacak endişeler olabilir (APA 2013).

Panik bozukluk etiolojisinde otonom sinir sistemi disfonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan yöntemlerden biri HRV olarak tanımlanmıştır. HRV, otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik (vagal) dalları tarafından kontrol edilir ve parasempatik sistem tarafından otonomik uyarım kapasitesini yansıtır. Yapılan bir çalışmaya göre başka herhangi bir tıbbi ve psikiyatrik hastalığı olmayan panik bozukluğu olan ilaç kullanmamış hastalarda HRV zaman alanı parametrelerini 24 saatlik Holter EKG analizine dayalı olarak değerlendirilmiştir. Çalışma grubunu 41 PB hastası ve 46 sağlıklı kontrol oluşturulmuştur. Katılımcılara Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDRS), Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HARS), Panik Bozukluk Şiddet Ölçeği (PDSS) ve Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI-S) uygulanmıştır. 24 saatlik Holter EKG sonuçları incelendi ve zaman parametreleri değerlendirilmiştir. Çalışmada elde edilen veriler panik bozukluğu olan hastalarda parasempatik aktiviteyi yansıtan bazı HRV parametrelerinde azalma olduğunu göstermiştir (Gündüz ve ark. 2019).

Bir çalışmada panik bozukluğu olan hastalarda depresyon ve HRV indeksleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Ayaktan panik bozukluğu tanısı alan 110 hasta katılmıştır. Aralık 2018-Mart 2020 tarihleri arasında Konkuk Üniversitesi Hastanesi polikliniğine başvuran panik bozukluğu hastalarının tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmada kullanılan ölçümler arasında Panik Bozukluğu Şiddet Ölçeği-Öz Bildirim, Beck Depresyon Envanteri (BDÖ-II), Uykusuzluk Şiddet İndeksi ve HRV bulunmaktadır. Sonucunda depresyonlu hastalarda HRV indekslerinin azaldığını göstermiştir, düşük frekans/yüksek frekans (LF/HF) oranı azalmıştır. HRV endeksleri, panik bozukluğu olan hastalarda depresif belirtileri saptamak için yararlı olabilir (Hong ve ark. 2022).

Depresyon

Depresif duygudurumu depresyon ya da bunalım, bir olay karşısında duyulan beklentilerin olumsuz yönde olması veya beklentilerin olumsuz yönde gittiği sanırsıdır (Lin ve ark. 2011). Vücudun içerisinde ya da çevrede kişiyi rahatsız eden stres varlığında sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış görülür. Düşük depresyonda sempatik sinir sistemi, ağır depresyonda ise parasempatik sinir sistemi etkin rol oynar (Zwart ve ark. 2019).

Depresyon, tüm dünya bölgelerinde her yaşta insanda görülür ve küresel yükü 1990 ile 2010 arasında %37,5 artmıştır. Otonomik değişiklikler genellikle değişen ruh hali durumlarında bulunur. Vagal geri çekilmeyi teşvik eden otonom sinir sistemi işleyişindeki değişiklikler, kalp atış hızı değişkenliği (HRV) indekslerindeki azalmalara yansır. Azalan HRV, duygusal düzensizliği, azalan psikolojik esnekliği ve kusurlu sosyal katılımı karakterize eder

ve bunlar da prefrontal korteks hipoaktivitesiyle bağlantılıdır. Bu kanıtlar, HRV'nin psikolojik/fiziksel komorbiditeler için faydalı bir endofenotipi temsil edebileceği fikrini desteklemektedir (Sgoifo ve ark. 2015).

Thayer ve Lane (2009), duygu düzenleme ve düzensizlik bağlamında bir nörovisseral entegrasyon modeli ortaya koymuşlardır. Yazarlara göre duygusal düzenleme, sağlık için güçlü sonuçları olan bir beceridir. HRV, duygusal düzenlemenin gerekli olduğu durumlarda kullanılabilir bir kaynaktır. Çalışmada, daha yüksek derecede temel HRV'ye sahip bireylerin bağlama uygun duygusal tepkiler ürettikleri saptanmış, ayrıca, duygusal değişim gerektiren durumlara yanıt olarak HRV'deki fazık aktivasyonların, etkili duygusal düzenlemeyi kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Başka bir deyişle, HRV, duygusal aktivasyonu modüle etmek için kullanılabilir bir araç olarak işlev görür. Bu nedenle, HRV ile duygusal düzenleme arasındaki ilişkinin, fiziksel sağlık ile depresyon, kaygı, öfke gibi belirli duygusal durumlar arasındaki bağlantıyı incelemede önemli çıkarımları vardır (Thayer ve Lane 2009). Diğer araştırmalar, HRV'nin psikolojik esneklik, öz düzenleme ve sosyal katılım için bireysel kapasitenin bir indeksi olarak kabul edilebileceği fikrini desteklemektedir. Kemp ve arkadaşları (2012), insan sosyal davranışında ve bilişinde bir nöropeptit olan, eksojen olarak uygulanan oksitosinin, istirahat HRV'sini artırdığını bildirdi (Sgoifo ve ark. 2015).

Bipolar Bozukluk

Bipolar bozukluk veya iki uçlu duygudurum bozukluğu her biri günlerden haftalara kadar süren depresif ve manik ataklar ile karakterize edilen, bireyin tamamıyla sağlıklı bir duygudurum dönemine de girebildiği, bir duygudurum bozukluğudur. Yaşanan bu iki dönemin ortak özelliği, kişilerin duygudurumunda olağan seyrinden farklı özellikte ve süreklilik arz eden bir yaşantısı olmasıdır (Vahia 2013).

Bir çalışmada, sendrom altı depresif dönemdeki bipolar hastaların kalp hızı değişkenliğini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak ve depresif belirtilerin şiddeti ile kalp hızı değişkenliği arasındaki ilişkiyi değerlendirmek hedeflenmiştir. Sendrom altı depresif fazdaki 33 bipolar hasta ve 59 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır. Son 1 ayda Montgomery-Åsberg depresyon derecelendirme ölçeği skoru ≤ 10 ve Clinical Global İzlenim-Şiddet ölçeği (CGI-S) ≤ 3 olan bir hasta subsendromal depresif fazda kabul edilmiştir. Yaklaşık 10 dakikalık sırtüstü istirahatten sonra, tüm katılımcılara uzuv elektrotları kullanılarak sırtüstü pozisyonda 5 dakika boyunca istirahat elektrokardiyogramları uygulanmıştır. HRV'nin farklı parametreleri, zaman ve frekans alanlarında analiz edilmiştir. Sendrom altı depresif durumdaki bipolar bozukluğu olan hastalar, sağlıklı kontrollere göre HRV azalmıştır ve HRV'deki azalma, bipolar hastalarda semptomların şiddeti ile ilişkili görünmektedir (Lee ve ark. 2012).

Şizofreni

Şizofreni bölünmek, ayrılmak, parçalanmak anlamına gelir. Hastalık, algılama ve düşünme yetilerinde meydana gelen bozukluklara bağlı olarak kişinin davranışlarında da değişime, bozulmalara yol açar. Bu bozulmalar, şizofreni hastasının kendisini rahatsız etmeye başlayan dış dünyadan bağımsız, kişiler arası ilişkilerden ve gerçeklerden uzaklaşarak kendi kendine yeni bir dünya kurmasına neden olur (Goldner 2002).

Önceki çalışmalarda akut şizofreni hastalarında ve birinci derece akrabalarında azalmış vagal modülasyon gözlemlenmiştir, bu da genetik bir yatkınlığı düşündürmektedir. Vagal modülasyonu araştırmak için 19 hasta, 19 akrabası ve 19 eşleştirilmiş kontrol deneğinde kalp atış hızı ve solunum arasındaki bağlantıyı merkezi otonomik fonksiyonun ölçüsü olarak analiz edilmiştir. Kalp atış hızı ve solunumun etkileşimi, her iki zaman serisi arasındaki eş zamansızlığı gösteren, doğrusal olmayan cross-ApEn parametresini uygulayan tüm gruplarda araştırılmıştır. Ek olarak, HRV zaman ve frekans alanının ölçümleri elde edilmiştir. Sonuçlar, daha önce şizofreni hastalarında tanımlanan otonom disfonksiyonun birinci derece akrabalarda da mevcut olduğunu düşündürmektedir. Bu, hastalar ve akrabalarındaki beyin sapı aktivitesindeki değişikliklerle ilgili olabilir. Hastalar ve aile üyelerinde ortak bir genetik arka plan olduğu varsayılabilir (Berger 2010).

HRV araştırması, şizofreni hastaları arasında azalmış parasempatik aktivite düzeylerini tanımlamıştır. HRV araştırması, şizofreni hastalarının başlangıçtaki sempatik stres tepkisinde herhangi bir anormallik olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, kanıtlar sürekli olarak hastaların parasempatik aktivitedeki eksikliklerin bir sonucu olarak bir stres tepkisinden kurtulma kapasitelerinin azaldığını göstermiştir. Ayrıca, azalmış vagal ton olarak da bilinen azalmış PNS yanıtının, artan semptom şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, gözlemlenen vagal tonus bozukluğunun yalnızca pozitif semptomolojinin varlığından dolayı kaygıdan kaynaklandığı yönünde düşünülse de, ek çalışmalar şizofreni hastalarının psikotik olmayan akrabalarında benzer parasempatik işlev bozukluğunu tanımlamıştır. Ortaya çıkan sempatovagal dengesizliğin, hastalar arasında

sempatik sinir sistemi aktivitesinin anormal bir şekilde yükselmediği gerçeğine rağmen, genel bir sempatik baskınlığa yol açtığına varılmıştır (Montaquila ve ark. 2015).

Şizofreni, yaşam beklentisinin 15-20 yıl azalmasına neden olan metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riskinin artmasıyla birlikte çok çeşitli pozitif, negatif ve bilişsel belirtilerle karakterize edilen bir psikiyatrik bozukluktur. Artmış sempatik aktivite ve azalmış parasempatik aktivite şeklinde otonom disfonksiyonun, şizofreni ve tedavisinde rol oynadığı varsayılmaktadır. Yapılan çalışmada şizofreniyi otonomik bir mercekte incelemek ve otonom disfonksiyonu şizofreninin farklı alanlarına ilişkin kanıtları sentezlemektir. Otonom aktiviteyi değerlendirmek için çeşitli yöntemler kullanılarak otonom disfonksiyonun semptom şiddeti, kognitif bozukluk ve metabolik sendrom ve yüksek VKİ gibi kardiyometabolik komorbiditelerin gelişimi dahil olmak üzere şizofreni patofizyolojisinin birçok yönüyle ilişkili olduğu bulunmuştur. İnceleme ayrıca, otonom disfonksiyonu incelemenin, şizofreni ve tedavisi ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmaya yardımcı olabileceği yolları da önermiştir. Psikiyatrik olmayan sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, şizofrenili hastalar azaltılmış HRV ve vagal kardiyak kontrol saptanmıştır. Yapılan yeni araştırmalar, şizofreni hastalarında, ilaç, yaş veya vki etkilerinden bağımsız olarak, sağlıklı kontroller ve diğer psikiyatrik kontrollerle karşılaştırıldığında HRV'nin azaldığını göstermiştir. Otonom disfonksiyon anksiyete ve duygudurum bozuklukları gibi diğer psikiyatrik bozuklukların karakteristik bir özelliğidir; ancak, otonom disfonksiyonun psikotik bozukluklarda en fazla olduğu görülmektedir (Stogios ve ark. 2021).

Travma Sonrası Stres Bozukluğu

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), büyük bir travmatik olaydan sonra bir grup bireyde gelişen, zayıflatıcı bir psikiyatrik durumdur. TSSB'nin yaşam boyu yaygınlığının dünya çapında %3,9 civarında olduğu tahmin edilmektedir (Koenen ve ark. 2017). TSSB'nin tanısal semptomları arasında izinsiz giriş (veya yeniden deneyimleme), kaçınma, bilişlerde ve ruh halindeki olumsuz değişiklikler ve aşırı uyarılma yer alır. TSSB'si olan kişiler bu semptomları bir aydan fazla bir süre boyunca şiddetli sıkıntı ve işlevsellik kaybıyla birlikte sergilerler (Brewin 2001).

Bir meta-analize göre TSSB'de HRV ile değerlendirilen otonomik işlev bozukluğu incelenmiştir. ANS işlevindeki değişiklikler, TSSB dahil olmak üzere çeşitli ruhsal bozukluklarda da gözlemlenmiştir. TSSB ile ilgili önceki araştırmalar TSSB hastalarında kontrollere kıyasla daha düşük HRV bulmuş, bu da değişmiş sempatik ve parasempatik aktiviteye işaret etmektedir, ancak bulgular tutarsızdır. Bu meta-analizde başlangıçta ve stres sırasında TSSB'si olan bireyler ile sağlıklı kontroller arasındaki HRV indekslerindeki farklılıkları incelenmesi hedeflenmiş ve TSSB'nin ANS disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Schneider ve Schwerdtfeger 2020).

TSSB riskinde cinsiyet farklılıklarının incelendiği bir çalışmada, 7 milyondan fazla ABD'li yetişkin ve askeri nüfusun yaklaşık %20'si, önemli ölçüde daha yüksek kardiyovasküler hastalık geliştirme riskiyle bağlantılı olan TSSB'ye sahip olduğu bildirilmiştir. Kadınların, erkeklere kıyasla travmatik bir olay yaşadından sonra TSSB geliştirme olasılığı iki kat fazladır. Mevcut literatür TSSB'de artmış sempatik reaktivite ve azalmış parasempatik aktivite dahil olmak üzere daha yüksek inflamasyon ve otonom disfonksiyonu bildirmiştir. Bununla birlikte, bu bulguların çoğu, ağırlıklı olarak erkeklerde yapılan çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Bir çalışmada, TSSB'de dinlenme ve strese yanıt olarak otonom disfonksiyonu ve inflamasyonda cinsiyet farklılıkları üzerine literatür incelenmiştir. Sadece kadınlarda az sayıda çalışma yapılmıştır. Mevcut veriler, sempatik sinir sistemi çıkışının artma eğiliminde olduğunu, parasempatik aktivite ve arteriyel barorefleks duyarlılığın TSSB'si olan kadınlarda daha köreldiğini göstermektedir. TSSB'deki inflamasyonda cinsiyet farklılıklarını araştıran az sayıda çalışma olmasına rağmen, kadınlardaki veriler TSSB ile inflamasyonda kronik artışlar olduğunu göstermektedir. Bu otonom düzensizlik ve inflamasyon, TSSB'si olan erkeklerde de tanımlanmıştır (Fonkoue ve ark. 2020).

Uyku

Otonom sinir sistemi, uyku sırasında birçok önemli fizyolojik fonksiyonun koordinasyonunda önemli bir rol oynar. Tedavi edilmemiş uyku bozukluğu olan birçok hasta, otonom bozukluğun semptomlarını tanımlayacaktır ve otonom bozukluğu olan hastaların çoğunda bir tür uyku bozukluğu vardır. Yapılan çalışmada bu bağlantıyı ve obstrüktif uyku apnesi, uykusuzluk, huzursuz bacak sendromu, periyodik uzuv hareket bozukluğu, narkolepsi ve hızlı göz hareketi uyku davranış bozukluğu dahil olmak üzere yaygın birincil uyku bozukluklarındaki otonom bozulma hakkındaki güncel literatür araştırılmıştır (Miglis 2016).

İnsanlar uyanıklıktan uykuya geçerken parasempatik tonus artar, solunum hızı yavaşlar ve solunum daha düzenli hale gelir. Lateral medulladaki Botzinger kompleksi, solunum hızındaki bu azalmanın yanı sıra, kalp hızının artan venöz dönüşü karşılamak için inspirasyon sırasında hızlandığı ve ardından ekspirasyon sırasında

yavaşladığı normal bir fizyolojik fenomen olan respiratuar sinüs aritmisinden sorumludur. Aynı respiratuar sinüs aritmisi, parasempatik kardiyovagal tonunun bir ölçümü olan derin nefes alma HRV ile otonomik laboratuvarında ölçülür. HRV'nin spektral analizine literatürde genellikle uyku sırasındaki sempatik ve parasempatik tonusun bir tahmini olarak atıfta bulunulur, sempatovagal denge olarak adlandırılır. Yüksek frekanslı RR sinyali (>0,15 Hz), vagal respiratuar sinüs aritmi nedeniyle artan parasempatik ton ile ilişkilidir. Tersine, düşük frekanslı RR sinyali (0,04–0,15 Hz) artmış sempatik tonla ilişkilendirilebilir (Miglis 2016).

Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), nörolojik tabanlı bir mental bozukluktur. Bu bozukluk tipik olarak kendini çocukluk çağına dikkatsizlik ve/veya aşırı hareketlilik (hiperaktivite), unutkanlık, tepkilerin kontrolsüzlüğü ya da ani ve dürtüsel tepkiler ve kolayca başka şeylere sapma olarak gösterir. Bir bireye DEHB tanısı konulması için belirtilerin 12 yaşından önce görülmesi, en az 6 ay boyunca var olması ve en az iki ortamda sorunlara yol açması gerekir (Faraone ve ark. 2015).

Çok sayıda çalışma DEHB tedavisinde uyarıcıların etkinliğini ve tolere edilebilirliğini desteklese de, son yıllarda kardiyovasküler güvenlikleri konusunda artan endişeler dile getirilmiştir. Uyarıcılarla ilaç tedavisi altında 24 saatlik EKG'deki HRV kayıtlarının zaman alanı analizinin DEHB'de tedavi kontrolü hakkında yeni bilgiler verip vermediğini araştırılmıştır. Pediatrik kardiyoloji polikliniğinde sevk edilen DEHB tanısı almış 23 çocuktan (19 erkek ve 4 kız) 11 çocuğa metilfenidat (MPH) içeren ilaç verilirken, 12 çocuğa başlangıçta ilaçsız olarak muayene edilmiştir. Kontrol grubu, Holter EKG veri tabanından herhangi bir kalp veya dolaşım hastalığı olmayan 19 çocuğu (10 erkek, 9 kız) oluşturmuştur. İlaç almamış DEHB çocuklarında önemli ölçüde azalmış HRV ve daha yüksek kalp hızları ile azalmış bir vagal tonus olduğunu göstermiştir. Otonom aktivasyonun bu parametreleri, MPH (metilfenidat) tedavisi ile iyileştirilmiştir. MPH'nin HRV üzerindeki olumsuz etkisine dair kanıt saptanmamıştır (Buchhorn 2012).

DEHB, hiperaktivite, dürtüsellik ve dikkatsizlik ile karakterize çocukluk çağına en sık teşhis edilen gelişimsel bozukluklardan biridir. DEHB, çocuğun gelişiminde bilişsel, yürütücü ve algılayıcı-motor işlevler, duygusal düzenleme ve sosyal uyumdaki eksikliklerle kendini gösterir. Mevcut bilgilere göre, DEHB, özellikle prefronto-striatal bölgelerde, yapısal anormalliklerle ilişkili noradrenerjik ve dopaminerjik nörotransmisyonunda genetik veya organik olarak tanımlanan eksikliklerle birlikte merkezi sinir sisteminin biyolojik bir işlev bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Bu bağlamda, zorlukların önemli bir kısmı dikkat, uyarılma ve yürütme işlevleri için önemli olan fronto-striato-talamo-kortikal devrelerin hatalı kontrolünden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, DEHB anormal otonomik düzenleme ile ilişkilidir (Sekaninova 2019).

Spesifik olarak, düşük kalp hızı değişkenliği ile endekslenen görece sempatik baskınlıkla ilişkili azalmış kardiyak bağlantılı parasempatik aktivite, prefrontal hipoaktivite için invazif olmayan bir belirteci temsil edebilir. Bununla birlikte, DEHB'de değişmiş otonomik düzenlemenin altında yatan mekanizmalar hala bilinmemektedir. Bu açıdan, merkezi otonomik düzenlemenin invazif olmayan yöntemlerle, yani pupillometri ve göz izleme ile değerlendirilmesi, DEHB'ye yol açan nörobiyolojik patomekanizmaların daha iyi anlaşılması için yeni bilgiler sağlayabilir. Pupillometri tarafından indekslenen gözbebeği ışık refleksi Pupillometri, basit, non-invazif bir gözbebeği çapı ölçümü yöntemi olarak sempatik ve parasempatik sinir sistemi arasındaki dinamik denge hakkında önemli bilgiler sağlar. Sempatik ve parasempatik dallardaki aktivite dengesi, genetik etkiler, yaş, akomodasyon durumu ve ışık koşulları gibi birçok faktöre bağlıdır ve bunların standardizasyonundan sonra gözbebeği çapı ölçümü, otonom sinir sistemi dallarının her ikisindeki defisitleri belirlemek için kullanılabilir (Bremner 2009). Bu nedenle, pupiller ışık refleksi, ruhsal bozukluklarda merkezi otonomik düzenleme/düzensizliği araştırmak için en uygun modeli sağlar (Mestanikova ve ark. 2017).

DEHB olan kişiler üzerinde yapılan çalışmaya göre otonom sinir sistemi, DEHB'den etkilenen dikkat, öz düzenleme, duygusal istikrar ve sosyal ilişkide hayati bir rol oynar. Dikkat, motor kontrol, duygusal düzenleme ve üst düzey otonomik kontrol için hayati önem taşıyan prefrontal korteks, DEHB'de hipofonksiyoneldir. Ayrıca katekolamin disregülasyonu mevcuttur. DEHB olan çocuklarda otonomik disfonksiyon olduğu varsayılmıştır. Genel HRV'de azalma ve sempatovagal dengesizlik incelenmiştir. Çalışmaya DEHB için eşlik eden herhangi bir psikiyatrik/nörolojik/tıbbi bozukluğu olmayan, her iki cinsiyetten de 7-12 yaşındaki uyuşturucu kullanmamış DEHB çocukları katılmıştır. 270 DEHB'li çocuk tarandı ve 10'u katılmıştır. Hem zaman hem de frekans alanlarının kısa süreli HRV'si, bir davranış şekillendirme tekniği olan Tell-Show-Do kullanıldıktan sonra elektrokardiyogramı kaydedilerek değerlendirilmiştir. DEHB olan çocuklarda otonomik disfonksiyon vardır. Sempatik baskınlık ile sempatovagal dengesizlik ile genel HRV'de azalma bulunmuştur (Rukmani ve ark. 2016).

Ayrıca DEHB solunumsal sinüs aritmisi (RSA) ile değerlendirilebilmektedir. RSA invazif olmayan, parasempatik

kardiyak etki indeksi olarak değerlendirilen, solunum döngüsü sırasında oluşan kalp hızındaki yüksek frekanslı ritmik değişkenlik olarak tanımlanır. Çevresel faktörlere tepki olarak oluşan değişiklik, RSA reaktivitesi olarak adlandırılır. RSA'nın bastırılması (RSA çekilmesi), zorlu görevler sırasında kendi kendini düzenleme sürecinin işareti olarak kabul edilir (Wang ve ark. 2013).

Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB)

YAB, hem otonom disfonksiyon, özellikle azalmış vagal aracılı kalp hızı değişkenliği (vmHRV) hem de nöroyapısal anormallikler ile ilişkilidir (Mennin ve ark. 2008). Beyin morfometrisindeki bölgesel farklılıklar, sağlıklı bireylerde vmHRV ile ilişkilidir. Çalışmada YAB'daki kortikal yapıdaki spesifik fokal anormalliklerin vmHRV'yi azalttığına dair hipotezi test edilmiştir. YAB'lı yetişkin kadın hastalara (n = 17) ve eşleştirilmiş kontrollere (n = 18), semptomların karakterize edilmesinden ve sürekli nabız oksimetresinden türetilen istirahat vmHRV miktarının belirlenmesinden sonra yapısal manyetik rezonans görüntüleme uygulanmıştır. Sadece kalp atış hızının vagal kontrolünde yer alan beyin bölgelerinde bir önsel analiz yapılmıştır. Kontrollerle karşılaştırıldığında, YAB'lı hastalar istirahatte azalmış vmHRV göstermiştir. Yalnızca kontrollerde, sol kaudal ön singulat korteksin kortikal kalınlığı, istirahat halindeki vmHRV ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu sonuçlar duygu düzenleme ve bilişte yer alan kortikal alanlardaki yapısal anormallikler için YAB'daki kanıtları genişletmektedir. Ek olarak bu bulgular YAB'ın psikofizyolojik ifadesinde ön singulat korteksin anormal bütünlüğüne işaret edebilir ve bu bölgenin girişimsel olarak hedeflenmesinin YAD'deki otonomik işlevi normalleştirebileceğini düşündürür (Carnevali ve ark. 2019).

Tablo 1. Psikiyatrik bozukluklarda sempatik-parasempatik aktivite

Bozukluk	Sempatik Sistem	Parasempatik Sistem
Panik Bozukluk		İnaktif
Depresyon (Düşük)	Aktif	
Depresyon(Yüksek)		Aktif
Bipolar Bozukluk	Aktif	
Otizm	Aktif	
Şizofreni	Aktif	İnaktif
Travma Sonrası Stres Bozukluğu	Aktif	İnaktif
Uyku	İnaktif	Aktif
Dikkat eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu	Aktif	İnaktif/Aktif
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	Aktif	
Madde Bağımlılığı	Aktif	

Madde Bağımlılığı

Alkol bağımlılığından muzdarip hastalarda azalmış kardiyovasküler sağlık durumu bulunmuştur. Düşük kardiyosolunum uygunluğu, kardiyovasküler hastalığın bağımsız bir göstergesidir (Wei ve ark. 1999). Akut alkol yoksunluğundan 10 gün sonra 22 alkol bağımlısı hastada fiziksel uygunluk ve sonuçları eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırılmıştır. Otonomik disfonksiyon ve fiziksel uygunluk ilişkisini analiz etmek için 6 dakikalık yürüme testi (6 MWT) kullanılmıştır. Ventilasyon indeksleri ve gaz değişimleri portatif spiroergometrik sistem kullanılarak değerlendirilirken, kalp atış hızı kayıtları elde edilmiştir. Yürüme mesafesini, kalp atış hızı değişkenliği indekslerini ve kalp atış hızı ve solunumun verimlilik parametreleri hesaplanmıştır. Sigara içmedeki farklılıkları hesaba katmak için tüm katılımcılarda ekshale edilen karbon monoksit seviyeleri ölçülmüştür. Hastalar, 6 MWT sırasında sağlıklı deneklere kıyasla önemli ölçüde daha kısa bir mesafe yürümüşlerdir. Kontrollere göre hastalarda test öncesi ve sonrasında kalp hızı değişkenliğinde anlamlı azalma gözlenirken, egzersiz sırasında böyle bir fark gözlemlenmemiştir. Verimlilik parametreleri, elde edilen parametreler mesafeye göre normalleştirildiğinde fizyolojik düzenlemede önemli ölçüde azalmış etkinlik göstermiştir. 6 MWT alkol bağımlısı hastalarda fiziksel uygunluğu ölçmek için kolaylıkla uygulanabilen bir araçtır. Çalışmada gözlemlendiği gibi azalan fiziksel uygunluk, kısmen otonomik disfonksiyondan kaynaklanabilir ve bu da egzersiz sırasında fizyolojik süreçlerin daha az verimli düzenlenmesine yol açar (Herbsleb ve ark. 2013).

Otizm

ANS, kalbin, mesanenin ve diğer bazı vücut fonksiyonlarının işleyişinden sorumludur. Bu nedenle, ANS anormal şekilde çalıştığında, bireyler baş dönmesi, anormal terleme ve sindirim güçlükleri gibi fiziksel semptomlar yaşayabilir. Şu anda, otistik yetişkinlerin ANS disfonksiyonu yaşayıp yaşamadığı belli değildir. Bu nedenle çalışmada, otistik yetişkinlerin daha fazla ANS ile ilişkili fiziksel semptom bildirip bildirmediğini ve bunun

otizmle mi yoksa anksiyete, depresyon veya stresle mi ilişkili olabileceği araştırılmıştır. Bulgular, otizmde bulunan ANS disfonksiyonunun, birlikte ortaya çıkan stres ve kaygıdan kaynaklandığını göstermektedir. Stres ve kaygıyı tedavi etmenin, otistik yetişkinlerde ANS ile ilişkili sağlık sorunlarını iyileştirmenin etkili bir yolu olabileceğini önerdiler (Taylor ve ark. 2021).

Sonuç

Psikiyatrik bozukluklarda otonom disfonksiyon yaygın olarak görülmektedir. Günümüze kadar yapılan çalışmalar otonom disfonksiyonun psikiyatrik hastalıkların nedeninde mi yer alır yoksa hastalık nedeniyle mi otonom disfonksiyon gelişir sorusunu ortaya çıkarmıştır. Psikiyatrik hastalıklarda otonom disfonksiyon başlangıcında değil sürecinde yer alır. Otonom disfonksiyon progresyonu hızlandırmaktadır ve semptomların agrevasyonuna neden olabilir. Bu yüzden otonom fonksiyonlar kontrol edilmelidir. Böylece hastalık semptomları bu sayede azalabilir. Otonom disfonksiyonun neden olduğu morbidite ve mortalite azaltılabilir. Literatürde psikiyatrik bozukluklarda otonom disfonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler oldukça azdır bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Yapılan değerlendirme yöntemleri arttıkça daha doğru kanıtlara ulaşılabilecektir. Psikiyatrik hastalarda kalp atışı hızı değişkenliği takip edilmelidir. Azalan kalp atış hızı değişkenliği duygusal düzensizliği, azalan psikolojik esnekliği ve kusurlu sosyal katılımı karakterize ettiği için psikiyatrik hastalıklarda görülen bu durumları minimize etmek adına kalp atış hızı değişkenliği kontrol altına alınmalıdır. Psikiyatrik hastalığı olan kişilerde otonom disfonksiyonun neden olabileceği durumlar göz ardı edilmemelidir.

Kaynaklar

- Alvares GA, Quintana DS, Hickie IB, Guastella AJ (2016) Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*, 41:89–104.
- Anderson EA, Sinkey C, Lawton W (1989) Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension*, 14:177-260.
- APA (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed (DSM-5). Washington DC, American Psychiatric Association
- Bailey R, Dana D, Bailey E, Davis F (2020) The application of the polyvagal theory to high conflict co-parenting cases. *Fam Court Rev*, 58:525-543.
- Beauchaine TP, Gatzke-Kopp L, Mead HK (2007) Polyvagal theory and developmental psychopathology: emotion dysregulation and conduct problems from preschool to adolescence. *Biol Psychol*, 74:174–258.
- Berger S, Boettger MK, Tancer M, Guinjoan SM, Yeragani VK, Bär KJ (2010) Reduced cardiorespiratory coupling indicates suppression of vagal activity in healthy relatives of patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34:406–411.
- Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S (2016) Vagal tone: effects on sensitivity, motility, and inflammation. *Neurogastroenterol Motil*, 28:455–462.
- Brewin CR (2001) A cognitive neuroscience account of posttraumatic stress disorder and its treatment. *Behav Res Ther*, 39:373-393.
- Buchhorn R, Conzelmann A, Willaschek C, Störk D, Taurines R, Renner TJ (2012) Heart rate variability and methylphenidate in children with ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord*, 4:85–91.
- Carnevali L, Mancini M, Koenig J, Makovac E, Watson DR., Meeten F et al. (2019) Cortical morphometric predictors of autonomic dysfunction in generalized anxiety disorder. *Auton Neurosci*, 217:41–48.
- De Zwart, PL, Jeronimus BF, de Jonge P (2019) Empirical evidence for definitions of episode, remission, recovery, relapse and recurrence in depression: a systematic review. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 28:544–562.
- Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA et al. (2015) Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*, 1:15020.
- Fonkoue IT, Michopoulos V, Park J (2020) Sex differences in post-traumatic stress disorder risk: autonomic control and inflammation. *Clin Auton Res*, 30:409-421.
- Goldner EM, Hsu L, Waraich P, Somers JM (2002) Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*, 47:833–876.
- Guyton AC, Hall JE, Tuan DXA, Coquery S (2003) *Précis de Physiologie Médicale*. Paris, Piccin.
- Gündüz N, Akpınar Aslan E, Eren F, Sodan Turan H, Öztürk M, Tural Ü (2019) Analysis of 24-hour heart rate variability among panic disorder patients without previous drug treatment and comorbid disorders. *Turk Psikiyatri Derg*, 30:236–244.
- Herbsleb M, Schulz S, Ostermann S, Donath L, Eisenträger D, Puta CW et al. (2013) The relation of autonomic function to physical fitness in patients suffering from alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend*, 132:505–512.
- Hong S, Park DH, Ryu SH, Ha JH, Jeon, HJ (2022) Association between heart rate variability indices and depressed mood in patients with panic disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 20:737–746.

- La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R (2003) Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation*, 107:565-635
- Lee JS, Kim B, Hong Y, Joo YH (2012) Heart rate variability in the subsyndromal depressive phase of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 66:361-366.
- Licht CMM, de Geus EJC, van Dyck R, Penninx BW. (2009) Association between anxiety disorders and heart rate variability in The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychosom Med*, 71:508-518.
- Lin HP, Lin HY, Lin WL, Huang AC (2011) Effects of stress, depression, and their interaction on heart rate, skin conductance, finger temperature, and respiratory rate: sympathetic-parasympathetic hypothesis of stress and depression. *J Clin Psychol*, 67:1080-1091.
- Kemp AH, Quintana DS, Gray MA (2010) Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 67:1067-1141.
- Koenen KC, Ratanatharathorn A, Ng L (2017) Posttraumatic stress disorder in the world mental health surveys. *Psychol Med*, 47:2260-2274.
- Quintana DS, McGregor IS, Guastella AJ (2013) A meta-analysis on the impact of alcohol dependence on short-term resting-state heart rate variability: implications for cardiovascular risk. *Alcohol Clin Exp Res*, 37:23-32.
- Mennin DS, Heimberg RG, Fresco DM, Ritter MR (2008) Is generalized anxiety disorder an anxiety or mood disorder? Considering multiple factors as we ponder the fate of GAD. *Depress Anxiety*, 25:289-299.
- Miglis MG (2016) Autonomic dysfunction in primary sleep disorders. *Sleep Med*, 19:40-49.
- Mulkey SB, du Plessis AJ (2019) Autonomic nervous system development and its impact on neuropsychiatric outcome. *Pediatr Res*, 85:120-126.
- Montagna A, Nosarti C. (2016) Socio-emotional development following very preterm birth: pathways to psychopathology. *Front Psychol*, 7:80.
- Montaquila JM, Trachik BJ, Bedwell JS (2015) Heart rate variability and vagal tone in schizophrenia: A review. *J Psychiatr Res*, 69:57-66.
- Porges SW, Furman SA. (2011) The early development of the autonomic nervous system provides a neural platform for social behavior: A polyvagal perspective. *Infant Child Dev*, 20:106-124
- Rukmani MR, Seshadri SP, Thennarasu K, Raju TR, Sathyaprabha TN (2016) Heart rate variability in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A pilot study. *Ann Neurosci*, 23:81-88.
- Robson D, Gray R (2007) Serious mental illness and physical health problems: a discussion paper. *Int J Nurs Stud*, 44:457-466.
- Schneider M, Schwerdtfeger A (2020) Autonomic dysfunction in posttraumatic stress disorder indexed by heart rate variability: a meta-analysis. *Psychol Med*, 50:1937-1948.
- Sekaninova N, Mestanik M, Mestanikova A, Hamrakova A, Tonhajzerova I. (2019). Novel approach to evaluate central autonomic regulation in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Physiol Res*, 68:531-545.
- Sgoifo A, Carnevali L, Alfonso M deL, Amore M (2015) Autonomic dysfunction and heart rate variability in depression. *Stress*, 18:343-352.
- Stogios N, Gdanski A, Gerretsen P, Chintoh AF, Graff-Guerrero A, Rajji TK et al. (2021) Autonomic nervous system dysfunction in schizophrenia: impact on cognitive and metabolic health. *NPJ Schizophr*, 7:22.
- Taylor EC, Livingston LA, Callan MJ, Ashwin C, Shah P (2021) Autonomic dysfunction in autism: The roles of anxiety, depression, and stress. *Autism*, 25:744-752.
- Thayer JF, Brosschot JF (2005) Psychosomatics and psychopathology: looking up and down from the brain. *Psychoneuroendocrinology*, 30:1050-1058
- Vahia VN (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5: A quick glance. *Indian J Psychiatry*, 55:220-223.
- Wang T-S, Huang W-L, Kuo TB, Lee G-S, Yang CC (2013) Inattentive and hyperactive preschool-age boys have lower sympathetic and higher parasympathetic activity. *J Physiol Sci*, 63:87-94.
- Waxenbaum JA, Reddy V, Varacallo M (2023) Anatomy, Autonomic Nervous System. In: StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.
- Wei M, Kampert JB, Barlow CE, Nichaman MZ, Gibbons LW, Paffenbarger RS et al. (1999) Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *JAMA*, 282:1547-1553.

Yazarların Katkıları: Çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağlandığı ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olduğu tüm yazar(lar) tarafından beyan edilmiştir.

Danışman Değerlendirmesi: Dış bağımsız

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma için finansal destek alındığı beyan edilmemiştir.

Authors Contributions: The author(s) have declared that they have made a significant scientific contribution to the study and have assisted in the preparation or revision of the manuscript

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared.

Financial Disclosure: No financial support was declared for this study.